

**Упатства за дијагноза, третман и следење на пациенти со
карцином на ТЕСТИС – СЕМИНОМ и НЕСЕМИНОМ**

(РАБОТНА ВЕРЗИЈА)

**ЈЗУ “Универзитетска клиника за радиотерапија и онкологија” – Скопје
08/2023**

Инциденца и епидемиологија

Туморите на герминативните клетки (GCTs) ги афектираат преодминантно младите мажи на возраст помеѓу 15 и 40 години, со близу 74 500 нови случаи на глобално ниво во 2020. Околу 1/3 од сите GCT се дијагностицирани во Европа. GCT на Тестис (TGCT) е најчестиот малиген GCT со нотирани географски варијации. Највисока стапка на инциденца во 2010г е обсервирана во Данска со 10,2 и Норвешка со 11,5 со инциденца на опаѓање во овие две земји. Се очекува инциденцата на TGCT да е во пораст во земјите со ниска стапка Источна Европа, Белорусија, Украина со стапка 2,3 и 2,2 во 2010. Етиологијата за GCTs останува нејасна и покрај тоа што експозицијата на хемиски агенси кои го нарушуваат ендокриниот систем е поставена како хипотеза.

TGCT е асоциран со крипторхизам, хипоспадија и намален фертилитет што често се нарекува синдром на тестикуларна дисгинеза. Инсектицидите исто така ја зголемуваат инциденцата за GCT. GCT може да биде почест во некои фамилии, со почест ризик помеѓу браќа, одолку помеѓу татко и син.

Околу 55-60% од GCTs се чисти семиноми и 40-45% се несеминомски. Најверојатно како резултат на слабата прогресија, 85% од семиномите се дијагностицирани во клинички стадиум I компарирано со 60% помеѓу несеминомските тумори. Околу 95% од GCT се јавуваат на тестис со 5% развој надвор од гонадите т.е екстрагонадално ширење (EGGCT). EGGCT најчесто се наоѓаат во ретроперитонеум, медијастинум или церебрум, што понекогаш води до дијагностичка потешкотија.

Дијагноза, патологија и молекуларна биологија

Дијагноза

Тестикуларниот карцином е обично дијагностициран како унилатерална тестикуларна маса детектирана од пациентот или идентификувана случајно при ултрасонографски преглед. Покарај палпабилната маса, пациентот може да има и скротална болка (27%) или болка во грбот или рамото (11%) и кај 1% може да има и појава на гинекомастија.

Дијагнозата на GCT е базирана на хистологијата на промената. Кај пациентите со тестикуларна лезија (дури и кога е палпабилна) потребно е да се реализира УЗ. Улогата на скроталната MRI е лимитирана и треба да се користи за разграничување помеѓу интра и екстра тестикулараната маса, кога тоа не може да се потврди со УЗ.

Серумски тумор маркери се дел од иницијалната работна дијагноза за пациенти со суспектен карцином на тестис. α -Fetoprotein (AFP), beta subunit of human chorionic gonadotropin (b-hCG) и lactate dehydrogenase (LDH) треба да се испитаат пред реализирање на орхиектомија, и да ја поддржат поставената дијагноза. Свкупно серумските тумор маркери имаат мала сензитивност (посебно кај семниотот) и нормалните нивоа не исклучуваат GCTs. LDH има ниска специфичност со оглед на тоа што може да е елевирани од најразлични причини. Нивоата на серумски туморски маркери пост - орхиектомија се значајни за прогноза и треба да се следат кај пациенти со иницијално елевирани вредности. Елевираниите вредности по орхиектомија најчесто сугерираат на местатска болест.

Table 1. Serum tumour markers for non-seminoma testicular cancer			
	LDH (U/l)	β-hCG (IU/l)	AFP (ng/ml)
SX	Marker studies not available or not carried out	Marker studies not available or not carried out	Marker studies not available or not carried out
S0	Normal	Normal	Normal
S1	<1.5 × ULN	<5000	<1000
S2	1.5-10 × ULN	5000-50 000	1000-10 000
S3	>10 × ULN	>50 000	>10 000

Патологија

Повеќе од 95% од малигните тестикуларни тумори потекнуваат од герминативни клетки. Тестикуларните тумори треба да се класифицираат според класификацијата на WHO од 2016г. Главна пре-неопластична лезија од GCTe in situ неоплазма (GCNIS). GCTs може да бидат поделени на оние кои потекнуваат од GCNIS (повеќето GCNIS кај адулти) и оние кои не потекнуваат од GCNIS. Последните се хетерогена група која ги вклучува сперматоцитните тумори и повеќето препубертетни GCTs. Хистопатолошки, семиномите се карактеризирани од клеточни анализи на примордијалната герминативна клетка/гоноцит, додека несеминомите покажуваат различни диференцијации од ембрионални до екстра ембрионални ткива.

Стадиумско групирање и проценка на ризикот

Групирањето и категоризацијата во ризична група се во согласност со UICC и IGCCCG, што се состои од оригиналната публикација од 1997 година, како и ажурирањата со современи резултати и категории на ризик за метастатски семином и не-семином, соодветно, што го одразува степенот на болеста врз основа на клиничките и радиолошките испитувања и резултатите од серумските туморски маркери по орхиектомија, вклучително и LDH.

Тумор маркери (AFP, β-hCG, LDH) потребно е да се направат пред и после орхиектомија и да се следат до нормализирање. Полуживотот на hCG е 1-3 дена и 5-7 дена за AFP.

За I стадиум на болест, дефинирани се различни ризик фактори за семиномски и несеминомски карцином на тестис, базирано на хистологијата од примарниот тумор и стапката на преживување со адекватен менаџмент на пациентите достигнува до 100%.

Кај несеминомскиот стадиум I на тумор, лимфо-васкуларната инвазија е најчесто предизвикана од ембрионални карциноми. Иако присуството на ембрионален карцином представува индивидуален ризик фактор, повеќето експерти ја сметаат лимфо - васкуларната инвазија како единечен и најбитен предвидувачки фактор за микрометастази и рецидивирање.

