

Metastatický extragonadální choriokarcinom s život ohrožujícími komplikacemi u mladého pacienta: intenzivní léčebný postup vedoucí k remisi onemocnění

Martin Gryc, Michal Eid, Štěpán Tuček

Interní hematologická a onkologická klinika, LF MU a FN Brno

Extragonadální nádory ze zárodečných buněk jsou vzácná, ale často agresivní onemocnění, která vyžadují časnou diagnostiku a intenzivní terapii. Do této skupiny patří i extragonadální choriokarcinom, který je spojován především s ženským pohlavím v období gestace, může se však vyskytovat i u mužů. V naší kazuistice popisujeme případ mladého pacienta s „high-volume“ metastatickým extragonadálním choriokarcinomem, který i přes život ohrožující komplikace po intenzivní terapii dosáhl celkové remise onemocnění.

Klíčová slova: extragonadální nádory, nádory mediastina, choriokarcinom, chemoterapie, choriokarcinomový syndrom.

Metastatic extragonadal choriocarcinoma associated with life – threatening complications in a young patient: a disease remission as a result of an intensive treatment

Extragonadal germ cell tumors are uncommon but often aggressive diseases, which require rapid diagnostics and intensive treatment. This group includes also extragonadal choriocarcinoma, known especially in women in pregnancy, but it may occur also in men. We report a case of a young patient with „high-volume“ metastatic extragonadal choriocarcinoma. His disease is in remission after an intensive treatment despite live threatening complications.

Key words: extragonadal tumors, mediastinal tumors, choriocarcinoma, chemotherapy, choriocarcinoma syndrome.

Úvod

Extragonadální nádory ze zárodečných buněk (extragonadal germ cell tumors – EGCTs) jsou poměrně vzácnou skupinou malignit vznikající v anatomických lokalizacích mimo gonády. Abychom tyto nádory označili za extragonadální, musí být zároveň splněna podmínka nepřítomnosti primárního tumoru v pohlavních orgánech pacienta. Incidence se udává mezi 1,8–3,4/1 milion s větším postižením u mužů. Do skupiny extragonadálních nádorů řadíme dvě podskupiny – seminomy a neseminomové nádory. Podskupina seminomů zahrnuje pouze klasický seminom. Mezi

nonseminomové nádory patří embryonální karcinomy, nádory ze žloutkového vaku, teratomy a choriokarcinomy. Pokud je v nádorové tkáni prokázán více než jeden z těchto histologických podtypů, hovoříme o smíšeném nádoru ze zárodečných buněk. Mezi gonadálními a extragonadálními nádory existuje morfologicky řada podobností, nicméně současné poznatky ukazují na značně odlišné biologické chování těchto dvou skupin neoplazií, přičemž nádory primárně extragonadální se vyznačují horší prognózou (1, 2).

EGCTs vznikají typicky v oblastech středochárových struktur, jako je centrální nervový

systém, mediastinum nebo retroperitoneum. Nejčastějším místem vzniku je mediastinum, kde je diagnostikováno 50–70 % těchto nádorů (3). Velmi vzácně tyto malignity vznikají například v močovém měchýři, ledvině či děloze (1). Z mediastinálních EGCTs je histologicky nejčastěji prokázán zralý teratom. Ve více než 90 % případů jsou pacienti s EGCTs muži ve věku 20–35 let (3).

Existuje několik hypotéz vysvětlujících etiopatogenezi EGCTs. Nejčastěji je uváděna a akceptována tzv. embryonální geneze těchto nádorů, kdy v období embryonálního vývoje primordiální zárodečné buňky migrují

do místa vzniku budoucích pohlavních orgánů, ale i do ostatních míst v oblasti střední čáry a některé z nich dlouhodobě přežívají. Pokud v budoucnu dojde k maligní transformaci těchto reziduálních primordiálních zárodečných buněk v oblasti střední čáry mimo gonády, dochází ke vzniku EGCTs. Další teorie například popisuje i možnost, kdy může být metastáza primárního nádoru, který se nacházel v gonádách, interpretována jako primární EGCT, když v mezidobí dojde k regresi skutečného primárního nádoru v pohlavních orgánech. Tuto teorii podporují některé histologické nálezy, kdy byly ve varlatech pacientů s domnělými primárními EGCTs popsány jizvy či vazivová tkáň, které by mohly poukazovat na předchozí přítomnost nádorové infiltrace, která spontánně zregredovala (4).

