

# Novinky v adjuvantní terapii neseminomů stadia I

## News in Adjuvant Therapy of Non-seminomatous Germ Cell Testicular Tumors of Stage I

Pokrivčák T., Lakomý R., Vyzula R.

Klinika komplexní onkologické péče, Masarykův onkologický ústav, Brno

### Souhrn

Testikulární germinální nádory díky vysoké citlivosti k onkologické terapii a propracovanému systému multidisciplinární spolupráce představují nejlépe léčitelné solidní nádory dospělého věku. I přes postupný nárůst incidence v posledních letech zůstává mortalita nízká. Standardní postup po orchiekтомii u neseminomů I. stadia je nejednotný vzhledem k nedostatečnému množství randomizovaných studií posuzujících jednotlivé možnosti terapie. Pravděpodobnost relapsu v největší míře závisí na přítomnosti rizikových faktorů, z nichž největší roli hraje lymphangiointvaze. Po primárně provedené orchiekтомii může být využita možnost pečlivého sledování, adjuvantní chemoterapie na bázi cisplatiny nebo retroperitoneální lymfadenektomie. Všechny varianty terapie nabízejí podíl celkového vyléčení kolem 99 %. Jak využití adjuvantní chemoterapie, tak i retroperitoneální lymfadenektomie je spojeno s řadou akutních i pozdních nezádoucích účinků. Snaha o minimalizaci nezádoucích účinků se zachováním co nejnižšího počtu relapsů vedla k potřebě srovnání počtu cyklů chemoterapie a chemoterapie vs. retroperitoneální lymfadenektomie. Cílem naší přehledové práce je shrnutí výsledků jednotlivých léčebných modalit u I. stadia germinálních nádorů varlat s ohledem na jejich účinnost a toxicitu.

### Klíčová slova

neseminomové germinální testikulární nádory – adjuvantní chemoterapie – retroperitoneální lymfadenektomie – pečlivé sledování

### Summary

Thanks to a multidisciplinary approach, testicular germinative tumors are now assigned to a group of highly curable oncologic diseases with favorable prognoses. Despite the gradual increase in the incidence of this type of cancer in recent years, mortality remains low. Yet, guidelines for postoperative treatment of stage I non-seminomatous germ cell testicular tumors remain inconsistent due to the low number of randomized studies. The probability of relapse is strongly associated with the occurrence of lymphangiogenesis. The period after primarily orchectomy can be utilized for close monitoring, cisplatin-based adjuvant chemotherapy, or retroperitoneal lymphadenectomy. All variants of therapy offer a cure rate of about 99%. The use of adjuvant chemotherapy, as well as retroperitoneal lymph node dissection, is associated with acute and late adverse effects. The effort to minimize side effects with preserving the lowest number of relapses resulted in the need for comparing the number of chemotherapy cycles and chemotherapy vs. retroperitoneal lymphadenectomy. The aim of this review is to evaluate the different treatment modalities for stage I testicular germ cell tumors with respect to their efficacy and toxicity.

### Key words

non-seminomatous germ cell tumors – adjuvant chemotherapy – retroperitoneal lymph node dissection – surveillance

Tato práce byla podpořena MZ ČR – RVO (MOÚ, 00209805).

This work was supported by MH CZ – RVO (MMCI, 00209805).

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 recommendation for biomedical papers.



