

Врз основа на член 27 став (1) од Законот за здравствената заштита („Службен весник на Република Македонија“ број 43/12, 145/12, 87/13, 164/13, 39/14 и 43/14), министерот за здравство донесе

У П А Т С Т В О
ЗА ПРАКТИКУВАЊЕ НА МЕДИЦИНА ЗАСНОВАНА НА ДОКАЗИ ПРИ
НЕСЕМИНОМСКИ ТУМОРИ НА ТЕСТИС

Член 1

Со ова упатство се пропишува медицинско згрижување преку практикување на медицина заснована на докази при несеминомски тумори на тестис.

Член 2

Начинот на третман на несеминомски тумори на тестис е даден во прилог, кој е составен дел на ова упатство.

Член 3

Здравствените работници и здравствените соработници ја вршат здравствената дејност на третман на несеминомски тумори, по правило согласно ова упатство.

По исклучок од став 1 на овој член, во поединечни случаи по оценка на докторот, може да се отстапи од одредбите на ова упатство, со соодветно писмено образложение за причините и потребата за отстапување и со проценка за натамошниот тек на третманот, при што од страна на докторот тоа соодветно се документира во писмена форма во медицинското досие на пациентот.

Член 4

Ова упатство влегува во сила наредниот ден од денот на неговото донесување.

Бр. 07-2878/1
12 март 2014 година
Скопје

МИНИСТЕР
Никола Годоров

НЕСЕМИНОМСКИ ТУМОРИ НА ТЕСТИС

МЗД
2010 година

ИНЦИДЕНЦА

Инциденцата на карциномот на тестис во Европа се зголемува, со удвојување на секои 20 години. Тековната инциденца е 6.3/100 000/годишно, со највисока стапка во северна Европа 6.8/100 000 годишно. Стапката на смртност е многу ниска (0.38/100 000 годишно). Од туморите на тестис, 40% се семиноми, а 60 % несеминоми.

Инвазивниот карцином на тестис настанува од carcinoma in situ (CIS)/ тестикуларна интраепителијална неоплазија (TIN) често се наоѓа во преостанатото немалигно тестикуларно ткиво. При случајна биопсија, 2-5 % од пациентите имаат CIS на контралатералниот тестис. Ова е во согласност со 2-3 % стапка на синхрон контралатерален или метахрон карцином на тестис.

ДИЈАГНОЗА

Дијагнозата се базира на хистологија на тестикуларна маса, отстранета со ингвинална орхиектомија или тестис-конзервирачка хирургија [IV , B].

Биопсија или, наместо тоа високо AFP (alfa fetoprotein) и/или хуман хориогонадотропин (HCG) без биопсија кај пациентите со презентација на екстрагонадален туморски синдром.[IV , B].

Во напредната и брзо прогресираща болест која бара ургентна хемотерапија, дијагнозата може да се базира само на типичната клиничка слика и можно покачување на маркерот, без орхиектомија.

Герминативните тумори може да имаат екстрагонадална презентација во ретроперитонеум или медијастинум во мал број случаи..

СТАДИУМСКО ГРУПИРАЊЕ И ПРОЦЕНКА НА РИЗИКОТ

Потребно е да се направи комплетна крвна слика, креатинин, електролити, ензимите од црниот дроб. Туморските маркери [α -fetoprotein (AFP) , β HCG и лактат дехидрогеназа (LDH) се потребни за проценка на ризикот, согласно со UICC/IGCCCG стадиумот и прогностичкиот индекс.

Маркери се земаат пред орхиектомијата и се повторуваат минимум 7 дена по неа (за определување на стадиумот IGCCCG прогностичната група). HCG мора да се следи до нормализацијата.

Треба да се спроведе тестикуларна ултрасонографија (7.5 MHz transducer) со обрнување внимание на големината на контралатералниот тестис, торакален ЦТ скен, абдомен и карлица [III. B]. МР на ЦНС е потребна само во напредни стадиуми или симптоматологија. Скен на скелетот треба да се спроведе кога има индикатори за зафатеност (на пр. симптоми). ПЕТ скен не придонесува и рутинско користење не се препорачува. [I, B].

По прашањето на фертилитетот се препорачува следното:

Определување на вкупниот тестостерон, лутеинизирачкиот хормон (LH) и фоликуло-стимулирачкиот хормон (FSH) (утврдени пред операцијата), анализа и банкирање на сперма (пред операцијата или хемотерапијата).

