

Katarína **REJLEKOVÁ**

**ZÁVAŽNÉ STAVY PRI NÁDOROCH
Z GERMINATÍVNYCH BUNIEK**



UNIVERZITA KOMENSKÉHO V BRATISLAVE

ZÁVAŽNÉ STAVY PRI NÁDOROCH Z GERMINATÍVNYCH BUNIEK
Vysokoškolské skriptá

© MUDr. Katarína Rejleková, PhD.
Univerzita Komenského v Bratislave
Lekárska fakulta, II. onkologická klinika

Recenzenti:
doc. MUDr. Mária Wagnerová, CSc.,
prof. MUDr. Stanislav Špánik, CSc.

Rozsah 66 strán, 4,46 AH, 1. vydanie, vyšlo ako elektronická publikácia
Text neprešiel jazykovou úpravou.

Vydavateľ: Univerzita Komenského v Bratislave, 2022

ISBN 978-80-223-5466-0 (elektronická verzia)

OBSAH

Zoznam obrázkov	4
Zoznam tabuliek	4
Úvod	5
Syndróm rastúceho teratómu	8
Úvod	8
Historický pohľad	9
“Syndróm rastúceho teratómu” verus “cytostatická retrokonverzia”	10
Definícia GTS	11
Prevalencia	12
Etiopatogenéza	12
Úloha rádioterapie	14
Rizikové faktory	14
Diagnostika	15
Anatomické lokality	15
Klinické symptómy	16
Rádiologické zobrazovacie vyšetrenia	16
Nádorové markery	18
Mikro-RNA	19
Histopatologické nálezy pri GTS	21
Liečba GTS	22
Chirurgická liečba	22
Medikamentózna liečba	24
Rádioterapia	25
Iné prístupy	25
Adjuvantná liečba	25
Klinický význam	25
Prognóza GTS	26
Sledovanie	27
Záver	27
Perspektívy do budúcnosti	28
Choriokarcinómový syndróm	29
Úvod	29
Patogenéza	31
Terapeutické výsledky	32

Terapeutické prístupy bez redukcie dávkovej intenzity indukčnej chemoterapie	32
Terapeutické prístupy s použitím alternatívnych režimov počas indukčnej chemoterapie	34
Záver	38
Metastatické postihnutie CNS	39
Úvod	39
Klinické prejavy	41
Diagnostika	41
Terapeutické možnosti a prognóza	42
Menežment sprievodných symptómov u pacienta s mozgovými metastázami	44
Kortikosteroidy	44
Antikonvulzíva	45
Venózný tromboembolizmus	45
Terapeutické možnosti u pacientov so synchronnými a metachrónnymi mozgovými metastázami	46
Úloha chemoterapie v liečbe synchronných/metachrónnych mozgových metastáz	46
Úloha konvenčne dávkovanej chemoterapie	47
Úloha vysoko-dávkovanej chemoterapie v liečbe metachrónnych mozgových metastáz	47
Úloha rádioterapie v liečbe mozgových metastáz	48
Stereotaktická rádioterapia	49
Úloha chirurgie v liečbe mozgových metastáz	49
Záver	50
Záver	52
Zoznam literatúry	53

ZOZNAM OBRÁZKOV

OBRÁZOK 1: CT NÁLEZ U PACIENTA S GTS V RETROPERITONEU	17
OBRÁZOK 2: KOMPLETNÁ RESEKCIA U PACIENTA S GTS V RETROPERITONEU	23
OBRÁZOK 3: TYPICKÝ RTG PEŮC U PACIENTA S CHORIOKARCINÓMOVÝM SYNDRÓMOM	30

ZOZNAM TABULIEK

TABUĽKA 1: KLINICKÉ PREJAVY MOZGOVÝCH METASTÁZ	41
---	----

ÚVOD

Zhubné nádory semenníkov patria medzi raritne sa vyskytujúce malignity, ktoré tvoria 1 % zo všetkých solídnych nádorov. Ani v Dánsku, v krajine s tradične vysokou incidenciou týchto nádorov, nepresahuje ich podiel 2 %. Významnými sa stali najmä pre rýchly vzostup incidencie v bielej populácii mnohých európskych štátov v posledných desaťročiach a pre ich výskyt v relatívne mladom veku medzi 18.-40. rokom života. V roku 2018 boli nádory testes klasifikované ako 21. najčastejšia neoplázia u mužov celosvetovo (Lobo et al. 2019).

Napriek tomu, že nádory semenníkov patria medzi zriedkavé malignity, v mnohých krajinách, vrátane Slovenska predstavujú najčastejšie diagnostikované zhubné ochorenie u mužov vo veku 15 až 44 rokov (Ondrus et al. 2004, Trabert et al. 2015). V semenníkoch tvoria germinatívne nádory (GCTs) najbežnejšiu skupinu novotvarov a zodpovedajú za 90 % všetkých nádorov testes, pričom 99 % z nich je malígnych. GCTs predstavujú heterogénnu skupinu neoplázií, pričom okrem lokalizácie v testes sa raritne môžu vyskytnúť aj v extragonadálnych lokalitách pozdĺž stredovej čiary tela, a to najčastejšie v retroperitoneu, v mediastine či v glandula pinealis. Extragonadálna lokalizácia germinatívnych nádorov je pravdepodobne následkom migračnej cesty primordiálnych germinatívnych buniek počas skorej embryogenézy (Friedman 1946, Runyan et al. 2006, Donovan 1994, Wylie 1999). Germinatívne nádory semenníkov sú 20-krát častejšie ako ich extragonadálne náprotivky.

Testikulárne germinatívne nádory (TGCTs) vykazujú výrazné rasové a geografické rozdiely, ktoré nepozorujeme pri extragonadálnych germinatívnych nádoroch. V súčasnosti sa akceptuje názor, že z histogenetického hľadiska sú všetky nádory v tejto skupine pôvodom zo zárodočných buniek a sú schopné somatickej (embryonálnej) ako aj extra-embryonálnej diferenciácie.

Testikulárne nádory z germinatívnych buniek delíme na seminómy (SGCTs) a neseminómy (NSGCTs), pričom 50% všetkých TGCTs tvoria seminómy, s mediánom veku pacientov 35 rokov v čase stanovenia diagnózy. Neseminómy diagnostikujeme u mladších pacientov, s mediánom veku pacientov 25 rokov v čase stanovenia diagnózy, pričom zahŕňajú embryonálny karcinóm, teratóm, yolk sac tumor a choriokarcinóm (Ulbricht 2005, Honecker et al. 2006). Choriokarcinóm sa pokladá za najagresívnejší histologický variant neseminómov z dôvodu jeho biologického správania sa. Neseminómy predstavujú 40% všetkých prípadov TGCTs, pričom zostávajúcou skupinou sú zmiešané nádory, ktoré môžu obsahovať komponenty neseminómov ako i seminómu.

Medzinárodná kolaborujúca skupina zaoberajúca sa germinatívnymi nádormi (IGCCCG) vyvinula v roku 1997 prognostickú klasifikáciu, ktorá sa používa dodnes (Beyer et al. 2021, Gillessen et al. 2021). IGCCCG klasifikácia rozdeľuje pacientov s GCTs do dobrej-, intermediárnej- a zlej-prognostickej skupiny na podklade troch kritérií: lokalizácie primárneho nádoru, hladiny nádorových markerov, a prítomnosti extra-pulmonálnych viscerálnych metastáz.

Germinatívne nádory predstavujú model kurabilnej malignity. Od vývoja a následne rutinného používania režimov chemoterapie na báze cisplatiny v 70. rokoch minulého storočia sa miera vyliečenia nádorov zo zárodočných buniek podstatne zvýšila, dokonca aj v prípade pokročilého, metastatického ochorenia (Beyer et al. 2021, Gillessen et al. 2021, Einhorn et al. 1977, IGCCG 1997). Viac ako 95% pacientov dosahuje 5-ročné prežívanie vďaka efektívnej kombinovanej liečbe na báze cisplatiny (Einhorn 1981, Siegel et al. 2019). Multimodálny prístup liečby germinatívnych nádorov zahŕňa orchiektómiu, chemoterapiu a rádioterapiu. Inguinálna orchiektómia pri TGCTs je prvou odporúčanou metódou, ktorá má súčasne diagnostický a zároveň terapeutický účel.

Väčšina pacientov s nádormi z germinatívnych buniek je diagnostikovaných v štádiu I, kedy je ochorenie lokalizované len na semenník. Títo pacienti po podstúpení orchiektómie sú dnes vo väčšine prípadov prísne observovaní (Gilligan et al. 2019).

Približne 30 % pacientov s NSGCTs má v čase stanovenia diagnózy metastatické ochorenie. Pacienti s pokročilými NSGCTs sú liečení multimodálnym prístupom, iniciálnou alebo odloženou orchiektómiou, cytostatickou liečbou, po ktorej nasleduje resekcia všetkých reziduálnych mäs, ak je to technicky možné (Hendry et al. 2002). Všetci pacienti, ktorí majú po chemoterapii reziduálne masy ≥ 1 cm, by mali podstúpiť retroperitoneálnu disekciu lymfatických uzlín (PC-RPLND) kvôli významnému riziku nájdenia zrelého teratómu v 40–45% prípadov a viabilného GCT u 10–15% pacientov (Heidenreich et al. 2009). Kompletná resekcia diferencovaného teratómu môže zabrániť lokálnemu rastu nádoru a neskorej recidíve ochorenia s možnou malígnou transformáciou (Sonneveld et al. 1998). V prípade nekrózy, fibrózy alebo diferencovaného teratómu nie je potrebná žiadna ďalšia liečba (Ozen et al. 2001). Mikroskopický reziduálny zrelý teratóm po resekcii môže lokálne rásť nešpecifikovanou rýchlosťou a spôsobiť významnú kompresiu príľahlých štruktúr, tzv. syndróm rastúceho teratómu (Logothetis et al. 1982). Syndróm rastúceho teratómu (GTS) je zriedkavý stav u pacientov s NSGCTs, ktorý sa môže vyskytnúť počas alebo po rôzne dlhom čase po ukončení chemoterapie. So syndrómom rastúceho teratómu sa môžeme stretnúť pri testikulárnych,

primárnych extragonadálnych nádoroch zo zárodočných buniek (retroperitoneálnych a mediastinálnych), s dôkazom GTS aj pri intrakraniálnych NSGCTs (O'Callaghan et al. 1997, Kong et al. 2009, Kim et al. 2011).

Okrem spomínaného syndrómu rastúceho teratómu existujú ďalšie závažné stavy, ktoré pri nerozpoznaní, respektíve nesprávnej diagnóze môžu viesť k nesprávnemu terapeutickému prístupu, či k oneskoreniu diagnózy a tak viesť k nepriaznivej prognóze pacienta. Tieto vysokoškolské skriptá sa zaoberajú tromi závažnými komplikáciami, s ktorými sa môžeme stretnúť u pacientov s germinatívnymi nádormi: medzi ktoré patrí: choriokarcinómový syndróm, syndróm rastúceho teratómu a metastatické postihnutie CNS.

SYNDRÓM RASTÚCEHO TERATÓMU

Úvod

Syndróm rastúceho teratómu (GTS) je zriedkavý stav u pacientov s ne seminomatóznymi nádormi zo zárodočných buniek (NSGCT), ktorý sa môže vyskytnúť počas alebo po rôzne dlhom čase po ukončení chemoterapie. GTS sa môže vyvinúť v testikulárnych, primárnych extragonadálnych nádoroch zo zárodočných buniek (retroperitoneálnych a mediastinálnych), s dôkazom GTS aj pri intrakraniálnych NSGCT (O'Callaghan et al. 1997, Kong et al. 2009, Kim et al. 2011). Od vývoja a následne rutinného používania režimov chemoterapie na báze cisplatiny v 70. rokoch minulého storočia sa miera vyliečenia nádorov zo zárodočných buniek podstatne zvýšila, dokonca aj v prípade pokročilého, metastatického ochorenia (Beyer et al. 2021, Gillessen et al. 2021, Einhorn et al. 1977, IGCCG 1997). Približne 30 % NSGCTs má v čase stanovenia diagnózy metastatické ochorenie. Pacienti s pokročilými NSGCTs sú liečení multimodalitným prístupom, cytostatickou liečbou, po ktorej nasleduje resekcia všetkých reziduálnych mäs, ak je to technicky možné (Hendry et al. 2002). Všetci pacienti, ktorí majú po chemoterapii reziduálne masy ≥ 1 cm, by mali podstúpiť retroperitoneálnu disekciu lymfatických uzlín (PC-RPLND) kvôli významnému riziku nájdenia zrelého teratómu v 40–45 % prípadov a viabilného GCT u 10–15 % pacientov (Heidenreich et al. 2009). Kompletná resekcia diferencovaného teratómu môže zabrániť lokálnemu rastu nádoru a neskorej recidíve ochorenia s možnou malígnou transformáciou (Sonneveld et al. 1998). V prípade nekrózy, fibrózy alebo diferencovaného teratómu nie je potrebná žiadna ďalšia liečba (Ozen et al. 2001). Mikroskopický reziduálny zrelý teratóm po resekcii môže lokálne rásť nešpecifikovanou rýchlosťou a spôsobiť významnú kompresiu priľahlých štruktúr (Logothetis et al. 1982).

Prevalencia GTS sa pohybuje medzi 1,9-7,6% (Logothetis et al. 1982, Jeffery et al. 1991). V súčasnosti existujú tri teórie vzniku GTS (Merrin et al. 1975, Carr et al. 1981, DiSaia et al. 1977), avšak presná etiopatogenéza GTS je stále nejasná. Najakceptovanejšia hypotéza naznačuje, že chemoterapia môže selektívne inaktivovať nezrelú zložku tumoru a predĺžiť priebeh ochorenia, a tým umožniť selektívny rast benígnych nádorových zložiek (Synder 1969, Andre et al. 2000). Druhá hypotéza navrhuje, že chemoterapia môže zmeniť správanie buniek z totipotného germinatívneho malígneho nádoru na benígny teratóm (Merrin et al. 1975, Carr et al. 1981). Hong et al. vykonali experiment s myšacím modelom teratokarcinómu a poukázali na vrodenu a spontánnu premenu malígnych buniek na benígne tkanivá (Hong et al. 1977).

V literatúre sú dôkazy o zvyšujúcom sa počte prípadov GTS, čo možno pripísať zvýšenému povedomiu o tomto syndróme, zlepšenými diagnostickými zobrazovacími metódami, ako aj účinnosťou cytostatických kombinácií, ktoré, ako sa zdá, môžu potenciálne zohrávať úlohu v etiológii tohto syndrómu. Táto kapitola poskytuje prehľad súčasného integrovaného pohľadu z hľadiska etiopatogenézy, diagnostiky, manažmentu liečby, ako aj navrhovaného sledovania pacientov s GTS.

Historický pohľad

Pojem „syndróm rastúceho teratómu“ po prvýkrát zadefinovali Logothetis et al. v roku 1982, ktorý opísal túto zriedkavú entitu u pacientov s NSGCTs, charakterizovanú zväčšovaním metastatických nádorových mäs napriek adekvátnej systémovej chemoterapii, súbežne s normalizovanými sérovými nádorovými markermi (Logothetis et al. 1982). Logothetis et al., opísali šesť pacientov s primárnou diagnózou zmiešaných nádorov zo zárodočných buniek, so zväčšujúcimi sa nádorovými masami po ukončení chemoterapie, súčasne s neprítomnou eleváciou sérových hladín nádorových markerov. Histologický nález kompletne chirurgicky resekovaných lézií odhalil benígne zrelé teratómové elementy bez komponenty viabilných malígnych germinatívnych buniek (Logothetis et al. 1982).

Napriek tomu, že GTS definovali Logothetis et al., v roku 1982, už začiatkom roku 1970, môžeme nájsť termín benígna „transformácia“ alebo „evolúcia“ testikulárneho karcinómu po chemoterapii, ktorý by sme mohli považovať za synonymum syndrómu rastúceho teratómu. DW Smithers už v roku 1969 opísal fenomén „dozrievania nádoru“, ktorý, ako ho on chápal, sa môže vyskytnúť u mužov s NSGCTs a podobne ako spontánna regresia nádoru, nie vo všetkých prípadoch nevyhnutne z rovnakého dôvodu. Písal o dôkazoch jeho výskytu pri embryonálnych sarkómoch detí, niektorých teratómoch u dospelých a najčastejšie pri neuroblastómoch, kde bola dobre známa spontánna regresia a medzi ďalšie príklady patrí zmena k benignejšiemu stavu pri metastázach z teratómov semenníkov (Hong et al. 1977, Smithers 1969). Opísal päť pacientov s primárnymi testikulárnymi novotvarmi s rôznymi histologickými nálezmi, vrátane seminómu a nezrelého teratómu, u ktorých metastatické miesta pozostávali z dobre diferencovaných teratomatómových elementov.

Snyder et al., v tom istom roku, v roku 1969, opísal pacienta s primárnym embryonálnym karcinómom a teratokarcinómom semenníka s mimoriadne dobre diferencovanou solitárnou pľúcnou metastázou, ktorá sa objavila 3 roky po orchiektómii a bilaterálnej disekcii periaortických a iliakálnych lymfatických uzlín. Autori klasifikovali nádor ako zrelý teratóm

a hypotetizovali, že tkanivá malígneho teratómu môžu dozrievať s hostiteľskými tkanivami a prezentovať sa benígnym rastom (Melicow et al. 1964). Predpokladali, že ide o analogický jav dozrievania, ktorý bol popísaný u pacientov s neuroblastómami po terapeutickom ožiarení, pričom v čase operácie sa histologicky potvrdili už len dobre diferencované ganglioneurómy (Synder 1969).

Willis and Hajdu, and JE Dees in 1973, (Willis et al. 1973, Dees 1973), Merrin et al. in 1975 popísali obdobný fenomén u pacientov s germinatívnymi nádormi (Merrin et al. 1975).

WK Hong et al., in 1977 opísali 12 pacientov s rôznymi typmi testikulárných nádorov zo zárodočných buniek, ktorí podstúpili liečbu ožarovaním a/alebo chemoterapiou, nasledovanú chirurgickou resekciou s rozvojom zrelého teratómu v rôznych anatomických miestach, medzi obdobím od roku 1969 do roku 1976. Všetci pacienti po rôznom čase od ukončenia liečby následne vyvinuli v jednom alebo vo viacerých metastatických miestach histologicky čistý zrelý teratóm. Hong et al. poukázali na to, že vývoj zrelého teratómu v tomto klinickom prostredí sa zdá byť priaznivým prognostickým znakom, pretože iba jeden z 12 pacientov zomrel z dôvodu známej perzistentnej rakoviny. Uviedli, že mechanizmus tohto javu pravdepodobne priamo alebo nepriamo súvisí s podávanou terapiou (Hong et al. 1977). Uprednostnili termín evolúcia namiesto „transformácie“, ktorý pre tento jav používali iní, pretože termín „transformácia“ sa už používal v prípadoch vírusovej a chemickej karcinogenézy na označenie zmeny bunkového fenotypu z ne-tumorogénneho na tumorigénny.

Nakoniec Carr et al., v roku 1981 rovnako popísali štyroch pacientov s počiatočnou diagnózou metastatických testikulárných germinatívnych nádorov s benígnou transformáciou po úspešnej cytostatickej liečbe (Carr et al. 1981).

Všetky uvedené skoré správy zdôraznili priaznivú prognózu pacientov s NSGCTs po kompletnej resekcii týchto metastatických lézií a začali tak budovať prípady pre klinickú jednotku, ktorú definovali Logothetis et al. neskôr, tak ako ju poznáme dnes. Dôležitou poznámkou je, že vo všetkých vyššie uvedených kazuistikách chýbajú údaje o nádorových markeroch. Je to z jednoduchého dôvodu, a to, že meranie nádorových markerov v sére sa stalo štandardným diagnostickým nástrojom pre nádory z germinatívnych buniek až po 80. rokoch minulého storočia.

“Syndróm rastúceho teratómu” verus “cytostatická retrokonverzia”

Podobná nozologická jednotka ako syndróm rastúceho teratómu je v literatúre opísaná pri nádoroch zo zárodočných buniek vaječníkov, kolektívom autorov DiSaia et al., (DiSaia et al.

1977). Autori definovali cytostatickú retrokonverziu ako premenu metastatického nezrelého teratómu na zrelý teratóm v dôsledku chemoterapie. Amsalem et al., (Amsalem et al. 2004) vo svojom prehľade načrtli, že pojem „cytostatická retrokonverzia“ pri nádoroch zo zárodočných buniek vaječníkov, ako ho opísali DiSaia et al. (DiSaia et al. 1977) a „syndróm rastúceho teratómu“, ako ho opísali Logothetis et al. (Logothetis et al. 1982, DiSaia et al. 1977) pri testikulárnych germinatívnych nádoroch je synonymným javom. Musíme však vziať do úvahy, že podľa čistej definície cytostatickej retrokonverzie, ako ju definoval DiSaia et al., tieto dva fenomény nie sú synonymá. V definícii GTS musia mať totiž zrelé lézie teratómu schopnosť rásť a nielen podstúpiť cytostatickú retrokonverziu, zatiaľ čo v čistej definícii cytostatickej retrokonverzie sa metastatické lézie nemusia zväčšovať (Djordjevic et al. 2007). Na druhej strane je v týchto dvoch definovaných syndrómoch mnoho rovnakých charakteristík, ktoré z nášho pohľadu môžu z oboch javov urobiť rovnakú nozologickú jednotku. Prítomnosť zrelého teratómu v primárnom nádore, neúplná resekcia primárneho nádoru a absencia redukcie objemu nádorových mäs počas chemoterapie boli identifikované faktory, ktoré najpravdepodobnejšie predpovedajú vývoj GTS. DiSaia et al., (DiSaia et al. 1977) boli prví, ktorí tento fenomén opísali ako „cytostatickú retrokonverziu“.

Definícia GTS

Diagnostické kritériá GTS, ako ich definovali Logothetis et al., zahŕňajú:

- a) normalizované sérové nádorové markery AFP a hCG,
- b) vizualizáciu znovu rastúcich alebo de-novo diagnostikovaných metastatických nádorových hmôt na rádiologických zobrazeniach napriek adekvátnej systémovej chemoterapii a
- c) histologicky dokázaná výlučne prítomnosť zrelého teratómu v chirurgicky resektovaných vzorkách.

Vo všeobecnosti je diagnóza GTS potvrdená iba po chirurgickej resekcii rastúcich metastázujúcich nádorových mäs s histologickou verifikáciou zrelého teratómu bez komponentov viabilných buniek germinatívneho tumoru.

Rast alebo perzistencia nádorových mäs pri súčasne zvýšených hladinách nádorových markerov v sére predstavuje perzistujúce ochorenie alebo recidívu NSGCTs, ktoré treba vždy odlíšiť od syndrómu rastúceho teratómu. Toto rozlíšenie je mimoriadne dôležité, aby sa v prípade GTS zabránilo nepotrebnnej chemoterapii a pristúpilo sa k rýchlej operácii. Aj keď pri GTS ide o histologicky benígny nádor, ten sa môže klinicky prejavovať agresívnym rastom so

sekundárnou morbiditou z dôvodu zásahu do blízkých štruktúr. V týchto prípadoch je indikovaná rýchla kompletná resekcia, keďže teratómy nereagujú na liečbu cytostatikami.

Prevalencia

Prevalencia GTS pri metastatických NSGCTs sa pohybuje medzi 1,9 a 7,6 % (Logothetis et al. 1982, Jeffery et al. 1991). V literatúre sú popísané prípady (Tonkin et al. 1989, Tait et al. 1984), ktoré dokumentujú výskyt tohto syndrómu u 1,9 až 3,3 % pacientov s metastatickým NSGCTs liečených chemoterapiou. Údaje Jeffery et al., naznačujú, že tento syndróm môže byť častejší, s incidenciou 7,6 %, avšak musíme vziať do úvahy, že autori do svojej štúdie zaradili jedného pacienta s mikroskopickým adenokarcinómom v resekovanej metastáze, čo mohlo ovplyvniť výsledný číselný údaj (Jeffery et al. 1991). Štúdia z M.D. Andersonu popísala prevalenciu GTS na úrovni 2,2% (Spiess et al. 2007). Autori opísali deväť pacientov so syndrómom rastúceho teratómu liečených od roku 1980 do roku 2003. V práci definovali aj strednú rýchlosť rastu 0,7 cm za mesiac, pričom medián času do diagnózy GTS od začiatku chemoterapie bol 5,4 mesiaca (rozmedzie 2,7 až 21,6). V ich skupine pacientov bol významný časový rozptyl (2,7 až 21,6 mesiaca) ako aj počet podaných cyklov chemoterapie (rozsah 3 až 16) pred stanovením diagnózy GTS a následnou operáciou.