MUDr. Tomáš Pokrivčák

Klinika komplexní onkologické péče  
Masarykův onkologický ústav

Žlutý kopec 7

656 53 Brno

e-mail: tomas.pokrivcak@mou.cz

Obdrženo/Submitted: 8. 6. 2015

Přijato/Accepted: 17. 1. 2016

<http://dx.doi.org/10.14735/amko2016107>

## Úvod

Testikulární germinální nádory (TGN) představují nejčastější malignitu u mužů ve věku 15–40 let. Incidence v ČR v posledních desetiletích postupně narůstá. V roce 2012 představovala 8,89/100 000 obyvatel [1]. I přes nárůst incidence zůstává mortalita nízká (0,91/100 000 obyvatel pro rok 2012) [1]. Histologicky jsou TGN zastoupené v 55 % seminomy a v 45 % neseminomy. V rámci neseminomových germinálních tumorů varlat (non-seminomatous germ cell testicular tumours – NSGCTT) obsahuje 60 % nádorů více než jednu histologickou variantu testikulárního tumoru. Onkologický postup se poté určuje dle přítomnosti nejmalignější komponenty smíšeného nádoru. Přibližně 50–60 % NSGCTT je tvořeno stadiem I. V případě stadia IA jde o nádory omezené na varle a nadvarle bez vaskulární nebo lymfatické invaze s maximálním postižením tunica albuginea. U stadia IB může nádor svým šířením postihovat až skrotum. V obou případech (IA, IB) nejsou postiženy lymfatické uzliny, není prokázaná přítomnost metastáz a hladiny tumorových markerů (TM – hCG, AFP, LDH) jsou v normě. Při provedení primární retroperitoneální lymfadenektomie (retroperitoneal lymph node dissection – RPLND) však bývá až u 30 % pacientů prokázaná subklinická diseminace v podobě pozitivních lymfatických uzlin. Riziko vzdálené diseminace v největší míře souvisí s přítomností lymfangioinvaze (LVI), která je přítomná cca u 1/3 pacientů [2]. Při přítomnosti LVI u tumoru je riziko relapsu kolem 50 %, při nepřítomnosti LVI

klesá na 15–20 % [3]. Dalším významným faktorem ovlivňujícím pravděpodobnost relapsu je procentuální zastoupení embryonální složky. Představuje-li embryonální karcinom více než 50 %, je relaps rate 40,9 vs. 20,8 % u pacientů, kde je zastoupen méně než v 50 % [4]. Recidiva tumoru bývá nejčastěji lokalizovaná v retroperitoneu do dvou let od orchiekтомie [5].

Po orchiekтомii u stadia IA (pT1 N0 M0, S0) a IB (pT2–4 N0 M0, S0) může být využita možnost pečlivého sledování a léčba zahrnující chemoterapii a RPLND. Standardní postup po orchiekтомii u neseminomů I. stadia NSGCTT je nejednotný a závisí na přítomnosti rizikových faktorů [6]. V rámci tohoto přehledového článku je cílem přiblížit některé studie, které vedly ke změně v doporučených postupech.

Jak využití chemoterapie, tak i RPLND je spojeno s řadou akutních i pozdních nežádoucích účinků. Hlavní pooperační komplikací po RPLND je retrográdní ejakulace, která může vyústit až v neplodnost. Při použití nervy šetřící techniky je přirozená (antegrádní) ejakulace zahovaná u cca 90 % pacientů [7]. Výskyt pozdních nežádoucích účinků po chemoterapii je dobře popsán v rámci kurativní terapie při aplikaci tří nebo více BEP (bleomycin, etoposid, cisplatin). Může být přítomné zvýšené riziko leukemie, kdy na 20 vyléčených pacientů připadá jeden pacient se sekundární leukemíí [8]. Dále po absolvování chemoterapie dochází až u 40 % pacientů ke vzniku přetravávající neurotoxicity [9]. U poměrně velké skupiny pacientů

(25 %) se objeví irreverzibilní poškození ledvin [10]. Aplikace bleomycinu způsobuje u 7 % pacientů plicní komplikace, které mohou být u 1 % fatální [11]. Riziko rozvoje je vyšší u kuřáků a pacientů s renální dysfunkcí [12]. Přibližně 3 % pacientů mají zvýšené riziko vzniku ischemie myokardu v mladším věku [13]. Poškození fertility je u většiny pacientů reverzibilní, v některých případech může ale azoospermie přetrávat až dva roky po skončené chemoterapii [14]. Výskyt pozdních nežádoucích účinků po jedné nebo dvou sériích BEP nelze definitivně hodnotit vzhledem k nízkému počtu pacientů v proběhlých studiích a krátké době observace. Nicméně funkce plic, fertilita a většina laboratorních parametrů se jeví nezměněná [15–17].

## Srovnání RPLND a chemoterapie

RPLND představuje současně diagnostickou a terapeutickou metodu využívanou hlavně v USA, již méně v Evropě, kde v nejnovějším doporučení Evropské urologické společnosti ne spadá mezi doporučované varianty terapie. V rozsahově největší práci Alberse et al [18] v rámci studie III. fáze AUO Trial AH 01/94 bylo randomizováno mezi rokem 1996 a 2005 celkem 382 pacientů do ramena A a B. V ramenu A byla aplikována jedna série adjuvantní chemoterapie BEP ( $n = 191$ ), v ramenu B absolvovali pacienti RPLND ( $n = 191$ ). Medián follow-up v únoru 2007 byl 56 měsíců s minimální dobou sledování 15 měsíců. Průměrný věk pacientů po chemoterapii byl 31,2 roku (16–66 let), po RPLND 31,7 roku

