

Zhoubné nádory varlete

Definice

Zhoubné nádory varlat tvoří přibližně 1 % všech zhoubných nádorů u mužů, ale ve věkové skupině mužů mezi 20. – 40. rokem jsou nejfrekventovanějším nádorovým onemocněním. Germinální nádory (TGN) představují 92 – 96 % zhoubných nádorů varlete.

Podle histologického typu rozdělujeme germinální nádory na seminomy, které vycházejí z částečně diferencovaných buněk semenných kanálků, a neseminomy (GNNST). Jejich výchozí tkáň je pluripotentní zárodečná buňka, buď přímo nádorově transformovaná (embryonální karcinom) nebo částečně diferencovaná v trofoblastické prvky (choriokarcinom, nádory ze žlutkového vřáčku) nebo v somatické buňky ektodermu, mezodermu a entodermu (teratokarcinom).

Testikulární lokalizace germinálních nádorů je nejčastější (> 90 %), ostatní se nacházejí extragonadálně, nejčastěji v retroperitoneu, méně v mediastinu a pineálně. Určitou část retroperitoneálních germinálních nádorů zahrnují okultní TGN.

Testikulární germinální nádory mohou v 1 – 2 % mít bilaterální výskyt. Riziko je vyšší u neseminomových nádorů proti seminomům. Carcinoma in situ (Cis) je relativně častým nálezem u TGN v unilaterálním i kontralaterálním varleti, bioptický průkaz Cis zvyšuje riziko vzniku testikulárního nádoru.

Epidemiologická data

Testikulární germinální nádory mají významnou rasovou, geografickou a věkovou distribuci. Přibližně 90 % TGN zjistíme u bílé rasy, 6.6 % u černochů a 3.4 % u ostatních ras. Nejvyšší incidence je v Dánsku, nejnižší na Dálném východě.

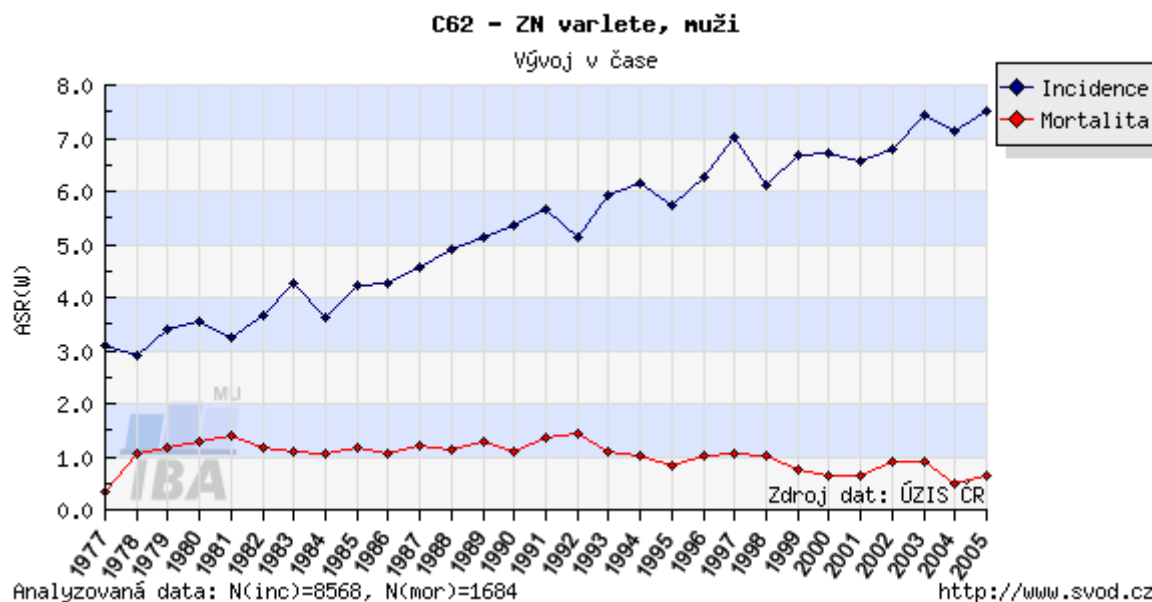
V ekonomicky rozvinutých zemích se zvyšuje incidence TGN. Zvýšení četnosti se týká především skupiny 20 – 45 letých mužů, zatímco výskyt u dětí a ve vyšších věkových skupinách se nemění. TGN pro věkovou skupinu 20 – 35 let jsou nejčastějším zhoubným nádorovým onemocněním, více než 50 % všech onemocnění se diagnostikuje do 35 let. Medián výskytu neseminomů je o dekádu nižší než seminomů.

