

Nowotwory złośliwe jądra

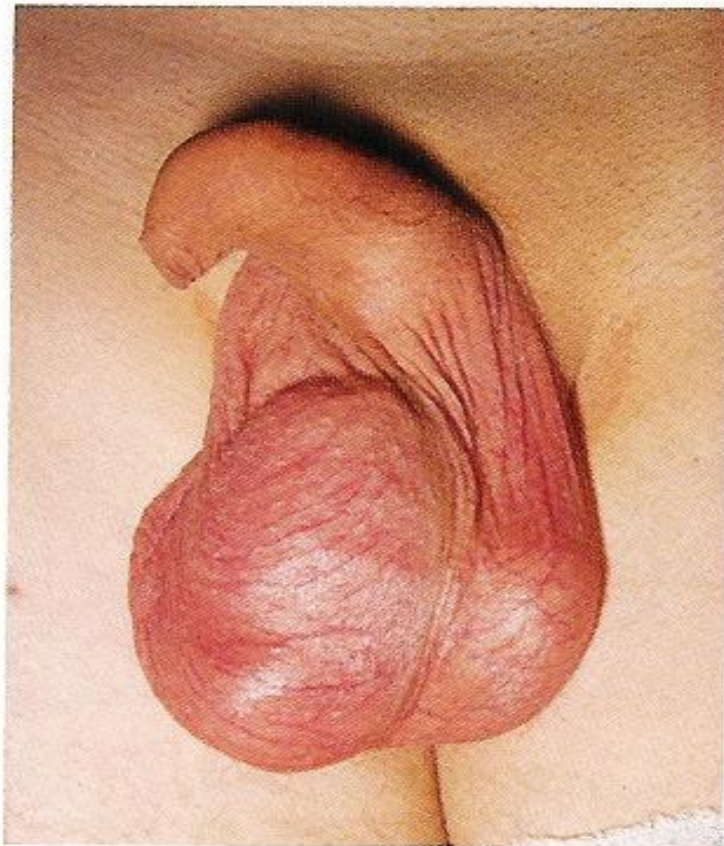
Lek.med. Janusz Ławiński

Klinika Urologii i Urologii Onkologicznej

Kliniczny Szpital Wojewódzki Nr 1 w
Rzeszowie

Nowotwory złośliwe jądra

1130



Nowotwory złośliwe jądra

Nowotwory jądra mogą powstawać ze wszystkich tkanek jądra i mogą mieć charakter złośliwy lub niezłośliwy.

Najczęściej spotykanym nowotworem jądra jest nowotwór należący do grupy nowotworów zarodkowych jądra.

Cechą wspólną tych nowotworów jest to, że powstają one na skutek przekształcenia komórki germinalne, z której prawidłowo powstają plemniki.

Nowotwory złośliwe jądra

Klasyfikacja histopatologiczna (WHO)

1. Nowotwory zarodkowe (germinale)

- Nowotwory zawierające jeden typ utkania histologicznego

- nasieniak klasyczny (*seminoma*)

- nasieniak spermatocytarny (*seminoma spermatocyticum*)

- rak zarodkowy – typ dorosłych

- rak pęcherzyka żółtkowego

- nabłoniak kosmówkowy

- potworniak :

- typ dojrzały (*teratoma maturum*)

- typ niedojrzały (*teratoma immaturum*)

- typ z przemianą złośliwą

Nowotwory złośliwe jądra

- Nowotwory zawierające więcej niż jeden typ utkania histologicznego
 - rak zarodkowy i potworniak
 - nabłoniak kosmówkowy i jakikolwiek inny typ utkania
 - inne rodzaje guzów mieszanych

Nowotwory złośliwe jądra

2. Nowotwory wywodzące się ze sznurów płciowych lub podścieliska

- Nowotwory wywodzące się z komórek zrębowych
 - guz z komórek Leydiga
 - inne guzy stromalne (jądrzak, guz z komórek Sertolego, ziarniszcza)
- rozrodczak zarodkowy

3. Nowotwory zawierające elementy zarodkowe i elementy sznurów płciowych

4. Różne rzadkie nowotwory

- gruczolakorak (wywodzący się z sieci jądra)
- guzy z pozostałości nadnercza
- guzy mezenchymalne

5. Nowotwory układu chłonnego lub krwiotwórczego

6. Nowotwory wtórne (przerzutowe)

Rak jądra

Epidemiologia

- Rak jądra - stanowi 1,6% wszystkich nowotworów złośliwych rozpoznawanych u mężczyzn. Wśród młodych dorosłych (20-44 lat) są najczęściej występującym nowotworem złośliwym (25% zachorowań w tej grupie wiekowej)

W 2012 roku w Polsce TC wykryto u 1091 mężczyzn i zarejestrowano 135 zgonów z jego powodu . W chwili rozpoznania 1-2% guzów występuje obustronnie.

