

Testikulární nádory

Nikol Rušarová, Hana Študentová, Marie Bartoušková

Onkologická klinika Fakultní nemocnice Olomouc

Germinální nádory jsou nejčastější malignity diagnostikované u mladých mužů. Poslední roky, stejně jako u řady dalších malignit, jeví incidence stoupající trend, ale zejména díky mezioborové spolupráci urologů s klinickými onkology je léčba těchto pacientů velmi úspěšná. Jedná se o skupinu nádorů s velmi dobrou prognózou a i u pokročilého onemocnění může být řada pacientů zcela vyléčena.

Klíčová slova: germinální nádory, seminom, neseminom, chemoterapie, inguinální orchiektomie.

Testicular tumours

Germ cell tumours are the most common malignancies diagnosed in young men. In the recent years, as is also the case with a number of other malignancies, their incidence appears to have an increasing trend; however, particularly due to interdisciplinary collaboration of urologists and clinical oncologists, the treatment of these patients is very successful. It is a group of tumours with a very good prognosis and, even in the case of advanced disease, many patients can be cured completely.

Key words: germ cell tumours, seminoma, non-seminoma, chemotherapy, inguinal.

Úvod

Germinální nádory varlat patří díky své biologické povaze k nádorům s dobrou prognózou, přičemž pětileté přežití se v dnešní době pohybuje okolo 95 %. Jedná se o nádory vysoce chemosenzitivní. V 70. letech 20. století se testikulární nádory podílely z 11 % na všech úmrtích na nádorové onemocnění a pětileté přežití bylo pouhých 64 %. Faktory, které se bezpochyby podílely na snížení mortality, jsou zejména vývoj a použití účinné protinádorové chemoterapie, dostupnost sérových onkomarkerů a zlepšení chirurgické techniky. Tyto nádory se nejčastěji vyskytují u mužů mezi 15 a 35 lety a tvoří okolo 1 % všech solidních tumorů, vyskytujících se u mužského pohlaví. Pro léčebné účely rozoznáváme dvě hlavní široké kategorie histologických typů, tzv. seminom a všechny ostatní typy označované jako neseminomové nádory. Diagnostickým a léčebným výkonem u těchto typů nádorového onemocnění je vysoká inguinální orchiektomie.

Epidemiologie a rizikové faktory

Epidemiologické důkazy naznačují, že incidence GCTs (Germ cell tumors – GCTs) se celosvětově zvyšuje od počátku 20. století a má dvouvrcholový charakter (obrázek 1). V roce 2016 bylo v České republice zaznamenáno 498 nových onemocnění (incidence 9,59/100 000 mužů) (1). Nejvyšší incidence je u dětí okolo 4 let věku a u mužů s věkovým rozmezím mezi 15 a 35 lety, s rostoucím věkem se jejich incidence snižuje. Nádory ze zárodečných buněk představují 95 % histologických typů, které se mohou ve varleti vyskytnout. Ve zbývajících 5 % se jedná o lymfom, karcinoid, gonadoblastom, případně metastatické postižení při jiném nádorovém onemocnění (2). Testikulární nádory se obvykle projevují jako rezistence či nebolestivý edém jednoho z varlat. Příznaky mohou být doprovázeny bolestí břicha či skrota. Je známo několik faktorů podílejících se na zvýšeném riziku vzniku testikulárních nádorů. Patří

mezi ně kryptorchismus, hypospadie, rodinný výskyt nádorů varlat, neplodnost či HIV infekce (3, 4). Inguinální kryptorchismus vede k malignitě s menší pravděpodobností než v případě uložení varlat v dutině břišní (5).

Histologie a klasifikace

Patologie testikulárních nádorů zahrnuje poměrně značné spektrum histologických podtypů s rozlišeným klinickým a biologickým chováním. Biologické chování nádoru závisí mimo jiné také na věku pacienta a primární lokalizaci nádoru (testikulární vs. extragonadální lokalizace), neboť i histologicky identické nádory mohou mít odlišné biologické chování v závislosti na těchto parametrech. Často složitá klasifikační schémata se mohou stát zdrojem zmatku a v mnoha případech může být histologické hodnocení velmi subjektivní a může docházet k morfoloickému překrývání různých podtypů nádorů (6). GCTs lze dělit na seminomy a neseminomy (nonseminom germ cell tumors – NSGCT), kam patří všechny ostatní typy nádorů

KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA:

MUDr. Nikol Rušarová, Nikol.Rusarova@fnol.cz

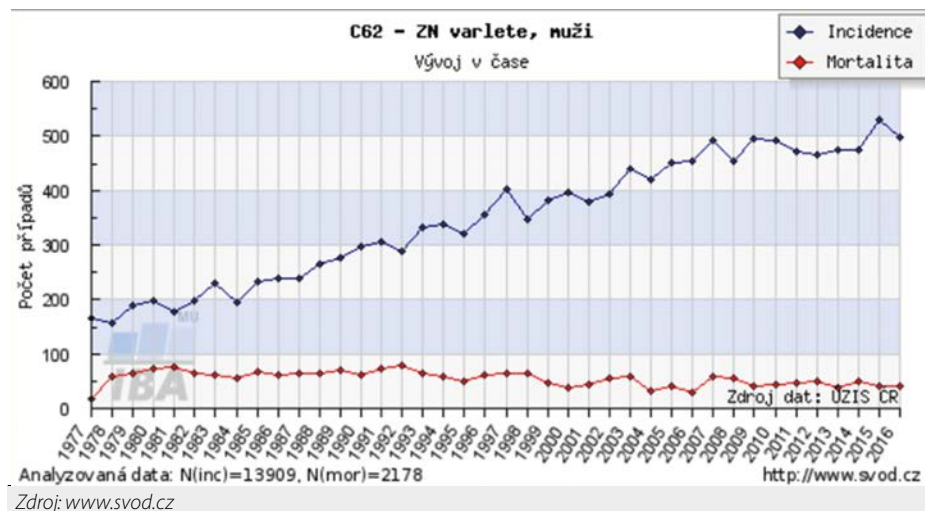
Onkologická klinika Fakultní nemocnice Olomouc, I. P. Pavlova 185/6, 779 00 Olomouc

