

KOMPLEXNÍ LÉČBA TESTIKULÁRNÍCH NÁDORŮ

Pplk. MUDr. Jan POSPÍŠIL

Onkologické pracoviště CKO Ústřední vojenská nemocnice, Praha
(náčelník: pplk. MUDr. Jan Pospíšil)

Úvod

Léčba maligních testikulárních nádorů je příkladem součinnosti chirurgických a konzervativních metod, které společně tvoří součást komplexní onkologické péče v boji proti nádorovému onemocnění. Každá metoda má svůj úkol, ale také svoje omezení činnosti. Teprve taktické spojení chirurgie, radioterapie, cytostatické a hormonální chemoterapie přináší výsledky v léčbě solidních nádorových útvarů. Použití nejméně dvou uvedených metod je základem moderní onkologické praxe. Mnohdy zůstává otázkou v jakém pořadí a s jakou intenzitou provedeme jednotlivé způsoby léčby. Je snahou onkologie doporučit optimální léčebné postupy na základě vyhodnocení početných souborů pacientů a schematizovat léčebnou taktiku podle rozsahu a histologické klasifikace nádorového onemocnění. Toto zhodnocení kvantity a biologické specifikace nádoru, společně s celkovým klinickým obrazem, je základní kritérium pro zvolení správného léčebného postupu.

V současné době jsou vyhovující dva systémy klasifikace nádorového bujení. První je klasifikace TNM, určující velikost nádoru, postižení uzlin a přítomnost vzdálených metastáz. Druhá je mezinárodní histologická klasifikace, která kromě určení histologické struktury určuje také grading, tedy stupeň zralosti maligních buněk. Tyto klasifikace jsou dosažitelné v každém ÚNZ a MZd nařídilo jejich používání, protože teprve po vyhodnocení klasifikace nádoru jsme schopni zvolit adekvátní léčebné rozhodnutí.

Léčba maligních testikulárních nádorů je zásadně určena klasifikačním zařazením oběma systémy a léčebný postup se liší podle rozsahu tumoru i histologického nálezu.

Rozdělení podle rozsahu nádorového onemocnění:

Stadium I (T_{1-3} , N_0 , M_0) je nádor jednoho varlete, žádné klinické nebo rentgenologické příznaky rozsevu mimo varle.

Stadium II (T_{1-4} , N_{1-4} , M_0) je nádor jednoho varlete a postižení regionálních uzlin pod bránicí (ilické a paraaortální).

Stadium III (T_{1-4} , N_{1-4} , M_0) — jsou přítomny metastázy v juxta-regionálních uzlinách a v parenchymatózních orgánech.

Rozdělení podle histologické klasifikace germinálních nádorů:

— seminom (spermatogonie a spermatocyty)

- non-seminom (pluripotentní zárodečná buňka)
- embryonální karcinom, teratokarcinom, choriokarcinom, YOLK SAC karcinom.

Nižší stadium samozřejmě znamená lepší prognózu, ale za předpokladu bezchybné klasifikace. K diagnóze používáme především počítačovou tomografii, detekci nádorových proteinů, ale také lymfadenektomii retroperitoneálních uzlin jako diagnosticko-terapeutický výkon. Klasifikace je dovršení diagnostického procesu. Podle histologické klasifikace mají nejlepší prognózu seminomy a se zhoršující se prognózou následují teratokarcinom, embryonální karcinom, YOLK SAC tumor a choriokarcinom. Kombinace všech histologických typů v jednom nádoru je možná. Histologické preparáty získáme orchidektomií a provádíme řezy až do semenného provazce, abychom objevili mikroskopickou infiltraci a mohli předpokládat regionální rozsev, který není patrný při užívaných vyšetřovacích metodách.

