

Komplexní onkologické centrum FN Hradec Králové		Platnost od:	1.6.2019
		Počet stran:	13
		Přílohy:	nejsou
Dokument: standardní léčebný postup		Verze:	2020.1
Protokol pro léčbu testikulárních nádorů			
Schválili:		Datum:	Podpis:
Garant standardu:	MUDr. Jan Jansa		
Klinika onkologie a radioterapie			
Přednosta kliniky a vedoucí Komplexního onkologického centra	Prof. MUDr. Jiří Petera, Ph.D.		
Zástupce přednosta pro LP	MUDr. Milan Vošmik, Ph.D.		
Urologická klinika			
Přednosta kliniky	Doc. MUDr. Miloš Broďák, Ph.D.		
Zástupce přednosta pro LP	MUDr. Josef Košina		

I. Úvod

Protokol obsahuje standardní léčebné postupy aplikované v rámci Komplexního onkologického centra FN Hradec Králové pro nádory varlat. Na diagnostice a léčbě těchto nádorů se podílí Urologická klinika a Klinika onkologie a radioterapie ve spolupráci s Fingerlandovým ústavem patologie, Radiologickou klinikou a dalšími pracovišti FNHK.

Léčebný standard zahrnuje postupy pro základní histologické typy germinálních nádorů varlat, tj. seminomy a non-seminomy. Nezahrnuje další histologické diagnózy (např. sarkomy, lymfomy) a vzácné typy nádorů, vyskytující se v této lokalitě. Protokol lze aplikovat i na germinální nádory dalších lokalizací (např. mediastina), kromě nádorů CNS.

Léčebný standard nezahrnuje všechny postupy aplikovatelné při této diagnóze podle národních a mezinárodních standardů. Ty jsou u pacientů zvažovány v případě potřeby individuálně. Klíčový význam pro stanovení léčebného postupu každého pacienta má multidisciplinární komise (urolog, onkolog, radiolog).

II. Odpovědnost jednotlivých pracovišť

Diagnostika: Urologická klinika, Fingerlandův ústav patologie, Radiologická klinika

Systémová léčba: Klinika onkologie a radioterapie

Radiační léčba: Klinika onkologie a radioterapie

Chirurgická léčba: Urologická klinika

Poléčebné sledování: Klinika onkologie a radioterapie, Urologická klinika

III. Staging onemocnění

Klinická stadia onemocnění

Klinické stadium onemocnění je určeno podle zásad TNM klasifikace (TNM klasifikace zhoubných novotvarů. 8. vydání 2017, česká verze 2018, ÚZIS, Praha, 2017).

T – Primární nádor

Rozsah primárního nádoru se stanovuje po primární orchiektomii s výjimkou pT4 a Tis kde pro účely klasifikace není radikální orchiektomie vždy nutná. Za jiných okolností, kdy nebyla provedena radikální orchiektomie se použije TX.

N – Regionální mízní uzliny

Regionální mízní uzliny jsou uzliny paraaortální (periaortální), preaoartální, interaortokavální, preakvální, retrokavální, parakavální a retroaortální. Uzliny podél spermatických vén by měly být považovány za regionální. Po předchozím chirurgickém zákroku skrotální nebo inguinální cestou se za uzliny regionální považují uzliny inguinální a pánevní.

NX	regionální mízní uzliny nelze zhodnotit
N0	regionální mízní uzliny bez metastáz
N1	mízní uzlina s metastatickým ložiskem 2 cm nebo méně v největším rozměru, nebo metastázy ve vícečetných mízních uzlinách, z nichž žádné ložisko není větší než 2 cm v největším rozměru
N2	mízní uzliny s metastatickým ložiskem větším než 2 cm, ne však více než 5 cm, v největším rozměru, nebo metastázy ve vícečetných mízních uzlinách, z nichž kterákoliv má více než 2 cm, ne však více než 5 cm v největším rozměru
N3	mízní uzliny s metastatickým ložiskem více než 5 cm v největším rozměru

