

kazuistika

„BURNED-OUT“ TUMOR SEMENNÍKA S METASTÁZOU DO RETROPERITONEÁLNEJ LYMFATICKEJ UZLINY

„BURNED-OUT“ TUMOUR OF A TESTIS WITH METASTASIS TO
RETROPERITONEAL LYMPH NODE

Karol Kajo¹, Michal Kajo¹,
Katarína Machálek¹, Július Palaj²,
Iveta Mečiarová³, Peter Zuzák⁴, Emil Tvrđík⁵

¹Ústav patológie SZU a OÚSA, s.r.o.,
Bratislava

²Klinika onkologickej chirurgie OÚSA,
s.r.o., a LF UK, Bratislava

³Alpha medical patológia, s.r.o., Bratislava

⁴Interná onkologická klinika OÚSA a TU,
Bratislava

⁵sv. VINCENT, s.r.o., Prievidza

Došlo: 22. 1. 2014.

Přijato: 6. 2. 2014.

Kontaktní adresa

doc. MUDr. Karol Kajo, PhD.
Ústav patológie SZU a OÚSA, s.r.o.
Heydukova 10, 812 50 Bratislava,
Slovenská republika
e-mail: kkajo@ousa.sk

Stret záujmu: žiadny, ide o nezávislý článok.

Súhrn

Kajo K, Kajo M, Machálek K, Palaj J, Mečiarová I, Zuzák P, Tvrđík E. „Burned-out“ tumor semenníka s metastázou do retroperitoneálnej lymfatickej uzliny

Pojmom „burned-out tumour“ sa označuje zriedkavá klinická entita, ktorá sa prezentuje spontánnou a kompletnou regresiou testiku-

lárneho nádoru bez predchádzajúcej liečby pri náleze metastáz v retroperitoneu, v mediastíne, v lymfatických uzlinách, v pľúcach alebo v pečeni. Opisujeme prípad 55-ročného pacienta s bolesťami v pravej driekovej oblasti, u ktorého bola CT vyšetrením zistená tumorózna masa v retroperitoneu (veľkosti 70 × 55 × 90 mm) a ultrasonografickým vyšetrením boli zaznamenané štrukturálne zmeny v oblasti dolného pólu pravého semenníka. U pacienta bola najprv vykonaná orchiektómia s histologickým nálezom jazvovitých alterácií v semenníku, bez jednoznačných nádorových zmien. Neskôr nasledovala radikálna extirpácia retroperitoneálneho nádoru, ktorý bol charakteru metastázy seminómu v lymfatickej uzline. Nález v semenníku bol preto prehodnotený na kompletne regresovaný nádor – „burned-out tumour“. Následne pacient podstúpil adjuvantnú chemoterapiu. V etiopatogenéze „burned-out“ nádorov sa uplatňujú predovšetkým imunologické faktory, menej sa zvažuje účasť ischémie. Prognóza „burned-out“ tumorov je v prípadoch seminomatóznych nádorov porovnateľná s prípadmi s primárnymi testikulárnymi nádormi zo zárodočných buniek.

Klíčové slová:

„burned-out“, regresia, seminóm, testis, tumor.

Summary

Kajo K, Kajo M, Machálek K, Palaj J, Mečiarová I, Zuzák P, Tvrđík E. “Burned-

out” tumour of the testis with metastasis to the retroperitoneal lymph node

The term “burned-out tumour” refers to a rare clinical entity that represents a complete spontaneous regression of previously untreated testicular cancer with metastases in the retroperitoneum, mediastinum, lymph nodes, lung or liver. We describe the case of a 55-year-old patient with pain in the right lumbar region, in which the CT scan disclosed a tumour mass in the retroperitoneum (sized 70 × 55 × 90 mm), and ultrasonography revealed structural changes in the lower pole of the right testicle. First, the patient underwent a right-sided orchiectomy with histological finding of a scar in the testicle without distinct tumour changes, followed by

radical resection of the retroperitoneal tumour, which histology proved to be a metastasis of seminoma in the lymph node. Consequently, the histology in the testis was re-evaluated and determined to be a completely regressed testicular tumour – “burned-out tumour.” Subsequently, patient underwent adjuvant chemotherapy. The pathogenesis of “burned-out” tumours are comprises mainly of immunological factors, ischemia represents another, although less probable cause. Prognosis of “burned-out” tumours in cases of seminomatous germ cell tumours is comparable with those of primary testicular tumours.