Cit. zkr: Onkologie 2019; 13(1): 37–42

Článek přijat redakcí: 30. 12. 2018

Článek přijat k publikaci: 22. 1. 2019

Obr. 1. Incidence a mortalita



Obr. 2. WHO klasifikace tumorů varlete

Germ cell tumours derived from germ cell neoplasia in situ		Granulosa cell tumour	
<i>Non-invasive germ cell neoplasia</i>		Adult granulosa cell tumour	8620/1
Germ cell neoplasia in situ	9064/2	Juvenile granulosa cell tumour	8622/1*
Specific forms of intratubular germ cell neoplasia		Tumours in the fibroma-thecoma group	8600/0
Tumours of a single histological type (pure forms)		Mixed and unclassified sex cord-stromal tumours	
Seminoma	9061/3	Mixed sex cord-stromal tumour	8592/1
Seminoma with syncytiotrophoblast cells		Unclassified sex cord-stromal tumour	8591/1
<i>Non-seminomatous germ cell tumours</i>		Tumour containing both germ cell and sex cord-stromal elements	
Embryonal carcinoma	9070/3	Gonadoblastoma	9073/1
Yolk sac tumour, postpubertal-type	9071/3		
Trophoblastic tumours		Miscellaneous tumours of the testis	
Choriocarcinoma	9100/3	Ovarian epithelial-type tumours	
Non-choriocarcinomatous trophoblastic tumours		Serous cystadenoma	8441/0
Placental site trophoblastic tumour	9104/1	Serous tumour of borderline malignancy	8442/1
Epithelioid trophoblastic tumour	9105/3	Serous cystadenocarcinoma	8441/3
Cystic trophoblastic tumour		Mucinous cystadenoma	8470/0
Teratoma, postpubertal-type	9080/3	Mucinous borderline tumour	8472/1
Teratoma with somatic-type malignancy	9084/3	Mucinous cystadenocarcinoma	8470/3
<i>Non-seminomatous germ cell tumours of more than one histological type</i>		Endometrioid adenocarcinoma	8380/3
Mixed germ cell tumours	9085/3	Clear cell adenocarcinoma	8310/3
<i>Germ cell tumours of unknown type</i>		Brenner tumour	9000/0
Regressed germ cell tumours	9080/1	Juvenile xanthogranuloma	
		Haemangioma	9120/0
Germ cell tumours unrelated to germ cell neoplasia in situ		Haematolymphoid tumours	
Spermatocytic tumour	9063/3	Diffuse large B-cell lymphoma	9680/3
Teratoma, prepubertal-type	9084/0	Follicular lymphoma, NOS	9690/3
Dermoid cyst		Extranodal NK/T-cell lymphoma, nasal-type	9719/3
Epidermoid cyst		Plasmacytoma	9734/3
Well-differentiated neuroendocrine tumour (monodermal teratoma)	8240/3	Myeloid sarcoma	9930/3
Mixed teratoma and yolk sac tumour, prepubertal-type	9085/3	Rosai-Dorfman disease	
Yolk sac tumour, prepubertal-type	9071/3	Tumours of collecting duct and rete testis	
		Adenoma	8140/0
		Adenocarcinoma	8140/3
Sex cord-stromal tumours			
<i>Pure tumours</i>			
Leydig cell tumour	8650/1		
Malignant Leydig cell tumour	8650/3		
Sertoli cell tumour	8640/1		
Malignant Sertoli cell tumour	8640/3		
Large cell calcifying Sertoli cell tumour	8642/1		
Intratubular large cell hyalinizing Sertoli cell neoplasia	8643/1*		

The morphology codes are from the International Classification of Diseases for Oncology (ICD-O) [917A]. Behaviour is coded /0 for benign tumours; /1 for unspecified, borderline, or uncertain behaviour; /2 for carcinoma in situ and grade III intraepithelial neoplasia; and /3 for malignant tumours. The classification is modified from the previous WHO classification (756A), taking into account changes in our understanding of these lesions. *New code approved by the IARC/WHO Committee for ICD-O.

Zdroj: Holger Moch, et al. *European Urology* Volume 2016; 70(1): 93–105.

a jsou složeny z jednoho nebo více histologických podtypů. Seminomy tvoří přibližně 50 % všech testikulárních nádorů a současně je seminomová složka součástí NSGCT až ve 20 % případů (7). V diferenciální diagnostice lze seminom zaměnit s lymfomem ev. s embryonálním karcinomem. Mezi NSGCT patří embryonální karcinom, teratokarcinom, choriokarcinom, nádor ze žloutkového váčku a smíšené nádory (obrázek 2) (8).

Klinické projevy

Prvním příznakem bývá rezistence případně nebolestivý edém jednoho z varlat, který je jako první zaznamenán pacientem případně sexuálním partnerem (9). 30 % pacientů si při klinickém vyšetření stěžuje na bolest v podbřišku, v perianální oblasti, nebo pocitují pnutí v oblasti skrota. Další symptomy často souvisí s lokalizací metastatického postižení. Může se

objevit kašel a postupně se zhoršující dušnost v případě výskytu plicních metastáz, nebo bolesti zad při masivní retroperitoneální lymfadenopatii či metastatickém postižení kostí a páteře. Až u 5 % pacientů doprovází symptomy gynekomastie. Gynekomastie u těchto pacientů je systémovou endokrinní manifestací a je obvykle spojena s produkcí lidského choriového gonadotropinu (hCG – human chorionic gonadotropin). Lidský choriový gonadotropin je produkován v buňkách choriokarcinomu nebo v trofoblastických buňkách nádoru (10). V případě výrazné nadprodukce hCG může dojít až k rozvoji paraneoplastické hypertyreózy. Lidský choriový gonadotropin a TSH mají společnou alfa a beta podjednotku z čehož vyplývá, že hCG má jistou slabou aktivitu ve stimulaci štítné žlázy (11). Nejčastější lokalizace germinálních nádorů je varle. Nicméně některé typy GCTs se vyskytují primárně extragonadálně na místech jako je mediastinum, retroperitoneum nebo centrální nervový systém bez primární testikulární lokalizace. Patogeneze výskytu extragonadálních GCT není plně objasněna (12).

