

Rak mod – zgodba o uspehu

Marjeta Stanovnik

INCIDENCA IN EPIDEMIOLOGIJA

Rak mod je redek tumor, saj ga je samo 1% vseh malignih tumorjev pri moških. Pomemben pa je zato, ker je najpogostejši rak pri mladih moških, starih od 20 do 35 let. Po 40. letu se pojavi zelo redko, po 60. letu starosti pa skoraj ne več.

V Sloveniji in v drugih državah incidenca nenehno narašča, jasnega vzroka za to pa še vedno ne poznamo. Po podatkih Registra raka za Slovenijo je zbolelo v letih 1963 - 1967 za rakom mod povprečno 14 moških letno, v letih 1993 - 1996 že 64, leta 1997 pa smo registrirali 75 novih bolnikov. V Sloveniji je obolenje za rakom mod v vseh regijah približno enako. Razmerje med obema najpogostejšima histološkima vrstama, seminomi in neseminomskimi tumorji, je ostalo približno enako.

Vzrokov za nastanek raka mod danes še ne poznamo. Vemo le za povezavo med rakom mod in kriptorhizmom. Moda se v razvoju zarodka spuščajo iz trebušne votline v mošnjo; če modo ostane v trebušni votlini, govorimo o kriptorhizmu. Modo lahko kjerkoli na tej poti zastane. Po mnenju nekaterih avtorjev nastane rak pri enem od 40 moških z zaostalim modom v trebušni votlini in pri enem od 80 moških z zaostalim modom v dimeljskem kanalu. Z drugimi besedami: možnost za nastanek raka je pri nespuščenih modih od 10- do 14-krat večja kot pri normalno ležečih. Tveganje za nastanek raka je večje, če se je zaostalo modo spustilo šele po več letih, zato bi morali opraviti korekcijo kriptorhizma najkasneje do 2. leta otrokove starosti.

Moški, ki so preboleli raka na enem modu, imajo več možnosti, da ga dobijo tudi na drugem. Med možnimi dejavniki povečanega tveganja omenjajo še genetsko obremenitev, razna vnetja in poškodbe, raziskujejo pa tudi možne povezane z zgodnjo puberteto, s starostjo matere ob porodu, s kajenjem matere med nosečnostjo, z ionizirajočim in elektromagnetnim sevanjem in z onesnaženostjo okolja.

Glede na številne in raznolike dejavnike tveganja nimamo učinkovitega načina preprečevanja bolezni. Edina možnost je zgodnje odkrivanje. To pa najlaže dosežemo z ozaveščanjem mladih moških, še posebej tistih, ki so imeli ali pa še imajo nespuščeno modo. Priporočamo samopregledovanje in v primeru kakršnekoli spremembe takojšen obisk pri zdravniku.

ZGODNJI ZNAKI RAKA MOD

Moda so v primerjavi z drugimi organi lahko dostopna za pregled, zato nikakor ni razumljivo, zakaj pride tako veliko

bolnikov prvič k zdravniku, ko je modo že zelo veliko in se je bolezen že razširila. Vsaka sprememba v modu mora moškega in tudi zdravnika opozoriti na morebitno bolezensko dogajanje. Tudi zdravniki mnogokrat ne jemljejo dovolj resno tumorskih sprememb na modu in bolnika tudi po več mesecev zdravijo zaradi domnevnega vnetja.

Klinični znaki raka mod so v večini primerov zelo jasni, samo pomisliti je potrebno na možnost tumorja. Poznamo več različnih, toda značilnih znakov bolezni:

- modo je na otip trdo in neboleče, v celoti nekoliko povečano in počasi raste. Bolnik občuti le povečano težo in nelagodje;
- okrogla, neboleča zatrdlina v enem delu moda, ki je lahko dolgo nespremenjena, nato se nenadoma poveča in postane boleča;
- tumor se lahko pojavi v obliki akutnega vnetja, z močno bolečo zatrdlino v modu (ne v obmodku!), ki ne reagira na antibiotično zdravljenje.
- Prve znake bolezni lahko dajejo zasevki v trebušnih bezgavkah ali v pljučih. Ti bolniki pridejo z bolečinami v križu, v ledvenem predelu in v trebuhu, kjer lahko v globini otipamo trdo, pogosto nebolečo bulo, ali pa začne bolnik težko dihati in izkašljeje kri. V modu ne otipamo nobene zatrdline.

