

Urothelialis karcinóma ritka testicularis áttéte: esetbemutató

Márványkövi Fanni Magdolna dr.¹, Bartek Virág dr.², Gonda Gábor dr.³, Sükösd Farkas dr.³, Biró Krisztina dr.⁴, Beöthe Tamás dr.¹

¹Budapesti Péterfy Sándor Utcai Kórház-Rendelőintézet, Urológiai Osztály, Budapest

²Nógrád Vármegyei Szent Lázár Kórház-Rendelőintézet, Urológiai Osztály, Salgótarján

³Budapesti Péterfy Sándor Utcai Kórház-Rendelőintézet, Patológia Osztály, Budapest

⁴Országos Onkológiai Intézet, Urogenitális Tumorok és Klinikai Farmakológiai Osztály, Budapest



Levelező szerző: Dr. Márványkövi Fanni Magdolna, Budapesti Péterfy Sándor utcai Kórház-Rendelőintézet, 1076 Budapest, Péterfy Sándor utca 8-20.
e-mail: marvanykovi.fanni@gmail.com

ÖSSZEFOGLALÁS

Az urothelialis karcinóma leggyakrabban a regionális nyirokcsomókba, a tüdőbe, a májba és a csontokba ad áttétet, a here érintettsége azonban rendkívül ritka.

Esetünkben egy 70 éves férfi beteg jobb oldali hydrocele miatt felvételre került, akinek anamnézisében korábban többszörösen kezelt, magas malignitású, urothelialis húgyhólyag-karcinóma szerepelt. A fizikális és az ultrahangvizsgálat malignitásra nem utalt, azonban az intraoperatív kép kifejezett heges átalakulást mutatott, ezért semicastratio történt. A szövettani és immunhisztokémiai vizsgálatok urothelialis eredetű metastázist igazoltak, magas PD-L1-expresszióval. A staging során további nyirokcsomóáttétek igazolódtak, ezért platinaalapú kemoterápia, majd fenntartó immunellenőrzőpontgátló-kezelés indult. A beteg komplex társbetegségei miatt onkocardiológiai gondozás alatt állt, amely mellett az onkológiai kezelések biztonságosan elvégezhetőek voltak.

Az eset rávilágít arra, hogy urothelialis karcinómában évekkel a primer kezelés után is megjelenhet szokatlan lokalizációjú áttét, és benignusnak tűnő scrotalis eltérés háttérében is állhat malignus folyamat. A pontos diagnózis felállításában kulcsszerepe van az intraoperatív megítélésnek és az immunhisztokémiai vizsgálatoknak.

KULCSSZAVAK

UROTHELIALIS KARCINÓMA, HEREÁTTÉT, HYDROCELE, IMMUNTERÁPIA, PD-L1, ONKOKARDIOLÓGIA

Rare testicular metastasis of urothelial carcinoma: case report

SUMMARY

Urothelial carcinoma most commonly metastasizes to regional lymph nodes, lungs, liver, and bone, while testicular involvement is extremely rare.

We present a 70-year-old male admitted due to symptomatic right-sided hydrocele with a history of previously treated high-grade bladder urothelial carcinoma. Physical examination and ultrasound showed no suspicion of malignancy; however, intraoperative findings revealed extensive fibrotic alteration and semicastration was performed. Histopathological and immunohistochemical analysis confirmed metastatic urothelial carcinoma with high PD-L1 expression. Subsequent staging detected additional lymph node metastases, therefore platinum-based chemotherapy followed by maintenance immune checkpoint inhibitor therapy was initiated. Due to significant cardiovascular comorbidities, the patient was managed under cardio-oncological supervision, allowing safe administration of oncological treatments. This case highlights that unusual metastatic sites may appear years after primary treatment of urothelial carcinoma and that apparently benign scrotal lesions may conceal malignancy. Accurate diagnosis relies on intraoperative assessment and immunohistochemical evaluation.

