

**Antiandrogén naponta csak egyszer
a prosztatata karcinóma előrehaladott stádiumában**

- Napi egyszeri orális dózírozás
- Nincs agonista vagy egyéb antihormonális hatás
- Kitűnő klinikai eredmények sebészeti vagy kémiai kasztrációval kombinálva egyaránt
- Javítja a beteg compliancét és életminőségét



Hoechst Marion Roussel

Hoechst

Hoechst Marion Roussel
a Hoechst gyógyszervállalata

KLINIKAI TANULMÁNYOK

Magyar Urológia XI. évfolyam, 1. szám (1999)

Országos Onkológiai Intézet, Budapest
(igazgató: Kásler Miklós dr.)¹
Sugárterápiás Osztály
(osztályvezető főorvos: Németh György dr.)²
„C” Belgyógyászati Osztály
(osztályvezető főorvos: Bodrogi István dr.)³
Cytogenetikai Osztály
(osztályvezető főorvos: Gundy Sarolta dr.)⁴
DOTE PET Centrum, Debrecen
(igazgató: Trón Lajos dr.)⁵

A seminoma korszerű diagnosztikája és terápiája

Ésik Olga dr.¹, Baki Márta dr.², Gundy Sarolta dr.⁴, Trón Lajos dr.⁵,
Bodrogi István dr.³

ÖSSZEFOGLALÁS: Szerzők áttekintik a rosszindulatú heredaganatok mintegy 40%-át kitevő seminoma típusú tumorok kivizsgálásának és kezelésének jelenleg érvényes elveit. A seminoma 3 szövettani formában: klasszikus (leggyakrabban), anaplasticus, valamint spermatocytás (igen ritkán) jelenik meg. A legfontosabb heretumor-diagnosztikai eljárás az UH-vizsgálat, ennek daganatra utaló lelete alapján magas kasztráció a kötelezően végzendő műtét. A kórlefolyás prognosztizálásához a leglényegesebb tényező az eltávolított herében, valamint a nyirokcsomó- és távoli áttétekben azonosítható daganattömeg, ezért a kasztrációt követően a tumor kiterjedésének mind pontosabb meghatározása szükséges. A nyirokcsomó-staging hasi CT (MRI)-vizsgálattal történik, mely – a mellkasfelvétellel együtt – a távoli áttétek felkutatásának egyik eszköze. A hasi nyirokregió(k) pozitivitása esetén a mediastinalis/mellkasi CT (MRI) elvégzése is kötelező. Az életképes daganattömeg kiterjedésének pontos megállapítására újabban a PET-módszert alkalmazzák. A műtét utáni sugárkezelés indikálása, a besugárzandó nyirokregió(k) kiterjedése és a terápiás dózis a staging-vizsgálatokkal meghatározott stádiumtól függ. A betegek hosszú távú követésére a képalkotó diagnosztika (hasi mellkasi UH/CT/MRI, ellenoldali here-UH, mellkasfelvétel) a legfontosabb módszer, melyet minden esetben fizikális és laboratóriumi (LDH, NSE, β -HCG, AFP, vizelet, vesefunkció) vizsgálatokkal kell kiegészíteni. A seminoma disszeminációja esetén a kombinált kemoterápia (VPB, BEP, VIP) általában kuratív célkitűzéssel ajánlott. A megfelelően kivitelezett kezeléssel és követéssel a daganatspecifikus túlélés átlagos valószínűsége 95%, melyet a sugárkezelés miatt kialakult extratesticularis második tumoroknak a mintegy 5%-os incidenciája, valamint az ellenoldali herében jelentkező, független seminoma 2–5%-os kockázata terhel. A seminoma jövőbeni ellátásában prediktálható a molekuláris patológia mind szélesebb körű felhasználása a prognosztikában, a „watch and wait” elvének a jelenleginél kiterjedtebb alkalmazása és az adjuvans kemoterápiának az adjuvans sugárkezeléssel szembeni előtérbe kerülése.

MODERN DIAGNOSTICS AND THERAPY OF SEMINOMA

SUMMARY: Current principles of diagnostics and therapy of seminoma (40% of all testicular cancers) are reviewed. The 3 pathological types of seminoma are the classical (most frequent), anaplastic, and spermatocytic (rare) variants. Suspected malignancy based on positive results of testicular US investigation calls for obligatory radical orchiectomy through an inguinal incision. The most noteworthy prognostic factor in the clinical

course is the tumor burden (in the resected testis and both nodal and distant regions), and exact determination of the anatomical extent of the disease is therefore of paramount importance. The nodal staging is performed by using CT (MRI), which (in conjunction with the chest X-ray) is one of the methods to search for distant metastases. A positive abdominal lymph node finding makes chest/mediastinal CT (MRI) mandatory. Currently, delineation of the extent of the viable tumorous tissue is promoted by PET. The indication, the extent of the irradiated lymph node region(s) and the dosage of postoperative lymphatic irradiation depend on the stage of the disease. During follow-up, the imaging methods as the most important diagnostic tools must be supplemented by physical examination and laboratory investigations (LDH, NSE, β -HCG, AFP, urine analysis and renal function tests). Tumorous dissemination is treated by combined-modality chemotherapy (VPB, BEP and VIP) typically with a curative intention. Establishment of the 95% mean probability of the long-term cause-specific survival of the adequately treated and followed-up patients is hampered by an incidence of about 5% of radiation-induced, extratesticular secondary tumours and a 2–5% risk of the appearance of the independent contralateral seminoma. An increased use of prognostic molecular pathological markers, a wider application of "watch and wait" policy and a more frequent use of adjuvant chemotherapy to the detriment of adjuvant radiotherapy are the predictable trends in the future of diagnosis and therapy of seminoma.

KEY WORDS: seminoma, diagnosis, prognosis, surgery, radiotherapy, chemotherapy, follow-up

Bevezetés

A heredaganatok az összes rosszindulatú daganat 1-2%-át teszik ki. A heredaganatok 97%-a csírasejt eredetű, melyeknek a terápia szempontjából leglényegesebb csoportosítása a seminoma és nonseminoma szövettani típus szerinti osztályozás.

