

Testikulární zhoubné nádory – jsme snad u konce cesty?

Jitka Abrahámová

Onkologická klinika 1. LF UK a Thomayerovy nemocnice, Praha, přednosta doc. MUDr. Tomáš Büchler, Ph.D.

Souhrn

Testikulární germinální nádory jsou v současnosti nejlépe léčitelné malignity dospělého věku. 5leté přežití činí u těchto nádorů 95 %. Stále však přichází část nemocných v pokročilém stadiu onemocnění. Vzhledem ke standardizaci a úspěšnosti komplexního diagnosticko-léčebného programu je jedinou možností ke zlepšení situace pouze časnější diagnóza. Chyby a omyly lékařů prvního kontaktu jsou dnes minimální, ale zdravotní uvědomělost a onkologická ostražitost naší mladé mužské populace je zcela nedostatečná. Zdravotní výchova cílená na rizikovou věkovou skupinu mužů má dosud své velké rezervy.

Klíčová slova: cisplatina – germinální nádory – incidence – mortalita – NSGCT – prevalence – seminom

Testicular malignit tumors – are we in the end of the road?

Summary

Testicular germ cell tumors are currently the most curable cancer in adults. The 5-year survival is 95 %. In spite of this many patients come to physician in advanced stage of disease. The early diagnosis is an only way to improve outcomes in accordance to standardization, successfulness of complex diagnostic and therapy algorithm. Misdiagnosis and errors of physicians are very rare nowadays however knowledge and oncology awareness of our young male population is inadequate. Health education targeted at young male population at risk has up to day large reserves.

Key words: cisplatin – germ cell tumors – incidence – mortality – NSGCT – prevalence – seminoma

Úvod

Nádory varlat (zejména nádory germinální) patří k relativně málo početným nádorovým skupinám. Fakt, že postihují mladé muže v produktivním věku, a skutečnost, že mohou být zcela vyléčeny, jsou-li diagnostikovány včas, z nich činí problém celospolečenského významu. Během posledních 4 desetiletí se z nádoru obávaného a ve většině případů smrtícího stalo onemocnění vyléčitelné. Geminální testikulární nádory se staly modelem kurabilního nádoru dospělého věku. Přesto jsou však dosud muži, kteří v důsledku pozdní diagnózy tomuto onemocnění podlehnou. Význam epidemiologie zhoubných nádorů varlat v současnosti narůstá, zejména v důsledku setrvale rostoucí incidence a prevalence těchto onemocnění. Nejde přitom jen o prostou kvantifikaci počtu nemocných. Novodobým úkolem epidemiologie je také objasňování příčiny zvyšující se populační zátěže. Zhoubné nádory varlat vykazují velmi výraznou věkovou, geografickou i rasovou distribuci, přičemž stále není plně objasněna jejich etiologie ani význam rizikových faktorů.

Epidemiologický přehled

Ačkoli jde o počet relativně malou diagnostickou skupinu, představují nádory varlat nejčastější zhoubný nádor mužů ve věku 20–40 let. Je to onemocnění typické pro mladší muže a jako takové vykazuje ve srovnání s jinými onkologickými diagnózami dospělých řadu etiologických zvláštností. Nevystačíme s paušálním předpokladem kumulace rizikových faktorů, které vedou k růstu rizika s rostoucím věkem. Rizikové faktory je u mladých pacientů nutné hledat už v prenatálním období, a to se zvláštním důrazem na genetické faktory. O to více alarmující je nárůst incidence nádorů varlat hlášený v současnosti z většiny rozvinutých zemí.

Jde o relativně malou skupinu pacientů, neboť toto onemocnění představuje asi 1–1,5 % všech zhoubných nádorů u mužů. Na světový standard vztažená věkově standardizovaná incidence je pro bílou populaci 5–6 náleží na 100 000 obyvatel a celoživotní riziko onemocnění (do 75 let věku) je přibližně 0,5 %, což znamená postižení 1 z asi 200 mužů.

