POZDNÍ KOMPLIKACE PO LÉČBĚ NÁDORŮ VARLAT

Late complication after treatment of seminoma

8: 1 - 200, 2006
ISSN 1212-4117Hana Šiffnerová^{1,2}, Dana Králová³¹Onkologické oddělení Nemocnice České Budějovice, a.s.²Jihočeská univerzita České Budějovice, Zdravotně sociální fakulta, katedra radiologie a toxikologie³Masarykova univerzita Brno, Lékařská fakulta, Centrum biostatistiky a analýz**Summary**

The work is aimed at the occurrence of secondary malignities (duplicities) after the treatment for primary carcinoma of testes. The target of the work was to determine the number of secondary tumours, their effects on total survival and furthermore to compare relative risks of the origination of secondary tumours depending on particular treatment modalities.

The group comprises 313 patients with carcinoma of testes, who were subjected to surgery in 1968 – 1998 with subsequent treatment by irradiation, chemotherapy or with the use of both modalities. Statistical methods included the assessment of relative risks (RR), Fisher test or χ^2 -test, log-rank test and survival analyses according to Kaplan-Meier.

Total of 22 secondary tumours, i.e. 7%, were found. The relative risk of the origination of duplicity in this group was low, 1.044. The median time up to the origination of secondary tumour was of 143 months. The median symptomless survival and total survival decreased from 271 months to 187.3 and 199.8 months, respectively.

Two hundred and thirteen patients experienced radiotherapy, which was associated with enhanced risk of the origination of secondary tumours (RR = 8.38). In contrast, in 100 patients subjected to chemotherapy, there was a low risk (RR = 0.38).

Patients with carcinoma of testes have mostly a long-term prognosis and thus, it is necessary to take into account secondary malignities and to include them into making decisions about the treatment and further dispensarization.

Key words: Carcinomas of testes - undesirable treatment effects - secondary malignities

Souhrn

Práce je zaměřena na výskyt sekundárních malignit (duplicit) po léčbě pro primární nádory varlat. Cílem bylo zjistit počet sekundárních nádorů, jejich vliv na celkové přežití a dále porovnat relativní rizika vzniku sekundárních nádorů dle jednotlivých léčebných modalit.

Soubor tvoří 313 pacientů s nádory varlat, kteří byli v letech 1968-1998 operováni a následně léčeni ozařováním, chemoterapií nebo byly využity obě modalit. Statistické metody zahrnovaly stanovení relativních rizik (RR), Fisherův test nebo χ^2 -square test, log-rank test a analýzy přežití dle Kaplan-Meiera. Celkem bylo zjištěno 22 sekundárních nádorů, což je 7 %. Relativní riziko vzniku duplicity v tomto souboru bylo nízké 1,044. Medián doby do vzniku sekundárního nádoru byl 143 měsíců.

Medián bezpříznakového přežití a celkového přežití poklesl z 271 měsíců na 187,3, respektive 199,8 měsíce.

213 nemocných absolvovalo radioterapii, která byla spojena s zvýšeným rizikem vzniku sekundárních nádorů (RR = 8,38). 100 nemocných léčených chemoterapií mělo naopak riziko nízké (RR = 0,38).

Pacienti s nádory varlat mají většinou dlouhodobou prognózu, proto je nutné s rizikem sekundárních malignit počítat a zahrnout jej do rozhodování o léčbě a další dispenzarizaci.

Klíčová slova: nádory varlat - nežádoucí účinky léčby - sekundární malignity

ÚVOD

V současné době se zvyšuje počet pacientů, u kterých může dojít k rozvoji pozdních nežádoucích účinků po onkologické léčbě. Tato skutečnost souvisí s širším využitím screeningu, časnou

detekcí nádorů a použitím efektivních léčebných postupů, které zlepšují celkové přežívání (Chang, 2006).

