

1 Epidemiologie:

Zhoubné nádory varlat představují cca 1% všech malignit u mužů. Věkově specifická incidence dnes vykazuje dvojrcholovou křivku – s vrcholy do 4. roku a pak především mezi 20-45. rokem života.

Zhoubné nádory varlat – Incidence a mortalita v ČR (ÚZIS ČR 2021)

ZN testis		MUŽI
		na 100 000
C62	incidence	7,95
	mortalita	0,46

2 Etiologie:

Více než 90% testikulárních nádorů pochází z transformované zárodečné buňky. Vznik onemocnění ovlivňují gonadální hormony - před pubertou minimální výskyt, v prvním roce života pravděpodobně excesivním vlivem estrogenů matky při intrauterinním vývoji - zralý teratom, yolk sac.

K rozvoji nádoru může vést:

- Primárně zvýšený tok gonadotropinů – předčasná puberta, ranější nástup sexuální aktivity
- Sekundárně zvýšený tok gonadotropinů při snížené testikulární funkci.

Možné rizikové faktory:

- Kryptorchismus – korekci provést nejlépe do dvou let věku.
- Toxické vlivy – předtěhotenská aplikace estrogenů, používání herbicidů a pesticidů v zemědělství, expozice chemickým rozpouštědlům, inhalaci výfukových plynů, dimetylfornamidu a solím těžkých kovů.
- Traumatické vlivy – hernioplastika v dětství, operace varikokély, korekce kryptorchismu v postpubertálním věku.
- Pozitivní rodinná anamnéza – výskyt testikulárního nádoru v rodině je spojený s vyšším rizikem rozvoje nádoru varlete také u rodinných příslušníků. Muž, jehož otec měl rakovinu varlete, má přibližně 4 krát vyšší pravděpodobnost výskytu. U bratra pacienta je tato pravděpodobnost asi 6 až 8 krát vyšší.
- Rasa: muži bílé rasy žijící v západních průmyslových zemích, zejména v severní Evropě, vykazují nejvyšší míru výskytu testikulárních nádorů, zatímco černí muži v Africe nejnižší.

3 Histologie:

Nádory většinou vycházejí ze zárodečných buněk, tzv. germinální nádory: 90 – 95 %. Méně často vycházejí nádory ze stromatu zárodečných pruhů nebo ze specifického mezodermu gonád (Leydigovy, Sertoliho bb.) – 5 %. Vzácněji jde o lymfomy a hemoblastózy, případně o nádory sekundární.

Z praktického hlediska se germinální nádory dělí na dvě hlavní podskupiny:

Seminomy – vycházejí z částečně diferencovaných buněk semenotvorných kanálků.

Neseminomy – odvozené od pluripotentní zárodečné buňky: embryonální karcinom

- odvozené od buněk částečně diferencovaných:
 - o *extrasomaticky* - choriokarcinom, yolk sack tumor
 - o *somaticky* (entoderm, mesoderm, ektoderm) - teratom, teratokarcinom

Často se objevují germinální nádory smíšené z jednotlivých forem (seminom + neseminom, různé typy neseminomů).

Nejběžnější jsou kombinace nádorů s embryonálním karcinomem.

Choriokarcinom - častá hematogenní diseminace, mozkové metastázy.

Embryonální karcinom má vysokou angio a lymfangioinvasi (jeho přítomnost bývá považována za negativní prognostický faktor).

Nádor klasifikovaný histologicky jako seminom s elevovanou hodnotou AFP se léčí jako neseminom!

4 Stanovení odpovědné osoby za diagnosticko – léčebný plán (ošetřující lékař či lékař s kompetencí):

- Za urologii
doc. MUDr. Michal Staník, Ph.D.
- Za klinickou onkologii
doc. MUDr. Alexandr Poprach, Ph.D.
doc. MUDr. Radek Lakomý, Ph.D.
MUDr. Tomáš Pokrivčák
MUDr. Ivo Kocák, Ph.D.
- Za radiační onkologii
prof. MUDr. Pavel Šlampa, CSc.
MUDr. Irena Čoupková
- Za radiodiagnostiku a nukleární medicínu
doc. MUDr. Zdeněk Řehák, Ph.D.
MUDr. Jiří Vašina
- Za patologii
MUDr. Pavel Fabian, Ph.D.