Incidence nádorů varlat obecně stoupá od východu k západu a od jihu k severu, přičemž můžeme sou-

časně pozorovat (jak již řečeno) nejen geografickou distribuci, ale svou roli hraje také rasa a věk. Česká data potvrzují opakovaně publikovaný fakt, že incidence u kavkazoidní rasy, a především evropské populace je významně vyšší než u ostatních rasových skupin. Incidenci novotvarů v České republice ukazují [graf 1](#) a [graf 2](#). Nádory varlat (C62) jsou co do četnosti na 14. místě a představují u nás 1,2 % zhoubných novo-

tvarů u mužů. Srovnání incidence v mezinárodním kontextu ukazuje [graf 3](#). Nejvyšší incidence je dlouhodobě hlášena z Norska, Dánska, Švýcarska, nejnižší je u černých obyvatel Afriky. Časový vývoj incidence, mortality a prevalence v České republice je zachycen na [grafu 4](#) a [tab. 1](#).

Vzhledem k výrazné věkové distribuci incidence i mortality musí být všechny hodnoty vždy věkově standardizovány. Ve věkové skupině 15–35 let jde o nejčastější nádory mužské části populace (až 40 %). Při všech analýzách se však musí respektovat histologický typ nádorů varlat, minimálně členěný na většinovou skupinu germinálních nádorů a menšinovou skupinu ne-germinálních nádorů. Germinální nádory se dále dělí na seminomy a nádory neseminomového typu (NSGTC – non seminomatous germ-cell tumors). Situaci komplikuje relativně četný výskyt smíšených morfologických typů nádorů varlat ([tab. 2](#)). Věkové rozložení u seminomů a neseminomů se liší a NSGTC postihují spíše mladší muže (věkový peak je kolem 25 let), seminomy mají věkový vrchol přibližně o decenium později ([graf 5](#), [graf 6](#) a [graf 7](#)).

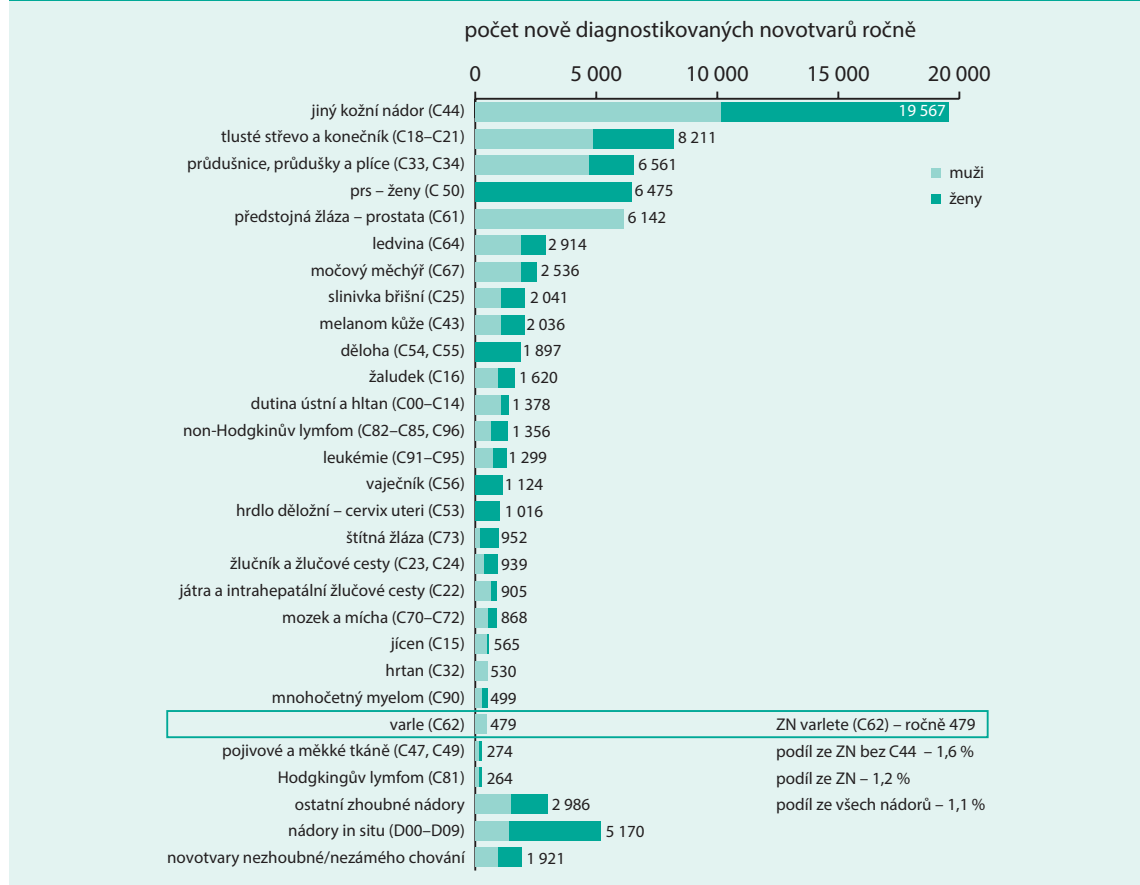
Dlužno poznamenat, že existuje ještě skupina germinálních nádorů v extragonadální oblasti (retroperitone-