Klinická manifestace EGCTs se liší dle jejich anatomické lokalizace. Tyto nádory se často projeví symptomy až v pokročilých stadiích, vzácněji jsou náhodným nálezem při jiných diagnosticko-terapeutických výkonech. Nádory lokalizované v mediastinu se nejčastěji prezentují dušností, bolestí na hrudi, kašlem, horečkou či syndromem horní duté žíly. V retroperitoneu se typicky projevují bolestmi břicha a zad, hubnutím, horečkou a trombózou dolní duté žíly (5).

Standardním terapeutickým přístupem u EGCTs je chirurgická revize a systémová chemoterapie na bázi platiny. Základem je režim BEP (bleomycin, etoposid, cisplatina). V případě neresekability je indikováno zahájení léčby systémovou terapií s následným zvážením resekce případného residua choroby (6).

V případech primárních EGCTs mají lepší prognózu a na léčbu lépe odpovídají nádory čistě seminomové v důsledku jejich vysoké citlivosti na chemoterapii. Například u mediastinálních seminomů některá data v tomto případě udávají 5leté celkové přežívání (OS) větší než 71 % (7). U neseminomových mediastinálních nádorů je naopak celkové 5leté OS 45 %. Je to dáno jejich nižší citlivostí k platinovým derivátům (5). Recidiva onemocnění pak značí rezistenci k léčbě a prognóza se tímto logicky dále zhoršuje. U primárně retroperitoneálních nádorů je prognóza ve srovnání s těmi mediastinálními lepší a je zhruba srovnatelná s prognózou metastatického primárně gonadálního nádoru (8). Jedním z vysvětlení agre-

sivnějšího chování neseminomových EGCTs ve srovnání s těmi gonadálními je i odlišný genomický profil těchto malignit, kdy jsou u primárně extragonadálních nonseminomů popisovány častější mutace v genech TP53 či PIK3CA (6).

V následujícím textu popisujeme případ mladého pacienta s „high-volume“ metastatickým extragonadálním choriokarcinomem s četnými komplikacemi, který po intenzivní terapii dosáhl celkové remise onemocnění.

Popis případu

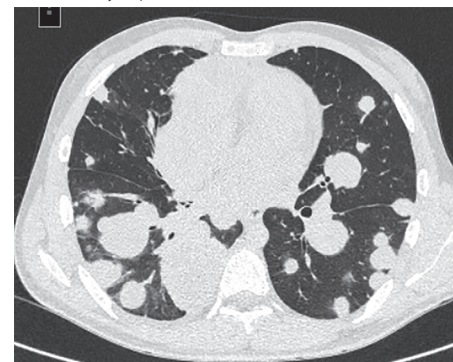
Mladý a dosud zcela zdravý pacient, narozen v roce 1998, byl od března 2021 došetřován pro nově vzniklou dušnost a febrilie. V rámci došetřování podstoupil CTG (CT s angiografií) plic, kde byla vyloučena plicní embolie, nicméně jako vedlejší nález byly popsány ložiskové infiltráty plic bilaterálně velikosti až 8 cm, infiltrace mediastina a solitární ložisko ve slezině, dále oboustranná gynekomastie (Obr. 1). Vzhledem k uvedeným nálezům jsme v rámci stagingu doplnili CT břicha, kde byl nález mimo ložisko ve slezině bez jasné patologie. Ultrazvuk skrota byl bez nálezu ložiska. Dále jsme doplnili vyšetření na onkomarkery s nálezem výrazné elevace lidského choriogonadotropinu (hCG) – 189 tis. U/I (horní hranice normy 5 U/I) a laktátdehydrogenázy (LD) – 18 μ kat/l (normální rozmezí 2,25–3,75 μ kat/l). V diferenciální diagnostice jsme tedy na prvním místě pomýšeli na germinální tumor. Vzhledem k nutnosti histologické verifikace byla naplánována biopsie cestou videoasistované torakoskopie (VATS).