Dle údajů Národního onkologického registru ČR bylo v České republice v roce 2005 hlášeno 444 nových onemocnění a incidence tak dosáhla 8.9/100 000 mužů.

Mortalita ve vyspělých zemích výrazně klesá, u nás, nejspíše pro častou pozdní diagnózu, není pokles tak významný. Hodnota mortality v České republice činila v roce 2005 0,65/100 000 mužů a má sestupný trend.

Predispozicí jsou genetické faktory ve spojitosti s některými odchylkami somatosexuálního vývoje (Klinefelterův syndrom, adrogenrezistentní mužský pseudohermafroditismus, některé formy gonadální dysgeneze, X-chromozomálně vázaná ichtyóza). Riziko rozvoje TGN sourozenců a dětí postižených otců je 6* vyšší proti populaci. Nejčastější odchylkou je nález izochromozómu i(12p), na kterém jsou lokalizovány některé TSG (tumor supresorové geny) a protoonkogeny (např. cyklín D). Významným rizikovým faktorem je kryptorchismus. Riziko TGN v dospělé populaci kryptorchiků (operovaných i neoperovaných) se pohybuje mezi 3.5 - 17 %, čím později je korekce maldescence provedena, tím narůstá riziko. Orchidopexie po pubertě před vznikem TGN již nechrání. U nekorigovaného kryptorchizmu dochází k rozvoji testikulárního nádoru ve 12 - 33 % i v sestouplém varleti. U 25 % mužů s oboustranným kryptorchizmem se vyvíjí tumor oboustranně. Abdominální lokalizace kryptorchizmu zvyšuje riziko vzniku 6* proti

extragonadální retenci varlete. Ostatní rizikové faktory (diethylstilbestrol, parotitida, inguinální hernie, skrotální traumata) nebyly spolehlivě ověřeny.



Patofyziologie

Příčina vzniku testikulárních germinálních nádorů není známa.

Seminomy vycházejí z částečně diferencovaných buněk semenných kanálků (spermatogonií a spermatocytů). Germinální nádory neseminomového typu (GNNST) mají původ v maligní transformaci pluripotentní kmenové buňky nebo v jejích částečně diferencovaných elementech. Embryonální karcinom v čisté podobě je vzácný, častěji bývá sdružen s jinými komponentami, nejčastěji s teratomovou složkou. V séru postižených je možné prokázat AFP (α_1 -fetoprotein). Karcinom ze žlutkového váčku bývá součástí smíšených nádorů, asi ve 20 % produkuje AFP. Nádor časně krevní cestou metastazuje, je velmi agresivní a často inkurabilní. Choriokarcinom vychází z germinálních buněk s trofoblastickou diferenciací (cytotrofoblast a syncytiotrofoblast), časně krevní cestou metastazuje do plic, jater a mozku. Choriokarcinom produkuje choriogonadotropin (β -HCG). Vzácně zjistíme trofoblastický seminom, který je spojen s dobrou prognózou. Častěji však elevace β -HCG vede k reklasifikaci histopatologického nálezu. Teratom dosahuje nejvyššího výskytu v dětském věku. Biologické chování závisí na převažující složce. Zralý teratom často prokážeme ve zbytkových nádorech po předchozí chemoterapii.

K negerminálním gonadostromálním nádorům patří nádory z Leydigových buněk, nádory ze Sertoliho buněk a adenokarcinom rete testis. Část z nich produkuje steroidní hormony (testosteron, estradiol a další). Jejich výskyt je vzácný. Negerminální nádory nejsou klasifikovány podle TNM klasifikace.

