

Postpubertální teratom s malignitou somatického typu

Postpubertal teratoma with somatic-type malignancy

Petr Volf

Urologické oddělení Nemocnice Jihlava, p. o.

Došlo: 14. 1. 2022

Přijato: 22. 2. 2022

Kontaktní adresa:

MUDr. Petr Volf

Urgentní oddělení Nemocnice Jihlava, p. o.

Vrchlického 59, 586 33 Jihlava

e-mail: volf.petr@seznam.cz

Střet zájmů: Žádný.

Prohlášení o podpoře: Zpracování článku nebylo podpořeno žádnou společností.

SOUHRN

Volf P. Postpubertální teratom s malignitou somatického typu.

Metastatické nádory varlat jsou relativně dobře léčitelné tumory reagující na chemoterapii na bázi platiny. Zejména v terapii seminomů po primární radikální orchiektomii převládá sledování reziduálních ložisek nebo podání chemoterapie před operačním řešením. Teratomy s malignitou somatického typu jsou ale tumory, které naopak operační léčbu vyžadují. Mohou se vyvinout u pacientů po předchozí terapii cisplatinou, a to jak u seminomů, tak non-seminomů. Většinou nereagují na chemoterapii a jedinou možností na vyléčení je kompletní resekce všech ložisek tumoru.

KLÍČOVÁ SLOVA

Nádory varlat, teratom s malignitou somatického typu, retroperitoneální lymfadenektomie.

ABSTRACT

Volf P. Postpubertal teratoma with somatic-type malignancy.

Metastatic testicular tumors are relatively well treatable tumors that respond to platinum-based chemotherapy. Especially in the therapy of seminomas after primary radical orchiectomy, monitoring of residual masses and chemotherapy predominate before the surgical approach. However, teratomas with somatic-type malignancy are tumors that require surgical treatment. They may develop in patients with seminomas and non-seminomas after previous cisplatin therapy. They usually do not respond to chemotherapy and the only cure is a complete resection of tumor masses.

KEY WORDS

Testicular tumors, teratoma with somatic-type malignancy, retroperitoneal lymphadenectomy.

.....

ÚVOD

Nádory varlat představují 1 % malignit u mužů dospělého věku a 5 % urologických malig-

nit. V době diagnózy jsou 1–2 % tumorů bilaterální a predominantní histologický typ tvoří germinální tumory (90–95 %). Mezi rizikové faktory patří kryptorchismus (vyskytuje se u 7–10 % mužů s nádorem varlat a zvyšuje riziko vzniku nádoru 20–40x), trauma či atrofie varlete, genetická a familiární zátěž. Germinální tumory rozdělujeme na seminomy a non-seminomy a na základě jejich vývoje se dále dělí do dvou základních kategorií – germinální tumory vyvinuté z neoplazie in situ (GCNIS) a germinální tumory nesouvisející s GCNIS. Do první kategorie řadíme seminomy, nádory ze žloutkového vaku (postpubertální typ), trofoblastické tumory, teratomy (postpubertální typ), teratomy s malignitou somatického typu a smíšené germinální tumory. Do druhé kategorie pak patří spermatocytární tumory, nádory ze žloutkového vaku (prepubertální typ) a smíšené germinální tumory (prepubertální typ). Jednotlivé histologické typy nádorů se vyskytují v různých věkových skupinách. Non-seminomové germinální tumory a smíšené germinální tumory se vyskytují s nejvyšší incidencí ve 3. dekádě života, zatímco čisté seminomy převažují ve 4. dekádě (1).

