

KARCINOM TESTISA

INCIDENCA: -1-2% svih carcinoma muskaraca

- najucestaliji u uzrasnoj grupi 15-35 godina
- 2-3 slucaja na 100 000 muskaraca godisnje (UK), razlike u drugim zemljama
- rizik 1:500 (0,2%)
- najveca incidenca za seminome u 4.dekadi
- najveca incidenca za teratome u 3. dekadi

ETIOLOGIJA:

- Kriptorhizmus
 - 10% svih slucajeva karcinoma
 - pocitava rizik od oboljevanja 48 puta
 - 5-10% razvice karcinom u kontralateralnom normalno spustenom testisu
- porodicna anamneza
 - srodnici prve generacije imaju 6-10 puta veci rizik od oboljevanja
- endokrini faktori
 - pretpostavka je da povisen nivo FSH daje veci rizik

GENETIKA KARCINOMA TESTISA

➤ 2% oboljelih ima pozitivnu porodicnu amnamnezu,sto potvrđuje ulogu genetskih faktora

1. dupli 12p prisutan kod 80% invanzivnih tumora;ne nalazi se kod Ca in situ
2. c-KIT(receptoir za faktore rasta maticne celije) protoonkogen ekspresija zapazena kod saminoma,ali na i u ostalim tumorima germinativnih celija
3. delecija 6Q asocirana sa recidivima tumora zumancane kese
4. duplikacija hromozoma 9 asocirana sa spermatocitnim seminomima

HISTOLOSKA KLASIFIKACIJA

- 90-95% potice od germinativnih celija
 - pokazuju najvecu mitoticku aktivnost
 - velika sklonost mutacijama genetickog materijala

- <4% potice od potpornih celija
 - niska stopa proliferacije

REVIDIRANA WHO KLASIFIKACIJA TUMORA GERMINATIVNIH CELIJA

PREKURSORNA LEZIJA

TUMORI JEDNOG HISTOLOSKOG TIPA

1. seminom
2. spermatocitni seminom

1. NESEMINOMI PORIJEKLA GERMINATIVNIH CELIJA

1. embrionalni karcinomi
2. tumor zumanecane kese(Tu endodermalnog sinusa)
3. polyembrioma
4. trofoblasticni tumor
 - horiokarcinom a/cisti
b/mjesoviti
c/tumor implantiran u placenti
5. teratom a/zreli
b/nezreli
c/sa malignim fokusima

2. TUMORI SA VISE HISTOLOSKIH TIPOVA

1. teratokarcinom
2. horiokarcinom (bilo koji tip)
3. ostale kombinacije

WHO KLASIFIKACIJA TUMORA PORIJEKLA NEGERMINATIVNIH CELIJA

TUMORI PORIJEKLA POLNE VRPCE I STROMALNIH CELIJA

1. tumori Lejdigovih celija
2. tumori Sertolijevih celija

1. TUMORI GIGANTOCELULARNIH KALCIFICURAJUCIH CELIJA PORIJEKLA SERTOLIJEVIH CELIJA

1. tumori granuloznih celija(adultni i juvenilni tip)
2. tumori teka celija
3. nediferntovani
4. mjesoviti

✚ Tu I NJIMA SLICNE LEZIJE KOJI SADRZE GERMINATIVNE CELIJE I CELIJE POLNE VRPCE

1. gonadoblastomi
2. mjesoviti

✚ MJESOVITI TUMORI

1. gonadalni hamartomi
2. karcinoidi
3. ostali

✚ TUMORI LIMFNOG I HEMATOPOEZNOG TKIVA

✚ SEKUNDARNI TUMORI

BRITANSKA KLASIFIKACIJA TUMORA TESTISA

- ✚ Seminomi
- ✚ Diferentovani teratomi
- ✚ Maligni teratomi-srednje diferentovani
- ✚ Maligni teratomi-nediferentovani
- ✚ Trofoblastni maligni teratomi
- ✚ Tumori zumancane kese

Prezentacija:

- Seminom 35-70%
- Mjesoviti tumor 60%
- Embrionalni karcinomi 3-6%
- Teratom 3% odrasli; 38% djeca
- Tu Lejdigovih celija 1-3%
- Tu Sertolijevih celija <1%
- Limfomi 5% (50% u starijih od 60 god.)