Klasifikace testikulární germinálních tumorů

Rozsah primárního nádoru stanovíme až po provedené radikální orchiektomii (pT).

Histopatologický grading není pro nádory varlete použitelný.

Součástí stagingu - kategorie S - je vyšetřování nádorových markerů. Buněčné klony GNNST produkují onkofetální a placentární proteiny. Za specifické markery germinálních nádorů se

považuje trofoblastem produkováný choriový gonadotrofin, z onkofetálních antigenů má význam α_1 -fetoprotein (AFP), karcinoembryonální antigen CEA a laktát dehydrogenáza (LDH), především její izoenzym 1. Doplnkově lze využít řadu dalších markerů (SP-1 - těhotenský specifický β -glykoprotein, ferritin, placentární proteiny, placentární alkalická fosfatáza, α_1 -antitrypsin a další). Nádorové markery β -HCG, AFP a LDH jsou obligatorní součástí TNM systému. Jejich význam spočívá ve stagingu, monitorování léčby a odhadu prognózy.

TNM KLASIFIKACE - KATEGORIE S					
SX	hodnoty sérových markerů nejsou dostupné				
S0	sérové nádorové markery jsou v normálních mezích				
	LDH		HCG [mIU/ml]		AFP [ng/ml]
S1	< 1.5 x N	A	< 5000	A	< 1000
S2	1.5 - 10 N	Nebo	5000 - 50000	Nebo	1000 - 10000
S3	> 10 x N	Nebo	> 50000	Nebo	> 10000

N – horní hodnota referenční normy pro LDH

Jednotlivé kategorie TNM systému rozdělují nemocné do klinických stadií. Kromě klasifikace TNM jsou používány další systémy, nejčastěji Royal Marsden Hospital klasifikace.

ROYAL MARSDEN HOSPITAL KLASIFIKACE	
I	nádor omezen na varle
IIA	retroperitoneální uzliny < 2 cm
IIB	retroperitoneální uzliny < 5 cm
IIC	retroperitoneální uzliny > 5 cm
III	postižení supraklavikulárních nebo mediastinálních uzlin
IV	orgánové metastázy

Klinický obraz

Přestože jsou varlata dostupná vyšetření, přichází více než třetina pacientů s pokročilým nebo diseminovaným onemocněním. Neznalost anatomických poměrů a stud vedou k oddálení diagnózy a léčby i o několik měsíců. Významnou a nejjednodušší metodou časného záchytu je samovyšetřování.

Lokální příznaky:

- ✚ nebolestivé zvětšení varlete nebo nebolestivá rezistence ve varleti
- ✚ bolesti při rychlém růstu
- ✚ pocit tíže a nepohody v šourku

Lokoregionální příznaky (doprovázejí obvykle lokálně pokročilý nádor):

- ✚ bolest v dolní polovině břicha nebo tříselech

Celkové příznaky (mohou doprovázet generalizované onemocnění, ale být i součástí paraneoplastických syndromů u lokalizovaného nádoru):

- ✚ gynekomastie nebo pocit napětí v prsních žlázách

- ✚ únava, nechutenství, horečka, hmotnostní úbytek a celková kachexie
- ✚ anémie, hypertenze, jaterní dysfunkce, hyperkalcémie, amyloidóza
- ✚ algický syndrom při skeletových metastázách

Diagnostický postup

1. Klinické fyzikální vyšetření, včetně aspekce a palpce šourku a palpce tříselné oblasti, prsních žláz a uzlin supraklavikulárních a cervikálních
2. Ultrasonografie je díky snadné dostupnosti základní zobrazovací metodou. Obsah šourku vyšetřujeme sondou 7.5 - 10 MHz. Dopplerovská ultrasonografie umožňuje v některých případech další zpřesnění diferenciální diagnostiky.
3. Při podezření na testikulární tumor neodkladně indikujeme operační revizi a orchiektomii z inguinálního přístupu
4. Vyšetření nádorových markerů (HCG – produkce trofoblastem, AFP - struktury yolk sac, LDH – marker tkáňové destrukce) před orchiektomií – obligatorních k zjištění stadia onemocnění, dynamiku hodnotíme po orchiektomii do normalizace
5. Následně doplňujeme počítačovou tomografii a/nebo MRI a ultrasonografii retroperitonea
6. CT hrudníku
7. CT (NMR) mozku a scintigrafii skeletu indikujeme pouze při klinickém podezření na metastázy v těchto lokalitách, a u neseminomů s plicními metastázami
8. PET (pozitronová emisní tomografie) umožňuje odlišit fibrotické změny od aktivního nádorového procesu, není stagingovým vyšetřením, v rámci follow-up po CHT u seminomů.

