

RAK MOD

Breda Škrbinc

POVZETEK

Tumorji mod (germinalni tumorji) so sicer redka vrsta raka, vendar pa so med mlajšimi moškimi, starimi 20–40 let, najpogostejša vrsta raka. Njihova osnovna značilnost je dobra ozdravljivost tudi v napredovali, metastatski fazi bolezni, vendar le če sta diagnostika in zdravljenje v rokah strokovnjakov z izkušnjami pri zdravljenju bolnikov z rakom mod.

Zdravljenje lokalno omejene bolezni (klinični stadij I) je konservativno. Po orhidektomiji bolnikovo stanje večinoma sledimo s pogostimi rednimi kontrolnimi pregledi, s katerimi aktivno iščemo morebitno metastatsko bolezen, pooperacijsko dopolnilno zdravljenje s kemoterapijo (KT), obsevanjem (RT) ali retroperitonealno limfadenektomijo (RPLND) pa uvedemo le redkim. Bolnike, pri katerih ob kontrolnih pregledih ugotovimo metastatsko bolezen (kamor v klinični praksi štejemo tudi lokoregionalno razširjeno bolezen z zasevki v retroperitonealnih bezgavkah), zdravimo po standardnih načelih zdravljenja bolnikov z metastatskim germinalnim tumorjem. Zdravljenje bolnikov z metastatsko boleznijo načrtujemo s pomočjo napovednih dejavnikov poteka bolezni – histološkega tipa primarnega tumorja (seminomi/neseminomski germinalni tumorji (NSGCT)), kliničnega stadija bolezni ter serumskih vrednosti tumorskih označevalcev bolezni alfa fetoproteina (AFP), β -horiogonadotropina (β -HCG) in encima laktat-dehidrogenaze (LDH). Zdravljenje bolnikov z metastatskim germinalnim tumorjem praviloma začnemo s kombinirano KT, s katero pri bolnikih z manjšim obsegom metastatske bolezni lahko dosežemo ozdravitev, pri bolnikih z obsežnejšim metastatskim NSGCT pa zdravljenje pogosto nadaljujemo kirurško z odstranitvijo vseh zaostalih zasevkov.

UVOD

Tumorji mod so redka vrsta raka, saj v populaciji odraslih obsegajo le 1–2 % primerov rakavih bolezni, vendar pa so pri mladih moških, starih 20–40 let, najpogostejša vrsta raka (1). Gre za maligno bolezen, ki je celo v napredovali, metastatski fazi potencialno dobro ozdravljiva.

Tumorji mod nastanejo iz multipotentnih zarodnih celic kličnega epitelijskega semenskih kanalčkov. Primarni tumor praviloma nastane v modih, v približno

10 % pa zunaj njih, v centralni osi telesa (retroperitonej, mediastinum, osrednje živčevje) (2).

Histološko tumorje mod delimo v dve osnovni skupini, in sicer v seminome in v neseminomske germinalne tumorje. Slednji se praviloma pojavljajo kot kombinacija več histoloških podtipov (embrionalni karcinom, tumor rumenjakeve vrečke, horiokarcinom, zreli/nezreli teratom), v 10–15 % pa tudi v kombinaciji s semonomom.

Seminomi se pretežno pojavljajo pri v povprečju 10 let starejših bolnikih kot NSGCT in jih pogosteje odkrijemo v zgodnejši nemetastatski fazi bolezni (le okrog 20 % primerov bolezni je ob diagnozi metastatskih). V zgodnji metastatski fazi praviloma zasevajo limfogeno v aksialne bezgavke (retroperitonealno in mediastinalno), redkeje pa se bolezen kaže s hematogenim zasevanjem v drobovje in skelet. Seminomi so zelo kemo- in radiosenzibilni. Po drugi strani pa ima približno polovica bolnikov z NSGCT že ob postavitvi diagnoze jasno metastatsko bolezen, poleg zasevkov v retroperitonealnih bezgavkah imajo pogosto tudi hematogene pljučne zasevke. NSGCT praviloma niso radiosenzibilni, zreli teratom tudi ni kemosenzibilen, zato bolnike s to histološko različico bolezni zdravimo kirurško (3).

