

KIRURŠKO ZDRAVLJENJE METASTATSKEGA RAKA MOD

Andrej Kmetec

Klinični oddelek za urologijo, UKC Ljubljana

Povzetek

Izhodišča. Kirurško zdravljenje tako primarnega raka mod kot retroperitonealna limfadenektomija (RPL) preostankov tumorja po kemoterapiji je sestavni del celovitega zdravljenja raka mod.

Metode. Primarni tumor v modu odstranimo v celoti s semensko povescmo, tudi če so prisotni le preostanki izgorelega tumorja ali preostanki po sistemski kemoterapiji. Pri metastatskem seminomu odstranimo preostanek tumorja 6-8 tednov po kemoterapiji, če PET/CT pokaže ostanek bolezni. Pri metastatskih neseminomskih germinalnih tumorjih (NSGCT) naredimo po kemoterapiji RPL vseh preostankov tumorja v retroperitoneju ne glede na velikost. Obojestranska RPL je standardna metoda pri velikih tumorskih masah, pri manjših, ki se nahajajo v predelu, ki je značilen za zasevke določene strani moda, pa enostranska RPL. Ponovitev bolezni in zdravljenje s kemoterapijo drugega izbora ter ponovno RPL ima slabo prognozo preživetja bolnika.

Rezultati. Med leti 2006 in 2012 so bile RPL narejene pri 58 bolnikih po kemoterapiji, 29 (50 %) jih je imelo v preostanku tumorja teratom, 5 (8,6 %) živo rakasto tkivo, pri 26 (44,8 %) je bila najdena nekroza oziroma vezivno tkivo. Skupaj je bilo pri 58,6 % bolnikov prisotno rakasto tkivo. Povprečna starost bolnikov je bila 34,6 let. Vsi preostanki živega tumorskega tkiva so bili po CT-izvidu in patološkem pregledu večji kot 2 cm. Največji preostanek teratoma je meril 9x6 cm. Pri večjih preostankih tumorske mase obstaja večja verjetnost, da je prisotno rakavo tkivo.

Zaključki. Izhod zdravljenja metastatskega NSGCT raka mod po kemoterapiji je odvisen od natančne in popolne odstranitve tumorske mase z RPL, kar omogoča v 95 % dolgotrajno preživetje. Priporočamo, da se bolniki z metastatskim rakom spremljajo na Onkološkem inštitutu v Ljubljani oz. na urološko-onkološkem konziliju.

Ključne besede: tumorji mod, retroperitonealna limfadenektomija

Uvod

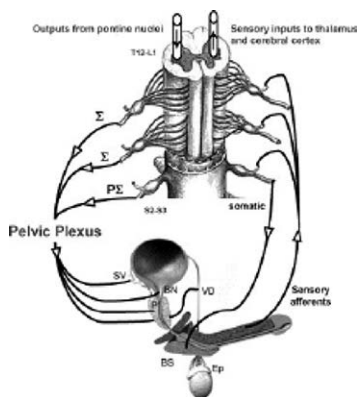
Rak mod predstavlja le 1 % solidnih tumorjev, vendar je najpogostejši maligni tumor v skupini moških med 20. in 40. letom. Zaradi uspešnega zdravljenja

je prognoza bolezni ugodna in zato lahko pričakujemo dolgo preživetje bolnikov. To je v veliki meri zasluga multidisciplinarnega pristopa pri zdravljenju, ki vključuje urologe, onkologe, radioterapevte in tudi druge specialiste. Kirurško zdravljenje je sestavni del celovite večvrstne obravnave bolnikov z rakom mod in ima pomembno vlogo ne le pri odstranitvi primarnega tumorja, pač pa pridobiva na vlogi zlasti pri zdravljenju metastatske oblike raka.