U potenciálně vyléčitelných nádorů jako jsou například maligní lymfomy, lymfogranulomy,

akutní leukemie a nádory varlat jsou důležité pravidelné dlouhodobé kontroly. Cílem kontrol po ukončení onkologické léčby je jednak časné rozpoznání recidivy původního onemocnění a jednak detekce sekundárních nádorů, jejichž pravděpodobnost výskytu je vyšší oproti výskytu u stejně starých osob bez onkologické léčby.

Pozdní nežádoucí účinky mohou být nejenom somatické, ale také psychosociální a socioekonomické. Proto je vedle lékaře nesmírně důležitá i pomoc rodiny, zdravotních sester, sociálních pracovníků a patientských svépomocných skupin. Pacient musí získat nejenom sociální a psychologickou pomoc, přehledné informační brožurky, ale i vhodné protézy, spotřební materiál a jiné pomůcky (Adam et al., 2003).

Mezi nemalými pozdní komplikace patří reprodukční problémy jako je neplodnost nebo předčasná menopauza, sexuální dysfunkce, dále četné hormonální poruchy a osteoporóza. Mohou se objevit i chronické bolesti, související s operací anebo s ozařováním, únava nebo poruchy příjmu potravy.

Mezi maligní a nejvíce obávané vedlejší účinky léčby patří vznik sekundárních maligních nádorů (duplicitních nádorů).

Je nutné zdůraznit, že ne všechny sekundární tumory jsou způsobeny onkologickou léčbou. K jejich vzniku přispívá řada faktorů, jako je způsob života (kouření, alkohol, dietní režim), životní prostředí, genetická dispozice jedince, jeho hormonální a imunitní stav a řada dalších faktorů (Travis, 2002).

Sekundární nádory se objevují po chemoterapii, hormonální léčbě, ale daleko nejčastěji po radioterapii a patří mezi závažné komplikace, protože jsou příčinou nejenom morbidit, ale především mortality (De Vita et al., 2005).

Podle celosvětových statistik je očekáváno, že 30 % až 40 % obyvatelstva onemocní během života nádorovým onemocněním a skoro u poloviny těchto osob je součástí léčby radioterapie. Znamená to, že značná část populace je vystavena určitým dávkám záření a možnosti vzniku zářením indukovaného tumoru (Hoskin, 2002).

Navzdory řadě experimentálních a klinických zkušeností stále není jasný vztah mezi dávkou záření a kancerogenezí.

Pro vznik maligních nádorů bylo považováno za nebezpečnější ozařování nízkými dávkami, které způsobují premaligní poškození DNA proti vysokým dávkám záření, které způsobují smrt buněk. Bylo však prokázáno, že nádory se mohou vyvinout jak v oblasti rozptýleného záření či na okraji ozařovaného pole, tak i v místech s vysokou dávkou (Hoskin, 2002).

Naše studie je zaměřena na pozdní maligní komplikace onkologické léčby u pacientů s nádory varlat. Tyto nádory se vyskytují převážně u mladých mužů a většina z nich je kurabilní s dlouhodobou prognózou. Cílem bylo zjistit počet sekundárních maligních nádorů a jejich vliv na celkové přežití. Dále porovnat relativní rizika vzniku sekundárních nádorů dle jednotlivých léčebných modalit.

V souboru není zahrnuto hodnocení rizikových faktorů jako např. těžký nikotinismus či pozitivní rodinná anamnéza.

K výpočtům relativního rizika výskytu sekundárních nádorů u ozařovaných pacientů byly vedle údajů z kartotéky onkologického oddělení použity i údaje z databáze SVOD (Systém pro Vizualizaci Onkologických Dat) v České republice.

Veškeré statistické zpracování a hodnocení bylo provedeno v Centru biostatistiky a analýz Lékařské fakulty Masarykovy univerzity.

POUŽITÉ STATISTICKÉ METODY

Bylo hodnoceno relativní riziko (RR) vzniku duplicitních nádorů, což je poměr pozorovaných-observed k očekávaným-expected výskytům duplicit (O/E).

Dále byl sledován vliv výskytu duplicit na přežití. Analýza přežití byla provedena log-rank testem, který je doplněn Kaplan-Meierovými křivkami.