Кај семиномскиот карцином во I стадиум, големината и можната рете- теситикулрана инфилтрација се сметаат за фактори на ризик кои ги дефинираат високо ризичните

пациенти. ESMO консензусот ги категоризирал рете тестис инфилтрацијата и големината на туморот како континуирани варијабли за категоризација по ризик.

Кај пациентите без видливи радиолошки метастази, постепеното покачување на b-hCG и AFP може да укажува на системска болест. Кај некои пациенти b-hCG или AFP се елевирани без GCT активност како на пример црно-дробна болест, хипогонадизам, херидитарна AFP елевација. Овие пациенти пред почеток со системска терапија треба да бидат разгледани од GCT експерти. Покачените серумски маркери без идентификација на метастази индицираат на потреба од системска терапија за тестикуларен карцином (стадиум IS).

Кај пациентите со метастатска болест, вредноста на серумските маркери е интегрирана во IGCCCG класификацијата на ризик. За да се исклучи присуството на нодални или далечни метастази, потребно е да се реализира КТ на торакс, абдомен и мала карлица со контраст. МР на ЦНС треба се препорачува кај пациенти со висока вредност на b-hCG или мултипни белодробни метастази, со што се категоризира во групата со лоша прогноза. Нема докази кои го поддржуваат користењето на FDG-PET во стејџингот на GCT. Треба да се одредат и серумските нивоа на тотален тестостерон, глобулиноот кој ги поврзува половите хормони, лутринизиращкиот хормон и фоликулостимулирачкиот хормон.

IGCCCG идентификува три прогностички групи за пациенти со метастатски (MGCTs) со специфична стапка на преживување од 95%, 85% и 64% за добра, средена и лоша прогноза соодветно. Неодамнешното ажурирање на податоци од студијата покажа дека и PFS и OS се подобри од оригиналната IGCCCG публикација. Во ажурираните податоци возраста, присуството на белодробни метастази и LDH се категоризирани по високо во листата на прогностички фактори.

Препораки:

Менаџментот пост - орхектомија треба да биде спроведуван од клиничари со високо искуство. КТ на торакс, абдомен и мала карлица со контраст е задолжителен за сите пациенти. МРИ на ЦНС е индициран кај пациенти со лоша прогнза со високо ниво на b-hCG, мултипни белодробни метастази и оние со централна симтоматологија, PET скен не се препорачува
IGCCCG се препорачува за стратификација на метастатските пациенти.

Table 2. The IGCCCG prognostic classification for metastatic germ cell cancers

Prognostic group and survival	Prognostic factors
Good	
Non-seminoma 5-Year PFS 92% 5-Year OS 96%	All of the following criteria: Testicular/retroperitoneal primary No non-pulmonary visceral metastases AFP <1000 ng/ml hCG <5000 IU/l (1000 ng/ml) LDH <1.5 × ULN
Seminoma with LDH <2.5 × ULN 3-Year PFS 92% and 93%, in training and validation set, respectively 3-Year OS 97% and 99%, in training and validation set, respectively	All of the following criteria: Any primary site No non-pulmonary visceral metastases Normal AFP Any hCG LDH within 2.5 × ULN
Seminoma with LDH >2.5 × ULN 3-Year PFS 80% and 75%, in training and validation set, respectively 3-Year OS 92% and 96%, in training and validation set, respectively	All of the following criteria: Any primary site No non-pulmonary visceral metastases Normal AFP Any hCG LDH >2.5 × ULN
Intermediate	
Non-seminoma 5-Year PFS 78% 5-Year OS 89%	Criteria for patients not belonging to good/poor prognosis Testicular/retroperitoneal primary No non-pulmonary visceral metastases And any of the following criteria: AFP 1000-10 000 ng/ml, hCG 5000-50 000 IU/l or LDH 1.5-10 × ULN
Seminoma 3-Year PFS 78% and 61%, in training and validation set, respectively 3-Year OS 93% and 80%, in training and validation set, respectively	All of the following criteria: Any primary site Non-pulmonary visceral metastases Normal AFP Any hCG Any LDH
Poor	
Non-seminoma 5-Year PFS 54% 5-Year OS 67%	Any of the following criteria: Mediastinal primary Non-pulmonary visceral metastases AFP >10 000 ng/ml or hCG >50 000 IU/l (10 000 ng/ml) or LDH >10 × ULN
Seminoma	No patients classified as poor prognosis

Менаџмент на Локо-регионална болест

Пред започнување со третман, пациентите треба да бидат информирани за потенцијалните терапевски модалитети, нивните акутни и доцни несакани ефекти и севкупниот исход. Повеќето пациенти со локорегионална болест имаат стадиум I TCGT. Дел од пациенти се

презентираат со мали ретроперитонеални лимфни јазли, што бара внимателна процена во однос на нивната потенцијална веројатност тоа да претставуваат метастази.

Менаџмент на примарниот тумор

Анализи на спермата и криопрезервација на истата треба да им се предложат на сите пациенти, преферирано е истото да се направи пред орхиектомија. Радикалната орхиектомија обезбедува хистопатолошка дијагноза и треба да претходи на секој понатамошен третман, освен кога постои опасна по живот метастатска болест со јасна клиничка дијагноза на герминативен тумор со високи маркери и за која е потребна итна хемотерапија.

Во одредени центри со поголема експертиза, може да се изврши операција со зачувување на тестисот, што најчесто се прави кај пациенти со синхрон билатерален карцином на тестиси или атрофирачен контралатерален тестис. Оваа операција треба да се прави само при FSE (екс темпоре биопсија), но притоа на пациентот треба да му се објасни дека во зависност од финалниот хистопатолошки наод постои ризик за потреба од комплетна орхиектомија. Ако GCT е дијагностициран по ресекциона операција, тогаш комплетна орхиектомија или PT на тестис е задолжителна поради високиот ризик од GCNIS во преостанатиот тестис.

