

Jihočeská univerzita v Českých Budějovicích
Zdravotně sociální fakulta

**Výskyt sekundárního nádoru po léčbě pro primární
germinální nádor**

bakalářská práce

Autor práce: František Štrébl

Studijní program: Specializace ve zdravotnictví

Studijní obor: Radiologický asistent

Vedoucí práce: MUDr. Hana Šiffnerová, Ph.D.

Datum odevzdání práce: 4. 5. 2015

Abstrakt

Bakalářská práce se zabývá sledováním výskytu sekundárního nádoru po léčbě pro primární germinální nádor.

V teoretické části se práce věnuje nádoru a jeho vzniku, léčbě chemoterapií a radioterapií a výskytu sekundárních nádorů obecně. Poté se zabývá nádory varlat a jejich léčbou chemoterapií a radioterapií a zkoumáním výskytu sekundárních malignit po primární léčbě testikulárních germinálních nádorů.

Cílem bakalářské práce bylo zhodnotit výskyt sekundárních nádorů po léčbě primárních germinálních nádorů podle použitých způsobů léčby. V práci byl sledován počet výskytu sekundárních nádorů, doba od incidence primárního nádoru do vzniku duplicitního nádoru, typ primárního nádoru a lokalizace sekundárního nádoru. Nedílnou součástí hodnocení výskytu sekundárních nádorů po primární léčbě byla hypotéza pracující s rozdíly výsledků po léčbě radioterapií a po léčbě chemoterapií.

Základním sledovaným souborem se stala skupina 140 pacientů, u nichž byla diagnostikována a léčena onkologická diagnóza C62 – nádor varlete, v průběhu let 2001 až 2008 a následně sledována až do roku 2014 na Komplexním onkologickém centru Nemocnice České Budějovice a.s.

V bakalářské práci byly použity základní statistické metody zjišťující průměrný věk a medián věku u pacientů v době incidence onemocnění, průměrná doba a medián doby do vzniku duplicity, průměrná doba a medián doby sledování, relativní riziko vzniku sekundárních nádorů a pro zhodnocení výsledků léčby radioterapií a léčby chemoterapií bylo použito srovnání hodnot jednotlivých ukazatelů. Zjištěné a statisticky vyhodnocené malignity byly popsány a roztrženy podle druhu primární léčby, podle typu primárního nádoru a podle doby do vzniku duplicity a lokalizace sekundárních nádorů.

Celkem byly zjištěny 4 sekundární výskyty, což je 2,86 % ze sledovaného souboru při relativním riziku 13,88 %. Průměr doby do vzniku sekundárního nádoru byl 83,75 měsíců a medián 86,5 měsíců. Ze základního souboru pacientů se radioterapií léčilo 60 pacientů při sekundárním výskytu 1 malignity s relativním rizikem 3,46 %. Průměr doby do vzniku sekundárního nádoru po radioterapii činil 123 měsíců. Chemoterapií

bylo léčeno 79 pacientů, při výskytu 2 sekundárních nádorů a relativním riziku jejich výskytu 6,91 %. Průměr doby do vzniku sekundárního nádoru byl 88 měsíců. Kombinací obou léčebných modalit byl léčen jeden pacient, u něhož vznikl i sekundární nádor s relativním rizikem 2,33. Doba latence, byla 36 měsíců.

Ze statistických výpočtů, v rámci základního sledovaného souboru pacientů, se potvrdilo hypotetické tvrzení, že po léčbě nádorů varlat radioterapií došlo k výskytu sekundárních nádorů méně často, než po léčbě chemoterapií a zároveň se potvrdilo, že po léčbě chemoterapií se sekundární nádory vyskytly dříve.

V současné době dosáhla úspěšnost léčby testikulárních nádorů vysoké úrovně. Pacienti mají ve většině případů dlouhodobou prognózu. Z tohoto hlediska je nutné počítat s výskytem pozdních relapsů, s pozdní toxicitou léčby a se vznikem sekundárních nádorů, proto tyto poznatky musí být zohledňovány při rozhodování o výběru léčebné modality a při výběru diagnostických metod pro další sledování.

Abstract

The Bachelor thesis deals with monitoring the incidence of secondary tumors after the treatment of primary germ cell tumor.

The theoretical part deals with the tumor and its origin, chemotherapy, radiotherapy and the incidence of secondary tumors in general. It also focuses on the testicular tumors and their treatment by chemotherapy and radiotherapy. Furthermore, it examines the incidence of secondary malignancies.

The aim of this thesis is to evaluate on the basis of all available information the incidence of secondary tumors after the treatment of primary germ cell tumors according to different types of treatment. The thesis monitors the number of incidences of secondary tumors, the time from the primary tumor incidence to the incidence of the tumor duplicity, type of tumor duplicity and its localization. An integral part of the evaluation of the incidence of secondary tumors after primary treatment is the hypothesis which deals with differences in outcomes depending on treatment by radiation therapy or chemotherapy.

The primary study group is a group of 140 patients who were diagnosed and treated for testicular cancer diagnose C62 from 2001 to 2008. Afterwards, the study group was followed until 2014 in the Department of Oncology in Ceske Budejovice Hospital.

The Bachelor thesis uses statistical methods to detect the average age and the median age of patients at the time of disease incidence, the average and median time of the incidence of tumor duplicity, the average and median time of patient's monitoring and the relative risk of secondary tumor incidence.

Discovered and statistically evaluated malignancies are described and categorized according to the type of primary treatment, time of the incidence of tumor duplicity and localization of secondary tumors.

Four incidences of a secondary tumor were found out in total. This number represents 2.86 % of the study group. The relative risk was 13.88 %. The average time of the incidence of a secondary tumor was 83.75 months and the median time was 86.5 months. 60 patients out of the study group were treated by radiotherapy with one

secondary tumor and the relative risk of 3.46 %. The average time of the incidence of a secondary tumor after radiotherapy was 123 months. 79 patients were treated by chemotherapy with 2 secondary tumors and the relative risk of 6.91 %. The average time of the incidence of a secondary tumor after chemotherapy was 88 months. One patient was treated by both radiotherapy and chemotherapy with 1 secondary tumor and the relative risk of 2.33. The average time of the incidence of a secondary tumor was 36 months.

The hypothetical claim that patients treated for testicular cancer by radiotherapy are less prone to secondary tumors was confirmed from statistical records. The claim that patients treated by chemotherapy are much more prone to secondary tumors was confirmed from statistical records.

Nowadays, the success rate of testicular tumor treatment is at a high level. Patients have in most cases a long-term prognosis. From this perspective, it is necessary to take into account the incidence of late relapses, late toxicity of the treatment and incidence of secondary tumors. Therefore, these findings must be taken into consideration when making a decision for the treatment modality and the selection of diagnostic methods for further monitoring.

Prohlášení

Prohlašuji, že svoji bakalářskou práci jsem vypracoval samostatně pouze s použitím pramenů a literatury uvedených v seznamu citované literatury.

Prohlašuji, že v souladu s § 47b zákona č. 111/1998 Sb., v platném znění souhlasím se zveřejněním své bakalářské práce, a to – v nezkrácené podobě – v úpravě vzniklé vypuštěním vyznačených částí archivovaných fakultou – elektronickou cestou ve veřejně přístupné části databáze STAG provozované Jihočeskou univerzitou v Českých Budějovicích na jejich internetových stránkách, a to se zachováním mého autorského práva k odevzdanému textu této kvalifikační práce. Souhlasím dále s tím, aby toutéž elektronickou cestou byly v souladu s uvedeným ustanovením zákona č. 111/1998 Sb., zveřejněny posudky školitele a oponentů práce i záznam o průběhu a výsledku obhajoby kvalifikační práce. Rovněž souhlasím s porovnáním textu mé kvalifikační práce s databází kvalifikačních prací Theses.cz provozovanou Národním registrem vysokoškolských kvalifikačních prací a systémem na odhalování plagiátů.

V Českých Budějovicích dne 4. 5. 2015

.....

(jméno a příjmení)

Poděkování

Děkuji paní MUDr. Haně Šiffnerové, Ph.D. za odborné a laskavé vedení, trpělivost a čas při zpracování mé bakalářské práce.

OBSAH

Úvod	12
1 Teoretická část	14
1.1 Obecná charakteristika nádorů.....	14
1.1.1 Léčení nádorů.....	16
1.1.2 Radioterapie	16
1.1.3 Chemoterapie	18
1.1.4 Nežádoucí účinky léčby	20
1.1.5 Sekundární výskyt nádorů.....	22
1.2 Nádory varlat	24
1.3 Současná léčba nádorů varlat.....	29
1.3.1 Chirurgická léčba	29
1.3.2 Léčba radioterapií	29
1.3.3 Léčba chemoterapií	31
1.4 Sekundární výskyt nádorů po primární léčbě nádorů varlat	33
2 Hypotézy a metodika výzkumu	35
3 Výsledky	36
4 Diskuze	55
5 Závěr	59
6 Seznam informačních zdrojů	61
7 Klíčová slova	65

SEZNAM TABULEK

Tabulka 1 Hodnoty tolerančních dávek podle Pereze, 2004	22
Tabulka 2 Přehled kategorií TNM	27
Tabulka 3 Sérové biochemické nádorové markery.....	28
Tabulka 4 Věková struktura pacientů	37
Tabulka 5 Vlastní soubor pacientů podle typu terapie	39
Tabulka 6 Rozložení souboru dle věku.....	40
Tabulka 7 Vlastní soubor pacientů dle histologie v číslech.....	41
Tabulka 8 Vlastní soubor pacientů dle histologie v %	41
Tabulka 9 Sekundární výskyt po primární léčbě	44
Tabulka 10 Lokalizace sekundárních nádorů	45
Tabulka 11 Doba latence	46
Tabulka 12 Věk pacientů se sekundárním nádorem	47
Tabulka 13 Výskyt sekundárních nádorů dle způsobu léčby	48
Tabulka 14 RR v % dle typu nádorů.....	49
Tabulka 15 RR v % dle typu léčby	50
Tabulka 16 RR model "člověko-roky" dle typu léčby	52
Tabulka 17 RR model "člověko-roky"	52

Tabulka 18 Výskyt sekundárního nádoru dle typu primárního nádoru 53

Tabulka 19 Shrnutí..... 54

SEZNAM GRAFŮ

Graf č. 1 Vývoj incidence a mortality v čase..... 25

Graf č. 2 Věková struktura pacientů 25

Graf č. 3 Věková struktura pacientů 38

Graf č. 4 Výskyt sekundárních nádorů v % 44

SEZNAM POUŽITÝCH ZKRATEK:

APL – akutní promyelocytární leukemie

BEP – bleomycin, etoposid, platina

CT – computer tomography

Gy – gray

MR – magnetická rezonance

PET – pozitronová emisní tomografie

RR – relativní riziko

TD – toleranční dávka

TGN – testikulární germinální nádor

USG – ultrasonografie

ÚVOD

V důsledku zlepšování léčebných postupů v onkologii došlo k tomu, že testikulární germinální nádory jsou jedny z nejlépe léčitelných nádorů současnosti. Zařazení platiny do chemoterapeutických schémat a v radioterapii snižování dávky záření a důsledné vykrývání kritických orgánů činí tyto nádory velice kurabilní s dobrou prognózou přežití. Také informovanost a vedení laické veřejnosti k samovyšetřování přispívá k včasnému záchytu onemocnění a tím i k včasnému zahájení léčby, což je další podmínkou dobré kurability. Nádory varlat postihují muže převážně v mladém věku. Pro svou kurabilnost a mladý věk pacientů se předpokládá dlouhodobá dobrá prognóza přežití. Při takové prognóze je nutné počítat s pozdními následky onkologické léčby. Mezi nejzávažnější pozdní následky onkologické léčby, se řadí výskyt sekundárních nádorů. Je zde velký předpoklad, že mladí lidé se druhotné malignity budou dožívat stále častěji.

Podle celosvětových statistik onkologická zátěž stále roste a ani výhled do budoucnosti není nijak optimistický. Očekává se, že během života onemocní nádorovým onemocněním 30 – 40 % obyvatelstva. Rostoucí úspěšnost léčby nádorových onemocnění, ať chemoterapií nebo radioterapií nebo i jinou modalitou onkologické léčby, přispívá k tomu, že značná část populace je vystavena zvýšenému riziku vzniku druhotných malignit. (1)

Léčba primárních germinálních nádorů varlat se dostala na velmi dobrou úroveň. Od roku 1977, od kdy jsou dostupné statistiky, je zřejmá incidence tohoto onemocnění na vzestupu a jeho mortalita na sestupu. Nejčastější výskyt je u mužů ve věku od 20 do 40 let. Při včasném záchytu nemoci má léčba převážně dobrou prognózu. K tomu napomáhají nejnovější léčebné metody v chirurgii, radioterapii a chemoterapii a také vyšetřovací a diagnostické metody. Záleží na stádiu onemocnění a použité léčbě. Pacienti, kteří podstupují radioterapii nebo chemoterapii jsou v 95 % vyléčení. U těchto pacientů je nutné dlouhodobé sledování. Nejsou vyloučeny pozdní relapsy, pozdní

toxicita léčby a vznik sekundárních nádorů různé lokalizace, ke kterým může docházet po uplynutí mnoha let.

Cílem práce bylo zhodnocení výskytu sekundárních nádorů po léčbě primárních testikulárních nádorů podle použitých způsobů léčby. Sledována byla četnost výskytu sekundárních nádorů, doba od incidence primárního nádoru do vzniku duplicitního nádoru, typ primárního nádoru a lokalizace sekundárního nádoru.