- W znakomitej większości raki jądra wywodzą się z komórek zarodkowych (GCT – germ cell tumour). Połowę przypadków GCT stanowią nasieniaki
- (SGCT – seminoma GCT), które najczęściej wykrywa się u mężczyzn w czwartej dekadzie życia.
- GCT mający charakter nienasieniakowy (NSGCT) zwykle wykrywa się u mężczyzn w trzeciej dekadzie życia

Nowotwory złośliwe jądra

Uznane czynniki ryzyka

- **rak jądra w wywiadzie** (dwudziestokrotnie większe ryzyko drugiego nowotworu niż u zdrowej osoby)
- **rak jądra u ojca lub brata** (sześciokrotny wzrost ryzyka)
- **wnętrostwo** (niezstąpione jądro). Zabieg chirurgicznego sprowadzenia jądra do moszny (orchidopexia), nawet wykonany w bardzo młodym wieku nie eliminuje ryzyka zachorowania.
- **niepłodność** – od 0,4 do 1,1% biopsji wykonanych u mężczyzn leczonych z powodu niepłodności, wykazuje wewnątrzprzewodową neoplazję komórek zarodkowych Intratubular Germ Cell Neoplasia, która jest stanem przednowotworowym.
- **różne zespoły obojnactwa**: dysgenezja gonad, obojnactwo prawdziwe, obojnactwo rzekome, zespół feminizujących jąder, aberracje chromosomalne {np. zespół Klinefeltera (47,XXY)}.
- **infekcja wirusem nabytego upośledzenia odporności (HIV)**

Nowotwory złośliwe jądra

- **Objawy**

Nowotwór jądra jest łatwy do wykrycia badaniem palpacyjnym (czyli obmacywaniem jądra). W wielu krajach (w tym w USA) lekarze zalecają młodym mężczyznom samo-badanie raz w miesiącu.

Typowe wczesne objawy choroby to **guz** wyczuwalny w obrębie moszny lub powiększenie całego jądra, uczucie "ciężaru" w mosznie.

Może też dojść do szybko narastającego powiększenia moszny wskutek gromadzenia w niej płynu. Również ból lub dyskomfort w obrębie moszny powinien budzić uzasadniony niepokój.

Jednak w większości przypadków choroba przebiega bezboleśnie

Nowotwory złośliwe jądra

Różnicowanie

- **Krwiak** w obrębie moszny – nie ma przewlekłych krwiałków, albo krwiałków pojawiających się po czasie dłuższym, niż kilka godzin po urazie. Krwiak, stwierdzony pół roku po uderzeniu piłką w krocze prawdopodobnie jest rakiem.
- **zapalenie jądra i najądrza**. Występuje bardzo silny ból, połączony z gorączką.
- **przepuklina pachwinowa**
- **wodniak jądra** – Wodniak może towarzyszyć guzowi jądra.
- **Żyłaki i torbiele powrózka nasienne** – podobnie jak w przypadku wodniaka, do ich rozpoznania upoważnia jedynie badanie USG.

Nowotwory złośliwe jądra

DIAGNOSTYKA

Badania niezbędne do postawienia rozpoznania

- USG jąder
- oznaczenie stężenia markerów nowotworowych w surowicy (AFP, hCG, LDH)
- badanie histopatologiczne usuniętego jądra

Badania niezbędne do określenia stopnia zaawansowania i grupy rokowniczej

- tomografia komputerowa jamy brzusznej, miednicy i klatki piersiowej
- tomografia komputerowa lub rezonans magnetyczny mózgu (przy objawach klinicznych sugerujących przerzuty mózgowe, oraz u pacjentów w trzecim stopniu zaawansowania klinicznego)
- oznaczenie stężenia markerów nowotworowych w surowicy (AFP, hCG, LDH) po zabiegu operacyjnym.

Nowotwory złośliwe jądra

Rola surowiczych markerów nowotworowych:

- diagnostyczna
- rokownicza
- ocena odpowiedzi na leczenie
- monitorowanie po leczeniu, wykrywanie nawrotów

Nowotwory złośliwe jądra

Oznaczanie biologicznych markerów nowotworowych.

Ich oznaczenie jest konieczne do określenia stopnia zaawansowania (cecha S) a co za tym idzie - ustalenia właściwego leczenia i rokowania.

- **Podjednostka beta gonadotropiny kosmówkowej (β HCG)**. Jest zawsze i w znacznych ilościach wydzielana przez kosmówczaka. Może, ale nie musi być wydzielana przez raka zarodkowego t. dorosłych i nasieniaka typowego.
- **Alfafetoproteina płodowa (AFP)**. Jest zawsze i w znacznych ilościach wydzielana przez raka zarodkowego typu dziecięcego. Może (ale nie musi) być wydzielana przez raka zarodkowego t. dorosłych.

Nasieniak typowy nigdy nie wydziela tej substancji a stwierdzenie wysokiego stężenia AFP u pacjenta pozwala na rozpoznanie nienasieniaka, nawet jeśli w preparacie histopatologicznym stwierdzano wyłącznie nasieniaka typowego.

- **Dehydrogenaza mleczanowa (LDH)**. Najmniej specyficzny marker. Aktywność tego enzymu jest konieczna do ustalenia grupy rokowniczej. Najwyższe aktywności tego enzymu występują u chorych z nasieniakiem.

W diagnostyce konieczne jest też seryjne (przed i po orchidektomii)

Nowotwory złośliwe jądra

- Nieprawidłowe (zwiększone) stężenie co najmniej jednego z nich stwierdza się u 90% chorych na NSGCT.
- U co trzeciego chorego na SGCT wykrywa się zwiększone stężenie hCG1.
- Do monitorowania osób dotkniętych SGCT (niepalących tytoniu) wykorzystuje się czasami ocenę stężenia łożyskowej fosfatazy zasadowej (PLAP).