Etiopatogenéza

Presná etiológia GTS je doteraz nejasná. Do dnešného dňa boli formulované tri najcitovanejšie teórie vzniku GTS. Predpokladá sa, že prípadná kombinácia viac ako jedného z mechanizmov sa môže podieľať na vzniku benígnych teratomatómových metastáz súčasne.

1) Prvá teória verí, že chemoterapia ničí iba nezrelé malígne bunky, pričom zanecháva zrelé benigne teratomatómové elementy. Zatiaľ čo tento mechanizmus je v súlade s výskytom zrelého teratómu v mieste predtým zdokumentovanej malignity s teratómovými elementami, nie je v súlade s výskytom zrelého teratómu mimo týchto oblastí, teda na miestach bez prítomných metastáz u pacientov v čase iniciálnej liečby, ktorí nepodstúpili cytostatickú liečbu (Synder 1969, Andre et al. 2000).

2) Druhá teória tvrdí, že chemoterapia mení kinetiku buniek smerom k transformácii z totipotentnej malígnej zárodočnej bunky na benígny zrelý teratóm (Merrin et al. 1975, Carr et al. 1981, DiSaia et al. 1977, Kedia et al. 1975, Wogalter et al. 1962). Takýto mechanizmus sám osebe však nevysvetľuje nezvyčajný, ale dobre popísaný výskyt zrelého teratómu v primárnom nádore semenníkov aj s metastatickým postihnutím iných miest alebo aj bez nich, čo je situácia, v ktorej samotný testikulárny nádor pravdepodobne prešiel spontánnym benígnym vývojom

ešte pred orchiektómiou. Túto možnosť sa však nesmie úplne opomenúť, keďže Silagi a Bruce (Silagi et al. 1970) už v roku 1970 ukázali, že tumorigenicita myších melanómových buniek bola znížená alebo sa úplne stratila, keď boli tieto bunky vystavené in vitro 5-bromdeoxyuridínu, analógu tymidínu, ktorý môže fungovať ako cytostatické činidlo vo vhodných koncentráciách, rovnako ako sa vo svojej práci zamýšľali Hong et al. (Hong et al. 1977). Dodnes existuje veľmi veľa neistoty okolo vývoja GTS a že jeden z týchto záverov je v skutočnosti možný alebo že oba môžu hrať dôležitú úlohu pri vývoji GTS je veľmi pravdepodobné.

3) Hong et al. ponúkli tretiu hypotézu, (Hong et al. 1977) v ktorej navrhli, že benígna evolúcia môže byť vrodenu vlastnosťou malígnych buniek, ktoré sú schopné spontánnej diferenciácie z malígnych buniek na benígne tkanivá, ako naznačil experimentálny murínny model teratokarcinómu u myší. V systéme myšieho teratokarcinómu, mali izolované bunky embryonálneho karcinómu zrejmú schopnosť spontánne diferencovať do širokého spektra somatických tkanív: plne diferencované teratómy samy osebe nemali schopnosť rastu alebo transplantácie bez súčasnej perzistencie aspoň nejakých buniek embryonálneho karcinómu a to podporilo ich myšlienku, že podobnú schopnosť budú mať aj ľudské progenitorové bunky. V tomto kontexte, tak liečba môže plniť len nepriamu funkciu, slúži len na predĺženie priebehu ochorenia dostatočne dlho na to, aby bol umožnený tento „spontánny“ vývoj. Spoločným znakom reportov o syndróme rastúceho terátomu bolo, že pacienti dostávali chemoterapiu a bolo postulované, že cytostatická liečba zohráva etiologickú úlohu v rozvoji tohto syndrómu. (Logothetis et al. 1982, Chu et al. 2008, Lorigan et al. 1988). Na druhej strane však boli popísané i prípady pacientov s terátomom v štádiu I, ktorí boli liečení iniciálne len sólo orchiektómiou, a u ktorých sa neskôr objavili metastázy diferencovaného terátomu v iných anatomických lokalitách (Kedia et al. 1975, Wogalter et al. 1962, Kusuda et al. 1986), čo by bolo v súlade s Hongovou et al. hypotézou. Dobre zdokumentovaný spontánny vývoj neuroblastómu na ganglioneuróm a zjavne zvýšený výskyt tejto evolúcie s nárastom moderných liečebných techník tiež naznačujú, že podobný proces sa môže vyskytnúť aj pri iných ľudských malígnych nádoroch. Dané teoretické možnosti vzniku GTS, pomenované vyššie sa navzájom nevylučujú, a u jedného pacienta sa na jeho vývoji môžu podieľať dve alebo viaceré súčasne.

V literatúre sú opísané prípady GTS po rôznych chemoterapeutikách používaných v monoterapii s cyklofosfamidom, aktinomycínom D alebo s rôznymi kombináciami bleomycínu, etopozidu, vinblastínu, cisplatiny, cyklofosfamidu, adriamycínu, chlorambucilu, metotrexátu,

dusíkatého yperitu alebo cisplatiny. Existujú prípady GTS opísané aj pri súčasnej konvenčnej systémovej cytostatickej kombinácii s bleomycínom, etopozidom a cisplatinou (BEP).

Úloha rádioterapie

Hoci bol syndróm rastúceho teratómu opísaný ako syndróm vznikajúci u pacientov liečených chemoterapiou, ako ho definovali Logothetis et al. (Logothetis et al. 1982), úloha rádioterapie v rozvoji GTS nie je dodnes jasná. Syndróm rastúceho teratómu (GTS) pri intrakraniálnych germinatívnych nádoroch je však extrémne zriedkavý (Kim et al. 2011, Moiyadi et al. 2010, Glass et al. 2014, Zheng et al. 2018). Moiyadi et al. popísal prvý prípad syndrómu rastúceho teratómu pri intrakraniálnom GCT nasledujúcom po rádioterapii v roku 2009 (Moiyadi 2009).

Napriek tomu, však kauzálny vzťah rádioterapie, rovnako ako chemoterapie nie je dodnes zadefinovaný a vyriešený. Ak by sa tento vzťah potvrdil, definícia GTS, tak ako bola pôvodne stanovená Logothetisom et al. by musela byť revidovaná a modifikovaná. Dodnes je totiž nejasné, či rast po rádioterapii má príčinnú súvislosť, alebo ide skutočne o nezvyčajnú prirodzenú schopnosť progresie samotného teratómu.

V budúcnosti sú potrebné štúdie, ktoré by definovali genetické a/alebo epigenetické faktory zodpovedné za rast zrelého teratómu u pacientov s GTS.

Rizikové faktory

Napriek tomu, že ide o nepredvídateľnú nozologickú jednotku, existujú faktory, ktoré môžu predpovedať vývoj GTS u pacienta s NSGCTs. Andre a spol. zistili, že prítomnosť zrelého teratómu v primárnom nádore, žiadne zmenšenie veľkosti alebo dokonca rast metastatických lézií počas chemoterapie, neúplná resekcia nádorových mas po chemoterapii a prítomnosť zrelého tkaniva teratómu v reziduálnych masách po chemoterapii sú najbežnejšími rizikovými faktormi rozvoja GTS (Andre et al. 2000).

Veľkosť reziduálnej retroperitoneálnej masy po chemoterapii bola nezávislým prediktorom relapsu, zatiaľ čo pri retroperitoneálnych nádoroch, ktoré sa po chemoterapii zmenšili aspoň o 35 %, bola menšia pravdepodobnosť, že budú obsahovať viabilné bunky germinatívneho nádoru alebo teratómu, hoci senzitivita a špecificita bola iba na úrovni 73 % a 82 %, v uvedenom poradí (Shayegan et al. 2007, Miranda Ede et al. 2012).

Podľa nedávnych štúdií sa však zdá, že jediným prediktívnym faktorom spojeným so syndrómom GTS sú cystické/nekrotické lézie na predoperačných zobrazovacích vyšetreniach, a súčasne oblasti s nízkou denzitou v miestach pôvodných lézií na postcytostatických CT

skenoch v porovnaní so snímkami pred liečbou (Lee et al. 2014). Preto je pre včasné rozpoznanie GTS kľúčové dôsledné sledovanie pacienta zobrazovacími vyšetrovacími metódami, najmä u pacientov s rizikovými faktormi (Andre et al. 2000, Lee et al. 2014, Priod et al. 2017, Aide et al. 2007, Panicek et al. 1990).

Diagnostika

Správna diagnóza syndrómu rastúceho teratómu predstavuje diagnostickú výzvu vzhľadom na jeho vzácnosť, ako aj nezvyčajnú prezentáciu. Na druhej strane, správna a rýchla diagnostika je pre prognózu pacienta kritická, pretože oneskorená diagnóza GTS môže viesť k rozsiahlejšej chirurgickej resekcii s vyšším rizikom perioperačnej morbidity, ako aj mortality a dokonca aj nerealizovateľnosti operácie z dôvodu technickej nemožnosti (O'Callaghan et al. 1997). Po rôzne dlhom intervale, trvajúcom niekoľko mesiacov až niekoľko rokov po počiatočnej diagnóze NSGCTs, môže existencia pretrvávajúcich mäs alebo vývoj nových lézií na rádiologických zobrazovacích vyšetreniach súčasne s normálnymi hladinami nádorových markerov v sére, viesť k podozreniu na GTS a k následnému rýchlemu chirurgickému zákroku vo väčšine prípadov.

Ako sme uviedli vyššie, prezentácia GTS sa časovo veľmi líši, čo sťažuje správnu diagnostiku GTS. Najskoršie prípady GTS môžu byť diagnostikované už počas počiatočných cyklov chemoterapie a iné až mnoho rokov po ukončení liečby (Willis et al. 1973, Spiess et al. 2007). Li et al. uviedli stredný čas do rozvoja GTS 26,6 mesiaca po ukončení chemoterapie, pričom rizikovým parametrom možného rozvoja GTS bola počiatočná objemná retroperitoneálna masa nad 10 centimetrov s priemerným rastovou rýchlosťou 0,7 cm za mesiac (Spiess et al. 2007, Li et al. 2016).

Anatomické lokality

GTS najčastejšie pozorujeme v retroperitoneu, ale bol popísaný aj v pľúcach, mediastine, supraklavikulárnych, inguinálnych lymfatických uzlinách, mezentériu, pečeni, epifýze a dokonca aj na predlaktí (Logothetis et al. 1982, Jeffery et al. 1991, Carr et al. 1981, Tonkin et al. 1989, Lorigan et al. 1988, Maroto et al. 1997, Jansen et al. 1991, Chen et al. 1990, Basheda et al. 1991). Väčšia frekvencia GTS pri retroperitoneálnych léziách je pravdepodobne sekundárna z dôvodu väčšej propenzity testikulárnych nádorov zo zárodočných buniek metastázovať lymfatickou cestou prednostne do retroperitonea, na rozdiel od mediastina. Väčšina pacientov s GTS sa prezentuje rastúcimi teratómovými léziami na metastatických miestach pôvodne postihnutých pri iniciálnej prezentácii (Jeffery et al. 1991). Maroto et al.

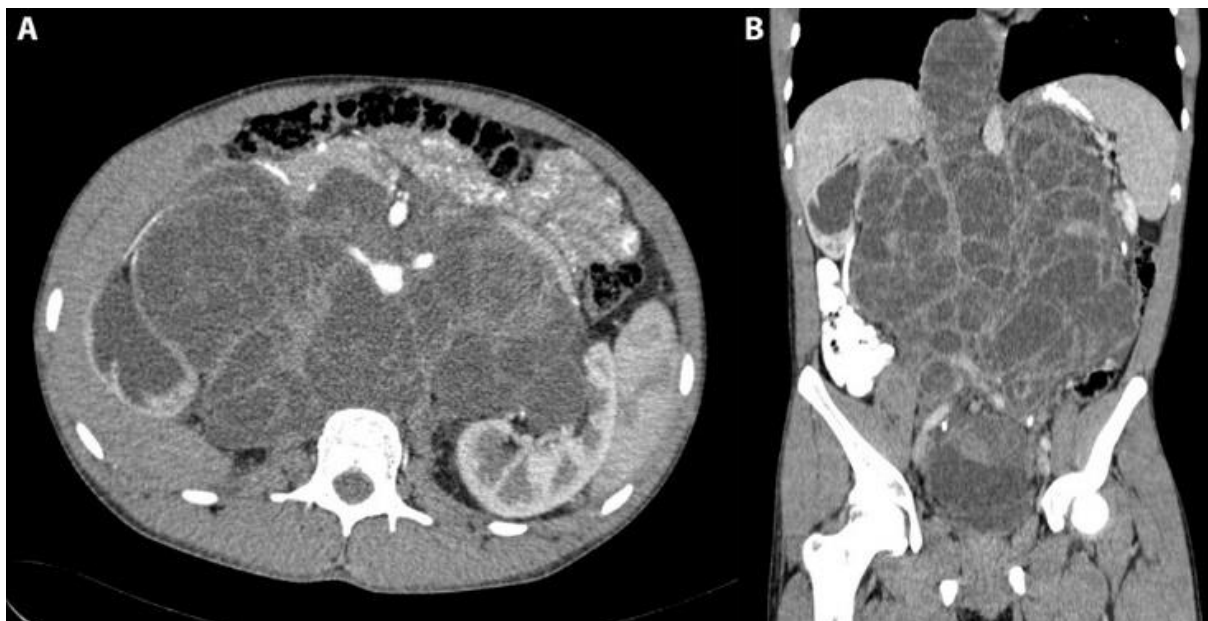
uviedli príklady jedenástich pacientov s GTS, pričom čo vo všetkých prípadoch GTS boli postihnuté miesta iba na miestach predtým postihnutých metastatickou chorobou (Maroto et al. 1997). Existujú však prípady GTS, ktoré sa vyvinuli na iných anatomických miestach, aké boli predtým postihnuté.

Klinické symptómy

Subjektívne klinické symptómy môžu viesť k podozreniu na GTS u pacientov s normálnymi hladinami nádorových markerov v sére pri kontrolných vyšetreniach a viet' k následným rádiologickým vyšetreniam. Pacienti väčšinou udávajú bolesť brucha alebo dolnej časti chrbta v prípade retroperitoneálneho GTS (Sonneveld et al. 1998), a dýchavičnosť, tachypnoe, dokonca ortopnoe alebo bolesť na hrudníku v prípade mediastinálneho GTS (Afifi et al. 1997). V prípade intrakraniálneho GTS bol popísaný výskyt bolesti hlavy, nevoľnosti, vracania ako aj rôzne neurologické symptómy (Kim et al. 2011, Bi et al. 2005). Z dôvodu rôznych iných zriedkavo hlásených anatomických lokalít GTS sa symptómy môžu líšiť práve v závislosti od konkrétneho miesta postihnutia (Logothetis et al. 1982, Jeffery et al. 1991, Carr et al. 1981, Tonkin et al. 1989, Lorigan et al. 1988, Maroto et al. 1997, Jansen et al. 1991, Chen et al. 1990, Basheda et al. 1991).

Rádiologické zobrazovacie vyšetrenia

Rádiologické zobrazovacie vyšetrenia nedokážu presne rozlíšiť medzi metastatickým NSGCT a GTS, ale expertízny rádiológ dokáže vysloviť podozrenie na GTS v prípade niektorých znakov na skenoch počítačovej tomografie (CT), ako je napríklad presenejšie ohraničený okraj, novo-vzniknutý alebo zvýšený počet cystických zmien s elementami tuku, bodkovité, krivočiare kalcifikácie alebo zvýšenie denzity nádorových más, ktoré sú najčastejšie asociované s prítomnosťou GTS (Tongaonkar et al. 1994, Nimkin et al. 2004, Tangjitgamol et al. 2006) Dodnes však nemáme presne zadefinované žiadne rádiologické alebo ultrazvukové znaky, ktoré by pomohli rozlíšiť medzi malígnym a zrelým tkanivom (Geisler et al. 1994).



Obrázok 1: CT nález u pacienta s GTS v retroperitoneu

Ako už bolo spomenuté, GTS sa môže vyskytnúť počas alebo po rôzne dlhom čase od ukončenia chemoterapie. Existujú správy o GTS, kde sa veľkosť metastáz spočiatku zmenšila až o 40 % objemu v priebehu prvých kúr chemoterapie a následne došlo k zväčšeniu nádorových mäs počas ďalších cyklov liečby (Jeffery et al. 1991). Spiess et al., z dôvodu možného oneskorenia diagnózy GTS, odporučili už počas chemoterapie častejšie zobrazovacie vyšetrenia, a navrhli sledovanie s CT po každých 2 cykloch liečby, na monitorovanie jemných zmien veľkosti nádoru (Spiess et al. 2007).

Z nášho pohľadu sa tento prístup zdá byť rozumný v prísne individuálnych prípadoch, u pacientov s NGCTs u ktorých počas cytostatickej liečby zaznamenáme klinické zhoršenie stavu, napriek normalizácii predtým elevovaných hladín nádorových markerov v sére (napr. lumbosakrálna, abdominálna bolesť). Tento prístup skorého prehodnotenia nálezu na CT treba zvážiť u pacientov, ktorí mali počiatočne veľké cystické nádorové masy v retroperitoneu pred zahájením cytostatickej liečby, a súčasne v histologických nálezoch z orchiektómie bola prítomná dominantne teratómová komponenta, čím dokážeme predísť oneskoreniu diagnózy možného rozvoja GTS a naplánovať urgentný chirurgický zákrok.

Neexistuje žiadna špecifická veľkosť alebo rýchlosť rastu metastatických lézií definovaná ako patognomická pre GTS na rádiologických zobrazovacích vyšetreniach. Napriek tomu, že čas objavenia sa, ako aj rýchlosť rastu nádorových mäs pri GTS sa značne líšia, rýchly nárast nádorových mäs pri súčasne normalizovaných sérových hladinách nádorových markerov by mal vždy vyvolať podozrenie na možný syndróm rastúceho teratómu. Popísané prípady

rastovej rýchlosti nádorových mäs sa v literatúre značne líšia, avšak zistilo sa, že priemerný nárast obvodového priemeru (circumferential diameter) pri GTS je o 0,7 cm za mesiac [95 % interval spoľahlivosti (CI), 0,1–2,4] a priemerný objemový nárast je 12,9 ml/mesiac [95 % CI, 0,85 – 4,5] (Spiess et al. 2007).

[18F]-Fluorodeoxyglukóza (FDG-PET) pozitronová emisná tomografia bola v minulosti navrhnutá, ako metóda, ktorá by mohla byť nápomocná pri identifikácii lézií GTS. FDG pozitronová emisná tomografia však nie je schopná odlíšiť nekrózu od zrelého teratómu (De Santis et al. 2004, Hain et al. 2003), len dokáže detekovať viabilný nádor, tak pri SGCT (De Santis et al. 2004) ako aj NSGCT (Hain et al. 2000) reziduálnych masách.

Negativita FDG-PET vyšetrenia pri súčasne negatívnych nádorových markeroch a špecifických znakov na CT skenoch, nám síce môže pomôcť pri podozrení na syndróm rastúceho teratómu, ale v diagnostickom procese GTS nie je FDG-PET/CT potrebná (Aide et al. 2007). Pozitronová emisná tomografia, ako aj ultrasonografia majú obmedzené využitie pri detekcii GTS (Hariprasad et al. 2008).

PET-pozitivita u pacientov s GTS totiž nemusí nevyhnutne naznačovať nezrelé elementy v teratóme. Zrelé zložky v teratóme môžu zahŕňať tkanivo mozgu, štítnej žľazy, vlasový folikul, chrupavku alebo tukové tkanivo. Kvôli vysokého fyziologickému metabolizmu glukózy normálnym mozgovým tkanivom je detekcia patologického vychytávania obtiažna (Hariprasad et al. 2008).

Nádorové markery

Základnou charakteristikou GTS definovanou Logothetisom et al. je normalizácia nádorových markerov: α -fetoproteínu (AFP) a β -ľudského choriového gonadotropínu (hCG) (Logothetis et al. 1982), pri súčasne rastúcich nádorových masách na rádiologickom zobrazení. V literatúre sú však opísané aj prípady GTS, pri ktorých sérové hladiny nádorových markerov pred operáciou ešte neboli úplne v rozmedzí normy, s ich následnou normalizáciou po kompletnej resekcii zrelého teratómu.

Je nevyhnutné vylúčiť akúkoľvek nemalígnu etiológiu (t. j. zvýšenú hladinu AFP pri dysfunkcii pečene, zvýšenú hladinu β -HCG z užívania marihuany alebo pri zvýšenej hladine luteinizačného hormónu) (Spiess et al. 2007). Spiess et al. (Spiess et al. 2007) poukázali na potrebu zostrojenia vhodných rádiologických kritérií ako aj správnych kritérií výšky sérových hladín nádorových markerov na lepšie definovanie GTS, a to najmä v dôsledku dramaticky odlišného modelu rastu v rámci GTS, ako aj nielen negatívnej hladiny AFP (ako je definované

povôdne Logothetisom et al.), pretože tá sa pri GTS môže meniť od mierne zvýšenej až po normálnu (zvýšená hodnota AFP, musí mať vysvetlenie iné ako prítomnosť chemorefraktérneho metastatického NSGCT) (Pendlebury et al. 2015, Lorusso et al. 2011).

Nepravé zvýšenie hladiny AFP bolo popísané u pacientov s GTS, u niektorých pacientov počas cytostatickej liečby, ktoré bolo spojené s chemoterapiou indukovanou hepatálnou toxicitou alebo inými príčinami dysfunkcie pečene (Coppack et al. 1983, Germa et al. 1993), ale existujú správy o zvýšenej hladine AFP aj u pacientov bez dôkazu dysfunkcie pečene (Coppack et al. 1983). Jeffery et al. potvrdili, že mierne zvýšenie hladín sérových nádorových markerov po ukončení chemoterapie je kompatibilné s nálezom diferencovaného reziduálneho teratómu (Jeffery et al. 1991, Dexeus et al. 1989, Williams et al. 1989).

V literatúre sú popísané prípady GTS s mierne zvýšenou hladinou AFP (všeobecne < 50 kU/l), o ktorých sa predpokladá, že sú potenciálne výsledkom vysokých koncentrácií AFP v cystickej tekutine teratómu (Beck et al. 2005, Moore et al. 2006). Experti na liečbu germinatívnych nádorov semenníkov nepovažujú mierne zvýšené hladiny nádorových markerov, ktoré sa ustália na určitej stabilnej hodnote, aj tesne nad normálnym rozsahom, za adekvátny dôkaz zlyhania prvej línie chemoterapie vyžadujúcej zahájenie záchranej cytostatickej liečby (Moore et al. 2006). V tejto situácii z dôvodu možného GTS je vždy uprednostnená chirurgická resekcia všetkých reziduálnych mäs, tak s cieľom terapeutickým, ako aj diagnostickým, pred nevhodnou eskaláciou cytostatickej liečby u takýchto pacientov (Tangjitgamol et al. 2006)

Mikro-RNA

Použitie sérových hladín mikroRNA (miR) z klastrov miRNA-371-3 a miRNA-302/367 ako nových biomarkerov pri GCT bolo prvýkrát navrhnuté v roku 2011 (Murray et al. 2011). Predchádzajúce štúdie naznačili vysokú senzitivitu > 80 % a špecificitu > 90 % miRNA-371-3 a miRNA-302/367 pre GCTs, pričom miR-371a-3p sa ukázal ako najcitlivejší a najšpecifickejší marker (Belge et al. 2012, Bezan et al. 2014, Syring et al. 2015, van Agthoven et al. 2017, Dieckmann et al. 2017). Hypotézu, že sérové hladiny miR-375-3p môžu byť cenným biomarkerom teratómu, predložili ako prví, Shen et al. (Shen et al. 2018). Tieto výsledky však neboli podporené štúdiou Belge et al. študovať (Belge et al. 2020). Tieto rozdiely v expresii teratómu v týchto štúdiách možno vysvetliť rôznymi charakteristikami pacientov a klinickými nastaveniami, inou náložou teratómu, rôznymi metodikami odberu krvi ako aj analýzou miR375 (Belge et al. 2020). Pri GCTs máme v literatúre popísané len obmedzené

prípady s variabilnou detegovateľnosťou a expresiou cirkulujúcej miR375 u pacientov s teratómom (Lobo et al. 2019).

