

# Testikulární nádory a radioterapie – minireview

Jiří Petera, Denisa Pohanková, Jan Jansa

Klinika onkologie a radioterapie, FN a LF Hradec Králové

Radioterapie byla do 60.–70. let minulého století pevnou součástí léčby jak seminomů, tak nonseminomů. Poznání relativní radio-rezistence nonseminomů omezilo její indikace jen na seminomy. Další vývoj směřoval k revizi indikací adjuvantní léčby, redukci ozařovaných objemů a dávek z radioterapie a použití adjuvantní chemoterapie jako alternativy radioterapie. V současné době má radioterapie místo v léčbě seminomů stadií I–II u pacientů nevhodných pro sledování či chemoterapii. Preferovanou technikou je trojdimenzionální konformní radioterapie.

**Klíčová slova:** testikulární nádory, radioterapie.

## Testicular tumors and radiotherapy – minireview

Radiotherapy was till 1960s–1970s of the last century principal part of treatment of both seminomas and nonseminomas. Recognition of relative radiorezistence of nonseminoma limited radiotherapy indication to seminomas only. Further development led to the revisions of indication of adjuvant treatment, to reduction of radiotherapy volumes and doses and to use of chemotherapy as alternative to irradiation. Contemporary radiotherapy has a role in the treatment in stage I–II seminoma in patients not suitable for surveillance or chemotherapy. Three-dimensional conformal radiotherapy is a preferred technique.

**Key words:** testicular tumors, radiotherapy.

Testikulární nádory ze zárodečných buněk tvoří asi 1–2 % všech zhoubných nádorových onemocnění. Jejich incidence v České republice v roce 2020 byla 78,49/100 000 a mortalita 0,39/100 000 (1). Asi 80 % testikulárních nádorů je diagnostikováno ve stadiu I nebo II. Histologicky se dělí na seminomy (60 %) a nonseminomy. Tyto 2 skupiny se liší prognózou a citlivostí na radioterapii a chemoterapii. Testikulární nádory primárně metastazují do retroperitoneálních lymfatických uzlin a teprve později dochází k hematogenní diseminaci. Prognóza je v současnosti velmi dobrá i u pokročilých onemocnění.

## Historie léčby

Léčba testikulárních nádorů byla v několika desetiletích po 2. světové válce založena na orchiektomii, retroperitoneální lymfadenektomii a na radioterapii bez ohledu na to, zda

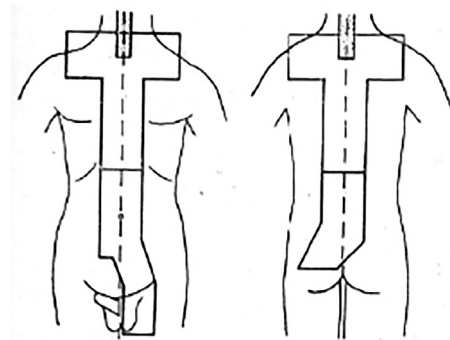
se jednalo o seminomy či nonseminomy. V 50. a 60. letech byly publikovány práce prokazující vyšší radiosenzitivitu seminomů a naopak relativní radiorezistenci nonseminomů. U čistých seminomů orchiektomie následovaná retroperitoneální lymfadenektomií vedla ke stejnému přežití jako orchiektomie s pooperační radioterapií pánevních a paraaortálních lymfatických uzlin a pooperační radioterapie se stala klinickým standardem s 95% přežitím ve stadiu I a II (2). U nonseminomů byly aplikovány vyšší dávky radioterapie, nicméně např. ve studii Walter Reed Army Hospital, Washington, žádný ze 127 pacientů s postižením uzlin neodpověděl na záření a všichni zemřeli během 2 let (3). Retroperitoneální lymfadenektomie nahradila u nonseminomů radioterapii s šancí na vyléčení u 50 % pacientů se stadiem I nebo II (4).

Na přelomu 70. a 80. let minulého století do léčby testikulárních nádorů pronikavě zasáhla

kombinovaná chemoterapie na bázi cisplatiny, nicméně radioterapie stále hrála zásadní roli.