Diagnostika

Na prvním místě při diagnostice testikulárního nádoru je fyzikální vyšetření. Fyzikální vyšetření by mělo začít na kontralaterálním zdravém varleti, aby vyšetřující lékař měl relativní pojem o velikosti, obrysu a konzistenci zdravého varlete. Normální zdravé varle má homogenní konzistenci, je volně pohyblivé a oddělitelné od nadvarlete. Testikulární nádory mají tendenci zůstávat většího tvaru, často omezené obalem tunica albuginea. Nicméně rozšíření nádorového postižení do nadvarlete se vyskytuje až u 10 % pacientů.

Diagnostickým postupem následujícím po fyzikálním vyšetření je ultrazukové vyšetření skrota, které může pomoci rozlišit jiné patologické jednotky, jež se mohou vyskytovat ve varleti. V diferenciální diagnostice testikulárních nádorů hraje významnou roli zejména torze varlete, epididymitida, hydrokéla, varikokéla nebo hematom (13). V dalším kroku se odebírají onkomarkery (β -hCG, AFP a LDH). Sérové koncentrace AFP (α -fetoprotein) a/nebo β -hCG jsou zvýšeny v 80 % u pacientů s NSGCT. Ačkoliv tyto markery mohou podpořit diagnózu v počáteční fázi diagnostické rozvahy a jsou užitečné pro stanovení prognózy, jejich hlavní role je při

Tab. 1. Sérové koncentrace nádorových markerů

	AFP	β-hCG	LDH
S0	v normě	v normě	v normě
S1	< 1 000 ng/ml	< 5 000 IU/l (1 000 ng/ml)	< 1,5 × N
S2	≥ 1 000 a ≤ 10 000 ng/ml	nebo ≥ 5 000 IU/l a ≤ 50 000 IU/L	nebo ≥ 1,5 × a ≤ 10 × N
S3	> 10 000 ng/ml	nebo > 50 000 IU/l (10 000 ng/ml)	nebo > 10 × N

Zdroj: AJCC Cancer Staging Manual, Eighth Edition (2017; Springer International Publishing)

sledování reakce na léčbu a při detekci možné recidivy onemocnění. Rozsah zvýšení hladin v séru u těchto vybraných markerů je důležitým prognostickým ukazatelem u pacientů s GCTs. Tato informace je součástí mezinárodního systému stratifikace rizika a součástí stagingu TNM. Hodnota S je stanovována pomocí těchto 3 markerů, viz tabulka 1 (14).

Tyto onkomarkery by nikdy neměly být použity samostatně pro stanovení diagnózy GCTs, nicméně jsou používány pro podporu stanovení diagnostiky GCTs. Nádorové buňky produkují molekulu hCG, v séru však stanovujeme jeho β-podjednotku, neboť α-podjednotka je společná s několika hormony hypofýzy. β-hCG je nejčastěji zvýšený nádorový marker při výskytu testikulárních nádorů. Produkce β-hCG u NSGCT se mění v závislosti na nádorovém postižení a histologických podtypech zastoupených v nádoru. Poločas rozpadu β-hCG je 1,5–3 dny, což je důležité zejména proto, že rychlá normalizace hodnot po orchiektomii naznačuje eliminaci nádoru a perzistence naopak svědčí pro přítomnost reziduální nemoci (15, 16). AFP je běžně produkován fetálním žloutkovým váčkem a u zdravých mužů je v séru nedetekovatelný. Zvýšené hladiny AFP se vyskytují téměř výhradně u pacientů s NSGCT a při výskytu hepatocelulárního karcinomu, zatímco u pacientů se seminomy bývá hladina AFP v mezích normy. Poločas rozpadu AFP je 5 až 7 dnů a falešně pozitivní zvýšení hladiny AFP se vyskytuje při cirhotické přestavbě jaterního parenchymu či při alkoholismu a při zvýšeném abusu drog (17). Zvýšená koncentrace laktátdehydrogenázy (LDH) je asi u 50 % mužů s testikulárním nádorem. LDH patří mezi méně senzitivní a specifický nádorový marker, než je AFP a β-hCG, nicméně může být také jediným markerem, který je elevovaný u pacientů se seminomy. Stupeň elevace LDH v séru má prognostickou hodnotu (18).

Diagnostickým a terapeutickým výkonem je vysoká inguinální orchiektomie eventuálně doplněna o retroperitoneální disekci lymfatických uzlin. Transskrotální biopsie je kontraindikována,

neboť může vést ke zvýšenému výskytu lokoregionálních relapsů či může vést ke zvýšenému riziku metastatického postižení inguinálních uzlin. Vysoká inguinální orchiektomie jednak stanoví definitivní histologickou diagnózu GCTs a může být také definitivní léčbou primárního nádoru (19).

K určení rozsahu onemocnění je standardně prováděno CT vyšetření. K vyšetření hrudníku postačí RTG vyšetření, nicméně při abnormálním nálezu je doporučováno provedení i CT vyšetření. MR břicha a pánve je obvykle zbytečná, neboť nepřidá více informací než CT břicha. MR mozku bývá doporučováno v případech neurologické symptomatologie nebo při extrémně vysokých hladinách hCG svědčící pro přítomnost choriokarcinomové složky (20). PET-CT je častěji využíváno u pacientů se seminomy ke zhodnocení viability postchemoterapeutických reziduí. Nejrozsáhlejší údaje o využití PET-CT v diagnostice testikulárních nádorů pocházejí z multicentrické studie SEMPET (21).