Průběh došetření byl však na začátku provázen závažnou komplikací, kdy došlo k náhlému rozvoji hyperventilace, afázie a pravostranné hemiparézy. Akutní CT mozku prokázalo rozsáhlý intracerebrální hematom fronto-parietálně vlevo s provalením do levé postranní komory, dále byl popsán hemocefalus a přesun středočárových struktur doprava (Obr. 2). Vzhledem k rozsahu postižení chorobou a vysoké hodnotě onkomarkerů byl nález uzavřen jako prokrvácení v oblasti mozkové metastázy. Cestou neurochirurgie byla provedena akutní evakuace hematomu i s odběrem části prokrvácené mozkové tkáně na histologickou verifikaci. Bohužel kromě koagula nebyla patologem nalezena žádná

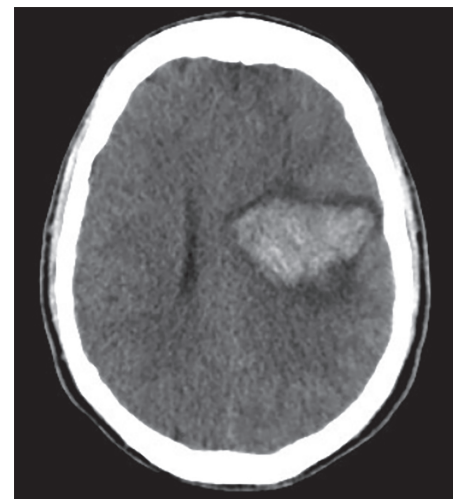
nádorová buňka. I přes akutní intervenci byla u pacienta v dalším průběhu pozorována přetrvávající expresivní afázie a pravostranná hemiplegie.

Následně byla u pacienta provedena již dříve plánovaná VATS s resekcí části dolního laloku pravé plicе současně s biopsií mediastina za účelem histologické verifikace nádorového procesu. Vzhledem k velké nádorové náloži, CNS postižení, vysokým onkomarkerům a postupně se horšícímu stavu bylo následně indikováno zahájení systémové chemoterapie z vitální indikace, a to ještě bez znalosti definitivní histologie. Léčba byla zahájena monochemoterapií karboplatinou AUC5 s redukcí. Aplikace však nevedla k úlevě od potíží a klinické odpovědi. Nadále progredovala respirační insuficience postupně až s nutností orotracheální intubace a umělé plicní ventilace (UPV). Dále se rozvíjela oběhová nestabilita s nutností podávání katecholaminů. Na Rtg.

Obr. 1. CTG plic z března 2021 s bilaterálními plicními ložisky velikosti až 8 cm (obrazová dokumentace byla použita se svolením KRNM FN Brno)



Obr. 2. CT mozku s nálezem rozsáhlého intracerebrálního hematomu fronto-parietálně vlevo s provalením do levé postranní komory z dubna 2021 (obrazová dokumentace byla použita se svolením KRNM FN Brno)



hrudníku byla popsána další progresse nálezů na plicích a pacient se nacházel celkově v kritickém stavu pod obrazem multiorgánového selhání. I přes všechny tyto život ohrožující komplikace bylo rozhodnuto o intenzifikaci terapie v krátkém odstupu 5 dní od aplikace karboplatiny, a to přidáním etoposidu v dávce 100 mg/m² do kombinace.

