



UNIVERSITATEA DE STAT DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE  
„NICOLAE TESTEMIȚANU” DIN REPUBLICA MOLDOVA

CATEDRA DE UROLOGIE ȘI NEFROLOGIE CHIRURGICALĂ

# UROLOGIE ANDROLOGIE NEFROLOGIE CHIRURGICALĂ

Sub redacția Prof. Dr. Emil Ceban



## 7. TUMORILE SISTEMULUI URINAR ȘI ALE APARATULUI GENITAL MASCULIN

*Ion Dumbrăveanu*

### PARTEA GENERALĂ

**Tumora** reprezintă un țesut nou, format prin creșterea și înmulțirea anormală, necontrolată, dezordonată a uneia sau unui grup de celule care, în funcție de caracterul benign sau malign, comprimă sau invadează țesuturile înconjurătoare și care pot metastaza la distanță de țesutul sau de organul de unde au pornit. Tumorile pot fi *benigne* sau *maligne*. Denumirea tumorilor maligne utilizată cel mai frecvent este cea de *cancer* (în limba greacă *karkinos* – „crustaceu”, tradus apoi în latină prin cuvântul *cancer*, din care a pătruns, prin filieră franceză, și în limba română).

*Tumorile benigne*, datorită creșterii lor, comprimă sau deplasează țesuturile vecine, dar au, de obicei, un volum limitat și nu le invadează. Dacă sunt de volum mic, pot exista fără simptomatologie clinică pe parcursul întregii vieți. Tumorile benigne de volum mai mare pot provoca alterarea funcției organului-gazdă sau a celor vecine, duc la apariția diverselor acuze și necesită extirpare chirurgicală. Din punct de vedere histologic, tumorile benigne au aspectul asemănător unui țesut normal. Exemplul clasic de tumoră benignă urologică este hiperplazia benignă a prostatei.

*Tumorile maligne* sau *cancer*ele se înmulțesc necontrolat și continuu, inițial în interiorul unui țesut sănătos, dar cu o evoluție complet diferită de cele benigne: proliferază și invadează sau infiltrează țesuturile, nu sunt delimitate și au tendința de a metastaza – pe cale hematogenă sau limfatică – în alte organe aflate la distanță. Dacă evoluția tumorilor maligne nu este stopată, acestea pot cauza în final moartea.

Celulele tumorale pot afecta orice țesut al organismului uman. În majoritatea cazurilor, transformarea unei celule sănătoase în una malignă are loc treptat, sub influența unor factori oncogeni, pe parcursul a ani de zile. Totuși, trebuie de reținut că factorii numiți „oncogeni” pot acționa sinergic, și în caz de prezență concomitentă a mai multora, această perioadă poate fi redusă la câteva luni.

Printre factorii ce contribuie la apariția tumorilor, în special a celor maligne, sunt:

- factorii *chimici*: în primul rând, produsele care conțin nitrozamine sau benzopiren, fumatul, unele medicamente, precum fenacetina sau ciclofosfamida etc.;
- factorii *biologici*, precum virusul papilomatozei umane, bilharzioza sau iritația îndelungată a țesuturilor în urma unor infecții urinare recidivante;
- factorii *alimentari*: condimentele și mirodeniile în exces, unele mezeli, în special cele afumate, utilizarea repetată a uleiului în alimentație, dulciurile artificiale etc.;
- factorii *fizici*, cum ar fi radiația ionizantă;
- factorii *hormonali*, precum excesul sau deficitul de androgeni.

Rolul factorilor *genetici* în apariția cancerului a fost discutat mult timp. Actualmente se consideră că unele modificări genetice care provoacă apariția cancerului pot fi moștenite de la părinți sau pot fi dobândite începând cu perioada prenatală, din cauza unor leziuni ale ADN-ului.

### **Principiile de clasificare a tumorilor sistemului urinar și ale aparatului genital masculin**

Clasificarea tumorilor urogenitale are loc conform unor principii unice cu alte tumori ale organismului uman. Cele mai utilizate criterii de clasificare a tumorilor sunt: criteriul histologic, stadiul sau răspândirea locală a tumorii și gradul de diferențiere tumorală. *Criteriul histologic* este specific și dependent de țesutul de unde provine tumora (epitelial, mezenchimatous, germinal etc.). *Stadiul sau răspândirea tumorii* se apreciază conform criteriului TNM, unde *T* caracterizează infiltrarea locală tumorală și ca repere orientative are patru niveluri: T1 – tumora localizată în limitele hotarelor fiziologice ale organului, T2 – tumora invadează hotarele fiziologice ale organului (capsula, tunica albuginee etc.), T3 – tumora invadează țesuturile înconjurătoare, dar nu și alte organe, T4 – tumora invadează alte organe învecinate sau aflate la distanță. Bineînțeles că fiecare nivel de stadializare are mai multe gradații (*a, b, c*) în funcție de fiecare caz concret. Indicele *N* caracterizează răspândirea tumorală în nodulii limfatici – adenopatia regională, care poate fi: N0 – absența invaziei ganglionare; N1 – un singur ganglion regional homolateral, invadat sub 2 cm; N2 – invadare ganglionară regională controlaterală, bilaterală sau 1 între 2-5 cm; N3 – masă ganglionară regională, fixată la peretele pelvian cu spațiu liber între ea și

tumora primară. Indicele  $M$  descrie prezența metastazelor la distanță și poate fi:  $M_0$  – nu se evidențiază metastaze la distanță;  $M_1$  – metastaze prezente la distanță etc. Gradul de diferențiere tumorală sau gradingul este simbolizat prin litera  $G$  și poate fi:  $G_1$  – bine diferențiat,  $G_2$  – grad mediu de diferențiere,  $G_3$  – slab diferențiat sau nediferențiat,  $G_4$  – nu se precizează diferențierea.

În funcție de localizare sau de substratul histologic, pot exista și alte criterii de clasificare, de exemplu criteriul Gleason pentru adenocarcinomul de prostată etc.

### **Simptomatologia tumorilor sistemului urinar și ale celui genital masculin**

În momentul adresării la medic, foarte puțini pacienți cunosc precis maladia care le-a provocat anumite acuze. Talentul medicului constă în aprecierea exactă a cauzelor și în stabilirea corectă a conduitei ulterioare. În diagnosticul tumorilor trebuie de știut că doar în cazuri rare ele vor avea semne specifice caracteristice, în special în stadiile incipiente. În stadiile avansate, tabloul clinic al majorității tumorilor va fi predominat de durere, masă tumorală palpabilă și semne tipice unei intoxicații a organismului. Totuși, tumorile sistemului urogenital masculin pot fi diagnosticate de timpuriu, dacă sunt cunoscute unele caracteristici de ordin general și de ordin local. *Semnele de ordin general pot fi:* pierderea în greutate fără o cauză anume, inapetența, alterarea stării generale, oboseala, astenie, subfebrilitate îndelungată, prezența altor semne de inflamație etc. Acuzele respective pot fi specifice și altor maladii, dar prezența acestora presupune excluderea diagnosticului de tumoră. *Semnul de ordin local* specific tumorilor urogenitale este hematuria. Spre deosebire de hematuria ce poate fi atestată și în alte maladii urologice, hematuria cauzată de tumori, în majoritatea cazurilor, va fi asimptomatică și capricioasă (va apărea fără o cauză anume, poate dura perioade diferite de timp și poate dispărea spontan, pentru ca să se repete la anumite intervale de timp).

În tabelul 7.1 este prezentat diagnosticul diferențial al hematuriei și al altor semne de ordin local în tumorile urogenitale.

Alte semne de ordin local vor fi provocate de creșterea în volum a organului afectat, cu compresia țesuturilor, urmată de dereglarea funcției organului sau a organelor învecinate. De exemplu, hipertrofia țesutului prostatic va comprima uretra și vor apărea dereglări de micțiune (polakiuria, stranguria); proliferarea țesutului renal în hipernefrom poate provoca creșterea eritropoietinei și a globulelor roșii sangvine etc.

**Tabelul 7.1. Diagnosticul diferențial al acuzelor specifice tumorilor urogenitale**

Acuzele pacientului	Caracteristic pentru tumora urogenitală	Caracteristic pentru alte maladii urogenitale
Hematurie	Solitară, nedureroasă, capricioasă, adeseori cu cheaguri	Urolitiază – are cauza cunoscută, apare după colică, fără cheaguri. Traumă – are cauză, durere, semne locale. Inflamație – febră, urină tulbură.
Mărirea în volum a organului	Testicul: nedureros, formațiune mică, dură, aderentă de testicul, crește lent; Rinichi: fixat, aderent, deformează lomba	Orhită – febră, debut brusc, tumefiere locală, durere. Hidrocel – mărire uniformă, dimensiuni mari, la diafanoscopie transparent. Hidronefroză – rinichi mobil. Pionefroză – febră, tumefiere locală.
Durere	Tardivă – permanentă, fără o cauză anume	Timpurie – adeseori prim semnal, asociată cu alte acuze, febră, dereglări de micțiune etc.