Med prvimi znaki se včasih pojavi še otekline obeh dojk ali pa se povečajo bezgavke v levi nadključnični kotanji. Zato velja pravilo, da moramo vedno pregledati celega bolnika.

DIAGNOSTIKA

Preiskave za potrditev tumorja in ugotavljanje razsežnosti bolezni so preproste, za bolnika neboleče, razmeroma poceni in jih lahko hitro opravimo. Najhitrejša pot do prave diagnoze je pregled moda z ultrazvokom. Ta preiskava nam lahko v skoraj 100% potrdi tumor. Z ultrazvokom in računalniško tomografijo pregledamo še bezgavke v retroperitoneju, kamor se bolezen najprej razširi; rentgenski pregled prsnih organov nam pokaže morebitne zasevke v pljučih in v mediastinumu. Vsakemu bolniku še pred operacijo primarnega tumorja odvezamemo kri za določitev tumorskih označevalcev.

Določamo tri vrste tumorskih označevalcev: alfa-fetoprotein (AFP), beta-horionotropine (BHCG) in laktatno dehidrogenazo (LDH). To so posebni, najpogostejše beljakovinski izločki tumorskih celic, ki jih lahko z ustreznimi laboratorijskimi metodami dokažemo v bolnikovem serumu. Ti podatki so izredno pomembni za zdravljenje in

za kasnejše spremljanje bolezni. Če so tumorski označevalci pred operacijo tumorja na modu zvišani in se po operaciji ne vrnejo na normalo, lahko sklepamo, da ima bolnik drobne zasevke, ki jih z rentgensko ali ultrazvočno preiskavo še ne moremo odkriti.

Bolniku s tumorjem na modu ne smemo izrezati samo tumorja, četudi je ta zelo majhen, ampak moramo odstraniti celo modo z nadmodkom, semenskim povescmom in ovojnicami vred.

HISTOLOŠKE VRSTE TUMORJA

Rak moda nastane iz germinalnih celic kanalčkov, to je celic, iz katerih se razvijajo semenčice. Zato se rak mod imenuje tudi germinalni rak. Germinalna celica se lahko spremeni v maligno na katerikoli stopnji razvoja iz matične celice v semenčico. Na osnovi tega ločimo več histoloških tipov. Pomembni sta dve glavni veliki skupini: seminomi in neseminomski tumorji. Seminome delimo še na klasične (>90%), anaplastične in spermatocitne.

Neseminomske tumorje pa delimo na zrele teratome, teratokarcinome, embrionalne karcinome, horiokarcinome in tumorje rumenjake (»yolk sac« tumorje). Pogoste so kombinacije več vrst neseminomskih tumorjev ali kombinacije neseminomskih tumorjev s seminomskimi.

Razlika med seminomi in neseminomi ni samo v morfološki celic, temveč tudi v poteku bolezni in načinu zdravljenja. Seminomi se pojavljajo pri nekoliko starejših moških, rastejo počasneje in kasneje zasevajo; občutljivejši so na citostatike in obsevanje.

Redko lahko germinalni tumorji primarno vzniknejo tudi v retroperitoneju ali mediastinumu.

Zelo redki so tumorji moda, ki zrastejo iz opornih, Leydigovih in Sertolijevih celic. Te vrste tumorjev se v večini primerov obnašajo benigno.

DOLOČANJE STADIJA BOLEZNI IN PROGNOSTIČNI KAZALCI

Pred začetkom zdravljenja moramo pri vsakem bolniku z rakom ugotoviti razširjenost bolezni. S tem določimo stadij bolezni, ki je pomemben pri prognozi in izbiri načina zdravljenja. Maligni tumorji najpogosteje zasevajo po krvnih in limfnih poteh, zato iščemo zasevke v bezgavkah in parenhimskih organih. Pri raku moda najdemo hematogene zasevke v 90% v pljučih, limfogene pa v retroperitonealnih, mediastialnih in v levih nadključničnih bezgavkah. Zasevke v trebušni in prsni votlini iščemo z običajnimi rentgenskimi preiskavami, z

ultrazvokom in z računalniško tomografijo.