Je dôležité rozlišovať medzi teratómom a inými aktívnymi GCTs a postterapeutickou fibrózou a nekrózou (Conduit et al. 2021). Zatiaľ čo miR-371 môže pomôcť pri rozlíšení medzi fibrózou/nekrózou a aktívnymi neteratómovými NSGCTs, nedokáže adekvátne rozlíšiť medzi fibrózou/nekrózou a teratómom (Leao et al. 2018). Vzhľadom na to, že miR-371 nie je vysoko exprimovaný teratómom v sére alebo tkanive, nie je preto prekvapujúce, že miR-371 nemá dostatočnú senzitivitu pri hodnotení tohto histologického podtypu (Gillis et al. 2007). Na druhej strane, existujú predbežné dôkazy, že alternatívny klaster miRNA, miR-375 je exprimovaný teratómom (Shen et al. 2018), ktoré môžu usmerňovať rozhodnutie o liečbe, ak budú klinicky overené v budúcnosti.

Nappi et al. (Nappi et al. 2021) uskutočnili exploratórnu štúdiu hodnotiacu plazmatický miR-375 samotný alebo integrovaný s miR-371a-3p u mužov s teratómom. V ich počiatkovej analýze bola plazmatická miR-375 významne vyššia u mužov s aktívnym teratómom v porovnaní s CS1 GCT po orchiektómii počas aktívneho sledovania ($p=0,01$) alebo pokročilým seminómom ($p=0,04$); a plazmatický miR-371a-3p bol nedetegovateľný pri aktívnom teratóme aj CS1 GCT po orchiektómii počas aktívneho sledovania. Vo validačnej kohorte však miR-375 fungoval už menej dobre. Keď bola integrovaná s miR-371a-3p, AUC ROC pre miR-375 bola 0,95 (95% CI 0,90–0,99), čo bolo vyššie ako každá plazmatická miRNA samotná.

Naproti tomu, Labin et al. (Labin et al. 2021) neboli schopní preukázať, že miR-375, konkrétne miR-375-3p a -5p, by boli účinným biomarkerom v predikcii terátomu. V ich analýze predoperačná sérová hladina miR-375-3p presne nepredpovedala prítomnosť terátomu vo vzorke pCRPLND, čo ponúkalo 86 % senzitivitu, 32 % špecificitu, 58 % PPV a 67 % NPV.

Sérová hladina miR-375-5p v rovnakom časovom sledovaní tiež nevykazovala dostatočnú senzitivitu (55 %) a špecificitu (67 %) u 20 hodnotených mužov. Podobne dve ďalšie skupiny tiež zistili, že miR-375 má nedostatočnú diagnostickú hodnotu pre terátom so slabou predikciou miR-375-3p v ROC analýze (Lobo et al. 2019).

Podobne ako miR371a-3p je plazmatická miR375 často nadmerne exprimovaná u pacientov s teratómom a presné určenie expresie miR375 je pravdepodobne závislé od objemu choroby. Ukazuje sa, že integrácia miR375 s miR371a-3p zvyšuje presnosť predikcie terátomu a bola by vhodná na vývoj dynamického a integrovaného klinického translačného modelu na zlepšenie klinického rozhodovania týkajúceho sa manažmentu možného terátomu. Štúdia silno indikuje,

že v prípadoch PCR-D detegovateľná miR371a-3p takmer s určitosťou indikuje prítomnosť aGCM a informuje o nutnosti resekcie aGCM. Pozitivita miR371a-3p aj miR375 naznačuje, že teratóm je zmiešaný s aGCM, a informuje o nutnosti načasovania aj v prípade nevyhnutných sekvenčných resekcí.

Neprítomnosť oboch miR v PCR-D naznačuje nekrózu a vtedy sa stratégia sledovania alebo nie okamžitej resekcie javí ako bezpečná a opodstatnená. Väčšie súbory údajov sú nevyhnutné na vytvorenie, spresnenie a potvrdenie takýchto prediktívnych modelov (NCT03067181 a NCT04435756). Hladiny miR-371a-3p boli významne vyššie v reziduálnom tkanive s životaschopnou GCT v porovnaní s tými, ktoré mali čistý teratóm alebo nekrózu/fibrózu.

Hladiny miR-371a-3p boli významne vyššie vo reziduálnom tkanive s viabilným GCT v porovnaní s čistým terátómom alebo nekrózou/fibrózou (Nappi et al. 2021). To je v súlade so súčasnými poznatkami o miR-371a-3p, pretože viaceré štúdie preukázali vysokú senzitivitu a špecificitu tejto miRNA na rozlíšenie medzi viabilným GCT a terátómom alebo benígnou histológiou (Dieckmann et al. 2017, Leao et al. 2018, Nappi et al. 2021, Dieckmann et al. 2019, Mego et al. 2019, Lafin et al. 2020). Kombinácia miR-371a-3p s miR-375-5p preukázala vynikajúce výsledky v rozlíšení viabilného GCT/ terátómu a nekrózy/fibrózy v tkanive pcRPLND. Výsledkom je, že kombinácia týchto dvoch miRNA by mohla ušetriť pcRPLND u miRNA-negatívnych pacientov, aby sa možno dokázali zabrániť overtreatmentu v budúcnosti. Na potvrdenie skutočného klinického významu týchto biomarkerov sú však potrebné ďalšie štúdie (Kremer et al. 2021).

MiR-375-3p sa však zatiaľ nekvalifikuje ako sérový biomarker na rozlíšenie terátómu od iných GCTs. Dodnes nám stále chýba informatívny biomarker terátómu. Hodnoverné markery na odlišenie terátómu sú nevyhnutne potrebné na správnu selekciu pacientov pri výbere liečby z dôvodu rizika malígnej transformácie ako aj syndrómu rastúceho terátómu.

Histopatologické nálezy pri GTS

Histologické nálezy pri GTS môžu pozostávať z chrupavky, ciliárneho epitelu respiračného typu, enterického epitelu a neurogénneho tkaniva s podpornou strómou nediferencovaných buniek mezenchymálneho tkaniva. Môžu byť prítomné cystické aj solídne znaky bez výraznej vaskularity. V blízkosti dobre zachovaných a histologicky benígnych komponentov terátómu môžu byť prítomné oblasti nekrózy s bunkovým debrisom, zakrvácaním a depozitmi inflamatórných buniek (Hong et al. 1977). Prítomnosť terátómových elementov v primárnom nádore z orchiektómie môže vyvolať klinické podozrenie na GTS, pretože ich výskyt terátómu

v primárnom nádore bol v prípadoch GTS hlásený až v 86 % prípadoch (Spiess et al. 2007, Tangjitgamol et al. 2006) Spiess et al., poukázal na to, že už samotná prítomnosť teratómovej komponenty v primárnom nádore z orchiektómie môže pomôcť v prípadoch, kedy máme podozrenie na GTS, aj keď tento faktor nie je stanovený v diagnostických kritériách, ktoré definovali Logothetis et al. (Spiess et al. 2007).

Liečba GTS

Kompletná chirurgická resekcia zostáva zlatým štandardom v liečbe GTS. Doteraz neexistuje žiadna iná účinná terapia, pretože GTS nereaguje na chemoterapiu alebo rádioterapiu (Logothetis et al. 1982, DiSaia et al. 1977, Tangjitgamol et al. 2006). Rôznorodá medikamentózna terapia viedla k minimálnej odpovedi pri GTS s nepredvídateľným, nejasným výsledkom a javí sa ako neuspokojivá alternatíva voči definitívnej chirurgickej resekcii.

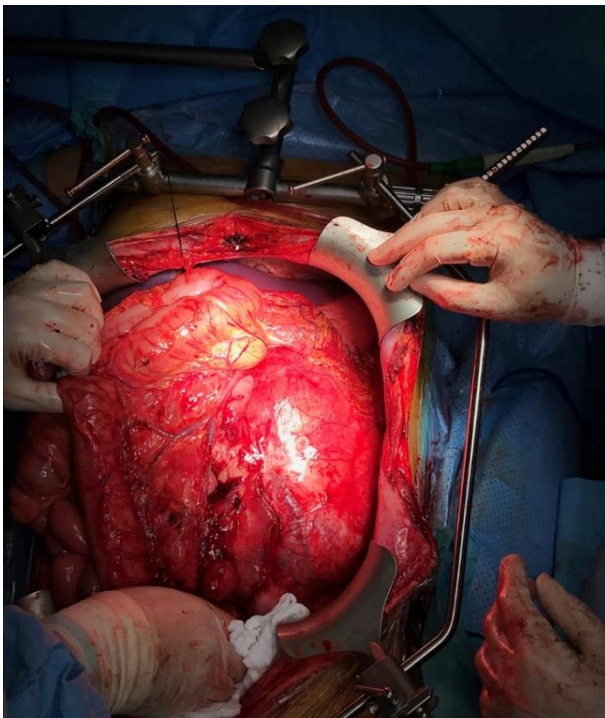
Chirurgická liečba

Správne načasovanie chirurgickej resekcie GTS je rozhodujúce pre prognózu pacienta, ako aj pre dlhodobé prežitie, aj napriek tomu, že lézie GTS sú histologicky benígne, ich enormný rast a agresívna lokálna expanzia môžu spôsobiť značnú morbiditu ako aj mortalitu. Vzhľadom na túto skutočnosť je veľmi dôležité bezodkladne zrealizovať operáciu, pretože oneskorenie môže priniesť častokrát už technicky náročný, až chirurgicky nerealizovateľný výkon. Lokálne pokročilé nádory môžu samy o sebe spôsobiť závažnú obštrukciu žlčových ciest, dvanástnika, obličiek alebo veľkých ciev, čo môže viesť k urinárnej fistule alebo nekróze čreva. Lézie GTS môžu časom narásť do obrovskej veľkosti a potencovať vážne intraoperačné komplikácie, ako je poranenie veľkých ciev alebo močovodu, ako aj pooperačné komplikácie, vrátane ilea, akútnej pankreatitídy, chylózneho ascitu alebo sepsy (Spiess et al. 2007, Kattan et al. 1993, Inaoka et al. 2003, Pindak et al. 2019). Vždy, keď je to možné, je nevyhnutné vykonať kompletnú resekciu z dôvodu rizika recidívy GTS, pretože u pacientov s parciálnou resekciou sa toto riziko pohybuje na úrovni 72 – 83 % v porovnaní s 0 – 4 % u pacientov, ktorí podstúpili kompletnú resekciu (Andre et al. 2000, Spiess et al. 2007). Spies et al., (Spiess et al. 2007) zdôraznil potrebu úplnej chirurgickej resekcie u týchto pacientov a vyvrátil zistenia z Maroto et al. štúdie, ktorá uzavrela, že pri GTS sú bežné lokálne recidívy po chirurgickej resekcii (Maroto et al. 1997).

Rôzne výsledky ich a Marotovej štúdie zdôrazňujú nevyhnutnosť adekvátnej chirurgickej resekcie GTS. Štúdia z M.D. Andersona apelovala na absolútnu nevyhnutnosť kompletnej chirurgickej resekcie, čo vedie k vynikajúcej lokálnej kontrole a zabráni recidíve ochorenia

(Spiess et al. 2007). Dokonca aj agresívny chirurgický prístup je odôvodnený, ak sa dosiahne dlhodobé prežívanie (Williams et al. 1989), hoci existujú prípady úmrtí súvisiace s chirurgickým zákrokom (Hong et al. 1977, Tonkin et al. 1989, Tait et al. 1984, Pindak et al. 2019, Hendry et al. 1980). Musíme mať na pamäti, že v niektorých prípadoch sú potrebné viaceré operácie (Hong et al. 1977, Williams et al. 1989), ktorú sú však opodstatnené, keďže môžu poskytnúť vyliečenie pre niektorých pacientov s GTS. Ďalšou indikáciou pre operáciu je zníženie pravdepodobnosti potenciálnej malígnej transformácie na nediferencovaný germinatívny nádor ako aj možný sarkóm alebo karcinóm, ktoré je hlásené u 3 % až 19 % pacientov (Kattan et al. 1993, Williams et al. 1989, Itani et al. 2002) .

Pri GTS sú popísané viaceré chirurgické prístupy, vrátane resekcie len nádorovej masy v rôznych anatomických lokalitách. V prípade retroperitoneálnych nádorových mäs možno zvážiť retroperitoneálnu templátovú disekciu (RPLND) ako aj kompletnú bilaterálnu disekciu, prednostne nervy šetriacu. Kompletná, bilaterálna templátová, nervy šetriaca RPLND by mala byť vždy, keď je to možné, preferovanou voľbou u väčšiny pacientov, kvôli zriedkavej možnosti ponechania malígnej zložky v reziduálnych retroperitoneálnych uzlinách v prípadoch postcytostatického GTS (Spiess et al. 2007, Kattan et al. 1993, Inaoka et al. 2003) .



Obrázok 2: Kompletná resekcia u pacienta s GTS v retroperitoneu

Medikamentózna liečba

Napriek skutočnosti, že operácia zostáva základným kameňom v liečbe GTS, v prípade neoperovateľného ochorenia sa skúšali rôzne medikamenty, pričom len málo z nich malo určitý efekt. Existujú prípady s monoterapiou interferénom, ktoré poukázali na možnú úlohu v liečbe GTS. Rustin et al., (Rustin et al. 1984) opísali svoje skúsenosti s liečbou interferénom u 10 pacientov s inoperabilným GTS, ale len u dvoch s navodením stabilizácie ochorenia, čo bolo v súlade s van der Gaastom et al. (van der Gaast et al. 1991), ktorý popísal prípad minoritnej odpovede na interferón u jedného pacienta s GTS. Zaujímavá správa Tonkina et al. (Tonkin et al. 1989) opísali pacienta s inoperabilným brušným GTS, ktorého ochorenie bolo kontrolované 8 rokov monoterapiou interferénom. Ďalšie sľubné výsledky liečby u pacienta s čiastočne resekovanou retroperitoneálnou nádorovou masou GTS ukázal Mego et al. (Mego et al. 2007), s použitím humanizovanej monoklonálnej protilátky bevacizumabu. Počas šiestich mesiacov pri liečbe bevacizumabom pacient dosiahol významné klinické zlepšenie, ako aj stabilné ochorenie na skenoch počítačovej tomografie. Štyridsať dní po ukončení liečby bevacizumabom bola pozorovaná progresia ochorenia.

Dnes je známe, že pri tumorigenéze GCT sú dôležité aj aberácie retinoblastómovej (RB) dráhy. Upregulácia cyklínu D4 (CDK4) a cyklínu D2 (CDK2) je ústrednou udalosťou v tumorigenéze GCT (Schmidt et al. 2001). Okrem toho CCND1, gén, ktorý kóduje cyklín D1, je nadmerne exprimovaný v GCTs rezistentných na cisplatinu (Noel et al. 2010). Hoci nediferencované GCTs majú zníženú alebo chýbajúcu expresiu pRB, diferencovanejšie NSGCTs, ako sú teratómy, vykazujú silnú expresiu pRB (Bartkova et al. 2003). Vzhľadom na uvedené skutočnosti boli v liečbe GTS použité selektívne inhibítory CDK 4/6, ktoré ukázali sľubné výsledky v 1. fáze štúdie u troch pacientov s neresekovateľným syndrómom rastúceho terátomu, ktorí dostávali palbociklib a dosiahli predĺženú stabilizáciu ochorenia (Flaherty et al. 2012). Na základe týchto výsledkov autori uskutočnili štúdiu fázy 2 na určenie účinnosti a bezpečnosti palbociklibu u pacientov s nevyliciteľnými, refraktérnymi GCTs exprimujúcimi retinoblastómový proteín (pRB) (Bartkova et al. 2003, Strohmeier et al. 1991). Do štúdie bolo zaradených 30 pacientov, z ktorých hodnotení boli 29, z nich 12 pacientov malo zrelý terátom. Vyhodnotiteľných bolo 11 pacientov s terátómom, pričom 5 z nich dosiahli 24-týždňové prežívanie bez progresie (PFS). Štyria pacienti s terátómom zostali bez progresie v 60. týždni a 3 pacienti boli bez progresie aj v 80. týždni. Jeden z pacientov s terátómom, ktorý dosiahol 24-týždňové PFS, mal ochorenie lokalizované v mozgu a mieche. Medián PFS pre všetkých hodnotiteľných pacientov, ktorí dostali liečbu, bol 11 týždňov. PFS bolo štatisticky významne

odlišné medzi 3 patologickými skupinami (log-rank test, p 0,0107), s mediánom PFS 23 týždňov, 18 týždňov a 5 týždňov u pacientov s teratómom, teratómom s malígnou transformáciou (TMT) a refraktérnym GCT. Žiadny pacient nedosiahol objektívnu odpoveď podľa RECIST. Pätnásť z 29 hodnotiteľných pacientov (52 %; 90 % exaktný CI, 35 % - 68 %) dosiahlo stabilné ochorenie ako najlepšiu odpoveď.

Vzhľadom na cytostatickú povahu palbociklibu, primárny cieľ štúdie- objektívna odpoveď podľa RECIST kritérií v tejto štúdií, môže vylúčiť toto potenciálne prospešné liečivo pre populáciu pacientov s GTS, čo musíme mať na pamäti (Vaughn et al. 2015).

Existuje ďalšia správa o efektivite palbociklibu, ktorá ukazuje, že palbociklib môže stabilizovať vaskularizáciu nádoru u pediatrických pacientov s intrakraniálnym teratómom (Schultz et al. 2015).

Hoci chirurgická resekcia je stále odporúčanou voľbou liečby pre pacientov s GTS, tieto liečebné terapie môžu zohrávať úlohu pri redukcii veľkosti nádoru a uľahčení chirurgických disekcií a poskytli prípadnú šancu na vyliečenie v individuálnych prípadoch (Mego et al. 2007).

Rádioterapia

Niektorí autori v minulosti obhajovali rádioterapiu reziduálneho retroperitoneálneho ochorenia po chemoterapii (Read et al. 1986). Nie je známe, či takáto liečba zohráva nejakú úlohu pri liečbe neresekovateľného rastúceho terátomu, ale v literatúre sú prípady, ktoré nepreukazujú žiadny prínos tohto prístupu (Logothetis et al. 1982, DiSaia et al. 1977, Tangjitgamol et al. 2006).

Iné prístupy

Drenáž cystických más bola popísaná v literatúre na zmiernenie príznakov u niektorých pacientov s inoperabilnými léziami GTS (Tait et al. 1984).

Adjuvantná liečba

V literatúre existuje len málo kazuistík o pacientoch s GTS, ktoré poukazujú na prínos postresekčnej chemoterapie alebo rádioterapie, preto sa adjuvantná liečba pri GTS neodporúča (Logothetis et al. 1982, DiSaia et al. 1977, Tangjitgamol et al. 2006).

Klinický význam

Výskyt GTS u NSGCTs po kompletnej resekcii zrelého terátomu je priaznivým prognostickým znakom pre väčšinu pacientov. Na druhej strane, objavenie sa zrelého terátomu na určitom

anatomicom mieste neznamená vždy isté vyliečenie, pretože GTS sa na rovnakých miestach postihnutia nemusí správať rovnakým spôsobom (Hong et al. 1977).

Keďže patologický materiál nie je rutinne štandardizovane narezaný, môže sa stať, že diagnóza zrelého teratómu môže byť stanovená aj nesprávne, jednoducho preto, že pri hodnotení vzoriek sa nezachytia viabilné zložky germinatívneho nádoru. Preto v manažmente väčšiny pacientov s GTS, sa preferuje konzervativizmus a v nejasných prípadoch sa vždy odporúča revízia expertným patológom.

Prognóza GTS

Vo všeobecnosti je prognóza GTS väčšiny pacientov v prípade kompletnej resekcie vynikajúca, čo potvrdzujú dáta zo štúdie z M. D. Andersona (Spiess et al. 2007, Nimkin et al. 2004, Hariprasad et al. 2008, Gorbatiy et al. 2009). U žiadneho z deviatich pacientov s GTS nedošlo k lokálnej alebo vzdialenej recidíve pri mediáne sledovania 2 roky po kompletnej chirurgickej resekcii (Spiess et al. 2007). 5-ročné celkové prežívanie pacientov, ktorí podstúpili operáciu GTS, bolo 89 %, pričom mortalita sa týkala iba pooperačných komplikácií (Gorbatiy et al. 2009). Rovnaké výsledky ukázali aj skoré skúsenosti Logothetis et al. (Logothetis et al. 1982), kde sa u žiadneho zo šiestich opísaných pacientov, nevyskytla ani lokálna alebo vzdialená recidíva. Tieto výsledky sú v rozpore s výsledkami iných prípadov, ktoré uvádzali mieru lokálnej recidívy medzi 0 a 54 % (Jeffery et al. 1991, Hong et al. 1977, Maroto et al. 1997), poukazujúc na zásadný význam adekvátnej chirurgickej resekcie. Je dobre známe, že recidíva GTS súvisí s úplnosťou chirurgickej resekcie, čo najpravdepodobnejšie súvisí s expertíznosťou chirurga (Tait et al. 1984).

Nedávne review poukázalo na podobné výsledky u pacientok s GTS asociovaných s germinatívnymi nádormi vaječníkov, s kuratívnymi výsledkami po kompletných resekciami, pričom väčšina pacientok bola v čase review nažive, s dobou sledovania až 9 rokov v skupinách s kompletnou resekciami (Tangjitgamol et al. 2006).

Čo sa týka prognózy, pacienti musia byť informovaní, že okrem rizika recidívy GTS vždy existuje riziko recidivujúceho nádoru z geminatívnych buniek, ako aj rozvoja sekundárnych, postcytostatických malignít, ako je napríklad leukémia (Tangjitgamol et al. 2006, Spiess et al. 2007). Maligná transformácia GTS sa na základe zdokumentovaných kazuistík odhaduje na úrovni 3 % a môže ísť buď o sarkóm, adenokarcinóm, primitívny neuroektodermálny tumor

alebo karcinoid (Djordjevic et al. 2007, Jumean et al. 1992, Ahlgren et al. 1984, Al-Jumaily et al. 2012).

Sledovanie

Pacienti s GTS by mali byť sledovaní skúseným klinikom. Spiess et al., kvôli možnému oneskoreniu diagnózy GTS, odporúčili počas chemoterapie ešte častejšie zobrazovacie vyšetrenia, navrhli po každých 2 cykloch liečby z dôvodu zachytenia jemných zmien veľkosti nádoru (Spiess et al. 2007). Z nášho pohľadu sa tento prístup zdá byť rozumný v prísne individuálnych prípadoch, u pacientov s NGCTs u ktorých počas cytostatickej liečby zaznamenáme klinické zhoršenie stavu, napriek normalizácii predtým elevovaných hladín nádorových markerov v sére (napr. lumbosakrálna, abdominálna bolesť). Tento prístup skorého prehodnotenia nálezu na CT treba zvážiť u pacientov, ktorí mali počiatočne veľké cystické nádorové masy v retroperitoneu pred zahájením cytostatickej liečby, a súčasne v histologických nálezoch z orchiektómie bola prítomná dominantne teratómová komponenta, čím dokážeme predísť oneskoreniu diagnózy možného rozvoja GTS a naplánovať urgentný chirurgický zákrok.

Niektorí autori odporúčajú dlhodobé pravidelné sledovanie kvôli možnosti recidívy GTS po dlhšom čase. V literatúre existujú kazuistiky rekurentných GTS, mnoho rokov po primárnej diagnóze GTS, s odporúčaniami na pravidelné sledovanie, najmenej každých 6 mesiacov v prvom roku diagnózy GTS a potom každoročne najmenej 4 roky alebo dlhšie (Andre et al. 2000, Matsushita et al. 2010). Nanešťastie, aj keď je GTS uznávanou entitou pri NSGCTs, doteraz neexistujú všeobecne platné medzinárodné usmernenia pre liečbu a sledovanie týchto pacientov.