Ke zhodnocení výskytu sekundárních nádorů po léčbě pro primární germinální nádor byly použity údaje z kartotéky Komplexního onkologického centra v Českých Budějovicích, a.s. Informace byly shromážděny, rozříděny dle histologického typu nádoru, druhu léčby, věku pacientů a výskytu sekundárního nádoru. Po té byly provedeny statistické analýzy shromážděných a rozříděných dat a jejich vyhodnocení a porovnání.

1 TEORETICKÁ ČÁST

1.1 OBECNÁ CHARAKTERISTIKA NÁDORŮ

Dělení buněk – autoreprodukce, proliferace je základní charakteristikou všech živých systémů a tudíž definicí života. Tak jak vzniká život, tak jak vznikají buňky, vznikají i buňky nádorové. Na rozdíl od zdravých buněk se buněčná proliferace nádoru vymyká zákonitostem zdravých tkání. Nádor nekontrolovatelně roste a to již z jedné jediné nádorové buňky, která je obtížně detekovatelná a nezpůsobuje při svém zrodu žádné problémy. Nádorová buňka se odlišuje od normálních tkání, využívá neorganizované tvorby hmoty, která narušuje funkci zdravých tkání. Pokud se proti nádoru včas nezasáhne, získává nezávislost na zdravé tkáni. Nádor může zdravou tkáň začít utlačovat nebo jí prorůst a vytváří novotvar. V organismu jsou vytvářeny cévy, které nádor vyživují a tím způsobují zvětšování a růst nádoru a následnou smrt celého organismu. Řád buňky zůstává neustále zachován. Některá z nich se může vydat vlastní cestou a vytváří novou verzi orgánu a tkáně. Detekce nádorů bývá spojena až se vznikem zdravotních problémů a s bolestí. Takový již detekovaný nádor většinou vznikl v dávné době. (2)

Vznik nádorové buňky a následně nádorového bujení je dlouhodobým a vícestupňovým procesem, při němž dochází k patologické změně tkáně. Postupně se mění normální buňka v buňku nádorovou a dělením nádorové buňky vzniká celý nádor. Při této transformaci dochází k neletální změně genomu, k přeměně určitých genů. Tyto změny mohou být iniciovány:

- 1) Mutagenními faktory – faktory okolního prostředí, které jsou:
 - a) fyzikální (radiační záření)
 - b) chemické (chemotoxické látky, azbest, chrom, nikl, insekticidy, kouření)
 - c) biologické (viry nebo bakteriální infekce)

2) Vrozenými dispozicemi – zděděná mutace v zárodečné linii. (3)

Významnou roli při vzniku nádoru má také věk a buněčné stárnutí. Dle statistik na nádorová onemocnění ve věku 60 let umírá přibližně čtvrtina populace, naproti tomu se na úmrtnosti dětí podílí jen 10 %. Možnost vzniku nádoru se zvyšuje úměrně s věkem, neboť narůstá a kumuluje mutace buněk a DNA je poškozována. S věkem nastává takzvaná senescence, která zastavuje buněčnou replikaci. (4)

Základní charakteristiku nádoru lze vymezit několika znaky, např.:

- Neregulovaný a abnormální růstem tkáně.
- Narušení mechanismu buněčného cyklu.
- Neomezená proliferace (nesmrtelnost, blok apoptózy).
- Invaze a prorůstání do zdravých tkání (metastazování).
- Genetická nestabilita.
- Rozvoj angiogeneze.

Nádory rozdělujeme na benigní nebo maligní dle biologického chování. Benigní nádory jsou nezhoubné, rostou pomalu, nikam se nešíří a jsou ohraničené. Benigní nádor se moc neliší od normální tkáně, má tendenci vytlačovat normální tkáň, ale nevrůstá do ní. Z pravidla lze dobře odstranit. Některé benigní nádory mohou vykazovat riziko zvratu, a změnit se v nádor maligní. Maligní nádory jsou zhoubné, rostou rychle a invazivně, šíří se do okolní tkáně a produkují metastázy. Léčí se velmi obtížně.

Hlavním biologickým znakem maligních nádorů je invaze a metastazování. Metastazováním se rozumí zakládání dalšího ložiska nádoru na vzdáleném místě od původního nádoru, a to uvolněním nádorové buňky do krevního řečiště nebo do lymfatického systému. (5) Pokud se metastázy šíří lymfatickou cestou, je obvykle postižena první lymfatická tzv. strážní, sentinelová uzlina. Pokud se metastázy šíří krevní cestou, mohou prorůstat do krevních cév. Daleko častěji jsou v žilním systému

než v tepenném. Obvykle se s krevním tokem uchytí v kapilárním řečišti a tam vytváří metastázy. (4)

Z histologické skladby, anatomické lokalizace, biologické povahy a histogeneze vychází morfologická klasifikace nádorů. Podle histogenetické klasifikace se rozlišuje pět základních skupin: epitelové, mesenchymové, neuroektodermové, germinální a smíšené. (6)

1.1.1 LÉČENÍ NÁDORŮ

Za primární léčbu nádorových onemocnění se považuje léčba chirurgická. Na chirurgickou léčbu ve většině případů navazuje radioterapie nebo chemoterapie nebo kombinace obou těchto léčebných metod. V poslední době se často přistupuje také k léčbě biologické. Pro určitý druh nádorů se používá léčba hormonální a také imunoterapie.

1.1.2 RADIOTERAPIE

Radioterapie využívá k léčbě nádorů zdroje záření pro jejich letální účinek na buňku. Jako zdroje ionizujícího záření se využívá brzdné záření X a gama záření, která patří mezi elektromagnetická záření a dále je pak využíváno korpuskulární záření, které zahrnuje např.: protony, neutrony nebo alfa částice. (5) Fyzikálním principem ionizujícího záření je ionizace při, které dochází k interakci s molekulami DNA. Tzv. přímá interakce ionizujícího záření přímo interreaguje s orbitálními elektrony. Přímou ionizující záření je záření α , β^- , β^+ : elektronové a protonové. Nepřímou ionizující záření také reaguje s molekulami DNA, ale nenes elektrický náboj a sekundárně ionizuje. Mezi tato záření patří X-záření, neutrony a γ . Při reakci dochází k radiolýze vody a vznikají radikály H a OH a potom elektrony reagují s DNA. Chemickým principem vznikají volné radikály a poškozují DNA jednoduchým či dvojným zlomem. Poškození jednoduchým zlomem je pro buňku opravitelné. Poškození dvojitým zlomem vznikne

poškozením obou vláken a roste s lineární energií záření. Nádorová buňka zanikne apoptózou. (7) Význam pro radioterapii má zejména kyslíkový efekt, protože hypoxická nádorová tkáň je méně senzitivní. Pro záření je třeba zvážit také frakcionaci pro jednotlivé druhy nádorů a také např. užití radiosenzibilizující cytostatika. (8)

Radioterapie se využívá převážně k ozařování nádorů citlivých na záření. Záměrem radioterapie je dodat letální dávku do nádorového ložiska při maximálním šetření okolních tkání a kritických orgánů. Citlivost nádorů lze zjistit predikcí radiosenzitivity a radioresistence podle řady faktorů, jako je histologický typ, lokalizace a rozsah. (6) Radiosenzitivní tkáně jsou rychle se dělící a málo diferencované buňky. Radiorezistentní jsou málo se dělící, nebo se vůbec nedělící diferencované buňky. (9). K radiosenzitivním nádorům patří převážně takové nádory, u nichž dochází k buněčné smrti apoptózou. Jsou to zejména seminomy, malobuněčné karcinomy, maligní lymfomy. Do středního stupně radiosenzitivity můžeme zařadit karcinomy hlavy a krku, karcinomy prsu a nemalobuněčné karcinomy plic. Omezený stupeň radiosenzitivity mají např.: melanomy, karcinomy ledviny, karcinomy slinivky břišní. (6)

Léčbu zářením rozdělujeme podle aplikace na teleterapii a brachyradioterapii. (8)

Léčba radioterapií může být kurativní nebo paliativní. U kurativní léčby lze v mnoha případech počítat s úplným vyléčením, ale zároveň i s pozdními komplikacemi. (9) V některých případech nahrazuje chirurgický výkon a tím také zachovává funkci orgánu. Aplikovaná dávka je obvykle u externí radioterapie okolo 60 Gy a je prováděna obvyklou frakcionací. U paliativní léčby je důležité zmírnit symptomy například krvácení, útlak okolních orgánů nebo bolest. Po léčbě paliativní může být pacientovi ordinována ještě léčba symptomatická, u které jde o léčbu analgetickou. U takového pacienta jde o nevléčitelnou diseminaci nádoru. (9)

Další dělení radioterapeutické léčby:

- Adjuvantní radioterapie, která se indikuje po chirurgickém zákroku a jejím cílem je zničení možné zbytkové tumorové tkáně. Do plánovaného cílového objemu se

zahrnuje místo primárního nádoru a lymfatické svodné oblasti. Standardní frakcionace je 5 x 2 Gy za týden v průběhu 6-8 týdnů.

- Neoadjuvantní radioterapie se indikuje před chirurgickou léčbou pro zmenšení rozsahu nádorové masy a tím i zmenšení operačního výkonu a pro zmenšení možnosti úniku nádorových buněk mimo operovanou oblast. (8)

Na začátku léčby radioterapií musí lékař vždy přihlídnout k rozsahu onemocnění, druhu nádoru, věku a celkovému zdravotnímu stavu pacienta, aby nedošlo k nežádoucím účinkům, které mohou převažovat léčebný efekt, aby poradiační efekt nebyl horší než samotné nádorové onemocnění. (6)

Kontraindikací radioterapie může být předchozí léčba radioterapií v téže lokalizaci. Radioterapii není možné indikovat do již jednou ozářeného místa. Kumulace dávky v jedné lokalizaci je nežádoucí. (10)

1.1.3 CHEMOTERAPIE

Chemoterapie je užívána k protinádorové léčbě systémové. Na rozdíl od radioterapie a chirurgie, které jsou jen lokální metodou. Účelem chemoterapie je kontrola a léčba nádorového onemocnění. Současně s léčbou dochází k nežádoucí toxicitě organismu. V mnoha případech je využívána tzv. adjuvantní chemoterapie, která slouží k léčbě po chirurgickém odstranění nádoru a k odstranění zbytků nádorů a mikrometastáz. Mikrometastázy lze jen těžko detekovat. K dosažení remise je nutné podání cytostatik v různých cyklech. Chemoterapii je možno kombinovat s radioterapií (tzv. léčba konkomitantní) a tím potenciovat léčbu zářením. Tzv. neoadjuvantní chemoterapie se používá k ohraničení nádoru před operačním zákrokem, čímž je docíleno zjednodušení chirurgického výkonu. Taktéž je jí možno uplatnit v návaznosti na radioterapii. Dalším využitím chemoterapie je samostatná léčba chemoterapií, kdy nelze v důsledku anatomického uložení nádoru použít chirurgii ani radioterapii. V případě necitlivosti nádoru na cytostatika je léčba neúspěšná a je možné indikovat ještě záchrannou chemoterapii tzv.: salvage. (3)

Chemoterapie se rozděluje podle senzitivity nádoru k cytostatiku, což je nejdůležitější faktor chemoterapie, do čtyř skupin:

1. První skupina může mít kurabilní účinek, v mnoha % se dosahuje úplného vyléčení. Jedná se o nejcitlivější nádory na cytostatika. Jsou to např.: germinální nádory, nádory dětského věku a lymfomy.
2. Druhou skupinu tvoří chemosenzitivní nádory, u adjuvantní chemoterapie může mít kurabilní účinek, nebo se může v mnoha % dosáhnout remise onemocnění. Jsou to například karcinom prsu, nebo bronchogenní karcinom (malobuněčný).
3. Třetí skupina jsou omezeně chemosenzitivní nádory. Jedná se jen o doplňkové léčení. Jsou to karcinomy gastrointestinálního traktu, nádory centrální nervové soustavy a maligní melanom.
4. Čtvrtá skupina je chemoresistentní a tudíž necitlivá na léčbu chemoterapií. Patří tam například karcinom jícnu nebo bronchogenní karcinom (nemalobuněčný). (6)

Cytostatika mají neselektivní účinek. Vzhledem k obnově organismu je nutné respektovat a dobře zhodnotit dávkování cytostatik, které se odvíjí od povrchu těla v m^2 u většiny cytostatik a cykly chemoterapie, jež následují v odstupech dnů až týdnů. Před podáním chemoterapie je nutné zhodnotit funkci jater a ledvin (biochemie), krevní obraz, věk, dietu, jinou medikaci, přidružené choroby aj. (3)

Podávání chemoterapie:

1. Perorální – je nejjednodušší, ale resorpce v gastrointestinálním traktu nemusí být vždy vhodná
2. Parenterální – aplikace zejména intravenózní, aplikace je pohodlná a přesná na dávkování
3. Regionální aplikace – má snížit systémovou koncentraci a omezit tím celkovou toxicitu chemoterapie (3)

V dnešní době se s úspěchem používá chemoterapie u kurabilní léčby, přesto však má velký význam i u léčby paliativní.

