

# Nádory testis – komplexný prehľad

prof. MUDr. Dalibor Ondruš, DrSc.<sup>1</sup>, RNDr. Martina Ondrušová, PhD.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>I. onkologická klinika LFUK a OÚSA, Bratislava

<sup>2</sup>Ústav experimentálnej onkológie SAV, Bratislava

Nádory semenníka sú najčastejšou malignitou u 20 – 44-ročných mužov. Treba preto poznať aspoň základné údaje o epidemiológii a etiológii nádorov testis. Dôraz sa kladie na základné klinické prejavy a diagnostické postupy pri určovaní primárneho nádoru testis a prítomnosti a rozsahu jeho metastáz. Presná histopatologická klasifikácia nádorov testis spolurozhoduje o výbere liečebnej metódy a o jej úspešnosti. Diskutuje sa postavenie radikálnej orchiektómie v ich primárnej liečbe. Predkladá sa prehľad liečebných možností u seminómov a ne seminomatóznych nádorov v závislosti od klinického štádia ochorenia.

**Kľúčové slová:** nádor testis, orchiektómia, chemoterapia, rádioterapia, lymfadenektómia.

## Testicular cancer – comprehensive overview

Testicular tumors are the most frequent malignancy in 22–44-year-old males. It is thus necessary to know at least the principal epidemiology and etiology data related to testicular tumours. Emphasis is placed on the basic clinical symptoms and diagnostic approaches in the assessment of the primary testicular tumour, presence and extent of its metastases. Exact histopathological classification of this malignancy help determine the treatment procedure and its success. The place of the radical orchietomy in primary treatment of testicular cancer is being discussed. Therapeutic possibilities in seminomas and nonseminomatous tumours according to the clinical stage of the disease are shown.

**Key words:** testicular tumour, orchietomy, chemotherapy, radiotherapy, lymphadenectomy.

Via pract., 2010, roč. 7 (2): 52–56

## Epidemiológia

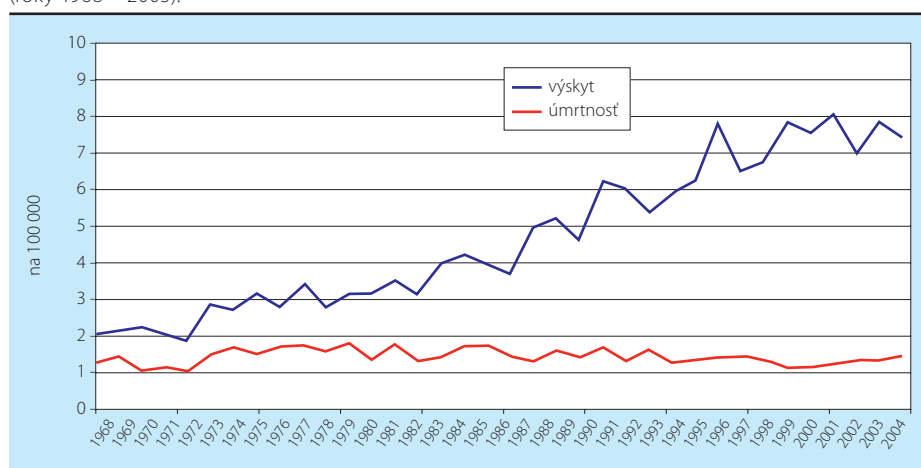
Nádory testis na Slovensku tvoria **necelé 2% všetkých zhubných nádorov mužov**. Vo vekovej skupine 20 – 44-ročných mužov predstavujú najčastejšie sa vyskytujúci zhubný nádor. V roku 2005 sa v SR diagnostikovalo 245 prípadov nádoru testis (štandardizovaná incidencia na svetovú populáciu – WSR 8,1/100 000 mužov), pričom za posledných 30 rokov výskyt tohto nádorového ochorenia vzrástol takmer 5-násobne. Mortalita je už vyše 10 rokov stabilizovaná, respektíve má v dôsledku zavedenia vysokovoltovej rádioterapie v 60. rokoch a najmä kombinovanej chemoterapie s cisplatinou v 70. rokoch uplynulého storočia dokonca mierne klesajúcu tendenciu. V roku 2005 na Slovensku zomrelo 20 pacientov s nádorom testis (mortalita WSR 0,62/100 000 mužov) (obrázok 1).

Medicínska a aj celospoločenská **závažnosť nádorov testis** spočíva **v prudkom náraste hodnoty incidencie v mladých vekových skupinách**, s vyvrcholením a plató medzi 20. – 40. rokom života, čo môže viesť k dlhodobej práceneschopnosti, prípadne k invalidizácii mužov vo fertílom veku. Vekovo-špecifická krivka mortality má stúpajúcu tendenciu k najvyšším vekovým skupinám (1, 2) (obrázok 2).