Во случај на гранична големина на лимфните јазли на снимањето (нормална <1 см), ЦТ скенот треба да се повтори по 6 недели, пред дефинирање на дефинитивната третманска стратегија. Ако снимањето е нормално, падот на туморските маркери треба да се следи до нормализација за да се разграничи стадиум I од дисеминирана болест.

Рана консултација со онколог е задолжителна.

Одредување на стадиумот и класификација на ризикот треба да се направи според UICC/American Joint Committee on Cancer (AJCC) и IGCCCG класификацијата (Табела 1).

За хистологија мора да се користи класификацијата на Светската здравствена организација (СЗО), а во извештајот мора да се определи локализацијата на туморот, големината, мноштвото, проширеноста на туморот (на пр. во rete testis или во други ткива), pT категорија (UICC), хистопатолошки тип (СЗО) и присуство на синциотрофобласти. Кај плуриформните тумори треба да се опише секоја компонента со процентна застапеност или отсуство на васкуларна инвазија (венска и лимфна) и присуство на TIN.

Табела 1. Стадиумско групирање на несеминоми според UICC/AJCC и IGCCCG класификацијата

Клин. стадиум	TNM(UICC/AJCC)				Серумски т.маркери (S), направени по орхиектомија				Клиничка прогностичка класификација
	T	N	M	S	LDH ^a	βHCG	AFP (ng/mg)		
0	pTis	Интратубуларна germ cell неоплазија	N0	M0	S0 ^c /Sx ^d	норм.	норм.	норм.	
IA IB	T1	Ограничен на тестис и епидидимис без васкуларна/лимфатична инвазија, туморот може да ја инвадира тумика албугенеа, но не и туника вагиналис	N0	M0	S0	норм.	норм.	норм.	низок ризик (≤ 20 %)
	T2	Ограничен на епидидимис со васкуларна /лимфатична инвазија или туморска екстензија низ туника албугенеа со инволвирање на туника вагиналис	N0	M0	S0	норм.	норм.	норм.	висок ризик (≥50 %)
IB	T2	Ограничен на епидидимис со васкуларна /лимфатична инвазија или туморска екстензија низ туника албугенеа со инволвирање на туника вагиналис	N0	M0	S0	норм.	норм.	норм.	
	T3	Инвазија на сперматична врвца							
	T4	Инвазија на скротум							IGCCCG прог. група
IS	Т секое		N0	M0	S1	<1.5xN и	<5000 и	<1000	добра
					S2	1.5-10xN или	5000-50000 или	1000-10000	средна
					S3	>10xN или	>50000 или	>10000	лоша
IIA	Т секое		N1(≤2cm)	M0	S0	норм.	норм.	норм.	
					S1	<1.5xN и	<5000 и	<1000	
IIB	Т секое		N2 (>2-5cm)	M0	S0	норм.	норм.	норм.	добра
					S1	<1.5xN и	<5000 и	<1000	
IIC	Т секое		N3 (>5cm)	M0	S0	норм.	норм.	норм.	добра
					S1	<1.5xN и	<5000 и	<1000	

ША	Т секое		N секое	M1a нерегионална нодална и/или белодробни мс	S0	норм.	норм.	норм.	добра
					S1	<1.5xN и	<5000 и	<1000	
ШВ	Т секое		N1-3	M0	S2	1.5-10xN или	5000- 50000 или	1000- 10000	средна
			N секое	M1a					
ШС	Т секое	н	N1-3	M0	S3	>10xN или	>50000 или	>10000	лоша
			N секое	M1a	S3	>10xN или	>50000 или	>10000	лоша
				M1b хепар, коски, ЦНС или др.висцерални мс, на пр. црева или кожа ± белодробни мс	S секое	секое ниво	секое ниво	секое ниво	лоша
ШС	медијастинален примарен	N секое	M Секое	S секое	секое ниво	секое ниво	секое ниво	лоша	

^a N ја покажува горната граница од нормалната вредност на LDH ^b Нивоата на HCG се дадени во mIU/ml; за да се изразат во ng/ml, се дели со фактор 5.

^c S0 нормални маркери ^d SX: маркери не се направени.

ТРЕТМАН НА ПРИМАРНИОТ ТУМОР

Орхиектомија е стандарден начин на лекување, а во специфични индикации може да се направи парцијална орхиектомија [II, B].

Хирургијата треба да претходи на секој понатамошен третман, освен кога постои опасна по живот метастатска болест со јасна клиничка дијагноза на герминативен тумор со зголемени маркери и за која е потребна итна хемотерапија. Анализата на туморските маркери се прави пред операција и ако се зголемени 7 дена по операцијата се одредува кинетиката на полу-живот. Туморските маркери треба да се следат до нормализацијата. Маркерите треба да се земат по операцијата, дури и ако се нормални.

