

Úvod

Zhoubné nádory varlat jsou nejčastější malignitou mladých mužů bílé rasy ve věkové skupině mezi 20-45 lety. Za posledních 20 let se jejich incidence celosvětově výrazně zvýšila. Nádory varlat dělíme na dvě skupiny a to nádory germinální (seminomy a neseminomy), které představují cca 95% všech nádorů varlat a nádory negerminální.

Léčba časných stádií germinálních nádorů varlat není uzavřenou kapitolou a neustále se vyvíjí. Díky užívaným léčebným metodám se dnes daří u více jak 98% pacientů dosáhnout vyléčení. V posledních letech je hodně úsilí věnováno nejen zvýšení efektivity jednotlivých léčebných modalit, ale především snaze co nejvíce redukovat jejich akutní a především pozdní toxicitu. V případě adjuvantní radioterapie je trend zmenšovat velikost ozařovacího pole a dávku, v případě retroperitoneální lymfadenektomie (RPLND) používat modifikované operační postupy se zachováním ejakulace a u adjuvantní chemoterapie volit co nejmenší počet cyklů, aniž by tím byla snížena její účinnost.

Důraz je též kladen na stratifikaci pacientů do skupin dle známých prognostických a prediktivních faktorů a na indikaci optimální léčebné metody nejen z pohledu účinnosti ale i potenciální morbidit.

Seminomy

Seminomy jsou nádory vysoce radio i chemosenzitivní. Rostou relativně pomalu, šíří se hematogenně a především lymfogenně

V roce 2008 máme u seminomů I. klinického stadia po inguinální orchiektomii k dispozici 3 různé léčebné postupy a to adjuvantní radioterapii, adjuvantní chemoterapii s karboplatinou v monoterapii a sledování. V případě sledování bylo dle studií zjištěno, že k relapsu po orchiektomii dochází u cca 18-20% pacientů. K uznávaným rizikovým faktorům relapsu dnes patří velikost nádoru > 4 cm a invaze do rete testis. Pokud není přítomen žádný z těchto faktorů, pak je riziko relapsu relativně malé a to kolem 10%, v případě jednoho rizikového faktoru cca 15% a v případě obou faktorů cca 30%. Většina cca 70% relapsů se objeví během prvních 2 let, vzácností ale nejsou ani pozdní relapsy.

TESTIKULÁRNÍ NÁDORY

Neseminomy

Po pojmem neseminomy je zahrnuto několik histologických podjednotek, jako embryonální karcinom, choriokarcinom, nádor ze žloutkového vaku a teratom. Tyto histologické varianty se mohou vyskytovat samostatně nebo v různých kombinacích. Na rozdíl od seminomů se neseminomy vyskytují u mladší mužů (cca o 1 dekádu), mají vyšší stupeň agresivity a větší tendenci k hematogenní diseminaci.

U stadia IS (pozitivita tumorózních markerů) je vysoce pravděpodobná okultní diseminace a jedinou metodou volby je chemoterapie (standardně 3 serie v režimu BEP – Bleomycin, Etoposid, Cisplatina).

U klinického stadia IA a IB jsou po radikální inguinální orchiectomii v dnešní době uznávány 3 možné postupy a to adjuvantní chemoterapie (2 serie BEP), primární modifikovaná RPLND a u low-risk onemocnění i sledování.

Dle proběhlých klinických studií byly vytipovány rizikové faktory relapsu onemocnění a jejich přítomnost či absence by nám měly napomoci ke správnému rozhodnutí o léčebné strategii. K nejvýznamnějším rizikovým faktorům relapsu patří přítomnost lymfovaskulární invaze a predominance (>50%) embryonálního karcinomu. Pokud není přítomen ani jeden rizikový faktor, pak se jedná o onemocnění s nízkým rizikem relapsu – cca 20% a zde metodou volby může být též pečlivé sledování pacienta. Pokud je přítomen pouze jeden rizikový faktor, riziko relapsu se zvyšuje na 30-50%, při současném výskytu obou rizikových faktorů je pak riziko relapsu poměrně vysoké a to mezi 50-80%. U skupin pacientů se středním a vyšším rizikem není taktika zvýšeného dohledu (surveillance) obecně doporučována a je indikována modifikovaná RPLND nebo adjuvantní chemoterapie.

