

RAK MOD: OBRAVNAVA BOLNIKOV Z LOKALNO OMEJENO BOLEZNIJO IN ZDRAVLJENJE BOLNIKOV Z RAZSEJANO OBLIKO BOLEZNI

Breda Škrbinc

Onkološki inštitut Ljubljana

Povzetek

Rak mod je najpogostejši rak mladih odraslih moških, z najvišjo incidenco v starosti 15 do 35 let. Histološko rak mod delimo na seminomski in neseminomski rak (NSGCT). Seminom odkrijemo v lokalno omejeni fazi bolezni pri približno 80 % bolnikov, NSGCT pa nekoliko redkeje. Ker sta tako seminomski rak mod kot NSGCT tudi v razsejani (metastatski) stopnji bolezni zelo dobro ozdravljiva, bolnike z obema vrstama raka mod kliničnega stadija I po operaciji primarnega tumorja (orhiektomija) lahko aktivno sledimo in specifično zdravljenje uvedemo samo tistim bolnikom, pri katerih kasneje pride do razsoja bolezni. Za aktivno sledenje bolnikov z rakom mod je treba dosledno izvajati načrtan program kliničnih, laboratorijskih in radioloških preiskav in imeti na voljo ustrezno laboratorijsko in radiološko podporo (dostop do kakovostne RTG-, UZ-, CT-diagnostike), bolniki pa morajo imeti do takšne obravnave zrel in odgovoren odnos. Nedosledno izvajanje metode aktivnega sledenja bolnikov z rakom mod sicer pomeni zagotovilo za poslabšanje preživetja bolnikov z najbolj ugodno prognozo bolezni. Možni alternativni aktivnemu sledenju pri bolnikih s seminomom sta dopolnilna kemoterapija (KT) s citostatikom karboplatinom in dopolnilno obsevanje (RT) retroperitonealnih bezgavk na strani tumorja moda, alternativni aktivnemu sledenju bolnikov z NSGCT pa sta dopolnilna KT s kombinacijo cisplatina etopozida in bleomicina ter selektivna retroperitonealna limfadenektomija (RPLND). Bolnike z izhodiščno razsejano boleznijo in tudi bolnike, pri katerih se razvije metastatska bolezen med aktivnim sledenjem, praviloma zdravimo z intenzivno kemoterapijo, ki pri večini bolnikov s seminomom zadošča za ozdravitev, pri nekaterih bolnikih z NSGCT pa je po zaključeni KT potrebno še dodatno operativno zdravljenje po KT za ostalih zasevkov.

Uvod

Rak mod sodi med redke vrste raka (1–1,5 % vseh vrst raka), vendar pa je to najpogostejši rak mladih odraslih moških v starosti 15–35 let. Starostno standardizirana stopnja incidence raka mod je najvišja v Zahodni in Severni Evropi (7,8 % in 6,7 %), v Avstraliji (6,5 %) ter v Severni Ameriki (5,1 %), bistveno

nižja (< 1 %) pa je v Aziji in Afriki. Pomembno epidemiološko dejstvo je, da je incidenca raka mod migrantov v prvi generaciji enaka incidenci okolja, iz katerega izhajajo, že v naslednji generaciji pa se približa incidenci priseljeniškega okolja. Dejavniki tveganja za rak mod so poleg družinske obremenjenosti (10-kratno relativno tveganje pri bratih in 3- do 5-kratno relativno tveganje pri sinovih bolnikov) tudi kriptorhizem, motnje plodnosti in motnje razvoja genitourinarnega trakta, kar s skupnim izrazom imenujemo tudi sindrom testikularne disgeneze (tumor dysgenesis syndrom). Incidenca raka mod v Zahodnem svetu v zadnjih 40 letih neprestano narašča in se je v tem času več kot podvojila. Rak mod večinoma lahko odkrijemo v zgodnjih fazah bolezni, ko za ozdravitev zadošča minimalno zdravljenje, hkrati pa za raka mod velja, da je v visokem odstotku ozdravljiv tudi v napredovali, razsejani obliki.