**Diagnosticul** tumorilor sistemului urinar și ale aparatului genital masculin se va baza pe acuze și anamneză, pe examinarea obiectivă, markeri tumorali, metode imagistice, iar la necesitate se va efectua biopsia. *Examinarea obiectivă* are un rol important, deoarece în stadiile incipiente tumorile, chiar dacă cresc și deformează organul, nu manifestă simptomatologie clinică. Palparea testiculelor permite diagnosticarea timpurie a unei formațiuni aderente la testicul de diverse dimensiuni, iar tuseul rectal va permite diferențierea unei hipertrofii benigne de un cancer al prostatei. Markerii tumorali utilizați mai frecvent sunt antigenul prostatic specific (PSA), alfa-fetoproteina de sarcină, gonadotropina corionică umană (hCG), CYFRA-21 ș.a.

*Ecografia* este investigația imagistică de primă intenție în diagnosticul tumorilor urogenitale. Utilizarea pe scară largă a ecografiei permite depistarea incidentală a tumorilor renale, ale vezicii urinare sau ale prostatei. *Tomografia computerizată și rezonanța magnetică nucleară* au un rol important în stadializarea procesului tumoral, în special dacă sunt efectuate

în varianta cu contrast. În diagnosticul diferențial al tumorilor căilor urinare sunt utilizate metode cu vizualizare directă, precum *cistoscopia*, *ureteroscopia*, *nefroscopia*, care la necesitate pot fi completate cu efectuarea biopsiei. Alte metode de diagnostic diferențial și de tratament al tumorilor sistemului urogenital masculin vor fi descrise în *Partea specială*.

## PARTEA SPECIALĂ

### Tumorile renale parenchimotoase

**Incidență.** Tumorile renale au o incidență de circa 3% din totalul patologiilor tumorale ale adultului. Pot afecta persoane de orice vârstă, dar au preponderență la cele cu vârsta de peste 50 de ani, fiind de 2-3 ori mai frecvente la bărbați. Dintre toate patologiile tumorale întâlnite la copii, incidența tumorilor renale (nefroblastomul Wilms) este mult mai mare și constituie circa 20-50%. În Republica Moldova, incidența tumorilor renale a crescut semnificativ la începutul secolului XXI și constituie circa 5 la 100.000 populație.

**Etiopatogenie.** După cum am menționat anterior, cauzele apariției tumorilor renale sunt multiple, iar majoritatea cercetătorilor incriminează următorii **factori de risc**: *factori ereditari* (de exemplu, în sindromul *Hippel-Lindau*, care constă în hemangioblastoame retiniene și cerebeloase, chisturi pancreatice și chisturi sau tumori la nivelul rinichiului, epididimului sau la nivelul altor viscere, cancerul renal se întâlnește la 24-45% din pacienți, fiind de obicei cauza deceselor. Sindromul poate fi identificat prin investigații genetice. Există studii care arată că circa 4% din totalitatea cancerelor renale au determinism genetic cu transmitere familială); *factori hormonal* (în special, hiperestrogenemia). Fumatul crește de 2,3 ori riscul de cancer renal. Activitatea fizică redusă, sedentarismul și obezitatea sporesc riscul apariției cancerului renal. *Factori de mediu* (azbestul, metalele grele, cadmiul, radiația ionizantă) au și ei un rol semnificativ.

**Clasificarea.** Principiile clasificării TNM sunt aplicabile și pentru tumorile renale și au fost expuse anterior. O altă clasificare simplă și sumară va diferenția tumorile renale în tumori ale parenchimului renal și tumori ale căilor excretorii.

**Tumorile renale parenchimotoase**, la rândul lor, se clasifică în:

- *benigne*: adenomul renal, oncocitomul renal, angiomiolipomul (hamartromul renal), leiomiomul, hemangiomul, lipomul, tumori celulare juxtaglomerulare, chistul dermoid etc.;

- *maligne*: adenocarcinomul renal (tumora Gravit sau hipernefromul), sarcomul renal, nefroblastomul sau tumora Wilms;
- *secundare* – metastatice.

**Anatomie patologică.** Tumorile renale au dimensiuni variabile – de la câțiva cm la dimensiuni gigantice (peste 10 cm). Afectează ambii rinichi în aceeași proporție, cu localizare preponderent la poli (40-45%), alte 10-15% fiind situate mediorenal. În 85% cazuri, tumora renală se dezvoltă din celulele epiteliului tubular proximal, fiind histologic definită drept *carcinom*. În literatura de specialitate poate fi întâlnită sub denumirea de „cancer nefrocelular” sau „tumora Gravit”. Aspectul macroscopic al carcinomului renal este caracteristic: în circa 80% din cazuri, va fi un nodul rotunjit, ferm și solid, pe secțiune cu aspect alb-cenușiu sau galben-oranj datorită lipidelor și colesterolului, uneori are aspect de mozaic cu arii de necroză, hemoragie, zone chistice, calcificate etc. Consistența tumorii de obicei este moale, elastică. Tumorile de dimensiuni mici sunt înconjurate de o capsulă vizibilă cu ochiul liber. O particularitate a carcinomului renal sunt trombiile tumorali, care pot ajunge în vena renală, vena cavă sau chiar până în atriu drept. În circa 1-3% din cazuri, carcinomul renal apare bilateral. Microscopic, arhitectonica celulelor tumorale renale este frecvent cea a unui adenocarcinom, ce are cel puțin trei subtipuri histologice: carcinom cu celule clare (80-90%), carcinom papilar (10-15%), carcinom cromofob (4-5%).

**Propagarea tumorală.** Creșterea locală a adenocarcinomului renal este relativ lentă, cu invadarea cavităților pielocaliceale din apropiere prin extensie directă, cu afectarea venelor și a vaselor limfatice și infiltrarea ulterioară a grăsimii perirenale și a organelor adiacente (colon, glanda suprarenală, splina). Dedublarea celulei tumorale se produce relativ lent – în circa 400-500 de zile.

**Metastazare.** Tumorile renale metastazează pe cale hematogenă sau limfatică. Metastazarea hematogenă este mai frecventă și este independentă de mărimea tumorii sau de tipul ei histologic. Inițial sunt afectate venele mari intrarenale, apoi vena renală principală și vena cavă inferioară. Afectarea tumorală a venei cave inferioare se determină în 10-14% din cazuri chiar în momentul diagnosticului. Extinderea canaliculară de-a lungul ureterului până la vezica urinară este rară.

**Metastaze viscerale.** Circa 30-35% din pacienți vor avea metastaze în momentul diagnosticului. Tumorile renale metastazează mai frecvent în plămân (60%) și oase (40%). Metastazele apar în ficat în fazele avansate ale procesului tumoral (25%). De obicei, acestea sunt solitare. Uneori me-

tastazele viscerale apar la intervale destul de mari de la operație – la 10-20 de ani. Din punct de vedere histologic, metastazele au același aspect ca și tumora primară.

**Manifestări clinice.** Tabloul clinic al unei tumori renale maligne este variat și neconcludent în stadiile incipiente, când cancerul renal nu are practic niciun simptom. În această fază, cancerul este adeseori descoperit incidental la un examen ecografic. Cele mai frecvente manifestări clinice sunt grupate în „triada clasică”, reprezentată de *hematurie, durere și tumoră* renală, dar care se întâlnește la cel mult 10-20% din pacienți și denotă un stadiu avansat al procesului tumoral. Frecvent este posibilă prezența solitară a simptomatologiei respective (hematuria – 60-70%, durerea – 40%, tumora palpabilă – 10-30%). Acuzele sus-numite nu sunt patognomonice pentru tumora renală, ele fiind prezente în majoritatea afecțiunilor renale, totuși hematuria este un simptom de bază, esențial, sugestiv în primul rând pentru patologia tumorală. În carcinomul renal, hematuria este totală, adeseori cu cheaguri vermiforme. În caz de hematurie masivă, poate apărea retenția acută de urină prin tamponada vezicii urinare cu cheaguri sangvine. În unele cazuri, ca prim semn clinic al unei tumori renale apare varicocelul simptomatic pe partea dreaptă. Febra sau subfebrilitatea poate să apară în circa 3-16% cazuri, este prelungită și nu depășește 38,5 grade C. Cauza febrei este necroza tumorii sau excitarea centrului diencefalic al termoreglării prin substanțe pirogene, eliberate de rinichiul neoplazic. Dispare la ablația tumorii, reapare în caz de apariție a metastazelor în alte organe.

Manifestările hematologice ale carcinomului renal sunt mai frecvent anemia, de obicei normocromă și normocitară. Totuși, în circa 10% cazuri va apărea hiperglobulia, datorată producerii în exces a eritropoietinei sau ca o consecință a hipoxiei renale induse de tumoră, care determină secundar hiperproducția de eritropoietină. Este în general moderată, între 5-7 milioane eritrocite, fără modificări leucocitare, fără splenomegalie. Manifestări cardiovasculare apar la circa 10-40% din bolnavi și se manifestă prin HTA și insuficiență cardiacă. Afectarea hepatică se manifestă prin hepatomegalie nemetastazică, difuză, cu splina normală sau mai rar marită, cu hipotrombinemie, hipoalbuminemie, creșterea fostatazelor alcaline, a bilirubinei indirecte și cu transaminaze normale. În unele cazuri pot apărea fracturi spontane ale oaselor lungi, sindroame reumatice, semne pulmonare etc.; în alte cazuri, tumora renală malignă poate avea o evoluție latentă, fiind cunoscute cazuri cu evoluție de 20-30 de ani.