DIAGNOSTIKA

Pri bolniku s tumorjem mod je osnovna preiskava ultrasonografija, ki s 95-odstotno zanesljivostjo potrdi klinično diagnozo (3, 6). V okvir osnovne diagnostike sodi tudi določitev serumske vrednosti za germinalne tumorje specifičnih tumorskih označevalcev alfafetoproteina (AFP), β -podenote horigonadotropina (β -HCG) in nespecifičnega tumorskega označevalca encima laktat-dehidrogenaze (LDH). V osnovno radiološko diagnostiko sodita še rentgenogram pljuč oziroma računalniška tomografija (CT) prsnega koša in trebuha. S temi preiskavami določimo razširjenost (klinični stadij) bolezni. Patohistološki tip določimo po operaciji primarnega tumorja (orhidektomija), ki je tudi v primeru metastatske bolezni praviloma vedno prvi terapevtski ukrep.

Na podlagi rezultatov diagnostične obravnave bolnike razvrstimo po kliničnih stadijih bolezni (tabela 1) ter po prognostičnih skupinah, s pomočjo katerih načrtujemo ustrezno, posamezniku prilagojeno zdravljenje (tabela 2) (6, 7).

Tabela 1. Razdelitev bolnikov z germinalnim tumorjem po kliničnih stadijih bolezni

Stadij I		Bolezen omejena na en testis ali oba testisa		
Stadij 0	pTis	N0	M0	S0
Stadij I	pT1-4	N0	M0	Sx
Stadij IA	pT1	N0	M0	S0
Stadij IB	pT2	N0	M0	S0
	pT3	N0	M0	S0
	pT4	N0	M0	S0
Stadij II		Bolezen omejena na lokoregionalne (retroperitonealne) bezgavke		
Stadij IS	kateri koli pT/Tx	N0	M0	S1-3
Stadij II	kateri koli pT/Tx	N1-3	M0	Sx
Stadij IIA	kateri koli pT/Tx	N1	M0	S0
	kateri koli pT/Tx	N1	M0	S1
Stadij IIB	kateri koli pT/Tx	N2	M0	S0
	kateri koli pT/Tx	N2	M0	S1
Stadij IIC	kateri koli pT/Tx	N3	M0	Sx
	kateri koli pT/Tx	N3	M0	S0
Stadij III		Metastatska bolezen		
Stadij III	kateri koli pT/Tx	kateri koli N	M1	S1
Stadij IIIA	kateri koli pT/Tx	kateri koli N	M1a	S2
	kateri koli pT/Tx	kateri koli N	M1a	S2
Stadij IIIB	kateri koli pT/Tx		M0	S3
	kateri koli pT/Tx	kateri koli N	M1a	S3
Stadij IIIC	kateri koli pT/Tx	kateri koli N	M1b	kateri koli S

Tis = neinvazivni karcinom (*carcinoma in situ*), Tx = ni ocene primarnega tumorja, M1a = zasevki v bezgavkah zunaj regionalnih in pljučni zasevki, M1b = zasevki zunaj regionalnih bezgavk in pljuč, S = vrednost tumorskih označevalcev, Sx = vrednosti tumorskih označevalcev neznane, S0 = normalne vrednosti tumorskih označevalcev, S1: LDH < 1,5 normalne vrednosti in β -HCG < 5000 mlu/ml in AFP < 1000 ng/ml, S2: LDH = 1,5- do 10-kratna normalna vrednost ali β -HCG = 5000 mlu/ml – 50 000 mlu/ml ali AFP = 1000 ng/ml – 10.000 ng/ml; S3: LDH > 10-kratna normalna vrednost ali β -HCG > 50.000 mlu/ml ali AFP > 10.000 ng/ml

Tabela 2. Razdelitev bolnikov z metastatskim germinalnim tumorjem po prognostičnih skupinah

Proгноza	Seminomi	Neseminomi
Dobra	90 % bolnikov	56 % bolnikov
	86-odstotno 5-letno preživetje	92-odstotno 5-letno preživetje
	primarni tumor na modih ali ekstragonadalno	primarni testikularni ali retroperitonealni tumor
	brez visceralnih zasevkov zunaj pljuč	brez visceralnih zasevkov zunaj pljuč
	normalne vrednosti AFP	AFP < 1000 ng/ml
Srednje dobra	kakršen koli β -HCG	β -HCG < 5000 IU/l
	kakršen koli LDH	LDH < 1,5 x NV*
	10 % bolnikov	28 % bolnikov
	72-odstotno 5-letno preživetje	80-odstotno 5-letno preživetje
	primarni tumor na modih ali ekstragonadalno	primarni testikularni ali retroperitonealni tumor
Slaba	visceralni zasevki zunaj pljuč	brez visceralnih zasevkov zunaj pljuč
	normalne vrednosti AFP	AFP > 1000 in < 10.000 ng/ml
	kakršen koli β -HCG	β -HCG > 5000 < 50.000 IU/l
	kakršen koli LDH	LDH > 1,5 x in < 10 x NV*
		16 % bolnikov
		48-odstotno 5-letno preživetje
	/	primarni testikularni ali retroperitonealni tumor
		brez visceralnih zasevkov zunaj pljuč
		AFP > 10.000 ng/ml
		β -HCG > 50.000 IU/l
		LDH > 10 x NV*