Záver

GTS je zriedkavý klinický fenomén u pacientov s NSGCTs. Podozrenie na GTS by sme mali mať u pacientov s metastatickým NSGCTs, v prípade zväčšujúcej sa veľkosti metastatických lézií alebo objavenia sa novej lézie na rádiologických zobrazovacích vyšetreniach počas alebo po rôzne dlhom časovom období od ukončenia systémovej chemoterapie, súčasne pri normalizovaných (ale aj mierne zvýšených) sérových hladinách nádorového markeru alfa-fetoproteínu. Diagnóza GTS je potvrdená histopatologicky, prítomnosťou zrelého teratómu a absenciou akýchkoľvek malígnych germinatívnych buniek v záverečnom náleze

z resekovaného tkaniva. Prognóza GTS závisí od úplnosti chirurgickej resekcie. Dobré výsledky liečby GTS závisia od rozpoznania tohto stavu, zatiaľ čo jeho včasné rozpoznanie s rýchlou a úplnou chirurgickou resekciou znamená pre väčšinu pacientov vyliečenie. Multidisciplinárny manažment je nevyhnutný.

Perspektívy do budúcnosti

Prospektívne translačné štúdie, ktoré povedú k lepšiemu pochopeniu patofyziológie syndrómu rastúceho teratómu a vývoj nových biomarkerov sú nevyhnutné. Vzhľadom na nízku prevalenciu by mal byť manažment GTS štandardizovaný na základe medzinárodných smerníc a protokolov a centralizovaný v terciárnych centrách. Dôležité je uskutočniť veľké kohortové štúdie, ktoré rozšíria naše vedomosti. Algoritmus manažmentu navrhnutý v tomto review by mal podporiť štandardizáciu starostlivosti pri GTS.

CHORIOKARCINÓMOVÝ SYNDRÓM

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 (Albers et al. 2015). Viac ako 95% pacientov dosahuje 5-ročné prežívanie vďaka efektívnej kombinovanej liečbe na báze cisplatinu (Einhorn 1981, Siegel et al. 2019). 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 sa. Medzinárodná kolaborujúca skupina zaoberajúca sa germinatívnymi nádormi (IGCCCG) vyvinula v roku 1997 prognostickú klasifikáciu, ktorá sa používa dodnes (Johnson et al. 1976, Mostofi 1980). IGCCCG klasifikácia rozdeľuje pacientov s NSGCT do dobrej-, intermediárnej- a zlej-prognostickej skupiny na podklade troch kritérií: lokalizácie primárneho nádoru, hladiny nádorových markerov, a prítomnosti extra-pulmonálnych viscerálnych metastáz. Väčšina pacientov s metastatickým ochorením spĺňa kritéria dobrej-prognostickej skupiny, pričom 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 x násobok horného limitu normy. Na podklade dnešných vedomostí, si však treba uvedomiť, že v skupine pacientov s NSGT so zlou prognózou, existuje skupina pacientov, ktorú môžeme nazvať ako tzv. skupinu super-vysoko-rizikových pacientov. Títo pacienti sú podľa European Germ Cell Cancer Collaborative Group (EGCCCG) charakterizovaní masívnymi pľúcnymi metastázami, čistým choriokarcinómom a vysokou hladinou hCG (Krege et al. 2008).



Obrázok 3: Typický RTG pľúc u pacienta s choriokarcinómovým syndrómom

Práve títo pacienti sú vystavení riziku vzniku tzv. choriokarcinómového syndrómu (CS), ktorý bol po prvýkrát opísaný v roku 1984 Logothetisom s kol., ako syndróm spojený s krvácaním z metastatických miest u pacientov s pokročilým nádorom z germinatívnych buniek s vysokým podielom choriokarcinómových elementov, predovšetkým u pacientov s vysokou hladinou choriogonadotropínu nad 50 000 IU/ l (Logothetis 1984). 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 aj s akútnym respiračným zlyhaním (ARDS) s vysokou úmrtnosťou v úvodnej fáze cytostatickej liečby (Moran-Ribon et al. 1994). Hemorágia sa pozoruje predovšetkým krátko po podaní liečby, avšak v literatúre sú popísané i prípady spontánneho krvácania ešte pred zahájením chemoterapie (McGowan et al. 1990). Choriokarcinómový syndróm nie je popísaný len u pacientov s čistým choriokarcinómom, boli zaznamenané i prípady CS u pacientov s embryonálnym nádorom či seminómom (Benditt et al. 1988, Arana et al. 2012). Incidencia ARDS u pacientov s GCTs s masívnym pľúcny postihnutím a choriokarcinómovým syndrómom nie je dodnes presne zadefinovaná (Zon et al. 1998)(14). V literatúre nám zároveň chýbajú i dáta o percentuálnom zastúpení super-rizikových-pacientov v zlej-prognostickej skupine NSGCTs, napr. v štúdií Moran-Ribon s kol., predstavovali 20%, avšak autori upozornili na možné selekčné bias z dôvodu referencie týchto pacientov do referenčného centra

(Moran-Ribon et al. 1994). Ďalším faktorom, ktorý môže mať aditívnu úlohu v patogenéze CS je paraneoplastická hypertyreóza, indukovaná veľmi vysokými hladinami choriogonadotropínu u týchto pacientov. U pacientov s hCG nad 50 000 U/l sa totiž hypertyreóza vyskytuje u viac ako 50% prípadov (Oosting et al. 2010). 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 pri rozvinutom choriokarcinómovom syndróme (Kitazawa et al. 2015).

Dodnes existujú ešte stále kontroverzie v definovaní super-vysoko-rizikových pacientov, ako aj choriokarcinómového syndrómu, a súčasne i optimálnej liečebnej stratégie pre týchto pacientov (Rejlekova et al. 2022).

V súčasnosti máme k dispozícii len dáta z malých retrospektívnych štúdií, ktoré sa však opierajú o rozdielnu definíciu super-vysoko-rizikových pacientov. Zároveň tieto štúdie sledovali rôzne primárne ciele, z ktorých v neposlednom rade rezultujú aj rozdielne závery. Preto je dnes veľmi ťažké determinovať incidencia choriokarcinómového syndrómu, respektíve ARDS v rámci tohto syndrómu, ako aj mortalitu na CS u týchto pacientov .

Cieľom tejto kapitoly je opísať choriokarcinómový syndróm u GCTs -patognomickú jednotku, ktorá si zaslúži hlbšie pochopenie jej etiopatogenézy, klinickej manifestácie ako i selekcie pacientov s cieľom nájsť optimálnu terapeutickú stratégiu so znížením mortality v skorej fáze indukčnej cytostatickej liečby, bez kompromitovania celkového prežívania týchto pacientov.

Patogenéza

Patogenéza choriokarcinómového syndrómu dodnes nie je úplne objasnená. Histologický podtyp - choriokarcinóm patrí medzi najraritnejší a súčasne najagresívnejší variant NSGCT (Humphrey 2014, Malassine et al. 2002). Čistý choriokarcinóm tvorí menej ako 1% z celkového počtu NSGCT, pričom približne 7-8% neseminómov obsahuje choriokarcinómovú komponentu. Čisté respektíve choriokarcinóm-predominantné pokročilé NSGCTs sa vyznačujú vysokou hladinou hCG, ktorá môže byť asociovaná s rôznymi klinickými znakmi a symptómami (Humphrey 2014). Choriokarcinóm je typický svojou rýchlou proliferáciou, invazivitou a vaskularitou, avšak jeho krvné zásobenie pri spomínanej rýchlosti rastu nie je dostatočné a preto v tumore vznikajú často nekrózy, ktoré sú v histologickom obraze pre tento histologický podtyp charakteristické (Zon et al. 1998). Choriokarcinóm rýchlo metastázuje aj do regionálnych lymfatických uzlín, ale typické je predovšetkým hematogénne šírenie do pľúc, pečene a mozgu (Mostofi 1980). Propenzita ku krvácaniu je dobre známa aj u žien s gestačnou

trofoblastovou chorobou, náprotivku k mužskému choriokarcinómu (Wang et al. 2017). Napriek tomu, že choriokarcinóm je u mužov oveľa raritnejší, tendencia ku krvácaniu je rovnaká. Krvácanie, ako príčina smrti bola pri pitve dokázaná až u 44% pacientov s choriokarcinómom (Johnson et al. 1976). Tieto skutočnosti poukazujú na biologické správanie choriokarcinómových buniek, ktoré priamo invadujú, erodujú a deštruujú krvné cievy. Ukazuje sa však, že aj niektoré produkty nádorových buniek choriokarcinómu môžu súčasne elaborovať na poškodení krvných ciev aj bez ich priamej invázie (Benditt et al. 1988). Pravdepodobne základným mechanizmom rozvoja choriokarcinómového syndrómu bude masívna bunková smrť v dôsledku chemoterapie s následným uvoľnením cytokínov, potenciálne zhoršované alveolárnou hemorágiou pri masívnom metastatickom pľúcnom postihnutí, ktoré môže postupne viesť k akútnemu respiračnému zlyhaniu (ARDS) a smrti super-vysoko-rizikového pacienta (Kirch et al. 2003). Patogenéza ARDS u týchto pacientov je pravdepodobne multifaktoriálna a zahŕňa masívne metastatické postihnutie pľúc, masívnu intraalveolárnu tumor-lýzu, včasnú nekrózu nádorových buniek a následnú superinfekciu v takomto teréne, ktorá je uľahčená aj súbežnou neutropéniou po podaní chemoterapie. Patogenéza intra-alveolárnej tumor-lýzy je pravdepodobne rovnaká ako pri syndróme tumor-lýzy (TLS). TLS sa vyznačuje uvoľňovaním draslíka, fosforu, nukleových kyselín a ich metabolitov ako napríklad kyseliny močovej a cytokínov (Coiffier et al. 2008). TLS je ale oveľa častejšie popisovaný pri hematologických malignitách a niektorých agresívnych solídnych tumoroch, avšak v literatúre v skutočnosti nie je popísaných veľa prípadov TLS pri GCTs . Kazuistiky popisujúce skoré úmrtia z dôvodu TLS pri germinatívnych nádoroch, môžu byť v skutočnosti zapríčinené multifaktoriálne a respiračné zlyhanie u týchto pacientov s masívnym pľúcnym postihnutím v skutočnosti nespĺňa metabolické znaky TLS (Kattan et al. 1994). V prípade choriokarcinómového syndrómu, uvoľnenie cytokínov pravdepodobne vedie k systémovej zápalovej odpovedi organizmu a následne k multiorgánovému zlyhaniu (Kobatake et al. 2015).

Terapeutické výsledky

Terapeutické prístupy bez redukcie dávkovej intenzity indukčnej chemoterapie

Aktuálne neexistuje žiadne efektívne preventívne opatrenie pred rozvojom choriokarcinómového syndrómu. Ku dnešnému dňu je publikovaných niekoľko kazuistík a malé retrospektívne štúdie, ktoré opisujú súvislosť systémovej chemoterapie s rozvojom choriokarcinómového syndrómu respektíve ARDS pri metastatických GCTs (Moran-Ribon et

al. 1994, McGowan et al. 1990, Arana et al. 2012, Kirch et al. 2003, Kobatake et al. 2015, Massard et al. 2010).

Moran-Ribon s kol., v roku 1994 publikovali prvú retrospektívnu štúdiu, ktorá zahŕňala 11 super-vysoko-rizikových pacientov s GCTs, liečených v rokoch 1982 – 1989 v inštitúte Gustave Roussyho vo Francúzsku (Moran-Ribon et al. 1994). U všetkých pacientov sa do 35 dní po začiatku chemoterapie vyvinulo ARDS s potrebou mechanickej ventilácie (MV). Všetci pacienti zomreli v priebehu 5 týždňov od zahájenia chemoterapie aj napriek tomu, že boli hospitalizovaní na jednotke intenzívnej starostlivosti (JIS) ešte pred podaním cytostatickej liečby. Osem pacientov malo rozsiahle pľúcne metastatické postihnutie, traja pacienti mali hilárnu lymfadenopatiu a traja ďalší objemnú mediastinálnu nádorovú masu s atelektázou pľúc a pleurálnym výpotkom. Šesť pacientov malo hladinu 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 cytostatické režimy na báze cisplatiny. Počas sledovania po podaní liečby sa u všetkých 11 pacientov objavila horúčka, pričom u siedmich z nich bola dokumentovaná septikémia s empirickým antibiotickým krytím. Pri retrospektívnom porovnávaní výsledkov antibiogramov izolovaných mikroorganizmov u 5 pacientov neboli antibiotiká účinné a u 2 pacientov len jedno demonštrovalo určitú aktivitu. U žiadneho z pacientov nebol pozorovaný syndróm nádorovej lýzy (TLS). U všetkých 11 pacientov bol pozorovaný nárast alveolárnych abnormalít na röntgenologickom vyšetrení (RTG) pľúc, pričom minimálna objektívna odpoveď na pľúcach bola prítomná u štyroch pacientov, stabilizácia u ďalších štyroch a progresia u troch z nich. Na RTG pľúc mali pacienti v čase smrti prítomné tzv. „rovnomerne biele-uniformely white“ pľúca. Štyria (36%) pacienti podstúpili pitvu s nálezom nekrotického a fibrotického tkaniva avšak aj s prítomnosťou viabilných nádorových buniek u každého z nich. Autori štúdie predpokladali multifaktorovú etiológiu ARDS u týchto super-vysoko-rizikových pacientov s GCTs, pričom klinická manifestácia bola kompatibilná s choriokarcinómovým syndrómom, ako ho popísal Logothetis s kol. (Logothetis 1984).

V 2003, Kirch s kol. publikovali retrospektívnu štúdiu, v ktorej zhodnotili 16 pacientov s GCTs so zlou prognózou, ktorí boli prijatí z dôvodu respiračnej tiesne a predpokladaného vysokého rizika komplikácií po aplikácii chemoterapie na oddelenie JIS ešte pred jej podaním, počas desaťročného obdobia (Kirch et al. 2003). Boli identifikovaní v počítačovej databáze na základe masívneho nádorového postihnutia, diseminovaných pľúcnych metastáz a zvýšených hladín nádorových markerov. Pľúcne metastázy boli prítomné u všetkých hodnotených pacientov, u 9 (56%) pacientov bolo prítomné aj extrapulmonálne postihnutie, pričom medián hladiny hCG sa

pohyboval na úrovni 81 700 IU/l. V čase prijatia na JIS boli všetci pacienti dyspnoickí, pričom väčšina z nich bola objektívne hypoxemická. Aplikované liečebné režimy pozostávali z etopozidu a cisplatiny, ako aj adriamycínu, cyklofosfamidu a vinkristínu. Len jeden z 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, bol medián parciálneho tlaku kyslíka (paO_2) u pacientov, ktorí vyžadovali intubáciu 46 mmHg (44-63 mmHg) v porovnaní s pacientami, ktorí zostali stabilní po aplikácii chemoterapie, s mediánom paO_2 iniciálne na úrovni 80 mmHg (70-109mmHg). Šesť pacientov rozvinulo po aplikácii chemoterapie tracheálne/bronchiálne krvácanie. U dvoch pacientov sa rozvinul autormi popísaný syndróm nádorovej lýzy. Sedem pacientov na mechanickej ventilácii bolo febrilných, pričom mikrobiologicky zdokumentovaná infekcia sa potvrdila 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 mechanickejšiu ventiláciu bolo prepustených do domácej starostlivosti. Len jeden pacient z deviatich, vyžadujúcich MV zostal nažive, pričom sedem z nich zomrelo priamo na ventilátore, a posledný jeden odpojený pacient zomrel následne z dôvodu sepsy zo superinfikovaného nekrotického tumoru na 41. deň po prijatí na JIS. Piaty pacienti podstúpili pitvu, pričom ARDS bolo hlavnou príčinou smrti u troch z nich, pľúcna aspergilóza u jedného pacienta a masívna nádorová invázia s hemotoraxom bola pozorovaná u posledného pitvaného pacienta. V štúdiu autori záverovali, že rozvoj ARDS bol nezávislý od hladiny hCG ako i aplikovaného cytostatického 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, ktorý môže spôsobiť výraznú pľúcnu fibrózu, na podklade jeho toxického profilu, predovšetkým v prípadoch vysokej koncentrácie kyslíka ako je tomu pri umelej pľúcnej ventilácii, nemohol byť zodpovedný 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 uvedených vedomostí sa u super-vysoko-rizikových pacientov s GCTs začali 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 cytostatického režimu v plných dávkach. Tri retrospektívne štúdie testovali alternatívne liečebné režimy v rámci indukčnej liečby s cieľom znížiť mortalitu z dôvodu akútnych komplikácií počas podávanej cytostatickej liečby (Massard et al. 2010, Gillessen et al. 2010, Tryakin et al. 2018).

Massard s kol., publikovali retrospektívnu štúdiu, v ktorej hodnotili 25 pacientov s GCTs so zlou prognózou s masívnym pľúcnym postihnutím, liečených v Inštitúte Gustave Roussy od apríla 1982 do novembra 2006 (24). Všetci zaradení pacienti mali prítomné rozsiahle pľúcne metastatické postihnutie, dyspnoe a/alebo hypoxiu (definovanú ako $paO_2 < 80$ mmHg) v čase prijatia na JIS. Pacienti boli rozdelení do dvoch skupín - kohort. Prvá kohorta obsahovala 15 pacientov, liečených do roku 1997 plnými dávkami chemoterapie na báze cisplatiny. Druhá kohorta 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 s kol., 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 (25). Pacienti boli liečení nízko-dávkovaným cytostatickým režimom baby-BOP (bBOP) v 1. deň indukčnej liečby. Následný plný režim BEP bol plánovaný na 7.-10. deň po režime bBOP (25). 9 pacientom sa podával bBOP z dôvodu zlého výkonnostného stavu (≥ 3), 6 pacientom pre rozsiahle retroperitoneálne postihnutie, 2 pacientom pre pľúcnu embóliu v čase diagnózy a 4 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. Režim bBOP bol dobre tolerovaný, bez prítomných úmrtí súvisiacich s aplikovanou cytostatickou liečbou alebo neutropenickou sepsou. Jeden pacient s rozsiahlym pľúcnym 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. Dvojočné bezrelapsové (PFS) a celkové (OS) prežívanie u 18 pacientov so zlou prognózou liečených režimom 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 štandardnou kombináciou BEP, ktoré bolo na úrovni 75% a 80% (Gillesen et al. 2010).

V roku 2018 bola uverejnená štúdia Tryakina s kol, ktorá retrospektívne zhodnotila 63 (24%) z 265 pacientov s vysoko rizikovým metastatickým NSGCT, so zlým výkonnostným stavom ECOG 3-4 a/alebo extrémne vysokými hladinami nádorových markerov (Tryakin et al. 2018). Skupine pacientov liečených pred rokom 2005 sa podával štandardný režim BEP, zatiaľ čo pacientom liečených 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 prítomné metastatické pľúcne postihnutie a 50 (79%) pacientov malo i postihnutie pečene. U 28 pacientov bola prítomná respiračná insuficiencia, 22 pacientov malo masívne pľúcne postihnutie s vysokou hladinou hCG, 2 pacienti mali potvrdenú pľúcnu embóliu a u 4 pacientov bol diagnostikovaný masívny nádor mediastina. Hemoptýza bola prítomná u 26 pacientov s viacpočetnými pľúcnyimi metastázami, a 20 pacientov sa sťažovalo na bolesť \geq grade 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 nežiadúcich následkov cytostatickej liečby v porovnaní s plným cytostatickým režimom (44% vs. 76%, $P = 0.01$). Percento závažnej hematologickej toxicity redukovaného- a plného-cytostatického režimu (grade 4, 56% vs. 96%, $p = 0.0004$) a infekčné komplikácie (grade 3–4, 28 vs. 53%, $p = 0.09$) boli nižšie. 5-ročné 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 ultra-vysokými 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, $P = 0.59$) (Gillesen et al. 2010, Tryakin et al. 2018).

Dodnes nám však chýba jednoznačný exaktný znak, ktorý je asociovaný s vyšším rizikom komplikácií po aplikácii cytostatickej liečby u tejto skupiny super-vysoko-rizikových pacientov. Javí sa však ako zrejmé, že hlavným rizikovým faktorom v patogenéze ARDS je masívne pľúcne postihnutie u týchto pacientov. Avšak i podanie chemoterapie môže byť asociované so zhoršením respiračných funkcií, ako preukázali štúdie Moran Ribona s kol. a Kircha s kol. (Moran-Ribon et al. 1994, Kirch et al. 2003). Na druhej strane, vývoj ARDS

v štúdií Kircha s kol., bol nezávislý od známych prognostických faktorov, akými sú histologický typ, štádium ochorenia, hladiny nádorových markerov, či použitie určitého cytostatického režimu (Kirch et al. 2003). Jediným prediktorom potreby umelej pľúcnej ventilácie bol iniciálny PaO₂/FiO₂ pred aplikáciou chemoterapie. Súčasne si treba uvedomiť, že s tumorom-asociované ARDS môžeme vysvetliť ako konzekvenciu aplikovanej chemoterapie, keďže vrchol hladiny nádorových markerov bol pozorovaný po 2 dňoch od podania cytostatickej liečby (18). Na základe týchto vedomostí sa tak redukcia, respektíve skrátenie indukčnej cytostatickej liečby pred aplikáciou plného režimu BEP, javí ako možná prevencia rozvoja ARDS u týchto pacientov. Všetky tri spomínané retrospektívne štúdie s modifikovanou indukčnou cytostatickou liečbou preukázali non-inferiórne terapeutické výsledky v porovnaní s plným cytostatickým režimom BEP a súčasne tieto štúdie naznačujú, že redukovaná indukčná liečba by mohla napomôcť ku zníženiu incidencie ARDS v tejto skupine pacientov (24–26). Treba si však uvedomiť, že signifikantné zníženie mortality na ARDS bude pravdepodobne multifaktoriálne, a môže byť spojené aj 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 zhoršení respiračného zlyhávania. Sekundárna infekcia u neutropenických pacientov, ako i intersticiálna pľúcna fibróza, môžu byť hlavnou príčinou následného ARDS pri choriokarcinómovom syndróme a zároveň asociovanou príčinou smrti u týchto pacientov. V štúdií Moran-Ribona s kol. ako i Kircha s kol., bola neutropénia respektíve septikémia pozorovaná takmer u polovice všetkých pacientov (Moran-Ribon et al. 1994, Kirch et al. 2003). Súčasne je potrebné si uvedomiť, že zdiagnostikovať s ventilátorom-asociovanú pneumóniu je veľmi ťažké. Pľúcny parenchým je totiž charakterizovaný lokálnou imunosupresiou v teréne nekrotických tumoróznych más, ktoré umožňujú bakteriálnu kolonizáciu a následnú infekciu. Avšak iba skorá diagnóza s ventilátorom-asociovanej pneumónie a následná adekvátna antibiotická terapia, ktorá je v tejto situácii kľúčová, môže zachrániť pacienta. Bronchoskopia s bronchio-alveolárnym washingom a bronchiálnym brushingom umožňuje na jednej strane izolovať adekvátne bakteriologické vzorky, a na druhej strane odstrániť krvné zrazeniny, či ošetriť prítomné krvácanie. Imunosupresia po chemoterapii je nezávislým rizikovým faktorom, ktorý je asociovaný s vyššou mortalitou u týchto super-vysoko-rizikových pacientov s GCTs s relatívnym rizikom na úrovni 2,3% (Roupie et al. 1999).

Treba si uvedomiť, že všetky spomínané štúdie majú svoje limitácie, predovšetkým z dôvodu ich 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 redukovanými indukčnými režimami. Najväčším nedostatkom spomínaných štúdií je však predovšetkým nízky počet pacientov a súčasne i veľká heterogenita v definícii super-vysoko-rizikového pacienta.