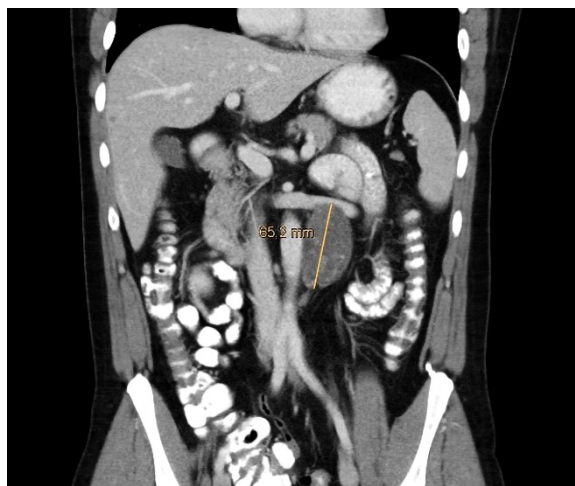
Většina germinálních tumorů se primárně šíří lymfogenní cestou, kromě choriokarcinomu a nádoru ze žloutkového vaku, které se šíří hematogenní cestou s tvorbou časných metastáz. Primární lymfatickou drenáží varlete je oblast jeho embryonálního původu, kterou představují

retroperitoneální lymfatické uzliny v okolí velkých cév. Šíření nádoru může pokračovat přes ductus thoracicus až do supraklavikulárních uzlin. Nádor se však může šířit i retrográdně do ilických uzlin. V případě nádorového postižení nadvarlete či semenného provazce může dojít ke tvorbě metastáz v pánevních nebo tříselných uzlinách (2).

Celkově mají germinální tumory nízkou mutační zátěž a jen pár somatických změn. Specifický genetický marker – isochromozom krátkého raménka chromozomu 12 (i12p) – je nadměrně zastoupen ve většině invazivních germinálních tumorů vyvinutých z GCNIS, ale nenachází se v samotné GCNIS. Nicméně některé typy tumorů, zejména seminomy, nemusí vykazovat změny na krátkém raménku chromozomu 12, ale vykazují cKIT mutace (gen pro transmembránový tyrozinkinázoový receptor pro růstový faktor SCF – Stem Cell Factor). Další chromozomové aberace, které se objevují, jsou duplikace chromozomu 7, 8, 21 a ztráta chromozomu 1p, 11, 13 a 18 (1).

KAZUISTIKA

Kazuistika popisuje případ 40letého muže, kterému byl v roce 2019 diagnostikován tumor levého varlete. Byla provedena radikální orchiektomie s nálezem seminomu. Následné stagingové CT břicha odhalilo diseminaci do paraaortálních lymfatických uzlin, kde popsán paket velikosti 35x35x65 mm



Obr. 1. Paket lymfatických uzlin retroperitonea vlevo
Fig. 1. Left retroperitoneal lymph node packet



Obr. 2. Progrese paketu uzlin retroperitonea
Fig. 2. Progression of retroperitoneal lymph node packet

(obr. 1). Klasifikace nálezu uzavřena jako cT2 cN3 M0 S1, st. IIC.

Pacientův nález projednala uro-onkologická komise, která indikovala podání chemoterapie 3x BEP (bleomycin, etoposid, cisplatina). Léčba probíhala od listopadu 2019 až do ledna 2020 bez komplikací. Následovalo přeshetření PET/CT s ^{18}F -fluorodeoxyglukózou, které prokázalo aktivitu v tumorózní expanzi paraaortálně vlevo, došlo i k progresi velikosti ložiska na 70 × 55 mm (obr. 2).

Vzhledem k progresi, viabilní tkáni a hraniční hladině AFP jsme u pacienta indikovali provedení retroperitoneální lymfadenektomie. Výkon proběhl bez komplikací na našem pracovišti v dubnu 2020 s kompletním odstraněním tumoru a nekomplikovaným pooperačním průběhem. Následné histologické vyšetření prokázalo částečně regresivně změněnou metastázu dříve diagnostikovaného germinálního nádoru varlete ve formě zralého teratomu. Na základě toho pokračovalo jen pravidelné sledování pacienta.

V listopadu 2020 bylo provedeno kontrolní PET/CT s nálezem recidivy tumoru v ložisku o velikosti 33 mm parakaválně vpravo v úrovni ledvinného hilu a v lymfatické uzlině v oblasti horní hrudní apertury vlevo velikosti 17 mm (obr. 3).