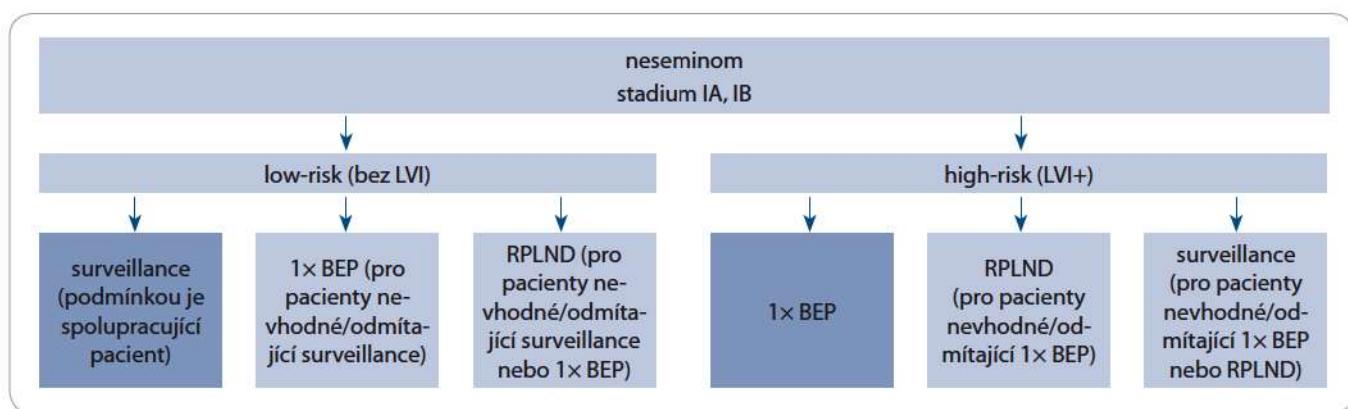


Schéma 1. Doporučení adjuvantní terapie neseminomů stadia IA, IB.

LVI – lymfangioinvaze, surveillance – pečlivé sledování, BEP – bleomycin, etoposid, cisplatin, RPLND – retroperitoneální lymfadenektomie

(17–57 let). Dále bylo rovnoměrné také rozdělení podle přítomnosti LVI – 41,8 % v ramenu A a 42,1 % v ramenu B. Medián zahájení adjuvantní chemoterapie po orchiekтомii byl 26 dní (7–113 dní), resp. 28 dní (7–131 dní) mezi orchiekтомií a RPLND. Celkově byly diagnostikovány dvě recidivy po chemoterapii a 15 po RPLND. Rozdíl v dvouletém přežití bez relapsu mezi chemoterapií a RPLND byl 7,59 % (95% CI 3,13–12,05 %), čímž byla prokázána superiorita chemoterapie oproti chirurgii.

### **Analýza registru SWENOTECA**

Švédsko-norský registr SWENOTECA (Swedish and Norwegian Testicular Cancer Group) byl založen v roce 1981 a zahrnuje všechna onkologická centra věnující se terapii testikulárních nádorů. Analýza adjuvantní terapie NSGCTT se datuje od roku 1995, kdy v letech 1995–1997 bylo analyzováno 232 pacientů I. stadia. Pacienti bez LVI měli možnost pečlivého sledování nebo aplikace jedné série chemoterapie CVB (cisplatina, vinblastin, bleomycin). Byla-li diagnostikována přítomnost LVI, následovala aplikace dvou sérií chemoterapie CVB. Údaje byly shromážděny prospektivně s pomalým přírůstkem pro výraznou gastrointestinální toxicitu (grade 3–4 u 27 % pacientů). V mediánu follow-up 10,2 roku byla míra recidivy vyšší, než se očekávalo – 14,7 % (po 1krát CVB), – a proto byla studie ukončena předčasně. V roce 1997 byla provedena revize protokolu, kdy low-risk pacientům (bez LVI) byla nabídnutá surveillance nebo jedna série chemoterapie, zatímco u high-risk pacientů (LVI+) proběhla léčba jednou nebo dvěma sériemi chemoterapie BEP [5]. Po ročním zhodnocení byl relaps u pacientů s 1krát BEP nízký, na základě čehož byli také high-risk pacienti léčeni 1krát BEP. V případě recidivy v retroperitoneu při negativních hodnotách TM byla provedena RPLND. V letech 1998–2005 s mediánem follow-up 4,7 roku bylo léčeno 1krát BEP 313 pacientů (157 LVI+, 155 LVI– a 1 LVI neznámý). Relaps rate byl 3,2 % u high-risk a 1,3 % u low-risk pacientů. V rámci rozšířených dat v letech 1998–2010 bylo do analýzy zahrnuto celkem 517 pacientů (258 LVI+,

