

© Borgis

MILENA KRÓL, JAGODA DOLECKA, JULIA ZATOŃSKA, MICHAŁ ROMISZEWSKI, \*KATARZYNA PAWELEC

# Zaawansowany proces nowotworowy u chłopca z pierwotnym guzem germinalnym jądra – opis przypadku

Advanced cancer in teenage boy with primary germ cell tumor of the testis – case study

## Summary

Testicular cancers (germ cell tumors) are rarely diagnosed in patients below eighteen years old. The low occurrence rate may decrease the alertness of the physicians. In consequence, the cancer is detected late and most young patients are referred to oncological wards with an advanced cancer stage. The article describes the case of a young patient who looked for medical consultation due to non-specific symptoms like: diarrhea, weakness and vision disorder. Diagnostic tests revealed the germ cell tumor with metastasis to liver, lungs and brain. The diagnosis was established in an advanced cancer stage, which severely reduced the chance of a successful treatment and put the patient life at risk. The case is being reviewed to increase the awareness of the testicular cancer amongst physicians of all specialties because the illness can be treated effectively if it is diagnosed very early.

## Keywords

testicular cancer, germ cell tumor, metastases

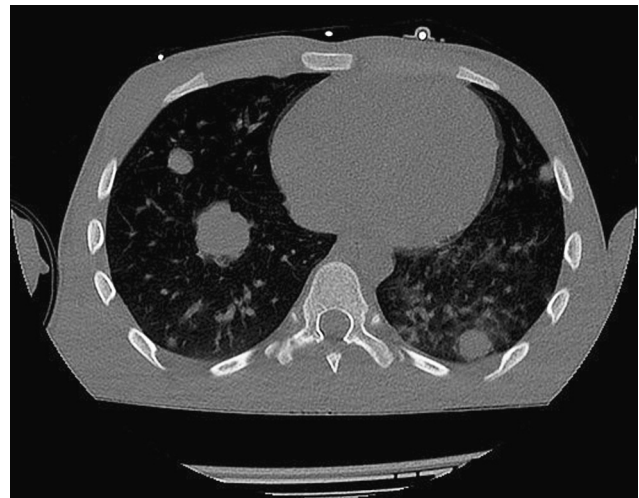
## WSTĘP

Nowotwory jądra należą do guzów germinalnych, wywodzących się z pierwotnych komórek płciowych na różnych etapach ich różnicowania. Guzy te są rzadko rozpoznawanymi nowotworami wieku dziecięcego w Polsce, rocznie rejestrowanych jest 40-90 przypadków u dzieci i młodzieży poniżej 18. roku życia (1). Nowotwory germinalne jądra najczęściej dają przerzuty do płuc, wątroby, węzłów chłonnych, mózgu i kości. Głównymi objawami tych nowotworów są: niebolesne powiększenie jądra, uczucie wzrostu ciężaru jądra, wyczuwalny twardy guz. Niestety młodzi chłopcy często bagatelizują pierwszy objaw, jakim jest niebolesne powiększenie jądra, lub wstydzą się zgłosić do lekarza. Dlatego nowotwory jąder są często rozpoznawane w stadium wysokiego zaawansowania z licznymi przerzutami, co zdecydowanie pogarsza rokowanie. W artykule przedstawiono przypadek chłopca, u którego nowotwór jądra został rozpoznany w stadium uogólnionym, z licznymi powikłaniami, co związane było z opóźnioną diagnozą.