Při podávání systémové chemoterapie se musí brát zřetel na celkový zdravotní stav pacienta a jeho reakce na léčbu. Je třeba zhodnotit zejména její toxicitu. Před podáním se kontrolují u pacientů hematologické i biochemické hodnoty. K podávání cytostatik se přistupuje v několika cyklech s různým časovým odstupem. Po každé aplikaci chemoterapie je nutné provádět zhodnocení jaterních či ledvinových ukazatelů. Předpokládá se, že z radiobiologického hlediska má nádor růst exponencionální a to alespoň v první fázi. Proto se jednotlivými cykly chemoterapie snižuje nádorová populace buněk postupně. Každý cyklus chemoterapie usmrtí určitou část populace nádorových buněk, a aby léčba byla úspěšná, je toto nutné opakovat. (7)

1.1.4 NEŽÁDOUCÍ ÚČINKY LÉČBY

Léčba nádorových onemocnění je vždy provázena vznikem různých nežádoucích, vedlejších účinků, s nimiž je nutné počítat. Nežádoucí účinky se projevují nejen po chemoterapii, ale také po radioterapii, biologické léčbě nebo i po chirurgické léčbě. Zvyšujícím faktorem pro vznik vedlejších nežádoucích účinků léčby je kombinování léčby chemoterapií - podávání cytostatik s radioterapií. Nejdůležitějším faktorem zůstává celkový stav pacienta, přidružené onemocnění, věk a psychický stav. K akutním nežádoucím účinkům se řadí např. dočasný pokles krvetvorby, poruchy imunitního systému, nevolnost a zvracení, poruchy trávicího a vylučovacího systému, stav po ozáření (tzv. postradiační syndrom), únava. Většina těchto projevů nežádoucích účinků po ukončení léčby postupně odezní. Kromě akutních nežádoucích účinků se projevují také účinky pozdní. Klinicky se projeví až po několika měsících či letech v různých formách např.: atrofie, nekróza, fibróza. (3) Jako velmi pozdní účinek záření se mohou vyskytovat genetické změny, které mohou vést až ke vzniku sekundárních malignit. (6)

Nežádoucí účinky radioterapie jsou závislé na dávce aplikovaného záření, na druhu záření a energii, dále pak na celkové době léčby (na počtu frakcí) a na ozařovaném

objemu a blízkosti kritických orgánů. (3) S dávkou a jejím růstem se zvyšuje účinek záření na tkáň.

Orgány a tkáň jsou děleny do 3 tříd v závislosti na toleranci k záření.

U orgánů I. třídy může radiační poškození vést až k úmrtí. Mezi tyto orgány řadíme kostní dřeň, játra, žaludek, střevo, mozek, míchu, srdce, plíce, ledviny, plod. (9) Nejvíce citlivé na ozáření jsou krevní elementy, které se musí v případě poklesu doplnit transfuzí a popřípadě přerušit léčbu. (6) Lymfocyty poklesnou v krevním obrazu již při velmi malé dávce a dochází ke snížení imunity. Erytrocyty při jejichž poklesu je špatně zásobována tkáň kyslíkem a také se snižuje citlivost na ozáření tkáň. Trombocyty jsou k ozáření relativně rezistentní. (9)

U orgánů II. třídy radiační poškození způsobuje úmrtí jen výjimečně. Nejčastěji se vyskytuje např. v podobě vředu, dermatitis, nekrózy, hypofunkce, aj. Mezi orgány II. třídy řadíme dutinu ústní, kůži, močový měchýř, rektum, varlata, vaječníky, kost, oko, nadledviny, štítnou žlázu, hypofýzu.

U orgánů III. třídy radiační poškození k smrti nevede. Nejčastěji se vyskytuje např. v podobě fibrózy, vředu, sklerózy a u dětí špatného vývoje. Vyskytuje se u lymfatických uzlin, velkých cév, dělohy, pochvy a svalů.

Při radiobiologických sledování byly stanoveny pro jednotlivé orgány tzv. toleranční dávky (TD) a hodnocení rizika chronických změn. Minimální toleranční dávka označená TD 5/5 určuje, že pravděpodobnost poškození pacienta chronickými změnami nebude větší než 5 % za dobu 5 let. Maximální toleranční dávka je pak TD 50/5. Maximální toleranční dávka způsobí u 50 % ozařovaných chronické změny. Při plánování radioterapie je třeba zohlednit možnosti potenciálního poškození zdravých tkání a důsledky plynoucí z nedostatečného ozáření tumoru. (8)

Tabulka 1 Hodnoty tolerančních dávek podle Pereze, 2004

Toleranční dávky orgánů (Gy) - frakcionované ozařování (TD_{5/5} - TD_{50/5})			
Varlata	1-2	Gastrointestinální trakt	50-55
Vaječníky	6-10	Pojivová tkáň	50-60
Oční čočka	6-12	Mícha	50-60
Ledvina	20-30	Mozek	55-70
Štítná žláza	20-40	Hypofýza	40-50
Plíce	23-28	Periferní nervy	65-77
Kůže	30-40	Sliznice	65-77
Játra	35-40	Kost a chrupavka	více 70
Kostní dřev	40-50	Růstová chrupavka dětí	15-25
Srdce	43-50	Sval	více 70

Zdroj: (8)

1.1.5 SEKUNDÁRNÍ VÝSKYT NÁDORŮ

Jako pozdní účinek záření mohou vznikat také sekundární malignity. Sekundární malignity (duplicitní nádory) se projevují novými nádory jako pozdní následky po prodělané onkologické léčbě radioterapií nebo chemoterapií nebo spojením obou těchto modalit. Kromě toho má při vývoji sekundárních malignit důležitou úlohu genetická dispozice jedince, jeho imunitní a hormonální stav, ale i životní prostředí a způsob života např. kouření, alkohol, dietní režim. Prodělaná onkologická léčba tedy není jediným důvodem vzniku sekundární malignity. (1) Vyléčené pacienty riziko výskytu sekundárního nádoru provází celým dalším životem. Období od primární léčby do vzniku sekundárního nádoru je označováno jako doba latence. Právě doba latence od 12 měsíců a více a rozdílná histologie nádorů jsou základním kritériem pro indukci sekundární malignity. V případě primární léčby radioterapií se pro indukci sekundárního nádoru přidává kritérium lokalizace, kdy lokalizace sekundárního nádoru je určena v dříve ozářeném objemu tkání. (1) Nejčastějšími sekundárními malignitami jsou nádory centrálního nervového systému, prsu, štítné žlázy, kostí a sekundární

leukémie a melanom. Sekundární nádory jsou na šestém místě ve výskytu malignit po karcinomech prostaty, prsu, plic, kolorekta a kůže. (11)

Výskyt sekundárních nádorů po radioterapii je závislý na dávce radioterapie a věku, v němž radioterapie byla primárně aplikována. S postupem času od radioterapie riziko výskytu sekundárních nádorů trvale stoupá. Sekundární malignity se objevují v časně fázi po 12 měsících s vrcholem okolo tří let po několika letech, deseti, dvaceti i více od zjištění primární diagnózy. Výskyt sekundárních nádorů se liší pro jednotlivé primární nádory. (12)

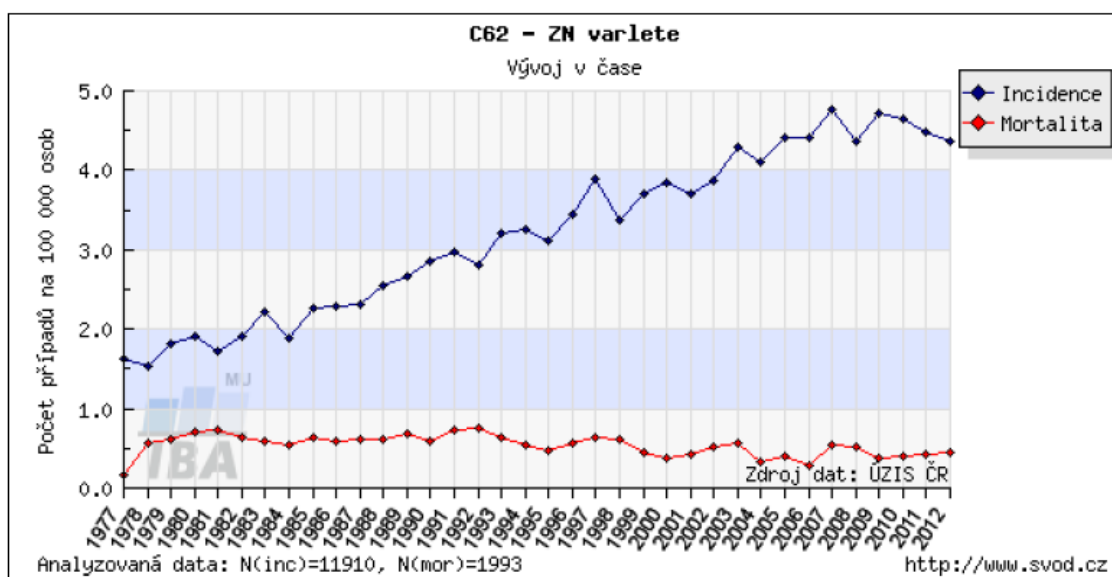
1.2 NÁDORY VARLAT

Nádory varlat jsou v dnešní době asi nejlépe léčitelnými nádory dospělého člověka. Kdysi obávaná a v mnoha případech smrtelná diagnóza se postupem času díky všeobecnému pokroku a vývoji stala velmi dobře léčitelnou. (13)

Výskyt nádorů varlat je celosvětově v roce 2012 odhadován 1,5 na 100.000 mužské populace. (14) Z toho 90 % všech nádorů varlat se vyskytuje u bílé rasy. Největším místem výskytu jsou země Skandinávské a nejmenší výskyt je v Africe a v Japonsku a Číně. Nádory varlat tvoří u mužů asi 1 % z celkového počtu mužských malignit. Nejčastěji postihují věkovou skupinu od 15 do 35 let. Tento trend je možné pozorovat v grafu níže. V této věkové kategorii to je nejfrekventovanější nádorové onemocnění mužů. Je zde velmi dobře pozorovatelná závislost věková, rasová a geografická. (16) V ČR od roku 1977 do roku 2011 je výskyt tohoto onemocnění 6,51 mužů na 100.000 mužů za současného vzestupu incidence a mortality na mírném ústupu. (17) Tento trend je možné pozorovat v grafu níže. Vzhledem k vývoji diagnostických metod nádorových markerů, CT, PET, MR, USG a dále účinné chemoterapie a šetrnější radioterapie je mortalita tohoto onemocnění na ústupu a to z 50 % mortality před rokem 1970 (16) na asi 0,2 % mortality – odhadováno v roce 2012. (14), (15)

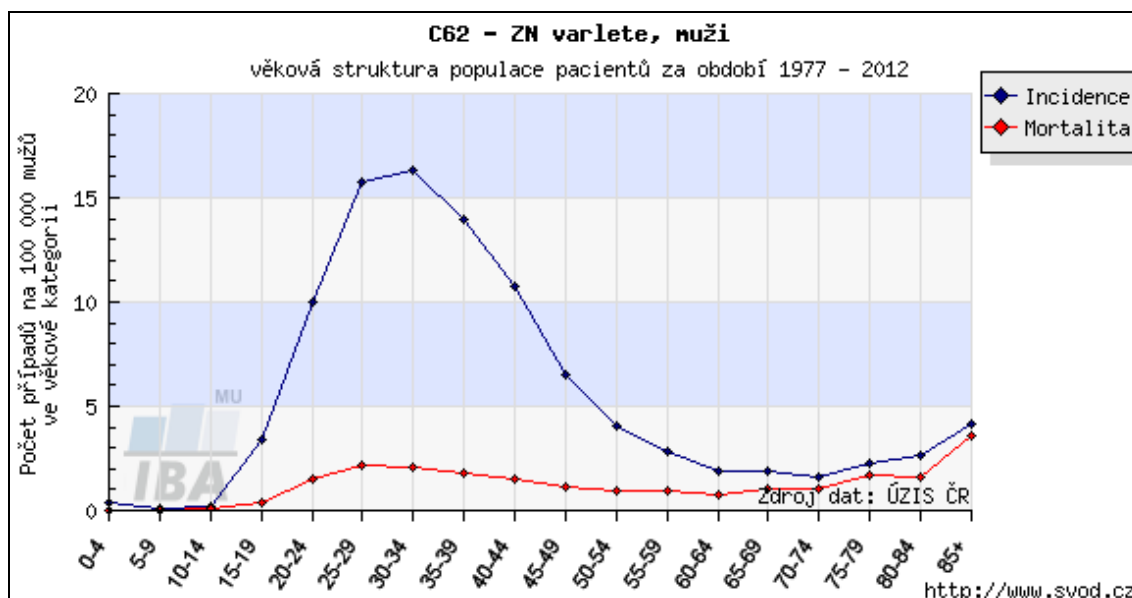
Nádory varlat jsou označovány podle mezinárodní klasifikace nemocí jako zhoubný novotvar varlete pod kódem C62. (18)

Graf č. 1 Vývoj incidence a mortality v čase



Zdroj: (19)

Graf č. 2 Věková struktura pacientů



Zdroj: (19)

Rizikové faktory

Rizikové faktory diagnózy C62, rakovina varlat, ještě nejsou zcela objasněny. Výskyt rakoviny varlat je v zásadě ovlivněn geneticky, prenatálně a pravděpodobně i životním stylem. (20) K již uznávaným rizikovým faktorům patří kryptorchismus a testikulární atrofie, také expozice rentgenovému záření v těhotenství. Vliv může mít rodinná anamnéza, častěji se vyskytuje nádor varlat, je-li v rodině diagnostikována rakovina varlat, prostaty nebo prsu. V přímé dědičné návaznosti (rakovina varlat u otce nebo bratra) je riziko větší až 6x oproti normální populaci. (13) Vliv má také pracovní prostředí. Častěji se nádory varlat vyskytují při dlouhodobé práci pod 17°C a nad 25°C. (21) Dalšími možnými rizikovými faktory jsou často diskutované inguinální hernie, skrotální trauma, nízká porodní váha, nebo věk matky při porodu. (20) Samostatným a velice diskutovaným rizikovým faktorem je kouření, tak jako při vzniku všech malignit.

