

Kétoldali csírasejt-típusú heredaganatok

Géczi Lajos¹, Frederic Gomez², Bak Mihály¹, Bodrogi István¹

¹Országos Onkológiai Intézet, Kemoterápia C. és Klinikai Farmakológiai Osztály, Budapest,

²Centre Régional Léon Bérard, Lyon, France

Célkitűzés: A kétoldali heredaganatok klinikai jellegzetességeinek vizsgálata a ciszplatin-alapú kemoterápia elterjedése után. **Beteganyag és módszer:** 1988. november és 1998. november között kezelt 2386 heredaganatos beteg között 72 kétoldali csírasejt-típusú heredaganatot észleltünk (3%). A kétoldali heredaganatok előfordulási gyakoriságát, klinikai és hisztológiai jellemzőit és az aszinkron heredaganatok között eltelt időintervallumokat vizsgáljuk. **Eredmények:** A tíz év alatt kezelt kétoldali csírasejt-típusú heredaganatokból 19 szinkron (26,4%) és 53 aszinkron (73,6%) megjelenésű volt. A szinkron daganatok között a kétoldali seminoma előfordulása 68,4% volt. Az aszinkron daganatok között 9 megegyező seminomát és 9 megegyező non-seminomát észleltünk. Az első öt éves periódusban az aszinkron daganatok 39,6, a második és harmadik öt éves periódusban 30,2 és 28,3%-a került felismerésre. A seminoma előfordulási aránya az első kasztrációt követő 5, 10 és 15 éves periódusokban 19, 37,5 és 60,0%. 15 év után egy második heredaganatot észleltünk. A szinkron és aszinkron heredaganatos betegek öt éves túlélése 84 és 93% volt. Aszinkron heredaganatoknál a rendszeresen követett csoportban a klinikai I-es stádium nagyobb számban fordult elő, mint a rendszeres követésen részt nem vett betegekénél ($p=0,014$), a túlélés mindkét csoportban egyaránt jó volt. Az első és második heredaganatok között a non-seminoma fiatalabb korban jelentkezett, mint a seminoma ($p=0,05$, $p=0,045$). A non-seminoma szignifikánsan rövidebb időintervallummal követte az első heredaganatot, mint a seminoma ($p=0,002$). **Következtetés:** A kétoldali heredaganatok prognózisa a hatékony kezelés, a seminoma és a korai stádiumok gyakori előfordulása miatt jó. Rendszeres betegkövetéssel a második heredaganatok korai diagnózisa elérhető. Az aszinkron daganatok közti időintervallum a beteg korától és a második daganat szövettani típusától függ, seminoma esetén hosszabb. Az első heredaganat kezelésének hatása az aszinkron seminoma megjelenésére és a két daganat közti intervallumra további vizsgálatokat igényel. *Magyar Onkológia 45:417-423, 2001*

Purpose: To study the clinical characteristics of bilateral testicular tumors in the cisplatin era. **Patients and methods:** Between November 1988 and November 1998 2386 testicular cancer patients were treated in our Department and 72 bilateral germ cell testicular cancer patients were retrospectively explored (3%). The incidence, the clinical and histological characteristics and, in the case of asynchronous tumor, the interval between the two tumors were analyzed. **Results:** During the 10 years 19 synchronous (26.4%) and 53 asynchronous bilateral germ cell testicular cancers (73.6%) were treated. The incidence of bilateral synchronous seminoma was 68.4%. Among the asynchronous tumors 9 concordant seminomas and 9 concordant nonseminomas were detected. In the first, second and third 5-year follow-up period 39.6, 30.2, and 28.2% of asynchronous tumors were diagnosed. The incidence of seminoma after the first castration in the 5, 10 and 15 years was 19, 37.5, and 60%, respectively. The overall survival rates of synchronous and asynchronous testicular cancer were 84 and 93%. In cases of asynchronous tumor the prevalence of stage I cancer was significantly greater in a regularly controlled population ($p=0.014$) than in the not regularly followed population, but the survival rate was good in both groups. Nonseminoma showed up earlier as first and second tumor than seminoma ($p=0.05$, $p=0.045$). The interval between the two asynchronous tumors was shorter in the case of nonseminoma than in the case of seminoma ($p=0.002$). **Conclusion:** The prognosis of bilateral germ cell testicular cancer is good because of the high incidence rate of seminoma and the effective treatment. With regular follow-up the early diagnosis of second testicular tumors is probable. The interval between the tumors depends on the patients' age and the histology of the second tumor, in the case of seminoma it is longer. The effect of the previous treatment on the incidence of seminoma and the interval between the two asynchronous tumors requires further investigations. *Géczi L, Gomez F, Bak M, Bodrogi I. Bilateral germ cell testicular tumors. Hungarian Oncology 45:417-423, 2001*

Közlésre érkezett: 2001. május 25.

Elfogadva: 2001. szeptember 1.

Levelezési cím: Dr. Géczi Lajos, Országos Onkológiai Intézet, Kemoterápia C. és Klinikai Farmakológiai Osztály, 1122 Budapest, Ráth Gy. 7-9. Tel: 224-8600, Fax: 224-8620, e-mail: gelajos@oncol.hu

Bevezetés

A heredaganat 20 és 35 év között a férfiak leggyakoribb rosszindulatú szolid daganata. Előfordulása az iparilag fejlett országokban folyamatosan emelkedik, az emelkedés elsődlegesen a fiatal korcsoportban jelentős (5,12).