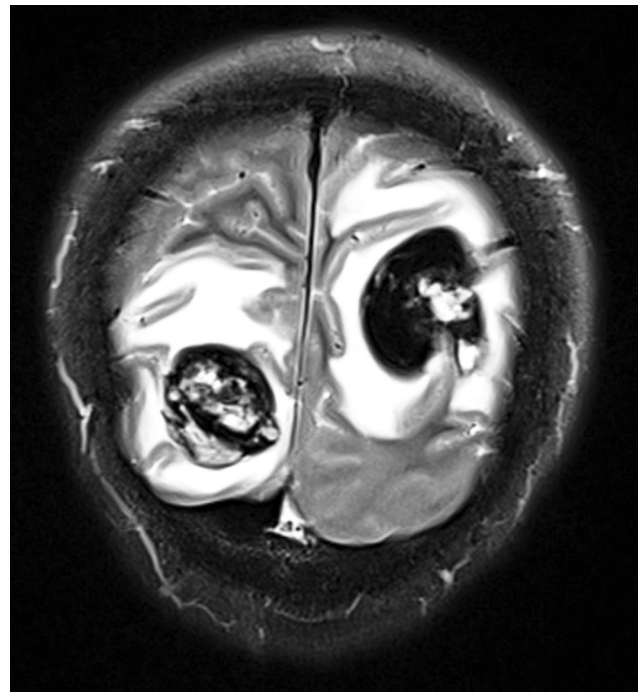
## OPIS PRZYPADKU

Czternastoletni chłopiec został przyjęty do szpitala z powodu niespecyficznego objawów: biegunki trwającej od 4 dni, zaburzeń ostrości wzroku oraz ogólnego osłabienia. Wykonano badanie USG jamy brzusznej, w którym uwidoczniono guz wątroby. Jego obecność potwierdzono tomografią komputerową (TK) jamy brzusznej, wielkość opisanej zmiany wynosiła 9 x 10 x 9 cm. Ponadto w TK uwidoczniono liczne zmiany ogniskowe w płucach mogące odpowiadać morfologii przerzutów. W celu dalszej diagnostyki pacjent został przekazany do Oddziału Chirurgii Szpitala Pediatrycznego. Przy przyjęciu chłopiec był w stanie ogólnym średnim, z cechami odwodnienia. W badaniu przedmiotowym stwierdzono wyczuwalne zmiany w obrębie prawego jądra. W badaniu USG jąder opisano trzy zmiany mogące odpowiadać nowotworowi. Lewe jądro było prawidłowe, bez zmian ogniskowych. W badaniach laboratoryjnych bardzo niskie wartości morfologii oraz znacznie podwyższony poziom dehydrogenazy mleczan-

nowej (LDH),  $\alpha$ -fetoproteiny (AFP) oraz gonadotropiny kosmówkowej ( $\beta$ -HCG) (tab. 1). Na podstawie wywiadu, badania przedmiotowego oraz badań dodatkowych postawiono wstępną diagnozę guza jądra, dlatego podjęto niezwłoczną decyzję o wykonaniu orchiidektomii prawostronnej. W badaniu histopatologicznym stwierdzono mieszany guz germinalny jądra z podwyższonym poziomem  $\beta$ -HCG i AFP. W utkaniu guza obecne były cechy: guza zarodkowego, guza z pęcherzyka żółtkowego, nasieniaka i kosmówczaka. Jest to nowotwór o wysokim stopniu ryzyka, wydzielający. Biorąc pod uwagę powyższe rozpoznanie, zakwalifikowano chorego do pilnej chemioterapii według TGM-95: VIP (etopozyd, ifosfamid, cisplatyna). Po operacji stan chłopca uległ znacznemu pogorszeniu. Stwierdzono znaczną anemizację i pogorszenie stanu neurologicznego. Chłopiec skarżył się na bóle głowy, znaczne zaburzenia ostrości wzroku, był majaczący, splątany, dodatkowo obserwowano narastającą asymetrię źrenic. Chory krwawił z przewodu pokarmowego, podejrzewano również krwawienie z guza wątroby. Wykonano tomografię komputerową jamy brzusznej, płuc oraz OUN. W pierwszym badaniu opisano guza wątroby z cechami krwawienia, jednak nie podjęto interwencji chirurgicznej ani embolizacji. W badaniu TK klatki piersiowej (ryc. 1a) uwidoczniło się progresję mnogich zmian płucnych w porównaniu z poprzednim obrazem. Natomiast w TK OUN uwidoczniło się w obu płatach potylicznych dwie zmiany ogniskowe o średnicy ok. 30 i 35 mm. Dodatkowo stwierdzono mniejsze, mnogie zmiany przerzutowe oraz obrzęk mózgu z podejrzeniem krwawienia. Ze względu na pogarszający się stan kliniczny chłopiec został przeniesiony do Oddziału Intensywnej Terapii. W kolejnych dniach wykonano kontrolny rezonans magnetyczny (MRI) głowy ze względu na pogarszający się stan chłopca. Uwidoczniło się w nim ogniskowe zmiany z cechami krwawienia i strefą obrzęku (ryc. 1b). Opisane zmiany wykazywały progresję w stosunku do badania sprzed 2 dni. Po konsultacji neurochirurgicznej i radioterapeutycznej nie zdecydowano o pilnej operacji ani radioterapii z uwagi na rozsiany charakter zmian. Zważywszy na pogarszający się stan świadomości i zaburzenia oddychania, chłopiec został zaintubowany i następnie wentylowany mechanicznie przez okres 20 dni. Po 7 dniach od ekstubacji pacjenta przeniesiono na Oddział Hematologii i Onkologii Dziecięcej. Przy przyjęciu w badaniu przedmiotowym stwierdzono znaczne