Záver

Choriokarcinómový syndróm je raritná, avšak život-ohrozujúca komplikácia u super-vysokorizikových pacientov s GCTs, ktorí sú charakterizovaní masívnym metastatickým pľúcnym postihnutím, histologickým nálezom choriokarcinómu a vysokou hladinou choriogonadotropínu. Títo pacienti sú častokrát exkludovaní z prospektívnych klinických štúdií. Ak sú takíto pacienti zaradovaní do klinických štúdií, potom je nevyhnutné, aby v prípade ich skorého úmrtia počas indukčnej liečby, boli tieto úmrtia aj dôsledne reportované. Pre túto skupinu pacientov totiž ešte stále chýba optimálny terapeutický prístup. Súčasná evidencia naznačuje, že najlepšie terapeutické výsledky sa u týchto pacientov dosiahnu vo vysoko-špecializovaných referenčných centrách (Albers et al. 2015).

Z dôvodu vzácnosti a komplikovanosti liečby týchto super-vysokorizikových 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 (Krege et al. 2008). Podľa EGCCCG, by mali byť pacienti s masívnym metastatickým pľúcnym postihnutím, čistým choriokarcinómom a vysokou hladinou hCG liečení 2–3 dňami režimu EP, pred plným cytostatickým režimom, ktorý má byť aplikovaný až po zlepšení stavu pacienta (Krege et al. 2008). Bleomycín by nemal byť počas indukčného režimu použitý z dôvodu možnej indukcie pľúcnej fibrózy. Po zlepšení stavu pacienta by však mal byť následne použitý režim aj s bleomycínom, ako poukazujú dáta z prospektívnych randomizovaných štúdií (Krege et al. 2008).

Do budúcnosti budú nevyhnutné vytvoriť prospektívne translačné štúdie s cieľom objasnenia patofyziológie choriokarcinómového syndrómu ako i objaviť nové biomarkery, ktoré by umožnili lepšiu stratifikáciu týchto super-vysokorizikových pacientov s GCTs.

METASTATICKÉ POSTIHNUTIE CNS

Úvod

Nádory z germinatívnych buniek predstavujú model kuratívnej malignity zavedením cytostatickej kombinácie na báze cisplatiny v roku 1974, ktorá dokáže vyliečiť až 80 % pacientov s diseminovanými GCTs (Einhorn 2002). Približne 10 až 15 % pacientov s pokročilým nádorom z germinatívnych buniek rozvinie v priebehu svojho ochorenia mozgové metastázy. Pacienti s mozgovými metastázami v čase stanovenia primárnej diagnózy GCT (synchronne mozgové metastázy) sa na podklade IGCCCG klasifikácie zaraďujú do zlej prognostickej skupiny (Beyer et al. 2021, Gillessen et al. 2021, IGCCG 1997). Pacienti, ktorí sa manifestujú prítomnosťou mozgových metastáz v čase relapsu (metachronne mozgové metastázy) po prvolíniovej liečbe sa vo všeobecnosti vyznačujú rovnako veľmi zlou prognózou (International Prognostic Factors Study et al. 2010). Prítomnosťou mozgových metastáz sa takmer exkluzívne vyznačujú pacienti s ne seminomatóznymi GCTs (NSGCTs) (Williams et al. 1979).

Ako bolo spomínané, metastázy v CNS môžu byť prítomné v čase stanovenia primárnej diagnózy, v rámci systémového relapsu, respektíve môže ísť o izolovaný relaps v mozgu pri kontrolovanej chorobe v systéme (respektíve bez evidencie systémovej choroby).

Celkové prežívanie pacientov so synchronnými metastázami v čase primárnej diagnózy GCT sa pohybuje približne na úrovni 50%, čo kontrastuje s pacientami s metastatickým postihnutím iných extra-pulmonálnych parenchymatóznych orgánov iníciaľne, ktorých celkové prežívanie je lepšie a pohybuje sa na úrovni okolo 80 % (Kalra et al. 2020). V retrospektívnej analýze Loria et al. u pacientov s NSGCTs so zlou prognózou, pri mediáne sledovania 4,1 roku až u 31 % z nich, boli diagnostikované mozgové metastázy, pričom u 54 % pacientov bolo CNS jediným miestom progresie, pokým 19 % pacientov malo súčasne rádiograficky potvrdenú aj systémovú progresiu. Z celosvetovo dostupných dát je dnes už zrejme, že metastatické postihnutie mozgu u pacientov s GCTs je vo vyššom percente ako sa v minulosti predpokladalo, a súčasne zaujímavým sa ukazuje byť fakt, že mozgové metastázy sú častejšie popísané u pacientov po vysoko-dávkovanej chemoterapii (HDCT) (29 %) ako po konvenčnej liečbe (12 %), avšak nie je zrejme, či tento fakt môže súvisieť s horším prienikom cytostatík do CNS v prípade HDCT (Loriot et al. 2017).

Pacientov s mozgovými metastázami s GCTs môžeme rozdeliť do dvoch už spomínaných, hlavných skupín:

1. Pacienti so synchronnými mozgovými metastázami diagnostikovanými v čase stanovenia diagnózy, respektíve do 1 mesiaca od stanovenia diagnózy (predstavujú približne 30 % pacientov)
2. Pacienti s metachrónnymi mozgovými metastázami, ktorí sú diagnostikovaní v čase relapsu po primárnej liečbe GCTs (Kalra et al. 2020).

Vznik mozgových metastáz je pozorovaný takmer výhradne u pacientov s NSGCTs, a súčasne u pacientov s pokročilou nádorovou chorobou, najčastejšie pri súčasnom postihnutí mimo-pľúcnych parenchymatóznych orgánov, akými je pečeň, kosti, respektíve u pacientov s veľkou nádorovou náložou, predovšetkým s vysokými hladinami hCG > 50,000 IU/L, či v štádiu S3 (Feldman et al. 2016, Schmoll et al. 2004). Najčastejším histologickým variantom, ktorí sa spája s výskytom mozgových metastáz je histologický podtyp choriokarcinóm, ktorý sa súčasne vyznačuje mnohopočetným postihnutím CNS, pričom metastázy sú lokalizované predovšetkým subtentoriálne, na rozdiel od embryonálneho karcinómu, ktorý je najčastejšie asociovaný so solitárnym supratentoriálnym metastatickým postihnutím mozgu (Athanassiou et al. 1983, Bokemeyer et al. 1997, Bosl et al. 1997, Cohn et al. 2001, Collins et al. 1964).

Podľa medzinárodných odporúčaní NCCN a EGCCCG by v rámci diagnostiky, malo byť realizované zobrazovacie vyšetrenie mozgu u všetkých pacientov v štádiu III.C a súčasne u pacientov s neurologickými symptómami v čase stanovenia primárnej diagnózy GCT (Krege et al. 2008).

Na podklade analýz pacientov s GCTs s mozgovými metastázami, konkrétne u pacientov s masívnym pľúcny postihnutím a súčasne vysokými hladinami hCG, ktorí však ešte nemusia spĺňať kritéria III.C môže byť CT respektíve NMR mozgu zvažované aj v prípade absencie neurologických symptómov (Oechsle et al. 2011, Fossa et al. 1999, Kollmannsberger et al. 2000, Oechsle et al. 2008).

Optimálny menežment pacientov s GCTs s mozgovými metastázami zostáva stále kontroverzný, ako aj výber najvhodnejšieho terapeutického postupu pre konkrétneho pacienta. Rozhodnutie o terapeutickom postupe u pacienta s GCTs s mozgovými metastázami sa opiera predovšetkým o inštitucionálne preferencie expertízneho centra, čo vysvetľuje dnešnú širokú variabilitu v terapeutických modalitách.

Vzhľadom na raritosť výskytu mozgových metastáz u pacientov s GCTs, či už v rámci izolovaného, tak aj v prípade súčasného systémového relapsu, nám totiž dodnes chýbajú jasne stanovené odporúčania ohľadom definitívneho postupu a pri terapeutickom rozhodovaní sa opierame predovšetkým o dáta z retrospektívnych štúdií expertíznych centier. Z dôvodu

unikátnosti tejto populácie pacientov s GCTs, ako aj rapídne progredujúcej choroby u väčšiny z nich, je nepravdepodobné, že by sme mohli očakávať v budúcnosti prospektívnu randomizovanú štúdiu v tejto populácii pacientov a preto vždy, keď je to možné, je potrebné referovať pacienta na ďalší menežment do expertízneho centra.

Klinické prejavy

Klinické prejavy pacientov s GCTs s mozgovými metastázami môžu byť rôznorodé. Dáta zo štúdií z rokov 1970 – 1990 poukázali, že zobrazovacími vyšetreniami mozgu, či už CT alebo NMR vyšetrením sa dokázalo až u 10 % pacientov s GCTs metastatické postihnutie mozgu, napriek tomu, že boli úplne asymptomatickí. Práve z tohto dôvodu boli neskôr zavedené v rámci primárnej diagnostiky pacientov v III.C štádiu aj zobrazovacie vyšetrenia mozgu, ktorými dnes dokážeme zdiagnostikovať vyššie percento CNS postihnutia u inak asymptomatických pacientov (Nussbaum et al. 1996). Napriek tomu, sa však stále väčšia časť pacientov s mozgovými metastázami prejaví niektorým z neurologických symptómov, ktorý môže byť na prvý pohľad frustný, príkladom je porucha neurokognitívnych funkcií. Neurologické symptómy pacientov s GCTs s mozgovými metastázami zahŕňajú: bolesti hlavy, mentálne poruchy, motorickú slabosť, cerebelárne dysfunkcie, záchvaty či problémy s rečou.

Klinické prejavy mozgových metastáz	
Symptóm	Percento pacientov (%)
Bolesť hlavy	24-53
Menálne poruchy	14-32
Motorická slabosť	20-40
Cerebelárne dysfunkcie	7-26
Záchvaty	12-22
Problémy s rečou	14

Tabuľka 1: Klinické prejavy mozgových metastáz

Diagnostika

Najdôležitejšou a nevyhnutnou súčasťou diagnostického postupu na odhalenie možného CNS postihnutia u pacientov s GCTs sú zobrazovacie vyšetrenia mozgu. U pacientov s akútnymi neurologickými symptómami je vždy vhodnejšie zrealizovať v prvom kroku natívne CT vyšetrenie mozgu, ktoré slúži na vylúčenie inej život ohrozujúcej komplikácie, akou je krvácanie či ischémia. Hoci CT vyšetrenie mozgu je v iniciálnom zhodnotení dôležité, najvhodnejšou diagnostickou metódou u pacienta s GCTs s podozrením na prítomnosť

mozgových metastáz ostáva MRI mozgu, ktoré má oproti CT vyšetreniu vyššiu senzitivitu, pričom dokáže determinovať počet, distribúciu ako aj veľkosť mozgových lézií (Schellinger et al. 1999). Mozgové metastázy sa v MRI obraze javia ako solídne alebo ring-enhancing (prstencovité) lézie, pseudosférického tvaru, ktoré môžu byť solitárne alebo mnohopočetné, lokalizované v gray-white (šedo-bielej) junkcii, najčastejšie v mozgových hemisférach (80 %), cerebele (15 %) či v 5 % v mozgovom kmeni. Hemoragické metastatické lézie pozorujeme u pacientov s GCTs s mozgovými metastázami často, najčastejšie v prípade histologického variantu- choriokarcinómu. Vo všeobecnosti sa mozgové metastázy u pacientov s GCTs zobrazujú na MRI mozgu po podaní kontrastnej látky ako izo- a hypo-intenzitné v T1 a hyperintenzitné lézie v T2 vážení (Fink et al. 2013, Soffietti et al. 2006).

Terapeutické možnosti a prognóza

Dáta z publikovaných štúdií poukazujú na zlú prognózu pacientov s GCTs s mozgovými metastázami, tak synchronnými ako aj metachrónnymi, pretože viac ako 50 % pacientov sprogreduje respektíve zomrie do jedného roku po stanovení diagnózy mozgových metastáz. Na druhej strane si však treba uvedomiť, že viac ako polovica z týchto pacientov zomrie z dôvodu systémovej progresie a nie nekontrolovanej mozgovej choroby (Feldman et al. 2016). V retrospektívnej, medzinárodnej analýze 13 centier, vedenej GCCG boli popísané výsledky 523 pacientov s GCTs s mozgovými metastázami. Pacienti so synchronnými metastázami žili v porovnaní s pacientami s metachrónnymi metastázami dlhšie a zároveň pacienti s mnohopočetným mozgovým postihnutím mali najhoršiu prognózu. Multi-modálny prístup u pacientov s mozgovými metastázami bol asociovaný s lepším celkovým prežívaním pacientov s GCTs v porovnaní s jedno-modalitným prístupom (HR 0,51; $p < 0,001$), a súčasne vysoko-dávkovaná chemoterapia (HDCT) bola spojená so signifikantným predĺžením celkového prežívania pacientov s mozgovými metastázami v porovnaní so štandardne dávkovanou chemoterapiou (HR 0,4 ; $p < 0,001$). Na druhej strane len 54 % pacientov z analýzy GCCCG dostávalo chemoterapiu. Celkové 3-ročné prežívanie pacientov s GCTs s metachrónnymi mozgovými metastázami bolo na úrovni len 27 % (95 % CI, 22-32%). 89 % pacientov z GCCCG analýzy podstúpilo WBRT (Feldman et al. 2016). Práca Kalra s kol. poukázala na možné predĺženie celkového prežívania pacientov s mozgovými metastázami liečenými HDCT spojenou s transplantáciou periférnych kmeňových buniek (PBSCT), keďže 7 (39 %) z 18 pacientov s metachrónnymi mozgovými metastázami, bolo bez choroby (NED), a súčasne celkovo 9 (50 %) pacientov zo všetkých liečených, preživalo pri mediáne sledovania

323 dní, pričom len u 13 (52 %) pacientov z nich, bola použitá WBRT. Práve z tohto dôvodu sa autori z Indiana University snažia vyhnúť WBRT u týchto pacientov, predovšetkým z dôvodu neskorých nežiadúcich následkov v tejto potenciálne kurabilnej populácii pacientov. Podľa ich názoru, totiž kurabilita pacientov s GCTs s mnohopočetnými mozgovými metastázami je veľmi nízka a úloha CNS- cielenej terapie je pravdepodobne v týchto prípadoch zanedbateľná. Preto ich navrhovaný terapeutický algoritmus u pacienta so systémovo relabujúcim GCT s viacpočetnými mozgovými metastázami by mal vždy zahŕňať HDCT s PBSCT, pokiaľ to klinický stav pacienta dovoľuje, pretože oneskorením liečby hrozí potenciálna CNS katastrofa. Na druhej strane, pacienti s GCTs so solitárnou mozgovou metastázou, ako jediným miestom manifestujúceho sa relapsu, môžu benefitovať z lokálnej liečby nasledovanej adjuvantnou chemoterapiou. Autori tejto štúdie záverovali, že pacienti s progredujúcimi mozgovými metastázami po prvolíniovej liečbe a rádioterapii a/alebo metastazektómii mozgových metastáz môžu byť stále vyličení HDCT s PBST a súčasne by títo pacienti mali byť uchránení WBRT, ak je to možné z dôvodu vyvarovania sa potenciálnym neskorým nežiaducim následkom (Kalra et al. 2020).

Analýza dát získaných prospektívne z GETUG 13 štúdie, celosvetovo najväčšej prospektívnej štúdie u pacientov s NSGCTS so zlou prognózou, do ktorej bolo zaradených 254 pacientov, poukázala na dôležitý fakt, že mozgové metastázy ako jediné miesto relapsu po prvolíniovej liečbe sú v tejto skupine pacientov časté a dochádza k nim v krátkom časovom intervale po ukončení liečby. Súčasne pacienti, ktorí v čase primárnej diagnózy mali prítomné aj mimoplúcne viscerálne metastázy, ako aj pacienti s primárnym mediastinálnym tumorom mali vyššie riziko relapsu ochorenia v CNS. Dôležitým poznatkom tejto štúdie bolo aj zistenie, že pacienti so synchronnými mozgovými metastázami dosahujú dlhotrvajúce celkové prežívanie na úrovni 30 až 40 %, naproti pacientom ktorí rozvinú metastázy krátko po ukončení prvolíniovej liečby, respektíve ktorí v čase relapsu v CNS, majú súčasne prítomné i iné viscerálne metastatické postihnutie, keďže títo pacienti dosahujú dlhotrvajúce celkové prežívanie len na úrovni 2-5 %. Za najlepšiu prognostickú skupinu u pacientov s GCTs so synchronnými mozgovými metastázami, sa považujú pacienti so solitárnou mozgovou metastázou, a súčasne pacienti s metastatickým choriokarcinómom so synchronnými mozgovými metastázami sú charakterizovaní najhoršou prognózou bez ohľadu na zvolenú terapiu (Bokemeyer et al. 1997).

Dôležitým faktom ostáva, že GCTs sú nádory vysoko chemo-senzitívne, čo platí aj v prípade pacientov s mozgovými metastázami, a preto primárnou terapeutickou modalitou u pacientov

so synchronnými mozgovými metastázami zostáva chemoterapia. U pacientov s NSGCTs s reziduálnou metastatickou chorobou po ukončení indukčnej liečby je štandardom resekcia všetkých reziduálnych lézií vrátane mozgových, ak je to technicky možné (Bokemeyer et al. 1997). V prípade nemožnosti chirurgického odstránenia rezíduí, respektíve v indikovaných prípadoch sa môže zvažiť rádioterapia (RT) (Flickinger et al. 1996). Avšak keďže benefit rádioterapie po ukončení cytostatickej liečby nie je dostatočne stanovený, experti favorizujú len sólo chemoterapiu, respektíve v kombinácii s operačným riešením (Vogelbaum et al. 2006).

V prípade metachrónnych mozgových metastáz u pacientov s GCTs nie je výber najvhodnejšej liečebnej modality ešte stále doriešený. Terapeutický algoritmus skupiny vedenej prof. Einhornom z Indiana University navrhuje u symptomatických pacientov s metachrónnymi mozgovými metastázami lokálnu terapiu (chirurgické odstránenie a/alebo rádioterapiu) nasledovanú HDCT s PMBCS, pričom u asymptomatických pacientov je metódou voľby HDCT s PMBCS (Kalra et al. 2020).

U pacientov s viacpočetnými metachrónnymi mozgovými metastázami, avšak s izolovaným relapsom v CNS sa ešte stále v niektorých centrách zvažuje aj WBRT, predovšetkým u pacientov s nedosiahnutím priaznivej odpovede na záchrannú cytostatickú liečbu. Avšak WBRT prináša so sebou závažnú neurologickú toxicitu, preto celosvetovo je dnes odklon od tejto modalít (Flickinger et al. 1996, Fuller et al. 1992).

Menežment sprievodných symptómov u pacienta s mozgovými metastázami

Kortikosteroidy

Kortikosteroidy tvoria štandardnú súčasť liečby symptomatických pacientov s mozgovými metastázami v prípade peritumorálneho edému v okolí metastáz. Typicky sa používa v liečbe dexametazón pre svoj dlhý polčas ako aj minimálny mineralokortikoidný efekt.

Na podklade dát prospektívnej randomizovanej štúdie však vyššie dávky dexametazónu (16mg/deň) u pacientov bez hroziaceho rizika cerebrálnej herniácie nepriniesli žiadny benefit oproti nižším dávkam dexametazónu (4-8mg/deň). Vyššie dávky dexametazónu boli spojené len s vyšším percentom vedľajších nežiadúcich následkov.

Doposiaľ však štandardným dávkovacím režimom v mnohých centrách zostáva iniciálne podanie 10mg dexametazónu intravenózne (i.v.) respektíve i orálne, nasledované 4-6 mg každých 6-8 hodín, súčasne s inhibítorom protónovej pumpy (PPI) (Vecht et al. 1994), predovšetkým u pacientov so závažnejšou neurologickou symptomatológiou (Brainin et al.

2004). U pacientov bez neurologických symptómov sa rutinná liečba kortikosteroidmi neodporúča (Soffietti et al. 2006, Hempen et al. 2002).

Antikonvulzíva

Epileptické paroxyzmy bývajú prvým prejavom prítomných mozgových metastáz približne u 10 % pacientov, avšak v priebehu ochorenia sa môžu postupne objaviť až u 25 % pacientov s GCTs s metastatickým postihnutím CNS (Arnold et al. 2001). Úloha antiepileptík však nie je u týchto pacientov presne stanovená a opiera sa len o triedu I evidencie (Mikkelsen et al. 2010). Metaanalýza 5 randomizovaných klinických štúdií, ako aj systematické Cochrane review nepotvrdili benefit ich profylaktického podávania, u pacientov s mozgovými metastázami bez predchádzajúcej anamnézy epileptických záchvatov (Sirven et al. 2004, Tremont-Lukats et al. 2008). Na podklade týchto dát, by tak liečba antikonvulzívami mala byť vyhradená len pre pacientov s anamnézou epiparoxyzmov. Pri súčasnej terapii kortikosteroidmi je dôležité mať na pamäti, že niektoré antikonvulzíva interagujú s cytochrómom P450, a z tohto dôvodu vyplýva obozretnosť pri výbere vhodného antiepileptika. Dexametazón ovplyvňuje hladiny fenytoínu a súčasne fenytoín ovplyvňuje vylučovanie niektorých cytostatík, pričom v neposlednom rade môže spôsobiť aj Stevens-Johnsonov syndróm, ktorého riziko stúpa i v prípade súčasne aplikovanej rádioterapie (Vern-Gross et al. 2014). Súčasne aj liečba antikonvulzívami u pacienta po operačnom odstránení mozgových metastáz zostáva kontroverzná, keďže výsledky randomizovanej prospektívnej štúdie neprinesli benefit ani v prípade perioperačnej profylaxie epiparoxyzmov (Wu et al. 2013).

Mnohokrát sa však stáva, že pacienti s mozgovými metastázami, ktorí podstupujú rádioterapiu na oblasť CNS, sú už nastavení na profylaktickú liečbu antikonvulzívami, napriek faktu, že antiepileptiká majú dokázaný negatívny vplyv na kvalitu života ako aj neurokognitívne funkcie. V roku 2000, Americká Akadémia Neurológov odporučila liečbu antikonvulzívami výhradne pre pacientov s novodiagnostikovanými mozgovými metastázami, len v prípade anamnézy epiparoxyzmov (Glantz et al. 2000).

Venózný tromboembolizmus

Pacienti s GCTs s mozgovými metastázami a súčasnou tromboembolickou chorobou majú v prípade antikoagulačnej liečby zvýšené riziko intrakraniálneho krvácania. Americká Asociácia Klinických Onkológov (ASCO) vytvorila medzinárodné odporúčania na profylaxiu a liečbu venózneho tromboembolizmu u onkologických pacientov. Pre pacientov s mozgovými metastázami a súčasne prítomnou tromboembolickou chorobou je indikovaná plná

antikoagulačná liečba, až na výnimky, ktoré zahŕňajú anamnézu intracerebrálneho krvácania respektíve iné závažných kontraindikácií k podaniu antikoagulačnej terapie (Lyman et al. 2015).

Terapeutické možnosti u pacientov so synchronnými a metachrónnymi mozgovými metastázami

Optimálny manažment pacientov s GCTs s mozgovými metastázami (chemoterapia, rádioterapia, operácia) dodnes nie je presne stanovený a vo všeobecnosti ostáva kontroverzný, predovšetkým z dôvodu chýbania dát z prospektívnych štúdií, ktoré by jasne nasmerovali naše terapeutické rozhodovanie. Avšak z už spomínaných dôvodov nepredpokladáme zostrojenie prospektívnej randomizovanej klinickej štúdie v tejto raritnej populácii pacientov.

Na podklade NCCN odporúčaní by primárnou liečbou u všetkých pacientov s GCTs s mozgovými metastázami mala byť chemoterapia. Následná aditívna rádioterapia môže byť individuálne zvážená. Chirurgický výkon má byť zrealizovaný vždy, ak je technicky možný a adekvátne indikovaný (Kollmannsberger et al. 2000).