Screening

Je obecně známo, že screeningové vyšetření vede k odhalení asymptomatického nádorového procesu se zvýšeným potenciálem k vyléčení a vede ke snížení morbidity a mortality daného onemocnění. Vzhledem k tomu, že GCTs mají v celkovém měřítku velmi nízkou incidenci

s vysokou mírou vyléčených pacientů je velmi nepravděpodobné, že by screening pro testikulární nádory našel své opodstatnění. Dalším faktorem, který by měl být rozhodujícím při zavedení screeningového vyšetření pro určitý typ onemocnění je to, zda-li je významný rozdíl mezi morbiditou a mortalitou u pacientů diagnostikovaných v počátečním stadiu onemocnění na rozdíl od těch pacientů, kterým je onemocnění diagnostikováno v pozdějším stadiu (22). Co se týče testikulárních nádorů, pak míra vyléčení u pacientů s pokročilým či metastatickým onemocněním je velmi vysoká. Tudíž potenciál, že by screening u pacientů s testikulárními nádory snížil morbiditu a mortalitu, je velmi nízký. Onkomarkery odebírané při GCTs jsou sice velmi přínosné a jsou hojně využívány pro stanovení prognózy onemocnění a sledování efektu léčby, nicméně mají nízkou specificitu a nedostačnou senzitivitu, aby mohly být používány v rámci screeningového vyšetření (23). Vyšetření kontralaterálního varlete by mělo být prováděno minimálně 1x měsíčně z důvodu vyšší incidence kontralaterálního nádoru varlete u pacientů s již prodělaným GCTs či u pacientů léčených pro extragonadální germinální tumory.

Adjuvantní léčba

Testikulární nádory mohou sestávat z jednoho nebo více histologických typů onemocnění. Všem pacientům před zahájením léčby by měla být nabídnuta možnost kryoprezervace spermií. Spermioqram u pacientů s testikulárním nádorem je často spojen se základním postižením spermatogeneze. Mechanismus účinku většiny cytotoxických látek je jejich interference s buněčnými procesy, které zahrnují syntézu DNA

Tab. 2. Prognostická klasifikace

	Seminomy	Non-seminomy
Příznivá prognóza	Jakákoliv primární lokalizace, plicní metastázy/metastázy v lymfatických uzlinách (LU), normální AFP, jakékoli β-hCG, jakékoli LDH	Primární lokalizace ve varleti/retroperitoneu, metastázy plicní a/nebo v lymfatických uzlinách, AFP < 1 000 ng/ml, β-hCG < 5 000 IU/l a LDH < 1,5 × N
Střední prognóza	Jakákoliv primární lokalizace, viscerální metastázy (i jiné než plicní), normální AFP, jakékoli β-hCG, jakékoli LDH	Primární lokalizace ve varleti/retroperitoneu a bez viscerálních metastáz (kromě plicních) a hodnoty markerů – kterýkoliv z: AFP ≥ 1 000 a ≤ 10 000 ng/ml nebo β-hCG ≥ 5 000 IU/l a ≤ 50 000 IU/l nebo LDH ≥ 1,5 × N a ≤ 10 × N
Špatná prognóza	Není	Primární lokalizace v mediastinu nebo viscerální metastázy (jiné než plicní) nebo následující hodnoty markerů jakékoli z: AFP < 10 000 ng/ml nebo β-hCG > 50 000 IU/l (10 000 μg/ml) nebo LDH > 10 × N

Zdroj: George J. Bosl et al., N Engl J Med 1997; 337: 242–254

v rychle se dělících nádorových buňkách, včetně buněk podílejících se na spermatogenezi. Tato porucha spermatogeneze se vyskytuje až u 50 % pacientů, nicméně mechanismus spojení mezi spermatogenezí a nádorem varlat není znám, neboť spermogram je u těchto pacientů porušen ještě před podáním chemoterapie. Následné podstoupení chemoterapie může dále vést k dalšímu narušení fertility (24).

Seminom

Pacienti se seminomem v nízkém stadiu mají vynikající prognózu a již více než 85 % pacientů se seminomem stadia I je vyléčeno radikální inguinální orchiektomií. Pacientům, kteří nejsou schopni a ochotni dodržovat kroky nutné při aktivním sledování, je možné adjuvantně podat karboplatinu AUC 7, eventuálně lze provést adjuvantní radioterapii na oblast paraaortálních uzlin s doporučenou dávkou 20 Gy (25). U pacientů, u kterých lze předpokládat dobrou spolupráci, je možné využít aktivní sledování vzhledem k vynikající prognóze tohoto stadia onemocnění. Obecně platí, že vhodnými kandidáty aktivního sledování jsou pacienti s klinickým stadiem pT1 a pT2, u pacientů s NSGCT v případě normalizace hodnot onkomarkerů po orchiektomii, při histologické absenci buněk ze žloutkového váčku. Hlavním přínosem aktivního sledování je vyhnutí se léčbě a souvisejícím nežádoucím účinkům. Ovšem nevýhodou u tohoto typu terapie je opakované provádění zobrazovacích vyšetření spojených s poměrně značnou radiační zátěží. Nejlépe stanoveným rizikovým faktorem, který může u seminomu způsobit relaps je velikost tumoru. Některé studie dále uvádějí jako významný rizikový faktor pro relaps seminomu invazi do rete testis (26). Vzhledem k tomu, že seminomové nádory často nezvyšují hladiny testikulárních tumormarkerů, nepatří stanovování hladin onkomarkerů mezi hlavní součásti aktivního sledování (27).

