

Dlhodobé výsledky chirurgickej liečby pľúcnych metastáz u pacientov s germinatívnymi nádormi testis

Long-term Results of Surgical Treatment of Pulmonary Metastases in Germ Cell Testicular Cancer Patients

Schnorrer M.¹, Ondruš D.², Vichova B.¹, Oravský M.¹

¹ III. chirurgická klinika LF UK, FNsP Milosrdní bratia, Bratislava

² I. onkologická klinika LF UK a OÚSA, Bratislava

Súhrn

Východiská: Pľúcna metastazektómia bola dlhodobo diskutovaným liečebným postupom. Testikulárne nádory patria do skupiny nádorov primárne liečených chemoterapiou, pre vysokú účinnosť chemoterapie. Chirurgická liečba je až sekundárna na odstránenie reziduálnych pľúcnych ložísk. Podľa histologického výsledku sa stanovuje ďalší postup. Cieľom práce bolo retrospektívne vyhodnotiť 20-ročné skúsenosti s chirurgickou liečbou pľúcnych metastáz germinatívnych nádorov testis. **Pacienti a metódy:** V rokoch 1988–2008 bolo operovaných 63 pacientov pre pľúcne metastázy germinatívnych nádorov testis. Všetci pacienti boli indikovaní na operáciu – pľúcnu metastazektómiu po absolvovaní chemoterapie. Dlhodobé prežívanie pacientov sa hodnotilo metódou podľa Kaplana-Meiera. **Výsledky:** Celkovo sa vykonalo 57 torakotómií a 27 sternotómií. Deväť pacientov mali opakovanú torakotómiu pre recidivujúce metastázy. V resekčných výkonoch prevládali malé atypické resekcie pľúc – 84 % pacientov. Pooperačná mortalita bola 1,2 %. Na základe histologického výsledku metastázy bol stanovený ďalší postup. Pri náleze vitálneho nádorového tkaniva (16 % pacientov) dostávali pacienti ďalšiu chemoterapiu, ostatní boli prísne sledovaní. V dlhodobom prežívaní, kde priemerná doba sledovania bola 8,9 roka, dosiahlo remisiu takmer 60 % pacientov. **Záver:** Na základe vlastných dlhodobých výsledkov považujú autori chirurgickú liečbu pľúcnych metastáz germinatívnych nádorov testis za plne indikovanú.

Kľúčové slová

testis – nádory – pľúca – nádory, hrudní chirurgia – postchemoterapeutická chirurgia

Autoři deklarují, že v souvislosti s předmětem studie nemají žádné komerční zájmy.

The authors declare they have no potential conflicts of interest concerning drugs, products, or services used in the study.

Redakční rada potvrzuje, že rukopis práce splnil ICMJE kritéria pro publikace zasílané do biomedicínských časopisů.

The Editorial Board declares that the manuscript met the ICMJE "uniform requirements" for biomedical papers.



doc. MUDr. Milan Schnorrer, CSc.

III. chirurgická klinika LF UK

FNsP Milosrdní bratia

námestie SNP 10

814 65 Bratislava

e-mail: mschnorrer@milosrdni.sk

Obdrženo/Submitted: 27. 10. 2008

Přijato/Accepted: 1. 4. 2009

Summary

Backgrounds: Lung metastasectomy as a treatment option in pulmonary metastases has been discussed for a long time. Testicular cancer belongs to a group of tumours primarily treated with chemotherapy because of the high efficacy of anticancer chemotherapy. Surgical treatment plays only a secondary role in the removal of residual pulmonary metastases. Decision-making in the treatment of pulmonary metastases requires histological investigation. The aim of this prospective clinical study is to evaluate 20 years of experience with the surgical treatment of pulmonary metastases in germ-cell testicular cancer. **Patients and methods:** In the period 1988–2008, 63 patients were surgically treated for residual pulmonary metastases of testicular germ-cell tumours. All of the patients were indicated for surgery – pulmonary metastasectomy after the anticancer chemotherapy had been carried out. The survival rate of patients was evaluated according to the Kaplan-Meier method. **Results:** In total, 57 thoracotomies and 27 sternotomies were performed. 9 patients underwent repeated thoracotomy due to recurrent metastases. In the case of primary resection of pulmonary metastases, minor procedures dominated – atypical partial resections were performed in 84% of all patients. Postoperative mortality was 1.2%. The histological result of metastasis determined a further procedure. Patients in whom vital tumorous tissue was detected (16% of patients) were subsequently treated by second-line chemotherapy, while the rest of the patients were strictly followed-up. In long-term survival, where the mean duration of follow-up was 8.9 years, an almost 60% remission rate was achieved. **Conclusion:** Based on the long-term results, the authors consider surgical treatment of pulmonary metastases of testicular germ-cell tumours as the treatment fully indicated.