U pacientov s GCTs so synchronnými mozgovými metastázami je na prvom mieste konvenčná systémová chemoterapia na báze cisplatiny [EBM III] (Kollmannsberger et al. 2000). Multivariačná analýza síce preukázala zlepšenie celkovej prognózy pacientov aditívnou WBRT po ukončení systémovej chemoterapie [EBM III], avšak dnes už vieme, že kompletnú remisiu dosiahneme sólo chemoterapiou, nevyžadujúcou konsolidačnú rádioterapiu. Z tohto dôvodu by mala byť rádioterapia u pacientov s GCTs so synchronnými mozgovými metastázami aplikovaná len v rámci kontrolovaných klinických štúdií. V prípade klinickej štúdie je možná aj WBRT, pričom jednotlivá dávka žiarenia by nemala presiahnuť 2 Gy, prípadne môže byť WBRT aplikovaná aj v rámci konkomitantnej liečby s chemoterapiou na báze cisplatiny (Spears et al. 1992). Rádioterapia hrá totiž dôležitú úlohu v rámci intrakraniálnej kontroly choroby (ICC), avšak len pri agresívnom prístupe vyššími dávkami žiarenia (50 Gy), a preto jej úloha v rámci terapie pacientov s GCTs s mozgovými metastázami ostáva naďalej kontroverzná.

Úloha chemoterapie v liečbe synchronných/metachrónnych mozgových metastáz

Podľa odporúčaní NCCN ako aj EGCCG pacienti s GCTs so synchronnými mozgovými metastázami majú byť liečení iniciálne chemoterapiou s/bez následnej rádioterapie či s/bez operačného riešenia.

Podľa NCCCN odporúčaní u pacientov s metachrónnymi mozgovými metastázami je metódou voľby chemoterapia na báze cisplatiny (Gilligan et al. 2019) Vieme, že cisplatina neprechádza hematoencefalickou bariérou veľmi dobre, na druhej strane však v prípade intracerebrálnych metastáz, ako aj u pacientov po predchádzajúcej iradiácii CNS dosahujú hladiny cisplatiny v cerebrospinálnom likvore úroveň 50-150 % z jej sérových hodnôt (Rustin et al. 1986, Ginsberg et al. 1981). Zo štúdií s cisplatinou, etopozidom a bleomycínom je zrejmé, že po intravenózne aplikácii dosahujú relevantné intracerebrálne koncentrácie, pokým vinblasín hematoencefalickou bariérou neprechádza, naopak karboplatina penetruje touto bariérou aj u pacientov bez predchádzajúcej iradiácie (Balmaceda et al. 1996).

Úloha konvenčne dávkovanej chemoterapie

Dôležitým faktom ostáva, že GCTs sú nádory vysoko chemo-senzitívne, čo platí aj v prípade pacientov s mozgovými metastázami, a preto primárnou terapeutickou modalitou u pacientov so synchronnými metastázami zostáva konvenčne dávkovaná chemoterapia. U pacientov s NSGCTs s reziduálnou metastatickou chorobou po ukončení indukčnej liečby je štandardom resekcia všetkých reziduálnych lézií, čo by malo platiť aj pre pacientov s mozgovými metastázami, ak je to technicky možné (Bokemeyer et al. 1997).

Randomizovaná štúdia fázy 3, GETUG demonštrovala signifikantné predĺženie bezrelapsového prežívania u pacientov s GCTs so zlou prognózou v dávkovo-denznom ramene po nepriaznivom poklese nádorových markerov po prvej kúre BEP oproti štandardnej kombinácii BEP v prvej línii liečby. Tieto priaznivé výsledky boli pozorované aj u pacientov so synchronnými mozgovými metastázami. Po ukončení chemoterapie pacienti s mozgovými metastázami podstúpili neurochirurgický výkon respektíve rádioterapiu. Nateraz však štandardným prvolíniovým režimom v zlej prognostickej skupine pacientov s GCTs i s mozgovými metastázami ostáva kombinácia BEP (v prípade kontraindikácie bleomycínu-režim VIP).

Úloha konvenčne dávkovanej chemoterapie v prípade metachrónnych mozgových metastáz je rovnako možnou terapeutickou voľbou, aj keď preferenčne na podklade spomínaných dát by mala byť indikovaná len v prípade nemožnosti HDCT.

Úloha vysoko-dávkovanej chemoterapie v liečbe metachrónnych mozgových metastáz

Práca Kalra s kol. poukázala na možné predĺženie celkového prežívania pacientov s GCTs s metachrónnymi mozgovými metastázami liečenými HDCT spojenou s transplantáciou periférnych kmeňových buniek (PBSCT), keďže 7 (39 %) z 18 pacientov s metachrónnymi

mozgovými metastázami, bolo bez choroby (NED), a súčasne celkovo 9 (50 %) pacientov zo všetkých liečených, preživalo pri mediáne sledovania 323 dní, pričom len u 13 (52 %) z nich, bola použitá WBRT. Práve z tohto dôvodu sa snažia autori z Indiana University v ich centre vyhnúť WBRT u týchto pacientov, predovšetkým z dôvodu neskorých nežiaducich následkov v tejto potenciálne kurabilnej populácii pacientov s GCTs. Podľa ich názoru, totiž kurabilita pacientov s GCTs s mnohopočetnými mozgovými metastázami je veľmi nízka a úloha CNS-directed (nasmerovanej) terapie je pravdepodobne v týchto prípadoch zanedbateľná. Preto ich navrhovaný terapeutický algoritmus u pacienta so systémovo relabujúcim GCT s viacpočetnými mozgovými metastázami by mal vždy zahŕňať HDCT with PBSCT, pokiaľ to klinický stav pacienta dovoľí, ešte pred potenciálnou CNS katastrofou. Na druhej strane, pacienti s GCTs so solitárnou mozgovou metastázou, ako jediným miestom manifestujúceho sa relapsu, môžu benefitovať z lokálnej liečby nasledovanej adjuvantnou chemoterapiou. Autori tejto štúdie záverovali, že pacienti s progredujúcimi mozgovými metastázami po prvolíniovej liečbe a rádioterapii a/alebo metastazektómii mozgových metastáz môžu byť stále vyličení HDCT s PBST a súčasne by títo pacienti mali byť uchránení WBRT, ak je to možné z dôvodu vyvarovania sa neskorým nežiaducim následkom (Kalra et al. 2020).

Úloha rádioterapie v liečbe mozgových metastáz

Dáta z retrospektívnych štúdií u pacientov s GCTs s mozgovými metastázami poukazujú na dlhotrvajúce prežívanie u pacientov s iradiáciou CNS. Avšak dôležitou otázkou ostáva skutočná efektivita rádioterapie, optimálna technika, či dávka žiarenia, ktorá doposiaľ nie je doriešená.

Retrospektívna štúdia Casey s kol., u 63 pacientov preukázala, že biologicky efektívna dávka žiarenia (BED) je najdôležitejším faktorom ovplyvňujúcim intrakraniálnu kontrolu ako aj celkové prežívanie (OS) pacientov. Dávka typická pre celohlavovú rádioterapiu (WBRT) 30 Gy v 10 frakciách nedokázala zabezpečiť pretrvávajúcu ICC ako aj OS, čo môže byť vysvetlené čiastočnou rádiorezistenciou NSGCTs (v porovnaní so seminómami, ktoré sú radiosenzitívnejšie), a z tohto dôvodu sú pravdepodobne nevyhnutné dávky BED 50 Gy a vyššie. V multivariačnej analýze bola totiž BED, jediným signifikatným faktorom lepšieho ICC ako aj OS. V súlade so štúdiou Casey s kol., výsledky štúdie z Indiana University Medical Center, u 24 pacientov naznačili, že na udržanie dlhotrvajúcej kontroly u pacientov s mozgovými metastázami sú pravdepodobne nevyhnutné dávky WBRT 40–50 Gy v 2 Gy frakciách (Fossa et al. 1999, Spears et al. 1992). Štúdia Fossa et al. poukázala na zlepšenie celkového prežívania rádioterapiou len u pacientov s metachrónnymi mozgovými metastázami,

nie však synchronnými (DeVita et al. 2019). Štúdia z Indiana University Medical Center, zahŕňala 14 pacientov s mozgovými metastázami a poukázala na kuratívny potenciál vyšších dávok RT, pričom 6 pacientov dosiahli dlhotrvajúce remisie (Casey et al. 2019).

Stereotaktická rádioterapia

V komplexnej terapii mozgových metastáz, v prípade nemožnosti ich chirurgického odstránenia je dnes preferovaná stereotaktická rádioterapia (SRT) s využitím gamma-noža alebo Cyber noža. Vďaka SRS dokážeme aplikovať vyššiu dávku žiarenia na cieľovú léziu so súčasne minimálnym ožiarением okolitého mozgového tkaniva. Indikáciou na SRS býva pseudosférický tvar lézie, respektíve jej lokalizácia v šedo-bielej junkcii, pričom maximálny priemer lézie nesmie presiahnuť 4 cm a maximálny počet metastáz nesmie byť vyšší ako 4 lézie (Flickinger et al. 1994). V štúdiu Caseyho s kol., len 25 % pacientov s rádioterapiou na oblasť mozgových metastáz, rozvinulo de-novo metachronne mozgové metastázy, pričom všetky metastázy boli lokalizované mimo ožarovacieho poľa. Z toho vyplynulo možné vysvetlenie, že vysoká dávka BED je nevyhnutná na kontrolu rádiograficky potvrdenej metastázy, pričom nižšie dávky žiarenia by mohli byť možnou prevenciou vzniku nových mozgových metastáz. Z dôvodu nízkeho počtu pacientov liečených sólo SRS, však autori neboli schopní ohodnotiť efektivitu tejto modality na dlhotrvajúcu ICC a sú potrebné ďalšie štúdie na zodpovedanie úlohy SRS u pacientov s GCTs s mozgovými metastázami. Vysoké percento rekurencií mozgových metastáz, ktoré sú popísané po WBRT, môžu pravdepodobne vzniknúť aj po SRS, čo môže znamenať že u pacienta s mozgovými metastázami liečeným SRS, bude pravdepodobne tiež nutná opakovaná aplikácia SRS v priebehu jeho života (Casey et al. 2019).

Pri indikácii rádioterapie u pacienta s mnohopočetnými mozgovými metastázami, ktorý neodpovedá priaznivo na chemoterapiu, sa vždy zvažuje aj WBRT, avšak nesmieme zabúdať na toxicitu tejto modality, predovšetkým na kognitívne funkcie (Fuller et al. 1992, Borgelt et al. 1980). Viaceré centrá preto vždy, ak je to možné preferujú chirurgické riešenie respektíve SRS, i v prípadoch viacpočetných mozgových metastáz, ak je to technicky možné (Flickinger et al. 1996).

Úloha chirurgie v liečbe mozgových metastáz

Operačné odstránenie mozgových metastáz má v komplexnej liečbe u pacientov s neurologickým deficitom respektíve poklesom kognitívnych funkcií svoju nezastupiteľnú úlohu, pretože pacienta dokáže okamžite a efektívne zbaviť symptómov vyplývajúcich z metastatického postihnutia mozgu.

Súčasne je operačné riešenie metastáz v priemere väčších ako 2 cm najvhodnejšou terapeutickou stratégiou, ak je technicky možné. Dnes, vďaka novým zobrazovacím metódam a technikám navigácie sa zlepšilo aj percento kompletných resekcí mozgových lézií (Vogelbaum et al. 2006). V štúdií Casey s kol., však 16 pacientov zo 63, podstúpilo chirurgickú resekciu mozgových metastáz, avšak bez zlepšenia ICC a autori tak záverovali, že chirurgické riešenie mozgových metastáz je nevyhnutné len v prípadoch väčších respektíve symptomatických metastáz (Chao et al. 2006).

Úloha chirurgickej resekcii u pacientov so sychrónnymi mozgovými metastázami po ukončení chemoterapie ako v prípade odstránenia inej reziduálnej choroby u NSGCTs má svoje nezastupiteľné miesto, a mala by byť realizovaná vždy, ak je to technicky možné.

Úloha sekundárnych resekcii u pacientov s metachrónnymi mozgovými metastázami po ukončení chemoterapie zostáva nejasná.

Pri rozhodovaní sa o chirurgickej resekcii je vždy dôležitý rozsah systémovej choroby, resekaibilita metastázy, lokalizácia reziduálnej lézie, tak u pacientov so sychrónnymi ako aj metachrónnymi metastázami (Kollmannsberger et al. 2000).

Záver

Nádory z germinatívnych buniek predstavujú model kuratívnej malignity zavedením cytostatickej kombinácie na báze cisplatiny v roku 1974, ktorá dokáže vyliečiť až 80 % pacientov s diseminovanými GCTs. Približne 10 až 15 % pacientov s pokročilým nádorom z germinatívnych buniek rozvinie v priebehu svojho ochorenia mozgové metastázy. Pacienti s mozgovými metastázami v čase stanovenia primárnej diagnózy GCT (synchronne mozgové metastázy) sa na podklade IGCCCG klasifikácie zaraďujú do zlej prognostickej skupiny. Pacienti, ktorí sa manifestujú prítomnosťou mozgových metastáz v čase relapsu (metachrónne mozgové metastázy) po prvolíniovej liečbe sa vo všeobecnosti vyznačujú rovnako veľmi zlou prognózou. Prítomnosťou mozgových metastáz sa takmer exkluzívne vyznačujú pacienti s neseminomatóznymi GCTs (NSGCTs). Celkové prežívanie pacientov so sychrónnymi metastázami v čase primárnej diagnózy GCT sa pohybuje približne na úrovni 50%, čo kontrastuje s pacientami s metastatickým postihnutím iných extra-pulmonálnych parenchymatóznych orgánov iníciaľne, ktorých celkové prežívanie je lepšie a pohybuje sa na úrovni okolo 80 %. Optimálny menežment pacientov s GCTs s mozgovými metastázami zostáva stále kontroverzný, ako aj výber najvhodnejšieho terapeutického postupu pre konkrétneho pacienta. Rozhodnutie o terapeutickom postupe u pacienta s GCTs

s mozgovými metastázami sa opiera predovšetkým o inštitucionálne preferencie expertízneho centra, čo vysvetľuje dnešnú širokú variabilitu v terapeutických modalitách.

ZÁVER

Germinatívne nádory semenníkov predstavujú zriedkavé nádorové ochorenia, avšak vo vekovej kategórii 15 – 44 rokov sú najčastejšími malignitami u mužov, so stále narastajúcou incidenciou. Tieto nádory postihujú predovšetkým adolescentov a mužov v produktívnom veku, čím sa stávajú významným socio-ekonomickým a celospoločenským problémom. Prognóza nádorov z germinatívnych buniek je vo väčšine prípadov excelentná, predovšetkým v prípade ich včasnej diagnózy. Avšak aj v prípade pokročilého ochorenia vďaka zavedeniu cisplatiny do kombinovaných cytostatických režimov a multimodalitnému prístupu dosahuje väčšina pacientov dlhodobé prežívanie. V rámci liečby týchto pacientov sa môžeme stretnúť so závažnými stavmi, ktoré pri nerozpoznaní, respektíve nesprávnej diagnóze môžu viesť k nesprávnemu terapeutickému prístupu, či k oneskoreniu diagnózy a tak viesť k nepriaznivej prognóze pacienta. Tieto predkladané vysokoškolské skriptá sa zaoberajú tromi závažnými komplikáciami: choriokarcinómovým syndrómom, syndrómom rastúceho teratómu a metastatickému postihnutiu CNS, ktoré vyžadujú multidisciplinárnu spoluprácu s cieľom menežmentu pacienta v terciárnom centre z dôvodu čo najväčšej šance na prežitie.

ZOZNAM LITERATÚRY

1. Lobo, J., A. J. M. Gillis, C. Jeronimo, R. Henrique and L. H. J. Looijenga (2019). "Human Germ Cell Tumors are Developmental Cancers: Impact of Epigenetics on Pathobiology and Clinic." Int J Mol Sci **20**(2).
2. Ondrus, D. and M. Ondrusova (2004). "Nádory testis: diagnostika a liečba." Martin: Vydavateľstvo Osveta.
3. Trabert, B., J. Chen, S. S. Devesa, F. Bray and K. A. McGlynn (2015). "International patterns and trends in testicular cancer incidence, overall and by histologic subtype, 1973-2007." Andrology **3**(1): 4-12.
4. Friedman, N. B. (1946). "Tumors of the testis." Am J Pathol **22**: 635-637.
5. Runyan, C., K. Schaible, K. Molyneaux, Z. Wang, L. Levin and C. Wylie (2006). "Steel factor controls midline cell death of primordial germ cells and is essential for their normal proliferation and migration." Development **133**(24): 4861-4869.
6. Donovan, P. J. (1994). "Growth factor regulation of mouse primordial germ cell development." Curr Top Dev Biol **29**: 189-225.
7. Wylie, C. (1999). "Germ cells." Cell **96**(2): 165-174.
8. Ulbright, T. M. (2005). "Germ cell tumors of the gonads: a selective review emphasizing problems in differential diagnosis, newly appreciated, and controversial issues." Mod Pathol **18 Suppl 2**: S61-79.
9. Honecker, F., H. Stoop, F. Mayer, C. Bokemeyer, D. H. Castrillon, Y. F. Lau, L. H. Looijenga and J. W. Oosterhuis (2006). "Germ cell lineage differentiation in non-seminomatous germ cell tumours." J Pathol **208**(3): 395-400.
10. Beyer, J., L. Collette, N. Sauve, G. Daugaard, D. R. Feldman, T. Tandstad, A. Tryakin, O. Stahl, E. Gonzalez-Billalabeitia, U. De Giorgi, S. Culine, R. de Wit, A. R. Hansen, M. Bebek, A. Terbuch, C. Albany, M. Hentrich, J. A. Gietema, H. Negaard, R. A. Huddart, A. Lorch, F. H. Cafferty, D. Y. C. Heng, C. J. Sweeney, E. Winquist, M. Chovanec, C. Fankhauser, D. Stark, P. Grimison, A. Necchi, B. Tran, A. Heidenreich, J. Shamash, C. N. Sternberg, D. J. Vaughn, I. Duran, C. Bokemeyer, A. Patrikidou, R. Cathomas, S. Assele, S. Gillessen and C. International Germ Cell Cancer Classification Update (2021). "Survival and New Prognosticators in Metastatic Seminoma: Results From the IGCCCG-Update Consortium." J Clin Oncol **39**(14): 1553-1562.
11. Gillessen, S., N. Sauve, L. Collette, G. Daugaard, R. de Wit, C. Albany, A. Tryakin, K. Fizazi, O. Stahl, J. A. Gietema, U. De Giorgi, F. H. Cafferty, A. R. Hansen, T. Tandstad, R. A. Huddart, A. Necchi, C. J. Sweeney, X. Garcia-Del-Muro, D. Y. C. Heng, A. Lorch, M. Chovanec, E. Winquist, P. Grimison, D. R. Feldman, A. Terbuch, M. Hentrich, C. Bokemeyer, H. Negaard, C. Fankhauser, J. Shamash, D. J. Vaughn, C. N. Sternberg, A. Heidenreich, J. Beyer and C. International Germ Cell Cancer Classification Update (2021). "Predicting Outcomes in Men With Metastatic Nonseminomatous Germ Cell Tumors (NSGCT): Results From the IGCCCG Update Consortium." J Clin Oncol **39**(14): 1563-1574.
12. Einhorn, L. H. and J. Donohue (1977). "Cis-diamminedichloroplatinum, vinblastine, and bleomycin combination chemotherapy in disseminated testicular cancer." Ann Intern Med **87**(3): 293-298.
13. IGCCG (1997). "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 **15**(2): 594-603.
14. Einhorn, L. H. (1981). "Testicular cancer as a model for a curable neoplasm: The Richard and Hinda Rosenthal Foundation Award Lecture." Cancer Res **41**(9 Pt 1): 3275-3280.
15. Siegel, R. L., K. D. Miller and A. Jemal (2019). "Cancer statistics, 2019." CA Cancer J Clin **69**(1): 7-34.
16. Gilligan, T., D. W. Lin, R. Aggarwal, D. Chism, N. Cost, I. H. Derweesh, H. Emamekhoo, D. R. Feldman, D. M. Geynisman, S. L. Hancock, C. LaGrange, E. G. Levine, T. Longo, W. Lowrance, B. McGregor, P. Monk, J. Picus, P. Pierorazio, S. Rais-Bahrami, P. Saylor, K. Sircar, D. C. Smith, K. Tzou, D. Vaena, D. Vaughn, K. Yamoah, J. Yamzon, A. Johnson-Chilla, J. Keller and L. A. Pluchino (2019).

- "Testicular Cancer, Version 2.2020, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology." J Natl Compr Canc Netw **17**(12): 1529-1554.
17. Hendry, W. F., A. R. Norman, D. P. Dearnaley, C. Fisher, J. Nicholls, R. A. Huddart and A. Horwich (2002). "Metastatic nonseminomatous germ cell tumors of the testis: results of elective and salvage surgery for patients with residual retroperitoneal masses." Cancer **94**(6): 1668-1676.
 18. Heidenreich, A., D. Pfister, R. Witthuhn, D. Thuer and P. Albers (2009). "Postchemotherapy retroperitoneal lymph node dissection in advanced testicular cancer: radical or modified template resection." Eur Urol **55**(1): 217-224.
 19. Sonneveld, D. J., D. T. Sleijfer, H. S. Koops, M. E. Keemers-Gels, W. M. Molenaar and H. J. Hoekstra (1998). "Mature teratoma identified after postchemotherapy surgery in patients with disseminated nonseminomatous testicular germ cell tumors: a plea for an aggressive surgical approach." Cancer **82**(7): 1343-1351.
 20. Ozen, H., S. Ekici, S. Sozen, A. Ergen, S. Tekgul and S. Kendi (2001). "Resection of residual masses alone: an alternative in surgical therapy of metastatic testicular germ cell tumors after chemotherapy." Urology **57**(2): 323-327.
 21. Logothetis, C. J., M. L. Samuels, A. Trindade and D. E. Johnson (1982). "The growing teratoma syndrome." Cancer **50**(8): 1629-1635.
 22. O'Callaghan, A. M., O. Katapodis, D. W. Ellison, J. M. Theaker and G. M. Mead (1997). "The growing teratoma syndrome in a nongerminomatous germ cell tumor of the pineal gland: a case report and review." Cancer **80**(5): 942-947.
 23. Kong, D. S., D. H. Nam, J. I. Lee, K. Park, J. H. Kim and H. J. Shin (2009). "Intracranial growing teratoma syndrome mimicking tumor relapse: a diagnostic dilemma." J Neurosurg Pediatr **3**(5): 392-396.
 24. Kim, C. Y., J. W. Choi, J. Y. Lee, S. K. Kim, K. C. Wang, S. H. Park, G. Choe, H. S. Ahn, I. H. Kim and B. K. Cho (2011). "Intracranial growing teratoma syndrome: clinical characteristics and treatment strategy." J Neurooncol **101**(1): 109-115.
 25. Jeffery, G. M., J. M. Theaker, A. H. Lee, R. M. Blaquiere, C. J. Smart and G. M. Mead (1991). "The growing teratoma syndrome." Br J Urol **67**(2): 195-202.
 26. Merrin, C., G. Baumgartner and Z. Wajzman (1975). "Letter: Benign transformation of testicular carcinoma by chemotherapy." Lancet **1**(7897): 43-44.
 27. Carr, B. I., K. W. Gilchrist and P. P. Carbone (1981). "The variable transformation in metastases from testicular germ cell tumors: the need for selective biopsy." J Urol **126**(1): 52-54.
 28. DiSaia, P. J., A. Saltz, A. R. Kagan and C. P. Morrow (1977). "Chemotherapeutic retroconversion of immature teratoma of the ovary." Obstet Gynecol **49**(3): 346-350.
 29. Synder, R. N. (1969). "Completely mature pulmonary metastasis from testicular teratocarcinoma. Case report and review of literature." Cancer **24**(4): 810-819.
 30. Andre, F., K. Fizazi, S. Culine, J. Droz, P. Taupin, C. Lhomme, M. Terrier-Lacombe and C. Theodore (2000). "The growing teratoma syndrome: results of therapy and long-term follow-up of 33 patients." Eur J Cancer **36**(11): 1389-1394.
 31. Hong, W. K., R. E. Wittes, S. T. Hajdu, E. Cvitkovic, W. F. Whitmore and R. B. Golbey (1977). "The evolution of mature teratoma from malignant testicular tumors." Cancer **40**(6): 2987-2992.
 32. Smithers, D. W. (1969). "Maturation in human tumours." Lancet **2**(7627): 949-952.
 33. Melicow, M. M. and A. C. Uson (1964). "Classification of Tumors of Testis." N Y State J Med **64**: 2191-2200.
 34. Willis, G. W. and S. I. Hajdu (1973). "Histologically benign teratoid metastasis of testicular embryonal carcinoma: report of five cases." Am J Clin Pathol **59**(3): 338-343.
 35. Dees, J. E. (1973). "Metastatic embryonal cell carcinoma of testis: an apparent 8-year cure." J Urol **110**(1): 90-92.
 36. Amsalem, H., M. Nadjari, D. Prus, N. Hiller and A. Benshushan (2004). "Growing teratoma syndrome vs chemotherapeutic retroconversion: case report and review of the literature." Gynecol Oncol **92**(1): 357-360.