Rak jądra

T – guz pierwotny

Nie można ocenić guza pierwotnego (z wyjątkiem pTis i pT4)	TX
Nie ma dowodów na istnienie guza pierwotnego	T0
Nowotworzenie śródnabłonkowe	Tis
Rak ograniczony do jądra i najądrza; nie stwierdza się zajęcia naczyń chłonnych: guz może naciekać osłonkę białawą, nie nacieka osłonki pochwowej	T1
Rak ograniczony do jądra i najądrza zajmujący naczynia chłonne lub naciekający osłonkę białawą i osłonkę pochwową	T2
Rak nacieka powrózek nasienny	T3
Rak nacieka skórę moszny	T4

Rak jądra

N – stan regionalnych węzłów chłonnych	
Nie można ocenić okolicznych węzłów chłonnych	NX
Nie stwierdza się przerzutów węzłowych	N0
Przerzut w węźle chłonnym nie większy niż 2 cm lub w węzłach chłonnych, przy czym żaden z nich nie jest większy niż 2 cm	N1
Przerzut w węźle chłonnym nie większy niż 5 cm, ale nie mniejszy niż 2 cm bądź przerzuty w węzłach chłonnych, przy czym żaden z nich nie większy niż 5 cm	N2
Przerzut w węźle chłonnym większy niż 5 cm	N3

Rak jądra

M – przerzuty odległe

Nie stwierdza się przerzutów odległych

M0

Przerzuty odległe

M1

Przerzuty odległe w innych niż regionalne węzłach chłonnych lub w płucach

M1a

Przerzuty odległe w lokalizacjach innych niż wspomniane powyżej

M1b

Rak jądra

S - markery nowotworowe

$LDH < 1,5 \times N$ i $hCG < 5,000$ i $AFP < 1,000$

S1

$LDH = 1,5-10 \times N$ lub $hCG = 5,000-50,000$,
lub $AFP = 1,000-10,000$

S2

$LDH > 10 \times N$ lub $hCG > 50,000$,
lub $AFP > 10,000$

S3

Stopień zaawansowania choroby

Stage 0	pTis	N0	M0	S0, SX
Stage I	pT1-T4	N0	M0	SX
Stage IA	pT1	N0	M0	S0
Stage IB	pT2 - pT4	N0	M0	S0
Stage IS	Any patient/TX	N0	M0	S1-3
Stage II	Any patient/TX	N1-N3	M0	SX
Stage IIA	Any patient/TX	N1	M0	S0
	Any patient/TX	N1	M0	S1
Stage IIB	Any patient/TX	N2	M0	S0
	Any patient/TX	N2	M0	S1
Stage IIC	Any patient/TX	N3	M0	S0
	Any patient/TX	N3	M0	S1
Stage III	Any patient/TX	Any N	M1 a	SX
Stage IIIA	Any patient/TX	Any N	M1 a	S0
	Any patient/TX	Any N	M1 a	S1
Stage IIIB	Any patient/TX	N1-N3	M0	S2
	Any patient/TX	Any N	M1 a	S2
Stage IIIC	Any patient/TX	N1-N3	M0	S3
	Any patient/TX	Any N	M1 a	S3
	Any patient/TX	Any N	M1 b	Any S

Rak jądra

Leczenie

W leczeniu nowotworów zarodkowych stosuje się **leczenie chirurgiczne, chemioterapię i radioterapię, leczenie skojarzone.**

- **Leczenie chirurgiczne**

Pierwszymi standardowym elementem leczenia guza jądra jest jego usunięcie w całości, wraz z najądrzem i wysokim podwiązaniem powrózka nasiennego.