A betegség incidenciája világszerte növekszik és az utóbbi 25 évben csaknem megduplázódott. Magyarországon évi 200–300 új beteget diagnosztizálnak (az incidenciát az alacsonyabb értéket közelíti), akiknek 90%-át (az elmúlt évtizedekben kialakult gyakorlatnak megfelelően) az Országos Onkológiai Intézetben kezelik. A heredaganat a fiatal felnőttekben (20–35 év között), a munkaképes kor kezdetén a leggyakoribb solid tumor, így hatékony kezelésének rendkívül nagy a jelentősége. A daganatok egy részét bizonyos biológiai szérumbeltek (β-HCG, AFP, NSE) jelenléte kísérheti, ami segíti a diagnózist, a kórlefolyás és a terápia nyomonkövetését, s ezenkívül prognosztikai jelentősége is van. A heredaganatok általában kiemelten érzékenyek kemoterápiára (seminoma és nonseminoma), illetve radioterápiára (seminoma), így megfelelő módon megválasztott és vezetett komplex daganatellenes kezelés mellett a potenciálisan gyógyítható rosszindulatú tumorok közé tartoznak. A hosszú távú daganatspecifikus túlélés igen kedvező és ebből természetesen következik, hogy a megfelelő életminőség biztosítása közel olyan fontossá vált, mint a daganatkontroll elérése. Így a jó kórjelű tumorok esetében egyre kevésbé engedhető meg a kezeléssel összefüggő mellékhatások előfordulása.

A primer heredaganatok három korosztályban, eltérő szövettani típusokkal halmazódnak: kisgyermekkorban (érett teratoma és szikhólyagtumor), 20–35 év között (nonseminoma), valamint bimodálisan: 25–40 év között, illetve 60 év körül (seminoma). A heredaganatok gyakrabban fordulnak elő cryptorhismus és Klinefelter

syndroma mellett, anyai ösztrogénkezelést követően a fiúutódban és megfigyelték ritka, családi halmozódásukat is. Jelen közleményünkben a seminoma korszerű diagnosztikájának és kezelésének alapelveit foglaljuk össze.

A seminoma szövettani típusai

A seminoma gonadalis vagy extragonadalis (leggyakrabban corpus pineale, elülső mediastinum, retroperitoneum, praesacralis regio) kiindulású lehet. Fejlődésére jellemző, hogy az esetek túlnyomó hányadában az invazív daganat kialakulását in situ carcinoma előzi meg. A kórlefolyás során 2–5%-os valószínűséggel lehet ellenoldali daganatra is számítani. Az in situ carcinoma invazív rákká történő progresszióját átlagosan 5 évre becsülik. Az in situ komponens nem mutatható ki bizonyos szövettani típusokban (spermatocytás seminoma), meghatározott lokalizációkban (mediastinalis seminoma) és fiatal életkorban (pubertas előtt).

A seminoma a heredaganatok 40–50%-át teszi ki. Három alcsoportja van, melyek közül a leggyakoribb (80–90%) a *klasszikus vagy tiszta seminoma*. A tumor közepesen nagy, kerek, egyforma daganatsejtekből épül fel, melyek fészkeket, kötegeket és (ritkán) szabálytalan mirigystruktúrákat is képeznek. A kerek, nagy magban feltűnő a centrális nucleolus. A cytoplasma víztiszta vagy a glikogén- és lipid-akkumuláció következtében finoman szemcsézett. A daganatsejteket keratin nem mutatható ki, és ez a klasszikus seminomát immunhisztokémiailag elkülöníti az embryonalis carcinomától. A gyér kötőszövetes stromában feltűnő a gömbsejtes beszűrtség. Az idősebb korban előforduló *spermatocytás seminoma* (~2%) áttétképzési potenciálja minimális (6). A daganatsejtek változatos nagyságúak: a kis, lymphocytaszerű daganatsejtek mellett nagy óriássejtek is kialakulhatnak. A cytoplasma glikogént nem tartalmaz, a stroma lymphocytákkal beszűrődés hiányzik. Az *anaplasticus seminoma* (5–10%) szöveti szerkezete hasonló a klasszikus seminomához azzal a különbséggel, hogy az anaplasticus alcsoportban a sejtek kromatintartalma és nagysága változó, kifejezett a nuclearis pleomorphismus, gyakori a nekrosis és feltűnően sok az osztódó daganatsejt. Jelenleg még nem tisztázott, hogy ezen szövettani szubtypusnak van-e kedvezőtlen prognosztikai jelentősége. A seminoma jellegzetes, kerek daganatsejtjei között az esetek 15–20%-ában β-HCG-pozitív, eosinophil cytoplasmájú, nyúlványos, sokmagvú, syntitiotrophoblasticus óriássejtek jelenhetnek meg (egyesével vagy csoportosan). Ennek megfelelően a syntitiotrophoblasticus óriássejteknek a daganatban való előfordulása önmagában még nem jelenti a nonseminoma kórisméjét.

Tumorterjedés

A seminoma közvetlen terjedése során beszűri a rete testist, a tunica albugineát és a tunica vaginalist, valamint infiltrálhatja a mellékherét. Per continuitatem eléri a funiculus spermaticust és előrehaladott esetekben azt jól tapinthatóvá teszi a canalis inguinalisban. Beszűrheti a scrotum falát, diszlokálhatja a penist és az ellenoldali herét. Elhanyagolt esetben bűzös, kifeléelyesedő scrotalis conglomeratumot képez.

A seminoma elsősorban nyirokutakon keresztül képez áttéteket. Az ondozsinórt mindkét oldalon 4–8 nyirokér kíséri, melyek a thoracalis 10. és a lumbalis 4. csigolya

között (leggyakrabban a lumbalis 1–3. között) ömlenek a regionalis nyirokcsomókba. Ez a jelenség a here fejlődése során bekövetkező descensusból ered, s így az őrszem (sentinel) nyirokcsomó általában a vena spermatica vesehilus környéki beszajdzásánál található (jobb oldalon az interaortocavalis, bal oldalon a praeaortalis nyirokcsomó-csoportban). Mivel ebben a magasságban jellegzetes jobb-bal irányú „crossover” figyelhető meg a nyirokkeringésben, ezért a jobb oldali heretumorok a bal vesehilusban is előidézhetnek nyirokcsomóáttéteket. Ugyanakkor a bal-jobb irányú keresztezett nyirokkeringés ezen a szinten ritka (csak a bal oldali vesehilusi nyirokcsomók tumoros érintettsége után fordul elő), ezért a bal oldali heredaganatok korai regionalis nyirokcsomóáttétei hosszú ideig azonos oldaliak maradnak.