Ryc. 1a. Badania obrazowe na początku leczenia TK klatki piersiowej

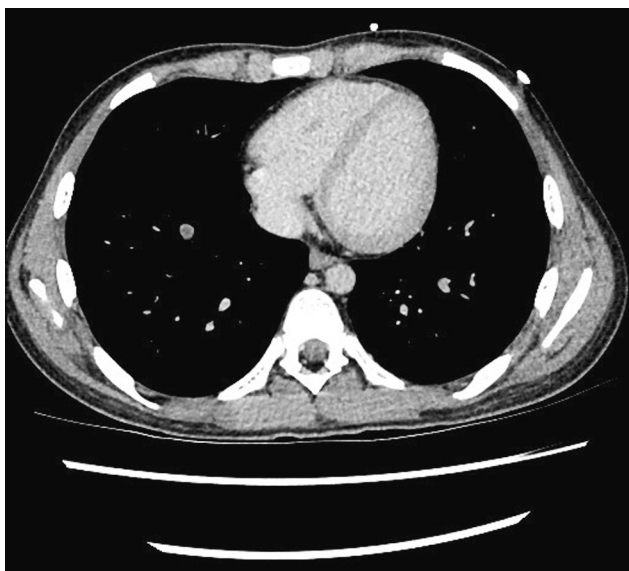


Ryc. 1b. Badania obrazowe na początku leczenia MRI mózgu

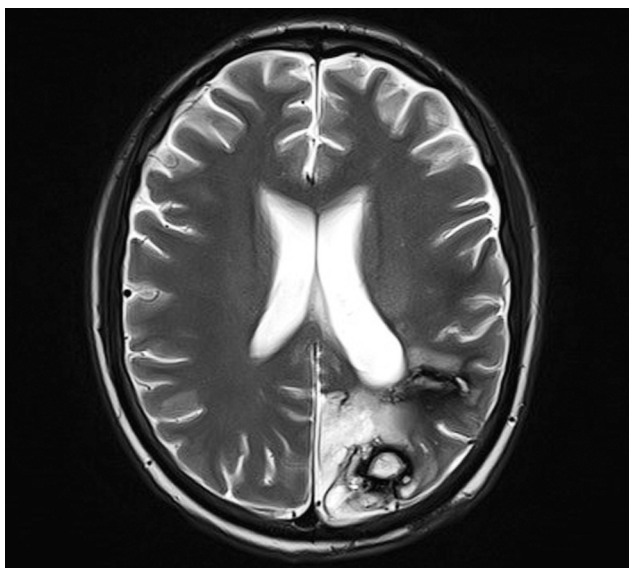
Tab. 1. Badania laboratoryjne

HGB	6,5 g/dL
HCT	19%
WBC	13,4 tys./ $\mu$ L
CRP	4,1 mg/dL
LDH	2312 U/L
$\beta$ -HCG	798 688 mIU/ml
AFP	1880,1 ng/ml

wyniszczenie, niedowład czterokończynowy z zachowaną ruchomością palców rąk i zaniki mięśniowe. Na oddziale chłopiec kontynuował chemioterapię według schematu VIP oraz fizykoterapię. Podczas leczenia odnotowano spadek wartości  $\beta$ -HCG i AFP (po 6 cyklach VIP:  $\beta$ -HCG – 3,5 mIU/ml, AFP – 8,3 ng/ml). Jako powikłania chemioterapii u chłopca wystąpiły gorączka neutropeniczna oraz epizod drgawek. Kontrolne badania obrazowe wykonane pod koniec szóstego cyklu chemioterapii uwidoczniły znaczną regresję wcześniej opisywanych zmian przerzutowych w mózgu, płucach (ryc. 2a, b) i wątrobie. Mając na uwadze obecność utrzymujących się zmian przerzutowych, podjęto decyzję o włączeniu dwóch dodatkowych cykli leczenia schematem



**Ryc. 2a.** Badania obrazowe po sześciu cyklach VIP TK klatki piersiowej



**Ryc. 2b.** Badania obrazowe po sześciu cyklach VIP MRI mózgu

ABK (adriamycyna, bleomycyna, karboplatyna). Ze względu na zmniejszenie rozległości zmian w mózgu przeprowadzono radioterapię tego obszaru. Następnie rozpoczęto terapię podtrzymującą winblastyną. Po leczeniu chłopiec był w stanie dobrym. Pozostał u niego lekki niedowład prawostronny, który nie wpływa na wykonywanie codziennych czynności. W badaniach obrazowych pozostają tylko zmiany bliznowate. W chwili obecnej pacjent jest w remisji choroby pod stałą opieką onkologiczną, okresowo kontrolowany z powodu ryzyka nawrotu choroby.

