

A heredaganatok korai diagnózisa

Géczi Lajos¹, Horváth Zsolt¹, Beczássy Enikő¹, Kisbenedek László²,
Bak Mihály¹, Bodrogi István¹

¹Országos Onkológiai Intézet, és ²Jahn Ferenc Kórház, Budapest

A vizsgálat célja: A szerzők „a heredaganatok korai diagnózisa” program 3 éves eredményeit mutatják be. A program célja a diagnosztikus idő csökkentése, heredaganatok korai felismerése. *Módszerek:* A heredaganatok korai tüneteinek, hajlamosító tényezőinek és a hereönvizsgálat módszerének a médian keresztül történt ismertetését követően 1995. április 1. és 1998. április 1. között 5056 önkéntest vizsgáltak. A vizsgálat a here fizikális és ultrahang-vizsgálatából, tumor gyanúja esetén marker- (alfa-fetoprotein, béta-choriogonadotropin) vizsgálatokból állt. *Eredmények:* A daganat előfordulása a hereduzzanattal vagy csomóval jelentkező önkéntesek között 1,28% volt. A panaszmentes, fájdalommal, érzékenységgel, mint fő panasszal és a here betegségeivel össze nem függő panaszokkal jelentkezők között tumort nem észleltek. Tapintható csomó és hereduzzanattal jelentkezők esetén a daganat 4,5, illetve 3,9%-ban fordult elő. Három év alatt 30 páciensnél összesen 32 daganatot ismertek fel. Négy daganat jóindulatú, 15 seminoma (két kétoldali) és 13 non-seminoma volt. A rosszindulatú heredaganat gyakorisága a 15 és 40 év közötti panaszosak között volt a leggyakoribb, 1,6%. Kilenc beteg I/A, kilenc I/B, egy I/S, három II/A, egy II/B és kettő a III/B stádiumba tartozott. Egy beteg a kasztrációt követően nem jelentkezett. A többi beteg az alkalmazott kezeléssel teljes remisszióba került. *Következtetések:* A panaszmentes önkéntesek vizsgálata a heredaganat növekvő előfordulási gyakorisága ellenére nem eredményes. A heredaganatok korai tüneteinek ismerete, a here önvizsgálata, valamint gyanú esetén ultrahangvizsgálata biztosítja a korai diagnózist, ennek ellenére a daganatra veszélyeztetett korcsoport általános korai diagnózis programja nem javasolható. A korai diagnózist az egészségnevelés, a veszélyeztetett populáció folyamatos felvilágosítása, e populációval foglalkozó egészségügyi személyzet képzése, az első észlelő orvos korai diagnózist szolgáló tevékenysége, az idejében végzett ultrahangvizsgálat biztosíthatja. A korai diagnózis programban a marker-meghatározások az esetek kis részében segítik a diagnózist. *Magyar Onkológia 44:275–283, 2000*

Purpose: The authors analyze their 3-year results of the "educational and early detection program for testicular cancer". The goals of the program are to reduce the duration of symptoms and to improve early detection. *Methods:* Advertisements were placed in the media describing the early signs of testicular cancer, the risks factors, the correct method of self-investigation and the importance of early detection. Between 1 April, 1995 and 1 April, 1998 5056 volunteers were examined. They underwent physical and ultrasound examination of the testicles, and in case of suspicious findings, tumor markers (alpha-fetoprotein, human choriogonadotropin) were checked. *Results:* Testicular tumors were found in 1.28% of patients with symptoms (testicular enlargement or nodules). No tumor was found in the population that was symptom-free, or in patients with pain, sensitivity to palpation, or unrelated complaints. Of the patients with a palpable lump and swollen testicles, 4.5 and 3.9% were found to have tumors respectively. In total 32 testicular tumors were detected in 30 patients: 15 (2 bilateral) seminomas, 13 non-seminomas and 4 benign tumors. The occurrence of malignant testicular tumors was most frequent, 1.6% in the age group between 15 and 40 years. The stages were as follows: 9 I/A, 9 I/B, 1 I/S, 3 II/A, 1 II/B and 2 III/B. One patient was lost to follow-up after castration. All the other patients achieved complete remission. *Conclusion:* Despite the increasing incidence of testicular cancer screening of asymptomatic men does not lead to detection of tumors. The awareness of the early signs associated with cancer, self-examination, ultrasound examination of the testicle help in establishing an early diagnosis, nevertheless a widescale program for the early detection of testicular cancer is not justifiable. Effective early detection should be based on an educational program for the population at risk, the appropriate training of doctors and staff engaged in the health care of the young, and the initiation and facilitation of early ultrasound examination at the first symptoms. Serum markers play a limited role in early diagnosis. *Géczi L, Horváth Zs, Beczássy E, Kisbenedek L, Bak M, Bodrogi I. Early diagnosis of testicular cancer. Hungarian Oncology 44:275–283, 2000*



Közlésre érkezett: 2000. augusztus 9.
Elfogadva: 2000. november 20.

Levelezési cím: Dr. Horváth Zsolt, Országos Onkológiai Intézet, Kemoterápia B. osztály,
1122 Budapest, Ráth Gy. 7-9. Telefon: 224-8600, Fax: 224-8620, e-mail: horvathzs@oncol.hu
A tanulmány a Magyar Rákliga, a Soros Alapítvány, és a Széchenyi István Ösztöndíj Alapítvány támogatásával készült.

Bevezetés

A heredaganat nem gyakori tumor, az összes rosszindulatú daganat 1%-a. A heretumor 15 és 36 év közt a férfiak leggyakoribb rosszindulatú szolid daganata. Fehér népcsoportban előfordulása gyakoribb (17, 43). Irodalmi adatok szerint előfordulása Európában (2, 5, 23, 28, 37, 46), Kanadában és az USA-ban egyaránt nő (39, 48). Közép-Európában a növekedés Lengyelországban és Szlovéniában a legnagyobb (38). A heretumoros betegek száma főleg a fiatal korcsoportban emelkedik, a növekedésért a csírasejt-típusú daganat a felelős (35, 42).