Členění testikulárních nádorů

Podle WHO se testikulární nádory rozčleňují:

1. Germinální nádory – (seminomy a ne seminomy) představují podle většiny dostupných statistik 92 – 96 % zhoubných nádorů varlat a tvoří tak prakticky nejvýznamnější skupinu nádorů varlat (17)
2. Negerminální nádory – mezi tyto nádory řadíme tumory z Leydigových a Sertoliho buněk a jiné maligní lymfomy a sarkomy. (20)
3. Smíšené germinální a negerminální nádory (16)

Germinální nádory varlat mají většinovou přibližně 90 % testikulární lokalizaci.

Dále se mohou rozdělit:

1. Seminomy – jsou nádory vysoce kurabilní v závislosti na vysoké radiosenzitivitě a chemosenzitivitě. Histologicky se dělí do několika podtypů a většina z nich roste relativně pomalu. Šíří se krevní cestou a především lymfatickou cestou.

2. Neseminomy – k těmto nádorům se řadí několik histologických podtypů, které se však hodnotí souhrnně a vyskytují se v různých kombinacích. Jsou to embryonální karcinom, choriokarcinom, nádor ze žloutkového váčku a teratom. Vyskytují se u mladších mužů oproti seminomům přibližně o 10 let, jsou agresivnější a mají větší tendenci k šíření krevní cestou. (22)

Klasifikace

Staging je stanovení rozsahu onemocnění a je důležitý z hlediska dalšího posouzení a postupu léčby. Vyjadřuje se převážně v mezinárodní klasifikaci TNM, kde T = tumor, N = node (uzlina), M = metastáza, k tomuto se ještě používá pooperační označení „p“ se stanovením patologie po orchiektomii, TX se používá pokud orchiektomie použita nebyla. Dále se ještě označuje písmenem „R“ reziduální nádor po prodělané léčbě. Určení stádia onemocnění je podle Bodena a Gibba z roku 1951 a dělí se na stádium I., kdy nádor je omezen na varle, stádium II., kdy nádor má metastatický rozsah a jsou zasáhnuty retroperitoneální uzliny a stádium III. tvoří se vzdálené metastáze. (21)

Tabulka 2 Přehled kategorií TNM

Testis	Popis
Tis	Intratubulární nádor (in situ)
pT1	Testis a epididymis, žádná vaskulární nebo lymfatická invaze
pT2	Testis a epididymis s vaskulární nebo lymfatickou invazí nebo do tunica vaginalis
pT3	Semenný provazec
pT4	Skrotum
N1	≤ 2 cm
N2	> 2 - 5 cm
N3	> 5 cm
M1a	Neregionální lymfatické uzliny nebo plicní metastázy
M1b	Viscerální metastázy kromě plicních

Zdroj: (13)

K určení diagnózy se používají také markery. Stanovení kategorie S dle markerů určuje tabulka níže:

Tabulka 3 Sérové biochemické nádorové markery

	LDH	HCG	AFP	
	[x N]	[mIU/ml]	[ng/ml]	prognóza
S1	< 1,5	<5000	< 1000	dobrá
S2	1,5 - 10	5000 - 50000	1000 - 10000	středně dobrá
S3	> 10	> 50000	> 10000	špatná

Zdroj: (23)

Hodnoty markerů se používají před onkologickou léčbou jako prognostický faktor a dále pak na zhodnocení účinnosti chemoterapie a eventuálně na progresi onemocnění. Po prodělané léčbě může zvýšení markerů ukazovat na relaps onemocnění. Proto je třeba vyloučit jiné příčiny. Při sledování pacienta je nezbytné doplňovat RTG hrudníku CT břicha a PET/CT. Ve výše uvedené tabulce kategorie S1 znamená dobrou prognózu, S2 středně dobrou a S3 je špatná prognóza. Normální hodnoty AFP (alfa 1 – fetoprotein, glykoprotein – fyziologicky je produkován žlutkovým váčkem a fetálními játry) jsou do 40ng/ml a 1ng/ml u HCG (lidský choriový gonadotropin – fyziologicky je produkován syncytiotrofoblasten placenty v graviditě). Náhlé zvýšení LDH (laktátdehydrogenáza – je enzym exprimovaný v různých tkáních) v období sledování může znamenat recidivu seminomu. Negativní markery nemusí nutně znamenat nepřítomnost germinálního nádoru a naopak norma nezaručuje jeho absenci. (16)

1.3 SOUČASNÁ LÉČBA NÁDORŮ VARLAT

1.3.1 CHIRURGICKÁ LÉČBA

Orchiektomie se provádí pokud možno od potvrzení diagnózy co nejdříve a je považována za urgentní výkon. V současné léčbě je vysoká inguinální orchiektomie jediným postupem, který zaručuje onkologicky dobrý postup. Jakékoliv výkony skrotální cestou se nedoporučují, protože při inguinální orchiektomii se odstraňuje dostatečná délka semenného provazce a tak se zabraňuje rozsevu do krevního řečiště nebo skrotální lymfatiky, což skrotální cestou nemůže být zaručeno. Varle je tedy odstraněno celé spolu s obaly a semenným provazcem. (21)

Retroperitoneální lymfadenektomie je výkonem většinou u pokročilých testikulárních nádorů. Jedná se o chirurgické odstranění lymfatických uzlin. (22)

Další postup léčby je podmíněn stádiem nemoci a dalšími výstupy z vyšetření CT, RTG, a sledování biochemických markerů. V pokročilém stádiu nemoci se v poslední době přistupuje k vyšetření PET, které zobrazí viabilní struktury v retroperitoneu a může se tak předejít zbytečné chirurgické retroperitoneální lymfadenektomii. (21)

1.3.2 LÉČBA RADIOTERAPIÍ

U ozařování seminomů se uplatňuje adjuvantní nebo kurativní radioterapie na oblast postižených uzlin. Do ozařovacího pole v retroperitoneu jsou zahrnovány mízní uzliny, paraaortální, preaortální, interartokavální, prekavální, parakavální, subdiafragmatické, inguinální, pelvické, iliakální dle rozsahu postižených uzlin určených podle CT vyšetření a stádia onemocnění.

U seminomů I. stádia onemocnění je adjuvantní radioterapie užívána standardně na oblast paraaortálních uzlin s bezpečnostním lemem 2 cm. Užitá dávka je 25,2 Gy, 5 x 1,8 Gy / za 1 týden, 14 frakcí (mimo pT3 a pT4). Užívá se pole s cílovým objemem na paraaortální uzliny se stejnostranným renálním hilem v ozařovacím poli. Vymezení pole je od TH 10 – 11 v kraniální hranici a L5 – S1 v kaudální hranici při bifurkaci aorty

abdominális na arteria iliaca komunis sinistra a dextra. Laterálně je pole vymezeno na okraj processus lateralis vertebrae. (8) (21) (10)

U stádia IIA je užitá dávka 30,6 Gy, 5 x 1,8 Gy, celkem 17 frakcí a jsou ozařovány paraaortální břišní uzliny. Ipsilaterální renální a pánevní uzliny s bezpečnostním lemem 2 cm (technika hokejka). U L5 – S1 je zalomení pole u pravostranného nádoru doprava a u levostranného do leva a v cílovém objemu jsou zahrnuty inguinopelvicke uzliny. Zalomená část končí u okraje acetabula. Dolní hranice pole se umísťuje pod tříselným vazem a zahrnuje inguinální oblast.

Stádium IIB postižení paraaortálních uzlin 2 – 5 cm, technika hokejka, dávka 30 Gy + boost na reziduální uzliny 3 x 2 Gy. Při zvýšeném riziku lymfogenních metastáz do pánevních uzlin je indikována technika obráceného Y.

Stádium IIC postižení paraaortálních uzlin nad 5 cm. Po orchiektomii a chemoterapii ozáření rezidua po chemoterapii s lemem 2 – 3 cm a dávkou 36 Gy, 5 x 1,8 – 2 Gy / 1 týden. (8)

Kontraindikace k ozáření:

Pacienta nelze ozářit v případě pánevní nebo podkovičné ledviny nebo zánětu střev. (10)

Plánování:

Pro vymezení cílového objemu je třeba plánování na CT s následným ověřením na RTG simulátoru. V průběhu ozařování jsou určeny kontroly na lineárním urychlovači portálovým snímkováním. Poloha supinační na zádech, solitární varle by mělo být kryto speciálním krytem, dvě protilehlá pole AP/ PA s vykrýváním kritických orgánů nebo použitím ML C, 3D technika, 18 MV a SSD 100 – 110 cm. (8) Varlata mohou při ozáření být exponována sekundárním zářením, i když nejsou v primárním svazku. Je třeba informovat pacienta o možné oligospermii, letální dávka pro spermatocyt je 2 Gy a nad 8 Gy působí vždy sterilitu. (7)

Toleranční dávka na kritické orgány TD 5/5 pro tenké střevo je 45 Gy, pro ledviny 15 Gy, pro močový měchýř 60 Gy, pro míchu 45 Gy v 10 cm objemu, kostní dřev 2,5 Gy. Kostní dřev je na ozáření nejcitlivější. (1), (24)

Radioterapie u nonseminomů je indikována pouze jako paliativní, výjimečně jako adjuvantní při inoperabilním reziduálním nálezů po chemoterapii. Dávka je 36 – 46 Gy dle velikosti cílového objemu.

Nežádoucí účinky:

Nežádoucí účinky po radioterapii se rozdělují na akutní a pozdní.

Akutní nežádoucí účinky po radioterapii: zvracení, nauzea, erytém, únava, anemie, leukopenie, oligo-azospermie.

Nežádoucí účinky pozdní po radioterapii: fibróza podkoží, hyperpigmentace, azoospermie, výskyt sekundárních malignit. (8)

K dalším nežádoucím účinkům patří sterilita, které je možno předcházet kryoprezervací. Proto je před ozářením vhodné udělat odběr spermatu ke kryoprezervaci. (25)

1.3.3 LÉČBA CHEMOTERAPIÍ

Chemoterapie je systémová léčba. Adjuvantní podání chemoterapie využívá látky s největší účinností na nádor, ale zároveň je požadována nízká toxicita v organismu. (26) Aby byla chemoterapie účinná, je třeba užívat vhodná cytostatika, dostatečné dávky, a podávání ve vhodný okamžik. Velkou výhodou chemoterapie je, právě to, že působí nejenom v lokálním výskytu nádoru, ale především může ničit nádorové buňky mimo hlavní ložisko nádoru. (27) Dle studií se prokázalo, že je nejlépe začít s podáváním chemoterapie, když jsou mikrometastázy nejvíce citlivé a tj. nejlépe ihned po chirurgickém výkonu a do 3 dnů po té. (6) Při vhodném výběru cytostatika se především přihlíží k mechanismu účinku na nádorovou buňku, a tak nejúčinnější se stává kombinace různých chemoterapeutik. Testikulární germinální nádory neseminomového typu měly velmi vysokou úmrtnost před objevem kombinované léčby

cisplatinou. (21) V dnešní době je pro léčbu nádorů ne seminovového typu jedinou správnou volbou chemoterapie. Léčba chemoterapií je podřízena klinickému stádiu nemoci. (6)

Seminomy: U I. stádia nemoci lze použít monoterapii carboplatinou. Cisplatina a carboplatina v kombinacích se uplatňují v léčbě pokročilého seminomu. (21)

U germinálních nádorů ne seminomového typu se uplatňuje adjuvantní kombinovaná chemoterapie na bázi cisplatin. Nejčastěji se aplikují 2-3 cykly kombinace BEP (bleomycin, etoposid, cisplatina). U pacientů se zvýšenými hodnotami nádorových markerů, které je nutné dlouhodobě a pravidelně sledovat, se doporučuje aplikace 3-4 cyklů kombinované chemoterapie typu BEP. U pokročilých testikulárních germinálních nádorů bývají velmi často zvětšené retroperitoneální uzliny nebo vznikají vzdálené metastázy, léčba probíhá ve většině případů také na podkladě cisplatin, po 3-4 sériích kombinace BEP, v některých případech vyskytují-li se problémy, se používá ekvivalentní 4 série EP. Léčba by měla být aplikována během tří týdenního intervalu. V těchto stádiích je neustále sledována dynamika změn nádorových markerů (AFP, HCG, LDH). (21), (28)

Velkou nevýhodou chemoterapie je její toxicita.

Nežádoucí účinky cytostatik:

- cisplatina je nefrotoxická, způsobuje nevolnost, úporné zvracení a ototoxicita;
- carboplatina má nižší nefrotoxicitu a vyšší hematologickou toxicitu;
- bleomycin má pulmonální toxicitu a způsobuje fibrózu, která nastává po překročení kumulativní dávky 350 mg/m^2 . (27)

Toxicita chemoterapie lze rozdělit:

- časnou – leukopenie, trombocytopenie, alopecie;
- oddálenou toxicitou chemoterapie je anémie, azoospermie, plicní fibróza
- pozdní účinky toxicity chemoterapie - u pacientů může být sledována sterilita, sekundární malignity a z pohledu na orgánovou účinnost např.:
 - kardiotoxicita – porucha rytmu, ischemie;

- pneumotoxicita – plicní fibróza;
- nefrotoxicita – špatný účinek na ledviny;
- neurotoxicita – neuropatie
- druhotné malignity – myeloblastický syndrom, akutní nelymfoblastické leukémie, sekundární výskyt nádorů (6)

1.4 SEKUNDÁRNÍ VÝSKYT NÁDORŮ PO PRIMÁRNÍ LÉČBĚ NÁDORŮ VARLAT

Nádory varlat se postupem času, díky vývoji vědy a výzkumu a v důsledku toho zlepšováním léčebných postupů také v onkologii, staly velmi dobře léčitelné. V historii v mnoha případech smrtelná diagnóza se stala ukázkou kurability. (13) Zařazení platiny do chemoterapeutických schémat a v radioterapii snižování dávky záření a důsledné vykrývání kritických orgánů činí tyto nádory velice kurabilní. Také informovanost a vedení laické veřejnosti k samovyšetřování přispívá k včasnému zachytu onemocnění a tím i k včasnému zahájení léčby, což je další podmínkou dobré kurability.