Klinična slika raka mod

Najpogostejši zgodnji znak raka mod je neboleča zatrdlina v parenhimu moda, lahko pa je modo v celoti spremenjene strukture in/ali velikosti. Bolečina je redek spremljevalec lokaliziranega raka mod, se pa lahko v obliki lumbalgije kaže kot znak širjenja razsevkov v področne bezgavke ob renalnih žilah in v retroperitonealne bezgavke ob velikih abdominalnih žilah. Drugi znaki razširjene bolezni so odvisni od prizadetosti posamičnih organov (pljuča, skelet, ČŽS, drugo) in se praviloma pojavljajo šele pri obsežni razsejani obliki bolezni.

Diagnostika

Osnoven diagnostičen postopek ob sumu na raka mod obsega poleg kliničnega pregleda še UZ mod +/- UZ abdominalna, določitev serumskih vrednosti tumorskih označevalcev (TM) alfa-fetoproteina (AFP), beta-horiogonadotropina (HCG) in laktat dehidrogenaze (LDH) ter CT prsnega koša in trebuha. CT prsnega koša glede na primarno limfogen način širjenja zasevkov lahko opustimo pri bolnikih s seminomom kliničnega stadija I, v tem primeru je poleg CT trebuha treba opraviti rentgenogram pljuč.

Začetni terapevtski, ob enem pa tudi bistven diagnostičen korak pri bolnikih z rakom mod je operacija primarnega tumorja (praviloma transinguinalna orhidektomija), s patohistološkim pregledom tkiva moda. Patohistološki izvid tumorja mod predstavlja enega ključnih podatkov za plan nadaljnjega zdravljenja. Glede na patohistološki izvid rak mod delimo na dve osnovni skupini – na **seminomski** (40 % bolnikov) in na **NSGCT** (50 % bolnikov), v 10 % pa sta sočasno prisotna oba histološka tipa, gre za kombinirano obliko raka mod, ki jo glede na prognozo in način zdravljenja štejemo v skupino NSGCT. Sicer pa v skupino NSGCT sodijo embrionalni karcinom, tumor rumenjakeve vrečke (yolk-sac tumor), horiokarcinom in teratom (nezreli in zreli teratom). Večinoma je NSGCT sestavljen iz več komponent, lahko pa takšen tumor tvori tudi ena sama histološka komponenta.

Zdravljenje

Na podlagi izvidov celotne diagnostične obravnave bolnike s seminomskim in neseminomskim rakom mod razvrstimo v prognostične skupine, na podlagi katerih se odločimo o najprimernejši obliki zdravljenja za posameznega bolnika.

Tabela 1: Razvrstitev bolnikov z razsejano obliko germinalnega tumorja po prognostičnih skupinah.

	Seminomi	NSGCT
Dobra prognoza	<ul style="list-style-type: none">• Primarni testikularni ali ekstragonadni tumor• Brez visceralnih zasevkov izven pljuč• Normalne vrednosti AFP• Kakršenkoli β-ChG• Kakršenkoli LDH	<ul style="list-style-type: none">• Primarni testikularni ali retroperitonealni tumor• Brez visceralnih zasevkov izven pljuč• AFP < 1000 ng/ml• β-ChG < 5000 IU/l• LDH < 1,5 x NV*
Srednje dobra prognoza	<ul style="list-style-type: none">• Primarni testikularni ali ekstragonadni tumor• Visceralni zasevki izven pljuč• Normalne vrednosti AFP• Kakršenkoli β-ChG• Kakršenkoli LDH	<ul style="list-style-type: none">• Primarni testikularni ali retroperitonealni tumor• Brez visceralnih zasevkov izven pljuč• AFP > 1000 in < 10000 ng/ml• β-ChG > 5000 < 50000 IU/l• LDH > 1,5 x in < 10 x NV*
Slaba prognoza		<ul style="list-style-type: none">• Primarni testikularni ali retroperitonealni tumor• Brez visceralnih zasevkov izven pljuč• AFP > 10000 ng/ml• β-ChG > 50000 IU/l• LDH > 10 x NV*