Key words:

“burned-out”, regression, seminoma, testis, tumour.

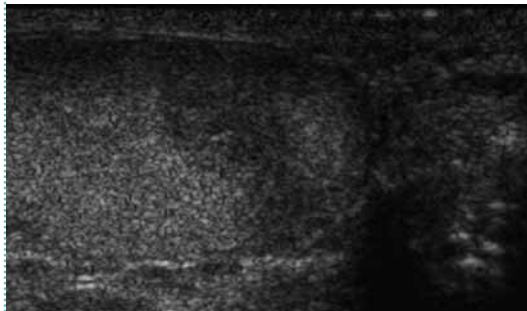
ÚVOD

Pojmom „burned-out tumour“ sa označuje zriedkavá klinická entita, ktorá sa prezentuje spontánnou a kompletnou regresiou testikulárneho nádoru bez predchádzajúcej liečby pri náleze metastáz v retroperitoneu, v mediastíne, v lymfatických uzlinách (LU), v pľúcach alebo v pečeni (1–4). Opisujeme prípad pacienta s kompletne regresovaným nádorom semenníka, ktorý metastázoval do retroperitoneálnej LU.

KAZUISTIKA

Išlo o 55-ročného muža s bolesťami v pravej dliekovej oblasti. Pri ultrasonografickom vyšetrení (USG) brucha bolo vyjadrené podozrenie na objemnú pseudoaneurizmu brušnej aorty a odporúčené CT vyšetrenie. V CT obraze sa v infrarenálnom retroperitoneu vpravo nachádzal oválny, ostro a hladko ohraničený solídny, hypovaskularizovaný tumor veľkosti 70 × 55 × 90 mm, ktorý spôsobil tlakovú

deformáciu vena cava inferior a ventrokraniálnu dislokáciu duodena v oblasti D3. V diferenciálnej diagnostike bola zvažovaná bližšie nešpecifikovaná lymfadenopatia alebo primárny retroperitoneálny tumor. Pacient bol odoslaný na USG semenníkov, pri ktorom sa zistila v oblasti dolného pólu pravého testis neostro ohraničená, mierne hypoechogénna lézia charakteru pozápalových zmien (obr. 1). Z onkomarkerov bol zvýšený ľudský beta-choriogonadotropín (β -HCG) na 11,6 mIU/ml (norma 0–3 mIU/ml), ktorý v priebehu dvoch mesiacov dosiahol hladinu 29 mIU/ml. Ostatné vyšetrené nádorové markery ako karcinoembryonálny antigén, CA19-9, prostatický špecifický antigén, chromogranín A a alfa-fetoproteín (AFP) boli v norme. Vzhľadom na supponovaný „burned-out“ nádor bola vykonaná ingvinálna orchiektómia vpravo s klinickou diagnózou atrofického pravého semenníka so štrukturálnymi zmenami a so suspektným tumorom. K bioptickému vyšetreniu bolo zaslané testis veľkosti 35 × 25 × 20 mm s funiculus spermaticus dĺžky 80 mm.

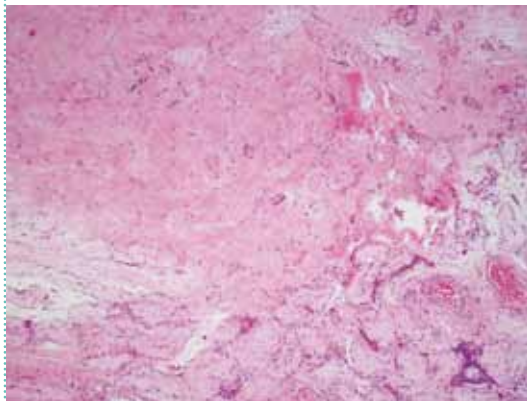


Obr. 1.

Sonografický obraz lézie v oblasti dolného pólu pravého testisu. Išlo o neostro ohraničenú, mierne hypoechogénnu léziu charakteru pozápalových zmien.