Pro zhodnocení role jednotlivých léčebných modalit na vznik sekundárních nádorů byl použit Fisherův test nebo Chí-square test. U obou testů je nulová hypotéza, že mezi skupinami pacientů s různou léčbou není rozdíl v typu primárního nádoru nebo ve výskytu sekundárního nádoru. Tato hypotéza se zamítá na hladině významnosti 0,05 pro p-hodnoty menší než 0,05. Výsledek byl opět doplněn stanovením relativního rizika vzniku sekundárního nádoru. Pozorovaný výskyt byl spočítán jako počet pacientů s danou léčbou a sekundárním nádorem dělený člověko-roky všech léčených pacientů danou léčbou. Očekávaný výskyt je potom počet pacientů bez dané léčby s sekundárním nádorem dělený člověko-roky všech neléčených pacientů danou léčbou.

VLASTNÍ SOUBOR

Soubor tvoří 313 nemocných s nádory varlat, kteří byli léčeni na onkologickém oddělení Nemocnice České Budějovice, a.s., v letech 1968 – 1998. Toto referenční období bylo zvoleno proto, aby byla zajištěna dostatečně dlouhá doba sledování.

Primární nádory varlat byly po operaci léčeny ozařováním, chemoterapií nebo byly během léčby využity obě možnosti.

Z celkového počtu 313 pacientů byla téměř polovina mužů (48,9 %) léčena pouze ozářením, samotnou chemoterapii mělo aplikováno 32,9 % pacientů a necelá pětina mužů (19,2 %) měla radioterapii kombinovanou s chemoterapií (tab. 1).

Průměrný věk pacientů při diagnóze byl 35,2 roku (SD 11,6 roku), medián věku byl 33 let (min-max 12-80 let). Nebyly shledány rozdíly ve věku v jednotlivých léčebných skupinách (tab. 2).

Všichni pacienti měli provedenou orchiektomii a histologické vyšetření tumoru. Extragonadální testikulární nádory a lymfomy varlat byly ze souboru vyřazeny.

U 180 nemocných se jednalo histologicky o seminom a 133 pacientů o nonseminom (tab. 3).

Aktinoterapie byla do roku 1993 prováděna kobaltovým ozařovačem a později lineárním urychlovačem.

U nemocných s seminomy ozařovaný objem zahrnoval paraaortální, parakavální a ipsilaterální inguinopelvicke uzliny. Obvykle se ozařovalo velkoobjemovou technikou ze 2 protilehlých polí ve tvaru hokejky. V indikovaných případech se ozařovaly i druhostranné pánevní uzliny vstupními poli ve tvaru obráceného Y nebo se přidávalo i ozáření třísel.

Celková dávka na podbrániční uzliny byla 30 Gy, jednotlivá dávka 1,8-2 Gy, ozařovalo se 5 frakcí týdně.

Nemocní s non-seminomy byli zářeni hlavně v dřívějších letech podobnou technikou nebo technikou BOX na retroperitoneální uzliny. Jednotlivá dávka záření byla také 1,8-2 Gy do celkové dávky 30-40 Gy při 5 frakcích za týden.

V našem souboru se v dřívějších letech indikovalo rovněž ozáření nadbrániční oblasti mediastinum s nebo bez levého nadklíčku dávkou 25 Gy, 5 frakcí týdně, jednotlivou dávkou 2 Gy.

Chemoterapie většinou zahrnovala kombinace cisplatin, vinblastinu a bleomycinu. Vinblastin byl později nahrazen etoposidem. V době před cisplatinou byl v různých kombinacích aplikován daktinomycin, cyklofosfamid, methotrexat, doxorubicin a bleomycin.

Průměrná doba sledování byla 119,4 měsíce (SD 87,0 měsíce), medián sledování byl 111,5 měsíce (min-max 1 – 444 měsíců).

