

# Nádory testis – epidemiológia, etiológia a rizikové faktory

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

<sup>1</sup>Ústav experimentálnej onkológie SAV, Bratislava

<sup>2</sup>I. onkologická klinika LF UK a OÚSA, Bratislava

Nádory testis sú zriedkavá malignita, ktorá postihuje 1 – 2 % mužskej populácie. Trendy mortality testikulárnych nádorov sú dlhodobo stabilizované, pričom incidencia má výrazne vzostupný trend. Článok analyzuje pomocou join-point regresie dlhodobé trendy v incidencii a mortalite nádorov testis na Slovensku od roku 1968 do 2007 s ohľadom na možné zmeny v zdravotnej starostlivosti. Autori zaznamenali štatisticky významný nárast hodnôt incidencie a zlepšenie mortality po roku 1975. Článok sa zaoberá aj etiológiou, respektíve hlavnými rizikovými faktormi podieľajúcimi sa na vzniku tejto malignity.

**Kľúčové slová:** nádory testis, incidencia, mortalita, prežívanie, rizikové faktory.

## Testicular cancer – epidemiology, etiology and risk factors

Testicular cancer is a rare malignancy, that affects 1-2 % of male population. Trends of testicular cancer mortality are stable for a long period of time, even that incidence shows a rapid growth. This paper deals with national trends in testicular cancer incidence and mortality in Slovakia from 1968 to 2007 by using the join-point regression analysis to propose potential changes in health care. The authors noted a statistically significant increase in the values of incidence and improvement in mortality after 1975. Paper also deals with the etiology and risk factors of this malignancy.

**Key words:** testicular cancer, incidence, mortality, survival, risk factors.

Onkológia (Bratisl.), 2012; roč. 7(6): 365–370

## Úvod

Zhubné nádory semenníka patria medzi zriedkavé malignity, ktorých podiel na celkovom počte novozistených nádorov u mužov (vo všetkých vekových skupinách) predstavuje v súčasnosti ročne v globálnom meradle 1 – 2 %. Významnými sa však stali pre rýchly vzostup incidencie v bielej populácii v mnohých európskych štátoch najmä v posledných desaťročiach a ich výskytom v relatívne mladom veku medzi 20. – 40. rokom života. Z tohto dôvodu sa napríklad v USA označil ich vývoj za epidémiu (1). V Anglicku nádory testis predstavovali koncom 80. rokov uplynulého storočia vo vekovej skupine 15- až 44-ročných podielom 16 % a v roku 1996 až 21 % najčastejšiu lokalizáciu zhubných nádorov u mužov (2, 3).

Na druhej strane mortalita týchto nádorov po iniciálnom vzostupe približne do obdobia okolo roku 1970 mierne, ale trvalo klesá nielen vo vyspelých štátoch v dôsledku diagnostiky ochorenia vo včasnom štádiu, ale najmä po zavedení účinnej terapie novými cytostatikami.

## Geografická distribúcia incidencie a mortality

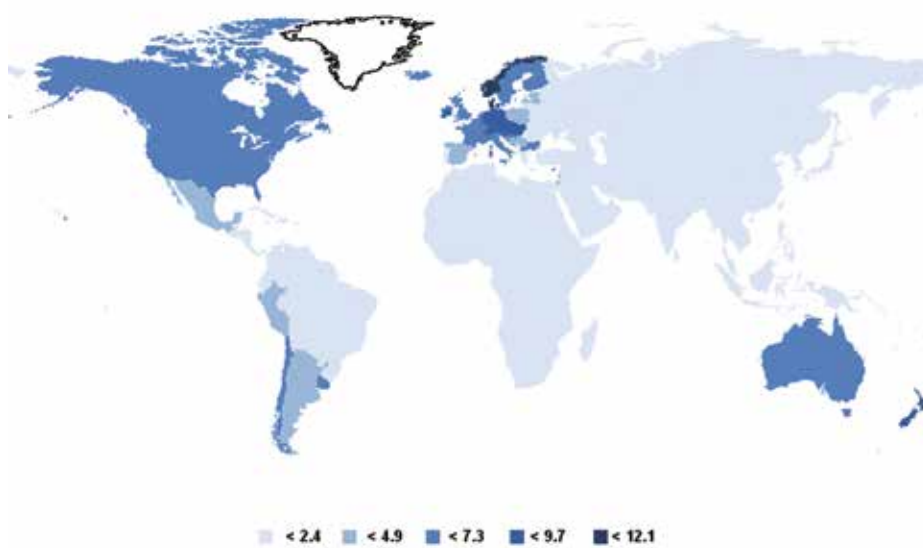
Najnovšie odhady o globálnom výskyte nádorov testis v roku 2008 indikujú 52 322 nových prípadov ochorenia, čo celosvetovo predstavuje podiel 0,8 % na všetkých zhubných nádoroch. Podľa odhadov IARC

(International Agency for Research on Cancer) WHO z roku 2008 (4) sa **najvyššie hodnoty** štandardizovanej incidencie ochorenia zaznamenávajú v **krajinách severnej a západnej Európy (Nórsko – 12,1/100 000, Dánsko – 10,3/100 000, Švajčiarsko – 9/100 000)**. Medzi krajiny s vysokým výskytom ochorenia sa po prvýkrát zaradilo aj Slovensko (s odhadovaným výskytom 8,8/100 000 v roku 2008) a Česká republika (8,7/100 000). Priemerné odhady štandardizovanej incidencie predstavujú v roku 2008 v západnej Európe 7,8/100 000, v severnej Európe 6,7/100 000, pre krajiny Európskej únie 6/100 000,

v južnej Európe 4,2/100 000 a v strednej a východnej Európe 2,6/100 000. V Austrálii a na Novom Zélande bola priemerná odhadovaná incidencia v roku 2008 6,7/100 000 mužov, v Severnej Amerike 5,3/100 000, v Strednej Amerike 3,7/100 000 a v štátoch Južnej Ameriky 2,4/100 000 mužov. Najnižšie hodnoty incidencie sa zistili vo všetkých oblastiach Afriky 0,4/100 000 mužov a v Ázii 0,7/100 000 (4). (obrázok 1).