A ciszplatin-alapú kemoterápia bevezetés óta a heredaganatok prognózisa alapvetően megváltozott (9). Fejlett egészségügyi hálózattal rendelkező országokban a csirasejtes heredaganatok – minden klinikai stádiumot beleértve – 90–95%-a gyógyítható (4).

A gyógyult heredaganatos betegek követése növekvő feladat, általánosan elfogadott és ajánlható követési rendszer nem alakult ki. A késői relapszus, a kezelés okozta késői toxicitás, a másodlagos daganatok felismerése hosszú távú követést igényel (17). E betegcsoport a második heredaganat kialakulása szempontjából rizikócsoportot képez, mivel az ellenoldali heredaganat kumulatív kockázata az életkorban azonos egészséges csoporthoz viszonyítva 5–5,2-szer na-

gyobb (15, 22). Magyarországon a második heredaganat többségét a betegkövetés során, a nem követett beteg daganatát panaszai alapján ismerik fel.

Az elsődleges kezelés a második heredaganat előfordulási gyakoriságát, megjelenési idejét, szövettani típusát, stb. befolyásolhatja (20, 21), amit a követés során érdemes figyelembe venni. A rizikótényezők és a második heredaganat klinikai jellegzetességeinek ismerete segítheti a veszélyeztetett betegek kiválasztását, a második heredaganat korai felismerését. A jelen tanulmány célja ciszplatin-tartalmú kezelés bevezetését és elterjedését követően osztályunkon kezelt kétoldali heredaganatos betegek klinikai adatainak elemzése, a duplex heredaganatok sajátosságainak vizsgálata, és a második heredaganatok korai felismerését szolgáló követési stratégia kialakítása.

Beteganyag és módszer

1988. november és 1998. november között osztályunkon 2386 heredaganatos beteg kórlapjának retrospektív feldolgozása során 72 kétoldali csirasejt-típusú heredaganatot kezeltünk. A jelen tanulmányban e kétoldali heredaganatok előfordulási gyakoriságát, szövettani megoszlását, a klinikai stádiumokat, a kezelést, a túlélést és a rizikótényezőket vizsgáljuk. Aszinkron heredaganatoknál a rendszeresen és – a beteg nem megfelelő együttműködése miatt – nem rendszeresen követett betegcsoportokban statisztikai módszerrel hasonlítjuk össze az első és második daganat klinikai stádiumait, a marker (AFP, β -hCG) értékeket.

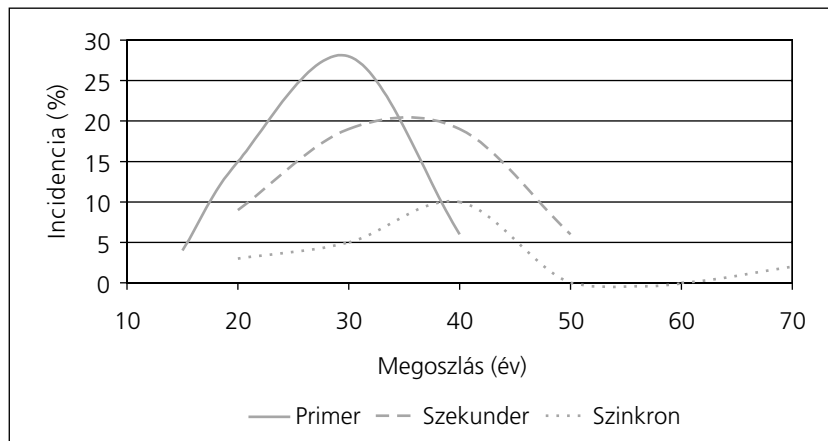
Elemizzük továbbá az első és második heredaganat hisztológiai jellemzőit, prognosztikai jelentőségük miatt a seminoma, a carcinoma embryonale komponens, az érbetörés előfordulási gyakoriságát, valamint a korábbi kezelések hatását a seminoma típusú második heredaganat előfordulására. A két daganat között eltelt időintervallumot az életkor, a korábbi kezelések, a szövettani megoszlás és a klinikai stádiumok függvényében elemizzük.

A szövettani diagnózist az Országos Onkológiai Intézetbe bekért patológiai anyag értékelése alapján adjuk meg. A szövettani beosztáshoz a WHO (14), a klinikai stádiumok meghatározására a UICC beosztást (18) használtuk. Az első daganat kezelése, a betegek részletes kivizsgálása és követése az Intézetben alkalmazott protokoll szerint történt (3). Aszinkron második heredaganat kezelését a korábban közölt elveknek megfelelően végeztük (10). Statisztikai analízisre számítógépes statisztikai programot használtunk.

Eredmények

A retrospektív feldolgozás során 10 év alatt 2386 heredaganat miatt osztályunkon kezelt beteg között 72 kétoldali csirasejt-típusú heredaganatot találtunk (3%, CI 95%: 2,3-3,7), 19 szinkron (0,8%, CI 95%: 0,4-1,2) és 53 aszinkron (2,2%, CI 95%: 1,6-2,8) megjelenésű volt.