VÝSKYT SEKUNDÁRNÍCH MALIGNIT U TESTIKULÁRNÍCH NÁDORŮ

V období 1968 - 1998 se u všech léčených pacientů na onkologickém oddělení Nemocnice České Budějovice, a.s., vyskytlo celkem 6,7 % duplicit, ve stejném období bylo v souboru 313 nemocných s testikulárními malignitami zjištěno 22 sekundárních nádorů, tj. 7 %.

Relativní riziko vzniku duplicity u testikulárních nádorů v sledovaném období bylo nízké 1,044 (95 % IS 0,696-1,567).

Do analýzy nebyli zahrnuti pacienti s tumorem druhého varlete, protože výskyt druhostranného tumoru je více vztažen k biologii nemocných než k léčbě pro iniciální nádor. Sekundární tumor druhého varlete se objevil u 6 mužů (1,9 %).

Medián doby do vzniku sekundárního nádoru byl 143 měsíců (41-418 měsíců) a byl stejný jako u nemocných pouze ozářených. Pokud bylo záření kombinované s chemoterapií, poklesl medián na 111,5 měsíce (tab. 4).

Nejčastěji byl jako duplicitní tumor zjištěn nádor plic, který se objevil u pěti pacientů (22,7 %). Dále byly zjištěny čtyři karcinomy kůže (18,2 %), tři tumory pankreatu (13,3 %) a po dvou případech (9,10 %) nádory ledvin, rektosigmoidea, prostaty a melanoblastomu na kůži. Jednou byl nalezen duplicitní tumor v močovém měchýři a v mediastinu (4,5 %) (tab. 5).

VÝSKYT SEKUNDÁRNÍCH MALIGNIT PODLE ZPŮSOBU LÉČBY

Radioterapii absolvovalo 213 nemocných a bylo u nich zjištěno celkem 21 sekundárních malignit, tj. 9,9 %, což je mnohem více než u neozařovaných pacientů ($p = 0,002$).

Stanovené relativní riziko (RR) vzniku sekundárního nádoru u ozařovaných pacientů je 8,38 (tab. 6).

Chemoterapie byla aplikována skupině 160 pacientů a bylo u nich zjištěno 5 duplicitních nádorů, tj. 3,1 %.

Relativní riziko vzniku sekundárního nádoru bylo 0,38, to znamená, že u chemoterapie je závislost opačná. Pacienti, kteří byli léčeni chemoterapií, mají nižší relativní riziko výskytu dalšího nádoru (tab. 7).

Obě léčebné modalit - ozáření a chemoterapii absolvovalo 60 pacientů a byly u nich zjištěny 4 duplicity, tj. 6,6 % (tab. 8).

U obou terapeutických modalit - záření a chemoterapie i u jejich kombinací byla prokázána silná závislost mezi léčbou a výskytem sekundárního nádoru. U ozařovaných pacientů je podíl pacientů s dalším nádorem vyšší než u pacientů neozařovaných.

ANALÝZA PŘEŽITÍ U PACIENTŮ PODLE VÝSKYTU SEKUNDÁRNÍHO NÁDORU

Vznik sekundárního nádoru jako pozdní komplikace léčby ovlivnil bezpříznakové i celkové přežití pacientů.

Pacienti bez duplicitního nádoru měli medián bezpříznakového i celkového přežití 271 měsíců.

Jakmile došlo k vzniku duplicity, medián bezpříznakového přežití poklesl na 187,3 měsíce a celkového přežití na 199,8 měsíce.

Léčba všech sekundárních nádorů se řídila stavem nemocného a obecnými principy léčby malignit. V řadě případů bylo přežití po diagnóze sekundárního nádoru krátkodobé (graf 1, 2), (tab. 9, 10).

DISKUSE

V současné době stoupá počet vyléčených pacientů, kteří měli nádorové onemocnění, a proto nelze vynechat otázku pozdních efektů léčby. Vzhledem k tomu, že jsme nesledovaly nemaligní pozdní vedlejší účinky, zaměřujeme se pouze na problematiku vzniku sekundárních nádorů jako na pozdní maligní komplikaci léčby.