Začetno zdravljenje tumorjev mod je ingvinalna orhidektomija z odstranitvijo semenske povese vse do notranjega ingvinalnega obroča. Če je bolezen razširjena, metastatska in neposredno ogroža bolnika, orhidektomijo odložimo, dokler se stanje bolnika ne izboljša. Odstranitev moda je potrebna, ker je v visokem odstotku, v več kot 50 %, še vedno prisotno rakavo tkivo, kljub sistemski kemoterapiji. Posebna oblika primarnega tumorja mod je izgoreli tumor (burned-out), ko v modu ne najdemo zanesljivo prisotnosti tumorja oziroma le preostanke (nekrozo in vezivno tkivo), bolezen pa je že razširjena. Posebna oblika so ekstragonadni germinalni tumorji, pri katerih tudi ne moremo dokazati primarnega tumorja v modu. Vendar pa so raziskave pokazale, da so primarni ekstragonadni tumorji le redki, pri večini so po natančnih preiskavah odkrili minimalne preostanke tumorja v modu. V obeh primerih priporočajo odstranitev moda po ustaljenem principu oz. v nejasnem primeru kirurško biopsijo in zmrzli rez.

Napredovali ali metastatski rak mod

Modo se v embrionalnem razvoju razvije retroperitonealno izpod mezonefroza in se s pomočjo gubernakuluma spusti v mošnjo, zato potekajo vsa arterijska, limfna in živčna pota v tem predelu. Širjenje germinalnih tumorjev mod je primarno po limfnih poteh, razen pri horiokarcinomu. Tumorji desnega moda zasevajo v interaortokavalne bezgavke, prekavalne in preaortne bezgavke. Tumorji levega moda pa pošiljajo zasevke v paraortne in parakavalne bezgavke in nato v predel med aorto in veno kavo. Zasevanje v nasprotno stran je značilno za tumorje desnega moda, ker limfatične poti lahko križno prestopijo



Slika 1: Živčne poti, ki nadzorujejo ejakulacijo. Simpatični Σ , parasimpatični $p\Sigma$ živci

na levo stran. To spoznanje, skupaj z nevroanatomijo ejakulacije je prispevalo k razvoju desno- in levostranske modifikacije retroperitonealne limfadenektomije (RPL) ter nakazalo možnost ohranitve živcev (nerve-sparing) za ejakulacijo. Živčne poti, ki nadzorujejo ejakulacijo, so poganglijski simpatični živci od Th12 do L3, ki so v tesni povezavi z limfnimi vodi. Simpatični, parasimpatični in somatski živci izvirajo iz lumbosakralnega spinalnega jedra in nadzorujejo periferne anatomske strukture, odgovorne za ejakulacijo. Združijo se v hipogastričnem pleksusu nad razcepiščem aorte (Slika 1).

Retroperitoevalna limfadenektomija (RPL)

RPL je sestavni del zdravljenja bolnikov z neseminomskim germinalnim tumorjem mod (NSGT). V zadnjih šestih letih so se spremenile indikacije za RPL pri stadiju I, kar velja zlasti za Evropo, medtem ko se pogosteje izvaja še v ZDA in v nekaterih centrih po svetu.

RPL pri stadiju I

Bolnike z NSGT razdelimo v skupino z nizkim tveganjem (20-% ponovitev) in visokim tveganjem (ponovitev v 40–50 %) glede na prisotnost ali odsotnost limfno-vaskularne infiltracije. Standardno zdravljenje je v tem stadiju nadzorovano opazovanje ali tudi adjuvantna kemoterapija v dveh ciklih, primarna RPL (s tehniko nerve sparing) pa glede na priporočila EAU (EAU Guidelines) in EGCCCG le v nekaterih izjemnih primerih. Zagovorniki primarne RPL navajajo, da je CT-preiskava pri zamejitvi bolezni lahko lažno negativna celo v 30 %, poleg tega je pri tej skupini do 30-% tveganje, da so prisotne že mikrometastaze v bezgavkah retroperitoneja. Bolniki se tudi izognejo kasnim toksičnim učinkom kemoterapije. Po navedbah nekaterih zagovornikov primarne RPL je brez ponovitve bolezni po RPL in brez adjuvantne kemoterapije po 10 letih še 84–88 % bolnikov. Na splošno pa je dokazano, da je pri tumorjih z visokim tveganjem 85–90 % bolnikov ozdravljenih, vendar pa je pri 67 % bolnikov z nizkim tveganjem primarna RPL pretirano zdravljenje.