* NV = normalna vrednost

ZDRAVLJENJE

Sodobno zdravljenje bolnikov z rakom mod zahteva multidisciplinarno obravnavo. Uspešno zdravljenje je vedno plod sodelovanja tima zdravnikov in drugih zdravstvenih sodelavcev več specialističnih usmeritev (6, 7).

Zdravljenje bolnikov z germinalnim tumorjem kliničnega stadija I

Pri bolnikih z lokalno omejeno boleznijo (klinični stadij I) smo dolgoletno načelo neselektivnega dopolnilnega zdravljenja vseh bolnikov zamenjali z načelom aktivnega sledenja (*watch and wait*). Bolnike s seminomom kliničnega stadija I smo še pred nekaj leti zdravili z dopolnilno KT s citostatikom karboplatinom ali pa z dopolnilnim obsevanjem retroperitonealnih bezgavk, pri večini bolnikov z NSGCT pa smo opravili diagnostično-terapevtsko operacijo – selektivno retroperitonealno limfadenektomijo. Tako smo pri približno 30 % bolnikov z NSGCT odkrili mikrozasavke v retroperitonealnih bezgavkah in jih, da bi preprečili kasnejši pojav metastatske bolezni, zdravili še z dopolnilno KT. Precejšen delež bolnikov s stadijem bolezni I je bil po teh načelih zdravljen čezmerno. Ker gre za mlade moške s pričakovano dolgo življenjsko dobo in ker so vse vrste dopolnilnega zdravljenja pomenile tveganje za razvoj akutnih in kroničnih neželenih učinkov zdravljenja, je v sodobnem času takšno vsesplošno neselektivno dopolnilno zdravljenje bolnikov z lokalno omejeno boleznijo postalo nesprejemljivo.

V zdravljenju bolnikov s seminomom kliničnega stadija I se tako danes odločamo med tremi možnostmi obravnave. Na prvem mestu je aktivno sledenje. Gre za redne in pogoste kontrolne preglede, ki vključujejo klinični pregled, določitev serumskih vrednosti tumorskih označevalcev bolezni (AFP, β -HCG, LDH) in ustrezne radiološke preiskave (rentgenogram prsnih organov, ultrasonografija trebuha, računalniška tomografija trebuha $\pm$ prsne koša). Ob morebitnem pojavu metastatske bolezni bolnike zdravimo s kombinirano KT, v nekaterih primerih (klinični stadij IIA/IIB) lahko tudi z obsevanjem področja retroperitonealnih bezgavk. Taka obravnava bolnikov z lokalno omejenim germinalnim tumorjem je izvedljiva le ob ustrezni radiološki podpori (dostop do kakovostne slikovne diagnostike) in če imajo bolniki do takšne obravnave zrel in odgovoren odnos. Nedosledno aktivno sledenje sicer lahko privede do poslabšanja preživetja absolutno ozdravljivih bolnikov v zgodnjem stadiju bolezni. Če aktivno sledenje ni izvedljivo ali če bolniki želijo dopolnilno zdravljenje, bolnike s seminomom kliničnega stadija I lahko zdravimo s kratkotrajno dopolnilno KT s citostatikom karboplatinom, ali z dopolnilnim obsevanjem retroperitonealnih bezgavk; slednje smo na Ol Ljubljana sicer pri tovrstnih bolnikih opustili že pred dvema desetletjema, v mednarodnih okvirih pa še vedno velja za alternativno možnost dopolnilnega zdravljenja bolnikov s seminomom kliničnega stadija I (6–8).