Fig. 1.

The ultrasonographic image of the lesion located in the lower pole of the right testis. It was an ill-defined, slightly hypoechoic area suspicious of postinflammatory changes.



Obr. 2.

Histologický nálezu lézie v pravom semenníku potvrdil jazvovitý parenchým testisu s atrofickými zmenami v okolitých sementovorných kanálikoch (zväčšenie 40x; farbenie hematoxylin – eozín)

Fig. 2.

Histologically, the lesion from the right testis was composed of scarred testicular tissue with atrophic changes in surrounding seminiferous tubules (magnification 40x; hematoxylin – eosin staining)



Obr. 3.

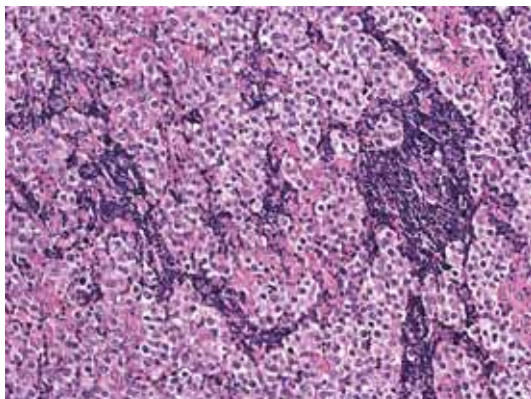
Makroskopický obraz nádorovej lézie z retroperitonea. Išlo o útvar na povrchu opúzdrený, na reze multinodulárneho solídneho vzhľadu a sivobielej farby.

Fig. 3.

Macroscopic image of the retroperitoneal tumour. It was an encapsulated mass with multinodular solid appearance and grey-white colour on cut surface.

Na rezoch bolo v oblasti dolného pólu prítomné neohraničené ložisko belavej farby, tuhšej konzistencie, do priemeru 1 cm. Histologický nálezu potvrdil len neostro ohraničený okrsok jazvovite alterovaného parenchýmu testisu bez jednoznačného nádoru. Okolité sementovorné tubuly vykazovali známky atrofie (obr. 2). Následne bol realizovaný pokus o odber z retroperitoneálneho tumoru, pričom vo vzorke bolo zachytené len denzné fibrózne tkanivo s lymfoidnými infiltrátmi a makrofágmi. Vzhľadom na nereprezentatívnu vzorku bola v celkovej anestéze cestou strednej laparotómie vykonaná radikálna extirpácia nádoru

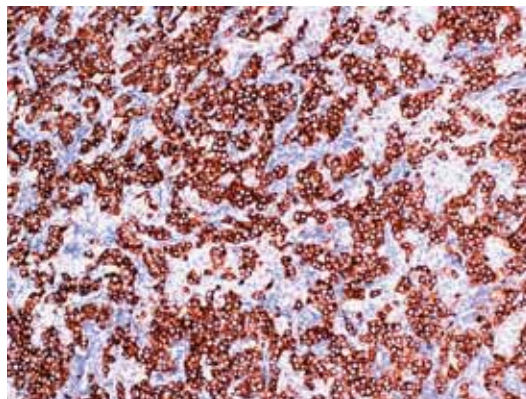
retroperitonea. Makroskopicky išlo o tumorózny útvar vyššie uvedených rozmerov, ktorý bol na povrchu kompletne opúzdrený, na rezoch solídny, multinodulárnej štruktúry, sivobielej farby, slatinovitej konzistencie (obr. 3). Histologický nálezu svedčil pre metastázu klasického seminómu v LU s nálezom charakteristických stromálnych lymfoidných infiltrátov (obr. 4). Pri imunohistochemickej analýze nádorové bunky boli pozitívne pri dôkaze CD117, placentálnej alkalické fosfatázy (PLAP) (obr. 5) a OCT3/4 a boli negatívne pri dôkaze cytokeratínov (AE1/AE3), β -HCG, AFP a CD30.

