

Extragonadálne germinatívne nádory

MUDr. Michal Chovanec, PhD.

II. onkologická klinika LF UK, Národný onkologický ústav, Bratislava

Extragonadálne germinatívne nádory (EGCT) sú zriedkavou a unikátnou malignitou, ktorej manažment vyžaduje špecializovaný prístup. Histologicky ide o rovnaké entity, ako ich poznáme pri germinatívnych nádoroch testis, ich biológia sa však odlišuje. EGCT nachádzame v oblasti stredovej línie, najčastejšie v prednom mediastíne, retroperitoneu, corpus pineale a veľmi zriedkavo presakrálne alebo ďalších lokalitách. Tento článok diskutuje o jednotlivých typoch EGCT a diagnostickom a liečebnom prístupe s kuratívnym zámerom.

Kľúčové slová: extragonadálne germinatívne nádory, seminóm, neseminóm, teratóm, primárny mediastinálny neseminóm, retroperitoneálny germinatívny nádor

Extragonadal germ cell tumors

Extragonadal germ cell tumors (EGCTs) are a rare and unique malignancy requiring a specific approach in the management. Histologically they represent the same entities normally seen in testicular germ cell tumors, however, their biology differs. EGCTs are found along the mid-line, most commonly in anterior mediastinum, retroperitoneum, pineal gland and very rarely in pre-sacral region or others. This article discusses distinct types of EGCTs and the approach to diagnosis and management with the intent to cure this disease.

Key words: extragonadal germ cell tumors, seminoma, non-seminoma, teratoma, primary mediastinal non-seminoma, retroperitoneal germ cell tumor

Onkológia (Bratisl.), 2018;13(3):174-177

Úvod

Extragonadálne germinatívne nádory (EGCT) sú entitou, ktoré v klinickej onkológii predstavujú embryologicky nezvyčajnú malignitu a často vytvárajú diagnostickú a terapeutickú neistotu. Sú zriedkavé a vyskytujú sa len v 2 – 5 % zo všetkých adultných germinatívnych nádorov (1, 2). Histologicky sú identické s germinatívnymi nádormi (GCT) primárne pochádzajúcimi z gonád, biológia týchto chorôb, zvlášť primárneho mediastinálneho neseminómu (PMNSGCT) je však podstatne odlišná. EGCT sú charakteristické ich lokalizáciou v stredovej línii od corpus pineale po kostrč. Viac ako 90 % EGCT vznikne u dospelých mužov medzi 20. – 35. rokom života, ale dokumentované sú aj výskyty vo veku nad 60 rokov. Najčastejšia primárna lokalita je predné mediastínium, menej často retroperitoneum a veľmi vzácné v oblasti pineálnej žľazy a presakrálne. Izolované kazuistiky opísali aj lokality ako močový mechúr, prostata alebo pečeň (3, 4). Aby bolo možné stanoviť diagnózu EGCT, je nutné ultrasonograficky a klinickým vyšetrením vylúčiť primárne miesto v testes. Rovnako ako testikulárne GCT EGCT sú charakteristické prítomnosťou cytogenetickej aberácie izochromozómu 12p (5, 6).

Mediastinálne germinatívne nádory

Predné mediastínium je najčastejšou lokalitou EGCT s výskytom 50 – 70 % všetkých EGCT (1). Z nich tu najčastejšie nachádzame zrelý benígny teratóm alebo seminóm. Maligne mediastinálne GCT rozdeľujeme na seminómy (40 %) a neseminomatózne GCT (60 %) (7). Jediný známy rizikový faktor mediastinálneho neseminomatózneho GCT je Klinefelterov syndróm (47XXY) (8, 9).