Pro všechna stadia a bez rozdílu histologické geneze nádoru je jako prvořadý výkon doporučena orchidektomie. Účelem je zmenšení nádorové hmoty postihující organismus, a to odstraněním lehce přístupného primárního nádoru. V dalším se způsob léčby liší podle klasifikace nádorové choroby. Onkologická pracoviště přebírají od urologů pacienty po chirurgickém zákroku a sledují další průběh onemocnění. Onkologie uplatňuje nechirurgické léčebné metody, tedy chemoterapii a radioterapii. Tento obor přináší především nové kombinace cytostatických léků a radikální způsoby ozáření, kterými účinně postihuje regionálně i distančně se šířící nádorová onemocnění, tedy stadia, která jsou již mimo dosah chirurgického řešení.

Obecně lze říci, že současná léčba testikulárních maligních onemocnění je účinná i v pokročilých stadiích nádorového rozsevu. Důvodem je možnost významného zmenšení počtu maligních buněk provedením orchidektomie a retroperitoneální lymfadenektomie. Dále je významná citlivost germinálních buněk na ionizační záření, a to hlavně u seminomů. V neposlední řadě používáme chemoterapii cytostatiky, kterou dosahujeme mimořádné úspěchy, především díky rozšíření kombináčnických schém o nový lék Platidiam.

Léčebné metody

1. Orchidektomie u všech stadií a všech typů

germinálních nádorů testes je základní výkon, kromě III. stadia generalizace spojeného se zvýšenými hodnotami markerů HCG, AFP, LDH. U těchto případů děláme před chirurgickým zákrokem cytostatickou přípravu v podobě 1 až 2 sérií, abychom redukovali nádorovou hmotu a usnadnili operační výkon, který následuje za 10–14 dnů po ukončení cytostatické kúry.

2. a) U seminomů I. stadia následuje po orchidektomii ozáření inkuinálních a retroperitoneálních uzlin i bez průkazu infiltrace těchto uzlin. Lymfadenektomii neprovádíme. Po ozáření je u pacienta pravidelně kontrolováno riziko relapsu v podobě lymfatického či hematogenního metastázování. Chemoterapii nezařazujeme, protože předpokládáme pouze postižení retroperitoneálních uzlin, které ozařujeme. Účinnost chemoterapie v ozářeném terénu s vaskulárními a intersticiálními změnami je snížena.

b) U seminomu II. stadia může být metastaticky postižena, kromě prokázaného retroperitonea, také mediastinální lymfatická oblast cestou hrudního mízovodu. Proto navíc ozařujeme mediastinum a levou nadklíčkovou oblast. Protože ve II. stadiu je suspektní subklinická hematogenní metastázie, doporučujeme po ozáření provést 4–6 sérií chemoterapie.

c) U seminomu III. stadia se vzdálenými metastázami použijeme po orchidektomii účinnou chemoterapii a podle lokalizace metastáz doplníme radioterapií. Dále následuje chemoterapie celkově v počtu asi 4–6 sérií. V dalším léčení doporučujeme reindukční chemoterapii v intervalech 3 měsíců.

3. a) U non-seminomů I. stadia, kde neprokážeme infiltraci funiculus spermaticus a zvětšené uzliny retroperitoneální, neprovádíme lymfadenektomii, ale aplikujeme zajišťovací chemoterapii po dobu půl roku i více, podle histologické klasifikace nádoru. Pacient podléhá přísnému monitorování (CT, markery AFP, HCG, LDH) v intervalu 1–2 měsíců. Léčbu obnovíme teprve při relapsu choroby, tedy posunu do vyššího stadia. Při klinické suspekci postižení lymfatického systému indikujeme lymfadenektomii. Podle histologického vyšetření uzlin rozhodneme následnou chemoterapii, kterou neposkytneme pouze u pacientů bez postižení uzlin a s negativními markery.

b) U non-seminomů II. stadia prokazujeme zvětšené regionální uzliny v retroperitoneu, malé pánvi nebo inkuinách (retrográdní postižení). Po orchidektomii provádíme lymfadenektomii. Po zhojení operační rány zahájíme chemoterapii trvající 4–6 měsíců (tj. 4–6 sérií) podle peroperačního nálezu a histologické klasifikace odoperovaných uzlin. Jedna série chemoterapie může předcházet lymfadenektomii při pozitivním HCG a AFP. Pacient je průběžně monitorován a podle prognostických ukazatelů případně doplňujeme v intervalu 3 měsíců reindukční série chemoterapie. Radioterapii po-

necháváme v rezervě pro relaps při chemoterapii.

c) U non-seminomů III. stadia jsou vzdálené metastázy a většinou inoperabilní postižení lymfatického aparátu. Po orchidektomii zahájíme účinnou chemoterapii s cílem zmenšit vzdálené metastázy a dosáhnout operability retroperitoneálních uzlin. Jestliže nedocílíme operability retroperitonea, pokračujeme v chemoterapii bez chirurgického zmenšení nádorové hmoty. Radioterapii většinou nelze použít pro přítomnost orgánových metastáz.