Tudi za zdravljenje bolnikov z NSGCT kliničnega stadija I imamo danes na voljo tri vrste obravnave z enakovrednimi možnostmi ozdravitve. Najpogostejša je aktivno sledenje, ki poteka po povsem istih postopkih kot pri bolnikih s seminomom kliničnega stadija I. Druga možnost, za katero se občasno še vedno odločimo, zlasti če v primarnem tumorju ugotovimo pretežno teratomske komponente, je RPLND. Izjemoma bolnikom predlagamo tudi dopolnilno KT z dvema cikloma klasične kombinirane KT, ki pa je precej bolj obremenilna od dopolnilne KT s karboplatinom.

Ustrezno zdravljenje bolnikov s seminomom in tudi z NSGCT kliničnega stadija I je v vsakem primeru pogojeno z možnostmi in izkušnjami zdravstvene ustanove, v okviru tega pa naj bo vedno stvar pretehtane skupne odločitve bolnika in njegovega onkologa.

Zdravljenje bolnikov z metastatskim seminomom in NSGCT

Zdravljenje bolnikov z metastatskim tumorjem mod se v zadnjih letih ni pomembno spremenilo, razlikuje se le v nadaljnjem zdravljenju bolnikov z metastatskim seminomom po zaključeni KT. Sicer pa tako bolnike z metastatskim seminomom kot tudi bolnike z metastatskim NSGCT praviloma zdravimo z sistemsko KT. Bolniki glede na napovedne dejavnike poteka bolezni (tabela 2) prejmejo 3 do 4 cikle kombinirane KT. Klasična je kombinacija cisplatina, etoposida in bleomicina, možne pa so tudi kombinacije nekaterih drugih citostatikov. Če s KT ne dosežemo normalizacije izhodiščno zvišanih serumskih vrednosti tumorskih označevalcev bolezni, sistemsko zdravljenje nadaljujemo z drugimi citostatskimi kombinacijami do normalizacije njihovih vrednosti. Ko jo dosežemo in ko tudi z radiološkimi preiskavami ne zasledimo več znakov metastatske bolezni, je zdravljenje končano. V nasprotnem primeru sistemskemu zdravljenju bolnikov z NSGCT praviloma sledi kirurška odstranitev vseh rezidualnih zasevkov in glede na njihov histološki izvid tudi odločitev o nadaljnjih ukrepih. Pri seminomih, ki so zelo kemosenzibilni, histološko v rezidualnem tkivu v več kot 70 % ugotovimo nekrozo in fibrozo, zato je za opredelitev vitalnosti rezidualnih zasevkov po končani KT pri bolnikih z metastatskim seminomom v sodobnem času indicirana preiskava FDG-PET/CT. Če je rezultat negativen, dokaj varno opustimo zahtevno operacijo rezidualnih zasevkov in bolnika vključimo v program aktivnega sledenja. Če pa je izvid FDG-PET/CT pozitiven, kar dokazuje še vitalno seminomsko tkivo, nadaljujemo aktivno zdravljenje (KT/RT/RPLND/kombinacija). Preiskava FDG-PET/CT za oceno rezidualnih zasevkov NSGCT ni primerna, zato je metoda izbire pri bolnikih z NSGCT in rezidualnimi zasevki po KT še vedno RPLND (6, 7).

LITERATURA

1. Incidenca raka v Sloveniji 2007. Ljubljana: Onkološki inštitut – Register raka za Slovenijo, 2010.
2. Looijenga LH, Oosterhuis JW. Pathogenesis of testicular germ cell tumor. *Rev Reprod* 1999; 4: 90–100.
3. Pont J, Höltl W. Keimzelltumoren des Mannes. Bremen: UNI MED Verlag, 2004.
4. Bosl GJ, Motzer RJ. Testicular germ-cell cancer. *N Engl J Med* 1997; 337: 242–53.
5. Krege S, Beyer J, Souchon R, Albers P, Albrecht W, Algaba F, et al. European Consensus Conference on Diagnosis and Treatment of Germ Cell Cancer: A report of the Second meeting of the European germ cell cancer consensus group (EGCCCG): Part I. *Eur Urol* 2008; 53: 478–96.
6. Krege S, Beyer J, Souchon R, Albers P, Albrecht W, Algaba F, et al. European Consensus Conference on Diagnosis and Treatment of Germ Cell Cancer: A report of the Second meeting of the European germ cell cancer consensus group (EGCCCG): Part II. *Eur Urol* 2008; 53: 497–513.
7. Albers P, Albrecht W, Algaba F, Bokemeyer C, Cohn-Cedermark G, Fizazi K, et al. Guidelines on testicular cancer. Arnhem, The Netherlands: European Association of Urology (EAU), 2009.