37. Djordjevic, B., E. D. Euscher and A. Malpica (2007). "Growing teratoma syndrome of the ovary: review of literature and first report of a carcinoid tumor arising in a growing teratoma of the ovary." Am J Surg Pathol **31**(12): 1913-1918.
38. Tonkin, K. S., G. J. Rustin, B. Wignall, F. Paradinas and M. Bennett (1989). "Successful treatment of patients in whom germ cell tumour masses enlarged on chemotherapy while their serum tumour markers decreased." Eur J Cancer Clin Oncol **25**(12): 1739-1743.
39. Tait, D., M. J. Peckham, W. F. Hendry and P. Goldstraw (1984). "Post-chemotherapy surgery in advanced non-seminomatous germ-cell testicular tumours: the significance of histology with particular reference to differentiated (mature) teratoma." Br J Cancer **50**(5): 601-609.
40. Spiess, P. E., W. Kassouf, G. A. Brown, A. M. Kamat, P. Liu, J. A. Gomez, S. M. Tu, N. M. Tannir and L. L. Pisters (2007). "Surgical management of growing teratoma syndrome: the M. D. Anderson cancer center experience." J Urol **177**(4): 1330-1334; discussion 1334.
41. Kedia, K. and E. E. Fraley (1975). "Adult teratoma of the testis metastasizing as adult teratoma: case report and review of literature." J Urol **114**(4): 636-639.
42. Wogalter, H. and G. F. Scofield (1962). "Adult teratoma of the testicle metastasizing as adult teratoma." J Urol **87**: 573-576.
43. Silagi, S. and S. A. Bruce (1970). "Suppression of malignancy and differentiation in melanotic melanoma cells." Proc Natl Acad Sci U S A **66**(1): 72-78.
44. Chu, D., M. E. Lacouture, T. Fillos and S. Wu (2008). "Risk of hand-foot skin reaction with sorafenib: a systematic review and meta-analysis." Acta Oncol **47**(2): 176-186.
45. Lorigan, J. G., F. Eftekhari, C. L. David and A. Shirkhoda (1988). "The growing teratoma syndrome: an unusual manifestation of treated, nonseminomatous germ cell tumors of the testis." AJR Am J Roentgenol **151**(2): 325-329.
46. Kusuda, L., R. B. Leidich and S. Das (1986). "Mature teratoma of the testis metastasizing as mature teratoma." J Urol **135**(5): 1020-1022.
47. Moiyadi, A., R. Jalali and S. V. Kane (2010). "Intracranial growing teratoma syndrome following radiotherapy--an unusually fulminant course." Acta Neurochir (Wien) **152**(1): 137-142.
48. Glass, T., D. D. Cochrane, S. R. Rassekh, K. Goddard and J. Hukin (2014). "Growing teratoma syndrome in intracranial non-germinomatous germ cell tumors (iNGGCTs): a risk for secondary malignant transformation-a report of two cases." Childs Nerv Syst **30**(5): 953-957.
49. Zheng, S., S. A. Richard, Y. Fu, Y. Ju and C. You (2018). "Radiotherapy induced intracranial growing teratoma syndrome in a pediatric germ cell tumor: a case report and literature review." Internal Medicine Review **4**.
50. Moiyadi, A. (2009). "Erroneous diagnosis of an intracranial growing teratoma syndrome." J Neurooncol **94**(3): 449-450.
51. Shayegan, B., B. S. Carver, J. Stasi, R. J. Motzer, G. J. Bosl and J. Sheinfeld (2007). "Clinical outcome following post-chemotherapy retroperitoneal lymph node dissection in men with intermediate- and poor-risk nonseminomatous germ cell tumour." BJU Int **99**(5): 993-997.
52. Miranda Ede, P., D. K. Abe, A. J. Nesrallah, S. T. dos Reis, A. Crippa, M. Srougi and M. F. Dall'Oglio (2012). "Predicting necrosis in residual mass analysis after retroperitoneal lymph node dissection: a retrospective study." World J Surg Oncol **10**: 203.
53. Lee, D. J., H. Djaladat, N. N. Tadros, M. Movassaghi, T. Tejura, V. Duddalwar and S. Daneshmand (2014). "Growing teratoma syndrome: clinical and radiographic characteristics." Int J Urol **21**(9): 905-908.
54. Priod, F., F. Lorge, M. Di Gregorio, M. V. Dupont, M. C. Nollevaux, L. Faugeras, G. Lawson, P. Eucher and L. D'Hondt (2017). "Recurrent Masses after Testicular Cancer: Growing Teratoma Syndrome. A Case Report and Review of the Literature." Case Rep Oncol **10**(3): 910-915.
55. Aide, N., F. Comoz and E. Sevin (2007). "Enlarging residual mass after treatment of a nonseminomatous germ cell tumor: growing teratoma syndrome or cancer recurrence?" J Clin Oncol **25**(28): 4494-4496.
56. Panicek, D. M., G. C. Toner, R. T. Heelan and G. J. Bosl (1990). "Nonseminomatous germ cell tumors: enlarging masses despite chemotherapy." Radiology **175**(2): 499-502.

57. Li, S., Z. Liu, C. Dong, F. Long, Q. Liu, D. Sun, Z. Gao and L. Wang (2016). "Growing Teratoma Syndrome Secondary to Ovarian Giant Immature Teratoma in an Adolescent Girl: A Case Report and Literature Review." Medicine (Baltimore) **95**(7): e2647.
58. Maroto, P., J. M. Taberero, H. Villavicencio, R. Mesia, E. Marcuello, F. J. Sole-Balcells, C. Sola, J. Mora, F. Algaba, C. Perez, X. Leon and J. J. Lopez Lopez (1997). "Growing teratoma syndrome: experience of a single institution." Eur Urol **32**(3): 305-309.
59. Jansen, R. L., R. Sylvester, D. T. Sleyfer, W. W. ten Bokkel Huinink, S. B. Kaye, W. G. Jones, J. Keizer, A. T. van Oosterom, S. Meyer, C. P. Vendrik and et al. (1991). "Long-term follow-up of non-seminomatous testicular cancer patients with mature teratoma or carcinoma at postchemotherapy surgery. EORTC Genitourinary Tract Cancer Cooperative Group (EORTC GU Group)." Eur J Cancer **27**(6): 695-698.
60. Chen, L. T., C. L. Chen and W. S. Hwang (1990). "The growing teratoma syndrome. A case of primary mediastinal nonseminomatous germ cell tumor treated with chemotherapy and radiotherapy." Chest **98**(1): 231-233.
61. Basheda, S. G., G. Gephardt and D. P. Meeker (1991). "The growing teratoma syndrome." Chest **100**(1): 259-260.
62. Afifi, H. Y., G. J. Bosl and M. E. Burt (1997). "Mediastinal growing teratoma syndrome." Ann Thorac Surg **64**(2): 359-362.
63. Bi, W. L., S. I. Bannykh and J. Baehring (2005). "The Growing Teratoma Syndrome after Subtotal Resection of an Intracranial Nongerminomatous Germ Cell Tumor in an Adult: Case Report." Neurosurgery **56**(1): E191-E194.
64. Tongaonkar, H. B., V. H. Deshmane, A. V. Dalal, J. N. Kulkarni and M. R. Kamat (1994). "Growing teratoma syndrome." J Surg Oncol **55**(1): 56-60.
65. Nimkin, K., P. Gupta, R. McCauley, B. F. Gilchrist and M. S. Lessin (2004). "The growing teratoma syndrome." Pediatr Radiol **34**(3): 259-262.
66. Tangjitgamol, S., S. Manusirivithaya, S. Leelahakorn, T. Thawaramara, P. Suekwatana and C. Sheanakul (2006). "The growing teratoma syndrome: a case report and a review of the literature." Int J Gynecol Cancer **16 Suppl 1**: 384-390.
67. Geisler, J. P., R. Goulet, R. S. Foster and G. P. Sutton (1994). "Growing teratoma syndrome after chemotherapy for germ cell tumors of the ovary." Obstet Gynecol **84**(4 Pt 2): 719-721.
68. De Santis, M. and J. Pont (2004). "The role of positron emission tomography in germ cell cancer." World J Urol **22**(1): 41-46.
69. Hain, S. F. and M. N. Maisey (2003). "Positron emission tomography for urological tumours." BJU Int **92**(2): 159-164.
70. De Santis, M., A. Becherer, C. Bokemeyer, F. Stoiber, K. Oechsle, F. Sellner, A. Lang, K. Kletter, B. M. Dohmen, C. Dittrich and J. Pont (2004). "2-18fluoro-deoxy-D-glucose positron emission tomography is a reliable predictor for viable tumor in postchemotherapy seminoma: an update of the prospective multicentric SEMPET trial." J Clin Oncol **22**(6): 1034-1039.
71. Hain, S. F., M. J. O'Doherty, A. R. Timothy, M. D. Leslie, P. G. Harper and R. A. Huddart (2000). "Fluorodeoxyglucose positron emission tomography in the evaluation of germ cell tumours at relapse." Br J Cancer **83**(7): 863-869.
72. Hariprasad, R., L. Kumar, D. Janga, S. Kumar and M. Vijayaraghavan (2008). "Growing teratoma syndrome of ovary." Int J Clin Oncol **13**(1): 83-87.
73. Spiess, P. E., N. M. Tannir, S. M. Tu, G. A. Brown, P. Liu, A. M. Kamat, C. G. Wood, J. G. Evans and L. L. Pisters (2007). "Viable germ cell tumor at postchemotherapy retroperitoneal lymph node dissection: can we predict patients at risk of disease progression?" Cancer **110**(12): 2700-2708.
74. Pendlebury, A., D. Rischin, K. Ireland-Jenkin, G. C. Toner and P. Grant (2015). "Ovarian Growing Teratoma Syndrome With Spuriously Elevated alpha-Fetoprotein." J Clin Oncol **33**(24): e99-100.
75. Lorusso, D., P. Malaguti, I. N. Trivellizzi and G. Scambia (2011). "Unusual liver locations of growing teratoma syndrome in ovarian malignant germ cell tumors." Gynecol Oncol Case Rep **1**(1): 24-25.

76. Coppack, S., E. S. Newlands, J. Dent, H. Mitchell, G. Goka and K. D. Bagshawe (1983). "Problems of interpretation of serum concentrations of alpha-fetoprotein (AFP) in patients receiving cytotoxic chemotherapy for malignant germ cell tumours." *Br J Cancer* **48**(3): 335-340.
77. Germa, J. R., M. Llanos, J. M. Tabernero and J. Mora (1993). "False elevations of alpha-fetoprotein associated with liver dysfunction in germ cell tumors." *Cancer* **72**(8): 2491-2494.
78. Dexeus, F. H., A. Shirkhoda, C. J. Logothetis, C. Chong, A. Sella, S. Ogden and D. Swanson (1989). "Clinical and radiological correlation of retroperitoneal metastasis from nonseminomatous testicular cancer treated with chemotherapy." *Eur J Cancer Clin Oncol* **25**(1): 35-43.
79. Williams, S. D., C. R. Nichols and J. Jansen (1989). "Use of carboplatin in the treatment of testicular cancer." *Semin Oncol* **16**(2 Suppl 5): 42-44.
80. Beck, S. D., R. S. Foster, R. Bihrl, L. H. Einhorn and J. P. Donohue (2005). "Outcome analysis for patients with elevated serum tumor markers at postchemotherapy retroperitoneal lymph node dissection." *J Clin Oncol* **23**(25): 6149-6156.
81. Moore, C. J., S. Daneshmand, G. V. Kondagunta and C. R. Nichols (2006). "Management of difficult germ-cell tumors." *Oncology (Williston Park)* **20**(12): 1565-1570, 1575; discussion 1575-1566.
82. Murray, M. J., D. J. Halsall, C. E. Hook, D. M. Williams, J. C. Nicholson and N. Coleman (2011). "Identification of microRNAs From the miR-371~373 and miR-302 clusters as potential serum biomarkers of malignant germ cell tumors." *Am J Clin Pathol* **135**(1): 119-125.
83. Belge, G., K. P. Dieckmann, M. Spiekermann, T. Balks and J. Bullerdiek (2012). "Serum levels of microRNAs miR-371-3: a novel class of serum biomarkers for testicular germ cell tumors?" *Eur Urol* **61**(5): 1068-1069.
84. Bezan, A., A. Gerger and M. Pichler (2014). "MicroRNAs in testicular cancer: implications for pathogenesis, diagnosis, prognosis and therapy." *Anticancer Res* **34**(6): 2709-2713.
85. Syring, I., J. Bartels, S. Holdenrieder, G. Kristiansen, S. C. Muller and J. Ellinger (2015). "Circulating serum miRNA (miR-367-3p, miR-371a-3p, miR-372-3p and miR-373-3p) as biomarkers in patients with testicular germ cell cancer." *J Urol* **193**(1): 331-337.
86. van Agthoven, T. and L. H. J. Looijenga (2017). "Accurate primary germ cell cancer diagnosis using serum based microRNA detection (ampTSMiR test)." *Oncotarget* **8**(35): 58037-58049.
87. Dieckmann, K. P., A. Radtke, M. Spiekermann, T. Balks, C. Matthies, P. Becker, C. Ruf, C. Oing, K. Oechsle, C. Bokemeyer, J. Hammel, S. Melchior, W. Wosniok and G. Belge (2017). "Serum Levels of MicroRNA miR-371a-3p: A Sensitive and Specific New Biomarker for Germ Cell Tumours." *Eur Urol* **71**(2): 213-220.
88. Shen, H., J. Shih, D. P. Hollern, L. Wang, R. Bowlby, S. K. Tickoo, V. Thorsson, A. J. Mungall, Y. Newton, A. M. Hegde, J. Armenia, F. Sanchez-Vega, J. Pluta, L. C. Pyle, R. Mehra, V. E. Reuter, G. Godoy, J. Jones, C. S. Shelley, D. R. Feldman, D. O. Vidal, D. Lessel, T. Kulis, F. M. Carcano, K. M. Leraas, T. M. Lichtenberg, D. Brooks, A. D. Cherniack, J. Cho, D. I. Heiman, K. Kasaian, M. Liu, M. S. Noble, L. Xi, H. Zhang, W. Zhou, J. C. Zenklusen, C. M. Hutter, I. Felau, J. Zhang, N. Schultz, G. Getz, M. Meyerson, J. M. Stuart, N. Cancer Genome Atlas Research, R. Akbani, D. A. Wheeler, P. W. Laird, K. L. Nathanson, V. K. Cortessis and K. A. Hoadley (2018). "Integrated Molecular Characterization of Testicular Germ Cell Tumors." *Cell Rep* **23**(11): 3392-3406.
89. Belge, G., F. Grobelyny, C. Matthies, A. Radtke and K. P. Dieckmann (2020). "Serum Level of microRNA-375-3p Is Not a Reliable Biomarker of Teratoma." *In Vivo* **34**(1): 163-168.
90. Lobo, J., A. J. M. Gillis, A. van den Berg, L. C. J. Dorssers, G. Belge, K. P. Dieckmann, H. P. Roest, L. J. W. van der Laan, J. Gietema, R. J. Hamilton, C. Jeronimo, R. Henrique, D. Salvatori and L. H. J. Looijenga (2019). "Identification and Validation Model for Informative Liquid Biopsy-Based microRNA Biomarkers: Insights from Germ Cell Tumor In Vitro, In Vivo and Patient-Derived Data." *Cells* **8**(12): 1-12.
91. Conduit, C. and B. Tran (2021). "Improving outcomes in germ cell cancers using miRNA." *Ther Adv Med Oncol* **13**: 17588359211027826.
92. Leao, R., T. van Agthoven, A. Figueiredo, M. A. S. Jewett, K. Fadaak, J. Sweet, A. E. Ahmad, L. Anson-Cartwright, P. Chung, A. Hansen, P. Warde, P. Castelo-Branco, M. O'Malley, P. L. Bedard, L. H. J. Looijenga and R. J. Hamilton (2018). "Serum miRNA Predicts Viable Disease after Chemotherapy in Patients with Testicular Nonseminoma Germ Cell Tumor." *J Urol* **200**(1): 126-135.

93. Gillis, A. J., H. J. Stoop, R. Hersmus, J. W. Oosterhuis, Y. Sun, C. Chen, S. Guenther, J. Sherlock, I. Veltman, J. Baeten, P. J. van der Spek, P. de Alarcon and L. H. Looijenga (2007). "High-throughput microRNAome analysis in human germ cell tumours." *J Pathol* **213**(3): 319-328.
94. Nappi, L., M. Thi, N. Adra, R. J. Hamilton, R. Leao, J. M. Lavoie, M. Soleimani, B. J. Eigl, K. Chi, M. Gleave, A. So, P. C. Black, R. Bell, S. Daneshmand, C. Cary, T. Masterson, L. Einhorn, C. Nichols and C. Kollmannsberger (2021). "Integrated Expression of Circulating miR375 and miR371 to Identify Teratoma and Active Germ Cell Malignancy Components in Malignant Germ Cell Tumors." *Eur Urol* **79**(1): 16-19.
95. Lafin, J. T., A. P. Kenigsberg, X. Meng, D. Abe, A. Savelyeva, N. Singla, S. L. Woldu, Y. Lotan, R. J. Mauck, C. M. Lewis, V. Margulis, D. Wong, L. Jia, P. Kapur, L. Xu, R. W. Speir, G. T. Chesnut, A. L. Frazier, D. W. Strand, N. Coleman, M. J. Murray, J. F. Amatruda and A. Bagrodia (2021). "Serum Small RNA Sequencing and miR-375 Assay Do Not Identify the Presence of Pure Teratoma at Postchemotherapy Retroperitoneal Lymph Node Dissection." *Eur Urol Open Sci* **26**: 83-87.
96. Dieckmann, K. P., A. Radtke, L. Geczi, C. Matthies, P. Anheuser, U. Eckardt, J. Sommer, F. Zengerling, E. Trenti, R. Pichler, H. Belz, S. Zastrow, A. Winter, S. Melchior, J. Hammel, J. Kranz, M. Bolten, S. Krege, B. Haben, W. Loidl, C. G. Ruf, J. Heinzlbecker, A. Heidenreich, J. F. Cremers, C. Oing, T. Hermanns, C. D. Fankhauser, S. Gillessen, H. Reichegger, R. Cathomas, M. Pichler, M. Hentrich, K. Eredics, A. Lorch, C. Wulfing, S. Peine, W. Wosniok, C. Bokemeyer and G. Belge (2019). "Serum Levels of MicroRNA-371a-3p (M371 Test) as a New Biomarker of Testicular Germ Cell Tumors: Results of a Prospective Multicentric Study." *J Clin Oncol* **37**(16): 1412-1423.
97. Mego, M., T. van Agthoven, P. Gronesova, M. Chovanec, V. Miskovska, J. Mardiak and L. H. J. Looijenga (2019). "Clinical utility of plasma miR-371a-3p in germ cell tumors." *J Cell Mol Med* **23**(2): 1128-1136.
98. Lafin, J. T., N. Singla, S. L. Woldu, Y. Lotan, C. M. Lewis, K. Majmudar, A. Savelyeva, P. Kapur, V. Margulis, D. W. Strand, M. J. Murray, J. F. Amatruda and A. Bagrodia (2020). "Serum MicroRNA-371a-3p Levels Predict Viable Germ Cell Tumor in Chemotherapy-naive Patients Undergoing Retroperitoneal Lymph Node Dissection." *Eur Urol* **77**(2): 290-292.
99. Kremer, L., M. von Brandenstein, M. Wittersheim, B. Koeditz, P. Paffenholz, M. Hellmich, D. Pfister, A. Heidenreich and T. Nestler (2021). "The combination of microRNA-371a-3p and 375-5p can distinguish viable germ cell tumor and teratoma from necrosis in postchemotherapy retroperitoneal lymph node dissection specimens." *Transl Androl Urol* **10**(4): 1647-1655.
100. Kattan, J., J. P. Droz, S. Culine, P. Duvillard, A. Thiellet and C. Peillon (1993). "The growing teratoma syndrome: a woman with nonseminomatous germ cell tumor of the ovary." *Gynecol Oncol* **49**(3): 395-399.
101. Inaoka, T., K. Takahashi, T. Yamada, N. Miyokawa, Y. Tokusashi, M. Yoshida, M. Sugimoto, K. Miyamoto and T. Aburano (2003). "The growing teratoma syndrome secondary to immature teratoma of the ovary." *Eur Radiol* **13**(9): 2115-2118.
102. Pindak, D., K. Rejlekova, M. Tomas, R. Aziri, E. Rovenska, J. Puskacova and M. Mego (2019). "Intraoperative tumor lysis syndrome in a giant teratoma: a case report." *BMC surgery* **19**(1): 62.
103. Williams, S. D., P. J. Loehrer, C. R. Nichols, B. J. Roth and L. H. Einhorn (1989). "Disseminated testicular cancer: current chemotherapy strategies." *Semin Oncol* **16**(4 Suppl 6): 105-109.
104. Hendry, W. F., A. Barrett, T. J. McElwain, D. M. Wallace and M. J. Peckham (1980). "The role of surgery in the combined management of metastases from malignant teratomas of testis." *Br J Urol* **52**(1): 38-44.
105. Itani, Y., M. Kawa, S. Toyoda, K. Yamagami and K. Hiraoka (2002). "Growing teratoma syndrome after chemotherapy for a mixed germ cell tumor of the ovary." *J Obstet Gynaecol Res* **28**(3): 166-171.
106. Rustin, G. J., S. B. Kaye, C. J. Williams, E. S. Newlands, K. D. Bagshawe and J. L. Toy (1984). "Response of differentiated but not anaplastic teratoma to interferon." *Br J Cancer* **50**(5): 611-616.
107. van der Gaast, A., J. W. Hoekstra, J. J. Croles and T. A. Splinter (1991). "Elevated serum tumor markers in patients with testicular cancer after induction chemotherapy due to a reservoir of markers in cystic differentiated mature teratoma." *J Urol* **145**(4): 829-831.