RPL po kemoterapiji stadij II (Pk-RPL)

Za RPL se odločimo v primeru normalnih ali rahlo povišanih tumorskih označevalcev in preostankom tumorske mase v retroperitoneju. Če so preostanki večji kot 1 cm, zlasti če je bil v primarnem tumorju moda teratom, obstaja možnost, da gre za zasevek teratoma, ki bi se lahko še večal. Histološko so našli v priznanih centrih pri RPL po kemoterapiji v preostanku odstranjene tumorske mase nekrozo v 45 %, teratom v 45 %, živo germinalno tivo v 10 %. Pri preostankih, manjših kot 1 cm po kemoterapiji, so po RPL našli še vedno v 9,8 % živo tkivo, v 21,8 % pa teratom. Ta odstotek se z večanjem tumorskega preostanka še povečuje. To pomeni, da je treba odstraniti tudi majhne preostanke tumorskih zasevkov po kemoterapiji. Pri napredovalem, metastatskem seminomu je po

kemoterapiji RPL indicirana po 6–8 tednih, če je preostanek tumorske mase večji kot 3 cm in je PET/CT pozitiven. Živo tkivo so dobili le pri 12–30 % bolnikov v preostanku, ki je bil večji kot 3 cm, in le pri 10 %, če je bil preostanek tumorja manjši kot 3 cm. Sicer pa pri vseh drugih bolnikih priporočajo le reden nadzor.

Predoperativne preiskave

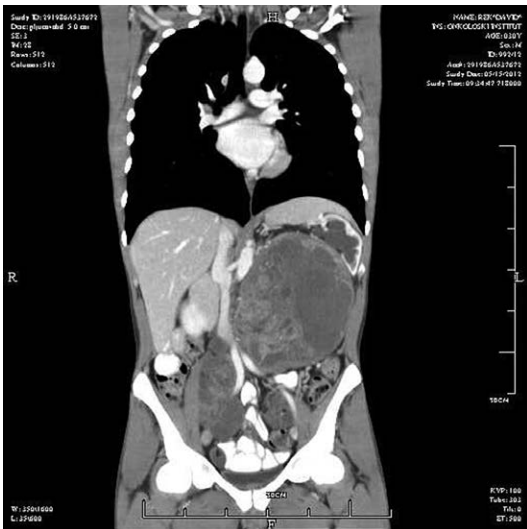
Pred odločitvijo o RPL so potrebne standardne laboratorijske preiskave krvi in tumorskih označevalcev. Pred odstranitvijo preostankov tumorja z RPL po kemoterapiji je treba opraviti CT-preiskavo trebuha in pljuč ali pa vsaj rentgenogram prsnih organov v dveh projekcijah po zadnjem ciklusu kemoterapije. Ker lahko večji preostanki tumorskih mas v 6–10 % zajamejo tudi aorto ali veno kavo, je v tem primeru ustrezna preiskava magnetna resonanca. Če je zajet ali pritisnjen sečevod in je nastala hidronefroza, vstavimo pred posegom perkutano nefrostomo ali notranjo opornico, da sprostimo zastoj v ledvici. Zaradi možne oslABLJENE pljučne funkcije po kemoterapiji je pred posegom pri nekaterih bolnikih priporočljivo opraviti tudi pljučne funkcijske teste.

Časovna opredelitev RPL po kemoterapiji

Brž ko potrdimo prisotnost preostanka tumorske mase po kemoterapiji pri NSGCT, je priporočljivo čim prej narediti RPL. Ko so primerjali takojšen in odložen (elektiven) poseg, so ugotovili, da je pri takojšnji RPL preživetje do napredovanja bolezni 83-%, pri elektivni pa le 62-%, specifično preživetje pa 89-%, v primerjavi z elektivnim pa le 56-%.

