

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 2018)

ZN testis		MUŽI
		na 100 000
C62	incidence	9,01
	mortalita	0,63

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 intaruterinním 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 rozpouštědly, 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 lymfangioinvazi (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 a chirurgii
doc. MUDr. Jan Doležel, Ph.D.
doc. MUDr. Michal Staník, Ph.D.
MUDr. Radim Šimůnek
MUDr. Libor Němec
- 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
MUDr. Milan Prášek
doc. MUDr. Zdeněk Řehák, Ph.D.
MUDr. Jiří Vašina
- Za patologii
Prim. MUDr. Pavel Fabian, Ph.D.

5 Stanovení diagnózy - vyšetřovací metody:

- UZ scrota
- 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 28 % pacientů s neseminomy 5-PFS: 78 % 5-OS: 89 %	LDH jakákoliv hodnota 10 % pacientů se seminomy 5-PFS: 79 % 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 16 % pacientů s neseminomy 5-PFS: 54 % 5-OS: 67 %	není definováno

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). 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. stádia je alternativou pro pacienty, kteří nemohou nebo nechťejí být pouze sledováni nebo odmítají adjuvantní chemoterapii. U stádia IIA a IIB pak může být indikována kurativní radioterapie na paraaortální a ipsilaterální pánevní lymfatické uzliny. U vyšších stádií 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 %). V případě relapsu (nejčastěji v uzlinách retroperitonea) je možno zvážit kurativní radioterapii nebo kurativní chemoterapii. Vzhledem k velmi dobré citlivosti seminomu k záření i chemoterapii a 97-100 % nádorově specifickému přežití při volbě sledování je metoda surveillance stále více preferována.

Stadium IA a IB

- Orchiektomie a následné přísné sledování (surveillance) – podmínkou je spolupracující pacient (preference)
- 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), jen vybrané případy nevhodné pro surveillance nebo chemoterapii

Stadium IS (vzácné) – vhodná kontrola nádorových markerů, zvážit časné přešetření a léčit dle definitivního stádia

7.2 Stadium I neseminomy

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 vaskulární invaze (lymfatické či venózní). High-risk skupina by neměla být jen sledována, vhodná indikace adjuvantní chemoterapie, 1x BEP.

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, u kterých je kontraindikace chemoterapie a kteří nejsou vhodní pro přísné sledování, následně při pN0 - sledování, pN+ - chemoterapie (pN1-2: 2xBEP nebo 2xEP, pN3: 3xBEP nebo 4xEP), sledování jen při záchytu zralého teratomu (2B).

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

- 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)

7.4 Stadium IIC seminomy

Pacienti jsou ve skupině s dobrou prognózou dle IGCCCG.

- Metodou volby je kurativní chemoterapie: 3 cykly BEP nebo 4xEP (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 zvážít 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).
- 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
 - 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).

- 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 (4x EP nebo 3x BEP) (2A).
- 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, progresse – kurativní CHT při pozitivních TM, kurativní CHT nebo nerve-sparing RPLND při negativních TM
- pozitivní TM (po OE)
 - primární CHT – 3xBEP nebo 4xEP (při KI bleomycinu) (1), po CHT – viz výše

7.6 Stadium IIB ne seminomy

- negativní TM (po OE) – CHT má v Evropě přednost před primární nerve sparing RPND (kromě teratomů varlete)
 - kurativní CHT – 3x BEP nebo 4x 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 (2xEP – preferovaný režim nebo 2xBEP), sledování jen v případě zralého teratomu, pN3 – CHT jako pac. good risk (4x EP nebo 3x BEP) (2A).
- pozitivní TM (po OE)
 - primární CHT – 3xBEP nebo 4xEP (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: 3xBEP nebo 4xEP (při KI Bleomycinu) a RPLND při reziduálním onemocnění (>1cm) při negativních nádorových markerech.

- Při pN0 sledovat, pN1 nebo pN2 adjuvantní CHT – 2xEP nebo 2xVIP nebo 2xTIP, sledovat možno jen u zralého teratomu

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 3xBEP nebo 4xEP (při KI Bleomycinu)
- **Skupina se střední prognózou dle IGCCCG** - indikována kurativní chemoterapie 4xBEP

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.

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

Zůstane-li reziduální onemocnění zjištěné při CT vyšetření a jsou-li negativní markery, rezidua mají být chirurgicky odstraněna. I při přetrvávání pozitivních nádorových markerů lze dosáhnout v 20 % - 50 % kompletní remise, ale kurabilita je již nižší.