Семином

Стадиум I

Околу 80 % од пациентите се во стадиум I на болест, со преживување од приближно 99 % независно од избраната стратегија. Најважно е да се минимизира оптоварувањето со третман колку што е тоа можно. Следење се смета за преферирана стратегија. Адјувантна PT не треба да се применува поради ризикот за секундарни метастази. Адјувантната хемотерапија со еден курс carboplatin (AUC 7) е можна опција кај пациентите кои не се согласни да се под активно следење или тие со висок ризик (дефинира со присуството на еден или два од ризик факторите: големина на туморот и инвазија на рете тестис). Два циклуси на carboplatin AUC 7 водат до симуларно добри или и нешто подобри резултати од еден курс. Базирано на скромниот бенефит од вториот циклус на carboplatin и лимитираните достапни податоци, се препорачува еден курс на carboplatin. Околу 15-30% од високо ризичните пациенти, развиваат релапс додека се под следење.

Адјувантниот carboplatin го редуцира но не го елиминира ризикот од релапс на болеста. Дури може да се случи и доцен релапс по примент carboplatin. Релапсот најчесто се јавува во ретроперитонеалните и илијачните лимфни јазли. Ретко, се случува доцниот релапс да содржи не-семиномски компоненти.

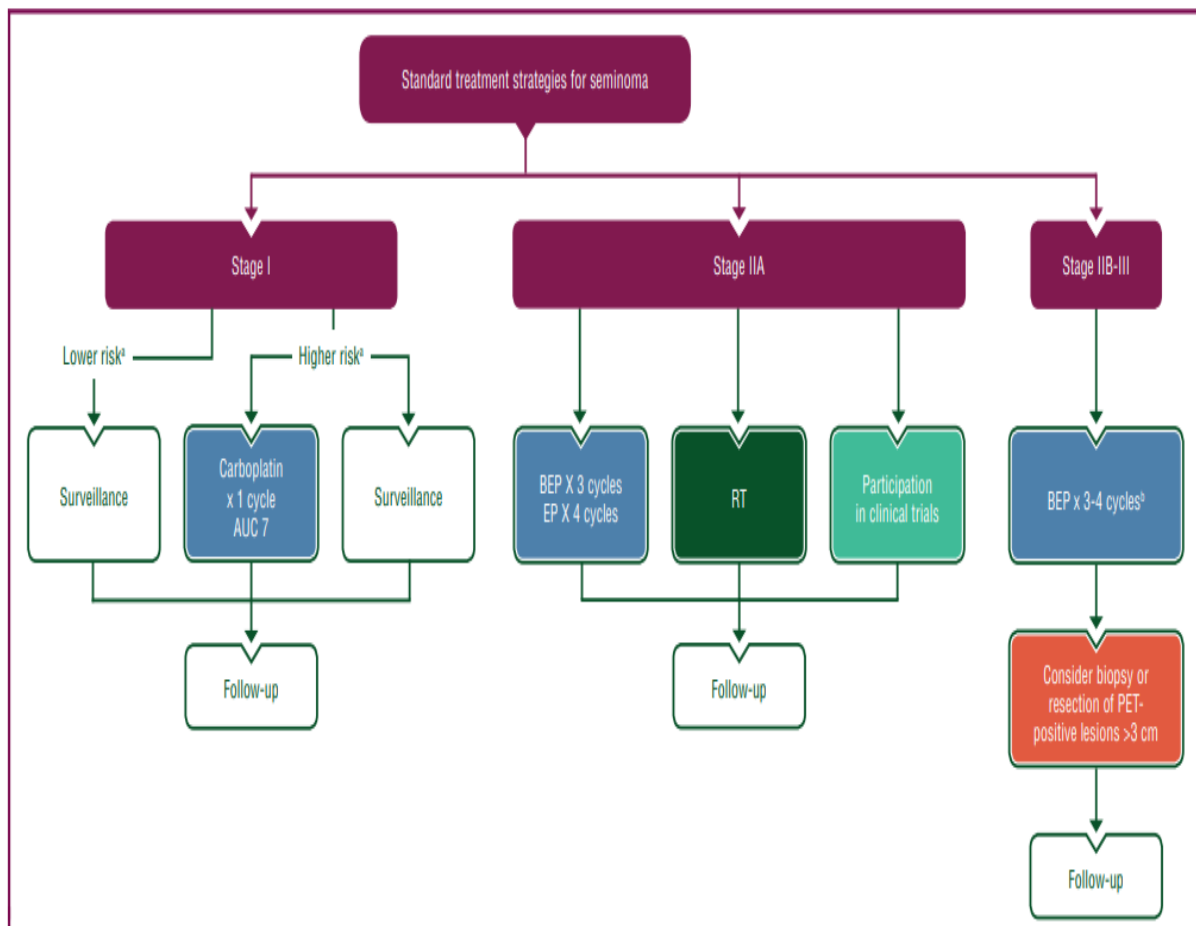
Стадиум IIА лимфни јазли 1-2см

Лимфните јазли може да бидат зголемени од бројни причини и ризикот од претретирање треба да биде редуциран со нивна хистопатолошка/цитолошка потврда или минимум, обсервирана радиолошка прогресија. Третманот се состои од хемотерапија по IGCCCG

препораки или РТ на пара - аорталните и ипсилатералните илијачни лимфни јазли (30Gy со 2Gy по фракција за стадиум IIA).

Мета анализа на студија со случаи во IIA-IV стадиум покажала дека во клинички стадиум IIA со лгл <2cm во дијаметар РТ или ХТ се чинат еднакво ефективни во редуирање на рекурентноста, додека во IV стадиум, хемотерапијата е по ефективна. ХТ е асоцирана со повисока акутна токсичност доцни кардиоваскуларни болести додека РТ се чини дека е асоцирана со повисока стапка на втора примарна малигна болест.

Хемотерапија (три циклуси ВЕР или четири циклуси ЕР, ако има аргументи против блеомицин) е еквивалентна опција со различни и повеќе акутни токсични ефекти, но веројатно помал ризик за секундарен канцер.



Несемином

Стадиум I

- има одлична стапка на преживување со 98-100% и се категоризира преку присуството или одсуството на васкуларна инвазија како ниско ризичен (12% релапс) или високо ризичен (40-50% стапка на релапс).

