

Choriokarcinómový syndróm u mužov s nádormi z germinatívnych buniek

MUDr. Katarína Rejleková, PhD.

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

Nádory z germinatívnych buniek napriek tomu, že predstavujú len 1 % zo všetkých solídnych nádorov, reprezentujú najčastejší typ solídneho tumoru u mužov v produktívnom veku a súčasne model kurabilnej malignity. Efektivita chemoterapie na báze cisplatiny zabezpečuje 5-ročné prežívanie na úrovni 95 %. Napriek tomu existuje skupina tzv. vysokorizikových pacientov s veľmi pokročilým ochorením, u ktorých krátko po podaní chemoterapeutickej liečby sa rozvinie choriokarcinómový syndróm (CS) spojený s akútnym respiračným zlyhaním so zlou prognózou a vysokou mortalitou krátko po podaní systémovej chemoterapie. CS bol po prvýkrát opísaný ako syndróm s hemorágiou z metastatických miest u pacientov z GCTs so signifikantne zvýšenou hladinou choriogonadotropínu. Akútne krvácanie do pľúcnych metastáz je pri CS typické, ale hemorágia môže nastať z rôznych metastázou postihnutých oblastí. Incidencia CS u pacientov s GCTs nie je dobre definovaná a môže variovať v jednotlivých krajinách sveta. Do dnešného dňa existuje len zopár kazuistík a malé retrospektívne štúdie opisujúce rozvoj CS po podaní chemoterapeutickej liečby. Presné vysvetlenie CS nie je známe, pravdepodobne základným mechanizmom je masívna bunková smrť účinkom chemoterapie a následné uvoľnenie cytokínov, potenciálne agravované alveolárnou hemorágiou. Superinfekcia podporená neutropéniou po chemoterapeutickej liečbe môže viesť k rozvoju akútneho respiračného zlyhania (ARDS), systémovej zápalovej odpovedi vedúcej k multiorgánovému zlyhaniu a smrti. Možným efektívnym prístupom v liečbe týchto vysokorizikových pacientov môže byť redukcia dávok, respektíve skrátenie dĺžky indukčnej chemoterapie pred podávaním plnej chemoterapeutickej liečby, ale dodnes máme len limitované dáta o optimálnej terapeutickú stratégiu u týchto pacientov. Z dôvodu vzácnosti a komplikovanosti liečby týchto pacientov je nevyhnutná ich skorá referencia do vysoko špecializovaných centier s jednotkou intenzívnej starostlivosti (ak je to možné do 24 hod) s možnosťou optimalizácie ich šancí na prežitie.

Kľúčové slová: choriokarcinómový syndróm, nádor z germinatívnych buniek, akútna respiračná nedostatočnosť, pľúcne metastázy

The choriocarcinoma syndrome in men with germ cell tumors

Despite the rarity incidence of germ cell tumors, they count 1% of all malignancies, they are representing the most common type of solid tumors in men in reproductive ages between the ages 20-40 years and at the same time, they are one of the most curative malignancy overall. More than 90% of patients are long-term survivals because of effectiveness of the cisplatin-based chemotherapy. On the other hand, there is a group of super-high-risk patients, who because of some characteristics of their malignancy, shortly after beginning of chemotherapy application can develop choriocarcinoma syndrome connected with acute respiratory failure with high mortality rate in early phase of induction treatment. Currently, there is no exact explanation of choriocarcinoma syndrome in patients with very high choriogonadotropin level, massive lung metastases. Probably basic mechanism is massive cell lysis as a result of chemotherapy and cytokine release afterwards aggravated with alveolar hemorrhage, massive intra-alveolar tumor-lysis, early necrosis of tumor cells and consecutive superinfection, which can be furthered with neutropenia after chemotherapy and can lead to acute respiratory failure and death. Because of rarity and complexity of the therapy of those patients, patients' referral to tertiary centers and the administration of induction chemotherapy in an intensive care unit setting could further improve the treatment outcome.

Keywords: choriocarcinoma syndrome, germ cell tumor, choriogonadotropin, acute respiratory failure, lung metastases

Onkológia (Bratisl.), 2019;14(3):190-194

Úvod

Nádory z germinatívnych buniek (GCT), napriek ich raritnému výskytu (1 % zo všetkých malignít), predstavujú najčastejší typ solídneho nádoru u mužov medzi 20. až 40. rokom života a súčasne sú jednou z najlepšie liečiteľných malignít (1). Primárnou lokalitou týchto nádorov je semenník, ale približne v 5 % sa môže vyskytovať i v extragonádálnych lokalitách (v retroperitoneu, mediastíne či v glandula pinealis) (2). Viac ako 95 % pacientov dosahuje 5-ročné prežívanie