5 Stanovení diagnózy - vyšetřovací metody:

- UZ skrota
- Nádorové markery – betaHCG, AFP, LDH před orchiektomií (OE) a po OE. V případě mírné elevace betaHCG (obecně < 20 IU/l, norma < 5 IU/l) a AFP (obecně < 20 ng/mL, norma < 10.0) je zapotřebí opakovaně kontrolní odběr s posouzením dynamiky. Hypogonadismus nebo užívání marihuany může způsobit falešně pozitivní výsledky. Biologický poločas rozpadu AFP je 5 – 7 dní, u HCG 18 – 48 hod. Nejpřesnějším diagnostickým biomarkerem je miRNA-371a-3p (AUC 0,97); v současnosti je jeho využití limitované dostupností
- Zvážit biopsii z druhostranného varlete u rizikových pacientů pro GCNIS (objem pod 12ml a/nebo kryptorchismus)
- CT břicha, pánve a CT plic (při alergii na kontrastní látku MR vyš.)
- CT/MR mozku, je-li HCG nad 10 000 IU/l nebo je-li více než 10 plicních metastáz a u pacientů se špatnou prognózou
- Scintigrafie skeletu - u pacientů s metastatickým onemocněním a s podezřením na postižení skeletu
- Spirometrie a difúzní plicní kapacita před plánovanou léčbou s Bleomycinem
- Audiometrie – fakultativně

6 Klasifikace nádorů včetně případných rizikových skupin:

V současné době platí 8. vydání TNM klasifikace.(UICC, 2016), platnost od 1. 1. 2017

Hladina nádorových markerů je stanovena z hodnot po orchiektomii.

Stadium 0	pTis	N0	M0	S0
Stadium I	pT1-4	N0	M0	SX
Stadium IA	pT1	N0	M0	S0
Stadium IB	pT2,3,4	N0	M0	S0
Stadium IS	všechny pT/TX	N0	M0	S1-3
Stadium II	všechny pT/TX	N1-3	M0	SX
Stadium IIA	všechny pT/TX	N1	M0	S0, S1
Stadium IIB	všechny pT/TX	N2	M0	S0, S1
Stadium IIC	všechny pT/TX	N3	M0	S0, S1
Stadium III	všechny pT/TX	všechny N	M1a	SX
Stadium IIIA	všechny pT/TX	všechny N	M1a	S0, S1
Stadium IIIB	všechny pT/TX	všechny N	M0, M1a	S2
Stadium IIIC	všechny pT/TX	všechny N	M0, M1a,	S3
	všechny pT/TX	všechny N	M1b	všechny S

Prognostické členění seminomů a neseminomů dle IGCCCG indexu

hladina nádorových markerů je zde stanovena z hodnot po OE, resp. z hodnot před zahájením systémové terapie (hladiny markerů v den 1 prvního cyklu první linie chemoterapie).

Neseminom	Seminom
Příznivá prognóza	
primární nádor varlete nebo retroperitonea a pouze plicní metastázy, žádné jiné viscerální metastázy a „nízké“ markery AFP < 1000 ng/ml HCG < 5000 IU/l LDH < 1,5 násobek horní fyziol. hranice 56 % pacientů s neseminomy 5-PFS: 90 % 5-OS: 96 %	každý primární nádor a žádné viscerální metastázy mimo plic AFP normální HCG jakákoliv hodnota LDH jakákoliv hodnota 90 % pacientů se seminomy 5-PFS: 89 % 5-OS: 95 %
Střední prognóza	
primární nádor varlete nebo retroperitonea a pouze plicní metastázy a intermediární markery AFP 1000 - 10000 ng/ml HCG 5000 - 50 000 IU/l	každý primární nádor a další viscerální metastázy mimo plic a AFP normální HCG jakákoliv hodnota

LDH 1,5 – 10 násobek horní fyziol. Hranice	LDH jakákoliv hodnota
28 % pacientů s neseminomy	10 % pacientů se seminomy
5-PFS: 78 %	5-PFS: 79 %
5-OS: 89 %	5-OS: 88 %
Nepříznivá prognóza	
Primární mediastinální tumor nebo přítomnost dalších viscerálních metastáz kromě plicních nebo vysoké markery AFP nad 10000 ng/ml HCG nad 50 000 IU/l LDH nad 10 násobek horní fyziologické hranice	není definováno
16 % pacientů s neseminomy	
5-PFS: 54 %	
5-OS: 67 %	