255 LVI– a 4 s neznámým LVI). Median follow-up byl 7,9 roku. Analýzou dat byly potvrzeny předchozí výsledky nízkého relaps rate a excellentního celkového přežití. Na progresi nádoru umřel pouze jeden pacient a nebylo pozorované úmrtí ve spojitosti s onkologickou terapií. Jedna séria adjuvantní chemoterapie BEP redukovala riziko relapsu onemocnění o 90–95 % u všech pacientů. Vzhledem k tomu, že poslední relaps se objevil 3,3 roku po absolvování adjuvantní terapie, lze bezpečně redukovat intenzitu sledování po pěti letech. Na základě těchto dat doporučuje SWENOTECA jednu sérii adjuvantní chemoterapie BEP u high-risk pacientů. Podobně u low-risk pacientů je doporučena možnost pečlivého sledování nebo jedné série chemoterapie BEP.

### **Diskuze**

Optimální postup u stadia I NSGCTT je kontroverzní a bývá tématem řady diskuzí vzhledem k nedostatku randomizovaných studií posuzujících jednotlivé možnosti terapie. Po orchiekтомii může být využita možnost pečlivého sledování, chemoterapie na bázi cisplatiny (BEP) a RPLND. Všechny varianty terapie nabízejí podíl celkového vyléčení kolem 99 % [19]. Aktuální guidelines Evropské urologické společnosti z roku 2015 doporučují u low-risk (LVI–) pacientů pečlivé sledování, u high-risk pacientů adjuvantní chemoterapii jedné sérií BEP [20]. V nejnovějších doporučeních National Comprehensive Cancer Network není stratifikace podle přítomnosti LVI zohledněna vůbec. Pouze podle velikosti nádoru u stadia IA je preferovanou možností terapie přísné sledování, u stadia IB je možnost výběru mezi RPLND a adjuvantní chemoterapií 1–2 sériemi BEP. Aktuální doporučení ČOS ČLS JEP definuje jako rizikové faktory přítomnost vaskulární invaze, embryonálního karzinomu a pT3–4. U pacientů bez rizikových faktorů (zejména pT1, absence vaskulární invaze) je primárně doporučené pečlivé sledování. Při přítomnosti rizikových faktorů je před RPLND (kromě teratomů varlete) upřednostňována adjuvantní chemoterapie – jeden nebo dva cykly BEP [21]. Tento poměrně výrazný nesoulad v doporučeních je dán snahou o minimalizaci výskytu pozdních nezá-

doucích účinků při zachování vysoké kurability s nízkým relaps rate. Řadou studií byla potvrzena přímá souvislost mezi celkovou dávkou aplikované chemoterapie a zvýšeným výskytem pozdních nežádoucích účinků [22–24]. Bývá přítomné zvýšené riziko kardiovaskulárních příhod [25], snížené funkce ledvin [26], hyponadizmu [27], chronické únavy [28] a sekundárních nádorů [22,29]. Ve většině studií byl nicméně výskyt nežádoucích účinků spojený s kurativní terapií – s aplikací třech nebo více sérií chemoterapie BEP.

Některé skupiny – Nichols et al [30] – doporučují pečlivé sledování u všech pacientů stadia I NSGCTT bez ohledu na přítomnost LVI. U high-risk pacientů (LVI+) je však riziko relapsu kolem 50 %, u low-risk pacientů (LVI–) klesá na 15–20 % [4]. Původní data Cullena et al z roku 1996 [31] bez stratifikace pacientů podle rizikových faktorů ukazují po aplikaci dvou sérií adjuvantní chemoterapie BEP riziko relapsu 2,7 %. Z analýzy dat SWENOTECA vede jedna séria chemoterapie BEP u high-risk pacientů k redukcii rizika relapsu na 3,2 %. Jako nevýhoda této studie se zda být absence randomizace, nicméně prospektivní a plošné provedení by mělo zajistit vysoký stupeň validity. Účinnost jedné série chemoterapie BEP ze SWENOTECY je podpořena výsledky randomizované studie Alberse et al, v rámci které byla prokázána superiorita vůči RPLND (schéma 1). Složitější je otázka jednoznačného doporučení u low-risk pacientů. Vstupní 15 % riziko relapsu lze aplikací jedné sérije chemoterapie BEP dle analýzy SWENOTECY zredukovat na 1,6 %. Autoři studie udávají možnost pečlivého sledování a aplikace jedné BEP jako ekvivalentní varianty adjuvantní terapie. Důležitou roli hraje poté pohovor s pacientem a vysvětlení míry benefitu a rizik jednotlivých variant terapie. Doporučení stran sledování po absolvování terapie vychází z 10letého intervalu sledování všech pacientů, kdy poslední relaps byl nalezen 3,3 roku po orchiekтомii. Ačkoli nelze vyloučit přítomnost pozdního relapsu, je pravděpodobnost jeho výskytu vzácná. Jako dostačující interval follow-up se tedy jeví období pěti let.