1. ábra.
Az aszinkron
(primer és szekunder)
és szinkron kétoldali
heredaganatok
kormegoszlása



1. táblázat. 1988 és 1998 között észlelt kétoldali szinkron csirasejt-típusú heredaganatok klinikai adatai

Életkor	38 (19–71) év
Hisztológia	
Kétoldali seminoma	13 (68,4%)
Seminoma és ellenoldali nonseminoma	3 (15,8%)
Kétoldali nonseminoma	3 (15,8%)
Klinikai stádiumok	
I/A	8 (42,1%)
I/B	5 (26,3%)
II/A	1 (5,3%)
II/B	2 (10,5%)
III/A	1 (5,3%)
III/B	2 (10,5%)
Kezelés (kasztráció +)	
ChT	9 (47,4%)
Rt	4 (21,0%)
RLA és ChT	2 (10,5%)
ChT és Rt	1 (5,3%)
Wait and see	2 (10,5%)
Kezelésre nem jelentkezett	1 (5,3%)
ChT: kemoterápia, Rt: radioterápia, Wait and see: szoros betegkövetés, RLA: retroperitonealis lymphadenectomia	

Szinkron kétoldali heredaganatok

A kétoldali heredaganatok korszertinti megoszlását (átlagos életkor: 37,6 év, 19-71 év) az 1. ábra, a szinkron heredaganatos betegek klinikai adatait az 1. táblázat mutatja be. Konkordáns seminoma előfordulási gyakorisága 68,4% volt. Három esetben seminoma és ellenoldali non-seminoma és 3 esetben kétoldali non-seminoma együttes előfordulása igazolódott. Három betegnél (15,8%) retineált here hypoplasia (egy kétoldali) miatt orchidopexia történt. Az első kasztráció idején 3 beteg volt 30 év alatti. Családi előfordulást nem észleltünk. Az elsődleges kezelést követően 17 (89,5%) komplett remissziót (CR) és egy parciális remissziót (PR) észleltük. Egy beteg a kasztrációt követően nem jelentkezett. A betegek közül 15 daganatmentesen él (78,9%). Az elsődleges kemoterápia (ChT) hatására PR-t elért konkordáns anaplasztikus seminomas beteg daganatos progresszió, egy konkordáns seminomas beteg radioterápia (Rt) után kialakult CR-t követő recidíva után exitált. Egy beteg nem daganatos betegség miatt végzett sebészeti beavatkozás szövödményében hunyt el, a boncolás daganatot nem igazolt. Az átlagos betegkövetés 93 hónap (31-150 hónap). A túlélést Kaplan-Meier-módszerrel a 2. ábra mutatja.

Aszinkron kétoldali heredaganatok rizikótényezői, klinikai megjelenése

A 72 bilaterális heredaganat között 53 (73,6%) aszinkron megjelenésű volt. Két családi előfordulást észleltünk (3,8%), egyik beteg testvérnél kétoldali, egy másik testvérnél egyoldali heredaganat fordult elő. Hét esetben here hypoplasia (13,2%), 5 orchidopexia, 1 azospermia, egy betegnél Little-kór szerepelt a kórtörténetben. Az első heredaganat eltávolításakor 30 beteg volt 30 évnél fiatalabb (56,6%).

A betegek átlagos életkora az első és második kasztráció idején 28 (16-41 év) és 35 (21-52 év) év volt (1. ábra). A két daganat között átlagosan 76 (18-203 hónap) hónap telt el. Az első kasztrációt követő öt éves időszakban 21 (39,6%), a második és harmadikban 16 (30,2%) és 15 (28,3%) aszinkron heredaganat került felismerésre. 15 év után egy seminomát észleltünk.

Az aszinkron kétoldali heredaganatok klinikai stádiumai, az AFP- és β -hCG-értékek

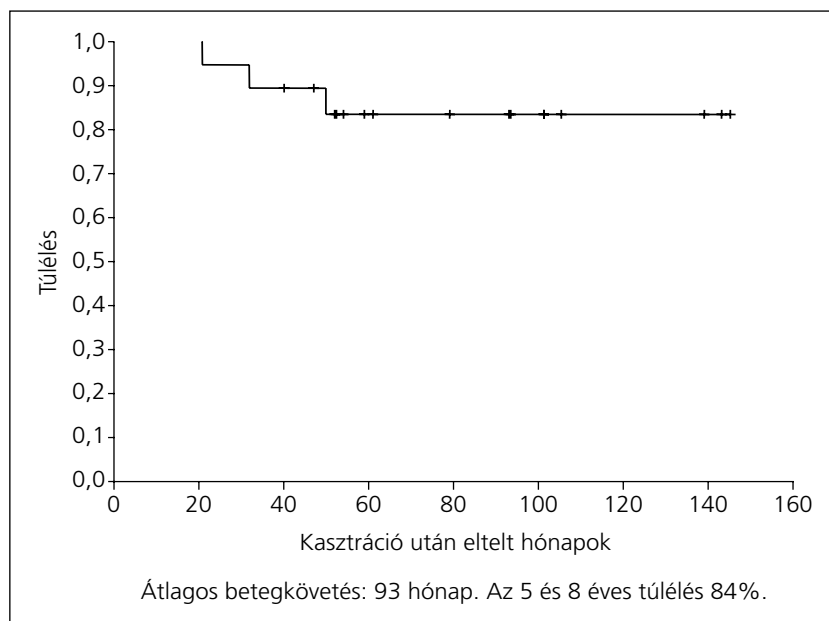
Az aszinkron kétoldali heredaganatok klinikai adatait a 2. és 3. táblázat mutatja be. Második heredaganat esetén több klinikai I-es stádiumot észleltünk, mint az első daganat felismerése során, a különbség statisztikailag nem jelentős (Fisher exact teszt). A rendszeresen követett betegek második daganatainál a klinikai I-es stádium nagyobb számban fordult elő, mint a rendszeres követésen részt nem vett betegeknél, a különbség statisztikailag jelentős (Fisher exact teszt). Az első daganat felismerésekor a marker meghatározások 10 (18,9%), a másodiknál 18 (34,0%) esetben segítettek a diagnózist. A markervizsgálatok diagnózist

