

GRADA®

NÁDORY VARLAT

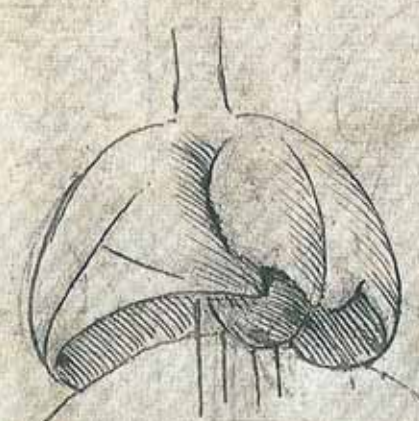
Jitka Abrahámová
Ctibor Povýšil
Ladislav Dušek
a kolektiv

Upozornění pro čtenáře a uživatele této knihy

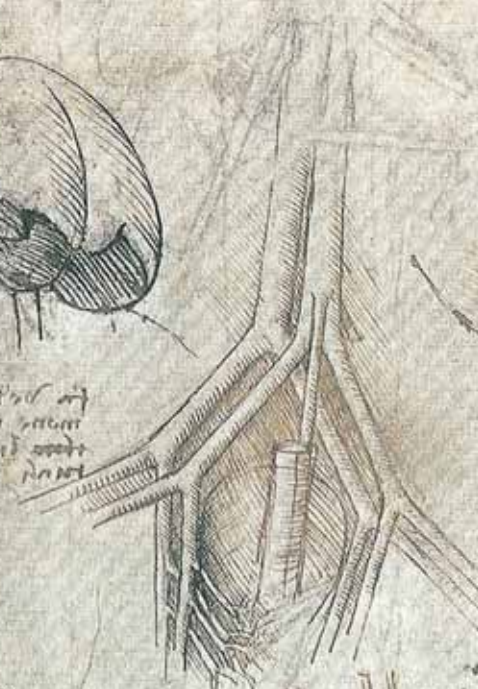
Všechna práva vyhrazena. Žádná část této tištěné či elektronické knihy nesmí být reprodukována a šířena v papírové, elektronické či jiné podobě bez předchozího písemného souhlasu nakladatele. Neoprávněné užití této knihy bude **trestně stíháno**.

Používání elektronické verze knihy je umožněno jen osobě, která ji legálně nabyla a jen pro její osobní a vnitřní potřeby v rozsahu stanoveném autorským zákonem. Elektronická kniha je datový soubor, který lze užívat pouze v takové formě, v jaké jej lze stáhnout s portálu. Jakékoliv neoprávněné užití elektronické knihy nebo její části, spočívající např. v kopírování, úpravách, prodeji, pronajímání, půjčování, sdělování veřejnosti nebo jakémkoliv druhu obchodování nebo neobchodního šíření je zakázáno! Zejména je zakázána jakákoliv konverze datového souboru nebo extrakce části nebo celého textu, umísťování textu na servery, ze kterých je možno tento soubor dále stahovat, přitom není rozhodující, kdo takovéto sdílení umožnil. Je zakázáno sdělování údajů o uživatelském účtu jiným osobám, zasahování do technických prostředků, které chrání elektronickou knihu, případně omezují rozsah jejího užití. Uživatel také není oprávněn jakkoliv testovat, zkoušet či obcházet technické zabezpečení elektronické knihy.





Handwritten text in a cursive script, likely Latin, describing the anatomical features of the organ shown in the drawing above.

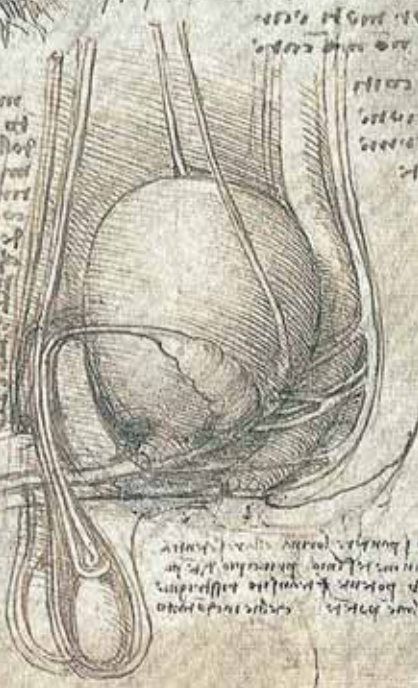


Handwritten text in a cursive script, likely Latin, describing the anatomical features of the organ shown in the drawing above.

Handwritten text in a cursive script, likely Latin, describing the anatomical features of the organ shown in the drawing above.



Handwritten text in a cursive script, likely Latin, describing the anatomical features of the organ shown in the drawing above.



Handwritten text in a cursive script, likely Latin, describing the anatomical features of the organ shown in the drawing above.



Handwritten text in a cursive script, likely Latin, describing the anatomical features of the organ shown in the drawing above.

Handwritten text in a cursive script, likely Latin, describing the anatomical features of the organ shown in the drawing above.

Handwritten text in a cursive script, likely Latin, describing the anatomical features of the organ shown in the drawing above.

NÁDORY VARLAT

Vedoucí autorského kolektivu a editor:

Prof. MUDr. Jitka Abrahámová, DrSc. – Onkologické oddělení, Fakultní Thomayerova nemocnice, Praha

Kolektiv autorů:

Prof. MUDr. Jitka Abrahámová, DrSc. – Onkologické oddělení, Fakultní Thomayerova nemocnice, Praha
Doc. RNDr. Ladislav Dušek, Ph.D. – Institut biostatistiky a analýz, Lékařská a Přírodovědecká fakulta, Masarykova univerzita, Brno

RNDr. Eva Gelnarová – Institut biostatistiky a analýz, Lékařská a Přírodovědecká fakulta, Masarykova univerzita, Brno

Prof. RNDr. Ivan Holoubek, CSc. – Výzkumné centrum pro chemii životního prostředí a ekotoxikologii (RECETOX), Přírodovědecká fakulta, Masarykova univerzita, Brno

Mgr. Jana Koptíková, Ph.D. – Institut biostatistiky a analýz, Lékařská a Přírodovědecká fakulta, Masarykova univerzita, Brno