Slovensko patrí hodnotami štandardizovanej incidencie 7,4/100 000, registrovanými v roku 2007 (5), medzi krajiny so stredným až vyšším výskytom v Európe (obrázok 2). Najvyššie hodnoty inciden-

**Obrázok 1.** Geografická distribúcia incidencie nádorov testis vo svete v r. 2008 podľa odhadov IARC WHO



cie sú sústredené v niektorých okresoch západného, ale najmä stredného a južného Slovenska, ako aj v obidvoch veľkých mestách (5, 6).

Medzinárodné porovnanie celosvetových hodnôt štandardizovanej mortality na toto ochorenie podľa údajov IARC WHO na rok 2008 (4) vykázalo najvyššie odhadované hodnoty v Libanone (1,8/100 000) a v niektorých krajinách Južnej Ameriky (okolo 1/100 000), pomerne malé rozdiely sú v krajinách Európy, s odhadovanými najvyššími hodnotami úmrtnosti v Bulharsku (0,9/100 000), ale aj na Slovensku (0,7/100 000) a v Českej republike (0,6/100 000). Najnižšia mortalita sa odhaduje v Austrálii a na Novom Zélande (0,2/100 000), v krajinách západnej a severnej Európy (priemerne 0,2/100 000) (obrázok 2). Niektoré oblasti Afriky, Ázie a regióny Mikronézie/Polynézie vykazujú dokonca nulové hodnoty štandardizovanej mortality (4).

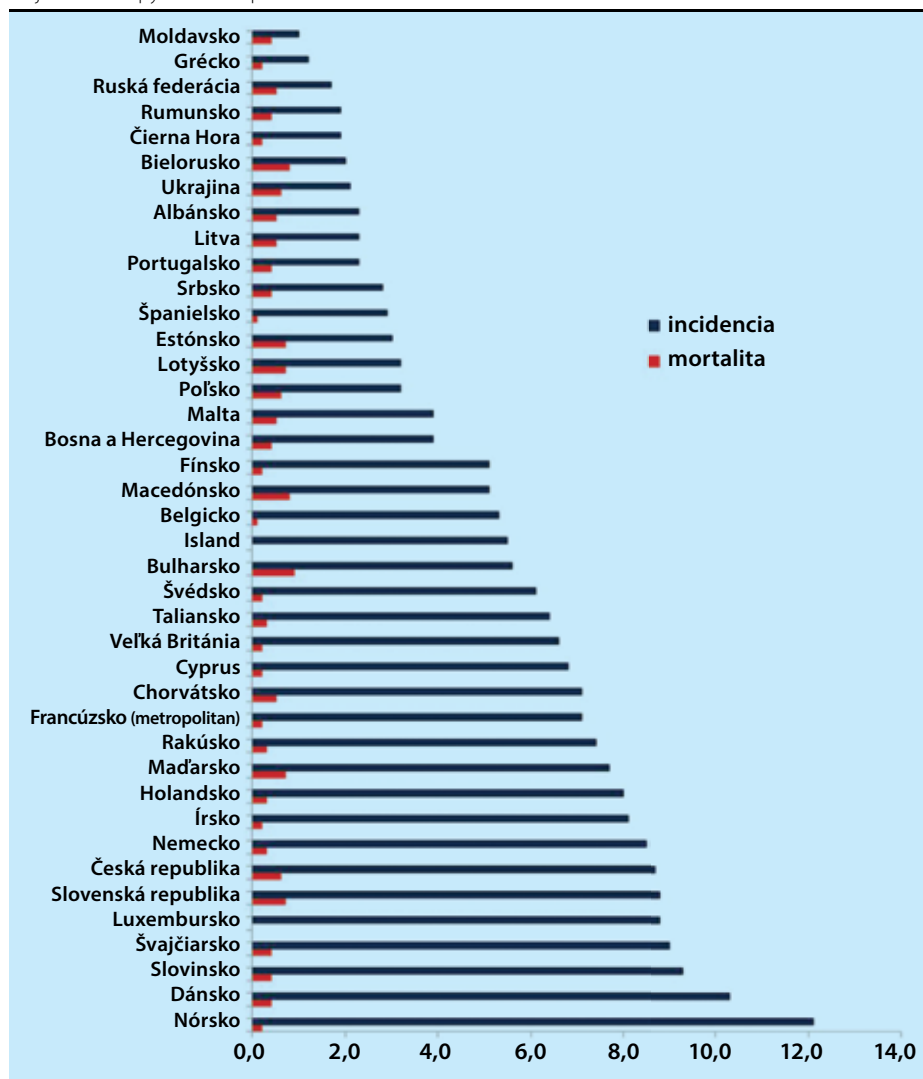
V roku 2007 zomrelo na Slovensku 13 mužov s nádorom testis (7), čo predstavuje štandardizovanú mortalitu 1/100 000 mužov. Významnou epidemiologickou črtou týchto nádorov je zároveň stabilizácia až pokles mortality napriek stúpajúcej incidencii vo vyspelých štátoch. Trendy štandardizovaných hodnôt incidencie a mortality na nádory testis na Slovensku za vyše 30-ročné obdobie rokov 1968 – 2000 naznačujú trvalý vzostup incidencie tejto malignity, ale dlhodobu stabilizovanú hodnotu mortality mali v posledných rokoch nepriaznivo stúpajúcu tendenciu (8).

### Časové trendy incidencie a mortality

Hodnoty incidencie vykazujú v posledných desaťročiach stúpajúcu tendenciu prakticky vo všetkých štátoch, najviac však vo vyspelých krajinách a u belocho. Analýza celosvetových údajov o incidencii získaných z kvalitných populačných registrov a uverejňovaných v sérii monografií „Cancer Incidence in Five Continents“ (9) indikuje pomerne rýchly nárast a relatívne vysoké hodnoty incidencie nádorov testis v celej Európe (6, 8).