**Confirmarea diagnosticului.** În confirmarea diagnosticului, explorările imagistice au un rol esențial.

*Ecografia* va vizualiza un nod tumoral cu un diametru de peste 1 cm, se apreciază localizarea tumorii și se diferențiază tumorile solide de chisturile renale, care au o structură transsonică. Uneori, în interiorul tumorii se vizualizează una sau mai multe zone transsonice, semn de necroză tumorală. Utilizarea ecografiei Doppler poate identifica trombi în vena renală sau în vena cavă.

Se va efectua, de asemenea, radiografia renovezicală pe gol (RRVG), urografia intravenoasă (UIV), radiografia toracelui, tomografia computerizată sau rezonanța magnetică nucleară. *Tomografia computerizată* cu fază urografică și/sau angiografică este investigația de elecție în carcinomul renal. Ea confirmă prezența tumorii în 100% cazuri, diferențiind-o de chistul renal. TC evidențiază cu o acuratețe de peste 95% infiltrarea venei cave, de peste 80% - infiltrarea țesuturilor perirenale, de circa 90% - invadarea metastazică ganglionară regională, iar în 100% din cazuri - invadarea organelor adiacente.

Markerii tumorali nu sunt specifici pentru tumorile renale. În unele cazuri se pot depista valori crescute ale lacticohidrogenazei (LDH), antigenului carcinoembrionar (CEA), antigenului fetoplacentar (AFP) sau ale unor imunoglobuline.

Diagnosticul diferențial al tumorilor renale se va efectua cu toate afecțiunile ce măresc rinichiul sau produc hematurie: rinichi polichistic, hidronefroză, pielonefrită xantogranulomatoasă, rinichi în potcoavă, rinichi ectopic, abces renal, limfoame renale non-Hodgkin, chist renal solitar.

### **Principiile de tratament al cancerului renal**

Tumorile renale pot avea următoarele opțiuni terapeutice: chirurgicală, radioterapică sau medicamentoasă (chimioterapie, hormonoterapie, imunoterapie). Tratamentul radical al tumorilor renale continuă să rămână cel chirurgical, în asociere sau nu cu alte metode. Opțiunea terapeutică depinde în primul rând de stadiul tumorii. Tratamentul de elecție al carcinomului renal localizat este nefrectomia parțială sau cea radicală, care se poate efectua clasic prin intervenție chirurgicală deschisă, laparoscopic sau robotic. Pentru o tumoră în stadiul T1a, este indicată nefrectomia parțială. Nefrectomia radicală este de elecție în stadiile T1-T3M0. Nefrectomia se realizează preferabil pe cale transperitoneală, cu abordul primar al vaselor renale (arteră, venă), împreună cu grăsimea perirenală, fascia lui

Gerota și ganglionii limfatici regionali. Dacă este prezent un tromb în vena cavă, el se va înlătura cu respectarea principiilor chirurgiei vasculare. Dacă trombul este aderent de peretele venos sau dacă se întinde supradiafragmatic, prognosticul este nefavorabil. În pofida nefrectomiei radicale, rata de supraviețuire în stadiile T-T3 nu depășește 5 ani în 50-80% din cazuri. Rolul limfadenectomiei regionale rămâne controversat. Ganglionii limfatici pot fi afectați și în stadiul local, iar pe statistici mari, supraviețuirea este net superioară la pacienții cu limfadenectomie regională.

Alte tehnici chirurgicale utilizate în ultimele decenii în tratamentul tumorilor renale sunt ablația percutanată prin radiofrecvență, crioterapia, terapia cu laser sau ablația cu ultrasunete de înaltă frecvență (HIFU). Tehnicile respective sunt indicate la pacienții în vârstă sau la cei cu alte maladii asociate cu tumori mici până la 3-4 cm, descoperite incidental, sau care au tumori bilaterale.

Chimioterapia, radioterapia sau hormonoterapia în carcinomul renal localizat pre- sau postoperatoriu nu are indicații pentru utilizarea de rutină, deoarece nu îmbunătățește rata de supraviețuire. În stadiile avansate, uneori este folosită chimioterapia cu vinblastină, bleomicină, vincristină, dar cu efect pozitiv în doar 15-20%. La pacienții cu metastaze osoase poate fi utilizată radioterapia, care va reduce durerile provocate de metastaze. În ultimele două decenii, în tratamentul cancerului renal a început să fie aplicată imunoterapia și terapia cu inhibitori ai angiogenezei. Astfel, interleukina 2 activează celulele imunitare, iar în utilizare cu bevacizumab contribuie substanțial la supraviețuirea pacienților cu metastaze. Dezavantajul metodei este costul ridicat și prezența remisiilor doar pe perioade scurte de timp.

**Supravegherea pacienților cu cancer renal.** Pacienții cu nefrectomie radicală sunt revăzuți la fiecare trei luni în primul an, ulterior – la 6-12 luni. Se va efectua examinarea clinică, radiografia pulmonară, probele hematologice, ecografia, TC.

Prognosticul depinde de stadiul tumorii, structura ei histologică, radicalitatea intervenției chirurgicale și starea generală a bolnavului. În general, prognosticul este rezervat. La cinci ani supraviețuiesc 50-90% din pacienți cu cancer localizat (T1-2N0M0).

### **Tumorile vezicii urinare**

**Incidența.** Tumorile vezicii urinare sunt cele mai frecvente tumori ale sistemului urinar. Dintre toate tipurile de cancer, cel al vezicii urinare ocupă locul 4 în SUA și locul 5 în Europa, constituind 5,5% din totalul

maladiilor oncologice la om. În Republica Moldova, incidența cancerului vezicii urinare în ultimul deceniu a fost de 6,6-7,2 la 100.000 locuitori, iar prevalența – de 39,5 la 100.000 populație. Tumorile vezicii urinare sunt de circa trei ori mai frecvente la bărbați, iar incidența lor crește odată cu vârsta. Peste 70% din tumori se observă la subiecții trecuți de 50 de ani, dar această tendință scade la populația de peste 70 de ani.

Etiologia și principiile de clasificare a tumorilor vezicii urinare au fost descrise în Partea generală. Clasificarea histologică a acestora se realizează în baza examenului histologic și are valoare mai mult prognostică decât de diagnostic diferențial. Trebuie totuși de reținut că doar circa 1-2% dintre tumorile vezicii urinare sunt benigne, iar peste 95% sunt reprezentate de carcinomul cu celule de tranziție în diverse variante. Prin urmare, diagnosticul preoperatoriu de papilom al vezicii urinare, foarte frecvent întâlnit în mediile medicale, nicidecum nu este echivalent cu o tumoră benignă, ci adeseori semnifică un carcinom cu celule de tranziție.

**Simptomatologia tumorilor vezicale.** În circa 20% din cazuri, în faza inițială tumorile vezicii urinare nu au simptomatologie clinică, fiind descoperite incidental în timpul unei ecografii de rutină sau al unui examen cistoscopic pentru altă patologie.

Semnul cel mai frecvent, dominant, al simptomatologiei tumorilor vezicale este hematuria. **Hematuria** în tumorile vezicale este variabilă ca intensitate, capricioasă, uneori izolată, monosimptomatică, adeseori fiind unicul simptom al tumorii. În tumorile vezicale, hematuria poate fi *totală* sau *terminală*. Hematuria terminală este provocată de tumorile localizate în colul vezical. Dacă hematuria este abundentă, se realizează coagularea intravezicală, ceea ce duce la retenție urinară parțială sau completă, prin tamponadă vezicală.

În tumorile infiltrative, hematuria este de intensitate mică, deseori asociată cu polakiurie (semn al reducerii capacității vezicale). Trebuie de menționat faptul că între intensitatea hematuriei și mărimea tumorii nu există nicio corelație, unele tumori papilare mari sângerează inconstant, alte tumori mici sângerează abundent și persistent. Tumorile vezicale papilare sângerează, în general, cu sânge curat, care se coagulează în vezică sau în borcanul colector, în timp ce tumorile infiltrative sângerează tardiv, hematuria este murdară, putridă, cu sfaceluri tumorale și puroi. După terminarea hematuriei, urina devine limpede, iar pacientul – asimptomatic. O altă hematurie poate să apară la intervale de timp foarte mari, peste luni sau chiar ani, ceea ce complică diagnosticarea la timp și corectă a maladiei.

**Piuria** poate fi prezentă în tumorile infiltrative la care se asociază o cistită secundară sau în caz de prezență a **maladiilor concomitente** (adenom de prostată, litiază vezicală), când apare și staza vezicală.

**Polakiuria** este prezentă în formele infiltrative și apare din cauza diminuării capacității vezicale, este inconstantă, fiind însoțită și de alte simptome.

**Disuria** se instalează ca urmare a infiltrării tumorale a colului vezical sau ca rezultat al localizării tumorii **superficiale** în colul vezical sau în trigon. Disuria poate fi provocată și de prezența cheagurilor sangvine în vezica urinară.

**Durerea pelviană** în tumorile vezicii urinare este tardivă și este provocată de progresarea bolii, de infiltrarea țesutului perivezical și a organelor vecine.