Zvýšené riziko sekundárních nádorů není jen výsledkem prodělané onkologické léčby, ale i genetické predispozice, životního stylu a expozice škodlivin v prostředí.

Bez ohledu na jejich příčinu tvoří sekundární nádory šestou nejčastější skupinu malignit po karcinomech kůže, prostaty, prsu, plic a kolorekta (Devita et al., 2005; Chang, 2006; Travis, 2002).

Sekundární nádory se nejčastěji vyskytují po ozáření, ale jejich počet je zvýšen i při aplikaci jiných léčebných modalit.

Chemoterapie alkylačními cytostatiky a etoposidem zvyšuje počet sekundárních akutních nonlymfocytických leukemií, které jsou refrakterní na léčbu a obvykle se objevují po 5 až 10 letech od primární chemoterapie.

Alkylační cytostatikum cyklofosamid je navíc spojen s vznikem sekundárního karcinomu močového měchýře.

Hormonální léčba tamoxifenem je příčinou vyššího počtu nádorů děložního těla jak adenokarcinomů, tak i sarkomů (De Vita et al., 2005; Ganz, 2005).

Ionizující záření může být samozřejmě příčinou mnoha typů nádorů, ale zdá se, že některé orgány a tkáně jsou k záření více vnímavé než jiné.

Na základě epidemiologických studií mezi nejvíce radiačně senzitivní orgány a tkáně patří kostní dřeň, štítná žláza a ženský prs. Po ozáření se mohou také objevit sarkomy kostí a měkkých tkání, dále nádory plic, žaludku, střeva, močového měchýře a jícnu. Možný vztah k záření byl také popsán pro nádory ledvin, vaječníku a mozku (Chang, 2006).

Je zřejmé, že sekundární nádory se objevují jak po ozáření, tak i po léčbě cytostatiky a hormony. Abychom mohli posoudit a kvantifikovat jejich výskyt, je potřeba stanovit relativní riziko (RR) vzniku léčbou indukovaných sekun-

dárních malignit.

K určení relativního rizika se dává do poměru pozorovaný počet nových primárních tumorů k počtu očekávaných v populaci ($RR = O/E$ - observed/expected). Dle hodnot se stanoví, zda rozdíly ve výskytu mohou být přičteny náhodné odchylce nebo prodělané léčbě (De Vita et al., 2005; Makuch and Simon, 1979).

V roce 1997 publikoval Travis a spolupracovníci (Travis et al., 1997) dosud největší studii, která se týkala výskytu sekundárních malignit u pacientů s testikulárními nádory. Soubor zahrnoval 28 843 mužů, kteří byli léčeni v letech 1935 - 1993 v Evropě a Severní Americe. Základní údaje byly získávány z národních onkologických registrů. Sekundární nádory byly diagnostikovány u 1406 pacientů. Relativní riziko sekundárního nádoru bylo 1,43 (CI 1,36-1,51). Signifikantně bylo zvýšené riziko pro všechny solidní nádory, kterých bylo zjištěno 1251 ($RR = 1,4$). Riziko solidních nádorů stouvalo s prodlužující se dobou od diagnózy testikulárního nádoru.

Bokemeyer (Bokemeyer a Smoll, 1995) zjistil u pacientů s testikulárním tumorem bez ohledu na typ léčby dvojnásobné riziko výskytu sekundární malignity ($RR = 0,7x - 3,4x$).

V práci Mollera (Moller et al., 1993), týkající se také primárních nádorů varlat, je uváděno relativní riziko vzniku sekundárních nádorů ($RR = 1,6$).

F. E. Van Leeuwen v roce 2005 publikovala zvýšené riziko vzniku sekundárních non-testikulárních nádorů ($RR = 1,7$) u pacientů s primárními tumory varlat, které byly sledovány minimálně 12 měsíců po léčbě. Medián follow up byl 16,3 roku. Riziko se zvyšovalo s počtem let, po které byli nemocní sledováni, a dále bylo vyšší při aplikaci kombinace ozáření a chemoterapie ($RR = 2,7$).

