

Neseminomatózne nádory testis

MUDr. Michal Chovanec, doc. MUDr. Michal Mego, PhD.

II. onkologická klinika LF UK a NOÚ, Bratislava

Neseminómové nádory testis sú závažné malígne ochorenie u mužov s maximom výskytu medzi 20. – 35. rokom života. Vzhľadom na veľmi dobrú liečebnú odpoveď je možné testikulárne nádory považovať za model kurabilnej malignity. Vynikajúci liečebný efekt je podmienený nielen poznaním vhodných liečebných režimov, podstatné je aj hodnotenie rizikových faktorov a hľadané sú prediktívne faktory, ktoré by mohli ďalej zlepšiť liečebné možnosti. Tento článok má za úlohu sumarizovať prehľad aktuálnych liečebných možností neseminómových nádorov testis.

Kľúčové slová: neseminómový testikulárny nádor, rizikové faktory, lymfadenektómia, orchiektómia, chemoterapia, rádioterapia.

Nonseminomatous testicular tumors

Nonseminomatous testicular tumors are serious malignant diseases within men with maximum of incidence between 20-35 years of life. Testicular tumors can be considered as a model of curable malignity due to very good treatment response. The excellent treatment effect is given not only by knowledge of the best treatment options, but also by evaluating risk factors. Predictive factors that could further improve treatment options are still searched for. The role of this summary article is to summarize an overview of present treatment options in seminomatous and nonseminomatous tumors of testes.

Key words: nonseminomatous testicular tumor, risk factors, orchiectomy, lymphadenectomy, chemotherapy, radiotherapy.

Onkológia (Bratisl.), 2012; roč. 7(6): 378–380

Úvod

Testikulárne nádory zo zárodočných buniek (TGCT) patria medzi relatívne zriedkavé malígne ochorenia. Vďaka vynikajúcim liečebným výsledkom a senzitivite na súčasnú liečbu predstavujú model kurabilnej malignity s možnosťou vyliečenia až 80 % u pacientov s metastatickým ochorením. Z týchto nádorov tvoria 40 % seminómy, 60 % tvoria neseminómové nádory, ktorým sa v článku budeme venovať.

Prognostické faktory

Pre liečebnú stratégiu je potrebné zohľadniť faktory, ktorých hodnotenie je významné na určenie prognózy ochorenia. Patrí sem histologický podtyp, lokalizácia primárneho tumoru, lokalizácia metastáz, hladiny AFP, B-HCG a LDH pred orchiektómiou a po nej a pred chemoterapiou. Tieto prognostické markery kategorizujú pacientov do skupiny s dobrou, intermediárnou a zlou prognózou (tabuľka č. 1).

Prognostickými ukazovateľmi pre neseminómy sa ukazujú infiltrácia krvného vaskulárneho systému, lymfatická infiltrácia primárnym tumorom, neprítomnosť yolk sac tumoru a prítomnosť embryonálneho karcinómu. Najdôležitejší nezávislý prognostický faktor na nález okulných metastáz je lymfovaskulárna invázia. Bez adjuvantnej liečby u pacientov bez lymfovaskulárnej invázie dochádza k rozvoju metastázu u 20 % pacientov, kým v prípade lymfovaskulárnej invázie dochádza k rozvoju metastáz až u 40 – 50 % (1, 2).

Tabuľka 1. Hodnotenie rizika pri germinatívnych nádoroch (3)

Riziko	5-ročné prežitie	Neseminóm
Nízke	90 %	Primárny nádor – testis alebo retroperitoneum (RP)
		Žiadne metastázy okrem pľúc AFP < 1 000 ng/ml, BHCG < 5 000 mIU/l, LDH < 1,5-krát norma
Intermediárne	80 %	Primárny nádor testis alebo RP
		Žiadne metastázy okrem pľúc AFP 1 000 – 10 000 ng/ml, BHCG 5 000 – 50 000 mIU/l, LDH 1,5 – 10-krát norma
Vysoké	50 %	Premiárny tumor – mediastínium, RP
		Prítomné mimopľúcne metastázy AFP > 10 000 ng/ml, BHCG > 50 000 mIU/l, LDH > 10-krát norma

Liečba neseminómov

Štandard v liečebnom procese je radikálna orchiektómia predtým, ako sa pristúpi k akejkoľvek inej terapii. Orchiektómii je venovaná pozornosť v osobitnom článku.