Nádory varlat postihují muže převážně v mladém věku. Pro svou kurability a mladý věk pacientů se předpokládá dlouhodobá dobrá prognóza přežití. Při takové dobré prognóze je nutné počítat s pozdními následky onkologické léčby. Je zde velký předpoklad, že převážně mladí lidé se pozdních následků onkologické léčby budou dožívat stále častěji. To souvisí s již výše uváděným rozšiřováním diagnostických možností, širším využitím screeningu, časnou detekcí nádorů a s použitím efektivních léčebných postupů. Mezi nejzávažnější pozdní následky onkologické léčby, se řadí výskyt sekundárních nádorů. Rostoucí výskyt nádorových onemocnění a úspěšnost jejich primární léčby přispívá k tomu, že značná část populace je vystavena zvýšenému riziku vzniku druhotných malignit. Druhotné malignity se vyskytují po onkologické léčbě, po chemoterapii nebo po radioterapii a bývají příčinou komplikací morbidit a příčinou mortality. (1)

Pacienti s nádory varlat mají ve většině případů dlouhodobou prognózu. S rizikem sekundárních malignit je třeba počítat a je nutné při rozhodování o léčbě mít tuto skutečnost na paměti. Sekundární nádory se mohou vyskytnout bezprostředně po léčbě, ale také po mnoha letech. Po primární léčbě jsou všichni pacienti dispenzarizováni. Dochází pravidelně a dlouhodobě na kontroly. Cílem těchto kontrol je v první řadě časně rozpoznání recidivy původního onemocnění, ale také detekce možných sekundárních nádorů, případně jiných pozdních účinků onkologické léčby. Pravděpodobnost výskytu nádorů je u již jednou nemocných pacientů vyšší o 14 % oproti jeho výskytu u osob bez onkologické léčby. Výskyt sekundárních nádorů není způsoben pouze vlivem chemoterapie nebo radioterapie, ale přispívá např.: kouření, alkohol, stravovací návyky, životní prostředí, genetická dispozice jedince, imunitní nebo hormonální stav a řada dalších faktorů. (1), (11)

Nejčastější výskyt sekundárního nádoru po primární léčbě testikulárních nádorů se vyskytuje v gastrointestinálním traktu, v žaludku, v kontralaterálním varleti, nebo v podobě leukémie. (29)

Vzhledem k dobrým léčebným výsledkům a vysoké kurabilitě nádorů varlat, převažuje užití chemoterapie a radioterapie k jejich léčbě nad hrozbu rizika pozdních nežádoucích účinků. Je však nutné pečlivě zvažovat jaká léčebná modalita a v jaké míře bude použita, aby nedocházelo ke zbytečným poléčebným komplikacím. (21)

2 HYPOTÉZY A METODIKA VÝZKUMU

První hypotetickou otázkou, na níž bylo nutné hledat odpověď pomocí statistických metod, bylo, zda po radioterapeutické léčbě testikulárních nádorů dochází k výskytu sekundárních malignit méně často, než po léčbě chemoterapií. Druhou otázkou pak, zda po léčbě chemoterapií se sekundární nádory vyskytují mnohem dříve.

V bakalářské práci byly pro zhodnocení role jednotlivých léčebných modalit na vznik sekundárních nádorů použity základní statistické metody pro výpočet charakteristik rozdělení četností zjišťující počet pacientů, jejich rozdělení podle typu léčby, rozdělení podle histologického typu nádoru, průměrný věk a medián věku u pacientů v době incidence onemocnění, průměrnou dobu a medián doby do vzniku duplicity, průměrnou dobu a medián doby sledování, počet a rozdělení sekundárních nádorů podle lokalizace a relativní riziko vzniku sekundárních nádorů. Zjištěné a statisticky vyhodnocené výsledky zkoumání vzniku malignit byly roztrženy a popsány podle druhu primární léčby, podle histologického typu primárního nádoru, podle doby do vzniku duplicity a lokalizace sekundárního nádoru a v závěru byly vzájemně porovnány.

Ke statistickému zpracování, hodnocení a výpočtům byly použity údaje z kartotéky oddělení Komplexního onkologického centra Nemocnice České Budějovice a.s.

3 VÝSLEDKY

Základní soubor tvořil 167 pacientů nemocných s germinálními nádory varlat, kteří byli léčeni na onkologickém oddělení Nemocnice České Budějovice, a.s. v letech 2001 – 2008 a sledování byli až do listopadu roku 2014. Pro sledování vzniku maligních nádorů je dostatečné dlouhé období nutností. V případě mé bakalářské práce doba 6 - 14 let byla shledána jako dostatečně dlouhá. Ze základního souboru pak bylo vyřazeno celkem 27 pacientů, z nichž 10 zemřelo bez záznamu vzniku sekundárního nádoru a 17 bylo předáno do jiné péče. Ze souboru zemřelých pacientů jich 7 zemřelo do jednoho roku od výskytu onemocnění na diagnózu C62 (nádor varlat) a jeden zemřel při autonehodě. Jeden pak zemřel během dvou let na diagnózu C62 a další dva po osmi letech na diagnózu C62. Zbývajících 17 pacientů bylo předáno do péče urologických lékařů po pěti letech od léčby a sledování na onkologickém oddělení v Českých Budějovicích, jako vyléčení pacienti, nebo byli předáni do jiné onkologické dispenzarizace. U všech těchto pacientů, z důvodu neposkytnutí informací zdravotnických zařízení, nebylo možno zjistit nic o jejich dalším osudu. Ze základního souboru se tak vyčlenil vlastní základní soubor o 140 pacientech, s nímž bylo dále pracováno.

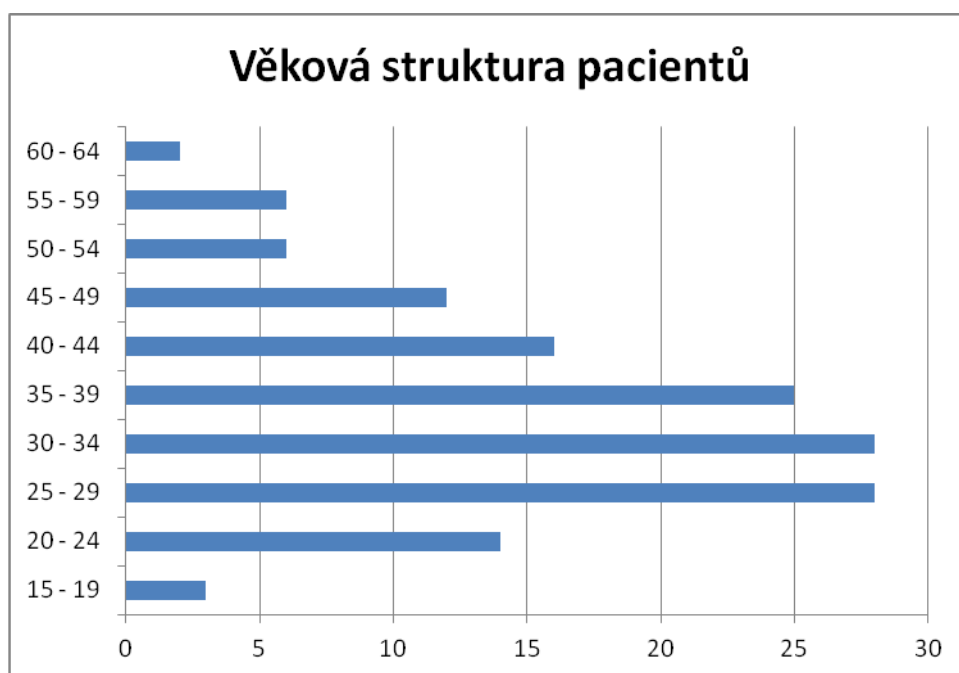
Věkové kategorie

Celkový zkoumaný soubor tvořil 140 pacientů s diagnózou C62 (zhoubný novotvar varlete), kteří byli léčeni v letech 2001 – 2008. Věková kategorie těchto mužů se pohybovala od 18 do 64 let. V tabulce níže je uveden počet mužů s nádorem varlat v jednotlivých věkových kategoriích.

Tabulka 4 Věková struktura pacientů

Věková kategorie	Počet nádorů
15 - 19	3
20 - 24	14
25 - 29	28
30 - 34	28
35 - 39	25
40 - 44	16
45 - 49	12
50 - 54	6
55 - 59	6
60 - 64	2
Celkem	140

Graf č. 3 Věková struktura pacientů



Typy použité terapie

Po chirurgickém zákroku byly primární nádory léčeny chemoterapií nebo radioterapií. Orchiectomií (chirurgickým odstraněním varlete) byli léčeni všichni pacienti kromě jednoho. Radioterapie, nebo chemoterapie pak byla aplikována ve všech případech. Kombinace radioterapie a chemoterapie pro primární léčbu byla použita v jednom případě, a to v důsledku toho, že při primární radioterapii se vyskytly komplikace již v průběhu léčby v podobě relapsu do kontralaterálního varlete, proto k primární radioterapii byla přidána i chemoterapie. Pacienti tedy byli rozděleni do třech sledovaných léčebných skupin. Do první skupiny patří pacienti z vlastního souboru léčení pouze radioterapií, do druhé skupiny patří pacienti léčení pouze chemoterapií a do třetí skupiny pacienti z vlastního souboru léčení kombinací radioterapie a chemoterapie.

Z vlastního souboru 140 pacientů byla většina léčena chemoterapií tj. 79 mužů (56,43 %), radioterapií 60 mužů (42,86 %) a kombinací obou modalit byl léčen jeden pacient (0,71 %).

Tabulka 5 Vlastní soubor pacientů podle typu terapie

Typ terapie	počet pacientů	v %
radioterapie	60	42,86
chemoterapie	79	56,43
R + CH	1	0,71
celkem	140	100,00

Průměrný věk a medián

Průměrný věk pacientů při incidenci diagnózy byl 35,7 roku a medián věku byl 34 let, při čemž nejmladšímu bylo 18 let a nejstaršímu 64 let. Mezi jednotlivými léčebnými skupinami je vidět lehce patrný rozdíl. Věkový průměr u mužů léčených radioterapií byl 38,4 let a u mužů léčených chemoterapií byl o 5 let nižší 33,4 roku. Medián u mužů léčených radioterapií byl také vyšší 37 let a u mužů léčených chemoterapií o 5 let nižší 32 let. Nejmladší muž ze souboru byl léčen chemoterapií, bylo mu 18 let při incidenci onemocnění a nejstarší muž byl léčen radioterapií a bylo mu 64 let.

Tabulka 6 Rozložení souboru dle věku

typ terapie	průměr	medián	věk nejmladšího	věk nejstaršího
radioterapie	38,4	37,0	21	64
chemoterapie	33,4	32,0	18	59
R+CH	55,0	55,0	55	55
celý vl. soubor	35,7	34,0	18	64

Histologický typ primárního nádoru

U všech pacientů byla provedena orchiektomie a histologické vyšetření tumoru, které rozdělilo šetřené nádory na seminomy a ne seminomy. U jediného pacienta, který nepodstoupil orchiektomii byl tumor zhodnocen jako ne seminomového typu. Pak tedy u 76 nemocných se jednalo o seminom, což tvořilo většinu (54,29 %) z celkového vlastního souboru nemocných. Z nich bylo 60 (42,86 %) léčeno radioterapií a 16 (11,43 %) chemoterapií. U ostatních 64 pacientů byl zjištěn nádor typu ne seminom, což činilo celkem 45,71 % ze všech nádorů ze šetřeného souboru. Nádor non seminomového typu byl v 63 případech, tj. 45 % z celkového souboru léčen chemoterapií a pouze 1 případ (0,71 % ze všech výskytů onemocnění v rámci souboru) byl léčen kombinací obou léčebných modalit. Podrobný přehled je v tabulkách níže.