V našem souboru z let 1968-1998 jsme hodnotily 313 pacientů s primárními testikulárními nádory, kteří byli po operaci léčeni ozářením, chemoterapií nebo kombinací obou metod. Oproti publikacím Travis et al., 1997, Mollera et al., 1993 nebo Van Leeuwen et al., 2005 bylo zjištěné relativní riziko vzniku sekundárního nádoru bez ohledu na léčbu nízké ($RR = 1,04$). Rozdílný výsledek je možný i tím, že pacienti byli po léčbě sledováni kratší dobu. Medián follow up byl necelých 10 let.

Fossa (Fossa et al., 1990) sledovala 876 pacientů s testikulárními nádory léčených v Norwegian Radium Hospital v letech 1956 - 1977. Všichni nemocní byli ozařováni a necelá čtvrtina z nich dostávala ještě chemoterapii na bázi cyklofosmidu a adriamycinu.

Sekundární nádor se objevil u 65 nemocných, což vedlo k statisticky zvýšenému relativnímu riziku ($RR = 1,58$). Riziko se ještě zvýšilo při současném ozáření a chemoterapii ($RR = 2,44$) nebo v případě, že bylo provedeno ozáření nad i pod bránicí ($RR = 4,13$).

Závislost na rozsahu ozáření byla zjištěna zejména pro sekundární nádor plic. Pacienti ozáření jen pod bránicí měli $RR = 2,03$, zatímco u pacientů ozářených pod i nad bránicí stoupl relativní riziko vzniku sekundárního nádoru plic na 7,69.

Chao (Chao et al., 1995) sledoval 128 pacientů s nepokročilými seminomy varlat, kteří byli pouze ozáření pod bránicí s/bez ozáření nadbraničních uzlin. Medián follow up byl 11,7 roku. Sekundární tumor se objevil u devíti pacientů, z toho jeden nemocný měl chronickou lymfatickou leukemii a u zbylých 8 nemocných se jednalo o solidní tumory. Sekundární malignity byly lokalizovány dvakrát v plicích, po jednom případě v rektu, pankreatu, ledvině, močovodu, nadledvině a pánvi.

U šesti nemocných se jednalo o sekundární nádor uvnitř ozařovaného pole. Celkové relativní riziko vzniku radiačně indukovaného tumoru bylo 2,09.

Jako v předchozích publikacích i v našem souboru byla radioterapie spojena s signifikantně zvýšeným rizikem vzniku sekundárních nádorů ($RR = 8,38$). Pacienti léčení chemoterapií měli naopak riziko nízké.

Čtyři pacienti s sekundárním nádorem měli kombinaci ozáření a chemoterapie, ale malá čísla nedovolují dělat závěry.

Téměř žádná studie, která se zabývá výskytem sekundárních malignit u testikulárních nádorů, nezahrnuje do hodnocení nádor v druhém varleti.

Druhostranný testikulární tumor se během dispensarizace objevuje přibližně u 3-5 % nemocných. Tento fenomén je pravděpodobně více vztažen k biologii pacienta než k léčbě pro iniciální nádor (Chang, 2006).

Nicméně je nutné si uvědomit fakt, že během radioterapie je druhé varle také vystaveno rozptýlenému záření, dle Hellbardta (Hellbardt et al., 1990) jsou dávky 50-90 cGy. Vzhledem k tomu, že není jasný vztah mezi dávkou záření a vznikem sekundární malignity, nelze podíl radioterapie na

výskyt druhostranného testikulárního nádoru vyloučit.

Chemoterapie, která byla podávána pro primární nádor může dokonce redukovat riziko vzniku druhostranného nádoru (Bokemeyer a Smoll, 1995).

V práci Patela (Patel et al., 2003) se incidence sekundárního tumoru v druhém varleti pohybuje od 1,2 % - 3,4 %. Identický histologický nález byl u 44 % nemocných s primárním seminomem varlete a u 39 % pacientů s primárním nonseminomem varlete. Téměř čtvrtina sekundárních nádorů varlete se objevila až po 10 letech od diagnózy primárního nádoru, a proto je třeba zdůraznit potřebu trvalého sledování nemocných po léčbě.