M – Vzdálené metastázy

MX	vzdálené metastázy nelze hodnotit
M0	nejsou vzdálené metastázy
M1	vzdálené metastázy
M1a	metastázy v jiné než regionální uzlině (uzlinách) nebo v plíci
M1b	vzdálené metastázy jinde než v mízních uzlinách jiných než regionálních či plíci

pTNM patologické klasifikace

Kategorie pT, pN, pM odpovídají kategoriím T, N, M

pT – Primární nádor

pTX	primární nádor nelze hodnotit
pT0	bez známek primárního nádoru (např. histologicky jizva ve varleti)
pTis	intratubulárnígerminálníneoplazie (karcinom in situ)
pT1	nádor omezen na varle či nadvarle, bez invaze do krevních nebo lymfatických cév, může postihovat tunica albuginea, nikoliv tunica vaginalis
pT2	nádor omezen na varle či nadvarle s invazí do krevních nebo lymfatických cév, nebo nádor se šířící přes tunica albuginea s postižením tunica vaginalis
pT3	nádor postihuje funikulus spermaticus s nebo bez invaze do krevních nebo lymfatických cév
pT4	nádor postihuje skrotum s nebo bez invaze do krevních nebo lymfatických cév

pN – Regionální mízní uzliny

pNX	regionální mízní uzliny nelze zhodnotit
pN0	regionální mízní uzliny bez metastáz
pN1	mízní uzlina s metastatickým ložiskem do 2 cm včetně v největším rozměru, nebo 5 nebo méně pozitivních uzlin, žádné ložisko není větší než 2 cm v největším rozměru
pN2	mízní uzliny s metastatickým ložiskem větším než 2 cm, ne však více než 5 cm v největším rozměru, nebo více než 5 pozitivních uzlin, žádné ložisko není větší než 5 cm, nebo známky extranodálního šíření nádoru
pN3	mízní uzliny s metastatickým ložiskem větším než 5 cm v největším rozměru

S – Sérové nádorové markery

SX	hladiny sérových nádorových markerů nejsou k dispozici				
S0	sérové nádorové markery jsou v mezích normálních hodnot				
	LDH		HCG [mIU/ml]		AFP [ng/ml]
S1	< 1,5 x N	a	< 5000	a	< 1000
S2	1,5-10 x N	nebo	5000-50 000	nebo	1000-10 000
S3	> 10 x N	nebo	> 50 000	nebo	> 10 000

Pozn. N označuje horní hranici normálu pro LDH

Klinická stádia

Stadium 0	pTis N0 M0 S0, SX
Stadium I	pT1-4 N0 M0 SX
Stadium IA	pT1 N0 M0 S0
Stadium IB	pT2 N0 M0 S0 pT3 N0 M0 S0 pT4 N0 M0 S0
Stadium IS	jakékoliv pT/TX N0 M0 S1-3
Stadium II	jakékoliv pT/TX N1-3 M0 SX
Stadium IIA	jakékoliv pT/TX N1 M0 S0 jakékoliv pT/TX N1 M0 S1
Stadium IIB	jakékoliv pT/TX N2 M0 S0 jakékoliv pT/TX N2 M0 S1
Stadium IIC	jakékoliv pT/TX N3 M0 S0 jakékoliv pT/TX N3 M0 S1
Stadium III	jakékoliv pT/TX jakékoliv N M1 SX
Stadium IIIA	jakékoliv pT/TX jakékoliv N M1a S0 jakékoliv pT/TX jakékoliv N M1a S1
Stadium IIIB	jakékoliv pT/TX N1-3 M0 S2 jakékoliv pT/TX jakékoliv N M1a S2
Stadium IIIC	jakékoliv pT/TX N1-3 M0 S3 jakékoliv pT/TX jakékoliv N M1a S3 jakékoliv pT/TX jakékoliv N M1b jakékoliv S

Obligatorní stagingová a předléčebná vyšetření:

- histologické vyšetření
- anamnéza a fyzikální vyšetření
- základní hematologické a biochemické vyšetření
- Nádorové markery: bHCG, AFP, LDH před operací a po operaci, AFP v laboratoři FNHK uvádí v jednotkách kU/l, proto nutno převést na ng/ml (hodnota kU/l*1,21)
- CT břicha a pánve, RTG plic (CT plic při pozitivním CT břicha a/nebo abnormálním nálezů na RTG plic)
- fakultativně: PET-CT - má význam pouze pro dg. seminomu, u non-seminomu se nepoužívá, jelikož negativita PET u non-seminomu nevylučuje perzistenci tumoru, MR mozku, scintigrafie skeletu, případně další nutná odborná vyšetření vyplývající z nálezů obligatorních vyšetření či symptomů nemocného

IV. Obecné zásady léčebné strategie

Při diagnóze tumoru varlete je primárním léčebným přístupem orchiektomie z vysokého inguinálního přístupu. Na základě histologického zhodnocení, hladin nádorových markerů (před a po orchiektomii), rozsahu onemocnění (staging) je stanoven další postup.

CAVE: Seminom je onemocnění histologicky ověřené jako seminom a s nezvýšenou hladinou AFP před operací. Pokud je onemocnění histologicky ověřeno jako seminom, ale AFP před operací je zvýšeno, léčíme jako non-seminom.

Před zahájením léčby je každému pacientovi nabídnuta možnost kryokonzervace spermatu.

Prognostické členění seminomů a neseminomů dle IGCCCG indexu:

	Neseminom	Seminom
Příznivá prognóza	primární nádor varlete nebo retroperitonea a pouze plicní metastázy, žádné jiné viscerální metastázy a AFP < 1000 ng/ml HCG < 5000 IU/l LDH < 1,5 násobek horní referenční meze	každý primární nádor a žádné viscerální metastázy mimo plic a AFP normální HCG jakákoliv hodnota LDH jakákoliv hodnota
Střední prognóza	primární nádor varlete nebo retroperitonea a pouze plicní metastázy a hladiny markerů AFP 1000 - 10000 ng/ml HCG 5000 - 50 000 IU/l LDH 1,5 – 10 násobek horní referenční meze	každý primární nádor a další viscerální metastázy mimo plic a AFP normální HCG jakákoliv hodnota LDH jakákoliv hodnota
Nepříznivá prognóza	Primární mediastinální tumor nebo vzdálené viscerální metastázy mimo plíce nebo hladiny markerů AFP > 10000 ng/ml HCG > 50 000 IU/l LDH > 10 násobek horní referenční meze	není definováno

Pozn: Hladina nádorových markerů vychází z hodnot po orchiektomii

V. Postup léčby dle stádií a histologického typu

SEMINOM:

Stadium IA a IB

V 15-20 % případů je přítomna subklinická diseminace, nejčastěji v retroperitoneu

- aktivní sledování -preferovaný postup u pT1-3
- adjuvantní CHT karboplatina AUC 7 – podání 1 nebo 2 cykly, při přítomnosti rizikových faktorů (velký nádor, postižení rete testi) aplikace 2cyklů
- adjuvantní radioterapie paraaortálních uzlin - dávka 20 Gy/10 fr.

Pozn. v případě kontraindikace radioterapie (předchozí radioterapie, podkovovitá nebo pánevní ledvina, zánětlivé střevní onemocnění) volíme aktivní sledování či chemoterapie.

Stadium IS

Netýká se izolovaného vzestupu LDH nebo mírného zvýšení bHCG (může být z jiných příčin). Jedná se však o vzácnou situaci. Doporučeno je opakovat odběry hladin nádorových markerů po orchiektomii a korelovat s opakovaným CT. Při dalším vzestupu graficky nezjištěnou regionální uzlinovou nebo vzdálenou diseminaci. Postup obvykle individuální s ohledem na hodnoty a dynamiku markerů.

Stadium IIA, IIB

- radikální radioterapie na oblast paraaortálních a stejnostranných ilických lymfatických uzlin 26Gy,boost na lymfadenopatii 10 Gy – preferováno u IIA
- kurativní chemoterapie preferováno u IIB - 3 cykly BEP, nebo 4 cykly EP

Stadium IIC a III

- míra rizika se určuje dle IGCCCG indexu
- nízké riziko: 3 cykly BEP nebo 4 cykly EP
- střední riziko: 4 cykly BEP nebo 4 cykly VIP

Poléčebný restaging a řešení rezidua po primární léčbě pro pacienty IIA, IIB, IIC a III - CT břicha (ev. CT plic), bHCG, AFP, (LDH)

Pokud není reziduální tumor na CT (velikost 3 cm a méně v největším rozměru) a jsou negativní markery, následuje poléčené sledování.