Tabulka 7 Vlastní soubor pacientů dle histologie v číslech

typ terapie	seminomy	ne seminom	celkem
radioterapie	60	0	60
chemoterapie	16	63	79
R+CH	0	1	1
celý vl. soubor	76	64	140

Tabulka 8 Vlastní soubor pacientů dle histologie v %

typ terapie	seminomy	ne seminom	celkem
radioterapie	42,86	0	42,86
chemoterapie	11,43	45	56,43
R+CH	0	0,71	0,71
celý vl. soubor	54,29	45,71	100

Doba sledování

Nejdelší doba sledování byla od ledna roku 2001 do listopadu roku 2014 a činila 167 měsíců a nejkratší doba sledování byla od prosince roku 2008 do listopadu 2014 a činila 72 měsíců. Průměrná doba sledování tedy byla 123,6 měsíců a medián 125 měsíců. Doba sledování v přepočtu na člověko-roky pak byla celkem 1287 z toho chemoterapie zahrnovala 730 člověko-roků a radioterapie 557 člověko-roků. (30)

Sekundární výskyt

Za sledované období se u všech pacientů z vlastního souboru, tj. ze všech 140 sledovaných nemocných s testikulárními germinálními malignitami se vyskytlo celkem 10 vážných poléčebných komplikací, nebo komplikací jinak spojených s léčbou včetně sekundárních nádorů. První vážné komplikace vznikly pacientovi, který při incidenci onemocnění byl ve věku 30 let, histologický typ nádoru byl neseminom, ihned v průběhu léčby chemoterapií, během jednoho měsíce, byly zjištěny metastázy na mozku, na něž byla aplikována radioterapie. Druhý pacient s velice časným výskytem malignity byl při incidenci ve věku 43 let, jeho primární nádor byl histologicky potvrzen také jako nonseminom, a po pouhých dvou měsících mu byl zjištěn relaps v retroperitoneu, léčen byl chemoterapií. Třetímu muži, s vážnými komplikacemi po léčbě chemoterapií, bylo při incidenci onemocnění 36 let, byl diagnostikován bez operace pro nonseminom. Již v průběhu chemoterapie byly zjištěny relapsy onemocnění a po 6 měsících mu byl diagnostikován zhoubný nádor v plicích a zároveň v játrech. Čtvrtému z mužů, kterým byly zjištěny změny po aplikaci chemoterapie v časném období po primární léčbě, byl muž, jemuž při incidenci bylo teprve 21 let, nádor byl histologicky zařazen do skupiny seminomů, jeho stav po chemoterapii I. řady dospěl do kompletní remise, po osmi měsících byly diagnostikovány retroperitoneální metastázy s generalizací do plic a jater, opět byla aplikována chemoterapie. Všechny tyto zjištěné změny po léčbě nebo již v průběhu léčby nejsou klasifikovány jako výskyt sekundárního nádoru, neboť nepodléhají kritériím ve smyslu indukce sekundární malignity z titulu doby latence nižší než 1 rok. K těmto poléčebným změnám se dají

připojit ještě následující dvě komplikace. Po 10 letech byly diagnostikovány metastázy v retroperitoneu u muže, kterému při incidenci onemocnění bylo 26 let a primární nádor byl nonseminomového typu. Metastázy v retroperitoneu nebyly histologicky verifikovány, tím nebyla splněna další z podmínek pro indukci sekundární malignity – rozdílná histologie nádorů. Proto i tento případ nemůže být posuzován jako výskyt sekundárního nádoru. Obdobně bylo přistupováno i k poslední poléčené komplikaci, která se vyskytla u pacienta, který při incidenci onemocnění byl ve věku 47 let, histologický typ nádoru byl seminom, a až po 11 letech mu byl objeven relaps v retroperitoneu. Z celkového počtu 10 komplikací vzniklých po léčbě v průběhu dispenzarizace jich 6 nemůžeme považovat za výskyt sekundárního nádoru. Naopak následující 4 jsou sekundárními nádory dle všech kritérií.

1. Po 36 měsících byla zjištěna duplicita nádoru ve formě Ne-Hodgkinova lymfomu u pacienta, jehož věk při incidenci byl 55 let, histologicky se jednalo o nádor neseminomového typu, již v průběhu primární léčby se vyskytly komplikace v podobě relapsu do kontralaterálního varlete, k základní radioterapii byla přidána i léčba chemoterapií, v průběhu celé další dispenzarizace byl bez známek choroby, po zjištění výskytu sekundárního nádoru byla dále aplikována chemoterapie.
2. Po 50 měsících se objevil sekundární výskyt malignit v podobě akutní promyelocytární leukémie u muže, jehož věk při incidenci primárního onemocnění byl 57 let, primární nádor měl histologický typ nonseminom, primární léčba byla chemoterapie.
3. Po 10,25 letech (123 měsíců) byly diagnostikovány metastázy do krčních uzlin, a tím byl zjištěn výskyt sekundárního nádoru v epiglottis a hypofaryngu, při incidenci primárního nádoru byl pacient ve věku 49 let, histologický typ nádoru byl seminom, léčen byl radioterapií a 10 let byl bez jakýchkoliv známek následků primární onkologické léčby, či relapsů. Po zjištění výskytu sekundárního nádoru byl opět léčen radioterapií.
4. Po 10,5 letech (126 měsíců) byl zjištěn zhoubný novotvar rekta muži, jemuž při incidenci primárního onemocnění bylo 59 let, nádor byl histologicky diagnostikován

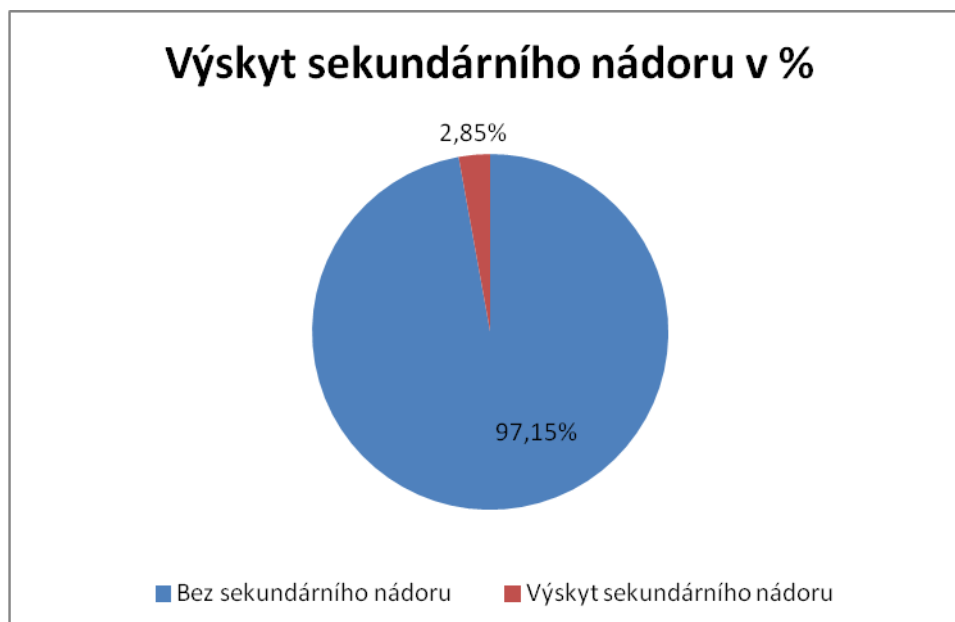
jako seminom, primární léčba byla chemoterapie, po celou dobu dispenzarizace nebyly zaznamenány žádné změny stavu.

Z celkového zkoumaného souboru 140 pacientů byl zjištěn tedy výskyt sekundárního nádoru celkem ve čtyřech případech (tj. 2,85 % výskytu duplicitních malignit ze sledovaného souboru).

Tabulka 9 Sekundární výskyt po primární léčbě

případ	sekundární nádor		primární nádor		
	latence v měsících	lokalizace	věk při incidenci	histologie	léčba
1.	36	NHL	55	nonseminom	R
2.	50	APL	57	nonseminom	CH
3.	123	epiglotis a hypofaring	49	seminom	R
4.	126	rektum	59	seminom	CH

Graf č. 4 Výskyt sekundárních nádorů v %



Lokalizace sekundárních nádorů

Jedná se o nálezy v Non-Hodgkinově lymfomu, v epiglotis a hypofaringu a také v rektu a APL - akutní promyelocytární leukémie, což je 25 % z výskytu každé malignity, tak jak ukazuje tabulka níže.

Tabulka 10 Lokalizace sekundárních nádorů

lokalizace	počet	%
Ne-Hodgkinův lymfom	1	25
epiglotis a hypofaring	1	25
rektum	1	25
APL	1	25
celkem	4	100

Doba latence

Nejkratší doba do nálezů sekundárního nádoru byla po 36 měsících v Ne-Hodgkinově lymfomu po primární léčbě kombinované oběma léčebnými modalitami. Nejdelší doba latence byla 126 měsíců u sekundárního nádoru v rektu, primární nádor byl léčen pouze chemoterapií. Pouze radioterapií pak byl léčen jen jeden primární nádor, u něhož byl indikován sekundární nádor, a to v oblasti epiglottis a hypofaryngu, po 123 měsících. Medián pro dobu latence u všech sekundárních nádorů byl 86,5 měsíců, u pacientů léčených pouze radioterapií byl medián 123 měsíců, u pacientů léčených chemoterapií byl medián doby do výskytu sekundárních nádorů 88 měsíců a u pacientů s kombinovanou léčbou radioterapie a chemoterapie pak medián činil pouhých 36 měsíců. Z těchto zjištění je pozorovatelné, že u sledované skupiny došlo po léčbě chemoterapií k výskytu sekundárních nádorů dříve v průměru i v mediánu o 35 měsíců na rozdíl od skupiny léčené radioterapií. U pacienta léčeného oběma léčebnými modalitami však došlo k výskytu sekundárního nádoru ještě mnohem dříve, a to o 87 měsíců jak v průměru, tak v mediánu.

Tabulka 11 Doba latence

typ léčby	počet duplicit	nejkratší doba latence	nejdelší doba latence	medián	průměr
radioterapie	1	123	123	123	123
chemoterapie	2	50	126	88	88
R+CH	1	36	36	36	36
celkem	4	36	126	86,50	83,75

Věk pacientů se sekundárním nádorem

Mezi výskytem sekundárních nádorů a věkem pacienta při incidenci primárního nádoru bylo zjištěno, že druhotný nádor se vyskytl jen u pacientů vyšších věkových kategorií při incidenci primárního nádoru. Pacientům, u nichž se zjistil sekundární nádor, bylo při incidenci onemocnění 49, 55, 57 a 59 let. Celkový průměr věku u pacientů se sekundárním nádorem v době vzniku primárního nádoru byl 55 let a medián dokonce 56 let. Lze tedy říct, že se sekundární nádory, vyskytovali jen u starších pacientů. V rameni s chemoterapií byl průměrný věk i medián 58 let a nejmladšímu bylo 57 let, nejstaršímu 59 let při incidenci primárního nádoru. V rameni s radioterapií byl věk pacienta, u něhož se vyskytl sekundární nádor 49 let, a protože byl jediným, je toto číslo shodné i pro průměr a medián. Obdobně tomu je i v rameni s oběma léčebnými modalitami, kdy věk pacienta při incidenci primárního nádoru dosáhl věku 55 let. Celkové poměry věků i podle jednotlivých léčebných modalit uvádí přehledně tabulka níže.

Tabulka 12 Věk pacientů se sekundárním nádorem

typ terapie	průměr	medián	věk nejmladšího	věk nejstaršího
radioterapie	49,0	49,0	49	49
chemoterapie	58,0	58,0	57	59
R+CH	55,0	55,0	55	55
celý vl. soubor	55,0	56,0	49	59

Výskyt sekundárních malignit podle způsobu léčby:

Radioterapií bylo léčeno celkem 60 pacientů a byl u nich zjištěn celkem 1 výskyt sekundární malignity, tzn., že pouze u 1,67 % všech ozařovaných pacientů byl zjištěn sekundární nádor. Naproti tomu chemoterapie byla aplikována celkem 79 pacientům a duplicitní nádor byl zjištěn u 2 z nich, tj. u 2,53 % pacientů s aplikovanou chemoterapií. Z těchto zjištění je zřejmé, že podíl pacientů s druhotným nádorem z vyšetřovaného souboru pacientů byl větší po aplikované chemoterapii, než po ozařování, a tudíž došlo k výskytu sekundárních malignit po ozařování méně často, než po léčbě chemoterapií. Nutné je také podotknout 100 % výskyt sekundárního nádoru po aplikaci kombinované léčby u jednoho z pacientů.

Tabulka 13 Výskyt sekundárních nádorů dle způsobu léčby

způsob léčby	pacientů celkem	sekundární výskyt	v %
radioterapie	60	1	1,67
chemoterapie	79	2	2,53
R+CH	1	1	100
celkem	140	4	2,86

Relativní riziko

Výpočet RR na základě poměru dvou kumulativních incidencí onemocnění podle vzorce $RR = O/E$, kde O představuje kumulativní incidenci – počet výskytů sekundárních nádorů ze sledovaného souboru 140 pacientů v % a E představuje kumulativní incidenci – počet vzniklých nádorů v celé mužské populaci v %. (30)
Relativní riziko celého souboru pro výskyt sekundárních malignit vyšlo $RR = 13,88$.

Tabulka 14 RR v % dle typu nádorů

Typ nádoru	Počet výskytů ve sledovaném souboru (O)	Incidence novotvarů v populaci (E)	RR = O/E
Ne-Hodgkinův lymfom	0,71	0,006	118,33
epiglotis a hypofaring	0,71	0,0032	221,88
rektum	0,71	0,0206	34,47
APL	0,71	0,0056	126,79
Celkem	2,85	0,2054	13,88

Zdroj: (14)

RR bylo vypočteno také pro vysledování výskytu RR s ohledem na aplikované léčebné modality. Do vzorce $RR = O/E$, bylo dosazeno za O výskyt sekundárních nádorů ze sledovaného souboru 140 pacientů v %, které byly pro primární nádor léčeny určitou léčbou a za E počet vzniklých nádorů v celé mužské populaci v %. Tím bylo zjištěno RR výskytu sekundárních nádorů po jednotlivých léčebných modalitách použitých pro primární výskyt nádorů varlat. Pro radioterapii vyšlo $RR = 3,46$, pro chemoterapii $RR = 6,91$. Potvrdila se hypotéza, že po radioterapii došlo k nižšímu výskytu sekundárních nádorů než po chemoterapii.

