

Risk adapted terapie u I. klinického stadia ne seminomů

Tomáš Pokrivčák, Radek Lakomý, Rostislav Vyzula

Klinika komplexní onkologické péče, MOÚ Brno

Nejčastější malignitou u mužů ve věku 15–40 let jsou testikulární germinální nádory. Díky vysoké citlivosti k onkologické terapii se jedná o nejlépe léčitelné solidní nádory dospělého věku. Neseminomové germinální testikulární nádory představují přibližně 45 % všech testikulárních nádorů. Většina z nich je zachycena ve stadiu I. Dle doporučení odborných společností je standardní postup po primárně provedené orchiektomii nejednotný. Může být využita možnost pečlivého sledování, chemoterapie na bázi cisplatiny nebo retroperitoneální lymfadenektomie. Pravděpodobnost relapsu závisí na rizikových faktorech, z nichž nejdůležitější roli hraje přítomnost lymfangioinvasze. Cílem našeho sdělení je pomocí níže uvedených kazuistik poukázat na nutnou stratifikaci léčby, vedoucí k minimalizaci nežádoucích účinků se zachováním co nejnižšího počtu relapsů.

Klíčová slova: nádory varlat, neseminomové germinální testikulární nádory, adjuvantní chemoterapie, pečlivé sledování.

Risk adapted treatment in clinical stage I. non-seminomatous germ cell tumours

The most common malignancy in men aged 15–40 years are testicular germ cell tumors. Thanks to the high sensitivity to oncology therapy belongs to the group of highly curable oncologic diseases with favorable prognoses. Non-seminomatous germ cell tumors represent approximately 45 % of all testicular tumors. Most of them are captured in stage I. According to the recommendations of professional societies is the standard procedure after primarily orchietomy inconsistent. It can be used surveillance, cisplatin-based chemotherapy or retroperitoneal lymphadenectomy. The probability of relapse depends on risk factors. The most important factor is the presence of lymphovascular invasion. The aim of our report is to use the following case reports to point of necessary stratification which can lead to minimize side effects with maintaining the minimum number of relapses.

Key words: testicular cancer, non-seminomatous germ cell tumors, adjuvant chemotherapy, surveillance.

Úvod

I přes postupný nárůst incidence testikulárních germinálních nádorů (TGN) zůstává jejich mortalita nízká (1). V rámci neseminomových germinálních tumorů varlat (non-seminomatous germ cell testicular tumours – NSGCTT) je u více než 60 % nádorů přítomná více než jedna histologická složka. Terapeutický postup se odvíjí od charakteru nejmladnější komponenty. Nejčastěji dochází k zachytu NSGCTT ve stadiu I. Jak ve stadiu IA, tak i ve stadiu IB nedochází k šíření nádoru do lymfatických uzlin a hladiny tumorových markerů (HCG, AFP, LDH) jsou v normě. Po primárně provedené

orchiektomii může být využita možnost pečlivého sledování (surveillance), chemoterapie na bázi cisplatiny (BEP – Bleomycin, Etoposid, Cisplatina) a retroperitoneální lymfadenektomie (retroperitoneal lymph node dissection – RPLND). Všechny varianty terapie nabízejí podíl celkového vyléčení kolem 99 % (2). Standardní postup po orchiektomii je nicméně nejednotný a závisí na přítomnosti rizikových faktorů (3). Jako nejdůležitější rizikový faktor se ukazuje přítomnost lymfangioinvasze (LVI), která je zachycena u cca 1/3 pacientů (4). Při přítomnosti LVI je nádor definován jako „high risk“ a riziko relapsu tumoru je kolem 50 %. Při nepřítomnosti LVI

jde o tzv. „low risk“ nádor a riziko relapsu klesá na 15–20 % (5). Každá z variant terapie následující orchiektomii je spojena s řadou akutních i pozdních nežádoucích účinků. Asi u 10 % pacientů se po RPLND vyskytne retrográdní ejakulace, která může vyústit až v neplodnost (6). U chemoterapie jsou pozdní nežádoucí účinky dobře zdokumentované v rámci kurativní terapie. Při aplikaci tří nebo více sérií chemoterapie v režimu BEP byla popsána zvýšená rizika výskytu kardiovaskulárních příhod (7), snížené funkce ledvin (8), plicních komplikací (9), metabolických poruch (10) a sekundárních nádorů (11). Až u 40 % pacientů se vyskytují různé formy



KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA:

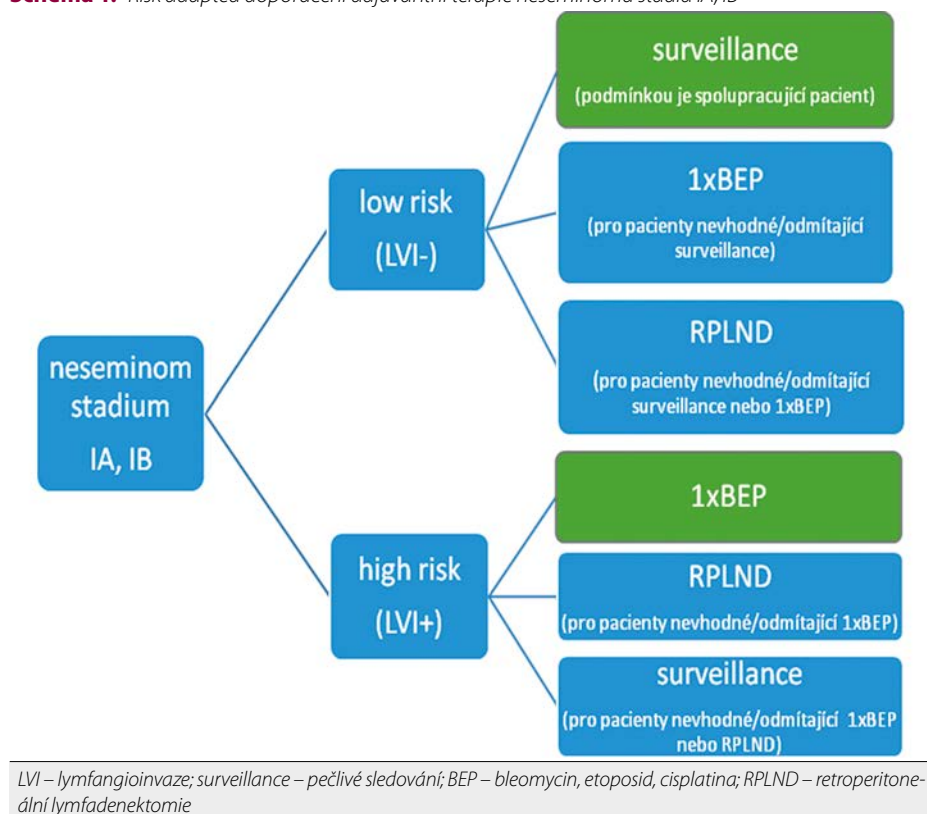
MUDr. Tomáš Pokrivčák, tomas.pokrivcak@mou.cz

Klinika komplexní onkologické péče, MOÚ, Brno, Žlutý kopec 7, 656 53 Brno

Cit. zkr: Onkologie 2016; 10(4): 193–195

Článek přijat redakcí: 17. 5. 2016

Článek přijat k publikaci: 26. 7. 2016

Schéma 1. Risk adapted doporučení adjuvantní terapie nese seminomů stadia IA, IB

pozdní neurotoxicity (12). Po adjuvantní aplikaci jedné nebo dvou sérií chemoterapie BEP nelze pozdní toxicitu definitivně hodnotit vzhledem k nízkému počtu pacientů v proběhlých studiích a krátké době observace. Některé studie prokázaly přímou úměru mezi dávkou chemoterapie a pravděpodobností výskytu nežádoucích účinků (13, 14).