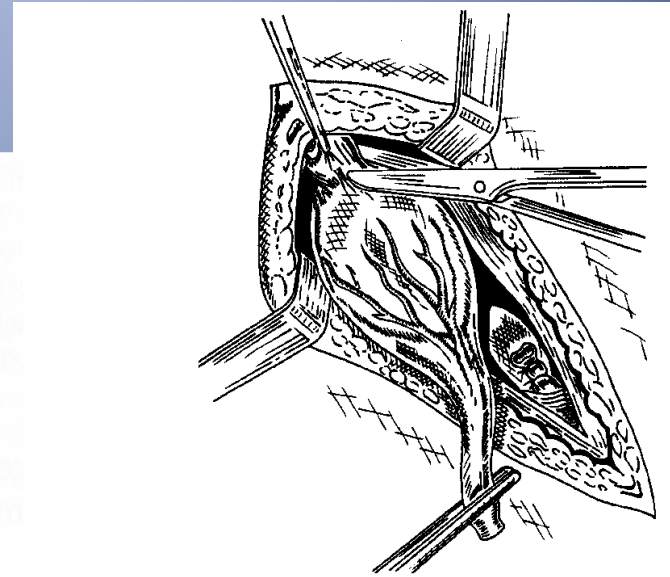
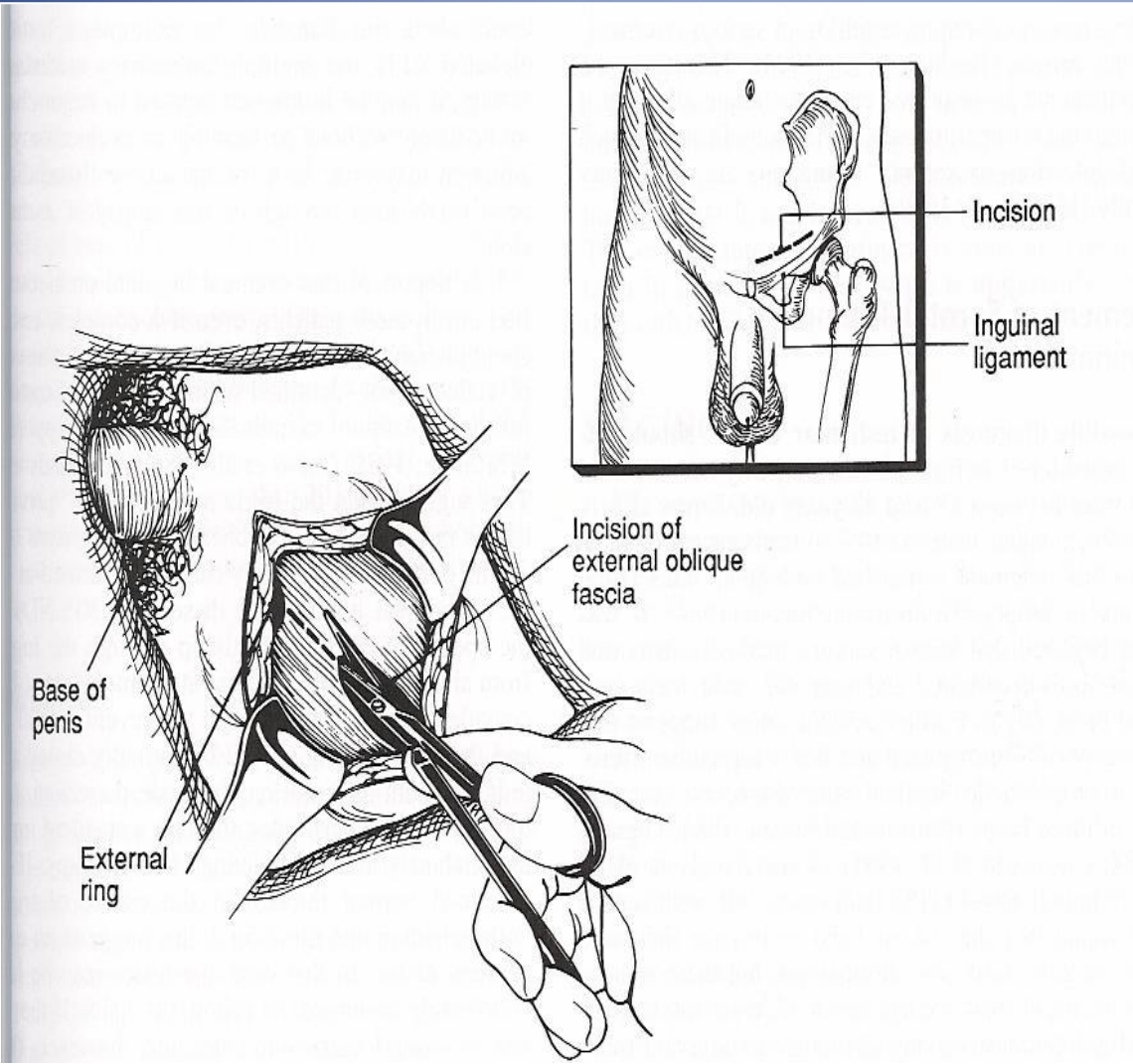
Kolejnym zabiegiem wykonywanym u chorych z nowotworem zarodkowym jądra jest **limfadenektomia zaotrzewnowa** (RPLND – ang. *Retroperitoneal Lymph Node Dissection*). Zabieg ten polega na usunięciu tkanki chłonnej z przestrzeni zaotrzewnowej.

Zabieg ten wykonuje się najczęściej u chorych z nienasieniakiem jądra.
metoda leczenia uzupełniającego - opcja

Wskazaniem do wykonania zabiegu RPLND jest przetrwanie guzów nowotworowych w przestrzeni zaotrzewnowej już po zakończeniu chemioterapii u pacjentów z **nienasieniakiem** jądra.

Zabieg stosuje się także u chorych z **nasieniakiem** jądra jeśli w przestrzeni zaotrzewnowej obserwuje się po chemioterapii przetrwałe węzły chłonne o znacznych rozmiarach.

Usunięcie jądra z powrózką nasiennym (hemikastracja)