Je-li nalezena v resektátu 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.

Radioterapie u pokročilých onemocnění

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).

Salvage chemoterapie (chemoterapie 2. a 3. linie, stále s kurativním záměrem)

Je indikována u pacientů, kteří nedosáhnou kompletní odpovědi po indukční chemoterapii BEP (EP, VIP) nebo relabují po dosažené kompletní remisi (CR).

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

Dle doby od ukončení primární terapie rozdělujeme časný (do 2 let od ukončení primární terapie) a pozdní (více než 2 roky od ukončení primární terapie) relaps.

- Časný relaps: chemoterapie (4x VeIP nebo 4x TIP), preferováno. Zvážit resekci při solitárním postižení.
- Pozdní relaps: chirurgická resekce, je-li možná, preferováno. V případě nemožnosti chirurgické intervence chemoterapie (4x VeIP nebo 4x TIP).

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/nebo 2. řadu salvage chemoterapie je indikována paliativní léčba – chemoterapie, radioterapie, chirurgie.

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 cisplatin (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 a chirurgii
doc. MUDr. Jan Doležel, Ph.D.
doc. MUDr. Michal Staník, Ph.D.
MUDr. Radim Šimůnek
MUDr. Libor Němec
- 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/m² D 1 – 5 interval 21 dnů

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

paclitaxel 175 mg/m² D 1
ifosfamid 1200 mg/m² D 2 – 6
mesna 800 s IFO D 2 – 6
cisplatina 20 mg/m² 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/m² D 1
gemcitabin 1 000 mg/m² D 1, 8 interval 21 dnů

gemcitabin/oxaliplatina (gemox):

oxaliplatina 130 mg/m² D 1
gemcitabin 1 000 mg/m² D 1, 8 interval 21 dnů

gemcitabin v monoterapii:

gemcitabin 1 000 - 1 200 mg/m² D 1, 8, 15 interval 28 dnů

etoposid v monoterapii:

etoposid 50 mg tot. dávka p.o. D1-14 interval 21 dnů

(vysoce paliativní)

10 Doporučení sledování:

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

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

Vyšetření	Rok				
	1	2	3	4 – 5	6 – 10
Klinická kontrola	2x	2x	2x	1x	1x
Nádorové markery	2x	2x	2x	1x	1x
RTG plic	-	-	-	-	-
CT břicha a pánve	2x	2x	1x (36. měsíc)	1x (60. měsíc)	-

Tabulka 2: Neseminomy I. stádium – aktivní surveillance

Vyšetření	Rok				
	1	2	3	4 – 5	6 – 10
Klinická kontrola	4x - 6x*	4x	2x	1-2x	1x
Nádorové markery	4x - 6x*	4x	2x	1-2x	1x
RTG plic	2x	2x	1x*	1x* (60. měsíc)	-
CT břicha a pánve	2x	1x - 2x (18.* a 24. měsíc)	1x (36. měsíc)	1x (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	6-10
Klinická kontrola	4x	4x	2x	2x	1x
Nádorové markery	4x	4x	2x	2x	1x
RTG plic	1-2x	1x	1x	1x	-
CT břicha a pánve	1-2x	1x (24. měsíc)	1x (36. měsíc)	1x (60. měsíc)	-
CT plic*	1-2x	1x (24. měsíc)	1x (36. měsíc)	1x (60. měsíc)	-

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

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

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

Sledovat i možné pozdní následky onkologické léčby – hlavně toxicita kardiovaskulární, dále renální a neurologická po cisplatině, plicní po bleomycinu. Vhodné provádět 1x ročně: KO+diferenciál, biochemie, lipidy, testosteron v séru, pravidelné kontroly TK.

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.