A juxtaregionalis régiók érintettsége a paraaortalis terület érintettsége után következik be. A parailiacalis (jellemzően azonos oldali, illetve az alsó paraaortalis nyi-

1. táblázat. A seminoma patológiai (pT) és klinikai (NM) klasszifikációja (1996)

<i>pT</i> – primer tumor	
<i>pT_x</i>	Nem ítéhető meg a műtét hiánya miatt
<i>pT₀</i>	Nincs patológiai vizsgálatokkal kimutatható tumor
<i>pT_{is}</i>	Intratubularis tumor (carcinoma in situ)
<i>pT₁</i>	A daganat a herére és a mellékherére lokalizálódik, a tunica albugineán túli terület nem infiltrált, nincs sem vénás, sem nyirokérbetörés
<i>pT₂</i>	A daganat a herére és a mellékherére lokalizálódik, a tunica vaginalis beszűrt, vénás és/vagy nyirokérbetörés kimutatható
<i>pT₃</i>	A daganat beszűri az ondózsínórt, vénás és/vagy nyirokérbetöréssel vagy anélkül
<i>pT₄</i>	A daganat beszűri a scrotumot, vénás és/vagy nyirokérbetöréssel vagy anélkül

N – regionalis (paraaortalis) nyirokcsomók

<i>N_x</i>	Nem ítéhető meg a megfelelő vizsgálatok hiánya miatt
<i>N₀</i>	Nincs képalkotó vizsgálatokkal kimutatható nyirokcsomóáttét
<i>N₁</i>	2 cm-es vagy annál kisebb átmérőjű nyirokcsomóáttét(ek)
<i>N₂</i>	2–5 cm közötti nyirokcsomóáttét(ek)
<i>N₃</i>	5 cm-nél nagyobb átmérőjű nyirokcsomóáttét(ek)

M – távoli áttétek

<i>M_x</i>	Nem ítéhető meg a megfelelő vizsgálatok hiánya miatt
<i>M₀</i>	Nincs képalkotó/patológiai vizsgálatokkal kimutatható nyirokcsomóáttét
<i>M₁</i>	Nem regionalis (juxtaregionalis) nyirokcsomó- vagy tüdőáttétek
<i>M₂</i>	Nem tüdőben levő visceralis áttétek

Szérumbiológiai marker-szint

LDH	
<i>S₀</i>	Nincs laboratóriumi vizsgálatokkal kimutatható kóros érték
<i>S₁</i>	<1,5× normál érték
<i>S₂</i>	1,5–10× normál érték
<i>S₃</i>	>10× normál érték

Klinikai stádiumok

Stádium IA	<i>pT₁</i>	<i>pN₀/N₀</i>	<i>M₀</i>	<i>S₀</i>
Stádium IB	<i>pT₂-T₃-T₄</i>	<i>pN₀/N₀</i>	<i>M₀</i>	<i>S₀</i>
Stádium IS	bármely T	<i>pN₀/N₀</i>	<i>M₀</i>	<i>S₁₋₃</i>
Stádium IIA	bármely T	<i>pN₁/N₁</i>	<i>M₀</i>	<i>S₀/S₁</i>
Stádium IIB	bármely T	<i>pN₂/N₂</i>	<i>M₀</i>	<i>S₀/S₁</i>
Stádium IIC	bármely T	<i>pN₃/N₃</i>	<i>M₀</i>	<i>S₀/S₁</i>
Stádium IIIA	bármely T	bármely N	<i>M₁</i>	<i>S₀/S₁</i>
Stádium IIIB	bármely T	bármely N	<i>M₀/M₁</i>	<i>S₂</i>
Stádium IIIC	bármely T	bármely N	<i>M₀/M₁</i>	<i>S₃</i>
	bármely T	bármely N	<i>M₂</i>	bármely S

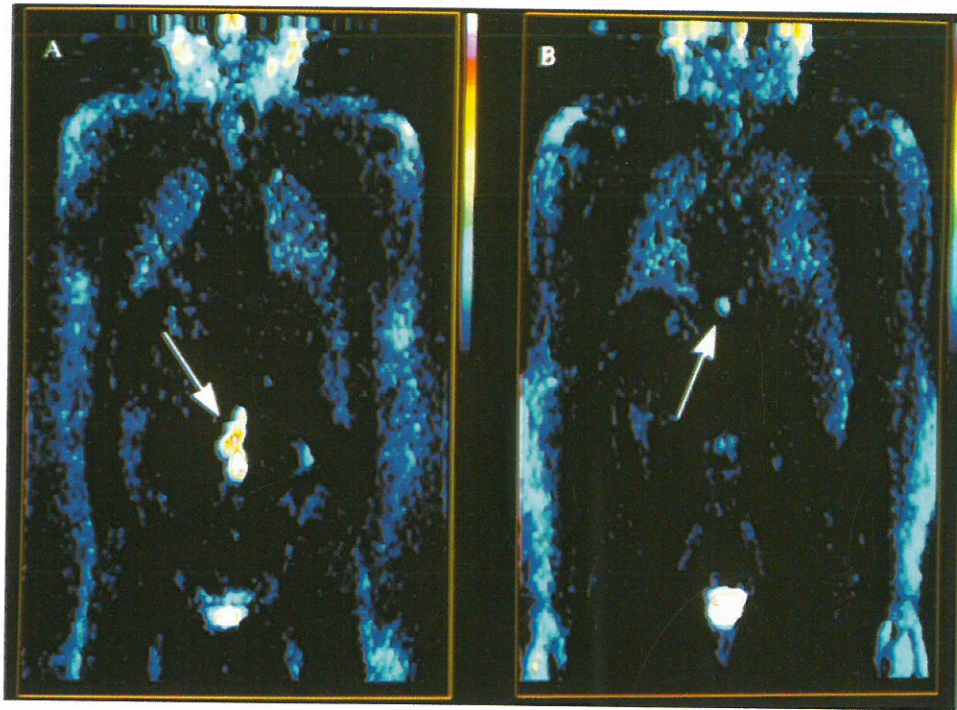
rokkcsomók érintettsége esetén kétoldali) nyirokregio az élettanihoz képest retrograd irányú nyirokkeringés révén válik érintetté; ezzel szemben a hátsó mediastinalis és a bal supraclavicularis regio nyirokcsomóiban a nyirokkeringés élettani iránya vezet áttétképződésre. A bal supraclavium és a has direkt nyirokösszeköttetése következtében a mediastinalis nyirokcsomók érintettsége nem feltétele a bal supraclavicularis nyirokcsomócsoportba történő áttétképződésnek. (Mivel a ductus thoracicus mintegy 10%-ban a jobb supraclaviumba ürül, így a jobb supraclavium is lehet juxtaregionalis áttétképződés helye). A parailiacalis, paravesicalis, inguinalis nyirokcsomók kívül esnek a here közvetlen elvezető nyirokrendszerén, így primer (paraaortalis nyirokcsomóáttét nélküli) érintettségük csak megelőző azonos oldali inguinalis/scrotalis műtét (pl. herniotomia, orchiopexia, vasectomia) után a megváltozott nyirokkeringés következtében, valamint lokálisan előrehaladott azonos oldali tumor (a scrotum bőrének infiltratioja következtében kialakuló inguinalis nyirokcsomóáttét) esetén következik be.