Minimalnie inwazyjna limfadenektomia zaotrzewnowa

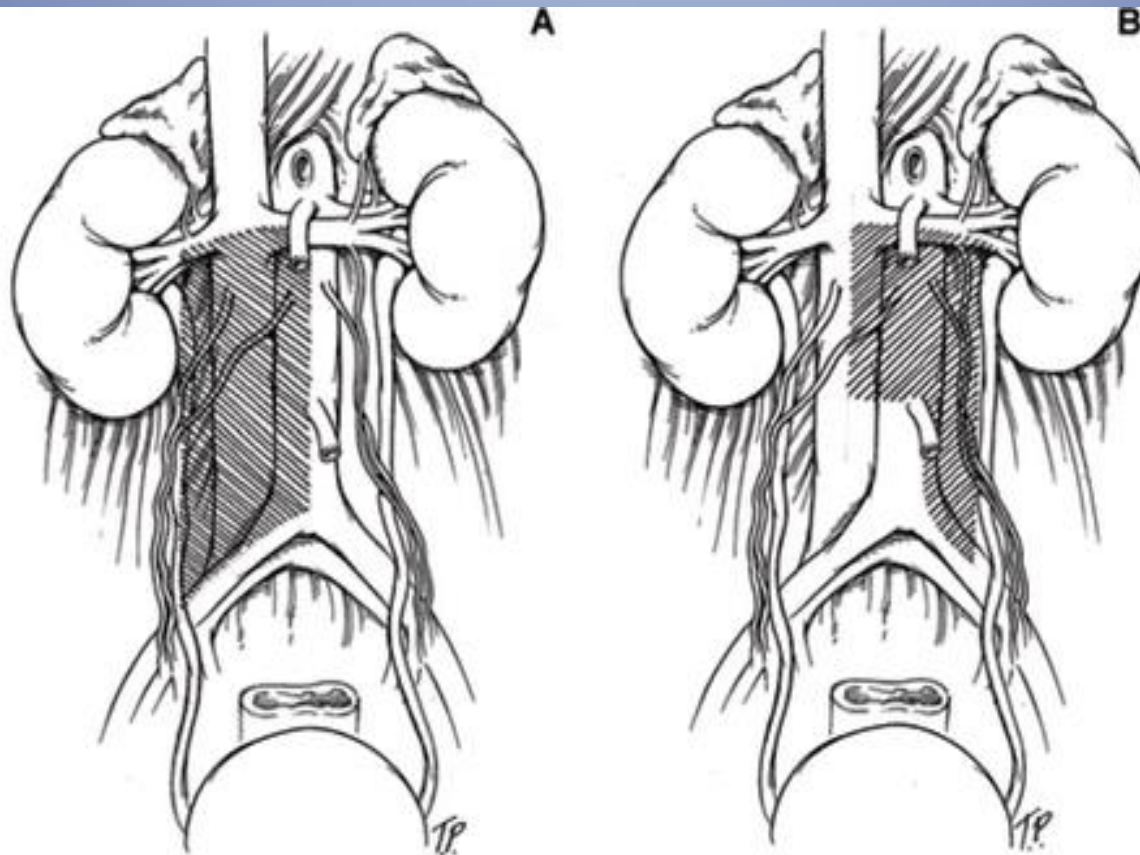


Figure 3 – *A) Template dissection limits for right-sided tumors consist of ureter (lateral), midpoint of aorta (medial), bifurcation of iliac vessels (inferior), and renal hilum (superior). B) Template dissection limits for left-sided tumors consist of ureter (lateral), midpoint of vena cava (medial), bifurcation of iliac vessels (distal), and renal hilum (superior).*

Nowotwory złośliwe jądra

- **Chemioterapia**

Programy leczenia pierwszego i drugiego rzutu zawierają zawsze sole platyny. Wśród najczęściej stosowanych schematów leczenia można wymienić:

- Karboplatynę w monoterapii, zwykle w postaci pojedynczej dawki.
- Program BEP składający się z cisplatyny, etopozydu i bleomycyny. Pełen kurs trwa 21 dni.

Jest to najszerzej stosowany schemat leczenia pierwszego rzutu.

- Program VIP (cisplatyna, etopozyd, ifosfamid), VeIP (cisplatyna, winblastyna, ifosfamid), TIP (taksol, ifosfamid, cisplatyna)

Zwykle są to schematy stosowane w drugiej linii leczenia, jeśli doszło do niepowodzenia leczenia pierwszej linii.

Nowotwory złośliwe jądra

Radioterapia

- Radioterapia odgrywa większą rolę w przypadku nasieniaków.
- Napromienianie węzłów chłonnych lecznicze stosuje się także u pacjentów , u których występują wyłącznie przerzuty do zaotrzewnowych węzłów chłonnych i mają one stosunkowo niewielkie rozmiary (za graniczne uważa się węzły o wymiarze poprzecznym 3 cm).
- Radioterapia znajduje także zastosowanie w leczeniu pacjentów z przerzutami nowotworu zarodkowego do mózgu lub do kości.

Rak jądra w stopniu zaawansowania I

➔ Najczęstsza postać raka jądra

➔ **Seminoma (54%)** - mediana wieku 37 lat

➔ 86% w I stopniu zaawansowania

➔ **Nonseminoma (46%)** - mediana wieku 29 lat

➔ 57% w I stopniu zaawansowania

Rak jądra w stopniu zaawansowania I

- EAU zaleca stosowanie klasyfikacji TNM z 2009 r.:
- **Stopień I obejmuje guzy: pT1-T4, N0, M0, SX**
- wyróżnia podgrupy:
 - Stopień IA → pT1, N0, M0, S0
 - Stopień IB → pT2-pT4, N0, M0, S0
 - Stopień IS → każde T/TX, N0, M0, S1-3

Aktywny nadzór (surveillance)

- → Większość chorych jest wyleczona w wyniku przeprowadzenia samej orchidektomii
- → Wiele badań dowodzi, że aktywny nadzór to bezpieczny sposób postępowania u chorych na raka jądra w stopniu zaawansowania I

Sturgeon et al.: Non-risk-adapted surveillance in clinical stage I nonseminomatous germ cell tumors: the Princess Margaret Hospital's experience. Eur. Urol, 2011 Apr;59(4):556-62.

Daugaard et al.: Surveillance for stage I nonseminoma testicular cancer: outcomes and long-term follow-up in a population-based cohort. J Clin Oncol. 2014 Dec 1;32(34):3817-23

Mortensen et al.: A nationwide cohort study of stage I seminoma patients followed on a surveillance program. Eur Urol. 2014 Dec;66(6):1172-8

Tandstad et al.: Management of seminomatous testicular cancer: a binational prospective population-based study from the Swedish norwegian testicular cancer study group. J Clin Oncol, 2011 Feb 20;29(6):719-25

Leczenie adjuwantowe - seminoma

❑ Radioterapia – obecnie nie stosowana jako standardowa terapia uzupełniająca

❑ Chemioterapia

❑ Carboplatin AUC7 x 1

❑ Zmniejsza ryzyko nawrotu o 60-70%

- **Oliver** et al.: Randomized trial of carboplatin versus radiotherapy for stage I seminoma, MRC TE19/EORTC 30982 study. J Clin Oncol. 2011,10;29(8):957-62.
- **Tandstad** et al.: Management of clinical stage I seminomatous testicular cancer: a report from the SWENOTECA. J Clin Oncol, 32, 15, 4508, 2014.