Najvýznamnejší vzostup incidencie sa zaznamenal v Maďarsku a Slovinsku, čím sa hodnoty v uvedených krajinách dostali na hladiny pozorované vo Francúzsku, v Taliansku a Nemecku. Až 7-násobne vyššie hodnoty pretrvávajú v štátoch severnej Európy (s výnimkou Fínska), v ktorých sa markantne zvyšovala incidencia vo vekovej skupine 17- až 29-ročných mužov, a to až o 17 % za každé 5-ročné obdobie. Nórsko a Dánsko vykazujú výrazný nárast incidencie týchto nádorov v kohortách mužov narodených približne v období II. svetovej vojny, konkrétnejšie v ro-

**Obrázok 2.** Zastúpenie štandardizovanej incidencie a mortality na nádory testis v jednotlivých krajinách Európy v r. 2008 podľa odhadov IARC WHO



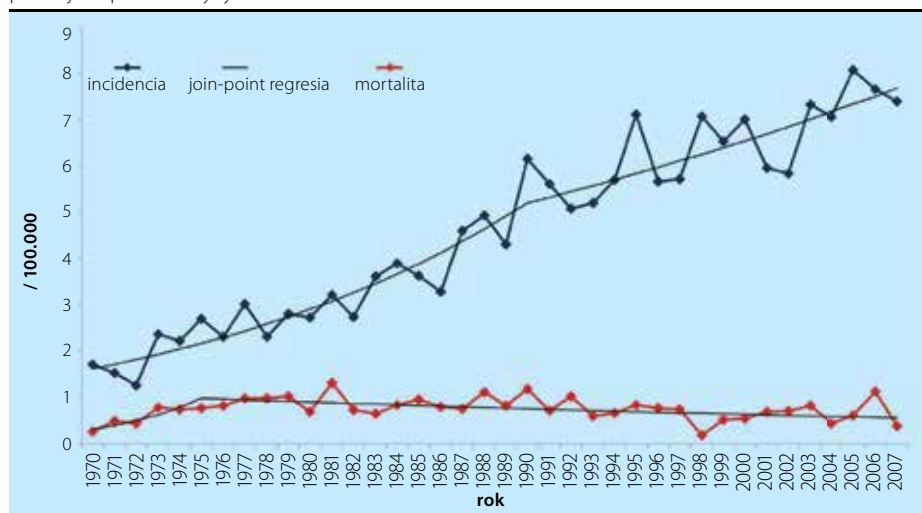
koch 1935 – 1945, pričom tento rast sa zrýchľuje v kohortách mužov narodených v povojnových rokoch (6, 9).

V Ázii a oblasti Tichého oceánu je riziko výskytu nádorov testis i rast ich incidencie asi o tretinu nižší ako u bielej populácie Európy a Ameriky. Výnimkou je Japonsko, kde v niektorých oblastiach sa hodnoty incidencie zvyšovali približne o 20 % za každé 5-ročné obdobie u 15- až 64-ročných a dvojnásobne rýchlejšie u 15- až 29-ročných mužov. V Austrálii však narastali hodnoty incidencie pomalšie ako u belocho v Európe alebo v Amerike a nezaznamenalo sa ani vyššie riziko pre mladšie kohorty. Na druhej strane incidencia na blízkom Novom Zélande bola vyššia u bieleho, ale prekvapujúco aj u pôvodného domorodého obyvateľstva (Maori) a zároveň stúpala asi o 8 – 10 % každých 5 rokov (6).

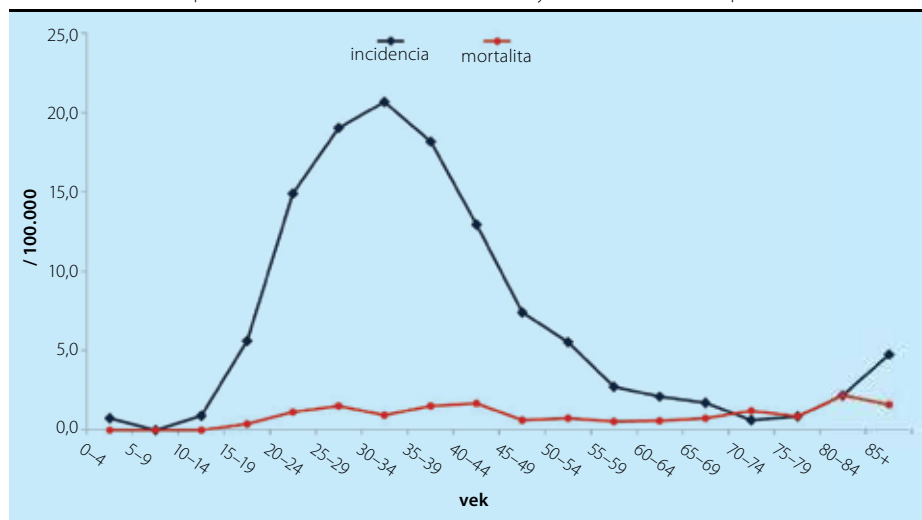
Významnou epidemiologickou črtou týchto nádorov je zároveň stabilizácia až pokles mortality napriek stúpajúcej incidencii vo vyspelých štátoch. Ide o lokalizáciu, kde sa zaznamenali veľké úspechy v liečbe v rokoch 1955 – 1985,

predovšetkým zavedením nových chemoterapeutík. Pokles mortality bol najmarkantnejší v západnej Európe s výnimkou Španielska. V porovnaní s 50. rokmi mortality na nádory testis bola koncom 80. rokov uplynulého storočia o viac ako 30 % nižšia, čo znamená, že sa predišlo približne 500, dokonca pri širšej aplikácii nových liečebných metód až 1 000 prípadom úmrtia ročne na toto ochorenie v porovnaní s predchádzajúcim obdobím. Na druhej strane mortalita v porovnávaných krajinách strednej Európy (Maďarsko, Poľsko) mala v uvedených rokoch stúpajúcu tendenciu, čo sa vysvetľovalo pomalším prístupom (dostupnosťou) k modernej terapii v stredo- a východoeurópskych štátoch, pričom tento časový posun v aplikácii moderných terapeutických metód si vyžiadala v uvedených krajinách 200 až 400 úmrtí navyše ročne. Výnimkou bolo v tomto smere Slovensko, kde zásluhou centralizácie liečby nádorov testis zostali štandardizované hodnoty mortality stabilizované napriek prudkému vzostupu incidencie. Postupne sa spĺňa

**Obrázok 3.** Trendy vývoja štandardizovanej incidence a mortality na nádory testis na Slovensku podľa join-point analýzy v r. 1970 – 2007



**Obrázok 4.** Vekovo-špecifická incidencia a mortalita na nádory testis na Slovensku v priemere r. 2003 – 2007



predpoklad, že i v ďalších krajinách východnej a strednej Európy nastane pokles mortality na toto ochorenie (6).