7 Léčba dle klinického stadia:

Léčba germinálních nádorů varlat je multioborová. Základem je radikální tříselná orchiektomie (OE). Varle šetřící výkony lze indikovat u pacientů s velkou pravděpodobností benigní léze s peroperační histologií (na zmrzlo). Vstupní neprovedení OE je možné pouze v případě, vyžaduje-li situace okamžité zahájení chemoterapie u pacienta se zvýšenými nádorovými markery a klinickými projevy zhoubného novotvaru varlete. Management terapie po OE by měl být realizován onkologem se zkušenostmi v léčbě nádorů varlete. Pacientům v reprodukčním věku by mělo být nabídnuto vyšetření spermogramu a kryokonzervace spermatu před zahájením terapie, která může ohrozit plodnost – chemoterapie, radioterapie, chirurgický výkon (2B). Jde o vzácné nádory, a proto je doporučena centralizace terapie do komplexních onkologických center. U všech indikací chemoterapie (kromě paliativní) je potřeba dodržení 100% dávkové intenzity (1). V pooperační léčbě (po OE) je v současné době jistý odklon od radioterapie s ohledem na pozdní nežádoucí účinky záření. Pokud je radioterapie do léčebné strategie zařazena, je to častěji u seminomů. V případě seminomů I. stadia je alternativou pro pacienty, kteří nemohou nebo nechtějí být pouze sledováni nebo odmítají adjuvantní chemoterapii. U stadia IIA a IIB pak může být indikována kurativní radioterapie na paraaortální a ipsilaterální pánevní lymfatické uzliny. U vyšších stadií lze zvažovat ozáření rezidua po chemoterapii při nemožnosti provést chirurgický zákrok. Neseminomy jsou primárně léčeny chemoterapií. Rezidua po chemoterapii jsou operována. Radioterapie je zařazována do léčby spíše s paliativním záměrem.

7.1 Stadium I seminomy

Dle studií má 15-20 % pacientů se seminomy I. stadia přítomnou subklinickou diseminaci, nejčastěji v retroperitoneálních lymfatických uzlinách. U pacientů s nádorem ve varleti menším než 4 cm a bez prokázané invaze do rete testis je riziko rekurence při samotném sledování velmi nízké (6 %).

Stadium IA a IB

- Orchiektomie a následné přísné sledování (surveillance) – podmínkou je spolupracující pacient - preference (1)
- Orchiektomie a adjuvantní chemoterapie (CHT): 1 (preferováno) nebo 2 cykly CBDCA dle AUC 7 (ke zvážení především u nádorů nad 4 cm) (1), pacient nevhodný nebo odmítající surveillance, přednost před radioterapií
- Orchiektomie a adjuvantní radioterapie paraaortálních +/- ipsilaterálních pánevních a inguinálních uzlin (20-25,5 Gy): – vyhrazená pouze pro vysoce selektovanou skupinu pacientů s rizikovými faktory, u kterých je kontraindikace chemoterapie a kteří nejsou vhodní pro přísné sledování (2B) (po předchozím zákroku v oblasti skrota, třísla nebo dolních kvadrantů břicha je nutné i ozáření ipsilaterálních ilických uzlin).

Stadium IS (vzácné)

- U seminomů stadia IS předpokládáme regionální uzlinovou nebo vzdálenou diseminaci nezjištěnou zobrazovacími metodami, jedná se o velmi vzácný nález.

- V případě mírné elevace nádorových markerů (HCG, LDH) lze zvolit sledování s kontrolou hladiny nádorových markerů a opakováním zobrazovacích metod (CT hrudníku a břicha + pánve, UZ kontralaterálního varlete) à 2–3 měsíce, při vzestupu markerů nebo nálezů metastáz na zobrazovacích vyšetřeních aktivní léčba (2A).
- Chemoterapie 3 cykly BEP nebo 4×EP (2A).

7.2 Stadium I ne seminomy

Při samotném sledování po orchiektomii lze očekávat relaps cca ve 30 % případů, v 80 % do 1 roku od operace, v 60 % v retroperitoneu.

Tuto skupinu můžeme rozdělit do dvou podskupin dle rizika relapsu 15 – 20 % (low risk) či 40-50 % (high risk) dle absence nebo výskytu lymfovaskulární invaze (LVI). High-risk skupina by neměla být jen sledována, vhodná indikace adjuvantní chemoterapie, 1x BEP. Podání 1×BEP sníží riziko relapsu na cca 2% u LVI- a cca 3% u LVI+.

Stadium IA a IB

- Orchiektomie a následné přísné sledování (surveillance) – preferovaná možnost pro pacienty bez rizikových faktorů (absence vaskulární invaze, zejména pT1), podmínkou je spolupracující pacient (1).
- Orchiektomie a adjuvantní chemoterapie – 1 cyklus BEP, preferovaná možnost pro pacienty s rizikovými faktory (vaskulární invaze, pT2-4), dále pro pacienty nevhodné nebo odmítající surveillance, v Evropě přednost před RPLND (kromě teratomů varlete) (1).
- Orchiektomie a primární nerve-sparing RPLND – vyhrazená pouze pro vysoce selektovanou skupinu pacientů s rizikovými faktory, kteří odmítnou chemoterapii nebo je chemoterapie kontraindikovaná a nejsou vhodní pro přísné sledování.