Key words

testicular cancer – neoplasms, lung – thoracic surgery

Úvod

O pľúcnej metastazektómii, ako o postupe pri liečbe pľúcnych metastáz, sa dlho diskutovalo. Dnes je pľúcna metastazektómia, 81 rokov od prvej publikácie o odstránení solitárnej pľúcnej metastázy Jiřím Divišom [1], všeobecne akceptovaný postup v multidisciplinárnom prístupe k onkologickým pacientom s pľúcnyimi metastázami. Príčinou stále väčšieho počtu pľúcnych metastazektómií je rozvoj anesteziológie, predoperačnej a pooperačnej starostlivosti, čím dochádza k podstatnému zníženiu rizika torakotómie, resp. sternotómie. Ďalším faktorom zvýšenia počtu operácií pre pľúcne metastázy je tzv. konzervatívny chirurgický prístup, t.j. snaha o minimálny zásah na pľúcach s minimálnym počtom komplikácií. V chirurgii pľúcnych metastáz sú známe dve veľké skupiny pacientov. V prvej skupine primárne liečených pacientov pľúcnou metastazektómiou nie je dnes dostupná iná liečba. V druhej skupine pacientov je dostupná primárna účinná chemoterapia, preto chirurgická liečba pľúcnych metastáz je sekundárna. Do tejto skupiny patria aj germinatívne nádory testis. V súčasnosti sa IV. klinické štádium ochorenia prevažne s pľúcnyimi metastázami u testikulárnych nádorov vyskytuje u 5,3 % pacientov [2].

Cieľom tejto retrospektívnej práce je vyhodnotiť naše 20-ročné skúsenosti s chirurgickou liečbou pľúcnych metastáz germinatívnych nádorov testis a pokúsiť sa určiť optimálny liečebný postup v súčasnom období.

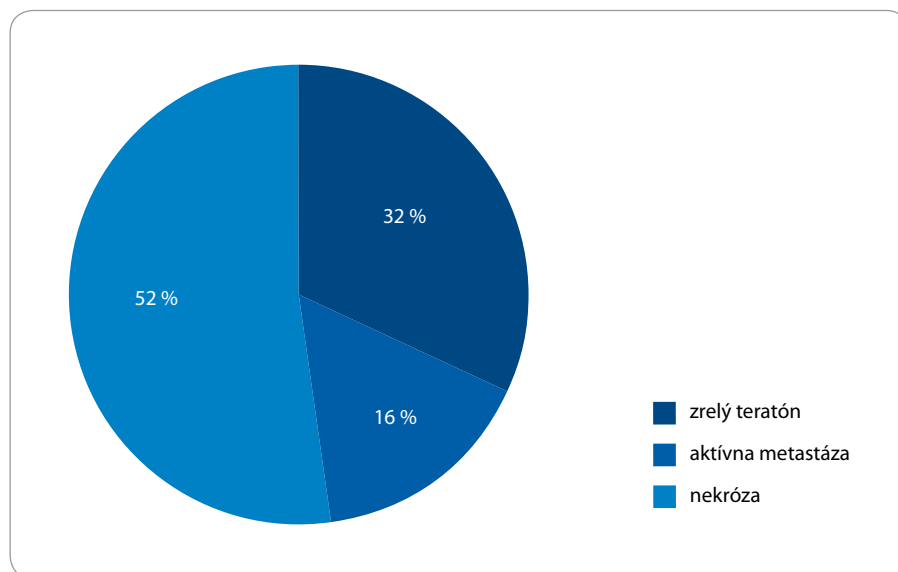
Materiál a metódy

V rokoch 1988–2008 sme operovali pre reziduálne pľúcne metastázy germinatívnych nádorov testis 63 pacientov. Pacienti boli indikovaní na chirurgickú liečbu po kombinovanej chemoterapii s cisplatinou pre prítomnosť pozitívneho pľúcneho nálezu pri normalizovaných hladinách nádorových markerov. Do IV. klinického štádia sme pacientov určovali podľa nálezu pľúcnych metastáz na snímkach počítačovej tomografie. Pri pozitívnom náleze metastáz v retroperitoneu pri CT vyšetrení predchádzala retroperitoneálna lymfadenektómia pľúcnou metastazektómiou. V prvých rokoch sme pri obojstrannom výskyte metastáz robili obojstrannú

tzv. sekvenčnú torakotómiu s odstupom 3–4 týždňov medzi torakotómiami. Od roku 1991 sme pri obojstrannom výskyte pľúcnych metastáz vykonávali sternotómiu s exploráciou oboch pleurálnych dutín v jednom sedení. Všetci pacienti boli pravidelne sledovaní. Prežívanie pacientov po pľúcnej operácii sme hodnotili metódou podľa Kaplana-Meiera.