Pro ilustraci uvádím protokol léčby nádorů varlat z učebnice radioterapie MUDr. Jiřího Zámečníka (5). Radioterapie používala techniku předozadních polí pro ozáření paraaortálních a stejnostranných ilických uzlin a pro ozáření mediastina a nadklíčků (obr. 1). Základní dávka

**Obr. 1.** Technika radioterapie testikulárních nádorů. Zámečník J. Radioterapie. Praha: Avicenum; 1982



záření byla 25–30 Gy ve 3 týdnech. Ve stadiu IIA byla doplněna o dalších 5–10 Gy na postižené uzliny. Ve stadiu IIB se ozařovalo celé břicho pro možnost retrográdního šíření nádorových buněk do mezenterálních uzlin s vykrýtim ledvin do dávky 20 Gy a doplněním o 10–20 Gy na postiženou oblast. U stadia IIA i IIB se přidávalo ozáření mediastina a nadklíčků dávkou 25 Gy/3týdny. Stadium IIIA se ozařovalo obdobně jako stadium II s navýšením dávky na postižené nadbrániční oblasti o 5–10 Gy. Ve stadiu IIIB byla hlavní léčbou chemoterapie s adjuvantní radioterapií. Radioterapie nonseminomů byla totožná s radioterapií seminomu, jen s vyšší základní dávkou, tj. 48 Gy, a od stadia II byla součástí léčebného protokolu chemoterapie. Další vývoj léčby testikulárních nádorů směřoval k revizi indikací adjuvantní léčby, redukcí ozařovaných objemů a dávek z radioterapie a použití adjuvantní chemoterapie jako alternativy radioterapie.

## Evoluce postavení radioterapie

Zlatým standardem pooperační radioterapie I. stadia seminomu bylo ozáření paraaortálních a ipsilaterálních pánevních uzlin technikou nazývanou podle tvaru ozařovacího pole jako dog-leg nebo hockey stick (hokejka) (obr. 2). Výskyt relapsů se pohybuje mezi 1–5 % a specifické přežití (disease-specific survival – DSS) je kolem 100 %. Většina relapsů se nachází v paraaortální oblasti, což

podnítilo studie s cílovým objemem redukováným na paraaortální uzliny se snahou snížit toxicitu léčby.

V roce 1999 byly publikovány výsledky randomizované studie Medical Research Council (MRC) porovnávající paraaortopelvic-kou a paraaortální iriaci (obr. 3) na souboru 478 pacientů s I. stadiem seminomu (6). Ve skupině s ozářením retroperitonea a pánve bylo 3,4 % relapsů, ve skupině s pouze paraaortální radioterapií 4 % relapsů. U pacientů jen s paraaortální radioterapií se vyskytly pánevní relapsy u 1,6 % případů, ve skupině s ozářením paraaortopelvicke oblasti žádný. Tříleté přežití bez relapsu (relapse free survival – RFS) a celkové přežití (overall survival – OS) byly bez statisticky významného rozdílu. Vzhledem k nízké frekvenci relapsů v první i druhé skupině pacientů a k redukcí gonadální, hematologické a gastrointestinální toxicity se stalo paraaortální ozáření standardním postupem při radioterapii I. stadia seminomu.

V 80. a 90. letech byly paraaortální a ipsilaterální pánevní lymfatické uzliny ozařovány do dávky až 35 Gy. U klinického stadia II se ozařovaly mediastinální lymfatické uzliny do 30 Gy a levé supraklavikulární uzliny do 40 Gy. Porovnání dávek 20 Gy v 10 frakcích a 30 Gy v 15 frakcích při paraaortální radioterapii bylo testováno v randomizované studii TE18 organizované MRC (7). Studie zahrnovala 1094 pacientů. Pětiletý výskyt relapsů byl 3 %