Prognostické faktory pri primárnych mediastinálnych germinatívnych nádoroch

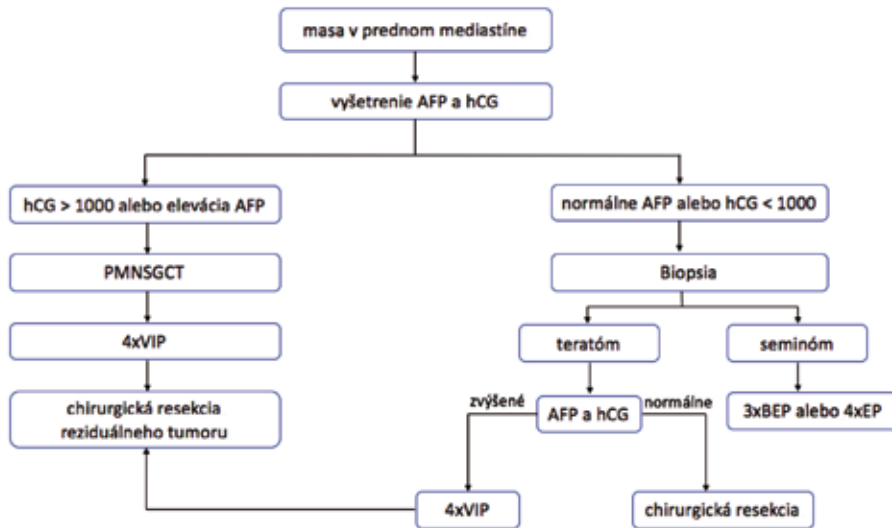
PMNSGCT je subset EGCT, ktorý je klinicky a biologicky odlišný. Radíme ich medzi GCT s najhoršou prognózou so 40 – 50 % celkovým prežítaním po liečbe cisplatinovým režimom chemoterapie a chirurgickým odstránením reziduálneho tumoru (10, 11). V prípade, že ide o ochorenie s prítomným metastatickým postihnutím v pľúcach, pečeni alebo v supraklavikulárnych uzlinách, klesá celkové prežitie na 25 %. Na druhej strane, mediastinálne seminómy majú dobrú prognózu s celkovým prežitím 88 – 90 %. Významne znížený čas do progresie bol zaznamenaný pri mediastinálnych seminómoch liečených iníciaľne len rá-

dioterapiou pri porovnaní s liečbou chemoterapiou (12, 13).

Prístup k primárnym mediastinálnym neseminomatóznym tumorom

PMNSGCT sú vo vzťahu k liečbe a vyliečeniu pravdepodobne najnáročnejším variantom GCT. Prežitie pacientov je závislé od úspešného podania chemoterapie a v prípade potreby od odstránenia reziduálnej nádorovej masy skúseným expertom v torakochirurgii. Nález nádorovej masy v prednom mediastíne a signifikantné zvýšenie nádorových markerov humánneho choriogonadotropínu (hCG) > 1000 IU/l a/alebo akékoľvek zvýšenie α -fetoproteínu (AFP) potvrdzuje diagnózu neseminómu a biopsia nie je potrebná. Pacient by mal podstúpiť liečbu štyrmi cyklami trojzložkovej chemoterapie na báze cisplatiny. Najnovšie odporúčania svetových expertov neodporúčajú podanie schémy bleomycín, etoposid, cisplatina (BEP) pre zvýšené riziko pľúcnych komplikácií súvisiacich s bleomycínom počas extenzívnych torakochirurgických zákrokov. Pri retrospektívnej analýze z 25-ročného sledovania v Indiana University autori pozorovali 10 (6 %) peroperačných úmrtí, z nich 9

Schéma. Algoritmus v diagnostike a liečbe primárnych mediastinálnych germinatívnych nádorov



Vysvetlivky: AFP - α -fetoproteín, hCG - humánny choriogonadotropín, PMNSGCT - primárny mediastinálny ne seminóm, VIP - etoposid, ifosfamid, cisplatina, BEP - bleomycín, etoposid, cisplatina

bolo dôsledkom respiračného zlyhania a 26 (18 %) pacientov malo pooperačné komplikácie, z toho 9 pacientov malo respiračné zlyhanie. Žiaden zo 17 pacientov liečených etoposidom, ifosfamidom a cisplatinou (VIP) nemal pľúcne komplikácie. Odporúčané je podanie štyroch cyklov VIP s následnou chirurgickou resekciou (11, 14). Pacienti s normálnymi nádorovými markermi alebo nízkou eleváciou hCG vyžadujú na stanovenie diagnózy biopsiu. V diferenciálnej diagnostike prichádzajú do úvahy aj tymické malignity alebo lymfóm (schéma, obrázok 1).