Ниско ризичен несеминном стадиум I- се препорачува следење. За ретки пациенти непогодни за следење (потешкотии со повторувани имицинг, ниска комплијанса), адјувантна хемотерапија со еден циклус на ВЕР или отворна ретроперитонеална дисекција на лимфни јазли со зачувување на нерви (RPLND) во високо експертски центри се алтернативни опции. Некои експерти ја сметаат RPLND за перфектен третман на пациенти со соматски трансформации на примарниот тумор. Пациентите со чист тератом на примарниот тумор може да немаат бенефит од адјувантната хемотерапија. Потребно е да им биде објаснето на пациентите со несеминном во стадиум I со низок ризик за опасноста од претеран третман.

Високо ризичен несеминном во стадиум I

- пациентите со васкуларна инвазија со присуство на ембрионален карцином во примарниот тумор имаат стапка на релапс од околу 40-50%. 95% од релапсите припаѓаат на групата со добра прогноза и 5% во средна или лоша група. Пациентите со васкуларна инвазија се кандидати за адјувантна хемотерапија со еден циклус на ВЕР. Стапката на релапс по еден циклус на ВЕР е <5%. Во случај на релапс, исходот се чини дека е подобар по примен адјувантен ВЕР споредено со пациентите кои релапсираат по метастатска болест но полош споредено со нова метастатска болест. Канцер- специфичното преживување е исто со било кој третман.

RPLND треба да се земе во предвид кога предходно опишаните стратегии се контраиндицирани. Некои експерти сметаат дека RPLND е соодветен третман кај пациентите со соматска мутација на примарниот тумор.

Стадум IIА, негативни маркери:

Ризикот од претеран третман кај овие пациенти може да биде редуциран со следните стратегии:

Следење со КТ на абдомен на 6 недели до регресија или прогресија, резултира со обсервација или третман соодветно. Третманот може да содржи RPLND во случај на прогресија на лгл, што посочува на тератома.

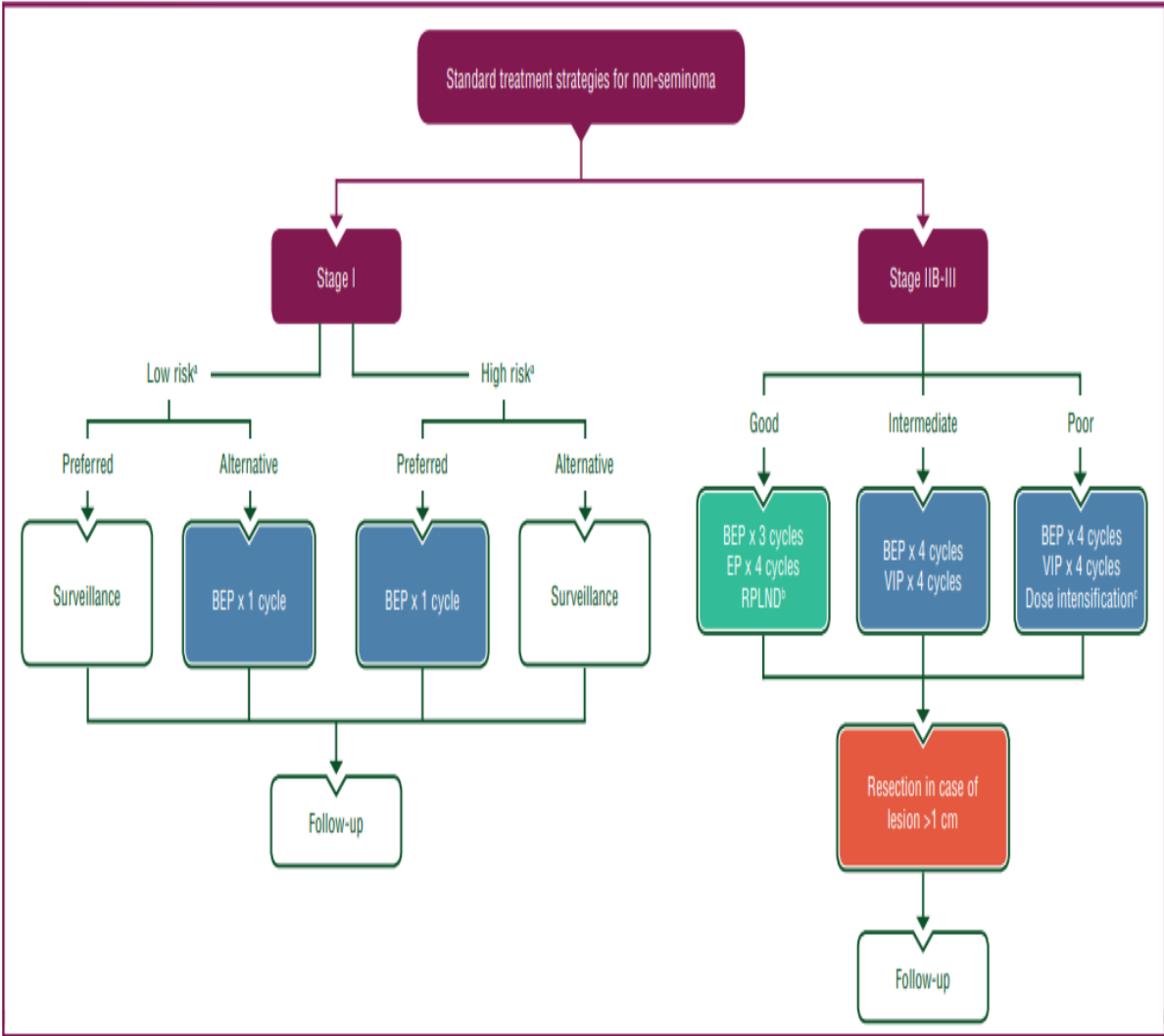
Пациентите со мултипли прогресивни лгл и/или елевирани тумор маркери се соодветни за MGCT според IGCCCG класификацијата за ризик.