segítő értéke az első és második daganat diagnózisa (McNemar-teszt), valamint a második daganat felismerésekor a rendszeresen és nem rendszeresen követett betegcsoportban statisztikailag nem különbözött (Fisher exact teszt, Chi-négyzet-teszt).

Az aszinkron kétoldali heredaganatok kezelése, a kezelés eredménye, a betegek túlélése

Az első heredaganatnál alkalmazott kezeléseket a 2. táblázat mutatja. Egy II/B stádiumú semino-

2. ábra.
Kétoldali szinkron heredaganatok túlélése Kaplan-Meier-módszerrel



2. táblázat. 1988 és 1998 között észlelt kétoldali aszinkron heredaganatok klinikai adatai

	Első daganat	Második daganat	P
Életkor	28 (16-41) év	35 (21-52) év	
Klinikai stádiumok			
I/A	14 (26,4%)	26 (49,0%)	
I/B	21 (39,6%)	16 (30,2%)	
II/A	15 (28,3%)	3 (5,7%)	0,296
II/B	2 (3,8%)	1 (1,9%)	
III/B	1 (1,9%)	7 (13,2%)	
Kezelés (kasztráció +)			
RLA	10 (18,9%)	1 (1,9%)	
ChT	4 (7,5%)	33 (62,2%)	
ChT és Rt	19 (35,8%)	3 (5,7%)	
Rt	14 (26,4%)	0 (0,0%)	
Rt és ChT	1 (1,9%)	2 (3,8%)	
RLA, ChT és Rt	2 (3,8%)	0 (0,0%)	
Wait and see	3 (5,7%)	14 (26,4%)	
AFP			
Kóros	9 (17,0%)	15 (28,3%)	
Normális	22 (41,5%)	38 (71,7%)	
Ismeretlen	22 (41,5%)	0 (0,0%)	1,0
β-hCG			
Kóros	4 (7,6%)	9 (17,0%)	
Normális	26 (49,0%)	44 (83,0%)	
Ismeretlen	23 (43,4%)	0 (0,0%)	0,549

AFP: alfa-foetoprotein, β -hCG: béta human choriogonadotropin hormon, RLA: retroperitoneális lymphadenektómia, ChT: kemoterápia, Rt: radioterápia, Wait and see: szoros betegkövetés

3. táblázat.
1988 és 1998 között észlelt második heredaganatos betegek klinikai adatai a rendszeresen és nem rendszeresen követett betegcsoportok szerint

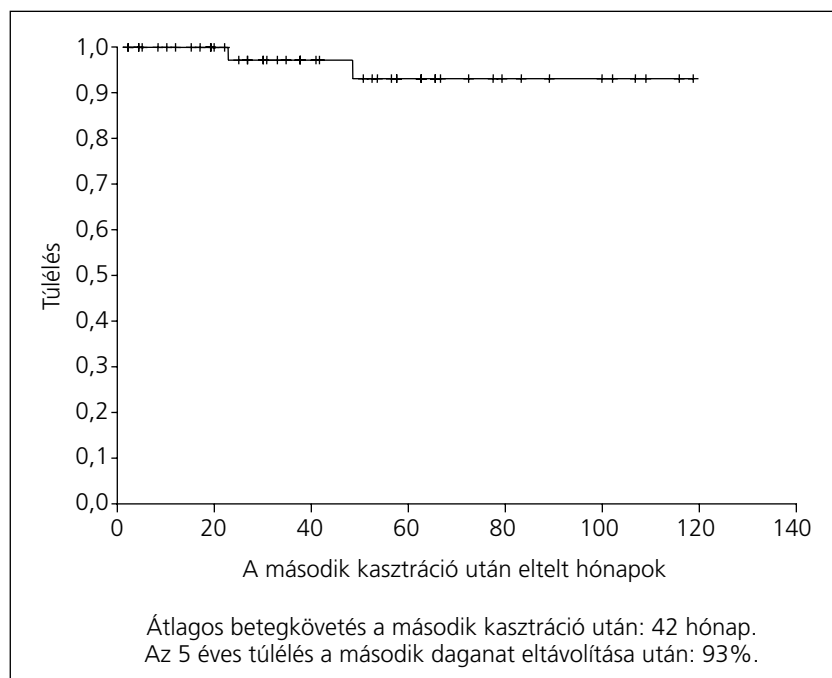
más beteg a retroperitonealis Rt-t követően progrediált (III/A), majd ismételt (supraclavicularis és felső mediastinalis terület) Rt után stabilizálódott (SD). Elsődleges kezeléssel 52 betegnél (98,1%) értünk el CR-t. ChT-t 26 (49,0%) esetben alkalmaztunk. A két heredaganat észlelése között a betegeknek az alapbetegséggel kapcsolatos relapszus nem fordult elő.