Na analýzu trendov štandardizovanej incidence (na svetovú populáciu) nádorov testis na Slovensku v rokoch 1970 – 2007 (5, 8, 10 – 13) sa použila *join-point* regresná analýza. Ide o analýzu, ktorá má základ v lineárnej regresii a je obohatená o regresiu cez postupnosť viacerých priamok so spojovacími bodmi. Výsledkom na jednotlivých úsekoch je ročná percentuálna alebo absolútna zmena. Podľa tejto analýzy je zlomovým obdobím v roku 1990, z čoho vyplývajú dva časové trendy: v rokoch 1970 – 1990 mala incidencia štatisticky vysoko významne ( $p < 0,0001$ ) rastúci trend, priemerný percentuálny medziročný nárast predstavoval 6 %. V nasledujúcom období rokov 1990 – 2007 sa nárast incidence na Slovensku spomalil, na priemernú medziročnú hodnotu 2,3 % ( $p = 0,001$ ). Kumulatívne riziko ochorenia má na Slovensku u 0 – 74-ročných mužov kontinuálne vzostupný trend, z hodnôt 0,20 % u chorých diagnostikova-

ných v priemere rokov 1973 – 1977 až po 0,56 % u pacientov diagnostikovaných v priemere rokov 2003 – 2007.

Štandardizovaná mortalita (na svetovú populáciu) nádorov testis na Slovensku vykazuje podľa *join-point* analýzy zlomový bod v roku 1975, mortalita mala v období rokov 1970 – 1975 významne rastúci trend, priemerný medziročný percentuálny nárast predstavoval 25,5 % ( $p = 0,03$ ). Následne sa od roku 1975 až do súčasnosti zaznamenáva významný pokles mortality o priemernú medziročnú hodnotu -1,7 % ( $p = 0,008$ ) (obrázok 3). Kumulatívne riziko úmrtia je pre 0 – 74-ročných mužov na Slovensku pomerne stabilizované, v rokoch 1973 – 1977 predstavovalo 0,07 % a v rokoch 2003 – 2007 predstavovalo 0,06 %.

### Vekovo-špecifická incidencia a mortalita

Nádory testis sa vyskytujú vo všeobecnosti v mladšom veku. Najrizikovejšiu vekovú skupinu predstavujú 20- až 34-roční muži. Vekovo-

špecifická krivka incidence ochorenia má vo všeobecnosti bimodálny charakter, s prvým a hlavným vrcholom približne u 30-ročných mužov, potom krivka klesá až do 50. roku života s malým vzostupom po 65. roku. Táto krivka odráža morfológiu nádorov testis a ich zastúpenie v jednotlivých vekových skupinách pacientov.

V epidemiologických štúdiách sa germinatívne nádory testis delia do dvoch hlavných morfológických skupín: seminómy a neseminomatózne nádory. Stredný vek v čase diagnózy je asi o 10 rokov nižší pre neseminomatózne nádory ako pre seminómy. Veková skupina s maximálnou incidenciou je pri neseminomatóznych nádoroch 25 – 29 rokov, a pri seminómoch 35 – 39 rokov. Malý vrchol testikulárnych nádorov je aj vo vekovej skupine 0 až 4-ročných chlapcov spôsobený predovšetkým výskytom nádoru žltkového vaku a teratómu. Vo vyšších vekových skupinách môžu mierne zvýšenie incidence spôsobovať najmä negerminatívne nádory testis, predovšetkým lymfómy (6).

Na Slovensku sa v súlade s nárastom celkovej incidence v rokoch 1970 – 2007 (5, 8, 10 – 13) pozoruje aj nárast vekovo-špecifickej incidence v jednotlivých vekových skupinách až do veku 60 – 64 rokov, následne sa v priebehu času zaznamenáva stabilizácia, respektíve mierny pokles počtu registrovaných prípadov ochorenia. V priemere rokov 2003 – 2007 sa zaznamenáva najvyšší počet diagnostikovaných chorých vo vekovej skupine 30- až 34-ročných (obrázok 4). Vekovo-špecifická mortalita nekopíruje krivku incidence, má stúpajúci charakter s narastajúcim vekom pacienta (obrázok 4).

### Prežívanie, prevalencia

Podľa posledných medzinárodných dostupných údajov o prežívaní zo štúdie EUROCARE-4 dosahovali pacienti s diagnostikovaným testikulárnym nádorom v rokoch 1995 – 1999 priemerné 5-ročné prežívanie 93,8 % (14). Výsledky celoslovenskej štúdie vykazujú 5-ročné prežívanie 91,7 % u pacientov s diagnostikovaným nádorom testis v rokoch 1993 – 1997 a 93,2 % u pacientov s diagnostikovaným nádorom testis v rokoch 1998 – 2002 (8). Odhad 5-ročnej miery prevalence pri nádoroch testis na rok 2008 predstavuje 54/100 000 mužov.

### Etiológia a rizikové faktory

Podobne ako pri iných lokalizáciách a typoch zhubných nádorov nie je zatiaľ možné jednoznačne určiť príčinu zhubných nádorov testis. Ani početné štúdie s dokázanými alebo predpokladanými rizikovými faktormi v plnej miere nevysvetľujú

etiologiu týchto nádorov. Problematická je skutočnosť, že vysoký výskyt hlavných histologických typov nádorov testis v mladom veku nezodpovedá takmer všeobecne platnej teórii onkogenézy, podľa ktorej sa incidencia zhubných nádorov zvyšuje so stúpajúcim vekom paralelne s dĺžkou expozície i postupnou kumuláciou dôsledkov pôsobenia rizikových faktorov počas života človeka. Výnimkou z tohto pravidla sú nádory v detskom veku. Je pravdepodobné, že v prípade nádorov testis dochádza počas dospievania k inhibícii niektorých procesov karcinogenézy, a tým k ich postupnému poklesu vo vyššom veku (6). Za všeobecne akceptované rizikové faktory možno zatiaľ pokladať popri nízkom veku iba kryptorchizmus, parotitickú orchitídu, traumou a infekciu HIV (15).