Doc. MUDr. Ivan Matouš-Malbohan, CSc. – Ústav lékařské biochemie, 1. lékařská fakulta, Praha

Mgr. Jan Mužík – Institut biostatistiky a analýz, Lékařská a Přírodovědecká fakulta, Masarykova univerzita, Brno

MUDr. Jana Nepomucká, CSc. – Onkologické oddělení, Fakultní Thomayerova nemocnice, Praha

Doc. MUDr. Jaroslav Novák, CSc. – Urologické oddělení, Fakultní nemocnice Na Bulovce, Praha

RNDr. Tomáš Pavlík – Institut biostatistiky a analýz, Lékařská a Přírodovědecká fakulta, Masarykova univerzita, Brno

Prof. MUDr. Ctibor Povýšil, DrSc. – Ústav patologie, 1. lékařská fakulta a VFN, Praha

Prof. MUDr. Rostislav Vyzula, CSc. – Masarykův onkologický ústav, Brno

Recenzent: doc. MUDr. Ivan Kawaciuk, CSc.

© Grada Publishing, a.s., 2008

Obrazek na straně 2: Leonardo da Vinci – Anatomy. Firenze: Giunti Gruppo Editoriale, 1998.

Fotografie dodali autoři.

Vydala Grada Publishing, a.s.

U Průhonu 22, Praha 7

jako svou 3485. publikaci

Odpovědná redaktorka Mgr. Jitka Straková

Sazba a zlom Jan Šístek

Perokresby Jana Nejtková

Počet stran 328

1. vydání, Praha 2008

Vytiskly Tiskárny Havlíčkův Brod, a.s.

Husova ulice 1881, Havlíčkův Brod

Za finanční podporu děkujeme Nadačnímu fondu Onkologie pro 21. století a firmám Bristol-Myers Squibb, Amgen, Baxter, Pliva a Astra Zeneca.

Publikace byla podpořena grantem IGA MZ ČR NR/8442-3 Standardizace a individualizace léčby testikulárních a germinálních nádorů.

Publikaci doporučuje časopis Postgraduální medicína.

Názvy produktů, firem apod. použité v této knize mohou být ochrannými známkami nebo registrovanými ochrannými známkami příslušných vlastníků, což není zvláštním způsobem vyznačeno.

Postupy a příklady v knize, rovněž tak informace o lécích, jejich formách, dávkování a aplikaci jsou sestaveny s nejlepším vědomím autorů. Z jejich praktického uplatnění ale nevyplývají pro autory ani pro nakladatelství žádné právní důsledky.

Všechna práva vyhrazena. Tato kniha ani její část nesmějí být žádným způsobem reprodukovány, ukládány či rozšiřovány bez písemného souhlasu nakladatelství.

ISBN 978-80-247-2349-5 (tištěná verze)

ISBN 978-80-247-6382-8 (elektronická verze ve formátu PDF)

© Grada Publishing, a.s. 2011

Obsah

Přehled použitých zkratk	XI
Předmluva	XV
1 Epidemiologie zhoubných nádorů varlat v České republice <i>(Ladislav Dušek, Jitka Abrahámová, Jana Koptíková, Jan Mužík, Ctibor Povýšil, Eva Gelnarová, Tomáš Pavlík, Rostislav Vyzula)</i>	1
1.1 Úvod	1
1.2 Incidence zhoubných nádorů varlat v ČR ve srovnání s mezinárodními údaji	2
1.3 Incidence hlavních histologických typů nádorů varlat v ČR	2
1.4 Věková distribuce nádorů varlat	6
1.5 Detailní analýza trendů v incidenci zhoubných nádorů varlat v ČR	7
1.6 Incidence zhoubných nádorů varlat v ČR dle pokročilosti onemocnění	12
1.7 Mortalita zhoubných nádorů varlat v ČR	17
1.8 Geografická a regionální distribuce	18
1.9 Lateralita nádorů varlat a riziko vývoje dalších zhoubných nádorů	22
1.10 Dostupnost českých epidemiologických dat o nádorech varlat na internetu	25
Literatura	28
2 Referenční data pro hodnocení léčebné péče u zhoubných nádorů varlat v České republice <i>(Ladislav Dušek, Tomáš Pavlík, Jitka Abrahámová, Jana Koptíková, Jan Mužík, Eva Gelnarová)</i>	31
2.1 Úvod	31
2.2 Populační data a referenční hodnocení přežití v onkologii	31
2.3 Specifika hodnocení přežití u nádorů varlat	32
2.4 Komentář k metodice hodnocení přežití na populační úrovni	33
2.5 Referenční soubor dat doporučený pro analýzu přežití nádorů varlat v ČR	34
2.6 Přežití dosahované u nádorů varlat v ČR a mezinárodní data	37
2.7 Využitelnost referenčních hodnot přežití při hodnocení zdravotnických zařízení	40
2.8 Využití referenčních dat o nádorech varlat pro plánování nákladů léčebné péče	48
Literatura	54
3 Etiologie a rizikové faktory zhoubných nádorů varlat <i>(Jitka Abrahámová, Ladislav Dušek, Rostislav Vyzula)</i>	57
3.1 Kryptorchizmus	57
3.2 Hypospadie	62
3.3 Zhoršená kvalita semene	62
3.4 Inguinální hernie	63
3.5 Jiné anomálie urogenitálního traktu	63
3.6 Ostatní anomálie	63
3.7 Hormonální vlivy	63
3.7.1 Perinatální hormonální faktory	63
3.7.2 Hormonální expozice v dětství a rané dospělosti	66