A csírasejt-típusú heretumor prognózisa a cisplatin-alapú kemoterápia bevezetése óta lényegesen javult, jelenleg a kemoterápiával potenciálisan gyógyítható daganatok közé tartozik. A kombinált kezelés előrehaladott esetben is eredményes lehet. Az egyéni prognózist a szövettan lényegesen befolyásolja, a seminoma prognózisa kedvezőbb (13, 21, 22).

Az esetek többségében a betegek véletlenszerűen, maguk fedezik fel daganatukat. Sokszor a beteg a daganat felfedezése után hónapokkal fordul első alkalommal orvoshoz, ami rontja életkilátásait. Az első tünetek jelentkezése és a diagnózis között eltelt idő, a kórelőzmény ideje az esetek jelentős részében lerövidíthető, ha a beteg a tüneteket és a tapintott elváltozást helyesen értékeli és idejében fordul orvoshoz. Az első orvosi észlelés és kezelés is döntő, sokszor a beteg sorsát alapjában határozza meg (15, 27, 36).

A heredaganat kezelési alapja a tumor kiterjedése és szövettani típusa. Újabban a prognosztikai faktorokon alapuló beosztás és kezelés terjed. Ez a kezelési stratégia biztosítja, hogy a jó prognózisú beteg a hatékony kezelés birtokában a kevesebb számú és kevésbé toxikus kezelést kapja, szemben a rossz prognózisú beteggel, aki a potenciális gyógyulás érdekében nagyobb ciklusszámú, intenzívebb, szükség esetén nagy dózisú kemoterápiás kezeléssel kezelendő. A modern szupportív kezelési eljárások erre lehetőséget biztosítanak (11, 40).

Több prognosztikai faktoron alapuló beosztás létezik (4, 6, 12, 19). E faktorok közül a legfontosabbak: a daganat által termelt és a vérben kimutatható anyagok, biológiai markerek, alfa-fetoprotein (AFP), béta-human choriogonadotropin hormon (β -hCG), tejsav-dehidrogenáz enzim (LDH) értékei, a daganat kiindulási helye és az áttétek elhelyezkedése. Az International Germ Cell Collaborative Cancer Group (IGCCCG) 1995-ben ismertett prognosztikai faktorokon alapuló osztályozása (32) lehetővé teszi a germinális sejt daganatok egységes elveken történő beosztását, kezelését és az eredmények nemzetközi szintű összehasonlítását. Az 1997-es UICC (45) beosztás ezen prognosztikai faktorokat is figyelembe veszi.

Osztályunkon 1979-ben került bevezetésre a cisplatin-alapú citosztatikus kezelés és jelenleg a cisplatin-alapú standard kombinációk a csírasejt-daganatos betegek részére biztosítottak (8). Éven-

te kb. 220-230 új heredaganatos beteget kezelünk, kiknek döntő többsége a betegség észlelésekor a heredaganat korai tüneteiről és az egyszerről, havonta elvégezhető hereönvizsgálatról semmit nem tud. Az eleve rossz prognózisú, kemoterápia után recidiváló vagy eleve nem reagáló betegek gyógyulási esélye hazánkban egyéb lehetőségek hiányában (intenzifikált vagy nagy dózisú citosztatikus kezelés perifériás összejt-átültetéssel, új gyógyszerek alkalmazása: paclitaxel, gemcitabin, oxaliplatin) rossz, kezelésük a esetek többségében palliatív (9, 10, 20, 33). Ezért kezdtük el a Magyar Rákligával karöltve „a heredaganatok korai diagnózisa” programot 1995-ben. A közlemény célja e program három éves eredményeinek bemutatása, elemzése és a heredaganatok korai diagnózisát segítő további stratégia meghatározása.

Beteganyag és Módszer

Az 1995. áprilisában elkezdett program egy egészségnevelő, oktató és részben diagnosztikus program, melynek célja a kórelőzmény idejének lerövidítése, a heredaganatok korai felismerése. A program részeként a médiában ismertettük a heredaganatok korai tüneteit, hajlamosító tényezőit, a hereönvizsgálat helyes módszerét és a korai felismerés fontosságát. 1995. április 1. és 1998. április 1. között 5056 önkéntes jelentkezett vizsgálatra. A megjelenést életkor szerint és panaszok hiánya esetén sem korlátoztuk, tekintettel az egészségnevelő és oktató célra, valamint arra, hogy a megjelent önkénteseket panaszaik, a talált eltéréseket (tumort) életkor szerinti megosztás alapján is vizsgálni kívántuk. Minden önkéntes a vizsgálatot követően szóróanyagot kapott, mely alkalmas volt az ismeretek további bővítésére és a program további népszerűsítésére.

A vizsgálat a here fizikális és ultrahang-vizsgálatából, szükség esetén marker- (AFP, β -hCG) vizsgálatból állt. Az ultrahangvizsgálatot Acuson 128 PX készülékkel, 7,5 MHz lineáris vizsgálófejjel végeztük. Egyfajta eltérést – kivéve a heredaganatot – egy eseményként értékeltünk, még akkor is, ha az kétoldali, vagy egyoldali, de többszörös megjelenésű volt (pl.: hydrocele, hercysta stb).

A rizikótényezők alapján hererákra veszélyeztetett önkénteseknek további gondozást ajánlottunk. A rizikótényezővel nem rendelkezőket csak panaszok, illetve heredaganatra gyanús tapintási lelet esetén vizsgáltuk ismét.

A jelen tanulmányban a három év alatt megjelent önkéntesek panaszait, a talált eltéréseket és a program során felismert heredaganatos betegek adatait elemezzük. Az önkénteseket két csoportra osztottuk: panasszal rendelkező és panaszmentes egyénekre. A panaszosokat a panaszaik alapján tovább csoportosítottuk. Azt az önkéntest, akinek egyszerre több panasza volt, az általa legjelentősebbnek ítélt panasz alapján soroltuk be. A pácienseket a herében tapintható csomó, fájdalom, érzékenység, hereduzzanat és herével össze nem függő panaszok alapján osztottuk cso-

portokra. Ez utóbbi közt impotencia, dysuria, inguinalis fájdalom stb. szerepelt.