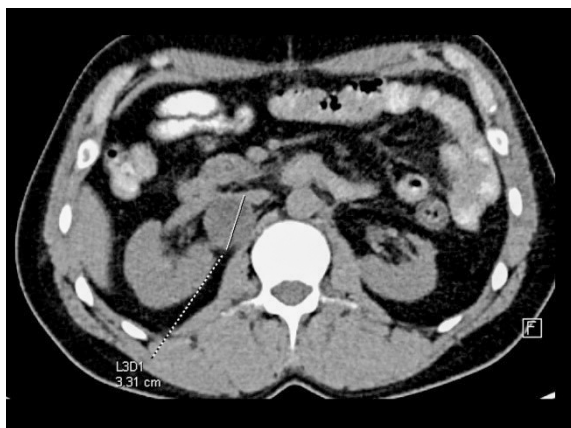
Stran dalšího postupu konzultován Masarykův onkologický ústav (MOÚ) v Brně, kde doporučili operační řešení a v případě inoperabilního tumoru nebo rizika nefrektomie podání salvage chemoterapie. Pacienta jsme indikovali k exstirpaci tumoru retroperitonea vpravo. Nález v oblasti

horní hrudní apertury jsme konzultovali ve Fakultní nemocnici (FN) v Motole, zde doporučeno jen sledování a kontrolní PET/CT za tři měsíce. Retroperitoneální exstirpaci tumoru jsme provedli v lednu 2021 bez komplikací s kompletním odstraněním ložiska. Histologický vzorek byl odeslán ke druhém čtení do MOÚ, kde nález uzavřeli jako postpubertální teratom s malignitou (adenokarcinomem) somatického typu – morfolgie i imunofenotyp adenokarcinomu by mohly odpovídat nádoru analogickému s pankreatobiliárními karcinomy. Vzhledem k této diagnóze byla konzultována i další terapie a doporučeno podání chemoterapie 4x TIP (paclitaxel, ifosfamid, cisplatina). Terapie probíhala od února do dubna 2021, během léčby došlo k rozvoji anémie a trombocytopenie v rámci myelosuprese spojené s terapií, řešeno podáváním transfuzí a trombocytárních koncentrátů. V květnu 2021 kontrolní PET/CT neprokázalo recidivy v místě resekce, došlo k mírnému zmenšení ložiska v oblasti horní hrudní apertury, ale s přetrvávající aktivitou. Na základě předchozí histologie jsme nález opět konzultovali ve FN Motol, kde nyní indikována mediastinoskopie a resekce ložiska. Výkon byl proveden v červnu 2021 a histologický závěr teratom s dominující žlázovou složkou. Kontrolní PET/CT v říjnu 2021 neprokázalo další recidivu a pacient zůstává dále v pečlivé dispenzarizaci.

DISKUZE

Teratom s malignitou somatického typu je nádor, který obsahuje neteratomovou somatickou maligní komponentu vznikající v některé ze složek teratomu. Tato komponenta je identická jako malignita v odpovídajících orgánech a tkáních. Může se vyvinout buď přímo ve varleti jako primární ložisko, nebo častěji jako metastatické ložisko, zejména v retroperitoneálních uzlinách, mediastinu nebo intrakraniálně. Nález je častý u pacientů, u kterých předcházela chemoterapie na bázi cisplatiny (3).

Teratomy s malignitou somatického typu jsou vzácné nálezy, které se vyskytují ve 3–6 % případů germinálních tumorů, prakticky



Obr. 3. Recidiva tumoru parakaválně vpravo
Fig. 3. Right paracaval tumor recurrence

pouze u pacientů postpubertálního věku (v rozmezí 15–68 let). Nejčastější somatickou složkou jsou sarkomy, z nichž více než polovina jsou rhabdomyosarkomy a leiomyosarkomy, méně často angiosarkomy, liposarkomy, chondrosarkomy. Dalšími složkami bývají adenokarcinomy, hematopoetické malignity (leukemie) a primitivní neuroektodermální tumory (PNET) (3, 4).