V prípade diagnostikovania intratubulárnej neoplázie zo zárodočných buniek (TIN, resp. carcinoma in situ) ako preinvazívnej malígnej lézie semenníka je možné použiť jeden z troch liečebných postupov. Orchiektómia alebo nízkodávkovaná lokálna rádioterapia 16 – 20 Gy ponúkajú definitívne riešenie TIN, avšak likvidujú potenciálnu reziduálnu fertilitu. Ak však fertilitu chceme plnohodnotne zachovať, volíme stratégiu sledovania pacienta s pravidelnými kontrolami ultrazvukom, pretože pravdepodobnosť rozvinutia testikulárneho nádoru po siedmich rokoch je až 70 % (4).

V liečebnom prístupe je potrebné vziať do úvahy rizikové faktory spomínané vyššie.

V I. klinickom štádiu je pri rozhodnutí o liečebnom postupe potrebné zohľadniť riziko, ktoré je určené vaskulárnou inváziou. Viacero štúdií potvrdilo, že zohľadnenie rizika pri rozhodnutí o terapii vyúsťuje takmer do 100 % vyliečenia (5, 6). Pacienti s dobrou prognózou bez zaznamenatej vaskulárnej invázie (štádium pT1) môžu byť observovaní. Observovanie pacienta umožnili pokroky v metódach pri sledovaní pacientov a aj možnosť podať efektívnu záchrannú liečbu v prípade potreby. Klinické štúdie ukazujú, že počas sledovania relapsuje 30 % pacientov, z toho 80 % relapsuje počas prvých 12 mesiacov, 12 % počas druhého a 6 % počas tretieho roka. Zvyšok sa objavuje do piateho roku sledovania, no nezriedka i neskôr (7, 8, 9). Dôkladné sledovanie je však možné len u pacientov, ktorí plne spolupracujú s lekárom a sú poučení o očakávanej rekurencii ochorenia.

V prípade, že plnohodnotná observácia nie je možná, sú indikované 2 cykly adjuvantnej chemoterapie v schéme BEP (bleomycín, etopozid, cisplatina). Podanie 2 cyklov BEP je štandard liečby u vysokorizikových pacientov v I. klinickom štádiu. Toto potvrdzujú dáta niekoľkých klinických skúšaní (5, 6). Dva cykly BEP významnejšie neovplyvňujú fertilitu ani sexuálnu aktivitu. Po dohode s pacientom je však možné sledovanie aj u týchto pacientov (10). Po adjuvantnej chemoterapii sa riziko relapsu znižuje na 3 – 4 %, ale za cenu akútnej, ako i chronickej toxicity (6).

Z diagnostického pohľadu je potrebné upozorniť aj na pomaly rastúce retroperitoneálne teratómy, ktoré sa po adjuvantnej chemoterapii opisujú (11).

Alternatíva k uvedeným postupom je lymfadenektómia špecializovanou technikou (RPLND – nervy šetriaca retroperitoneálna disekcia lymfatických uzlín). Až u 30 % pacientov, u ktorých sa RPLND uskutoční, sa nájdu metastázy v retroperitoneálnych uzlinách, čo korešponduje so štádiom II. Hlavným prediktorom relapsu je histopatologický dôkaz vaskulárnej invázie v okolí primárneho tumoru. Pacienti s vaskulárnou inváziou majú až 50 % riziko relapsu v porovnaní s 15 – 20 % u pacientov, ktoré vaskulárnu inváziu nemajú (12). Sledovanie po RPLND je jednoduchšie a lacnejšie v porovnaní so sledovaním po orchiektómii. Je možné zredukovať počet CT vyšetrení, znižuje sa radiačná záťaž. Operačný prístup však má aj svoje riziká, napr. strata anterogradnej ejakulácie u 5 – 32 % pacientov napriek nervy šetriacemu prístupu (9, 13).