**Obr. 4.**

Histologický obraz nádoru z retroperitonea svedčil pre metastázu seminómu do lymfatickej uzliny, s typickými zhlukmi svetlých atypických buniek s jasnými bunkovými membránami, oddelenými fibrovaskulárnymi septami s lymfoidnými infiltrátmi (zväčšenie 100×; farbenie hematoxylin – eozín)

Fig. 4.

Histologically, retroperitoneal tumour represented a metastasis of seminoma into lymph node and was composed of clusters of atypical large cells with clear cytoplasm and distinct cell membranes, separated by fibrovascular septa with lymphoid infiltrates (magnification 100×; hematoxylin – eosin staining)

**Obr. 5.**

Imunohistochemický dôkaz placentálnej alkalické fosfatázy v nádorových bunkách seminómu v metastatickom ložisku v retroperitoneu (zväčšenie 100×; PLAP)

Fig. 5.

Immunohistochemical staining of placental alkaline phosphatase in neoplastic cells of seminoma in the retroperitoneal lymph node metastasis (magnification 100×; PLAP)

Pooperačný priebeh bol u pacienta bez komplikácií. Pacient podstúpil štyri cykly adjuvantnej chemoterapie v režime EP (etopozid s cisplatinou) a kontrolné CT vyšetrenie nedokázalo reziduálne onkologické ochorenie.

DISKUSIA

Fenomén spontánnej parciálnej alebo kompletnej nádorovej regresie bez predchádzajúcej terapie je známy pri nádoroch obličiek, prsníka, malígnych lymfómoch a melanómoch (5). V testikulárnych nádoroch zo zárodočných buniek („germ cell tumour“ – GCT) bol tento fenomén prvýkrát zaznamenaný v roku 1927 Prymom, ktorý pri pitve našiel jazvu v testis u pacienta s retroperitoneálnym GCT (1, 6, 7). V roku 1951 Friedman pozoroval regresívne zmeny alebo evidentné testikulárne ná-

dory u 23 z 29 pacientov, ktorí mali pôvodne diagnostikovaný primárny retroperitoneálny GCT (6, 8). Následne Azzopardi et al. preštudovali niekoľko prípadov pacientov s palpačne normálnymi semenníkmi, v ktorých našli jazvy alebo malé nádorové ložiská pri väčších metastatických neseminomatóznych GCT, a založili tak koncept „burned-out“ testikulárneho nádoru (1, 8). Tým sa otvorila otázka, či prinajmenej časť primárnych extragonádálnych GCT by nemohla predstavovať metastatické ložiská pri skrytých, resp. regresívne zmenených testikulárnych nádoroch. Aj na základe týchto prác sa v súčasnosti primárne retroperitoneálne GCT považujú za extrémne zriedkavé a viacerí autori dokonca pochybujú o ich existencii (6). Preto všetky retroperitoneálne GCT sa v súčasnosti pokladajú skôr za metastatické pri primárnom testikulárnom pôvode (8, 9). Dôkazom tejto hypotézy bola práca Scholza et al., ktorí vo všetkých prípadoch extragonádál-

ných retroperitoneálnych GCT potvrdili patologický nález v testis a až v 76 % prípadov bol v testis zachytený viabilný tumor alebo jazva. Na základe týchto poznatkov by pri retroperitoneálnych nádoroch s normálnym palpačným nálezom na testis mali byť ultrasonograficky vyšetrené semenníky a do úvahy by mal byť braný „burned-out“ syndróm (2, 6). Na druhej strane väčšina extragonadálnych GCT mimo retroperitonea vzniknutých v mediastine a v centrálnom nervovom systéme je považovaných za primárne neoplazmy (3, 9). Vznik týchto nádorov vysvetľujú dve embryologické hypotézy. Prvá z nich je založená na teórii, že tieto nádory vznikajú z primordiálnych (embryonálnych) zárodočných buniek lokalizovaných pozdĺž stredovej línie tela. Ide najskôr o endodermálne štruktúry, ktoré sa v priebehu vývoja nedostali do skrota. Druhá hypotéza navrhuje, že ide o nádory, ktoré vznikajú z primitívnych totipotentných buniek uvoľnených v štádiu moruly alebo blastuly, ktoré sa neskôr transformovali do zárodočných buniek (1).