Pokud je reziduální tumor na CT (nad 3 cm v největším rozměru), doplníme PET (min. 6 týdnů po chemoterapii); pokud je PET negativní, následuje poléčebné sledování; pokud je PET pozitivní, poté resekce tumoru, při nález seminomu 2 cykly EP; nebo biopsie následována salvage chemoterapií.

Pokud je progrese onemocnění na CT nebo elevace markerů, následuje záchranná chemoterapie (salvagechemoterapie jako u neseminomu).

Relaps seminomu

pozn.: příznivá prognóza – nízké nádorové markery, malá masa tumoru, CR po 1. linii léčby, testikulární primární nádor

a) bez předchozí CHT – viz léčba st. II-III

b) po předchozí CHT (BEP,EP) :

- 4 cykly TIP, při nedosažení celkové remise následuje resekce nebo paliativní CHT nebo paliativní RT nebo BSC (bestsupportive care)

- při další progresi paliativní CHT jako u nonseminomu nebo paliativní RT nebo BSC

NONSEMINOM:

Stadium IA

- aktivní sledování - preferovaný postup
- retroperitoneální lymfadenektomie
- 1 cyklus BEP

Stadium IB

- aktivní sledování
- 1 cyklus BEP
- retroperitoneální lymfadenektomie

Stadium IS

- chemoterapie 3 cykly BEP nebo 4 cykly EP

Stadium IIA

1. negativní markery

- retroperitoneální lymfadenektomie
- alternativou jsou 3 cykly BEP nebo 4 cykly EP

2. přetrvává elevace markerů

- chemoterapie 3 cykly BEP nebo 4 cykly EP

Stadium IIB

- chemoterapie 3 cykly BEP nebo 4 cykly EP

Postup po chemoterapii (IIA, IIB):

- přetrvávající lymfadenopatie dle CT (nad 1 cm) a normalizace markerů, pak retroperitoneální lymfadenektomie
- při normalizaci markerů a negativním CT, pak retroperitoneální lymfadenektomie nebo sledování

Postup po retroperitoneální lymfadenektomii bez CHT (IA, IB, IIA, IIB):

pN0 - sledování

pN1 - sledování, alternativou je CHT 2 cykly BEP nebo 2 cykly EP
pN2 - 2 cykly BEP nebo 2 cykly EP
pN3 - 3 cykly BEP nebo 4 cykly EP

Stadium IIC a IIIA (příznivá prognóza dle IGCCCG indexu):

- chemoterapie 3 cykly BEP nebo 4 cykly EP

Stadium IIIB (střední prognóza dle IGCCCG indexu):

- chemoterapie 4 cykly BEP nebo 4 cykly VIP

Stadium IIIC (nepříznivá prognóza dle IGCCCG indexu):

- chemoterapie 4 cykly BEP nebo 4 cykly VIP

Postup po chemoterapii (stádium IIC-III):

- kompletní odpověď: sledování nebo retroperitoneální lymfadenektomie
- nekompletní odpověď dle CT a normalizace hladin markerů: chirurgická resekce reziduálního tumoru, v případě nálezu živého tumoru s výjimkou teratomu - 2 cykly chemoterapie TIP, EP nebo VIP
- nekompletní odpověď a přetrvávající elevace hladin markerů: záchranná chemoterapie

Záchranná chemoterapie:

- příznivá prognóza (nízké hladiny markerů, nevelký tumor, kompletní odpověď na chemoterapie 1. linie, testikulární primum): 4 cykly chemoterapie TIP, pokud kompletní odpověď, poté sledování, pokud inkompletní odpověď, chirurgická resekce solitárního tumoru
- nepříznivá prognóza (nekompletní odpověď na chemoterapii 1. linie, vysoké hladiny markerů, velký objem tumoru, netestikulární primum, pozdní relaps): 4 cykly chemoterapie TIP, chirurgická resekce solitárního tumoru, BSC