Somatická malignita může vykazovat různé genetické transformace. Většinou je to získání krátkého raménka chromozomu 12 ve formě isochromozomu (i12p), což ukazuje na jejich společný původ z germinálních tumorů. Některé obsahují chromozomální abnormality, které jsou charakteristické pro daný typ malignity (sarkomy, karcinomy, leukemie...), stejné jako se objevují v jiných tkáních. Dvě třetiny somatických malignit vykazují stejný vzorec ztráty heterozygoty (LOH) jako teratomy, ze kterých vznikly (3, 5).

Zkušeností s tímto typem malignity je stále málo a vycházejí z nízkého počtu případů zejména z velkoobjemových onkologických center. Všeobecně lze říci, že somatický typ malignity znamená výrazně horší prognózu, když je přítomen v metastáze germinálního tumoru, ale nemusí tomu tak být v případě, kdy se nachází pouze v primárním tumoru. Pacienti s chorobou ve stadiu I mají příznivou prognózu, zatímco pacienti s metastatickým postižením vykazují nepříznivé onkologické výsledky navzdory agresivní operační a systémové léčbě. Největší soubor případů z Indiana University zahrnoval 121 pacientů diagnostikovaných mezi lety 1979–2011. Přibližně 75 % pacientů bylo diagnostikováno s chorobou ve stadiu II–III a celkové 5leté přežití bylo 64 % (medián sledování 71 měsíců). Prediktory horšího přežití jsou high-grade tumory, histologický typ obsahující sarkomatoidní tumor ze žloutkového váčku, opakované retroperitoneální lymfadenektomie a diagnóza somatické maligní transformace až při relapsu onemocnění.

Léčba teratomů se somatickou malignitou spočívá zejména v operačním odstranění všech ložisek. Pacienti jsou často diagnostikováni s lokálně pokročilým onemocněním postihujícím okolní orgány a velké cévy, což vyžaduje rozsáhlé re-

sekční a rekonstrukční výkony. Kompletní resekce s negativními okraji je nejdůležitější pro dosažení dlouhodobé remise. Pacienti s kompletní resekci měli signifikantně lepší onkologické výsledky ve srovnání s těmi, kteří měli pozitivní resekční okraj.

Standardní systémová terapie ve formě chemoterapie na bázi cisplatiny nebývá účinná z důvodu chemorezistence somatické složky tumoru a často dochází k selhání této léčby. Chemoterapie cílená na somatickou složku se zdá jako efektivnější varianta. U většiny sledovaných pacientů byla zaznamenána parciální regrese onemocnění a u malého procenta dokonce kompletní remise. Léčba by tedy měla spočívat v operační terapii s kompletní resekci všech ložisek v kombinaci s chemoterapií zaměřenou na somatickou složku tumoru (5, 6, 7).

SARKOMY

Teratomy se sarkomovou složkou jsou nejčastěji se objevující histologie. Ve vzácných případech se sarkomatoidní transformace objevuje i bez teratomové složky. Mohou se vyvinout v primárním testikulárním tumoru, v metastatickém ložisku nebo v obou lokalizacích. Ve většině případů se diagnostikují do dvou let od iniciální terapie germinálního tumoru. Pokud jsou lokalizované pouze ve varleti, mají příznivou prognózu srovnatelnou s jinými germinálními tumory. Sarkomy bývají rezistentní na konvenční cisplatinovou chemoterapii a preferuje se chemoterapie doxorubicinem. Sarkomy jsou radiorezistentní a radioterapie se využívá pouze pro paliativní účely.

PRIMITIVNÍ NEUROEKTODERMÁLNÍ TUMORY (PNET)

Primitivní neuroektodermální tumory se rozdělují na periferní a centrální. Periferní typy obsahují translokace na chromozomu 22. Centrální typy napadají centrální nervový systém hlavně u pediatrických pacientů a nevykazují změny na chro-

mozomu 22. S germinálními tumory spojené PNET vykazují prvky centrálního typu, ale přítomnost isochromozomu 12p ukazuje na původ v germinálním tumoru.