Glede na razsežnost bolezni lahko razdelimo seminome in neseminomske tumorje v štiri glavne stadije (tabela 1), pogosto pa uporabljamo tudi razdelitev po prognostičnih

Tabela 1. Klinična razdelitev po stadijih

Stadij I	testis z okolnimi strukturami - T1-4 N0 M0
Stadij I M	zvišani tumorski markerji po orhidektomiji
Stadij II	lokoregionarne bezgavke - T1-4 N1-3 M0 A - bezgavke < 2 cm B - bezgavke od 2 do 5 cm C - bezgavke > 5 cm
Stadij III	mediastinalne in supraklavikularne bezgavke - T1-4 N1-3 M1
Stadij IV	metastaze v parenhimskih organih - T1-4 N1-3 M1 (pljuča, jetra, kosti, možgani)

kazalcih, ki jo je izdelala mednarodna skupina za raziskave germinalnih tumorjev IGCCCG (International Germinal Cell Cancer Collaborative Group) in ki je prikazana v tabeli 2.

Tabela 2. Razdelitev germinalnih tumorjev po prognostičnih kazalcih - IGCCCG

Dobra prognoza		
neseminomski tumorji:	- primarni tumor v testisu ali retroperitoneju brez visceralnih metastaz izven pljuč in - AFP < 1000 ng/ml - BHCG < 5000 IU/l - LDH < 1,5 x normalna vrednost	<i>V tej skupini je približno 56% neseminomskih tumorjev. 5-letno preživetje je 92%.</i>
seminomi:	- katerikoli primarni tumor brez visceralnih metastaz izven pljuč - normalen AFP - kakršenkoli BHCG ali LDH	<i>V tej skupini je približno 90% seminomov. 5-letno preživetje je 86%.</i>
Srednje dobra prognoza		
neseminomski tumorji:	- primarni tumor testisa ali retroperitoneja brez visceralnih metastaz izven pljuč in - AFP od 1000 do 10000 ng/ml - BHCG od 5000 do 50000 IU/l - LDH od 1,5- do 10-kratna normalna vrednost	<i>V tej skupini je približno 28% neseminomskih tumorjev. 5-letno preživetje je 80%.</i>
seminomi:	- katerikoli primarni tumor z visceralnimi metastazami izven pljuč - normalen AFP - kakršenkoli BHCG ali LDH	<i>V tej skupini je približno 10% seminomov. 5-letno preživetje je 72%.</i>
Slaba prognoza		
neseminomski tumorji:	- primarni tumor v mediastinumu ali visceralne metastaze izven pljuč ali - AFP > 10000 ng/ml - BHCG > 50000 IU/l - LDH > 10 x normalna vrednost	<i>V tej skupini je približno 16% neseminomskih tumorjev. 5-letno preživetje je 48%.</i>

ZDRAVLJENJE PO STADIJIH IN PROGNOSTIČNIH KAZALCIH

Pri vseh bolnih z ultrazvočno dokazanim tumorjem v modu opravimo najprej ingvinalno orhidektomijo, to je kompletno odstranitev obolelega moda z ovojnicami, nadmodkom in semenskim povescmom vred. V izjemnih primerih, ko ima

bolnik samo eno modo, bi lahko, če je tumor zelo majhen, histološka slika ugodna in če z več biopsijami preostalega tkiva moda ne dokažemo tumorskih celic, opravili samo delno resekcijo in s tem ohranili bolnikovo fertilno sposobnost.

Po orhidektomiji, ko že imamo histološko diagnozo in smo določil stadij bolezni, napotimo bolnike, ki si to želijo, na odvzem semena za kriokonzervacijo. Neugodne posledice zdravljenja so namreč lahko vzrok za zmanjšano ali celo uničeno oploditveno sposobnost moškega.

Nekatere vrste tumorjev zelo hitro zasevajo, zato moramo začeti z zdravljenjem čim prej. Seminomi z neseminomsko komponento se zdravijo kot neseminomski tumorji.

STADIJ I

Čisti seminomi

Glede na prognostične kazalce so možni trije načini zdravljenja: opazovanje brez dodatnega zdravljenja, obsevanje retroperitonealnih bezgavk ali dve do tri aplikacije paraplantina. Študije so pokazale, da se pojavijo zasevki v skupini samo opazovanih v 15-20%. V skupini bolnikov, dodatno zdravljenih z obsevanjem ali s citostatiki, bolezen zelo redko napreduje.