Přibližně 15 % pacientů se seminomem je diagnostikováno ve stadiu II. Seminomové nádory patří mezi onemocnění velmi citlivé na chemoterapii, a dokonce i muži s pokročilým onemocněním jsou klasifikováni mezi pacienty s dobrým rizikem onemocnění dle IGCCCG (International Germ Cell Cancer Collaborative Group). U tohoto stadia onemocnění se preferuje podání kombinované chemoterapie, je doporučováno podání 3 cyklů kombinované chemoterapie BEP (bleomycin, etoposid a cisplatin). U většiny pacientů je prefe-

rován režim BEP, nicméně u pacientů s predisponujícím plicním postižením je adekvátním podání 4 cyklů režimu EP. U pacientů se středním rizikem, u kterých není předpokládáno riziko projevů toxicity bleomycinu je doporučováno podání 4 cyklů režimu BEP, eventuálně při kontraindikaci bleomycinu je možné zvolit režim VIP (cisplatin, ifosfamid a etoposid) (28). V případě podávání chemoterapie by měla být dodržována dávková intenzita režimu po celou dobu léčby, neboť snížení dávek má za následek horší výsledky. Dávková intenzita by měla být dodržována i bez ohledu na počet leukocytů při zahájení dalšího cyklu. U pacientů s dobrým rizikem je doporučováno používat růstové faktory pouze v případě, že předchozí cyklus byl komplikován febrilní neutropenií (29). Po chemoterapii následuje zobrazovací metoda (nejčastěji CT nebo PET-CT). V případě přetrvávání viabilní nádorové tkáně (elevace onkomarkerů, akumulace radiofarmaka na PET-CT) je preferovanou možností chirurgický výkon (21). V případě normalizace onkomarkerů (v podstatě jen β -hCG, LDH je málo specifickým markerem, AFP není seminomy produkováno) společně s abnormálním nálezem na zobrazovacích metodách lze tyto nádorové masy zřídka považovat za viabilní a v 50 % případů dojde k úplné remisi onemocnění během prvního roku sledování (30).

Neseminom

I u pacientů s neseminomovým typem nádoru platí, že tyto nádory jsou citlivější na chemoterapii než většina solidních nádorů vyskytujících se u dospělých pacientů. Největší prospěch z adjuvantní léčby mají pacienti s lymfovaskulární invazí (LVI) nádoru, dále pacienti s rozsahem nádoru T3-T4, v případě dominance složky embryonálního karcinomu a u nádorů u nichž došlo k šíření do skrota (31). Při nepřítomnosti těchto rizikových faktorů je riziko relapsu 10–14 % a v případě výskytu těchto faktorů je míra recidivy onemocnění až 40–55 % (tabulka 2). Pacienti ve stadiu I mohou být léčeni adjuvantní chemoterapií BEP, lze provést disekci retroperitoneálních lymfatických uzlin (RPLND) nebo při nepřítomnosti rizikových faktorů je možné zvolit aktivní sledování. V případě přítomnosti těchto rizikových faktorů není aktivní sledování vhodným způsobem léčby. Ve studii fáze III bylo srovnáváno podání 1 cyklu BEP a jednostranné retroperitoneální lymfadenektomie, po mediánu sledování 4,7 let byly v rameni s chemoterapií 2 relapsy onemocnění ve

srovnání se 13 relapsy u pacientů s provedenou lymfadenektomií (32). V další prospektivní studii SWENOTECA byli zařazeni pacienti s NSGCT ve stadiu I s nebo bez LVI. Všem pacientům byl podán 1 cyklus BEP, u pacientů s LVI byla 5letá míra relapsu 3,2 % a u pacientů bez LVI 1,6 %. Pětiletý medián celkového přežití byl v obou skupinách 100 %. Několik dalších studií volilo v adjuvantním podání 2 cykly BEP, nicméně u těchto pacientů došlo k výrazným projevům pozdní toxicity chemoterapie, zejména s velkým podílem kardiotoxicity, ototoxicity a projevům neuropatie. Základním doporučením v případě podávání chemoterapie u pacientů s NSGCT stadia I je tedy podání 1 cyklu BEP, nicméně lze říci, že LVI je signifikantním prediktorem relapsu po orchiektomii. RPLND zůstává rozumnou alternativou k chemoterapii, zejména u mužů s teratomem, který má tendenci k lokálnímu šíření, je ale poměrně málo citlivý k chemoterapii. RPLND je bezpečnou metodou s nízkým výskytem erektilní dysfunkce a je spolehlivou metodou pro zjištění přesného stadiu onemocnění v oblasti lymfatických uzlin. V případě RPLND se podstatně snižuje počet pacientů podstupujících chemoterapii, nicméně až u 20 % pacientů může definitivní histologie mít za následek nutnost podání 2 cyklů BEP/EP (33).

Ve stadiu II došlo k rozšíření nádoru do lymfatických uzlin bez jiných vzdálených metastáz nebo výrazného zvýšení nádorových markerů (S0-S1). Pacienti ve stadiu II A (lymfatické uzliny velikosti do 2 cm a S0-1) by měli být standardně léčeni 3 cykly BEP nebo 4 cykly EP alternativou k chemoterapii je RPLND. Pacienti ve stadiu II B (lymfatické uzliny 2–5 cm, S0-1) a II C (lymfatické uzliny nad 5 cm, S0-1) by měli být léčeni 4 cykly BEP (34). Podstatná část pacientů ve stadiu II B a II C může mít přítomnu reziduální nemoc po léčbě chemoterapií. V tomto případě je možné indikovat RPLND, eventuálně u spolupracujících pacientů je možné volit aktivní sledování (zejména u ložisek velikosti < 1 cm) (35). U pacientů s reziduem v klinickém stadiu II B a II C je vhodnější metodou další podání chemoterapie, nejčastěji 2 cykly BEP nebo EP. Nebyly provedeny srovnávací studie pro tyto dva režimy u pacientů s reziduem po chemoterapii, nicméně riziko relapsu je přibližně 1 % režimu BEP i EP (36). Navzdory příznivějšímu profilu toxicity by cisplatin neměla být rutinně nahrazována karboplatinou. Ačkoli karboplatin je méně nefrotoxická než cisplatin, proběhly 4 randomizované studie přímo porovnávající účinnost karboplatiny a cisplatinu u pacientů

