

Prof. Dr. Farkas László

HEREDAGANATOK KLINIKUMA

Heretumorok jellemzése

- ◆ Incidencia 5-10 százezrelék
 - ◆ de: 20-40 éves korban leggyakoribb solid tumor
- ◆ Pozitív onkológiai minta
 - ◆ hatékony kemoterápia
 - ◆ multimodális kezelés
- ◆ Magas prev./inc.
 - ◆ túlélők problémái
 - ◆ 2. daganat, „késői” relapsus

Az 1970-es évek eredményei

- ◆ szérum és cellularis AFP és hCG
- ◆ terápiacentrikus szövettani klasszifikáció
- ◆ nagy energiájú sugárforrások elterjedése
- ◆ platina tartalmú kombinált kemoterápia
- ◆ a herék nyirokrendszerének feltérképezése
- ◆ retroperitoneális nyirokcsomó dissectio határainak kijelölése

A centralizált betegellátás feltételei:

- ◆ Szakmailag felkészült urológiai osztály
- ◆ Szervezett laboratóriumi háttér
- ◆ Kórszövettani referencia centrum
- ◆ Radioterápiás osztály ultrafeszültségű sugárforrással
- ◆ Onkológiai osztály modern kemoterápiás lehetőségekkel

Pécs, 1980

Magyarországon elsőként a
heredaganatos betegek központi
ellátásának megszervezése,
regionális centrum kialakítása

Kockázati tényezők és genetika

- ◆ here leszállási zavar
- ◆ here atrophia (<12 ml)
- ◆ Klinefelter-syndroma
- ◆ családi anamnesis
- ◆ infertilitás
- ◆ TIN
- ◆ ellenoldali heretumor

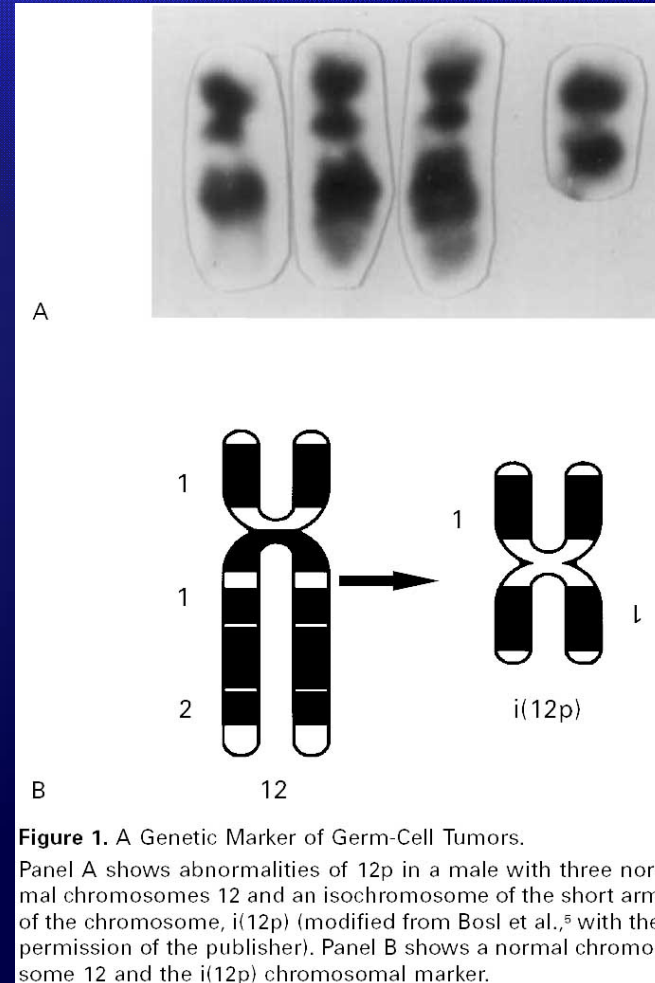


Figure 1. A Genetic Marker of Germ-Cell Tumors.

Panel A shows abnormalities of 12p in a male with three normal chromosomes 12 and an isochromosome of the short arm of the chromosome, i(12p) (modified from Bosl et al.,⁵ with the permission of the publisher). Panel B shows a normal chromosome 12 and the i(12p) chromosomal marker.

Tünetek

- ◆ Lokális tünetek:
 - ◆ Fájdalmatlan csomó v. heremegnagyobbodás
 - ◆ Inguinálisan húzó jellegű fájdalom
 - ◆ Akut gyulladás elfedheti
- ◆ Metastasisok:
 - ◆ köhögés, dyspnoe, haemoptoe (tüdő)
 - ◆ háttáji fájd., hasi panaszok (retroperitoneum)
 - ◆ megnagyobbodott nyaki (supracavicularis) nyacs.
- ◆ Endocrin hatás:
 - ◆ gynecomastia, mellfeszülés

Heredaganat ellátása I.

heretumor gyanú

életkor: 15-45 év
scrotalis térfoglalás
heréfájdalom
scrotalis trauma
primér tumor kutatás

fizikális vizsgálat

here UH

marker vizsgálatok

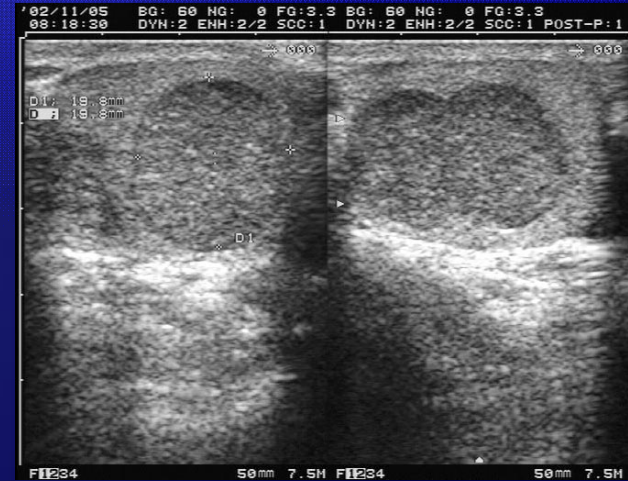
kórszövettan

Tumor eltávolítás

stádium megállapítás

Here ultrahang

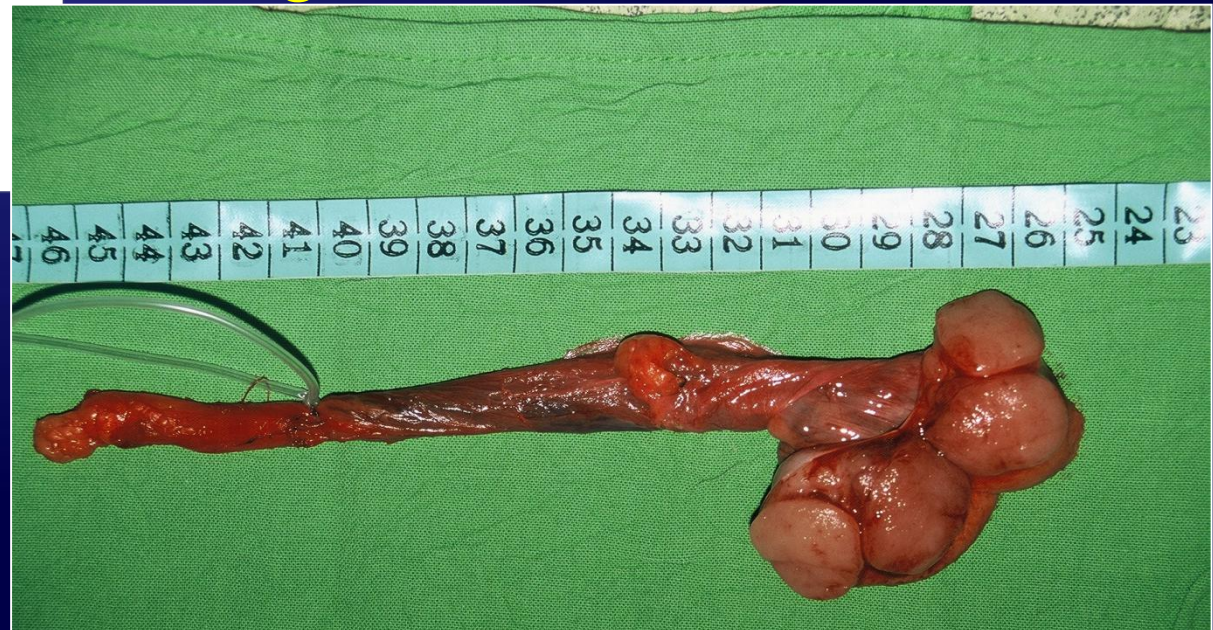
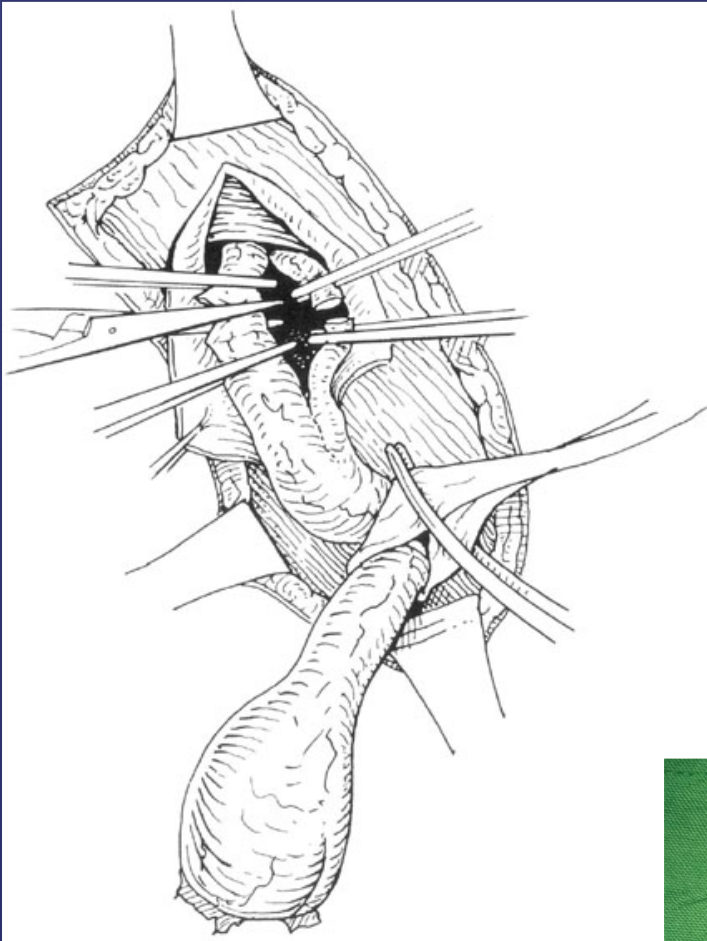
- ◆ minimum 7,5 MHz
- ◆ hypechogen intratesticularis góc(ok)
- ◆ magas szenzitivitás, kissé rosszabb specificitás
- ◆ a TIN nem látható



Kopecny KK et al., Atlas Urol. Clin. North. Am. 7: 9, 1999.

