

D. Ondruš, M. Horňák, A. Bárdoš, J. Breza,
J. Kaušitz, J. Maťoška, M. Schnorrer

Urologická klinika LFUK, Fakultná NsP
akad. L. Dédera
Prednosta: Prof. MUDr. J. Breza, DrSc.,
Oddelenie rádioimundiagnostiky a Oddelenie
patológie, Onkologický ústav Sv. Alžbety
Riaditeľ: Doc. MUDr. J. Kaušitz, CSc.,
Chirurgická klinika SPAM, Fakultná NsP
akad. L. Dédera
Prednosta: Prof. MUDr. S. Haruštiak, CSc.),
Bratislava, Slovenská republika

ODLOŽENÁ ORCHIEKTÓMIA PO CHEMOTERAPII V LIEČBE NÁDORU TESTIS V POKROČILOM ŠTÁDIU

KLÚČOVÉ SLOVÁ:

Nádor testis
Odložená orchiektómia
Chemoterapia
Metastázy
Chirurgická liečba

SÚHRN:

Úvod a ciele: Nádory testis (NT) sa liečia podľa histologického nálezu v odstránenom testise a podľa rozsahu ochorenia, tj. podľa klinického štádia. V pokročilých štádiách je však bez ohľadu na histologický typ nádoru indikovaná primárna chemoterapia (CHT). Súčasné zobrazovacie metódy (USG a CT) a laboratórne testy (nádorové markery AFP a hCG) poskytujú dostatočný dôkaz o prítomnosti germinatívneho NT. Pri živote ohrozujúcich brušných a/alebo pľúcnych akútnych príznakoch podmienených metastázami, keď je diagnóza NT jasná, možno začať liečbu bez primárnej orchiektómie (OE). Cieľom práce je zhodnotiť výhody neoadjuvantnej CHT s tzv. odloženou OE v liečbe NT v pokročilom štádiu.

Materiál a metódy: V priebehu 12 rokov autori liečili 32 pacientov neoadjuvantnou CHT bez primárnej OE. Deväť pacientov bolo v štádiu II.C, dvaja v štádiu II.B, dvaja v štádiu III. Ďalších 19 pacientov malo metastázy v pľúcach (štádium IV), z toho 15 aj v retroperitoneu. Pacienti sa liečili kombinovanou CHT obsahujúcou cisplatinu. Po jej ukončení sa urobila tzv. odložená OE samostatne alebo spolu s chirurgickým odstránením reziduálnych metastáz, retroperitoneálnou lymfadenektómiou (RPLA) a/alebo pľúcnou metastazektómiou.

Výsledky: Kompletné vymiznutie metastáz po CHT samotnej sa zistilo u 11 pacientov (34,4 %). RPLA sa urobila u 21 pacientov, z toho u dvoch aj pľúcna metastazektómia. Pri RPLA sa vitálny reziduálny nádor našiel u jedného pacienta (4,8 %). Pri pľúcnnej metastazektómii sa vitálny reziduálny nádor nenašiel. Pri odloženej OE sa vitálny reziduálny nádor zistil u troch pacientov (9,4 %). Celkové prežitie bolo 68,7 % pacientov, v priemere 55,2 mesiacov od začiatku liečby.

Záver: Benefit včasnej liečby NT v pokročilom štádiu CHT (riešenie akútnych brušných a/alebo pľúcnych príznakov podmienených metastázami) prevyšuje výhody presnej histologickej klasifikácie primárneho nádoru. Ďalšou výhodou je možnosť chirurgickej liečby reziduálnych metastáz spolu s tzv. odloženou OE v ten istý deň, pri jednej anestézii. OE po chemoterapii je nutná pre možnosť perzistencie primárneho malígneho nádoru v testise.

