

LÉČEBNÉ POSTUPY U POKROČILÝCH TESTIKULÁRNÍCH GERMINÁLNÍCH NÁDORŮ

Jitka Abrahámová

Onkologické oddělení FTN, Praha

Testikulární germinální nádory (TGN) jsou typické pro mladý mužský věk s vrcholy výskytu ve 25 (ne seminomy) a 35 (seminomy) letech věku. Nejde o onemocnění příliš časté. Ročně onemocní v naší republice cca 350 mužů.

Během posledních 25–30 let prodělala jejich léčba a léčebné výsledky fascinující změny. Z nádoru ve více než 85 % smrtelného se stává nádor vyléčitelný. K jeho léčbě přistupujeme vždy jako ke kurativě, a to i u mužů s pokročilou chorobou. Přesto však stále velká část pacientů přichází ve velmi pokročilém stavu a je již mimo možnost léčebného zásahu. Morfologicky se TGN dělí do dvou skupin, a to na seminomy a germinální nádory neseminomového typu.

Klíčová slova: testikulární germinální nádor, seminom, germinální nádor neseminomového typu.

Onkologie, 2008; 2(3): 179–185

1. Seminom

Změny v terapeutické strategii, ke kterým u seminomů dochází v posledních více než 10 letech, jsou výsledkem rozvoje léčebných a diagnostických možností. Značně zlepšená diagnostika (nejprve lymfografie, posléze výpočetní tomografie, magnetická rezonance, USG, PET) a biochemická (markery) umožnila relativně přesné určení rozsahu onemocnění, jehož výrazem je staging.

Seminom je vysoce radiosenzitivní a ve vysokém procentu radiokurabilní. Tento nádor roste relativně pomalu, šíří se jak lymfogenně, tak hematogenně, ale tendence k lymfogennímu rozsevu je podstatně větší. Výborné léčebné výsledky u klinického stadia I a časté terapeutické selhání u velmi pokročilé choroby vede kliniky k větší terapeutické opatrnosti u nižších klinických stadií a naopak k radikálnější léčbě u diseminovaného onemocnění.

Celkové procento vyléčení u nemocných se seminomy činilo před érou moderní radioterapie 40 %. Na tomto nízkém čísle mají svůj podíl neadekvátní chirurgické postupy (skrotální operace) a nepřesná morfologická diagnostika. Historické soubory nepochybně zahrnovaly značnou část pacientů se smíšenými GNNST a převažující seminomovou složkou překrývající morfologický obraz. Procento dlouhodobého přežití, event. vyléčení, výrazně vzrostlo s rozvojem radioterapie na 80–90 %.

Z histologických typů se vyskytuje nejčastěji typický (klasický) seminom (85 %). Spermatocytární seminom tvoří okolo 5 % všech seminomů a má problematiku zcela odlišnou. Vyskytuje se u starších mužů a prakticky nemetastazuje. Jelikož se chová relativně benigně, péče o tyto pacienty se omezuje na prostou dispenzarizaci bez jakékoliv adjuvantní léčby.

2. Germinální nádory

neseminomového typu (GNNST)

Testikulární germinální nádory neseminomového typu (GNNST) znamenaly v době před érou kombinované léčby s cisplatinou naléhavé ohrožení života nemocných. Zatímco dříve přežívala méně než jedna třetina pacientů trpících těmito zhoubnými novotvarami, dnes se vyléčí podle našich zkušeností 90 % nemocných. Některá pracoviště udávají celkové procento trvalého přežití 90–95 %. Tak se testikulární GNNST stávají modelem kurabilního zhoubného nádoru dospělých. Zlepšené výsledky dlouhodobého přežití a vyléčení nemocných jsou způsobeny pokroky v diagnostice jak rentgenologické – CT, USG (Abrahámová et al., 1984), tak biochemické (markery), což vede k upřesnění stagingu (Abrahámová 1981, 1, 3, 4). Přínos chirurgie v podobě retroperitoneálních lymfadenektomií, jak radikálních, tak zejména modifikovaných a v podobě cytoredukčních výkonů po intenzivní chemoterapii, je nesporný. Byla to však především kombinovaná chemoterapie na bázi cisplatin (a posléze karboplatin), která způsobila rozhodný obrát v prognóze a léčebných výsledcích diseminovaného onemocnění.

