

NÁDORY TESTIS – DIAGNOSTIKA A LIEČBA

Dalibor Ondruš¹, Martina Ondrušová^{2, 3, 4}

¹ I. onkologická klinika LFUK a OÚSA, Bratislava

² Národný onkologický register SR, NCZI, Bratislava

³ Ústav experimentálnej onkológie SAV, Bratislava

⁴ Inštitút biostatistiky a analyz, Masarykova Univerzita, Brno

Nádory semenníka sú najčastejšou malignitou u 20 – 44-ročných mužov. Preto treba 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 nese-minomatóznych nádorov v závislosti od klinického štádia ochorenia.

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

TESTICULAR CANCER – DIAGNOSTICS AND TREATMENT

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 tumors. Emphasis is placed on the basic clinical symptoms and diagnostic approaches in the assessment of the primary testicular tumor, presence and extent of its metastases. Exact histo-pathological 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 tumors according to the clinical stage of the disease are shown.

Key words: testicular tumor, orchietomy, chemotherapy, radiotherapy, lymphadenectomy.

Onkológia (Bratisl.), 2008, roč. 3 (3): 170–174

Epidemiológia

Nádory testis tvoria asi 1 % všetkých malígnych nádorov mužov. Vo vekovej skupine 25 – 44 ročných mužov predstavujú najčastejšie sa vyskytujúci zhubný nádor (graf 1). V roku 2003 bola incidencia testikulárnych nádorov v SR 7,3/100 000 mužov, pričom za posledných 30 rokov výskyt tohto nádorového ochorenia vzrástol takmer 5-násobne. Mortalita je už vyše 10 rokov stabilizovaná, resp. má v dôsledku zavedenia vysokovoltovej rádioterapie v 60. rokoch a najmä kombinovanej chemoterapie s cisplatinou v 70. rokoch uplynulého storočia dokonca mierne klesajúcu tendenciu (posledný údaj v SR z roku 2003 0,8/100 000 mužov). Medicínska a tým aj celospoločenská závažnosť nádorov testis

spočíva v prudkom náraste hodnôt incidencie v mladých vekových skupinách, s vyvrcholením a plató medzi 20. – 40. rokom života (graf 1), čo môže viesť k dlhodobej práceneschopnosti event. k invalidizácii mužov vo fertilmom veku. Vekovo špecifická krivka mortality nesleduje bimodálny charakter krivky incidencie, ale má stúpajúcu tendenciu k najvyšším vekovým skupinám (1).

Etiológia

Príčiny vzniku nádorov testis nie sú známe. Ochorenie je charakteristické nielen výraznou vekovou, ale aj rasovou a geografickou distribúciou. Vysoký výskyt niektorých histologických typov nádorov testis, najmä germinatívnych – v mladom

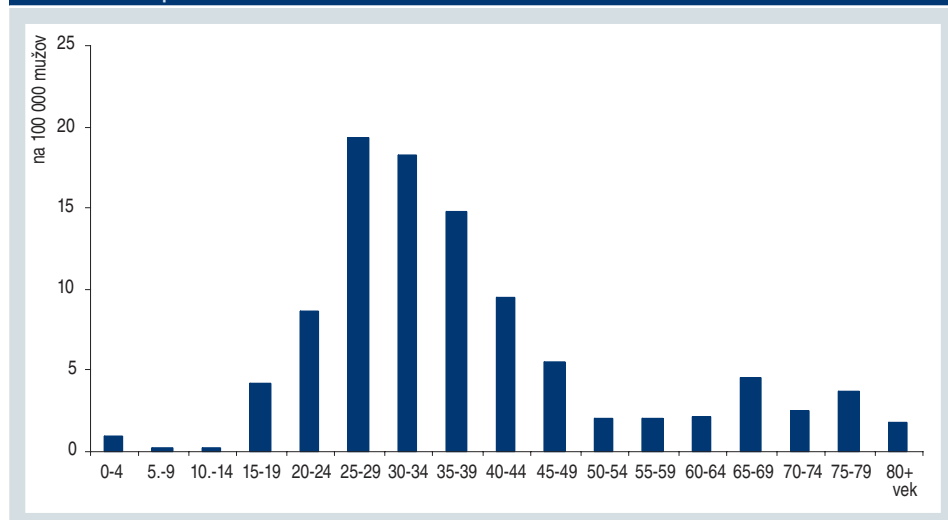
veku, nezodpovedá všeobecnej teórii onkogenézy, podľa ktorej sa incidencia zhubných nádorov zvyšuje so stúpajúcim vekom človeka a s kumuláciou rizikových faktorov pôsobiach na človeka počas jeho života, s výnimkou nádorov detského veku. Je preto pravdepodobné, že rizikové faktory ovplyvňujúce vznik ochorenia pôsobia na plod už počas intrauterinného života. Ide predovšetkým o hormonálne poruchy gravidnej matky, ďalej v postnatálnom období je to porucha zostupu semenníka (retencia testis, kryptorchizmus), genetické faktory (familiárny výskyt), inguinálna hernia, stavy po orchitíde (parotitída), úrazy genitálu, predchádzajúci výskyt nádoru v kontralaterálnom testise a iné.