KEY WORDS:

Testicular tumor
Delayed orchiectomy
Chemotherapy
Metastasis
Surgery

SUMMARY:

DELAYED ORCHIECTOMY AFTER CHEMOTHERAPY IN PATIENTS WITH
ADVANCED TESTICULAR TUMORS

Introduction and Aim: The therapeutic procedures in the management of testicular germ cell tumors (TGCT) are determined by histological findings in the removed testis and by the extent of the disease at the time of diagnosis. However, all advanced TGCT (stages IIC, III and IV) could be treated by primary chemotherapy regardless of

histological findings. The current imaging techniques (ultrasonography of the testis, abdominal and thoracic CT examination) and laboratory tests (determination of serum tumor markers AFP and hCG) provide sufficient evidence for the presence of TGCT. In cases of acute abdominal and/or pulmonary symptoms because of life-threatening distant metastases, when the diagnosis of advanced TGCT is evident, it is possible to start the treatment without orchiectomy. The aim of this study was to evaluate the advantages of neo-adjuvant chemotherapy with delayed orchiectomy in the management of advanced TGCT.

Material and Methods: During last 12 years a total of 32 patients with advanced TGCT were treated by neo-adjuvant cisplatin-based combination chemotherapy without previous orchiectomy. Nine patients had bulky mass in the retroperitoneum (Stage IIC), two patients had enlarged retroperitoneal lymph nodes (Stage IIB), two patients had enlarged mediastinal lymph nodes (Stage III). Another 19 patients had pulmonary metastases, 15 of them had also bulky mass in the retroperitoneum. Following the completion of chemotherapy, orchiectomy was performed alone or simultaneously with retroperitoneal lymph node dissection (RPLND) and/or lung metastasectomy in cases with persisted residual mass.

Results: Complete disappearance of metastases was observed in 11 (34.4 %) patients following PVB or BEP chemotherapy alone. The residual mass in the retroperitoneum was removed surgically in 21 patients. In two of them residual tumor was removed also from the lungs without viable tumor. Viable malignant tumor in the removed retroperitoneal tissue was identified in one patient (4.8 %). Residual viable malignant tumor in the testis was found in three patients (9.4 %). Overall survival was 68.7 % (by mean of 55.2 months since the start of the therapy).

Conclusions: The benefit of this therapeutic approach is the immediate management of acute abdominal and/or pulmonary symptoms because of life-threatening distant metastases. Another advantage is the likelihood of surgical treatment of residual metastatic masses simultaneously with delayed orchiectomy on the same day, under one anaesthesia.

ÚVOD:

Liečebný postup u germinatívnych nádorov testis (NT) závisí od histologického nálezu v ektomovanom testis a od rozsahu ochorenia v čase stanovenia diagnózy.

Súčasnú klinickú zobrazovaciu metódu (USG testis, CT vyšetrenie brucha a hrudníka) a laboratórne testy (určovanie sérových hladín nádorových markerov AFP a hCG) poskytujú dostatočný dôkaz o prítomnosti germinatívneho NT.

V pokročilých štádiách ochorenia, ktoré sa bez ohľadu na histologický typ primárneho nádoru liečia primárnou chemoterapiou (CHT), má okamžité zahájenie cytostatickej liečby prednosť pred chirurgickým odstránením primárneho nádoru a stanovením histologickej diagnózy. Tento postup je indikovaný najmä pri život-ohrozujúcich brušných a/alebo pľúcnych akútnych príznakoch podmienených metastázami.

Cieľom práce je zhodnotiť výhody neoadjuvantnej CHT s tzv. odloženou OE v liečbe NT v pokročilom štádiu.

MATERIÁL A METÓDY:

V období od januára 1989 do konca júna 2000 sme liečili celkovo 32 pacientov s NT v pokročilom štádiu neoadjuvantnou CHT bez primárnej OE. Priemerný vek pacientov bol 32 rokov (rozpätie 20 - 53 rokov).

Akútne život-ohrozujúce brušné a/alebo pľúcne príznaky (porucha črevnej pasáže, porucha odtoku moču v dôsledku útlaku močovodu, resp. výrazné dyspnoické ťažkosti) viedli k detailnému klinickému, urologickému, resp. chirurgickému vyšetreniu.

Výsledkom vyšetrení bola rozsiahla abdominálna nádorová masa, resp. mnohopočetné pľúcne metastázy. Pri pátraní po primárnom ložisku sa zistil testikulárny nádor.

Rozsiahlu nádorovú masu v retroperitoneu (klinické štádium IIC) malo 9 pacientov, zväčšené lymfatické uzliny ≤ 5 cm (klinické štádium IIB) mali dvaja pacienti.