Pod klinický pojem testikulární GNNST se řadí nádory jako embryonální karcinom, teratom, nádor ze žloutkového vajíčka, choriokarcinom, které mohou existovat v čisté podobě, nebo se mohou navzájem kombinovat. Vzhledem k tomu, že se dosud nenalezly léčebné způsoby specifické pro určitou nádorovou jednotku, léčebné způsoby jsou skupinové a klinické hodnocení se provádí souhrnně.

3. Léčebné postupy u pokročilých testikulárních germinálních nádorů

Léčebné výsledky pokročilého metastatického TGN se liší v závislosti na řadě klinických faktorů a znaků určitých prognostických skupin.

V nedávné minulosti vypracovaly různé instituce (Memorial Sloan Kettering Cancer Centre v New Yorku, EORTC a MRC – Medical Research Council) různá stratifikační schémata, podle kterých zařazovaly nemocné s pokročilým onemocněním do různých prognostických skupin. Tyto systémy však byly rozdílné. Vznikla potřeba zavést jednotný mezinárodně uznávaný standardizovaný stratifikační nástroj, který by sloužil při rozhodování o léčbě, dále by umožnil jednotné a srovnatelné referování o výsledcích léčby. Kromě toho by byl podkladem pro jednotná kritéria výběru nemocných do klinických studií.

Mezinárodní konsorcium provedlo retrospektivní rozbor léčebných výsledků u 5 202 nemocných s metastatickým NSGCT a u 660 pacientů s metastatickým seminomem. Všichni ti nemocní absolvovali léčbu na podkladě cisplatin. V potaz se brala dynamika změn nádorových markerů (AFP, HCG, LDH). Podle uvedených charakteristik byly definovány znaky nemocných podle míry rizika a rozděleny do tří skupin: nízké, střední a vysoké riziko (tabulka 1).

Další informace důležité pro odhad prognózy lze získat z monitorování poklesu sérových hodnot AFP a HCG v průběhu chemoterapie. Nález ziskán během prvních 2–3 cyklů a restagingem po jejich splnění dají obraz o možném konečném výsledku (13).

Je známým faktem, že nejkritičtějšími obdobími pro rozvoj metastáz s eventuálním letálním zakončením je u neseminomů období 2–5 let od diagnózy. Naproti tomu u seminomů je toto období delší a činí minimálně 5 let. Tato poznání nás vedla po celá léta k přísnému sledování nemocných právě v nejkritičtějších obdobích, a to i v dobách bez jasné daných mezinárodních doporučení.

Léčebná schémata pro chemoterapii všech linií ukazují tabulky 2–7.

3.1 Léčba seminomů stadia IIA/B

Rozsah onemocnění tohoto stadia zabírá pouze retroperitoneum a jelikož se zatím nenašla kritéria pro rozdílnou léčbu těchto dvou stadií, léčí i hodnotí se vždy shodně.

3.1.1 Stadium IIA a IIB

V názorech na léčbu nemocných stadia IIA a IIB vládne v současné době jednota. Po orchiektomii se nemocní podrobují léčebné radioterapii na oblast oboustranných paraaortálních a ipsilaterálních inguinopelvic- kých uzlin. Oproti stadiu I se u stadia IIA/B září právě i uvedená ipsilaterální inguinopelvic- ká oblast – pole typu hokejka. U stadia IIB by laterální hranice polí měla obsahovat veškeré postižené uzliny s bezpečnostním lemem 1–1,5 cm. Dávkové rozmezí se ustálilo na radiační dávce 3000–3500 cGy ve 3–4 týdnech. Někteří autoři doporučují ještě dosycení na oblast skutečného nálezu dávkou 500–1000 cGy (boost). Většina autorů se přiklání spíše k dolní hranici dávkového rozmezí.

