

NÁDORY VARLAT

doc. MUDr. Jaroslav Novák, CSc.

Urologická klinika VFN, Praha

Testikulární germinální nádory představují závažný problém v oblasti urologické onkologie. Ještě v 60. letech šlo o onemocnění jednoznačně smrtelné. Zavedením chemoterapie a získáním nových poznatků v oblasti molekulární biologie došlo k revolučnímu převratu v léčbě tohoto onemocnění a výraznému zlepšení životní prognózy nemocných. Princip kombinovaného léčebného přístupu s využitím postupů chirurgických, chemoterapeutických či léčby zářením se stal vzorem pro léčbu i jiných nádorů.

Klinicky rozlišujeme dva základní typy těchto nádorů, které mají obdobné biologické chování a léčebnou odpověď. Seminomy jsou nádory výrazně radiosenzitivní, a proto tato léčba je zde dominantní. Neseminomy a nádory smíšené jsou spíše radiorezistentní. Nádory s převahou teratomové složky jsou indikovány k provedení primární retroperitoneální lymfadenektomie. Embryonální karcinom je významně chemosenzitivní, a proto tato léčba je zde dominantní. Pro rozsáhlá nádorová postižení lze indikovat i podání vysokodávkované chemoterapie s možností transplantace kostní dřeně nebo podání periferních progenitorových buněk.

Klíčová slova: seminomy, neseminomy, markery, operace, chemoterapie, záření, dispenzarizace.

Nádorová onemocnění varlat jsou nejčastější malignitou mužů mezi 15.–35. rokem.

Incidence nádorů varlat je 3/100 000 obyvatel. Nejvíce postižení jsou běloši v Evropě a Severní Americe, zatímco u černochů a v Asii jde o onemocnění poměrně řídce se vyskytující. Výjimku tvoří Maorové na Novém Zélandu, kde jde naopak o onemocnění dominující (5).

Více než 90 % testikulárních germinálních nádorů pochází z transformované zárodečné buňky. Poměrně zřídka se vyskytují před pubertou. Tyto nádory nevznikají transformací zárodečného epitelu, ale již intrauterinně, jako důsledek hormonálních vlivů. Jde především o nádory ze žlutkového vaku a zralý teratom.

Rizikovými faktory pro vznik testikulárních germinálních nádorů jsou především kryptorchismus, inguinální hernioplastika, orchitis po pubertě a úrazy varlete. Rovněž předčasná puberta a předčasný začátek sexuální aktivity u chlapců má vliv na vznik testikulárních germinálních nádorů. Také infertilita je rizikovým faktorem, protože zpětnou vazbou zvýšená produkce gonadotropinů, působící na menší počet spermatogonií, může vést až k rozvoji nádoru. Zvýšená hladina FSH po provedené orchiektomii představuje rovněž velké riziko pro vznik nádoru ve druhém varleti (4).

Histologická klasifikace z roku 1997 rozděluje nádory varlat do tří základních skupin (3):

- I. carcinoma in situ
- II. nádory jednoho histologického typu
- III. nádory z více histologických typů.

Do II. skupiny patří největší množství testikulárních germinálních nádorů jako seminomy, embryonální karcinom, nádor ze žlutkového vaku, trofoblastické nádory a teratomy. Pro klinickou praxi je poměrně rozšířené ne zcela přesné rozdělení na seminomy, neseminomy a nádory smíšené.

Velmi důležité pro diagnostiku a i monitorování léčby testikulárních germinálních nádorů je zjištění přítomnosti a hladiny *nádorových markerů* (5). Nejčastěji používanými nádorovými markery pro testikulární nádory jsou:

AFP (alfafetoprotein), LDH (laktodehydrogenáza), beta HCG (beta choriový gonadotropin), PLAP (placentární alkalická fosfatáza) a CEA (karcinoembryonální antigen).

Nádorové markery vyšetříme vždy před zahájením léčby a eventuálně i před každým cyklem chemoterapie, abychom včas odhalili rezistenci k chemoterapii.