Inguinalis semicastratio

- ❖ Terápiás értékű is lehet
- ❖ Korrekt hisztológiai lelet
- ❖ A stádiumorintált terápiás elveket alapvetően meghatározza



Patológiai vizsgálat követelményei

- ◆ tumor méret
- ◆ szövettani típusok %-os aránya
- ◆ vascularis invasio (igen/nem)
- ◆ hereburok érintettség (t. vaginalis)
- ◆ funiculus érintettség (t. vaginalis)
- ◆ TIN
- ◆ immunhisztokémia

Szövetteni beosztás

(Mostofi, WHO 1977)

- ◆ Germ cell (csírasejtes) tumor

- ◆ Seminoma
- ◆ Embryonalis cc.
- ◆ Yolk-sac tu.
- ◆ Teratoma
- ◆ Choriocarcinoma
- ◆ Kevert típ.

Non-seminoma

- ◆ Non-germ cell (stroma eredetű) tumor
- ◆ Kevert típus
- ◆ Paratesticularis tu. (lymphoma), Metastasis

pT – primér tumor

- pT₁** a tumor a herére és mellékherére lokalizálódik, **érbetörés** és tunica vaginalis infiltráció NINCS
- pT₂** a tumor a herére és mellékherére lokalizálódik, **érbetörés** vagy tunica vaginalis infiltráció VAN
- pT₃** a tumor infiltrálja a funiculust
- pT₄** a tumor beszűri a herezacskót

Tumor markerek használhatók

- ◆ Diagnosztikában
- ◆ Klinikai stádium meghatározásban
- ◆ Terápia effektusának nyomonkövetésében

AFP

- ◆ Alfa Foeto Protein
- ◆ 70 kD súlyú glikoprotein
- ◆ Féléletideje: *5-7 nap*
- ◆ Norm. értéke: *0-8,4 ng/ml*

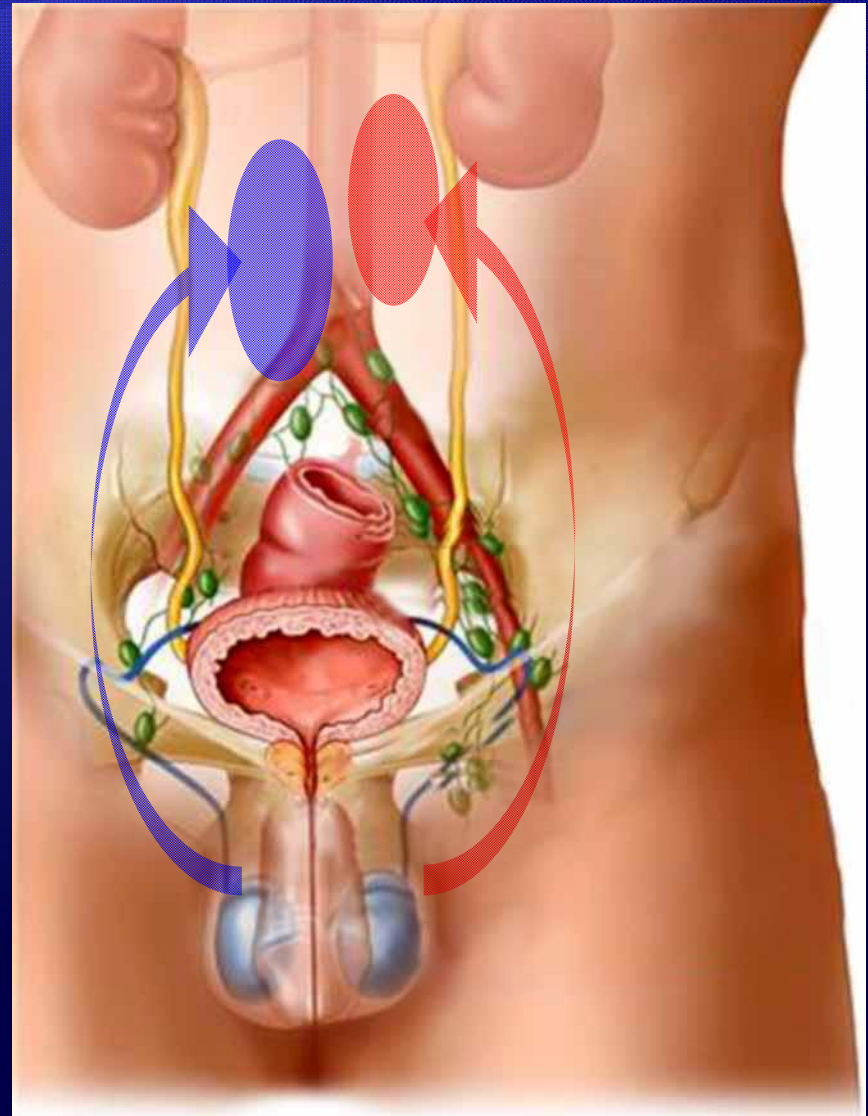
- ◆ Tiszta seminoma és tiszta choriocarcinoma esetén *nem emelkedett*
- ◆ Non-seminomák (embrionalis cc., teratoma, yolk-sac tu) *50-70%-ban emelkedett*

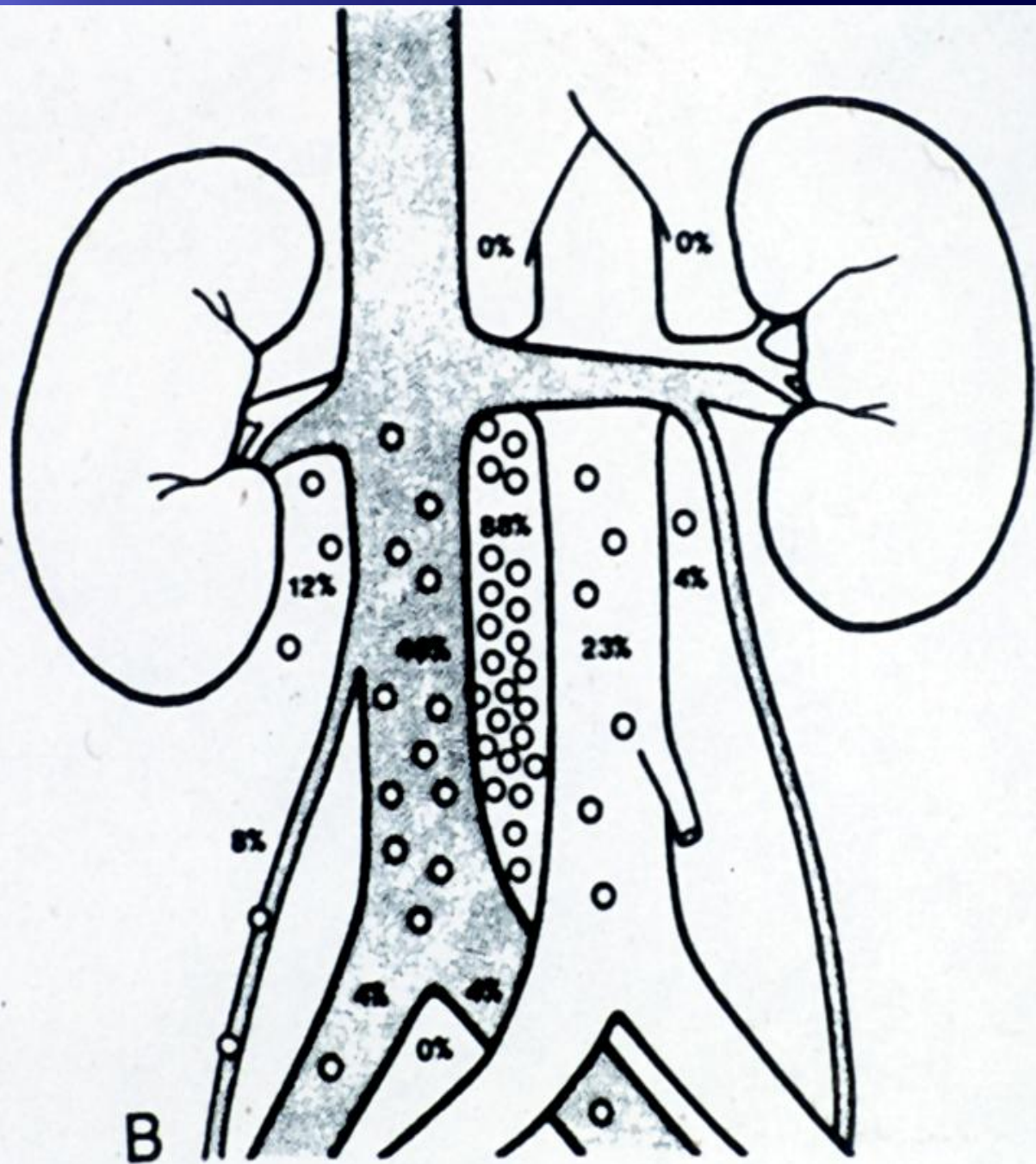
hCG

- ◆ Human ChorioGonadotropin
- ◆ 38 kD glikoprotein
 - ◆ α subunit HCG, LH, FSH, TSH esetén azonos
 - ◆ β subunit specifikus
- ◆ Féléletideje: **24-36 óra**
- ◆ Norm. értéke: **0-5,0 IU/l**
- ◆ Emelkedett:
 - ◆ Kevert tu. esetén **40-60%-ban**,
 - ◆ Tiszta Choriocc.-ban **100%-ban!**
 - ◆ Tiszta Seminómában **10-15%-ban**