### Kryptorchizmus

Kryptorchizmus, ktorý sa zisťuje približne u 5 – 10 % mužov s nádormi testis, je najdlhšie známy a opakovane potvrdený rizikový faktor vzniku. Relatívne riziko kryptorchizmu v tomto vzťahu sa pohybuje v rozmedzí od 2 – 4, pričom pripisované riziko predstavuje v populácii Severnej Ameriky asi 10 %. Na druhej strane, napriek tomu, že sa prevalencia kryptorchizmu trvalo zvyšuje v Anglicku, podiel prípadov nádorov testis u mužov s kryptorchizmom sa už dlhý čas nemení a zostáva, podobne ako v iných krajinách, na hranici 10 %, v porovnaní s 0,25 % tejto poruchy v normálnej populácii mužov. Pritom však približne 25 % nádorov u pacientov vzniká v kontralaterálnom, normálne zostúpenom testis. Zvýšené riziko v súvislosti s kryptorchizmom nemá vzťah k veku, v ktorom sa vykonala orchidopexia. Celkovo je však riziko vzniku týchto nádorov zvýšené u jedincov bez korekcie tejto anomálie, prípadne u tých, u ktorých sa korigovala až po dosiahnutí 10. roku života. Nie sú presvedčivé ani dôkazy o tom, že vyššia teplota nezostúpených semenníkov predstavuje sama osebe zvýšené riziko vzniku nádoru. Finálna pozícia nezostúpeného testis je však dôležitý kofaktor vzniku nádorov tejto lokalizácie, pretože ich frekvencia je asi 4-násobne vyššia pri intraabdominálnej retencii v porovnaní s retenciou v inguinálnom kanáli. Riziko malignizácie nezostúpeného testis sa zvyšuje aj prítomnosťou obojstranného ochorenia. V slovenskej štúdii sa zistili nádory v retinovanom semenníku v 6,9 % prípadov (16), v českej štúdii v 10,9 % (17). Napriek množstvu možných príčin vzniku nádoru v retinovanom testis (vyššia teplota, endokrinné poruchy, poruchy krvného zásobenia, gonadálna dysgenéza a pod.) sú však názory na etiologické faktory malignizácie retinovaného testis nejednotné alebo málo známe (6).

Novšie pozorovania upozorňujú na úlohu gonadotropínu pri zvyšujúcom sa výskyte seminómov v porovnaní s ne seminomatóznymi nádormi. U pacientov, u ktorých sa kryptorchizmus chirurgicky nekorigoval, bol signifikantne vyšší výskyt seminómov (80 %) ako ne seminomatózných nádorov, kým pacienti s traumou alebo po orchidopexii mali rovnakú frekvenciu seminómov ako muži s normálne zostúpenými semenníkmi.

Jednostranný alebo obojstranný kryptorchizmus sa vyskytuje asi u 3,4 – 4 % donosených novorodencov, kým u nedonosených je podstatne vyšší, dosahuje až 30 % (18). Počas prvého roku života u veľkej časti novorodencov semenníky spontánne zostúpia, takže v dospelosti je kryptorchizmus prítomný asi u 0,2 – 0,5 % mužov.

### Iné urogenitálne malformácie

K iným urogenitálnym malformáciám, ktoré môžu predstavovať určité riziko v procese vzniku nádorov testis, patrí renálna ektopia, ktorá je pomerne častá v niektorých populáciách, hypospádia, zdvojený ureter, varikokéla, hydrokéla, atrofia testis, fimóza a pod. V etiológii nádorov testis má však významnejšiu úlohu predovšetkým nahromadenie viacerých anomálií urogenitálneho systému (6, 17).

### Trauma

Trauma testis patrí popri kryptorchizme k dávno uznávaným rizikovým faktorom vzniku maligného ochorenia tejto lokalizácie. Približne 30 – 65 % pacientov udáva v anamnéze traumou semenníka pred ochorením. Pri akceptovaní tohto údaja je však potrebné vziať do úvahy skutočnosť, že je niekedy ťažké presne situovať traumou do obdobia pred vznikom nádoru alebo po jeho vzniku, pričom práve trauma semenníka mohla indukovať prítomnosť zatiaľ asymptomatického ochorenia. Na druhej strane si pacienti často spomenú i na malú traumou v snahe o vysvetlenie vzniku tumoru (tzv. recall bias). Iba dve retrospektívne štúdie detailnejšie hodnotili úlohu traumatického postihnutia semenníka pri vzniku nádoru tejto lokalizácie. V jednej štúdii zameranej na športy, pri ktorých je vyššia možnosť vzniku týchto nádorov, sa zistilo, že jazda na koni a bicyklovanie je v anamnéze prípadov ochorenia častejšia ako u kontrolných osôb (19). Iní autori traumou ako rizikový faktor pre vznik nádoru testis nepotvrdili (17). Úlohu traumy znižuje i skutočnosť, že v mnohých retrospektívnych štúdiách sa prítomnosť traumy nesleduje v kontrolnom súbore a nehodnotí sa ani stupeň závažnosti traumy a jej presná lokalizácia. Ťažký úraz testis môže však spôsobiť nekrózu a infarkt semenníka a následnú degeneráciu a atrofii gonadálneho tkaniva (6).

Pri vzniku nádoru testis sa môže uplatňovať aj sedavý spôsob života. Hodiny strávené denne sedením zvyšujú podľa niektorých autorov riziko vzniku nádoru, ale na dokázanie kauzálneho vzťahu je potrebné vypracovať rozsiahlejšie štúdie. Zmena spôsobu práce z manuálneho na sedavý by však vysvetľovala sekulárny trend vo vzostupe incidence tohto ochorenia vo viacerých západných krajinách (20).