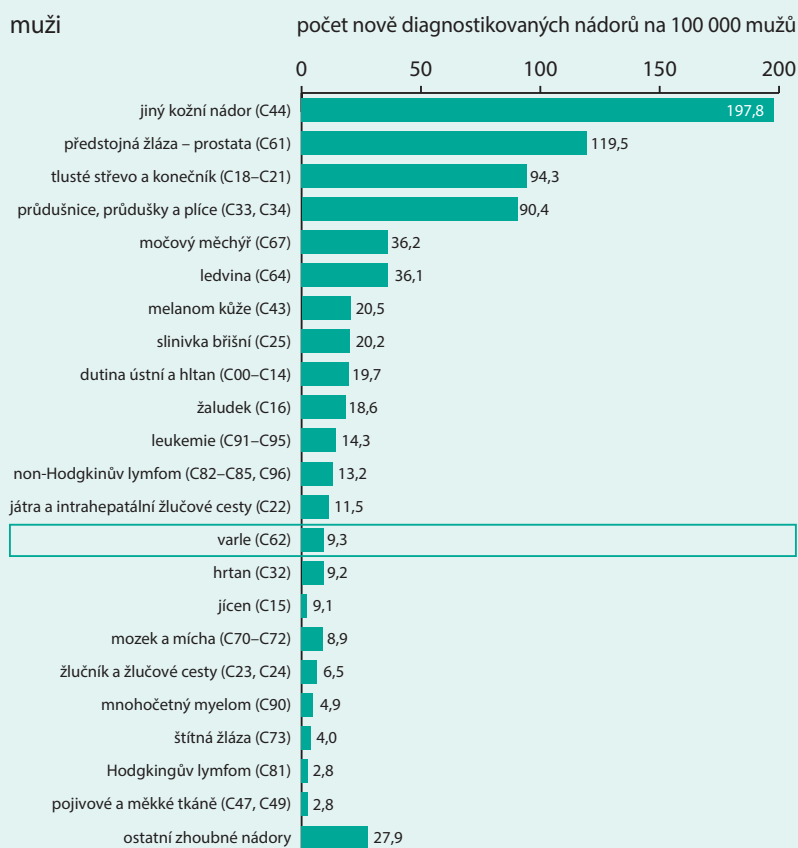
Tab. 1. Epidemiologická situace ZN varlete (C62) u mužů v České republice a v Evropě

	počet	ČR ¹ 2011	Evropa ³ 2012
incidence ¹	absolutní počet	467	21 548
	počet na 100 000 tis. mužů	9,1	6,0
mortalita ²	absolutní počet	38	1 612
	počet na 100 000 tis. mužů	0,7	0,5
prevalence ¹	absolutní počet	8 617	
	počet na 100 000 tis. mužů	167,1	

Zpracováno podle: ¹ Národní onkologický registr ÚZIS ČR, ² ČSÚ, ³ Globocan 2012.

Graf 1. Incidence novotvarů v ČR v období 2007–2011. Zpracováno podle: Národní onkologický registr, ÚZIS ČR.