Радикална орхиектомија

Радикална орхиектомија се врши преку ингвинална инцизија. [II, A]. Секој скротален пристап за биопсија или отворена хирургија треба строго да се избегнува. Зафатениот со тумор тестис се ресецира заедно со сперматичната врвца на ниво на внатрешниот ингвинален прстен.

Кај сомнителни случаи се препорачува смрзнувачко сецирање (кај мали тумори) пред дефинитивна хирургија [II, B], за да се овозможи орган презервирачка хирургија.

Орган-презервирачка хирургија/парцијална орхиектомија

Радикална орхиектомија може да се избегне и да се замени со орган-презервирачка хирургија, секако во центри со високо искуство и особено во случаите на синхрон билатерален тестикуларен тумор, метахрон контралатерален (втор) тестикуларен тумор, тумор во единствен тестис и суфициентна ендокрина функција и контралатерален атрофичен тестис.

По локалната ресекција, поштеденото тестикуларно ткиво секогаш содржи TIN која може да биде уништена со адјувантна радиотерапија. Ова може и треба да се одложи кај пациенти што планираат татковство, но за што е можно пократок период.

Контралатерална биопсија за дијагноза на TIN

Околу 3-5 % од пациентите со тумор на тестис имаат TIN во контралатералниот тестис со највисок ризик (> 34 %) со атрофија (волумен <12 мл) и возраст < 40 години и кај пациентите со екстрагонадален герминативен тумор пред хемотерапијата (>33 %), но по хемотерапијата само 10 %. Ако не се лекува TIN позитивниот тестис во текот на 7 години во 70 % од случаите станува инвазивен.

Сензитивноста и специфичноста на случајната биопсија за откривање на TIN е многу висока. Поради тоа, пациентите треба да бидат информирани за потенцијалниот ризик од TIN во контралатералниот тестис и треба да се препорача контралатерална биопсија. Секако, пациентите самите треба да одлучат дали да направат биопсија или само ќе се спроведе следење, претпоставувајќи го високото ниво на преживување (скоро 100 %), без разлика која стратегија ќе биде избрана.

Ако пациентот има претходна хемотерапија, биопсија не би требало да се земе < 2 години од третманот.

ТРЕТМАН НА ТИН

Ако е поставена дијагноза TIN опциите вклучуваат непосреден дефинитивен третман, следење со одложување на дефинитивниот третман или без третман. Стратегијата што треба да биде избрана од страна на пациентот зависи од индивидуалните потреби, особено ако е во прашање плодноста. Сепак, потенцијалот на плодност кај оваа група пациенти е многу низок. Ако плодноста треба да се одржува, дефинитивниот третман се одложува и се заменува со активно следење, сè до концепција, по што би следел активен третман или натамошно следење. Ако плодноста не е релевантна, ирадијација со 16-20 Gy (2Gy фракција, пет пати неделно) [III] треба да се спроведе (најсилниот доказ е за 20 Gy).

Кај пациентите со TIN и негонадален тумор (случајна дијагноза, на пр. биопсија при неплодност или екстрагонадални герминативни тумори) орхиектомијата се претпочита над

зрачењето, бидејќи нема потенцијално оштетување на неафектираниот тестис од растурно зрачење како при ирадијацијата.

За TIN кај пациенти кои примаат хемотерапија, хемотерапијата ја ерадицира TIN кај две третини од пациентите. Затоа третманот на TIN е индициран само ако се смета на ребиопсија, но не порано од две години по хемотерапијата. Наместо дефинитивен третман на TIN, особено препорачливо е пациентот да се следи преку мониторирање, вклучувајќи ја можноста за (ре)биопсија.

ПОСТОПЕРАТИВЕН ТРЕТМАН

Пациентите треба да бидат третирани од онколози со искуство во лекување со тестикуларен канцер. Во раниот стадиум на несемином има неколку третмански опции со различно третманско оптоварување и токсичност. Пациентот мора да биде добро информиран за различните третмански модалитети, нивната акутна и подоцнежна токсичност и севкупниот исход.

Ако третманот се спроведе правилно, стапката на излекување на пациентите со несемином во стадиум I е околу 99 %, во стадиум II A/B 98 % и во напредната болест со добра прогноза 90 %, средна прогноза 80 % и лоша прогноза 60 %.