Heredaganat esetén, 1–2 napon belül kasztráció történt és gyors kivizsgálást követően a kezelést elkezdtük. A betegek kezelése és kivizsgálása az Onkológiai Intézetben alkalmazott protokoll szerint történt (7). A klinikai stádium meghatározására az UICC (1997), a szövettani meghatározáshoz a WHO beosztását használtuk.

A program során felismert csírasejt-daganatos betegek körelőzményét, a diagnosztikai kését (a panaszok miatti első orvoshoz fordulás és a heredaganat diagnózisa között eltelt idő) és a klinikai stádiumokat a program megkezdése előtt 1994. január 1. és 1995. április 1. között osztályunkon kezelt 256 csírasejt-típusú heredaganatos beteg adataival hasonlítottuk össze. Statisztikai analízisre a χ^2 -négyzet próbát és Student's t-testet használtuk. A különbséget akkor tekintettük jelentősnek, ha $p \leq 0,05$ volt.

Eredmények

1995. április 1. és 1998. április 1. között 5056 önkéntes vizsgálata során 30 önkéntesnél (0,6%) 32 heredaganatot ismertünk fel. Az önkéntesek átlagos életkora a jelentkezés idején 40 (16-72), a heredaganatos egyéneké 34 (20-52) év volt.

1. táblázat.
A talált eltérések a panaszmentes és panasszal jelentkező önkéntesek között

	Panaszmentes 1391 önkéntes 1599 eltérése		Panasszal jelentkező 1810 önkéntes 2194 eltérése		P
Here- vagy mellékherecysta	526	(32,9%)	676	(30,7%)	<0,001
Hereatrophia	124	(7,8%)	136	(6,2%)	<0,06
Hydrocele	480	(30,0%)	585	(26,7%)	<0,001
Epididymitis	39	(2,4%)	232	(10,6%)	<0,001
Varicocele	399	(25,0%)	497	(22,7%)	<0,10
Tumor	0	(0,0%)	32	(1,5%)	<0,001
Egyéb	31	(1,9%)	36	(1,6%)	<0,49

2. táblázat. A talált eltérések az önkéntesek fő panaszai alapján

	Fájdalommal jelentkező 373 önkéntes 457 eltérése	Érzékenységgel jelentkező 636 önkéntes 782 eltérése	Csomóval jelentkező 400 önkéntes 477 eltérése	Hereduzzanattal jelentkező 215 önkéntes 249 eltérése	Herével össze nem függő panasszal jelentkező 86 önkéntes 229 eltérése
Cysta	125 (27%)	246 (31%)	207 (43%)	46 (18%)	52 (23%)
Hereatrophia	20 (4%)	63 (8%)	11 (2%)	10 (4%)	32 (14%)
Hydrocele	103 (23%)	209 (27%)	75 (16%)	139 (56%)	59 (26%)
Epididymitis	62 (14%)	88 (11%)	50 (10,4%)	19 (8%)	13 (6%)
Varicocele	141 (31%)	169 (22%)	98 (21%)	21 (8%)	68 (29%)
Tumor	0	0	22 (4,6%)	10 (4%)	0
Egyéb	6 (1%)	7 (1%)	14 (3%)	4 (2%)	5 (2%)

Az önkéntesek között 2714 volt panaszmentes (54%) és 2342 jelentkezőt különféle panaszokkal. A panaszmentes önkéntesek között a vizsgálat 1323 esetben (49%) kimutatható eltérést nem igazolt, 1391 páciensnél 1599 ultrahanggal és/vagy fizikális vizsgálattal is igazolható elváltozást fedeztünk fel. A panaszmentes önkénteseknél daganatot nem találtunk. Az egyéb elváltozások közt meszes csomók a herében, a here tokjában, inguinalis hernia, scrotalis atheroma stb. szerepelt. A panasszal jelentkező 2342 önkéntesnél 532 esetben eltérést nem találtunk (23%), 1810 páciensnél 2194 kimutatható eltérést észleltünk.

A panasszal (hereduzzanat, illetve csomó) jelentkező önkéntesek közt a daganatos betegek előfordulásának gyakorisága 1,28% volt.

A panaszos önkéntesek között több kimutatható eltérést ($p < 0,001$) észleltünk, mint a panaszmentes csoportban. Cysta, hydrocele, epididymitis és tumor fordult elő gyakrabban a panaszosak között (1. táblázat). Tapintható csomó esetén a here- vagy mellékherecysta és varicocele, fájdalom és érzékenység esetén a here- vagy mellékherecysta, varicocele és hydrocele volt a leggyakoribb. Hereduzzanat észlelésekor a leggyakoribb eltérés a hydrocele volt (56%).

A 2342 panaszos páciens közül 464 tapintható csomóval (20%), 228 hereduzzanattal (10%), 472 fájdalommal (20%), 897 a here érzékenységgel (38%), 281 herével össze nem függő panaszokkal (12%) jelentkezett.

A fájdalom, érzékenység és herével össze nem függő panaszok esetén tumort nem észleltünk. Az önkéntesek 79 (373 fő), 71 (636 fő), illetve 67%-ában (186 fő) találtunk kimutatható elváltozásokat. A csomóval jelentkező 464 önkéntes esetén 64-nél (14%) kimutatható eltérést nem találtunk. A maradék 400 páciensnél összesen 477 elváltozást fedeztünk fel, ebből 22 daganat volt. Ez a csomót panaszoló páciensek 4,5, a kimutatott eltérések 4,6%-a. A 228 hereduzzanattal jelentkező közül 13 (6%) esetben észleltünk normális viszonyokat, a többi 215 páciensnél 249 eltérést, köztük 10 daganatot ismertünk fel. Ez a hereduzzanatot panaszoló önkéntesek 3,9, a kimutatott eltérések 4%-a (2. táblázat).

A panaszos önkéntesek kórelőzményében 1,9, a panaszmentesekében 0,8%-ban ($p < 0,001$) szerepelt hypoplasia, vagy cryptorhismus. A vizsgálat során talált hypoplasia gyakorisága a panaszmentesek között 4,8, a panaszosok között 5,8% volt ($p < 0,048$). A veleszületett hypoplasia nem különbözött a két csoportban (2,3%).