Stadium IS - vhodná kontrola nádorových markerů s ohledem na poločas jejich rozpadu

- U ne seminomů stadia IS předpokládáme regionální uzlinovou nebo vzdálenou diseminaci nezjištěnou zobrazovacími metodami.
- V případě mírné elevace nádorových markerů (AFP, HCG) lze zvolit sledování s kontrolou hladiny nádorových markerů a opakováním zobrazovacích metod (CT hrudníku a břicha + pánve, UZ kontralaterálního varlete) à 2–3 měsíce, při vzestupu markerů nebo nálezů metastáz na zobrazovacích vyšetřeních aktivní léčba (2A).
- Mírná elevace LDH může být způsobená řadou nálezů. Samostatná elevace pouze LDH by proto neměla být důvodem pro zahájení systémové chemoterapie.
- Orchiektomie a kurativní chemoterapie – 3xBEP nebo 4xEP (při KI Bleomycinu), následně při normalizaci TM sledovat

7.3 Stadium IIA a IIB seminomy

- Kurativní chemoterapie – 3xBEP nebo 4xEP (při KI Bleomycinu) – preference před radioterapií u stadia IIB
- Kurativní radioterapie paraaortálních a ipsilaterálních pánevních uzlin (stadium IIA - 30 Gy, stadium IIB - 36 Gy)
- Preference chemoterapie vychází z profilu pozdní toxicity radioterapie (sekundární malignity) – jedná se o stejně efektivní terapeutické možnosti.
- V selektovaných případech s hraniční velikostí lymfatických uzlin v RP a negativních TM, lze zvážit před zahájením terapie kontrolní CT hrudníku a břicha za 6 týdnů k potvrzení vstupního stagingu.

7.4 Stadium IIC seminomy

Pacienti jsou ve skupině s dobrou prognózou dle IGCCCG.

- Metodou volby je kurativní chemoterapie: 3 cykly BEP nebo 4×EP (při KI Bleomycinu).

Zůstane-li v retroperitoneu reziduální infiltrát a TM jsou v normě, vhodné provést PET/CT vyšetření (nejdříve 6 týdnů po ukončení CHT pro snížení četnosti falešně pozitivních výsledků po chemoterapii).

- Není reziduum nebo reziduum na CT do 3 cm a normální nádorové markery (TM) – sledování (2A).
 - o Při reziduu pod 3 cm je dle SEMPET trialu falešná pozitivita 26 % a pozitivní prediktivní hodnota 32 %, takže u těchto malých reziduí je ke zvážení sledování s kontrolním PET/CT nebo biopsie nebo zvážit RPLND.
- Přítomno reziduum > 3 cm na CT a normální TM
 - o PET vyš. (nejdříve 6 týdnů po CHT – pro snížení četnosti falešně pozitivních výsledků po chemoterapii).
 - o Při reziduu nad 3cm byla v SEMPET trialu pozitivní prediktivní hodnota (PPV) 100 %, ale ve validačních retrospektivních souborech byla PPV mnohem nižší (23-69 %). Indikace k RPLND je posuzována individuálně. RPLND může být v těchto případech extrémně obtížná z důvodu intenzivní fibrotizace po chemoterapii. Proto je doporučeno tyto výkony provádět jen v superspecializovaných centrech. Další možností léčby s kurativním záměrem u PET pozitivního rezidua je salvage CHT.
 - PET scan negativní – sledování (2A).
 - PET scan pozitivní – RPLND nebo metastazektomie nebo vícečetné biopsie a salvage chemoterapie při viabilním nádoru (viz níže neseminomy) nebo kurativní RT (radioterapie) (2B). Pokud nedošlo po chemoterapii ke zvětšení tumoru je vhodné kontrolní vyšetření za 6 týdnů.
- Progrese onemocnění na CT nebo elevace TM – salvage terapie jako u neseminomů (2A).