Končni rezultati zdravljenja so v vseh skupinah enaki. Naši bolniki dobivajo kot dopolnilno zdravljenje Paraplatin, saj je tako zdravljenje kratkotrajnejše in za bolnika manj obremenjujoče kot obsevanje. Ozdravitev v tem stadiju je praktično 100%.

Neseminomski tumorji

Standardni način zdravljenja je enostranska retroperitonealna nodektomija z ohranitvijo živcev, kar omogoča kasnejšo nemoteno spolno funkcijo. Ob ugodnih prognostičnih kazalcih je možno po orhidektomiji bolnika samo skrbno opazovati. V opazovani skupini je možnost relapsa bolezni od 13 do 37%, vendar je glede na uspešno citostatsko zdravljenje preživetje pri obeh skupinah približno enako. Odločitev med obema možnostma je odvisna od več dejavnikov: možnosti komplikacij med operacijo in po njej, pogleda in izkušenj zdravnika, bolnikovih želja, možnosti optimalnega bolnikovega sodelovanja pri natančnih in pogostih kontrolnih pregledih, upoštevanja vseh prognostičnih pokazateljev in seveda od tehničnih možnosti (CT, laboratorij).

Tretja možnost je dopolnilno citostatsko zdravljenje pri bolnikih z zelo slabimi prognostičnimi kazalci in velikim tveganjem za relaps. S tem načinom pa še ni dovolj izkušenj in je zaenkrat rezerviran samo za študije. Ozdravitev bolnikov z neseminomskimi tumorji v I. stadiju bolezni je blizu 100%.

STADIJ II

Seminomi

V stadiju II A se zdravijo enako kot v stadiju I, v stadiju II B in II C pa enako kot neseminomi.

Neseminomski tumorji

V stadiju II A opravimo pri bolnikih retroperitonealno nodektomijo. Ob histološko potrjenih zasevkih v bezgavkah dobijo bolniki dva kroga dopolnilne citostatske terapije. Če zasevkov ni, dodatno zdravljenje ni potrebno.

V stadiju II B in II C je potrebna najprej uvodna citostatska terapija, s katero zmanjšamo tumorske mase v retroperitoneju. Če po citostatikih tumorji izginejo in se normalizirajo tudi tumorski označevalci, je zdravljenje zaključeno. Če pa so ostanki tumorskih mas večji od 2 do 3 cm, jih je treba operativno odstraniti. Ali bo potrebno nadaljevati s citostatiki ali ne, je odvisno od histološkega izvida odstranjenih bezgavk.

Ozdravitev v tem stadiju je pri seminomih in neseminomih med 80 in 90%.

STADIJ III IN STADIJ IV

Bolniki s seminomi in neseminomskimi tumorji, pri katerih je bolezen napredovala, potrebujejo najprej intenzivno citostatsko terapijo za zmanjšanje tumorskih zasevkov v bezgavkah in parenhimskih organih. Standardna in do sedaj najuspešnejša kombinacija citostatikov vsebuje cisplatin, etopozid, bleomicin in ifosfamid. Kombiniramo lahko dva ali več citostatikov. Če z uvodno citostatsko terapijo dosežemo popolno remisijo, se pravi izginotje vseh zasevkov in normalizacijo tumorskih označevalcev, zdravljenje lahko zaključimo, sicer pa operativno odstranjujemo ostanke tumorskih infiltratov v bezgavkah, pljučih, jetrih ali možganih.

Če s kombinacijo citostatske in operativne terapije ne dosežemo kompletne remisije, lahko poskusimo še z visokodozno citostatsko terapijo ob avtologni transplantaciji kostnega mozga ali uporabi bolnikovih perifernih matičnih celic. Za ta poseg morajo biti seveda izpolnjeni določeni pogoji. S takšnim multidisciplinarnim načinom zdravljenja tudi pri razsejani bolezni dosežemo od 50 do 80% ozdravitev.

Rak mod je občutljiv tudi na obsevanje, vendar imata kirurgija in citostatska terapija prednost. Bolnike obsevamo samo v primeru, če s prvima dvema načinoma zdravljenja ne dosežemo kompletne remisije.