A rosszindulatú heredaganat előfordulása a 15 és 40 év közötti panaszos önkéntesek (1247) között volt a leggyakoribb, 1,6%. 45 év feletti panaszosok között három rosszindulatú daganatot észleltünk (0,3%), melyek közül kettő seminómának bizonyult.

Az észlelt, klinikailag jelentősnek tartott felismert eltérésekkel a betegeket urológiai vagy

sebészeti szakrendelésre, illetve osztályra (a panaszos önkéntesek 3,9, a panaszmentesek 0,9%-a), a többi páciens megfelelő felvilágosítás után, szükség esetén kezelési javaslatokkal ellátva a háziorvoshoz irányítottuk.

Az 5056 önkéntes vizsgálata során 4 jóindulatú daganatot ismertünk fel (0,08%). Három beteg tapintható csomóval, egy hereduzzanattal jelentkezett vizsgálatra. A szövettani eredmény haemangioma cavernosum, cysta dermoides, Leydig-sejtes tumor és egy adenomatoid tumor volt. Még egy önkéntesnél történt herefeltárás heretumor gyanúja miatt, a hisztológiai vizsgálat azonban granulomatosus orchitist igazolt.

3. táblázat.

A program során 1995. április 1. és 1998. április 1. között felismert csírasejt-típusú heredaganatok klinikai adatai

No:	Kor (év)	Oldal	Kórelőzmény (hónap)	Tumorméret UH-gal cm	Here fizikális lelete	Stádium (UICC, 1997)	Szövetten	Kezelés Kasztráció+	AFP	β -hCG	LDH
1.	23	Jobb	1	0,9x0,8x0,9	fájdalmas csomó	IA	Ca. embryonale	Wait and see	2,9	4,0	283
2.	34	Jobb	0,25	2,5x2x2,2	csomó	IA	Seminoma	Radioterápia	4,2	0	570
3.	36	Duplex	4	2,4x1,1x1,2 0,8x0,9x10	csomó, egyenetlen felszín	IA	Seminoma Seminoma	Wait and see	5	4	620
4.	36	Bal	1	2x1,1x0,9	csomó	IA	Seminoma	Radioterápia	2,8	0	452
5.	26	Bal	0,75	4,5x3,6x2,5	érzékeny duzzanat	IA	Seminoma	Radioterápia	5	4	534
6.	48	Jobb	6	5,5x3,5x4,5	kemény duzzanat	IA	Seminoma	Radioterápia	5	4	481
7.	28	Bal	6	2,4x1,9x1,5	csomó	IA	Seminoma	Wait and see	5	4	412
8.	35	Duplex	4	1,1x1,9x1,7 0,8x1,6x1,5	csomó, nem tapintható	IA	Seminoma Seminoma	Radioterápia	5	4	397
9.	24	Jobb	12	3,2x3,3x2,7	érzékeny csomó	IA	Seminoma +Yolk sac	nRLA+ 2 VPB	5	4	433
10.	23	Jobb	0,5	3x2x2	érzékeny csomó	IB	Teratoma + chorioca.+ ca. Embryonale	2 VPB	686	689	359
11.	26	Jobb	0,5	2x1,5x1	csomó	IB	Ca. Embryonale	2 VPB	5	4	424
12.	45	Jobb	1	5,1x4x4,5	érzékeny duzzanat	IB	Seminoma	2 VPB	4,8	0,2	590
13.	20	Jobb	2	1,7x1,5x1,2	duzzanat	IB	Teratoma + ca. Embryonale	2 VPB	5	4	307
14.	33	Bal	6	2x2,1x1,9	fájdalmas csomó	IB	Seminoma	2 VPB	5,1	1,7	386
15.	29	Jobb	5	3,5x2,8x2,9	csomó	IB	Seminoma	2 VPB	2,9	1,1	526
16.	26	Jobb	0,25	3,8x4x3,3	fájdalmas duzzanat	IB	Ca. Embryonale + seminoma	2 VPB	302	162,5	243
17.	34	Jobb	0,25	2,6x2,5x1,4	dudoros here	IB	Seminoma	2 VPB	5	25,9	376
18.	48	Jobb	2	3,6x4,8x3,0	érzékeny duzzanat	IB	Seminoma	2 VPB	5	4	452
19.	39	Jobb	3	6,5x4,5x5,0	egyenetlen duzzanat	IS	Seminoma	2 VPB	5	4	2746
20.	41	Jobb	1	3,5x4x3,6	duzzanat	IS (?)	Ca. embryonale + choriocarcinoma	nem történt	1272	374,5	508
21.	47	Bal	6	2,7x2,5x2,2	érzékeny csomó	II/A	Ca. embryonale + seminoma	nRLA+4 VPB	6	336	401
22.	33	Jobb	4	1,0x0,8x1,5	csomó	II/A	Ca. embryonale + seminoma	nRLA+4VPB	5	4	312
23.	20	Jobb	3	4,2x4,5x4,54	érzékeny duzzanat	II/B	Ca. embryonale	RLA+4VPB	5	26,6	401
24.	39	Bal	6	3,0x3,5x2,2	csomó	II/A	Ca. embryonale + seminoma + Yolk sac	nRLA+4VPB	77,9	4	317
25.	27	Jobb	0,25	2,5x2x1,8	csomó	III/B	Ca. embryonale	nRLA+6BEP	2,9	24,7	491
26.	45	Jobb	0,5	3,2x2,3x2,8	csomó	III/B	Ca. embryonale	RLA+6BEP	5	4	509

Rövidítések: RLAp Parciális retroperitonealis lymphadenectomia
nRLA nerve sparing (idegkímélő) RLA
VPB Vinblastin, Cisplatin, Bleomycin,
BEP Bleomycin, Vepesid, Cisplatin

A 26 önkéntesnél felismert csírasejtes daganat klinikai adatait a 3. táblázat tünteti fel. Herében tapintható csomót 17, hereduzzanatot 9 esetben észleltünk. A herében tapintható csomó két esetben nyomásra fájdalmas, 3 betegnél érzékeny volt. Hereduzzanat esetén a here tapintása 1 betegnél társult fájdalommal, 4 betegnél érzékenységgel. Az ultrahangvizsgálat minden esetben tumort valószínűsített, amit a szövettani vizsgálat megerősített.