Obseg RPL po kemoterapiji

Anatomski obseg RPL je predmet razprave v zadnjih letih. Vrsto let je bila redna praksa popolna obojestransko RPL, zlasti pri obsežnih tumorskih masah. Sprva je segala od krakov diafragme do razcepišča iliakalnih arterij, ob strani do sečevodov in je zajemala tako primarna kot sekundarna mesta zasevkov desnega in levega moda, čeprav bolezen križno zaseva le pri okoli 8 % bolnikov. Z uspešno sistemsko kemoterapijo se je obseg retroperitonealnih ostan- kov tumorja precej zmanjšal in s tem omogočil enostransko omejeno RPL, čeprav je obojestransko RPL preostankov tumorja po kemoterapiji še vedno standardna metoda. Skupina iz univerze Indiana (ZDA) priporoča na podlagi izkušenj obojestransko RPL pri preostankih, večjih kot 5 cm, pri manjših od 5 cm (2-5 cm) pa enostransko, če je preostanek tumorja na prvotnem, značilnem mestu zasevanja za desno ali levo modo. Če pa gre za nasprotno stran, križno metastaziranje, je treba narediti obojestransko RPL. Poleg tega priporočajo, da med posegom odvzamemo tkivo za zmrzli rez in če patolog potrdi, da gre le za nekrotično tkivo, naredimo enostransko RPL. Pri preostankih tumorja, velikih 2-5 cm, ki ležijo med aorto in veno kavo, je treba narediti obojestransko RPL, paraaortni in parakavalni preostanki tumorja pa dovoljujejo le

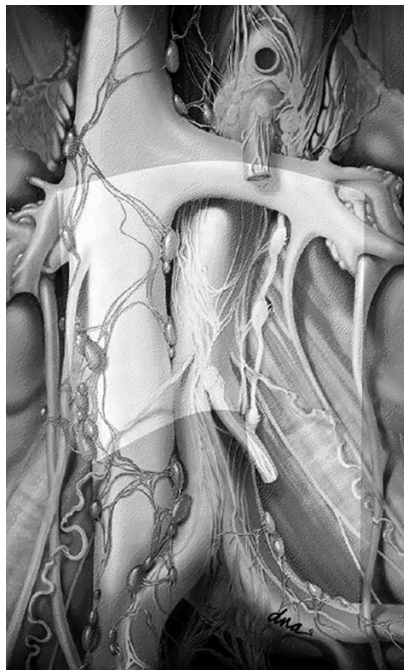


Slika 2: Obsežen zasevek teratoma desne moda.

Slika 3: Desnostranska limfadenektomija⁶



Slika 4: Levostranska limfadenektomija⁶



enostransko RPL. Pri enostranski RPL je možna ohranitev simpatičnih živcev, ki izvirajo iz T12-L3, odgovornih za ejakulacijo v 85 %, pri obojestranski pa ejakulacija ni ohranjena v več kot 75 % (Slika 2).

Desnostranska RPL meji navzgor do desne ledvične arterije, v sredini do aorte in navzdol do spodnje arterije mezenterike, ob strani pa do sečevoda in ilialne arterije. Zajema torej primarna mesta zasevkov tumorjev desnega moda (Slika 3). Levostranska sega navzgor do ledvične vene in arterije, zajema predel med aorto in veno kavo, navzdol do spodnje mezenterične arterije (Slika 4). Ne glede na vrsto RPL je popolna odstranitev preostankov tumorske mase osnovni pogoj za uspeh zdravljenja. Kljub temu lahko pride do recidiva po kemoterapiji in RPL v 10–15 % tudi pri bolnikih z nekrotičnim tkivom ali povsem odstranjenim teratomom.

Ponovitev bolezni po kemoterapiji prvega izbora in RPL je slab prognostični znak. Prisotnost tumorske mase po kemoterapiji drugega izbora pomeni, da je prisotno še živo rakavo tkivo ali teratom ter je po kirurški odstranitvi (RPL) večje tveganje za ponovitev bolezni. Če je potrebna ponovna RPL zaradi recidiva tumorja v retroperitoneju, je to slab napovedni znak izhoda bolezni, saj je v tem primeru 5-letno preživetje le 55-%.

Napovedni dejavniki za ponovitev bolezni pri bolnikih z NSGT po kemoterapiji in RPL so velikost bezgavk več kot 5 cm, III stadij bolezni in nepopolna, delna in neobojestranska RPL. Izračunali so indeks verjetnosti, če ni dejavnikov tveganja, da se bolezen ne ponovi, in je v dveh letih 97-%, z enim dejavnikom tveganja se verjetnost zmanjša na 90 %, z dvema ali več dejavniki pa je le še 66-%.

