

Nil MOLİNAS*, Haluk ONAT**, Fuat DEMİRELLİ*, Ferruh ZORLU***, Cüneyt İŞERİ****, Levent TÜRKERİ*****

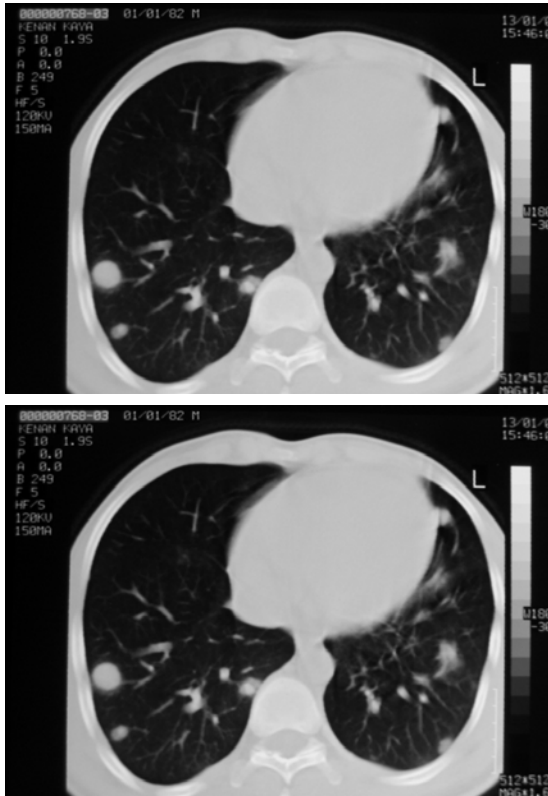
* İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Medikal Onkoloji Anabilim Dalı, İSTANBUL

** Anadolu Sağlık Merkezi Medikal Onkoloji Bölümü, İZMİR

*** Tepecik Devlet Hastanesi Üroloji Kliniği, İZMİR

**** Gülhane Askeri Tıp Akademisi Üroloji Kliniği, İSTANBUL

***** Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji Anabilim Dalı, İSTANBUL



Resim 1. Evreleme amacıyla yapılan toraks CT'de her iki akciğerde görülen metastatik lezyonlar.

OLGU

21 yaşında erkek hasta, yaklaşık 3 aydır belinin her iki yanında ağrı olması nedeniyle polikliniğe başvuruyor. Yapılan fizik incelemede sol testiste 1.5x1 cm boyutlarında sert irregüler kitle saptanması üzerine istenilen AFP değeri 2021 IU/ml (N<5.5 IU/ml) ve BetaHCG değeri 315970 mIU/ml (N<1 IU/ml) olarak saptanıyor. Bu bulgular üzerine hastaya sol inguinal orşiektomi yapılıyor ve patoloji raporu "Embriyonel karsinom ve yolk sak tümörü, vasküler ve lenfatik invazyon pozitif, ancak tümör testis dokusu içerisine sınırlı" olarak geliyor. Evreleme amacıyla yapılan toraks CT'de her iki akciğerde çok sayıda metastatik lezyon (Resim

1), abdominopelvik CT'de ise retroperitoneal bölgede konglomere büyük lenfadenopatiler saptanıyor (Resim 2).



Resim 2. Abdominopelvik CT'de retroperitoneal bölgede saptanan büyük lenfadenopatiler.

Bu hastada standart tedavi yaklaşımı nedir?

Dr. Nil Molinas: Hasta, TNM sınıflamasına göre pT2 N3 M1a S3 olup, evre III-C, germ hücreli, "non-seminom" testis kanseri ile uyumlu olarak değerlendirilir. Ayrıca risk derecesine göre irdelendiğinde, primer tümörün testiste yer almasına, akciğer dışında uzak metastazlarının bulunmamasına, alfa-feto protein (AFP) düzeyinin <10000 ng/ml olmasına rağmen, beta HCG düzeyi >50000 mIU/ml (315970 mIU/ml) olması nedeniyle, kötü riskli hastalık grubuna girmektedir.