## DYSKUSJA

Opis powyższego przypadku ma na celu zwrócenie uwagi na fakt rozpoznania guza jądra u nastoletniego chłopca dopiero w momencie znacznego zaawansowania choroby,

co niewątpliwie przełożyło się na bardzo ciężki stan chorego w przebiegu leczenia i liczne powikłania. Nie ulega żadnej wątpliwości, że w przypadku nowotworu tego narządu i w wielu innych kluczową rolę odgrywa czas. Najczęściej wina za opóźnione rozpoznanie leży zarówno po stronie pacjentów, jak i lekarzy. Przyczyny opóźnionego rozpoznania w raku jądra przeanalizowali Huyghe i wsp. (2). Autorzy pracy wśród przyczyn leżących po stronie pacjentów wymieniają m.in.: znikomy poziom wiedzy odnośnie objawów raka, wstyd przed lekarzem, bagatelizowanie pierwszych objawów. Natomiast ze strony lekarza powodem postawienia późnej diagnozy są: brak doświadczenia w rozpoznawaniu tego typu guzów, niestaranność badania pacjenta, a także niewydolność systemu opieki zdrowotnej, w tym kolejki do specjalistów i hospitalizacji. Jednak poza tymi przyczynami należy pamiętać o czynnikach predysponujących do wystąpienia złośliwego nowotworu jądra, którymi są: wnetrostwo, ekspozycja na wysokie stężenie estradiolu w życiu płodowym, dysgenезja jąder, urazy, zespoły genetyczne, w tym zespół Klinefeltera, Turnera. Występowanie guza jądra u krewnych pierwszego stopnia oraz obecność w przeszłości nowotworu zarodkowego w przeciwległym jądrze może dodatkowo zwiększać ryzyko zachorowania na ten nowotwór (1, 3). Dlatego należy szczególnie pamiętać o pacjentach z grup zwiększonego ryzyka i w przypadku wystąpienia u nich niepokojących objawów zawsze wykluczyć możliwość rozwoju choroby nowotworowej.

Najczęściej występującymi objawami nowotworu jądra są: niebolesne powiększenie jądra, uczucie wzrostu ciężaru jądra, wyczuwalny twardy guz, zaczerwienienie skóry moszny i nierównomierna jej powierzchnia. Rzadziej są to objawy w postaci wodniaka jądra, bóle brzucha wraz z powiększonymi węzłami chłonnymi (3-5). Kaszel, duszność i symptomy neurologiczne są objawami późnymi związanymi z pojawianiem się przerzutów. Niestety większość młodych chłopców trafia do lekarza z późnymi objawami, w stadium przerzutów odległych. Analogicznie do sytuacji naszego pacjenta. Zazwyczaj pierwszy objaw nowotworu jądra, czyli jego niebolesne powiększenie, bywa mało dokuczliwy. Dlatego niejednokrotnie jest bagatelizowany, dodatkowo często jest on mylnie interpretowany, jako stan po urazie. W związku z tym rozpoznanie guza jądra możliwe jest dopiero, gdy pojawiają się objawy związane z jego przerzutami odległymi. Stąd dużą rolę odgrywają edukacja, nauka samobadania i uświadomienie młodemu pokoleniu, jak ważne jest wczesne wykrycie tego nowotworu.