7.5 Stadium IIA neseminomy

- negativní TM (po OE)
- lymfatické uzliny v RP hraniční velikosti nemusejí představovat metastázy – riziko overtreatment (u 15–35 % pacientů není u zvětšených uzlin prokázán nádor)
 - o kurativní CHT – 3xBEP nebo 4xEP (při KI bleomycinu) (1)
 - po CHT při negativních TM a bez rezidua na CT – sledovat, při reziduu na CT – RPLND (nad 1cm) (2A). Při teratomu nebo nekróze dále sledování. Při ostatních viabilních složkách jsou indikovány 2 cykly zajišťovací chemoterapie (2×EP nebo 2×VeIP nebo 2×TIP).
 - o primární nerve-sparing RPLND (2A) – high volume specializované centra
 - pN0 - sledování, pN1 a pN2 – CHT (2xEP – preferovaný režim nebo 2xBEP), sledování jen v případě teratomu, pN3 – CHT jako pac. good risk (4× EP nebo 3× BEP) (2A).
 - o sledování s přešetřením (kontrolní CT) za 6 týdnů v případě chybění rizikových faktorů (2B)
 - lze zvážit u uzlin hraniční velikosti
 - je-li za 6 týdnů na kontrolním CT regrese – follow up, stabilizace – kurativní CHT nebo nerve-sparing RPLND, progrese – kurativní CHT při pozitivních TM, kurativní CHT nebo nerve-sparing RPLND při negativních TM
- pozitivní TM (po OE)
 - o primární CHT – 3×BEP nebo 4×EP (při KI bleomycinu) (1), po CHT – viz výše

7.6 Stadium IIB neseminomy

- negativní TM (po OE) – CHT má v Evropě přednost před primární nerve sparing RPND (kromě teratomů varlete)
 - o kurativní CHT – 3× BEP nebo 4× EP (při KI bleomycinu) (1)
 - po CHT při negativních TM a bez rezidua na CT – sledovat, při reziduu na CT – RPLND (nad 1 cm) (2A).

- primární nerve-sparing RPLND (2B) – high volume specializovaná centra
 - pN0 – sledování, pN1 a pN2 – CHT (2×EP – preferovaný režim nebo 2×BEP), sledování jen v případě zralého teratomu, pN3 – CHT jako pac. good risk (4× EP nebo 3× BEP) (2A).
- pozitivní TM (po OE)
 - primární CHT – 3×BEP nebo 4×EP (při KI bleomycinu) (1), po CHT viz výše

7.7 Stadium IIC ne seminomy

Pacienti jsou klasifikováni do jednotlivých prognostických skupin dle hodnoty nádorových markerů.

Je indikována primární chemoterapie: 3×BEP nebo 4×EP (při KI Bleomycinu).

Dále dle efektu indukční chemoterapie:

- celková remise s negativními TM – sledování (preferováno) (2A)
- parciální remise (PR) / stabilizace (SD) s reziduálními masami a negativními TM – RPLND nebo metastazektomie. Při teratomu nebo nekróze dále sledování (1). Při ostatních viabilních složkách jsou indikovány 2 cykly zajišťovací chemoterapie (2× EP nebo 2× VeIP nebo 2× TIP) (2A). Je-li viabilní složka zastoupená méně než v 10 % vzorku, lze individuálně zvážit vynechání zajišťovací chemoterapie s ohledem na toxicitu předchozí terapie (4C).
- inkompletní odpověď (progrese nemoci - PD, chirurgicky neřešitelné PR / SD, pozitivní TM) – indikace k záchranné (salvage) chemoterapii (2A).

7.8 Stadium III seminomy

Všechny stadia III seminomu patří do skupiny s dobrou prognózou s výjimkou IIIC (viscerální metastázy kromě plicních), zde je definována střední prognóza.

- **Skupina s dobrou prognózou dle IGCCCG** - indikována kurativní chemoterapie 3×BEP nebo 4×EP (při KI Bleomycinu)
- **Skupina se střední prognózou dle IGCCCG** - indikována kurativní chemoterapie 4×BEP

Reziduum po chemoterapii – identický postup jako u stadia IIC + případná resekce reziduálních mas mimo retroperitoneum.

7.9 Stadium III ne seminomy

- Stadium IIIA ne seminomy – skupina s dobrou prognózou dle IGCCCG
 - Je indikováno podání kurativní chemoterapie – 3xBEP nebo 4xEP (při KI Bleomycinu) a RPLND na reziduální onemocnění a/nebo metastazektomie při negativních nádorových markerech, 5-leté přežití je až 96%.
- Stadium IIIB ne seminomy – skupina se střední prognózou dle IGCCCG
- Stadium IIIC ne seminomy – skupina se špatnou prognózou dle IGCCCG
 - Je indikováno podání 4 cyklů kurativní chemoterapie BEP nebo VIP (při KI Bleomycinu). U pacientů se střední prognózou je 5leté přežití 89 %. U skupiny se špatnou prognózou se 5 let dožívá 67 % pacientů.

Reziduum po chemoterapii – identický postup jako u stadia IIC + případná resekce reziduálních mas mimo retroperitoneum.