vďaka efektívnej kombinovanej liečbe na báze cisplatiny (2, 3). Nádory z germinatívnych buniek klasifikujeme ako seminómy (SGCT) a neseminómy (NSGCT), pričom choriokarcinóm sa pokladá za najagresívnejší histologický variant neseminómov z dôvodu jeho biologického správania. Medzinárodná kolaborujúca skupina zaoberajúca sa germinatívnymi nádormi (IGCCCG) vyvinula v roku 1997 prognostickú klasifikáciu, ktorá sa používa dodnes (4, 5). IGCCCG klasifikácia rozdeľuje pacientov s NSGCT do dobrej,

intermediárnej a zlej prognostickej skupiny na podklade troch kritérií: lokalizácia primárneho nádoru, hladiny nádorových markerov a prítomnosti extra-pulmonálnych viscerálnych metastáz. Väčšina pacientov s metastatickým ochorením spĺňa kritériá dobrej prognostickej skupiny, čo zahŕňa 56 % pacientov s NSGCT, s kurabilitou presahujúcou 90 %; zatiaľ čo pacienti v intermediárnej (reprezentujúcej 28 % pacientov s NSGCT) a zlej prognostickej skupine (reprezentujúcej 16 % pacientov s NSGCT) prežívajú

v 80 %, respektíve 48 %. Na podklade IGCCCG klasifikácie skupina pacientov v zlej prognostickej skupine je charakterizovaná prítomnosťou primárneho mediastinálneho tumoru, extrapulmonálnymi viscerálnymi metastázami a/alebo prítomnosťou hladiny alfa-fetoproteínu (AFP) nad 10 000 ng/mL, ľudského choriogonadotropínu (hCG) nad 50 000 IU/L a/alebo laktátdehydrogenázy (LDH) nad 10-krát násobok horného limitu normy. Na podklade dnešných vedomostí si však treba uvedomiť, že v skupine pacientov s NSGT so zlou prognózou existuje skupina pacientov s NSGCT, ktorú môžeme nazvať ako tzv. skupinu super vysokorizikových pacientov. Títo pacienti sú podľa European Germ Cell Cancer Collaborative Group (EGCCCG) charakterizovaní masívnymi pľúcnyimi metastázami, čistým choriokarcinómom a vysokou hladinou hCG (obrázok) (7, 8). Práve títo pacienti sú vystavení riziku vzniku choriokarcinómového syndrómu (CS), ktorý bol po prvýkrát opísaný v roku 1984 Logothetisom et al. (9) ako syndróm spojený s krvácaním z metastatických miest u pacientov s pokročilým nádorom z germinatívnych buniek s vysokým podielom choriokarcinómových elementov a najmä vysokou hladinou choriogonadotropínu nad 50 000 IU/l. Akútne krvácanie do pľúcnych metastáz je typické, avšak krvácanie môže nastať z rôznych metastázou postihnutých oblastí. Patognomickou vlastnosťou choriokarcinómovej bunky je jej priama invázia do mikrokapilárneho riečiska. CS vzniká väčšinou krátko po podaní indukčnej chemoterapie a je spojený s vysokým rizikom fatálneho krvácania z metastatických miest a mnohokrát i s akútnym respiračným zlyhaním s vysokou úmrtnosťou v úvodnej fáze chemoterapeutickej liečby (10). Hemorágia sa pozoruje predovšetkým krátko po podaní liečby, ale v literatúre sú opísané i prípady spontánneho krvácania ešte pred začatím chemoterapie (11). Choriokarcinómový syndróm nie je opísaný len u pacientov s čistým choriokarcinómom, boli zaznamenané i prípady CS u pacientov s embryonálnym nádorom či seminómom (12, 13). Incidencia ARDS u pacientov s GCTs s masívnym pľúcnyim postihnutím a choriokarcinómovým

Obrázok. Typický RTG pľúc u pacienta s choriokarcinómovým syndrómom



archív Národného onkologického ústavu, 2017

syndrómom nie je dodnes presne zdefinovaná (14). V literatúre nám zároveň chýbajú i dáta o percentuálnom zastúpení superrizikových pacientov v zlej prognostickej skupine NSGCTs, napr. v štúdií Moran-Ribon et al. (10) predstavovali 20 %, ale autori upozornili na možné selekčné bias z dôvodu referencie týchto pacientov do referenčného centra. Ďalším faktorom, ktorý môže mať aditívnu úlohu v patogenéze CS, je paraneoplastická hypertyreóza indukovaná veľmi vysokými hladinami hCG. U pacientov s hCG nad 50 000 U/l sa vyskytuje hypertyreóza u viac ako 50 % pacientov (22). Z dôvodu štrukturálnej similarity alfa podjednotky tyreotropín stimulujúceho hormónu (TSH) a hCG môže dôjsť k rozvoju tyreotoxikózy, ktorá môže zhoršiť stav pacienta ako i priebeh akútnej respiračnej insuficiencie (23).

Dodnes stále existujú i kontroverzie v definovaní superrizikových pacientov, ako i choriokarcinómového syndrómu a súčasne i optimálnej liečebnej stratégie pre týchto pacientov.