Úloha chirurgickej resekcie po chemoterapii

Chirurgická resekcia reziduálnej nádorovej masy je neoddeliteľnou súčasťou manažmentu pacientov s PMNSGCT. Chirurgická resekcia po chemoterapii nám poslúži na zhodnotenie odpovede a na odstránenie chemorezistentnej choroby. Viabilný nádor sa v resekáte po chemoterapii nájde u 30 - 47 % pacientov (15, 16). Vo všeobecnosti je chirurgická liečba vhodná pre pacientov s normalizovanými markermi. Ale vzhľadom na extrémne nízku efektivitu záchranej chemoterapie pri PMNSGCT pacienti s jedinou postihnutou lokalitou (len mediastínum) a nenormalizovanými markermi pravdepodobne takisto môžu benefitovať z resekcie tumoru po chemoterapii.

Pooperačný manažment primárneho mediastinálneho ne seminómu

Po kompletnej resekcii tumoru je nutné pacientov sledovať klinickým vyšetrením a pravidelnými kontrolami hCG a AFP. Ak je v chirurgickom resekáte len nekroza, odporúča sa CT vyšetrenie hrudníka každé dva mesiace počas prvého roku, každé štyri mesiace počas druhého roku a každých šesť mesiacov počas rokov 3 - 5. CT hrudníka každé štyri mesiace v prvých dvoch rokoch a každých 6 mesiacov v rokoch 3 - 5 sa odporúča v prípade, že v preparáte bol prítomný teratóm alebo teratóm s malignou transformáciou do somatickej malignity (17, 18). Prístup v prípade, že bol vo vzorke prítomný viabilný germinatívny nádor, je diskutovaný, experti z veľkých centier odporúčajú pooperačné podanie dvoch cyklov etoposidu s cisplatinou (EP) (18).

Záchranná liečba pre relabovaný primárny mediastinálny ne seminóm

Pacienti s relapsom po iniciálnej liečbe na báze cisplatinu majú extrémne zlú prognózu s celkovým prežitím 10 %. Liečba relapsu PMNSGCT ostáva závažným medicínskym problémom. V porovnaní s testikulárnymi GCT prináša záchranná liečba PMNSGCT významne horšie výsledky. Saxman et al. (19) publikovali výsledky záchranej chemoterapie u pacientov s EGCT,

Obrázok 1. CT obraz primárneho mediastinálneho germinatívneho nádoru



kde len 7 % pacientov s PMNSGCT dosiahlo dlhodobé prežívanie. Hartmann et al. (20) uskutočnili retrospektívnu analýzu u pacientov s relabovaným EGCT. Zo 142 pacientov s relabovaným EGCT len 19 % preživalo dlhodobo, treba však podotknúť, že medzi týmito pacientmi boli aj takí, ktorí mali primárny retroperitoneálny tumor, kde je prognóza analogická s testikulárnymi GCT. Prognóza podskupiny pacientov s PMNSGCT bola oveľa horšia s 11 % dlhodobým prežitím. Štúdie s utilizáciou vysokodávkovanej chemoterapie s autológou transplantáciou kmeňových buniek ukázali o niečo povzbudivejšie výsledky (21, 22). Chirurgická liečba v prítomnosti stúpajúcich onkomarkerov po chemoterapii je kontroverzná. Centrá s tradíciou v liečbe a chirurgii PMNSGCT však uskutočňujú operačnú liečbu, ak je vykonaná skúseným chirurgom. Radaideh et al. (23) publikovali výsledky operačnej liečby u 35 pacientov s relabovaným PMNSGCT a stúpajúcimi markermi (AFP a/alebo hCG). Sedem (20 %) z 35 pacientov bolo bez choroby pri sledovaní v mediáne 64 mesiacov (rozsah 25 - 220 mesiacov). V prípade, že nie je možná chirurgická resekcia, je metódou voľby vysokodávkovaná chemoterapia v centre so skúsenosťami s takouto liečbou.

