

M. Turjanica, D. Pacík

Urologická klinika FN Brno-Bohunice
přednosta: doc. MUDr. D. Pacík, CSc.

DIAGNOSTIKA ZHOUBNÉHO NÁDORU VARLETE PŘI VYŠETŘENÍ INFERTILNÍHO MUŽE

KLÍČOVÁ SLOVA

Mužská infertility
Zhoubné nádory varlat

SOUHRN

Úvod: Autoři se snaží ve svém příspěvku upozornit na důležitost urologického vyšetření u infertilních a subfertilních mužů před započetím terapie metodami asistované reprodukce na příkladu možné detekce tak závažného onemocnění, jako jsou zhoubné nádory varlat, a to retrospektivní analýzou diagnostických závěrů u pacientů vyšetřených za 17 měsíců v andrologické poradně Fakultního andrologického centra FN Brno.

Materiál a metody: Od listopadu 1999 do konce března 2001 bylo v andrologické poradně Fakultního andrologického centra provedeno 224 prvovýšetření u pacientů odeslaných pro subfertilitu či infertilitu a současný patologický nález ve spermiogramu.

Výsledky: U 3 pacientů (z uvedených 224 vyšetřených) bylo již na základě palpačního vyšetření vysloveno podezření na tumor varlete, u jednoho pacienta pak na oboustranný tumor. Jeden pacient terapii odmítl, u zbylých dvou pacientů histologické vyšetření potvrdilo nález zhoubného nádoru varlete.

Závěr: Subfertilita u pacientů s nádorovým postižením varlete (či varlat) je přítomna ve zvýšeném procentu případů a tato práce chce varovat před jednoduchým řešením problémů subfertility či infertility metodami asistované reprodukce bez předchozího urologického vyšetření pacienta.

KEY WORDS

Male infertility
Malignant testicular tumours

SUMMARY

THE DIAGNOSIS OF MALIGNANT TESTICULAR TUMOUR DURING
THE INVESTIGATION OF AN INFERTILE MALE

Introduction: The authors aim to draw attention to the importance of urological examination in infertile and subfertile males before starting therapy with methods of assisted reproduction by using the example of possible detection of such a serious disease as malignant testicular tumour by means of a retrospective analysis of diagnostic summaries in patients investigated during 17 months in the andrological clinic of University Andrological Centre in FN Brno.

Material and methods: 224 patients referred for subfertility or infertility and abnormal spermiogram were seen for the first time in the andrological clinic of the University Andrological Centre from November 1999 to the end of March 2001.

Results: Testicular tumour was suspected in 3 patients (out of the above mentioned 224 investigated) on the basis of palpation only, in one patient the tumour was bilateral. One patient refused therapy, in the two remaining the malignant tumour of the testicle was confirmed by histology.

Conclusion: Subfertility in patients with tumour of the testicle (or testicles) is present in an increased percentage of cases and this paper wants to warn against the simple solution of the problems of infertility or subfertility by methods of assisted reproduction without previous urological investigation of the patient.

ÚVOD

Vzhledem k tomu, že varlata jsou místem spermatogeneze, jsou nádory varlat, stejně jako jiná onemocnění postihující varlata, signifikantním rizikem pro infertilitu. Problém je dále zesílen faktem, že vrchol incidence testikulárních nádorů spadá do věkového rozpětí 20 – 40 let věku, tj. primárně do reprodukčního věku pacientů. Vzhledem k faktu, že klientelu naší andrologické poradny tvoří převážně subfertilní či infertilní muži tohoto věkového rozpětí, není samozřejmě překvapením častější záchyt pacientů s tumorem varlete na počet vyšetřených mužů. Toto také nemá být „objevem“ a cílem této práce. Ve svém sdělení bychom chtěli jednak velmi silně varovat před jednoduchým řešením problémů subfertility či infertility metodami asistované reprodukce bez předchozího urologického vyšetření pacienta, a jednak upozornit na možné souvislosti a příčiny uvedeného faktu.