Indikace retroperitoneální lymfadenektomie a/nebo metastazektomie

- operabilní zbytkový nádor nebo lymfadenopatie při normálních nebo stabilních markerech (2A).
- indikací k resekci je reziduální tumor > 1cm.
- u reziduálního nádoru < 1cm je riziko relapsu 6–9 %; na prvním místě je proto doporučeno sledování, alternativou je RPLND s přihlédnutím k preferencím pacienta.
- pokud je resekce indikována, standardní možností je bilaterální nervy šetřící RPLND.
- ipsilaterální templátová resekce se vyhýbá disekci kontralaterálního nervu a může být zvážena pro rezidua s průměrem menším než 5 cm, stejně jako u unilaterálních metastáz lymfatických uzlin na před/ a postchemoterapeutických CT snímcích. U nádorů na levé straně je nutná pouze paraaortální resekce, zatímco u nádorů na pravé straně je nutná parakavální a interaortokavální resekce až k iliakálním arteriím. Pouhá resekce reziduálního nádoru (tzv. lumpektomie) by neměla být prováděna.
- laparoskopická nebo robotická RPLND má v expertních centrech mít srovnatelné výsledky s otevřenými postupy u vybraných případů s nízkým objemem reziduálního onemocnění.

V případě jsou-li pacienti vstupně v horším výkonnostním stavu (KI ≤ 50%) neexistují standardní doporučení stran redukce intenzity systémové terapie. Řada menších studií ale prokázala, že redukce iniciační série chemoterapie vede ke snížení akutní mortality bez ovlivnění dlouhodobého výsledku. Počet následných cyklů chemoterapie v plných dávkách by se po úvodní iniciační sérii s redukcí ale neměl snižovat.

Je-li nalezena v resekatu nekróza, je možno pacienta sledovat, je-li přítomen viabilní tumor, jsou indikovány 2 cykly EP nebo VeIP nebo TIP. V případě zralého teratomu jen sledování.

Není-li po indukční chemoterapii zjištěno reziduální onemocnění a jsou-li negativní markery, může být indikováno jen sledování.

Zvážení vysokodávkované (HD) chemoterapie do 1. linie léčby u stádia IIIC je předmětem probíhajících klinických studií.

7.10 Seminomy, neseminomy - relaps

a) bez předchozí CHT – viz léčba stadia II–III (1)

b) po předchozí CHT (BEP nebo EP)

- časný relaps (do 2 let od ukončení primární terapie)
 - o chemoterapie (4× VeIP nebo 4× TIP), preferováno
 - o zvážit resekci při solitárním postižení
- pozdní relaps (více než 2 roky od ukončení primární terapie)
 - o chirurgická resekce, je-li možná, preferováno
 - o chemoterapie (4× VeIP nebo 4× TIP)

V případě nedojde-li k dosažení CR po chemoterapii, vždy zvážit resekci rezidua.

Dle IPFSG (International Prognostic Factors Study Group) skóre je nepříznivá prognóza v době relapsu spojená s přítomností vysokých hladin TM, nedosažením CR po 1. linii CHT, progression-free intervalem kratším než 3 měsíce, extratestikulárním primem a relapsem do kostí, jater nebo mozku.

U pacientů bez odpovědi na 1. a 2. řadu salvage chemoterapie je indikována paliativní léčba – chemoterapie, radioterapie a chirurgie.

- o Radioterapie je indikována obvykle jako léčba paliativní, nebo v individuálních případech jako kurativní – ozáření reziduálních infiltrátů po chemoterapii (a při jejich inoperabilitě); obvykle je aplikována dávka 36-46 Gy (podle velikosti cílového objemu a hodnot tolerančních dávek kritických orgánů).

7.11 Záchranná/salvage chemoterapie

Chemoterapie 2. a 3. linie, stále s kurativním záměrem

- nárůst markerů po předchozí normalizaci
- stabilní elevace markerů a neresekabilní nádorové reziduum
- progresse/relaps dle CT
- nález viabilního tumoru při RPLND nebo metastazektomií
- CAVE: optimální léčba pacientů s inoperabilním reziduálním nádorem při normalizaci markerů není známá, podle individuálního rizika lze buď pozorovat (zvláště pokud je PET negativní) nebo podat chemoterapii 2. řady
- CAVE: pozitivní nález na PET při předchozím PET-negativním nálezu by měl být před indikací pacienta k záchranné chemoterapii ověřen histologicky.

Pozitivní prognostické faktory pro salvage chemoterapii jsou: testikulární origo, dosažení kompletní remise po 1. řadě chemoterapie (BEP, EP, VIP), nízké hodnoty markerů, menší rozsah onemocnění.

Konvenční salvage chemoterapie (VeIP nebo TIP)

Asi u 50 % pacientů lze podáním 4 cyklů VeIP (nebo TIP) dosáhnout kompletní remise a u 25 % je tato remise trvalá.