*NV : normalna vrednost

Seminom kliničnega stadija I

Sodoben pristop k obravnavi bolnikov s seminomom kliničnega stadija I so aktivno sledenje bolnikov in uvedba specifičnega zdravljenja ob morebitnem pojavu znakov metastatske bolezni, dopolnilna KT s citostatikom karboplatinom in pa dopolnilna RT retroperitonealnih bezgavk na strani tumorozno spremenjenega moda. Dopolnilno RT retroperitonealnih bezgavk danes povsod po svetu v veliki meri opuščajo zaradi možnih kroničnih posledic obsevanja, kot so sekundarne oblike raka, kronični duodenalni ulkus, retroperitonealna fibroza, degenerativne spremembe abdominalnih žil z ishemičnimi zapleti in še nekatere druge. Tveganje za pojav metastatske bolezni pri bolnikih s seminomom mod je 15–20 %. Kot statistično značilen napovedni dejavnik metastatske bolezni se je v prospektivni multicentrični raziskavi izkazala le velikost tumorja, invazija v rete testis, karcinomska limfangioza in še nekateri drugi potencialni napovedni dejavniki pa niso dosegli praga statistične značilnosti. Najpogostejše mesto zasevanja seminoma (v 80–90 %) so retroperitoneal-

ne bezgavke, kar se praviloma pokaže po 12–18 mesecih sledenja, opisani pa so pojavi zasevkov tudi še po > 4-letnem prostem intervalu. Glede na to, da zanesljivih napovednih dejavnikov razsoja seminoma testisa nimamo, se za konkretno obravnavo posameznega bolnika odločimo po temeljitem pogovoru z bolnikom, upošteva vse za to odločitev pomembne dejavnike in okoliščine. Aktivno sledenje je primerna metoda obravnave za paciente, ki jim védenje, da je možnost razsoja bolezní neprestano prisotna več let, ne pomeni pomembne psihične obremenitve in so pripravljene ter imajo možnost redno slediti programu aktivnega sledenja. V nasprotnem bolnikom svetujemo dopolnilno kemoterapijo s karboplatinom, ki predstavlja tako z vidika časovne obremenitve kot z vidika akutnih ali pričakovanih kroničnih neželenih učinkov zdravljenja minimalno obremenilno metodo, zmanjša pa tveganje za pojav razsejane bolezní na 3–4 %.

NSGCT kliničnega stadija I

Možnosti obravnave bolnikov z NSGCT kliničnega stadija I so aktivno sledenje, dopolnilna KT z dvema cikloma intenzivne KT (cisplatin + etopozid + bleomicin) ali RPLND. S prospektivnimi raziskavami potrjena napovedna dejavnika za razsoj bolezní pri bolnikih s NSGCT sta karcinomska limfangioinvazija in visok odstotek (> 80 %) embrionalnega karcinoma v primarnem tumorju. Ob prisotnosti teh dveh napovednih dejavnikov razsoja bolezní je tveganje za pojav razsejane bolezní pri bolnikih z NSGCT kliničnega stadija I do 50-%. Najpogostejše mesto zasevkov so retroperitonealne bezgavke (70 %), praviloma se pojavijo v dveh letih po orhiektomiji s srednjim časom do progressa bolezní sedem mesecev. Tudi pri bolnikih z NSGCT je odločitev o načinu pooperativne obravnave individualna in zahteva tehten premislek o možnih dobrobitih in neželenih učinkih razpoložljivih metod. Dopolnilna KT prinaša zelo različne akutne neželene učinke zdravljenja, daljnoročno pa kljub majhnemu kumulativnemu odmerku prejetih citostatikov lahko zveča tveganje predvsem za ledvično popuščanje, senzomotorične ter slušne živčne okvare in pa za srčno-žilna obolenja. Ne glede na dejstvo, da ta metoda zmanjša tveganje za razsoj bolezní s 50 % na 5–10 % in s tem bistveno zmanjša potrebo po zdravljenju s tremi cikli intenzivne KT namesto z dvema, zahteva odločitev za dopolnilno KT pri bolnikih z NSGCT kliničnega stadija I jasne in trdne argumente. Tudi RPLND je zaradi neželenih učinkov predvsem v smislu potencialnih ejakulatornih motenj (retrograden izliv) in posledično motenj plodnosti ter možnih klasičnih zapletov po abdominalni operaciji (pooperativna kila, obstruktivne motnje črevesja, limfokela, pooperativni infekti idr.) danes le izjemoma uporabljena metoda dopolnilnega zdravljenja bolnikov z NSGCT kliničnega stadija I.