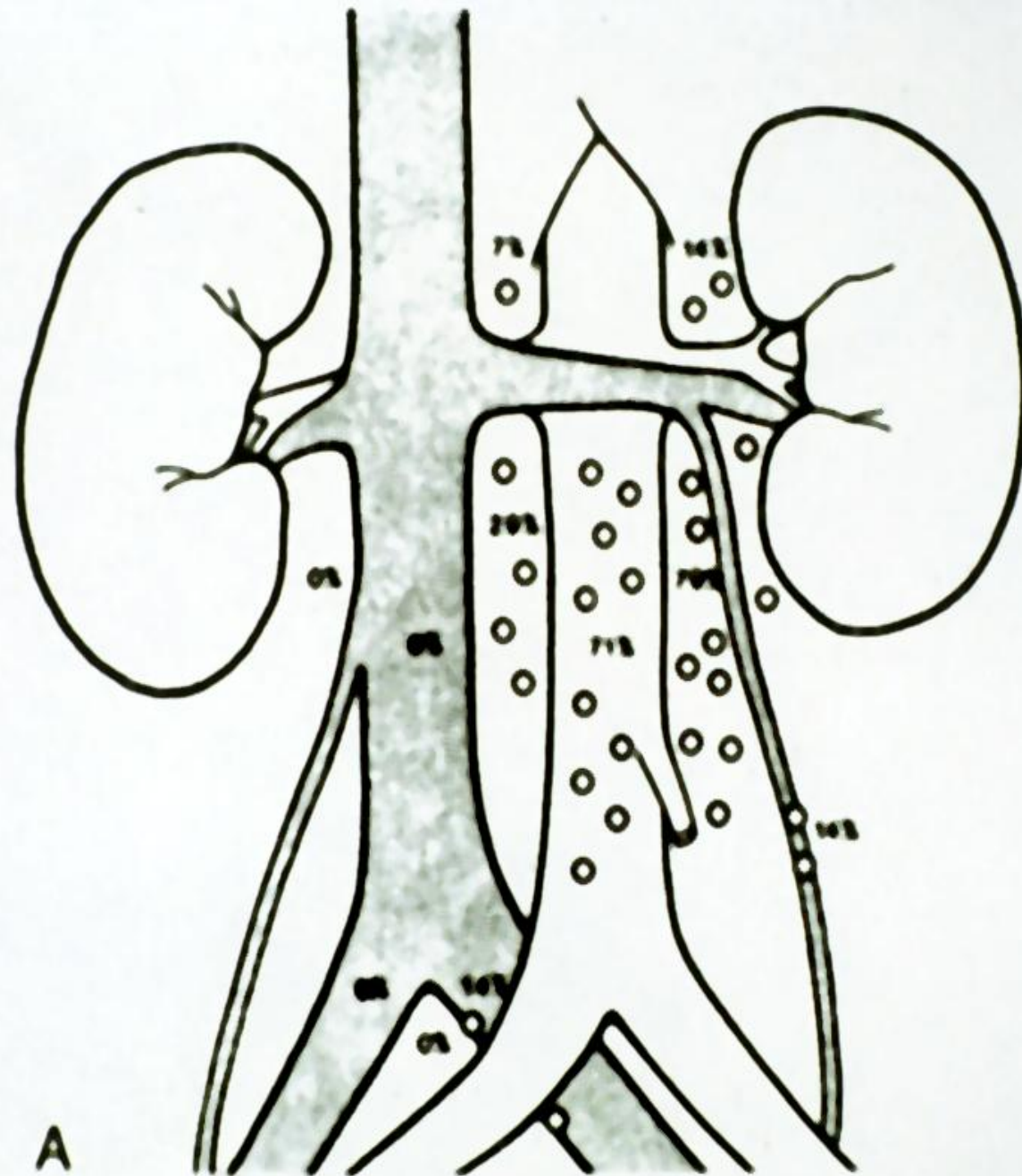
Tumor terjedés

- ◆ >90% lymphogen terjedés
 - ◆ retroperit., mediastinalis, Virchow
 - ◆ kivétel: tiszta choricarcinoma
- ◆ másodlagos hematogén
 - ◆ tüdő
 - ◆ máj
 - ◆ csont
 - ◆ agy

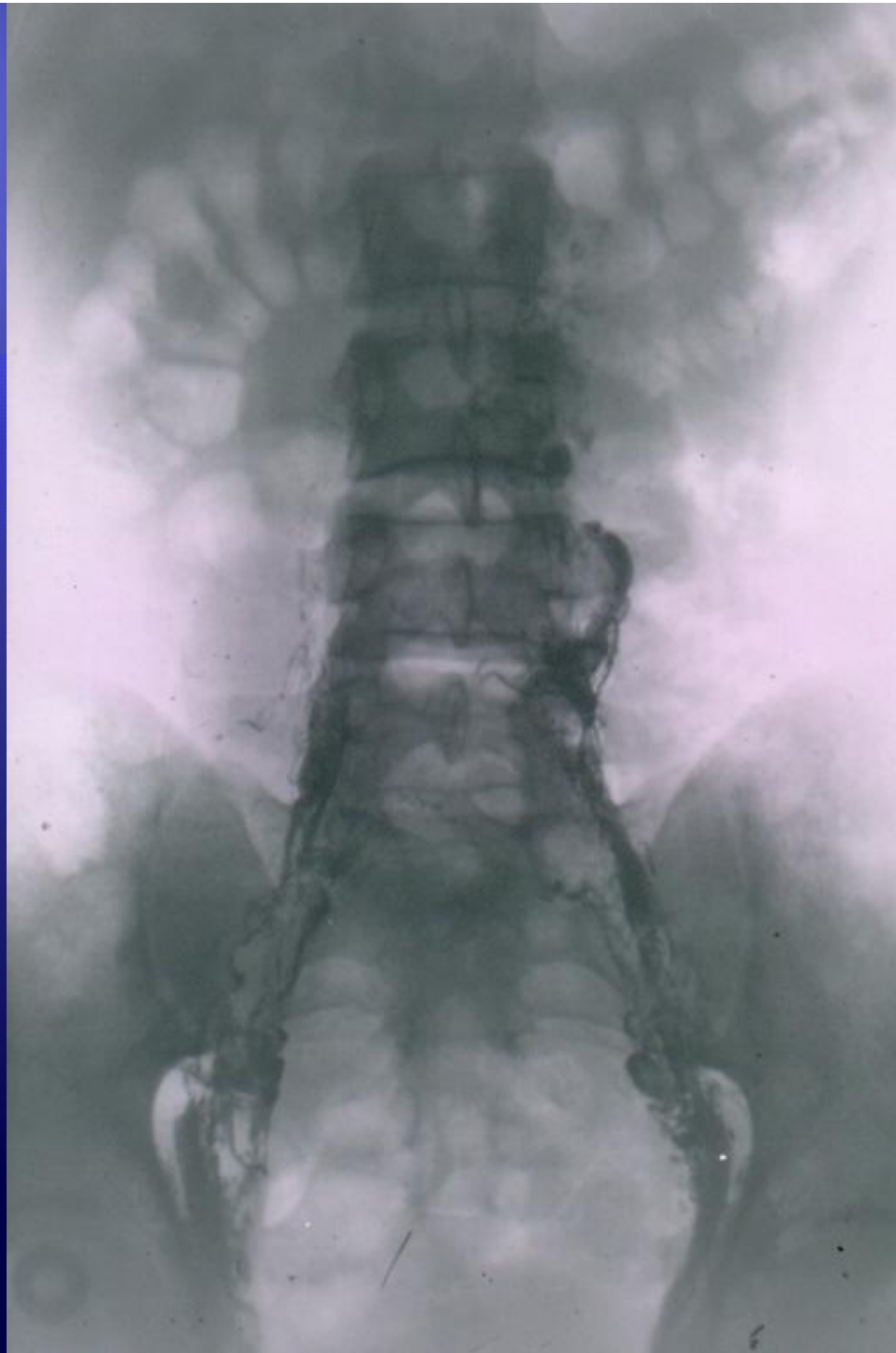


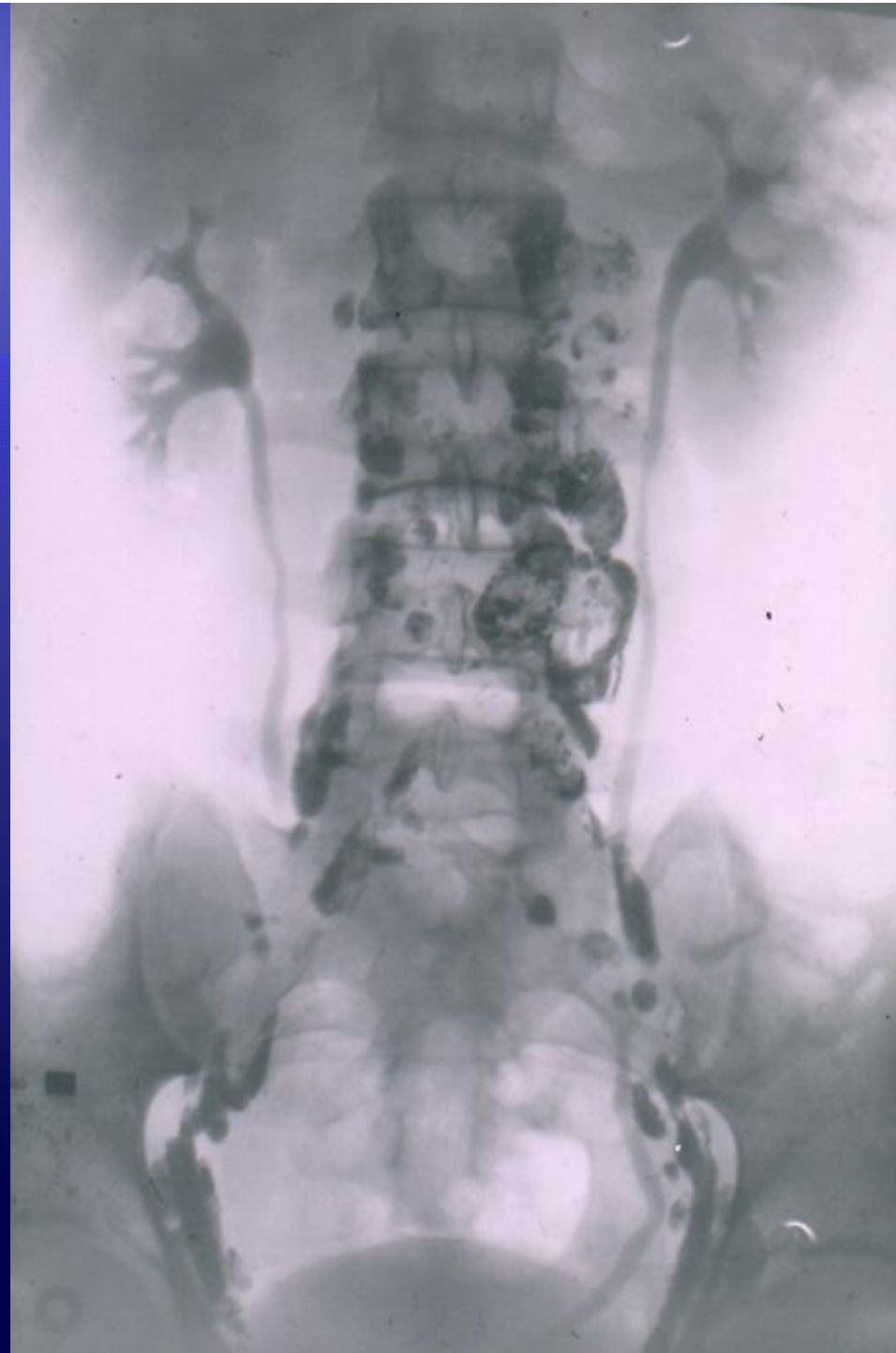


B



A





További staging-vizsgálatok

- ◆ Laboratóriumi – marker – vizsgálatok
 - ◆ **AFP** (Alfa Foeto Protein):
Tiszta seminoma és tiszta choricarcinoma esetén
nem emelkedett
 - ◆ **βhCG** (Human ChorioGonadotropin)
Tiszta choriocc.-ban *100%-ban emelkedett*
- ◆ CT (vagy MR)
- ◆ Mrtg., Mellkas CT

Heredaganat stádiumai

- I. a betegség csak a herére, a hereburkokra és a here függelékeire lokalizálódik
- II. áttét a regionális nyirokcsomókban
- III. távoli áttét
(extrareg. nyirokcsomó, tüdő, máj, csont, agy)

Komplex kezelés elvi sémája

❖ Inguinalis semicastratio

Magas
Alacsony
stádium

Seminoma

- ◆ Surveillance
- ◆ Sugárkezelés
- ◆ Carbopl. monoth.