Wśród badań dodatkowych kluczową rolę w rozpoznaniu nowotworu germinalnego jądra odgrywają markery biologiczne, takie jak:  $\alpha$ -fetoproteina (AFP) oraz gonadotropina kosmówkowa ( $\beta$ -HCG). Wzrost stężenia AFP w trakcie leczenia zwykle wskazuje na progresję choroby i nieskuteczność terapii. Podwyższenie stężenia markera jest również sygnałem ewentualnej wznowy. Wysokie stężenia markera wraz z objawami klinicznymi pozwalają na postawienie rozpoznania guza zarodkowego przed pobraniem wycinka. Wynika stąd ogromna przydatność kliniczna oznaczeń AFP (6). W stosowanym obecnie w Polsce protokole leczenia według TGM-95 za niekorzystną rokowniczo uznaje się wysoką wartość AFP > 15 000 ng/ml (7, 8). Rolę

podobną do AFP odgrywa  $\beta$ -HCG oraz trzeci, nieco mniej specyficzny od dwóch pozostałych, enzym, a mianowicie dehydrogenaza mleczanowa (LDH). W przedstawionym przypadku wszystkie trzy markery znacznie przekraczały górną granicę normy, co niewątpliwie miało wpływ na dalsze rokowanie u chorego.

W leczeniu raka jądra, jak też innych guzów germinalnych, stosowany jest protokół TGM-95. Większość pacjentów otrzymuje od 4 do 6 cykli chemioterapii (6). Wysoka chemiowrażliwość nowotworów germinalnych sprawia, że zastosowanie radykalnej chemioterapii wraz z leczeniem uzupełniającym pozwala na poprawę stanu klinicznego u chorych znajdujących się wyjściowo na granicy wydolności narządowej, a także uzyskanie znacznej regresji masywnych zmian przerzutowych.

## PODSUMOWANIE

Na podstawie powyższego przypadku możemy zauważyć, że nowotwory często dają niejednoznaczne objawy, niezwiązane z lokalizacją guza, np. gorączkę, osłabienie i biegunkę. Objawy ogniskowe mogą wystąpić późno, gdy stadium choroby jest zaawansowane, co znacznie pogarsza rokowanie. Lekarze diagnozujący dzieci z niespecyficznymi objawami zawsze powinni pamiętać o chorobach nowotworowych. W przypadku nowotworów jądra młodzi chłopcy często bagatelizują jego pierwsze objawy i wstydzą się zgłaszać do lekarza, w związku z czym obecnie większość nowotworów jądra diagnozowana jest w stopniu zaawansowanym. Dlatego kluczowe są edukacja, nauka samobadania i uświadomienie im, jak ważne jest wczesne wykrycie nowotworu.

### Konflikt interesów Conflict of interest

Brak konfliktu interesów  
None

### Adres do korespondencji

\*Katarzyna Pawelec  
Klinika Pediatrii, Hematologii i Onkologii  
Warszawski Uniwersytet Medyczny  
ul. Żwirki i Wigury 63A,  
02-091 Warszawa  
tel.: +48 (22) 317-94-83  
katarzyna.pawelec@litewska.edu.pl

nadesłano: 28.05.2019  
zaakceptowano do druku: 10.06.2019

### Piśmiennictwo

1. Wojciechowska U, Didkowska J: Zachorowania i zgony na nowotwory złośliwe w Polsce. Krajowy Rejestr Nowotworów, Centrum Onkologii – Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie; <http://onkologia.org.pl/nowotwory-dzieci-germinalne/>.
2. Huyghe E, Muller A, Mieusset R et al.: Impact of diagnostic delay in testis cancer: results of a large population based study. *Eur Urol* 2007; 52: 1710-1716.
3. Pypno W: Rak jądra. *Post. Nauk Med* 2014; 1: 64-65.
4. Pawlicki M, Siedlecki P: Nowotwory układu moczowo-płciowego. [W:] Krzakowski M (red.): *Onkologia kliniczna. Tom II*. Wydawnictwo Borgis, Warszawa 2006: 912-942.
5. Czernek U: Nowotwory jądra. [W:] Kordek R (red.): *Onkologia. Podręcznik dla studentów i lekarzy. Wyd. III*. Via Medica, Gdańsk 2007: 267-270.
6. Szmyd K: Guzy germinalne. [W:] Chybicka A (red.): *Od objawu do nowotworu. Wczesne rozpoznawanie chorób nowotworowych u dzieci*. Elsevier Urban & Partner, Wrocław 2009: 153-155.
7. Korzon M, Popadiuk S: Guzy germinalne. [W:] Chybicka A, Sawicz-Birkowska K (red.): *Onkologia i hematologia dziecięca*. PZWL, Warszawa 2008: 415-425.
8. Frazier AL, Rumcheva P, Olson T et al.: Application of the adult international germ cell classification system to pediatric malignant non-seminomatous germ cell tumors; a report from the Children's Oncology Group. *Pediatr Blood Cancer* 2008; 50: 746-751.