Naše zkušenosti s léčbou I. klinického stadia nádorů varlat

V Masarykově onkologickém ústavu se léčbou testikulárních nádorů všech stadií zabýváme mnoho let. Se záměrem srovnání našich léčebných výsledků s daty jiných center jsme přistoupili k retrospektivnímu zhodnocení souboru pacientů I. klinického stadia léčených v MOU od 1. 1. 2000 do 31. 12. 2004. Daný soubor o 55 pacientech jsme rozdělili na 2 základní podsoubory – seminomy a neseminomy. Tyto jsme pak podrobili analýze z několika hledisek jako je věk v době diagnózy, stadium, přítomnost rizikových faktorů relapsu, použité léčebné metody, její významné chronické nežádoucí účinky, četnost relapsů a jejich lokalizace, efektivita léčby relapsu, četnost metachronních nádorů varlat. Dle našich dat bylo v určeném 5 letém období v MOU léčeno 20 pacientů se seminomy a 35 pacientů s neseminomy, nejčastěji ve smíšené formě.

Výsledky**a) Seminomy – celkem 20 pacientů (36%)**

Medián věku pacientů byl 38,5 roku, v rozmezí 29-64 let. Ve stadiu IA bylo zařazeno 17 pacientů (85%), ve stadiu IB jen 3 pacienti (15%). Ani u jednoho pacienta nebyla patologem popsána invaze do rete testis a nádor větší 4 cm.

Z použitých adjuvantních léčebných metod jednoznačně dominovala adjuvantní radioterapie – 19 pacientů (95%), z toho u 16 byla použita radioterapie paraaortálních uzlin v dávce 25,2Gy a ve 3 případech pole typu hokejka. Metoda sledování byla volbou pouze u 1 pacienta klinického stadia IA, adjuvantní chemoterapie nebyla použita vůbec.

Relaps onemocnění byl zaznamenán ve 2 případech, vždy se jednalo o oblast mimo ozařované pole, 1x v mediastinu (21 měsíců od ukončené radioterapie) a 1x uzlinách kolem ilických cév v pánvi (za 24 měsíců od provedené radioterapie). Oba relapsy byly řešeny kurativní chemoterapií v režimu BEP s efektem trvalé celkové remise.

U žádného pacienta nebyly v dalším ambulantním sledování zaznamenány závažné pozdní nežádoucí účinky na zažívací trakt, urogenitální trakt či kardiovaskulární systém. Stran duplicitních nádorů se pouze u jednoho objevuje Ca prostaty, jehož vazba k prodělané léčbě je málo pravděpodobná.

Druhostranný nádor varlete byl během dispenzarizace zjištěn ve 3 případech (22, 24 a 36 měsíců od první diagnózy), ve dvou případech se jednalo o stadium IA, histologická jednotka seminom, po orchiectomii řešeno adjuvantní chemoterapií BEP. Jeden pacient byl diagnostikován ve stadiu IIA, histologicky seminom + embryoCa a po orchiectomii absolvoval kurativní chemoterapii BEP s efektem kompletní remise v které je dosud.

Medián follow-up u tohoto souboru je k 1. březnu 2008 – 5,1 roku, rozmezí 3,9-7,8 roku. Všichni pacienti v souboru dnes žijí.

b) Neseminomy – celkem 35 pacientů (64%)

Medián věku v této skupině byl dle očekávání nižší a to 31 let, v rozmezí 17-55 let. V stadiu IA bylo 16 pacientů (46%), ve stadiu IB 14 pacientů (40%) a stadiu IS 5 pacientů (14%).

Z rizikových faktorů relapsu byla ve 4 případech popsána vaskulární invaze a u 28 (80%) přítomnost embryokarcinomu, jeho poměrné zastoupení ve smíšených tumorech nebylo patologi uváděno.

Z použitých adjuvantních metod byla v 34 případech (97%) volena standardní adjuvantní chemoterapie v režimu BEP. Primární modifikovaná RPLND byla použita v 1 případě (histologicky teratom varlete), pN0. Sledování nebylo indikováno u žádného pacienta.

U takto zaléčených pacientů jsme nezaznamenali žádný relaps onemocnění.