Non-seminoma

- ◆ Surveillance
- ◆ Retroperit LymphAdenect.
- ◆ Kemoterápia

❖ Induktív kemoterápia

❖ Posztkemoterápiás RLA

„Wait and see“

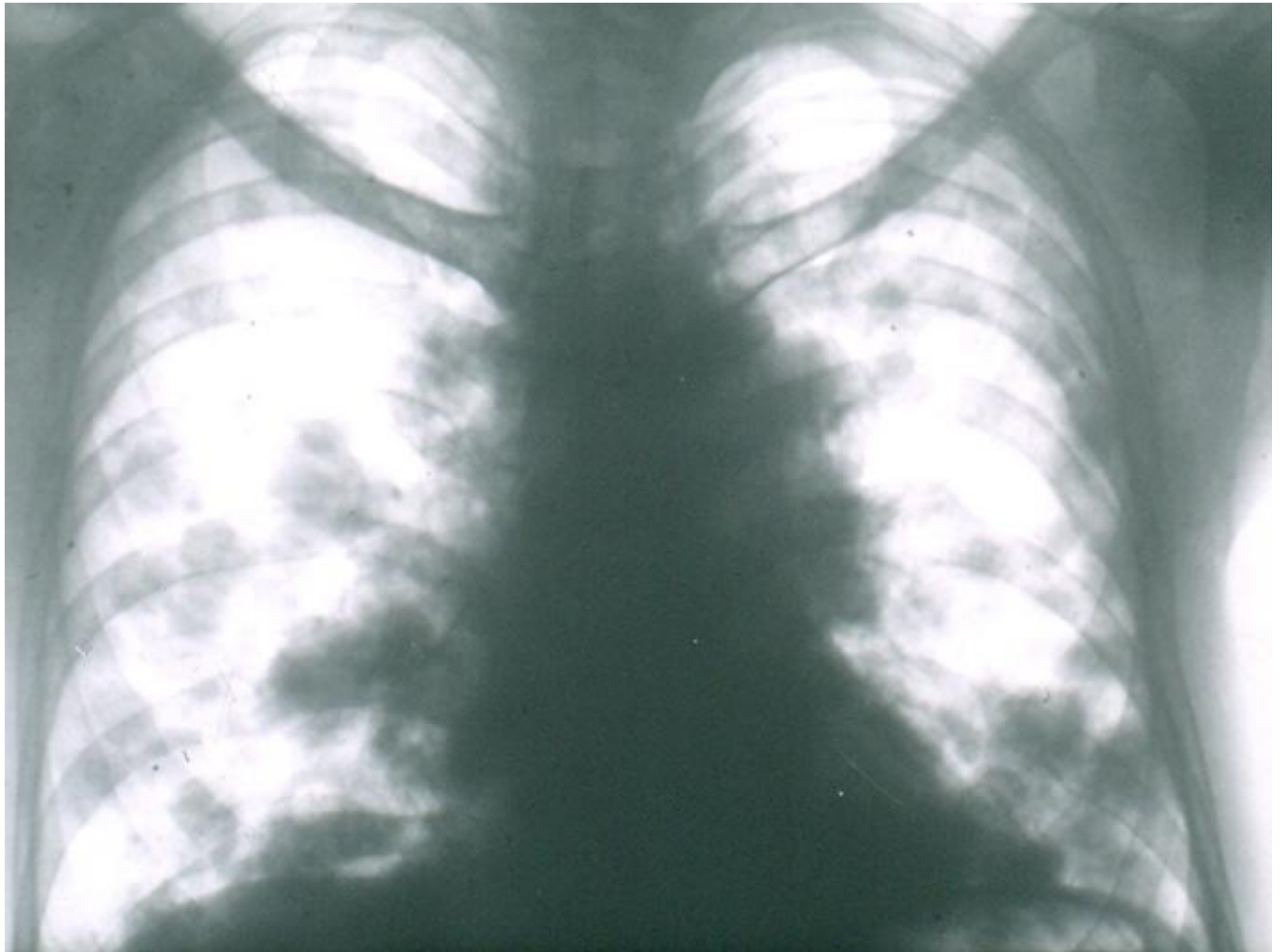
(Peckham 1981)

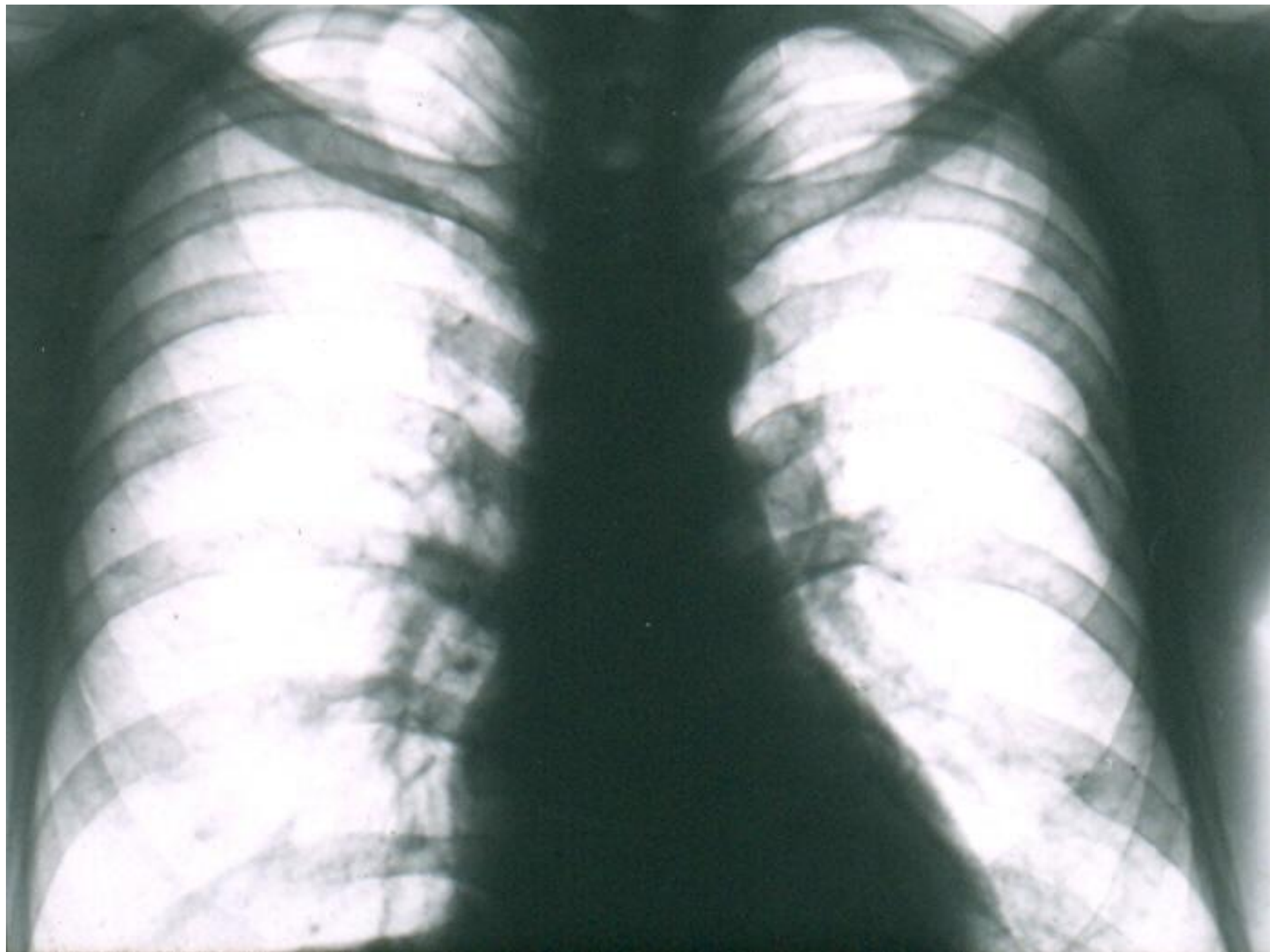
- ◆ Klinikailag biztonsággal I/A stádium
- ◆ A beteg számára szimpatikus
- ◆ Ambulanter végezhető
- ◆ Műtéti morbiditás, ejakulációs zavar nincs

„Wait and see”

(Peckham 1981)

- ◆ Az egészségügyi rendszer ideális anyagi és személyi feltételei szükségesek, jól együttműködő beteggel
- ◆ „understaging”, relapsusarány veszélyei





Komplex kezelés elvi sémája

❖ Inguinalis semicastratio

Magas
Alacsony
stádium

Seminoma

- ◆ Surveillance
- ◆ Sugárkezelés
- ◆ Carbopl. monoth.

Non-seminoma

- ◆ Surveillance
- ◆ Retroperit LymphAdenect.
- ◆ Kemoterápia

❖ Induktív kemoterápia

❖ Posztkemoterápiás RLA

RLA

- ◆ A heredaganatok komplex kezelésében - sebészi terápia részeként - diagnosztikus és terápiás szerepe van.
- ◆ Gyors fejlődése a retroperitoneum anatómiájának és a metasztázisok megoszlásának pontosabb megismerésén alapult.