**Insuficiența renală cronică** apare din cauza comprimării ureterelor de către o tumoră infiltrativă. Semnele clinice de ordin general sunt mai puțin caracteristice pentru tumorile vezicale superficiale. Se manifestă prin insomnie, anemie, aspect palid, cenușiu – semn al suferinței îndelungate.

**Examenul obiectiv** are o importanță minoră în diagnosticul tumorilor vezicale. Palparea poate fi informativă în cazurile avansate, când tumora este localizată pe peretele vezical anterior, pe care îl invadează. Mai informativă este palparea bimanuală, care constă în palparea hipogastriului combinată cu tușeul rectal la bărbat și/sau vaginal la femeie. Pacientul este în poziție ginecologică, cu vezica urinară goală. Un avantaj al palpării bimanuale este că în timpul acesteia se poate depista un eventual cancer rectal sau genital.

### **Diagnosticul tumorilor vezicii urinare**

**Ecografia** este metoda imagistică de primă intenție în diagnosticul tumorilor vezicii urinare. Ecografia se realizează cu vezica plină, apreciindu-se forma, dimensiunile și simetria ei, elasticitatea și integritatea pereților. Tumorile apar ca imagini ecogene cu caracter parenchimos, proiectate în lumen, cu baza de implantare îngustă sau mai largă (figura 7.1). Pentru ca explorarea vezicii urinare să fie completă și pentru stabilirea exactă a localizării tumorii, ea este efectuată în toate cele trei planuri spațiale (transversal, longitudinal și oblic). Ecografic se apreciază și răsunsetul renal, manifestat prin prezența sau absența dilatațiilor ureterale sau pielocaliceale,



Figura 7.1. Tumora superficială a vezicii urinare, examinare ecografică

Figura 7.2. Tumora vezicii urinare. UIV. Funcția renală pastrată

precum și eventuala prezență a adenopatiilor retroperitoneale, a metastazelor hepatice etc.

**Radiografia renovezicală simplă** oferă puține date pentru diagnostic, iar actualmente practic nu este utilizată în acest scop.

**Urografia intravenoasă** este un examen radiologic mai important, eficient și indispensabil în diagnosticul unei hematurii. Urografia intravenoasă va elucida implicarea tractului urinar superior, fiind o metodă de obiectivare a „răsunetului înalt” – ureterohidronefroza de diferite grade, sau ne va arăta prezența unui rinichi mut urografic. Faza cistografică a urografiei sau cistografia retrogradă vor avea aspect diferit în tumorile infiltrative comparativ cu cele superficiale (figura 7.2). În tumorile *infiltrative*, cistografia evidențiază un defect de umplere cu imaginea lacunară endovezicală, cu margini neregulate, aspecte rigide care deformează conturul vezical, retractorile parietale etc. În tumorile *superficiale*, vezica este cu capacitate normală, conturul regulat, tumora apare sub formă de lacună, cu conturul bine delimitat, și mici neregularități ce reprezintă numai franjurile ei. Imaginile lacunare nu sunt patognomonice pentru tumoră, ele pot fi realizate de orice leziune care ocupă un loc în cavitatea vezicală (corpi străini, calcul radiotransparent etc.). Prezența cheagurilor de sânge poate fi o cauză de eroare în interpretarea imaginilor urografice.

**Tomografia computerizată și rezonanța magnetică nucleară** sunt aplicate pe larg în diagnosticul și în stadializarea tumorilor vezicale, în special. Cu ajutorul TC și al RMN se determină sediul și dimensiunile tumorii, grosimea peretelui vezical, gradul de penetrație parietală, precum și situația țesutului perivezical. Se precizează exact prezența sau absența adenopatiilor regionale și/sau la distanță, precum și a metastazelor.

**Cistoscopia** preoperatorie este examinarea cea mai importantă și hotărâtoare în diagnosticul unei tumori vezicale, dar nu va fi niciodată examinarea de primă intenție a pacientului suspectat de tumoră vezicală. Examenul cistoscopic permite o vedere de ansamblu asupra numărului și a dimensiunii tumorilor, asupra aspectului exterior și a caracteristicilor morfologice: papilară, pediculată sau sesilă etc., asupra stării mucoasei peritumorale și localizării tumorii în raport cu punctele anatomice de reper ale vezicii urinare: colul vezical, orificiile ureterale, pereții laterali și cel posterior sau domul vezical. În cazul localizării tumorii în regiunea orificiilor ureterale, se va lua în considerație posibilitatea prezenței unei tumori uroteliale înalte.

Cistoscopia standardizată nu este întotdeauna capabilă de a preciza existența carcinomului in situ (CIS) și/sau a unor tumori papilare foarte mici. În scopul marcării tumorilor vezicale se utilizează instilațiile intravezicale cu acid-5-aminolevulinic (5-ALA). Fluorescența indusă de ALA are marele avantaj că poate fi observată cu ochiul liber. Pentru acuratețea detaliilor, la piesa oculară a cistoscopului trebuie atașat un filtru galben special de tip GG 445 (2 mm), care prin reducerea intensității luminii albastre realizează un contrast mai bun între uroteliul neoplazic roșu fluorescent și uroteliul normal adiacent, care este de culoare albastră.

**Biopsia vezicală.** Diagnosticul de tumoră a vezicii urinare și tipul histopatologic al tumorii vor fi confirmate prin biopsia mucoasei vezicale, efectuată sub anestezie în cadrul rezecției transuretrale sau doar cu scop de diagnostic. O biopsie efectuată corect permite extragerea nu numai a fragmentului tumoral, ci și a unei porțiuni din peretele muscular, deoarece este obligatoriu să cunoaștem nu doar gradul tumorii, ci și starea membranei bazale și a stratului muscular superficial.

**Citologia urinară.** Citologia exfoliativă se bazează pe principiul descuămării celulare a țesuturilor patologice și a celor sănătoase. Sensibilitatea citologiei urinare se amplifică odată cu creșterea gradului histopa-

tologic și a numărului examinărilor. Este semnalată abilitatea citologiei de a sesiza apariția focarelor proliferative cu mult timp înainte ca acestea să devină evidente endoscopic.

**Markerii biologici.** Pentru depistarea timpurie și supravegherea pacienților cu tumori vezicale, au fost propuși și unii markeri biologici. Lactodehidrogenaza (LDH) are valori crescute la bolnavii cu tumori vezicale. Muramidaza și acidul beta-glucoziduronic sunt majorate la aproximativ 90% din cazurile de cancer vezical, dar și în unele infecții urinare.

Nivelul beta-gonadotropinei în urina bolnavilor cu tumori vezicale este mai mare cu 44% decât în grupul de control, presupunându-se că tumorile uroteliale secretă gonadotropină în cantitate mărită. Un marker biologic este CYFRA 21-1 (CIS Bio International). Valoarea CYFRA în urina pacienților cu tumori vezicale este semnificativ mai mare decât în grupul de control și crește odată cu stadiul tumoral.

**Diagnosticul diferențial** al tumorilor vezicii urinare se va efectua cu cistita hemoragică, hipertrofia benignă a prostatei, cancerul de prostată, tuberculoza vezicală, forma proliferativă, litiaza vezicii urinare, ureterocelul sau cheagurile de sânge ca urmare a altor maladii.

**Tratamentul tumorilor vezicii urinare** va fi unul complex, ce depinde în primul rând de stadiul maladiei. Alegerea opțiunii terapeutice depinde de caracterul superficial (neinvaziv) sau infiltrativ (invaziv) al tumorii. Indiferent de metoda de tratament aplicată, pacientul necesită supraveghere pe parcursul întregii vieți.

Pentru tumorile vezicale superficiale (Ta, T1, N0, M0), tratamentul chirurgical de elecție este *rezecția transuretrală a vezicii urinare* (TURV), care constă în înlăturarea completă a tumorii în limitele țesutului sănătos cu ajutorul rezectoscopului. Corectitudinea rezecției se apreciază prin recoltarea biopsiilor marginale și de pat tumoral (biopsiile Bressel).

În caz de tumori vezicale multiple, recidivante, cu grad înalt de malignizare, se poate efectua cistectomia radicală, care la bărbat constă în extirparea vezicii urinare împreună cu prostata și veziculele seminale, iar la femeie – împreună cu uterul. Derivația urinei după cistectomia totală se face la piele (ureterocutaneostomia), în colon (ureterosigmoidostomia) sau operația Bricker. O altă variantă este crearea unei neovezici urinare, care constă în confecționarea unei noi vezici dintr-o ansă intestinală, exclusă din circuitul intestinal. La capătul proximal al rezervorului nou-format

se implantează cele două uretere, iar la celălalt capăt sau la mijlocul lui, ansa intestinală este fixată, prin câteva puncte de sutură, la bontul prostatei și al uretrei posterioare, rămase după cistectomia totală. Această operație permite crearea unui rezervor pentru urină, cu o capacitate relativ bună și cu calitatea de a fi continentă.

În caz de tumori local avansate (T2-4a), tratamentul de elecție este *cistectomia radicală* sau rezecția transuretrală a vezicii urinare cu scop paliativ, reducțional, de mărire a capacității vezicale și hemostatic. *Cistectomia parțială* rămâne o metodă controversată de tratament chirurgical al tumorilor vezicale. Nu poate fi efectuată decât pentru tumori nu prea întinse, aflate în stadiul până la T3 și localizate în zona fundică a calotei vezicale. În caz de infiltrare a orificiilor ureterale, în scop de derivație a urinei, se practică nefrostomia percutanată.