Zväčšené lymfatické uzliny v mediastíne (klinické štádium III) sa zistili u dvoch pacientov.

Pľúcne metastázy (klinické štádium IV) malo 19 pacientov, z toho 15 malo aj nádorovú masu v retroperitoneu.

Pacienti sa liečili kombinovanou CHT (schéma PVB, resp. BEP) [1, 2]. Počas liečby sa sledovali sérové hladiny nádorových markerov AFP a hCG, RTG hrudníka, CT brucha (so zameraním na retroperitoneum) a USG zmeny na testis. Po skončení chemoterapie sme pacientom urobili tzv. odloženú OE samostatne alebo súčasne s retroperitoneálnou lymfadenektómiou (RPLA) alebo s pľúcnou metastazektómiou v prípade reziduálnej nádorovej masy.

Po OE sme pacientov sledovali v pravidelných intervaloch. Pri náleze vitálneho malígneho nádoru v ektomovanom testis alebo v metastáze nasledovala sekvenčná CHT. Podobne, v prípade relapsu ochorenia sa pacientom aplikovala ďalšia cytostatická liečba.

VÝSLEDKY:

Kompletné vymiznutie metastáz po CHT samotnej sa zistilo u 11 pacientov (34,4 %).

Zväčšené lymfatické uzliny v retroperitoneu malo celkovo 26 pacientov. Sedem (26,9 %) dosiahlo kompletnú remisiu pomocou CHT samotnej. Ostatných 21 sa podrobilo RPLA, pri ktorej sa

u jedného pacienta našiel vitálny reziduálny nádor (5,2 %), u 12 nekrotické a/alebo fibrotické tkanivo a u 8 zrelý teratóm.

Z dvoch pacientov v III. klinickom štádiu došlo ku kompletnej remisii u jedného, druhý vyžadoval RPLA (viď súbor pacientov s nálezom v retroperitoneu).

Z počtu 19 pacientov s pľúcnyimi metastázami 7 (36,8 %) dosiahlo kompletnú remisiu pomocou CHT samotnej. Dvaja pacienti sa podrobili pľúcnej metastazektómii (1-krát zrelý teratóm a 1krát nekrotické tkanivo) aj RPLA. Desať pacientov sa podrobilo len RPLA (viď súbor pacientov s nálezom v retroperitoneu).

Pozitívny nález (vitálny malígny nádor) pri OE sa zistil u troch pacientov (9,4 %), nekrotické a/alebo fibrotické tkanivo u 16 pacientov a zrelý teratóm u 13 pacientov.

Histologický nález odstráneného primárneho nádoru a metastázy po chemoterapii bol identický u 20 pacientov (95,2 %), len v jednom prípade bol rozdielny.

Makroskopický nález na testis po chemoterapii závisí od pôvodnej veľkosti a rozsahu nádoru a od sekundárnych zmien v testis po CHT. Charakteristickým znakom vyhojeného nádoru sú ložiská masívnej fibrózy s ložiskovým žltavým sfarbením, prípadne s ložiskami nekrózy v nich.

Histologicky pri odhojení nádore možno identifikovať ložiská fibrózy so siderofágmi a histiocyty s lipofuscínom, bez identifikovateľných štruktúr parenchýmu.

Celkove preživa 22 (68,7 %) pacientov v priemere 55,2 mesiacov (rozpätie 8 - 138 mesiacov, medián 48 mesiacov).

Desať pacientov exitovalo v priemere 14 mesiacov (rozpätie 8 - 20 mesiacov) od začiatku liečby. Sedem z nich zrelapsovalo po dosiahnutí kompletnej remisie a zomreli napriek následnej sekvenčnej liečbe. Traja pacienti s vitálnym nádorom v ektomovanom testis zomreli v dôsledku progresie v priemere 10,7 mesiacov od začiatku liečby.

Akútne abdominálne a/alebo pľúcne život-ohrozujúce príznaky podmienené metastázami ustúpili počas prvého cyklu chemoterapie u všetkých pacientov.

DISKUSIA:

U pacientov s pokročilým germinatívnym NT, s klinicky evidentným nálezom na testis, je potrebné dať prednosť včasnému zahájeniu cytostatickej liečby a nezačínať liečbu OE.