Tento postup byl již efektivní. Stav pacienta se začal zlepšovat a byl následně odpojen od UPV. Navíc byl laboratorně během 2 týdnů pozorován výrazný pokles hCG. Histologicky byl ze vzorku pravé plíce a mediastina verifikován čistý choriokarcinom a vzhledem k absenci postižení varlat byla diagnóza pacienta definitivně uzavřena jako primární metastatický extragonadální choriokarcinom s origem v mediastinu. Pro výše popsany příznivý klinický a laboratorní efekt léčby pacient 3 týdny od podání karboplatiny s etoposidem pokračoval dále v chemoterapii, a to 3 cykly v dávce cisplatiny 20 mg/m², která byla zavedena namísto karboplatiny pro předchozí výraznou hematotoxicitu, a etoposidu 100 mg/m². Od klasického režimu BEP bylo upuštěno vzhledem k masivnímu plicnímu postižení a potenční plicní toxicitě bleomycinu. Paralelně s chemoterapií pacient zahájil rehabilitaci a logopedickou péči.

V průběhu terapie podstoupil náš nemocný vzhledem k metastatickému postižení mozku i radioterapii neurokrania, nejprve v akutním režimu v dávce 5,0 Gy na Rtg. zářiči, následně po stabilizaci stavu v dávce 6 × 3,0 Gy na lineárním urychlovači. Po zlepšení jsme chemoterapii dále intenzifikovali, a to na základě ESMO doporučení pro gestační trofoblastické nemoci z roku 2013 pro high-risk pacienty v režimu EMA/CO (etoposid, metotrexát, aktinomycin D, cyklofosfamid a vinkristin). Od intenzivní terapie v tomto režimu bylo zpočátku upuštěno pro nevyhovující celkový stav nemocného a pro přidružené komplikace. Pacient absolvoval celkem 10 cyklů této chemoterapie, byla ukončena v říjnu 2021 po úplné normalizaci nádorových markerů. V průběhu chemoterapie bylo také pokračováno v intenzivní rehabilitaci s efektem mírného zlepšení motoriky. Restagingové PET/MRI potvrdilo výraznou morfologickou regresi nálezů. Přetrvávala pouze zvýšená metabolická aktivita v plicích a mediastinu. Pacient

byl dále pečlivě dispenzarizován cestou naší onkologické ambulance. Podle následujících restagingových PET/MRI vyšetření docházelo postupně k další morfologické a metabolické regresi nálezů (Obr. 3). Poslední klinickou kontrolu na našem pracovišti pacient absolvoval v červnu 2023, kdy trvá remise onemocnění, a pokračuje v rehabilitaci pro přetrvávající pravostrannou hemiparézu a expresivní afázii.