Alternativní metodou je kombinovaná chemoterapie na bázi cisplatiny (BEP), a to 3–4 cykly, ke které se přiklání řada evropských pracovišť. Prolyfatické ozáření mediastina nezlepšuje přežití, které je stejné, ať byla radiace aplikována, nebo ne. Skutečný efekt profylaktické radiace supradiaphragmatické oblasti je minimální a většina relapsů v této lokalizaci se vyléčí radiací až v době, kdy vznikne. I v případě nutnosti aplikace kombinované chemoterapie na bázi cisplatiny u relabovaných pacientů je celková zátěž nižší, než kdyby celá populace nemocných stadia IIA a IIB byla podrobena radiační léčbě. Navíc přichází v úvahu zvýšená morbidita po ozáření mediastina a možnost pozdních poradiačních změn (6, O'Sullivan. et al., 2003).

3.1.2 Léčba seminomů stadia II C

Rozsah onemocnění tohoto stadia znamená objemné postižení retroperitonea („bulky disease“), nezřídka palpačně hmatné.

Před kliniky zabývajícími se léčbou nemocných se seminomy vyvstává několik závažných otázek, jejichž zodpovězení je důležité pro rozhodnutí o dalším terapeutickém postupu u stadia IIC a samozřejmě pro osud pacientů: Má být zahajovací léčbou radioterapie, nebo chemoterapie? Je kombinace radioterapie a chemoterapie v různém sledu efektivní, nebo je vhodný ještě následný cytoredukční chirurgický výkon? Jestliže se použije radiace jako počáteční a samostatná léčebná metoda, je nezbytné ozařovat profylakticky mediastinum a nadklíčkovou oblast?

V současné době se obecně přijímá způsob čistě individualizované léčby podle skutečného nálezu s použitím všech tří léčebných způsobů, a to jak radioterapie a chemoterapie, tak i chirurgických vý-

konů. V chemoterapii se dává přednost schémátům na podkladě cisplatiny a vepesidu (BEP). Tam, kde jsou alterovány ledvinové funkce, používá se kombinace s karboplatinou.

Kompletní odpovědi je možné dosáhnout jak u nemocných s rozsáhlou nádorovou masou, tak u pacientů se zbytkovou chorobou po předchozím ozáření.

U nemocných s velmi rozsáhlým onemocněním, které alteruje ledvinové funkce, zastánci radioterapie používali dříve ozáření břicha velkými poli v pěti trakcích. Tím se nejprve dosáhlo částečného zmenšení obrovské nádorové masy a zlepšení renálních funkcí.

Stejného výsledku, ale ještě efektivněji, lze dosáhnout chemickou léčbou na podkladě karboplatiny, která není nefrotoxická. Zastánci individualizované léčby se nevyhýbají cytoredukčním výkonům s cílem odstranit zbytkový nádor, který již dále na chemoterapii ani radiaci nereaguje a jehož velikost zůstává stejná. Obdobná indikace k cytoredukčnímu

výkonu je u nezvětšujícího se zbytkového tumoru tam, kde další radiace nebo chemoterapie by znamenala překročení toleranční meze.

Vcelku lze říci, že v současnosti se dává primárně přednost chemoterapii před radioterapií. Radioterapie může sloužit jako doplňková. Před zamýšleným cytoredukčním výkonem je indikováno provedení PET CT, které zobrazí viabilní struktury.

V názorech na profylaktické ozáření mediastina a nadklíčkové oblasti u stadia IIC je jednota. Většina autorů nepovažuje ozáření uvedených lokalizací za účelné. V první řadě, jak bylo již uvedeno, profylaktické nadbrániční ozáření nezlepšuje dlouhodobé přežití. Radiace je navíc výkonem regionálním a v případě již založených vzdálených okultních metastáz může znamenat zbytečné zdržení, neboť chemoterapií lze zvládnout jak zjevný mediastinální nález, tak skryté metastázy. Konečně v mnoha případech u nemocných s mediastinálním nálezem je při dalším rozvoji choroby chemoterapie indikována. Kombinace záření a následné kombi-