Patológia

Podľa Medzinárodnej histologickej klasifikácie nádorov (2) predstavuje 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. nese-minomatózne, ktoré sa vyznačujú nižšou rádiosenzitivitou v porovnaní so seminómami. Medzi ďalšie, zriedkavejšie nádory testis patria: nádory medulárnych povrazcov (gonadálnej strómy) – nádory Leydigových buniek, nádory Sertolihových buniek, nádory buniek granulózy a iné.

Výsledok detailného histologického vyšetrenia celého operačného preparátu je podmienkou pre rozhodovanie o ďalšom liečebnom postupe. Vyšetrujúci

Graf 1. Vekovo-špecifická incidencia nádorov testis v SR.



patológ má mať k dispozícii okrem štandardných identifikačných údajov o pacientovi, odosielajúcom lekárovi a pracovisku i klinickú diagnózu, relevantné anamnestické údaje (kryptorchizmus, nádor testis v minulosti, poruchy vývoja genitálu, úraz), 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 relatívnu kvantifikáciu, rozsah invázie vo vzťahu k obalom a extratestikulárnym štruktúram, zhodnotenie prítomnosti vaskulárnej invázie a zhodnotenie resekcčných okrajov (3).

Klinický priebeh

Najčastejším prvým príznakom nádoru semenníka je postupne sa zväčšujúci obsah skróta, ktoré má na pohmat tuhú konzistenciu, niekedy hladký, inokedy hrboľatý povrch spôsobený uzlovitým zatvrdnutím v testis, väčšinou nie je bolestivé. Tieto zmeny najčastejšie odhalí pacient náhodne, pri kúpeli. Niekedy sú prítomné bolesti v podbrušku vyvolané ťahom zväčšeného semenníka za semenný povrazec s pocitom „ťažkého“ testis. Zriedkavejšie sú to 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 bolestí 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. Je potrebné 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 ukazovaka 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). Lhká prístupnosť skróta a lokalizácia jeho orgánov blízko povrchu sú výhodné pre využitie USG v tejto lokalizácii. Vyšetrenie sa robí vysokofrekvenčnými hlavcami 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, jemnozrnitá. Seminómy sú väčšinou homogénne hypoechogénne, s ostrým ohraničením od okolitého parenchýmu. Neseminomatózne nádory, najmä so zložkou teratómu, sú heterogénne, s hyper- a hypoechogénnymi oblasťami. Hyperechogénne zóny zodpovedajú teratomatóznemu komponentu, hypoechogénne odzrkadľujú oblasti nekrózy a krvácania. USG diferenciacia 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 extratestikulárných štruktúr a cystické útvary od solídnych. Pretože 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 (4).

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 8 – 10 milimetrovú LU možno pokladať za podozrivú. CT je najsenzitivnejšia metóda na detekciu pľúcnych metastáz, plne nahradzuje konvenčnú tomografiu pľúc, ktorá neposkytuje výrazné, liečbu meniace výsledky v porovnaní s prehľadnou snímku hrudníka. CT hrudníka sa indikuje pri neseminomatóznych nádoroch testis, v prípade seminómu postačí prehľadná snímka hrudníka (5, 6).