„Burned-out“ nádory sú zriedkavé a predstavujú približne 2 % všetkých testikulárnych GCT (Fabre, 2004). Metastázy v retroperitoneu sú častejšie lokalizované na ipsilaterálnej strane, ako je „burned-out“ tumor (1, 8). Aj keď presná etiopatogenéza „burned-out“ nádorov nie je doteraz známa, predpokladajú sa niektoré imunologické a ischemické mechanizmy, ktoré by mohli byť zodpovedné za ich vznik a priebeh (10). Zo štúdia regresie malígnych melanómov sa ukázali byť najpravdepodobnejšími imunologické mechanizmy (11). Jedna z hypotéz poukazuje na to, že nádorové antigény môžu byť pri opakovanej expozícii rozpoznané cytotoxickými T-lymfocyty, čím dochádza k masívnej infiltrácii nádoru T-lymfocyty a následnej likvidácii nádorových buniek, čo vedie k vystupňovanej fibróze (10).

Pacienti s extragonadálnymi GCT spojenými s „burned-out“ fenoménom sa väčšinou sťažujú na neurčité príznaky súvisiace najmä s extragonadálnou nádorovou masou, ako sú bolesti chrbta a abdominálna rezistencia, zriedkavo bývajú aj skrotálne bolesti (2). Časté sú všeobecné prejavy neoplázie, ako sú chudnutie, nočné potenie a strata chuti do jedla. Zriedkavo boli opísané prípady, ktoré sa prezentovali krvácaním z gastrointestinálneho traktu pri infiltrácii steny duodena (4). Niektoré z prípadov s „burned-out“ nádorom sú dokonca úplne asymptomatické (7). Keďže palpačné vyšetrenie semenníkov nie je zvyčaj-

ne prínosné, veľmi dôležité a rozhodujúce je ultrasonografické vyšetrenie (3, 7), ktoré odhalí hypoechogénne ložiská a mikrokalcifikácie, bez jednoznačného nálezu tumoriformnej masy (1, 3). Pri retroperitoneálnej nádorovej mase by ďalej mali byť vyšetrené sérové nádorové markery, ako sú AFP, β -HCG a laktát dehydrogenáza, pretože ich zvýšená hladina môže napomôcť v diagnostike a následnom manažmente testikulárnych GCT. Zvýšená hladina jedného alebo viacerých markerov je prítomná až v 80 % metastatických GCT (4). Aj v našom prípade bola vyššia hladina β -HCG, ktorý býva zvýšený v približne 10 % seminómov (7). Niektorí autori odporúčajú navyše aj testikulárnu biopsiu pri akejkoľvek suspekcií a/alebo pri rizikových faktoroch pre in situ malignitu (3).

Histologickými nálezmi v semenníku pri „burned-out“ tumore sú tvorba jazvovitého ložiska, intratubulárne kalcifikácie, lymfoplazmotelárny infiltrát, nález siderofágov a testikulárna atrofia (2, 10). Jedným zo špecifických znakov svedčiacich pre regresiu GCT je nález okolitej intratubulárnej neoplázie zo zárodočných buniek v kombinácii s testikulárnou jazvou a atrofiou aj pri chýbaní metastatického ložiska (12). Početné malé cievy prítomné v jazvovitom tkanive pravdepodobne odrážajú predchádzajúcu nádorovú angiogézu a pretrvávanie neovaskularity aj po nádorovej regresii (7). Podľa niektorých prác sú medzi „burned-out“ nádormi najčastejšie zastúpené seminómy, a to až v 50–62 % (8, 12). Chirurgické odstránenie primárneho testikulárneho nádoru, aj pri jeho kompletnej regresii, je nevyhnutnou požiadavkou pred zahájením chemoterapie, nakoľko sa predchádza možnému relapsu po liečbe (6, 7, 9). Hrozí totiž, že pri ponechaní nádorového ložiska v testis najčastejšie používané liečebné chemoterapeutiká nie sú schopné prekonať krvno-testikulárnu bariéru. Preto pri extragonadálnych nádoroch GCT ostáva 50 % riziko perzistencie nádorových buniek v testis, aj keď toto nemusí byť pravdou pri kompletnej regresii (7). Orchiektómia by mala byť zrealizovaná dokonca aj pri suspektnom ultrasonografickom náleze v testis (7). Seminomatózne extragonadálne GCT sú senzitivné na chemoterapiu podobne ako primárne seminómy a najčastejšie používanou chemoterapeutickou schémou je kombinácia bleomycín, etoposid a cisplatina (tzv. BEP režim) (2, 6). Na druhej strane neseminomatózne extragonadálne GCT sú častejšie chemore-

zistentné a 5 rokov prežíva približne len 65 % pacientov (2).