Tumory jsou rezistentní na terapii cisplatinou, ale mohou reagovat na kombinaci ciclofosamid, doxorubicin a vinkristin (CAV) nebo alternativu ifosfamid a etoposid (IE). Chemoterapie se podává adjuvantně po operační terapii nebo pacientům s inoperabilní chorobou. Neuroektodermální tumory nejlépe odpovídají na systémovou terapii, a i pacienti s rekurentním lokálně pokročilým tumorem mohou vykazovat dobrou odpověď na vysokodávkovou chemoterapii.

KARCINOMY

Karcinomy jako adenokarcinomy, dlaždicobuněčné karcinomy nebo neuroendokrinní karcinomy představují vzácnou podskupinu teratomů se somatickou malignitou. Některé tumory jsou pozitivní na cytokeřratiny a karcinoembryonální antigen (CEA), ale mají negativní markery germinálních tumorů: laktátdehydrogenáza (LD), alfafetoprotein (AFP), lidský choriový gonadotropin (hCG). Výsledky terapie závisí na stadiu choroby a operabilitě. V porovnání s ostatními tumory mají karcinomy sklon k pozdním relapsům

pět a více let po iniciální diagnóze a vykazují jen nízkou odpověď na chemoterapii fluorouracilem nebo na radioterapii. Základem terapie tedy zůstává kompletní resekce ložisek tumoru (5).

ZÁVĚR

Současný trend v terapii metastatických seminomů po primární radikální orchiektomii spočívá ve sledování nebo podávání chemoterapie a operační řešení ve formě retroperitoneální lymfadenektomie či resekce reziduálního tumoru je indikováno spíše výjimečně. Nicméně operační řešení má stále svůj význam a u pacientů s reziduálním tumorem nereagujícím a progredujícím i přes podanou chemoterapii může být jedinou možností na vyléčení. Teratomy s malignitou somatického typu jsou vzácné tumory a dle dat z Ústavu zdravotnických informací a statistiky (ÚZIS) nebyl dosud v České republice evidován pacient s touto diagnózou a zahraniční pracoviště evidují malé soubory těchto pacientů. Protože chemoterapie cílená na somatickou složku má většinou jen částečný efekt, jsou opakované resekce v případě recidiv doporučovaným postupem v léčbě těchto tumorů. Pacienti by měli být dlouhodobě dispenzarizováni, protože recidiva se může objevit za 5 a více let po iniciální diagnóze.

LITERATURA

1. <https://uroweb.org/guideline/testicular-cancer/>.
2. Hradil D, Král M, Grepl M, Študent V. Retroperitoneální lymfadenektomie jako volba terapie nádorů varlat. Urol. praxi. 2015; 16(4): 144–147.
3. Moch H, Humphrey PA, Ulbright TM, Reuter VE. WHO Classification of Tumours of the Urinary System and Male Genital Organs. 4. ed. Lyon 2016: 213–215.
4. Ibrahim DY, Sun H. Somatic Malignant Transformation of a Testicular Teratoma: A Case Report and an Unusual Presentation. Case Reports in Pathology, 2019; 5: ID 5273607. Dostupné z: <https://doi.org/10.1155/2019/5273607>.
5. Azizi M, Aydin AM, Cheriyan SK, et al. Therapeutic strategies for uncommon testis cancer histologies: teratoma with malignant transformation and malignant testicular sex cord stromal tumors. Transl Androl Urol. 2020; 9(Suppl 1): 91–103.
6. Hes O, Michal M, Mukenšabl P, et al. Nádory varlat. 1. vydání. Plzeň: EOROVERLAG 2007: 94.
7. Rice KR, Magers MJ, Beck SDW, et al. Management of Germ Cell Tumors with Somatic Type Malignancy: Pathological Features, Prognostic Factors and Survival Outcomes. J Urol. 2014; 192(5): 1403–1409.