Kazuistika 1

Pro 1 měsíc trvající dyskomfort v oblasti skrota bylo u 29letého pacienta doplněno ultrazvukové vyšetření. V levém varleti bylo popsáno evidentní patologické ložisko o velikosti 15 mm. Hladiny tumorových markerů (HCG, AFP, LDH) byly v normě. Následně byla v říjnu 2010 provedena radikální inguinální orchiektomie. Makroskopicky bylo patologem popsáno varle o velikosti 50 × 25 × 15 mm. Obaly z části fixované, v polovině varlete hmatné tuhé bělavé ložisko o průměru 10 mm. Histologicky se jednalo o smíšený germinální nádor varlete (embryonální karcinom, teratom, seminom s buňkami trofoblastu) v terénu intratubulární neoplazie germinálních buněk. Nádor byl omezen na varle a nebyla zastižena cévní invaze. Pooperačně doplněné CT hrudníku, břicha a pánve neprokázalo přítomnost lymfadenopatie nebo vzdálených metastáz. V rámci definitivního

stagingu byl nálezu uzavřen jako pT1 N0 M0 S0, klinické stadium IA. Dle parametrů IGCCCG indexu splňoval nálezu parametry příznivé prognózy. Dle v té době platných doporučení České onkologické společnosti byla pacientovi doporučena adjuvantní chemoterapie BEP. Toto doporučení ale pacient odmítl a podepsal negativní revers. V rámci sledování je dle posledního přezetření v červenci 2015 bez známek relapsu.

Kazuistika 2

43letý pacient přichází v prosinci 2009 k rozvaze stran další terapie po pravostranné radikální orchiektomii. Histologicky byl přítomný smíšený germinální tumor (99 % klasický seminom, 1 % zralý teratom), prokázaná přítomnost angioinvaze. Pooperační staging s CT hrudníku, břicha a pánve byl bez patologického nálezu. Hladina tumorových markerů před i pooperačně byla bez elevace. Definitivní staging uzavíráme jako pT2 N0 M0 S0, klinické stadium IB, příznivá prognóza dle IGCCCG. Byly doporučeny 2 série adjuvantní chemoterapie BEP, které pacient absolvoval od prosince 2009 do ledna 2010. Z nežádoucích účinků se vyskytla nauzea grade 1, trombocytopenie grade 1 a neutropenie grade 3. Přibližně tři týdny po 2. sérii chemoterapie BEP se nově objevují parestezie prstů horních končetin

(HKK) grade 1–2. Přítomné pálení, svědění a zhoršená citlivost konečků prstů HKK se akcentují po námaze. Doplňujeme neurologické vyšetření s nálezem distální smíšené periferní neuropatie, elektromyografie je bez známek svědčících pro polyneuropatii silných nervových vláken. Nález etiologicky uzavíráme jako toxicitu chemoterapie. Nasazujeme gabapentin s částečným efektem. Pacient, do té doby pracující jako truhlář, je nucen podat výpověď. Poslední přezetření v dubnu 2016 je bez známek relapsu. Klinicky přetrvávají parestezie konečků prstů HKK.

Diskuze

Optimální postup u stadia I NSGCTT po orchiektomii je kontroverzní a bývá tématem řady diskuzí vzhledem k nedostatku randomizovaných studií posuzujících jednotlivé možnosti terapie (15). Po orchiektomii může být využita možnost pečlivého sledování, chemoterapie BEP a RPLND. V rámci surveillance je u pacientů s nádory s prokázanou lymfangoinvazí (LVI+) pětileté riziko relapsu kolem 50 %, u nádorů bez lymfangoinvaze (LVI-) klesá na 15–20 % (16). V případě relapsu je asi 80 % případů diagnostikováno v prvním roku surveillance, 12 % v průběhu druhého roku a 6 % v průběhu třetího roku (17). Nejčastěji bývá relaps lokalizován v retroperitoneu, u cca 35 % pacientů nedochází k elevaci tumorových markerů. Přímé srovnání RPLND a chemoterapie v rámci studie Albersa a kolektivu prokázala superioritu systémové terapie nad chirurgickým řešením (18). Dvouletý recurrence-free survival rate u chemoterapie 1 sérií BEP byl 99,41 % (CI: 95,87 %, 99,92 %) oproti 92,37 % (CI: 87,21 %, 95,50 %) u RPLND. Poslední doporučení České onkologické společnosti uvádí v rámci nese seminomu stadia IA a IB možnost orchiektomie a následného přísného sledování (surveillance) nebo adjuvantní chemoterapie. Jako rizikový faktor je definována velikost nádoru a přítomnost lymfangoinvaze (pT2). Při chybění rizikových faktorů je u spolupracujících pacientů doporučována surveillance. Je-li přítomen některý z rizikových faktorů je před RPLND (kromě teratomů varlete) doporučená aplikace jedné nebo dvou sérií chemoterapie BEP. V doporučeních NCCN (verze 2. 2016) je u stadia IA preferovaná surveillance. U stadia IB je možnost volby mezi RPLND a chemoterapií 1 nebo 2 sériemi BEP. Rizikovost v podobě lymfangoinvaze nebo velikosti nádoru není v rozhodovacím procesu zohledněna. Opačným směrem jsou vedené aktuální doporučení Evropské urologické společnosti, kde