A seminoma ritkán tör be a here vénás hálózatába. A leggyakoribb haematogen áttétképződési helyek a tüdő, a máj, az agy; a csontmetasztázis ritkán, de előfordul. A haematogen áttétek közül különösen rossz prognosztikai jelnek számít az agy- és a csontmetasztázis. A seminoma stádium-meghatározásának napjainkban legáltalánosabban elfogadott formája a patológiai (pT) és a klinikai (képalkotó eljárásokon alapuló) TNM-rendszer (1. táblázat).

Diagnosztika

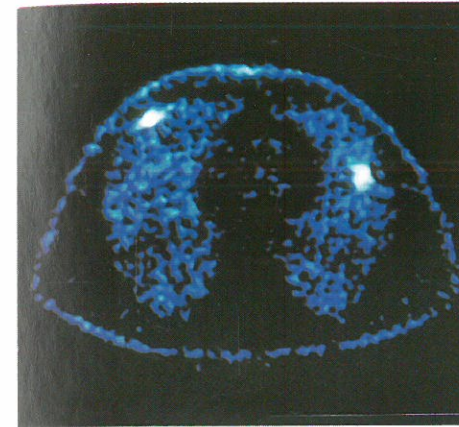
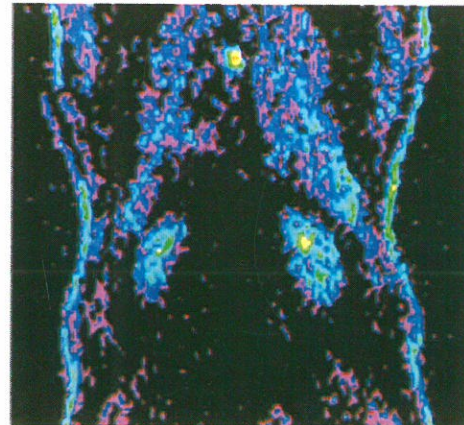
A kivizsgálás során az *anamnézisben* ki kell térni a herenagyobrodásra, a here tapintatának megváltozására és ezek megjelenési idejére. Rögzíteni kell az emlő érzékenységét, megnagyobbodását, hasi fájdalom, supraclavicularis nyirokcsomómegnagyobbodás megjelenését, az esetleg megelőző inguinalis/scrotalis műtét, cryptorhismus tényét. A *fizikális vizsgálat* az általános belgyógyászati vizsgálatokat foglalja magában. A laboratóriumi vizsgálatok során a vizelet és a vesefunkciók rutinvizsgálata mellett a daganattömeget jellemző markerek meghatározása is szükséges. A daganattömeg aspecifikus markere a szérumban LDH-érték. A seminoma típusú daganatok disszeminációja esetén kb. 60%-ban kimutatható az NSE a daganatsejtek cytoplasmájában és értéke megemelkedik a szérumban is. Az AFP- és a β-HCG-meghatározást a nonseminomáktól történő differenciáldiagnosztika érdekében minden seminoma esetében, a követés teljes időtartamában el kell végezni. Ennek az a magyarázata, hogy a seminomák egy részében kis kiterjedésű nonseminomakomponens lehet jelen, mely esetleg nem kerül szövettani feldolgozásra, észlelésre és így a seminomának tartott daganat nonseminomaként is recidiválhat. (Az AFP-t a szikhólyag- és az embryonalis carcinomasejtek, a β-HCG-t a syntitiotrophoblastok termelik.)

A legfontosabb műtét előtti diagnosztikai vizsgálat a *here UH-vizsgálata*, melynek alapján a műtéti indikáció megállapítható. Az UH-vizsgálat segíti a daganat kiterjedésének, nagyságának meghatározását, nem tapintható, kis tumor esetén ez a technika jelenti az egyetlen hatékony diagnosztikai eszközt. A *staging-vizsgálatok* mellkasi röntgenfelvételt, valamint hasi UH, CT (szükség esetén MRI)-vizsgálatot jelentenek. Kimutatható retroperitonealis tumoros érintettség mellett a mellkas CT-vizsgálata is feltétlenül szükséges. A felsorolt vizsgálatok eredményei alapján lehet



1. ábra. ^{18}F -deoxyglukóz (FDG) PET-vizsgálatot indikáltunk a konvencionális staging alapján IIB (pT₃, N₂ – vesehilus alatti nyirokcsomók, M₀, S₀) stádiumú jobb oldali seminoma besugárzása előtt. (A 2,5 éves anamnesis miatt vetődött fel, hogy további áttétei is lehetnek a betegnek.) A koronális síkú „A” panelen a vesehilusok magasságában jól látható egy kiterjedt nyirokcsomóáttét, mely a retrograd nyirokterjedés következtében az alsó paraaortális régióban további nyirokcsomóáttétek keletkezésére vezetett. A „B” panelen az anterograd nyirokterjedés következtében a retrocruralis régióban kialakult (konvencionális metszetképkalkotással nem jelzett) nyirokcsomóáttét látható. A PET-vizsgálat lelete segített a besugárzási mező proximális határának megválasztásában. A fokozott FDG-akkumulációt mutató területeket (nyirokcsomóáttét, húgyhólyag, izmok) a spektrális színskála meleg (sárga, piros) színei jelzik, a csökkent FDG-akkumulációra a hideg színek (zöld, kék, lila) utalnak.

2. ábra. IIB (pT₃, N₂, M₀, S₀) stádiumú jobb oldali seminoma miatt a beteg 36 Gy nagy energiájú fotonbesugárzásban részesült a paraaortális és a kétoldali parailiacalis nyirokregióra. A sugárkezelés előtti mellkasi CT negatívnak bizonyult. Két hónappal a sugárkezelés befejezését követően a paraaortális régióban CT-vel észlelt residuális (1 cm körüli) nyirokcsomók miatt FDG PET-vizsgálatot indikáltunk, mely a korábban besugárzott térfogatban kóros radiofarmakon-felvételt nem detektált, de a hátsó mediastinalis régióban egy 2 cm-es nyirokcsomóáttétet igazolt. A PET-vizsgálat leletét az MRI is igazolta, és ezek alapján kombinált kemoterápiát indikáltunk.