Metastaziranje Tu testisa:

- U prosjeku kod muskaraca starih oko 57 godina
- Asocirani sa slabom prognozom
- Tendencija javljanja nakon otkrivanja primarne lezije

Sjedista metastaza:

- Prostata 35%
- Pluca 19%
- Kolon 9%
- Bubrezi 7%

Kasno otkrivanje metastaza

- Znacajan problem
- Pacijent kasno se javlja ljekaru(ignorisanje tegoba,osjecaj straha,sramote
- Obicno dijagnostifikovano kao epididimitis koji se tretira antibioticima ili kao sekundarna hidrocela koja maskira tumoroznu masu
- Nije asocirano sa napredovanjem seminoma

STADIRANJE KASNO OTKRIVENIH Tu TESTISA

Stupanj I - 75 dana

Stupanj II - 101 dan

Stupanj III - 134 dana

-kasno otkrivanje ne seminalnih tumora asocirano sa napredovanjem bolesti i nizim prezivljavanjem

- 8% mortalitet ako je Dg u roku 6 mjeseci
- 15% mortalitet ako je Dg kasnije

TUMOR MARKERI Tabela

- privremeno poviseni nakon hemoterapije kod 70% sa ne seminomima
- vrijeme odrzavanja 5 dana(1-12 dana)

pokazatelji neefikasnosti tretmana

1. $>0,005$ α -fetoproteina (odnos kolicine AFP 43. i 1. dana)
2. $>0,0025$ horigonadotropin(odnos kolicine hCG 22.i 1.dana)

STADIRANJE TUMORA TESTISA

Imaging metode

1. Skrotalna ultrasonografija

- Detektuje intratestikularne lezije precnika 1-2 mm
- Seminomi-dobro definisane,hipoehogene lezije
- Ne seminalni tumori-nehomogeni sa kalcifikacijama,cisticnim degeneracijama,nejasno ograniceni

2. C T

- 44% lazno negativni rezultati
- mala senzitivnost otkrivanja mikromatastaza

3. Radiografija grudnog kosa,PA

TNM KLASIFIKACIJA (1997)

T-primarni tumor	-klasifikovanje po radikalnoj orhidektomiji,dodati sufiks P
TX	-nemoguca procjena(bez radikalne orhidektomije)
T0	-nema dokaza o prisustvu primarnog tumora
Tis	-intratubularna neoplazija germinativnih celija-Ca in situ
T1	-ogranicen na testise i epididimis;bez vaskularne ili limfaticne invazije;moguće invadiranje tunike albugine,ne i t.vaginalis
T2	-tumor ogranicen na testise i epididimis;sa vaskularnom ili limfaticnom invazijom;ili se siri izvan t.albugine sa zahvatanjem i t.vaginalis
T3	-tumor invadira spermaticnu vrpca sa ili bez vaskularne/limfaticne invazije
T4	-tumor invadira skrotum sa/bez vaskularne/limfaticne invazije

N-Regionalni limfni cvorovi

- Abdominalni para-aortni,preaortni,interaortokavalni,prekavalni, Parakavalni,retrokavalni i retroaortni
- Limfatici duz spermaticne vene su regionalno razmatrani
- Intrapelvicni i ingvinalni limfatici su regionalno razmatrani nakon skrotalne ili ingvinalne hirurske intervencije

NX	- ne mogu se procenjivati
N0	-odsustvo metastaza u regionalnim limfaticima
N1	-jedan,ipsilateralni limfatik;precnika ≤ 2 cm
N2	-zahvacen veci broj limfatika,ili samo jedan dimenzija >2 cm i < 5 cm
N3	-dimenzije limfatika >5 cm

M-Udaljene metastaze

MX	-nemogucnost procjene
M0	-odsustvo udaljenih metastaza
M1	-udaljene metastaze

S-Nivo kolicine tumor markera u serumu	
SX	-nemjerljiv
S0	-u granicama
S1	-LDH 1,5 puta veci;hCG<5000mlU/ml i AFP<1000ng/ml
S2	-LDH 1,5-1 puta veci;hCG 5000-50 000mlU/ml ili AFP 1000-10 000ng/ml
S3	-LDH 10 puta veci;hCG>50 000mlU/ml ili AFP>10 000ng/ml