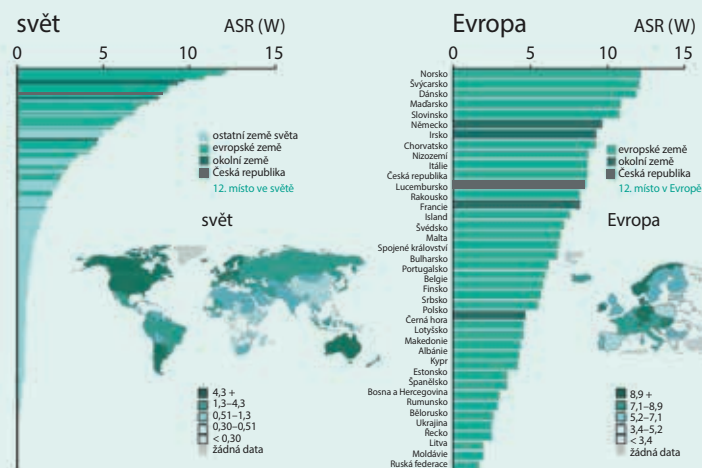


Graf 2. Incidence novotvarů u mužů v ČR v období 2007–2011. Zpracováno podle: Národní onkologický registr, ÚZIS ČR.


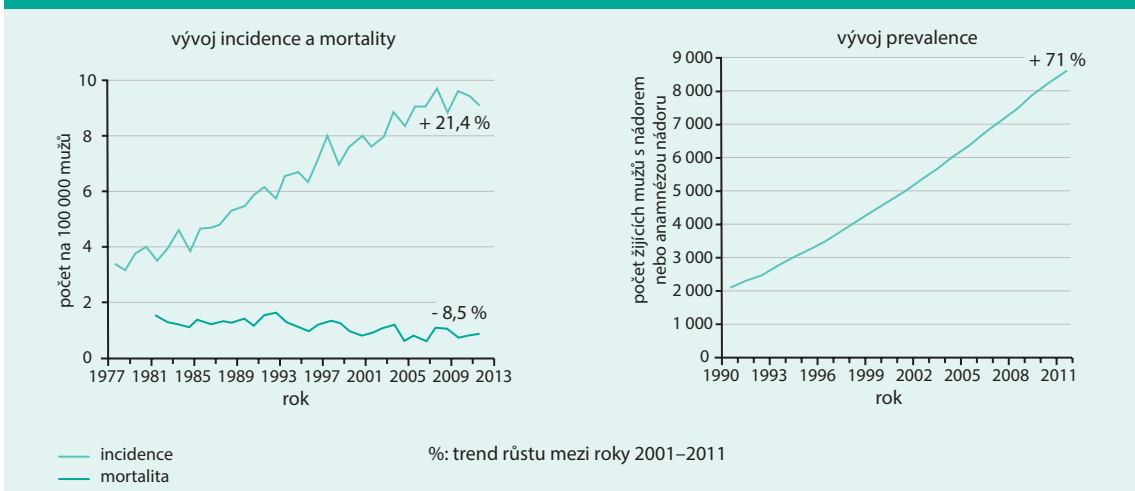
ZN varle (C62) představuje 1,2 % zhoubných novotvarů u mužů (14. nejčastější)

Graf 3. Incidence zhoubného novotvaru varlat (C62) v mezinárodním srovnání.

Zpracováno podle: GLOBOCAN 2012. Dostupné z <http://globocan.iarc.fr/13/8/2014/>



ASR (W) – věkově standardizovaná incidence na světový standard

Graf 4. Epidemiologie ZN varlete (C62) v časovém trendu. Zpracováno podle: Národní onkologický registr, ÚZIS ČR.**Tab. 2. Hlavní morfologické typy zhoubného novotvaru varlete (C62)**

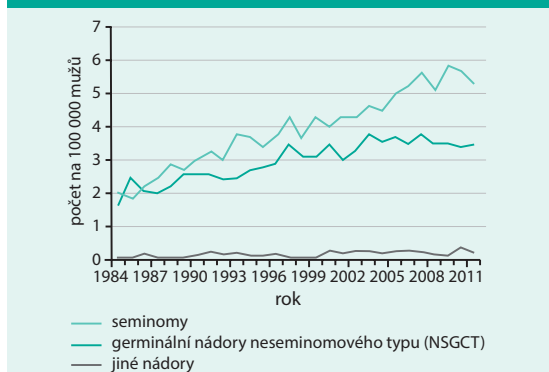
morfologie	n	%
seminomy	1 416	59,1 %
germinální nádory neseminomového typu (NSGCT)	906	37,8 %
jiné nádory	55	2,3 %
neurčeno	18	0,8 %
celkem	2 395	100 %

Zpracováno podle: Národní onkologický registr ÚZIS ČR, 2007–2011.