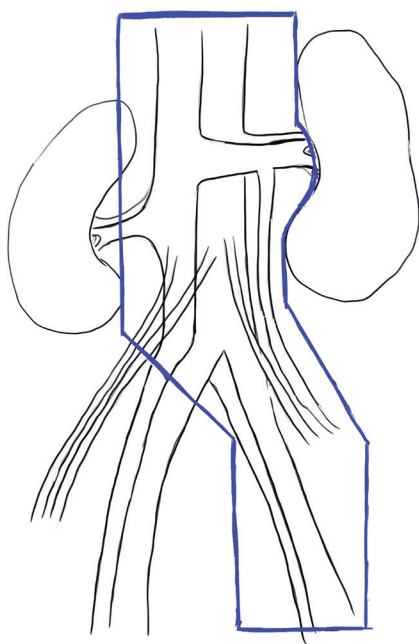
a 3,6 % ve skupině s 30 Gy a 20 Gy. Pětiletý RFS byl 97 % pro 30 Gy a 96,4 % pro 20 Gy. Během sedmiletého sledování byla demonstrována noninferiorita dávky 20 Gy vs. 30 Gy. Ve skupině s 30 Gy bylo signifikantně více střední nebo závažné letargie a narušení schopnosti vykonávat normální činnosti. Po 12 týdnech nebyl rozdíl mezi oběma skupinami.

Na základě účinnosti a nízké toxicity karboplatiny v léčbě seminomu byla provedena randomizovaná multicentrická studie MRC TU19/EORTC zahrnující 1 477 pacientů se seminomem ve stadiu I léčených buďto jedním cyklem karboplatiny nebo radioterapií (8). S mediánem sledování 6,5 roku bylo 5leté přežití bez známek onemocnění (disease free survival – DFS) 96,1 % pro jeden cyklus karboplatiny a 96 % pro radioterapii. Dva cykly karboplatiny AUC 7 vedou ke stejně dobrým nebo ještě lepším výsledkům jako 1 cyklus a některými autory jsou preferovány u pacientů s velkým primárním tumorem (2–4 cm) a/nebo invazí rete testis (9). Adjuvantní karboplatina redukuje, ale neeliminuje riziko relapsu. Relapsy se obvykle objevují v retroperitoneálních nebo ilických lymfatických uzlinách.

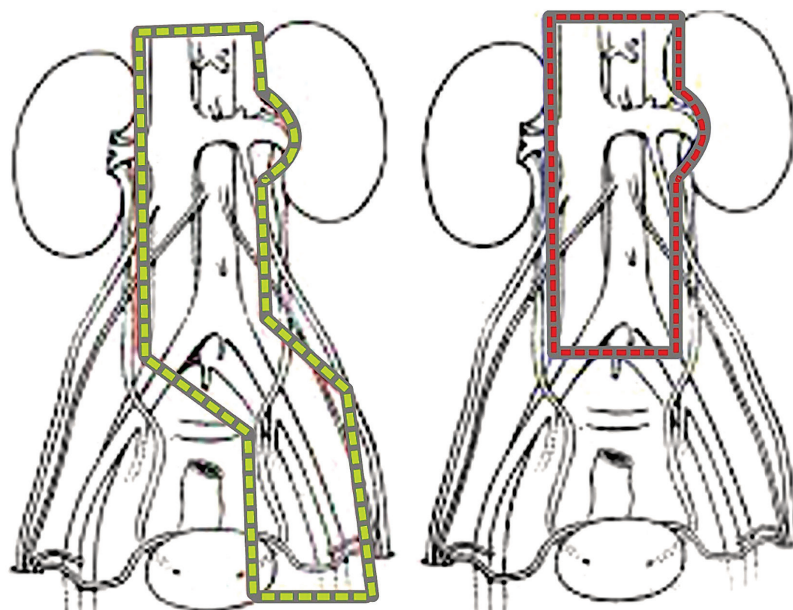
## Toxicita radioterapie a chemoterapie

Akutní toxicita radioterapie zahrnuje nauzeu (46 %), leukopenii (14 %), diarrehu (7 %), peptický vřed (7 %). Poruchy hor-

**Obr. 2.** Ozáření paraaortálních a ipsilaterálních pánevních uzlin – hokejka



**Obr. 3.** Paraortopelvicke vs. paraaortální ozáření



monálních funkcí a spermatogeneze se vyskytují již při dávkách 0,5 Gy na testes a kumulativní dávky  $\geq 2$  Gy vedou k permanentnímu poškození. Spermiogram se zotavuje 13–24 m po radioterapii. Pozdní toxicita zahrnuje kardiální onemocnění (relativní riziko, tj. riziko v porovnání s populací neexponovanou záření, je po 15 letech 1,85), diabetes. Pacienti po radioterapii seminomu mají vyšší riziko sekundárních nádorů, relativní riziko je 1,9 po 10 letech. Nejčastějšími sekundárními nádory jsou karcinom žaludku, pankreatu, močového měchýře, dále plic, esofagu, tlustého střeva, pleury a leukemie. Technika radioterapie s modulovanou intenzitou (intensity modulated radiotherapy – IMRT) v důsledku větších objemů zdravých tkání ozářených nízkými dávkami může zdvojnásobit riziko sekundárních nádorů (10).