MEMORIJALNI SLOAN-KETTERING CENTAR ZA NESEMINALNE KARCINOME

Stupanj A	-ogranicen na testis
Stupanj B1	-retroperitonealni limfatici precnika ≤ 5 cm
Stupanj B2	-retroperitonealni limfatici precnika > 5 cm, a < 10 cm
Stupanj B3	-retroperitonealni limfatici precnika > 10 cm ili klinicki palpabilni
Stupanj C	-metastaze van limfatika

STUPNJEVANJE PO ROYAL MARSDEN BOLNICI

Stadij	Objasnjenje
I	-tumor ogranicen na testise
IM	-povisene vrijednosti serumskih tumor markera;odsustvo metastaza
II	-metastaze u abdominalnim limfaticima
A	-precnika ≤ 2 cm
B	-precnika 2-5cm
C	-precnika > 5 cm
III	-metastaze u supradijafragmalnim limfaticima
ABC	-status limfatika kao kod II
M	-medijastinalno
N	-supraklavikularno,cervikalno ili aksilarno
O	-bez metastaza u abdominalnim limfaticima
IV	-ekstralimfaticne metastaze

Pluca (Lung)

L1	-metastaze ≤ 3 fokusa
L2	-metastaze ≥ 3 fokusa, sve ≤ 2 cm
L3	-metastaze ≥ 3 fokusa, jedna ili vise precnika ≥ 2 cm
H+,Br+,Bo+	-metastaze u jetri,mozgu,kostima

STUPNJEVANJE SEMINOMA

STUPANJ	OBJASNJEVANJE
I	-odsustvo metastaza
II	-metastaze ogranicene na limfatike <ul style="list-style-type: none"> • A: max dijametar ≤ 2cm • B: max dijametar $> 2-5$cm • C: max dijametar $> 5-10$cm • D: max dijametar > 10cm
III	-supra- i infradijafragmaticni limfatici <ul style="list-style-type: none"> • Abdominalni status A,B,C ili D
IV	-ekstralimfaticne metastaze

OSTALI SISTEMI STUPNJEVANJA

- a. Boden & Gibb (stupnjevanje seminoma)
- b. Modifikovan Samjuelov sistem za uznapredovale karcinome

POKAZATELJI METASTATSKE SPOSOBNOSTI KARCINOMA

- ❖ Neseminalni karcinomi - kod 30-50% sa klinickim stupnjem I prisutne klinicki nedetektibilne metastaze
pokazatelji relapsa ili recidiva kod stupnja I
-vaskularna ili limfaticna invazija
- ❖ Seminomi -faktori rizika za relaps kod niskog stupnja carcinoma
 - Velicina tumora :kod 36% tumori > 6 cm
 - Invazija rete testis
 - Visok nivo β -hCG*Pokazatelji recidiva : -histoloski tip*
-invazija rete testis

PROGNOSTICKA KLASIFIKACIJA TUMORA GERMINATIVNIH CELIJA

- a. Ustanovila ju je Internacionalna Kolaboraciona grupa za ispitivanje tumora germinativnih celija

- b. Bazirana na retrospektivnoj analizi 5202 pacijenata sa metastatskim neseminalnim karcinomima i 660 pacijenata sa metastatskim seminomima

Neseminalni tumori germinativnih celija

- A. Dobra prognoza -56% pacijenata
-92% stopa 5-god.prezivljavanja
primarno lociran tumor u testisima ili retroperitonealnom podrucju, bez visceralnih metastaza, niskim serumskim koncentracijama AFP, hCG ili LDH
- B. Srednje dobra prognoza -28% pacijenata
-80% stopa 5-god.prezivljavanja
primarno lociran tumor u testisima ili retroperitonealnom podrucju, bez visceralnih metastaza i srednjim vrijednostima serumskih tumor markera
- C. Slaba prognoza -16% pacijenata
-48% stopa 5-god.prezivljavanja
primarno lociran tumor u medujastinumu, bez visceralnih metastaza sa visokim koncentracijama tumor markera

Tabela

Seminomi

- A. Dobra prognoza -90% pacijenata
-86% stopa 5-god.prezivljavanja
-bez obzira na primarno sjediste, vrijednosti tumor markera; bez visceralnih metastaza
- B. Srednje dobra prognoza -10% pacijenata
-72% stopa 5-god.prezivljavanja
-bez obzira na primarno sjediste, vrijednosti tumor markera; bez visceralnih metastaza
- C. Slaba prognoza -ne postoje oboljeli sa losom prognozom