Leczenie adjuwantowe - Nonseminoma

❑ RPLND - obecnie nie stosowana jako standardowa terapia uzupełniająca

❑ Chemioterapia

- BEP x 1
- Zmniejsza ryzyko nawrotu o 90-95%

- **Tandstad et al.** One Course of Adjuvant BEP in Clinical Stage I Nonseminoma Mature and Expanded Results from the SWENOTECA group. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO*, 2014, 25(11). p.2167-2172.
- **Albers et al.** Randomized Phase III Trial Comparing Retroperitoneal Lymph Node Dissection With One Course of Bleomycin and Etoposide Plus Cisplatin Chemotherapy in the Adjuvant Treatment of Clinical Stage I Nonseminomatous Testicular Germ Cell Tumors: AUO Trial AH 01/94 by the German Testicular Cancer Study Group. *J Clin Oncol*, 2008 vol. 26, no. 18 2966-2972.

Kiedy stosować leczenie adjuwantowe?

☐ **Większość** chorych na raka jądra w stopniu I może uniknąć potencjalnie szkodliwego leczenia adjuwantowego:

☐ 85% chorych z seminoma

☐ 75% chorych z non-seminoma

JEDNAK:

U 5 - 50% CHORYCH PODDANYCH AKTYWNEMU NADZOROWI WYSTĄPI NAWRÓT CHOROBY!!!

ZALEŻY TO OD CZYNNIKÓW RYZYKA

Czynniki ryzyka

- **Nienasieniakowate guzy zarodkowe (non-seminoma):**
 - ❑ Naciekanie naczyń limfatycznych/krwionośnych przez guz pierwotny
 - (lymphovascular invasion, LVI+)

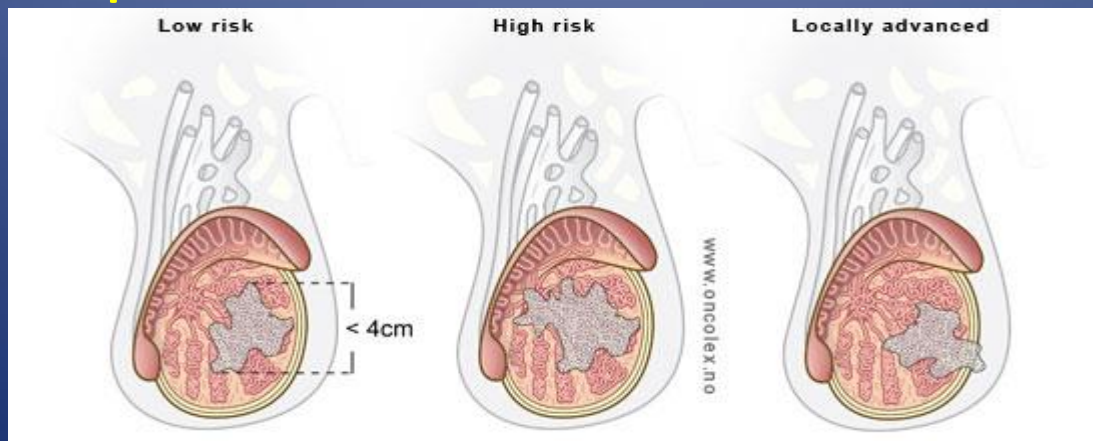
Wg EAU Guidelines, poza tym jeszcze:

- ❑ indeks proliferacyjny (z użyciem przeciwciała MIB-1) >70%
- ❑ odsetek raka zarodkowego >50%

Czynniki ryzyka

- Nasieniaki (seminoma) → dane o czynnikach podwyższających ryzyko są niespójne
- Określono natomiast czynniki niskiego ryzyka:

- ❑ Nie występuje naciekanie sieci jądra (rete testis)
- ❑ Guz nie przekracza 4 cm



Rak jądra w stopniu zaawansowania I

- **REKOMENDACJE**

- ☐ **Seminoma i non-seminoma niskiego ryzyka**

- Aktywny nadzór

- ☐ **Seminoma wysokiego ryzyka**

- Aktywny nadzór

- Carboplatin AUC7 x 1

- ☐ **Non-seminoma wysokiego ryzyka**

- BEP x 1



Wg SWENOTECA (Swedish and Norwegian Testicular Cancer Group) 2001-2013

Rak jądra przerzutowy

Grupy rokownicze

Table 4.3: Prognostic-based staging system for metastatic germ cell cancer (International Germ Cell Cancer Collaborative Group [47])*

Good-prognosis group	
<p><i>Non-seminoma (56% of cases)</i></p> <p>5-year PFS 89%</p> <p>5-year survival 92%</p>	<p><i>All of the following criteria:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Testis/retroperitoneal primary • No non-pulmonary visceral metastases • AFP < 1,000 ng/mL • hCG < 5,000 IU/L (1,000 ng/mL) • LDH < 1.5 x ULN
<p><i>Seminoma (90% of cases)</i></p> <p>5-year PFS 82%</p> <p>5-year survival 86%</p>	<p><i>All of the following criteria:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Any primary site • No non-pulmonary visceral metastases • Normal AFP • Any hCG • ny LDH

Rak jądra przerzutowy

Intermediate prognosis group	
<i>Non-seminoma (28% of cases)</i> 5-year PFS 75% 5-year survival 80%	<i>All of the following criteria:</i> <ul style="list-style-type: none">• Testis/retroperitoneal primary• No non-pulmonary visceral metastases• AFP 1,000 - 10,000 ng/mL or• hCG 5,000 - 50,000 IU/L or• LDH 1.5 - 10 x ULN
<i>Seminoma (10% of cases)</i> 5-year PFS 67% 5-year survival 72%	<i>All of the following criteria:</i> <ul style="list-style-type: none">• Any primary site• Non-pulmonary visceral metastases• Normal AFP• Any hCG• Any LDH