Бипсијата или RPLND. Што опфаќа дијагноза и терапевтскиот потенцијал. Во случај на витален GCT, адјувантната хемотерапија после RPLND треба да се земе во предвид.

За комплетно одстранет чист тератом не треба да се дава хемотерапија.

Стадиум IIА-IIВ

маркер позитивна болест - се спроведува согласно препораките на IGCCCG за метастатска болест.



Менаџмент на Метастатска Болест

Прва линија на третман

Семином стадиум II-III. Пациентите со метастази само во ретроперитонеални лгл т.е стадиум IIA може да се третираат со РТ, третманот на понапреднат семином се состои од хемотерапија според препораките на IGCCCG класификацијата за напредната/ метастатска болест. Три циклуси на ВЕР представуваат стандарден протокол за пациенти со семином категоризирани во групата со добра прогноза и четири циклуси на ВЕР за инетермедирна прогноза.

Ако постои контраиндикација за bleomycin, како што е редуција во белодробниот капацитет, емфизем или тешки пушачи (вклучително и поранешни), 4 циклуси на EP се препорачани кај пациентите со добра прогноза и 4 циклуси на VIP (etoposide, ifosfamide и cisplatin) кај пациентите со интермедиерна прогноза. Само пациентите не соодветни за cisplatin- базирана хемотерапија треба да бидат третирани со carboplatin (carboplatin, etoposide and bleomycin), што е инфериорно во однос на ВЕР. Неадекватната ренална функција поради компресија на еден или на двата уретери бара потреба од поставување на нефростоми и може да влијае на апликацијата на cisplatin и bleomycin. Реналната функција треба да биде следена континуирано и регенерација на соодветната ренална функција треба да поттикне апликација на cisplatin во преостанатите циклуси.

Пост- хемотераписки менаџмент на семином - Пациентите со комплетен одговор на хемотерапија, немаат потреба од понатамошен третман и се кандидати за следење. Во случај на резидуален тумор >3 см, 6 недели по комплетирање на хемотерапискиот режим потребно е да се реализира FDG-PET - СТ. Базирано на негативна прогностичка вредност >90%, негативните PET лезии немаат потреба од понатамошен третман и овие пациенти може да се следат рутински со повторувани имиџинг иследувања. 75% од позитивните PET скенови се лажно позитивни т.е не е присутен активен семиноми, поради што е потребна биопсија пред РТ или ресекција. Периоперативните компликации се почести кај семиномските одколку кај несееминомските тумори како резултат на дезмопластичната ресекција на семиномските метастази изложени на хемотерапија. Алтернативно, препорачано е понатамошно следење со биопсија пред третман во случај на повторен позитивен резултат или пораст на лезијата.

Метастатски, несееминомски стадиум IIA, маркер - позитивен и стадиум IIB-III

Пациентите со добра прогноза според IGCCCG треба да примаат 3 циклуси на ВЕР или 4 циклуси на EP, ако постои контраиндикација кон bleomycin. 4 циклуси на ВЕР претставуваат стандарден третман за пациентите со средна и лоша прогноза. Во случај на контраиндикација на bleomycin, 4 циклуси на VIP со (G-CSF) поддршка се препорачани.

EORTC студијата, рандомизирала пациенти со лош ризик согласно тоа дали примаат 4 циклуси на ВЕР или виско дозен VIP со што е постигнат значаен PFS но нема бенефит во однос на OS. GETUG 13 студијата користела повеќе индивидуализирани пристапи и идентификувала 80% од ниско ризичните несееминомски пациенти да имаат пораст на маркерите по првиот циклус на ВЕР. Овие пациенти биле рандомизирани да продолжат со стандарден ВЕР или да се префрлат на дозно дензен режим, (континуирана bleomycin

инфузија во тек на 5 дена со додавање на paclitaxel, ifosfamide и oxaliplatin, со G-CSF поддршка, што се покажало дека значително го подобрува 3- годишниот PFS, но останал трендот на несигнификантно подобрување на OS. Дензниот режим предизвикал значајна невротоксичност и хематотоксичност, но не покажал пораст во неутропенија и смрт од токсичност.

3 годишниот PFS на пациентите кои примале 4 циклуси на ВЕР бил 70% наспрема 48%, соодветно за тие со повољно во однос на оние со неповољно намалување на маркерите.

AFP и b-hCG намалување треба да се оцени по првиот циклус на ВЕР кај пациентите со низок ризик несеминомски карцином на тестис и пациентите со слабо намалување треба да се разгледаат за поинтензивен третман во високо експертски центри. Слично, не семиномските пациенти со ЦНС метастази или примарни медијастинални тумори треба да се третираат во високо експертски центри.

Пациентите со лоша прогноза со сигнификантна симптоматска болест, вклучително проширени метастази на црн дроб и/или бели дробови имаат висок ризик од токсичност со стандардниот ВЕР протокол. Прв циклус со адаптирани дози на cisplatin и etoposide може да се земе во предвид. Во тој случај целокупниот број на предвидени циклуси треба да се аплицира по овај индукцион циклус и може да се изврши орхиектомија по завршување на прва линија на хемотерапија. Со цел да се намали можноста за одложување на третманите и редуцирање на дозата како резултат на неутропенија, може профилатички да се аплицира G-CSF, посебно при примена на VIP протокол.

Превенција од тромбоемболични настани

ТЕЕ - тромбоемболични настани се почести кај пациентите со GCT кои примаат хемотерапија споредено со младите мажи кои исто примаат хемотерапија но поради други карциноми. Во Данска компарацијата на ТЕЕ настани помеѓу 5185 GCT пациенти и 51850 машки пациенти без GCT, покажала дека GCT пациентите кои примаат ВЕР имаат значително повеќе ТЕЕ во тек на 5 годишен период што резултира со зголемена можност за појава на миокарден инфаркт, цереброваскуларен инсулти и венска тромбоемболија. Повеќе ретроспективни студии идентификувале дека зголемени ретроперитонеални лгл, како и Кохарн скор 3 и најмногу вграден уред за васкуларен пристап, се значајни ризик фактори за ТЕЕ.