Štádium IIA (zväčšené retroperitoneálne lymfatické uzliny do 2 cm) **bez elevácie nádorových markerov** je možné liečiť viacerými rovnocennými spôsobmi. Pacientov je potrebné buď sledovať pomocou CT vyšetrenia každých 6 týždňov za účelom posúdenia dynamiky lymfatických uzlín (LU), alebo sa zrealizuje RPLND, alebo sú liečení primárne chemoterapiou. Príčinou týchto možností je častý výskyt falošne pozitívnych hranične zväčšených LU v retroperitoneu, prípadne výskyt terátomovej zložky v retroperitoneálnych uzlinách, ktorá neprodukuje nádorové markery. Preto sledovaním dynamiky veľkosti uzlín, resp. pomocou RPLND, je možné odlíšiť pacientov, ktorí nepotrebujú chemoterapiu. Pacientov v **štádiu IIA s pozitívitou onkomarkerov** a v **štádiu IIB a IIC** bez ohľadu na onkomarkery liečime chemoterapiou 3 cyklami BEP (bleomycín, etopozid, cisplatina). U pacientov s kontraindikáciou podania bleomycínu je možné podať 4 cykly EP (etopozid, cisplatina). Táto liečba vedie približne k 98 % vyliečeniu. V prípade, ak v retroperitoneu ostane rezíduum > 1 cm, je indikovaná resekcia rezídua (14).

Pri **pokročilom ochorení s dobrou prognózou pacientov (štádium IIIA)** liečime tromi cyklami BEP, ak je bleomycín kontraindikovaný, podáme 4 cykly EP. Pre intermediárnu a zlú prognózu (**štádium IIIB a IIIC**) ostáva štandardom 5-dňové podanie BEP v 4 cykloch. Pri kontraindikácii bleomycínu sú indikované 4 cykly VIP (etopozid, ifosfamid, cisplatina). U pacientov, ktorí dosiahnu parciálnu remisiu s negatívnou predtým pozitívnych nádorových markerov, by sa vždy mala uskutočniť resekcia postchemoterapeutických rezíduí, ak je to technicky možné. Pacienti, u ktorých nebola vykonaná orchiektómia pred chemoterapiou, podstupujú tzv. odloženú orchiektómiu po chemoterapii (15).

Chemoterapia by mala byť podaná bez redukcii dávok vzhľadom na dobrú kurabilitu ochorenia aj za cenu vyššej toxicity (14, 16). Neutropénia taktiež nie je kontraindikáciou podania bleomycínu v deň 8 a 15 schémy BEP. Dávky chemoterapie je možné redukovať len za určitých **kritických** okolností a v individuálnych prípadoch. Neexistuje všeobecne platné odporúčanie na použitie hematopoetických rastových faktorov, ako G-CSF v profylaktickom ponímaní, avšak u staršieho komorbídneho pacienta alebo pri intermediárnom a vysokom riziku sa v niektorých centrách podáva G-CSF primárne profylakticky (16).

Refraktérne ochorenie, neskorý relaps, vysokodávkovaná chemoterapia

Aj napriek vysokej úspešnosti v liečbe testikulárných nádorov dochádza približne u 10 – 20 % pacientov k relapsom ochorenia po primárnej rádioterapii, primárnej chirurgickej liečbe alebo chemoterapii. U pacientov po chirurgickej liečbe podávame cisplatinový režim ako pri pokročilom ochorení. Po prvoliniovej liečbe založenej na podaní BEP, prípadne EP, vedie záchranná liečba k dlhodobým kompletným remisiám u > 50 % pacientov so seminómom, pre neseminóm je to 15 – 60 %, v závislosti od individuálnych rizikových faktorov (17). Medzi používané režimy patria štyri cykly VIP (etopozid, ifosfamid, cisplatina), VeIP (vinblastín, ifosfamid, cisplatina) alebo TIP (paklitaxel, ifosfamid, cisplatina) (18). Napriek dobre etablovanej liečbe existuje skupina pacientov v rámci vysokorizikovej skupiny, ktorí na liečbu odpovedajú neoptimálne alebo sú na liečbu refraktérni. Doteraz neexistujú relevantné dáta, ktoré by tento fakt vysvetlili, preto je potrebné neustále úsilie o identifikáciu prognostických a prediktívnych faktorov. Výsledky u pacientov s neskorým relapsom, t. j. relapsom ochorenia po dvoch rokoch od prvoliniovej liečby, sú neuspokojivé. Neskorý relaps je veľmi často

lokalizovaný v retroperitoneu a je sprevádzaný zvýšenou hladinou AFP. U týchto pacientov, napriek pozitívite AFP, by sme sa mali primárne pokúsiť o chirurgický zákrok, keďže títo pacienti nedostatočne odpovedajú na chemoterapiu. Taktiež u pacientov po záchrannnej liečbe, ak u nich dôjde k liečebnému efektu, je potrebné realizovať sekundárny chirurgický zákrok s cieľom resekcie postchemoterapeutických rezíduí (19). Je dôležité zdôrazniť, že pri liečbe je nutná multidisciplinárna spolupráca tímov lekárov a pacientov je najvhodnejšie koncentrovať do centier, kde je dostatok skúseností s liečbou testikulárných nádorov.