KEYWORDS

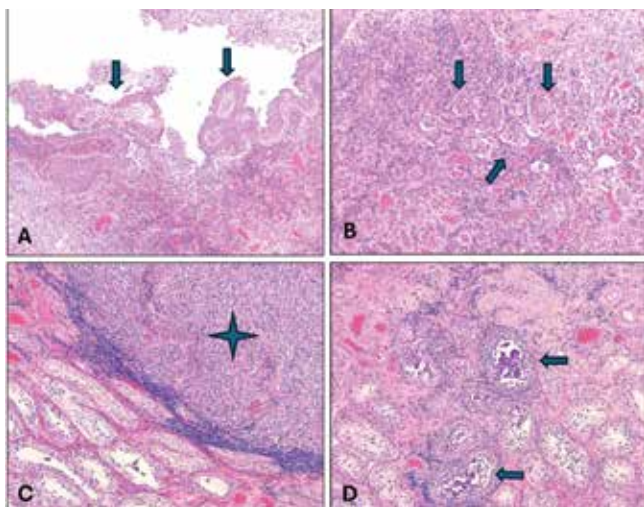
UROTHELIAL CARCINOMA, TESTICULAR METASTASIS, HYDROCELE, IMMUNOTHERAPY, PD-L1, CARDIO-ONCOLOGY

Bevezetés

Az urothelialis karcinóma (UC) leggyakrabban regionális nyirokcsomókba, tüdőbe, májba és csontokba ad áttétet (1, 2). A herébe történő metasztázis rendkívül ritka, elsősorban eset-szintű közlésekben és kis esetsorozatokban szerepel (3, 4). A testicularis áttétek diagnosztikája különösen nehéz lehet, mivel klinikailag és a képalkotó vizsgálatok alapján gyakran benignus elváltozásnak tűnnek. Emiatt az ilyen esetek dokumentálása kiemelten fontos a differenciáldiagnosztika, a terápiás döntéshozatal és a prognózis szempontjából.

Esetismertetés

Betegünk egy 70 éves férfi, aki jobb oldali, panaszokat okozó hydrocele miatt jelentkezett osztályunkon. A beteg kizárólag a hydrocele okozta mechanikus panasz miatt fordult orvoshoz, amely elsősorban a mindennapi aktivitását, különösen a járművezetést zavarta. Anamnézisében pitvarfibrilláció, elektrokardioverzió, coronarographia és abláció, hypertonia, 2-es típusú diabetes mellitus, ischaemiás szívbetegség, köszvény és alsó végtagi varicositas szerepeltek.



1. ÁBRA: (A) HÚGYHÓLYAG PRIMER HIGH GRADE (GRADE 3) PAPILLÁRIS UROTHELIALIS KARCINÓMÁJA. A NYILAK A ROSSZUL DIFFERENCIÁLT HÁMMAL FEDETT PAPILLÁKAT MUTATJÁK (H&E 20x). (B) A PRIMER HÓLYAGRÁK MÉLYEBB TERÜLETEIN A LAMINA PROPRIA TERÜLETI INVÁZIÓJA LÁTHATÓ KIFEJEZETT GYULADÁST MUTATÓ KÖRNYEZETBEN. A NYILAK AZ INFILTRÁLÓ HÁMOT JELZIK. (H&E 25x). (C) KIS NAGYÍTÁSÚ KÉP JOBB FELSŐ RÉSZÉBEN A METASZTATIKUS UROTHELIALIS RÁK LÁTSZIK (CSILLAG), A BAL ALSÓ FÉLBE PEDIG A HERECSATORNÁCSKÁK ÁTMETSZETEI MUTATKOZNAK. A KÉT TERÜLET KÖZT INTENZÍV LYMPHOPLASMOCYTÁS BESZŰRŐDÉS VAN. (H&E 5x). (D) A HERECSATORNÁKBAN TERJEDŐ RÁKOT DEMONSTRÁLJÁK A NYILAK. (H&E 25x) FORRÁS: SÜKÖSD FARKAS