Податоците за ефикасноста на тромбопрофилактиката се конфузни, како и да е пропорцијата на пациенти со GCT кои развиваат длабока венска тромбоза е преполовена со употреба на ниско молекуларен хепарин (LMWH) како профилакса 9 од 97 -92%, споредено со 9 од 4 пациенти кои што примаат хемотерапија без LMWH, но податоците не се од статистичка значајност.

И покрај недостатокот на докази, превенцијата од ТЕЕ треба да се земе во предвид кај пациентите со GCT кои примаат cisplatin базирана хемотерапија за метастатска болест. Бенефитот од превентивен третман е очекувано да биде најизразен кај пациенти со ретроперитонеални лгл >3.5 cm и тие со стадиум III или низок ризик. VAD треба да се избегнуваат кога и да е возможно.

Пост- терапевски менаџмент на несеминоски карцином на тестис

Во случај на комплетен одговор, нема потреба од понатамошен третман. Резидуални лгл >1 cm во аксијален дијаметера треба да бидат отстранети со RPLND. Лапараскопска или роботска пост хемотераписка RPLND пожелно е да се спроведе во рамките на клинички студии, инаку само за селектирани пациенти со ниско волуменска болест во високо стручни центри.

Пациентите со комплетна ресекција или дефиниран тератом или фибротично ткиво немаат потреба од понатамошен третман. Пациентите со комплетно ресециран вијабилен малиген тумор кои сочинуваат <10% од примероците, немаат бенефит од адјувантна хемотерапија. Кај пациентите со IGCCCG со средна или лоша прогноза, >10% вијабилен тумор во примероците и/или некомплетна ресекција, може да се аплицираат два циклуси на VIP, иако и следењето се чини соодветно исто така.

Пациентите со мултипни висцерални метастази треба да бидат евалуирани во експертизирани центри за можноста за радикална ресекција, дури и во случај на постигнување на плато на вредноста на тумор маркерите. Пациентите со растечка вредност на тумор маркери, што укажува на прогресивна болест имаат потреба од спасувачка хемотерапија. Пост - хемотерапискиот менаџмент на повеќестрана резидуална болест без елевирани ту маркери треба да се води од страна на специјализирани мултидисциплинирани тимови.

Спасувачки третман

Спасувачкиот третман може да се постигне со високо дозна хемотерапија или стандардна доза cisplatin базирана хемотерапија, како што е cisplatin, ifosfamide и paclitaxel (TIP), VIP или cisplatin, ifosfamide and vinblastine. Неколку големи ретроспективни студии со повеќе циклуси на високо - дозна хемотерапија покажаа дека тоа може да биде преферирана третманска опција. IPFSG го категоризирала релапсот кај GCT по прва линија на хемотерапија во пет прогностички групи со стапка на преживување од 75% (многу низок ризик) до 6% (висок ризик).

Стапката на преживување по високо дозна хемотерапија, компарирано со стандардна доза на хемотерапија покажала бенефит на преживување од скоро 10% во која и да е од прогностичките групи. Во рандомизирана студија, единечен курс на хемотерапија по одговор на три циклуси наспрема четири циклуси на VIP не покажале предност во преживување. TIGER студијата извршила рандомизација по прва линија кај релапсирачки пациенти на 4 циклуси од TIP или еден мобилизирачки курс на paclitaxel-ifosfamide следено со три циклуси на високо дозна хемотерапија.

Високо дозната хемотерапија треба да се администрира како трета линија на терапија, ако не е предходно користена и во таа фаза може да излечи одредени пациенти.

Кај пациентите со релапс по спасителна хемотерапија или со cisplatin- рефракторна болест, тешко се постигнува излекување. Комбинацијата на gemcitabine и oxaliplatin (плус paclitaxel ако не е користен преходно, постигнува стапка на одговор на ремисија до 40%, и ако пациентот стане ресектабилен, долго-годишното преживување е постигнато во 10-15% од пациентите.

Хирургијата треба да биде дел од спасителната стратегија кога и да е возможно, посебно кај пациентите со локализиран или доцен релапс со лош одговор на хемотерапија.

Мултимодален пристап е особено важен за менаџирање на ретките локализации на метастази на пр мозок. Со одлука за мултидисциплиниран пристап сите аблативни техники: аблативни, стереотакса и радиофреквентна аблација, се советувани да се реализираат во високо експертските центри.

Доцен релапс е дефиниран како повторно појавување во период >2 , по комплетен одговор на три циклуси на хемотерапија. Доцен релапс се јавува кај 2-3% од пациентите при што често содржат тумори на жолчно кесе и споро растечки тератом. Се препорачува радикална ресекција на промената ако е можна кај маркер негативните пациенти. Хемотерапијата мора да биде индивидуализирана зависно од хистологијата и вредноста на тумор маркерите. Ако спасителна хемотерапија е прв третман по доцен релапс, радикална пост хемотераписка хирургија треба да се примени секогаш кога е можно.

Препораки:

Семином стадиум II-III

Cisplatin базирана хемотерапија според IGCCCG класификацијата е стандард за семином во стадиум IIВ-IIС и III.

Пациентите со стадиум IIВ семином не -соодветни за хемотерапија треба да примаат РТ на парааортални и ипсилатерални илијачни полиња до 36 Gy со 2Gy по фракција.

Пациентите со семином на тестис пост- хемотераписки немаат потреба од понатамошен третман.

FDG ПЕТ - КТ, 6 недели по реализираниот третман се препорачува.

Пациентите со добра прогноза според IGCCCG треба да примат три циклуси на ВЕР или 4 циклуси на ЕР, ако има контраиндикација од bleomycin, 4 циклуси на VIP со G-CS.

AFP и b-hCG треба да се проверат по прв циклус на ВЕР и кај пациентите со лош ризик фактор

Потребно е да се земе во предвид профилакса за ТЕЕ кај MGCT за време на хемотерапијата, посебно кога имаат еден или повеќе ризик фактори: ретроперитонеални лгл $>3.5\text{cm}$, стадиум III на болест, централен венски пристап или имобилизација.