A 26 beteg átlagos életkora a kasztráció idején 33 (20-48) év volt. A szövettan 15 seminómát, 5 carcinoma embryonálét és nyolc kevert tumort igazolt. A seminomás betegek között két duplex heretumort észleltünk. Kilenc beteg I/A, kilenc I/B, egy I/S, három II/A, egy II/B, és kettő a III/B stádiumba tartozott. Egy beteg a kasztrációt követően nem jelentkezett, a klinikai vizsgálatok alapján I/S stádiumú volt. Hét esetben β -hCG-, négy esetben AFP-pozitivitást is észleltünk. A markerértékek 8 esetben segítettek a diagnózist. Az IGCCCG beosztása szerint seminomás betegeink a jó, non-seminomás betegeink közül 12 a jó, egy beteg (kasztráció után nem jelentkező) a közepes prognózisú csoportba tartozott.

A kasztrációt követően 3 beteg további kezelés nélkül (wait and see), 5 irradáció, 9 retroperitonealis lymphadenectomia (RLA) és kemoterápia, 10 kemoterápia után került teljes remisszióba. A kezelés mellékhatásaként egy esetben tüdőfibrózist, két esetben retrográd ejakulációt észleltünk. A betegek követése az intézeti protokoll szerint történik (7). Az átlagos betegkövetési idő a kézirat elkészítéséig: 36 (16-49) hónap.

A kórelőzmény átlagos ideje egyoldali seminoma és non-seminoma tumor esetén hasonló volt: kevesebb, mint 3 hónap. A seminoma csoportban csak I-es stádiumot találtunk és 5 esetben alkalmaztunk kemoterápiát érbetörés szövettani jelei miatt. Non-seminoma esetén az értékelhető 12 klinikai stádiumból 6 volt korai stádium és egy wait and see esetet kivéve minden beteg kemoterápiás kezelésben részesült.

A program során felismert rosszindulatú heredaganatos betegek stádiummegoszlása a korai stádiumok gyakoribb aránya miatt kedvezőbb volt, mint azt 1994. január 1. és 1995. április 1. között észleltük (4. táblázat, $p = 0,001$). A kórelőzmény átlaga a programban felismertek között 2,9, a program megkezdése előtt regisztrált 256 osztályos betegnél átlagosan 4,6 hónap volt ($p = 0,065$). A 256 csírasejt-típusú heretumoros beteg adatainak retrospektív feldolgozás során 43%-ban

találtunk diagnosztikus késést, ami átlagosan 3,4 hónap volt (5. táblázat).

Megbeszélés

A heredaganat magyarországi előfordulási gyakorisága pontosan nem ismert (30). A feltételezhető, évente jelentkező új heredaganatos betegek száma 330-350 közé tehető. Osztályunkon a vizsgálati periódus 3 éve alatt 732 új heredaganatos beteg citosztatikus kezelése, a Radioterápiás osztályon az utóbbi 3 évben átlagosan évente további 65-70 beteg sugárkezelése történt meg. Ez az Országos Onkológiai Intézetben átlagosan 300-310 új heredaganatos beteg kezelését jelenti évente, ami mutatja a heredaganatos betegek centralizált ellátását Magyarországon.

Az USA-ban a heredaganatok kb. 60%-a lokalizált, 24%-a regionális metasztázis és 14%-a disszeminált stádiumban kerül első alkalommal észlelésre. A nemzetközi átlag szerint a betegek 30-50%-a két hónapon belül fordul orvoshoz, a kórelőzmény átlagosan 2-3 hónap (14, 31).

A kórelőzmény hossza, a primer tumor nagysága, a metasztázisok kiterjedtsége és tömege, az észlelt szérumerőértékek, a betegség prognózisa és kimenetele között szoros összefüggés van (18). Az IGCCCG által 1997-ben közölt osztályozás alapján, cisplatin- és carboplatin-alapú kemoterápia mellett az 5 éves túlélés non-seminoma, jó prognózisú daganat esetén 92 (a betegek 56%-a), a közepes prognózisú csoportban 80 (a betegek 28%-a), rossz prognózis esetén 48% (a betegek 16%-a). Jó és közepes prognózisú seminomás betegek 5 éves túlélése 86 (a páciensek 90%-a) és 72%, rossz prognózisú csoportot nem különítették el (26). Figyelembe véve a seminoma előfordulási gyakoriságát és a közölt arányokat Magyarországon 25-30 rossz prognózisú csírasejt-daganatos beteggel biztosan számolhatunk. A standard kezelésre nem reagáló betegcsoport aránya nemzeti sajátságok, az előrehaladottabb stádiumok nagyobb aránya miatt nagyobb is lehet, ami magyarázhatja a cisplatin-alapú kemoterápia eltérő, későbbi bevezetése mellett az európai országokban észlelhető eltérő hererák-mortalitást (1).

Hazánkban az RLA-ra kerülő betegek között a beteg által okozott késés (a tünetek jelentkezése és az első orvoshoz fordulás közti idő) átlagosan 5,7 hónap volt és a betegek 31%-a hat hónapon túl fordult első alkalommal orvoshoz (29). Osztályunkon a programot megelőző 15 hónapban kemoterápiás kezelésben részesült 256 csírasejt-típusú heredaganatos beteg adatainak retrospektív feldolgozása során a kórelőzmény átlagosan 4,6, a programban felismert betegeké átlagosan 2,9 hónap volt, az eltérés nem bizonyult statisztikailag szignifikánsnak. Ugyanakkor a heredaganat tüneteinek ismerete, a here önvizsgálata segítette betegeink korai szakorvosi vizsgálatra jelentkezését.

A késői felismerés további oka az, hogy az első orvosi észleléskor a betegek 36-56%-ában fordul elő téves diagnózis. A betegség az általános

4. táblázat.