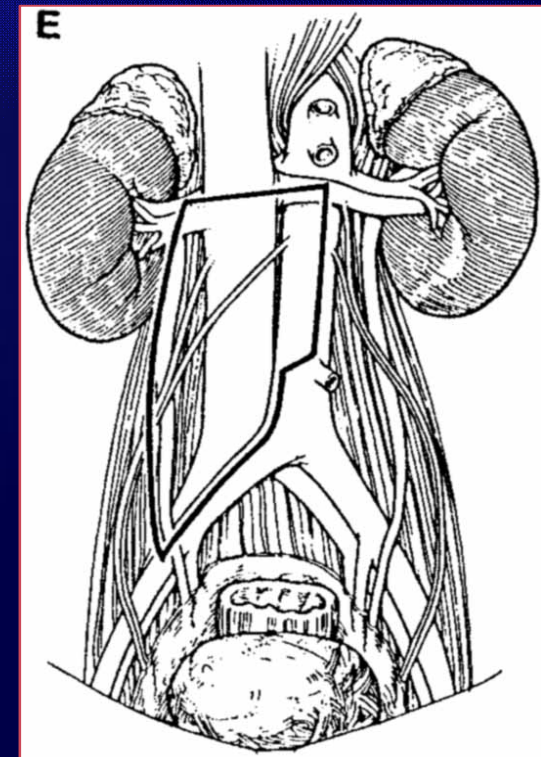
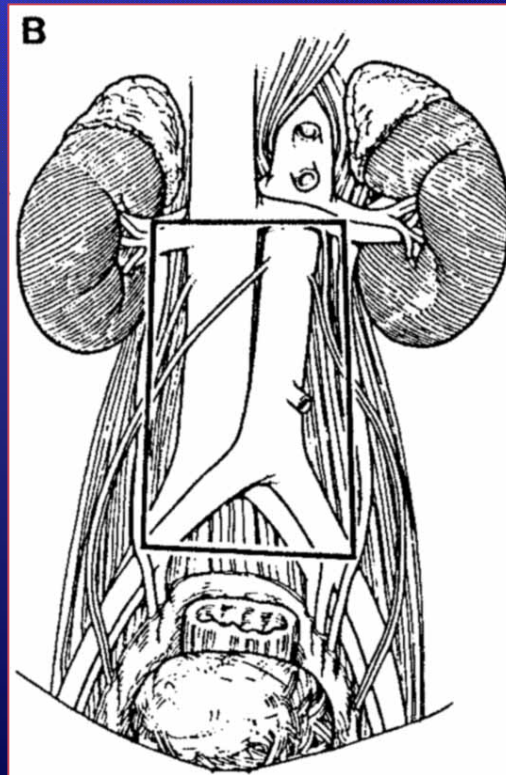
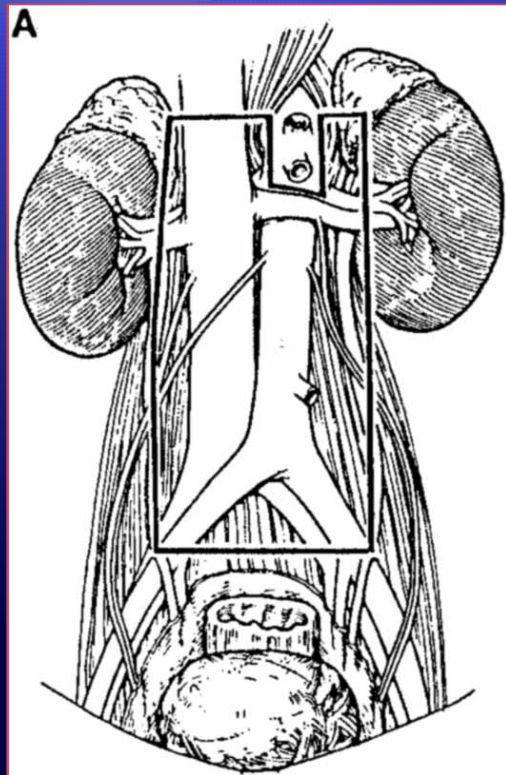
Műtéti kezelés

- ◆ precíz patológiai staging
- ◆ terápiás előny
(a betegek 2/3-ában önmagában gyógyulást eredményez)
- ◆ műtéti morbiditás különösen alacsony
- ◆ a betegek nyomonkövetése egyszerű, megbízható, költséghatékony
- ◆ relapsus jellege kedvezőbb

RLA nomenklatúra

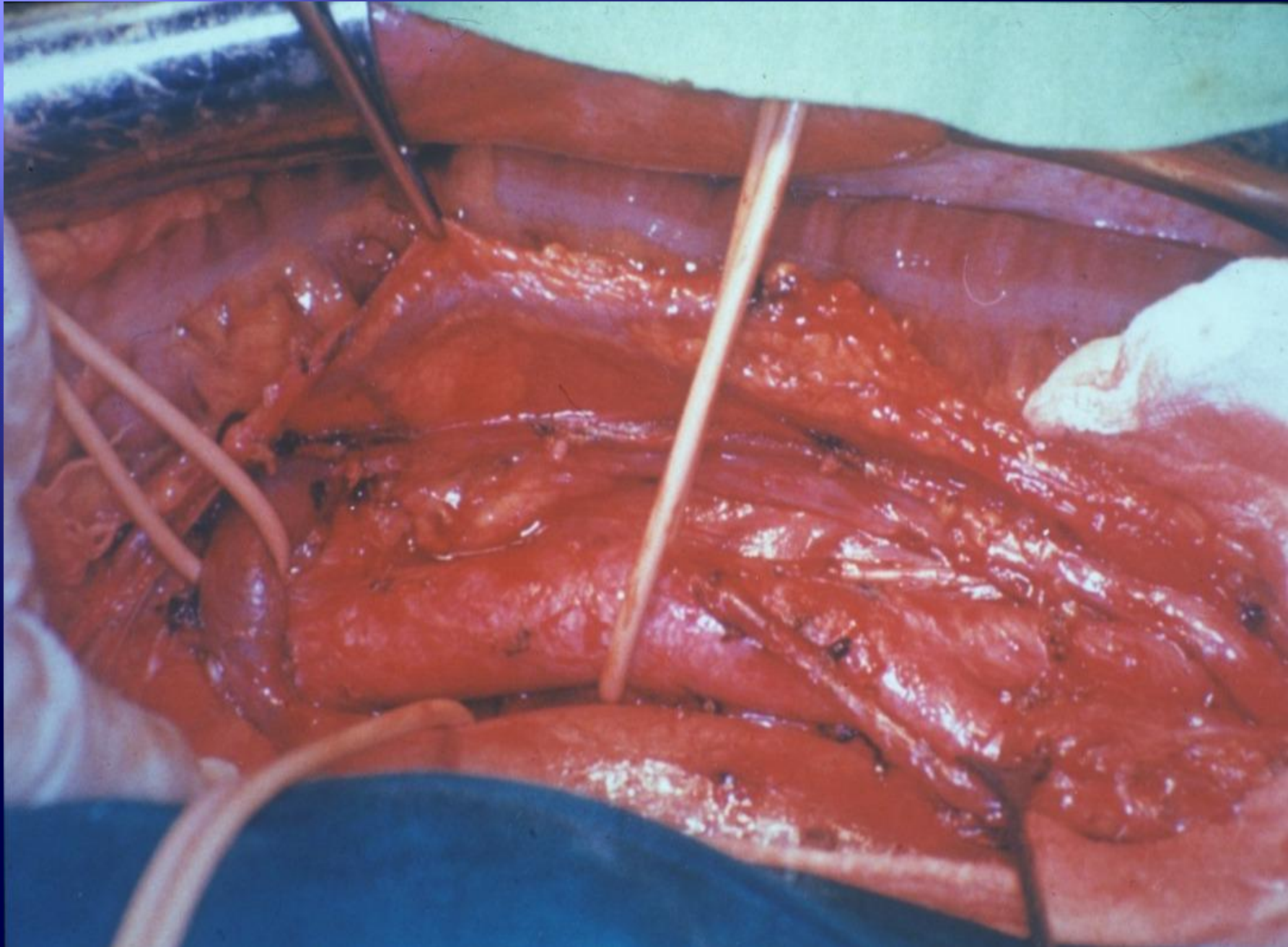
- Disszekciós mező (séma, templat) tekintetében
 - Bilaterális („radikális”)
 - Unilaterális („módosított”)
 - A primer tumor oldalisága függvényében a disszekálendő terület nem szimmetrikus
- **A komplex terápiában elfoglalt pozíció alapján**
 - **primér**
 - **Posztkemoterápiás (salvage)**
- **Fentiek kombinálásával összesen 4 RLA típus**

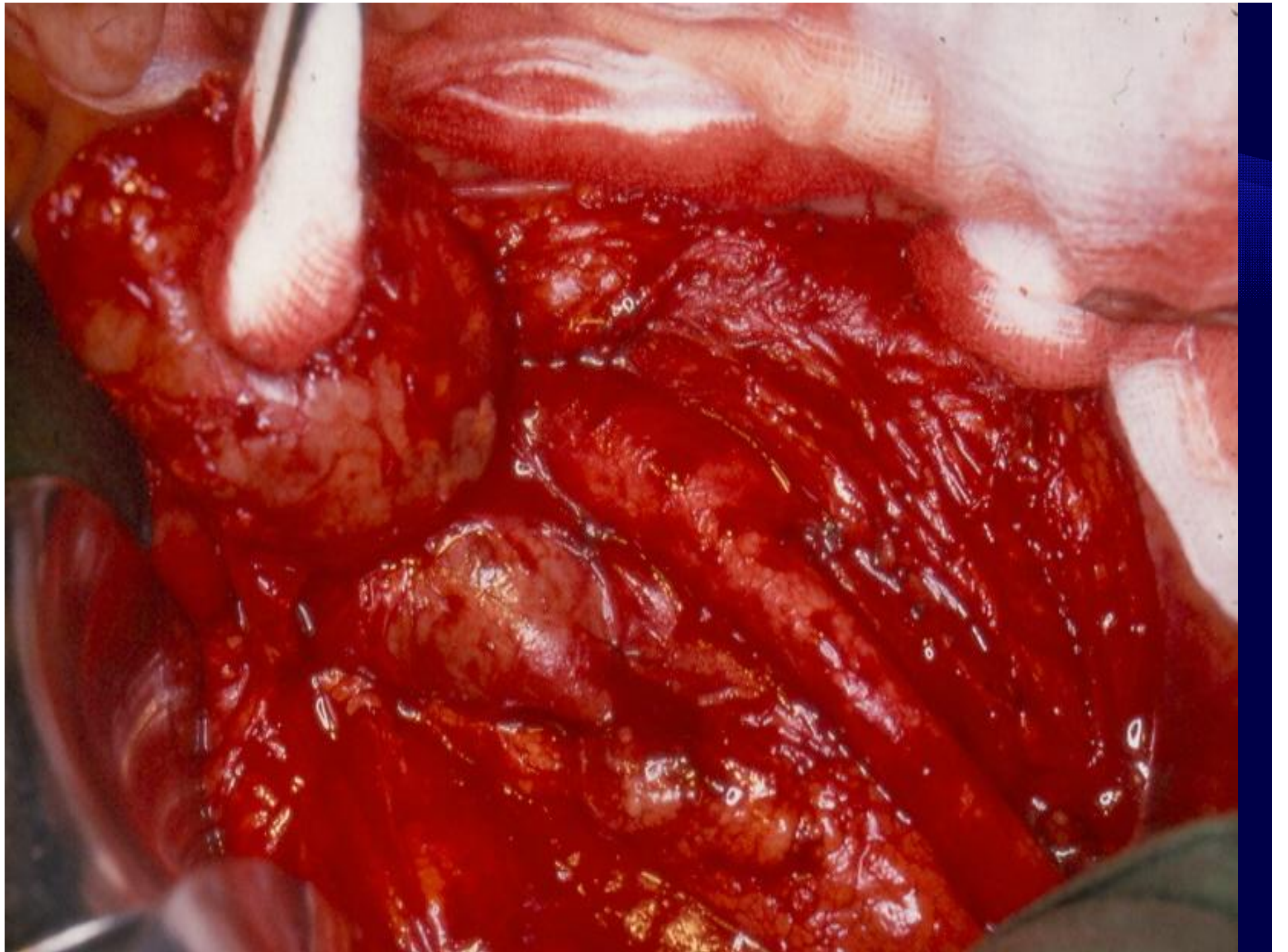
RLA dissectios sémák fejlődése



Bilaterális RLA

- ◆ priméren indikált
(I/A, I/B), II/A, II/B (non-bulky) stádiumú
non-seminomás betegeknél
- ◆ terápiás és diagnosztikus értékű
- ◆ hátrányok:
 - ◆ műtéti szövődmények
 - ◆ az antegrád ejaculatio elvesztése ~ *90%*