### Parotitická orchitída

Vzťahy medzi parotitickou orchitídou a vznikom zhubného nádoru testis sa už dávnejšie a opakovane opisovali v početných klinických pozorovaniach. Doteraz sa však nepotvrdili epidemiologickými štúdiami. V rôznych prácach sa pripisuje rozdielne alebo žiadne riziko tejto komplikácie parotitídy i vzhľadom na fakt, že pacienti si často mylia orchitídu s epididymitídou. V jednej epidemiologickej štúdii realizovanej v USA sa však zistilo pomerne vysoké relatívne riziko parotitickej orchitídy na vznik zhubných nádorov testis (1).

### Infekcia vírusom HIV

V ostatných rokoch sa zistil jednoznačný vzťah zhubných nádorov testis k infekcii HIV. V porovnaní s neinfikovanými osobami sa u HIV-séropozitívnych jedincov zistili až 3-násobne vyššie hodnoty incidence ochorenia. Okrem vírusu HIV sa zistili v atypicky zmenených bunkách i ďalšie infekčné agensy, ako je cytomegalovírus, mykobaktérie a pôvodca toxoplazmózy, čo naznačuje, že u HIV-séropozitívnych osôb môže mať pri vzniku testikulárnych nádorov významnú úlohu i sekundárna infekcia. Určitý vplyv na vznik nádorov testis sa zaznamenal i po prekonaní pneumónií, meningitíd a pri intrauterinnej expozícii v prípade ochorenia matky na tuberkulózu. Na druhej strane však prekonanie varicelly, osýpok a iných infekčných chorôb v detstve nevedlo k zvýšenému riziku (1).

V tejto súvislosti treba pripomenúť, že epidemiologické aspekty výskytu nádorov testis majú výrazné paralely s výskytom Hodgkinovej choroby u mladých jedincov, ako aj s epidemiológiou poliomyelitídy. Podobne ako v prípade Hodgkinovej choroby u mladých osôb sa nachádzajú u pacientov s nádormi testis vyššie titre protilátok proti cytomegalovírusu a vírusu Epstein-Barrovej. Podľa tejto hypotézy infekcia vírusom s nízkou patogenitou v detstve môže viesť k získaniu imunity, kým stretnutie s touto infekciou v dospelom veku sa prejaví manifestným ochorením (21).

## Inguinálna hernia

Slabinová prietrž je časté ochorenie vyskytujúce sa v 3,5 – 5 % prípadov u donosených novorodencov, u nedonosených až v 9 – 11%. U dospelých mužov sa inguinálna hernia vyskytuje v rozmedzí 2 – 3 %. Bilaterálny výskyt hernie sa pritom zaznamenáva u 8 – 10 % donosených a 44 – 55 % nedonosených novorodencov. V 99 % prípadov ide o kongenitálne hernie, ktoré sa častejšie vyskytujú u chlapcov než u dievčat – pomer 9 : 1 (22). Inguinálna hernia sa pokladá za rizikový faktor vzniku nádoru u detí. U dospelých osôb predstavuje vyššie riziko vzniku nádoru inguinálna hernia v detstve ako v dospelom veku, čo indikuje skôr prenatalný pôvod tohto faktora. Toto riziko má stúpajúcu tendenciu u osôb, u ktorých sa operácia urobila až po dosiahnutí veku 15 rokov. Napriek námietkam, že operácia hernie sa často pacientom mylne interpretuje a ide v skutočnosti o operáciu pre kryptorchizmus, pripisuje sa inguinálnej hernii dvojnásobné, prípadne až trojnásobné zvýšenie rizika pre vznik nádorov testis (21).

Zvýšené riziko vzniku nádoru je ohraničené iba na testis ipsilaterálne s herniou a nie je zvýšené pre kontralaterálne testis. Zvýšená prevalencia inguinálnej hernie sa pozoruje súčasne s vysokou prevalenciou kryptorchizmu v rodinách s familiárnym výskytom nádorov testis. Výskyt hernie stúpa u pacientov s kryptorchizmom a vyskytuje sa v rozpätí 9 – 17 % (6).

## Hormonálne faktory

Hormóny, predovšetkým estrogény, podávané počas tehotenstva sa môžu uplatniť ako rizikové faktory aspoň pri určitom percente nádorov testis u synov týchto matiek. Výsledky mnohých štúdií indikujú úlohu estrogénových hormónov najmä v prvom trimestri gravidity. Celkovo sa však ich úloha neakceptovala jednoznačne, najmä z hľadiska malých počtov pacientov a ich nízkeho veku. Rastie však počet dôkazov o tom, že zvyšovanie koncentrácie endogénnych hormónov môže hrať významnú úlohu pri vzniku týchto nádorov. Excesívna nauzea počas tehotnosti, ktorá môže nepriamo indikovať prítomnosť vysokých koncentrácií endogénnych koncentrácií estrogénov, sa často spája s vyšším rizikom vzniku testikulárnych nádorov, najmä seminómov u prvorodených synov, predovšetkým u prvoroďáčiek vo vyššom veku. Tieto výsledky sa však neakceptujú všeobecne. Signifikantne zvýšené riziko však predstavuje nízka hmotnosť novorodenca a na druhej strane nadmerná hmotnosť matky (21). Obézne ženy zrejme produkujú viac estrogénu v dôsledku aromatizácie testosterónu v tukovom tkanive (17).

Počas života sa za jeden z rizikových faktorov vzniku nádorov testis pokladá zvýšená hladina gonadotropínov, najmä folikulostimulačného hormónu (FSH), čo pravdepodobne prispieva k atrofickým zmenám v testis na podklade hormonálneho prostredia. Informácie o zvýšení hodnôt FSH spôsobujúcim hyperstimuláciu spermatogónií ako o rizikovom faktore vzniku germinatívnych nádorov testis pochádzajú z viacerých zdrojov, ktoré poukazujú na to, že chorí so zvýšenými hodnotami FSH po orchiektómii mali vyššie riziko vzniku nádoru v solitárnom testis. Jediným faktorom odporujúcim tejto hypotéze je fakt, že vekovo špecifická incidencia germinatívnych nádorov testis sa znižuje po ich vrchole v 30. rokoch života, keď sa koncentrácia FSH fyziologicky zvyšuje v súvislosti s klesajúcim počtom spermíí. Možné vysvetlenie spočíva v tom, že vekom vzniká orgánová rezistencia proti FSH (23).