ТРЕТМАН НА НЕСЕМИНОМ ВО СТАДИУМ I

Пациентите од стадиум I се делат на оние со низок ризик (стапка на релапс 20 %) или со висок ризик (стапка на релапс 40-50%), во зависност од отсуството или присуството на васкуларна (венска или лимфна) инвазија. Прогнозата е одлична (98-100 %), без разлика која опција на лекување ќе се примени. Изборот треба да се направи врз основа на акутната и подоцнежната токсичност, севкупната третманска оптовареност и личните преференци, вклучувајќи ја плодноста, прашања поврзани со семејното планирање. Банкирање на сперма треба да се понуди ако се избере активен третман. Сепак, два дури и четири циклуси на РЕВ се поврзани со високо ниво на резидуална плодност по заздравувањето од оштетувањата, поврзани со хемотерапијата.

Бројот на циклуси на адјувантна хемотерапија е тема која се истражува во моментот, опцијата за еден циклус на РЕВ проспективно се споредува со сегашниот стандард на два циклуси на РЕВ со прелиминарни податоци кои укажуваат дека еден циклус на РЕВ би можел да биде доволен [II, A].

Третман на нискоризичен несемином во стадиум I

Стандардна опција кај нискоризичниот несемином без васкуларна зафатеност е следење (Табела 2). Ако следењето не е применливо (на пр. нема можност за следење на маркери и снимање), се препорачува адјувантна хемотерапија со два циклуси РЕВ.

Табела 2. Алгоритам за третман на несемином во стадиум I

Клин. стадиум	Клин.прогност. класиф	Третман		
		прв избор	втор избор	трет избор
IA	„низок ризик,, без васкуларна инвазија	Следење	Адјувантна хемотерапија (PEB x 2 циклуси)	
IB	„висок ризик,, со васкуларна инвазија	<p>Две компарабилни опции со ист краен исход (>98% преживување) со различен третман/следење оптовареност</p> <p>Адјувантна хемотерапија (PEB X2 циклуси)</p> <p>Следење</p>	Следење или адјувантна хемотерапија (PEB x 2 циклуси)	Само во ограничен број случаи (на пр. ако пациентот одбива хемотерапија или следење) nerve sparing-RPLND

Третман на високоризичен несемином во стадиум I

Има две третмански опции на адјувантна хемотерапија (два циклуса PEB или следење).

Ризици и придобивки. И двете опции треба да се разгледаат, вклучувајќи детални информации за ризиците и за придобивките. Преживувањето е исто (99 %), која опција и да се примени. Во детали:

- Следење. Стапката на релапс е околу 40-50 % и затоа хемотерапијата (три циклуси на PEB) би била потребна само кај 50 % од пациентите.
- Адјувантна хемотерапија. Стапката на релапс е околу 3-4 %, но хемотерапија (два циклуси на PEB) се применува кај 100% од пациентите.

Улогата на RPLND во стадиум I на ниско/висок ризичните пациенти

Во многу ограничен број случаи само ако следењето или адјувантната хемотерапија пациентот ја одбива заради многу специфични или лични причини nerve-sparing RPLND може да се земе предвид. Овој третман има највисоко третманско оптоварување со најниска ефикасност и треба да го изведуваат само високо специјализирани хирурзи за да се минимизираат компликациите кои вклучуваат отсуство на ејакулација. Ризикот од релапс се редуцира, но не се елиминира, бидејќи останува ризикот од развој на белодробни метастази.

ТРЕТМАН НА НЕСЕМИНОМ СТАДИУМ II A/B

Овие стадиуми припаѓаат на IGCCCG категорија со добра прогноза.

Стадиум II A маркер негативен

Има две еквивалентни стратегии.

Стратегија 1.

Само следење секои 6 недели или до регресијата/нормализацијата или до прогресија со третман соодветно (Табела 3).

Стратегија 2.

Активен третман или со биопсија или nerve-sparing RPLND.

И двете опции имаат ист севкупен резултат, понатамошното лекување ќе зависи од резултатите од следењето или RPLND (Табела 4).

Стадиум II A маркер позитивен или стадиум II B маркер позитивен или негативен

Стандарден третман е хемотерапија со PEB 3 циклуси (Табела 3) . PE со 4 циклуси може да се примени ако има аргументи против примена на блеомицин.

Во случај на потполн одговор, нема потреба од понатамошен третман. Во случај на резидуален тумор (дијаметар над 1 см на лимфниот јазол), треба да се направи ресекција на оваа резидуална лезија, проследена со рутинско следење (независно од резултатот на ресекцијата).