Tabulka 15 RR v % dle typu léčby

Typ léčby	Počet výskytů ve sledovaném souboru (O)	Incidence novotvarů v populaci (E)	$RR = O/E$
Radioterapie	0,71	0,2054	3,46
Chemoterapie	1,42	0,2054	6,91
R+CH	0,71	0,2054	3,46
Celkem	2,85	0,2054	13,88

Zdroj: (14)

Pro výpočet RR vzniku sekundárních nádorů lze také použít metodu na základě člověko-roků, která se používá, pokud nejsou osoby sledovány stejně dlouhou dobu. Počet sekundárních výskytů byl poměřen s počtem „člověko-roků“ pro jednotlivé léčebné modalitě následně postupně poměřen s celkem. Tím bylo zjištěno RR pro jednotlivé typy léčby. Pro zjištění celkového RR pro výskyt duplicit se pak poměřovaly hodnoty zjištěné pro duplicitu k hodnotám bez duplicity. (30)

60 nemocných absolvovalo radioterapii, která byla spojena se zvýšeným rizikem vzniku sekundárních nádorů. Stanovené relativní riziko vzniku sekundárního nádoru po léčbě radioterapií v našem souboru bylo spočteno poměrem podílů mezi podílem duplicity s člověko-roky při léčbě radioterapií k podílu duplicity a člověko-roků všech pacientů s duplicitními nádory. Výsledkem bylo poměrně nízké relativní riziko ($RR = 0,68$). Je-li RR menší než 1 lze předpokládat, že vliv radioterapie na výskyt sekundárních nádorů je malý. Člověko-roky byly stanoveny jako doba latence u jednotlivých pacientů. U nemocných, léčených chemoterapií, která byla také spojena se zvýšeným rizikem vzniku sekundárních nádorů, bylo 79 pacientů. Relativní riziko bylo spočteno poměrem podílů mezi podílem duplicity s člověko-roky při léčbě chemoterapií k poměru duplicity a člověko-roků všech pacientů s duplicitními nádory. Výsledkem bylo také poměrně nízké relativní riziko ($RR = 0,95$). Opět $RR < 1$; lze předpokládat malý vliv chemoterapie na výskyt sekundárních nádorů. Poměrem RR pro radioterapii a chemoterapii však docházíme k závěru, že po chemoterapii byl výskyt sekundárních malignit četnější, než po radioterapii. Velmi vysoké $RR = 2,33$ pak vyšlo pro kombinovanou léčbu radioterapie s chemoterapií. $RR > 1$ nabádá k předpokladu vysokého rizika vzniku sekundárních nádorů. Jednotlivé údaje jsou shrnuty v tabulce níže. (30)

Tabulka 16 RR model "člověko-roky" dle typu léčby

typ léčby	počet sekundárních výskytů	počet člověko-roků	poměr duplicita/člověko-roky	RR (poměr k celku)
radioterapie	1	10,25	0,10	0,68
chemoterapie	2	14,66	0,14	0,95
R+CH	1	3	0,33	2,33
celkem	4	27,91	0,14	

Výsledky propočtu podílů relativního rizika u konkrétního šetřeného souboru potvrdily již výše stanovenou hypotézu založenou na rozdílu, že po radioterapeutické léčbě germinálních nádorů, došlo k výskytu sekundárních malignit méně často, než po léčbě chemoterapií.

V další tabulce byly shrnuty údaje pro zjištění RR celého souboru. RR vzniku duplicity ve sledovaném souboru je v hodnotě 1,27. Byly zde porovnávány vzniklé duplicitní nádory v čase vůči celému souboru bez ohledu na léčebnou modalitu. Tento ukazatel vypovídá o vzniku případů výskytu sekundárních nádorů za jeden „člověko-rok“. V tomto případě je RR výskytu sekundárního nádoru 1,27 pacientů za období 8,87 let (jeden průměrný „člověko-rok“ $1235 / 140 = 8,87$). (30)

Tabulka 17 RR model "člověko-roky"

	nemocní	počet člověko-roků	poměr nemocní/člověko-roky	RR na metodě člověko-roky
duplicita	4	27,91	0,14	
bez duplicity	136	1207,09	0,11	
celkem	140	1235	0,11	1,27

Výskyt sekundárních malignit podle typu primárního nádoru:

U celkového počtu šetřeného souboru 140 pacientů bylo zjištěno histologicky 76 seminomů a 64 nádorů nonseminomového typu. U seminomů, kterých bylo 76, byly zjištěny 2 výskyty sekundárních malignit, tzn., že u 2,63 % všech pacientů se seminomem byl zjištěn sekundární nádor. U nádorů nonseminomového typu, kterých bylo 64, byl zjištěn duplicitní nádor také ve 2 případech, tj. u 3,13 % pacientů se zjištěným primárním nádorem nonseminomového typu. Z těchto zjištění vyplývá, že ke vzniku sekundárních malignit častěji dochází po primárním nádoru nonseminomového typu.

Tabulka 18 Výskyt sekundárního nádoru dle typu primárního nádoru

typ primárního nádoru	celkem	sekundární výskyt	v %
seminom	76	2	2,63
nonseminom	64	2	3,13
celkem	140	4	2,86

Nádory ne seminomového typu byly léčeny chemoterapií. Celkem bylo ne seminomů léčeno chemoterapií 63, z toho byl zjištěn jeden výskyt sekundárního nádoru, což činilo 1,59 % výskyt sekundárních malignit. Jeden nádor non seminomového typu byl léčen kombinací obou léčebných modalit a byl u něj zjištěn výskyt sekundárního nádoru, což činilo 100 % výskyt sekundárních malignit. Seminomů bylo léčeno chemoterapií 16 a u jednoho z nich byl zjištěn duplicitní tumor, což činilo 6,52 % výskytu sekundárních malignit. Radioterapií bylo léčeno celkem 60 seminomů a byl u nich zjištěn, pouze jeden sekundární výskyt, což činilo 1,67 % výskytu sekundárních malignit. I z těchto po pozorování je odvoditelné, že po léčbě chemoterapií došlo k výskytu sekundárních malignit častěji než po léčbě radioterapií.

Tabulka 19 Shrnutí

typ léčby	typ primárního nádoru	počet sekundárních výskytů	počet bez sekundárních výskytů	celkem	v %
radioterapie	seminom	1	59	60	1,67
chemoterapie	seminom	1	15	16	6,25
	nonseminom	1	62	63	1,59
R+CH	nonseminom	1	0	1	100,00
celkem		4	136	140	2,86

4 DISKUZE

V literatuře jsou uváděny ve větším množství nežádoucí účinky radioterapie a to o mnoho procent oproti chemoterapii. Podle nejrůznějších studií by měla být chemoterapie daleko šetrnější. Bohužel, často se jedná o studie ze 70 - 90 let, kdy léčba radioterapií a chemoterapií byla značně odlišná od dnešních způsobů léčby. Navíc nemocní byly zařazeni do klinických stádií onemocnění a porovnávání se stejnou věkovou skupinou, stejnou diagnózou a rozdílnou užitou modalitou léčby. Bylo možné přesnější porovnávání. V mé práci byly porovnávány pouze modalitty léčby bez rozdílu stádia onemocnění.

Radioterapií bylo léčeno celkem 60 pacientů a byl u nich zjištěn jeden výskyt sekundárních malignit, tzn., že pouze u necelých dvou procent (1,67 %) všech ozařovaných pacientů byl zjištěn sekundární nádor. Naproti tomu chemoterapie byla aplikována celkem 79 pacientům a duplicitní nádor byl zjištěn u 2 z nich, tj. u necelých třech procent (2,53 %) pacientů s aplikovanou chemoterapií. Z těchto zjištění, je zřejmé, že podíl pacientů s duplicitním nádorem z vyšetřovaného souboru pacientů byl větší po aplikované chemoterapii, než po ozařování, a tudíž došlo k výskytu sekundárních malignit po ozařování méně často, než po léčbě chemoterapií. Oproti mému šetření se ve statistikách a jiných zdrojích uvádí výskyty sekundárních nádorů po radioterapii daleko vyšší, než po chemoterapii. K výsledkům je nutné započítat také pacienta, který byl pro primární nádor léčen oběma léčebnými modalitami a vyskytl se u něj, sekundární nádor, což ukazuje na 100 % výskyt sekundární malignity po primární léčbě oběma modalitami.

K tomu, aby bylo možné zkoumat sekundární malignity je nutné porovnávat soubory s naprosto identickými charakteristikami, což je velmi obtížné. Ve vědeckých studiích jsou zkoumány velké skupiny nemocných za dlouhá dispenzarizační období. (21)

Podle Van Leeuwen, která v roce 1993 udělala retrospektivní studii s 1 909 pacienty s testikulárním nádorem, za období od roku 1971 do 1985 v Holandsku u pacientů, kteří

podstoupili léčbu chemoterapií, nebyl zaznamenán větší výskyt sekundárních nádorů. U pacientů, kteří byli léčeni pouze chemoterapií, se nevyskytlo všeobecně zvýšené riziko sekundární malignity oproti normální populaci. Větší riziko vzniku měli pacienti, kteří měli výhradně léčbu radioterapií. Kombinace léčby radioterapie a chemoterapie nehrála ve studii roli. Nejvyšší relativní riziko výskytu sekundárního nádoru po roce a více od orchiektomie bylo udáno pro contralaterální testis, pak leukémie a žaludek. Během prvních pěti let po primární léčbě byl sledován důležitý rozdíl mezi obdrženou léčbou. Stále trvalo nižší riziko u pacientů s aplikovanou chemoterapií. Zvýšené riziko bylo zaznamenáno pro vznik sekundárních nádorů a leukemií opět pouze po léčbě radioterapií. Z dlouhodobého hlediska se po 10 letech riziko výskytu sekundárních malignit prudce zvedalo. Největší ohrožení vznikem sekundární malignity bylo pro žaludek a nižší pro leukemii. Relativní riziko udávala 1,6. (29)

Naproti tomu Travis et al. 1997, v jiné studii, v níž hodnotil 28 843 pacientů léčených na testikulární nádor v letech 1935 - 1993, zjistil relativní riziko 1,43, s velkým počtem leukemií ve skupině léčené chemoterapií s až patnáctinásobným rizikem. (21)

Ve studii Jakobsena bylo zjištěno, že při léčbě radiací bylo riziko vzniku sekundárních nádorů přibližně trojnásobné oproti léčbě chemoterapií. (21)

V další studii se Richiardi et al., věnovali dlouhodobě přeživším po léčbě pro germinální nádor, a zjistili, významně vyšší riziko pro výskyt druhotného nádoru žaludku, žlučníku, pankreatu a močového měchýře a leukémie podle typu primárního nádoru rozděleného na seminom a neseminom. Přišel na to, že pacienti se seminomem měli větší riziko výskytu sekundárního nádoru oproti neseminomům a to zdůvodnil ozařováním seminomů v minulosti. Opět v této studii bylo vyzdviženo větší riziko po radioterapii než po chemoterapii. (21)

Naproti tomu v předmětném zkoumaném souboru (140 pacientů) byl zjištěn výskyt 4 sekundárních nádorů. Po chemoterapii se vyskytly 2 sekundární nádory a po radioterapii 1 sekundární výskyt. Jeden sekundární výskyt byl zjištěn po kombinované léčbě. Podle

histologického typu primárního nádoru byl zjištěn shodný výskyt sekundárních nádorů. U pacientů s primárním nádorem nonseminomového typu byly 2 výskyty sekundárního nádoru stejně jako u pacientů se seminomům. Přičemž jeden seminom byl léčen radioterapií a jeden chemoterapií a jeden nonseminom byl léčen kombinovanou léčbou radioterapie s chemoterapií a jeden nonseminomů chemoterapií.

V léčbě došlo postupně ke snížení pozdních komplikací po primární léčbě seminomů v I. stádiu tím, že se postupně při léčbě radioterapií snižovaly dávky záření a zmenšovalo se ozařované pole pouze na paraaortální oblast. Ke zmenšování ozařovaného pole právě na paraaortální oblast došlo na základě studií, v nichž bylo zjištěno, že byla nízká incidence postižení iliakálních a pánevních uzlin. Při léčbě chemoterapií došlo ke zkoušení kombinací s cisplatinou a různými cytostatiky na nádor, což mělo pozitivní reakci u nonseminomů a pozdních stádií seminomů. Tím se snížila toxicita léčby. (10) U zde šetřeného souboru došlo celkem ve 2,85 % k výskytu sekundárních malignit. Ve všech studiích, ať už byly zaměřeny na jakoukoliv oblast léčby a následků léčby onkologického onemocnění, byly zjištěny sekundární malignity. K výskytům sekundárních nádorů dochází, takže nemůžeme po chemoterapii asi 3 roky vyloučit hematologickou sekundární malignitu, a po ozáření výskyt sekundárních malignit nemůžeme vyloučit ani po 10 – 15 letech. (1)

Ze studií je zřejmé, že k sekundárním nádorům dochází a pravděpodobně bude docházet i v budoucnu a možná i ve větší míře ať už byli pacienti léčeni primárně chemoterapií či radioterapií. Podle mnoha studií častěji dochází k výskytu sekundárních nádorů po radioterapii a také někteří autoři často uvádějí, že lidé léčení chemoterapií mají kvalitu života daleko lepší než lidé co jsou ozařovaní. I přes to, že stále roste využití chemoterapie a je vyzdvihována v léčbě germinálních nádorů, má také radioterapie své nezastupitelné místo hlavně v léčbě seminomů. Samostatnou radioterapií se dosahuje výborných výsledků léčby, kdy až 95 % nemocných bývá vyléčeno. Používá se jako adjuvantní léčba stádia I a kurativní léčba stadia II. (10)

Bohužel se zatím nikomu nepodařilo zjistit, zda se jedná skutečně o sekundární malignitu po primární léčbě nebo o další výskyt nádoru bez souvislosti s primární onkologickou léčbou. Ke zvýšeným výskytům malignit často může docházet u pacientů, kteří mají zvýšený počet malignit v rodinné anamnéze, nebo byli poškozeni v prenatálním stádiu hormonálním působením, nebo v důsledku zaměstnání či špatného životního stylu, a jiné. Faktorů určující vznik malignit je mnoho, a žádný z nich není 100 % potvrzený jako faktor vzniku druhotné malignity. Neexistuje znak, který by dokazoval vznik nádorů po chemoterapii nebo po radioterapii ani po jiném již výše uvedeném faktoru. Z nejrůznějších onkologických registrů bylo zjištěno, že pacienti, kteří již podstoupili onkologickou léčbu, mají o 14 % vyšší riziko vzniku nového nádoru oproti běžné populaci, která dosud léčena onkologicky nebyla. Z těchto údajů je relativní riziko vzniku sekundárního nádoru v hodnotě $RR = 1,14$. Sekundární nádory se tak řadí na šestou pozici nejčastějších malignit. (11)

5 ZÁVĚR

Testikulární germinální nádory se s časem staly velice dobře léčitelnými. Vynikající léčebné výsledky jsou však vykoupeny pozdními poléčebnými změnami. Mezi nimi se velmi obtížně dokazuje výskyt sekundárních malignit. Se stoupající léčitelností a s vyléčenými primárními nádory je přímo nutné se věnovat otázce výskytu pozdních nádorů. A to proto, že výskyt testikulárních germinálních nádorů, se týká většinou mladých mužů, a tím je velká možnost, že se druhotných výskytů pacienti dožijí.

