

Germinalni tumorji. Sodobno zdravljenje bolnikov z rakom mod

Breda Škrbinc

Izvleček

Germinalni tumorji (tumorji mod) spadajo med redke vrste raka, med mlajšimi moškimi, starimi od 20 do 40 let, pa je to najpogostejša vrsta raka. Če diagnostiko in zdravljenje bolnikov z germinalnim tumorjem vodijo strokovnjaki z izkušnjami na tem področju, je bolezen dobro ozdravljiva tudi v napredovali, metastatski fazi. Zdravljenje lokalno omejene bolezni (klinični stadij I) je konzervativno. Po orhidektomiji, ki je nujen diagnostično-terapevtski poseg, bolnike večinoma sledimo s pogostimi rednimi kontrolnimi pregledi, s katerimi aktivno iščemo morebitno metastatsko bolezen, pooperativno dopolnilno zdravljenje s kemoterapijo (KT) ali obsevanjem (RT) ali retroperitonealno limfadenektomijo (RPLND) pa uvedemo le redkim bolnikom. 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 α -fetoproteina (AFP), β -horiogonadotropina (β -HCG) in encima laktatdehidrogenaze (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 navadno nadaljujemo operativno z odstranitvijo vseh zaostalih zasevkov.

Uvod

Tumorji mod spadajo med redke vrste raka, predstavljajo le 1 do 2 % raka odraslih. Med mladimi moškimi, starimi od 20 do 40 let, pa je to najpogostejša vrsta raka (1). Gre za maligno obolenje, ki je potencialno ozdravljivo celo v napredovali, metastatski fazi bolezni.

Germinalni tumorji izhajajo iz multipotentnih zarodnih celic kličnega epitela semenskih kanalčkov mod. Praviloma se primarni tumor pojavi v modih, v 10 % pa je primarni tumor lokaliziran zunaj mod, v centralni osi telesa (retroperitonej, mediastinum, osrednje živčevje) (2). Glede na histološko sliko, ki pogojuje nekoliko različni potek bolezni in temu primerno nekaj razlik v načinu zdravljenja, germinalne tumorje delimo v dve skupini, in sicer na seminome in na neseminomske germinalne tumorje. Približno polovica bolnikov z germinalnim tumorjem ima seminom, okrog 40 % NSGCT, približno 10 do 15 % bolnikov pa ima kombinacijo seminoma in NSGCT. Seminomi morfološko ohranjajo značilnosti zarodnih celic, neseminomi pa se morfološko diferencirajo v

embrionalno tkivo, somatska tkiva (embrionalni karcinom in teratom) in pa v ekstraembrionalna tkiva (tumor rumenjakove vrečke in horiokarcinom). Seminomi se pretežno pojavljajo pri v povprečju 10 let starejših bolnikih kot NSGCT, večinoma jih odkrijemo v zgodnjih stadijih bolezni (le okrog 20 % metastatske bolezni ob diagnozi). V zgodnjih metastatskih fazah navadno zasevajo limfogeno v retroperitonealne in mediastinalne bezgavke in šele pozneje tudi hematogeno v visceralne in druge organe. Seminomi so zelo kemo- in radiosenzibilni. Približno polovica bolnikov z NSGCT ima že ob postavitvi diagnoze jasno metastatsko bolezen, pogosto s hematogenimi pljučnimi zasevki. NSGCT praviloma niso radiosenzibilni, zreli teratom tudi ni kemosenzibilen, zato ga zdravimo operativno (3).