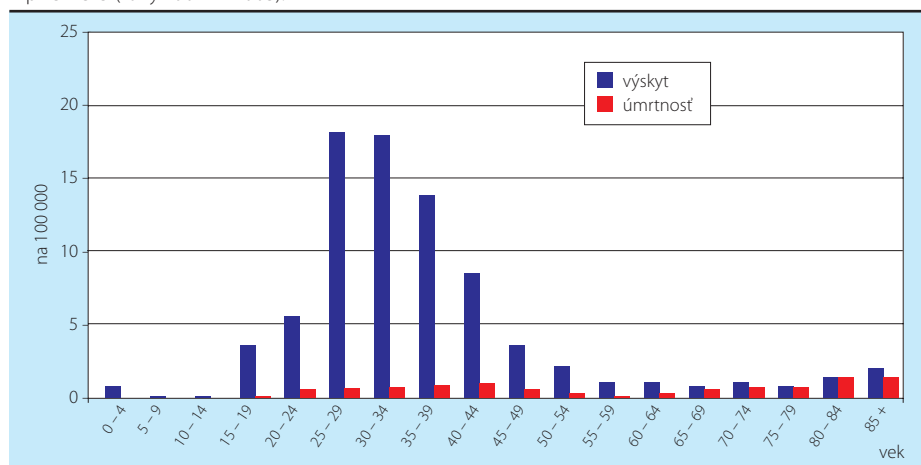
## Etiológia

**Príčiny vzniku** nádorov testis **nie sú známe**. Ochorenie je charakteristické nielen výraznou vekovou, ale aj rasovou a geogra-

**Obrázok 1.** Prehľad výskytu a úmrtnosti na nádory semenníka u mužov na Slovensku (roky 1968 – 2005).



**Obrázok 2.** Vekové rozloženie výskytu a úmrtnosti na nádory semenníka u mužov na Slovensku v priemere (roky 1994 – 2003).



**Obrázok 3.** Pokročilým nádorom semenníka vľavo deformovaný genitál..



fickou distribúciou. Vysoký výskyt niektorých histologických typov nádorov testis, najmä germinatívnych, v mladom veku nezodpovedá všeobecnej teórii onkogenézy, podľa ktorej sa incidencia zhubných nádorov zvyšuje so stúpajúcim vekom človeka a s kumuláciou rizikových faktorov pôsobiacich na človeka počas jeho života, s výnimkou nádorov detského veku. Je preto pravdepodobné, že rizikové faktory ovplyvňujúce vznik ochorenia pôsobia na plod už počas intrauterinného života. Ide predovšetkým o hormonálne poruchy gravidnej matky, ďalej v postnatálnom období o poruchu zostupu semenníka (retencia testis, kryptorchizmus), genetické faktory (familiárny výskyt), inguinálnu herniu, stavy po orchitíde (parotitíde), úrazy genitálu, predchádzajúci výskyt nádoru v kontralaterálnom testis a iné.

### Patológia

Podľa Medzinárodnej histologickej klasifikácie nádorov (3) predstavujú okolo 95% testikulárnych nádorov **nádory germinatívnych buniek testis**. Z hľadiska liečebnej taktiky sa tieto nádory rozdeľujú do dvoch skupín: na **seminómy**, ktoré sú rádiosenzitívne, a na **iné germinatívne nádory**, tzv. neseminomatózne, ktoré sa vyznačujú nižšou rádiosenzitivitou v porovnaní so seminómami. Medzi ďalšie, **zriedkavejšie nádory testis** patria: **nádory medulárnych povrazcov** (gonadálnej strómy) – **nádory Leydigových buniek, nádory Sertoliho buniek, nádory buniek granulózy a iné**.

Výsledok detailného histologického vyšetrenia celého operačného preparátu je podmienkou pre rozhodovanie o ďalšom liečebnom postupe. Vyšetrojúci patológ má mať k dispozícii okrem štandardných identifikačných

údajov o pacientovi, odosielajúcom lekárovi a pracovníku i klinickú diagnózu, relevantné anamnestické údaje (kryptorchizmus, nádor testis v minulosti, poruchy vývoja genitálu, úrazy), súčasné nálezy (lokálny nález, nádorové markery, výsledky zobrazovacích vyšetrení, gynekomastia a pod.) a napokon aj údaj o čase a druhu výkonu. Samotné patologické vyšetrenie sa skladá z posúdenia makropreparátu a z histologického vyšetrenia. Makroskopické vyšetrenie operačného preparátu zachytáva zmeny obalov, rozmery testis, dĺžku semenného povrazca a charakter povrchu testis. Histologické vyšetrenie má okrem základnej diagnostiky nádoru obsahovať identifikáciu všetkých nádorových typov u nádorov viacerých typov s ich relatívnou kvantifikáciou, rozsah invázie vo vzťahu k obalom a extratestikulárnym štruktúram, zhodnotenie prítomnosti vaskulárnej invázie a zhodnotenie resekcčných okrajov (4).

### Klinický priebeh

**Najčastejším prvým príznakom nádoru semenníka** je postupne sa **zväčšujúci obsah skróta**, ktoré má na pohmat tuhú konzistenciu, niekedy hladký, inokedy hrbolatý povrch spôsobený uzlovitým zatvrdnutím v testis, väčšinou nie je bolestivé. Zmeny pacient najčastejšie odhalí náhodne, pri kúpeli.