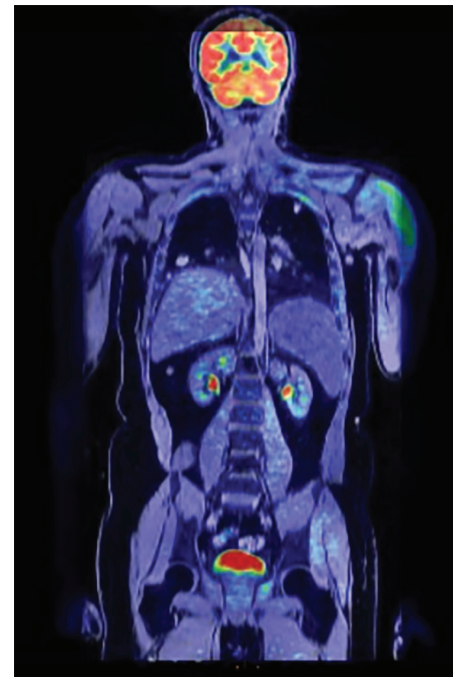
Diskuze a závěr

Naše kazuistika popisuje případ mladého pacienta s vysoce agresivním metastatickým extragonadálním choriokarcinomem, kdy zejména v úvodu diagnostiku a terapii značně limitovaly život ohrožující komplikace včetně intracerebrálního krvácení z mozkové metastázy. I když jde o vysoce agresivní onemocnění s nepříznivou prognózou, náš pacient je téměř 2 roky po ukončení intenzivní onkologické terapie v kompletní remisi. Bohužel nadále trvá neurologický deficit v důsledku již zmíněné intracerebrální hemoragie. Za tím úspěšnou léčbou jistě stojí multimodální přístup za použití intenzivní chemoterapie, radioterapie a maximální podpůrné terapie a podpory ze strany rodiny pacienta, v důsledku čehož se zlepšil celkový výkonnostní stav našeho nemocného. Kazuistika také ukazuje na nutnost značné individualizace léčby a úpravy dávkování cytostatik v průběhu terapie dle aktuálního klinického stavu pacienta a přítomnosti případných komplikací.

Choriokarcinom je jako podskupina nonseminomů vzácné vysoce maligní onemocnění. Jeho gestační forma je obecně známá ve spojitosti s ženským pohlavím v období těhotenství. Může se však vyskytovat vzácně i u mužů, kde představuje méně než 5 % všech zárodečných tumorů (9). Extragonadální choriokarcinom u dospělých mužů představuje onemocnění obecně s velmi nepříznivou prognózou s 5letým OS okolo 30 %, což je ještě méně než u ostatních neseminomových EGCTs. Naopak u gestačních forem i při metastatickém postižení běžně dlouhodobě přežívá více než 90 % patientek (10, 11). I proto našeho pacienta nadále pečlivě dispenzarizujeme vzhledem k vysokému riziku relapsu choroby.

Většina případů extragonadálních choriokarcinomů je bohužel doprovázena vzdálenými metastázami, a to nejčastěji v plicích,

Obr. 3. Poslední restaging PET/MRI z února 2023, popsána výrazná morfologická i metabolická regrese plicních ložisek, regrese mediastinální masy, bez detekce nových ložisek (obrazová dokumentace byla použita se svolením KRNM FN Brno)



játrech a mozku (12). Obecně se jedná o velmi dobře cévami zásobené tumory a jako v případě popsaného v naší kazuistice je léčba často komplikována tzv. choriokarcinomovým syndromem. Ten je spojen s život ohrožujícím krvácením z metastáz choriokarcinomu a přítomností velmi vysokých hladin hCG v séru, který choriokarcinom secernuje. Tato komplikace může nastat spontánně či po zahájení terapie. Jedním z postupů, jak snížit riziko této komplikace, je v úvodu léčby použití reduktovaných chemoterapeutických režimů (13).

Léčebný přístup je u choriokarcinomů podobný jako u ostatních nonseminomů, kdy se využívají chemoterapeutické režimy na bázi platiny. Nicméně pro vzácnost onemocnění nejsou doporučení jednotná (9, 14). U gestačních choriokarcinomů je u high-risk patientek nejčastějším chemoterapeutickým režimem EMA/CO s dobrými výsledky, kdy se celkové přežívání blíží 90 %. Navzdory podobné histologické charakteristice není však tento režim u negestačních choriokarcinomů standardně doporučován, i když byly popsány případy, kde byl tento chemoterapeutický přístup úspěšně použit, včetně naší kazuistiky (14). K tomuto režimu jsme přistoupili pro jeho značnou intenzitu a šanci na léčebnou odpověď při kombinaci různých druhů cytostatik.

Postupné podávání jednotlivých cytostatik v každém cyklu také umožňuje léčbu individuálně modifikovat při případném výskytu nežádoucích účinků a komplikací.

Naše kazuistika poukazuje na vysokou agresivitu některých primárních extragonadálních tumorů. Tyto malignity vyžadují včasnou diagnostiku a intenzivní terapii. Je třeba

předcházet případným komplikacím, které mohou mít nezřídka fatální průběh.