Výsledky

Priemerný vek pacientov v čase odstránenia primárneho nádoru testis bol 30,8 roku, medián 30,3 (15,1–52,7). V čase odstránenia pľúcnej metastazektómie



Graf 1. Rozdelenie podľa histologického výsledku.

bol priemerný vek pacientov 31,9 roka, medián 31,5 (15,5–52,2). Časový interval medzi odstránením primárneho nádoru testis a pľúcnou metastazektómiou bol 1,1 roka, medián 0,5 (0–7,9), dvaja pacienti sa primárne liečili neo-adjuvantnou chemoterapiou s následnou tzv. odloženou orchiektómiou počas pľúcnej metastazektómie.

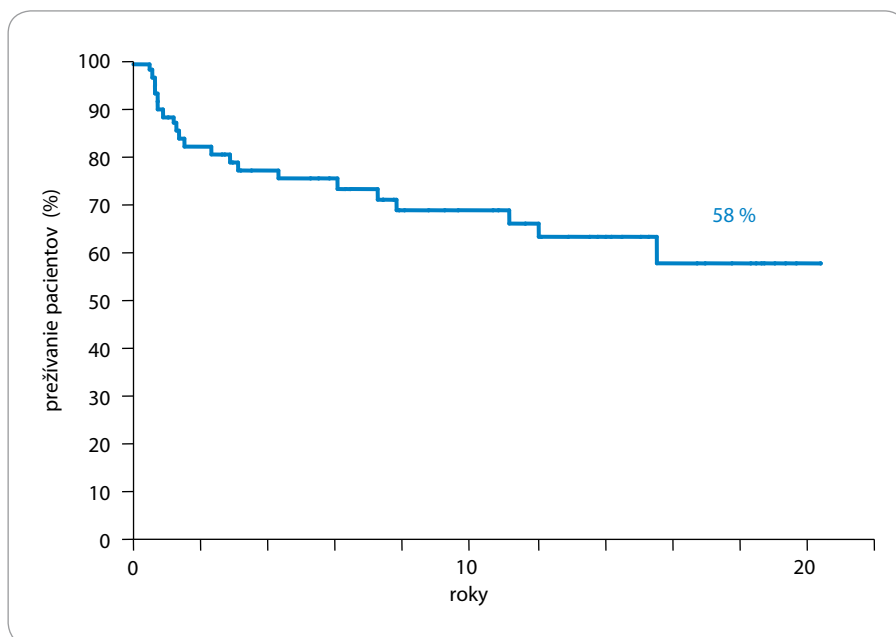
Celkovo sme u 63 pacientov vykonali 57 toraktómií a 24 sternotómií. 7 (11 %) pacientov malo obojstrannú sekvenčnú toraktómiu. 9 pacientov malo opakovanú toraktómiu pre recidivujúce metastázy.

V primárnych resekčných výkonoch pľúcnych metastáz prevládali malé resekcie – atypické resekcie u 53 pacientov (84 %). U ostatných 10 (16 %) sme vykonali 7 lobektómií, jednu bilobektómiu a jednu pneumonektómiu. Pri jednej operácii sme priemerne odstránili 2,8 metastáz, medián 2 [1–14].