Rak jądra przerzutowy

Poor prognosis group	
<i>Non-seminoma (16% of cases)</i> 5-year PFS 41% 5-year survival 48%	<i>Any of the following criteria:</i> <ul style="list-style-type: none">• Mediastinal primary• Non-pulmonary visceral metastases• AFP > 10,000 ng/mL or• hCG > 50,000 IU/L (10,000 ng/mL) or• LDH > 10 x ULN
<i>Seminoma</i>	No patients classified as poor prognosis

**Pre-chemotherapy serum tumour markers should be assessed immediately prior to the administration of chemotherapy (same day). PFS=progression-free survival; AFP=alpha-fetoprotein; hCG=human chorionic gonadotrophin; LDH=lactate dehydrogenase.*

Nowotwory złośliwe jądra

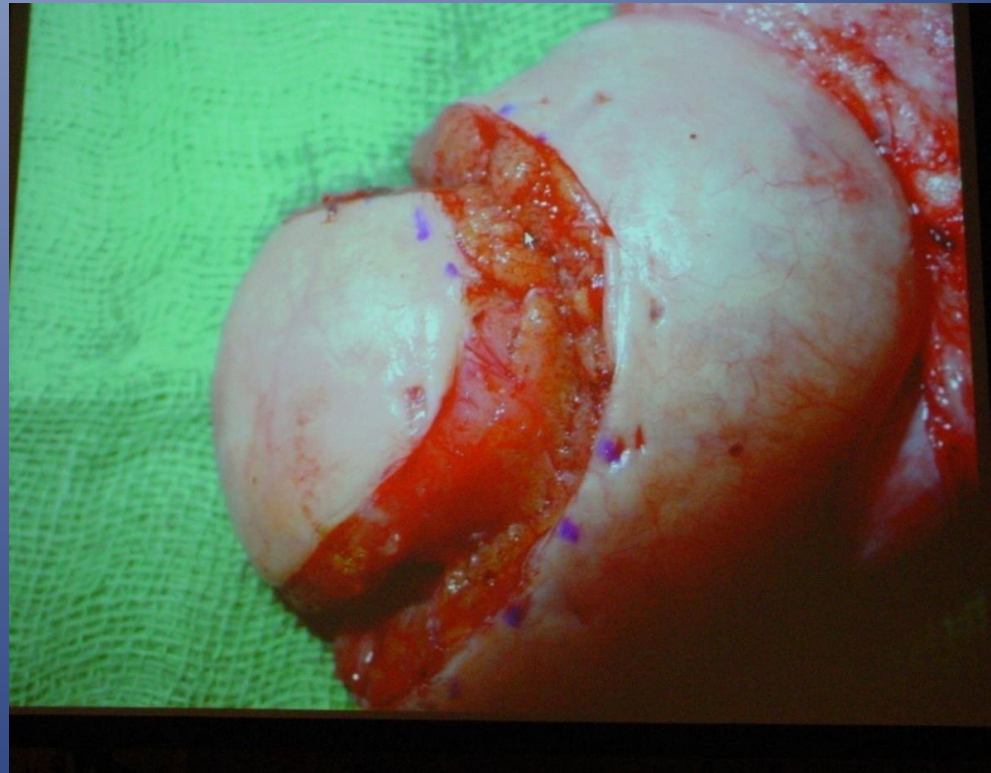
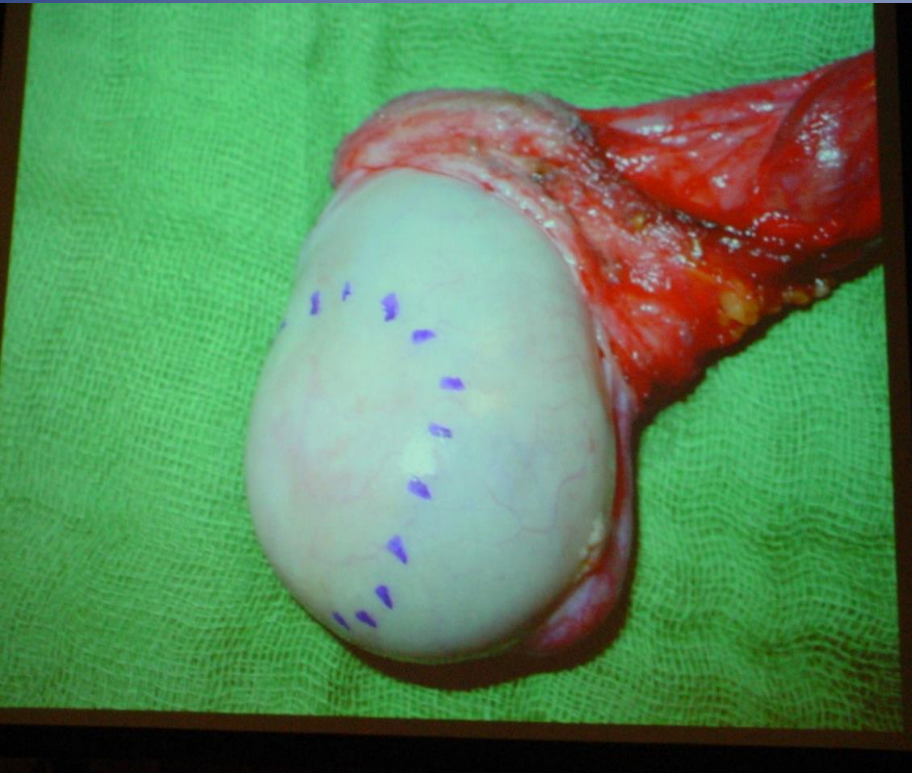
Organoszczędzająca chirurgia w leczeniu raka jądra