Diagnostika

Ob sumu, da gre pri bolniku za tumor moda, je osnovna preiskava UZ mod, ki 95-odstotno zanesljivo potrdi klinično diagnozo (3,6). V okviru osnovne diagnostike germinalnega tumorja določimo njegov histološki tip (patohistološki pregled kirurško odstranjenega primarnega tumorja, izjemoma biopsija zasevkov), razširjenost (klinični stadij), bolezni (rentgenogram pljuč, CT trebuha +/- CT prsnega koša) in serumske vrednosti za germinalne tumorje specifičnih tumorskih označevalcev α -fetoproteina (AFP), β -podenote horiogonadotropina (β -HCG) in nespecifičnega tumorskega označevalca encima laktat dehidrogenaze (LDH). Dodatne laboratorijske, radiološke, citopatološke ali patohistološke, nuklearnomedicinske in druge preiskave pa napravimo, če je to glede na konkretno klinično sliko potrebno (6).

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

Zdravljenje

Sodobno zdravljenje bolnikov z germinalnim rakom predstavlja prototip multidisciplinarnega zdravljenja v onkologiji. Uspešno zdravljenje zagotavlja le popolno in trdno sodelovanje 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 ob postavitvi diagnoze (klinični stadij I) smo z leti kliničnih izkušenj in raziskav ter na podlagi razvoja sodobne kakovostne radiološke in laboratorijske diagnostike v zadnjih letih s principa neselektivnega dopolnilnega zdravljenja vseh bolnikov v veliki meri

| Stadij I | | Bolezen omejena na en 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 | |

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

Tis = neinvazivni karcinom (ca in situ), Tx = ni ocene primarnega tumorja, M1a = zasevki v bezgavkah zunaj regionalnih in pljučni zasevki, M1b = zasevki zunaj regionalnih bezgavk in pljuč, S = vrednosti 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

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

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

prešli na princip aktivnega sledenja (watch and wait). Tako smo še pred nekaj leti vse bolnike s seminomom kliničnega stadija I zdravili z dopolnilno KT s citostatikom karboplatinom

ali alternativno z obsevanjem retroperitonealnih bezgavk. Praktično vse bolnike z NSGCT pa smo napotili na operacijo – selektivno retroperitonealno limfadenektomijo. RPLND je

bila diagnostična in hkrati terapevtska metoda, s katero smo pri približno 30 % bolnikov odkrili mikrozasevke v retroperitonealnih bezgavkah in jih nato zdravili še z dopolnilno KT, tj. z dvema cikloma intenzivne KT. Po podatkih nekaterih analiz smo z RPLND preprečili ponovitev bolezni zunaj retroperitonealnega prostora (pretežno v mediastinumu in pljučih) še dodatnih 10 % bolnikov z NSGCT kliničnega stadija I (3). Ne glede na te koristi dopolnilnega zdravljenja pa je bilo z dopolnilnim sistemskim, operativnim ali obsevalnim zdravljenjem »po nepotrebnem« zdravljenih kar 60 do 80 % bolnikov kliničnega stadija I. Ker gre za mlade moške s pričakovano dolgo življenjsko dobo in ker so vse vrste dopolnilnega zdravljenja predstavljale 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 danes odločamo med tremi, glede na verjetnost ozdravitve enakovrednimi terapevtskimi možnostmi. Na prvem mestu je metoda aktivnega sledenja. 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 (RTG prsnih organov, UZ trebuha, CT trebuha +/- prsnega koša). Ob morebitnem pojavu metastatske bolezni bolnike zdravimo s kombinirano KT, v nekaterih primerih (klinični stadij IIA/IIB) tudi z obsevanjem retroperitonealnih bezgavk. Verjetno ni treba posebej poudarjati, da je ta metoda obravnave bolnikov z lokalno omejenim germinalnim tumorjem zelo tvegana in izvedljiva le, če imamo ustrezno radiološko podporo (dostop do kakovostne RTG-, UZ-, CT-diagnostike) in če imajo bolniki do takšne obravnave zrel in odgovoren odnos. Nedosledno izvajana metoda aktivnega sledenja pa je po drugi strani garancija za poslabšanje preživetja prognozično ugodnih bolnikov v zgodnjem stadiju bolezni. Če metoda aktivnega sledenja ni izvedljiva ali če bolniki želijo dopolnilno zdravljenje, bolnike s seminomom kliničnega stadija I lahko zdravimo s kratkotrajno dopolnilno kemoterapijo s citostatikom karboplatinom, s čimer verjetnost za pojav metastatske bolezni s približno 20 % zmanjšamo na 3 do 4 %. Dopolnilno zdravljenje s karboplatinom poteka ambulantno, akutni neželeni učinki so praviloma minimalni, tudi pomembnejših kroničnih neželenih učinkov se ne nadejamo. Dopolnilno obsevanje retroperitonealnih bezgavk pri bolnikih s seminomom kliničnega stadija I smo na OI Ljubljana opustili že pred več kot 15 leti, v mednarodnih okvirih pa še vedno velja za alternativno možnost zdravljenja bolnikov s seminomom kliničnega stadija I, vendar praviloma le v posameznih oz. v specifičnih primerih zdravljenja (6-8).