Diskuse

Současné postavení léčebných metod

1. Chirurgické metody jsou stále prvořadé, jelikož odstraní nádorové buňky bez ohledu na jejich buněčné fáze, klony a kinetiku. Limitace chirurgického zákroku jsou makroskopické změny a lokálnost, nejvýše regionálnost zásahu. I po radikální operaci většinou zbývá v těle pacienta 10^6 – 10^9 zhoubných buněk, které jsou základem pro vytváření nového nádoru a metastáz. Proto operace může být jen zásadním úvodem k celkové léčbě maligního onemocnění. V lokalizaci testikulárních nádorů je nutno provádět orchidektomii inkuinální cestou se zasvorkováním semenného provazce jako prevenci peroperačního rozsevu maligních buněk. Retroperitoneální lymfadenektomie je náročný výkon, při kterém chirurg odstraní retroperitoneální uzliny od ilické bifurkace až po odstup renálních artérií. Bohužel také poruší sympatickou inervaci v této oblasti, což má za následek poruchu muskulární funkce hladkého svalstva a poruchu ejakulace. Dochází tedy k funkční sterilitě při zachované produkci spermií ze zbylého varlete. Tato daň je opodstatněná při nádorově postižených uzlinách retroperitonea. Stále více však spoléháme na účinky chemoterapie a není chybou poskytnout nejdříve po orchidektomii cytostatickou léčbu a teprve podle výsledku uvažovat o lymfadenektomii nebo ozáření.

2. Radioterapie se používá k léčení maligního rozsevu v lymfatickém systému pánve, retroperitonea, mediastina až po vyústění hrudního mízovodu do levé podklíčkové žíly. Zdroje ionizujícího záření mají megavoltové energetické spektrum, protože se jedná o hloubkové ozáření. Ozáření dnes provádějí jen specializovaná radioterapeutická pracoviště. Indikace k léčbě zářením je především u seminomů, protože jsou mimořádně radiosenzitivní, a dávka 30–40 Gy je pro seminom kurativní. Tato dávka záření nepoškozuje břišní nebo hrudní orgány, a protože účinek výrazně převyšuje riziko poškození zdravých tkání, je ozáření seminomu léčebnou metodou první řady. Citlivost k ozáření u non-seminomů je horší, ale dávka 45 až 50 Gy je účinná u embryokarcinomu a teratokarcinomu. Choriokarcinom je relativně radio-

rezistentní. Vhodnou ozařovací taktikou musí me respektovat dávkovou toleranci břišních orgánů a ledvin. U non-seminomů je ozáření indikováno až po chirurgii a chemoterapii. Recidiva nádoru v ozářeném terénu je nežádoucí problém, protože vzhledem k pozdním postradiačním tkáňovým změnám, které jsou většinou ireverzibilní, nelze znovu ozařovat stejnou lokalitu. V místě ozáření bývá v závislosti na dávce změněná tkáň z důvodů destruktivních a reparativních procesů radiačních reakcí. Tkáň reagují na ozáření edémem, ulcerací až nekrotizací a regenerační procesy zanechávají víceméně trvalé fibrotické nebo atrofické změny. Také reakce na cévách jsou degenerativní a obliterační. Takto změněný terén je rizikový pro chirurga, protože hrozí špatné hojení, infekce a nekróza. Také prostupnost cytostatik do tkání je zhoršena pro změny cévní a tkáňové permeability. Proto je potřeba zvážit účinnost ozáření a zhodnotit konkrétní možnosti radiačního poškození. Hlavně je nutné mít na paměti současnou, ale i perspektivní léčebnou taktiku, která respektuje předpokládaný průběh onemocnění a erudovaně manipuluje chirurgickými, ozařovacími a cytostatickými metodami. Rozhodování je výsledkem týmové spolupráce pod vedením onkologa, který je nezastupitelný pro znalosti kliniky a komplexní léčby nádorů.