PITANJE FERTILITETA KOD KARCINOMA TESTISA

- Prezentacija -25% poremećaji u spermatogenezi
-50-60% pokazuje oligospermiju
-9% ima prethodno pozitivnu anamnezu neplodnosti

- ✚ Pacijenti sa Ca testisa imaju povisene vrijednosti antispermaticnih antitijela u odnosu na zdravu populaciju
- ✚ U prosjeku 50% ima privremeno smanjenu fertilitnost nakon orhidektomije
- ✚ 50% nakon hemoterapije normalizuje broj spermatozoida u naredne dvije godine;25% razvija azospermiju
- ✚ 35% ostvaruje potomstvo nakon hemoterapije

METODE ODRZAVANJA PLODNOSTI

Profilaksa - krioprezervacija sperme ili intracitoplazmatska injekcija sperme (ICSI)
 -40-60% ce obaviti pobrobne analize za banku sperme prije pocetka terapije
 Minimalni zahtjevi ->20 miliona/ml spermatozida;40% motilitet

TRETMAN KARCINOMA TESTISA

1. Radikalna orhidektomija
 - ingvinalni pristup
 - izbjeći narušavanje skrotuma
2. Adjuvantna terapija
 - nadgledanje
 - radioterapija (DXT)
 - hemoterapija
 - hirurgija – disekcija retroperitonealnih limfatika

SEMINOMI

Stupanj I -orhidektomija sama omogućava izliječenje u 85% slucajeva
 -uz radioterapiju stopa izliječenja dostize i 100%

radioterapija standard- niske doze zracenja nakon orhidektomije,
 paraaortalna regija

stopa recidiva u prvih 5 god.

Tabela

Pracenje -tesko;abdominalni limfatici nedostupni palpaciji,tumor markeri negativni
 - blago povecan rizik za nastanak podstradijacionih komplikacija,

nastanak sekundarnih Ca,sto treba imati u vidu
-ne zahtijeva specifičnu antitumorsku terapiju kod 85%
-intenzivniji tretman kod recidiva

Stupanj IIA/B -95% stopa prezivljavanja kod asimptomatskih pacijenata
nakon radioterapije
-5% zahtijeva dodatnu hemoterapiju
-ukupna stopa prezivljavanja 98%

Stupanj II
 >10cm -50-75% pacijenata bez simptoma prezivljava nakon
primjene samo radioterapije
-82-94% pacijenata bez simptoma prezivljava nakon
primjene samo hemoterapije

ZAKLJUČAK:terapija izbora-kombinovana hemoterapija

5-10cm -50% izliječenje nakon primjene samo radioterapije
-50% recidiva
-kod recidivantne bolesti samo 40% odgovara na dodatnu
hemoterapiju
-70% ukupna stopa izliječenja nakon radioterapije
-DXT medijastinuma u cilju profilakse povećava morbiditet i
mortalitet

*ZAKLJUČAK:terapija izbora-kombinovana hemoterapija,sa stopom
prezivljavanja 80-90%*

Stupanj III/IV -36% stopa izliječenja primjenom samo DXT
-do 90% stopa izliječenja nakon hemoterapije
-4-god. stopa prezivljavanja bez simptoma 90%

NESEMINALNI KARCINOMI

Stupanj I

UK -standard-hemoterapija zbog recidiva ili profilakse

SAD -standard RPLND

Pracenje: -27% stopa recidiva

-80% recidiva desi se u prvih 12 mjeseci nakon orhidektomije

RPLND

Tabela

Stupanj II

- ~ primarno hemoterapija - 98% stopa 3-god.prezivljavanja kod IIA
-96% stopa 3-god.prezivljavanja kod IIB
- ~ RPLND -8% stopa recidiva

mali volumen tumora II

- <6 pozitivnih limfatika,svi precnika <2cm
- pracenje 5 god.
- 100% izlijecenje uz hemoterapiju

veliki volumen tumora II

- >6 pozitivnih cvorova,svaki precnika >2cm
- adjuvantna hemoterapija
- <2% stopa recidiva

Uznapredovali neseminalni karcinom(diseminovana bolest)

Pacijenti visokog rizika

- cilj terapije-povecati stopu izlijecenja i smanjiti toksicne efekte terapije
- 80-90% stopa preživljavanja bez simptoma bolesti nakon kombinovane hemoterapije