Nonseminom testis kanserlerinin tedavisi belirlenirken, retroperitoneal lenf bezlerinin çapına ve lokalizasyonuna dikkat edildiği gibi, metastazların yerine ve tümör belirteçlerinin serum düzeylerine de dikkat edilmektedir. Tedavide sisplatin bazlı kemoterapi uygulanmaktadır. Kötü risk grubunda olan bu hasta için standart tedavi, 3 haftada bir uygulanacak 4 siklus BEP tedavisi olmalıdır. Genellikle bu tedaviyle, %50'nin altında tam ve sürekli bir yanıt elde edilebilmektedir.

BEP tedavisi aşağıdaki programa göre kullanılmaktadır:

Bleomisin: 30 Ünite IV haftada bir (2., 9., 16. günler)

Etoposid: 100 mg/m²/gün IV x5 gün

Sisplatin: 20 mg/m²/gün IV x5 gün

Kötü risk grubundaki hastalar üzerinde yapılan çeşitli randomize çalışmalarda, daha yüksek doz sisplatin uygulamalarının veya farklı ilaç kombinasyonlarının, toksisiteyi arttırdığı, ancak tedavi etkinliği açısından BEP'ten üstün olmadığı görülmüştür. Tedavinin etkinliğini ve cevap oranlarını arttırmak için yüksek doz kemoterapi çalışmaları yapılmaktadır^{1,2}.

Kemoterapi rejimleri arasında etkinlik farkı var mıdır?

Dr. Haluk Onat: Hastanın Evresi IIIC ve Prognostik grup olarak kötü risk grubundadır (HCG 315970 olduğundan). Bu gruptaki hastalar tüm seminom dışı hastalarının %16'sını oluşturmakta olup, 5 yıllık sağ kalımı kemoterapi ile %48'dir¹. Bu grup hastaların standart kemoterapisi 4 kür BEP'dir. Bu rejimin dışındaki rejimler ve yüksek dozlardaki rejimlerle yapılan randomize çalışmalarda diğer rejimlerin BEP karşısında bir üstünlüğü görülmemiştir. Standart kabul edilen 4 kür BEP'e karşılık Sisplatin dozunun 2 katına yükseltildiği yine 4 kür BEP uygulamasının ne cevap oranlarında (%61-%63), ne de sağ kalım bakımından farkı bulunmamıştır³. BEP rejimi Etoposid yerine Ifosfomid'in kullanıldığı 4 kür VIP rejimi ile karşılaştırıldığında, birbirinden ayrı 2 randomize çalışmada, aynı şekilde ne cevap oranları bakımından, ne de sağ kalım bakımından anlamlı fark bulunmamıştır^{4,5}. Daha sık aralıkla ve yoğun bir rejim olan EP/BOP/VIP rejimi ile de ne cevap oranlarında (%54-%57) ne de sağ kalım bakımından bir fark görülmemiştir⁶. Bundan dolayı bugün halen kötü riskli hastaların tedavisinde 4 kür BEP standart kemoterapi rejimidir. Sadece, Bleomisin alerjisi olanlarda VIP rejimi alternatif olabilir.

Hasta 4 kür Bleomycin-Etoposid-Cisplatinum (BEP) kemoterapisi alıyor.

Kemoterapi sırasındaki tümör belirleyici düzeyleri aşağıdaki gibi saptanıyor;

1. kür sonrası AFP 251 IU/ml, bHCG: 3310 mIU/ml,

2. kür sonrası AFP 18,7 IU/ml, bHCG: 203 mIU/ml,

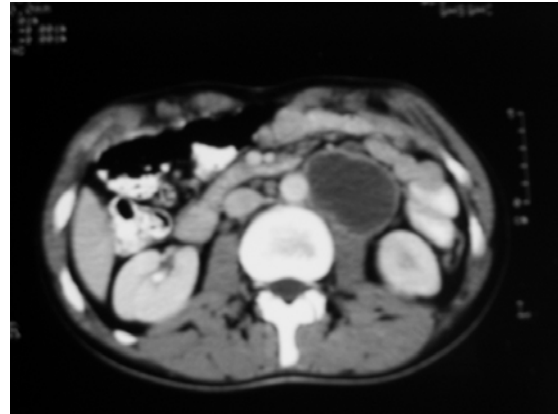
3. kür sonrası AFP 5,31 IU/ml, bHCG: 276,2 mIU/ml

4. kür kemoterapi sonrası değerlendirmede ise AFP: 3.57 IU/ml, bHCG:1291 mIU/ml olarak bulunuyor.