## Iné choroby

Niektorí autori pokladajú za rizikovú skupinu i mužov s vyšším počtom prsných bradaviek (polythelia). Táto anomália sa vyskytuje u 11% pacientov s nádormi testis v porovnaní s 0,4 – 2,7 % výskytu polythelie v normálnej populácii. Polythelia sa vyskytuje častejšie aj u jedincov s anomáliami a zhubnými nádormi obličiek. Na druhej strane majú alergické choroby, ako je astma alebo senná nádcha, ako aj výskyt akné a liečenie tejto choroby, u mladých jedincov ochranný efekt vo vzťahu k vzniku nádorov testis (1).

## Profesijná expozícia

V posledných desaťročiach upozorňuje na riziko profesijnej expozície výrazný nárast tejto choroby u mladých mužov v industrializovaných, a teda bohatých krajinách sveta. Vyššie riziko majú muži s náročnejšími predpokladmi na vzdelanie a zručnosť, napríklad manažéri, kvalifikovaní robotníci, príslušníci ozbrojených síl, natierači, leteckí mechanici a robotníci, ktorí spracúvajú kožu. Na druhej strane v niektorých starších štúdiách spomínané riziko v spojitosti s prácou v poľnohospodárstve sa spochybňuje. Pripúšťa sa však, že samotný pobyt a práca na farmách v mladom veku, a s tým spojená expozícia herbicidom a niektorým vírusom, pôvodcom zoonóz môže viesť k chronickým infekciám semenníkov, a tým k zvýšenému riziku vzniku nádoru (21).

## Faktory vonkajšieho prostredia

S profesijnou expozíciou súvisí i expozícia k faktorom, ktoré participujú na znečisťovaní vonkajšieho prostredia vo vyspelých štátoch. Hypotézu o úlohe vonkajšieho prostredia podporujú opa-

kované zistenia poklesu počtu spermíí v bežných populáciách mužov v priebehu posledných 50 rokov. Pri metaanalýze 61 štúdií zameraných na počty spermíí zahrňujúcich 14 941 mladých mužov v rozmedzí rokov 1938 – 1941 sa zistilo, že priemerný počet spermíí v 1 ml ejakulátu v roku 1940 – 113 x 10<sup>6</sup> poklesol na 66 x 10<sup>6</sup> v roku 1990. Súčasne poklesol i objem ejakulátu z 3,4 na 2,7 ml. Obidva poklesy sú štatisticky vysoko významné (24). Riziko testikulárneho nádoru je medzi subfertilnými mužmi takmer dvojnásobné oproti populácii mužov s normálnou plodnosťou, nevie sa však, či subfertilita nebola prítomná už dávno pred diagnostikovaním nádoru (17). Existencia časovej súvislosti medzi poklesom spermíí a výrazným rastom incidence testikulárnych nádorov môže indikovať rastúcu prítomnosť zatiaľ neidentifikovaného rizikového faktora vo vonkajšom prostredí zodpovedného za obidva uvedené efekty.

Teóriu vplyvu faktorov vonkajšieho prostredia v posledných rokoch podporilo zistenie zvýšeného výskytu seminómov a porúch spermiogenézy psov, ktorých používala americká armáda počas vojny vo Vietname. Zistilo sa, že expozícia herbicídnej látky Agent Orange môže spôsobovať poruchy spermiogenézy aj u mužov. V retrospektívnej štúdií zahrňujúcej veteránov vietnamskej vojny, ako i adekvátne počty kontrolných osôb sa zistilo, že u bývalých účastníkov vojny vo Vietname je incidencia testikulárnych nádorov približne dvakrát vyššia ako u mužov v kontrolnej skupine (25).

## Sexuálne faktory

Medzi zmenami hormonálnych koncentrácií, sexuálnej aktivity, fertility a vekovo špecifickým výskytom nádorov testis je výrazná paralela. Späťne hodnotiť koncentráciu hormónov a sexuálnu aktivitu u chorých je však ťažké. Tak isto je ťažko hodnotiť nepriame indikátory sexuálnej aktivity a koncentrácie hormónov, ako je napríklad obdobie puberty, začiatok holenia, obezita, konzumácia alkoholu, mäsa, tukov a rodinný stav (21).

## Predchádzajúce nádory testis a nádory iných lokalizácií

Väčšina nádorov testis sa vyskytuje jednostranne, pričom dominuje pravá strana, čo zrejme súvisí s ľahším zostupom ľavého testis. Nádory v ľavom testis súvisia s výskytom sarkómov a prevažujú v staršom veku. Iba 1 – 6 % nádorov testis sa vyskytuje bilaterálne, pričom simultánny bilaterálny výskyt je veľmi zriedkavý, približne 0,5 %. Relatívne riziko vzniku nádoru v kontralaterálnom testis je 24,8-násobne vyššie ako vznik prvého nádoru v normálnej populácii mužov identickej

vekovkej skupiny, kým v niektorých prácach bolo až 1 000- násobne vyššie. Podstatne nižšie absolútne a relatívne riziko majú seminómy. V prípade následných, metachrónnnych nádorov testis sa približne 50 % z nich vyskytne 5 rokov, okolo 80 % 10 rokov a zvyšok 15 i viac rokov od manifestácie prvého nádoru (18, 21, 26). Novými terapeutickými postupmi, najmä zavedením kombinovanej terapie s cisplatinou, sa dosiahlo zníženie rizika vzniku nádoru v kontralaterálnom testis, pravdepodobne odstránením prípadnej intratubulárnej neoplázie (TIN). Paradoxné je, že toto riziko sa zvyšuje zlepšením prežívania pacientov, a tým aj dožitia sa manifestácie druhého nádoru, najmä pri súčasnej kumulácii rizikových faktorov. Pacienti so seminómom testis vo veku < 30 rokov majú najvyššie riziko vzniku nádoru v kontralaterálnom testis, kým starší pacienti s neseminomatóznymi nádormi testis majú najnižšie riziko manifestácie nádoru v kontralaterálnom testis. Všetky sekundárne nádory testis sa detegujú vo včasnom štádiu vďaka pravidelným kontrolám. Pravidelné USG vyšetrenie solitárneho testis pomáha aj včasnej diagnostike nádoru (6).