3.8	Skrotální trauma	66
3.9	Virové infekce	67
3.10	Genetické faktory	67
3.11	Carcinoma in situ varlete	71
3.12	Dietetické a jiné zevní faktory	72
	Literatura	73
4	Nádory varlat a rizikové faktory životního prostředí	
	<i>(Jana Koptíková, Ladislav Dušek, Ivan Holoubek, Jitka Abrahámová)</i>	79
	Literatura	89
5	Patomorfologie nádorovitých afekcí a nádorů varlete a paratestikulárních struktur <i>(Ctibor Povýšil)</i>	93
5.1	Nádorovité afekce varlete	93
5.1.1	Záněty varlat	93
5.1.2	Cysty varlete	96
5.1.3	Hyperplazie a cysty rete testis	97
5.2	Nádory varlete	97
5.2.1	Germinální nádory	97
5.2.2	Nádory ze specifického gonadálního mezodermu – nádory gonadostromální	112
5.2.3	Směšené gonadostromální nádory	117
5.2.4	Ostatní nádory varlete	118
5.2.5	Nádory rete testis	120
5.3	Nádorovité afekce paratestikulárních struktur	120
5.3.1	Změny obalů varlete, nadvarlete a chámovodu	120
5.3.2	Zánětlivé a reaktivní procesy	121
5.3.3	Reaktivní mezoteliální hyperplazie	123
5.3.4	Fibrózní pseudotumor (nodulární nebo difúzní fibrózní proliferace)	123
5.3.5	Vývojové poruchy	123
5.4	Nádory paratestikulárních struktur	124
5.4.1	Hamartom	124
5.4.2	Mezoteliom	124
5.4.3	Epitelové nádory nadvarlete	125
5.4.4	Neuroektodermové nádory nadvarlete	125
5.4.5	Ostatní nádory	126
	Literatura	126
6	Nádorové markery u zhoubných nádorů varlat	
	<i>(Ivan Matouš-Malbohan, Jitka Abrahámová)</i>	129
6.1	Co jsou nádorové markery	129
6.2	Dělení nádorových markerů	129
6.3	Mezinárodní doporučení pro nádorové markery	130
6.4	Metody stanovení biochemických nádorových markerů	130
6.5	Předpoklady racionálního použití nádorového markeru	131
6.6	Nádorové markery vhodné pro nádory varlete	134
6.6.1	Alfa-1-fetoprotein (AFP)	135
6.6.2	Lidský choriový gonadotropin (HCG)	136
6.6.3	Laktátdehydrogenáza (LDH)	137
6.6.4	Neuron specifická enoláza (NSE)	138
6.6.5	Placentární alkalická fosfatáza (PLAP)	138
6.7	Klinický význam nádorových markerů u testikulárních germinálních nádorů	138
6.7.1	Staging a obligatorní markery AFP a HCG	138

6.7.2	Obligatorní markery a monitorování průběhu léčby	139
	Literatura	140
7	Klinické příznaky testikulárních germinálních nádorů, možnosti prevence <i>(Jitka Abrahámová)</i>	141
7.1	Lokální příznaky	141
7.2	Systémové příznaky	143
7.3	Příznaky způsobené metastázami	145
7.4	Možnosti prevence	147
	Literatura	148
8	Staging, prognostické a prediktivní faktory <i>(Jitka Abrahámová)</i>	149
8.1	Staging, stanovení rozsahu onemocnění	149
8.2	Staging a vyšetřovací metody	151
8.2.1	Stanovení kategorie T (pT) – diagnóza primárního nádoru	151
8.2.2	Stanovení kategorie N (pN)	151
8.2.3	Stanovení kategorie M – diagnóza vzdálených metastáz	157
8.2.4	Stanovení kategorie S	157
8.2.5	Stanovení rozsahu onemocnění po léčbě (restaging)	158
8.3	Prognostické a prediktivní faktory, riziko relapsu	159
8.3.1	Zhodnocení míry rizika na základě histologického nálezu	159
8.3.2	Stanovení prognózy po provedené orchiektomii u klinického stadia I	160
8.3.3	Predikce relapsu u klinického stadia II	160
8.3.4	Prognostické skupiny u metastatického onemocnění	161
8.3.5	Biologické prediktory	162
8.4	Odhad prognózy po proběhlé chemoterapii	162
	Literatura	162
9	Chirurgické léčebné postupy <i>(Jaroslav Novák)</i>	165
9.1	Radikální inguinální orchiektomie	165
9.1.1	Indikace	165
9.1.2	Operační technika	166
9.2	Retroperitoneální lymfadenektomie	168
9.2.1	Indikace retroperitoneální lymfadenektomie	171
9.2.2	Předoperační vyšetření a příprava	171
9.2.3	Operační technika	172
9.2.4	Závěr	180
	Literatura	180
10	Chemoterapie <i>(Jitka Abrahámová, Jana Nepomucká)</i>	181
10.1	Vývoj chemoterapie testikulárních germinálních nádorů	181
10.2	První linie chemoterapie	185
10.2.1	Účinnost první linie chemoterapie u pokročilých NSGCT	185
10.2.2	Modifikace režimů první linie	186
10.3	Záchranná chemoterapie	187
10.3.1	Konvenční záchranná chemoterapie druhé linie	188
10.3.2	Vysokodávkovaná chemoterapie s následnou autologní transplantací krvetočných buněk	188
10.3.3	Možnosti indikace vysokodávkované chemoterapie v České republice	190
10.4	Chemoterapie třetí linie a nová cytostatika	190
	Literatura	191