108. Mego, M., M. Reckova, Z. Sycova-Mila, J. Obertova, K. Brozmanova, T. Salek and J. Mardiak (2007). "Bevacizumab in a growing teratoma syndrome. Case report." *Ann Oncol* **18**(5): 962-963.
109. Schmidt, B. A., A. Rose, C. Steinhoff, T. Strohmeyer, M. Hartmann and R. Ackermann (2001). "Up-regulation of cyclin-dependent kinase 4/cyclin D2 expression but down-regulation of cyclin-dependent kinase 2/cyclin E in testicular germ cell tumors." *Cancer Res* **61**(10): 4214-4221.
110. Noel, E. E., M. Yeste-Velasco, X. Mao, J. Perry, S. C. Kudahetti, N. F. Li, S. Sharp, T. Chaplin, L. Xue, A. McIntyre, L. Shan, T. Powles, R. T. Oliver, B. D. Young, J. Shipley, D. M. Berney, S. P. Joel and Y. J. Lu (2010). "The association of CCND1 overexpression and cisplatin resistance in testicular germ cell tumors and other cancers." *Am J Pathol* **176**(6): 2607-2615.
111. Bartkova, J., C. Lukas, C. S. Sorensen, E. Rajpert-De Meyts, N. E. Skakkebaek, J. Lukas and J. Bartek (2003). "Deregulation of the RB pathway in human testicular germ cell tumours." *J Pathol* **200**(2): 149-156.
112. Flaherty, K. T., P. M. Lorusso, A. Demichele, V. G. Abramson, R. Courtney, S. S. Randolph, M. N. Shaik, K. D. Wilner, P. J. O'Dwyer and G. K. Schwartz (2012). "Phase I, dose-escalation trial of the oral cyclin-dependent kinase 4/6 inhibitor PD 0332991, administered using a 21-day schedule in patients with advanced cancer." *Clin Cancer Res* **18**(2): 568-576.
113. Strohmeyer, T., P. Reissmann, C. Cordon-Cardo, M. Hartmann, R. Ackermann and D. Slamon (1991). "Correlation between retinoblastoma gene expression and differentiation in human testicular tumors." *Proc Natl Acad Sci U S A* **88**(15): 6662-6666.
114. Vaughn, D. J., W. T. Hwang, P. Lal, M. A. Rosen, M. Gallagher and P. J. O'Dwyer (2015). "Phase 2 trial of the cyclin-dependent kinase 4/6 inhibitor palbociclib in patients with retinoblastoma protein-expressing germ cell tumors." *Cancer* **121**(9): 1463-1468.
115. Schultz, K. A., J. Petronio, A. Bendel, R. Patterson and D. J. Vaughn (2015). "PD0332991 (palbociclib) for treatment of pediatric intracranial growing teratoma syndrome." *Pediatr Blood Cancer* **62**(6): 1072-1074.
116. Gorbatiy, V., P. E. Spiess and L. L. Pisters (2009). "The growing teratoma syndrome: Current review of the literature." *Indian J Urol* **25**(2): 186-189.
117. Jumean, H. G., R. Komorowski, D. Mahvi and T. Anderson (1992). "Immature teratoma of the ovary--an unusual case." *Gynecol Oncol* **46**(1): 111-114.
118. Ahlgren, A. D., C. R. Simrell, T. J. Triche, R. Ozols and S. H. Barsky (1984). "Sarcoma arising in a residual testicular teratoma after cytoreductive chemotherapy." *Cancer* **54**(9): 2015-2018.
119. Al-Jumaily, U., M. Al-Hussaini, F. Ajlouni, A. Abulruz and I. Sultan (2012). "Ovarian germ cell tumors with rhabdomyosarcomatous components and later development of growing teratoma syndrome: a case report." *J Med Case Rep* **6**: 13.
120. Matsushita, H., K. Arai, M. Fukase, T. Takayanagi and H. Ikarashi (2010). "Growing teratoma syndrome of the ovary after fertility-sparing surgery and successful pregnancy." *Gynecol Obstet Invest* **69**(4): 221-223.
121. Albers, P., W. Albrecht, F. Algaba, C. Bokemeyer, G. Cohn-Cedermark, K. Fizazi, A. Horwich, M. P. Laguna, N. Nicolai, J. Oldenburg and U. European Association of (2015). "Guidelines on Testicular Cancer: 2015 Update." *Eur Urol* **68**(6): 1054-1068.
122. Johnson, D. E., G. Appelt, M. L. Samuels and M. Luna (1976). "Metastases from testicular carcinoma. Study of 78 autopsied cases." *Urology* **8**(3): 234-239.
123. Mostofi, F. K. (1980). "Pathology of germ cell tumors of testis: a progress report." *Cancer* **45**(7 Suppl): 1735-1754.
124. Krege, S., J. Beyer, R. Souchon, P. Albers, W. Albrecht, F. Algaba, M. Bamberg, I. Bodrogi, C. Bokemeyer, E. Cavallin-Stahl, J. Classen, C. Clemm, G. Cohn-Cedermark, S. Culine, G. Daugaard, P. H. De Mulder, M. De Santis, M. de Wit, R. de Wit, H. G. Derigs, K. P. Dieckmann, A. Dieing, J. P. Droz, M. Fenner, K. Fizazi, A. Flechon, S. D. Fossa, X. G. del Muro, T. Gauler, L. Geczi, A. Gerl, J. R. Germa-Lluch, S. Gillissen, J. T. Hartmann, M. Hartmann, A. Heidenreich, W. Hoeltl, A. Horwich, R. Huddart, M. Jewett, J. Joffe, W. G. Jones, L. Kisbenedek, O. Klepp, S. Kliesch, K. U. Koehrmann, C. Kollmannsberger, M. Kuczyk, P. Laguna, O. L. Galvis, V. Loy, M. D. Mason, G. M. Mead, R. Mueller, C. Nichols, N. Nicolai, T. Oliver, D. Ondrus, G. O. Oosterhof, L. Paz-Ares, G. Pizzocaro, J. Pont, T. Pottek,

- T. Powles, O. Rick, G. Rosti, R. Salvioni, J. Scheiderbauer, H. U. Schmelz, H. Schmidberger, H. J. Schmoll, M. Schrader, F. Sedlmayer, N. E. Skakkebaek, A. Sohaib, S. Tjulandin, P. Warde, S. Weinknecht, L. Weissbach, C. Wittekind, E. Winter, L. Wood and H. von der Maase (2008). "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* **53**(3): 497-513.
125. Logothetis, C. (1984). "Choriocarcinoma syndrome." *Cancer Bull.* **36**: 118–120.
126. Moran-Ribon, A., J. P. Droz, J. Kattan, B. Leclercq, M. Ghosn, D. Couanet, M. Ostronoff, S. Culine, B. Misset, B. Escudier and et al. (1994). "Super-high-risk germ-cell tumors: a clinical entity. Report of eleven cases." *Support Care Cancer* **2**(4): 253-258.
127. McGowan, M. P., M. R. Pratter and G. Nash (1990). "Primary testicular choriocarcinoma with pulmonary metastases presenting as ARDS." *Chest* **97**(5): 1258-1259.
128. Benditt, J. O., H. W. Farber, J. Wright and A. B. Karnad (1988). "Pulmonary hemorrhage with diffuse alveolar infiltrates in men with high-volume choriocarcinoma." *Ann Intern Med* **109**(8): 674-675.
129. Arana, S., M. Fielli, A. Gonzalez, J. Segovia and M. Villaverde (2012). "Choriocarcinoma syndrome in a 24-year-old male." *JRSM Short Rep* **3**(6): 44.
130. Zon, R. T., C. Nichols and L. H. Einhorn (1998). "Management strategies and outcomes of germ cell tumor patients with very high human chorionic gonadotropin levels." *J Clin Oncol* **16**(4): 1294-1297.
131. Oosting, S. F., E. C. de Haas, T. P. Links, D. de Bruin, W. J. Sluiter, I. J. de Jong, H. J. Hoekstra, D. T. Sleijfer and J. A. Gietema (2010). "Prevalence of paraneoplastic hyperthyroidism in patients with metastatic non-seminomatous germ-cell tumors." *Ann Oncol* **21**(1): 104-108.
132. Kitazawa, C., S. Aoki, T. Takahashi and F. Hirahara (2015). "Acute respiratory failure due to thyroid storm developing immediately after delivery." *Clin Case Rep* **3**(12): 997-999.
133. Rejlekova, K., K. Kalavska, M. Makovnik, N. Hapakova, M. Chovanec, V. De Angelis, J. Obertova, P. Palacka, Z. Sycova-Mila, J. Mardiak and M. Mego (2022). "Factors Associated With Choriocarcinoma Syndrome Development in Poor-Risk Patients With Germ Cell Tumors." *Frontiers in Oncology* **12**.
134. Humphrey, P. A. (2014). "Choriocarcinoma of the testis." *J Urol* **192**(3): 934-935.
135. Malassine, A. and L. Cronier (2002). "Hormones and human trophoblast differentiation: a review." *Endocrine* **19**(1): 3-11.
136. Wang, Z., X. Li, J. Pan, J. Chen, H. Shi, X. Zhang, W. Liu, N. Yang, Z. Jin and Y. Xiang (2017). "Bleeding from gestational trophoblastic neoplasia: embolotherapy efficacy and tumour response to chemotherapy." *Clin Radiol* **72**(11): 992 e997-992 e911.
137. Kirch, C., F. Blot, K. Fizazi, B. Raynard, C. Theodore and G. Nitenberg (2003). "Acute respiratory distress syndrome after chemotherapy for lung metastases from non-seminomatous germ-cell tumors." *Support Care Cancer* **11**(9): 575-580.
138. Coiffier, B., A. Altman, C. H. Pui, A. Younes and M. S. Cairo (2008). "Guidelines for the management of pediatric and adult tumor lysis syndrome: an evidence-based review." *J Clin Oncol* **26**(16): 2767-2778.
139. Kattan, J., S. Culine, T. Tavakoli-Razavi, A. Kramar and J. P. Droz (1994). "Acute tumor lysis syndrome in poor-risk germ cell tumors: does it exist?" *Support Care Cancer* **2**(2): 128-131.
140. Kobatake, K., M. Kato and K. Mita (2015). "Advanced testicular cancer associated with life-threatening tumour lysis syndrome and choriocarcinoma syndrome." *Can Urol Assoc J* **9**(1-2): 62-64.
141. Massard, C., A. Plantade, M. Gross-Goupil, Y. Lorient, B. Besse, B. Raynard, F. Blot, S. Antoun, G. Nitenberg, B. Escudier and K. Fizazi (2010). "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* **21**(8): 1585-1588.
142. Gillessen, S., T. Powles, L. Lim, P. Wilson and J. Shamash (2010). "Low-dose induction chemotherapy with Baby-BOP in patients with metastatic germ-cell tumours does not compromise outcome: a single-centre experience." *Ann Oncol* **21**(8): 1589-1593.

143. Tryakin, A., M. Fedyanin, A. Bulanov, S. Kashia, I. Kurmukov, V. Matveev, I. Fainstein, O. Gordeeva, T. Zakharova and S. Tjulandin (2018). "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* **144**(9): 1817-1823.
144. Roupie, E., E. Lepage, M. Wysocki, J. Y. Fagon, J. Chastre, D. Dreyfuss, H. Mentec, J. Carlet, C. Brun-Buisson, F. Lemaire and L. Brochard (1999). "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* **25**(9): 920-929.
145. Einhorn, L. H. (2002). "Curing metastatic testicular cancer." *Proc Natl Acad Sci U S A* **99**(7): 4592-4595.
146. International Prognostic Factors Study, G., A. Lorch, J. Beyer, C. Bascoul-Mollevi, A. Kramar, L. H. Einhorn, A. Necchi, C. Massard, U. De Giorgi, A. Flechon, K. A. Margolin, J. P. Lotz, J. R. Germa Lluch, T. Powles and C. K. Kollmannsberger (2010). "Prognostic factors in patients with metastatic germ cell tumors who experienced treatment failure with cisplatin-based first-line chemotherapy." *J Clin Oncol* **28**(33): 4906-4911.
147. Williams, S. D. and L. H. Einhorn (1979). "Brain metastases in disseminated germinal neoplasms: incidence and clinical course." *Cancer* **44**(4): 1514-1516.
148. Kalra, M., N. Adra, N. Hanna, R. Abonour and L. H. Einhorn (2020). "High-dose chemotherapy plus peripheral blood stem cell transplantation for patients with relapsed germ cell tumors and active brain metastases." *Cancer* **126**(6): 1202-1207.
149. Lorient, Y., L. Pagliaro, A. Flechon, J. Mardiak, L. Geoffrois, P. Kerbrat, C. Chevreau, R. Delva, F. Rolland, C. Theodore, G. Roubaud, G. Gravis, J. C. Eymard, J. P. Malhaire, C. Linassier, M. Habibian, A. L. Martin, F. Journeau, M. Reckova, C. Logothetis, A. Laplanche, G. Le Teuff, S. Culine and K. Fizazi (2017). "Patterns of relapse in poor-prognosis germ-cell tumours in the GETUG 13 trial: Implications for assessment of brain metastases." *Eur J Cancer* **87**: 140-146.
150. Feldman, D. R., A. Lorch, A. Kramar, C. Albany, L. H. Einhorn, P. Giannatempo, A. Necchi, A. Flechon, H. Boyle, P. Chung, R. A. Huddart, C. Bokemeyer, A. Tryakin, T. Sava, E. W. Winquist, U. De Giorgi, J. Aparicio, C. J. Sweeney, G. Cohn Cedermark, J. Beyer and T. Powles (2016). "Brain Metastases in Patients With Germ Cell Tumors: Prognostic Factors and Treatment Options--An Analysis From the Global Germ Cell Cancer Group." *J Clin Oncol* **34**(4): 345-351.
151. Schmoll, H. J., R. Souchon, S. Krege, P. Albers, J. Beyer, C. Kollmannsberger, S. D. Fossa, N. E. Skakkebaek, R. de Wit, K. Fizazi, J. P. Droz, G. Pizzocaro, G. Daugaard, P. H. de Mulder, A. Horwich, T. Oliver, R. Huddart, G. Rosti, L. Paz Ares, O. Pont, J. T. Hartmann, N. Aass, F. Algaba, M. Bamberg, I. Bodrogi, C. Bokemeyer, J. Classen, S. Clemm, S. Culine, M. de Wit, H. G. Derigs, K. P. Dieckmann, M. Flasshove, X. Garcia del Muro, A. Gerl, J. R. Germa-Lluch, M. Hartmann, A. Heidenreich, W. Hoeltl, J. Joffe, W. Jones, G. Kaiser, O. Klepp, S. Kliesch, L. Kisbenedek, K. U. Koehrmann, M. Kuczyk, M. P. Laguna, O. Leiva, V. Loy, M. D. Mason, G. M. Mead, R. P. Mueller, N. Nicolai, G. O. Oosterhof, T. Pottek, O. Rick, H. Schmidberger, F. Sedlmayer, W. Siegert, U. Studer, S. Tjulandin, H. von der Maase, P. Walz, S. Weinknecht, L. Weissbach, E. Winter, C. Wittekind and G. European Germ Cell Cancer Consensus (2004). "European consensus on diagnosis and treatment of germ cell cancer: a report of the European Germ Cell Cancer Consensus Group (EGCCCG)." *Ann Oncol* **15**(9): 1377-1399.
152. Athanassiou, A., R. H. Begent, E. S. Newlands, D. Parker, G. J. Rustin and K. D. Bagshawe (1983). "Central nervous system metastases of choriocarcinoma. 23 years' experience at Charing Cross Hospital." *Cancer* **52**(9): 1728-1735.
153. Bokemeyer, C., P. Nowak, A. Haupt, B. Metzner, H. Kohne, J. T. Hartmann, L. Kanz and H. J. Schmoll (1997). "Treatment of brain metastases in patients with testicular cancer." *J Clin Oncol* **15**(4): 1449-1454.
154. Bosl, G. J. and R. J. Motzer (1997). "Testicular germ-cell cancer." *N Engl J Med* **337**(4): 242-253.

155. Cohn, D. A. and R. Stuart-Harris (2001). "Isolated central nervous system relapse of non-seminomatous germ cell tumour of the testis. A case report and review of the literature." Oncology **61**(3): 184-188.
156. Collins, D. H. and R. C. Pugh (1964). "Classification and Frequency of Testicular Tumours." Br J Urol **36**: SUPPL:1-11.
157. Oechsle, K. and C. Bokemeyer (2011). "Treatment of brain metastases from germ cell tumors." Hematol Oncol Clin North Am **25**(3): 605-613, ix.
158. Fossa, S. D., C. Bokemeyer, A. Gerl, S. Culine, W. G. Jones, G. M. Mead, J. R. Germa-Luch, J. Pont, H. J. Schmoll and S. Tjulandin (1999). "Treatment outcome of patients with brain metastases from malignant germ cell tumors." Cancer **85**(4): 988-997.
159. Kollmannsberger, C., C. Nichols, M. Bamberg, J. T. Hartmann, N. Schleucher, J. Beyer, P. Schofski, G. Derigs, U. Ruther, I. Bohlke, H. J. Schmoll, L. Kanz and C. Bokemeyer (2000). "First-line high-dose chemotherapy +/- radiation therapy in patients with metastatic germ-cell cancer and brain metastases." Ann Oncol **11**(5): 553-559.
160. Oechsle, K., C. Kollmannsberger, F. Honecker, I. Boehlke and C. Bokemeyer (2008). "Cerebral metastases in non-seminomatous germ cell tumour patients undergoing primary high-dose chemotherapy." Eur J Cancer **44**(12): 1663-1669.
161. Nussbaum, E. S., H. R. Djalilian, K. H. Cho and W. A. Hall (1996). "Brain metastases. Histology, multiplicity, surgery, and survival." Cancer **78**(8): 1781-1788.
162. Schellinger, P. D., H. M. Meinck and A. Thron (1999). "Diagnostic accuracy of MRI compared to CCT in patients with brain metastases." J Neurooncol **44**(3): 275-281.
163. Fink, K. R. and J. R. Fink (2013). "Imaging of brain metastases." Surg Neurol Int **4**(Suppl 4): S209-219.
164. Soffietti, R., P. Cornu, J. Y. Delattre, R. Grant, F. Graus, W. Grisold, J. Heimans, J. Hildebrand, P. Hoskin, M. Kalljo, P. Krauseneck, C. Marosi, T. Siegal and C. Vecht (2006). "EFNS Guidelines on diagnosis and treatment of brain metastases: report of an EFNS Task Force." Eur J Neurol **13**(7): 674-681.
165. Flickinger, J. C. and D. Kondziolka (1996). "Radiosurgery instead of resection for solitary brain metastasis: the gold standard redefined." Int J Radiat Oncol Biol Phys **35**(1): 185-186.
166. Vogelbaum, M. A. and J. H. Suh (2006). "Resectable brain metastases." J Clin Oncol **24**(8): 1289-1294.
167. Fuller, B. G., I. D. Kaplan, J. Adler, R. S. Cox and M. A. Bagshaw (1992). "Stereotaxic radiosurgery for brain metastases: the importance of adjuvant whole brain irradiation." Int J Radiat Oncol Biol Phys **23**(2): 413-418.
168. Vecht, C. J., A. Hovestadt, H. B. Verbiest, J. J. van Vliet and W. L. van Putten (1994). "Dose-effect relationship of dexamethasone on Karnofsky performance in metastatic brain tumors: a randomized study of doses of 4, 8, and 16 mg per day." Neurology **44**(4): 675-680.
169. Brainin, M., M. Barnes, J. C. Baron, N. E. Gilhus, R. Hughes, K. Selmaj, G. Waldemar and E. S. C. Guideline Standards Subcommittee of the (2004). "Guidance for the preparation of neurological management guidelines by EFNS scientific task forces--revised recommendations 2004." Eur J Neurol **11**(9): 577-581.
170. Hempen, C., E. Weiss and C. F. Hess (2002). "Dexamethasone treatment in patients with brain metastases and primary brain tumors: do the benefits outweigh the side-effects?" Support Care Cancer **10**(4): 322-328.
171. Arnold, S. M. and R. A. Patchell (2001). "Diagnosis and management of brain metastases." Hematol Oncol Clin North Am **15**(6): 1085-1107, vii.
172. Mikkelsen, T., N. A. Paleologos, P. D. Robinson, M. Ammirati, D. W. Andrews, A. L. Asher, S. H. Burri, C. S. Cobbs, L. E. Gaspar, D. Kondziolka, M. E. Linskey, J. S. Loeffler, M. McDermott, M. P. Mehta, J. J. Olson, R. A. Patchell, T. C. Ryken and S. N. Kalkanis (2010). "The role of prophylactic anticonvulsants in the management of brain metastases: a systematic review and evidence-based clinical practice guideline." J Neurooncol **96**(1): 97-102.

173. Sirven, J. I., D. M. Wingerchuk, J. F. Dratzkowski, M. K. Lyons and R. S. Zimmerman (2004). "Seizure prophylaxis in patients with brain tumors: a meta-analysis." Mayo Clin Proc **79**(12): 1489-1494.
174. Tremont-Lukats, I. W., B. O. Ratilal, T. Armstrong and M. R. Gilbert (2008). "Antiepileptic drugs for preventing seizures in people with brain tumors." Cochrane Database Syst Rev(2): CD004424.
175. Vern-Gross, T. Z. and A. Kowal-Vern (2014). "Erythema multiforme, Stevens Johnson syndrome, and toxic epidermal necrolysis syndrome in patients undergoing radiation therapy: a literature review." Am J Clin Oncol **37**(5): 506-513.
176. Wu, A. S., V. T. Trinh, D. Suki, S. Graham, A. Forman, J. S. Weinberg, I. E. McCutcheon, S. S. Prabhu, A. B. Heimberger, R. Sawaya, X. Wang, W. Qiao, K. Hess and F. F. Lang (2013). "A prospective randomized trial of perioperative seizure prophylaxis in patients with intraparenchymal brain tumors." J Neurosurg **118**(4): 873-883.
177. Glantz, M. J., B. F. Cole, P. A. Forsyth, L. D. Recht, P. Y. Wen, M. C. Chamberlain, S. A. Grossman and J. G. Cairncross (2000). "Practice parameter: anticonvulsant prophylaxis in patients with newly diagnosed brain tumors. Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology." Neurology **54**(10): 1886-1893.
178. Lyman, G. H., K. Bohlke, A. Falanga and O. American Society of Clinical (2015). "Venous thromboembolism prophylaxis and treatment in patients with cancer: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline update." J Oncol Pract **11**(3): e442-444.
179. Spears, W. T., J. G. Morphis, 2nd, S. G. Lester, S. D. Williams and L. H. Einhorn (1992). "Brain metastases and testicular tumors: long-term survival." Int J Radiat Oncol Biol Phys **22**(1): 17-22.
180. Rustin, G. J., E. S. Newlands, K. D. Bagshawe, R. H. Begent and S. M. Crawford (1986). "Successful management of metastatic and primary germ cell tumors in the brain." Cancer **57**(11): 2108-2113.
181. Ginsberg, S., J. Kirshner, S. Reich, L. Panasci, T. Finkelstein, S. Fandrich, A. Fitzpatrick, L. Shechtman and R. Comis (1981). "Systemic chemotherapy for a primary germ cell tumor of the brain: a pharmacokinetic study." Cancer Treat Rep **65**(5-6): 477-483.
182. Balmaceda, C., G. Heller, M. Rosenblum, B. Diez, J. G. Villablanca, S. Kellie, P. Maher, V. Vlamis, R. W. Walker, S. Leibel and J. L. Finlay (1996). "Chemotherapy without irradiation--a novel approach for newly diagnosed CNS germ cell tumors: results of an international cooperative trial. The First International Central Nervous System Germ Cell Tumor Study." J Clin Oncol **14**(11): 2908-2915.
183. DeVita, V. T., T. S. Lawrence and S. A. Rosenberg (2019). DeVita, Hellman, and Rosenberg's cancer : principles & practice of oncology. Philadelphia, Wolters Kluwer.
184. Casey, D. L., K. L. Pitter, B. S. Imber, A. Lin, T. A. Chan, K. Beal, Y. Yamada, D. R. Feldman and T. J. Yang (2019). "High-dose radiation therapy is needed for intracranial control and long-term survival in patients with non-seminomatous germ cell tumor brain metastases." J Neurooncol **142**(3): 523-528.
185. Flickinger, J. C., D. Kondziolka, L. D. Lunsford, R. J. Coffey, M. L. Goodman, E. G. Shaw, W. R. Hudgins, R. Weiner, G. R. t. Harsh, P. K. Sneed and et al. (1994). "A multi-institutional experience with stereotactic radiosurgery for solitary brain metastasis." Int J Radiat Oncol Biol Phys **28**(4): 797-802.
186. Borgelt, B., R. Gelber, S. Kramer, L. W. Brady, C. H. Chang, L. W. Davis, C. A. Perez and F. R. Hendrickson (1980). "The palliation of brain metastases: final results of the first two studies by the Radiation Therapy Oncology Group." Int J Radiat Oncol Biol Phys **6**(1): 1-9.
187. Chao, S. T., G. H. Barnett, S. W. Liu, A. M. Reuther, S. A. Toms, M. A. Vogelbaum, G. M. Videtic and J. H. Suh (2006). "Five-year survivors of brain metastases: a single-institution report of 32 patients." Int J Radiat Oncol Biol Phys **66**(3): 801-809.