**Niekedy** sú prítomné **bolesti v podbrušku**, vyvolané ťahom zväčšeného semenníka za semenný povrazec s pocitom „ťažkého“ testis. Niekedy je až zarážajúce, do akej veľkosti si pacienti nechajú narásť obsah mieška, kým sa dajú presvedčiť, aby navštívili lekára (obrázok 3). Zriedkavejšie sú **bolesti v skróte** rôznej intenzity, väčšinou tupé, ale môžu byť aj prudké, vyvolané krvácaním do nádoru. Zriedkavým prvým príznakom nádorového ochorenia testis je **strata libida a infertility**. Už v čase diagnózy primárneho nádoru testis môžu byť prítomné metastázy, a preto neprekvapuje, ak až príznaky z metastáz prinúti chorého vyhľadať lekára. **Metastaticky zmenené lymfatické uzliny** (LU) retroperitonea môžu byť príčinou **bolesti v bruchu, v oblasti obličiek** (pri útlaku močovodu s následnou stázou moču v dutom systéme obličky) a **v krížoch**. **Metastázy v pľúcach** sa môžu manifestovať **kašľom a ťažkosťami pri dýchaní**. Niektorých pacientov privedú k lekárovi nešpecifické príznaky (**nechutenstvo, úbytok na hmotnosti**). U časti pacientov sa v priebehu ochorenia vyvinie **gynekomastia**. Zväčšenie prsníkov môže byť aj prvým prejavom ochorenia ešte pred zistením nádoru v testis.

### Diagnostika primárneho nádoru

**Základným postupom v diagnostike** testikulárneho nádoru je starostlivá **palpácia obsahu skróta**. Lokálny nález na skróte treba hodnotiť jemnou bimanuálnou palpáciou u ležiaceho i stojaceho pacienta. Treba vyšetriť obe polovice skróta, najprv zdravú a potom chorú stranu. Testis leží vpredu a môže sa oddeliť od dorzálne uloženého epididymis jednoduchým vložením palca a ukazováka medzi obe štruktúry. Oboma prstami treba vysunúť obsah vyšetrovanej polovice skróta dopredu a prstami druhej ruky zhodnotiť konzistenciu testis. Časť nádorov postihuje difúzne celý semenník, ktorý je zväčšený a zachováva si vajcovitý tvar. Tieto klasické príznaky nie sú vždy prítomné.

**Na spresnenie diagnózy** nádoru testis sa odporúčali početné metódy, z ktorých v súčasnosti najpoužívanejšou je **ultrasonografia** (USG). Ľahká prístupnosť skróta a lokalizácia jeho orgánov blízko povrchu sú výhodné pre využitie USG v tejto lokalizácii. Vyšetrenie sa robí vysokofrekvenčnými hlavicami 5 – 7,5 MHz so sektorovým zobrazovaním u ležiaceho pacienta v polohe na chrbte. Pozdĺžnymi a priečnymi rezmi sa najprv vyšetří zdravá, potom chorá polovica skróta. Nádory testis sú menej echogénne ako normálny parenchým testis, ktorého vnútorná štruktúra je homogénna, jemno zrnitá. Seminómy sú väčšinou homogénne hypoechogénne, s ostrým ohraničením od okolitého parenchýmu. Neseminomatózne nádory, najmä so zložkou teratómu, sú heterogénne, s hyper- a hypoechogénymi oblasťami. Hyperechogénne zóny zodpovedajú teratomatóznej komponente, hypoechogénne odzrkadľujú oblasti nekrózy a krvácania. USG diferenciácia nádorov podľa histologického typu však nie je presná a navyše nemá praktický význam. Význam USG vyšetrenia obsahu skróta spočíva najmä v schopnosti diferencovať parenchým testis od extratestikulárnych štruktúr a cystické útvary od solídnych. Vzhľadom na to, že USG vyšetrenie obsahu skróta neurčí prítomnosť nádoru v parenchýme testis u každého pacienta, platí zásada včasnej chirurgickej revízie obsahu skróta pri každom podozrení na nádor.

### Diagnostika rozsahu ochorenia

Predpokladom optimálnej liečby germinatívnych nádorov testis je exaktné určenie rozsahu ochorenia (staging). **Významným klasifikačným systémom**, ktorý prekonal niekoľko novelizácií, je **TNM systém** (5).

**V diagnostike metastáz** nádorov testis sa v súčasnosti široko používajú zobrazovacie

metódy (prehľadná RTG snímka hrudníka, CT vyšetrenie retroperitonea, brušných orgánov a hrudníka). Najčastejšie sú metastaticky postihnuté LU v retroperitoneu a v mediastíne pri šírení lymfatickými cestami, pľúca pri hematogénnom šírení. Menej časté sú metastázy v pečeni (pri USG vyšetrení hypoechogénne), v kostiach a mozgu. Zriedkavé metastázy sa našli v obličkách, nadobličkách, svaloch, slezine, prostate, perikarde i v oku.