**Tratamentul chimioterapeutic și imunoterapeutic al tumorilor vezicale.** Deoarece rata de recidivă și progresare după rezecția transuretrală sau transvezicală a tumorilor vezicale continuă să rămână mare, au fost propuse mai multe modalități terapeutice adjuvante, care au scopul de a îmbunătăți rezultatele tratamentului chirurgical.

Agenții chimioterapeutici pot fi administrați în două moduri: 1) administrare intravezicală și 2) administrare generală (intravenoasă sau intraarterială). Chimioterapia generală se utilizează în special pentru tumorile infiltrative cu scop paliativ sau de prevenire a metastazelor după operații radicale, cum ar fi cistectomia totală. Acești agenți au efecte adverse semnificative și toxicitate crescută. Cele mai răspândite medicamente pentru administrare generală sunt metotrexatul, vinblastinul, adriamicina.

Citostaticile utilizate cel mai frecvent pentru terapia intravezicală sunt: mitomicina C, adriamicina, farmorubicina, care acționează local mai mult ca substanțe toxice, cu exfolierea epitelului, decât ca inhibitori metabolici. Terapia intravezicală se practică la un interval de 2 săptămâni de la TURV sau de 3-4 de la intervențiile deschise. Se efectuează 6-10 instilații vezicale pe o durată de circa 2 ore fiecare, la interval de 1 săptămână.

Altă posibilitate de tratament adjuvant este imunoterapia. Cel mai răspândit agent imunomodulator utilizat în tratamentul endovezical al tumorilor vezicale superficiale este vaccinul BCG. Terapia începe la 2-3 săptămâni după efectuarea rezecției transuretrale și se administrează intravezical, săptămânal, timp de șase săptămâni. O condiție esențială este sterilitatea uroculturilor.



**Radioterapia.** Tumorile vezicii urinare bine diferențiate sunt în general rezistente la radioterapie. Tumorile nediferențiate sunt radiosensibile. Se utilizează *radioterapia externă* sau *intracavitară*, ce constă în implantarea unor fire de tantal radioactiv.

### **Evoluția și prognosticul tumorilor vezicale**

Evoluția tumorilor vezicale depinde de stadiul tumoral și de gradul tumorii. Tumorile vezicale superficiale au o evoluție benignă și de lungă durată, dar cu posibile multiple recidive. Majoritatea recidivelor apar la un interval de 6-12 luni și au același grad și stadiu ca și tumora primară. Totuși, circa 15-30% din pacienți dezvoltă o tumoră infiltrativă sau o creștere a gradului în primii cinci ani de la descoperirea acesteia. Tumorile vezicale infiltrative au un prognostic mai rezervat, cu o extensie rapidă în profunzime și cu metastaze limfatice și la distanță (plămân, ficat, oase), respectiv cu o rată a mortalității mult mai mare. Tumorile situate la baza vezicii, în procesul extinderii, pot prinde ambele orificii ureterale, ducând la ureterohidronefroză secundară, cu instalarea rapidă a insuficienței renale cronice, care grăbește evoluția clinică.

Pentru prognosticul tumorilor vezicale au fost identificați o serie de factori prognostici. Cei mai importanți sunt considerați: stadiul și gradul tumorii, multifocalitatea, mărimea tumorii, rata de recidivă și intervalul dintre recidive, prezența CIS, progresarea tumorii, precum și răspunsul la tratamentul adjuvant.

### **Tumorile testiculare**

Tumorile testiculare reprezintă circa 1-1,5% din cancerele masculine și 5% din cele cu localizare urogenitală la bărbat, cu o incidență anuală de la 3 la 10 cazuri noi la 100.000 bărbați în țările occidentale și cu o tendință netă de creștere a acestui număr. Incidența acestora depinde de rasă, areaul geografic și condițiile sociale. La rasa neagră sunt mult mai rare – doar 12-15% din frecvența raportată la albi. În momentul diagnosticului, circa 1-2% sunt bilaterale, iar incidența maximă este în decada a 3-a de viață pentru tumorile neseminomatoase și în decada a 4 pentru seminomul pur. Pentru vârsta de 20-35 de ani este al 2-lea cancer ca incidență, la vârsta respectivă, după tumorile sangvine. Sub vârsta de 2 ani și peste 60 de ani, sunt diagnosticate rar.

**Etiologie.** Cauzele precise ale apariției cancerului testicular rămân neelucidate. Totuși, unii factori ce cresc riscul cancerului testicular sunt studiați. În primul rând, se incriminează criptorhidia, incidența cancerului

testicular pe un testicul ectopic fiind de 4-8 ori mai mare. Este demonstrat faptul că orhidopexia după vârsta de 2 ani nu micșorează riscul apariției cancerului. Este observată o incidență mai mare a cancerului testicular și pe un testicul atrofic. Rolul atrofiei testiculare ca urmare a orhitei virale (parotidida epidemică) sau a traumatismelor testiculare este controversat, totuși pacienții cu această patologie necesită supraveghere atentă. Se incriminează și factorii genetici (la gemeni, incidența este de 16%), sunt descrise și anumite anomalii cromozomiale ce cauzează cancer testicular. Astfel, este descris un marker genetic specific – izocromozomul brațului scurt al cromozomului 12 (i12p), patognomonic pentru toate tipurile de cancer testicular la adult și pentru neoplazia celulelor germinale in situ. De asemenea, au fost identificate modificări ale locusului p53 în 66% din cazurile de neoplazie testiculară in situ. Unele studii incriminează cauzele endocrine, astfel administrarea estrogenilor la femeile gravide crește de 2-5,3 ori riscul cancerului testicular la băieți.

### **Clasificarea tumorilor testiculare**

Clasificarea TNM (*T* – tumoră, *N* – nodul, *M* – metastază) a tumorilor testiculare corespunde principiilor descrise anterior. Conform clasificării histologice vom deosebi:

#### **1. Tumori germinale :**

- seminoame: *tipice, anaplastice, seminom spermatocitar*;
- carcinoame embrionare;
- teratoame: *mature, imature, nediferențiate*;
- coriocarcinom;
- tumorile sinusului endodermal.

#### **2. Tumori negerminale (provin din glanda interstițială sau stromă):**

- tumori din celule Leydig;
- tumori din celule Sertoli;
- gonadoblastoame;
- tumori variate.

#### **3. Tumori secundare: carcinoame metastatice etc.**

#### **4. Leziuni pseudotumorale:**

- chisturi epidermoide;
- orhite nespecifice;
- orhite granulomatoase;
- periorhită;
- granulom spermatic.

Actualmente se utilizează și o altă clasificare, mai simplă, a tumorilor germinale, conform căreia se deosebesc două grupe mari: *seminoame* și *tumori ne seminomatoase* (NSGCT – nonseminomatous germ cell tumors), care cuprind tumorile embrionare, teratoamele, coriocarcinomul și tumorile mixte.

Circa 80% din cancerele testiculare își au originea în țesutul germinal (60% sunt seminoame, 20% – disembrioame). Circa 20% din tumorile testiculare sunt tumori negerminale.

**Seminomul** este cea mai frecventă tumoră testiculară, cu o incidență maximă către vârsta de 35-50 de ani. Sunt descrise trei subtipuri histologice de seminoame: seminomul *tipic*, seminomul *anaplazic*, seminomul *spermocitar*. Afectează mai frecvent testiculul drept, iar în circa 2-5% cazuri este bilateral, de obicei succesiv. Macroscopic, seminomul mărește testiculul în toate direcțiile, păstrând forma ovoidă, și fără afectarea capsulei. Microscopic este de culoare alb-cenușie, strălucitoare, pe secțiune e format din noduli multipli, alipiți, albuginea este hipervascularizată, se separă net de gland, cu zone hemoragice și de necroză. În circa 15% cazuri se asociază sincitiotrofoblastul, ceea ce explică producerea de gonadotropină corionică umană în cazul seminoamelor. Metastazează pe cale limfatică, producând adenopatie regională lomboaortică.

**Carcinomul embrionar** este întâlnit la pacienții mai tineri decât cei cu seminom (15-35 de ani), practic nu se atestă după vârsta de 50 de ani sau până la pubertate, dar e mult mai agresiv și foarte metastazant. Histologic se prezintă în două variante: tipul *matur* și tipul *imatur* sau tumorile sinusului endodermal. Macroscopic este o tumoră mică (4-5 cm), care nu mărește cu mult volumul testiculului, asimetrică, cu suprafață neuniformă, deformează testiculul mai mult ca seminomul. Microscopic, tipul imatur apare pe secțiune ca o tumoră alb-cenușie, cu zone de necroză hemoragică, adeseori cu aspect de mozaic. Se determină pleiomorfismul celular, celule gigante, prezența mitozelor multiple și limite celulare imprecise. Tipul imatur (de sac vitelin) este întâlnit la sugari și la copii. La adult este doar o componentă a tumorilor mixte, responsabilă de secreția de alfa-fetoproteină.