3. ábra. Előrehaladott, multiplex távoli áttéket okozó seminoma miatt végzett kombinált kemoterápia után a tüdőben a CT-vizsgálat néhány 1 cm körüli residuális kerekárnnyéket jelzett. Az FDG PET-vizsgálat szerint a góccok életképes daganatszövetet tartalmaztak, ezért metastasectomia vált indokolttá.

2. táblázat. A seminomás betegek követése során szükséges vizsgálatok a műtét után eltelt idő függvényében

Vizsgálatok	Az ellenőrzés gyakorisága (hónap)						
	1. év	2. év	3. év	4. év	5. év	6–10. év	>10 év
<i>Képkalkotó vizsgálatok</i>							
Hasi-kismedencei UH-vizsgálat	1–1,5	2	3	6	6	12	12
Mellkas-röntgenfelvétel	1–1,5	2	3	6	6	12	12
Ellenoldali here UH-vizsgálata	12	12	12	12	12	12	12
Hasi CT-vizsgálat				gyanú és „watch and wait” esetén			
Mellkasi CT-vizsgálat				gyanú és „watch and wait” esetén			
<i>Fizikális vizsgálat</i>	1–1,5	2	3	4	5	6	12
<i>Laboratóriumi vizsgálatok</i>							
Biológiai szérumbiomarkerek (NSE, β -HCG, LDH)	1–1,5	2	3	4	5	6	12
Differenciál diagnosztikai vizsgálatok (AFP, β -HCG)							
Vizelet, vesefunkció							
<i>Második, extratesticularis tumor keresése</i>	–	–	–	–	–	–	12

indikálni a további vizsgálatokat, amelyek közé napjainkban már a PET (1–3. ábra) is beletartozik (11).

A betegkövetés során az ellenőrző vizsgálatokat egyre csökkenő gyakorisággal (2. táblázat), de a beteg egész hátralevő életén át folytatni kell. A primer ellátás után mintegy 10 évtől kezdődően fokozott gonddal kell követni a betegeket a második daganatok gyakori keletkezése miatt is.

A kórlefolymást befolyásoló tényezők

A seminoma kórlefolymásának prognosztizálása szempontjából a daganattömeg a legfontosabb tényező (3. táblázat), melyet a helyesen megállapított TNM-index tükröz. A biológiai markerek (LDH, β -HCG, NSE) értékei alapján a TNM-indextől viszony-

lag függetlenül is lehet a tumoros kiterjedtségre következtetni. A daganatjellemzők közül a kórjósílatot kedvezően befolyásolják bizonyos szövettani típusok (a klasszikus és a spermatocytás variáns), a nyirokcsomóáttét regionalis lokalizációja (a juxtaregionalis elhelyezkedéssel szemben), a tüdőáttét (a máj-, agy- és csontáttéttel szemben) és a gonadalis lokalizáció (az extragonadalis, különösképpen a mediastinalis elhelyezkedéssel szemben). A kedvező kórlefolyást elősegíti a beteg jó általános állapota, fiatal életkora, a kezelésre adott pozitív válasz és meghatározó jelentősége van annak is, hogy milyen mértékben épül a kezelés a betegségsoporttal kapcsolatos szisztematikus, nagy egyedszámon végzett, randomizált klinikai vizsgálatok eredményeire. Különösen kedvező kórjósílatot jelent pT₁ N₀ M₀ S₀ tumorok esetében, ha a rete testis és a mellékherék nincsenek infiltrálva, illetve ha a tumornagyság 3 cm-nél kisebb. Nagyon kedvezőtlen kórjósílatú esetek (pl. pT₄, „bulky” tumor, kiterjedt távoli áttétképződés) manapság ritkán fordulnak elő a klinikai gyakorlatban.

Kezelés

A seminoma komplex kezelésének meghatározó eleme a sebészi ellátás, mely két részből áll: az elsődleges daganat ellátásából és az áttétek sebészi kezeléséből. Ha a here UH-vizsgálata alapján felmerül a daganat gyanúja, ez már önmagában is elegendő a here feltárására, illetve eltávolítására. A kötelező műtét a magas kasztráció: a herét a funiculusszal együtt, a funiculust a hasüregbe való belépésénél csonkolva kell eltávolítani. Az utóbbi időben egyre gyakrabban végeznek intraoperatív szövettani vizsgálatot is, különösen az ellenoldali herében feltételezett in situ carcinoma kimutatására. A féloldali hereeltávolítást átmenetileg kompenzált hypogonadismus (alacsonyabb szérumszteszteron-, magasabb LH- és FSH-szint) kíséri, mely hormonális beavatkozást nem igényel. Kétoldali hereeltávolítást követően viszont a betegnek androgen substitutióra is szüksége van.

A retroperitonealis nyirokcsomóáttétek sebészete (retroperitonealis lymphadenectomia – RLA) seminoma esetén csak kivételes körülmények között indokolt. A *salvage (mentő) RLA* a sugár-, illetve kemoterápiát követő residuum eltávolítására javallt. Nem indokolt a műtét, ha a residuum mérete 2 cm-nél kisebb, mert az ilyen göcök legtöbbször hegesedéseknek bizonyulnak. Hosszú ideig a műtét kínálta az egyetlen lehetőséget a retroperitonealis maradék természetének tisztázására, újabban

3. táblázat. A seminomás betegek prognózisát befolyásoló tényezők

<i>Daganattömegre utaló jellemzők:</i>	
pT (a primer tumor kiterjedése), azon belül az alábbi jellemzők bármelyike:	
– tumornagyság cm-ben	
– a rete testis, a mellékhere, a tunica albuginea, a tunica vaginalis, az ondózsín és a scrotum infiltrációja	
– vénás és nyirokérbetörés	
N (nyirokcsomóáttét), azon belül:	
– a nyirokcsomóáttétek mérete	
M (távoli áttét), azon belül:	
– a távoli áttétek mérete	
Szérumsz biológiai markerek értéke, azon belül:	
– LDH	
– β-HCG	
– NSE	
<i>Egyéb daganatjellemzők:</i>	
szövettani altípus	
a nyirokcsomóáttétek lokalizációja	
a távoli áttét típusa	
gonadalis/extragonadalis lokalizáció	
<i>A beteg jellemzői:</i>	
általános állapot	
életkor	
<i>A helyesen megválasztott és kivitelezett terápia</i>	
<i>A terápiára adott válasz</i>	

noninvazív úton, PET-vizsgálat segítségével is érdemi információhoz lehet jutni. Hangsúlyozni kell azonban, hogy mikroszkopikus méretű residualis daganattömeget ezzel az eljárással sem lehet kimutatni. A retroperitonealis nyirokcsomóáttét méretének csökkentését célzó, ún. *debulking RLA* túlhaladott és nem ajánlott, ilyen esetekben kemoterápia a választandó kezelési eljárás. Az utóbbi évtizedben egyre gyakrabban kerül sor a kemoterápia utáni megmaradt *szoliter* vagy *kisebb számú multiplex távoli áttétek* (elsősorban tüdő és máj) eltávolítására is.