Табела 3. Алгоритам за третман на несемини во стадиум II A/B

Клинички стадиум	Третман	Резултати	Понатамошно следење
II A маркер + II B маркер +/-	Хемотерапија стандард: PEB x 3 циклуси опција PE x 4 циклуси	CR	Следење
		Резидуален тумор (> 1 см)	Ресекција и следење
II A маркер -	Стратегија 1* следење на 6 недели	PD, и маркер +	PEBx3(или PEx4, во случај на резидуален тумор >1 см: ресекција
		PD, маркерот останува -	PEB x 3(или PE x 4) или Nerve sparing- RPLND
		NC	Nerve sparing- RPLND
		Регресија	понатамошно следење
	Стратегија 2* Активен третман: биопсија или nerve sparing- RPLND	Патолошки стадиум I	Следење (независно од васкуларната инвазија)*
		Патолошки стадиум II A/B	Следење или PEB x 2 циклуси или* PE x 2 циклуси

*Еквивалентни опции.

ТРЕТМАН НА НАПРЕДНАТ СТАДИУМ НЕСЕМИНОМ (IS, IIB, IIC и III)

Третманските опции за напреднат несемини со добра , средна и лоша прогноза се дадени во Табела 4. Оваа табела исто така дава поединечни чекори за понатамошно лекување, во зависност од резултатот од примарната хемотерапија што опфаќа секундарна хирургија по хемотерапијата и спасувачки третман.

Пациентите со добра прогноза добиваат три циклуси PEB. PEB може да се дава како класичен 5 или 3-дневен протокол [I, B]. Ако има аргументи против примената на блеомицин, на пр.предиспонирачки фактори за блеомицин-индуцирани акутен или кумулативен пневмонит/фиброза, PEB може да се замени со 4 циклуси PEI. Кај пациентите со средна и лоша прогноза 4 циклуси PEB се стандард, дадени во 5-дневен режим. Откако ќе се дадат 4 циклуси, не треба да се примени тридневен режим.[I, B]. PEB може да се замени во случај на аргументи против примената на блеомицин со 4 циклуси на PEI.

Циклусите на хемотерапија мора да се повторуваат секои три недели, независно од бројот на леукоцити, но со заздравување на тромбоцитите над 100 000 на 22-от ден; само во овој случај и во случај на инфекција на 22-от ден, следниот циклус треба да се одложи до заздравувањето.

Се препорачува супортивното лекување со профилактичка примена на GCSF или антибиотици и модерна антиеметичка терапија (5 НТ 1 рецептор антагонист + стероид, +- НК рецептор антагонист).

Во три рандомизирани студии се покажа дека високодозната хемотерапија нема продобивки.

МЕНАЦМЕНТ ПО ПРИМАРНА ХЕМОТЕРАПИЈА

Ако повторното стадиумско групирање 4 недели по последниот третмански циклус покаже покачени маркери и/или резидуален тумор, следните чекори зависат од индивидуалната состојба на пациентот.

Во принцип, секој резидуален тумор мора да биде ресециран ако нема покачување на маркерите во првите недели по завршувањето со хемотерапијата.

Во случај кога има плато на маркерите, ресекцијата треба да се одложи бидејќи постои голема шанса дека се работи за „псевдо маркер плато“ кое произлегува од некротичното туморско ткиво кое сè уште се распаѓа и ослободува туморски маркери во крвта. Овие пациенти треба да се следат на кратки интервали, сè до нормализирањето на маркерите или додека не може да се донесе крајна одлука во однос на ресекцијата.

Во случај на мултипни метастази во неколку органи, во мозокот или во црниот дроб, ресекција во тој случај не е прифатлива и индикациите и степенот на ресекцијата треба да се разгледаат од експерти и да се лекува во специјализирани центри.

Понатамошното лекување зависи од резултатот од примарниот третман и од секундарната хирургија. Во случај на потполн одговор или R0 ресекција само со лузно ткиво или диференциран тератом или одржлив тумор под 10 % од ресецираниот примерок се препорачува следење, додека во случаите над 10 % одржлив тумор консолидирачка хемотерапија, на пр. со два циклуса VIP, треба да се земе предвид и по сè изгледа е корисна [III]. Во случај на некомплетна ресекција на одржливиот и/или резидуалниот тумор, треба да се примени спасувачка хемотерапија, како и во случај на релапс од комплетна ремисија (CR) или прогресија по нормализирањето на маркерите во случај на нересектибилни резидуални лезии.

МОНИТОРИНГ ЗА ВРЕМЕ И ПО ТРЕТМАНОТ

Туморските маркери мора да се одредуваат пред секој циклус, 4 недели по последниот циклус треба да се направи одредување на туморските маркери, како и снимање (Ртг на градниот кош, ЦТ скен или МР на иницијалните места) ПЕТ скенот се смета за експериментален (не треба да се прави надвор од клинички студии).