Urológiai előzményként urothelialis húgyhólyag-karcinómát diagnosztizáltunk, amely miatt összesen öt alkalommal történt transurethralis resectio (TUR). A TUR-műtétek szövettani feldolgozása többször high-grade (grade 3) urothelialis karcinómát igazolt (1. ábra), egy esetben mikropapilláris morfológiai formával. A patológiai stádiummeghatározás azonban többször bizonytalan maradt (pTx, illetve minimum pT1), mivel a vizsgált metszetekben nem volt világosan eldönthető, hogy az észlelt keskeny simaizomkötegek a muscularis mucosae-hoz vagy a muscularis propriához tartoztak (5, 6). A klinikai és endoszkópos kép, valamint az ismételt, high grade daganatmegjelenés alapján utóreszekció történt, és a folyamatot legalább pT2 stádiumúnak véleményezték, ezért cystectomy javaslatát merült fel.

Az onkoteam döntése alapján neoadjuváns kezelés után radikális cystectomy javaslatát született, amely terápiás iránnyal az urológiai team is egyetértett (7).

A neoadjuváns kezelés lezárása után a beteg a további onkológiai terápiát – saját megfogalmazása szerint – elutasította, kijelentve, hogy meggyógyult, és további kezelést nem kíván elfogadni. Hosszas megbeszélés után végül a radioterápiába egyezett bele. A kezelés után majdnem egy éven keresztül rendszeres uroonkológiai kontrollon vett részt, amely cisztoszkópiát és képalkotó vizsgálatokat (mellkas-, has- és kismedence-CT) is magában foglalt. Bár a szakmai ajánlások hosszú távú, rendszeres utánkövetést javasolnak (8), a beteg ezután a gondozásból kiesett.

Négy évvel később jobb oldali hydrocele miatt történt felvétel. A fizikális vizsgálatkor és a scrotalis ultrahangon malignus folyamatra utaló jel nem volt; a here homogén echoszerkezetű volt, tumorgyanús eltérés nem volt azonosítható, így nem támasztotta alá malignitás gyanúját. Intraoperatívan azonban a here kifejezetten hegesnek és torzult megjelenésűnek bizonyult. Nem klasszikus tumoros képet láttunk, inkább kiterjedt heges átalakulásra emlékeztetett, amelyet a beteg fájdalmának lehetséges okaként értelmeztünk. A döntés meghozatalakor a döntés meghozatala mérlegelést igényelt, mivel a semicastratiót előzetesen nem beszéltük meg részletesen a beteggel, ugyanakkor életkora és funkcionális igényei alapján a definitív megoldás mellett döntöttünk. Osztályvezetői konzílium után jobb oldali semicastratio történt. A heretumormarkerek negatívak voltak (AFP, β -hCG, LDH).

A szövettani vizsgálat során malignus epithelialis tumor igazolódott (1. ábra). Az immunhisztokémiai vizsgálatok alapján a daganat cytotokeratin- (AE1/AE3, CK7) pozitívítást mutatott, míg a csírasejtes tumorokra jellemző markerek negatívak voltak. A GATA3-expresszió kiemelt jelentőséggel bír a differenciáldiagnosztikában, mivel segít elkülöníteni az urothelialis eredetű metasztatikus daganatokat a primer here- és egyéb lágyrészdaganatoktól (9). A GATA3-festés erős pozitívítása, valamint a beteg ismert anamnézise alapján a daganat urothelialis karcinóma áttétének felelt meg.