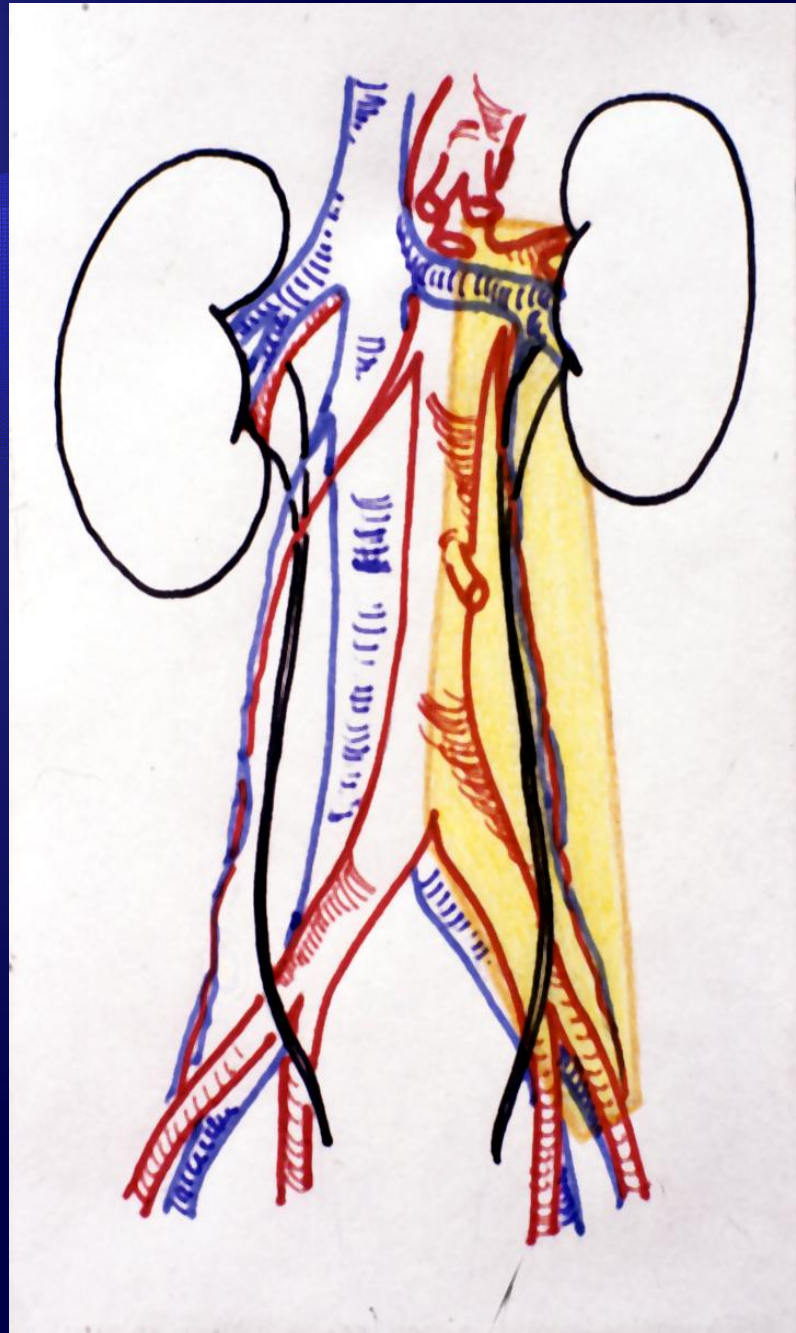
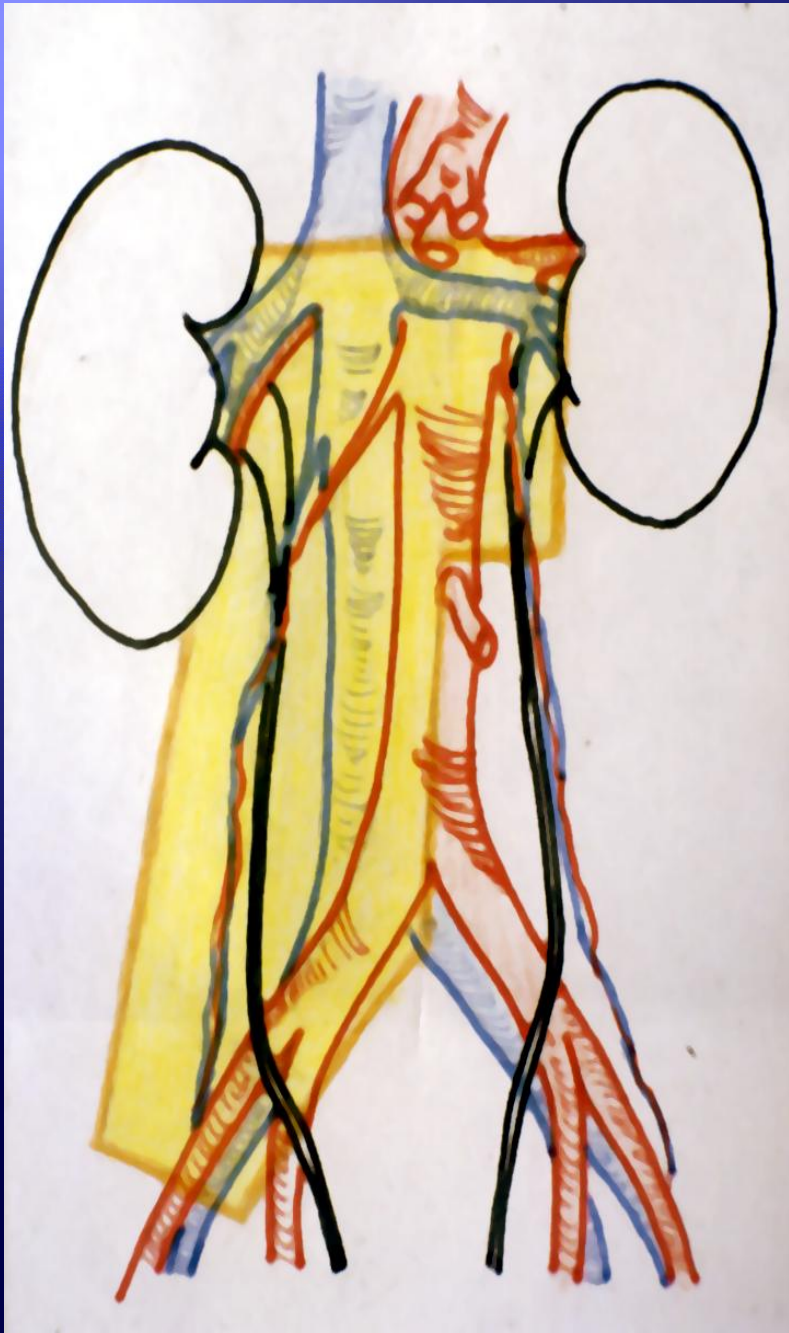
Módosított RLA

- ◆ *Célja:*

- ◆ antegrad ejaculatio megőrzése
- ◆ perioperatív morbiditás csökkentése
- ◆ műtéti hatékonyság megőrzése