СПАСУВАЧКА ХЕМОТЕРАПИЈА

Релапсот по подолг период (над 3 месеци) кој следи по иницијалниот поволен одговор не секогаш претставува платина резистентна ситуација. Цисплатин е дел од спасувачките протоколи на третман, попожелно заедно со дополнителни агенси кои не биле користени во прволинискиот третман. По второлинискиот, во некои случаи и од третолинискиот третман сè уште може да биде присутна хемосензитивност.

Стандардната прволиниска спасувачка хемотерапија е стандардна доза VIP, TIP или VeIP. Нема докажани придобивки од високодозна хемотерапија кај прво и второлинискиот спасувачки третман кај која било подгрупа пациенти.

Кај рефракторни пациенти, на пр. оние кои никогаш нема да постигнат маркер негативен потполн одговор по прволинискиот третман, или немаат поволен одговор по спасувачкиот третман, не може да се препорача стандарден третман. Може да се земат предвид гемцитабин, паклитаксел. Високо дозната хемотерапија кај овие случаи е експериментална и треба да се прави само во клинички студии. Хирургијата треба да биде дел од стратегијата, особено кај оние пациенти со локален или со доцнежен релапс со слаб одговор на хемотерапија. Пациентите треба да се вклучат во клинички студии и да се упатат во експертски центри, кога е тоа можно.

Табела 4. Третмански алгоритам на напреднат несеемином во стадиум CS II C-III

IGCCCG прогн. група	Преживување	Третман	Резултати	Следен чекор	Натамошно менаџирање
Добра -тестис/ретроперитонеален примарен и - без мс во хепар, коски, ЦНС и -добри маркери - LDH < 1.5 над нормално ниво - βHCG < 5000mIU/ml - FP < 1000 ng/ml	90 %	PEBx3 циклуси (во тек на 3-5 дена) PEx4 циклуси ако има аргументи против блеомицин	Нормализирани маркери и нема резидуален тумор Нормализирани маркери и резидуален, но ресектибилен тумор	Следење Ресекција • R1/2 → • R0, без одржлив тумор → • R0, одржлив тумор <10 % → • R0 teratoma → • R0, одржлив тумор >10 % → • R? најасни ресекциони маргини →	Следење Спасувачка хемотерапија Следење Следење Консолидирачка хемотерапија (VIPx2циклуси)
Средна -тестис/пенеален примарен и -без регионални нодални и/или белодробни мс и -средни маркери -LDH >1.5-10x над нормално ниво и/или -βHCG >5000-50000 MIU/ml и/или - AFP > 1000-10000 ng/ml	80 %	• PEBx4 циклуси (во 5 дена) • PEI/ ~VIP x4 циклуси ако има аргументи против блеомицин	Ненормализирани маркери и резидуален тумор, но потенцијално ресектибилен	Следење секои 4-12 недели нормализирани маркери или стабилни → покачени маркери →	Ресекција Спасувачка хемотерапија
Лоша -медијастинален примарен и/или -хепар, коски, ЦНС или други висцерални мс ±белодробни мс и/или -лоши маркери-секој од -LDH >10x над нормално ниво -βHCG >50000 MIU/ml и/или - AFP > 10000 ng/ml	60 %		Нормализирани маркери, но нересектибилен и мултипен резидуален тумор	Следење секои 8 недели При прогресија >12 нед. → <12 нед. →	Спасувачка хемотерапија Експериментална (високодозна хемотерапија)

□ N ја покажува горната граница од нормалната вредност на LDH.

□ Нивоата на HCG се дадени во mIU/ml; за да се изразат во ng/ml се дели со фактор 5.

□ доаѓа предвид PET кај поедини пациенти за натамошно планирање на прогнозата и менаџирањето.

^d доаѓа предвид експериментална хемотерапија во протоколи за “рефрактерни пациенти” (на пр. нови лекови).

^e доаѓа предвид исто така локална радиотерапија, ако е соодветно применлива.