**Počítačová tomografia (CT)** predstavuje v súčasnosti „**zlatý štandard**“ v **určovaní klinického štádia**. Jediným kritériom metastatického postihnutia LU pomocou CT je ich zväčšenie. Zväčšené LU sa spravidla zobrazia ako oddelené útvary alebo ako veľký konglomerát nádorovej masy. Pri jednom vyšetrení možno súčasne detekovať metastázy v brušných orgánoch. Spočiatku sa pri CT vyšetrení používal horný limit pre normálnu LU 15 mm. V súčasnosti, pri zlepšení CT techniky a nadobudnutých skúsenostiach, sa posudzujú i minimálne zväčšené LU. Z praktického hľadiska možno 8 – 10 milimetrovú LU pokladať za podozrivú. CT je najsenzitívnejšia metóda na detekciu pľúcnych metastáz, plne nahrádza konvenčnú tomografiu pľúc, ktorá neposkytuje výrazné, liečbu meniace výsledky v porovnaní s prehľadnou snímkou hrudníka. CT hrudníka sa indikuje pri neseminomatóznych nádoroch testis, v prípade seminómu postačí prehľadná snímka hrudníka (6, 7).

Pri určovaní rozsahu nádorového ochorenia testis (staging) zohráva významnú úlohu **stanovenie hladín nádorových markerov**: alfa-fetoproteínu (AFP) a  $\beta$ -subjednotky ľudského chóriového gonadotropínu ( $\beta$ -hCG) v sére. Z prognostického hľadiska je významná výška hladín týchto markerov pred orchiektómiou. Za patologické sa považujú hladiny AFP > 15; IU/ml,  $\beta$ -hCG > 10 mIU/ml. Stanovovanie hladín nádorových markerov má význam pri určovaní klinického štádia nádorov testis, ďalej je jedným z najspolahlivejších spôsobov ich systematického monitorovania, prispieva k hodnoteniu priebehu a efektívnosti liečby a podieľa sa na včasnej detekcii relapsu, respektíve progresie ochorenia. Stanovovanie hladín nádorových markerov má význam aj pre približný odhad prognózy ochorenia, avšak má limitovanú úlohu v určovaní biologickej povahy nádoru, najmä po ukončení chemoterapie (normalizácia hladín nádorových markerov po ukončení liečby neznamena vždy, že vymizol vitálny nádor).

### Liečba primárneho nádoru

Pri istej diagnóze alebo pri podozrení na nádor testis je indikovaná **operačná revízia** testis

z inguinálneho prístupu a po potvrdení diagnózy nádoru **radikálna orchiektómia**. Výhodou inguinálneho prístupu pred skrotálnym je odstránenie testis a epididymis spolu s obalmi testis a s dostatočne dlhým semenným povrazcom a pri manipulácii s nádorom sa predíde metastázovaniu nádorových buniek. Transskrotálny prístup je kontraindikovaný, lebo ponechá intaktnú inguinálnu časť semenného povrazca a môže viesť k lokálnej implantácii do steny skróta a inguinálnych a panvových LU (7).

Pri bilaterálnom výskyte nádoru testis je alternatívou orchiektómie **testis zachovávajúca operácia** (testis preserving surgery). Pri simultánnom náleze, ak objem nádoru v jednom testise nepresahuje 25 – 30% jeho tkaniva a hodnoty testosterónu sú v norme, možno z inguinálneho prístupu v tzv. studenej ischémii **enukleovať iba nádor** a v prípade nálezu seminómu následne testis ožiarit. Napriek azoospermii pri tomto postupe dochádza k redukcii, avšak zachovaniu určitej androgénovej produkcie a libida (8, 9). Postup možno, samozrejme, použiť aj pri metachrónnom výskyte, pri ktorom liečbu nádoru v solitárnom testise ovplyvňuje časový interval medzi vznikom oboch nádorov, histologický nálež, štádium ochorenia, charakter a rozsah liečby prvého nádoru. Pacienti po bilaterálnej orchiektómii vyžadujú hormonálnu substitúciu i monitorovanie parametrov kostného metabolizmu, pretože dlhodobá androgénová deprivácia môže viesť k osteopénii až osteoporóze. V prípade orgán-zachovávajúcej enukleácie nádoru majú pacienti z tohto postupu endokrinologický a psychologický benefit. Detailné histologické vyšetrenie operačného preparátu je predpokladom na ďalšie liečebné postupy.

### Liečba seminómov

**Štandardnou liečbou seminómov v I. klinickom štádiu** (normálna veľkosť LU retroperitonea, bez orgánových metastáz) je **pooperačná, zaistovacia rádioterapia**. Cieľový objem zahŕňa regionálne LU, t. j. uzliny paraaortálne, parakaválne, renálne hilové uzliny obojstranné a homolaterálne panvové uzliny. Okraje cieľového objemu zasahujú od platničky medzi Th10–11 k dolnému okraju foramen obturatum panvovej kosti. Pokiaľ sa ožaruje len paraaortálna oblasť, dolný okraj je medzi L5-1. Šírka poľa je obvykle 8 – 10 cm a mala by zahŕňať aj renálne hilové LU. Radiačná technika spočíva v použití dvoch protiahlych polí – predného a zadného, ktoré majú tvar „hokejky“. Ožaruje sa x žiarením lineárneho urýchľovača. Celková dávka je 20,0 Gy. Homolaterálna polovica skróta a inguinálne

LU sa ožarujú v prípade orchiektómie robenej skrotálnou cestou, po iných predchádzajúcich operáciách na testis alebo ak nádor prerastá do obalov testis. K **relapsu** po adjuvantnej rádioterapii dochádza v 3 – 4% prípadov, väčšinou mimo ožiarenej oblasti, preto sa **rieši chemoterapiou**.