- ◆ *Módja:*

- ◆ a disszekciós határok további limitálása



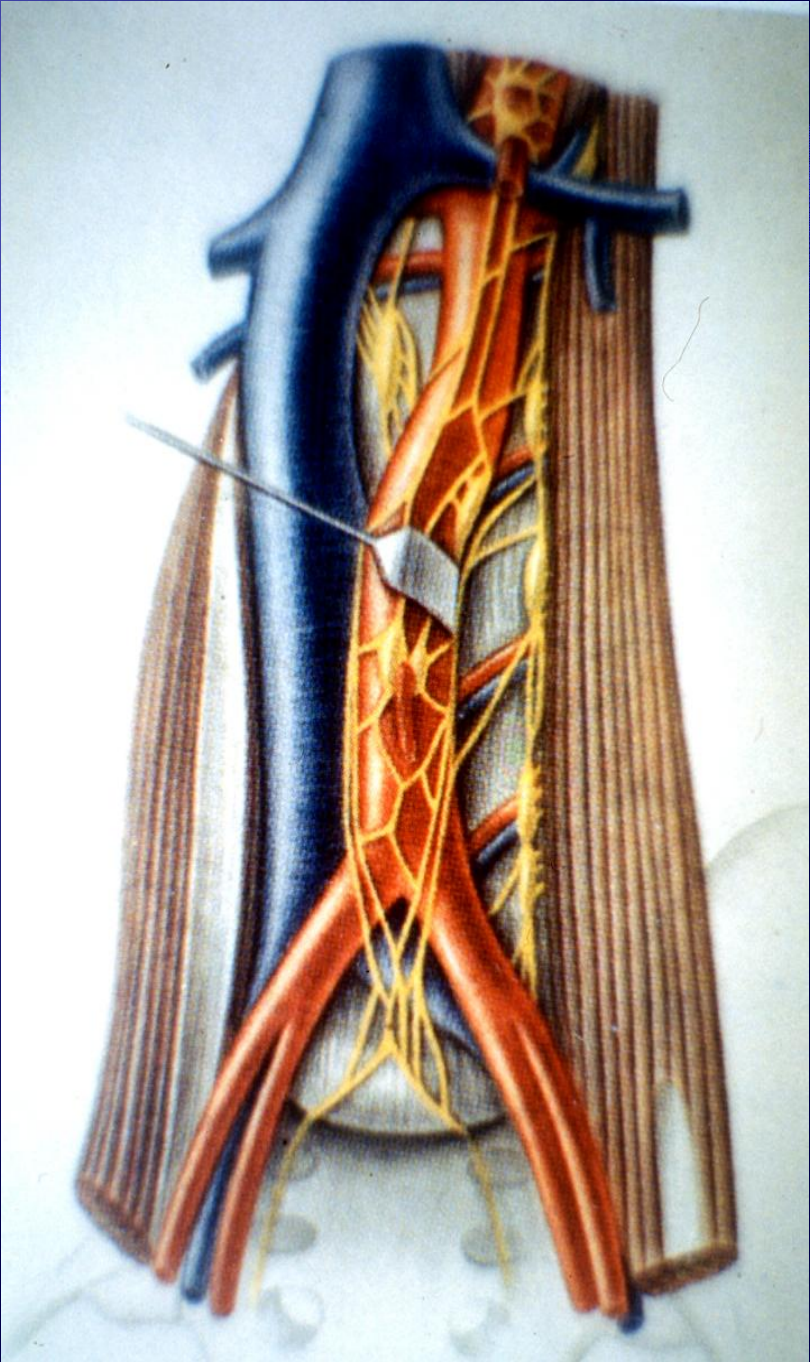
Idegkímélő technika

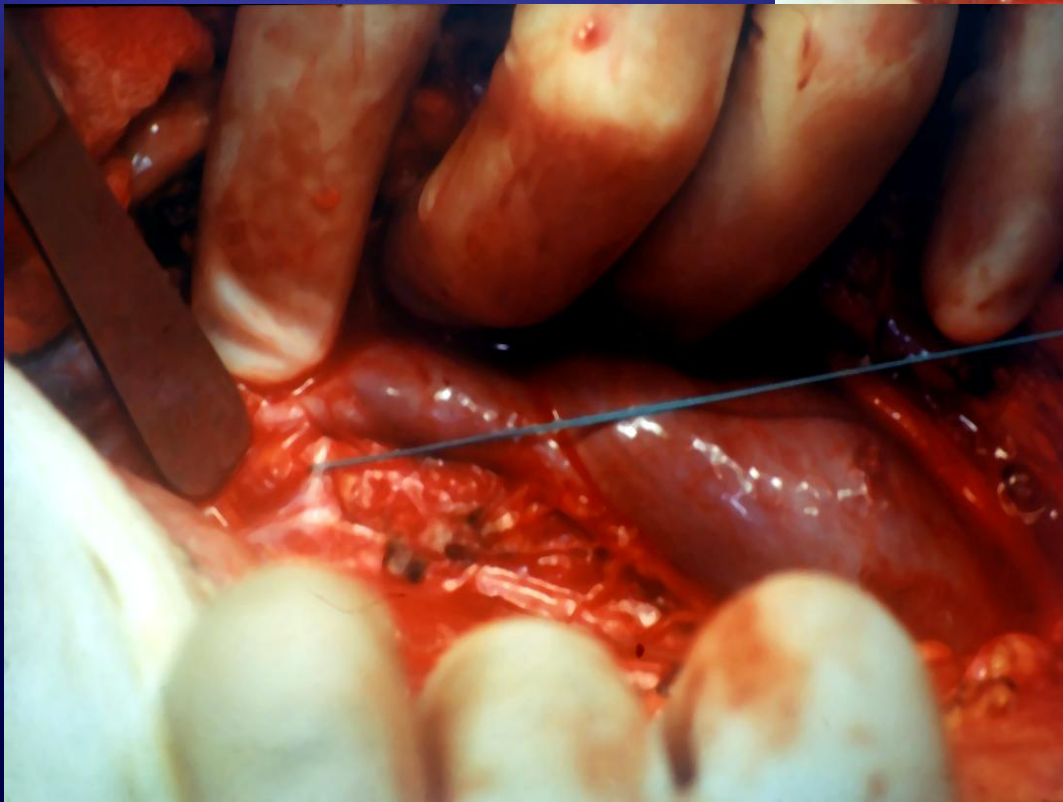
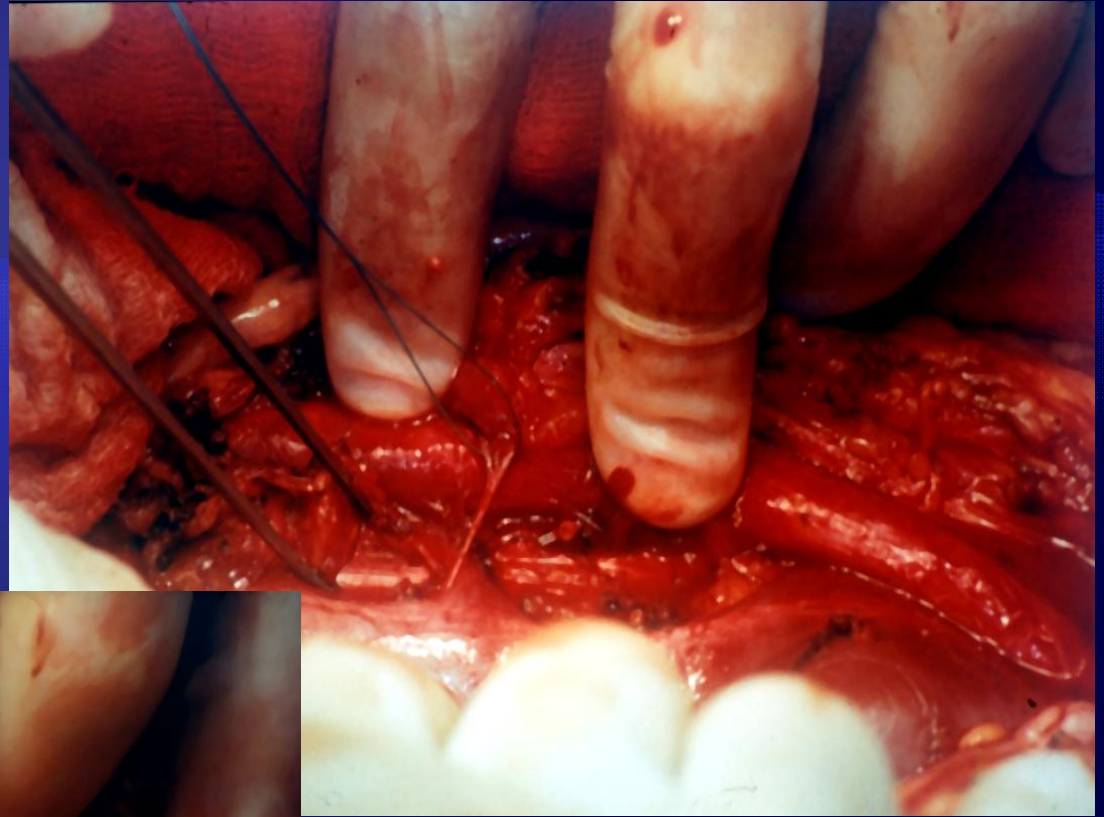
- ◆ *Célja:*

- ◆ antegrad ejaculatio képesség nagyobb arányú megőrzése

- ◆ *Módja:*

- ◆ a dissectio mező szűkítése mellett (vagy helyett) az idegrostok megőrzése





Laparoscopos RLA

- ◆ minimal invazív beavatkozásnak tartják
- ◆ sebészi eredményessége és onkológiai hatékonysága megalapozott

Janetschek G. et al: J Urol 163: 1793, 2000

- ◆ patológiai „staging”-et biztosít az „overtreatment” megelőzésére

Rassweiler JJ. et al: Eur Urology 2000, 37: 251-260

- ◆ megfelelő technikai háttér, gyakorlat igénye csak „staging”-re alkalmas

Foster RS and Donohue JP: J Urol 163: 1788, 2000

Laparoszkópos RLA

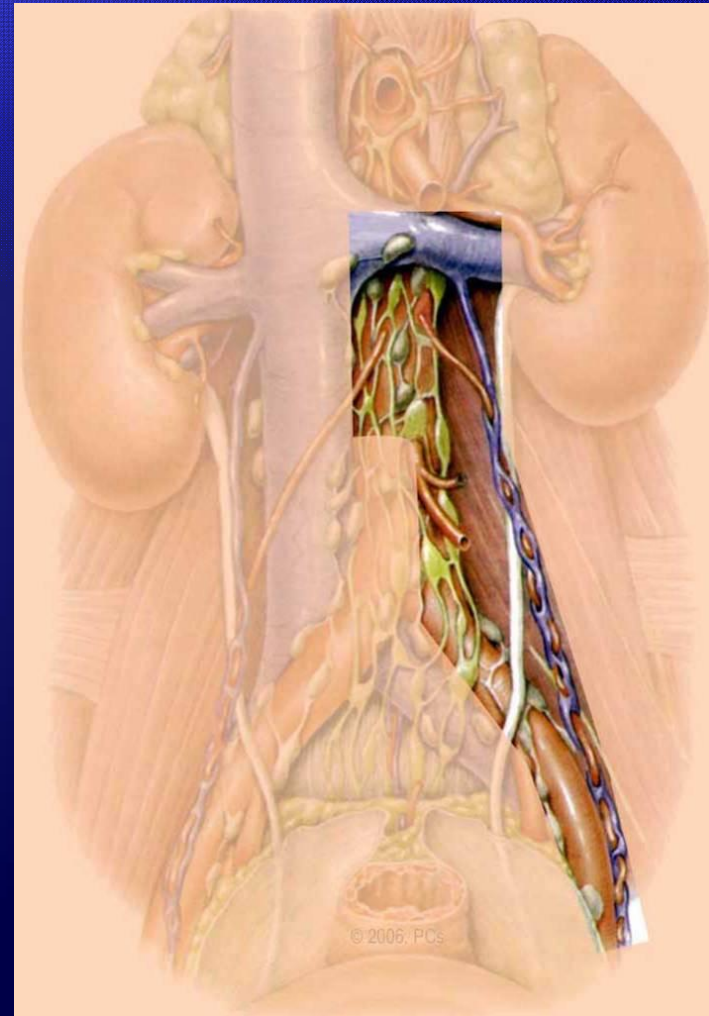
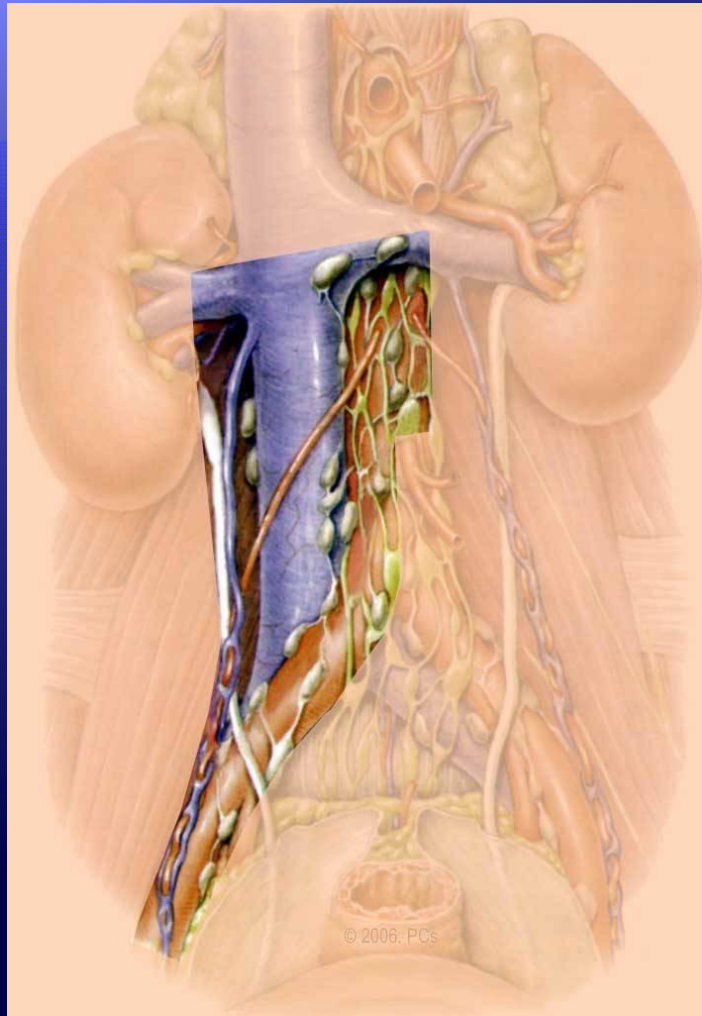
Pro