V súčasnosti máme k dispozícii len dáta z malých retrospektívnych štúdií, ktoré sa však opierajú o rôzne zedefinovanie vysokorizikových pacientov, v štúdiách boli sledované rôzne primárne ciele a z čoho v neposlednom rade rezultujú i rozdielne závery. Preto je veľmi ťažké determinovať incidenciu choriokarcinómového syndrómu, respektíve ARDS spojeného s CS, ako i mortalitu na podklade tohto syndrómu.

Cieľom tohto článku je opísať choriokarcinómový syndróm pri GCTs

– patogomickej jednotke, ktorá si zásluži hlbšie pochopenie etiopatogenézy, klinickej manifestácie, ako i selekcie pacientov s cieľom lepšieho terapeutického výsledku so znížením mortality v skorej fáze indukčnej liečby, bez kompromitovania ich celkového prežívania.

Patogenéza

Patogenéza choriokarcinómového syndrómu v súčasnosti nie je úplne známa. Choriokarcinóm patrí medzi najraritnejší typ a súčasne najagresívnejší variant NSGCT (15, 16). Čistý choriokarcinóm tvorí menej ako 1 % z celkového počtu NSGCT, pričom približne 7 – 8 % NSGCTs obsahuje choriokarcinómovú komponentu (15). Čisté, respektíve choriokarcinóm-predominantné NSGCTs sa vyznačujú vysokou hladinou hCG, ktorá môže byť asociovaná s rôznymi klinickými znakmi a symptómami (15). Choriokarcinóm je typický rýchlou proliferáciou, invazivitou a vaskularitou, ale krvné zásobenie nie je dostatočné pri spomínanej rýchlosti rastu, a preto v tumore vznikajú nekrózy, ktoré sú v histologickom obraze charakteristické (14). Choriokarcinóm rýchlo metastázuje do regionálnych lymfatických uzlín, ale predovšetkým hematogénne do pľúc, pečene a mozgu (5). Propenzita ku krvácaniu je dobre známa u žien s gestačnou trofoblastovou chorobou, naprotivku mužského choriokarcinómu (17). Napriek tomu, že choriokarcinóm je u mužov oveľa raritnejší, tendencia ku krvácaniu je rovnaká. Krvácanie ako príčina smrti bola pri pitve dokázaná u 44 % pacientov s choriokar-

cinómom (4). Tieto skutočnosti poukazujú na biologické správanie choriokarcinómových buniek, ktoré priamo invadujú, erodujú a deštruuju krvné cievy. Verí sa však, že i niektoré produkty nádorových buniek môžu súčasne elaborovať na poškodení krvných ciev aj bez ich priamej invázie (12). Pravdepodobne základným mechanizmom choriokarcinómového syndrómu je masívna bunková smrť v dôsledku chemoterapie a následné uvoľnenie cytokínov, potenciálne zhoršované alveolárnou hemorágiou, môže následne viesť k akútnemu respiračnému zlyhaniu (ARDS) a smrti (18). Patogenéza ARDS u týchto pacientov s GCTs je pravdepodobne multifaktorová a zahŕňa masívne metastatické postihnutie pľúc, masívnu intraalveolárnu tumor-lýzu, včasnú nekrozu nádorových buniek a následnú superinfekciu, ktorá je uľahčená neutropéniou po aplikácii chemoterapie. Patogenéza intra-alveolárnej tumor-lýzy a syndrómu tumor-lýzy (TLS) je pravdepodobne rovnaká. TLS sa vyznačuje uvoľňovaním draslíka, fosforu, nukleových kyselín a ich metabolitov ako napríklad kyseliny močovej a cytokínov (19). TLS je však oveľa častejšie opisovaný pri hematologických malignitách a niektorých agresívnych solidných tumoroch, no v literatúre v skutočnosti nie je opísaných veľa prípadov TLS pri GCTs. Ako opisujú kazuistiky, skoré úmrtie z dôvodu TLS pri GCTs môže byť v skutočnosti zapríčinené multifaktorovo a respiračné zlyhanie u týchto pacientov s masívnym pľúcnyim postihnutím v skutočnosti nespĺňa metabolické znaky TLS (20). V prípade choriokarcinómového syndrómu uvoľnenie cytokínov pravdepodobne vedie k systémovej zápalovej odpovedi organizmu a následne k multiorgánovému zlyhaniu (21).

Terapeutické výsledky

Terapeutické prístupy bez redukcie dávkovej intenzity indukčnej chemoterapie

Aktuálne neexistuje žiadne efektívne preventívne opatrenie pred rozvojom choriokarcinómového syndrómu. K dnešnému dňu je publikovaných niekoľko kazuistik a malé retrospektívne štúdie, ktoré opisujú súvislosť systémovej

chemoterapie s rozvojom choriokarcinómového syndrómu a ARDS pri metastatických GCTs (10, 11, 13, 18, 21, 24).