V našem souboru se druhostranný tumor varlete objevil u 1,9 % pacientů a histologie byla identická.

ZÁVĚR

Se stoupajícím počtem vyléčených pacientů se stává důležitou problematika pozdních efektů onkologické léčby, zejména vznik sekundárních malignit.

Předmětem sledování jsou testikulární nádory, které jsou vysoce kurabilní, a pacienti mají možnost se dožít pozdních komplikací.

V souboru 313 pacientů s tumory varlat bylo zjištěno 22 sekundárních nádorů, tj. 7 %. Relativní riziko vzniku duplicity bylo 1,044. Do analýzy nebyli zahrnuti pacienti s tumorem druhého varlete, který se objevil u 6 mužů, tj. u 1,9 %. Medián doby do vzniku duplicity byl 143 měsíců. Medián doby sledování byl 111,5 měsíce.

Radioterapie byla spojena s vyšším rizikem vzniku sekundárních nádorů ($RR = 8,38$). Pacienti léčení chemoterapií měli naopak riziko nízké ($RR = 0,38$).

Výskyt duplicitních malignit ovlivňoval bezpříznakové i celkové přežití. Pacienti bez sekundárního nádoru měli oba typy přežití 271 měsíců. Při diagnóze duplicity poklesl medián bezpříznakového přežití na 187,3 měsíce a celkového přežití na 199,8 měsíce.

U testikulárních nádorů převažuje benefit léčby nad rizikem vzniku indukovaných tumorů. Je však nutné s tímto rizikem počítat a zahrnout jej do rozhodování léčebné modality. Sledování po léčbě by mělo být dlouhodobé a komplexní.

Tab. 1: Počet léčených pacientů s nádory varlat

CELKEM	N	%
ozařování+chemoterapie	60	19.2
ozařování	153	48.9
chemoterapie	100	31.9

Tab. 2: Rozložení souboru dle věku

	OZAŘOVÁNÍ A CHEMOTERAPIE	OZAŘOVÁNÍ	CHEMOTERAPIE	CELKEM
průměrný	35	38	31	35.2
medián	33 (17 – 66)	35 (12 – 80)	29 (18 – 58)	33 (12 – 80)
SD	11	13	8	11.6

Tab. 3: Rozložení souboru dle histologie

HISTOLOGIE	CELKEM	N	%
Seminomy (N = 180)	ozařování+chemoterapie	37	20.6
	ozařování	136	75.6
	chemoterapie	7	3.8
Nonseminomy (N = 133)	ozařování+chemoterapie	24	18.0
	ozařování	16	12.0
	chemoterapie	93	70.0

Chi-square test maximální věrohodnosti: $p < 0.001$

Tab. 4: Doba do vzniku duplicity

TYP LÉČBY	OZAŘOVÁNÍ A CHEMOTERAPIE	OZAŘOVÁNÍ	CHEMOTERAPIE	CELKEM
Počet dupli-	4	17	1	22
medián doby (měsíce)	111.5 (46 – 409)	143 (41 - 418)	84	143 (41 - 418)

Tab. 5: Lokalizace sekundárních nádorů

DUPlicita	N	%
plic	5	22.70
karcinom kůže	4	18.20
pankreas	3	13.60
ledvina	2	9.10
melanoblastom kůže	2	9.10
rektosigmoideum	2	9.10
prostata	2	9.10
močový měchýř	1	4.55
mediastinum	1	4.55
celkem	22	100

Tab. 6: Výskyt sekundárních nádorů při radioterapii

		sekundární nádor	
		ano	ne
OZAŘOVÁNÍ	ano	21 (9.9 %)	192 (90.1 %)
	ne	1 (1.0 %)	99 (99.0 %)