Adjuvantní chemoterapie s karboplatinou je často spojena s myelosupresí. Leukopenie se vyskytuje ve 30 % (gr  $\geq 3$  v 3 %), trombocytopenie ve 44 % (grade  $\geq 3$  v 5 %). Normalizace spermiogramu může trvat až 4 roky po chemoterapii. Dávky platiny 400 mg/m<sup>2</sup> a více jsou asociovány s vyšším rizikem solidních nádorů a riziko gastrointestinálních nádorů se zvyšuje o 53 % na každých 100 mg/m<sup>2</sup>. Relativní riziko leukemie je 3,2 při standardních dávkách cisplatin (10).

## Strategie adjuvantní léčby u seminomu stadia I a II

Většina pacientů se stadiem I seminomu je vyléčena po samotné orchiektomii a pouze asi 20 % pacientů bez adjuvantní léčby relabuje. Sledování a léčba v období relapsu má srovnatelné celkové přežití jako pooperační chemoterapie nebo radioterapie. U 12 075 pacientů participujících ve 13 studiích pooperační radioterapie či chemoterapie redukovaly výskyt relapsů na 3,9 %. V rameni s aktivním sledováním bylo potvrzeno 14,8 % relapsů. Adjuvantní léčba významně zlepšila pětiletý RFS, ale nikoli pětileté celkové přežití (11). Ve studii Glaser et al. (12) pacienti s prvním stadiem seminomu měli mírně lepší celkové přežití po pooperační radioterapii v porovnání se skupinou se sledováním – 95 % vs. 93,4 % po 10 letech. V práci Bilici et al. (13) podstoupilo 46 % z 282 pacientů se seminomem v stadiu

I pooperační radioterapii a zbytek byl sledován. Po 5 letech bylo celkové přežití pacientů se sledováním nižší v porovnání s pacienty s adjuvantní léčbou, ale rozdíl nedosáhl statistické významnosti. Současná doporučení European Association of Urology (EAU) (14) a European Society for Medical Oncology (ESMO) (15) preferují u pacientů s prvním stadiem seminomu po orchiektomii sledování. U pacientů, kteří sledování odmítají nebo mají vyšší riziko relapsu, se doporučuje adjuvantní chemoterapie. Adjuvantní radioterapie není doporučována.

U seminomu ve stadiu IIA a IIB byl v Glaserově studii pětiletý OS 93 % a 92 % s adjuvantní chemoterapií a 99 % a 95 % s adjuvantní radioterapií (12). Celkové přežití bylo u stadia IIA významně lepší s radioterapií než s chemoterapií, ale ve stadiu IIB rozdíl nebyl významný. Giannatempo et al. (16) v metaanalýze 900 pacientů se seminomem v klinickém stadiu IIA a IIB léčených pooperační radioterapií (607 pacientů) a chemoterapií (283 pacientů) demonstroval stejný výskyt relapsů v obou ramenech u stadia IIA, ale u stadia IIB byly lepší výsledky s chemoterapií. Chung P et al. (17) doporučuje radioterapii, pokud uzliny nejsou větší než 3 cm. Z hlediska vedlejších účinků je chemoterapie (3× BEP nebo 4× EP) asociována s vyšší akutní toxicitou a pozdní kardiiovaskulární toxicitou a radioterapie je provázena vyšším rizikem sekundárních malignit (10).

## Současné indikace radioterapie u testikulárních nádorů

### Seminom stadium I

ESMO adjuvantní radioterapii nedoporučuje s ohledem na vysoké riziko sekundárních nádorů (15). Z téhož důvodu se proti adjuvantní radioterapii staví EAU (14). Připouští ji ve výjimečných případech nevhodných pro sledování nebo u pacientů s kontraindikacemi chemoterapie (např. vysoký věk, komorbidita). National Comprehensive Cancer Network (NCCN) uvádí radioterapii jako 3. možnost po sledování a chemoterapii (18).