Prognostické faktory

- ✚ rozsah onemocnění podle TNM klasifikace (T1-2 příznivější než T3-T4)
- ✚ primární operace podle přístupu (inguinální vs. skrotální)
- ✚ přítomnost peritumorózní vaskulární invaze
- ✚ histopatologický nálezn vysokého zastoupení embryonálního karcinomu
- ✚ u metastatických nádorů je nepříznivým prognostickým faktorem vysoká hladina nádorových markerů a přítomnost mimoplicních viscerálních metastáz

Léčba testikulárních germinálních nádorů

Základem léčby je léčba chirurgická, tedy radikální orchiektomie inguinálním přístupem

Principy operační léčby

- ✚ výkon do 24 - 48 hodin po stanovení diagnózy
- ✚ inguinální přístup, ochrana n. ilioinguinalis
- ✚ preparace funiculus spermaticus a jeho zajištění svorkou, teprve poté preparace distální části provazce a luxace varlete
- ✚ protětí funiculus spermaticus co nejvýše

Ve výjimečných případech je možno uvažovat o testes šetřícím postupu (u informovaného pacienta se synchronním bilaterálním tumorem nebo tumorem solitárního varlete s normálními hladinami testosteronu)

Adjuvantní léčba

- ✚ před zahájením adjuvantní léčby navrhujeme kryoprezervaci spermatu
- ✚ strategie léčby vychází z rozsahu onemocnění, histopatologického nálezu (liší se u seminomů a ne seminomů), případně i dalších prognostických faktorů

Léčba TGN - seminomy

Stádium I (viz standard SROBF)

Pooperační radioterapie paraaortálních uzlin a ipsilaterálních inguinopelvicových uzlin (horní hranice 10. hrudní obratel, dolní hranice musí zahrnovat inguinální oblast, šíře pole musí obsahovat hilovou oblast ledvin), v případě předchozí operace (hernioplastika, orchidopexie) ozařujeme oboustranně iliopelvicovou oblast 20 - 25 Gy PA uzliny 20 Gy, v případě porušení lymfatických drah i RT iliopelvicové oblasti, tedy paraaortálních uzlin a ipsilaterálních renálních uzlin.

- ✚ Novější trendy umožňují zmenšení ozařovacího objemu (nezáří se ilická oblast) a redukcí dávky.
- ✚ Watchful waiting (surveillance), metoda přísného dozoru s vysokou ekonomickou náročností a rizikem pozdě rozpoznání relapsu
- ✚ Adjuvantní chemoterapie (karboplatina v monoterapii) tam, kde není možné ozáření

Stádium IIA a IIB

✚ Radioterapie (viz standard SROBF)

- radioterapie paraaortálních uzlin a ipsilaterálních inguinopelvicových uzlin dávkou 30 - 35 Gy stádium IIA - 30,6 Gy /17 fr., stádium IIB: - 36 Gy /20 fr.
- (po aplikaci dávky 30 Gy respektive 25 Gy je možno zmenšit na oblast původního balení uzlin v retroperitoneu s bezpečnostním lemem minimálně 1-1,5 cm)
- ✚ Systémová chemoterapie (3 cykly BEP - bleomycin, etoposid, cisplatina nebo 4x EP) je alternativní možností

Stádium IIC

- ✚ individualizovaný přístup
- ✚ cytoredukční chirurgické výkony
- ✚ systémová chemoterapie (3x BEP nebo 4x EP)
- ✚ kombinace chemoterapie s radioterapií i přes zvýšení rizika sekundárních nádorů