Tabulka 1. Klasifikace rizika u pokročilých germinálních nádorů („International Germ Cell Cancer Collaborative Group“)

	Seminom	NSGCT
Dobrá prognóza („Good prognosis“)	Jakékoliv HCG Jakékoliv LDH Žádné viscerální metastázy (kromě plicních)	AFP < 1000 ng/ml HCG < 5000 mlu/ml LDH < 1,5 × nad normální hodnotou Žádné viscerální metastázy (kromě plicních)
Středně dobrá prognóza (Intermediate prognosis)	Jakékoliv HCG Jakékoliv LDH Přítomny viscerální metastázy	AFP 1000–10000 ng/ml HCG 5000–50000 mlu/ml LDH 1,5–10 × nad normální hodnotou Žádné viscerální metastázy (kromě plicních) Gonadální nebo retroperitoneální primární nádor
Špatná prognóza		Přítomnost viscerálních metastáz (kostních, jaterních, mozkových aj.) AFP > 10000 ng/ml HCG > 50000 mlu/ml LDH > 10 × nad normální hodnotou Primární nádor je v mediastinu

Tabulka 2. Chemoterapeutické režimy I. linie

BEP a 3 nebo 4 týdny			snížená intenzita pro kategorii „dobré prognózy“		
D1	cis DDP	100 mg/m ² i. v.	EP a 3 týdny		
D1–5	Etoposid	100 mg/m ² i. v.	D1	cis DDP	100 mg/m ² i. v.
D1–5	BLM	15 mg i. m.	D1–5	Etoposid	100 mg/m ² i. v.
DP 3 cykly SDP 4 cykly			PVB a 3 nebo 4 týdny		
			D1	cis DDP	100 mg/m ² i. v.
			D1,2	VBL	0,11 mg/kg i. v.
			D1–5	BLM	15 mg i. m.

Vysvětlivky: D1 – den jedna, cis – DDP – cisplatina, Bleo – Bleomycin, CFA – Cyclophosphamid, VBL – Vinblastin

Tabulka 3. Chemoterapeutické režimy II. linie

VEIP a 3 týdny, 4 cykly			VIP (PEI) a 3 týdny, 4 cykly		
D1	cis DDP	100 mg/m ² i. v.	D1	cis DDP	100 mg/m ² i. v.
D1–5	Ifosfamid	1200 mg/m ² i. v.	D1–5	Ifosfamid	1200 mg/m ² i. v.
D1–5	Mesna	1200 mg/m ² i. v.	D1–5	Mesna	1200 mg/m ² i. v.
D1,2	VBL	0,11 mg/kg i. v.	D1–5	Etoposid	100 mg/m ² i. v.
TIP a 3 týdny event. 4 týdny s G-CSG, 4 cykly			TI a 3 nebo 4 týdny		
D1	Paclitaxel	175 mg/m ² i. v.	D1	Paclitaxel	175 mg/m ² i. v.
D2	cis DPP	75 mg/m ² i. v.	D2–6	Ifosfamid	1200 mg/m ² i. v.
D2–6	Ifosfamid	1200 mg/m ² i. v.	D2–6	Mesna	1200 mg/m ² i. v.
D2–6	Mesna	1200 mg/m ² i. v.			

nované chemoterapie má za následek chronické plicní fibrózy.

Je známo, že radiace je spojena s rizikem vývoje indukovaného druhého primárního nádoru po době 5–15 i více let. Je pravděpodobné, že kombinace záření s chemoterapií zvyšuje riziko poléčebných nádorů. S tímto faktem je nutné počítat při další péči o úspěšně léčené a vyléčené nemocné.