Celkovo je prognóza pacientov s extragonadálnymi GCT s charakteristikami seminómu výborná v porovnaní s pacientami s neseminomatóznymi extragonadálnymi GCT, ktoré však prevažujú (7, 8, 10). Preto je potrebná včasná diagnostika a liečba retroperitoneálnych metastáz, čo napomáha k zníženej mortalite (4).

ZÁVER

Napriek tomu, že „burned-out“ tumory predstavujú zriedkavý klinicko-patologický fenomén, je potrebné naň myslieť u pacientov s retroperitoneálnou nádorovou masou aj pri klinicky nemom náleze na semenníkoch a dôležité je odporučiť ultrasonografické vyšetrenie testis.

Podakovanie

Autori sa touto cestou chcú poďakovať Lige proti rakovine, ktorá podporuje Projekty tkanivovej nádorovej banky a FISH diagnostiky na Ústave patológie SZU a OÚSA v Bratislave.

LITERATÚRA

1. **Fabre E, Jira H, Izard V, et al.** Burned-out primary testicular cancer. *BJU Int* 2004; 94(1): 74–78.
2. **Balalaa N, Selman M, Hassen W.** Burned-out testicular tumor: A case report. *Case Rep Oncol* 2011; 4: 12–15. doi: 10.1159/000324041.
3. **Yucel M, Kabay S, Saracoglu U, et al.** Burned-out testis tumour that metastasized to retroperitoneal lymph nodes: a case report. *J Med Case Rep* 2009, 3: 7266. doi: 10.1186/1752-1947-3-7266.
4. **Kar H, Kamer E, Ekinci N, et al.** Upper gastrointestinal bleeding as initial presentation of burned-out testicular tumor. *Int J Hemat Oncol* 2011; 21 (4): 245–248. doi: 10.4999/uhod.09113.
5. **Saleh FH, Crotty KA, Hersey P, Menzies SW, Rahman W.** Autonomous histopathological regression of primary tumors associated with specific immune responses to cancer antigens. *J Pathol* 2003; 200: 383–395.
6. **Gaytán-Escobar E, Muñoz-Islas E, Colorado-Garcia A, et al.** Burned-out testicular tumor with pulmonary and retroperitoneal metastases: a case report. *Rev Mex Urol* 2010; 70(5): 301–304.
7. **Gurioli A, Oderda M, Vigna D, et al.** Two cases of retroperitoneal metastasis from a completely regressed burned-out testicular cancer. *Urologia* 2013; 80(1): 74–79.
8. **Scholtz M, Zehender M, Thalmann GN, et al.** Extragenadal retroperitoneal germ cell tumor: evidence of origin in the testis. *Ann Oncol* 2002; 13: 121–124.
9. **Bohle A, Studer UE, Sonntag RW, Scheidegger JR.** Primary or secondary extragenadal germ-cell tumors? *J Urol* 1986; 135: 933–943.
10. **Kontos S, Doumanis G, Karagianni M, et al.** Burned-out testicular tumor with retroperitoneal lymph node metastasis: a case report. *J Med Case Rep* 2009; 3: 8705. doi: 10.4076/1752-1947-3-8705.
11. **Tefany FJ, Barnetson RS, Halliday GM, McCarthy SW, McCarthy WH.** Immunocytochemical analysis of the cellular infiltrate in primary regressing and non-regressing malignant melanoma. *J Invest Dermatol* 1991; 97: 197–202.
12. **Balzer BL, Ulbright TM.** Spontaneous regression of testicular germ cell tumors: an analysis of 42 cases. *Am J Surg Pathol* 2006; 30: 858–865.