Všetky ďalšie rizikové, prípadne príčinné faktory sa zatiaľ s istotou nedokázali.

## Literatúra

1. Brown LM, Pottern LM, Hoover RN. Testicular cancer in young men: the search for causes of epidemic increase in the United States. *J. Epidemiol. Community Health* 1987; 41(4): 349–354.
2. Forman D, Møller H. Testicular cancer. *Cancer Surv.*, 1994; 19: 323–341.

3. Ferlay J, Bray F, Pisani P, Parkin DM. *Globocan 2000. Cancer Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide*. Lyon, IARC 2001.
4. Ferlay J, Shin HR, Bray F, Forman D, Mathers C, Parkin DM. *Globocan 2008, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC CancerBase No. 10* [Internet]. Lyon, France: IARC; 2010.
5. Safaei Diba Ch, Pleško I, Hlava P. (eds.): *Incidenca zhubných nádorov v Slovenskej republike 2007, Národný onkologický register SR, NCZI 2012*: 136. ISBN 978-80-89292-27-1.
6. Ondruš D. a kol.: *Nádory testis, diagnostika a liečba*. Martin, Osveta 2004: 301. ISBN 80-8063162.
7. Štatistický úrad SR. *Úmrtnostné tabuľky za SR*. [online]. Dostupné na: <<http://www.portal.statistics.sk/showdoc.do?docid=33032>>.
8. Ondruš D, Ondrušová M, Dušek L. Recent patterns in testicular cancer incidence, mortality and survival in the Slovak Republic with reference to international comparison. *Cancer Invest.*, 2012; 30(8): 545–551.
9. *Cancer Incidence in Five Continents*. [online]. Dostupné na: <<http://ci5.iarc.fr/Ci5i-ix/ci5i-ix.htm>>.
10. Ondrušová M, Pleško I, Safaei-Diba Ch, Obšitníková A, Štefanáková D, Ondruš D. *Komplexná analýza výskytu a úmrtnosti na zhubné nádory v Slovenskej republike* [online]. Bratislava, NOR SR, NCZI, 2007. Dostupné na: <<http://www.nor-sk.org/>>.
11. Safaei-Diba Ch, Pleško I, Frindtová V, Kopecká I, Krakovská B, Kuzma I, Miškovská V, Ondruš D, Ondrušová M, Piešťanská G, Valentíková K, Wieningerová D, Zemanová M. *Incidenca zhubných nádorov v Slovenskej republike 2004, Národný onkologický register SR, NCZI 2008*: 168. ISBN 978-80-89292-04-2.
12. Safaei-Diba Ch, Pleško I, Obšitníková A, Dienerová M, Kalmančoková A, Kopecká I, Ondrušová M, Piešťanská G, Valentíková K, Wieningerová D. *Incidenca zhubných nádorov v Slovenskej republike 2005, Národný onkologický register SR, NCZI 2009*, 172. ISBN 978-80-89292-15-8.
13. Safaei-Diba Ch, Pleško I, Hlava P, Kalmančoková A, Kopecká I, Obšitníková A, Ondruš D, Sieberová G, Valentíková K, Wieningerová D. *Incidenca zhubných nádorov v Slovenskej republike 2006, Národný onkologický register SR, NCZI 2010*, 177. ISBN 978-80-89292-21-9.
14. Berrino F, De Angelis R, Sant M, Rosso S, Lasota MB, Coebergh JW, Santaquilani M. and the EUROCARE Working Group: *Survival for eight major cancers and all cancers combined for*

European adults diagnosed in 1995-99: results of the EURO-CARE-4 study. *Lancet Oncol.*, 2007; 8(9): 773–783.

15. Basten van JP, Koops HS, Sleijfer DT, Pras E, Dreiss van MF, Hoekstra HJ. Current concept about testicular cancer. *Eur. J. Surg. Oncol.*, 1997; 23(3): 354–366.
16. Ondruš D. *Nezostúpený semenník vo vzťahu k nádorom testis*. Bratisl. Lek. Listy 1984; 81(4): 451–455.
17. Abrahámová J, Povýšil C, Dušek L. (eds.) *Nádory varlat*. Praha, Grada 2008: 328. ISBN 978-80-247-2349-5.
18. Horňák M, Maťoška J. *Nádory testis, diagnostika a liečba*. Bratislava Vyd. Veda 1990: 260.
19. Pottern LM, Goedert JJ. *Epidemiology of testicular cancer*. In: Javadpour, N. (ed.): *Principles and management of testicular cancer*. Stuttgart, George Thieme Verlag 1986: 108–119.
20. Jones WG, Forman D, Harnden P. *Aetiology, pathology and staging of testicular tumours*. *Eur. Urol.*, 2000; 37(4): 509–518.
21. Buetow AS. *Epidemiology of testicular cancer*. *Epidemiol. Rev.*, 1995; 17(2): 433–449.
22. Černý J. a kol. *Špeciálna chirurgia, 2. diel: Chirurgia brušných orgánov a retroperitonea*. Martin, Vydavateľstvo Osveta 1992: 585.
23. Oliver RTD, Fowler CG. *TestisIn: Allen-Merh TD. (ed.): Surgical Oncology*, London, Chapman and Hall 1996: 267–289.
24. Carlsen E, Giwercman A, Keiding N, Skakkebaek NE. Evidence for decreasing quality of semen during past 50 years. *Br. Med. J.*, 1992; 305(6): 854: 609–613.
25. Tarone RE, Hayes HM, Hoover RN, Rosenthal JF, Brown LM, Pottern LM, Javadpour N, O'Connell KJ, Stutzman RE. *Service in Vietnam and risk of testicular cancer*. *J. Natl. Cancer Inst.*, 1991; 82(20): 1497–1499.
26. Ondruš D, Maťoška J, Horňák M. *Bilateral germ cell tumors of the testis*. *Neoplasma* 1993; 40(5): 329–332.

**doc. RNDr. Martina Ondrušová, PhD.**

Ústav experimentálnej onkológie SAV  
Vlárska 7, 831 09 Bratislava  
[martina.ondrusova@hotmail.com](mailto:martina.ondrusova@hotmail.com)