3.2 Léčba seminomů stadia III

Toto stadium znamená lymfogenní metastázy nad bránici nebo jiné vzdálené hematogenní metastázy. Radioterapie má i přes vysokou radiosenzitivitu seminomu v tomto stadiu omezený význam a používá se jako doplňková. Léčebně je stadium III doménou kombinované chemoterapie, diskutován je význam cytoredukčních chirurgických výkonů. Chirurgické cytoredukční výkony se považují za léčebnou metodu volby, i když nejsou léčbou rutinní. Nemocní s relabujícím seminomem v retroperitoneu po definitivní radiační léčbě a nemocní se zbytkovým retroperitoneálním

nádorem po chemické a radiační léčbě jsou kandidáty k chirurgickému výkonu v retroperitoneu. Stejně tak nemocní s izolovanou plicní metastázou by měli být indikováni k jejímu chirurgickému odstranění, jestliže metastáza perzistuje po ukončené chemoterapii.

Ve všech těchto případech se uplatňuje PET před plánovaným výkonem. Pokud se neprokáží viabilní struktury, doporučuje se pacienta dále jen pečlivě sledovat.

V literatuře je diskutován případ seminomů, které secernují markery. S „čistým“ seminomem secernujícím AFP nebo HCG je třeba zacházet jako s germinálním nádorem neseminomového typu. Otázka tzv. trofoblastického seminomu není dosud zcela uzavřena. Podle většiny autorů se léčba ani prognóza neliší od seminomů klasických. Celkově lze říci, že postup se příliš neliší od postupu u NSGCT téhož stadia.

V ČR, jak vyplývá z tabulky 5, se u seminomů klinického stadia III používá zcela adekvátně kombinovaná chemoterapie.

4. Léčba pokročilých testikulárních germinálních nádorů neseminomového typu (non seminomatous germ-cell tumours – NSGCT)

4.1 Léčba NSGCT stadia IIA/B

Léčebné způsoby zahrnují RPLND, chemoterapii a kombinaci obou uvedených způsobů. Na rozdíl od stadia I je zde objektivně prokazatelný nález v retroperitoneu. Stále ještě existují pracoviště (spíše v USA), která preferují RPLND jako léčbu první volby, a to zejména tam, kde nález byl menší než 3 cm v průměru. Většina evropských pracovišť se přiklání k primární chemoterapii tím spíše, že chemoterapie se stejně indikuje po RPLND ve většině případů, zejména tam, kde v odebraném materiálu byla některá z postižených uzlin velikosti 2 cm nebo více. Pro primární chemoterapii svědčí fakt, že může navodit kompletní remisi. Tím se stává RPLND zbytečnou (Mezrishvili et al., 2005). Další péče o tyto nemocné znamená monitorování pomocí CT (každé 3 měsíce v prvním roce, každé 4 měsíce v druhém roce sledování) biochemických markerů (každé 3 měsíce) a rtg plic (2x ročně).

RPLND má nesporný význam tam, kde po předchozí chemoterapii nedošlo ke kompletní remisi. V případech pouhého zvýšení markerů bez objektivně nalezeného zdroje je chemoterapie jedinou možnou léčebnou metodou. Před RPLND po předchozí chemoterapii je nanejvýš vhodné provést PET (ozřejmě viabilních struktur).

4.2 Léčba NSGCT stadia IIC a III

V těchto stadiích je buď velká retroperitoneální masa (větší než 5 cm), nebo vzdálené metastázy. Ve všech těchto případech se uznává jako jediná možná léčebná metoda kombinovaná chemoterapie (12).

U nemocných stadia IIC a generalizovaných nemocných nízkého rizika se po 3–4 sériích kombinace BEP dosahuje kompletní remise v 90%.

Podle posledních doporučení by měly stačit 3 série BEP a tam, kde je jakákoliv kontraindikace v použití bleomycinu, ekvivalentní jsou 4 série EP (8, Culine et al., 1999). Chemoterapie by měla být podána bez jakékoliv dávkové redukce ve 21 denních intervalech. Prodlevy v intervalech jsou oprávněné jen při febrilní neutropenii, či při poklesu destiček. U této skupiny „dobré prognózy“ není indikace k profylaktickému podávání růstových faktorů. Tyto se podávají, až když komplikace skutečně vzniknou (5, 10).