Za alternatívu k rádioterapii u pacientov so seminómom v I. klinickom štádiu sa považuje **taktika tzv. prísneho dohľadu**, ktorá spočíva v pravidelnom sledovaní pacientov po samotnej orchiektómii a až po zistení progresie ochorenia v rádioterapii. K relapsu dochádza v 15 – 20% prípadov a rieši sa buď rádioterapiou alebo chemoterapiou. Rizikovým faktorom, ktorý je kontraindikáciou k taktike prísneho dohľadu, je veľkosť nádoru > 4 cm a invázia do rete testis.

Ďalšou alternatívou je v súčasnosti **použitie adjuvantnej chemoterapie**. Použitím dvoch cyklov monoterapie karboplatinou dochádza k výraznejšej minimalizácii rizika relapsu oproti jednému cyklu, pri ktorom sa opisovalo riziko v 3 – 4% (10). Prípadný lokoregionálny relaps možno riešiť rádioterapiou.

**Vo včasnom II. klinickom štádiu – II.A a II.B** (zväčšenie LU retroperitonea do 5 cm v priemere) štandardnú liečbu seminómov predstavuje **pooperačná rádioterapia**. Cieľovou oblasťou sú tiež paraaortálne, parakaválne a homolaterálne (v II.B štádiu bilaterálne) panvové LU. Pri ožarovaní bilaterálnych panvových LU má pole tvar obráteného „Y“ s krytím stredu. Používa sa technika protiahlych polí. Ožaruje sa denne. Celková dávka je 30, resp. 36 Gy (7). Alternatívou rádioterapie je pri II.B štádiu chemoterapia (dva cykly BEP kombinácie).

**V pokročilých štádiách seminómu – II.C a III.** (rozsiahle pakety LU v retroperitoneu, metastázy v LU mediastína a orgánové metastázy) je indikovaná **primárna chemoterapia** (3 cykly BEP alebo 4xEP). Ak sa po nej pri CT vyšetrení nezistí reziduálna masa, je indikovaná observácia. V prípade nálezu reziduálnej masy sa indikuje PET vyšetrenie. Ak je PET nálež negatívny, indikuje sa observácia, ak je pozitívny, prichádza do úvahy buď biopsia a tzv. záchranná systémová liečba, buď rádioterapia alebo chirurgická resekcia. Ak nie je PET vyšetrenie dostupné a reziduálna masa v retroperitoneu je > 3 cm, indikovaná je lymfadenektómia alebo rádioterapia, ak je menšia, pacienta možno observovať. Pri progresii ochorenia po chemoterapii prvej línie sa indikuje záchranná chemoterapia (7).

**Zmiešané germinatívne nádory** (kombinácia seminómu s neseminomatóznou zložkou) sa liečia ako neseminomatózne nádory.

## Liečba ne seminomatóznych nádorov

Štandardnou liečbou včasných štádií ne seminomatóznych nádorov (NSNT) (I. štádium, II.A a II.B štádium – zväčšenie LU retroperitonea do 5 cm v priemere) bola **donedávna retroperitoneálna lymfadenektómia (RPLA)**. Operáciu sa neodstraňovali len metastázy v regionálnych LU, ale získaval sa aj presnejší obraz o rozsahu ochorenia než klinickými metódami. Rozsah RPLA určuje klinické štádium ochorenia, respektíve peroperačný nález na regionálnych LU. U pacientov v I. klinickom štádiu potvrdenom normálnym nálezom nezmenených LU sa používa tzv. **modifikovaná RPLA**. Pri modifikovanej RPLA sa odstraňujú všetky regionálne LU na postihnutej strane, čo je dôležité z diagnostického aj liečebného hľadiska. LU na kontralaterálnej strane zostanú nedotknuté. Táto znížená radikalita má zabrániť strate ejakulácie. Vzhľadom na mladý vek väčšiny pacientov najzávažnejším dôsledkom RPLA môže byť strata ejakulácie s následnou trvalou infertilitou, ktorá vyplýva z iatrogénneho poškodenia ejakulačného obľúka, najmä po bilaterálnej RPLA. Keďže RPLA ako samostatná metóda nedokázala bezpečne vyliečiť metastázy v retroperitoneu, začala sa kombinovať, spočiatku s rádioterapiou, neskôr s chemoterapiou. Napriek dobrým výsledkom RPLA v I. klinickom štádiu NSNT vznikla snaha obmedziť aj nepriaznivé následky tejto liečby. Zavedením účinnej chemoterapie do komplexnej liečby testikulárnych nádorov sa spochybnila potreba rutínnej RPLA u pacientov v I. klinickom štádiu. Zlepšením diagnostických metód hodnotiacich rozsah ochorenia stratila RPLA význam aj ako tzv. štádiová operácia.