Nejčastějším *klinickým příznakem* nádorově změněného varlete je nebolestivé zvětšení varlete. Pouze asi v 10 % případů je vznik nádoru provázen bolestí jako důsledkem krvácení v nádoru, infarktu ve varleti, torzi nádorově změněného varlete a nebo i sekundárně vzniklou epididymitidou. Při klinickém vyšetření zjišťujeme přítomnost zvětšeného, tuhého varlete, někdy hrbolatého. Dále můžeme zjistit známky generalizace onemocnění, jako gynekomastii, lymfadenopatii, především v oblasti nadklíčkových uzlin, nebo rezistenci v břiše v důsledku lymfadenopatie v retroperitoneu.

Diagnostický algoritmus testikulárních germinálních nádorů zahrnuje (2):

- a) zjištění anamnézy a provedení fyzikálního vyšetření
- b) odběr krve na stanovení nádorových markerů
- c) ultrasonografické vyšetření varlat
- d) RTG vyšetření plic
- e) počítačovou tomografií (CT) plic a retroperitonea

Vzhledem k závažnosti onemocnění se díváme na nádor varlete prakticky jako na náhlou příhodu urologickou a nemocné operujeme bezprostředně po přijetí na oddělení. Některá pracoviště, která nejsou schopná zajistit tento velmi aktivní přístup k nemocným, zahajují léčbu okamžitě podáním chemoterapie bez provedení základní operace (4). Jde však o velmi omezený počet pracovišť a v rámci České republiky nemůže být tento postup standardním.

Základním operačním postupem je provedení *radikální inguinální orchiektomie* s primárním podvazem funiculus spermaticus, který zabraňuje nádorové krevní disseminaci (5).

Po provedené operaci zajistíme nemocným vyšetření CT retroperitonea a v případě nutnosti i CT plic.

Dle získaných údajů stanovíme *klasifikaci nemoci dle TNM* klasifikace (WHO 1997). Pro přehlednost se v léčbě testikulárních germinálních nádorů používá zařazení nemocných do klinických stádií, např. dle Fraleyho (5):

Klinické stádium

- I. nádor je omezen na varle
- II.A postižení regionálních uzlin do 2 cm
- II.B postižení regionálních uzlin do 5 cm
- II.C paket regionálních uzlin
- II.S vysoká hladina nádorových markerů
- III. generalizace

Na základě mezinárodního konsenzu pro léčbu testikulárních germinálních nádorů rozdělujeme ještě dále tato stádia na nádory s dobrou, střední a špatnou prognózou.

Podle získaných výsledků histologického vyšetření rozdělujeme testikulární germinální nádory klinicky na seminomy, neseminomy a nádory smíšené a zařadíme je dle uvedených kritérií do patřičných klinických stádií (3).

Seminomy jsou známé svou radiosenzitivitou, a proto konvenční léčbou seminomů klinického stádia I. a II.A, B, C, S je ozáření regionálních lymfatických uzlin. Seminom klinického stádia III. je primárně indikován k podání chemoterapie (3–4 cykly BEP = bleomycin, etoposide a cisplatin) (5).

Neseminomy a nádory smíšené mají poněkud odlišnou léčebnou strategii. Jde o nádory především radiorezistentní, a proto indikace k léčbě zářením u těchto nádorů je jen adjuvance. Embryonální karcinom z této skupiny je nádor významně chemosenzitivní, a proto primární léčbou je zde podání kombinované chemoterapie, opět především podáním BEP ve 3–4 cyklech. Rovněž choriokarcinom, který metastazuje krevní cestou, je indikován primárně k podání chemoterapie. Poněkud jinou léčebnou taktiku však vyžaduje léčba nádorů, kde převažuje teratomová struktura. Zde doplňujeme po radikální inguinální orchiektomii ještě *retroperitoneální lymfadenektomii*, kdy odstraňujeme veškerou lipolymfatickou tkáň z regionální drenážní oblasti. Nepříjemným důsledkem provedení této operace je vyřazení ejakulace, což má významný vliv na následnou kvalitu života nemocných. Proto, pokud to jde, provádíme operace modifikované, šetřící kontralaterální sympatický provazec. Tyto nervově šetřící operace provádíme však pouze při zajištění maximální radikality operací (5).