11	Radioterapie testikulárních germinálních nádorů (<i>Jitka Abrahámová</i>)	195
11.1	Radiosenzitivita a radiorezistence	195
11.2	Druhy ionizujícího záření	195
11.3	Zdroje ionizačního záření a metody radioterapie	196
11.3.1	Teleradioterapie	196
11.3.2	Brachyradioterapie	196
11.4	Plánování ozařování, frakcionace	196
11.5	Kurabilita v radioterapii	197
11.6	Ozařovací technika	197
11.6.1	Ozařování seminomů	197
11.6.2	Ozařování germinálních nádorů neseminomového typu	204
	Literatura	205
12	Léčebné postupy u nepokročilých testikulárních germinálních nádorů (<i>Jitka Abrahámová</i>)	207
12.1	Preinvazivní CIS (TIN)	208
12.1.1	CIS (TIN) u jednostranného testikulárního germinálního nádoru	208
12.1.2	CIS (TIN) a extragonadální germinální nádory	209
12.1.3	CIS (TIN) u mužů bez prokázaného germinálního nádoru	209
12.2	Seminom – klinické stadium I	209
12.2.1	Chirurgické výkony – retroperitoneální lymfadenektomie	210
12.2.2	Radioterapie	210
12.2.3	Taktika zvýšeného dohledu („surveillance“, „wait and watch“)	210
12.2.4	Adjuvantní chemoterapie	211
12.3	Germinální nádory neseminomového typu – klinické stadium I	212
12.3.1	Zhodnocení míry rizika	212
12.3.2	Radioterapie	214
12.3.3	Retroperitoneální lymfadenektomie	214
12.3.4	Taktika zvýšeného dohledu („surveillance“, „wait and watch“)	215
12.3.5	Adjuvantní chemoterapie	215
12.3.6	Perzistující zvýšené hodnoty nádorových markerů (stadium IS)	216
	Literatura	217
13	Léčebné postupy u pokročilých testikulárních germinálních nádorů (<i>Jitka Abrahámová, Ladislav Dušek, Jan Mužík</i>)	221
13.1	Úvod a historické souvislosti	221
13.2	Léčba seminomů klinického stadia IIA/B	222
13.3	Léčba seminomů klinického stadia IIC	222
13.4	Léčba seminomů klinického stadia III	225
13.5	Léčba germinálních nádorů neseminomového typu klinického stadia IIA/B	226
13.6	Léčba germinálních nádorů neseminomového typu klinického stadia IIC a III	230
13.7	Další léčebné postupy	237
13.7.1	Restaging	237
13.7.2	Konsolidační chemoterapie po chirurgickém výkonu	238
13.7.3	Indikace záchranné léčby u relapsů a refrakterních nádorů	239
	Literatura	241
14	Péče o nemocné po skončené léčbě Možné chyby a omyly v diagnosticko-léčebném a dlouhodobém dispenzárním programu (<i>Jitka Abrahámová</i>)	243
14.1	Principy dlouhodobého sledování po skončené léčbě	243
14.2	Dlouhodobé sledování NSGCT – klinické stadium I	244

14.2.1	Sledování po zvýšeném dohledu (surveillance, „wait and watch“)	244
14.2.2	Sledování po retroperitoneální lymfadenektomii	244
14.2.3	Sledování po adjuvantní chemoterapii	245
14.3	Dlouhodobé sledování seminomu – klinické stadium I	245
14.3.1	Sledování po adjuvantní radioterapii	245
14.3.2	Sledování po taktice zvýšeného dohledu	245
14.3.3	Sledování po adjuvantní chemoterapii	246
14.4	Sledování nemocných klinického stadia II a III	246
14.4.1	Sledování seminomů a NSGCT – klinické stadium IIA, B	246
14.4.2	Sledování NSGCT – klinické stadium IIC a III	246
14.4.3	Sledování seminomů – klinické stadium IIC a III	247
14.5	Chyby a omyly v diagnosticko-léčebném a dlouhodobém dispenzarizačním procesu	248
14.5.1	Prodlení způsobené pacientem	248
14.5.2	Chyby a omyly způsobené lékařem	251
	Literatura	255

15 Maligní extragonadální germinální nádory (Jitka Abrahámová) 257

15.1	Výskyt extragonadálních germinálních nádorů	257
15.2	Charakteristika extragonadálních germinálních nádorů	257
15.3	Asociace s jinými chorobami	259
15.4	Vyšetření	260
15.5	Příznaky maligních extragonadálních germinálních nádorů	260
15.6	Léčba maligních extragonadálních germinálních nádorů	260
15.6.1	Léčba extragonadálních germinálních nádorů neseminomového typu	261
15.6.2	Léčba extragonadálních seminomů	261
15.6.3	Léčba pineálních maligních germinálních nádorů	262
15.6.4	Jiné lokalizace maligních extragonadálních germinálních nádorů	262
15.6.5	Vlastní výsledky	262
	Literatura	263

16 Negerminální nádory varlete (Jitka Abrahámová) 265

16.1	Nádory z Leydigových buněk	265
16.2	Nádory ze Sertolihových buněk	266
16.3	Nádory z buněk granulózy	267
16.4	Smišené nádory germinální a z gonadálního stromatu (gonadoblastom)	267
16.5	Adenokarcinom rete testis	267
16.6	Maligní lymfomy varlete	267
	Literatura	268

17 Podpůrná terapie v komplexním léčebném programu germinálních nádorů (Jana Nepomucká, Jitka Abrahámová) 269

17.1	Porucha krvetvorby	270
17.1.1	Použití hematopoetických růstových faktorů	270
17.1.2	Hematopoetické růstové faktory	272
17.1.3	Léčba rekombinantními humánními růstovými faktory a proteiny registrovanými v ČR	277
17.2	Nauzea a zvracení	279
17.2.1	Léčba nevolnosti a zvracení	282
17.3	Bakteriální, virové a mykotické komplikace	284
17.3.1	Léčba infekcí	284
17.4	Bolest	288
17.4.1	Léčba bolesti	289

17.5 Záněty sliznic (mukozitidy)	290
17.6 Alopecie	290
17.7 Rehabilitace	291
Literatura	292

18 Pozdní následky protinádorové léčby (Jitka Abrahámová) 293

18.1 Sekundární malignity	293
18.2 Poruchy fertility	295
18.2.1 Fertilita po léčbě	295
18.2.2 Úprava fertility v závislosti na čase, věku a dávce chemoterapie	296
18.3 Plicní toxicita	296
18.4 Nefrotoxicita	296
18.5 Vaskulární toxicita	297
18.6 Neurotoxicita	297
18.7 Změna neurokognitivních funkcí	298
18.8 Jiné poléčebné změny	298
18.9 Pozdní vedlejší poléčebné účinky – argument proti léčbě?	298
Literatura	298