Pacijenti niskog rizika

- cilj-povecati ukupan broj tretiranih sa potpunim odgovorom na terapiju i povecati prag tolerancije propratnih efekata tokom primjene terapije
- 48% ukupna stopa preživljavanja
- ne postoji utvrdjen terapijski protokol koji omogucava postizanje vise stope preživljavanja

dva aktuelna pristupa ovoj grupi pacijenata

1.visoke doze hemoterapije sa autolognom transplantacijom kostane srzi

- 50% bez simptoma tokom nadgledanja u prosjeku oko 31 mjesec

2.visoke doze hemoterapije sa perifernom podrskom stem-celiji krvne loze

- 67% pokazuje napredak

hirurska intervencija nakon hemoterapije

- 20% zahtijeva hirurski tretman po normalizovanju vrijednosti tumor markera

- obično 6 sedmica nakon hemoterapije

INDIKACIJA: -degenerativne promjene u tumoru(nekroza i fibroza)
-teratom odraslih
-recidivi neseminalnih karcinoma

RECIDIVI KARCINOMA TESTISA

- ❖ 20-30% nikad u potpunosti ne reaguje na primarnu terapiju
- ❖ 10% recidivira nakon potpune remisije
- ❖ terapijski režim sa IZOFOSFAMIDOM postize potpun odgovor kod >40% sa recidivantnim ili refrakternim tumorima

pokazatelji efikasnosti konvencionalne terapije

- da tumor dobro reaguje prethodno na hemoterapiju cisplatinom
- primarno sjediste tumora u testisu

pokazatelji neefikasnosti konvencionalne terapije na stopu prezivljavanja bez simptoma bolesti

- inicijalni nepotpun odgovor na hemoterapiju cisplatinom
- primarno sjediste – mediastinum

EKSTRAGONADALNI TUMORI

- 1-5% svih tumora germinativnih celija
- asociranost Klinefelterovog sindroma sa medijastinalnim naseminalnim karcinomima

Seminomi

- ✚ 35% svih ekstragonadalnih tumora germinativnih celija
- ✚ kod 60% pacijenata prisutne metastaze
- ✚ hirurska resekcija prevenira lokalno napredovanje tumora; manji tumori mogu se rasecirati postoperativnom radioterapijom u cilju izliječenja
- ✚ pacijente sa diseminovanom bolesti tretirati hemoterapijom

Neseminalni karcinomi

- ✚ 80-85% prisutna metastaze u vrijeme postavljanja Dg
- ✚ u 80% slucajeva povisen nivo AFP

- ✚ u 30-35% slucajeva povisen nivo hCG
- ✚ 40-50% stopa izlijecenja nakon hemoterapije cisplatinom
- ✚ 50% umire zbog napredovanja bolesti rezistentne na terapiju

INTRATUBULARNA NEOPLAZIJA GERMINATIVNIH CELIJA(ITGN)

- prekursori seminoma i neseminoma
- napredovanje u invazivni oblik moze trajati i do 15 godina
- 50% razvija invazivnu formu za<5 god.

sinonimi: -Ca in situ (ovaj termin ne koristi se jer ukazuje na porijeklo tumorskih celija od celija epitela)
 -TIN –Testikularna Intraepitelna Neoplazija

patologija: -tumorske celije na bazalnoj membrani,sa luminalne strane seminiferih tubula (mjesto boravka spermatotogonija)

citologija: -velika nepravilna jedra
 -zrnast hromatin
 -obilna citoplazma

faktori rizika:

- 5% rizik za nastanak ITGN u kontralateralnom testisu kod muskaraca sa unilaterlnim tumorom testisa
- 2-8% rizik posljedica kriptorhizma
- 0,4-1% rizik kod neplodnih muskaraca
- 30-50% rizik za nastanak ITGN u jednom ili oba testisa kod muskaraca sa ekstragonadalmim tumorom germinativnih celija
- visoka incidenca ITGN kod promjena kariotipa u broju Y hromozoma

dijagnoza: -pouzdan nalaz dobija se biopsijom testisa(ITGN ima sklonost multifokalnosti)

tretman:

1. orhidektomija (kod unilateralnih neoplazija)
2. radioterapija (kod bilateralno prisutnih neoplazija)
3. hemoterapija (ne postoje pouzdani dokazi njene efikasnosti)

*Prof. dr sci Bogdan S. Pajović, Prim.
urolog, sub.androlog*