Vysokodávkovaná chemoterapia s autológou transplantáciou krvotvorných kmeňových buniek je predmetom diskusií a názory na jej podanie sa rôznia. V randomizovaných klinických štúdiách nebol dokázaný jej význam na prežívanie v prvej línii ani pri relapse ochorenia. Pacienti s dobrými prognostickými faktormi by mali podstúpiť záchrannú liečbu s konvenčnými dávkami chemoterapie. Avšak u pacientov so zlou prognózou poukázali štúdie fázy II na zlepšenie celkového prežitia u pacientov, ktorí včasne dostali záchrannú liečbu vo vysokodávkovanom režime (19, 20). Aj keď na túto tému doteraz neexistuje konsenzus, u vybraných pacientov v centrách s dostatočným zázemím a skúsenosťami má vysokodávkovaná chemoterapia význam.

Sledovanie a neskorá toxicita

Po úspešne zrealizovanej liečbe je potrebné pacienta sledovať pravidelnými onkologickými vyšetreniami, vyšetrovaním sérových onkomarkerov a zobrazovacími metódami. Cieľom sledovania je detekcia relapsu vrátane neskorého relapsu, diagnostika sekundárných nádorov, ale aj prevencia, skorá diagnostika a liečba patologických stavov asociovaných s neseminómovým nádorom a jeho liečbou. Neskorá toxicita liečby zahŕňa najmä kardiovaskulárne ochorenia a metabolický syndróm a endokrinologické abnormality. Medzi ďalšie relatívne časté následky neskorej toxicity patrí nefrotoxicita, hypogonadizmus, neurotoxicita a ototoxicita (19). Ak dôjde k ich záchytu, mali by byť aktívne monitorované a liečené.

Záver

Vzhľadom na výnimočnú citlivosť neseminómov na liečbu dostupnú v prítomnosti je nutné prísne dodržať odporúčaný postup a maximalizovať snahu o vyliečenie takýchto pacientov. Pri neseminómových germinatívnych nádoroch testis treba v liečbe uplatniť množstvo skúseností, keďže liečebné rozhodnutia nie sú vždy jednoduché a jednoznačné. Preto je potrebné podporiť

multidisciplinárnu spoluprácu a pacientov sústredovať do centrálnych pracovísk, v ktorých sa venujú komplexnej liečbe testikulárných nádorov.

Práca bola podporená grantom Agentúry pre podporu výskumu a vývoja č. APVV-0016-11 a grantom Univerzity Komenského č. UK/470/2012.