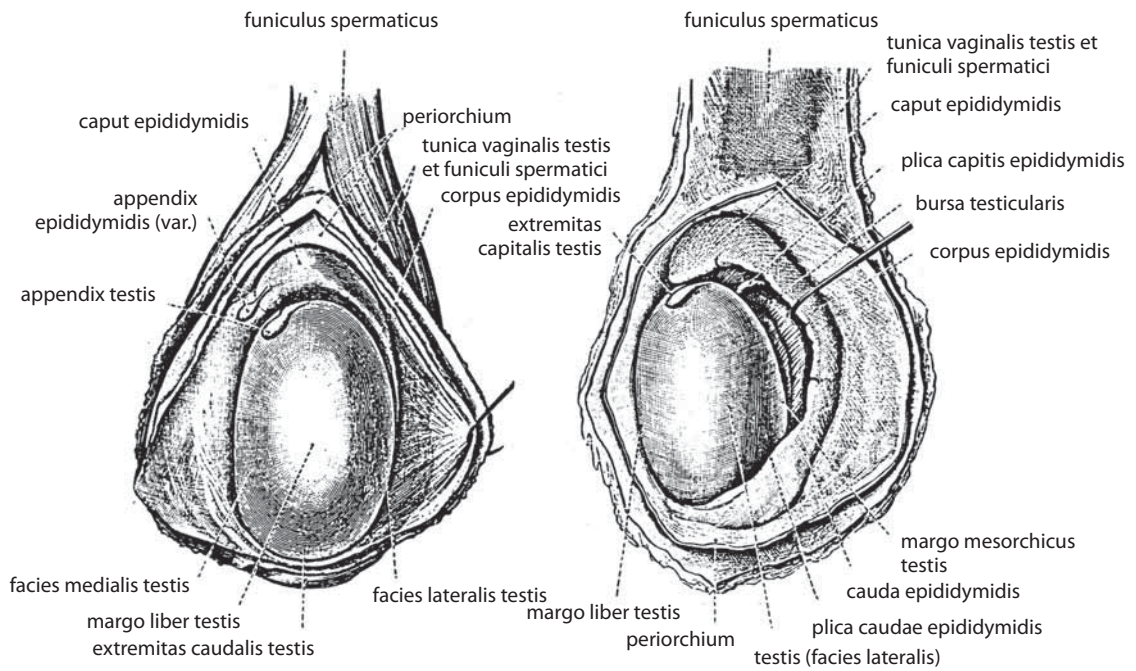
Rejstřík 301

Přehled použitých zkratek

ActD	aktinomycin D
AFP	alfa-fetoprotein
BFU-E	kolonie buněk červené řady (burst forming unit)
CEA	karcinoembryonální antigen
CFA	cyklofosfamid
CFU-E	kolonie buněk červené řady (colony forming unit)
CIS	carcinoma in situ
cis-DDP	cisplatina
CR	kompletní odpověď (complete response)
CRP	C-reaktivní protein
CT	výpočetní tomografie
CV	koeficient variability
DES	diethylstilbestrol
EFS	přežití bez známek nemoci
EGCCCG	European Germ Cell Cancer Consensus Group
EGGCT	extragonadální germinální nádory
ELISA	enzyme-linked immuno-sorbent assay
EMA	epitelový membránový antigen
EPO	erythropoetin
ER	estrogenní receptory
ESP	erytropoezu stimulující proteiny
FFS	přežití bez známek selhání
FN	febrilní neutropenie
FSH	folikulostimulační hormon
G-CSF	faktor stimulující kolonie granulocytů
GCT	germinální nádory (germ-cell tumors)
GFAP	gliální fibrilární acidický protein
HAMA	human anti-mouse antibody
Hb	hemoglobin
HBsAg	antigen viru hepatitidy B (hepatitis B surface antigen)
HBV	virus hepatitidy B
HCB	hexachlorbenzen
HCG	lidský choriový gonadotropin
HDCT	vysokodávkovaná chemoterapie
CHOPN	chronická obstrukční plicní nemoc
IGCNU	intratubulární neoplazie z germinálních buněk neklasifikovaná (intratubular germ cell neoplasia of the unclassified type)

ICHS	ischemická choroba srdeční
IL	interleukin
INSL	insulin-like factor
IRMA	immuno-radio-metric assay
ITGCN	intratubulární germinální neoplazie
IU	mezinárodní jednotka (International Unit)
IVU	intravenózní urografie
LASA	na lipidy vázaná sialová kyselina
LDH	laktátdehydrogenáza
LH	luteinizační hormon
LRPLA	laparoskopická retroperitoneální lymfadenektomie
LTD	letální nádorová dávka (letal tumors dose)
MRI	magnetická rezonance
MTX	metotrexát
NLB	nádory z Leydigových buněk
NOR	Národní onkologický registr
NSA	nesteroidní antiflogistika
NSE	neuron specifická enoláza
NSGCT	germinální nádory ne seminomového typu (non-seminomatous germ-cell tumors)
OS	celková doba přežití (overall survival)
OTA	ochratoxin A
PAP	prostatická kyselá fosfatáza
PCBs	polychlorované bifenylly
PCR	polymerázová řetězová reakce
PEG	polyetylen glykol
PET	pozitronová emisní tomografie
PK	pyruvátkináza
PLAP	placentární alkalická fosfatáza
PNET	primitivní ektodermový nádor
POPs	perzistentní organické polutanty
PR	částečná odpověď (partial response)
PSA	prostatický specifický antigen
RAF	reaktanty akutní fáze
RBM	RNA-binding motif protein
RDI	relativní intenzita dávky
rHuEPO	rekombinantní humánní erythropoetin
rHuG-CSF	rekombinantní humánní faktor stimulující prekurzorové a zralé granulocytární buňky
rHuGM-CSF	rekombinantní humánní faktor stimulující progenitorové buňky granulocytární a monocytové řady
rHuTPO	rekombinantní humánní faktor stimulující progenitorové a prekurzorové buňky trombocytární řady
RIA	radio-immuno assay
ROC	receiver operating characteristic
RPLA	retroperitoneální lymfadenektomie
RR	relativní riziko
SCC	karcinom ze skvamózních buněk
SCF	faktor stimulující kmenovou buňku
SD	žádná odpověď (stabilization disease), stabilizace
SIR	standardized incidence ratios
TATI	s nádory asociovaný inhibitor trypsinu (tumor-associated trypsin inhibitor)
TDS	testikulární dysgenetický syndrom
TG	tyreoglobulin

TGCT	testikulární germinální nádory (testicular germ-cell tumors)
TGF	transformační růstový faktor
TIN	testikulární intraepiteliální neoplazie (testicular intraepithelial neoplasia)
Tk	tymidinkináza
TM	nádorový marker
TNF	nádorový nekrotizující faktor
TP	terapeutický poměr
TSH	tyreotropní hormon
UGP	urinary gonadotrophin peptide
USG	ultrasonografie
VBL	vinblastin
VCR	vinkristin
VP-16	etoposid



Anatomie varlete a jeho obalů

Předmluva

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 tří desetiletí se z nádoru obávaného a ve většině případů smrtícího stalo onemocnění vyléčitelné. Germinální testikulární nádory se staly modelem kurabilního nádoru dospělého věku. Přesto jsou však dosud muži, kteří v důsledku pozdní diagnózy tomuto onemocnění podlehnou.