Začiatkom 80. rokov uplynulého storočia sa začala vo viacerých centrách používať taktika tzv. prísneho dohľadu ako alternatíva k RPLA. **Taktika prísneho dohľadu** spočíva v pravidelnom sledovaní pacientov po samotnej orchiektómii a až po zistení progresie ochorenia v chemoterapii. Sledovanie spočíva v pravidelných kontrolách nádorových markerov a vyšetrení CT hrudníka a brucha, respektíve RTG hrudníka v postupne predlžujúcich sa intervaloch (11). Metóda postupne získala veľkú popularitu, lebo u väčšiny pacientov došlo k výraznej redukcii nepotrebných liečebných postupov. Pacienti, u ktorých došlo k progresii ochorenia, sa vyliečili pomocou účinnej chemoterapie obsahujúcej cisplatinu, resp. následnou chirurgickou liečbou reziduálnych metastáz. Dlhším sledovaním týchto pacientov však rástlo aj percento pacientov s progresiou (30 – 35 %), preto sa začali uplatňovať riziko-

vé faktory predpovedajúce možnosť progresie ochorenia. Došlo k snahe určiť skupinu tzv. rizikových pacientov, ktorí vyžadujú aktívnejší prístup k liečbe. V súčasnosti sa za rozhodujúci rizikový faktor považuje prítomnosť vaskulárnej invázie v primárnom nádore. Títo pacienti vyžadujú buď primárnu, adjuvantnú chemoterapiu – 2 cykly BEP (ak je v primárnom nádore prevaha embryonálneho karcinómu) alebo RPLA (ak je v primárnom nádore prevaha teratómu). Taktika prísneho dohľadu sa odporúča len u pacientov bez vaskulárnej invázie s rizikom progresie 10 – 15 % (11, 12). Progresia ochorenia sa rieši chemoterapiou.

**Pri liečbe II.A a II.B klinického štádia NSNT** sa používajú: **RPLA s následným pozorovaním a chemoterapia pri výskyte recidív, RPLA s následnou profylaktickou chemoterapiou u rizikových pacientov**, prípadne u všetkých pacientov. V súčasnosti väčšina pracovísk používa primárnu chemoterapiu a chirurgickú liečbu rezervuje len na odstránenie reziduálnej masy v retroperitoneu po ukončení chemoterapie.

**V pokročilých štádiách NSNT (II.C a III. klinické štádium)** je prvým liečebným krokom **primárna chemoterapia**, väčšinou 3 cykly BEP alebo 4 cykly EP kombinácie. Niektorí autori dokonca uvádzajú, že nie je potrebné začať liečbu pokročilého, život ohrozujúceho štádia nádoru testis orchiektómiou, lebo súčasné zobrazovacie a laboratorné vyšetrenia poskytujú dostatočný dôkaz o prítomnosti nádoru z germinatívnych buniek a zisk z rýchleho ovplyvnenia metastáz chemoterapiou je väčší ako výhody presnej histopatologickej klasifikácie nádoru. Napriek vyliečeniu metastáz chemoterapiou môže v testis perzistovať ložisko reziduálneho vitálneho nádoru, preto je tzv. odložená orchiektómia plne odôvodnená (13). V prípade perzistencie reziduálnej nádorovej masy v retroperitoneu alebo v pľúcach môže sa orchiektómia urobiť súčasne s RPLA, resp. s pľúcnou metastazektómiou v „jednom sedení“, t. j. pri jednej anestézii.

## Liečba pokročilých štádií testikulárnych nádorov

Z historického pohľadu výrazným medzníkom v liečbe pokročilých štádií testikulárnych nádorov bolo **zaradenie cisplatinu do kombinovanej systémovej liečby** v 70. rokoch uplynulého storočia. Testikulárne nádory boli jedným z prvých solídnych nádorových ochorení vyliečiteľných aj v pokročilom štádiu pomocou chemoterapie (14). Neskôr zavedenie etoposidu do liečby NSNT ukázalo, že **kombinácia BEP (bleomycín, etoposid, cisplatinu)** je rovnako

účinná ako predtým používaná schéma PVB (cisplatinu, vinblastín, bleomycín), ale jej toxicita je nižšia, a preto sa považuje v súčasnosti za „**zlatý štandard**“ (15).

Ďalším dôležitým medzníkom bolo **určenie optimálnej liečebnej stratégie**. Podaním štyroch cyklov základnej schémy chemoterapie dosiahne 60 – 70 % pacientov kompletnú remisiu, t. j. normalizáciu nádorových markerov a vymiznutie RTG detekovateľných metastáz. Ak sa podaním štyroch cyklov chemoterapie nedosiahne kompletná remisia alebo aspoň normalizácia nádorových markerov, je nepravdepodobné, že pokračovanie v tej istej liečbe povedie k vyliečeniu pacienta. Ak sú hladiny nádorových markerov v norme, ale CT vyšetrením sa zistí reziduálna nádorová masa, nie je ďalšia chemoterapia indikovaná, ale odporúča sa chirurgické odstránenie všetkých reziduálnych ložísk (metastázy v retroperitoneu, mediastíne alebo v orgánoch, napr. v pľúcach, ak je to technicky možné).