Pri určovaní rozsahu nádorového ochorenia testis (staging) zohráva významnú úlohu stanovenie hladín nádorových markerov: alfa-fetoproteínu (AFP) a β -subjednotky ľudského chorióneho gonadotropínu (β -hCG) v sére. Z prognostického hľadiska je významná výška hladín týchto markerov pred orchiektómiou. Za patologické sa považujú hladiny AFP > 15 IU/ml, β -hCG > 10 mIU/ml. Stanovenie hladín nádorových markerov má význam pri určovaní klinického štádia nádorov testis, ďalej je jedným z najspoľahlivejších spôsobov ich systematického monitorovania, prispieva k hodnoteniu priebehu a efektívnosti liečby a podieľa sa na včasnej detekcii relapsu, resp. progresie ochorenia. Stanovenie 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 neznamená 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 predídze 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 (6).

Pri bilaterálnom výskyte nádoru testis je alternatívou orchiektómie testis zachovávať operačnú (*testis preserving surgery*). Pri simultánnom náleze, ak objem nádoru v jednom testis nepresahuje 25 – 30 % jeho tkaniva a hodnoty testosterónu sú

v norme, možno z inguinálneho prístupu v tzv. studejnej ischémii enukleovať len nádor a v prípade nálezu seminómu následne testis ožiaríť. Napriek azoospermii pri tomto postupe dochádza k redukcii, avšak zachovaniu určitej androgénovej produkcie a libida (7, 8). Tento postup možno, samozrejme použiť aj pri metachrónnom výskyte, kde liečbu nádoru v solitárnom testise ovplyvňuje časový interval medzi vznikom oboch nádorov, histologický nález, štádium ochorenia, charakter a rozsah liečby prvého nádoru. Pacienti po bilaterálnej orchiektómii vyžadujú hormonálnu substitúciu i monitorovanie parametrov kostného metabolizmu, nakoľko dlhodobá androgénová deprivácia môže viesť k osteopénii až osteoporóze. V prípade orgánzachovávajúcej enukleácie nádoru majú pacienti z tohto postupu endokrínologický 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, zaisťovacia rádioterapia. Cieľový objem zahŕňa regionálne LU, t. j. uzliny paraaortálne, parakaválne, renálne hilové uzliny obojstranné a homolaterálne uzliny panvové. 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 – S1. Šírka poľa je obvykle 8 –10 cm a mala by zaujímať aj renálne hilové LU. Radiačná technika spočíva v použití dvoch protiľahlých 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,

kde sa popisovalo riziko v 3 – 4 % (9). Prípadný lokoregionálny relaps možno riešiť rádioterapiou.

Vo včasnom II. klinickom štádiu – IIA a IIB (zväčšenie LU retroperitonea do 5 cm v priemere) štandardnú liečbu seminómov predstavuje pooperačná rádioterapia. Cieľovou oblasťou sú tiež paraaortálne, parakaválne a homolaterálne (v IIB štádiu bilaterálne) panvové LU. Pri ožarovaní bilaterálnych panvových LU má pole tvar obráteného „Y“ s krytím stredu. Používa sa technika protiľahlých polí. Ožaruje sa denne. Celková dávka je 30, resp. 36 Gy (6). Alternatívou rádioterapie je pri II.B štádiu chemoterapia (2 cykly BEP kombinácie).

V pokročilých štádiách seminómu – IIC a III (rozsiahle pakety LU v retroperitoneu, metastázy v LU mediastína a orgánové metastázy) je indikovaná primárna chemoterapia (3 cykly BEP alebo 4 x EP). 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 nález 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 observať. Pri progresii ochorenia po chemoterapii prvej línie sa indikuje záchranná chemoterapia (6).

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

Liečba neseminomatóznych nádorov (NSNT)

Štandardnou liečbou včasných štádií NSNT (I. štádium, IIA a IIB štádium – zväčšenie LU retroperitonea do 5 cm v priemere) bola donedávna retroperitoneálna lymfadenektómia (RPLA). Touto operáciou 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, resp. 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 oblúka, najmä po bilaterálnej RPLA. Pretože 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, resp. rtg hrudníka v postupne predlžujúcich sa intervaloch (9). Metóda postupne získala veľkú popularitu, lebo u väčšiny pacientov došlo k výraznej redukcii nepotrebných liečebných opatrení. 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 rizikové 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 % (10, 11). Progresia ochorenia sa rieši chemoterapiou.