- chirurgia oszczędzająca organ nie jest zalecanym sposobem postępowania

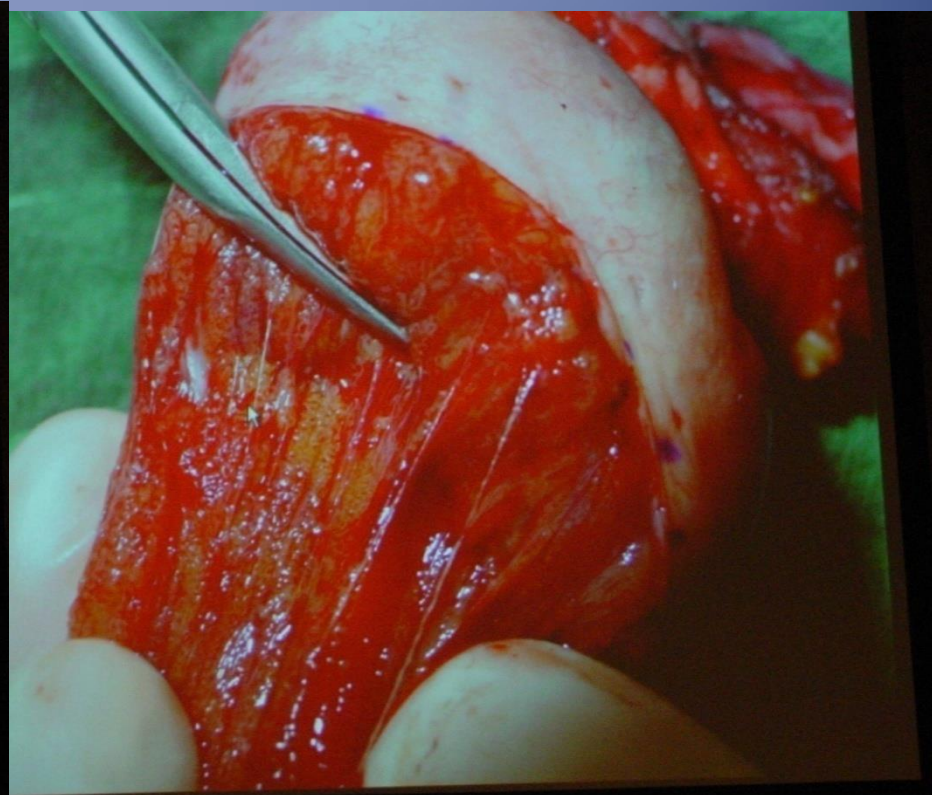
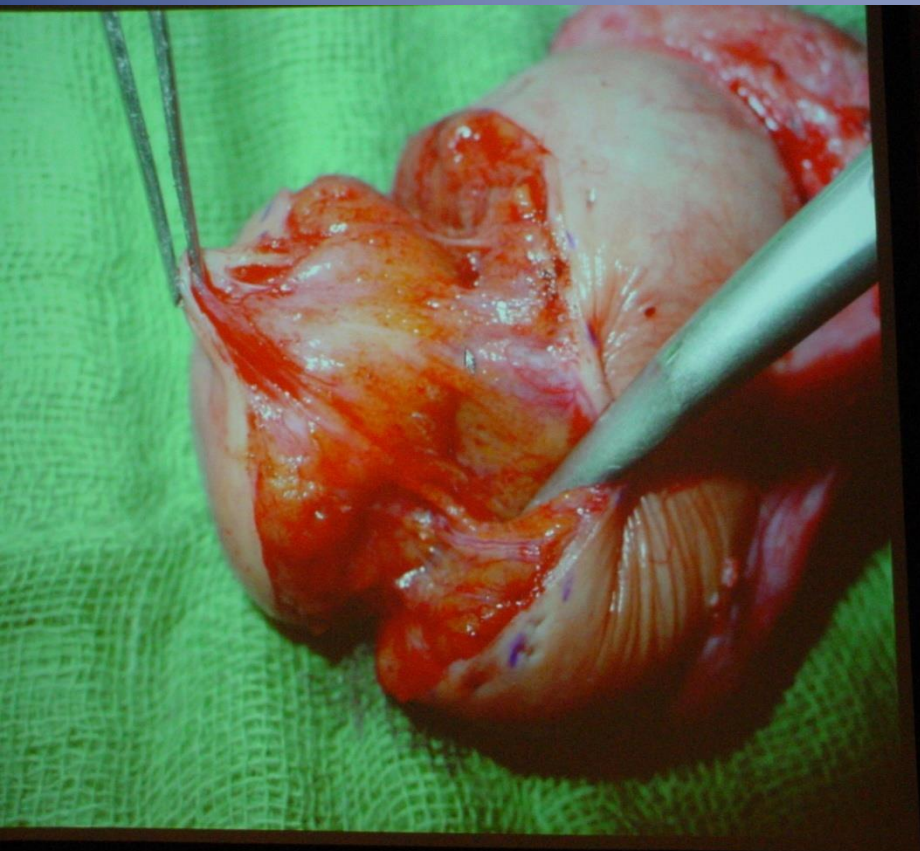
Organooszczędzającą operację można przeprowadzić, gdy objętość guza jest mniejsza niż 30% objętości jąder .

- synchroniczne dwustronne guzy jąder
- metachroniczne guzy przeciwstronne
- w guzie jedyne go jądra z normalnym przedoperacyjnym poziomem testosteronu

Wycięcie guza jądra z pozostawieniem narządu (testis sparing tumorectomy)



Wycięcie guza jądra z pozostawieniem narządu



DZIĘKUJĘ ZA UWAGĘ