Fisherův test: $p=0.002$
 $O/E=8,38$

Tab. 7: Výskyt sekundárních nádorů při chemoterapii

		sekundární nádor	
		ano	ne
CHEMOTERAPIE	ano	5 (3.1 %)	155 (96.9 %)
	ne	17 (11.1 %)	136 (88.9 %)

Fisherův test: $p=0.005$
 $O/E=0,38$

Tab. 8: Výskyt sekundárních nádorů dle způsobu léčby

		sekundární nádor	
		ano	ne
ZPŮSOB LÉČBY	oz.+ch.	4 (6.6 %)	56 (93.4 %)
	ozař.	17 (11.1 %)	136 (88.8 %)
	chem.	1 (1.0 %)	99 (99.0 %)

Chi-square test: $p=0.003$

Graf 1 - Bezpříznakové přežití

Tab. 9: Medián bezpříznakového přežití dle výskytu sekundárního nádoru

	sekundární nádor	bez sekundárního nádoru
	(n=22)	(n=291)
medián přežití	187.3 měsíců	271.0 měsíců

log-rank test: p-hodnota = 0.770

Graf 2 - Celkové přežití

Tab. 10: Medián celkového přežití dle výskytu sekundárního nádoru

	sekundární nádor	bez sekundárního nádoru
	(n=22)	(n=291)
medián přežití	199.8 měsíců	271.0 měsíců

log-rank test: p-hodnota = 0.769

LITERATURA

ADAM, Z., VORLÍČEK, J., KOPTÍKOVÁ, J.: *Obecná onkologie a podpůrná léčba*, Praha, Grada, s. 235-238, 2003.

BOKEMEYER, C., SMOLL, H. J.: *Treatment of testicular cancer and the development of secondary malignancies*. *J Clin Oncol*, Vol. 13, s. 283-292, 1993.

DE VITA, V. T., HELLMAN, S., ROSENBERG, S. A.: *Cancer. Principles and practice of oncology*. 7. vyd., Lippincott, s. 2575-2598, 2005.

FOSSA, S. D. et al.: *Second non-germ cell malignancies after radiotherapy of testicular cancer with or without chemotherapy*. *Br J Cancer*, Vol. 61, s. 639-643, 1990.

GANZ, P. A.: *Late effects of cancer in adult survivors: What are they and what is the oncologist's role in follow-up and prevention?* In *Am Soc Clin Oncol*, s. 724-730, 2005.

HELLBARDT, A. et al.: *The risk of second cancer (SC) in patients treated for testicular seminoma*. *Int J Radiation Oncology Biol Phys*, Vol. 18, s. 1327-1331, 1990.

CHANG, A. E.: *Oncology. An Evidence-Based Approach*. Springer Science+Business Media, Inc., s. 1929-1940, 2006.

CHAO, C. K. S. et al.: *Secondary malignancy among seminoma patients treated with adjuvant radiation therapy*. *Int J Radiation Oncology Biol Phys*, Vol. 33, s. 831-835, 1995.

MAKUCH, R., SIMON, R.: *Recommendations for the analysis of the effect of treatment on the development of second malignancies*. *Cancer*, Vol. 44, s. 250-253, 1979.

MOLLER, H. et al.: *Incidence of second primary cancer following testicular cancer*. *Eur J Cancer*, Vol. 5, s. 672-676, 1993.

PATEL, M. I. et al.: *Management of recurrence and follow-up strategies for patients with seminoma and selected high-risk groups*. *Urol Clin N Am*, Vol. 30, s. 803-817, 2003.

RAVIS, L. B.: *Therapy-associated solid tumors*, *Acta oncologica*, 2002. Vol. 41, s. 323-333.

TRAVIS, L. B. et al.: *Risk of second malignant neoplasms among long-term survivors of testicular cancer*. *J Natl Cancer Inst*, Vol. 89, s. 1429-39, 1997.

VAN LEEUWEN, F. E. et al.: *Long-term risk of non-germ cell malignancies in 5-year survivors of testicular cancer*. In *EJC Supplements*, Vol. 3, s. 152, 2005.

Hana Šiffnerová
siffnerova@nemcb.cz