3. Chemoterapie testikulárních nádorů patří mezi světlé kapitoly cytostatické léčby. Citlivost germinálních nádorů na chemoterapii je výrazná, kromě choriokarcinomu, který není ani radiosenzitivní a zůstává největším terapeutickým problémem. Cytostatickou chemoterapii musí řídit onkolog stejně výhradně, jako chirurg provádí operaci. Cytostatika nelze používat bez dobré znalosti jejich specifické účinnosti, interakce v kombinacích, znalosti toxických vedlejších účinků, buněčné kinetiky a mnoha dalších faktorů, které rozhodují o tom, jestli cytostatika budou lékem, nebo jen zátěží pro nemocný organismus. Chemoterapie je dynamický proces zmenšování až likvidace určitého počtu nádorových buněk, řádově až do 10^{12} , což je asi jeden kilogram nádorové hmoty a také kritické smrtící množství. Časová dynamika spočívá v tom, že úbytek maligních buněk při jedné léčebné kúře bývá v optimálním případě o 2–3 řády z celkového množství. To znamená, že úspěšná může být jen dlouhodobá chemoterapie, skládající se z opakovaných léčebných kúr. Jednotlivá kúra (série) je vlastně několikadenní kontinuální podávání cytostatik. Mezi těmito kúrami je interval 2–4 týdny bez aplikace cytostatik, je to období reparace a podporné léčby.

Biologická dynamika nádoru představuje nesyndronizovanou populaci několika buněčných klonů v různých fázích buněčného proliferačního cyklu. Jednotlivé maligní klony jsou separátní komunity buněk s vlastní buněčnou kinetikou, která bývá časově i kvantitativně odlišná u každého dalšího klonu. Nádor je nehomogen-

ní soubor buněk lišících se momentální úrovní buněčné proliferační fáze (G_1 — S — G_2 — M). Proliferujících buněk bývá 20–80 % z celkové nádorové hmoty a ostatní buňky jsou ve fázi klidu (G_0), neproliferující, ale kdykoliv schopné doplnit proliferující pool a přispět k rychlejšímu růstu nádoru. Do klidové fáze dospěje buňka po absolvování proliferačního cyklu, ve kterém na rozdíl od jiných maligních buněk nepokračuje ihned. Vzniká tak rezerva nádorových buněk v klidové fázi, se změněnou maligní genovou informací v jaderném materiálu buňky. Proliferující i neproliferující buňky různě střídají svůj stav podle dnes neznámých řídicích mechanismů. Jedno je však jisté, že vlastností zhoubných buněk je takřka nekonečné dělení, pokud nedojde k jejich úmrtí nebo zničení.

Chemoterapie testikulárních nádorů se řídí stejnými zákony cytostatické léčby jako jiné nádorové choroby a netvoří výjimku. Chemosenzitivitu pravděpodobně podmiňuje vysoké procento proliferujících maligních buněk a jejich biologický charakter, který snad určuje citlivost germinálních buněk na cytostatika. Proliferační fáze buněčného cyklu jsou zranitelnější a zasažitelné většinou cytostatik, na rozdíl od klidové fáze DNK, která je relativně chemorezistentní, snad s výjimkou DDP (Platidium — cis. platina), nového čs. cytostatika, poškozujícího také neproliferující maligní buňky. Přínos DDP k úspěchům chemoterapie testikulárních nádorů je prokázán v mnoha studiích, protože objektivně zvyšuje procento odpovědí. Z 50 % při použití actinomycinu, chlorambucilu a methotrexatu, na 70 % kombinací vinblastinu, bleomycinu a posléze přidáním DDP (1981) se dosahuje 90 % remisí při plicním metastatickém postižení.