Zdravljenje bolnikov z razsejano obliko bolezní

Bolnike z metastatsko obliko seminomoma in NSGCT praviloma zdravimo z intenzivno sistemsko KT. Osnovna kombinacija vsebuje citostatike cisplatin,

etoposid in bleomicin, možne so tudi druge citostatske sheme, bistvenega pomena pri vseh pa je cisplatin. Bolniki glede na prognostično skupino, v katero jih razvrstimo (tabela 1), prejmejo 3 do 4 cikle kombinirane KT. Če s KT ne dosežemo normalizacije izhodiščno povečanih serumskih vrednosti TM, zdravljenje s KT z drugimi citostatskimi kombinacijami nadaljujemo. Če pa po zaključeni KT ugotovimo normalne vrednosti TM in obenem s kontrolnimi CT-preiskavami ne zasledimo več znakov metastatske bolezni, je zdravljenje končano. Pri radiološko vidnih ostankih zasevkov ob sicer normalnih vrednostih TM po zaključeni KT pri bolnikih z NSGCT zdravljenje nadaljujemo operativno z odstranjevanjem vseh ostankov zasevkov, ki so večji od 2 cm. Včasih je po operaciji rezidualnih zasevkov NSGCT potrebno še dodatno zdravljenje s KT. Pri seminomih histološko v več kot 70 % po KT zaostalih zasevkov ugotovimo avitalno tumorsko tkivo. Zato je po končani KT pri bolnikih z razsejanim seminomom in ostankom zasevkov, večjih od 3 cm, za oceno vitalnosti ostankov indicirana preiskava FDG-PET/CT. Če je rezultat preiskave negativen, zdravljenje lahko zaključimo, v nasprotnem pa 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.

Po istih principih zdravimo tudi bolnike, ki se jim metastatska bolezen ponavlja, le da je verjetnost ozdravitve z vsako ponovitvijo bolezni pomembno manjša kot v prvi liniji zdravljenja.

Zaključek:

Priporočila: vezana na mednarodne smernice ESMO, EAU, NCCN, s prilagoditvijo obstoječim postopkom obravnave bolnikov z germinalnim tumorjem v Sloveniji.

Epidemiologija: najpogostejši rak mladih odraslih moških, incidenca najvišja v starosti 15-35 let. V letu 2009 smo po podatkih Registra raka v Sloveniji zabeležili 91 novih primerov raka mod.

Diagnostika:

Izhodiščno: TM, UZ skrotuma, histologija po transinguinalni orhidektomiji (izjemoma ohranitvena operacija),

- ob značilno visokih TM in značilni klinični sliki zelo razširjene metastatske bolezni primarne orhidektomije pred urgentno uvedbo sistemskega zdravljenja ne izvajamo,
- cito/histopatološka potrditev procesa pri razširjeni ekstragonadni obliki germinalnega tumorja s povišanimi vrednostmi TM (HCG/AFP) ni potrebna, pri negativnih TM (HCG/AFP) pa je ob sumu na ekstragonadno obliko germinalnega tumorja pred uvedbo sistemskega zdravljenja cito/histološka potrditev potrebna.

Zamejitvene preiskave: pooperativne vrednosti TM (prvič 7 dni po orhiektomiji, nato pri CT negativnih izvidih tedensko oz. na 14 dni do normalizacije ali ponovnega porasta TM), CT pk + abdomna (razen čisti seminom st I) – v roku do 14 dni po OE

Predstavitve multidisciplinarnemu konziliju za germinalne tumorje:

- vse bolniki z germinalnim tumorjem napotiti na multidisciplinarni konzilij, ki oblikuje priporočilo za nadaljnji plan obravnave;
- pri masivno napredovali bolezni, kjer je potrebna urgentna uvedba KT brez predhodne orhiektomije, urgentna predstavitev timu za sistemsko zdravljenje bolnikov z GCT (tel. 01 5879 220);
- bolniki kliničnega stadija I (potencialni kandidati za dopolnilno KT) – s histološkim izvidom in z izvidi vseh zamejitvenih preiskav praviloma v roku 1 meseca po orhiektomiji;
- bolniki z metastatsko boleznijo – s histološkim izvidom in z izvidi vseh zamejitvenih preiskav praviloma v roku 1 meseca po orhiektomiji, izjemoma v roku do dveh mesecev po orhiektomiji bolniki s seminomom z manjšim obsegom metastatske bolezni (kl. st. IIA + IIB).