Literatúra

- Krege S, Beyer J, Souchon R et al. European consensus conference on diagnosis and treatment of germ cell cancer: A report of the second meeting of European germ cell cancer consensus group: Part 1. *European Urology* 2008; 53: 484–486.
- Aass N, Klepp O, Cavallin-Stahl E et al. Prognostic factors in unselected patients with nonseminomatous metastatic testicular cancer: a multicenter experience. *J Clin Oncol* 1991; 9: 818.
- International germ cell consensus classification: a prognostic factor-based staging system for metastatic germ cell cancers. International germ cell cancer collaborative group. *J Clin Oncol* 1997; 15: 594.
- Hoei-Hansen CE, Rajpert-De Meys E, Daugaard G, Skakkebaek NE. Carcinoma in situ testis, three progenitor of testicular germ cell tumors: a clinical review. *Ann Oncol* 2005; 16: 863–868.
- 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.
- Oliver RT, Raja MA, Ong J, et al. Pilot study to evaluate impact of a policy of adjuvant chemotherapy for high risk stage I malignant teratoma on overall relapse rate of stage I cancer patients. *J Urol* 1992; 148(5): 1453–1456.
- Freedman LS, Parkinson MC, Jones WG, et al. Histopathology in the prediction of relapse of patients with stage I testicular teratoma treated by orchidectomy alone. *Lancet* 1987; 2(8554): 294–298. Dostupné na: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2886764>>.
- Read G, Stenning SP, Cullen MH, et al. Medical Research Council prospective study of surveillance for stage I testicular teratoma. *J Clin Oncol* 1992; 10(11): 1762–1768.
- Albers P, Albrecht W, Algaba F. EAU guidelines on testicular cancer. 2011 update. *Eur Urol*. 2011; 60: 215–217, 26–25.
- Schmoll HJ, Jordan K, Huddart R et al. Testicular non-seminoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2010; 21(5): 149.
- Baniel J, Foster RS, Gonin R, et al. Late relapse of testicular cancer. *J Clin Oncol* 1995;13(5): 1170–1176.
- Ondrus D, Matoska J, Belan V, et al. Prognostic factors in clinical stage I nonseminomatous germ cell testicular tumors: rationale for different risk-adapted treatment. *Eur Urol* 1998; 33(6): 562–566.
- Boekemeyer C, Kuczyk MA, Kohne H a spol: Hematopoietic growth factors and treatment of testicular cancer: biological interactions, routine use and dose intensive chemotherapy. *Ann Hematol* 1996; 72: 1–9.
- Krege S, Beyer J, Souchon R et al. European consensus conference on diagnosis and treatment of germ cell cancer: A report of the second meeting of European germ cell cancer consensus group: Part 2. *Eur Urol* 2008; 53: 499–506, 508.
- Ondrus D, Hornák M, Breza J, et al. Delayed orchietomy after chemotherapy in patients with advanced testicular cancer. *Int Urol Nephrol*. 2001; 32(4): 665–667.
- Einhorn LH, Donohue JP. Cis-Diamminedichloroplatinum, Vinblastine, and Bleomycin Combination Chemotherapy in Disseminated Testicular Cancer. *Ann Int Med* 1977; 87(3): 293–298.
- Motzer RJ, Sheinfeld J, Mazumdar M et al. Paclitaxel, ifosfamide and cisplatin second-line therapy for patients with relapsed testicular germ cell cancer. *J Clin Oncol* 2000; 18: 2413.
- Loehrer PJ, Gonin R, Nichols CR et al. Vinblastine plus ifosfamide plus cisplatin as initial salvage therapy in recurrent germ cell tumor. *J Clin Oncol* 1998; 16: 2500.
- Vaena DA, Abonour R, Einhorn LH. Long-term survival after high-dose chemotherapy for germ cell malignancies with adverse prognostic variables. *J Clin Oncol* 2003; 21: 4100.
- Einhorn LH, Brames MJ, Juliar P, Williams SD. Phase II study of paclitaxel plus gemcitabine salvage chemotherapy for germ cell tumors after progression following high dose chemotherapy with tandem transplant. *J Clin Oncol* 2007; 25: 513.

MUDr. Michal Chovanec

II. onkologická klinika LF UK a NOÚ
Klenová 1, 833 10 Bratislava
michal.chovanec@nou.sk

Cytostatiká a antiemetiká

Kód ŠÚKL	Názov prípravku	Veľkosť balenia	Lieková forma
59483	Irinotecan Kabi 20 mg/ml	1 x 2 ml - 40 mg	con inf
59484	Irinotecan Kabi 20 mg/ml	1 x 5 ml - 100 mg	con inf
22792	Irinotecan Kabi 20 mg/ml	1 x 15 ml - 300 mg	con inf
22793	Irinotecan Kabi 20 mg/ml	1 x 25 ml - 500 mg	con inf
79324	Gemcirena 38 mg/ml	1 x 200 mg	plv ifo
79325	Gemcirena 38 mg/ml	1 x 1000 mg	plv ifo
03852	Gemcirena 38 mg/ml	1 x 2000 mg	plv ifo
80760	Oxaliplatin Kabi 5 mg/ml	1 x 10 ml - 50 mg	con inf
80761	Oxaliplatin Kabi 5 mg/ml	1 x 20 ml - 100 mg	con inf
09715	Oxaliplatin Kabi 5 mg/ml	1 x 40 ml - 200 mg	con inf
76881	Paclitaxel Kabi 6 mg/ml	1 x 5 ml - 30 mg	con inf
76882	Paclitaxel Kabi 6 mg/ml	1 x 16,7 ml - 100 mg	con inf
04399	Paclitaxel Kabi 6 mg/ml	1 x 25 ml - 150 mg	con inf
76883	Paclitaxel Kabi 6 mg/ml	1 x 50 ml - 300 mg	con inf
04401	Paclitaxel Kabi 6 mg/ml	1 x 100 ml - 600 mg	con inf
03463	Topotecan Kabi 4 mg	1 x 4 mg	plv ifo
58987	Granisetron Kabi 1 mg/ml	5 x 3 ml (3 mg)	con ijf
35816	Ondansetron Kabi 2 mg/ml	5 x 4 ml (8 mg)	sol inj