Tudi za zdravljenje bolnikov z **NSGCT kliničnega stadija I** imamo danes po operativni odstranitvi primarnega tumorja na voljo tri vrste obravnave z enakovrednimi možnostmi ozdravitve. Najpogostejša metoda je aktivno sledenje, ki poteka po povsem istih postopkih kot pri bolnikih s seminomom kliničnega stadija I. Druga možnost, za katero se občasno, zlasti če gre za nekatere histološke tipe v primarnem tumorju, še vedno odločimo, je RPLND. Izjemoma bolnikom predlagamo tudi dopolnilno kemoterapijo z dvema cikloma klasične kombinirane KT, ki pa je precej bolj obremenilna od dopolnilne KT s karboplatinom pri bolnikih s seminomom kliničnega stadija I. Ustrezna metoda zdravljenja bolnikov z NSGCT kliničnega stadija I je tako stvar možnosti in izkušenj

terapevtskega centra, v okviru tega pa tudi stvar pretehtane skupne odločitve bolnika in njegovega zdravnika onkologa.

Zdravljenje bolnikov z metastatskim seminomom in NSGCT

Zdravljenje bolnikov z metastatskim germinalnim tumorjem se v zadnjih letih ni pomembno spremenilo. Bistvena razlika je le v obravnavi bolnikov z metastatskim seminomom po končani KT. Sicer pa tako bolnike z metastatskim seminomom kot tudi bolnike z metastatskim NSGCT praviloma zdravimo z inicialno 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 druge citostatske sheme. Če z inicialno KT ne dosežemo normalizacije izhodiščno povečanih serumskih vrednosti tumorskih označevalcev bolezni, sistemsko zdravljenje nadaljujemo z drugimi citostatskimi kombinacijami do normalizacije njihovih vrednosti. Če po končani sistemski KT ugotovimo normalizacijo serumskih vrednosti tumorskih pokazateljev bolezni, z radiološkimi preiskavami pa znakov metastatske bolezni ne zasledimo več, je zdravljenje končano in bolnik hodi na redne kontrolne preglede. V nasprotnem primeru sistemskemu zdravljenju bolnikov z NSGCT praviloma sledi operativna 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 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 z aktivnim zdravljenjem (KT/RT/RPLND/kombinacija). Preiskava FDG-PET/CT za oceno rezidualnih zasevkov NSGCT ni primerna, zato je metoda izbora pri bolnikih z NSGCT in rezidualnimi zasevki po KT še vedno RPLND (6-8).

Viri

1. Incidenca raka v Sloveniji 2005. Ljubljana: Onkološki inštitut – Register raka za Slovenijo, 2007.
2. Looijenga LH, Oosterhuis JW. Pathogenesis of testicular germ cell tumore. 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: 242–253.
5. SchmollHJ, Souchon R, Krege s, 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 (EGCCCC): Part I. European urology 2008; 53: 478–496.
6. Schmoll HJ, Souchon R, Krege s, 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 (EGCCCC): Part II. European urology 2008; 53: 497–513.
7. Albers P, Algaba F, Bokemeyer C, et all. Guidelines on Testicular Cancer, European Association of Urology, 2006.