Z akutních nežádoucích účinků dominovala především myelotoxicita, která byla dobře zvládnutelná, bez žádného toxického úmrtí. Z pozdních převažovala periferní polyneuropatie a to jen lehkého stupně, u 8 pacientů G1 a u 2 pacientů G2. Pouze u jednoho pacienta byla zjištěna lehká restriční plicní porucha v.s. po Bleomycinu. U žádného pacienta po adjuvantní chemoterapii

TESTIKULÁRNÍ NÁDORY

se během sledování neobjevila sekundární malignita. Pouze u 1 (primárně léčený RPLND) byl zjištěn karcinom tlustého střeva, s odstupem 72 měsíců od primární diagnózy, bohužel již ve stadiu diseminace do jater. Tento pacient pak po roce od diagnózy duplicity i přes paliativní chemoterapii umírá.

Druhostranný nádor varlete byl zachycen pouze u 1 pacienta, ve stadiu IA, 66 měsíců od původní diagnózy, histologicky nese minom (embryoCa + teratom), pacient byl zajištěn adjuvantní chemoterapií 2xBEP a žije v kompletní remisi dodnes.

Medián follow-up u tohoto souboru pacientů je k 1. březnu 2008 – 5,25 roku, v rozmezí 3,8-7,8 roku. Kromě 1 pacienta všichni žijí.

Závěr

Výše uvedené výsledky v podstatě korelují s výsledky center zabývajících se léčbou germinálních nádorů varlat. Použité léčebné metody – dominantní adjuvantní radioterapie paraaortálních uzlin u seminomů (event. „hokejka“ v indikovaných případech) a adjuvantní chemoterapie u nese minomů odpovídají standardním léčebným postupům v daném období. Trendem moderní onkologie je zachovat vysokou účinnost adjuvantních léčebných metod a současně bez snížení efektivity redukovat riziko především pozdních a trvalých nežádoucích účinků léčby.

Literatura

1. Gospodarowicz M, Sturgeon JFG, Jewitt MAS. Early stage and advanced seminoma: Role of radiation therapy, surgery, and chemotherapy. *Semin Oncol* 1998;25:160-173.
2. Hoskin P, Dilly S, Easton D et al. Prognostic factors in stage I non-seminomatous germ-cell testicular tumors managed by orchiectomy and surveillance: Implications for adjuvant chemotherapy. *J Clin Oncol* 1986;4:1031-1036.
3. Jones RH, Vasey PA. Part I: Testicular cancer management of early disease. *The Lancet Oncology* 2003b;4(12): 738-47.
4. Chevreau C, Mazerolles C, Soulie M, et al. Long-term efficacy of two cycles of BEP regimen in high-risk stage I nonseminomatous testicular germ cell tumors with embryonal carcinoma and/or vascular invasion. *Eur Urol.* 2004;46:209-214;discussion 214-215
5. Oliver RT, Mason M, Mead GM et al. Radiotherapy versus single dose carboplatin in adjuvant treatment of stage I seminoma, a randomized trial, *Lancet* 2005;366:293-300
6. Gilligan T, Retroperitoneal lymph node dissection versus chemotherapy for stage I testicular nonseminomas, *Annals of Oncology* 2005 16(1):172-173
7. Gilligan T, Carboplatin for Stage I Seminoma, *J Clin Oncol*, Vol 24, No 18 (June 20), 2006: pp. 2971-2972
8. Vudarla N, Jawed I, Kaya H et al. Survival and secondary malignancy rates for adjuvant radiation therapy versus observation in stage I testicular seminoma: A Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) analysis, *J Clin Oncol*, 2007 ASCO Annual Meeting Proceedings Part I. Vol 25, No. 18S (June 20 Supplement), 2007: 5020.
9. Moore CJ, Daneshmand S, Hayes-Lattin B, et al. Outcomes of surveillance in unselected patients with clinical stage I testicular germ cell tumors: Results of a modern single institution series, *J Clin Oncol*, 2007 ASCO Annual Meeting Proceedings Part I. Vol 25, No. 18S (June 20 Supplement), 2007: 5085
10. Powles T, Oliver T, Ostrowski M, et al. The long term side effects of adjuvant carboplatin for stage 1 seminoma *J Clin Oncol* (Meeting Abstracts) 2007 25: 5089