Moran-Ribon et al. (10) v roku 1994 publikovali prvú retrospektívnu štúdiu, ktorá zahŕňala 11 vysokorizikových pacientov s GCTs liečených v rokoch 1982 – 1989 v inštitúte Gustave Roussyho vo Francúzsku. U všetkých pacientov sa do 35 dní po začatí chemoterapie vyvinulo ARDS s potrebou mechanickej ventilácie (MV). Všetci pacienti zomreli v priebehu 5 týždňov po aplikácii chemoterapie aj napriek tomu, že boli hospitalizovaní na jednotke intenzívnej starostlivosti (JIS) ešte pred začatím chemoterapeutickej liečby. Osem pacientov malo rozsiahle pľúcne metastázy, traja pacienti mali hilárnu lymfadenopatiu a traja ďalší objemnú mediastinálnu masu s atelektázou pľúc a pleurálnym výpotkom. Šesť pacientov malo hCG nad 100 000 IU/l a u 9 pacientov bola prítomná hypoxémia < 60 mmHg (8 kPa) v čase prijatia na JIS. U pacientov boli aplikované rôzne chemoterapeutické režimy na báze cisplatiny. Počas sledovania sa u všetkých pacientov objavila horúčka, pričom u siedmich z nich bola dokumentovaná septikémia s empirickým antibiotickým krytím. Pri retrospektívnom porovnaní výsledkov antibiogramov izolovaných mikroorganizmov u 5 pacientov neboli antibiotiká účinné a u dvoch pacientov len jedno demonštrovalo určitú aktivitu. U žiadneho z pacientov nebol pozorovaný syndróm nádorovej lýzy. U všetkých pacientov bol pozorovaný nárast alveolárných abnormalít a minimálna objektívna odpoveď na pľúcach bola u štyroch pacientov, stabilizácia u ďalších štyroch a progresia u troch z nich. Na röntgenologickom vyšetrení pľúc mali pacienti v čase smrti prítomné tzv. „rovnomerne biele – uniformly white“ pľúca. U štyroch (36 %) pacientov pri pitve sa zistil nález nekrotického a fibrotického tkaniva, ale s prítomnosťou viabilných nádorových buniek u každého z nich. Autori štúdie predpokladali multifaktorovú etiológiu ARDS u týchto superrizikových pacientov s GCTs, pričom klinická manifestácia bola kompatibilná s choriokarcinómovým syndrómom, ako ju opísali Logothetis et al. (9).

V 2003 Kirch et al. (18) publikovali retrospektívnu štúdiu, v ktorej hodnotili 16 pacientov s GCT so zlou prognózou. Boli prijatí na oddelenie JIS počas desaťročného obdobia z dôvodu respiračnej tiesne a vysokého rizika komplikácií po aplikácii chemoterapie. Boli identifikovaní v počítačovej databáze na základe masívneho nádorového postihnutia, diseminovaných pľúcnych metastáz a zvýšených hladín nádorových markerov. Pľúcne metastázy sa vyskytovali u všetkých pacientov, 9 (56 %) pacientov malo aj extrapulmonálne postihnutie, s mediánom hladiny hCG 81 700 IU/l. V čase prijatia na JIS mali všetci pacienti dyspnoe, pričom väčšina z nich bola hypoxemická. Aplikované liečebné režimy pozostávali z etopozidu – cisplatiny alebo adriamycínu, cyklofosfamidu a vindikristínu. Len jeden z týchto pacientov bol liečený režimom s bleomycínom. Do troch dní po aplikácii chemoterapie sa u 9 pacientov vyvinulo ARDS s potrebou mechanickej ventilácie, zatiaľ čo 7 pacientom sa stav zlepšil okamžite po podaní indukčnej liečby. V čase prijatia na JIS medián parciálneho tlaku kyslíka (paO₂) u pacientov, ktorí vyžadovali intubáciu, bol 46 mmHg (44 – 63 mmHg) v porovnaní s pacientmi, ktorí zostali stabilní po aplikácii chemoterapie, u ktorých medián paO₂ bol 80 mmHg (70 – 109 mmHg). U 6 pacientov sa rozvinulo po aplikácii chemoterapie tracheálne/bronchiálne krvácanie. U dvoch pacientov sa rozvinul syndróm nádorovej lýzy. Sedem pacientov na mechanickej ventilácii bolo febrilných, pričom horúčka bola mikrobiologicky zdokumentovaná u piatich z nich. U siedmich pacientov sa rozvinula chemoterapiou indukovaná aplázia kostnej drene s priemerným trvaním neutropénie 10 dní. U troch (19 %) pacientov sa potvrdila nozokomiálna pneumónia, ktorá bola hlavnou príčinou smrti u dvoch z nich. Šesť (86 %) pacientov, ktorí nevyžadovali mechanicke ventiláciu, bolo prepustených do domácej starostlivosti. Len jeden pacient z deviatich vyžadujúcich MV zostal nažive, pričom sedem z nich zomrelo priamo na ventilátore, posledný jeden odpojený pacient zomrel následne z dôvodu sepsy zo superinfikovaného nekrotického tumoru na 41. deň po prijatí na JIS. U piatich pa-