Napriek vyličeniu metastáz pomocou CHT môže v testis perzistovať ložisko reziduálneho malígneho nádoru, a to rovnako po dosiahnutí kompletnej ako aj parciálnej remisie [3, 4]. Reziduálny malígny nádor v testis po CHT sa našiel u 39 - 66,7 % pacientov [4, 5, 6, 7]. Pretrvávanie malígneho nádoru pripisujú hemotestikulárnej bariére a uvažujú o tom, že nádor v semenníku môže byť chránený pred účinkami CHT [4]. Rozdielnú odpoveď metastáz a primárneho nádoru na CHT vysvetľujú nádorovou heterogenitou. Fenotypické rozdiely môžu zodpovedať za rozdielnú odpoveď primárneho nádoru a jeho metastáz na CHT. V našom súbore len traja z 32 pacientov (9,4 %) mali perzistujúci malígny nádor v ektomovanom testis po CHT.

Nálezy reziduálneho malígneho nádoru zdôvodňujú potrebu OE po primárnej CHT aj u pacientov s kompletnou remisiou metastáz po primárnej CHT. OE zníži možnosť vzniku nového nádoru v testis a diseminácie reziduálneho malígneho nádoru [3, 4, 5]. V prípade perzistencie nádorovej masy v retroperitoneu alebo v pľúcach možno urobiť OE súčasne s RPLA, resp. s pľúcnou metastazektómiou.

ZÁVER:

Liečbu pacientov s NT v pokročilom štádiu nie je potrebné začať OE, lebo súčasné zobrazovacie a laboratórne vyšetrenia poskytujú dostatočný dôkaz o prítomnosti nádoru z germinatívnych buniek a zisk z rýchleho ovplyvnenia metastáz CHT je väčší ako výhody presnej histopatologickej klasifikácie nádoru.

LITERATÚRA:

1. Einhorn, L.H., Donohue, J.P.: Cis-diamminedichloro-platinum, vinblastine, and bleomycin combination chemotherapy in disseminated testicular cancer. *Ann. Intern Med.*, 87, 1977, č. 3, s. 293-298.
2. Peckham, M.J., Barrett, A., Liew, K.H., Horwich, A., Robinson, B., Dobbs, H.J., McElwain, T.J., Hendry, W.F.: The treatment of metastatic germ-cell testicular tumors with bleomycin, etoposide and cis-platin (BEP). *Br. J. Cancer*, 47, 1983, č. 5, s. 613-619.
3. Greist, A., Einhorn, L.H., Williams, S.D., Donohue, J.P., Rowland, R.G.: Pathologic findings at orchiectomy following chemotherapy for disseminated testicular cancer. *J. Clin. Oncol.*, 2, 1984, č. 9, s. 1024-1027.
4. Chong, C., Logothetis, C.J., von Eschenbach, A., Ayala, A., Samuels, M.: Orchiectomy in advanced germ cell cancer following intensive chemotherapy. A comparison of systemic to testicular response. *J. Urol.*, 136, 1986, č. 6, s. 1221-1223.
5. Snow, B.W., Rowland, R.G., Donohue, J.P., Einhorn, L.H., Williams, S.D.: Review of delayed orchiectomy in patients with disseminated testis tumors. *J. Urol.*, 129, 1983, 3, s. 522-523.
6. Leibovitch, I., Little, J.S., Foster, R.S., Rowland, R.G., Bihle, R., Donohue, J.: Delayed orchiectomy after chemotherapy for metastatic nonseminomatous germ cell tumors. *J. Urol.*, 155, 1996, č. 3, s. 952-954.
7. Simmonds, P.D., Mead, G.M., Lee, A.H.S., Theaker, J.M., Dewbury, K., Smart, C.J.: Orchiectomy after chemotherapy in patients with metastatic testicular cancer. Is it indicated? *Cancer*, 75, 1995, č. 4, s. 1018-1024.

Prof. MUDr. Dalibor Ondruš, PhD.
Urologická klinika LFUK
Fakultná NsP akad. L. Dérera
Limbová 5
833 05 Bratislava
Slovenská republika