přítomnost rizikových faktorů hraje klíčovou roli. Na základě dat z populační prospektivní studie SWENOTECA je u low risk nádorů (LVI-) možnost výběru mezi surveillance a 1 sérií BEP. Pětileté riziko relapsu v rámci surveillance lze aplikací 1x BEP snížit z 15 % na 1,6 % (19). U high risk nádorů (LVI+) je doporučena aplikace 1 série BEP s rizikem relapsu 3,2 %. Původní studie s využitím 2 sérií BEP prokázala-

ly u nestratifikované skupiny pacientů riziko relapsu 2,7 % (20). Jak je na základě těchto dat vidět je rozdíl mezi 1 a 2 sériemi BEP zcela minimální. V první kazuistice je pacientem zvolená možnost surveillance nyní brána jako racionální volba. Naopak u druhé kazuistiky vedla vyšší dávka chemoterapie pravděpodobně k rozvoji pozdních nežádoucích účinků při minimálním terapeutickém benefitu.

Závěr

Adjuvantní léčba NSGCTT stadia I. závisí na přítomnosti rizikových faktorů. U vybraných pacientů s NSGCTT bez rizikových faktorů je surveillance relativně bezpečnou alternativou. Kromě dosažení co nejnižšího počtu relapsů je důležité také chránit mladé pacienty před zbytečnou aplikací chemoterapie.

LITERATURA

1. Dušek L, Mužík J, Malúškova D, et al. Cancer incidence and mortality in the Czech Republic. *Klin Onkol.* 2014; 27(6): 406–423.
2. Albers P, Siener R, Kliesch 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.
3. 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.
4. 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.
5. 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 Pt 1): 1424–1429; discussion 1429–1430.
6. Kovac E, Stephenson AJ. Management of Stage I Nonseminomatous Germ Cell Tumors. *Urol Clin North Am.* 2015; 42(3): 299–310.
7. 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.
8. Chaudhary UB, Haldas JR. Long-term complications of chemotherapy for germ cell tumours. *Drugs.* 2003; 63(15): 1565–1577.
9. Van der Schoot GG, Westerink NL, Lubberts S, et al. Variation in the HFE gene is associated with the development of bleomycin-induced pulmonary toxicity in testicular cancer patients. *Eur J Cancer.* 2016; 59: 134–141.
10. Nuver J, Smit AJ, Wolffenbuttel BH, et al. The metabolic syndrome and disturbances in hormone levels in longterm survivors of disseminated testicular cancer. *J Clin Oncol.* 2005; 23(16): 3718–3725.
11. 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.
12. Krarup-Hansen A, Helweg-Larsen S, Schmalbruch H, et al. Neuronal involvement in cisplatin neuropathy: prospective clinical and neurophysiological studies. *Brain.* 2007; 130(Pt 4): 1076–1088.
13. 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.
14. 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.
15. Pokrivčák T, Lakomý R, Vyzula R. News in Adjuvant Therapy of Non-seminomatous Germ Cell Testicular Tumors of Stage I. *Klin Onkol.* 2016; 29(2): 107–110.
16. 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 Pt 1): 1424–1429.
17. Read G, Stenning SP, Cullen MH, et al. Medical Research Council prospective study of surveillance for stage I testicular teratoma. Medical Research Council Testicular Tumors Working Party. *J Clin Oncol.* 1992; 10(11): 1762–1768.
18. Albers P, Siener R, Krega 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. Tandstad T, Ståhl O, Håkansson 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.
20. 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.