Hematologické ochorenia u pacientov s primárnymi mediastinálnymi ne seminómami

S PMNSGCT sú často asociované hematologické abnormality. Šesť percent pacientov s PMNSGCT rozvinie hematologickú malignitu, najčastejšie akútnu megakaryoblastovú leukémiu (AML-M7) a myelodysplastické syndrómy (24).

Obrázok 2. CT obraz primárneho retroperitoneálneho tumoru zo zárodočných buniek



Z pohľadu embryológie vychádzajú hematopoetické kmeňové bunky zo žltkového vaku. Vysokodiferencované nádory zo žltkového vaku tvoria 30 % mediastinálnych GCT, čo vytvára pravdepodobnú súvislosť s hematopoetickými ochoreniami. Ďalšou hypotézou je, že teratóm, ktorý pozostáva zo všetkých troch zárodočných vrstiev s rôznym stupňom diferenciácie, podlieha malignej transformácii do leukémie v kostnej dreni. Cytogenetická analýza aspirátov kostnej drene odhalila izochromozóm 12p u 38 % pacientov (17). Hematologické malignity v súvislosti s PMNSGCT majú zväčša veľmi agresívny priebeh a prognóza je zlá.

Mediastinálny teratóm

Zrelý teratóm je najčastejší GCT v mediastíne. Prezentácia je zväčša veľká okrúhla nádorová masa v prednom mediastíne s normálnymi hodnotami AFP a hCG. Liečebnou metódou je v tomto prípade chirurgická resekcia a chemoterapia v liečbe úlohu nemá (s výnimkou elevácie AFP a hCG, ktoré signalizujú prítomnosť maligných zložiek GCT). Syndróm rastúceho teratómu v tejto lokalite vedie k sekundárnej kardiopulmonálnej deteriorácii. Promptné rozoznanie tejto nozologickej jednotky vedie k správne manažmentu a k možnosti vyliečenia pacienta chirurgickou liečbou (25).

Mediastinálny seminóm

Čistý mediastinálny seminóm tvorí 30 – 40 % maligných mediastinálnych GCT. Mediastinálny seminóm má výbornú prognózu a mal by sa liečiť podľa stratégie pre testikulárne GCT s dobrou prognózou (tri cykly BEP alebo štyri cykly EP). Chirurgické resekcie reziduálnej

choroby tu nie sú odporúčané, pretože morbidita takejto resekcie prevyšuje možné benefity (často ide o náročné výkony v teréne fibro-dezmoplastických zmien po chemoterapii) (18).

Retroperitoneálne germinatívne nádory

Druhou najčastejšou lokalitou EGCT je retroperitoneum (30 – 40 %). Retroperitoneálne GCT (RGCT) predstavujú 10 % všetkých primárnych maligných retroperitoneálnych tumorov. RGCT sa často prejavia neskoro po dosiahnutí veľkých rozmerov. Prezentujúce symptómy sú abdominálna masa s bolesťou alebo bez nej, bolesť chrbta a strata hmotnosti. Medzinárodná klasifikácia (IGCCCG) ani najnovšia WHO klasifikácia nerozlišujú medzi primárnym testikulárnym GCT a RGCT. Liečba sa preto odporúča na podklade IGCCCG stratifikácie pre dobré riziko, t. j. tri cykly BEP alebo štyri cykly EP (obrázok 2) (10, 26).