Naše izkušnje

Po letu 2005 smo sprejeli nove smernice zdravljenja tumorjev mod. Bolniki z zasevki v retroperitoneju dobijo primarno kemoterapijo, ki ji v primeru preostanka tumorske mase v retroperitoneju sledi pokemoterapijska RPL. RPL naredimo skoraj izključno le pri bolnikih z NSGCT po končani kemoterapiji. Prilagodili smo tehniko operacije glede na stadij bolezni in velikost preostanka tumorja. Enostransko RPL naredimo le pri preostankih tumorja, manjših od 5 cm, pri nekaterih primerih se odločimo tudi za zmrzli rez. Če gre za večje tumorske mase ali če je preskok zasevkov na drugo stran, naredimo obojestransko RPL, skušamo pa ohraniti hipogastrični plexus ob razcepišču aorte. Prvi dve leti po uveljavitvi novih smernic se je zmanjšalo število bolnikov, ki so potrebovali RPL, vendar se je z daljšim časom sledenja bolnikov po kemoterapiji število operacij postopno povečevalo. Med leti 2006 in 2012 je bilo operiranih 58 bolnikov, 29 (50 %) jih je imelo v preostanku tumorja teratom, 5 (8,6 %) živo rakavo tkivo, pri 26 (44,8 %) smo ugotovili nekrozo oziroma vezivno tkivo. Skupaj je bilo pri 58,6 % bolnikov prisotno rakavo tkivo, kar je podobno odstotkom, kot jih navajajo drugi avtorji (Graf 1). Povprečna starost bolnikov je bila 34,6 let in se v vsakem letu nekoliko spreminja, vendar opažamo rahel trend naraščanja starosti bolnikov (Tabela 1 in Graf 2). Vsi preostanki živega tumorskega tkiva so bili po CT-izvidu in patološkem pregledu večji kot 2 cm.

Graf 1: Razmerje med rakastim tkivom in nekrozo

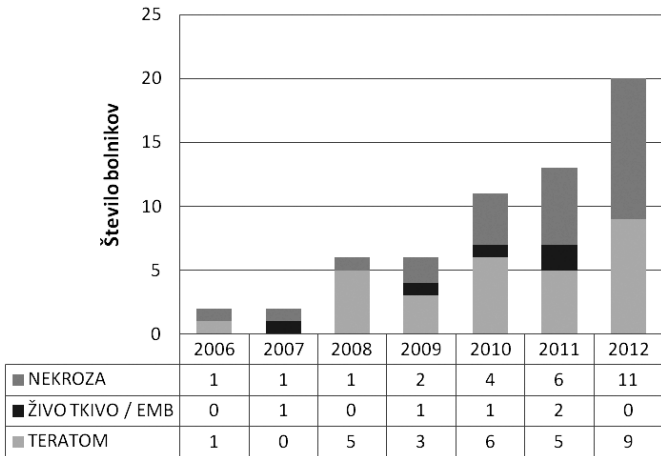


Tabela 1: Število in starost bolnikov (v letih)

Leto	Število bolnikov	Starost bolnikov/leta
2006	2	30
2007	2	49
2008	6	30,5
2009	6	31,8
2010	11	33,8
2011	13	32,7
2012	20	40,8

Graf 2: Starost bolnikov

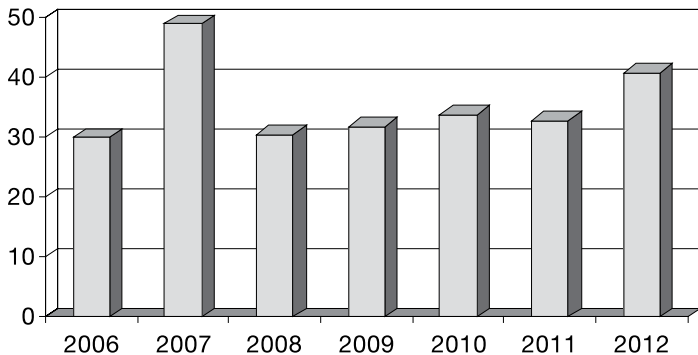


Tabela 2: Velikost tumorske mase glede na prisotnost rakavega tkiva

Leto	Velikost tumorskega vzorca	
	Teratom	Nekroza
2011	4,7 cm	3,4 cm
2012	6,3 cm	4 cm