A klinikai stádiumok és a kórelőzmény átlagos idejének megoszlása az 1994. január 1. és 1995. április 1. között osztályunkon észlelt és a programban felismert csírasejt-típusú heredaganatos betegeknel (hónap)

1994. 01. 01. – 1995. 04. 01.			Program: 1995. 04. 01. – 1998. 04. 01.		
Stádium	Seminoma	Non-seminoma	Stádium	Seminoma	Non-seminoma
I. 39%	3,7	3,6	77%	3,0	2,7
II. 38%	5,8	4,0	15%	-	4,7
III. 23%	11,0	5,0	8%	-	0,4
	n: 71	n: 185		n: 13	n: 13

házi orvosi gyakorlatban jelentkező populációban ritka, ezért gyakran hetekig-hónapokig kezelik őket elhúzódó orchitissal, epididymitissal, orchido-epididymitissal, trauma utáni állapottal, vagy hydrocele gyanújával (41, 44). Az osztályunkon kezelt 256 csirasejt-típusú heretumoros beteg adatainak retrospektív feldolgozás során 43%-ban észleltünk ilyen kését, ami átlagosan 3,4 hónap volt. A programban felismert heredaganatos betegeknél ilyen késés nem volt, a betegeknél pár napon belül kasztráció, kivizsgálás és szükség szerint további kezelés történt. A kórelőzmény csökkenése és a programban biztosított diagnosztikus biztonság eredménye a korai stádiumok történeti kontroll csoporthoz (256 beteg) viszonyított kedvezőbb aránya ($p=0,001$). A diagnosztikai késés harmadik lehetséges oka a kellő tapasztalat hiányában megkezdett onkológiai kezelés. E betegek kezelési eredményei szakosodott onkológiai centrumban a legkedvezőbbek (24).

A nyugati országokban a 80-as években végzett vizsgálatok alapján a szűrés a heredaganatok alacsony előfordulása miatt eredménytelen volt (3). 1995. április 1. és 1998. április 1. között a program részeként 5056 önkéntes vizsgálata során 2342 panaszos önkéntesből 30 páciensnél 32 daganatot ismertünk fel. Panaszmentes önkénteseknél tumort nem találtunk. Megállapítjuk, hogy a növekvő heredaganat-előfordulás ellenére a panaszmentes populáció vizsgálata, a szűrés nem célravezető és a tumor előfordulása a panasszal jelentkezők között is alacsony volt (1,28%).

A panaszmentes önkéntesek kb. 50%-ában találtunk kimutatható eltérést és csak 0,9% igényelt kezelést. A kimutatható eltérések száma nagyobb volt a panaszos csoportban hydrocele, cysta, epididymitis és tumor tekintetében, a kezelést igénylő eltérések száma azonban itt is alacsony volt (3,9%). A veleszületett here-hypoplasia előfordulási gyakorisága a két csoportban nem különbözött, e tényező talaján kialakuló hererák kockázati valószínűsége is azonos.

Anyagunkban fájdalommal, érzékenységgel, és a herével össze nem függő panaszokkal jelentkezőknél daganatot nem találtunk. Tapintható csomó és hereduzzanat esetén a daganat előfordulása a vizsgált személyek között 4,5 és 3,9% volt. Fájdalom, érzékenység és a herével össze nem függő panaszok esetén első észleléskor a here fizikális vizsgálata elegendőnek tűnik, de 2-3 hónapja elhúzódó panaszok, megelőző hatástalan konzervatív és/vagy tüneti kezelés esetén ultrahangvizsgálat indokolt a kimutatható elváltozások kóroki szerepének tisztázása miatt. Hereduzzanat és herében tapintható csomó esetén (különösen 15 és 36 év között) az első fizikális vizsgálatot a here ultrahangvizsgálatával érdemes kiegészíteni.

A daganatos betegek előfordulása a panaszos 15 és 40 év közötti populációban volt a leggyakoribb (1,6%). 45 év feletti korcsoportban 3 rosszindulatú daganatot észleltünk (0,3%), két esetben seminomát. Megállapítjuk, hogy az egész férfilakosságra kiterjesztett korai diagnózis prog-

ram nem célravezető. Bár a panaszos fiatal populációban programunk eredményesebbnek bizonyult, általános korai diagnózis program – figyelembe véve a seminoma előfordulási gyakoriságát anyagunkban – e korcsoportban sem javasolható.

Megelőző cryptorhismus, kimutatható herehypoplasia vagy aplasia és veleszületett lágyéksérvtől az önkénteseket gondozásba vettük azzal, hogy a havonta elvégzett hereönvizsgálat során észlelt gyanús elváltozások (csomó, hereduzzanat) azonnal, egyébként évente egyszer here-ultrahangvizsgálatot végzünk. Heredaganat miatt kezelt, gyógyult betegeink követése az ellenoldali heredaganat megnövekedett kockázata miatt hasonlóképpen történik. Családban előfordult heredaganat esetén, elsődlegesen a veszélyeztetett korcsoportúak számára hereönvizsgálatot, hereduzzanat és csomó észlelésekor ultrahangvizsgálatot javasolunk. Bár hosszú távú, prospektív adatok jelenleg nem állnak rendelkezésünkre, a veszélyeztetett csoportok követésére jelenleg ezt a gyakorlatot ajánljuk.

A program során kórismézett 32 daganatból 4 jóindulatú tumor volt. Két daganat esetén a kis tumor kimetszése a here megtartását tette lehetővé. A másik két jóindulatú elváltozás miatt kasztráció történt. A program során felismert kétoldali, szinkron rosszindulatú heretumor 7%-os előfordulási gyakorisága véletlen, valódi előfordulása nagyobb anyagban 0,5%. Az észlelt 4 T1-es tumor ellenére kétoldali magas kasztráció történt. Kétoldali rosszindulatú T1-es heredaganat esetén a here megtartása, a kis daganat lokális kimetszése nem elfogadott (25), klinikai vizsgálat tárgya.

A felismert 26 rosszindulatú heredaganatos betegből 19 I-es stádiumú volt (73%). Ebből 16 beteg (62%) a panaszok jelentkezését követő három hónapon belül került kasztrációra. A kasztráció után nem jelentkező betegeknél az emelkedett markerértékek és nagy primer tumor alapján RLA-t javasoltunk, de további kezelés nem történt, a beteg ellenőrzésre sem járt. A korai stádiumok és a seminoma gyakoribb előfordulása miatt a markerértékek csak nyolc esetben segítettek a diagnózist. A többi esetben a diagnózist a fizikális és az ultrahangvizsgálat biztosította, amit a szövettani vizsgálat igazolt.