Pri liečbe IIA a II.B klinického štádia NSNT sa používajú: RPLA s následným pozorovaním a chemoterapia pri výskyte recidívy, 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 (IIC 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 laboratórne vyšetrenia poskytujú dostatočný dôkaz o prítomnosti nádoru

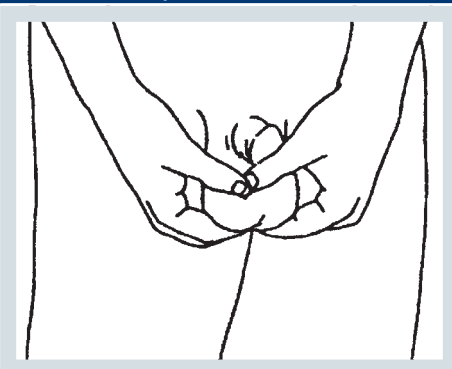
z germinatívnych buniek a zisk z rýchleho ovplyvnenia metastáz chemoterapiou je väčší ako výhody presnej histopatologickej klasifikácie nádoru. Napriek vyliečeniu metastáz chemoterapiou môže v testis perzistovať ložisko reziduálneho vitálneho nádoru, preto je tzv. odložená orchiektómia plne odôvodnená (12). 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.

Z historického pohľadu výrazným medzníkom v liečbe pokročilých štádií testikulárnych nádorov bolo zaradenie cisplatiny 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 (13). Neskôr zavedenie etoposidu do liečby NSNT ukázalo, že kombinácia BEP (bleomycín, etoposid, cisplatina) je rovnako účinná ako predtým používaná schéma PVB (cisplatina, vinblastín, bleomycín), ale jej toxicita je nižšia, a preto sa považuje v súčasnosti za „zlatý štandard“ (14).

Ďalším dôležitým medzníkom bolo určenie optimálnej liečebnej stratégie. Podaním 4 cyklov základnej schémy chemoterapie dosiahne 60 – 70 % pacientov kompletnú remisiu, t. j. normalizáciu nádorových markerov a vymiznutie rtg detekovateľných metastáz. Ak sa podaním 4 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 zrejmé, 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 teratóm v 45 % a nález nekrotického, resp. fibrotického tkaniva v 45 % prípadov (15). Nakolko ani PET vyšetrením nemožno predpovedať

Obrázok 1. Samovyšetrenie semenníkov.



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 ubera 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 (16).

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) (17, 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 kandidámi na tzv. „záchrannú liečbu“. Záchrannú liečbu štandardnou chemoterapiou podstupuje asi 20 % pacientov, ktorá môže navodiť dlhotrvajúcu kompletnú remisiu ešte u 25 % pacientov (15). V individuálne indikovaných prípadoch sa používa vysokodávkovaná chemoterapia (HD CHT) s následným myeloprotektívnym režimom (autolónna 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 VeIP (vinblastín, ifosfamid, cisplatina).

Použitie týchto liečebných režimov viedlo k vyliečeniu asi 20 – 30 % pacientov s recidívou ochorenia.

Nahradenie etoposidu paklitaxelom zvyšuje kurabilitu o ďalších 10 % (19). Aj kombinácia gemcitabin, paklitaxel a cisplatina sa ukazuje ako porovnateľná s režimom VIP alebo VeIP (20).

Ostáva asi 15 % pacientov s perzistenciou ochorenia aj po záchrannnej liečbe 2. rady. Liečba týchto pacientov je individuálna, závisí od celkového stavu ochorenia, od odpovede na predchádzajúcu liečbu a od prognostických faktorov (15).