## Závěr

Přístup k adjuvantní léčbě NSGCTT I. stadia se zásadně mění. Data z randomizovaných studií a registrů ukazují, že u vybraných pacientů s NSGCTT bez rizikových faktorů je surveillance relativně bezpečnou alternativou. Naším cílem je nejen snížit riziko relapsu onemocnění, ale také chránit mladé pacienty před zbytečnou aplikací chemoterapie.

## Literatura

1. Dusek L, Muzik J, Maluskova D et al. Cancer incidence and mortality in the Czech Republic. *Klin Onkol* 2014; 27(6): 406–423. doi: 10.14735/amko2014406.
2. Pont J, Albrecht W, Postner G et al. Adjuvant chemotherapy for high-risk clinical stage I nonseminomatous testicular germ cell cancer: long-term results of a prospective trial. *J Clin Oncol* 1996; 14(2): 441–448.
3. Kollmannsberger C, Moore C, Chi KN et al. Non-risk-adapted surveillance for patients with stage I nonseminomatous testicular germ-cell tumors: diminishing treatment-related morbidity while maintaining efficacy. *Ann Oncol* 2010; 21(6): 1296–1301. doi: 10.1093/annonc/mdp473.
4. Divrik RT, Akdoğan B, Ozen H et al. Outcomes of surveillance protocol of clinical stage I nonseminomatous germ cell tumors – is shift to risk adapted policy justified? *J Urol* 2006; 176(4): 1424–1430.
5. Tandstad T, Ståhl O, Häkansson U et al. One course of adjuvant BEP in clinical stage I nonseminoma mature and expanded results from the SWENOTECA group. *Ann Oncol* 2014; 25(11): 2167–2172. doi: 10.1093/annonc/mdu375.
6. Oldenburg J, Aparicio J, Beyer J et al. Personalizing, not patronizing: the case for patient autonomy by unbiased presentation of management options in stage I testicular cancer. *Ann Oncol* 2015; 26(5): 833–838. doi: 10.1093/annonc/mdu514.
7. Herr HW, Sheinfeld J, Puc HS et al. Surgery for a post-chemotherapy residual mass in seminoma. *J Urol* 1997; 157(3): 860–862.
8. Kollmannsberger C, Beyer J, Droz JP et al. Secondary leukemia following high cumulative doses of etoposide in patients treated for advanced germ cell tumors. *J Clin Oncol* 1998; 16(10): 3386–3391.
9. Krarup-Hansen A, Helweg-Larsen S, Schmalbruch H et al. Neuronal involvement in cisplatin neuropathy: prospective clinical and neurophysiological studies. *Brain* 2007; 130(4): 1076–1088.
10. Chaudhary UB, Haldas JR. Long-term complications of chemotherapy for germ cell tumours. *Drugs* 2003; 63(15): 1565–1577.
11. Donat SM, Levy DA. Bleomycin associated pulmonary toxicity: is perioperative oxygen restriction necessary? *J Urol* 1998; 160(4): 1347–1352.
12. Sleijfer S. Bleomycin-induced pneumonitis. *Chest* 2001; 120(2): 617–624.
13. Meiniardi MT, Gietema JA, van der Graaf WT et al. Cardiovascular morbidity in long-term survivors of metastatic testicular cancer. *J Clin Oncol* 2000; 18(8): 1725–1732.
14. Petersen PM, Hansen SW, Giwercman A et al. Dose-dependent impairment of testicular function in patients treated with cisplatin-based chemotherapy for germ cell cancer. *Ann Oncol* 1994; 5(4): 355–358.
15. De Santis M, Bachner M, Scholz M et al. Late toxicity of two cycles PEB (cisplatin, etoposide, bleomycin) in the management of clinical stage I nonseminomatous germ cell tumors (NSGCT) of the testis: 20-year experience of the Vienna Testicular Tumor Study Group (VTTSG). In: Meeting Proceedings Genitourinary Cancers Symposium 2009: abstr. 234.
16. Westermann DH, Schefer H, Thalmann GN et al. Long-term follow-up results of 1 cycle of adjuvant bleomycin, etoposide and cisplatin chemotherapy for high risk clinical stage I nonseminomatous germ cell tumors of the testis. *J Urol* 2008; 179(1): 163–166.