Retroperitoneální lymfadenektomie je součástí komplexní léčby nonseminomu v primární léčbě nebo po chemoterapii, preferenčně nervy šetřící přístup u stadia I, po chemoterapii bilaterální retroperitoneální lymfadenektomie (ohraničení: hilové cévy ledvin horní okraje, uretery laterální okraj, společné iliky dolní okraj)

Mozkové metastázy: léčba systémová v kombinaci s lokální (radioterapie event. chirurgie)

Optimální léčba u pacientů s inoperabilním nádorem při normalizaci hladin markerů není známa, lze sledovat či podat CHT 2. řady

VI. Režimy chemoterapie:

Režimy chemoterapie:

- **Režim EP**
Den 1-5: etoposid 100 mg/m²
cisplatina 20 mg/m²
interval 21 dnů
- **Režim BEP**
Den 2,9 a 16: bleomycin 30 mg
Den 1-5: etoposid 100 mg/m²
cisplatina 20 mg/m²
interval 21 dnů
- **Režim TIP**
Den 1: paclitaxel 250 mg/m²
Den 2-5: ifosfamid 1500 mg/m²
cisplatina 25 mg/m²
uroprotekce mesna 400 mg po 6 hod současně s ifosfamidem + 24 hod
interval 21 dnů
- **Režim VIP**
Den 1-5 etoposid 75 mg/m²
Den 1-5: cisplatina 20 mg/m²
ifosfamid 1200 mg/m²
uroprotekce mesna 400 mg po 6 hod současně s ifosfamidem + 24 hod
interval 21 dnů
- **Režim GEMOX**
Den 1 a 8: gemcitabin 1000 mg/m²
Den 1: oxaliplatina 130 mg/m²
interval 21 dnů
- **Karboplatina**
Den 1: karboplatina AUC 7
interval 21 dnů

VII. Aplikace radioterapie

Cílové objemy a frakcionace:

Paraaortální uzliny

GTV	neurčuje se
CTV	paraaortální uzliny (+ uzliny podél ipsilaterálních renálních cév) = cévy +10 mm
PTV	CTV + 10 mm

Ohraničení polí dle skeletu:

- kraniální - Th10/11
- kaudální - L5/S1
- laterální - laterální okraje příčných obratlových výběžků (ipsilaterální renální hilus)

Paraaortální a ipsilaterální pánevní uzliny:

GTV	lymfadenopatie
CTV1	paraaortální (+ uzliny podél ipsilaterálních renálních cév) a ipsilaterální vnitřní, zevní a společné ilické uzliny = cévy + 10 mm
PTV1	CTV1 + 10 mm

Ohraničení polí dle skeletu:

- kraniální - Th10/11
- kaudální - horní okraj acetabula
- laterální paraaortální část pole - laterální okraje příčných obratlových výběžků (ipsilaterální renální hilus)
- laterální pánevní část pole - spojnice ipsilaterálního příčného obratlového výběžku L5 a superolaterálního okraje ipsilaterálního acetabula
- mediální - spojnice kontralaterálního příčného obratlového výběžku L5 a mediální okraj ipsilaterálního foramen obturatum

Boost na lymfadenopatii

GTV	lymfadenopatie
CTV2	GTV + 10mm
PTV2	CTV2 + 10mm

Paraaortální, ipsilaterální pánevní a inguinální uzliny v případě předchozího ipsilaterálního chirurgického zákroku (plastika tříselné kýly, orchidopexe), včetně stadia I, pokud uvažujeme radioterapii.

Kritické orgány:

Ledvina D50% pod 8Gy pro každou ledvinu (u solitární ledviny: D15% pod 20Gy)

Poloha pacienta

Supinační, ruce podél těla. Pod kolena půlválec.

Ozařovací techniky

Konformní radioterapie, obvykle AP/PA pole, IGRT

VIII. Sledování po léčbě

Cílem sledování je včasný záchyt relapsu s cílem prodloužení přežití. Klinické vyšetření má být změřeno na možné symptomy relapsu a nežádoucí účinky proběhlé léčby. Uvedená doporučení dispenzární péče je nutné brát jako orientační, doporučujeme individuální přístup podle uvážení ošetřujícího lékaře.