Cílem mé práce bylo zhodnotit výskyt sekundárních malignit po primární léčbě pro testikulární germinální nádor u mužů, kteří byli léčeni na Onkologickém oddělení Nemocnice České Budějovice, a.s. v letech 2001 - 2008. U mužů, u nichž se vyskytl sekundární nádor, jsem sledoval jeho lokalizaci, histologický typ a dobu latence do jeho vzniku.

Ve zkoumaném souboru bylo celkem 140 pacientů s primárním testikulárním germinálním nádorem. Postiženi byli pacienti ve věku od 18 do 64 let s mediánem věku 34 let. Nejčetněji byla zastoupena věková kategorie mužů ve věku od 25 do 39 let, a celkem jich bylo 81, což je více jak polovina (57,85 %) pacientů. Ve srovnání se statistikami vedenými v ČR je věk při incidenci onemocnění v této studii stejný. Většina pacientů byla léčena chemoterapií – 79 pacientů. 60 pacientů bylo léčeno radioterapií a jeden pacient byl léčen kombinací obou těchto léčebných modalit. Chemoterapií byli léčeni spíše mladší muži, medián jejich věku byl 32 let a medián věku mužů léčených radioterapií, byl o 5 let vyšší – 37 let. Jediný muž, léčený kombinací obou léčebných modalit, měl věk 55 let. Primární nádory byly dále rozděleny podle histologické verifikace na seminomy a neseminomy. Seminomů byla většina – 76, z nich 60 bylo léčeno radioterapií a 16 chemoterapií. Neseminomů bylo 64 při tom 63 bylo léčeno pouze chemoterapií a jeden byl léčen kombinací radioterapie s chemoterapií. Pacienti byly sledováni od roku 2001 do listopadu roku 2014, průměrná doba sledování byla 123,6 měsíců. Zjištěny byly 4 sekundární nádory tj. 2,86 % z celkové studie. Výskyty sekundárních nádorů byly lokalizovány v Ne-Hodgkinově lymfomu, epiglotis a

hypofaryngu, rektu a akutní promyelocytární leukémie (APL). Doba latence u všech sekundárních nádorů se pohybovala od 36 měsíců (3 roky) do 126 měsíců (10,5 roku) s mediánem 7,2 roků. Věkový průměr pacientů, u nichž se vyskytl sekundární nádor, byl při incidenci primárního onemocnění 55 let. Z toho lze odvodit, že věk pacientů by mohl hrát určitou roli, neboť všichni s výskytem duplicity byly vyššího věku při incidenci primárního nádoru. V léčbě radioterapií byl sekundární výskyt shledán pouze jednou, v léčbě chemoterapií dvakrát, a v léčbě oběma léčebnými modalitami jednou. Relativní riziko vzniku sekundárního nádoru u pacientů ve sledovaném souboru bylo o 13,88 % vyšší, než byl zjištěn výskyt nádorů v populaci. Po radioterapii bylo RR výskytu sekundárních nádorů 3,46 % a po aplikované chemoterapii 6,91 %. Podle histologického typu primárního nádoru bylo v souboru verifikováno 76 seminomů. Většina seminomů byla léčena radioterapií. U 2 pacientů s tímto primárním typem nádoru se vyskytl duplicitní tumor tj. 2,63 % pacientů se seminomem. Jeden z nich byl primárně léčen chemoterapií a jeden radioterapií. Nádorů nonseminomového typu bylo 64. Většina byla léčena chemoterapií. Shodně jako u seminomů se vyskytl sekundární nádor ve dvou případech tj. 3,13 % pacientů s nonseminomem. Jeden z nich byl primárně léčen chemoterapií a druhý kombinací obou léčebných modalit.

Z provedeného výzkumu se prokázalo, že 97,14 % nemocných s germinálními nádory ze souboru bylo po dobu sledování bez výskytu sekundárních nádorů. Výskyt sekundárních malignit 2,86 % potvrzuje, že k výskytu sekundárních malignit dochází, avšak minimálně. Celkem se vyskytly dva sekundární nádory po primární léčbě chemoterapií s dobou latence v průměru 88 měsíců, jeden po primární léčbě radioterapií s dobou latence 123 měsíců a jeden po kombinování léčby chemoterapií a radioterapií s dobou latence 36 měsíců. Výsledek zkoumání tedy potvrzuje hypotézu, že k výskytu sekundárních nádorů dochází po léčbě radioterapií méně často než po léčbě chemoterapií a zároveň po léčbě chemoterapií se sekundární nádory vyskytují mnohem dříve.

I přes možné riziko vzniku pozdějších komplikací je aplikace radioterapie a chemoterapie v onkologické léčbě nezastupitelná a léčba musí převažovat nad možnou toxicitou léčby, ale s jistým rizikem je nutné počítat.

6 SEZNAM INFORMAČNÍCH ZDROJŮ

1. ŠIFFNEROVÁ Hana a Dana KRÁLOVÁ. Pozdní komplikace po léčbě nádorů varlat: Late complication after treatment of seminoma. *Kontakt*. 2006, č. 1, 133 - 140. ISSN 1212-4117.
2. WEINBERG, Robert A. *Jediná odrodilá buňka: jak vzniká rakovina*. Vyd. 1. Praha: Academia, 2003, 156 s. Mistři vědy. ISBN 80-200-1071-8.
3. *Obecná onkologie: učebnice pro lékařské fakulty*. 1. vyd. Editor Jiří Petera. Praha: Karolinum, 2005, 205 s. ISBN 80-246-0968-1.
4. POVÝŠIL, Ctibor a Ivo ŠTEINER. *Obecná patologie*. 1. vyd. Praha: Galén, 2011, 290 s. ISBN 978-80-7262-773-8.
5. KOUTECKÝ, Josef. *Klinická onkologie*. 1. vyd. Praha: Riopress, 2004, 278 s. ISBN 80-862-2177-6.
6. KLENER, Pavel. *Klinická onkologie*. 1. vyd. Praha: Galén, 2002, 686 s. ISBN 80-246-0468-3.
7. FELTL, David a Jakub CVEK. *Klinická radiobiologie*. 1. vyd. Havlíčkův Brod: Tobiáš, 2008, 105 s. ISBN 978-80-7311-103-8.
8. HYNKOVÁ, Ludmila a Pavel ŠLAMPA. *Základy radiační onkologie*. 1. vyd. Brno: Masarykova univerzita, 2012, 247 s. ISBN 978-80-210-6061-6.
9. ŠIFFNEROVÁ, Hana. *Radioterapie I: Doplnkové texty pro posluchače kombinované formy studia studijního programu "B5345 - Specializace ve zdravotnictví" studijního oboru "Radiologický asistent"*. České Budějovice: Jihočeská univerzita v Českých Budějovicích Zdravotně sociální fakulta, 2007.
10. ŠLAMPA, Pavel a Blažena SYPTÁKOVÁ. Role radioterapie v léčebné strategii nádorů varlat. *Urologické listy*. 2006, č. 3.
11. ŠIFFNEROVÁ, Hana. Pozdní vedlejší účinky onkologické léčby u dlouhodobě přežívajících pacientů. *Onkologie* [online]. 2012, roč. 6, č. 1, s. 31-34 [cit. 2015-04-

- 13] ISSN 1803-5345. Dostupné z: http://www.onkologiecs.cz/artkey/xon-201201-0009_Pozdni_vedlejsi_ucinky_onkologicke_lecby_u_dlouhodobu_prezivajicich_pacientu.php
12. KEPÁK, Tomáš. Pozdní následky onkologické léčby v dětském věku - potřeba multidisciplinární spolupráce. *Postgraduální medicína: odborný časopis pro lékaře* [online]. Praha: Strategie, 2009, roč. 2009, č. 3 [cit. 2015-03-24]. Dostupné z: <http://zdravi.e15.cz/clanek/postgradualni-medicina/pozdni-nasledky-onkologicke-lecby-v-detskem-veku-potreba-multidi-414593>
13. ABRAHÁMOVÁ, Jitka. Germinální nádory varlat. *Lékařské listy*. 2009, roč. 58, č. 1, s. 14-23.
14. *GLOBOCAN 2012: Estimated Cancer Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide in 2012* [online]. Lyon: IARC, 2015 [cit. 2015-04-17]. Dostupné z: <http://globocan.iarc.fr/Default.aspx>
15. KAWACIUK, Ivan. *Urologie*. 1. vyd. Praha: Galén, 2009, 531 s. ISBN 9788072626267.
16. DVOŘÁČEK, Jan a Marko BABJUK. *Onkourologie*. 1. vyd. Praha: Galén, 2005, xxiv, 589 s. ISBN 8072623494.
17. *Uroweb: webový portál pro analýzu a vizualizaci epidemiologie, diagnostiky a léčby urologických malignit* [online]. Masarykova univerzita, Brno, 2015 [cit. 2015-03-28]. ISSN 1804-6371. Verze 1.6d. Dostupné z: WWW: <http://www.uroweb.cz>.
18. *Mezinárodní klasifikace nemocí pro onkologii*. 3. vyd. Překlad Václav Mandys. Praha: Ústav zdravotnických informací a statistiky ČR, 2004, 293 s. ISBN 80-728-0373-5. Dostupné z: <http://www.uzis.cz/cz/mkn/index.html>
19. *Epidemiologie zhoubných nádorů v České republice. Svod* [online]. Masarykova univerzita, 2005 [cit. 2015-04-13]. Dostupné z: <http://www.svod.cz>.

20. LAKOMÝ, Radek, Alexandr POPRACH a Ivo KOCÁK. Současné léčebné možnosti germinálních nádorů varlat. *Medicína & umění*. 2011, č. 3, 32 - 34. ISSN 1803-3679.
21. ABRAHÁMOVÁ, Jitka, Ctibor POVÝŠIL a Ladislav DUŠEK. *Nádory varlat*. 1. vyd. Praha: Grada Publishing, 2008, xvi, 307 s. ISBN 978-802-4723-495.
22. ABRAHÁMOVÁ, Jitka. Léčebné postupy u pokročilých testikulárních nádorů. *Onkologie*. 2008, roč. 2, č. 3, 179 - 184. ISSN 1802-4475.
23. DONÁTOVÁ, Zuzana et al., Dynamika onkomarkerů v rámci onkologické léčby testikulárních germinálních nádorů. *Praktický lékař*. 2008, roč. 88, č. 1, s. 50-53. ISSN 0032-6739.
24. ŠLAMPA, Pavel. A KOL. *Radiační onkologie v praxi*. Druhé aktualizované vydání. Brno: Masarykův onkologický ústav, 2007. ISBN 978-80-86793-08-5.
25. DOLEČKOVÁ, Miluše a Jana VANČUROVÁ. *Radioterapie III: Doplnkové texty pro posluchače kombinované formy studia studijního programu "B5345 - Specializace ve zdravotnictví" studijního oboru "Radiologický asistent"*. České Budějovice: Jihočeská univerzita v Českých Budějovicích Zdravotně sociální fakulta, 2014.
26. LAKOMÝ, Radek. Adjuvantní léčba u I. stádia germinálních nádorů varlat. *Klinická onkologie*. 2009, roč. 22, č. 1, s. 22-26. ISSN 0862-495X.
27. KLENER, Pavel. *Chemoterapie: minimum pro praxi*. Vyd. 1. Praha: Triton, 1999. ISBN 8072540289.
28. BÜCHLER, Tomáš. Germinální nádory varlat. *Sanquis*. 2009, roč. 2009, č. 71, s. 79-81. ISSN: 1212-6535.
29. VAN LEEUWEN, Flora E., et al. Second Cancer Risk Following Testicular Cancer: A Follow-Up Study of 1.909 Patients. *Journal of Clinical Oncology*. 1993, č. 3, 415 - 424.

30. HOLČÍK, Jan. Riziko, jeho míry a interpretace: Pojem rizika a relativní riziko. *Kardiologická revue* [online]. 2001, č. 2, s. 75-78 [cit. 2015-04-18].
Dostupné z: <http://www.kardiologickarevue.cz/kardiologicka-revue-clanek?ida=1579>

7 KLÍČOVÁ SLOVA

Sekundární nádor

Germinální nádor

Radioterapie

Chemoterapie

Nežádoucí účinky léčby