Pri racionálnom zdôvodnení chirurgie reziduálnych metastáz sa na prvom mieste uvádza získanie materiálu na histologické vyšetrenie a posúdenie nutnosti ďalšej liečby. Je zrejme, že pacienti s nekrozou, fibrózou alebo so zrelým teratómom nevyžadujú ďalšiu liečbu. Pacientom so zrelým teratómom hrozí recidíva, ktorú možno riešiť opakovanou operáciou. Nález vitálneho nádoru je spojený s vysokým rizikom recidívy a vyžaduje sekvenčnú chemoterapiu, lebo aj po úplnom odstránení reziduálnej masy môžu perzistovať mikroskopické ložiská vitálneho nádoru. Pri chirurgickej resekcii reziduálnej masy sa vitálne ložisko zistí v 10 – 15 % prípadov, zrelý terátom v 45 % a nález nekrotického, respektíve fibrotického tkaniva v 45 % prípadov (16). Keďže ani PET vyšetrením nemožno predpovedať histologický nález reziduálneho nádoru, indikuje sa jeho resekcia, ak má priemer > 1 cm a sú negatívne nádorové markery. Štandardným spôsobom liečby (chemoterapia + chirurgia reziduálnej masy) sa dá vyliečiť 70 – 80 % pacientov s pokročilým NSNT. Ďalšia optimalizácia liečebných postupov sa uberá dvoma smermi. U pacientov, ktorých pravdepodobnosť vyliečenia štandardným spôsobom je nízka, je snaha hľadať agresívnejšie liečebné spôsoby. Naopak, u pacientov, u ktorých je pravdepodobnosť vyliečenia vysoká, je snaha minimalizovať podávanú chemoterapiu (redukovať počet podávaných kúr) a nevystavovať ich zbytočnej toxicite. Hľadajú sa **prognostické kritériá**, podľa ktorých by bolo možné

rozdeliť pacientov už pred začatím chemoterapie na skupinu s dobrou prognózou a skupinu so zlou prognózou (17).

Pacienti s metastatickým ochorením s „dobrou prognózou“ začínajú liečbu primárnou chemoterapiou (3 cykly BEP alebo 4 cykly EP). U skupiny pacientov so „stredne dobrou prognózou“ sú indikované 4 cykly BEP a u pacientov so „zlou prognózou“ 4 cykly VIP (etoposid, ifosfamid, cisplatina) (18).

Po základnej štandardnej liečbe pokročilých germinatívnych nádorov testis sa približne 80 % pacientov dostane do dlhodobej kompletnej remisie. Pacienti, ktorí nedosiahli kompletnú remisiu primárnou liečbou a pacienti s recidívou ochorenia po dosiahnutí kompletnej remisie sú kandidátmi na tzv. „záchrannú liečbu“. **Záchrannú liečbu** štandardnou chemoterapiou podstupuje asi 20 % pacientov, pričom liečba môže navodiť dlhotrvajúcu kompletnú remisiu ešte u 25 % pacientov (16). V individuálne indikovaných prípadoch sa používa vysokodávkovaná chemoterapia (HD CHT) s následným myeloprotektívnym režimom (autológna transplantácia kostnej drene, kmeňových buniek z periférnej krvi a aplikácia hemopoetických rastových faktorov). Za štandardnú záchrannú liečbu sa v súčasnosti považuje režim VIP (etoposid, ifosfamid, cisplatina) alebo Velp (vinblastín, ifosfamid, cisplatina).

Použitie týchto liečebných režimov viedlo k vyličeniu asi 20 – 30 % pacientov s recidívou ochorenia. Nahradenie etoposidu paklitaxelom zvyšuje kurabilitu o ďalších 10 % (19). Aj kombinácia gemcitabín, paklitaxel a cisplatina sa ukazuje ako porovnateľná s režimom VIP alebo Velp (20).

Ostáva asi 15 % pacientov s perzistenciou ochorenia aj po záchrannej liečbe 2. línie. Ich liečba je individuálna, závisí od celkového stavu ochorenia, od odpovede na predchádzajúcu liečbu a od prognostických faktorov (16).

## Prevenencia

V prevencii vzniku nádoru **v retinovanom testis** je nevyhnutné **zabezpečiť úpravu jeho polohy už v predškolskom veku**, optimálne do konca 2. roku života. Nevhodné je vyčkávať do puberty na prípadný spontánny zostup semenníkov. U pacientov s retenciou testis po puberte nemá orchidopexia miesto v liečbe tejto polohovej anomálie, lebo ide o orgán z hľadiska

**Obrázok 4.** Samovyšetrenie semenníkov.



fertility bezcenný, kozmetický efekt je už aj tak narušený atrofiou semenníka a operácia neznižuje riziko malignizácie. **Prípady jednostrannej retencie testis v postpubertálnom veku** preto treba riešiť **orchiektómiou**.

V školách by sa mala zdravotná výchova okrem výchovy sexuálnej orientovať aj na onkologické ochorenia s upozornením na vhodnosť samovyšetovania semenníkov u všetkých mužov od 15. roku života (obrázok 4). Treba prijať zásadu **vyšetrovať vonkajší genitál u všetkých pacientov mužského pohlavia** vo veku nad 15 rokov, ktorí sú prijatí do nemocnice, ako súčasť komplexného fyzikálneho vyšetrenia, **v ambulancijnej praxi pri všetkých prehliadkach** typu vstupných, periodických a pod.