A PD-L1 immunhisztokémiai vizsgálata során a tumor-sejtek TPS- (tumor proportion score) értéke 100%, míg a CPS (combined positive score) szintén 100% volt, ami kifejezetten magas PD-L1-expressziót jelez. Ez a lelet klinikai szempontból különös jelentőséggel bír, mivel a magas PD-L1-expresszió urothelialis karcinómában prediktív biomarkernek tekinthető az immunellenőrző-pontgátló-terápiák hatékonyságára, és megalapozza az immunterápia későbbi alkalmazását.

Terápia és kórlefolyás

A műtét után a beteg állapota stabil volt, láztalan maradt, spontán vizelt, a drén eltávolítása után otthonába bocsátottuk. A posztoperatív stádiummeghatározás céljából végzett kontrasztanyagossal mellkas-, has- és kismedence-CT patológiás mediastinalis és paraaorticus nyirokcsomó-megnagyobbodást igazolt, amely áttétes betegségnek felelt meg. Az onkoteam döntése alapján áttétes urothelialis karcinóma miatt szisztémás, platinaalapú kemoterápia indult.

A beteg gemcitabin-cisplatin (GC) kombinált kemoterápiában részesült, gemcitabin 1250 mg/m² dózisban az 1. és 8. napon, valamint cisplatin 70 mg/m² dózisban az 1. napon, 21 napos ciklusokban. Összesen négy ciklus GC-kezelést alkalmaztunk. A kemoterápia második ciklusa után febrilis állapot és pneumoniára utaló klinikai és radiológiai eltérések jelentkeztek, amelyek konzervatív kezelés mellett javultak. Irodalmi adatok alapján a kemoterápia során az infekciós szövődmények (különösen a neutropeniával társuló pneumóniák) nem ritkák urothelialis karcinóma kezelése során (10, 11).

A kemoterápia után, stabil betegség mellett, fenntartó kezelésként immunellenőrző-pontgátló-terápiát indítottunk avelumab alkalmazásával, 800 mg dózisban, kéthetente intravénás infúzió formájában, a jelenlegi terápiás irányelveknek megfelelően (12). A soron következő képalkotó vizsgálat a felső mediastinumban progrediáló lymphadenopathiát írt le, míg a húgyhólyag jobb oldali falának rétegződése változatlan maradt, egyéb áttét nem igazolódott.

Makroszkópos haematuria miatt cisztoszkópia történt, amely során malignitásra utaló eltérés nem volt észlelhető. A további kontroll CT vizsgálatok során a mediastinalis nyirokcsomók

mérete változatlan maradt, újabb progresszió nem igazolódott. A beteg jelenleg is fenntartó avelumab-immunterápiában részesül, amelyet jól tolerál. Mellékhatásként a kezelés során vesefunkció-romlás jelentkezett, feltehetően immunterápia-mediálta nephritis következtében. Ennek megfelelően szisztémás szteroidkezelés indult, amelyre a vesefunkció javulást mutatott. A beteg állapota jelenleg stabil, az immunterápia folytatása szoros nefrológiai és onkológiai kontroll mellett történik.

Onkokardiológiai vonatkozások

A beteg kiterjedt kardiovaszkuláris anamnézise miatt a teljes onkológiai kezelési folyamat során onkokardiológiai gondozás alatt állt. A szisztémás onkológiai kezelése megkezdése előtt és azok során rendszeres kardiológiai kontrollvizsgálatok történtek (13). Az echokardiográfiás vizsgálatok enyhén csökkent balkamrafunkciót igazoltak (ejekciós frakció ~49%), elsőfokú mitralis és tricuspidalis regurgitációval, valamint mérsékelt emelkedett pulmonalis nyomással. Tartós antikoaguláns kezelés indítása vált szükségessé. A beteg szívelégtelenségnek megfelelő gyógyszeres terápiában részesült, amely mellett a tervezett platinaalapú kemoterápia, majd később az immunellenőrző-pontgátló-kezelés kardiológiai kontraindikációja nem merült fel (14). A kezelése alatt kardiovaszkuláris dekompenzáció nem jelentkezett, a kardiális státusz végig stabil maradt, ami lehetővé tette az onkológiai terápia folytatását.