MATERIÁL A METODIKA

V naší práci jsme provedli retrospektivní analýzu diagnostických závěrů u pacientů vyšetřených za 17 měsíců v andrologické poradně Fakultního andrologického centra FN Brno. Od listopadu 1999 do konce března 2001 bylo v andrologické poradně provedeno 224 prvovýšetření u pacientů odeslaných pro subfertilitu či infertilitu a současný patologický nálezn ve spermioqramu. Jednalo se o pacienty odeslané různými gynekologickými pracovišti pouze na základě patologického spermioqramu a bez předchozího andrologického či urologického vyšetření. Průměrný věk pacientů byl 28,3 roku, u 2 pacientů se jednalo o primární infertilitu, u 1 o infertilitu sekundární. Ve spermioqramech se nálezn pohyboval od azoospermie (u 1 pacienta) po různé stupně oligoastenoteratozoospermie. U všech pacientů bylo provedeno základní urologicko-andrologické vyšetření sestávající z podrobné anamnézy, fyzikálního vyšetření, odběrů (základní biochemický *screening*, krevní obraz, močový chemický sediment, hormonální profil - fTST, PRL, LH, FSH), UTZ + dopplerovského vyšetření skrota a 3x vyšetření spermioqramu dle standardů WHO. V případě suspekce na tumor varlete byl doplněn odběr tumor markerů (beta-HCG, AFP, CEA), pacientům byla nabídnuta možnost kryoprezervace spermií a v případě jejich souhlasu byla provedena radikální inguinální orchiektomie.

VÝSLEDKY

U 3 pacientů z uvedených 224 vyšetřených bylo již na základě palpačního vyšetření vysloveno podezření na tumor varlete, u 1 pacienta pak na oboustranný tumor. Ultrazvukové vyšetření tato podezření potvrdila. Rádi bychom zdůraznili fakt, že všichni pacienti si byli vědomi „zvětšení varlete“, nebýt však problémů s infertilitou, ještě dlouho by návštěvu lékaře odkládali. Průměrný věk pacientů byl 28,3 roku, u 2 pacientů se jednalo o primární infertilitu, u 1 o infertilitu sekundární. Ve spermioqramech se nálezn pohyboval od azoospermie (u 1 pacienta) po různé stupně oligoastenoteratozoospermie. Odebrané tumor-markery byly u všech pacientů negativní. 1 pacient (s jasným palpačním i sonografickým podezřením na oboustranný tumor varlat) terapii odmítl, opakovaně podepsal negativní reverz a rozhodl se pro alternativní medicínu. Přes naši velkou snahu se nám jeho další osud nepodařilo vystopovat. U zbylých 2 pacientů histologické vyšetření potvrdilo nálezn tumoru varlete - 1x se jednalo o klasický seminom, 1x pak o embryonální karcinom varlete. U 1 pacienta s klasickým

seminomem se během sledování, již po prodělané aktinoterapii, objevila duplicita nádoru i v druhém, solitárním varleti.

DISKUSE

Defektní spermioqram provedený po orchiektomii, ale ještě před následnou aktinoterapií či chemoterapií, je indikátorem subfertility existující ještě před započatím léčby. Spíše než orchiektomií je tento stav způsoben některými aspekty samotného onemocnění. Několik studií prokázalo, že subfertilita ještě před započatím terapie je přítomna u velkého procenta pacientů [1], jak je patrné i z následujících údajů:

Studie	N	% pac. se subfertilním spg.
Drasga et al [2], 1983	41	93 %
Hendry et al [3], 1983	208	73 %
Fossa et al [4], 1984	60	50 %
Bouchot et al [5], 1989	22	77 %

Obvykle předpokládanou příčinou snížené fertility je ztráta testikulární tkáně způsobená nádorovou destrukcí a/nebo orchiektomií. U mužů se solitárním varletem byla prokázána snížená fertilita. Ferreira et al dospěli ve své studii k závěru, že polovina mužů se solitárním varletem má koncentraci spermií pod normou stanovenou WHO (20 milionů na ml) [6]. Ztrátu efektivního objemu testikulární tkáně lze též pozorovat u mužů s kontralaterálním *ca in situ* (CIS), ovšem 4% incidence CIS v kontralaterálním varleti plně nevysvětluje incidenci subfertility. Z práce Fossa et al (1990) však vyplývá silný argument proti pojetí, které za hlavní příčinu subfertility považuje prostou ztrátu testikulární tkáně. V jejich souboru mělo 14 pacientů azoospermii před započatím léčby, ovšem během sledování, o 2 roky později, mělo 7 pacientů při vyšetření spermioqramu více než 10 milionů spermií na mililitr [7]. Z uvedeného vyplývá, že existuje aktivní mechanismus způsobující tuto subfertilitu a mající vztah ke karcinomu.