Při tvorbě předkládané publikace se sešli autoři, kteří se zabývají (každý z hlediska svého oboru) nádory varlat více než 35 let, a vytvořili tak multidisciplinární tým. Uvedený tým si vytkl za cíl podat přehled o nejnovějších poznatcích v diagnostice i léčbě testikulárních germinálních nádorů. Autoři se přidrží evropských léčebných doporučení a poukazují na současné nejčastější chyby a omyly v diagnóze a léčbě.

Publikace intenzivně pracuje s populačními daty Národního onkologického registru ČR a přináší vůbec první ucelený audit klinické části těchto hlášení. Ačkoli jsou nádory varlat relativně malou diagnostickou skupinou, jsou stále dostatečně četné pro hodnocení výsledků péče. Zvláštní pozornost je věnována kvalitě dostupných dat a metodice těchto eticky závažných analýz. Čtenář v naší publikaci najde vyčíslené standardy přežití českých pacientů s nádory varlat, které jsou využitelné pro referenční porovnávání vlastních výsledků v klinické praxi.

Populační data jsou doplněna podrobnou analýzou vlastního klinického materiálu a analýzou průzkumu současné populace českých mužů. Průzkum proběhl v rámci řešení výzkumného projektu IGA MZ ČR NR/8442-3 a přinesl cenná data od 1081 pacientů a 328 zdravých mužů. Avšak i přes dobrou dostupnost objemných dat musíme v zásadě potvrdit závěry současné mezinárodní literatury, která konstatuje, že skutečnou příčinu vzniku nádorů varlat a vliv řady rizikových faktorů dosud neznáme. Také proto jsme do knihy zařadili kritickou analýzu dostupných údajů o potenciálním vlivu faktorů životního prostředí a pracovní expozice. Rozbor environmentálních dat nám umožnil projekt INCHEMBIOL (MŠMT ČR, projekt č. 0021622412) ústavu RECETOX Masarykovy univerzity v Brně.

Předmluvu končíme zřejmě typickým povzdechem mnoha autorů, neboť ne všechny údaje mohly být do knihy zařazeny a náležitě zviditelněny. A ne všechny údaje lze v tištěné podobě popsat. Čtenáře tedy odkazujeme na tematický portál <http://uranos.registry.cz>, který je zaměřen na nádory varlat, jejich epidemiologii a standardy léčby. Projekt URANOS, podporovaný výzkumným grantem společností Astra-Zeneca, a zmíněný portál přináší řadu informací, které již nemohly být zařazeny do této publikace. Především jde o elektronickou verzi parametrické dokumentace pacienta s nádory varlat a její databázové zpracování.

Autoři si plně uvědomují, že v problematice tak složitě a dynamicky se rozvíjející nelze zcela vyčerpat veškeré aspekty probíraného tématu a být v absolutní shodě s jinými odborníky. Předkládají přehled znalostí a vědomostí, který je samozřejmě poplatný době vzniku. V případě možnosti různých náhledů a výkladů se přidrží vlastní zkušenosti.

Autorský kolektiv děkuje recenzentovi doc. MUDr. Ivanu Kawaciukovi, CSc., za připomínky, které knihu nesporně obohatily. Dík patří i dalším spolupracovníkům a přátelům, kteří přispěli cennými radami. Paní Jaroslavě Drábové děkujeme za technickou pomoc.

Autoři by si přáli, aby se kniha stala platnou pomůckou lékařů prvního kontaktu, terénních urologů a všech dalších lékařů, na nichž včasná diagnóza a léčba testikulárních nádorů závisí. Doufají, že by tak kniha mohla přispět k časnějšímu rozpoznání choroby, a tím k dalšímu zlepšení přežití a zamezení zbytečných úmrtí.

Praha, říjen 2008

Za autorský kolektiv
Prof. MUDr. Jitka Abrahámová, DrSc.
Prof. MUDr. Ctibor Povýšil, DrSc.
Doc. RNDr. Ladislav Dušek, Ph.D.

Poznámka:

Autoři i nakladatel se snažili, aby informace o léčivech odpovídaly stavu znalostí a vědomostí v době konečného zpracování monografie. Jmenovaní za ně nenesou zodpovědnost a doporučují řídit se veškerými informacemi, zejména o doporučeném dávkování, kontraindikacích a možných vedlejších účincích léčiv uvedených výrobcí v příbalových letáčích jednotlivých přípravků.

1 Epidemiologie zhoubných nádorů varlat v České republice

Ladislav Dušek, Jitka Abrahámová, Jana Koptíková, Jan Mužik, Ctibor Povýšil, Eva Gelnarová, Tomáš Pavlík, Rostislav Vyzula

1.1 Úvod

Význam epidemiologie zhoubných nádorů v současnosti narůstá v důsledku setrvale rostoucí incidence a prevalence těchto onemocnění. Nejde přitom jen o prostou kvantifikaci počtu nemocných, novodobým úkolem epidemiologie je také objasňování příčin vysoké populační zátěže. To platí rovněž pro zhoubné nádory varlat, které vykazují velmi výraznou věkovou, geografickou i rasovou distribuci, přičemž stále není plně objasněna jejich etiologie ani význam rizikových faktorů.

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

Analýza epidemiologických trendů musí u této skupiny onemocnění počítat s následujícími významnými charakteristikami:

- 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 nálezů na 100 tisíc obyvatel a celoživotní riziko onemocnění (do 75 let věku) je přibližně 0,5 %, což znamená postižení 1 z asi 200 mužů (Bray et al., 2006).