Največji ostanek teratoma je meril 9x6 cm. V zadnjih dveh letih smo opazili, da obstaja povezava med velikostjo ostanka tumorja in prisotnostjo rakavega tkiva. Ostanke tumorskih mas z rakavim tkivom imajo večji premer in prostornino kot ostanke z nekrotičnim tkivom (Tabela 2). Visok odstotek ostankov malignega tkiva po kemoterapiji potrjuje pravilen pristop pri kirurškem zdravljenju tumorjev mod in glede na histološke izvide, ko najdemo predvsem teratomske komponente tumorja, tudi uspešnost kemoterapije.

Zapleti po kirurškem zdravljenju

Manjši zapleti pri RPL po kemoterapiji so limfokele, okužbe rane, poškodbe sečevoda in ledvičnih žil in se pojavijo med 1–5 %, paralitični ileus pa v 15 %. Zapleti pa se pojavijo v bistveno višjem odstotku, če gre za ponovitev bolezni in ponovno RPL. Glavna težava po RPL je suha oziroma retrogradna ejakulacija, ki se pojavi v 90 % po obojestranski popolni limfadenektomiji, zlasti pri večjih tumorskih masah. Po enostranski, omejeni RPL pa je možno ohraniti ejakulacijo celo v 80 %, če uspemo ohraniti hipogastrični pleksus in na eni strani živce Th12-L3, odgovorne za ejakulacijo. Pri RPLA z ohranitvijo pogačlijskih živcev (nerve-sparing), hipogastričnega pleksusa in mezenteričnega ganglionja pa je možno ohraniti ejakulacijo v 90–95 %. Ker je pri slednji tehniki operacije večja možnost ponovitve bolezni, je treba za tak poseg bolnike posebej izbrati in jim razložiti možnosti zdravljenja in tveganja za ponovitev bolezni.

Zaključek

Kirurško zdravljenje je sestavni del celovitega pristopa pri zdravljenju bolnikov s tumorjem mod. Primarna (nerve sparing) RPL v stadiju I pri NSGT ima le zelo omejen pomen in se izvaja le v nekaterih centrih po svetu. V zadnjih letih izvajamo pri nas RPL skoraj izključno pri bolnikih s preostanki tumorja v retroperitoneju po kemoterapiji. Pri metastatskem seminomu le v primeru, če je PET/CT pozitiven 6–8 tednov po kemoterapiji, pri NSGT pa pri vseh preostankih tumorjev, ne glede na velikost (nad 1 cm), ker je pogosto prisoten zreli teratom ali živo rakavo tkivo. Pomembno je, da so v retroperitoneju odstranjeni vsi tumorski ostanke, zato je obojestranska RPL še vedno standardna metoda. Enostransko RPL naredimo le v primeru manjših tumorskih preostankov, manjših kot 5 cm, ki so na običajnem mestu metastaziranja prvotnega tumorja mod.

Le popolna odstranitev vseh preostankov omogoča ozdravitev in dolgotrajno preživetje v 95 %.

Priporočila

Delovna skupina za germinalne tumorje priporoča, da bi bolnike z rakom mod v stadiju I, kjer je potreben le reden nadzor in sledenje bolnikov z laboratorijskimi in radiološkimi preiskavami, lahko razporedili na nekaj regionalnih centrov v Sloveniji. Bolnike z razsejano boleznijo, po kemoterapiji in limfadenektomiji, pa je treba še naprej nadzorovati na Onkološkem inštitutu Ljubljana in KO za urologijo UKC Ljubljana in na skupnih interdisciplinarnih konzilijih.