Prevenia

V prevencii vzniku nádoru v retinovanom testise je nevyhnutné zabezpečiť úpravu jeho polohy už v predškolskom veku, optimálne od 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 fertility bezcenný, kozmetický efekt je už aj tak narušený atrofiou semenníka a operácia neznižuje riziko malignizácie. Preto prípady jednostrannej retencie testis v postpubertálnom veku treba riešiť orchiektómiou.

V školách by sa mala zdravotná výchova okrem výchovy sexuálnej orientovať aj na onkologické ochorenia s upozornením na vhodnosť samovyšetrenia semenníkov u všetkých mužov od 15. roku života (obrázok 1). Treba prijať zásadu vyšetřovať 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. Celkovo má 60 – 100 % pacientov, ktorí sa liečili pre testikulárny nádor, šancu dlhodobo prežít, a to práve vďaka súčasnému pokroku v diagnostike a komplexnej liečbe.



prof. MUDr. Dalibor Ondruš, DrSc.

I. onkologická klinika LFUK
Onkologický ústav sv. Alžbety
Heydukova 10, 812 50 Bratislava
e-mail: dondru@ousa.sk

Literatúra

- 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>.
- Mostofi FK, Sobin LH. Histological typing of testis tumours. In: International Histological Classification of Tumours. No. 16, WHO, Geneva 1977, 39 s.
- Ondruš D, Mafoška J. Vplyv klinicko-patologickej diagnostiky nádorov testis na liečbu. Urológia 5. 1999; 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. Osveta Martin 2004. 301 s.
- Albers P, Albrecht W, Algaba F et al. EAU Guidelines on Testicular Cancer. EAU Healthcare Office, Arnheim 2005, 52 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 orchietomy 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. 1977; 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. Terapie testikulárných germinálných nádorů. Kapt. 7.6, 495–501. In: Dvořáček J, Babjuk M et al. Onkourologie. Galén et Karolinum Praha 2005.
- 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.
- 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(9): 1377–1399.
- 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 1, Part 2. 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.

PRIHLÁŠKA NA PASÍVNU ÚČAŠŤ

XLV. ročník
30. D. BRATISLAVSKÉ ONKOLOGICKÉ DNI, 1. – 3. 10. 2008

SOLEN
 MEDICAL EDUCATION

Prihlásky zasielajte najneskôr **do 17. 9. 2008 (ubytovanie) alebo do 24. 9. 2008 (účast)**.

Priezvisko, meno, titul (čitateľne):		<input type="checkbox"/> lekár <input type="checkbox"/> sestra	
Adresa pracoviska:			
Telefón:	Fax:	E-mail:	
Registračné číslo Slovenskej lekárskej komory:	IČO:	DIČ:	
Závazná objednávka ubytovania v hoteli Holiday Inn (ubytovanie si hradí sám účastník na recepcii hotela): <input type="checkbox"/> dvojľôžková izba – 4 000 Sk (132,78 €/izba) Mám záujem o ubytovanie: <input type="checkbox"/> z 1. 10. na 2. 10. 2008 <input type="checkbox"/> z 2. 10. na 3. 10. 2008 Chcem byť ubytovaný(á) s:		Závazná objednávka ubytovania v City Hotel Bratislava (ubytovanie si hradí sám účastník na recepcii hotela): <input type="checkbox"/> jednolôžková (štandard) izba – 2 000 Sk (66,39 €/lôžko) <input type="checkbox"/> dvojľôžková (štandard) izba – 1 150 Sk (38,17 €/lôžko) Mám záujem o ubytovanie: <input type="checkbox"/> z 1. 10. na 2. 10. 2008 <input type="checkbox"/> z 2. 10. na 3. 10. 2008 Chcem byť ubytovaný(á) s:	
		Podpis	

Týmto dávam súhlas spoločnosti SOLEN, s.r.o. na spracovanie mojich osobných údajov, uvedených v tomto dokumente na účel spracovania prihlášok a rozosielanie informačných e-mailov v zmysle Zák. č. 428/2002 Zb. o ochrane osobných údajov. Tento súhlas je možné kedykoľvek odvolať písomnou formou.

Vyplnenú prihlášku pošlite na adresu organizačného sekretariátu. Na základe prihlášky Vám zašleme zálohovú faktúru.
Telefonické prihlásenie na podujatie nie je možné.