A második heredaganat kezeléseként 14 esetben (26,4%) wait and see követést alkalmaztunk (2. táblázat). Elsődleges kezeléssel 52 (98,1%), másodlagos kezeléssel egy betegnél értünk el CR-t.

	Rendszeresen követett csoport	Nem rendszeresen követett csoport	P
Klinikai stádiumok			
I/A	16 (48,5%)	10 (50,0%)	0,014
I/B	14 (42,5%)	2 (10,0%)	
II/A	2 (6,0%)	1 (5,0%)	
II/B	0 (0,0%)	1 (5,0%)	
III/B	1 (3,0%)	6 (30,0%)	
Kezelések (kasztáció +)			
RLA	1 (3,0%)	0 (0,0%)	
ChT	24 (72,7%)	9 (45,0%)	
RLA és ChT	1 (3,0%)	2 (10,0%)	
Rt és ChT	0 (0,0%)	2 (10,0%)	
Wait and see	7 (21,3%)	7 (35,0%)	
AFP			
Kóros	7 (21,2%)	8 (40,0%)	0,160
Normális	26 (78,8%)	12 (60,0%)	
Ismeretlen	0	0	
β-hCG			
Kóros	5 (15,2%)	4 (20,0%)	0,719
Normális	28 (84,8%)	16 (80,0%)	
Ismeretlen	0	0	

AFP: alfa-foetoprotein, β -hCG: béta human choriogonadotropin hormon, RLA: retroperitonealis lymphadenectomia, ChT: kemoterápia, Rt: radioterápia, Wait and see: szoros betegkövetés

3. ábra. Aszinkron második heredaganatok túlélése Kaplan-Maier-módszerrel



Az átlagos betegkövetés 42 hónap (27-121 hónap) volt. ChT-t 38 betegnél (71,7%) használtunk. A második kasztáció után, a követés során két alapbetegséggel kapcsolatos relapszust észleltünk. Egy beteg kombinált ChT és a maradék tumor sebészi eltávolítása után CR-ba került. A második beteg, aki sem a követés, sem a kezelése során nem kooperált, kiterjedt hasi- és tüdőelváltozások miatt exitált. Egy beteg – akinél az első kezeléskor részletezett Rt történt – III/B stádiumú második heredaganat miatt ChT-t, majd az alsó mediastinalis területre Rt-t kapott. A beteg CR-t követően 16 hónapos betegkövetés után primer hasnyálmirigy-daganat miatt exitált. ChT-t a rendszeresen követett betegek 75,8 (25 beteg), a nem rendszeresen követettek 65,0%-a (13 beteg) kapott. A betegek túlélését Kaplan-Meier módszerrel a 3. ábrán mutatjuk be.

Az aszinkron duplex heredaganatok szövettani jellegzetességei

A második heredaganatok szövettani jellegzetességeit a 4. táblázat mutatja be. Az anaplasztikus seminomát a seminoma csoportba soroltuk. Az első és második heredaganatok megoszlása a két nagy szövettani csoport tekintetében statisztikailag nem különbözött (McNemar-teszt). Kilenc esetben megegyező seminomát, kilenc esetben megegyező non-seminomát észleltünk. A kétoldali megegyező szövettani típusú daganat aránya 34,0% volt. A carcinoma embryonale komponens jelenléte és az érbetörés előfordulása az első és második heredaganatban statisztikailag nem tért el (McNemar-teszt). Seminoma, mint második tumor előfordulási gyakorisága RLA és/vagy kasztáció (műtét), műtét és ChT, vagy műtét és Rt, mint elsődleges kezelés után nem különbözött (Fisher exact teszt). A non-seminoma, mint első daganat fiatalabb [átlag 27 éves (16–38 év)] korban jelentkezett, mint a seminoma [átlag 31 év (21–41 év)], a különbség statisztikailag jelentős, $p=0,05$ (Mann-Whitney-teszt). A seminoma, mint második daganat, későbbi korcsoportban fordult elő [átlag 38 év (25–49 év)], mint a non-seminoma [32 év (21–52 év)], statisztikailag jelentős különbséggel, $p=0,045$ (Mann-Whitney-teszt). Aszinkron második heredaganatok között a seminoma előfordulási aránya a kasztációt követő 5, 10 ill. 15 éves periódusban 19,0%, 37,5% és 60,0% volt.

Az aszinkron heredaganatok között eltelt időintervallum vizsgálata

Az első heredaganatnál alkalmazott kezelések hatása a két heredaganat közt eltelt időintervallumra a kezelés típusai szerint statisztikailag nem különbözött (5. táblázat). Műtéti beavatkozás után 56, műtét és ChT után 76, műtét és Rt-t követően 87 hónap volt az átlagos intervallum. Két betegnél ChT és Rt történt. A beteg első és második kasztációkor észlelt életkora és a két daganat között eltelt időintervallum között statisztikai összefüggést nem találtunk ($\gamma=0,104$, Pearson regressziós modell).

