

Maintaining success, reducing treatment burden, focusing on survivorship: highlights from the third European consensus conference on diagnosis and treatment of germ-cell cancer

8. 8. 2013 MUDr. Markéta Palácová, Masarykův onkologický ústav, Brno

J. Beyer, P. Albers, et al.

Annals of oncology 24; 878–888, 2013-08-04

V listopadu 2011 se konala třetí konference týkající se diagnostiky a terapie germinativních nádorů. Závěry byly publikovány on line za rok – v listopadu 2012 – a v písemné formě až v letošním roce. V úvodní kapitole je prezentován konsenzus v diagnostice germinativních nádorů. Z hlediska histopatologie by měly být nezbytnou součástí diagnózy lokalizace a velikost tumoru, případná multiplicita, rozsah primárního nádoru (infiltrace rete testis, tunica albuginea, tunice vaginalis, scrotum). Klasifikace dle UICC, histologický typ (WHO-ICD-O-M), přítomnost nebo absence CIS – testikulární intraepiteliální neoplazie (CIS/TIN) a přítomnost nebo absence vaskulární invaze. U smíšených nádorů by měla být popsána každá histologická komponenta. Imunohistochemie by měla obsahovat vyšetření beta HCG a AFP. Histologie by měla být stanovena specialistou na germinativní nádory. Intenzivně byla diskutována biopsie kontralaterálního varlete pro přítomnost TIN, pouze třetina panelistů doporučovala biopsii u vysoce rizikových pacientů s následnou radioterapií 16–20 Gy s cílem eliminace TIN. Vzhledem k popisované infertilitě a hypogonadismu s nutností suplementace testosteronem se většina panelistů stavěla proti biopsii kontralaterálního varlete. Při přítomnosti TIN dochází k rozvoji kontralaterálního germinativního nádoru během 10 let, a proto je doporučováno pravidelné fyzikální vyšetření a ultrazvukové kontroly. Další diskuze týkající se biopsií varlete proběhla u extragonadálních germinativních nádorů. Většina panelistů se při normálním fyzikálním a UZ nálezu k biopsii varlat nekloní. Standardně je při stangu onemocnění doporučováno CT vyšetření hrudníku, břicha, RP a pánve, PET-CT vyšetření není standardně doporučováno. CT mozku je doporučována při přítomnosti neurologických symptomů a při viscerálních metastázách. U všech pacientů by měly být standardně stanoveny hodnoty CG, AFP a LDH. U pacientů s metastatickým onemocněním je součástí prognostických skupin hodnota stanovená po operaci, před podáním chemoterapie, ne hodnota úvodní, před operací. U pacientů s radiologickým klinickým stadiem I a elevací nádorových markerů by měly být prováděny kontrolní odběry HCG a AFP do jejich normalizace. Při přetrvávající elevaci HCG a AFP je nutno předpokládat metastatické

onemocnění. U pacientů s normálními hodnotami TM a radiologickým nálezem na CT či MRI v RP by mělo být provedeno kontrolní vyšetření s časovým odstupem, u ne seminomů je vhodné v úvodu zvážit diagnostickou retroperitoneální lymfadenektomii (RPLND), než bude provedeno definitivní diagnostické rozhodnutí.

KLINICKÉ STADIUM I SEMINOMŮ A NESEMINOMŮ:

První diskuze se týkala prognostických faktorů u seminomů. Původní 2 rizikové faktory, velikost tumoru nad 4 cm a infiltrace rete testis, nebyly ve dvou prospektivních studiích potvrzeny. I přes nová data polovina panelistů stále věří, že výše uvedené faktory je výhodné využívat v rozhodovacím algoritmu I. klinického stadia seminomů. Nebylo dosaženo konsenzu při stanovení optimální léčebné strategie. Třetina panelistů se klonila pouze ke sledování pacientů bez ohledu na rizikové faktory relapsu onemocnění, jiní doporučovali sledování pacientů nízkého rizika, u kterých je popisováno riziko recidivy onemocnění v 5–12 %. Adjuvantní terapii doporučovali u pacientů s vysokým rizikem recidivy (stanovené dle španělské kooperativní skupiny). Většina dávala přednost adjuvantní chemoterapii – CBDCA – před adjuvantní radioterapií.