Табела 5. Следење кај несеминومي

Клинички стадиум	Стратегија	Стапка на релапс	Години						
			1	2□	3	4	5□	6 до 10□	
I	Следење	Низок ризик: ≤20%	Испитување/маркери ^a	12x	4x	3x	2x	2x	? ^c
			РТГ на граден	7x	4x	3x	2x	2x	? ^c
		КТ на абдомен	2x	1x	-	-	-	? ^c	
	Хамотерапија	≤ 3 %	Испитување/маркери ^a	5x	3x	2x	2x	2x	? ^c
			РТГ на граден	3x	1x	1x	1x	1x	? ^c
			КТ на абдомен	1x	-	-	-	-	? ^c
II A/B, II C + III	Хемотерапија	Добар: 10 %	Испитување/маркери ^a	6x	3x	2x	2x	2x	-
			РТГ на граден	3x	3x	1x	1x	1x	-
		Среден: 20 %	КТ на абдомен и карлица	КТ 1-4x се до CR со или без хирургија, потоа во согласност со РТГ на граден кош					
			КТ на абдомен и карлица	ЦТ 1-4x се до CR со или без хирургија, потоа согласно со планот на РТГ на граден кош					
Лош: 40 %									

□ AFP, HCG, LDH.

□ Одредување на доцни ефекти: уреа и електролити, холестерол (HDL, LDL) триглицериди, глукоза, FSH, LH, тестостерон.

□ Ставовите се разликуваат меѓу земјите и болниците и не постои дефинитивен доказ.

ДОЦНЕЖЕН РЕЛАПС

Ако е технички изводливо, треба да се направи радикална хируршка ресекција без оглед на нивото на туморските маркери, особено кај оние со слаб одговор на хемотерапија. Ако лезиите не се потполно ресектибилни, треба да се обезбеди барем биопсија. Треба да се започне со спасувачка хемотерапија.

Подоцнежните релапси (кога хемотерапијата е применета како дел од лекувањето) реагираат помалку добро на новата хемотерапија (често yolk-sac, AFP позитивен бавнорастечки тератом). Ако пациентот реагира на спасувачката терапија, секогаш кога е можно треба да се земе предвид секундарна хирургија.

ПОДОЦНЕЖНА ТОКСИЧНОСТ

Има 3 % ризик за развој на контралатерален тестикуларен тумор во текот на првите 15 години (ако TIN не бил дијагностициран или е дијагностициран и профилактички третиран со радиотерапија). Постои ризик од секундарен карцином, вклучувајќи леукемија, гастроинтестинален карцином, урогенитален карцином, белодробен карцином и сарком, особено во претходно зрачени регии. Подоцнежната токсичност, поврзана со хемотерапијата, опфаќа кардиоваскуларна болест и метаболен синдром (хиперхолестеролемија, хипертензија и дијабет), хипогонадизам, перзистирачка невротоксичност, M.Raynaud и ототоксичност.

СЛЕДЕЊЕ

Релапсите најчесто се откриваат преку покачени маркери. Намалениот број на ЦТ скенови за време на следењето е исто толку ефикасен, како и почестите [I, B] (ниво на доказ само за стадиум I). Сите други препораки проспективно не се докажани, но може да послужат како база за клиничка пракса .(Табела 5). Следењето над 5 години веројатно е релевантно за откривање на подоцнежната токсичност или секундарен карцином за рана интервенција.

Нивоа на доказ и степени на препорака на ESMO¹ и ASCO²

НИВОА НА ДОКАЗ

- I. Доказ, добиен од метаанализа на повеќе, добро дизајнирани, контролирани студии. Рандомизирани студии со низок степен на лажно позитивни и низок степен на лажно негативни грешки (висока моќност).
- II. Доказ, кој е добиен од барем една добро дизајнирана експериментална студија. Рандомизирани студии со висок степен на лажно позитивни и/или лажно негативни грешки (ниска моќност).
- III. Доказ, кој е добиен од добро дизајнирани, квази експериментални студии, како што се нерандомизирани, контролирани, студии со една група, кохорти временски или случај-контрола студии.
- IV. Доказ, кој е од добро дизајнирани, неекспериментални студии, како што се компаративните и корелативните дескриптивните студии, како и случај-контрола студии (серија на случаи).
- V. Доказот е од прикази на случаи и од клинички примери.

СТЕПЕНИ НА ПРЕПОРАКА

- A. Постои доказ од ниво I или конзистентен заклучок од повеќе студии со ниво на доказ II, III и IV.
- B. Постои доказ од ниво II, III и IV и заклучоците се генерално конзистентни.
- C. Постои доказ од ниво II, III и IV, но заклучоците се неконзистентни.
- D. Постои мало или нема систематско емпириско ниво на доказ.

¹ ESMO - European Society of Medical Oncology.

² ASCO - American Society of Clinical Oncology.