s GCT. Tyto studie jasně prokázaly nižší účinek karboplatiny u tohoto typu nádorového onemocnění (37–40). U pacientů s NSGCT neexistuje shoda při léčbě postchemoterapeutického rezidua (potvrzeného zobrazovacími metodami, elevace onkomarkerů po chemoterapii), které se vyskytuje až u 25–30% pacientů. Většina z těchto nálezů je v oblasti retroperitonea. I zde je na místě možno indikovat chirurgický výkon (RPLND u lézí větších než 1 cm), případně pokračovat chemoterapií. V případě kompletní resekce reziduálních hmot, při výskytu méně než 10% viabilních nádorových buněk nebo u pacientů s příznivou prognózou lze chemoterapii odložit a zvolit observaci, protože tito pacienti mají více než 90% pětileté přežití bez progresu.

Léčba recidivujícího onemocnění

Recidiva GCT je nejčastěji zachycena při oběru onkomarkerů a poté potvrzena zobrazovacími metodami. Onkomarkery bývají zvýšeny u více než poloviny pacientů. U pacientů se seminomy se až třetina relapsů vyskytne po více než 3 letech od ukončení léčby, kdežto u pacientů s NSGCT se 95% relapsů objeví v prvních dvou letech po orchiektomii. V současné době neexistují žádné randomizované studie, které by přesně definovaly strategii sledování u pacientů s anamnézou testikulárního nádoru. V případě recidivy GCT je další chemoterapie volena na základě předchozí léčby. Po předlčení kombinovanou chemoterapií BEP je v další linii volen režim TIP (ifosfamid, cisplatina a paklitaxel) podávaný ve 4 cyklech, nebo režim VeiP (vinblastin, ifosfamid, cisplatina) ve 4 cyklech. I u těchto režimů se stále kurabilita onemocnění pohybuje okolo 90%, u pacientů se špatnou prognózou se pak míra vyléčení pohybuje pod 50%. Za příznivé faktory při recidivě onemocnění patří odpověď na předchozí chemoterapii (dosažení CR/PR), nízké hodnoty onkomarkerů, délka trvání úvodní remise, místo primární lokalizace nádoru a histologie. U pacientů, kteří mají progresi po léčbě platinovým derivátem (během jednoho měsíce od ukončení počáteční chemoterapie, při progresi na druhé linii) je onemocnění

považováno za platinu rezistentní. Tito pacienti mají špatnou prognózu. Mezi paliativní režimy řadíme kombinovanou chemoterapii GEMOX (gemcitabin, oxaliplatin) a režim PAGE (paklitaxel, gemcitabin) (41). Jako vysoce paliativní režim je možné u vysoce předlčených pacientů volit etoposid v perorální formě, který je dostupný pouze po schválení revizním lékařem. Co se týče vysokodávkové chemoterapie (high-dose chemotherapy, HDT), tak prozatím není tato léčba standardně doporučována a je zapotřebí randomizované studie, které by porovnávaly konvenční dávku chemoterapie s HDT (42).

Komplikace a nežádoucí účinky léčby

Chemoterapie založená na bázi platiny je poměrně dobře snášena. Mezi nejčastější nežádoucí účinky patří CINV (chemotherapy-induced nausea and vomiting) s nutností adekvátní antiemetické profylaxe (5-HT₃ a NK1 antagonisty), nefrotoxicita s nutností intenzivní hydratace a hematologická toxicita. Ta dosahuje svého maxima druhý a třetí týden cyklu. V případě, že neutropenie přetrvává i při začátku dalšího cyklu je doporučováno podání chemoterapie bez redukce dávek, pokud se během minulého cyklu nevyškly febrilní neutropenie.

Nejzávažnější komplikací spojenou s režimem BEP je plicní toxicita bleomycinu. Incidence plicní toxicity stoupá při překročení dávky 400 × 103 IU. Prediktivními faktory, které mohou zvyšovat riziko plicního poškození je vyšší věk, radioterapie na oblast hrudní stěny, predisponující plicní onemocnění jako je astma bronchiale, CHOPN a vyšší riziko mají také pacienti s kuřáckou anamnézou. Nejčastějšími příznaky, které mohou předcházet rozvoji plicní fibrózy či pneumonitidy po bleomycinu patří námahová dušnost, neproduktivní kašel a poslechový nále. Výskyt fatální plicní toxicity je při podání 4 cyklů 1–2% a klesá pod 1% v případě podání 3 cyklů (43).

Nejvýraznější toxicitou cisplatiny je bezpochyby její vliv na renální funkce. Navzdory zásadní hydrataci pacienta před, během i po podání cisplatiny dojde u malého počtu pacientů k po-

klestu glomerulární filtrace a výraznému zhoršení renálních funkcí včetně iontové dysbalance (44). Mimo nefrotoxicitu cisplatina způsobuje axonální neuropatii. Častým projevem jsou parestézie a dysestézie, které začínají v prstech končetin a šíří se proximálně. Neuropatie u většiny pacientů postupně odezní, ačkoli její vymizení je mnohdy neúplné (45). Dalším běžným neurologickým příznakem souvisejícím s léčbou platinového derivátu je ototoxicita, která se manifestuje tinnitem a ztrátou sluchu. Audiometrií může být zjištěna ztráta sluchu o téměř 90%. Riziko ototoxicity indukované cisplatinou je závislé jak na dávce, tak na čase (46).