Intrakraniálne germinatívne nádory

Intrakraniálne GCT (IGCT) sa najčastejšie nachádzajú v regióne corpus pineale a v supraselárnej oblasti. Klinická prezentácia závisí od lokalizácie a porúch hormonálnej sekrécie, ale nie sú výnimkou pubertas precox, diabetes insipidus, deficiencia adrenokortikotropínu, centrálny hypotyreoidizmus, deficiencia rastového hormónu a pod. Väčšina IGCT (predominantne seminóm/dysgerminóm) sa prejaví medzi 20. a 30. rokom života (1). Integrácia chemoterapie a rádioterapie alebo jednotlivých modalít liečby ostáva nevyriešeným problémom a je kontroverzná.

Syndróm extragonadálneho germinatívneho nádoru

Rýchlo rastúce nádory v stredovej línii, ktoré vznikajú u mladých mužov, sú histologicky často charakterizované ako zle diferencované karcinómy s atypickými črtami. Germinatívny pôvod týchto malignít môže naznačiť prítomnosť izochromozómu 12p a zvýšenie AFP a/alebo hCG. AFP a hCG je nutné zhodnotiť u každého takéhoto pacienta a v prípade nejasností je potreb-

né realizovať cytogenetické vyšetrenie. Správna detekcia EGCT je nesmierne dôležitá, aby bola pacientovi poskytnutá správna starostlivosť so šancou na vyliečenie.

Záver

EGCT sú raritnou malignitou a ich biológia je často odlišná a agresívnejšia v porovnaní s testikulárnymi GCT. Mediastinálne ne seminómové GCT majú najhoršie prežívanie medzi EGCT vďaka veľkému objemu nádorovej masy pri diagnóze, rezistencii na chemoterapiu, náročnosti vykonať resekciu reziduálnej masy po chemoterapii a predispozíciou k hematologickým malignitám. Na to, aby sa lepšie objasnila biológia týchto ochorení a následne zlepšila liečebná stratégia, je nutné výskumné úsilie na medzinárodnej úrovni.

Literatúra

1. Stang A, Trabert B, Wentzensen N, et al. Gonadal and extragonadal germ cell tumours in the United States, 1973-2007. *Int J Androl.* 2012;35(4):616-625.
2. Trama A, Mallone S, Nicolai N, et al. Burden of testicular, paratesticular and extragonadal germ cell tumours in Europe. *Eur J Cancer.* 2012;48(2):159-169.
3. Hanna NH, Ulbright TM, Einhorn LH. Primary choriocarcinoma of the bladder with the detection of isochromosome 12p. *J Urol.* 2002;167(4):1781.
4. Kleinhans B, Kalem T, Hendricks D, et al. Extragonadal germ cell tumor of the prostate. *J Urol.* 2001;166:611-612.
5. Bosl GJ, Ilson DH, Rodriguez E, et al. Clinical relevance of the i(12p) marker chromosome in germ cell tumors. *J Natl Cancer Inst.* 1994;86(5):349-355.
6. Bosl GJ, Dmitrovsky E, Reuter VE, et al. Isochromosome of the short arm of chromosome 12: clinically useful markers for male germ cell tumors. *J Natl Cancer Inst.* 1989;81(24):1874-1878.
7. Moran CA, Suster S, Przygodzki RM, et al. Primary germ cell tumors of the mediastinum: II. Mediastinal seminoma--a clinicopathologic and immunohistochemical study of 120 cases. *Cancer.* 1997;80(4):691-698.
8. Swerdlow AJ, Schoemaker MJ, Higgins CD, et al. Cancer incidence and mortality in men with Klinefelter syndrome: a cohort study. *J Natl Cancer Inst.* 2005;97(16):1204-1210.
9. Nichols CR, Heerema NA, Palmer C, et al. Klinefelter's syndrome associated with mediastinal germ cell neoplasms. *J Clin Oncol.* 1987;5(8):1290-1294.
10. International Germ Cell Consensus Classification: a prognostic factor-based staging system for metastatic germ cell cancers. International Germ Cell Cancer Collaborative Group. *J Clin Oncol.* 1997;15(2):594-603.
11. Kesler KA, Rieger KM, Hammoud ZT, et al. A 25-year single institution experience with surgery for primary mediastinal nonseminomatous germ cell tumors. *Ann Thorac Surg.* 2008;85(2):371-378.
12. Hartmann JT, Nichols CR, Droz JP, et al. Prognostic variables for response and outcome in patients with extragonadal germ-cell tumors. *Ann Oncol.* 2002;13(7):1017-1028.
13. Bokemeyer C, Nichols CR, Droz JP, et al. Extragonadal germ cell tumors of the mediastinum and retroperitoneum: results from an international analysis. *J Clin Oncol.* 2002;20(7):1864-1873.