- Hodnoty musí být vzhledem k výrazné věkové distribuci incidence i mortality vždy věkově standardizovány. Ve věkové skupině 15–35 let jde o nejčastější nádory mužské části populace (až 40 %).
- Epidemiologické analýzy musí respektovat histologický typ nádorů varlat, minimálně členění na většinovou skupinu germinálních nádorů a menšinovou skupinu negerminálních nádorů. Germinální nádory se dále člení na seminomy a nádory neseminomového typu (NSGCT – non seminomatous germ-cell tumors). Situaci komplikuje relativně četný výskyt smíšených morfologických typů nádorů varlat.
- Při analýze dlouhodobých trendů nemůžeme zcela konzistentně pracovat s klinickými stadii, neboť jejich kódování bylo zavedeno až ve IV. vydání TNM klasifikace zhoubných novotvarů z roku 1992.
- Analýza populačních trendů je silně ovlivňována dobrými výsledky léčby. Mortalita klesla v důsledku modifikace chirurgických postupů, zlepšené diagnostiky a zavedení účinné kombinované chemoterapie z více než 50 % před rokem 1971 na méně než 5 % po roce 1997 (Harnden et al., 2002; Laguna et al., 2003).

Tato kapitola analyzuje epidemiologii nádorů varlat v České republice na základě dat Národního onkologického registru ČR (NOR), který nabízí za období 1977–2004 celkem 8111 záznamů z této diagnostické skupiny. Jako další významný zdroj populačních dat jsme využili databáze Českého statistického úřadu (demografická data, registr zemřelých). Získané výstupy srovnáváme s mezinárodními daty (Parkin et al., 2002, 2005; Ferlay et al., 2004).

1.2 Incidence zhoubných nádorů varlat v ČR ve srovnání s mezinárodními údaji

Incidence nádorů varlat obecně stoupá od východu k západu a od jihu k severu, přičemž můžeme současně pozorovat nejen geografickou, ale také rasovou a věkovou distribuci. Česká data potvrzují opakovaně publikovaný fakt, že incidence u bílé rasy a především evropské populace je významně vyšší (3–6/100 tisíc mužů) než u ostatních rasových skupin. Pro srovnání uveďme například incidenci u Japonců 2–3/100 tisíc nebo u Číňanů, Filipínců a Korejců < 1/100 tisíc (Parkin et al., 2002, 2005). Nejmenší incidence je u rasy černé (< 0,6–0,8/100 tisíc mužů), přičemž černí Američané mají incidenci vyšší než černí obyvatelé Afriky (Parkin et al., 2002, 2005). I u černochů v USA incidence postupně stoupá v čase, ale podstatně méně než u bělochů (McGlynn et al., 2005). Incidence u australské bílé populace je srovnatelná s evropským průměrem (Giles a Thursfield, 2000; Parkin et al., 2002). Nejvyšší incidence (> 9–11 pacientů/100 tisíc mužů) je dlouhodobě hlášena z Dánska, Švédska a Norska, ale také ze Švýcarska, Německa a Rakouska. Tato čísla poměrně ostře kontrastují s průměrem ostatních evropských populací včetně Finska (přibližně 3–4 pacienti/100 tisíc).

Časový vývoj incidence zhoubných nádorů varlat v České republice shrnuje obrázek 1.1. Data NOR jsou z důvodu probíhajících kontrol dostupná se zpožděním dvou až tří let a poslední validované údaje jsou dostupné za rok 2004. Incidence v české populaci významně roste a počet ročně nově diagnostikovaných pacientů se za posledních 25 let více než zdvojnásobil. Hrubá incidence překročila po roce 2002 hodnotu 8 nemocných na 100 tisíc mužů a vykazuje další nárůst. Dlouhodobě konzistentní rostoucí trend umožnil provést věrohodné predikce pro období 2005–2007 (obr. 1.2). Růst incidence tak pravděpodobně přinese v roce 2007 více než 440 nově diagnostikovaných pacientů, což představuje téměř 9 pacientů na 100 tisíc mužů.

Současná incidence nádorů varlat řadí českou populaci k evropským státům s mírně nadprůměrnou hladinou rizika (Bray et al., 2006b). Pro lepší srovnání s literaturou musíme uvést čísla platná v 80.–90. letech minulého století, kdy Česká republika vykazovala 5,2 nemocných na 100 tisíc mužů (Levi et al., 1998), Maďarsko 6,1/100 tisíc (Levi et al., 1993) a Slovensko 6,9–8,5 v trendu z let 1993–1997 (Cuninková a kol.,

2001). Rostoucí incidenci nádorů varlat ve slovenské populaci dokládají i další práce (Pleško a kol., 2004; Ondrušová a Ondruš, 2008). Detailnější srovnání mezinárodních dat přináší obrázky 1.3 a 1.4 (Ferlay et al., 2004; Parkin et al., 2005). Je zřejmé, že incidence testikulárních nádorů v České republice je z evropského hlediska nadprůměrná, a bude-li rostoucí trend pokračovat, mohla by česká populace dosáhnout i nejvíce zatížených států.

Zde je ale nutné zdůraznit, že růst incidence nádorů varlat v ČR obecně odpovídá mezinárodním trendům. Většina prací se shoduje v popisu rostoucí incidence, a to především v bílé populaci. Tento trend byl zaznamenán i retrospektivně, kdy od třicátých do sedmdesátých let minulého století vzrostla incidence nádorů varlat téměř dvojnásobně, jak ukazují například údaje z USA, skandinávských zemí nebo Dánska (Bergstrom et al., 1996; McGlynn et al., 2003). McKiernan et al. (1999) popsali za období 1973–1995 nárůst incidence testikulárních nádorů u bílé populace USA z 3,6 na 5,4/100 tisíc mužů, tedy relativní nárůst o 51 %. Důkazy o rostoucí incidenci existují i pro další etnické a rasové skupiny (Purdue et al., 2005). Průměrný roční nárůst incidence u většiny bílých populací světa je 2–5 % (Bray et al., 2006). Této hodnotě odpovídají i česká populační data, vykazující v letech 1995–2004 nárůst incidence testikulárních nádorů o 23 % (tab. 1.1).