Každé podozrenie na nádor by malo viesť k neodkladnej chirurgickej revízii z inguinálneho prístupu a po potvrdení diagnózy k radikálnej orchiektómii v celkovej anestézii ako prvej etape komplexnej liečby.

## Záver

Liečba germinatívnych nádorov testis je optimistickou kapitolou súčasnej klinickej onkológie. Prognóza ochorenia však závisí predovšetkým od histologického typu nádoru a od klinického štádia ochorenia, ale aj od poznania prognostických a prediktívnych faktorov ochorenia, ich správnej interpretácie a od presného dodržiavania terapeutických režimov. Celkove má 60 – 100 % pacientov, ktorí sa liečili pre testikulárny nádor, šancu dlhodobo prežiť, a to práve vďaka súčasnému pokroku v diagnostike a komplexnej liečbe.

## Literatúra

1. Ondrušová M, Pleško I, Safaei-Diba Ch et al. Komplexná analýza výskytu a úmrtnosti na zhubné nádory v Slovenskej republike (online). Národný onkologický register SR, NCZI, Bratislava 2007. <http://www.nor-sk.org>.

- Safaei Diba Ch, Pleško I, Obšitníková A. et al. Incidencia zhubných nádorov v Slovenskej republike 2005. Národný onkologický register SR, NCZI 2009: 172 s.
- Mostofi FK, Sobin LH. Histological typing of testis tumours. In: International Histological Classification of Tumours. No. 16, WHO, Geneva 1977: 39 s.
- Ondruš D, Maťoška J. Vplyv klinicko-patologickej diagnostiky nádorov testis na liečbu. Urológia 1999; 5 (2): 42–44.
- Sobin LH, Wittekind C. TNM Classification of Malignant Tumors. 6th ed., Wiley-Liss, New York 2002.
- Ondruš D. a kol. Nádory testis, diagnostika a liečba. Osveťa, Martin 2004: 301 s.
- Albers P, Albrecht W, Algaba F et al. EAU Guidelines on Testicular Cancer. EAU, Healthcare Office, Arnheim 2009: 50 s.
- Heidenreich A, Holtl W, Albrecht W et al. Testis-preserving surgery in bilateral testicular germ cell tumours. Br J Urol 1997; 79 (2): 253–257.
- Chung PW, Jewett MA, Warde PR. Testicular radiation for primary seminoma in a solitary testis. Can J Urol 2006; 13 (1): 2975–2977.
- Reiter WJ, Brodowicz T, Alavi S et al. Twelve-year experience with two courses of adjuvant single-agent carboplatin therapy for clinical stage I seminoma. J Clin Oncol 2001; 19 (1): 101–104.
- Albers P, Siener R, Kliesch S et al. Risk factors for relapse in clinical stage I nonseminomatous testicular germ cell tumors. Results of the German Testicular Cancer Study Group Trial J Clin Oncol 2003; 21 (8): 1505–1512.
- Ondruš D, Ondrušová M, Horňák M et al. Nonseminomatous germ cell testicular tumors – clinical stage I: differentiated therapeutic approach in comparison with therapeutic approach using surveillance only. Neoplasma 2007; 54 (5): 437–442.
- Ondruš D, Horňák M, Breza J et al. Delayed orchiectomy after chemotherapy in patients with advanced testicular cancer. Int Urol Nephrol 2001; 32 (4): 665–667.
- Einhorn LH, Donohue JP. Cis-diamminedichloroplatinum, vinblastine, bleomycin combination chemotherapy in disseminated testicular cancer. Ann Intern Med 1997; 87 (3): 293–298.
- Peckham MJ, Barrett A, Liew KH et al. The treatment of metastatic germ cell testicular tumours with bleomycin, etoposide and cisplatin (BEP). Br J Cancer 1983; 47 (5): 613–619.
- Abrahámová J, Povýšil C, Dušek L a spol. Nádory varlat. Grada Publ, Praha 2008: 307 s.
- International Germ Cell Cancer Collaborative Group: International Germ Cell Consensus Classification: A Prognostic Factor-Based Staging System for Metastatic Germ Cell Cancers. J Clin Oncol 1997; 15 (2): 594–603.
- 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-II. Eur Urol 2008; 53 (3): 478–496, 497–513.
- Mardiak J, Šálek T, Syčová-Milá Z et al. Paclitaxel plus ifosfamide and cisplatin in second-line treatment of germ cell tumors: a phase II study. Neoplasma 2005; 52 (6): 497–501.
- Mardiak J, Šálek T, Syčová-Milá Z et al. Gemcitabine plus cisplatin and paclitaxel (GCP) (in second-line treatment of germ cell tumors (GCT): a phase II study. Neoplasma 2005; 52 (3): 243–247.

**prof. MUDr. Dalibor Ondruš, DrSc.**

I. onkologická klinika LF UK  
Onkologický ústav sv. Alžbety  
Heydukova 10, 812 50 Bratislava  
[dondrus@ousa.sk](mailto:dondrus@ousa.sk)