Mezi jeden z pozdních důsledků chemoterapie se řadí kardiovaskulární toxicita zahrnující zejména dyslipidemii, hypertenzi, časnou aterosklerózu, Raynaudův fenomén a trombembolické příhody (47). Vzhledem ke zvýšenému riziku kardiovaskulárních komplikací je vhodné pacienty po léčbě pro GCTs sledovat a v případě záchytu arteriální hypertenze ihned zahájit adekvátní léčbu.

Na našem pracovišti je všem pacientům standardně před zahájením chemoterapie nabízena možnost kryoprezervace spermatu. K posouzení plicních funkcí všichni pacienti podstupují spirometrii a v případě zhoršení ventilačních parametrů a obav z toxicity bleomycinu volíme režim EP. Dále je doplňována dynamická scintigrafie ledvin k posouzení funkce ledvin před zahájením chemoterapie s cisplatinou vzhledem k její potenciální výrazné nefrotoxicitě.

Závěr

Germinální nádory zaujímají mezi solidními nádory výjimečné postavení díky své vysoké kurabilitě i v případě diseminovaného onemocnění. Režimy chemoterapie založené na cisplatině mohou vyléčit až 80% pacientů s metastatickým onemocněním včetně pacientů s viscerálními metastázami. Vzhledem k tomu, že se ve většině případů jedná o mladé nemocné, hraje významnou roli i pozdní toxicita chemoterapie a radioterapie, včetně možnosti vzniku sekundárních malignit či kardiovaskulární morbidity. Z tohoto důvodu je snaha o redukci počtu cyklů adjuvantní chemoterapie a odklon od radioterapie.

LITERATURA

1. Dušek L, Mužík J, Kubásek M, et al. Epidemiologie zhoubných nádorů v České republice [on-line]. Masarykova univerzita, [2005], [cit. 2018–10–28]. Dostupný z URL: <http://www.svod.cz>.
2. Stevenson SM, Lowrance WT. Epidemiology and Diagnosis of Testis Cancer. Urol Clin North Am 2015; 42: 269–275.

3. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2018. CA Cancer J Clin 2018; 68: 7–30.
4. Raman JD, Nobert CF, Goldstein M. Increased incidence of testicular cancer in men presenting with infertility and abnormal semen analysis. J Urol 2005; 174: 1819–1822.

5. Oh J, Landman J, Evers A, et al. Management of the postpubertal patient with cryptorchidism: an updated analysis. J Urol 2002; 167: 1329–1333.
6. Ulbright TM. The most common, clinically significant misdiagnoses in testicular tumor pathology, and how to avoid

them. *Adv Anat Pathol* 2008; 15: 18–27.

7. Howitt BE, Berney DM. Tumors of the Testis: Morphologic Features and Molecular Alterations. *Surg Pathol Clin* 2015; 8: 687–716.

8. Mostofi FK, Sesterhenn IA, Davis CJ Jr. Developments in histopathology of testicular germ cell tumors. *Semin Urol* 1988; 6: 171–182.

9. Bosl GJ, Motzer RJ. Testicular germ-cell cancer. *N Engl J Med* 1997; 337: 242–254.

10. Tseng A Jr, Horning SJ, Freiha FS, et al. Gynecomastia in testicular cancer patients. Prognostic and therapeutic implications. *Cancer* 1985; 56: 2534–2538.

11. Oosting SF, de Haas EC, Links TP, et al. Prevalence of paraneoplastic hyperthyroidism in patients with metastatic non-seminomatous germ-cell tumors. *Ann Oncol* 2010; 21: 104–108.

12. McKenney JK, Heerema-McKenney A, Rouse RV. Extragonadal germ cell tumors: a review with emphasis on pathologic features, clinical prognostic variables, and differential diagnostic considerations. *Adv Anat Pathol* 2007; 14: 69–92.

13. Benson CB. The role of ultrasound in diagnosis and staging of testicular cancer. *Semin Urol* 1988; 6: 189–202.

14. 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: 594–603.

15. Hori K, Uematsu K, Yasoshima H, et al. Testicular seminoma with human chorionic gonadotropin production. *Pathol Int* 1997; 47: 592–599.

16. Stenman UH, Alfthan H, Hotakainen K. Human chorionic gonadotropin in cancer. *Clin Biochem* 2004; 37: 549–561.

17. Gilligan TD, Seidenfeld J, Basch EM, et al. American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline on uses of serum tumor markers in adult males with germ cell tumors. *J Clin Oncol* 2010; 28: 3388–3404.

18. Mencil PJ, Motzer RJ, Mazumdar M, et al. Advanced seminoma: treatment results, survival, and prognostic factors in 142 patients. *J Clin Oncol* 1994; 12: 120–126.

19. Schmoll HJ, Souchon R, Krege S, et al. European consensus on diagnosis and treatment of germ cell cancer: a report of the European Germ Cell Cancer Consensus Group (EGCC-CG). *Ann Oncol* 2004; 15: 1377–1399.

20. Novotný J, Vitek P, a Kleibl Z. *Onkologie v klinické praxi: standardní přístupy v diagnostice a léčbě vybraných zhoubných nádorů. 2. vydání.* Praha: Mladá fronta, 2016.

21. De Santis M, Becherer A, Bokemeyer C, et al. 2–18fluoro-deoxy-D-glucose positron emission tomography is a reliable predictor for viable tumor in postchemotherapy seminoma: an update of the prospective multicentric SEMPET trial. *J Clin Oncol* 2004; 22: 1034–1039.

22. Ilic D, Misso ML. Screening for testicular cancer. *Cochra-*

ne Database Syst Rev 2011; CD 007853.

23. Mir MC, Pavan N, Gonzalgo ML. Current Clinical Applications of Testicular Cancer Biomarkers. *Urol Clin North Am* 2016; 43: 119–125.