Az első és második heredaganatok hisztológiai típusai és a két daganat közt eltelt idő összefüggéseit a 6. táblázat mutatja be. Első non-seminoma típusú heredaganat után a második non-seminoma típusú jelentkezett leghamarabb. A két daganat közti intervallum seminoma és non-seminoma esetén 86, seminoma és seminoma esetén 120 és non-seminoma és seminoma esetén átlagosan 121 hónap volt. Megállapítjuk, hogy a non-seminoma típusú második heredaganat szignifikánsan kisebb időintervallummal követte az első heredaganatot [átlag 50 hónap (21–180 hónap)], mint a seminoma [átlag 121 hónap (18–203 hónap)], $p=0,002$ (Mann-Whitney-teszt). Bár a rendszeresen követett betegek második heredaganatait átlagosan öt hónappal korábban ismerjük fel, az átlagos időintervallum 72 (18–203 hónap) és 77 hónap (21–180 hónap) volt, a rendszeres követés hatása a két daganat között eltelt intervallumra statisztikailag nem jelentős, $P=0,7$ (Mann-Whitney-teszt). Az első és második daganat klinikai stádiumai és a két tumor közötti intervallum között összefüggést nem találtunk, $p=0,7$ (Mann-Whitney-teszt).

Megbeszélés

A második heredaganatok klinikai jelentősége a heredaganatok növekvő előfordulási gyakorisága és a gyógyult heredaganatos betegek növekvő száma miatt nő (13, 20). Az utóbbi 10 év közleményei alapján (1) a kétoldali heredaganat előfordulási gyakorisága 2,8% (1,7–4%). Osztályunkon 10 év alatt kezelt 2386 heretumoros beteg kezelése során – az irodalmi adatokkal egyezően – 3%-ban észleltük kétoldali csírasejt-típusú heredaganat előfordulását, melynek 2,2%-a aszinkron megjelenésű volt. Magyarországon évente kb. 310–320 új heredaganatos beteggel számolva kb. 6–9 új aszinkron heredaganatos beteggel számolhatunk.

A CIS, a csírasejtes heredaganatokat megelőző állapot (2, 19) előfordulása heredaganatos beteg ellenoldali heréjében (7) kb. 5% (4–13,6%). Jelenléte esetén a heredaganat kialakulásának valószínűsége 7 éven belül kb. 70% (6–8). Magyarországon a Német Urológus Társaság által bevezetésre javasolt herebiopsia rutinszerű elvégzése ellenoldali CIS korai kimutatására (23) nem terjedt el. Az ellenoldali herebiopsia kb. 95%-os negatív eredménye, az aszinkron heredaganatok alacsony előfordulási gyakorisága (2,2%), a második heredaganatok kedvező kimenetele, valamint az a tény, hogy nem minden CIS-ből alakult ki másodlagos heredaganat, az ellenoldali herebiopsia bevezetését Magyarországon nem indokolja. Megjegyezzük, hogy az ajánlás ellenére a biopsia Németországban sem rutinszerű eljárás, Franciaországban pedig nem javasolják.

Anyagunkban igazolható, hogy a seminoma, a korai stádiumok gyakori előfordulása és a hatékony kezelés miatt a kétoldali heredaganatok prognózisa jó (13). Az aszinkron daganatoknál a seminoma gyakorisága, a carcinoma embryonale komponens és az érbetörés jelenléte az első és

második daganatban nem különbözött, így megállapítható, hogy e paraméterek tekintetében a két heredaganat biológiai természete nem tért el. A túlélés seminoma és nonseminoma esetén egyaránt kedvező volt.

Elsődleges kezelés után két szinkron és két aszinkron heredaganatos betegnél jelentkezett relapsus, a másodlagos kezelés itt 50%-ban volt eredményes. Az észlelt pancreasdaganat nagy valószínűséggel a korábban alkalmazott Rt késői következménye, és a beteg rizikó tényezőihez adaptált kezelési stratégia alkalmazása mellett jelenleg már valószínűleg elkerülhető, mivel ilyen esetekben már ChT-t alkalmazunk.

4. táblázat.

Az aszinkron kétoldali heredaganatok szövettani jellegzetességei

	Első daganat	Második daganat	P
<i>Hisztológia</i>			
Seminoma	16 (30,2%)	20 (37,8%)	0,481
Nonseminoma	37 (69,8%)	33 (62,3%)	
<i>Carcinoma embryonale jelenléte</i>			
Igen	33 (62,3%)	29 (54,7)	0,523
Nem	20 (37,7%)	24 (45,3%)	
<i>Érbetörés jelenléte</i>			
Igen	10 (18,9%)	21 (39,6%)	0,18
Nem	27 (50,9%)	28 (52,8%)	
Ismeretlen	16 (30,2%)	4 (7,6%)	
<i>Seminoma előfordulása az első kezelés szerinti csoportokban</i>			
Műtét	1	1	0,259
Műtét és ChT	1	9	
Műtét és Rt	14	8	0,055
Műtét, Rt és ChT	0	1	
Wait and see	0	1	

Műtét: kasztráció és/vagy retroperitonealis lymphadenectomia, ChT kemoterápia, Rt: radioterápia, Wait and see: szoros betegkövetés

5. táblázat. A két heredaganat közt eltelt időintervallum az első heredaganat kezelése szerint (hónap)