Imunologicky podmíněná infertilita je považována za jeden z faktorů přispívajících k subfertilite u pacientů s maligním nádorem varlat. Vzhledem k tomu, že růst tumoru může narušit integritu testikulární struktury, může dojít k úniku pro spermiie specifických antigenů (které jsou za normálních okolností v sekvestrovaném, imunologicky chráněném prostředí) do systémového oběhu. Tento únik pak může způsobit tvorbu antispermatických protilátek. U mužů s testikulárním karcinomem byla zaznamenána incidence antispermatických protilátek u 18 – 73 % pacientů [8, 9]. Existuje však i argument proti důležitosti uvedených údajů - větší na studiích zabývajících se subfertilitou před započatím léčby se zaměřila především na pokles počtu spermií. Vzhledem k tomu, že antispermatické protilátky (jak se předpokládá) způsobují infertilitu především svým vlivem na funkci a ne na počet spermií, ani imunologický faktor dostatečně nevysvětluje fenomén subfertility před započatím léčby. Jsou-li ovšem protilátky přítomny, mohou samozřejmě dále zhoršit již tak existující subfertilní stav.

Malé množství testikulárních nádorů produkuje HCG, který může vést ke zvýšení sérové hladiny estrogenů a snížení produkce FSH [10]. Tento pokles pak může vést ke snížení kvantitativně normální spermatogeneze. Vzhledem k tomu, že pouze minimum testikulárních tumorů produkuje znatelně zvýšené hladiny HCG, ani tento fakt tedy nevysvětluje změny spermioqramu u většiny pacientů.

Předpokládá se, že existují další, zatím nedefinované faktory, společné jak nádorům varlat, tak dalším nádorům, které aktivně inhibují fertilitu. Systémový vliv tumorů může vést ke generalizo-

vaným tělesným dysfunkcím včetně narušení produkce spermií. Subfertilita před započítím léčby byla pozorována i u mladých mužů postižených jinými typy nádorů, jako je např. *m. Hodgkin* a další [11].

Zajímavý vztah existuje mezi testikulárními nádory a dalšími stavy, které mají co do činění s varlaty a infertilitou. Jedná se o kryptorchismus a kontralaterální *ca in situ* (CIS). Tyto stavy zvyšují pravděpodobnost vzniku nádorů varlat.

CIS lze prokázat až u 3 % mužů s nesestoupným varletem a až u 6 % mužů s kontralaterálním nádorem varlete [12]. U mužů, kteří podstoupili andrologické vyšetření pro infertilitu a u nichž při vstupním vyšetření nebyl diagnostikován tumor varlat, byl nalezen CIS při testikulární biopsii v 0,4 % až 1,1 % případů [13]. Naopak CIS nebyl nalezen ani u jednoho z 399 mužů ve věku od 18 do 50 let, u kterých byla provedena testikulární biopsie po jejich náhlém neočekávaném úmrtí [14].

Kryptorchismus představuje rizikový faktor jak pro tumory varlat, tak pro subfertilitu [15, 16]. V nesestoupných varletech je větší pravděpodobnost vzniku nádoru. Lokalizace (prostředí) u nesestoupného varlete však není důvodem tohoto zvýšeného rizika. I u varlat stažených v časném věku do skrota toto zvýšené riziko trvá. Navíc u mužů majících v anamnéze jednostranný kryptorchismus existuje oproti běžné populaci zvýšené riziko vzniku nádoru v normálně sestoupném varleti. Podobně nelze pouhou lokalizací a okolním prostředím vysvětlit subfertilitu patrnou u mužů, kteří mají v anamnéze nesestoupné varle či varlata. Orchidopexi lze předejít na teplotě závislému selhání spermiogenezy, ovšem nelze jí dosáhnout fertility rovnocenné běžné populaci. Tyto podobnosti podporují možnou existenci společného příčinného faktoru mezi infertilitou spojenou s kryptorchismem a zvýšeným rizikem testikulárních nádorů. Předpokládá se, že tímto společným vodítkem může být abnormalita v časném vývoji zárodečných buněk. Nověji se pak v této souvislosti začíná mluvit o tzv. syndromu testikulární dysgeneze – hypotéze, podle které mají špatná kvalita semenné tekutiny, zhoubné testikulární nádory, kryptorchismus a hypospadie společný příčinný mechanismus [17].

Kryoprezervace spermií před započítím specifické terapie zhoubného nádoru varlete by měla být pacientům nabízena rutinně. Vliv kryoprezervace na kvalitu spermií u pacientů s testikulárním nádorem je stejný jako vliv na spermie normálně fertálních mužů [18].