Zůstane-li reziduální onemocnění zjištěné při CT vyšetření a jsou-li negativní markery, rezidua mají být chirurgicky odstraněna.

High-dose salvage chemoterapie

Stále platí, že jde spíše o experimentální přístup vyhraněný pro specializovaná pracoviště, v současnosti se v ČR téměř nepoužívá!

- Léčba v rámci 1. linie salvage CHT nebo v rámci 2. linie salvage CHT po selhání konvenční salvage CHT (VeIP, TIP). Tandemovou transplantací v rámci 2. linie salvage CHT (CBDCA/VP/CFA či IFO) je možno dosáhnout trvalé CR u 15-20 % pacientů.

Negativní prognostické faktory k indikaci high-dose CHT:

- Vysoká hodnota HCG > 1000
- Mediastinální primární tumor
- Onemocnění refrakterní k cisplatině
- Progredující onemocnění před podáním high-dose CHT

U pacientů bez odpovědi na 1. a/nebo 2. řadu salvage chemoterapie je indikována paliativní léčba – chemoterapie, radioterapie, chirurgie.

Paliativní chemoterapie

- GEMOX × 6 s restagingem po 3. a 6. cyklu (2B)
- PAGE × 6 s restagingem po 3. a 6. cyklu (2B)

Dle stavu pacienta lze zvážit vyšetření sekvenování nové generace (NGS, next generation sequencing) s cílem o nalezení mutace, kterou lze ovlivnit existující cílenou léčbou.

V jediné studii, která zkoumala účinnost imunoterapie (fáze II, Pembrolizumab) bylo 12 pacientů s NSGCT, kteří progredovali po terapii první linie kurativní CHT na bázi cisplatiny (BEP) a ≥ 1 záchranném režimu (vysokodávková nebo konvenční salvage chemoterapie). U dvou pacientů byla dosažena stabilizace po dobu 28 a 19 týdnů, bez průkazu parciální nebo kompletní odpovědi.

8 Uvedení odpovědnosti za jednotlivé modality léčby u každého podílejícího se oboru:

- Za urologii
doc. MUDr. Michal Staník, Ph.D.
- Za klinickou onkologii
doc. MUDr. Alexandr Poprach, Ph.D.
doc. MUDr. Radek Lakomý, Ph.D.
MUDr. Tomáš Pokrivčák
MUDr. Ivo Kocák, Ph.D.
- Za radiační onkologii
prof. MUDr. Pavel Šlampa, CSc.
MUDr. Irena Čoupková

9 Chemoterapeutické režimy:**Adjuvantní a kurativní režimy (1. - 3. linie)****BEP (adjuvance u neseminomů a 1. linie):**

bleomycin	30 mg t.d.	D 1, 8, 15	
etoposid	100mg/m ²	D 1 – 5	
cisplatina	20 mg/m ²	D 1 – 5	interval 21 dnů

EP (1. linie):

etoposid	100mg/m ²	D 1 – 5	
cisplatina	20 mg/m ²	D 1 – 5	interval 21 dnů

VIP (1. linie, při kontraindikaci bleomycinu):

etoposid	75 mg/m ²	D 1 – 5	
ifosfamid	1200 mg/m ²	D 1 – 5	
mesna	1200 s IFO	D 1 – 5	
cisplatina	20 mg/m ²	D 1 – 5	interval 21 dnů

VeIP (salvage chemoterapie - 2. a 3. linie):

vinblastin	0,11 mg/kg	D 1, 2	
ifosfamid	1200 mg/m ²	D 1 – 5	
mesna	400 á 8hod.	D 1 – 5	
cisplatina	20 mg/m ²	D 1 – 5	interval 21 dnů

TIP (salvage chemoterapie - 2. a 3. linie):

paclitaxel	175 mg/m ²	D 1	
ifosfamid	1200 mg/m ²	D 2 – 6	
mesna	800 s IFO	D 2 – 6	
cisplatina	20 mg/m ²	D 2 – 6	interval 21 dnů

CBDCA (adjuvance u seminomů st. IA a IB):

Karboplatina UC 7 (1 - 2 cykly) interval 21 dnů

Paliativní režimy používané pro těžce předléčené pacienty (nejméně dvě řady kurativní chemoterapie) a pacienti refrakterní na cisplatinu (progrese během nebo do 4 týdnů od ukončení platinové léčby):**paclitaxel/gemcitabin:**

paclitaxel	175 mg/m ²	D 1	
gemcitabin	1 000 mg/m ²	D 1, 8	interval 21 dnů

gemcitabin/oxaliplatin (gemox):

oxaliplatin	130 mg/m ²	D 1	
gemcitabin	1 000 mg/m ²	D 1, 8	interval 21 dnů

gemcitabin v monoterapii:

gemcitabin	1 000 - 1 200 mg/m ²	D 1, 8, 15	interval 28 dnů
------------	---------------------------------	------------	-----------------

10 Doporučení sledování:

Dispenzarizaci provádí klinický onkolog, radiační onkolog, urolog, případně praktický lékař.