Viri in literatura

1. Albers P, Albrecht W, Algaba F, Bokemeyer C, Cohn-Cedermark G, Fizazi K, Horwich A, Laguna MP. Guidelines on testicular cancer. European Association of Urology 2012
2. Albers P, Weissenbach L, Krege S, et al. Prediction of necrosis after chemotherapy of advanced germ cell tumors: results of a prospective trial of the German Testicular cancer Study Group. *J Urol* 2004;171:1835-8.
3. Baniel J, Foster RS, Rowland RG, Bihle R, Donohue JP. Testis Cancer: Complications of post-chemotherapy retroperitoneal lymph node dissection. *J Urol* 1995; 153:976-80.
4. Baniel J, Foster RS, Rowland RG, et al. Complications of primary retroperitoneal lymphnode dissection. *J Urol* 1994; 152:424-7.
5. Bohle A, Studer UE, Sonntag RW, Scheidegger JR. Primary or secondary extragonadal germ cell tumors? *J Urol* 1986; 135:939-943.
6. Carver BS, Shayegan B, Motzer RJ, Bajorin D, Kondagunta GV, Bosl GJ, Sheinfeld J. Predicting recurrence following post-chemotherapy lymph node dissection for residual fibrosis or teratoma. *J Clin Oncol* 2006; 24:229s (abstract no. 4551).
7. Comiter CV, Renshaw AA, Benson CB, Loughlin KR. Burned-out primary testicular cancer: sonographic and pathological characteristics. *J Urol*. 1996 Jul;156(1):85-8.
8. Donohue JP, Leviovitch I, Foster RS, Baniel J, Tognoni J. Integration of surgery and systemic therapy: results and principle of integration. *Semin Urol Oncol* 1998; 16(2):65-71.
9. Extragonadal retroperitoneal germ cell tumor: evidence of origin in the testis. *Ann Oncol*. 2002 Jan;13(1):121-4.
10. Foster R, Bihle R Current status of retroperitoneal lymph node dissection and testicular cancer: when to operate. *Cancer Control* 2002 (9): 277-83.
11. Giuliani F, Clement P. Neural pathways controlling ejaculation. Sympathetic (Σ), parasympathetic ($\text{P}\Sigma$), and somatic nerves originating in lumbosacral spinal nuclei command the peripheral anatomical structures responsible for ejaculation *Eur Urol* 2005;48(3):408-17.
12. Heidenreich A, Pfister D. Retroperitoneal lymphadenectomy and resection for testicular cancer: an update on best practice. *Ther Adv Urol*. 2012; 4(4): 187-205.
13. Heidenreich A., Ohlmann C., Hegele A., Beyer J. Repeat retroperitoneal lymphadenectomy in advanced testicular cancer. *Eur Urol* 2005; 47: 64-71.

14. Heidenreich A., Pfister D., Witthuhn R., Thüer D., Albers P. Postchemotherapy retroperitoneal lymph node dissection in advanced testicular cancer: radical or modified template resection. *Eur Urol* 2009;55: 217–224.
15. Hendry W.F, Norman Ar., Dearnaley D., Fisher C, Nicholls J, Huddart A., et al. Metastatic nonseminomatous germ cell tumors of the testis: results of elective and salvage surgery for patients with residual retroperitoneal masses. *Cancer* 202; 94: 1668–1676.
16. Jewett MA: Nerve-sparing technique for retroperitoneal lymphadenectomy in testis cancer. *Urol Clin North Am* 1990; 17:449-56.
17. Nicolai N, Miceli R, Necchi A, BIASONI D, Catanzaro M, Milani A, Piva L, Pizzocaro G, Stagni S, Torelli T, Salvioni R. retroperitoneal Lymph node dissection with no adjuvant chemotherapy in clinical stage I nonseminomatous germ cell tumours: long term outcome and analysis of risk factors of recurrence. *Eur Urol* 2010;(58): 912-8.
18. Pfister D., Busch J., Winter C., Albers P., Schrader M., Dieckmann K.P., et al. Pathohistological findings in patients with nonseminomatous germ cell tumours who undergo postchemotherapy retroperitoneal lymph node dissection for small tumours. *J Urol*;2011 AUA abstract.
19. Schmoll HJ, Jordan K, Huddart R, Pes MP, Horwich A, Fizazi K, Kataja V; ESMO Guidelines Working Group Testicular non-seminoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2010;21 (Suppl 5):147-54.
20. Scholz M, Zehender M, Thalmann GN, Borner M, Thöni H, Studer UE.
21. Williams BS, Berry MA, Richie JP. Retroperitoneal Lymph node dissection in testis cancer. http://www.researchgate.net/publication/8134910_