Tab. 3. Rizikové faktory vzniku testikulárních germinálních nádorů

rizikové faktory	
kryptorchismus	
hypospadie	
ingvinální hernie	
jiné anomálie urogenitálního traktu	ureter fissus, ureter duplex, renální ektopie aj
ostatní vzácné anomálie	
hormonální vlivy	zevní
	vnitřní
skrotální trauma	
virové infekce	
genetické faktory	rodinný výskyt
	bilateralita
	poruchy somatosexuálního vývoje
CIS	

CIS – carcinoma in situ

Graf 5. Vývoj incidence podle morfologických typů ZN varlete (C62) v ČR. Zpracováno podle: Národní onkologický registr, ÚZIS ČR.

ální, mediastinální, pineální), které jsou velmi vzácné. Diagnosticko-léčebný program germinálních nádorů je v testikulární i extratestikulární oblasti zcela shodný.

Mortalita v důsledku zlepšení diagnostiky, modifikace chirurgických postupů a zavedení účinné kombinované chemoterapie klesla, a to o více než 5 % po roce 1997.

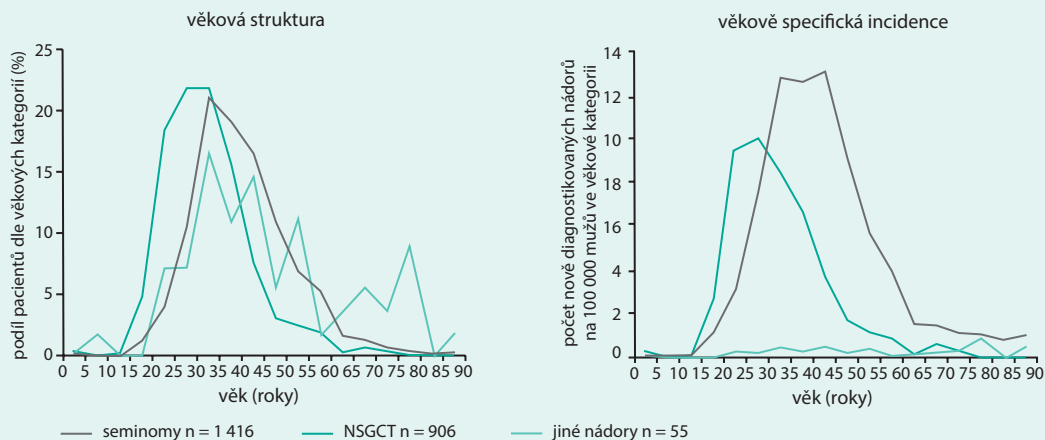
Příčiny vzniku zhoubných testikulárních nádorů nejsou známy. Do souvislosti se vznikem těchto nádorových onemocnění se dávají nejruznější faktory vymezující skupiny mužů s vyšším rizikem rozvoje uvedených maligních chorob (tab. 3).

Klinika testikulárních nádorů

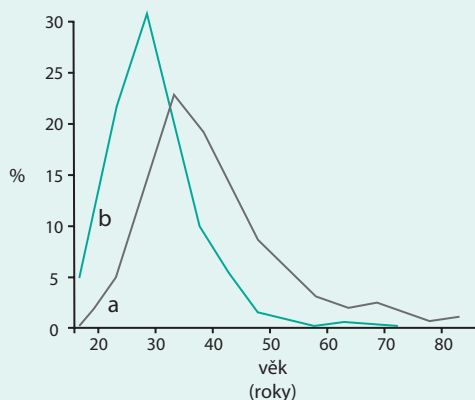
Klasickým a nejčastějším příznakem testikulárních germinálních nádorů je nebolestivé zvětšení varlete u mladého muže. Každý lékař zabývající se chorobami mladých mužů by měl znát anatomii varlete a věkové rozložení testikulárních germinálních nádorů. Uvedené zvětšení varlete zpozoruje nejčastěji pacient sám při hygieně,

Graf 6. Věk pacientů se ZN varlete (C62) v ČR podle dat NOR ČR za období 2007–2011.