**Coriocarcinomul** este mult mai rar, constituind circa 1-2% din toate cancerele testiculare, însă sub formă de componente se găsește în mai multe asocieri. Este practic cea mai agresivă formă de cancer testicular, la momentul diagnosticului existând deja metastaze. Este o tumoră mică, moale,

hemoragică, cu multiple metastaze. Este asemănătoare mai degrabă cu un hematom testicular decât cu o tumoră. Se întâlnește preponderent la tineri. Mortalitatea la doi ani de la diagnostic ajunge la 80%, iar la cinci ani - la 100%.

**Teratomul la adult** reprezintă circa 5-7% din tumorile testiculare, este compus din țesut reprezentând diferite foi germinative (endoderm, mezoderm, ectoderm). Este o tumoră neregulată, boselată, de consistență inegală. Microscopic, pe secțiuni este eterogenă, pestriță, cu diverse aspecte (arii chistice, cartilaginoase, osoase, musculare etc.). Reprezintă o tumoră mai puțin agresivă, dar în 25% din cazuri poate metastaza. **Teratomul la copil** se regăsește sub vârsta de 15 ani și are o incidență de circa 2 la 100.000 pe an. Este o tumoră fermă, nedureroasă, adesea cu hidrocel asociat. Testiculul este mărit, difuz, uneori cu suprafață nodulară.

**Tumorile mixte**, în majoritatea cazurilor, sunt teratocarcinoame (asociere între un teratom și un carcinom embrionar), dar pot avea în componența lor seminoame.

### **Tumorile stromei gonadice (negerminale)**

**Tumorile din celule Leydig** (tumori cu celule interstițiale) constituie circa 3% din toate tumorile testiculare. Provin din celule diseminante în țesuturile dintre tubii seminiferi, au o frecvență maximă în perioada prepubertară, duc la masculinizare precoce, iar secreția de dihidrotestosteron determină ginecomastie. Clinic, au două curbe de apariție: până la pubertate, între 5 și 10 ani, copiii au semne de virilizare precoce, apare o dezvoltare somatică accelerată, creșterea masei musculare, a penisului, apare părul pubian, uneori și cel facial. Al doilea vârf al incidenței este după vârsta de 30 de ani, fiind de tip feminizant, provocând ginecomastie, disfuncție erectilă și infertilitate. Prognosticul este relativ bun. Macroscopic, sunt tumori cu volum mic, lobulate, pe secțiuni au culoare galben-cenușie, omogene, rar cu zone de necroză.

**Tumorile din celule Sertoli** sunt mai rare (sub 2%), fiind tumori mezenchimale pure, dar se întâlnesc adeseori în asociere cu cele germinale, formând gonadoblastoame. O astfel de tumoră este numită și *androblastom*, *adenom testicular*, *adenom sertolian* etc. Poate apărea la orice vârstă - din prima copilărie până la bătrânețe. Tumorile din celule Sertoli sunt relativ benigne, fără semne clinice deosebite, dar pot fi feminizante, determinând ginecomastie. Semnul clinic principal este tumora scrotală unilate-

rală, solitară, situată în parenchim, de obicei mică – sub 3 cm, solidă, ferm omogenă, lobulată. În circa 10-20% cazuri sunt maligne, cu metastazare tardivă – la 10-15 ani, ceea ce necesită supraveghere îndelungată. De regulă, tumorile cu potențial malign sunt și feminizante.

### **Tabloul clinic al tumorilor testiculare**

În faza de debut, tumorile testiculare nu au simptomatologie clinică specifică. Descoperirea tumorii se produce, de cele mai multe ori, incidental în cadrul unei examinări ecografice de rutină sau al palpării testiculare. Se determină un nodul dur de dimensiuni mici (de la 4-5 mm), nedureros, aderent de testicul. În stadiile avansate, tumora mărește, de obicei, uniform testiculul, cu păstrarea simetriei ovale, cu suprafață netedă sau boselată, nedureroasă, dar cu o senzație de plenitudine și jenă locală. Durerea poate fi prezentă la doar circa 25% din pacienți, fiind un motiv de întârziere a diagnosticului. Transiluminarea la diafanoscopie va fi opacă. La unii pacienți poate fi prezentă ginecomastia. În circa 10% cazuri, prezența tumorii este mascată de un proces inflamator local (orhita) sau de un hidrocel. În circa 10% cazuri vor fi prezente durerile lombare sau de flanc, datorate deja prezenței metastazelor. În etapa tardivă a maladiei pot apărea și alte manifestări cu tablou clinic polimorf:

- *sindroame digestive și abdominale*: dureri acute sau cronice, asemănătoare celorla din pancreatita acută; ulcer duodenal, hepatită cronică, anorexie, vomă etc. Sindromul apare ca urmare a compresiunii și a invaziilor viscerale consecutive adenopatiilor retroperitoneale;
- *sindroame pleuropulmonare*: tuse, dispnee, hemoptizie, dureri toracice;
- *sindroame de compresiune mediastinală*, manifestate prin tulburări cardiorespiratorii, congestia feței. Apar ca o consecință a blocării mediastinului de masele ganglionare adenopatică și a compresiei venei cave superioare;
- *sindroame neurologice*, manifestate prin dureri lombare, cauzate de compresia simpaticului lombar sau de metastazele osoase;
- *sindroame renale*, ca urmare a compresiei ureterale, manifestate prin dureri lombare surde, uneori prin colică renală, complicate sau nu cu febră.

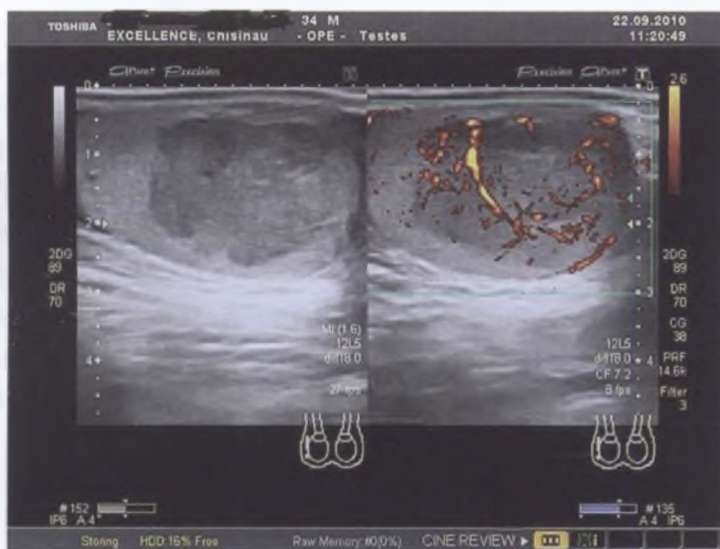
Metastazarea tumorilor testiculare are loc pe cale limfatică, afectând ganglionii limfatici regionali, retroperitoneali la nivelul vertebrelor T1-L4.

Datorită originii embrionare comune cu rinichii, sunt afectați ganglionii de la nivelul hilului renal de pe partea lezată, de unde diseminează în funcție de testiculul afectat (dreapta sau stânga), ganglionii precavali, preaortici, paracavali, ganglionii din jurul arterei iliace comune, și în cele din urmă – ganglionii iliaci externi. Ganglionii retroperitoneali sunt invadați în fazele incipiente ale bolii, cei externi – în fazele puțin mai tardive. Metastazele viscerale se înregistrează în stadiile avansate ale bolii și se localizează în ordinea frecvenței în plămâni, ficat, creier, schelet, rinichi, suprarenală etc.

**Confirmarea diagnosticului.** Diafanoscopia are indicații limitate, deoarece ecografia oferă informații mai ample. Se utilizează pentru a diferenția o masă tumorală solidă de una lichidă (hidrocel).

### Examinarea imagistică

**Ecografia scrotală** este o investigație de bază pentru confirmarea tumorii, chiar dacă aceasta este evidentă clinic. Se determină dimensiunile și structura testiculului. Ecografic, tumora apare ca o formațiune hipocogenă cu aspect eterogen și diverse dimensiuni (figura 7.3).



**Figura 7.3. Ecografie scrotală. Tumoră testiculară hipervascularizată (ex. histologic – seminom)**

Prin ecografie se face diagnosticul diferențial cu hidrocelul, chistul epididimar, adeseori și cu un proces inflamator.

Poate evidenția prezența adenopatiilor retroperitoneale. Este obligatorie și explorarea ecografică a testiculului controlateral.

Investigațiile radiologice convenționale precum radiografia pulmonară, utilizată pentru a depista metastazele, sau urografia intravenoasă au pierdut terenul în favoarea tomografiei computerizate și practic nu se utilizează.

**Tomografia computerizată sau rezonanța magnetică nucleară** sunt examinările de elecție, care arată nivelul extensiei tumorale, prezența metastazelor etc. TC cu contrast este cea mai sensibilă metodă de a evalua toracele, abdomenul și pelvisul pentru stadializarea cancerului testicular. Acuratețea tomografiei în stadializarea ganglionară ajunge la peste 90%. Imagistica prin RMN are o precizie similară cu TC.

Biopsia testiculară cu scop de diagnostic nu este indicată de rutină din cauza riscului mare de diseminare, poate fi efectuată intraoperatoriu, cu examinare histopatologică ex tempore (la momentul respectiv). O altă indicație a biopsiei testiculare, discutată în prezent în mediile științifice, este cea a testiculului controlateral după orhiectomie.