V opačném případě musíme operaci provést radikálně a předoperačně lze nemocnému nabídnout *kryoprezervaci spermatu*. V poslední době jsou prováděny studie s elektrostimulací mišních regionálních okřsků působících arteficiální ejakulací. Při pozitivním uzlinovém nálezu i zde

připojujeme systémovou chemoterapii, především v 1. linii podání BEP kombinace (4).

Uvedený přehled léčebných možností pro testikulární germinální nádory ukazuje na závažnost volby správného postupu tak, aby výsledný efekt onkologické léčby byl maximálně radikální a vedlejší účinky léčby minimalizované. Musíme vždy myslet na výslednou kvalitu života nemocných. Pro rozhodnutí o volbě léčby používáme i známé *prognostické faktory*:

- a) vaskulární invaze tumoru
- b) lymfatická invaze tumoru
- c) přítomnost struktur žlutkového vaku
- d) procentní zastoupení struktur embryonálního karcinomu

Nález alespoň tří z těchto rizikových faktorů má pravděpodobnost 46 % vzniku recidivy nádoru oproti 21 % u nemocných s dvěma rizikovými faktory a 16 % s jedním rizikovým faktorem. Proto vyhodnocení prognostických faktorů má praktický význam při rozhodování o léčebném postupu (2).

Přes velký pokrok v léčbě testikulárních germinálních nádorů v důsledku důsledné aplikace kombinovaného léčebného postupu a zavedením nových cytostatik do léčby asi 20–30% nemocných má progresi. Těmto nemocným podáváme další kúry chemoterapie, kdy podáváme např. ifosfamid, paclitaxel, gemcitabin a jejich kombinace (1). V případě rozsáhlejších postižení v některých případech indikujeme i podání vysokodávkované chemoterapie event. s transplantací kostní dřeně nebo periferních progenitorových buněk.

Tento léčebný zákrok však patří na specializované hematooonkologické pracoviště (1,5).

Nemocní po залечení primárního nádoru jsou dlouhodobě dispenzarizováni.

Přestože výsledky léčby testikulárních germinálních nádorů jsou velmi povzbudivé, existuje určité procento velmi závažných a pokročilých onemocnění, které jsou způsobeny zanedbáním převážně samotným pacientem. Velmi důležitou roli hraje rovněž primární vyšetření, protože i zde existuje určité procento chybných diagnóz. Důležitým úkolem pro zdravotní osvětu je včasná informovanost nemocných o iniciačních příznacích nemoci. Velmi důležitá je rovněž včasná korekce kryptorchizmu.

Samotná léčba je týmová práce, kdy jde hlavně o spolupráci urologů a klinických onkologů.

Literatura

1. Bokemeyer AG, Scoffski P, Hartstrick A, et al: Gemcitabine in patients with relapsed or cisplatin – refractory testicular cancer. *J. Clin Oncol* 1999, 17: 512–516.
2. Bosi GJ, Motzer RJ: Testicular germ cell cancer. *N Engl J Med* 337: 1997, 242–253.
3. Bosi GJ, Bajorin DF, Sheinfeld J, et al: Cancer of the testis. In: *Cancer: Principles & Practice of Oncology*. 5th ed. De Vita VT, Hellman S, Rosenberg SA, et al, eds Philadelphia: Lippincott – Raven Publishers: 1997: 1397–1425.

4. Ondruš D., Kliment J., Novák J.: Nádory testis. In: L. Jurga: *Klinická onkologická a rádioterapie*, Slovak Academic Press s.r.o., Bratislava: 2000, 839–900.
5. Novák J.: Nádory varlat. In: *Urologie*, Dvořáček a kol., ISV nakl. 1998, 1145–1171.