cientov sa pri pitve zistilo, že ARDS bolo hlavnou príčinou smrti u troch z nich, pľúcna aspergilóza u jedného pacienta a masívna nádorová invázia s hemotoraxom bola pozorovaná u posledného z nich. V štúdií rozvoj ARDS bol nezávislý od hladiny hCG, ako i aplikovaného chemoterapeutického režimu. Jediným prediktorom intubácie bol iniciálny paO_2/FiO_2 v čase prijatia na JIS. Refraktérna hypoxémia a s ventilátorom-asociovaná pneumónia boli hlavnými príčinami úmrtí u týchto pacientov. Bleomycín, ktorého toxicita je agravovaná vysokou koncentráciou kyslíka, však nemohla byť zodpovedná za zhoršenie respiračných funkcií u spomínaných pacientov, pretože režim s bleomycínom bol aplikovaný len u jedného z nich.

Terapeutické prístupy s použitím alternatívnych režimov počas indukčnej chemoterapie

Na podklade spomenutých vedomostí sa začali u vysokorizikových pacientov s GCTs skúšať nové liečebné režimy v rámci indukčnej chemoterapie s cieľom predísť vzniku choriokarcinómového syndrómu a následného ARDS, a tým zlepšiť ich prognózu. Efektívnym prístupom sa javil redukovaný, respektíve skrátený indukčný režim pred podaním chemoterapeutického režimu v plných dávkach. Tri retrospektívne štúdie testovali alternatívne liečebné režimy v rámci indukčnej liečby s cieľom zníženia mortality z dôvodu akútnych komplikácií počas podávanej chemoterapeutickej liečby (24 – 26).

Massard et al. (24) publikovali retrospektívnu štúdiu, v ktorej hodnotili 25 pacientov s GCTs so zlou prognózou s masívnym pľúcny postihnutím liečených v Inštitúte Gustave Roussy od apríla 1982 do novembra 2006. Všetci zaradení pacienti mali prítomné rozsiahle pľúcne metastázy, dyspnoe a/alebo hypoxiu (definovanú ako $paO_2 < 80$ mmHg) v čase prijatia na JIS. Pacienti boli rozdelení do dvoch skupín. Prvá skupina obsahovala 15 pacientov liečených do roku 1997 plnými dávkami chemoterapie na báze cisplatiny. Druhá skupina obsahovala 10 pacientov liečených od roku 1997, pričom týmto pacientom bol podávaný redukovaný režim indukčnej chemoterapie.

Režim pozostával z 3-dňového režimu EP (etopozidu a cisplatiny), pričom zostávajúce dva dni chemoterapie boli odložené približne na 15. deň prvého cyklu, ak to stav pacienta dovoľoval. Režim s plnými dávkami štandardného BEP sa aplikoval na 21. deň po indukčnej chemoterapii. Tento prístup využívaný od roku 1997 preukázal zníženie výskytu ARDS o 57 % (87 % vs 30 %) a súčasne nižšiu úmrtnosť na ARDS o 40 % (60 % vs 20 %). Dlhodobé prežívanie týchto pacientov vzrástlo z 27 % na 40 % (24).

Gillessen et al. (25) v roku 2010 retrospektívne zhodnotili 20 pacientov s metastatickým GCTs (18 pacientov so zlou prognózou), ktorí boli liečení v nemocnici sv. Bartolomeja vo Veľkej Británii v rokoch 1998 až 2009. Pacienti boli liečení nízkodávkovým chemoterapeutickým režimom baby-BOP (bBOP) v 1. deň indukčnej liečby. Následný plný režim BEP bol plánovaný na 7. – 10. deň po režime bBOP (25). Deviatim pacientom sa podával bBOP z dôvodu zlého výkonového stavu (≥ 3), 6 pacientom pre rozsiahle retroperitoneálne postihnutie, dvom pacientom pre pľúcnu embóliu v čase diagnózy a štyrom pacientom z dôvodu hydronefrózy, respektíve závažného poškodenia funkcie obličiek. U dvoch pacientov bola prítomná obštrukcia hornej dutej žily, u dvoch pľúcne zlyhávanie so závažným gastrointestinálnym krvácaním z dôvodu metastatického postihnutia žalúdka. bBOP bol dobre tolerovaný, bez incidencie úmrtí súvisiacich s aplikovanou chemoterapeutickou liečbou alebo neutropenicou sepsou. Jeden pacient s rozsiahlym pľúcny postihnutím zomrel v priebehu prvého cyklu indukčnej liečby v dôsledku respiračnej insuficiencie pri cystickej transformácii tumoru pri klesajúcich nádorových markeroch. Terapeutická odpoveď na bBOP nebola u pacientov s GCTs so zlou prognózou v porovnaní so štandardným prvoliniovým režimom BEP inferiorna. Dvojročné bezrelapsové (PFS) a celkové (OS) prežívanie u 18 pacientov so zlou prognózou liečených bBOP bolo na úrovni 72 % a 79 %, čo sa významne nelíšilo od 2-ročného PFS a OS u pacientov so zlou prognózou liečených v tejto inštitúcii štandardným BEP, ktoré bolo na úrovni 75 % a 80 % (25).