Кај несеминомски карцином на тестис пост хемотераписки резидуални лгл $>1\text{cm}$ треба да бидат хируршки одстранети со RPLND. Пациентите со мултипли висцерални метастази треба да бидат евалуирани во високо експертски центри

Втора линија на конвенционална доза на хемотерапија се препорачува

Високо дозен хемотераписки режим може да биде курабилен за одредени пациенти како трета или понатамошна линија на терапија.

Оперативниот зафат е важен дел од спасителната терапија.

2-3% пациенти развиваат доцен релапс. Хемотерапијата треба да биде базирана на хистолошкиот наод од рецидивот и развојот на маркери.

Оперативниот зафат треба да биде интегрален дел од куративниот третман

Персонализирана медицина

TGCT се значајни по сигнификантната интра и интер туморска хетерогеност. Поради тоа треба сеопфатен пристап за правилен третман:

Да се идентификуваат пациентите во стадиум I на болеста, кои што ќе имаат бенефит од адјувантна терапија по орхиектомија т.е. идентификација на микрометастази

Мониторирање на хемотерапискиот одговор и вклучување на третман во случај на ескалација.

Идентификување на платина - резистентна болест и селектирање на подобри третмански опции.

Серумската miRNA покажала ветувачка клиничка применливост: miR-371a-3p експресијата е поврзана со клиничкиот стадиум, големината на примарната лезија и границите и може да ги разликува семиномските од несееминомските лезии. miR-371a-3p корелира со хемотерапискиот одговор и присуството на активни малигни герминативни клетки во постхемотераписките оперативни RPLND примероци. miR-371a-3p не се експресирани кај зрели тератомни лезии. Тековните мулти институционални проспективни студии целат кон валидизирање на miRNA како клинички биомаркер.

Менаџментот на метастатскиот рефракторен и платинум резистентен герминативен карцином е предизвик. Извонредната хистологија и биолошка хетерогеност на TGCT представуваат пречка за униформен третман и препораките и истражувањата ја истакнуваат потребата од индивидуално краен третман. Досега gemcitabine, oxaliplatin и raslitaxel следени со оперативен зафат се сметаат за стандарден третман, но со лош исход. Фаза I-II студии со тирозин киназа инхибитори, антиангиогени агенси, циклин -зависни киназа инхибитори, антители- лек конјугати ADC, чекпоинт инхибитори и поли (аденозин - дифосфат - рибоза) полиметаза (PARP) инхибитори не успеале да постигнат значаен клинички одговор, но не биле базирани на изборот на молекуларен третман.

Palbociclib (или други циклин -зависни киназа 4 и 6 инхибитори) ја одложило прогресијата на пациентите со нересектабилен, растечки тератом за околу среден период од 23 недели со прифатлива токсичност во мала фаза II студија.

TGCT резистентни на третман се најдени во генски алтерации на Ras и PI3K/AKT/mTOR и на p53-MDM2 оската. Откривањето на специфични алтерации може да води до идентификување на таргет терапии, кај селектирани пациенти и обезбедување на индивидуални терапии со клинички значаен одговор. Пациентите со лоша прогноза и рецидивирачките TGCT треба да се препратат во високо експертски центри.

Следење, долгорочни амплификации и преживување

Високата стапка на курабилни TGCT особено кај млади пациенти, доведува до потребата за посебен осврт кон појавата на доцни ефекти и долгорочните последици. За време на следењето на TGCT постојаната промена од следење на релапс до детекција на доцни ефекти и промовирање на здрав начин на живот е во голема мера поддржано од плановите за преживување.

Следење

Главната цел на иницијалното следење е навремено дијагностицирање на рекурентната болест за да се осигура можност за потенцијално курабилен третман. Многу препораки за следење на TGCT може да ги изложат пациентите на непотребни зрачења, што е загрижувачко со оглед на својствениот ризик од карицногенеза. Повеќето препораки советуваат редуцирање на бројот на КТ иследувања. Неодамнешна студија ја покажала еквивалентноста на МРИ со КТ во детекција на рекурентна болест на абдомен.

Долгорочни и доцни ефекти

Најсериозен доцен ефект по третман на GCT се кардиоваскуларните болести и секундарните карциноми, што се јавува по многу години од третманот. Cisplatin базираната терапија е асоцирана со зголемен ризик за метаболен синдром и кардиоваскуларни болести. Сите преживевани се во долгорочен ризик од хипогонадизам, посебно после третман на метастатска болест. Тестостерон замеската терапија треба да им се понуди на пациентите со нивоа на тестостерон под норманлините граници и клнички симптоми на хипогонадиза.

PRIMARY CHEMOTHERAPY REGIMENS FOR GERM CELL TUMORS

Preferred Regimens

• BEP

Etoposide 100 mg/m² IV on Days 1–5
Cisplatin 20 mg/m² IV on Days 1–5
Bleomycin 30 units IV weekly on Days 1, 8, and 15 or Days 2, 9, and 16
Repeat every 21 days¹

• EP

(Option only for good-risk patients [\[see TEST-D\]](#), patients with pathologic stage II disease, and patients with viable germ cell tumor at surgery following first-line chemotherapy)
Etoposide 100 mg/m² IV on Days 1–5
Cisplatin 20 mg/m² IV on Days 1–5
Repeat every 21 days²

Other Recommended Regimens

• VIP³

(Option only for intermediate or poor-risk patients or patients with viable germ cell tumor at surgery following first-line chemotherapy [\[See TEST-5 and TEST-11\]](#))
Etoposide 75 mg/m² IV on Days 1–5
Ifosfamide 1200 mg/m² on Days 1–5 with mesna protection
Cisplatin 20 mg/m² IV on Days 1–5
Repeat every 21 days⁴

SECOND-LINE CHEMOTHERAPY REGIMENS FOR METASTATIC GERM CELL TUMORS

Conventional-Dose Chemotherapy Regimens

Preferred Regimens

- TIP¹
Paclitaxel 250 mg/m² IV on Day 1
Ifosfamide 1500 mg/m² IV on Days 2–5 with mesna protection
Cisplatin 25 mg/m² IV on Days 2–5
Repeat every 21 days²
- VeIP¹
Vinblastine 0.11 mg/kg IV Push on Days 1–2
Ifosfamide 1200 mg/m² IV on Days 1–5 with mesna protection
Cisplatin 20 mg/m² IV on Days 1–5
Repeat every 21 days³