Zdravljenje oz. obravnava bolnikov z zgodnjim rakom:

Seminom kliničnega stadija I – Priporočeno aktivno sledenje. Alternativno – dopolnilna KT s karboplatinom, ki jo izvaja specialist internist onkolog v sekundarnem ali v terciarnem centru. Dopolnilne RT v Slo ne izvajamo.

Neseminomski germinalni tu kliničnega stadija I – Priporočeno aktivno sledenje, ki ga izvaja specialist urolog. Priporočen plan sledenja izdelava multidisciplinarni konzilij. Ob ugotovljenem progresu bolezni pacienta lečeči urolog v roku maksimalno dveh tednov ponovno napoti na multidisciplinarni konzilij za germinalne tumorje.

Alternativno – bolniki z visokim deležem embrionalnega karcinoma in z limfovaskularno invazijo v primarnem tumorju mod – dopolnilna kemoterapija po shemi BEP – 2 ciklusa, slednje predvidoma poteka na OI.

Zdravljenje bolnikov z napredovalim rakom mod:

Sistemsko zdravljenje bolnikov z metastatskim germinalnim tumorjem izvaja specialist internist onkolog, usmerjen v zdravljenje bolnikov z germinalnimi tumorji. Zdravljenje poteka po mednarodnih priporočilih sistemskega zdravljenja bolnikov z GCT. Glede na dejstvo, da gre za redko vrsto raka, in glede na dejstvo, da je uspeh zdravljenja neposredno odvisen od izkušenj terapevta s sistemskim zdravljenjem bolnikov z germinalnimi tumorji, sistemsko zdravljenje metastatske bolezni poteka zaenkrat na OI.

Operativno zdravljenje po KT poteka na kirurških oddelkih s potrebnimi izkušnjami v kirurškem zdravljenju bolnikov z rakom mod po sistemski KT. Zaradi odkrivanja in zdravljenja zgodnjih in kasnih posledic specifičnega zdravljenja bolnike po zaključnem sistemskem ali multidisciplinarnem zdravljenju sledi lečeči internist onkolog.

Viri in literatura

1. Albers P, Albrecht W, Algaba F, et al. EAU Guidelines on Testicular Cancer: Update 2011, *European Urology* 2011 (60) 304 – 319.
2. Cathomas R, Helbing D, Stenner F. Interdisciplinary evidence-based recommendations on follow-up on testicular cancer patients, a joint effort. *Swiss Med Wkly* 2010;140 (25–26):356–369
3. Cullen M. Surveillance or adjuvant treatments stage 1 testis germ-cell tumors. *Annals of Oncology* 23 (Supplement 10): 342–348, 2012
4. Dahl O, Brydoy. Testicular germ cell tumors – still many challenges. *Acta Oncologica*, 2012; 51: 147–150
5. Groll RJ, Warde P, Jewett MAS. A comprehensive systematic review on testicular germ cell tumor surveillance. *Critical Reviews in Oncology/Hematology* 2007(64) 182–197
6. Jeremy F. Sturgeon, Malcolm J. Moore, David M. Kakiashvili, et al. Non-Risk-Adapted Surveillance in Clinical Stage I Nonseminomatous Germ Cell Tumors: The Princess Margaret Hospital's Experience. *European Urology* 2011 (59) 556 – 562.
7. Mok G. Management of Stage I Testicular Seminoma. *Hematology/Oncology Clinics of North America* 2011(25): 503-516.
8. Powels T. Stage I Nonseminomatous Germ Cell Tumor of the Testis: More Questions than Answers? *Hematology/Oncology Clinics of North America* 2011(25): 517-527.
9. Rosen A, Gautam J, Drazer S, Eggner SE. Global Trends Testicular Cancer Incidence and Mortality. *European Urology* 60 (2011) 374 – 379.
10. Schmoll HJ, Jordan K, Huddart R, et al. Testicular non-seminoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up *Annals of Oncology* 21 (Supplement 5): v147–v154, 2010.
11. Schmoll HJ, Jordan K, Huddart R, et al. Testicular seminoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up *Annals of Oncology* 21 (Supplement 5): v140–v146, 2010.
12. The contemporary Role of Chemotherapy for advanced Testis Cancer: A Systematic Review of the Literature, *European Urology* 2012 (61) 1212 – 1221.
13. Vosen CY, Horwich A, Daugaard G, van Poppel H, Osanto S. Patterns of care in the management of seminoma stage I: Results from a European survey. *BJU International* 110 (2012) 524-532.