Hlavní zdroj: EAU guidelines on testicular cancer, verze z r. 2021 a NCCN Guidelines Version 2.2021 Testicular Cancer

Sekce: NLPP	PŘEDMĚT/VÝKON/PROCEDURA: Urogenitální nádory – testikulární nádory	Strana procedury: 11/13
-----------------------	--	-------------------------------

11 Stanovení odpovědné osoby za sledování:

- Za urologii
doc. MUDr. Jan Doležel, Ph.D.
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. Tandstad T, Smaaland R, Solberg A, et al. Management of seminomatous testicular cancer: a binational prospective population-based study from the Swedish norwegian testicular cancer study group. J Clin Oncol 2011; 29:719.
2. Mortensen MS, Lauritsen J, Gundgaard MG, et al. A nationwide cohort study of stage I seminoma patients followed on a surveillance program. Eur Urol 2014; 66:1172.
3. Kollmannsberger C, Tandstad T, Bedard PL, et al. Patterns of relapse in patients with clinical stage I testicular cancer managed with active surveillance. J Clin Oncol 2015; 33:51.
4. Oliver RT, Mason MD, Mead GM, et al. Radiotherapy versus single-dose carboplatin in adjuvant treatment of stage I seminoma: a randomised trial. Lancet 2005; 366:293.
5. Oliver RT, Mead GM, Rustin GJ, et al. Randomized trial of carboplatin versus radiotherapy for stage I seminoma: mature results on relapse and contralateral testis cancer rates in MRC TE19/EORTC 30982 study (ISRCTN27163214). J Clin Oncol 2011; 29:957.
6. Oliver T, Dieckmann KP, Steiner H, et al. Pooled analysis of phase 2 reports of 2 v 1 course of carboplatin as adjuvant for stage I seminoma (abstract). J Clin Oncol 2005; 23:395s.
7. Tandstad T, Ståhl O, Dahl O, et al. Treatment of stage I seminoma, with one course of adjuvant carboplatin or surveillance, risk-adapted recommendations implementing patient autonomy: a report from the Swedish and Norwegian Testicular Cancer Group (SWENOTECA). Ann Oncol 2016; 27:1299.
8. Fischer S, Tandstad TR, Wheeler M, et al. Outcome of men with relapse after adjuvant carboplatin for clinical stage I seminoma. J Clin Oncol 2016.
9. Kollmannsberger C, Moore C, Chi KN, et al. Non-risk-adapted surveillance for patients with stage I nonseminomatous testicular germ-cell tumors: diminishing treatment-related morbidity while maintaining efficacy. Ann Oncol 2010; 21:1296.
10. Fischer S, Tandstad T, Cohn-Cedermark G, et al. Outcome of Men With Relapses After Adjuvant Bleomycin, Etoposide, and Cisplatin for Clinical Stage I Nonseminoma. J Clin Oncol 2020 Apr 20;38(12):1322-1331.
11. 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.
12. Kollmannsberger C, Tandstad T, Bedard PL, et al. Patterns of relapse in patients with clinical stage I testicular cancer managed with active surveillance. J Clin Oncol 2015; 33:51.
13. Daugaard G, Gundgaard MG, Mortensen MS, et al. Surveillance for stage I nonseminoma testicular cancer: outcomes and long-term follow-up in a population-based cohort. J Clin Oncol 2014; 32:3817.