Elsődleges kezelés	Betegszám	Intervallum
Műtét	13 (24,5%)	56 (18–140)
Műtét és ChT	23 (43,4%)	76 (21–180)
Műtét és Rt	15 (28,3%)	87 (31–170)
Műtét, ChT és Rt	2 (3,8%)	123 (42–203)

ChT: kemoterápia, Rt: radioterápia

6. táblázat. A két heredaganat közt eltelt időintervallum a szövettani megoszlás szerint (hónap)

Betegszám	Első daganat	Második daganat	Intervallum
9 (17,0%)	nonseminoma	nonseminoma*	45 (21–180)
17 (32,0%)	nonseminoma	nonseminoma**	50 (21–140)
7 (13,2%)	seminoma	nonseminoma	86 (31–183)
9 (17,0%)	seminoma	seminoma	120 (39–170)
11 (20,8%)	nonseminoma	seminoma	121 (18–203)

* megegyező, ** nem megegyező

Irodalmi adatok szerint a fiatalabb életkorban (30 év alatt) jelentkező első heredaganat után a második heredaganat korábban jelentkezik és prognózisa is rosszabb (22). Anyagunkban az első heredaganat felismerésekor észlelt életkor és a második heredaganat megjelenési ideje között összefüggést nem találtunk. A betegek túlélése az első heredaganat diagnózisakor rögzített életkortól függetlenül jó volt, annak ellenére, hogy a nonseminoma típusú második daganat előfordulási aránya fiatalabb korban nagyobb.

Anyagunkban második heredaganat megjelenési idejét elsődlegesen a heredaganat szövettani típusa befolyásolta. A seminoma idősebb korban fordult elő mind az első, mind a második daganatoknál és a seminoma mint második tumor rosszabb időintervallum után jelentkezett mind seminoma, mind nonseminoma típusú daganatot követően. Ennek megfelelően a beteg korával és a követés idejének növekedésével a nonseminoma, mint második tumor valószínűsége csökken. Anyagunkban tíz éven belül a második heredaganatok 69,8%-át ismertük fel és a tíz év után felfedezett második heredaganatok 62,5%-a seminoma volt. Tizenöt év után egy második daganat (seminoma) fordult elő.

Az első daganat kezelési típusai és a seminoma, mint második tumor előfordulási gyakorisága, valamint a két daganat közti intervallum között statisztikailag összefüggést kimutatni nem tudtunk. Bár kemoterápia és főleg radioterápia után a két daganat között nagyobb intervallumokat figyeltünk meg, a különbség statisztikai igazolására nagyobb betegszám, további adatgyűjtés, illetve nagy nemzetközi centrumok hasonló beteganyagának közös feldolgozása szükséges. Irodalmi adatok felvetik a ChT preventív hatását a második tumor megjelenésére, de ez nagy betegszámú tanulmányban statisztikailag még nem igazolt.

Az ellenoldali CIS kialakulására hajlamosító rizikótényezők vizsgálata nem elégséges a második heredaganatra veszélyeztetett betegcsoport kiválasztására (6). A herében észlelt mikrokalcifikáció újabban felvetett, addig nem igazolt rizikótényező, ami gyakran észlelhető heredaganat mellett az ép hereszövetben is. Eddig mindössze 5 esetet közöltek, mikor a mikrokalcifikáció bizonyítottan megelőzte a második heredaganat megjelenését (11). Aszinkron heredaganatos betegeink korábban végzett here-ultrahangvizsgálati eredményei csak néhány esetben álltak rendelkezésre, így a mikrokalcifikáció előfordulása a második heredaganat megjelenése előtt anyagunkban nem vizsgálható.

Anyagunk alapján igazolható, hogy rendszeres betegkövetéssel a második heredaganatok korai diagnózisa javítható. Rendszeres betegkövetéssel a második heredaganatok korábbi stádiumban ($p=0,014$) és átlagosan 5 hónappal korábban kerültek felismerésre, mint a rendszeres követésen részt nem vett csoportban, a két csoport túlélése – a kétoldali heredaganatok kedvező prognózisa miatt – egyaránt jó volt. A wait and see aránya a két követési csoportban nem tért el, ami

az I-es stádiumban alkalmazott szigorú kezelési kritériumainkkal magyarázható. Az első heredaganatok felismerésekor a wait and see követésre lehetőség még nem volt, a diagnosztikus eszközök fejlődésével később került bevezetésre.

A korai stádiumok és a seminoma gyakori előfordulása miatt a marker meghatározások diagnózist segítő értéke korlátozott (16). A diagnózist a fizikális tapintás és az idejében végzett ultrahangvizsgálat biztosítja. A rendszeres hereönvizsgálat és tapintott elváltozás esetén az azonnali here-ultrahangvizsgálat segítheti a korai diagnózist, melynek tanulmányozására prospektív vizsgálatot indítottunk.