V roku 2018 bola uverejnená štúdia Tryakina et al. (26), ktorá retrospektívne zhodnotila 63 (24 %) z 265 pacientov s vysokorizikovým metastatickým NSGCT, so zlým výkonnostným stavom ECOG 3 – 4 a/alebo extrémne vysokými hladinami nádorových markerov. Skupine pacientov liečených pred rokom 2005 sa podával štandardný režim BEP, zatiaľ čo pacientom liečeným po roku 2005 skrátený indukčný režim EP nasledovaný chemoterapiou BEP v plných dávkach. Zo 63 pacientov, 50 (79 %) malo hladinu hCG $\geq 200\,000$ IU/l, 50 (79 %) pacientov malo pľúcne metastázy a 50 (79 %) pacientov malo i postihnutie pečene. U 28 pacientov bola pozorovaná respiračná insuficiencia, 22 pacientov malo masívne pľúcne postihnutie s vysokou hladinou hCG, dvaja pacienti trpeli pľúcnou embóliou a u štyroch pacientov bol diagnostikovaný masívny nádor mediastína. Hemoptýza bola prítomná u 26 pacientov s viacpočetnými pľúcny metastázami, 20 pacientov sa sťažovalo na bolesť \geq stupňa 3. Zo 63 pacientov sa 45 (71 %) liečilo počas prvého cyklu plnou dávkou chemoterapie a 18 (29 %) pacientov bolo liečených redukovaným režimom EP počas prvého cyklu. Výhodou redukovaného indukčného režimu EP bolo menej život ohrozujúcich nežiaducich následkov chemoterapeutickej liečby v porovnaní s plným chemoterapeutickým režimom (44 % vs. 76 %, $p = 0,01$). Percento závažnej hematologickej toxicity redukovaného a plného chemoterapeutického režimu (stupeň 4, 5,6 % vs. 96 %, $p = 0,0004$) a infekčné komplikácie (stupeň 3 – 4, 2,8 % vs. 53 %, $p = 0,09$) boli nižšie. Päťročné OS sa pohybovalo na úrovni 52 % v oboch skupinách (HR 0,99, 95 % CI 0,44 – 2,26, $p = 0,99$). Napriek tomu, OS v skupine pacientov s ultravysokými hladinami nádorových markerov ($n = 63$) v porovnaní s ostatnou skupinou so zlou prognózou ($n = 202$) sa nelíšilo signifikantne (HR 0,89, 95 % CI 0,58 – 1,36, $p = 0,59$) (25, 26).

Dodnes chýba jednoznačný exaktný znak asociovaný s vyšším rizikom komplikácií po aplikácii chemoterapeutickej liečby u tejto skupiny pacientov. Javí sa však zrejme, že masívne pľúcne postihnutie je hlavným rizikovým faktorom v patogeneze ARDS u týchto

pacientov. Avšak i podanie chemoterapie môže byť asociované so zhoršením respiračných funkcií, ako preukázali štúdie Moran Ribona et al. a Kircha et al. (10, 18). Na druhej strane, vývoj ARDS v štúdií Kirscha et al. (18) bol nezávislý od známych prognostických faktorov, akými sú histologický typ, štádium ochorenia, hladiny nádorových markerov či použitý chemoterapeutický režim. Jediným prediktorom potreby MV bol iniciálny PaO₂/FiO₂ pred aplikáciou chemoterapie. Súčasne si treba uvedomiť, že s tumorom asociované ARDS môže byť vysvetlené ako konzekvencia aplikovanej chemoterapie, keďže vrchol hladiny nádorových markerov bol pozorovaný po dvoch dňoch od aplikácie chemoterapeutickej liečby. Na základe týchto vedomostí sa redukcia, respektíve skrátenie indukčnej liečby pred aplikáciou plného chemoterapeutického režimu BEP javí ako možná prevencia rozvoja ARDS u týchto pacientov. Všetky tri spomínané retrospektívne štúdie s modifikovanou indukčnou chemoterapeutickou liečbou preukázali noninferiórne terapeutické výsledky v porovnaní s plným chemoterapeutickým režimom BEP (24 – 26). Tieto štúdie naznačujú, že redukovaná indukčná liečba by mohla pomôcť k zníženiu incidencie ARDS v tejto skupine pacientov. Treba si však uvedomiť, že signifikantné zlepšenie redukcie mortality na ARDS je pravdepodobne multifaktorové a môže byť spojené i so zlepšením suportívnej liečby a preventívneho podávania rastového faktora granulocyty-kolónie stimulujúceho faktora (G-CSF). Akútna tumorózna a/alebo alveolárna hemorágia bola prítomná u viac ako 30 % pacientov vo všetkých spomínaných štúdiách, čo sa taktiež môže spolupodieľať na zhoršovaní respiračného zlyhávania. Sekundárna infekcia u neutropenických pacientov, ako i interstiálna pľúcna fibróza môžu byť hlavnou príčinou následného ARDS pri choriokarcinómovom syndróme a zároveň asociovanou príčinou smrti u týchto pacientov. V štúdií Moran-Ribona et al. (10) ako i Kirscha et al. (18) bola neutropénia, respektíve septicémia pozorovaná takmer u polovice všetkých pacientov. Súčasne je potrebné si uvedomiť, že diagnostikovať s ventilátorom asociovanú pneumóniu je veľmi