U ne seminomů zůstává vaskulární invaze nejrizikovějším prognostickým faktorem, při její přítomnosti je riziko okultní metastatické nemoci popisováno až v 50 % případů na rozdíl od pacientů s nízkým rizikem, kde je procento recidiv onemocnění popisováno pouze v přibližně 14 %. Většina se kloní ke sledování u pacientů s nízkým rizikem a k podání adjuvantní chemoterapie režimem BEP v počtu 1–2 cyklů u pacientů s vysokým rizikem relapsu onemocnění.

PRVNÍ LINIE U METASTATICKÉHO ONEMOCNĚNÍ SEMINOMŮ A NESEMINOMŮ:

U seminomů klinického stadia IIA je i nadále standardně doporučována radioterapie, chemoterapie je možnou alternativou, u klinického stadia IIB byla většinou panelistů preferována chemoterapie – 3 cykly BEP, popř. 4 cykly EP. U pacientů s dobrou prognózou jsou preferovány 3 cykly BEP. U pacientů s intermediálním a vysokým rizikem jsou standardem 4 cykly BEP, při kontraindikaci podání Bleomycinu lze podat 4 cykly VIP. Většina panelistů nedoporučuje intenzifikaci první linie chemoterapií pomocí high-dose CHT, popř. doporučuje podání HDCT pouze u pacientů s nejvyšším rizikem recidivy onemocnění – což jsou pacienti s extenzivním metastatickým postižením jater, skeletu a mozku. U pacientů s neadekvátním poklesem nádorových markerů panel doporučuje dokončit první linii chemoterapie.

RESEKCE REZIDUÁLNÍHO TUMORU PO PODÁNÍ PRVNÍ LINIE CHEMOTERAPIE:

U seminomů s reziduálním tumorem větším než 3 cm je nutno doplnit PET-CT ne dříve než 8 týdnů po ukončení chemoterapie. U negativního PET-CT nálezu je dostačující sledování pohledem (vysoká negativní prediktivní hodnota PET-CT). U pacientů s pozitivním PET-CT nálezem je možno provést biopsii rezidua, popř. pouze pacienta sledovat nebo provést kontrolní PET-CT s časovým odstupem.

U pacientů s ne seminomy při reziduálním tumoru větším než 1 cm je doporučována resekce rezidua do 4–8 týdnů po podání chemoterapie. Při reziduálním tumoru v RP a současně reziduálních plicních MTS se část panelistů klonila k resekci plicních MTS i při nálezu nekrózy v RP. Většina členů panelu se neklonila k provedení RPLND u reziduálních tumorů menších než 1 cm. Při nálezu vitálních buněk je možné podat 1–2 cykly chemoterapie. Pacienti se středním nebo vysokým rizikem, ti, u kterých bylo nalezeno více než 10 % viabilního nádoru, a pacienti s nádory s pozitivními okraji mají lepší PFS, ale ne OS, proto by měla být adjuvantní chemoterapie diskutována s pacientem. Resekce reziduálního tumoru by měla být prováděna na urologických pracovištích, kde ročně provede chirurg minimálně 20 těchto výkonů, a současně by měl být k dispozici cévní chirurg, hepatální chirurg, popř. ortoped.

SALVAGE TERAPIE U PACIENTŮ SE SEMINOMY A NESEMINOMY:

U pacientů s relapsem onemocnění, kteří byli v úvodu pouze sledováni, je terapie stejná jako u pacientů s de novo diagnostikovaným metastatickým tumorem. Toto platí i pro pacienty relabující po adjuvantní radioterapii nebo adjuvantním podání CBDCA, ačkoliv optimální léčebný postup není znám. Také není znám optimální postup u pacientů I. klinického stadia ne seminomů, kteří relabují po 1 nebo 2 cyklech BEP. U těchto by mělo být zvažováno podání 4 cyklů salvage CHT. Pacienti se seminomy a ne seminomy, kteří relabují po klasické 1. linii CHT, by měli být léčeni salvage CHT nebo HDCT. Jejich prognóza se stanoví podle posledního mezinárodního prognostického skóre. Jaká je optimální první salvage terapie, není známo. Možností je několik – indikovat u všech HDCT bez ohledu na prognostické faktory, použít standardně dávkovanou salvage CHT u pacientů s nízkým rizikem a HDCT u pacientů s vysokým rizikem, popř. u všech pacientů podat standardně dávkovanou CHT bez ohledu na rizikové faktory. HDCT by měla být podána ve 2 až 3 cyklech v podání CBDCA a vepesid bez jiných cytostatik. Ve druhé, popř. třetí linii CHT je možno použít oxaliplatinu, gemcitabin nebo paclitaxel – v monoterapii nebo kombinaci v případě, že nebyly podány již dříve. Pacienti s reziduem po salvage CHT by měli absolvovat resekci reziduálního tumoru do 4–6 týdnů po normalizaci TM, popř. při nízké hodnotě TM, které dosáhli plateau. Resekována by měla být veškerá rezidua tumoru.