U nemocných se zbytkovým nebo perzistujícím nálezem se indikuje buď chemoterapie další řady, nebo chirurgická resekce zbylé nádorové hmoty. Histologickým ověřením se obvykle zjišťuje ve 45%

Tabulka 4. Chemoterapeutické režimy III. linie

PAGE á 3 týdny, 4 cykly			TIP á 3 týdny, event. 4 týdny s G-CSG, 4 cykly		
D1	Paclitaxel	175mg/m ² i. v.	D1	Paclitaxel	175 mg/m ² i. v.
D1,5	Gemcitabin	1 000 mg/m ² i. v.	D2	cis DPP	75 mg/m ² i. v.
TI á 3 nebo 4 týdny			D2–6	Ifosfamid	1 200 mg/m ² i. v.
D1	Paclitaxel	175 mg/m ² i. v.	D2–6	Mesna	1 200 mg/m ² i. v.
D2–6	Ifosfamid	1 200 mg/m ² i. v.			
D2–6	Mesna	1 200 mg/m ² i. v.			

Tabulka 5. Chemoterapeutické režimy v ČR neregistrované k terapii v této indikaci

GEMOX á 3 týdny, max. 6 cyklů			PA + OX		
D1,8	Gemcitabin	1 000 mg/m ² i. v.	D1	Paclitaxel	175 mg/m ² i. v.
D1	Oxaliplatina	130 mg/m ² i. v.	D1	Oxaliplatina	85 mg/m ²
OXP + IRI			PA + IRI		
D1,5	Oxaliplatina	85 mg/m ² i. v.	D1	Paclitaxel	175 mg/m ² i. v.
D1,8,15	Irinotecan	80 mg/m ² i. v.	D1	Irinotecan	180 mg/m ²

Tabulka 6. Vysokodávkovaná chemoterapie pouze v individuálním léčebném programu s podporou periferních krvetvorných buněk

CARBOPEC		
Carboplatina	250–550 mg/m ²	den -6, -5, -4, -3
Etoposid	450 mg/m ²	den -6, -5, -4, -3
Cyklofosfamid	1 600 mg/m ²	den -6, -5, -4, -3
Mesna	1 600 mg/m ²	den -6, -5, -4, -3
Reinfuze PBPC		den 0
EDTA Clearance ml/min		
< 30 ml/min	kontraindikace HD-CT	
30–59 ml/min	250 x 4 (celková dávka 1 000 mg/m ²)	
60–100 ml/min	400 x 4 (celková dávka 1 600 mg/m ²)	
> 100 ml/min	550 x 4 (celková dávka 2 200 mg/m ²)	

Tabulka 7. Indikace „záchranné“ chemoterapie

• Relaps po kompletní remisi
• Progrese po inoperabilní parciální odpovědi s normalizací markerů
• Zvýšení sérových hodnot HCG a/nebo AFP ve dvou odběrech v intervalu 3–4 týdnů vyloučení
a) zkřížené reaktivity
b) nálezu v CNS či kontralaterálním varleti
c) progredujícího syndromu teratomu
• Pacienti refrakterní, tj. s progresí tumoru a/nebo markerů po 4 týdnech od ukončení indukční chemoterapie

Doporučení pro léčbu pokročilých TGN (European Association of Urology Guidelines 2007)

1.	Nemocní stadia IIA/B (malobjemová metastatická choroba) NSGCT s elevací nádorových markerů („dobrá“ nebo „středně dobrá“ prognóza) se léčí 3–4 cykly BEP. Nemocní téhož stadia bez průkazu elevovaných markerů se mohou léčit také chirurgicky – RPLND (většina evropských pracovišť dává přednost chemoterapii).
2.	Nemocní s metastatickým NSGCT (stadium IIC a III) s „dobrou prognózou“ se primárně léčí 3–4 cykly BEP.
3.	Nemocní s metastatickým NSGCT se „středně dobrou“ a „špatnou“ prognózou se léčí 4 cykly BEP.
4.	Chirurgická resekce reziduálního tumoru je indikována v případech, že zbytkový nádor je větší než 1 cm v průměru a nádorové markery byly a jsou negativní, nebo se znormalizovaly během předchozí léčby.
5.	Metastatický seminom menšího rozsahu než N3 M1 se může iniciálně léčit zářením (chemoterapie je alternativní). Pokud je to nutné, chemoterapie se může použít jako záchranná za stejných pravidel jako korespondující prognostické skupiny NSGCT.
6.	Pokročilý seminom (N3 a/nebo M1) se léčí primárně chemicky. Uplatňována jsou též pravidla jako u NSGCT.