**Investigații de laborator și markeri tumorali.** Investigațiile bioumorale de rutină nu sunt specifice și pot atesta prezența anemiei și creșterea VSH-ului, alterarea probelor hepatice la prezența metastazelor, creșterea valorilor ureei și ale creatininei la pacienții cu uretrohidronefroză prin obstrucție ureterală ganglionară etc.

În cazul tumorilor testiculare există o serie de markeri biologici, aprecierea cărora are valoare de diagnostic și de prognostic. Markerii tumorali serici preoperatorii sunt: alfa-fetoproteina (AFP), beta-gonadotropina corionică umană ( $\beta$ -hCG) și lactat dehidrogenaza (LDH). Alfa-fetoproteina este o glicoproteină prezentă în concentrații ridicate în perioada fetală, cu o scădere semnificativă după primul an de viață, la maturi întâlnindu-se doar urme ale acesteia (1-16 ng/ml). Are valori crescute la 75% din pacienții cu cancer testicular germinale. În seminomul pur este absentă.  $\beta$ -hCG crește, de obicei, în carcinomul embrionar și coriocarcinoame (norma = 1 ng/ml). Dar și 30% din seminoamele pure pot prezenta un nivel ridicat de  $\beta$ -hCG în timpul bolii. Lactat dehidrogenaza este un marker mai puțin specific, care poate avea valori crescute (în special izoenzima 1) în cancerurile testiculare neseminomatoase, nivelul seric al acesteia fiind proporțional cu volumul tumorii. Nivelul său poate fi ridicat la 80% din pacienții cu tumori avansate. În general, markerii tumorali serici au o sensibilitate scăzută, iar nivelul normal al acestora nu exclude diagnosticul de cancer testicular. Nivelurile serice de AFP,  $\beta$ -hCG și LDH sunt utiliza-

te pentru urmărirea pacienților cu tumori testiculare după orhidectomie. Persistența sau creșterea markerilor tumorali serici după orhidectomie indică prezența probabilă a bolii metastatice.

**Diagnosticul diferențial** al tumorilor de testicul se va efectua cu mai multe patologii ale scrotului. Epididimita și orhoepididimita acută, în fazele de debut, se caracterizează prin mărirea în volum a epididimului, și doar ulterior a testiculului, care devine dureros, indurat și practic formează un întreg cu epididimul. Febra este prezentă chiar din primele ore, iar în anamneză se pot atesta eliminări uretrale, disurie etc. Diagnosticul diferențial cu hidrocelul se va baza pe ecografie, care va arăta prezența și natura lichidului. Totuși, nu trebuie de omis varianta că în circa 5-10% cazuri hidrocelul poate masca o tumoră testiculară. Spermatocelele sunt formațiuni benigne, rezultate din acumularea lichidului spermatic într-o neocavitate chistică. Prin palpare se determină o formațiune chistică, mobilă, nedureroasă, cu suprafața netedă.

Alte patologii care necesită diagnostic diferențial cu o tumoră testiculară sunt: hematocelul, goma luetică, tumorile paratesticulare, precum: lipomul, fibromul, chistul epididimar, chistul funiculului spermatic etc.

**Tratamentul tumorilor testiculare** este unul complex, cu respectarea principiilor de securitate oncologică și cu utilizarea întregului arsenal chimio- sau radioterapeutic. Scopul tratamentului este prevenirea apariției metastazelor în stadiile incipiente sau mărirea șansei de supraviețuire în fazele avansate.

Prima etapă a tratamentului tumorilor testiculare este orhiectomia radicală pe cale inghinală, cu clamparea prealabilă a cordonului spermatic. Intervenția pe cale scrotală este o mare greșală, fiind urmată de recidive locale, contaminare neoplazică a plăgii, precum și diseminare limfatică regională. Este contraindicat și drenajul scrotal postoperatoriu. Conduita ulterioară depinde de tipul histopatologic al tumorii. Pentru tumorile germinale neseminomatoase (NSGCT) aflate în stadiul I, se practică limfodisecția retroperitoneală. În cazul seminoamelor aflate în stadiul I nu se recomandă limfodisecția retroperitoneală a nodulilor limfatici. În cazul tumorilor testiculare mai puțin maligne, precum tumorile Sertoli, teratomul la adult, teratomul la copil, gonadoblastomul, și în cazul tumorilor benigne (fibromul, meziteliomul) se practică orhidectomia inghinală simplă ca gest terapeutic unic.



Tratamentul tumorilor testiculare în stadiile avansate, cu metastaze la distanță, este dificil și complex, necesitând utilizarea diverselor protocoale terapeutice. În tumorile cu celule germinale și în seminoamele imature, se practică chimioterapia, având rezultate bune.

Radioterapia este utilizată, în special, în seminoamele mature, radiosensibile.

Chimioterapia se practică pentru tumorile ne seminomatoase radiorezistente și se utilizează mai multe combinații de citostatice (cisplatină, bleomicină, etoposidă etc.).

Urmărirea clinică a pacienților tratați pentru tumori testiculare include control la fiecare trei luni în primii doi ani, apoi bianual în următorii cinci ani, ulterior anual pentru tot restul vieții. Se va realiza examinarea clinică a testiculului rămas, a abdomenului, a nodulilor limfatici, evaluarea markerilor tumoralii, efectuarea ecografiei și a tomografiei computerizate.

### **Prognostic**

Cancerul testicular este considerat relativ grav, cu toate că supraviețuirea bolnavilor cu această maladie s-a îmbunătățit substanțial. Spre deosebire de cancerul prostatei sau cel vezical, cancerul testicular este potențial curabil, dacă e diagnosticat în stadiu incipient și este utilizat un protocol terapeutic corect. Prognosticul depinde și de tipul histologic al tumorii, și de vârsta pacientului la momentul depistării.

### **Tumorile peniene**

Tumorile peniene au o incidență relativ scăzută în țările industrializate din Europa sau în America de Nord (1 la 100.000 bărbați). Frecvența lor este mult mai mare în țările din Asia, Africa și America de Sud. Astfel, în Asia de Sud-Est acestea reprezintă circa 2% din bolile maligne ale sexului masculin. Incidența cancerului de penis crește odată cu vârsta, vârful lui atestându-se în deceniul șase de viață, dar se poate întâlni și la persoane mai tinere.

Sunt descrise trei grupe de afecțiuni tumorale peniene:

1. *Afecțiuni benigne* (condiloame acuminate, nevii, chisturi congenitale, mai rar fibroame, lipoame, hemangioame);
2. *Afecțiuni premaligne sau stări precanceroase* (leucoplakie, balanită xerotică obliterantă, boala Bowen, eritroplazia Queyrat, sarcomul Kaposi);
3. *Cancerul penian*.

**Etiologie.** Cancerul penian este întâlnit frecvent în regiunile cu o prevalență ridicată a virusului Papiloma uman (HPV). Actualmente, circa

o treime din cazuri sunt atribuite carcinogenezei legate de HPV. S-a demonstrat că neoplaziile intraepiteliale peniene au o incidență crescută la bărbații partenerii sexuale ale cărora au cancer intraepitelial de col uterin. Cele mai frecvente subtipuri de HPV în cancerul de penis sunt 6, 16 și 18. Riscul de cancer al penisului este de asemenea înalt la pacienții cu condilom acuminat.

Un alt factor de risc incriminat în apariția cancerului penian este fimoză, cel mai probabil din cauza infecției cronice asociate și a iritației permanente locale. Cu toate acestea, există studii ce demonstrează că smegma nu este cancerigenă. Circumcizia neonatală reduce incidența cancerului penian. Cea mai mică incidență a cancerului de penis este raportată pentru evreii israelieni (0,3 la 100.000 / an). Circumcizia efectuată la adult nu are efect protector.

Prezența leziunilor precanceroase peniene, precum *Lichen sclerosus*, eritroplazia Queyrat, boala Bowen, melanomul penian, leucoplakia, crește semnificativ riscul de apariție a tumorilor peniene infiltrative.

Alți factori de risc epidemiologic ai cancerului penian sunt fumatul, subnutriția, nivelul scăzut de educație, expunerea la radiații ultraviolete.

### **Afecțiuni peniene benigne**

Dintre afecțiunile peniene benigne, o importanță mare din punct de vedere epidemiologic și evolutiv o au condiloamele acuminat. Sunt tumori vegetante, produse de papovavirusuri umane, cu transmitere preponderent sexuală. Este important de reținut faptul că, având origine virală, perioada de incubație durează între 1 și 9 luni, cu o medie de șase luni. Se caracterizează prin apariția leziunilor hipertrofice, conopidiforme, cu tendință de extensie locală, localizate pe partea mucoasă a prepuțului, a istmului balanic, uneori chiar cu includerea orificiului uretral. Sunt tumori superficiale, cu o evoluție variabilă în timp. Condiloamele peniene nu metastazează, dar netratate sau tratate incorect cu recidivare, pot degenera malign. Tratamentul de elecție al condiloamelor este cel chirurgical sau ablația cu neodimium -YAG-Laser și administrarea ulterioară a preparatelor antivirale. Doar aplicațiile locale, de cele mai multe ori nu au efect terapeutic, având un risc sporit de recidivă.