A 26 rosszindulatú heredaganatos betegből 13-nál észleltük seminoma előfordulását (50%) és minden betegnél I-es stádium igazolódott. Non-seminoma esetén az azonos kórelőzmény ellenére 4 betegnél klinikailag igazolható regionális, 2 betegnél hematogén metasztázist észleltünk. A

5. táblázat.
Az átlagos diagnosztikus késés ideje csirasejt-típusú heredaganatos betegeink között 1994. január 1. és 1995. április 1. között (hónap)

Stádium	Szövettani típus		
	Seminoma	Non-seminoma	Összesen
I. (27%)	1,8 (0,5-4)	2,7 (0,5-8)	2,5 (n: 9+21)
II. (40%)	3,0 (1-10)	3,0 (0,5-7)	3,0 (n: 11+33)
III. (33%)	6,4 (1-12)	4,1 (1-10)	4,4 (n: 5+31)
Összesen:	4,1 (n: 25)	3,3 (n: 85)	3,4 (n: 110)

12 non-seminoma esetén 5 beteg a panaszok jelentkezése után két héten belül jelentkezett vizsgálatra, mégis a két III/B stádiumot ezen betegek között észleltük. Mindkettő egy komponensű, carcinoma embryonale daganat volt, érбетörés szövettani jeleivel.

Megállapítjuk, hogy non-seminoma esetén a hereönvizsgálat és a korai diagnózis program értéke a seminomákhoz képest – a klinikai stádiumokat tekintve – korlátozottabbnak tűnik. A heredaganatok hisztológiai típusainak természetes előfordulásától eltérően, az ilyen programokban a tumor biológiai viselkedésnek megfelelően várható a daganat gyakoribb és korábbi felismerése. Seminoma gyakrabban és korábban kerül felismerésre az ilyen programok során.

A hároméves vizsgálati periódus során a Magyarországon előforduló csírasejtes heredaganatok kb. 3,5-4%-át fedeztük fel, ennek megfelelően programunk haszna a heredaganatos populáció életkimenetelére elhanyagolható. Nem bizonyítható programunk előnyös hatása a felismert és kezelt betegek életkimenetele tekintetében sem, annak ellenére, hogy a diagnózis 19 esetben korai, I-es stádiumban történt. A rövid kórelőzmény, a betegség korai diagnózisa lehetővé tette azonban a kevés mellékhatással járó kezelési stratégia alkalmazását, a betegek életminőségének javítását. Az elvégzett 7 RLA-ból a daganat kis kiterjedtsége miatt 6 idegkímélő volt. Két beteg kapott kuratív kemoterápiát, 3 kasztráció után (wait and see követés), a többi adjuváns kezeléssel került komplett remisszióba. Említésre méltó komolyabb mellékhatást kuratív kemoterápia után (1 esetben tüdőfibrózis) és RLA után (két esetben retrográd ejakuláció) észleltünk.

A fentiek alapján megállapítjuk, hogy a here-daganat tüneteinek ismerete, a here önvizsgálata és az idejében végzet ultrahangvizsgálat segíti a korai diagnózist, általános heredaganat korai diagnózis program azonban nem javasolható. A korai diagnózist az egészségnevelés, a veszélyeztetett populáció folyamatos felvilágosítása, e populációval foglalkozó egészségügyi személyzet képzése, az első észlelő orvos korai diagnózist szolgáló tevékenysége biztosíthatja. Tapintható csomó, vagy hereduzzanat – különösen veszélyeztetett korcsoport (15–40 év között) és fennálló kockázati tényezők – esetén a here ultrahangvizsgálata indokolt. A rendszeres hereönvizsgálat értéke a betegség kimenetelére, egy ország összlakosságára vonatkoztatva nem bizonyított, mégis az önvizsgálat az egészségnevelő programok része. Mint módszer lehetőséget biztosít az egyén számára a tapintható elváltozás korai felismerésére és egészségvédő magatartásának kialakítására (16, 34, 47).

Az egészségnevelő és oktató tevékenység különösen fontos ott, ahol a férfiak döntő többsége e betegséggel kapcsolatosan oktatásban nem részesült és ahol a hosszú kórelőzmény kedvezőtlenül befolyásolja a betegek prognózisát. A heredaganatok korai diagnózisa programot ennek megfelelően elsődlegesen egészségnevelő céllal folytatjuk.