Výjimečně lze tumor resekovat i při vysokých hladinách TM po podání salvage CHT u potenciálně resekalibilního onemocnění. V těchto případech je někdy dosaženo dlouhodobé kompletní remise. Negativními prognostickými faktory jsou velikost rezidua větší než 5 cm, vysoké hladiny AFP, elevace HCG a předchozí RPLND, nicméně resekci je vhodné zvážit vždy při potenciálně resekalibilním nálezu.

POZDNÍ RELAPS SEMINOMŮ A NESEMINOMŮ:

Jako pozdní relaps je chápána recidiva onemocnění po více než 2 letech od ukončení chemoterapie s cisplatinou. Jedná se o vzácnou skupinu pacientů s vysokým výskytem teratomu nebo negerminativních elementů. Pacienti s resekalibilním onemocněním by měli primárně podstoupit resekci bez ohledu na hladiny TM. Není konsenzus na terapii neresekalibilního onemocnění, ale většina panelistů se klonila k podání standardně dávkované CHT.

SPECIFICKÉ SITUACE:

U pacientů s pokročilým metastatickým onemocněním nebo u pacientů s hrozícím selháním některého z orgánů by měla být orchiektomie odložena až po dokončení chemoterapie. U pacientů s vysokým rizikem výskytu život ohrožujících komplikací by měla být úvodní chemoterapie podána v redukováných dávkách. Doporučují 1. cyklus pouze s dvoudenním podáním cisplatinu a vepesidu a pokračovat se 4 cykly CHT již ve standardních dávkách ode dne 11. U pacientů s renální insuficiencí doporučují zahájit CHT s CBDCA v monoterapii, popř. v kombinaci s vepesidem, a dále pokračovat 4 cykly BEP. U pacientů s chronickou renální insuficiencí není konsenzus ohledně výměny cisplatinu za CBDCA.

U pacientů s mozkovými metastázami doporučují v úvodu chemoterapii, poté event. resekci či radioterapii. V případě relapsu v CNS doporučují salvage CHT, ale znovu ani tady nedošel panel ke konsenzu při indikaci případné další terapie.

POZDNÍ NEŽÁDOUCÍ ÚČINKY, REPRODUKCE:

Vzhledem k nižšímu otcovství po terapii je doporučeno nabízet pacientům kryoprezervaci spermatu. Hypogonadismus po terapii je definován dle hladiny testosteronu nižší než 8 nmol/l a vyskytuje se u 11–35 % mužů po léčbě. Proto by měla být v rámci sledování měřena hladina testosteronu a u mužů se sníženou hladinou, popř. u mužů se symptomy hypogonadismu, by měla být podávána substituční terapie.

Pacienti s germinativním nádorem léčení chemoterapií nebo radioterapií mají 2–3× vyšší riziko pozdní kardiovaskulární toxicity (infarkt myokardu, srdeční selhání). Exaktní příčina není známá, ale předpokládá se přímé poškození endotelu cév a akcelerace aterosklerózy

v důsledku podání cisplatin. Také je vyšší výskyt metabolického syndromu. Ostatní možné NÚL, jako pneumotoxicita, renální toxicita, ototoxicita nebo neurotoxicita, jsou závislá na dávce. Riziko vzniku sekundárních malignit po CHT nebo RT je dvojnásobné, při kombinaci obou léčebných modalit se riziko zvyšuje 3×. Solidní sekundární malignity se vyskytují za více než 10 let po terapii – na rozdíl od leukémií, které se vyskytují do 10 let.

SLEDOVÁNÍ PACIENTŮ PO TERAPII:

Panel nedošel ke konsenzu. Při tvorbě sledovacího algoritmu by měly být zvažovány tyto faktory: riziko relapsu onemocnění, lokalizace a čas relapsu. Vzhledem k vzácnému pozdnímu relapsu onemocnění by neměly být CT prováděny déle než 5 let.

Literatura: viz literatura za článkem.