Zpracováno podle: Národní onkologický registr, ÚZIS ČR.



	seminomy n = 1 416	NSGGCT n = 906	jiné nádory n = 55
průměr	40 let	32 let	45 let
medián	38 let	30 let	41 let
25%-75% kvantil	32–45 let	25–36 let	31–57 let
% osob < 30 let věku	15,5 %	46,0 %	16,4 %

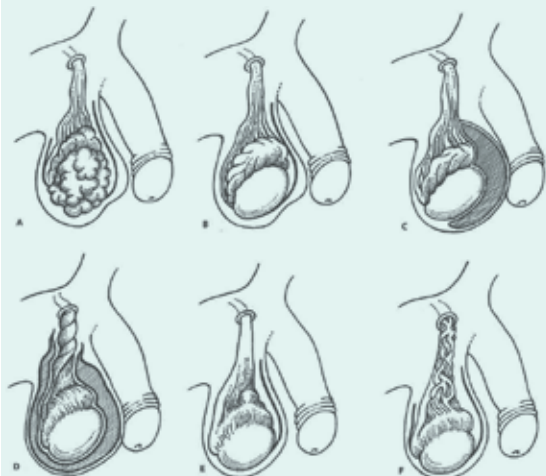
Graf 7. Věkové rozložení seminomů (a) a germinálních nádorů neseminomového typu (b) podle materiálu Onkologické kliniky 1. LF UK a TN. Vrchol výskytu NSGGCT je oproti seminomům posunut o jedno decénium k mladším věkovým kategoriím.

méně často jeho sexuální partnerka případně partner. Jindy je patrná změna konzistence ve smyslu značného ztuhnutí, varle již není hladké, ale hrbolovité. Někdy pacient zjistí bulku na varleti. Pokud uvedeným příznakům předcházela atrofie či hypotrofie testis, což je predisponující faktor TGCT, je změna objemu varlete více patrná. Atrofické varle bývá následek kryptorchizmu (zejména

byla-li korekce provedena v pozdním dětství), zánětu či torze nebo traumatu. Bolestivost nebývá sdružena s nádorem testis příliš často (asi ve 20 %), ale pokud se vyskytne, nemocní ji popisují jako tupou bolest nebo pocit tíže. Akutní bolest se zjišťuje asi u 10 % nemocných. Bolestivost je způsobena napínáním tunica albuginea a dochází k ní tehdy, když ke zvětšování došlo rychle. Bolestivé, mírně zvětšené varle s krátkou anamnézou je vždy podezřelé z přítomnosti nádoru neseminomového typu, který roste poměrně rychle. Bolest může být způsobena také krvácením nádoru. Je závažnější, do jaké velikosti si někdy pacienti nechají narůst obsah skrota, než se rozhodají navštívit lékaře. Podkladem těchto objemných, dlouho se vyvíjejících, nebolestivých intraskrotálních rezistencí bývají většinou seminomy, které rostou relativně pomalu a zakládají metastázy, zejména hematogenní, později než germinální nádory neseminomového typu. Malá část mužů dává zvětšení varlete do souvislosti s traumatem. Poranění je většinou upozorňující epizodou, a navíc může způsobit traumatizaci nádoru s eventuálním krvácením, a podnítit tak další nádorový růst. I v dnešní době existují mladí muži, jejichž kryptorchismus nebyl nikdy řešen. Schematické znázornění různých intraskrotálních onemocnění, která přicházejí v úvahu v diferenciální diagnostice nádoru varlete, ukazuje **obr.**

Jelikož prognóza a intenzita léčby souvisejí velice úzce s rozsahem nádoru, je snaha, aby nemocní přicházeli již při prvních příznacích. Smutným faktem zůstává, že více než třetina nemocných u nás přichází až

Obr. Schematické znázornění různých intraskrotálních chorob, které přicházejí v úvahu v diferenciální diagnostice nádoru varlete



A – nádor varlete B – epididymitis C – hydrokéla D – torzo varlete E – spermatokéla F – varikokéla

v pokročilém stadiu. Při bližším rozboru však zjišťujeme, že prodlení v diagnóze, které bylo dříve z části způsobeno i lékaři a jejich nedostatečnou onkologickou ostražitostí, se značně zlepšilo. Urologové i lékaři prvního kontaktu chybují v současnosti oproti situaci před 15–20 lety minimálně. Naproti tomu nemocní zanedbávají své onemocnění takřka stejně často a ze stejných příčin. Je prokázáno, že výsledky léčby jsou tím lepší, čím kratší doba uplynula od prvních symptomů do počátku léčby. Multiinstitucionální studie léčebných výsledků TGCT, která probíhala na půdě Research Council ve Velké Británii, prokázala, že 3leté přežití mužů s anamnézou kratší než 3 měsíce bylo 81 %, zatímco

u nemocných s anamnézou delší činilo 3leté přežití jen 61 %. Výsledek byl signifikantní.