### Seminom stadium IIA

ESMO a NCCN doporučují v adjuvantní léčbě radioterapii nebo chemoterapii, v tom-

to pořadí. EAU povoluje radioterapii pouze u vysoce selektovaných pacientů, kteří jsou staří nebo mají kontraindikace či intoleranci chemoterapie (14, 15, 18)

### Seminom stadium IIB

ESMO a EAU připouštějí radioterapii pouze u pacientů nevhodných k chemoterapii. NCCN uvádí chemoterapii jako první volbu, radioterapii v případech uzlin s velikostí  $\leq 3$  cm (14, 15, 18).

## Principy radioterapie seminomů

Konvenční dvoudimenzionální (2D) radioterapie používala k nastavení předozadních/zadopředních (anterioposterior/posterioanterior – AP/PA) ozařovacích polí kostní struktury. Jednalo se o jednoduchou a efektivní metodu, nicméně v některých případech může dojít k minuté okrajových oblastí cílového objemu (19). V současnosti se využívá trojdimenzionální (3D) radioterapie, umožňující zakreslení anatomie uzlin a cév na CT, 3D kalkulaci distribuce dávky záření a konformní ozáření cílového objemu. Konformní radioterapie byla u mnoha nádorových lokalizací nahrazena IMRT. Tato metoda umožňuje zvýšení přesnosti ozáření programovou nehomogenitou fluence záření. Zdravé tkáně jsou chráněny před vysokými dávkami, které by vedly k jejich poškození. Daní však je ozáření větších objemů zdravých tkání nízkými dávkami, což je provázeno rizikem stochastického efektu záření, tj. především kancerogeneze. Proto při radioterapii seminomů, kde je požadovaná dávka na cílový objem nízká v porovnání např. s karcinomy, dáváme přednost 3D radioterapii před IMRT, protože riziko sekundárních nádorů vycházejících z ledvin, jater či střeva je nižší. K plánování radioterapie se využívá CT, jsou nutné imobilizační pomůcky, stínění skrota, před ozářením se doporučuje podání antiemetik. Kontraindikací radioterapie jsou podkovoovitá ledvina, onemocnění střeva, předchozí radioterapie břicha nebo pánve (20).

## Techniky radioterapie seminomu, stadium I

Při geometrickém vymezení ozařovacích polí podle kostních struktur (2D radioterapie) je horní okraj v úrovni hranice desátého a je-

denáctého hrudního obratle (Th10/11) a dolní na dolním okraji pátého bederního obratle (L5). Laterální okraje pokrývají příčné výběžky obratlových těl, šířka ozařovacího pole je obvykle 10 cm. U levostranného nádoru laterální okraj zahrnuje hilus ledviny, protože levostranné nádory mají tendenci relabovat v okolí vstupu levé testikulární vény do levé renální vény. Parenchym ledviny je třeba stínit. Dávka na více než 50 % objemu ledviny ( $D_{50}$ ) nemá být větší než 8 Gy. V případě solitární ledviny  $D_{15}$  musí být  $\leq 20$  Gy (21).

Doporučovanou alternativou 2D plánování je 3D konformní radioterapie. Určení cílového objemu je založeno na konturování aorty a vena cava inferior. Přidáním okraje 1,2–1,9 cm se získá klinický plánovací objem (clinical target volume – CTV) zahrnující uzliny paraaortální, parakavální, interaortokavální a preaortické. Plánovací cílový objem (planning target volume – PTV) se vytvoří expanzí CTV o 0,5 cm ve všech směrech. Na okraji vykrývacích bloků se vzhledem k polostínu k PTV přidává uniformní okraj 0,7 cm (obr. 4) (20).

Předchozí ipsilaterální pánevní operace (operace kýly, orchipexie) mohou změnit lymfatickou drenáž varlete. V tomto případě se má připojit ozáření ipsilaterálních ilických a inguinálních uzlin, včetně jizvy po předchozím chirurgickém výkonu. Nicméně tento postup není rutinně přijímán.

Doporučená celková dávka záření je 20 Gy v 10 frakcích při denní frakcionaci.