Einhornův režim VBD (vinblastin, bleomycin, DDP) je dnes používán jako indukční cytochemoterapie u non-seminomů II.—III. stadia, nebo při progresi seminomu po ozáření. Aplikujeme 4–6 sérií v intervalu 3–4 týdny. Podle odpovědi pacienta pokračujeme v udržovací léčbě ve stejných intervalech s léky Vincristin, Vinblastin, Actinomycin, Bleomycin, Adriamycin, Leukeran, Cyclophosphamid, Methotrexat — asi 4–5 sérií. V příznivějších případech udržovací chemoterapii nepodáváme a rovnou přecházíme na indukční režim, tj. v intervalu 3 až 4 měsíce zařazujeme 1 sérii Einhornova režimu VBD po dobu 1 roku od zahájení chemoterapie.

Úkolem onkologa je zabránit relapsu nádorové choroby, nebo při relapsu přivést pacienta do remise. V oboru cytochemoterapie to znamená zabránit rezistenci nádorových buněk, ale zachovat účinnost kombinací a přitom výrazně nepoškodit organismus nemocného.

Monitorování průběhu onemocnění

Dobrých výsledků v léčbě testikulárních nádorů je dosahováno nejen účinnými cytostati-

ky a kombinací metod chirurgie a radioterapie, ale i novými vyšetřovacími možnostmi, odhalujícími relaps onemocnění v subklinickém stadiu, tedy dříve, než se dostaví subjektivní obtíže pacienta. Je to nesporná výhoda začít léčbu dříve, než dojde k metastatickému nakupení velkého objemu nádorové hmoty, ztrácející proliferativní růstovou schopnost a tedy rezistentnější na chemoterapii i radioterapii. Velký nádor nebo metastázy jsou převážně nekrotické a jejich vyléčení je už nemožné, obzvláště při rozvinutých paraneoplastických syndromech a vyčerpání organismu v boji s parazitujícím nádorem a jeho toxickými projevy.

Každý typ nádoru v určité orgánové lokalitě sledujeme poněkud odlišnou metodikou, a proto dodržujeme vždy konkrétní monitorovací režim ve stanovených časových intervalech. Monitorovací režim představuje soubor vyšetření, jehož cílem je odhalit recidivu (relaps) nádorové choroby dříve než v pokročilém stadiu.

Testikulární nádory monitorujeme:

1. fyzikální vyšetření případné lokální recidivy a uzlinového syndromu
2. rtg plic
3. vyšetření markerů — alfa fetoprotein, beta-choriogonadotropin, laktikodehydrogenáza
4. CT břicha, eventuálně hrudníku
5. ultrasonografie retroperitonea.

Intervaly vyšetření jsou první 2 roky 2—3 měsíce, markery odebíráme každý měsíc.

Souhrn

V článku je zdůrazněn význam klasifikace nádorové choroby pro správné stanovení léčebné taktiky. Doporučený praktický léčebný postup v jednotlivých stadiích testikulárních nádorů používaný v ÚVN Praha. Diskuse o současném postavení chirurgie, radioterapie a chemoterapie v léčebném procesu. Monitorovací režim průběhu onemocnění jako prevence pokročilé nádorové choroby.