### **Leziuni peniene premaligne**

1. *Eritroplazia Queyrat* este considerată un carcinom in situ. Se manifestă prin apariția plăcilor catifelate, roșietice, unice sau multiple la nivelul glandului sau al prepuțului. În circa 10% cazuri evoluează spre cancer.

Semnul de debut al malignizării constă în apariția ulcerăției. Se tratează prin circumcizie, ablație cu laser sau excizie chirurgicală, cu aplicare locală de 5-fluoruracil.

2. *Balanita xerotică obliterantă (Lichen sclerosus)* este o variantă locală a lichenului scleroatrofic, se manifestă prin prezența unor plăci albe la nivelul prepuțului sau al glandului, ce pot circumscrie meatul uretral și intra în fosa naviculară, determinând stenoza meatului. Apare mai frecvent la diabetici. Se tratează prin aplicarea steroizilor, în caz de necesitate se efectuează circumcizie sau meatotomie.

3. *Leucoplakia* se manifestă prin prezența unei plăci albicioase, chera-tinizate la nivelul meatului, în special la diabetici, este ușor dură, hipertro-fică sau atrofică. Microscopic se descrie hipercheratoză, paracheratoză cu infiltrare limfocitară. Se poate confunda clinic cu candidoza.

4. *Sarcomul Kaposi* este o boală a sistemului reticuloendotelial, se ma-nifestă prin tumori neovasculare de culoare violacee, e întâlnit frecvent la pacienții cu SIDA, care au leziuni asemănătoare multiple. Se tratează prin radioterapie.

5. *Melanomul penian malign* sau *melanosarcomul penian* se manifestă pe mucoase sau pe gland. Apare ca o papulă roșie-maronie, negricioasă, cu o evoluție foarte malignă.

## Cancerul penian

**Anatomie patologică.** Sunt carcinoame scuamoase (epidermoide) spi-nocelulare, localizate pe suprafața mucoasă a prepuțului, în istmul balanic și pe gland, mai rar în apropierea meatului. Debutază ca un nodul dur, ne-dureros la început, cu dezvoltare spre tumoră papilară, capătă apoi aspect conopidiform cu suprafața roșie-murdară, cu secreții purulente. Prepuțul se infiltrează repede, decalotarea devine dureroasă sau imposibilă. Se ex-tinde local cu invazia corpilor cavernoși spre rădăcina penisului, simfiza pubiană, peretele abdominal și scrot. Concomitent poate avea loc extinde-rea spre uretră, provocând tulburări de micțiune. Invadarea limfatică este relativ rapidă spre ganglionii inghinali sau femurali. Invazia limfatică este cu atât mai rapidă cu cât infiltrarea locală e mai pronunțată.

Din punct de vedere microscopic, sunt tumori formate din celule scuamoase, cu citoplasma roz și infiltrarea stomei cu perle de chera-tină. Au o diferențiere bine sau moderat exprimată.

Extensia cancerului penian are loc pe căi clasice: locală din aproape în

aproape, limfatică, hematogenă cu metastazare viscerală (5-10%) în plămâni, ficat, sistemul nervos etc.

Decesul survine prin extensia locoregională a cancerului, intoxicație tumorală, anemie gravă.

Stadializarea se va efectua în urma datelor obținute la examinarea clinică, paraclinică și histopatologică conform criteriului TNM descris anterior.

**Simptomatologia cancerului penian.** Tabloul clinic al cancerului penian este predominant de semnele clinice locale. Pacientul va acuza prezența unei leziuni ulcerative, supurante, cu mărirea în volum a glandului, cu sau fără blocarea decalotării. Uneori poate apărea disuria și scurgeri purulente din fanta uretrală. În unele cazuri, pacientul se va prezenta la medic din cauza unei fimoze recent apărute, dureroase, sub care se va palpa un nodul tumoral.

Examenul clinic constă în cercetarea vizuală a leziunii, palparea nodurilor tumorale, cu decalotarea obligatorie a penisului; nu se va omite palparea regiunii inghinale pentru descoperirea adenopatiei regionale, fixe sau mobile, uni- sau bilaterale. Palparea corpilor cavernoși va determina extensia locală.

Examinările paraclinice contribuie puțin la stabilirea diagnosticului pozitiv, în schimb au importanță pentru stadializare, stabilirea conduitei terapeutice și prognostic. Se vor efectua hemoleucograma, glicemia, urografia intravenoasă, ecografia abdominală, scintigrafia oaselor, tomografia computerizată. Nu există markeri tumorali pentru cancerul penian.

Confirmarea diagnosticului se va face prin biopsie, cu examinare histologică ulterioară. Orice leziune peniană suspectă de cancer trebuie supusă biopsiei, iar inițierea oricărui tratament local se va realiza doar conform diagnosticului histologic. Biopsia se efectuează nu din zona centrală, de cele mai multe ori necrotică, ci din zonele marginale. Biopsia trebuie efectuată suficient de adânc pentru a evalua gradul de invazie și stadiul tumorii.

Diagnosticul diferențial se va efectua cu:

1) șancrul luetic (serologie, anamneză, examinarea agentului patogen, biopsie);

2) indurația plastică a corpilor cavernoși (maladia Peyronie), manifestată, de obicei, prin plăci dure, dar cu tegument mobil;

3) leucoplakia și balanita xerotică;

4) condilomatoza benignă.

**Tratamentul cancerului penian.** Cancerul penian poate fi tratat complet în peste 80% din cazuri, dacă este diagnosticat de timpuriu. Totodată, poate pune viața în pericol atunci când este diagnostic târziu și are deja metastaze limfatice.

**Tratamentul chirurgical** este esențial în tratamentul cancerului penian. Este necesar de reținut că tratamentul local poate fi mutilant, dar în situația dată nu contează aspectul estetic sau cel funcțional, ci securitatea oncologică. În cazurile incipiente, uneori este suficientă circumcizia cu margini de siguranță. În cazul localizării pe gland (T1, T2), se va efectua amputația parțială a penisului, cu recoltarea biopsiilor marginale. Bontul penian se va acoperi cu piele, făcând concomitent și plastia neomeatului uretral. Dacă dimensiunile tumorii sunt mai mari (T3), se practică amputația totală de penis, cu uretrotomie perineală. În cazurile avansate, cu cuprinderea scrotului și a tegumentelor perineale (T4), se practică emasculația sau hemipelvectomia – operații mutilante, complexe, care au puțini adepți.

**Terapia cu laser** se practică în stadiile Tis, Ta și T1. Se utilizează laserul CO<sub>2</sub>, laserul YAG. Rata de recidivă este de circa 15%.

**Radioterapia** este indicată în leziunile superficiale, mici, în caz de refuz al intervenției chirurgicale, în cazurile depășite chirurgical sau în cele recidivate. Carcinomul scuamos penian este radiorezistent la doze mici, de aceea se utilizează doze mari (6000 Rd în decurs de șase săptămâni), care au efecte secundare marcante, precum fistule, stricturi, necroză de penis etc. Radioterapia se poate folosi și cu scop de iradiere a ariilor ganglionare (telecobalt 60Gy) ca pregătire preoperatorie pe ganglioni fixați sau ca formă adjuvantă postoperatoriu. Din cauza eficienței discutabile și a efectelor adverse, tehnica respectivă nu are mulți adepți.

**Chimioterapia** se utilizează sub formă de aplicații locale cu fluoruracil, cu rezultate încurajatoare în Tis. În stadiile avansate se aplică chimioterapie sistemică cu bleomicină, cisplatinum, vincristină. Rezultatele chimioterapiei sunt mai slabe comparativ cu alte metode.

**Prognosticul** cancerului penian depinde de prezența sau absența invaziei ganglionare. În stadiile incipiente, fără adenopatii regionale, supraviețuirea la cinci ani este de 90%. Invazia unui singur ganglion scade supraviețuirea la 70%, invazia ganglionilor profunzi reduce speranța de viață la 20%, iar prezența metastazelor – la 0%.

### Bibliografie selectivă

1. *Urologie și nefrologie chirurgicală: curs de prelegeri*. Sub red. A. Tănase. Chișinău, 2005.
2. *Urologie: curs pentru studenți*. Sub red. I. Sinescu, UMF „Carol Davila”. București, 2005.
3. *Curs de urologie*. Sub red. R.Boja, D. Porav-Hodade. UMF Tg. Mureș. Tg. Mureș, 2011.
4. OȘAN, V. *Urologie*. Târgu Mureș: University press, 2003.
5. *Tratat de chirurgie: vol. IX - uro-oncologie*. Coord. I. Coman. București: Ed. Academiei Române, 2016.
6. PROCA E., ILIESCU L., *Urologie. Curs universitar*. București. Editura Universității Titu Maiorescu, 2004.
7. PROCA E., PĂTRAȘCU T. *Patologia chirurgicală a testicolului și anexelor lui*, Ed. Medicală, București, 1999.
8. NICOLESCU D. *Bazele chirurgiei endourologice*. Editura „Eurobit”. Timișoara, 1997
9. *European Association of Urology Guidelines*. 2019. Valabil pe <https://uroweb.org/individual-guidelines/oncology-guidelines/>