РЕФЕРЕНЦИ

1. Stephenson AJ, Bosl GJ, Motzer RJ et al. Nonrandomized comparison of primary chemotherapy and retroperitoneal lymph node dissection for clinical stage IIA and IIB nonseminomatous germ cell testicular cancer. *J Clin Oncol* 2007; 25: 5597–5602.
2. Saxman SB, Finch D, Gonin R, Einhorn LH. Long-term follow-up of a phase III study of three versus four cycles of bleomycin, etoposide, and cisplatin in favorable-prognosis germ-cell tumors: the Indian University experience. *J Clin Oncol* 1998; 16: 702–706.
3. International Germ Cell Consensus Classification: a prognostic factor-based staging system for metastatic germ cell cancers. International Germ Cell Cancer Collaborative Group. *J Clin Oncol* 1997; 15: 594–603.
4. Schmoll HJ, Souchon R, Krege S et al. European consensus on diagnosis and treatment of germ cell cancer: a report of the European Germ Cell Cancer Consensus Group (EGCCCG). *Ann Oncol* 2004; 15: 1377–1399.
5. Krege S, Beyer J, Souchon R et al. European consensus conference on diagnosis and treatment of germ cell cancer: a report of the second meeting of the European Germ Cell Cancer Consensus group (EGCCCG): part I. *Eur Urol* 2008; 53: 478–496.
6. Krege S, Beyer J, Souchon R et al. European consensus conference on diagnosis and treatment of germ cell cancer: a report of the second meeting of the European Germ Cell Cancer Consensus Group (EGCCCG): part II. *Eur Urol* 2008; 53: 497–513.
7. van As NJ, Gilbert DC, Money-Kyrle J et al. Evidence-based pragmatic guidelines for the follow-up of testicular cancer: optimising the detection of relapse. *Br J Cancer* 2008; 98: 1894–1902..
8. Groll RJ, Warde P, Jewett MA. A comprehensive systematic review of testicular germ cell tumor surveillance. *Crit Rev Oncol Hematol* 2007; 64: 182–197.
9. Read G, Stenning SP, Cullen MH et al. Medical Research Council prospective study of surveillance for stage I testicular teratoma. Medical Research Council Testicular Tumors Working Party. *J Clin Oncol* 1992; 10: 1762–1768.
10. Cullen MH, Stenning SP, Parkinson MC et al. Short-course adjuvant chemotherapy in high-risk stage I nonseminomatous germ cell tumors of the testis: a Medical Research Council report. *J Clin Oncol* 1996; 14: 1106–1113.
11. 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.
12. Nichols CR, Catalano PJ, Crawford ED et al. Randomized comparison of cisplatin and etoposide and either bleomycin or ifosfamide in treatment of advanced disseminated germ cell tumors: an Eastern Cooperative Oncology Group, Southwest Oncology Group, and Cancer and Leukemia Group B Study. *J Clin Oncol* 1998; 16: 1287–1293.
13. Rustin GJ, Mead GM, Stenning SP et al. Randomized trial of two or five computed tomography scans in the surveillance of patients with stage I nonseminomatous germ cell tumors of the testis: Medical Research Council Trial TE08, ISRCTN56475197—The National Cancer Research Institute Testis Cancer Clinical Studies Group. *J Clin Oncol* 2007; 25: 1310–1315.
14. de Wit R, Fizazi K. Controversies in the management of clinical stage I testis cancer. *J Clin Oncol* 2006; 24: 5482–5492.
15. Huddart R, Kataja V. Mixed or non-seminomatous germ-cell tumors: ESMO clinical recommendations for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2008; 19 (Suppl 2): ii52–ii54.
16. Pico JL, Rosti G, Kramar A et al. A randomised trial of high-dose chemotherapy in the salvage treatment of patients failing first-line platinum chemotherapy for advanced germ cell tumours. *Ann Oncol* 2005; 16: 1152–1159.
17. Daugaard G, Skoneczna J, Aass N et al. Phase III study comparing standard dose PEB with sequential high dose etoposide, ifosfamide, cisplatin (VIP) in poor prognosis germ cell cancer (EORTC 30974). *Proc Am Soc Clin Oncol* 2010 in press.

18. Schmoll HJ, Jordan K. Current treatment standards in high risk testis cancer. Eur J Cancer (Suppl 1) 433–435.
19. Di Nicola M, Necchi A, Nicolai N et al. High dose chemotherapy versus conventional dose chemotherapy as first-line treatment for advanced poor prognosis germ cell tumors: a multicenter phase III trial. Eur J Cancer, Supplement 2009, Vol 7, 2 # 7100.

1. **EHNS—ESTRO ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Maj 2010. www.esmo.org**
2. **Упатството треба да се ажурира еднаш на 5 години.**
3. **Предвидено е следно ажурирање до мај 2015 година.**