High-Dose Chemotherapy Regimens

Preferred Regimens

- Carboplatin/etoposide
Carboplatin 700 mg/m² (body surface area) IV
Etoposide 750 mg/m² IV
Administer 5, 4, and 3 days before peripheral blood stem cell infusion for 2 cycles⁴
- Paclitaxel/ifosfamide/carboplatin/etoposide
Paclitaxel 200 mg/m² IV over 24 hours on Day 1
Ifosfamide 2000 mg/m² over 4 hours with mesna protection on Days 2–4
Repeat every 14 days for 2 cycles followed by
Carboplatin AUC 7–8 IV over 60 minutes on Days 1–3
Etoposide 400 mg/m² IV on Days 1–3
Administer with peripheral blood stem cell support at 14- to 21-day intervals for 3 cycles⁵

THIRD-LINE CHEMOTHERAPY REGIMENS FOR METASTATIC GERM CELL TUMORS^a

High-Dose Chemotherapy NOT Previously Received

Preferred Regimens (High-Dose Chemotherapy)

- Carboplatin/etoposide
Carboplatin 700 mg/m² (body surface area) IV
Etoposide 750 mg/m² IV
Administered 5, 4, and 3 days before peripheral blood stem cell infusion for 2 cycles¹
- Paclitaxel/ifosfamide/carboplatin/etoposide
Paclitaxel 200 mg/m² IV over 24 hours on Day 1
Ifosfamide 2000 mg/m² over 4 hours with mesna protection on Days 2–4
Repeat every 14 days for 2 cycles followed by
Carboplatin AUC 7–8 IV over 60 minutes on Days 1–3
Etoposide 400 mg/m² IV on Days 1–3
Administered with peripheral blood stem cell support at 14- to 21-day intervals for 3 cycles²

Other Recommended Regimens

- Gemcitabine/paclitaxel/oxaliplatin³
Gemcitabine 800 mg/m² IV over 30 minutes on Days 1 and 8
Paclitaxel 80 mg/m² IV over 60 minutes on Days 1 and 8
Oxaliplatin 130 mg/m² IV over 2 hours on Day 1
Administered on a 21-day cycle for 8 cycles
- Gemcitabine/oxaliplatin⁴⁻⁶
Gemcitabine 1000–1250 mg/m² IV over 30 minutes on Days 1 and 8
followed by
Oxaliplatin 130 mg/m² IV over 2 hours on Day 1
Administered on a 21-day cycle until disease progression or unacceptable toxicity
- Gemcitabine/paclitaxel^{7,8}
Gemcitabine 1000 mg/m² IV over 30 minutes on Days 1, 8, and 15
Paclitaxel 100 mg/m² IV over 60 minutes on Days 1, 8, and 15
Administered on a 28-day cycle for 6 cycles
- Etoposide (oral)⁹
Etoposide 50–100 mg PO daily on Days 1–21
Administered on a 28-day cycle until disease progression or unacceptable toxicity

Useful in Certain Circumstances

- Pembrolizumab (for MSI-H/dMMR or TMB-H tumors)^{b,10,11,12}
Pembrolizumab 200 mg IV over 30 minutes on Day 1
Administered on a 21-day cycle until disease progression or unacceptable toxicity or up to 24 months
Pembrolizumab 400 mg IV over 30 minutes on Day 1
Administered on a 42-day cycle until disease progression or unacceptable toxicity or up to 24 months¹³

^aIf VAD or TIP received as second-line therapy, high-dose chemotherapy is the preferred third-line option.

THIRD-LINE CHEMOTHERAPY REGIMENS FOR METASTATIC GERM CELL TUMORS^a
High-Dose Chemotherapy Previously Received

Preferred Regimens

- Gemcitabine/paclitaxel/oxaliplatin³
Gemcitabine 800 mg/m² IV over 30 minutes on Days 1 and 8
Paclitaxel 80 mg/m² IV over 60 minutes on Days 1 and 8
Oxaliplatin 130 mg/m² IV over 2 hours on Day 1
Administered on a 21-day cycle for 8 cycles
- Gemcitabine/oxaliplatin⁴⁻⁶
Gemcitabine 1000–1250 mg/m² IV over 30 minutes on Days 1 and 8
followed by
Oxaliplatin 130 mg/m² IV over 2 hours on Day 1
Administered on a 21-day cycle until disease progression or unacceptable toxicity
- Gemcitabine/paclitaxel^{7,8}
Gemcitabine 1000 mg/m² IV over 30 minutes on Days 1, 8, and 15
Paclitaxel 100 mg/m² IV over 60 minutes on Days 1, 8, and 15
Administered on a 28-day cycle for 6 cycles
- Etoposide (oral)⁹
Etoposide 50–100 mg PO daily on Days 1–21
Administered on a 28-day cycle until disease progression or unacceptable toxicity

Useful in Certain Circumstances

- Pembrolizumab (for MSI-H/dMMR or TMB-H tumors)^{b,10,11,12}
Pembrolizumab 200 mg IV over 30 minutes on Day 1
Administered on a 21-day cycle until disease progression or unacceptable toxicity or up to 24 months
Pembrolizumab 400 mg IV over 30 minutes on Day 1
Administered on a 42-day cycle until disease progression or unacceptable toxicity or up to 24 months¹³

На УКРО - Скопје, одлуката за избор на третман кај пациентот ја донесува ординирачкиот лекар - радиотерапевт-онколог, во согласност со стручниот конзилиум составен од раководители на одделите во истата институција. Притоа се одбира третманската опција која е во согласност со податоците од протоколите на медицина базирана на докази, соодветно со моменталната нејзина достапност и економска (буџетска) ограниченост во државата и институцијата.

Достапна терапија на УКРО:
Хемотерапија: ВЕР, VIP