14. Ranganath P, Kesler K, Dentel J, Einhorn LH. Perioperative morbidity and mortality with bleomycin in primary mediastinal non seminomatous germ cell tumor (PMNSGCT). ASCO Meeting Abstracts 2015;33(15):4538.
15. Vuky J, Bains M, Bacik J, et al. Role of postchemotherapy adjunctive surgery in the management of patients with nonseminoma arising from the mediastinum. *J Clin Oncol*. 2001;19(3):682-688.
16. Kesler KA, Rieger KM, Ganjoo KN, et al. Primary mediastinal nonseminomatous germ cell tumors: the influence of post-chemotherapy pathology on long-term survival after surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1999;118(4):692-700.
17. Motzer RJ, Amsterdam A, Prieto V, et al. Teratoma with malignant transformation: diverse malignant histologies arising in men with germ cell tumors. *J Urol*. 1998;159(1):133-138.
18. Albany C, Einhorn LH. Extragenital germ cell tumors: clinical presentation and management. *Curr Opin Oncol*. 2013;25(3):261-265.
19. Saxman SB, Nichols CR, Einhorn LH. Salvage chemotherapy in patients with extragonadal nonseminomatous germ cell tumors: the Indiana University experience. *J Clin Oncol*. 1994;12(7):1390-1393.
20. Hartmann JT, Einhorn L, Nichols CR, et al. Second-line chemotherapy in patients with relapsed extragonadal nonseminomatous germ cell tumors: results of an international multicenter analysis. *J Clin Oncol*. 2001;19(6):1641-1648.
21. Feldman DR, Sheinfeld J, Bajorin DF, et al. TI-CE high-dose chemotherapy for patients with previously treated germ cell tumors: results and prognostic factor analysis. *J Clin Oncol*. 2010;28(10):1706-1713.
22. Suleiman Y, Siddiqui BK, Brames MJ, et al. Salvage therapy with high-dose chemotherapy and peripheral blood stem cell transplant in patients with primary mediastinal nonseminomatous germ cell tumors. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2013;19(1):161-163.
23. Radaideh SM, Cook VC, Kesler KA, Einhorn LH. Outcome following resection for patients with primary mediastinal nonseminomatous germ-cell tumors and rising serum tumor markers post-chemotherapy. *Ann Oncol*. 2010;21(4):804-807.
24. Hartmann JT, Nichols CR, Droz JP, et al. Hematologic disorders associated with primary mediastinal nonseminomatous germ cell tumors. *J Natl Cancer Inst*. 2000;92(1):54-61.
25. Kesler KA, Patel JB, Kruter LE, et al. The „growing teratoma syndrome“ in primary mediastinal nonseminomatous germ cell tumors: criteria based on current practice. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2012;144(2):438-443.
26. Ulbright TM, Amin MB, Balzer B, et al. Tumours of the testis and paratesticular tissue. In: Moch H, Humphrey PA, Ulbright TM, Reuter VE, editors. *WHO Classification of Tumours of the Urinary System and Male Genital Organs*. 4th edn. Lyon: International Agency for Research on Cancer (IARC), 2016. 185-258 p.

MUDr. Michal Chovanec, PhD.

II. onkologická klinika LF UK,
Národný onkologický ústav,
Klenová 1, 833 10 Bratislava
michal.chovanec1@gmail.com