A kasztrációt követően a seminoma standard kezeléseként *sugarterápiát* végeznek a rekesz alatti nyirokrégiókba történő feltételezett vagy bizonyított (mikroszkopikus, illetve makroszkopikus) áttétképződés kezelése céljából (3, 4, 6, 7, 8, 9). Az indikáció felállításához a szövettani lelet, a műtéti leírás és a staging-vizsgálatok eredményei nélkülözhetetlenek.

A betegség stádiumától, illetve a megelőző inguinalis/scrotalis műtétektől függően 5 különböző céltér fogat besugárzása válhat szükségessé: [1] paraaortalis (PAO) regio, [2] PAO + azonos oldali parailiacalis (PIL) regio, [3] PAO + kétoldali PIL-regio, [4] PAO + azonos oldali PIL + azonos oldali inguinalis regio és [5] PAO + kétoldali PIL + kétoldali inguinalis regio. A besugárzás *stádiumtól függő indikációja* (a később részletezett „watch and wait” esetek kivételével) mindig magában foglalja a PAO-regio irradiálását, mivel ez a regionalis áttétképződés helye. Az azonos oldali PIL-regio (juxtaregionalis áttét) profilaktikus besugárzása IA stádiumban nem javalt, mivel nincs nyirokér-invázió a here szövettani anyagában és ebben a stádiumban nem fordul elő a paraaortalis nyirokcsomók képző eljárásal kimutatható érintettsége. IB és korai IIA stádiumban (a vesehilus magasságában vannak csak nyirokcsomóáttétek) a féloldali PIL-regio; késői IIA (az alsó paraaortalis nyirokcsomók is érintettek) és IIB stádiumban a kétoldali PIL-regio besugárzása ajánlott a retrograd nyirokterjedés lehetősége miatt. A daganat scrotalis infiltrációja képezi az azonos oldali inguinalis regio besugárzásának indikációját. A stádiumtól függetlenül, a *megváltozott nyirokkeringés veszélye miatt* is be kell sugározni az azonos oldali PIL- és inguinalis régiót a daganatos oldalon végzett megelőző inguinalis/scrotalis műtétek (pl. sérvműtét, orchiopechia, vasectomia stb.) után.

A seminoma rendkívül sugárérzékeny, így kezelésére alacsony dózisok is elégségesek, amelyek nagyságát a klinikailag kimutatható nyirokcsomóméret alapján lehet megadni: N₀ esetén 25 Gy, N₁ esetén 25 Gy + 5 Gy boost a megnagyobbodott nyirokcsomó(k)ra, N₂ esetén 25 Gy + 10 Gy boost a megnagyobbodott nyirokcsomó(k)ra, N₃ esetben pedig inkább kemoterápiával kell kezdeni a kezelést. Ha vénás érbetörés miatt csak a kemoterápiát követően kerül sor a nyirokrégiók sugárkezelésére, akkor az irradiáció előtt a hasi CT-vizsgálat megismétlése szükséges. A sugarterápia dózisa ennek eredményétől függ: a residualis nyirokcsomók méretei szerint a fentebb részletezett dózisok az irányadóak.

A sugarterápiát nagy energiájú fonsugárzással, a szembenálló mezők (sugarbiológiai megfontolásból eredő) naponkénti alkalmazásával és napi 1,8 – 2,0 Gy dózissal végzik. A seminomás beteg sugárkezelésétől bizonyos esetekben el lehet tekinteni. Ilyen eseteket jelent a spermatocytás seminoma (az áttétképzési potenciál minimális), ha csak egy működőképes veséje vagy patkóveséje van a betegnek (jelentős a vesekárosodás veszélye), Crohn-betegség és colitis ulcerosa (a bélsérülés veszélye nagy), jelentős (pl. 40 cm körüli) testátmérő (a belek nagy tömege részben sugárzásban, ami csillapíthatatlan hasmenést eredményezne), vagy ha megelőzően RLA-ra került sor (a subdiaphragmalis nyirokkeringés teljesen megváltozik).

A felsorolt esetekben adjuvans terápia szükségessége esetén kemoterápia (vagy a szoros követés) jön szóba.

A sugárkezelésnek két igen lényeges mellékhatása van. A spermatogenesis (többnyire átmeneti) csökkenése már akkor is bekövetkezhet, ha a posztoperatív irradiáció során a megmaradt herét ~2 Gy dózisu szórt sugárzás éri. A teljes túlélés szempontjából a sugárzás által indukált második tumorok (jellemzően intraabdominalis daganatok: gyomor-, pancreas-, colorectalis, húgyhólyag-daganatok, különféle sarcomák stb.) kialakulásának 5–9,5%-os kockázata (1, 3, 5, 9, 10) jelenti a legnagyobb problémát (az adatok a régebbi, nagyobb dózissal és jelentősebb besugárzási térfogattal kezelt betegcsoportokra vonatkoznak). Mivel az I. stádiumú betegeknek csak 15–30%-ában lép fel relapsus még akkor is, ha nem alkalmazunk posztoperatív sugárkezelést, egyre inkább előtérbe kerül az a koncepció, amely szerint az alacsony kockázatú esetekben nem kell irradiációt alkalmazni, ilyenkor elegendő a beteg követése.