Irodalom

1. Aareleid T, Sant M, Hédelin G, et al. Improved survival for patients with testicular cancer in Europe since 1978. *Eur J Cancer* 34:2236-2240, 1998
2. Adami HO, Bergström R, Möhner M, et al. Testicular cancer in nine northern European countries. *Int J Cancer* 59:33-38, 1994
3. Austoker J. Screening for ovarian, prostatic, and testicular cancers. *Br Med J* 309:315-320, 1994
4. Bajorin D, Katz A, Chan E, et al. Comparison of criteria for assigning germ cell tumours patients to "good risk" and "poor risk" studies. *J Clin Oncol* 6:786-792, 1988
5. Bergström R, Adami HO, Möhner M, et al. Increase in testicular cancer incidence in six European countries: a birth cohort phenomenon. *J Natl Cancer Inst* 88:727-733, 1996
6. Birch R, Williams S, Cone A, et al. Prognostic factors for favorable outcome in disseminated germ cell tumors. *J Clin Oncol* 4:400-407, 1986
7. Bodrogi I, Ésik O, Gécz L, et al. In: *Onkoterápiás protokoll. Heredaganatok*, ed. Kásler M. Spinger Hungarica, Budapest 1994, pp 427-442
8. Bodrogi I, Baki M, Horti J, et al. Cisplatin containing combination chemotherapy of advanced germ cell line testicular tumors. *Acta Med Hung* 50:272-290, 1994
9. Bokemeyer C, Beyer J, Metzger B, et al. Phase II study of paclitaxel in patients with relapsed or cisplatin-refractory testicular cancer. *Ann Oncol* 7:31-34, 1996
10. Bokemeyer C, Gerl A, Schöffski P, et al. Gemcitabine on patients with relapsed or cisplatin-refractory testicular cancer. *J Clin Oncol* 17:512-516, 1999
11. Bokemeyer C, Harstrick A, Beyer J, et al. The use of dose-intensified chemotherapy in the treatment of metastatic non-seminomatous testicular germ cell tumors. *Semin Oncol* 25(Suppl 4):24-32, 1998
12. Bosl GJ, Geller NL, Barrett A, et al. Multivariate analysis of prognostic variables in patients with metastatic cancer. *Cancer Res* 43:3403-3407, 1983
13. Bosl GJ, Motzer RJ. Testicular germ cell cancer. *N Engl J Med* 337:242-253, 1997
14. Bosl GJ, Vogelzang NJ, Goldman A, et al. Impact of delay in diagnosis on clinical stage of testicular cancer. *Lancet* ii:970-972, 1981
15. Brahmans D. Missed diagnosis of testicular cancer. *Lancet* 339:734-735, 1992
16. Buetow SA. Testicular cancer: to screen or not to screen? *J Med Screen* 3:3-6, 1996
17. Buetow SA. Epidemiology of testicular cancer. *Epidemiol Rev* 17:433-449, 1995
18. Chilvers CED, Saunders M, Bliss JM, et al. Influence of delay in diagnosis on prognosis in testicular teratoma. *Br J Cancer* 59:126-128, 1989
19. Droz JP, Kramar A, Ghosn M, et al. Prognostic factors in advanced non-seminomatous testicular cancer. *Cancer* 62:564-568, 1988
20. Einhorn LH, Stender MJ, Williams SD. Phase II trial of gemcitabine in refractory germ cell tumors. *J Clin Oncol* 17:509-511, 1999
21. Einhorn LH. Treatment of testicular cancer: A new and improved model. *J Clin Oncol* 8:1777-1781, 1990
22. Einhorn LH. Testicular cancer: An oncological success story. *Clin Cancer Res* 3:2630-2632, 1997
23. Harding M, Hole D, Gillis C. The epidemiology of non-seminomatous germ cell tumours in the west of Scotland 1975-89. *Br J Cancer* 72:1559-1562, 1995
24. Harding MJ, Paul J, Gillis CR, et al. Management of malignant teratoma: does referral to a specialist unit matter? *Lancet* 341:999-1002, 1993
25. Heidenreich A, Bonfig R, Derschum W, et al. A conservative approach to bilateral testicular germ cell tumors. *J Urol* 183:10-13, 1995
26. International Germ Cell Cancer Collaborative Group: International Germ Cell Consensus Classification: a prognostic factor-based staging system for metastatic germ cell cancers. *J Clin Oncol* 17:594-603, 1997
27. Jones WG, Appleyard I. Delay in diagnosing testicular tumours. *Br Med J* 290:1550, 1985

28. Jouannet P, Auger J. L'incidence du cancer du testicule augmente-t-elle en France? *Presse Med* 24:1133, 1995
29. Kisbenedek L. Kandidátusi Értekezés. 1998
30. Klujber V, Baki M, Bodrogi I. A germinális sejtes here-daganatok epidemiológiája Magyarországon. *Orv Hetil* 131:975-978, 1990
31. MCR Working party on testicular tumours: Prognostic factors in advanced non-seminomatous germ-cell testicular tumours: Results of a multicentric study. *Lancet* 1:8-12, 1985
32. Mead GM. International consensus prognostic classification for metastatic germ cell tumours treated with platinum based chemotherapy; final report of the International Germ Cell Cancer Collaboration Group. *Proc Am Soc Clin Oncol Abstract* 235, 1995
33. Motzer RJ, Bajorin DF, Schwartz LH, et al. Phase II trial of paclitaxel shows antitumor activity in patients with previously treated germ cell tumors. *J Clin Oncol* 12:2277-2283, 1994
34. Morris JK. Should testicular self examination be recommended? *J Med Screen* 3:2, 1996
35. Möller H, Jörgensen N, Foreman D. Trends in incidence of testicular cancer in boys and adolescent men. *Int J Cancer* 61:761-764, 1995
36. Oliver RTD. Factors contributing to delay in diagnosis of testicular tumours. *Br Med J* 290:356, 1979
37. Osterlind A. Diverging trends in incidence and mortality of testicular cancer in Denmark, 1943-1982. *Br J Cancer* 53:501-505, 1986
38. Plesko I, Ondrus D, Boyle P. Testicular-cancer incidence and mortality in Slovakia, 1968-90. *Lancet* 347:900-901, 1996
39. Polednak AP. Trends in cancer incidence in Connecticut, 1935-1991. *Cancer* 74:2863-2872, 1994
40. Siegert W, Beyer J. Germ cell tumors: dose-intensive therapy. *Semin Oncol* 25:215-223, 1998
41. Stephen RA. The clinical presentation of testicular tumours. *Br J Urol* 34:448-450, 1962
42. Stone JM, Cruickshank DG, Sandeman T, et al. Trebling of the incidence of testicular cancer in Victoria, Australia (1950-1985). *Cancer* 68:211-219, 1991
43. Swerdlown AJ. The epidemiology of testicular cancer. *Eur Urol* 23(Suppl 2):35-38, 1993
44. Thornhill JA, Fennelly JJ, Kelly DG, et al. Patients' delay in the presentation of testis cancer in Ireland. *Br J Urol* 59:447-451, 1987
45. UICC TNM Classification of Malignant Tumours. ed. Sobin LH, Wittekind Ch, Wiley-Liss Inc., New York. 1997, pp 174-179
46. Wanderas EH, Tretli S, Fossa SD. Trends in incidence of testicular cancer in Norway 1955-1992. *Eur J Cancer* 31:2044-2048, 1995
47. Wardle J. Testicular cancer. Screening, self examination, and evidence-based medicine. *J Med Screen* 3:165-166, 1996
48. Zheng T, Holford TR, Zeng M, et al. Continuing increase in incidence of germ-cell testis cancer in young adults: experience from Connecticut, USA, 1935-1992. *Int J Cancer* 65:723-729, 1996.