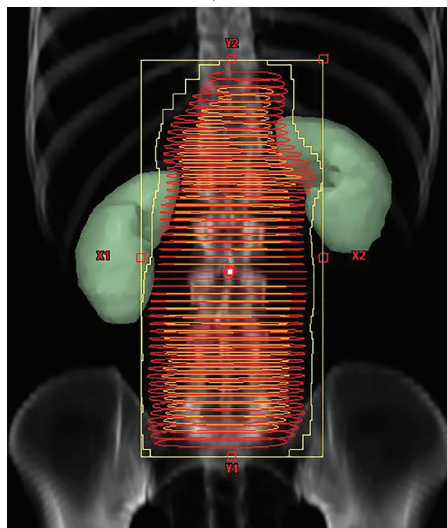
## Techniky radioterapie seminomu, stadium II

Radioterapie probíhá ve 2 fázích. První fází je ozáření retroperitoneálních a ipsilaterálních ilických uzlin do dávky 20–25,5 Gy s 2,0 Gy nebo 1,5 Gy na frakci. Ve druhé fázi se navyšuje dávka záření na makroskopický nádorový infiltrát.

## LITERATURA

1. Epidemiologie zhoubných nádorů v ČR [online]. Available from: <http://www.svod.cz>.
2. Boctor Z, Kurohara S, Badib A, et al. Current results from the therapy of testicular tumors. *Cancer*. 1969;24:870–875.
3. Patton J, Hewitt C. Diagnosis and treatment of tumors of the testis. *JAMA*. 1959;2194–2198.
4. Hanna N, Einhorn L. Testicular cancer: A reflection on 50 years of discovery. *Journal of Clinical Oncology*. 2014;32:3085–3092.
5. Zamečník J. Radioterapie. Praha: Avicenum; 1982.

**Obr. 4.** Paraaortální pole u stadia I



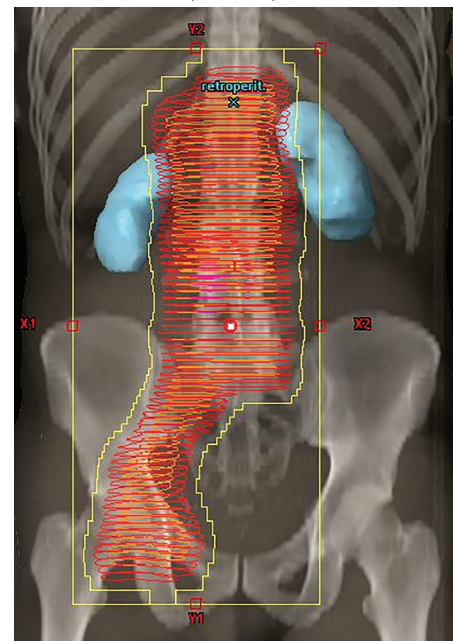
Pro ozařovací pole užívaná v první fázi se užívá označení hokejka. Horní hranici pole je rozhraní Th10/11, dolní hranici horní okraj acetabula. Mediální okraj dolní části hokejky probíhá od hrotu kontralaterálního příčného výběžku L5 k mediálnímu okraji foramen obturatum. Laterálním okrajem dolní části hokejky je linie od hrotu ipsilaterálního transverzálního výběžku L5 k superolaterálnímu okraji ipsilaterálního acetabula.

Preferovanou technikou je 3D radioterapie, založená na konturování aorty, vena cava inferior a ipsilaterálních ilických arterií a vén. CTV se získá přidáním lemu 1,2–1,9 cm a PTV expanzí CTV o 0,5 cm (obr. 5). Není třeba ozařovat ipsilaterální inguinální uzliny nebo inguinální jizvu, pokud pacient nemá anamnézu stejnostranné pánevní operace.

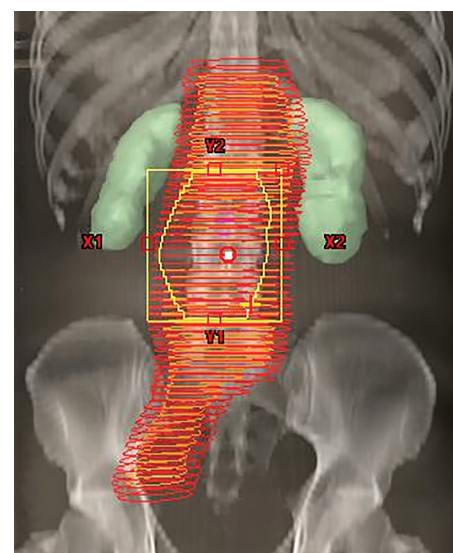
Ve druhé fázi se na CT řezech konturuje makroskopický nádorový infiltrát a přidává se okraj 2 cm k získání CTV (obr. 6). Dávka se navyšuje do 30 Gy u stadia IIA a do 36 Gy u stadia IIB (20).