Seminoma miatt kemoterápiát egyelőre csak ritkán végeznek, többségében kúrátív és csak kis hányadban palliatív célkitűzéssel. Adjuvans kemoterápiát kasztráció után akkor alkalmaznak, ha mikrometasztázis gyanúja merül fel és nem végezhető sugárkezelés. Ilyenkor 2 ciklusban carboplatin monoterápiát adnak. Az eredmények biztatóak, de a módszer alkalmasságának megítéléséhez még nincs elegendő információ. A neo-adjuvans kemoterápiát disszeminált tumorok miatt, primer módon műtéttel/sugárkezeléssel nem kezelhető betegek ellátására vezették be. A herében meglévő barrier miatt a kemoterápiás gyógyszerek csak kis koncentrációban jutnak be a tumorba, ezért a kasztrációt még előrehaladott esetekben is (ami más tumorok esetén inoperabilitást jelenthet) el kell végezni. Bizonyított daganatos góccok esetén terápiai célkitűzéssel alkalmazzák a kemoterápiát. Seminoma esetén a nonseminoma típusú daganatokhoz hasonló gyógyszerkombinációk adhatók, melyek közül a leggyakoribbakat a 4. táblázatban tüntettük fel. Általában a VPB-protokollt alkalmazzák kis, a BEP-et nagyobb tumortömeg esetén. Utóbbival (azonos daganattömeg esetén) kb. 15%-kal jobb eredményt lehet elérni, mint a VPB-vel, kisebb a neuromuscularis mellékhatások gyakorisága, de drágább a kezelési eljárás. A második vagy harmadik választás leggyakrabban alkalmazott protokollja a standard dózisu VIP, terápia-rezisztens esetekben autológ csontvelő-átültetéssel vagy perifériás őssejt-támogatással végzett nagy dózisu kemoterápiával lehet próbálkozni.

A kemoterápia ismert mellékhatásai miatt az utóbbi időben igyekeznek csökkenteni a ciklusok számát és kevésbé toxikus gyógyszereket használnak. A heredaganatok citosztatikus terápiaja során alkalmazott gyógyszerek leggyakoribb mellékhatásai az alopecia, hányás, csontvelőszuppresszió, neuromuscula-

4. táblázat. A seminoma kezelésében alkalmazott gyógyszeres kombinációk

VPB		
Vinblastin	6,0 mg/m ²	1-2. nap iv.
Cisplatin	20 mg/m ²	1-5. nap iv. infusio
Bleomycin	30 mg	2., 9., 16. nap im.
BEP		
Bleomycin	30 mg	2., 9., 16. nap im.
Etoposid (Vepesid)	100 mg/m ²	1-5. nap iv. infusio
Cisplatin	20 mg/m ²	1-5. nap iv. infusio
VIP (standard dózis)		
Etoposid (Vepesid)	100 mg/m ²	1-5. nap iv. infusio
Ifosfamid (Holoxan)	1,2–1,6 g/m ²	1-5. nap iv. infusio
Cisplatin	20 mg/m ²	1-5. nap iv. infusio

Megjegyzés: A kezeléseket 3000 ml iv. hidrálással, VIP alkalmazásakor a vizelet alkalinizálásával, 0, 4, 8 órákor a napi Ifosfamid-dózis 20%-ának megfelelő Uromitexan iv. adásával lehet végezni. Normális vizelet, máj- és vesefunkció, illetve hematológiai értékek esetén a ciklus 3-4 hetente ismételtethető.

5. táblázat. Seminoma kezelése a hereműtét után

Stádium	Sugárkezelés a stádiumtól függően
IA	PAO-besugárzás (25 Gy) – standard kezelés „watch and wait” – alternatív kezelés monokemoterápia – kísérleti kezelés
IB	PAO + azonos oldali PIL-regio besugárzás (25 Gy) Scrotalis infiltratio esetén az azonos oldali inguinalis regio besugárzása is Vénás érbetörés esetén 2 ciklus VPB után kiegészítő sugárkezelés
IIA	PAO + PIL-regio besugárzás (25 Gy + 5 Gy boost a legnagyobbodott nyirokcsomókra) – féloldali PIL: vesehilus környéki, – kétoldali PIL: alsó paraaortalis érintettség esetén Scrotalis infiltratio esetén az azonos oldali inguinalis regio besugárzása is Vénás érbetörés esetén 2 ciklus VPB után kiegészítő sugárkezelés
IIB	PAO + kétoldali PIL-regio besugárzás (25 Gy + 10 Gy boost a legnagyobbodott nyirokcsomókra) Scrotalis infiltratio esetén az azonos oldali inguinalis regio besugárzása is Vénás érbetörés esetén 4 ciklus VPB után kiegészítő sugárkezelés
IIC-III A-C	4–6 ciklus VPB vagy BEP után kiegészítő sugárkezelés Sugárkezelés a megelőző, daganatos oldalon végzett inguinalis/scrotalis műtétektől függően: az azonos oldali PIL- és inguinalis régiót a stádiumtól függetlenül be kell sugárzni

ris toxicitás, perifériás neuropathia, halláscsökkenés, vesekárosodás, tüdőfibrosis, a spermatogenesis csökkenése, infertilitás és második daganat keletkezése.

Az 5. táblázatban a seminoma primer kezelését klinikai stádiumok szerint adtuk meg. Külön megfontolást igényelnek a korai, IA stádiumú esetek. Bizonyos kedvező kórjóslatú (rete testis és mellékhere-infiltráció nélküli, 3 cm-nél kisebb tumor) esetekben a hereműtétet követő további terápiai beavatkozás (irradiáció) elhagyható, és elegendő a beteg szoros követése. Ez a „watch and wait” program csak részletes felvilágosítás és kellő kooperáció esetén alkalmazható és ilyenkor a követés még szigorúbb (elsősorban a metszetképző vizsgálatokat kell sűrűbben végezni, így pl. a hasi UH mellett a hasi CT-t is rutinszerűen, 4-6 havonta kell ismétetni az első 3 évben). Ez egyben azt is jelenti, hogy a szoros követés nem tartozik a költségkímélő orvosi ténykedések közé. Az adjuvans sugárterápia és a „watch and wait” követési mód túlélési eredményei azonosak. A „watch and wait” fő előnye a fertilitás megőrzése és a terápia indukálta, második daganatok keletkezési kockázatának kiküszöbölése, ezzel szemben a posztoperatív sugárkezelés biztonságosabb megoldásoknak számít (a mikroszkopikus méretű daganatsejt-depozitumok elpusztíthatók).

Komplett remisszió után a seminomák kb. 5–10%-ában várható relapsus, melynek ellátása a relapsus helyétől és a tumortömeg mennyiségétől függ. Általában kemoterápia (VPB, BEP, VIP) és a residuum sebészi eltávolítása vagy irradiációja jön szóba. A szoliter agyi metasztázis műtéttel kezelendő, multiplex agyi áttét esetén teljes agyi besugárzást (36–40 Gy) kell alkalmazni.