ZAPLETI PRI ZDRAVLJENJU

Bolniki z močno napredovalo boleznijo potrebujejo tudi intenzivnejše citostatsko zdravljenje. Spremljajo ga nezaželeni in za bolnika zelo neprijetni stranski učinki, ki so lahko takojšnji ali kasni. Med takojšnje spadajo: slabost, bruhanje, inapetenca, alopecija, vnetja sluznic, obstipacije in diareje, mielosupresija različne stopnje in sepsa.

Kasne posledic zdravljenja trajajo dalj časa in so za bolnike lahko prav tako zelo neprijetne. Največ težav imajo zaradi periferne nevropatije, zvonjenja in šumenja v ušesih, Raynaudovega fenomena, motenj spomina in koncentracije ter hude utrujenosti.

Večino težav lahko ublažimo z zdravili, z nego, z ustrezno prehrano. Za težje komplikacije je potrebno intenzivnejše, tudi bolnišnično zdravljenje.

Zapleti lahko nastanejo tudi po kirurških posegih, vendar so relativno redki. Po odstranitvi obsežnih bezgavk v trebuhu lahko pride do ohromitve ali zapore črevesja, do krvavitve, tromboz ali pljučnih embolij ali do poškodbe živcev.

Pri popolni odstranitvi bezgavk v retroperitoneju nastopijo pri večini bolnikov motnje ejakulacije. Z operacijo odstranimo poleg bezgavk tudi živčne vozle, ki so odgovorni za pravi potek ejakulacije. Bolniki ostanejo brez semenskega izliva. Svoje otroke pa lahko dobijo iz predhodno zamrznjenega semena. Seme iz bolnikovega zdravega moda lahko dobimo tudi z elektrostimulacijo ali z biopsijo.

SPREMLJANJE BOLEZNI

Če se bolezen ponovi, se to najpogosteje zgodi v prvem ali drugem letu po končanem zdravljenju, redko pa tudi po petih, desetih ali celo več letih. Da bi lahko pravočasno ugotovili, ali se je bolezen ponovila, moramo bolnike redno in skrbno spremljati. V prvih letih po zaključku zdravljenja jih kontroliramo vsakih nekaj mesecev, po petih letih enkrat letno še nekaj let.

PSIHOSOCIALNI PROBLEMI BOLNIKOV IN CELOSTNA REHABILITACIJA

Rak mod je bolezen mladih moških. Zbolijo lahko že sredi šolanja ali kasneje, ko iščejo zaposlitev in si ustvarjajo družino. Poleg strahu pred smrtjo se pojavi še strah zaradi motenj v spolnem življenju, postavi se vprašanje o

potomstvu, večina bolnikov doživlja hud strah pred zdravljenjem in neznanimi posledicami bolezni in zdravljenja. Zato je zelo pomemben pravi prvi kontakt bolnika z zdravnikom in z drugim zdravstvenim osebjem. Zdravnik si mora pridobiti zaupanje bolnika, to pa lahko doseže le s pogovorom, v katerem ga seznanimo z vsem, kar ta želi in mora vedeti o svoji bolezni, o načinih zdravljenja in možnih posledicah. Izredno pomemben je tudi pravi odnos do bolnikovih svojcev.

Tudi rehabilitacija je pomemben del zdravljenja. Ni dovolj samo premagati bolezen, bolnik se mora ponovno vključiti v normalno življenje, kar je včasih zelo težko. Po zaključenem zdravljenju naj bi bolnik čim prej dosegel optimalno telesno, duševno, socialno in delovno usposobljenost. Pri mnogih bolnikih, ki so po dolgotrajnem zdravljenju telesno in psihično močno izčrpani, je celostna rehabilitacija težka in dolgotrajna. Zato morajo pri obravnavi takega bolnika sodelovati strokovnjaki z različnih področij: medicinskega, psihosocialnega in poklicnega.

SKLEP

Zdravljenje raka mod je danes uspešno. Še posebej uspešno je v začetnih stadijih bolezni, saj skoraj vsi bolniki ozdravijo. Še več, rak mod spada med nekaj redkih vrst raka, ki so popolnoma ozdravljive tudi v napredovalem stadiju ali če se bolezen ponovi. Seveda pa so uspehi zdravljenja slabši pri močno napredovali bolezni. Žal prihaja v Sloveniji, pa tudi v drugih državah, k zdravniku še vedno veliko preveč bolnikov z močno razširjeno boleznijo, ko je možnost popolne ozdravitve bistveno manjša.