17. Brydøy M, Fosså SD, Klepp O et al. Paternity and testicular function among testicular cancer survivors treated with two to four cycles of cisplatin-based chemotherapy. *Eur Urol* 2010; 58(1): 134–141. doi: 10.1016/j.euro.2010.03.041.
18. Albers P, Siener R, Krege S et al. Randomized phase III trial comparing retroperitoneal lymph node dissection with one course of bleomycin and etoposide plus cisplatin chemotherapy in the adjuvant treatment of clinical stage I nonseminomatous testicular germ cell tumors: AUO trial AH 01/94 by the German Testicular Cancer Study Group. *J Clin Oncol* 2008; 26(18): 2966–2972.
19. Albers P, Siener R, Kriesch S et al. Risk factors for relapse in clinical stage I nonseminomatous testicular germ cell tumors: results of the German Testicular Cancer Study Group Trial. *J Clin Oncol* 2003; 21(8): 1505–1512.
20. Uroweb.org [homepage on the Internet]. Oncology guidelines. Guidelines on testicular cancer. European Association od Urology, 2015, [cited 2015 June 12]. Available from: <https://uroweb.org/individual-guidelines/oncology-guidelines/>.
21. Zhubný novotvar varlete (C62). In: Modrá kniha České onkologické společnosti [online]. Platnost od 1. 3. 2015. 20. vyd. Brno: Masarykův onkologický ústav 2015: 126–130. [citováno 12. června 2015]. Dostupné z: <http://www.linkos.cz/informace-pro-praxi/modra-kniha/>.
22. Travis LB, Fosså SD, Schonfeld SJ et al. Second cancers among 40,576 testicular cancer patients: focus on long-term survivors. *J Natl Cancer Inst* 2005; 97(18): 1354–1365.
23. van den Belt-Dusebout AW, de Wit R, Gietema JA et al. Treatment-specific risks of second malignancies and cardiovascular disease in 5-year survivors of testicular cancer. *J Clin Oncol* 2007; 25(28): 4370–4378.
24. Haugnes HS, Bosl GJ, Boer H et al. Long-term and late effects of germ cell testicular cancer treatment and implications for follow-up. *J Clin Oncol* 2012; 30(30): 3752–3763. doi: 10.1200/JCO.2012.43.4431.
25. Huddart RA, Norman A, Shahidi M et al. Cardiovascular disease as a long-term complication of treatment for testicular cancer. *J Clin Oncol* 2003; 21(8): 1513–1523.
26. Nuver J, Smit AJ, Wolffenbuttel BH et al. The metabolic syndrome and disturbances in hormone levels in long-term survivors of disseminated testicular cancer. *J Clin Oncol* 2005; 23(16): 3718–3725.
27. Nord C, Bjørø T, Ellingsen D et al. Gonadal hormones in long-term survivors 10 years after treatment for unilateral testicular cancer. *Eur Urol* 2003; 44(3): 322–328.
28. Orre JJ, Murison R, Dahl AA et al. Levels of circulating interleukin-1 receptor antagonist and C-reactive protein in long-term survivors of testicular cancer with chronic cancer-related fatigue. *Brain Behav Immun* 2009; 23(6): 868–874. doi: 10.1016/j.bbi.2009.04.003.
29. Richiardi L, Bellocchio R, Adamo HO et al. Testicular cancer incidence in eight northern European countries: secular and recent trends. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2004; 13(12): 2157–2166.
30. Nichols CR, Rott B, Albers P et al. Active surveillance is the preferred approach to clinical stage I testicular cancer. *J Clin Oncol* 2013; 31(28): 3490–3493. doi: 10.1200/JCO.2012.47.6010.
31. Cullen MH, Stenning SP, Parkinson MC et al. Short-course adjuvant chemotherapy in high-risk stage I nonseminomatous germ cell tumors of the testis: a Medical Research Council report. *J Clin Oncol* 1996; 14(4): 1106–1113.