14. Tandstad T, Cohn-Cedermark G, Dahl O, et al. Long-term follow-up after risk-adapted treatment in clinical stage 1 (CS1) nonseminomatous germ-cell testicular cancer (NSGCT) implementing adjuvant CVB chemotherapy. A SWENOTECA study. *Ann Oncol* 2010; 21:1858.
15. Hamilton RJ, Nayan M, Anson-Cartwright L, et al. Treatment of Relapse of Clinical Stage I Nonseminomatous Germ Cell Tumors on Surveillance. *J Clin Oncol* 2019; 37:1919.
16. Albers P, Siener R, Krege S, et al. Randomized phase III trial comparing retroperitoneal lymph node dissection with one course of bleomycin and etoposide plus cisplatin chemotherapy in the adjuvant treatment of clinical stage I Nonseminomatous testicular germ cell tumors: AUO trial AH 01/94 by the German Testicular Cancer Study Group. *J Clin Oncol* 2008; 26:2966.
17. Oliver RT, Ong J, Shamash J, et al. Long-term follow-up of Anglian Germ Cell Cancer Group surveillance versus patients with Stage 1 nonseminoma treated with adjuvant chemotherapy. *Urology* 2004; 63:556.
18. 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.
19. Brimo F, Srigley JR, Ryan CJ, et al. Testis. In: *AJCC Cancer Staging Manual*, 8th, Amin MB (Ed), Springer, New York 2017. p.727. Corrected at 4th printing, 2018.
20. Feldman DR, Bosl GJ, Sheinfeld J, Motzer RJ. Medical treatment of advanced testicular cancer. *JAMA* 2008; 299:672.
21. Einhorn LH, Williams SD, Loehrer PJ, et al. Evaluation of optimal duration of chemotherapy in favorable-prognosis disseminated germ cell tumors: a Southeastern Cancer Study Group protocol. *J Clin Oncol* 1989; 7:387.
22. Grimison PS, Stockler MR, Thomson DB, et al. Comparison of two standard chemotherapy regimens for good-prognosis germ cell tumors: updated analysis of a randomized trial. *J Natl Cancer Inst* 2010; 102:1253.
23. de Wit R, Stoter G, Kaye SB, et al. Importance of bleomycin in combination chemotherapy for good-prognosis testicular nonseminoma: a randomized study of the European Organization for Research and Treatment of Cancer Genitourinary Tract Cancer Cooperative Group. *J Clin Oncol* 1997; 15:1837.
24. Fein DE, Paulus JK, Mathew P. Reassessment of 4-Cycle Etoposide and Cisplatin as the Standard of Care for Good-Risk Metastatic Germ Cell Tumors. *JAMA Oncol* 2018; 4:1661.
25. 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.
26. Fosså SD, Paluchowska B, Horwich A, et al. Intensive induction chemotherapy with C-BOP/BEP for intermediate- and poor-risk metastatic germ cell tumours (EORTC trial 30948). *Br J Cancer* 2005; 93:1209.
27. Motzer RJ, Nichols CJ, Margolin KA, et al. Phase III randomized trial of conventional-dose chemotherapy with or without high-dose chemotherapy and autologous hematopoietic stem-cell rescue as first-line treatment for patients with poor-prognosis metastatic germ cell tumors. *J Clin Oncol* 2007; 25:247.
28. Daugaard G, Skoneczna I, Aass N, et al. A randomized phase III study comparing standard dose BEP with sequential high-dose cisplatin, etoposide, and ifosfamide (VIP) plus stem-cell support in males with poor-prognosis germ-cell cancer. An intergroup study of EORTC, GTCSG, and Grupo Germinal (EORTC 30974). *Ann Oncol* 2011; 22:1054.
29. Fizazi K, Pagliaro L, Laplanche A, et al. Personalised chemotherapy based on tumour marker decline in poor prognosis germ-cell tumours (GETUG 13): a phase 3, multicentre, randomised trial. *Lancet Oncol* 2014; 15:1442.
30. Fizazi K, Flechon A, Le Teuff G, et al. Mature results of the GETUG 13 phase III trial in poor-prognosis germ-cell tumors (GCT). Abstract 4504, 2016 American Society Of Clinical Oncology meeting.
31. van Dijk MR, Steyerberg EW, Habbema JD. Survival of non-seminomatous germ cell cancer patients according to the IGCC classification: An update based on meta-analysis. *Eur J Cancer* 2006; 42:820.
32. Ko JJ, Bernard B, Tran B, et al. Conditional Survival of Patients With Metastatic Testicular Germ Cell Tumors Treated With First-Line Curative Therapy. *J Clin Oncol* 2016; 34:714.

33. Kier MG, Lauritsen J, Mortensen MS, et al. Prognostic Factors and Treatment Results After Bleomycin, Etoposide, and Cisplatin in Germ Cell Cancer: A Population-based Study. *Eur Urol* 2017; 71:290.
34. Bachner M, Loriot Y, Gross-Goupil M, et al. 2-(1)(8)fluoro-deoxy-D-glucose positron emission tomography (FDG-PET) for postchemotherapy seminoma residual lesions: a retrospective validation of the SEMPET trial. *Ann Oncol* 2012 Jan; 23(1):59-64.
35. Cathomas R, Klingbiel D, Bernardet B, et al. Questioning the Value of Fluorodeoxyglucose Positron Emission Tomography for Residual Lesions After Chemotherapy for Metastatic Seminoma: Results of an International Global Germ Cell Cancer Group Registry. *J Clin Oncol* 2018; 36:3381-3387.
36. Adra N, Einhorn LH, Althouse SK, et al. Phase II trial of pembrolizumab in patients with platinum refractory germ cell tumors: a Hoosier Cancer Research Network Study GU14-206. *Ann Oncol* 2018;29:209-214
37. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology, Testicular Cancer v.2. 2022.
38. European Association of Urology (EAU), Guidelines on Testicular Cancer 2021.