Tabulka 1: Seminomy I. stádium – aktivní surveillace, po adjuvantní chemoterapii s karboplatinou nebo adjuvantní radioterapii

Vyšetření	Rok			
	1	2	3	4 – 5
Klinická kontrola	2×	2×	2×	1×
Nádorové markery	2×	2×	2×	1×
RTG plic	-	-	-	-
CT břicha a pánve	2×	2×	1× (36. měsíc)	1× (60. měsíc)

Tabulka 2: Neseminomy I. stádium – aktivní surveillace

Vyšetření	Rok			
	1	2	3	4 – 5
Klinická kontrola	4× - 6×*	4×	2×	1-2×
Nádorové markery	4× - 6×*	4×	2×	1-2×
RTG plic	2×	2×	1×*	1×* (60. měsíc)

CT břicha a pánve	2×	1× - 2× (18.* a 24. měsíc)	1× (36. měsíc)	1× (60. měsíc)
--------------------------	----	-------------------------------	-------------------	-------------------

* high-risk pacienti (přítomnost lymfovaskulární invaze)

Tabulka 3: Neseminomy I. – III. stádium a seminomy II. a III. stádium – po léčbě v kompletní remisi (individuální přístup u pacientů s aktivním onemocněním)

Vyšetření	Rok			
	1	2	3	4-5
Klinická kontrola	4×	4×	2×	2×
Nádorové markery	4×	4×	2×	2×
RTG plic	1-2×	1×	1×	1×
CT břicha a pánve	1-2×	1× (24. měsíc)	1× (36. měsíc)	1× (60. měsíc)
CT plic*	1-2×	1× (24. měsíc)	1× (36. měsíc)	1× (60. měsíc)

*CT plic provést místo RTG plic v případě plicních metastáz při diagnóze

Aternativou pro CT je MR vyš. (alergie na kontrastní látku, CHRI)

UZ scrota provést při nejasném klinickém nálezu nebo symptomech, edukace o samovyšetřování varlete.

Není shoda ve follow-up schématech (intervaly mezi klinickými kontrolami, nádorovými markery a zobrazovacími metodami). Změna je plně v kompetenci ošetřujícího lékaře dle rizikových faktorů relapsu a klinického průběhu onemocnění.

Nejzávažnějšími pozdními nežádoucími účinky po léčbě nádorů varlat jsou kardiovaskulární komplikace, gonadální toxicita a rozvoj sekundárních nádorů, které se typicky mohou vyvíjet mnoho let po léčbě primárního nádoru. Vyšší výskyt pozdních nežádoucích účinků byl pozorován ve skupině pacientů, kteří dostávali chemoterapii, než u pacientů podstupujících pouze samotnou operaci. Během follow up by měli být pacienti cíleně vyšetřeni a léčeni na známé rizikové faktory jako je hypertenze, hyperlipidemie a nedostatek testosteronu. V rámci pravidelných kontrol by měl být rovněž propagován zdravý životní styl. Není shoda ve follow-up schématech (intervaly mezi klinickými kontrolami, nádorovými markery a zobrazovacími metodami). Změna je plně v kompetenci ošetřujícího lékaře dle rizikových faktorů relapsu a klinického průběhu onemocnění.

11 Stanovení odpovědné osoby za sledování:

- Za urologii
doc. MUDr. Michal Staník, Ph.D.
- Za klinickou onkologii
doc. MUDr. Alexandr Poprach, Ph.D.
doc. MUDr. Radek Lakomý, Ph.D.
MUDr. Tomáš Pokrivčák

MUDr. Ivo Kocák, Ph.D.

- Za radiační onkologii

prof. MUDr. Pavel Šlampa, CSc.

MUDr. Irena Čoupková

12 Literatura: (včetně citace doporučení odborné společnosti)

1. Oldenburg J, Berney DM, Bokemeyer C, et al. Testicular seminoma and non-seminoma: ESMO-EURACAN Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment
2. and follow-up. Ann Oncol. 2022;33(4):362-375.
3. European Association of Urology (EAU), Guidelines on Testicular Cancer 2023
4. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology, Testicular Cancer v. 1. 2023.