1.3 Incidence hlavních histologických typů nádorů varlat v ČR

Morfologické typy testikulárních nádorů zahrnují kódy 9060–9102 dle platné mezinárodní klasifikace (Percy et al., 1990). Pro účely epidemiologického hodnocení je ovšem nutné jednotlivé kódy slučovat, přičemž mezinárodně přijaté členění je následující (Pike et al., 1987; Parkin et al., 1998):

- **germinální nádory varlat (GCT)** – seminomy
- **germinální nádory varlat neseminomového typu (NSGCT)**
- **negerminální nádory varlat** – nádor ze Sertoliho buněk a nádor z Leydigových buněk
- **smíšené nádory** různých morfologických typů

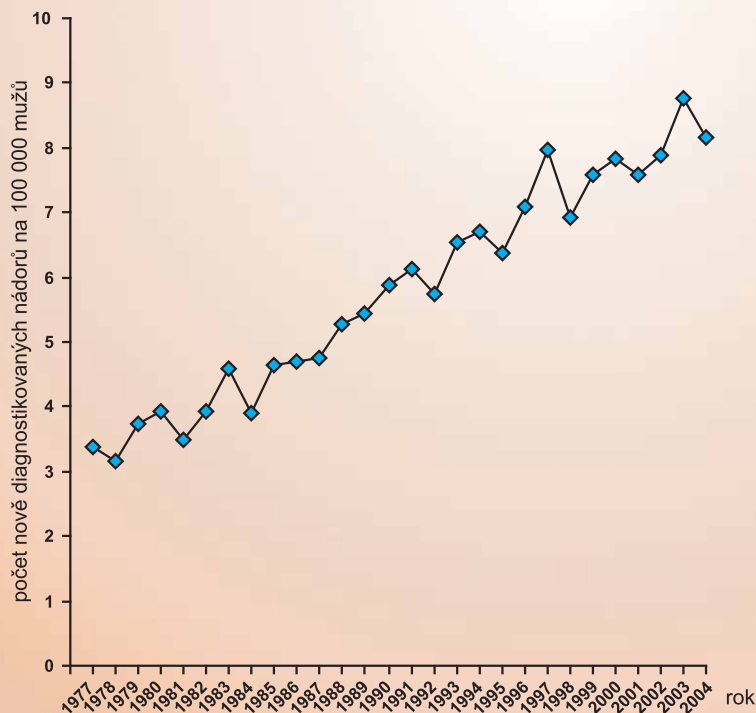
Výše uvedené členění ale není stoprocentní, jednotlivé typy se mohou různě kombinovat, a to i mezi seminomy a NSGCT. Spíše tedy pracujeme s účelově agregovanými histologickými typy, které u seminomů

Počty nově diagnostikovaných testikulárních nádorů

	Počet případů	Počet případů na 100 000 mužů	ASR(E)	ASR(W)
1977	167	3,37	3,19	3,08
1978	158	3,17	3,04	2,91
1979	187	3,74	3,54	3,39
1980	197	3,93	3,72	3,54
1981	175	3,50	3,33	3,25
1982	197	3,94	3,85	3,67
1983	230	4,59	4,43	4,26
1984	196	3,91	3,78	3,64
1985	233	4,64	4,40	4,23
1986	236	4,70	4,46	4,27
1987	239	4,75	4,62	4,56
1988	265	5,27	5,06	4,90
1989	274	5,44	5,23	5,10
1990	296	5,88	5,67	5,38
1991	307	6,13	5,96	5,66
1992	288	5,74	5,50	5,13
1993	329	6,55	6,26	5,92
1994	337	6,71	6,50	6,16
1995	320	6,38	6,03	5,71
1996	355	7,08	6,80	6,28
1997	399	7,97	7,53	7,01
1998	346	6,91	6,50	6,10
1999	379	7,58	7,04	6,68
2000	391	7,82	7,27	6,73
2001	376	7,57	6,99	6,55
2002	392	7,89	7,28	6,78
2003	436	8,76	8,05	7,43
2004	406	8,15	7,40	6,97

Počty nově diagnostikovaných testikulárních nádorů ve věkových kategoriích

	0–19 let	20–24 let	25–29 let	30–34 let	35–39 let	40–49 let	50 a více let
1977	10	25	44	30	21	16	21
1978	9	26	39	31	22	8	23
1979	11	29	43	40	21	16	27
1980	12	25	48	45	20	19	28
1981	14	27	38	38	21	18	19
1982	8	27	47	33	24	29	29
1983	16	30	44	48	42	27	23
1984	8	28	43	48	32	21	16
1985	10	34	48	53	47	23	18
1986	15	43	31	52	42	29	24
1987	9	32	64	53	38	28	15
1988	11	30	63	58	49	36	18
1989	17	44	56	48	53	41	15
1990	15	34	58	60	57	45	27
1991	24	29	62	55	54	55	28
1992	18	23	54	48	52	65	28
1993	23	32	61	55	62	69	27
1994	15	36	75	63	58	59	31
1995	18	44	58	64	44	64	28
1996	16	41	59	85	49	64	41
1997	26	51	59	71	58	90	44
1998	17	43	68	53	59	69	37
1999	21	39	86	66	58	71	38
2000	8	45	80	88	58	70	42
2001	18	47	69	58	52	87	45
2002	12	46	82	65	63	82	42
2003	12	55	75	79	56	103	56
2004	14	36	95	64	64	85	48



Věk	Svět	Evropa
0–4	12 000	8 000
5–9	10 000	7 000
10–14	9 000	7 000
15–19	9 000	7 000
20–24	8 000	7 000
25–29	8 000	7 000
30–34	6 000	7 000
35–39	6 000	7 000
40–44	6 000	7 000
45–49	6 000	7 000
50–54	5 000	7 000
55–59	4 000	6 000
60–64	4 000	5 000
65–69	3 000	4 000
70–74	2 000	3 000
75–79	1 000	2 000
80–84	500	1 000
85 +	500	1 000
Celkem	100 000	100 000

ASR(E): věkově standardizovaná incidence na evropský standard
 ASR(W): věkově standardizovaná incidence na světový standard
 Zdroj: Národní onkologický registr, ÚZIS ČR

Obr. 1.1 Vývoj incidence zhoubných nádorů varlat (C62) v České republice