Protonová terapie by mohla být slibnou metodou v léčbě seminomu. Její hlavní výhodou je hypotetické nižší riziko indukce sekundárních malignit (22).

**Obr. 5.** Paraaortopelvická pole u stadia II



**Obr. 6.** Boost na makroskopický nádorový infiltrát u stadia II



## Závěr

Radioterapie má v současné době omezené indikace ve stadiích I a II seminomu a přichází v úvahu u pacientů, u kterých není možné sledování nebo chemoterapie. Limitem je především riziko sekundárních nádorů. Preferovanou technikou je trojdimenzionální radioterapie.

cology 2005;23:1200–1208.

8. Oliver RT, Mead GM, Rustin GJS, et al. Randomized trial of carboplatin versus radiotherapy for stage I seminoma: mature results on relapse and contralateral testis cancer rates in MRC TE19/EORTC30982 study. *J Clin Oncol*. 2011;29:957–962.
9. Tandstad T, Stahl O, Dahl O, et al. Treatment of stage I seminoma, with one course of adjuvant carboplatin or surveillance, risk-adapted recommendations implementing patient autonomy: a report from the Swedish and Norwegian Testicular

Cancer Group (SWENOTECA). Ann Oncol. 2016;27:1299-1304.

10. Aydin AM, Zemp L, Cheriyan SK, et al. Contemporary management of early stage testicular seminoma. Translational andrology and urology. 2020;9:36-44.

11. Petrelli F, Coinu A, Cabiddu M, et al. Surveillance or adjuvant treatment with chemotherapy or radiotherapy in stage I seminoma: A systematic review and meta-analysis of 13 studies. Clinical genitourinary cancer. 2015;13:428-434.

12. Glaser SM, Vargo JA, Balasubramani GK, et al. Surveillance and radiation therapy for stage I seminoma – have we learned from the evidence? Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2016;94:75-84.

13. Bilici A, Ozturk T, Turkmen E, et al. Treatment preferences in stage IA and IB testicular seminoma: multicenter study of Anatolie Society of Medical Oncology. World J Urol. 2015;33:1613-1622.

2015;33:1613-1622.

14. Laguna MP, Albers P, Algaba F, et al. EAU guidelines on testicular cancer 2022. Available from: [www.uroweb.org/guidelines/testicular-cancer/](http://www.uroweb.org/guidelines/testicular-cancer/).

15. Honecker F, Aparicio J, Berney D, et al. ESMO consensus conference on testicular germ cell cancer: diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2018;29:1658-1686.

16. Giannatempo P, Greco T, Mariani L, et al. Radiotherapy or chemotherapy for clinical stage IIA and IIB seminoma: a systematic review and meta-analysis of patient outcomes. Ann Oncol. 2015;26:657-668.

17. Chung P, Warde P. Contemporary management of stage I and II seminoma. Curr Urol Rep. 2013;14:525-533.

18. Available from: [www.nccn.org/professionals/physicians-](http://www.nccn.org/professionals/physicians_gls/pdf/testicular.pdf)

[-gls/pdf/testicular.pdf](http://www.nccn.org/professionals/physicians_gls/pdf/testicular.pdf).

19. Martin JM, Joon DL, Ng N, et al. Towards individualised radiotherapy for Stage I seminoma. Radiother Oncol. 2005;76:251-256.

20. Wieder RB, Buyyounouski MK, Efsthathiou JA, et al. Radiotherapy treatment planning for testicular seminoma. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2012;83:445-452.

21. Doležalová H, Sovadinová S. Zhoubné nádory varlat. In: Šlampa P. Radiační onkologie. Praha: Maxdorf Jessenius; 2021:434-442.

22. Pasalic D, Prajapati S, Ludmir EB, et al. Outcomes and toxicities of proton and photon radiation therapy for testicular seminoma. International Journal of Particle Therapy. 2020;7:11-20.