nekrotická fibrózní tkáň, benigní vyvráží (maturovaný) teratom v dalších 45 % a živá tkáň původního maligního nádoru pouze v 10–15 %. V prvních dvou případech není nutná další léčba, v třetím případě se indikuje chemoterapie další řady. Prakticky stejný léčebný způsob se uplatňuje u nemocných skupiny středně dobré prognózy.

U pacientů se středně dobrou prognózou se dosahuje pětiletého přežití v 80 %. Dostupná data hovoří o aplikaci 4, event. 4–5 cyklů BEP.

Nemocní zařazení do prognosticky nejnepriznivější skupiny stadia III vykazují nejvýše 50 % vyléčení po standardní léčbě na bázi cisplatiny. V základní chemoterapii byly vyzkoušeny další režimy jako vysokodávkovaná cisplatina nebo kombinace VIP. Žádná z nich nebyla podstatně účinnější než standardní režim BEP v první linii (Guidelines, 2007). Zbytkový inoperabilní nádor je vhodný k event. další záchranné chemoterapii. Může se uplatnit i lokální doplňková radioterapie. Aplikovaná dávka by neměla být nižší než 40–50 Gy.

Radiace má jednoznačně uplatnění v léčbě mozkových metastáz.

Mozkové metastázy se vyskytují jako součást generalizovaného onemocnění, nebo jako součást systémového relapsu. Zřídka se vyskytují izolovaně. Dlouhodobé přežití pacientů s mozkovými metastázami diagnostikovanými iniciálně je velmi špatné

(30–40 %). Prognóza je ještě horší, jsou-li součástí rekurence (pětileté přežití 2–5 %). V léčbě se uplatňuje chemoterapie jako léčba systémová a radioterapie zaměřená na kranální oblast.

Tam, kde je to možné (vzhledem k rozsahu metastáz), může se s výhodou použít ozáření gama nožem. Indikace k chirurgickému odstranění solitární perzistující metastázy záleží na celkovém rozsahu generalizace, histologii primárního nádoru a lokalizaci mozkové metastázy.

Vzácné kostní metastázy se vyskytují zřídka. Jsou velmi nepriznivou komplikací. Vzhledem k jejich řídkému výskytu nepatří vyšetření skeletu ke standardním metodám. K vyšetření dochází až v době symptomů (scintigrafie, RDG, PET). Léčba je individuální a uplatňuje se chirurgie, radioterapie i chemoterapie a event. i bisfosfonáty.

Při trvalé normalizaci markerů se u neprogredující operabilní zbytkové nádorové masy indikují chirurgické resekční výkony, a to jak v retroperitoneu, tak v plicích. Nemocní s odstraněným živým nádorem se léčí dále chemicky většinou 2–3 léčebnými cykly. Léčba se řídí stratifikací do prognostických skupin (7, 11).

Vzhledem k vysokému procentu vyléčení nižších klinických stadií a velkému nebezpečí infaustního zakončení pokročilých prognosticky nepřiznivých případů nemocných, se klinici snaží chránit před pře-

léčeností (overtreatment) nemocné nižších stadií. Jednou z možností je snížení toxicity chemoterapie.

V nejposlednější době se jako vyšetřovací metoda před zamýšleným resekčním výkonem u všech původně pokročilých TGN indikuje vyšetření PET, které rozliší (jak se předpokládá) mezi živou nádorovou tkání (viable tumour) a fibrózou. Jestliže se tento význam PET potvrdí, odpadla by řada operací a nemocní s perzistující fibrotickou tkání, která nahradila původní nádor, by mohli být pouze sledováni.