ťažké. Pľúcny parenchým je totiž charakterizovaný lokálnou imunosupresiou v teréne nekrotických tumorózných mäs, ktoré umožňujú bakteriálnu kolonizáciu a následnú infekciu. Iba skorá diagnóza s ventilátorom asociovej pneumónie a následná adekvátna antibiotická terapia je v tejto situácii kľúčová. Bronchoskopia s bronchio-alveolárnym washingom a bronchiálnym brushingom umožňuje izoláciu adekvátnych bakteriologických vzoriek, ako i odstránenie krvných zrazenín. Imunosupresia po chemoterapii je nezávislým rizikovým faktorom asociovaným s vyššou mortalitou u týchto superrizikových pacientov s GCTs s relatívnym rizikom na úrovni 2,3 % (27).

Treba si uvedomiť, že všetky spomínané štúdie majú svoje limitácie predovšetkým z dôvodu retrospektívneho charakteru a rozdielných časových období liečby plným a redukovaným indukčným režimom, čo mohlo spôsobiť selekčné bias a súčasne sa to mohlo odzrkadliť na lepších výsledkoch pri redukovaných režimoch. Najväčším nedostatkom spomínaných štúdií je predovšetkým nízky počet pacientov a súčasne ich veľká heterogenita.

Záver

Choriokarcinómový syndróm je raritná, ale život ohrozujúca komplikácia u superrizikových pacientov s GCTs, ktorý je charakterizovaný masívnym metastatickým pľúcny postihnutím, histologickým nálezom choriokarcinómu a vysokou hladinou choriogonadotropínu. Títo pacienti sú často exkludovaní z prospektívnych klinických štúdií. Ak sú do štúdií títo pacienti zaradení, je nevyhnutné, aby boli v prípade skorého úmrtia počas indukcie liečby dôsledne reportovaní. Pre túto skupinu pacientov totiž stále chýba optimálny terapeutický prístup. Súčasná evidencia naznačuje, že najlepšie terapeutické výsledky sa u týchto pacientov dosiahnu vo vysoko špecializovaných referenčných centrách (1).

Z dôvodu vzácnosti a komplikovanosti liečby týchto pacientov je nevyhnutná ich skorá referencia do vysoko špecializovaných centier s jednotkami intenzívnej starostlivosti (ak je to možné do 24 hodín) s možnosťou optimalizácie ich šancí na prežitie, ako indikujú dáta

z retrospektívnych štúdií, ako i medzinárodné GCT odporúčania (7, 8). Podľa EGCCCG by pacienti s masívnymi pľúcny metastázami, čistým choriokarcinómom a vysokou hladinou hCG mali byť liečení 2 – 3 dňami režimu EP pred plným chemoterapeutickým režimom po následnom zlepšení stavu pacienta (7, 8). Bleomycín by nemal byť počas indukčného režimu použitý z dôvodu možnej indukcie pľúcnej fibrózy. Po zlepšení stavu pacienta by mal byť následne použitý režim s bleomycínom, ako poukazujú dáta z prospektívnych randomizovaných štúdií (7, 8).

Do budúcnosti budú nevyhnutné prospektívne translačné štúdie s cieľom objasnenia patofyziológie choriokarcinómového syndrómu, ako i vývoj nových biomarkerov, ktorý by umožnil lepšiu stratifikáciu týchto superrizikových pacientov s GCTs.