Stádium III

- ✚ systémová chemoterapie (3x BEP nebo 4x EP)
- ✚ cytoredukční chirurgické výkony, především u nemocných se zbytkovou chorobou v retroperitoneu po radiační nebo kombinované léčbě
- ✚ metastazektomie, především u plicních metastáz při perzistenci po léčbě
- ✚ před cytoredukčními výkony vždy PET k průkazu viabilních struktur

Léčba GNNST - ne seminomy

Stádium I

- ✚ watchful waiting (surveillance), metoda přísného dohledu. Metoda není doporučována u nemocných s pozitivními prediktory relapsu (vaskulární invaze - cév i lymfatických, přítomnost komponent embryonálního karcinomu a T3 - T4 rozsah nádoru)
- ✚ adjuvantní chemoterapie ihned po orchiektomii, dnes nejpoužívanější postup, zejména u nemocných s vysokým rizikem relapsu
- ✚ retroperitoneální lymfadenektomie, modifikovanou nervové pleteně šetřící technikou

Stádium IIA a IIB

- ✚ systémová chemoterapie (BEP),
- ✚ sekundární retroperitoneální lymfadenektomie, kde po primární chemoterapii nedošlo k remisi
- ✚ primární retroperitoneální lymfadenektomie v případě převahy teratomových struktur v primárním nádoru (předpokladem je negativita markerů)
- ✚ při zvýšení markerů bez objektivně zjištěného zdroje je chemoterapie léčbou volby

Stádium IIC a III

- ✚ systémová chemoterapie (3-4 cykly BEP)
- ✚ u perzistujících nádorů chirurgické resekční výkony nebo chemoterapie II. řady (VeIP – vinblastin, ifosfamid, cisplatina, PEI – cisplatina, etopozid, ifosfamid + mesna, PIB - cisplatina, ifosfamid + mesna, neomycin, TIP – paklitaxel, ifosfamid, cisplatina)
- ✚ radioterapie u mozkových metastáz

Salvage terapie

- ✚ indikací k salvage chemoterapii je relaps po kompletní remisi, progresse inoperabilního tumoru s parciální odpovědí a normalizací nádorových markerů, zvýšení sérových hladin HCG a/nebo AFP ve dvou odběrech v intervalu 3 - 4 týdnů, po vyloučení zkřížené reaktivity, nálezu v kontralaterálním varleti a CNS a progredujícího syndromu teratomu a u nemocných refrakterních, tzn. s progresí tumoru nebo markerů po 4 týdnech od ukončení indukční chemoterapie.
- ✚ chemoterapie III. řady s taxany, gemcitabinem, ifosfamidem
- ✚ vysokodávkovaná chemoterapie s autologní transplantací progenitorových buněk v rámci klinických studií

Symptomatická léčba metastazujícího testikulárního nádoru

- ✚ léčba bolesti
- ✚ léčba podpurná

Dispenzarizace u pacientů po ukončené léčbě

Způsob dispenzarizace závisí na rozsahu nádoru a předchozí léčbě.

Seminomy a neseminomy stádium I po chemoterapii, radioterapii nebo retroperitoneální lymfadenektomii:

- ✚ Klinické vyšetření, laboratorní vyšetření (markery) v 3měsíčních intervalech během prvních 2 let, dále 2x ročně do 5 let a následně 1x ročně RTG plic a CT retroperitonea 2x ročně během prvních 2 let, dále 1x ročně do 5 let

Seminomy a neseminomy stádium II-III po ukončené léčbě:

- ✚ Klinické vyšetření, laboratorní vyšetření (markery) a RTG plic v 3měsíčních intervalech během prvních 2 let, dále 2x ročně do 5 let a následně 1x ročně CT retroperitonea 2x ročně během prvních 2 let, dále 1x ročně

Další vyšetření (ultrasonografie retroperitonea, ultrasonografie kontralaterálního varlete, CT plic, PET, scintigrafie skeletu, CT jater a mozku) volíme dle individuální situace
Dispenzarizace probíhá na urologických a onkologických pracovištích.