Adataink alapján megállapítható, hogy a cisplatin-alapú kezelés elterjedése óta a kétoldali heredaganatos betegek életkimenetele nem rosszabb az egyoldali heredaganatos betegek várható túlélésénél. Rendszeres betegkövetéssel az aszinkron heredaganatok korai diagnózisa javítható. Az aszinkron daganatok közti időintervallum elsősorban a második daganat szövettani típusától függ, seminoma esetén hosszabb. Az első heredaganat kezelésére használt terápia és a két aszinkron daganat közti intervallum statisztikai vizsgálatára további adatgyűjtés illetve hasonló nagy centrumok anyagának együttes, nemzetközi feldolgozása szükséges. A betegek – első kasztációtól számított – 15 év utáni rendszeres követésének haszna a második heredaganat korai felismerésére nem bizonyított, bár közöltek második heredaganat kialakulását 44 évvel az első heredaganat felismerése után is (8).

Ez a munka a Széchenyi István Ösztöndíj Alapítvány, a Soros Alapítvány és a Magyar Rákellenes Liga támogatásával készült. Ez úton mondunk köszönetet az osztályunkkal együttműködő onkológiai, urológiai és sebészeti központoknak, mert ez teszi lehetővé a heredaganatos betegek egységes elvek szerinti kezelését és gondozását.

Rövidítések jegyzéke: AFP: alfa foetoprotein, β -hCG: béta humán choriogonadotropin hormon, ChT: kemoterápia, CR: komplett remisszió, PR: parciális remisszió, RLA: retroperitonealis lymphadenectomia, Rt: radioterápia

Irodalom

1. Albers P, Göl A, Bierhoff E, et al. Clinical course and histopathology risk factor assessment in patients with bilateral testicular germ cell tumors. *Urology* 54:714-718, 1999
2. Berthelsen GJ, Skakkebaek EN, Mogensen, Sorensen LB. Incidence of carcinoma in situ of germ cells in contralateral testis in men with testicular tumours. *Br Med J* 2:363-364, 1979
3. Bodrogi I, Ésik O, Géczy L, et al. Heredaganatok In: *Onkoterápiás protokoll*. Ed: Kásler M. Springer Hungarica, Budapest 1994, pp 427-442
4. Bosl GJ, Motzer RJ. Testicular germ cell cancer. *N Engl J Med* 337:242-253, 1997
5. Buetow SA. Epidemiology of testicular cancer. *Epidemiol Rev* 17:433-449, 1995
6. Coogan CL, Foster RS, Simmons GR, et al. Bilateral testicular tumors. *Cancer* 83:547-552, 1998

7. Dieckmann KP, Loy V. Prevalence of contralateral testicular intraepithelial neoplasia in patients with testicular germ cell neoplasia. *J Clin Oncol* 14:3126-3132, 1996
8. Dieckmann KP, Skakkebaek NE. Carcinoma in situ of the testis: Review of biological and clinical features. *Int J Cancer* 83:815-822, 1999
9. Einhorn LH. Testicular cancer: An oncological success story. *Clin Cancer Res* 3:2630-2632, 1997
10. Géczi L, Bodrogi I. Gyógyult heredaganatos betegek ultrahangvizsgálattal és hereönvizsgálattal kiegészített követése második heredaganat korai felismerésére. *Magyar Onkológia* 43:163-170, 1999
11. Golash A, Parker J, Ennis O, Jenkins BJ. The interval of development of testicular carcinoma in a patient with previously demonstrated testicular microlithiasis. *J Urol* 163:239, 2000
12. 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
13. Kristianlund S, Fossa SD, Kjellevoid, WF. Bilateral malignant testicular germ cell cancer. *Br J Urol* 58:60-63, 1986
14. Mostofi FK, Sesterhenn IA, Davis CJ. Germ-cell tumors II. In: World Health Organization International Histological Classification of Germ Cell Tumors of the Testis. Eds: Jones WG, Ward MA, Anderson CK. Oxford, Pergamon, 1986, pp 1-23
15. Osterlind A, Berthelsen JG, Abildgaard N. Risk of bilateral germ cell cancer in Denmark: 1960-1984. *J Natl Cancer Inst* 83:1391-1395, 1991
16. Park DS, Prow DP, Amato RJ, et al. Clinical characteristics of metachronous bilateral testicular tumors in the chemotherapeutic era. *Yonsei Med J* 40:137-143, 1999
17. Petersen PM, Hansen SW. The course of long-term toxicity in patients treated with cisplatin-based chemotherapy for non-seminomatous germ-cell cancer. *Ann Oncol* 10:1475-1483, 1999
18. Sobin LH, Wittekind Ch. (eds). UICC TNM Classification of Malignant Tumors. New York, Wiley-Liss Inc pp 174-179, 1997
19. Skakkebaek NE. Abnormal morphology of germ cells in two infertile men. *Acta Path Microbiol Scand Section A* 80:374-378, 1972
20. Thompson J, Williams JC, Whitehouse JMA, Mead GM. Bilateral germ cell tumors: an increasing incidence and prevention by chemotherapy. *Br J Urol* 62:374-376, 1988
21. van Basten JP, Hoekstra HJ, van Driel MF, et al. Cisplatin-based chemotherapy changes the incidence of bilateral testicular cancer. *Ann Surg Oncol* 4:342-348, 1997
22. Wanderas EH, Fossa SD, Tretli S. Risk of a germ cell cancer after treatment of a primary germ cell cancer in 2201 Norwegian male patients. *Eur J Cancer* 33:244 - 252, 1997.
23. Weissbach L, Bamberg M, Schmoll HJ. German Interdisciplinary Consensus Conference of Germ Cell Tumors. *Urologe A* 36/4:362-368, 1997