Léčebná strategie a výsledky

Obecnou snahou je co nejčasnější diagnóza, určení klinického stadia a rozdělení do prognostických skupin. Zatímco seminomy byly i před érou kombinované léčby relativně dobře léčitelné, nádory NSGCT byly takřka z 90 % smrtelné. Pokrok přineslo zejména zavedení cisplatinu do léčebného schématu. Veškerý komplexní diagnosticko-léčebný proces je v současné době standardizovaný (tab. 4). Prognosticky nepříznivými známkami primárního nádoru je vaskulární invaze a přítomnost nediferencovaných a prognosticky nepříznivých struktur (zejména přítomnost nádoru ze žloutkového vaku a choriokarcinom). Nesmírně důležité je zjištění a longitudinální monitorování biochemických markerů AFP, beta-HCG a LDH. Kromě stagingu vyjádřeného pomocí TNM systému je důležitá i kategorie S daná hodnotami markerů v séru (tab. 5). Po provedeném stagingu je klíčové zařazení nemocných do prognostických skupin (tab. 6 a tab. 7). Každé skupině je přiřazen určitý způsob léčby. Obecně lze říci, že zatímco seminomy jsou nádory radiosenzitivní a chemosenzitivní, tak NSGCT nikoliv. Radiace nemá v primární léčbě NSGCT místo a chemoterapie na podkladě cisplatinu se používá jak v adjuvanci, tak v léčbě pokročilých onemocnění. Kombinace BEP (bleomycin, etopozid, cisplatin) je dosud zlatým standardem. Radiace je určena v adjuvanci i v léčbě pokročilých stadií jen pro seminomy. Podrobný výklad léčebných schémat je nad rámec této stati a každý se může poučit v Modré knize (léčebná doporučení České onkologické společnosti, www.linkos.cz).

Komplexní léčba testikulárních nádorů patří do rukou zkušeného onkologa a žádané je i jisté soustředění léčby těchto nádorů do specializovaných center. Důležitým faktem je, že vhodně volenou a intenzivní léčbou je

Tab. 4. Současná taktika a strategie

DIAGNOSTIKA	
pečlivá morfologická diagnostika	
přesné určení rozsahu onemocnění (pT, N, M, S)	zobrazovací metody (CT, USG, PET)
	biochemie – markery (HCG, AFP, LDH)
zjištění prognostických a prediktivních znaků	
stratifikace uvnitř jednotlivých klinických stadií	vyšší, střední, nízké riziko
LÉČBA	
terapeutické šetření nemocných I. stadia	uplatňování taktiky „wait and watch“ v případech, v nichž je to možné
adjuvantní chemoterapie/ adjuvantní radioterapie	
intenzivní léčba pokročilých stadií	
léčba včasná OKAMŽITÁ bez prodlev	
chemoterapie	ldodržování dávkové intenzity!
(léky, dávky, intervaly, růstové faktory)	poruchy somatosexuálního vývoje
moderní chirurgické techniky	

Tab. 5. Kategorie sérových nádorových markerů (S) podle systému TNM

SX	hodnoty sérových markerů nejsou známy (nejsou k dispozici)			
S0	hodnoty sérových markerů jsou v mezích normálních hodnot			
	LDH		β-hCG (mIU/ml)	AFP (ng/ml)
S1	< 1,5 × N	a	< 5 000	< 1 000
S2	1,5–10 × N	nebo	5 000–50 000	nebo 1 000–10 000
S3	> 10 × N	nebo	> 50 000	nebo > 10 000

AFP – alfafetoprotein **hCG** – lidský choriogonadotropin **LDH** – laktátdehydrogenáza **N** – horní hranice normálu pro LDH **S** – sérové nádorové markery **TNM** – (Tumor-Nodus-Metastáza): primární nádor-regionální mizní uzliny-vzdálené metastázy

Tab. 6. Prognostické schéma podle IGCCCG

prognóza seminomů	popis stavu
příznivá prognóza	kterákoli primární lokalizace kromě plic bez viscerálních metastáz
intermediární prognóza	kterákoli primární lokalizace s viscerálními metastázami (jinými než plicními)
nepříznivá prognóza	není