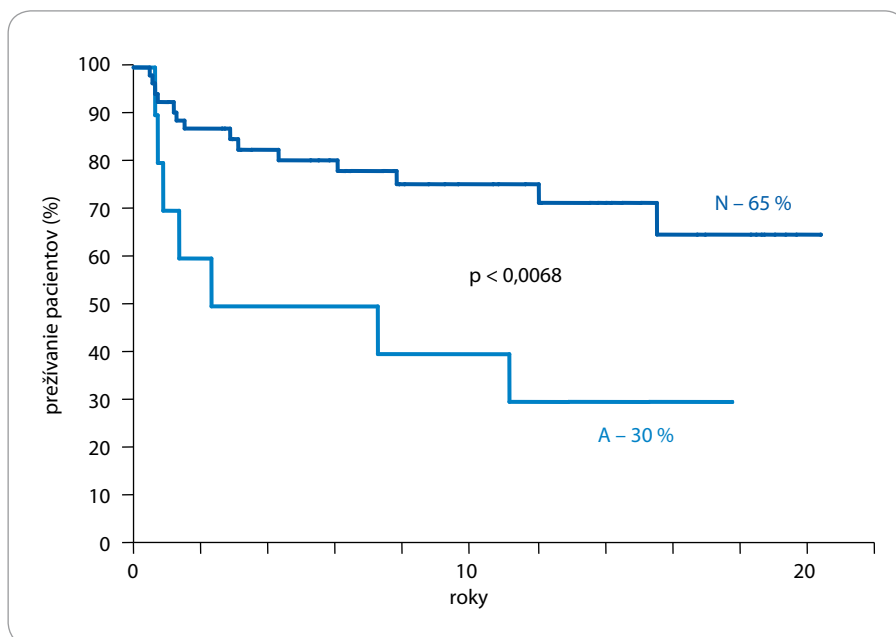
V chirurgicky odstránenom tkanive sa 20-krát (32 %) zistila metastáza zrelého teratému, a v 33 (52 %) prípadoch nekrotické, resp. fibrotické tkanivo, v 10 prípadoch (16 %) vitálny, malígny nádor niekedy v kombinácii s nekrotickými ložiskami (graf 1).

U deviatich pacientov sa robila opakovaná metastazektómia pre nález recidívy metastáz. Časový interval od metastazektómie a re-metastazektómie bol v priemere 3,4 roka, medián 1,6 (0,4–8,9). U štyroch sme vykonali atypickú resekciu a u piatich pacientov lobektómiu.

Priemerná doba sledovania celého súboru je 8,9 roka, medián 7,8 (0,5–20,4). Zo 63 pacientov preživa 42 (67 %) (graf 2). Bezprostredne po operácii zomrel jeden (1,2 %) pacient na respiračnú insuficienciu po ľavostrannej pneumonektómii. Z hľadiska pitevného nálezu ďalších predoperačne nediagnostikovaných extrapulmonálnych metastáz v mozgu, pankrease, nadobličke a pečeni bol nesprávne indikovaný na operačnú liečbu. Prežívanie z pohľadu histologického nálezu znázorňuje graf 3. Aktuálne prežívajú traja z 10 pacientov s nálezom vitálneho nádoru, pri nález zrelého teratému, nekrotického a fibrotického tkaniva preživa 39 z 53 pacientov. Z deviatich pacientov po re-metastazektómii preživa šesť v priemernom sledovaní 12,4 roka, medián 14,1 (2,9–20,4).



Graf 2. Dlhodobé výsledky prežívania pacientov s primárnym nádorom testis po pľúcnej metastazektómii.



Graf 3. Dlhodobé prežívanie pacientov na základe histologického nálezu metastáz. N – nekróza, fibróza; A – aktívne tkanivo metastázy.

Diskusia

V súčasnosti je primárna chemoterapia štandardným liečebným postupom pri disseminovaných nádoroch testis. Účinnosť chemoterapie je tak vysoká, že kompletná remisia sa dosahuje v rozsahu 60–90 % [3–5]. V multidisciplinárnom prístupe k pacientom s pľúcnyimi metastázami má chirurgická liečba významné postavenie.

Indikačnými kritériami pri pľúcnych metastázach germinatívnych nádorov testis je odber materiálu na histologické vyšetrenie. Predoperačne (RTG, USG, CT) nie je možné spoľahlivo určiť biologickú povahu reziduálneho pľúcneho ložiska. Nie je to možné ani makroskopicky počas operácie. Pri resekcii pľúc je dôležité odstrániť všetky ložiská pre možnosť súčasného vý-

skytu vitálneho nádoru a nekrotického, resp. fibrotického tkaniva a zrelého teratému. Pacienti s histologickým nálezom fibrózy, nekrózy, resp. zrelého teratému sa naďalej prísne sledujú. V našom súbore sme u 16 % pacientov našli vitálne nádorové tkanivo v reziduálnom ložisku. Podobné percentuálne zastúpenie vitálneho nádorového tkaniva 20–40 % udávajú ostatní autori [6–8]. Všetci títo pacienti boli následne liečení ďalšou chemoterapiou. Prognóza dlhodobého prežitia týchto pacientov je výrazne horšia. V našom súbore prežíva viac ako 15 rokov 30 % pacientov, Cagini et al [7] udávajú päťročné prežívanie 51 %. Ďalšou dôležitou indikáciou k chirurgickej liečbe pľúcnych metastáz je redukcia nádorových mäs, tzv. debulkizácia, ktorou možno zlepšiť prežívanie pacienta v štádiu diseminácie. U pacientov s germinatívnymi nádormi testis je debulkizácia plne indikovaná pre dostupnosť vysoko účinnej chemoterapie. V multivariačných analýzach prognostické faktory negatívne ovplyvňujúce dlhodobé prežívanie sú nález vitálneho nádorového tkaniva a nekompletná resekcia metastáz [6,7].