Literatúra

- Albers P, Albrecht W, Algaba F, et al. Guidelines on testicular cancer: 2015 update. *Eur Urol.* 2015;68:1054-1068.
- Einhorn LH. Testicular cancer as a model for a curable neoplasm: the Richard and Hinda Rosenthal Foundation Award Lecture. *Cancer Res.* 1981;41:3275-3280.
- Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2019. *CA Cancer J Clin.* 2019;69:7-34.
- Johnson DE, Appelt G, Samuels ML, Luna M. Metastases from testicular carcinoma. Study of 78 autopsied cases. *Urology.* 1976;8:2342-39.
- Mostofi FK. Pathology of germ cell tumors of testis: a progress report. *Cancer.* 1980;7:45(Suppl.):1735-1754.
- Mead GM, Stenning SP. IGCCCG 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;9:207-209.
- Krege S, Beyer J, Souchon R, et al. European consensus conference on diagnosis and treatment of germ cell cancer: a report of the second meeting of the European Germ Cell Cancer Consensus group (EGCCCG): part I. *Eur Urol.* 2008;53:478-496.
- Krege S, Beyer J, Souchon R, et al. European consensus conference on diagnosis and treatment of germ cell cancer: a report of the second meeting of the European Germ Cell Cancer Consensus Group (EGCCCG): part II. *Eur Urol.* 2008;53:497-513.
- Logothetis C. Choriocarcinoma syndrome. *Cancer Bull.* 1984;36:118-120.
- Moran-Ribon A, Droz JP, Kattan J, et al. Super-high-risk germ-cell tumors: a clinical entity. Report of eleven cases. *Support Care Cancer.* 1994;2:253-258.
- McGowan MP, Pratter MR, Nash G. Primary testicular choriocarcinoma with pulmonary metastases presenting as ARDS. *Chest.* 1990;97:1258-1259.
- Benditt JO, Farber HW, Wright J, et al. Pulmonary hemorrhage with diffuse alveolar infiltrates in men with high-volume choriocarcinoma. *Ann Intern Med.* 1988;109:674-675.
- Arana S, Fielli M, Gonzalez A, et al. Choriocarcinoma syndrome in a 24-year-old male. *JRSM Short Rep.* 2012;3:44.
- Zon RT, Nichols C, Einhorn LH. Management strategies and outcomes of germ cell tumor patients with very high human

- chorionic gonadotropin levels. *J Clin Oncol.* 1998;16:1294-1297.
15. Humphrey PA. Choriocarcinoma of the testis. *J Urol.* 2014;192:934-935.
16. Malassine A, Cronier L. Hormones and human trophoblast differentiation: a review. *Endocrine.* 2002;19:3-11.
17. Wang Z, Li X, Pan J, et al. Bleeding from gestational trophoblastic neoplasia: embolotherapy efficacy and tumour response to chemotherapy. *Clin Radiol.* 2017;72:992 e7-11.
18. Kirch C, Blot F, Fizazi K, et al. Acute respiratory distress syndrome after chemotherapy for lung metastases from non-seminomatous germ-cell tumors. *Support Care Cancer.* 2003;11:575-580.
19. Coiffier B, Altman A, Pui CH, et al. Guidelines for the management of pediatric and adult tumor lysis syndrome: an evidence-based review. *J Clin Oncol.* 2008;26:2767-2778.
20. Kattan J, Culine S, Tavakoli-Razavi T, et al. Acute tumor lysis syndrome in poor-risk germ cell tumors: does it exist? *Support Care Cancer.* 1994;2:128-131.
21. Kobatake K, Kato M, Mita K. Advanced testicular cancer associated with lifethreatening tumour lysis syndrome and choriocarcinoma syndrome. *Can Urol Assoc J.* 2015;9:62-64.
22. Oosting SF, de Haas EC, Links TP, et al. Prevalence of paraneoplastic hyperthyroidism in patients with metastatic non-seminomatous germ-cell tumors. *Ann Oncol.* 2010;21:104-108.
23. Kitazawa C, Aoki S, Takahashi T, et al. Acute respiratory failure due to thyroid storm developing immediately after delivery. *Clin Case Rep.* 2015;3:997-999.
24. Massard C, Plantade A, Gross-Goupil M, et al. Poor prognosis nonseminomatous germ-cell tumours (NSGCTs): should chemotherapy doses be reduced at first cycle to prevent acute respiratory distress syndrome in patients with multiple lung metastases? *Ann Oncol.* 2010;21:1585-1588.
25. Gillessen S, Powles T, Lim L, et al. Low-dose induction chemotherapy with Baby-BOP in patients with metastatic germ-cell tumours does not compromise outcome: a single-centre experience. *Ann Oncol.* 2010;21:1589-1593.
26. Tryakin A, Fedyanin M, Bulanov A, et al. Dose-reduced first cycle of chemotherapy for prevention of life-threatening acute complications in nonseminomatous germ cell tumor patients with ultra high tumor markers and/or poor performance status. *J Cancer Res Clin Oncol.* 2018;144:1817-1823.
27. Roupie E, Lepage E, Wysocki M, et al. Prevalence, etiologies and outcome of the acute respiratory distress syndrome among hypoxemic ventilated patients. SRLF Collaborative Group on Mechanical Ventilation. *Societe de Reanimation de Langue Francaise. Intensive Care Med.* 1999;25:920-929.

MUDr. Katarína Rejleková, PhD.

II. onkologická klinika LF UK, NOÚ
Klenova 1, 833 10 Bratislava
katarina.rejlekova@nou.sk