Seminom (aktivní sledování) stadium I:

fyzikální vyšetření, bHCG, AFP, (LDH) každé 3 měsíce do doby 1 roku, poté každých 6 měsíců do doby 3 let, poté každých 12 měsíců do doby 5 let; CT břicha a malé pánve ve 3., 6. a 12. měsíci, poté každých 6 měsíců do doby 3 let, poté každých 12 měsíců do doby 5 let; RTG S+P v indikovaných případech

Seminom stadium I po chemoterapii nebo radioterapii:

fyzikální vyšetření, bHCG, AFP, (LDH) každých 6 měsíců do doby 2 let, poté každých 12 měsíců do doby 5 let; CT břicha a malé pánve každých 12 měsíců do doby 3 let; RTG S+P v indikovaných případech

Seminom stadium IIA a IIB po radioterapii nebo chemoterapii:

fyzikální vyšetření, bHCG, AFP, (LDH) každé 3 měsíce do doby 1 roku, poté každých 6 měsíců do doby 5 let; CT břicha a malé pánve ve 3. měsíci, poté každých 6 měsíců do doby 1 roku, poté každých 12 měsíců do doby 3 let; RTG S+P každých 6 měsíců do doby 2 let

Seminom stadium IIB a IIC a III po chemoterapii:

fyzikální vyšetření, bHCG, AFP, (LDH) každé 3 měsíce do doby 2 let, poté každých 6 měsíce do doby 4 let, poté každých 12 měsíců do doby 5 let; CT břicha a malé pánve každých 6 měsíců do doby 2 let, poté každých 12 měsíců do doby 4 let, RTG S+P každé 3 měsíce do doby 2 let, poté každých 12 měsíců do doby 5 let

Non-seminom stadium IA a IB aktivní sledování:

fyzikální vyšetření, bHCG, AFP, (LDH) každé 3 měsíce do doby 2 let, poté každých 6 měsíců do doby 4 let, poté každých 12 měsíců do doby 5 let; CT břicha a malé pánve každých 6 měsíců do doby 3 let, poté každých 12 měsíců do doby 4 let; RTG S+P každých 6 měsíců do doby 2 let, poté každých 12 měsíců do doby 5 let

Non-seminom IA a IB po chemoterapii nebo RLA:

fyzikální vyšetření, bHCG, AFP, (LDH) každé 3 měsíce do doby 2 let, poté každých 6 měsíců do doby 4 let, poté každých 12 měsíců do doby 5 let; CT břicha a malé pánve každých 12 měsíců do doby 2 let (u RLA jen jedno CT za 3-4 měsíce po operaci); RTG S+P každých 6 měsíců do doby 1 roku, poté každých 12 měsíců do doby 2 let

Non-seminom II a III po chemoterapii (s nebo bez RLA):

fyzikální vyšetření, bHCG, AFP, (LDH) každé 3 měsíce do doby 2 let, poté každých 6 měsíců do doby 5 let, CT břicha a malé pánve každých 6 měsíců do doby 2 let, poté každých 12 měsíců do doby 3 let (u pN0 jen jedno CT za 3-4 měsíce po operaci); RTG S+P každých 6 měsíců do doby 2 let, poté každých 12 měsíců do doby 5 let

Hlavní zdroje a odkazy:

- NCCN guidelines: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/testicular.pdf
- Honecker F, et al. ESMO Consensus Conference on testicular germ cell cancer: diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2018;29:1658-1686.
- EAU guidelines: <https://uroweb.org/individual-guidelines/oncology-guidelines/>
- Modrá kniha České onkologické společnosti: <https://www.linkos.cz/lekar-a-multidisciplinarni-tym/diagnostika-a-lecba/modra-kniha-cos/aktualni-vydani-modre-knihy/>
- Národní radiologické standardy – radiační onkologie (2016): <https://www.srobf.cz/downloads/dokumenty/nrs2016.docx>