Pri dnešnej úrovni medicíny je riziko torakotómie nízke, lebo pri metastazektómii je snaha o tzv. ekonomické resek-

cie, tj. krajové, resp. klinovité resekcie, ktoré aj v našom súbore tvorili 84 % výkonov, len výnimočne sme robili lobektómie. Na pracoviskách, ktoré sa venujú chirurgickej problematike pľúcnych metastáz, by nemala pooperačná mortalita prekročiť 1–2 % [9–13]. V našom súbore sme mali jeden pooperačný exitus (mortalita 1,5 %) po pneumonektómii. Pacient bol operovaný v prvých rokoch vzniku nášho súboru, kedy CT vyšetrenie nebolo bežne dostupné, preto pitevný nález dokázal zlú indikáciu na operáciu.

Účinnosť cytostatickej liečby pri germinatívnych nádoroch testis je až neuveriteľná a znamená významný pokrok v liečbe malígnych ochorení. Chirurgickou liečbou reziduálnych pľúcnych metastáz sme v našom súbore v dlhodobom prežívaní dosiahli takmer 60 % remisiu, podobné výsledky dosiahli aj iní autori [14–16]. Preto považujeme pľúcnu metastazektómiu za plne indikovanú.

Literatúra

1. Diviš J. Ein Beitrag zur operativen Behandlung der Lungengeschwulste. *Acta Chir Scan* 1927; 62: 329–341.
2. Ondrušová M, Pleško I, Safaei-Diba Ch et al. Comprehensive analysis of incidence and mortality tumors in the Slovak Republic/online/Bratislava. National Cancer Registry of the Slovak Republic; NHIC; 2007. Dostupné z <http://www.nor-sk.org>.

3. Ondruš D, Horňák M, Maťoška J et al. Chemotherapy of testicular cancer: 10-year experience. *Neoplasma* 1993; 40(4): 247–253.
4. Ondruš D, Horňák M, Maťoška J. Neo-adjuvant chemotherapy with delayed orchiectomy in patients with advanced germ cell testicular cancer. *Neoplasma* 1993; 40(3): 189–192.
5. Carver BS, Sheinfeld J. Germ cell tumors of the Testis. *Ann Surg Oncol* 2005; 12(11): 871–880.
6. Hartmann JT, Schmoll HJ, Kuczyk AM et al. Postchemotherapy resection of residual masses from metastatic non-seminomatous testicular germ cell tumors. *Ann Oncol* 1997; 8: 531–538.
7. Cagini L, Nicholson AG, Horwich A et al. Thoracic metastasectomy for germ-cell tumours: long-term survival and prognostic factors. *Ann Oncol* 1998; 9(11): 1185–1191.
8. Liu D, Abolhoda A, Burt ME et al. Pulmonary metastasectomy for testicular germ cell tumors: a 28-year experience. *Ann Thorac Surg* 1998; 66(5): 1709–1714.
9. Poncelet AJ, Lurquin A, Weynand B et al. Prognostic factors for long-term survival in patients with thoracic metastatic disease: a 10-year experience. *Eur J Cardiothorac Surg* 2007; 31(2): 173–180.
10. Stier A, Heidecke CD. Die chirurgische Therapie der Lungenmetastasen – Indikationen, Technik und Ergebnisse. *Radiologe* 2004; 44(7): 715–718.
11. Schnorrer M, Ondruš D, Čársky S et al. Management of germ cell testicular cancer with pulmonary metastases. *Neoplasma* 1996; 43(1): 47–50.
12. Dienemann H, Hof H, Debus J et al. Lungenmetastasen. *Onkologie* 2004; 10: 458–473.
13. Eckersberger F, Moritz E, Wolner E. Results and prognostic factors after results of pulmonary metastases. *Eur J Cardiothorac Surg* 1988; 2(6): 433–437.
14. Kesler KA, Wilson JL, Cosgrove JA et al. Surgical salvage therapy for malignant intrathoracic metastases from non-seminomatous germ cell cancer of testicular origin: Analysis of single-institution experience. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2005; 130(2): 408–415.
15. Čársky S, Ondruš D, Schnorrer M et al. Germ cell testicular tumours with lung metastases: chemotherapy and surgical treatment. *Int Urol Nephrol* 1992; 24(3): 305–311.