Literatura

1. BARTSCH, G. - MIKUZ, G. - WEISSTEINER, G. et al.: Beta-HCG-positive Seminome. *Akt. Urol.*, 10, 1979, č. 5, s. 259—264.
2. CATALONA, W. J.: Current management of testicular tumors. *Surg. Clin. N. Amer.*, 62, 1982, č. 6, s. 1119 až 1127.
3. DELAUNOY, R. V. - DELAUNOY, F. V. - NIEVA, E. M. et al.: Die Behandlung der Hodentumoren. *Urologe A*, 19, 1980, č. 2, s. 113—115.
4. DONOHUE, J. P. - ROTH, L. M. - ZACHARY, J. M. et al.: Zytoreduktive Chirurgie beim metastasierenden Hodenkarzinom: Histologie retroperitonealer Residualmetastasen nach Chemotherapie. *Akt. Urol.*, 14, 1983, č. 2, s. 86—89.
5. DONOHUE, J. P. - ZACHARY, J. M. - MAYNARD, B.: Topographie von Lymphknotenmetastasen bei nicht-seminomatösen Hodentumoren. *Akt. Urol.*, 14, 1983, č. 1, s. 7—10.
6. EINHORN, L. H. - WILLIAMS, S. D. - MANDELBAUM, I.: Surgical resection in disseminated testicular cancer following chemotherapeutic cytoreduction. *Cancer (Philad.)*, 48, 1981, č. 4, s. 904—908.
7. FREUND, M. - OSTENDORF, P. - WILMS, K.: Ungewöhnlicher Verlauf bei zwei Patienten mit Hoden-Teratom unter Vinblastin-Cyclophosphamid-Chemotherapie. *Onkologie (Basel)*, 4, 1981, č. 3, s. 150—154.
8. GALLMEIER, W. M. - KAISER, G. - BRUNTSCH, U.: Chemotherapie bei nicht Seminom-Hodenkarzinomen. *Münch. med. Wschr.*, 126, 1984, č. 2, s. 14—19.
9. GOICHBERG, M. I. - ROMANENKO, A. M. - SAKALO, V. S. et al.: Kliničeskoje tečenije i morfologičeskije osobennosti različnych tipov seminomy. *Vop. Onkol.*, 30, 1984, č. 2, s. 51—58.
10. HUTSCHENREITER, G. - ALKEN, P. - SCHNEIDER, H. M.: The value of sonography and lymphography in detection of retroperitoneal metastases in testicular tumors. *J. Urol. (Baltimore)*, 122, 1979, č. 6.
11. JAEGER, N. - WEISSBACH, L. - HARTLAPP, J. H. et al.: Primäre Chemotherapie und nachfolgende Lymphadenektomie bei fortgeschrittener Metastasierung von Hodentumoren. *Akt. Urol.*, 12, 1981, č. 1, s. 26 až 30.
12. KAISER, G. - BRUNTSCH, U. - GROSS, G. a ost. Metastasierte Nicht-Seminom-Hodentumoren. *Münch. med. Wschr.*, 126, 1984, č. 24, s. 758—764.
13. KRÖPFL, D. - RINGERT, R. H. - NIEDERLE, N. et al.: Ergebnisse retroperitonealen Lymphadenektomie bei nicht-seminomatösen Hodentumoren im klinischen Stadium I — Analyse der risiko-faktoren, die zu einem Therapieerfolg führten. *Akt. Urol.*, 14, 1983, č. 3, s. 123—126.
14. Mc LORIE GORDON, A. - SKINNER, D. G.: Non-seminomatous testis tumors. Morbidity of treatment. *Akt. Urol.*, 12, 1981, č. 2, s. 77—79.
15. REYNOLDS, T. - VUGRIN, D. - CVITKOVIC, E. et al.: VAB-3 combination chemotherapy of metastatic testicular cancer. *Cancer (Philad.)*, 48, 1981, č. 4, s. 888 až 898.
16. SOGANI, P. C. - WHITMORE, W. F. Jr. - HERR, H. W. et al.: Orchidectomy alone in the treatment of clinical stage I nonseminomatous germ cell tumor of the testis. *J. clin. Oncol.*, 2, 1984, č. 4, s. 267—270.
17. STEINKE, B. - HEIDEMANN, E. - OSTENDORF, P. et al.: Chemotherapie nicht-seminomatöser Hodentumoren. *Onkologie (Basel)*, 6, 1983, č. 3, s. 144—147.
18. SZYMENDERA, J. J. - ZBORZIL, J. - SIKOROWA, L. et al.: Evaluation of five tumor markers in monitoring therapy and follow-up of patients with testicular germcell tumors. *Oncology*, 40, 1983, č. 1, s. 1—10.
19. WAJSMAN, Z. - BECKLEY, S. A. - PONTES, J. E.: Changing concepts in the treatment of advanced seminomatous tumors. *J. Urol. (Baltimore)*, 129, 1983, s. 303 až 306.

Klíčová slova: Maligní testikulární nádory; Chemoterapie; Radioterapie.