ZÁVĚR

Infertilita či subfertilita u pacientů s nádorovým postižením varlete (či varlat) je přítomna ve zvýšeném procentu případů a tento fakt je pro urology dalším silným argumentem, proč trvat na nutnosti urologického vyšetření pacienta před případným řešením metodami asistované reprodukce. V tomto směru je třeba dbát nejen na osvětu laické veřejnosti, ale i na povinnost urologů připomínat tuto možnou diagnózu v centrech asistované reprodukce.

LITERATURA

1. Kliesch S, Bergmann M, Hertle L, Nieschlag E, Behre HM. Semen parameters and testicular pathology in men with testicular cancer and contralateral carcinoma in situ or bilateral testicular malignancies. *Human Reproduction* 1997; 12: 2830-2835.
2. Drasga RE, Einhorn LH, Williams SD. Fertility after chemotherapy for testicular cancer. *J Clin Oncol* 1983; 1: 179-183.
3. Hendry WF, Stedronska J, Jones CR. Semen analysis in testicular cancer and Hodgkin's disease: pre- and post-treatment findings and implications for cryopreservation. *Br J Urol* 1983; 55: 769-773.
4. Fossa SD, Abyholm T, Aakvaag A. Spermatogenesis and hormonal status after orchiectomy for cancer and before supplementary treatment. *Eur Urol* 1984; 10: 173-177.
5. Bouchot O, Plougastel ML, Karam G. Sterility and tumors of the testis. Study of late exocrine and endocrine functions in stage I or IIA tumors. *J Urol (Paris)* 1989; 95: 367-371.
6. Ferreira U, Netto NRJ, Esteves SC. Comparative study of the fertility potential of men with only one testis. *Scand J Urol Nephrol* 1991; 25: 255-259.
7. Fossa SD, Theodorsen L, Norman N. Recovery of impaired pretreatment spermatogenesis in testicular cancer. *Fertil Steril* 1990; 54: 493-496.
8. Foster RS, Rubin LR, McNulty A. Detection of antisperm-antibodies in patients with primary testicular cancer. *Int J Androl* 1991; 14: 179-185.
9. Hobarth K, Klingler HC, Maier U. Incidence of antisperm antibodies in patients with carcinoma of the testis and in subfertile men with normogonadotropic oligoasthenoteratozoospermia. *Urol Int* 1994; 52: 162-165.
10. Lefebvre H, Laquerriere A, Cleret JM. A hCG-secreting testicular seminoma revealed by male infertility: mechanism of hCG-evoked endocrine disturbances. *Andrologia* 1993; 25: 283-287.
11. Meirow D, Schenker JG. Cancer and male infertility. *Human Reproduction* 1995; 10: 2017-2022.
12. Jacobsen KD, Fossa SD. Fatherhood in testicular cancer patients with carcinoma in situ in the contralateral testicle. *European Urology* 2000; 38: 725-726.
13. Nistal M, Codesal J, Paniagua R. Carcinoma in situ of the testis in infertile men. A histological, immunocytochemical, and cytophotometric study of DNA content. *J Pathol* 1989; 159: 205-210.
14. Giwecman A, Muller J, Skakkebaek NE. Prevalence of carcinoma in situ and other histopathological abnormalities in testes from 399 men who died suddenly and unexpectedly. *J Urol* 1991; 145: 77 - 80.
15. Cortes D, Thorup JM, Visfeldt J. Cryptorchidism: aspects of fertility and neoplasms. A study including data of 1335 consecutive boys who underwent testicular biopsy simultaneously with surgery for cryptorchidism. *Hormone Reserch* 2001; 55: 21-27.
16. Leissner J, Filipas D, Wolf HK, Fisch M. The undescended testis: considerations and impact on fertility. *B J International* 1999; 83: 885-891.
17. Skakkebaek NE, Rajpert-DeMeyts E, Main KM. Testicular dysgenesis syndrome: an increasingly common developmental disorder with environmental aspects. *Human Reproduction* 2001; 16: 972-978.
18. Agarwal A, Tolentino MV, Sidhu RS, Ayzman I, Lee JC, Thomas AJ, Shekariz M. Effect of cryopreservation on semen quality in patients with testicular cancer. *Urology* 1995; 46: 382-389.

MUDR. M. Turjanica
Urologická klinika
FN Brno-Bohunice
Jihlavská 20
639 00 Brno