*Tato práce byla podpořena grantem
č. MUNI/A/1224/2022.*

LITERATURA

1. Ronchi A, Cozzolino I, Montella M, et al. Extragonadal germ cell tumors: Not just a matter of location. A review about clinical, molecular and pathological features. *Cancer Med.* 2019;8(16):6832-6840. doi: 10.1002/cam4.2195. Epub 2019 Sep 30. PMID: 31568647; PMCID: PMC6853824.
2. Schmoll HJ. Extragonadal germ cell tumors. *Ann Oncol.* 2002;13 Suppl 4:265-272. doi: 10.1093/annonc/mdf669. PMID: 12401700.
3. Gao Y, Jiang J, Liu Q. Extragonadal malignant germ cell tumors: a clinicopathological and immunohistochemical analysis of 48 cases at a single Chinese institution. *Int J Clin Exp Pathol.* 2015;8(5):5650-7. PMID: 26191277; PMCID: PMC4503148.
4. 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. doi: 10.1111/j.1365-2605.2011.01245.x. Epub 2012 Feb 9. PMID: 22320869; PMCID: PMC3631107.
5. 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. doi: 10.1200/JCO.2002.07.062. PMID: 11919246.
6. Lavi A, Winquist E, Nair SM, et al. Primary Mediastinal Germ Cell Tumors-The University of Western Ontario Experience. *Curr Oncol.* 2020;28(1):78-85. doi: 10.3390/curroncol28010010. PMID: 33704177; PMCID: PMC7816187.
7. Dechaphunkul A, Sakdejayont S, Sathitruangsak C, et al. Clinical Characteristics and Treatment Outcomes of Patients with Primary Mediastinal Germ Cell Tumors: 10-Years' Experience at a Single Institution with a Bleomycin-Containing Regimen. *Oncol Res Treat.* 2016;39(11):688-694. doi: 10.1159/000452259. Epub 2016 Oct 20. PMID: 27855414.
8. Alanee SR, Feldman DR, Russo P, et al. Long-term mortality in patients with germ cell tumors: effect of primary cancer site on cause of death. *Urol Oncol.* 2014;32(1):26.e9-15. doi: 10.1016/j.urolonc.2012.09.003. Epub 2013 Feb 12. PMID: 23410944.
9. Qiu J, Jia S, Li G. Incidence and prognosis factors of extragonadal choriocarcinoma in males: a population-based study. *Cancer Manag Res.* 2018;10:4565-4573. doi: 10.2147/CMAR.S175948. PMID: 30410393; PMCID: PMC6197831.
10. Koilpillai S, Sun TY, Kropf J, et al. A 24-Year-Old Man Presenting with Lung Metastases from a Primary Retroperitoneal Extragonadal Choriocarcinoma. *Am J Case Rep.* 2022;23:e936288. doi: 10.12659/AJCR.936288. PMID: 35927927; PMCID: PMC9361777.
11. Sala A, Ornaghi S, Delle Marchette M, et al. Gestational Intraplacental Choriocarcinoma in a Term Pregnancy: A Case Report. *Cureus.* 2022;14(11):e31243. doi: 10.7759/cureus.31243. PMID: 36505145; PMCID: PMC9731319.
12. Zhou HY, Nguyen JK, Ganesan S, et al. Choriocarcinoma of the adrenal gland: A case report. *Int J Surg Case Rep.* 2015;6C:92-94. doi: 10.1016/j.ijscr.2014.12.018. Epub 2014 Dec 12. PMID: 25528034; PMCID: PMC4334997.
13. Zeitjian VS, Arslan W, Borja-Alvarez A, et al. Choriocarcinoma Syndrome: A Potentially Fatal Complication of Testicular Cancer. *Case Rep Oncol Med.* 2019;2019:4092941. doi: 10.1155/2019/4092941. PMID: 30918732; PMCID: PMC6409012.
14. Yun J, Lee SW, Lim SH, et al. Successful treatment of a high-risk nonseminomatous germ cell tumor using etoposide, methotrexate, actinomycin D, cyclophosphamide, and vincristine: A case report. *World J Clin Cases.* 2020;8(21):5334-5340. doi: 10.12998/wjcc.v8.i21.5334. PMID: 33269267; PMCID: PMC7674725.