24. Petersen PM, Skakkebaek NE, Vistisen K, et al. Semen quality and reproductive hormones before orchiectomy in men with testicular cancer. *J Clin Oncol* 1999; 17: 941–947.

25. Stenning S, Oliver T, Mead B, Gabe R. Carboplatin in clinical stage I seminoma: a valuable option for patient management. *J Clin Oncol* 2011; 29: 4210–4219.

26. Yu HY, Madison RA, Setodji CM, et al. Quality of surveillance for stage I testis cancer in the community. *J Clin Oncol* 2009; 27: 4327–4332.

27. Vesprini D, Chung P, Tolan S, et al. Utility of serum tumor markers during surveillance for stage I seminoma. *Cancer* 2012; 118: 5245–5250.

28. De Wit R, Roberts J, Wilkinson PM, et al. Equivalence of three or four cycles of bleomycin, etoposide, and cisplatin chemotherapy and of a 3or 5-day schedule in good-prognosis germ cell cancer: a randomized study of the European Organization for Research and Treatment of Cancer Genitourinary Tract Cancer Cooperative Group and the Medical Research Council. *J Clin Oncol* 2001; 19: 1629–1640.

29. Fossa SD, Kaye SB, Mead GM, et al. filgrastim during combination chemotherapy of patients with poor prognosis metastatic germ cell malignancy. European Organization for Research and Treatment of Cancer Genitourinary Group and the Medical Research Council Testicular Cancer Working Party. *J Clin Oncol* 1998; 16: 716–724.

30. Flechon A, Bompas E, Biron P, Droz JP. Management of post-chemotherapy residual masses in advanced seminoma. *J Urol* 2002; 168(5):1975–1979.

31. Hermans BP, Sweeney CJ, Foster RS, et al. Risk of systemic metastases in clinical stage I nonseminoma germ cell testis tumor managed by retroperitoneal lymph node dissection. *J Urol* 2000; 163: 1721–1724.

32. Alberts P, Siener R, Krege S, et al. Randomized phase III trial comparing retroperitoneal lymph node dissection with one course of bleomycin and etoposin 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: 2966–2972.

33. Tandstad T, Dahl O, Cohn-Cedermark G, et al. Risk-adapted treatment in clinical stage I nonseminomatous germ cell testicular cancer: the SWENOTECA management program. *J Clin Oncol* 2009; 27: 2122–2128.

34. Kondagunta GV, Motzer RJ. Adjuvant chemotherapy for stage II nonseminomatous germ cell tumors. *Urol Clin North Am* 2007; 34: 179–185.

35. Ravi P, Gray KP, O'Donnell EK, et al. A meta-analysis of patient outcomes with subcentimeter disease after chemothe-

rapy for metastatic non-seminomatous germ cell tumor. *Ann Oncol* 2014; 25(2): 331–338.

36. Williams SD, Stablein DM, Einhorn LH, et al. Immediate adjuvant chemotherapy versus observation with treatment at relapse in pathological stage II testicular cancer. *N Engl J Med* 1987; 317(23): 1433–1438.

37. Tjulandin SA, Garin AM, Mescheryakov AA, et al. Cisplatin-etoposide and carboplatin-etoposide induction chemotherapy for good-risk patients with germ cell tumors. *Ann Oncol* 1993; 4: 663–667.

38. Bajorin DF, Sarosdy MF, Pfister DG, et al. Randomized trial of etoposide and cisplatin versus etoposide and carboplatin in patients with good-risk germ cell tumors: a multiinstitutional study. *J Clin Oncol* 1993; 11: 598–606.

39. Bokemeyer C, Köhrmann O, Tischler J, et al. A randomized trial of cisplatin, etoposide and bleomycin (PEB) versus carboplatin, etoposide and bleomycin (CEB) for patients with 'good-risk' metastatic non-seminomatous germ cell tumors. *Ann Oncol* 1996; 7: 1015–1021.

40. Horwich A, Sleijfer DT, Fosså SD, et al. Randomized trial of bleomycin, etoposide, and cisplatin compared with bleomycin, etoposide, and carboplatin in good-prognosis metastatic nonseminomatous germ cell cancer: a Multiinstitutional Medical Research Council/European Organization for Research and Treatment of Cancer Trial. *J Clin Oncol* 1997; 15: 1844–1852.

41. Kollmannsberger C, Beyer J, Liersch R, et al. Combination chemotherapy with gemcitabine plus oxaliplatin in patients with intensively pretreated or refractory germ cell cancer: A study of the German Testicular Cancer Study Group. *J Clin Oncol* 2004; 22: 108–114.

42. Feldman DR, Huddart R, Hall E, et al. Is high dose therapy superior to conventional dose therapy as initial treatment for relapsed germ cell tumors? The TIGER Trial. *J Cancer* 2011; 2: 374–377.

43. Jules-Elysee K, White DA. Bleomycin-induced pulmonary toxicity. *Clin Chest Med* 1990; 11: 1–20.

44. Vogelzang NJ, Torkelson JL, Kennedy BJ. Hypomagnesemia, renal dysfunction, and Raynaud's phenomenon in patients treated with cisplatin, vinblastine, and bleomycin. *Cancer* 1985; 56: 2765–2770.

45. Glendenning JL, Barbachano Y, Norman AR, et al. Long-term neurologic and peripheral vascular toxicity after chemotherapy treatment of testicular cancer. *Cancer* 2010; 116: 2322–2331.

46. Frisina RD, Wheeler HE, Fossa SD, et al. Comprehensive Audiometric Analysis of Hearing Impairment and Tinnitus After Cisplatin-Based Chemotherapy in Survivors of Adult-Onset Cancer. *J Clin Oncol* 2016; 34: 2712–2720.

47. van den Belt-Dusebout AW, Nuver J, de Wit R, et al. Long-term risk of cardiovascular disease in 5-year survivors of testicular cancer. *J Clin Oncol* 2006; 24: 467–475.