- ◆ nincs: infectio, ileus
- ◆ kisebb műtéti megterhelés
- ◆ rövid kórházi tartózkodás
- ◆ gyors felépülés
- ◆ kozmetikai előny
- ◆ hasfal statika
- ◆ minimális adhaesio
- ◆ humán erőforrás

Contra

- ◆ műtét kiterjesztése problémás
- ◆ tapintási érzék hiánya
- ◆ betanulás
- ◆ eszköz

Laparoszkópos RLA



Weissbach L et al., J. Urol. Oncol. 138:77,1987.

Heredaganatok kezelése előrehaladott stádiumban

- ◆ 1970-es évek:
 - ◆ Sebészi cytoreductió, „debulking”
 - ◆ 1980-as évek:
 - ◆ Induktív kemoterápia után operálni
- ↓
- ↓
- ◆ Eredmények **2x** jobbak, túlélés és szövődmények vonatkozásában (Donohue, Einhorn)
 - ◆ Sebészi terápia adjuváns szerepet kapott

PC-RLA típusok

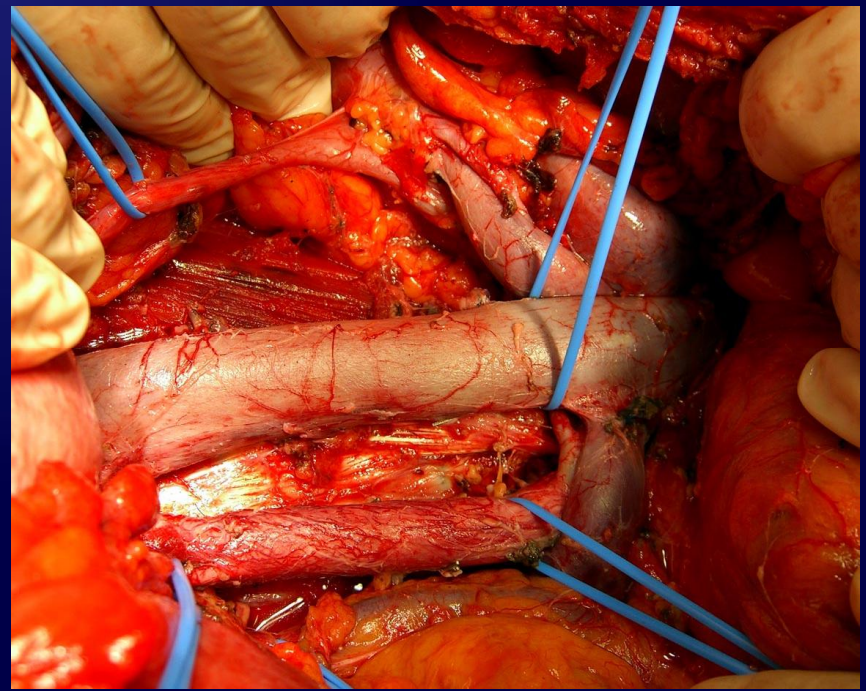
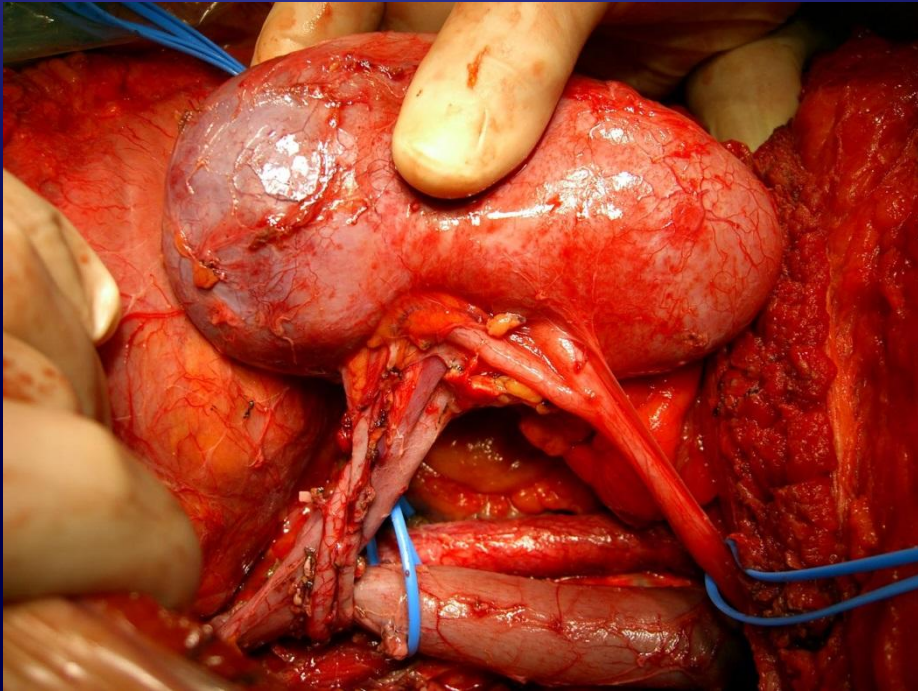
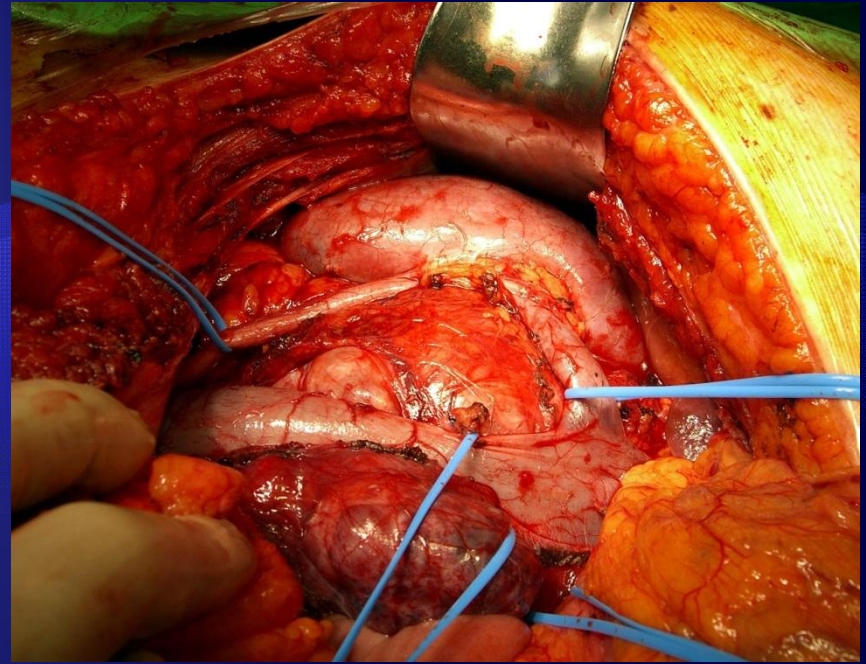
standard	1. vonal kemoterápia után
salvage	2. vonal kemoterápiát követően
„kényszerű” (desperation)	salvage kemoterápia után, emelkedő markerek mellett végzett műtét
ismételt (redo, 2nd look)	korábbi RLA után (relapsus, inkomplett resectio után)
inkomplett	a műtét során teljesen nem reszekált tumor

A pc-RLA értelme

- ◆ A RP maradék természete nem megítélhető
- ◆ A teratoma kemorezisztens (tisztá EC esetén is lehet teratoma a RP maradéokban)
- ◆ A hegyszövet is tartalmazza a cc.-ra jellegzetes genetikai markereket
- ◆ pc-RLA utáni RP relapsus igen ritka
- ◆ Aktív tumor esetén a resectio komplettsége a legfontosabb prognosztikai faktor

„Desperate” RLA

- ◆ Posztkemoterápiás műtét speciális fajtája
- ◆ Salvage-RLA feltételei hiányoznak
- ◆ Nincs egyéb esély a túlélésre



Mortalitás 2013 Magyarország

- ◆ Összesített mortalitás: **8 %**
- ◆ NSGCT mortalitás: **12 %**
- ◆ Áttétes NSGCT mortalitás: **20 %**

Klinikánkon preferált kezelés I.

- ◆ Klinikai I. (II/A) stádiumú NSGCT
 - ◆ 100% EC, pT2+: primér kemoterápia (2×BEP)
 - ◆ pT1, nincs teratoma komponens, együttműködő beteg: surveillance
 - ◆ bármely egyéb: L-RLA (O-RLA)
- ◆ Klinikai I. stádiumú seminoma
 - ◆ pT1, <4 cm tumorméret, együttműködő beteg: surveillance
 - ◆ egyéb esetben: 25 Gy PAO irradiatio, k/i esetén 2 ciklus karboplatin

Klinikánkon preferált kezelés II.

- ◆ Klinikai II/A-B stádiumú NSGCT
 - ◆ primér kemoterápia (3×BEP, re-staging -> RLA?)
 - ◆ domináló teratoma komponens: primér O-RLA
 - ◆ „határérték” v. atípusos loc. lymphadenopathia: L-RLA
- ◆ Klinikai II/C+ stádiumú NSGCT
 - ◆ primér kemoterápia (3-4×BEP, re-staging)
 - ◆ Postchemoterapias maradék -> RTR