Összefoglalás

Esetünk rávilágít arra, hogy urothelialis karcinóma esetén még évekkel a primer kezelés után is előfordulhat ritka lokalizációjú áttét (3, 4). A hydrocele jelen esetben másodlagos jelenség volt, amely egy testicularis metasztázis felismeréséhez vezetett. A vér–here gát elvileg védett a hematogén metasztázisképződéssel szemben, ami tovább növeli az eset ritkaságát és meglepő jellegét. Az alapos anamnézis, az intraoperatív éberség, valamint az immunhisztokémiai vizsgálatok kulcsszerepet játszanak a helyes diagnózis felállításában és a megfelelő onkológiai kezelés megválasztásában. Az eset jól példázza az onkokardiológiai együttműködés jelentőségét komplex, több társbetegséggel rendelkező onkológiai betegek biztonságos ellátásában.

Irodalom

- Riesz P, Mavrogenis S, Szűcs M, Romics I. Húgyhólyagrák. *Orv Hetil* 2008; 149(13): 613–615.
- Szarvas T, Oláh Cs, Riesz P, Géczli L, Nyirády P. A húgyhólyag urothelialis daganatainak molekuláris alcsoportbeosztása és annak klinikai vonatkozásai. *Orv Hetil* 2019; 160(42): 1647–1654.
- Ulbricht TM, Young RH. Metastatic carcinoma to the testis: clinicopathologic analysis of 26 cases. *Am J Surg Pathol* 2008; 32(11): 1683–1693.
- Pienkos EJ, Jablonski VR. Secondary testicular tumors. *Cancer* 1972; 30(2): 481–485.
- Nyirády P, Szarvas T, et al. Húgyhólyag urothelialis daganatainak korszerű diagnosztikája és kezelése. *Orvosi Hetilap*, 2019; 160(42).
- Riesz P, Juhász D, Kovács PT, Vargha J, Szarvas T. Nem izominvazív húgyhólyagdaganatok lokális ellátása és szisztémás gyógyszeres kezelése. *Magy Onkol* 2021; 65(4): 313–319.
- Ágoston P, Jorgo K, Kocsis SZ, Varga L, Gesztesi L, Takácsi-Nagy Z, Polgár Cs. Szervre lokalizált, izominvazív húgyhólyagrák trimodális, szervmegtartó kezelése. *Magy Onkol* 2021; 65(4): 319–329.
- Erdélyi B, Mansour B, Kovács I, et al. Nem izominvazív hólyagdaganatok fizikai tulajdonságainak és a WHO grading rendszereinek szerepe a kiújulás előrejelzésében. *Magyar Urológia* 2022; 34(2): 63–70.
- Miettinen M, McCue PA, Sarlomo-Rikala M, et al. GATA3: a multispecific marker in surgical pathology. *Am J Surg Pathol* 2014; 38(1): 13–22.
- Géczli L. Az invazív húgyhólyagrák korszerű gyógyszeres kezelése. *Magy Onkol* 2007; 51(2): 133–138.
- Dash A, Pettus JA, Herr HW, et al. Impact of renal impairment on cisplatin-based chemotherapy eligibility in urothelial carcinoma. *Cancer* 2006; 107(3): 506–513.
- Powles T, Park SH, Voog E, et al. Avelumab maintenance therapy for advanced or metastatic urothelial carcinoma. *N Engl J Med* 2020; 383(13): 1218–1230.
- Zamorano JL, Lancelotti P, Munoz DR, et al. 2016 ESC Position Paper on cancer treatments and cardiovascular toxicity. *Eur Heart J* 2016; 37(36): 2768–2801.
- Lyon AR, Dent S, Stanway S, et al. Baseline cardiovascular risk assessment in cancer patients receiving cardiotoxic therapy. *Eur J Heart Fail* 2020; 22(11): 1945–1960.