Po základní standardní léčbě pokročilých GNNST se přibližně 80 % nemocných dostane do dlouhodobé kompletní remise. Zbývajících 20 % podstupuje záchrannou léčbu standardní (chemoterapie II. řady) a v individuálně indikovaných případech i vysokodávkovanou chemoterapii s podporou periferních progenitorových buněk (záchranná léčba vysokodávkovaná). Tato léčba může navodit déle trvající kompletní remisi ještě u čtvrtiny nemocných. Zůstává asi 15 % nemocných s germinálními testikulárními nádory s perzistencí nemoci i po záchranné léčbě II. řady. Léčba těchto nemocných je individuální, závislá na celkovém stavu nemocného, odpovědi na předchozí léčbu a prognostických faktorech.

Autologní transplantace periferních progenitorových buněk u nemocných s germinálními nádory varlat s perzistencí onemocnění je slibná a prospěšná metoda záchranné léčby v individuálních indikacích. K přesnému zhodnocení a posouzení jsou nezbytné výsledky multicentrické randomizované studie IT 94 vedené skupinou pro solidní nádory při EBMT.

V ČR, jak vyplývá z tabulek 6 a 7, jsou nemocní léčení chemicky a radiací je pouze doplňková.

prof. MUDr. Jitka Abrahámová, DrSc.
Onkologické oddělení FTN
Videňská 800, 140 59 Praha 4
e-mail: jitka.abrahamova@ftn.cz

Literatura

1. Abrahámová J, Povýšil C, Dušek L et al. Nádory varlat. Praha, Grada 2008.
2. Abrahámová J. Testicular tumours. Management, treatment and results. Praha, Acta Univ. Carolinae Medica, 1990: 138.
3. Abrahámová J. Germinální nádory varlat. Referátový výběr 2007; 1(24): 3–26.
4. Abrahámová J. Nádory varlat. Postgraduální medicína 2003; 6(5): 599–615.
5. Albers P. Management of stage I testis cancer. European Urology 2007; 51(1): 34–43.
6. Bokemeyer C, Kuczyk MA, Köhne H et al. Hematopoietic growth factors and treatment of testicular cancer: biological interactions, routine use and dose intensive chemotherapy. Ann. Hematol. 1996; 72: 1–9.
7. Classen J, Schmidberger H, Meisner C et al. Radiotherapy for stages IIA/B testicular seminoma: final report of a prospective multicenter clinical trial. J. Clin. Oncol. 2003; 21: 1101–1106.
8. Culine S, Michel P, Rocher L et al. Follow-up of testicular germ cell tumours. Guidelines of the Comité de Cancérologie de l'Association Française d'Urologie. Progres en Urologie 2005; 15, 4: 593–596.
9. De Wit R, Roberts JT, Wilkinson PM et al. Equivalence of three or four cycles of bleomycin, etoposide, and cisplatin chemotherapy and of a 3 or 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.
10. Fossa SD, Horwich A, Russell JM et al. Optimal planning target volume for stage I testicular seminoma: a Medical Research Council randomized trial. J. Clin. Oncol. 1999; 17: 1146–1154.
11. Fossa SD, Kaye SB, Mead GM et al. Filgastrim 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.
12. Freiha F. Nonseminomatous testicular cancer. Journal Medical Libanais-Lebanese Medical Journal 2005; 53, 2: 91–94.
13. Chitapanarux I, Lorvidhaya V, Kamnerdsupaphon P et al. CNS germ cell tumors: pattern of failure and effects of radiation volume. Journal of the Medical Association of Thailand 2006; 89(4): 415–421.
14. Mazumdar M, Bajorin DF, Bacik J et al. Predicting outcome to chemotherapy in patients with germ cell tumors: the value of the rate of decline of human chorionic gonadotropin and alpha-fetoprotein during therapy. J. Clin. Oncol. 2001; 19: 2534–2541.