IGCCCG – International Germ Cell Cancer Collaborative Group

Tab. 7. Prognostické schéma podle IGCCCG

prognóza neseminomů	popis stavu
příznivá prognóza	primárně ve varleti/retroperitoneu a bez viscerálních metastáz (kromě plicních) a následující hodnoty nádorových markerů: AFP < 1000 µg/ml, hCG < 5 000 IU/l (1 000 µg/ml) a LDH < 1,5 × N
intermediární prognóza	primárně ve varleti/retroperitoneu a bez viscerálních metastáz (kromě plicních) a následující hodnoty nádorových markerů – kterýkoli z: AFP ≥ 1 000 a ≤ 10 000 µg/ml nebo hCG ≥ 5 000 IU/l a ≤ 50 000 IU/l nebo LDH ≥ 1,5 × N a ≤ 10 × N
nepříznivá prognóza	primárně v mediastinu nebo viscerální metastázy jiné než plicní nebo následující hodnoty markerů kterýkoliv z: AFP > 10 000 µg/ml nebo hCG > 50 000 IU/l (10 000 µg/ml) nebo LDH > 10 × N

AFP – alfafetoprotein **hCG** – lidský choriogonadotropin
IGCCCG – International Germ Cell Cancer Collaborative Group
LDH – laktátdehydrogenáza **N** – horní hranice normálu pro LDH

Tab. 8. Postup v léčbě germinálních nádorů

nemocní v pokročilém stadiu dosáhnou CR základní standardní chemoterapií I. řady	80 %
nemocní podstupují záchrannou léčbu chemoterapií II. řady nebo individuálně indikovanou vysokodávkovou léčbou	20 %
nemocní dosáhnou po chemoterapii II. řady dlouhodobé CR	5 %
nemocní mají perzistenci choroby i po záchranné léčbě	15 %
další léčba je individuální (odstranění tumorózní hmoty, chemoterapie III. stupně)	

CR – kompletní remise

možné vyléčit i nemocné s pokročilou chorobou (tab. 8), proto se k léčbě v jakémkoliv stadiu z počátku přistupuje s kurativním úmyslem. Trendy incidence podle stadií u seminomů i NSGCT ukazují, že podíl klinických stadií II a III není nikterak zanedbatelný. Vzhledem k tomu, že dosud používaná léčba je vysoce účinná (a to i v pokročilém stadiu choroby) a že jde o skupinu nádorů, které nepatří k početným, není pravděpodobné, že bude v blízkém budoucnu uspořádána randomizovaná mezinárodní multicentrická studie zkoumající novou experimentální léčbu. Nejdůležitější proto zůstává včasná diagnostika a neustávající zdravotní výchova. Varujícím a smutným faktem zůstává, že většinu pokročilých stadií mají muži na svědomí sami. Samovyšetřování, které může včasné diagnóze napomoci, muži většinou neprovádějí, a to ani ti, kteří již nádorové onemocnění varlete prodělali a byli o nutnosti této metody instruováni. I když 5leté relativní přežití nemocných s testikulárními germinálními nádory je vysoké a činí takřka 95 %, tak je faktem, že při včasné diagnóze by se část mužů (ta v pokročilém stadiu) mohla vyhnout intenzivní léčbě a léčebného efektu by mohlo být dosaženo bez vedlejších účinků a konečně i levněji.

Vyléčení nemocní jsou trvale dispenzarizováni, a to pro možnost vzniku pozdních vedlejších účinků původní a v relativně mladém věku podstoupené kurativní léčby, dále pro možnost vzniku germinálního nádoru v ponechaném varleti a možnost vzniku jiného druhého primárního nádoru.

Literatura u autorky

Poděkování

Vřele děkuji za poskytnutí epidemiologických dat vycházejících z Národního onkologického registru a zpracovaných Institutem biostatistiky a analýz řízeném ředitelem doc. RNDr. Ladislavem Duškem, Ph.D.

prof. MUDr. Jitka Abrahámová, DrSc.

✉ jitka.abrahamova@ftn.cz

Onkologická klinika 1. LF UK a Thomayerovy nemocnice, Praha

www.ftn.cz

Doručeno do redakce 10. 10. 2014

Přijato po recenzi 17. 10. 2014