A fentebb ismertetett kivizsgálási és kezelési elvek nem, vagy csak részleteiben térnek el az 1994-ben publikált protokolltól (2). Az elmúlt 4 évben a betegség kivizsgálásában a leglényegesebb többletinformációt a metabolikus metszetképző, a PET hozta. A kezelési ajánlásokban változást jelent, hogy IA stádiumban elégséges a paraaortalis regio besugárzása; a mikroszkopikus méretű daganatsejtek kontrollálása 25 Gy-vel történik, kiegészítő (boost) sugárdózist csak a nagyobb méretű nyirokcsomók igényelnek. Spermatoctyás seminoma esetén jellemzően nem történik poszt-

operatív sugárkezelés; illetve a daganatos oldalon végzett korábbi inguinalis/scrotalis műtétek után a megváltozott nyirokkeringés lehetősége miatt csak az azonos oldali PIL és inguinalis regio besugárzása ajánlott. Mindezek a módosítások a radiogen mellékhatások (extratesticularis második tumor indukálás, spermatogenesis károsítás) kockázatának csökkentését célozzák.

Az összefoglaló mai ismereteink szerint tartalmazza a legjobbnak tartott kivizsgálási és kezelési eljárásokat, melyek természetesen az elkövetkező években tovább módosulhatnak. A seminoma jövőbeni ellátásában prediktálható a molekuláris patológia mind szélesebb körű felhasználása a prognosztikában, a „watch and wait” elvének a jelenleginél kiterjedtebb alkalmazása és az adjuváns kemoterápiának az adjuváns sugárkezeléssel szembeni előtérbe kerülése.

Irodalom

1. Akimota, T. et al.: Long-term outcome of postorchietomy radiation therapy for stage I and II testicular seminoma. *Anticancer Res.*, 1997; 17: 3781–5.
2. Bodrogi I. et al.: Heredaganatok. In: *Onkoterápiás protokoll*. Kásler M. (szerk.). Springer Hungarica, Budapest, 1994: 427–42.
3. Bosl, G. J. et al.: Cancer of the testis. In: *Cancer. Principles and practice of oncology*. De Vita V.T. Jr., Hellman S., Rosenberg S.A. (eds.) 5th edition, Lippincott-Raven, Philadelphia – New York, 1997: 1397–1425.
4. Dobbs, J., Barrett, A., Ash, D.: *Practical radiotherapy planning*. 2nd edition, Edward Arnold, London – Melbourne – Auckland, 1992: 229–35.
5. Gundy, S. et al.: Persistence of chromosomal aberrations in blood lymphocytes of testicular cancer patients. II. The effect of chemo- and/or radiotherapy. *Oncology*, 1992; 49: 376–80.
6. Pendlebury, S. et al.: Spermatocytic seminoma: a clinicopathological review of ten patients. *Clin. Oncol. (R. Coll. Radiol.)* 1996; 8: 316–8.
7. Schmidberger, H. et al.: Radiotherapy in stage IIA and IIB testicular seminoma with reduced portals: a prospective multicenter study. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 1997; 39: 321–6.
8. Sultanem, K. et al.: Para-aortic irradiation only appears to be adequate treatment for patients with stage I seminoma of the testis. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 1998; 40: 455–9.
9. Thomas, G. M., Williams, S. D.: Testis. In: *Principles and practice of radiation oncology*. Perez C. A., Brady L. W. (eds.) 3rd edition, Lippincott-Raven, Philadelphia – New York, 1997: 1695–715.
10. Travis, L. B. et al: Risk of second malignant neoplasms among long-term survivors of testicular cancer. *JNCI*, 1997; 89: 1429–39.
11. Trón L. et al.: Első hazai tapasztalatok pozitron emissziós tomográfiai (PET) vizsgálatokkal. *Orv. Hetil.* 1997; 138: 259–69.

Megtettük a lépéseket az egyszerű és biztonságos terápia érdekében.

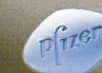


VIAGRA
sildenafil
Igazi áttörés



A következő lépés az Öné...

További információért hívja a 06-80 200-870-es számot.



VIAGRA 25, 50, 100 mg filmtabletta. **Javallatok:** Tisztázott kóroderetű erektilis dysfunctio (ED) kezelése. **Adagolás:** 25-50-100 mg, naponta legfeljebb egyszer. Idős korban első adagként 25 mg. **Ellenjavallatok:** 1. nitrogénoxid-képző vegyületekkel (pl. molsidamin, amil-nitrit), nitrátsókkal együttes alkalmazás 2. a szexuális aktivitás nem ajánlott 3. súlyos szív- és érrendszeri betegségben szenvedők, mint pl. instabil angina vagy súlyos szívelégtelenség) 3. súlyos májelégtelenség 4. alacsony vérnyomás 5. a közelmúltban stroke vagy myocardialis infarctus 6. retinitis pigmentosa 7. hatóanyaggal vagy bármely segédanyaggal szembeni túlérzékenység. Laktózt tartalmaz. **Figyelmeztetések:** A cardiovascularis állapot felmérése szükséges. Corpus cavernosum angulatio, fibrosis, Peyronie-betegség, priapismus hajlam, vérzékenység, aktív fekély fokozott óvatosságot/külön mérlegelést igényel. Az ED kombinációs kezelése nem javasolt. **Rendelésre vonatkozó figyelmeztetés:** A család- és a Viagrát rendelő valamennyi orvosnak szükség és értelemszerűen ki kell kérnie előzőleg azon szakorvosok véleményét, akik szakterületén kívüli szakágazatokban a diagnózis, illetve a biztonságos alkalmazhatóság tisztázásában közreműködnek. **Gyógyszerkölcsönhatások:** ketokonazol, eritromicin vagy cimetidin csökkentik eliminációját. Fokozza a nitrátsókkal szembeni vérnyomáscsökkentő hatását, ezért együttes alkalmazásakor nitrogénoxid-képző vegyületekkel vagy nitrátsókkal együttes alkalmazás ellenjavallt. **Mellékhatások:** Fejfájás, kipirulás, szédülés, orrdugulás, látászavar, izomfájdalmak, priapismus. Készült az OGYI 9455/40/98 alapján. A gyógyszer felírása előtt, kérjük, tanulmányozza a részletes alkalmazási elõírás...