Çekilen toraks CT'de metastazların sayısında azalma saptanıyor (Resim 3). Abdominopelvik CT'de LAP boyutlarında küçülme izleniyor (Resim 4).



Resim 3. Toraks CT'de azaldığı görülen metastazlar.



Resim 4. Abdominopelvik CT'de görülen LAP boyutlarında küçülme.

Bu aşamada tedavi ne olmalıdır?

Dr. Fuat Demirelli: Testis kanserlerinin yaklaşık %20-30'unda klasik cisplatin içeren birinci seri tedavilerle tam yanıtı ulaşılamaz. 4 kür BEP

tedavisi sonrası yüksek seyreden tümör belirteçleri olgunun bu gruba girdiğini göstermektedir.

Refrakter yada nüks hastalık grubunda iki seçenek göz önünde bulundurulmalıdır; konvansiyonel dozda kurtarma kemoterapisi rejimleri ve kök hücre destekli yüksek doz kemoterapi.

Hastanın prognostik faktörlerine göre seçim yapılması uygun bir yöntem olacaktır. Genel olarak primer testis yada retroperitoneal yerleşimli ve inisyel tedaviyle tam yanıt ulaşmış tümörlerde konvansiyonel rejimleri, primer mediastinal yerleşimli ve inisyel ve ikinci seri kurtarma kemoterapileri altında tam yanıt ulaşmamış tümörlerde yüksek doz kemoterapiyi tercih etmek önerilmektedir.

Bu olgu için konvansiyonel kurtarma kemoterapisi tercih edilmelidir.

Konvansiyonel dozda kemoterapi rejimi olarak VeIP (vinblastin, ifosfamid, cisplatin), TIP (paklitaksel, ifosfamid, cisplatin) ve VIP (etoposid, ifosfamid, cisplatin) şemalarından biri tercih edilebilir. Standart olarak uygulama 3 kür olmalıdır. Her üç rejimin tam yanıt oranları birbirine yakın olmakla beraber (%33-45) vinblastin yerine paklitaksel konulması biraz daha üstün görünmektedir.

Kurtarma kemoterapisi altında hasta tam yanıt ulaşamazsa o zaman yüksek doz kemoterapi gündeme alınmalıdır.

Yüksek doz kemoterapi rejimleri esas olarak carboplatin ve etoposid içermektedir. Bu iki ajana ek olarak siklofosfamid, ifosfamid yada ifosfamidle birlikte paklitaksel kullanılabilir.



Resim 5. Toraks CT'de sayı ve boyutlarında belirgin gerileme saptanan akciğer metastazları.

Hasta 2 kür Vepesid-Ifosfamid-Cisplatinum (VIP) kemoterapisi alıyor. Tümör belirleyicileri:

1. kür sonrası AFP 2,25 IU/ml, bHCG: 130,8 mIU/ml

2. kür sonrası AFP 2,68 IU/ml, bHCG: 2,91 mIU/ml olarak saptanıyor.

Kemoterapi sonrası toraks CT'de akciğer metastazlarının sayı ve boyutlarında belirgin gerileme saptanıyor (Resim 5), ancak abdominopelvik CT'de retroperitoneal kitlede belirgin değişiklik gözlenmiyor (Resim 6).



Resim 6. Abdominopelvik CT'de belirgin değişiklik görünmeyen retroperitoneal kitle.

Bu aşamada tedavi yaklaşımı ne olmalıdır?

Dr. Ferruh Zorlu: EUA rehberi, kemoterapi sonrası tümör belirleyicileri normale gelen NSGCT olgularda 1 cm den büyük kitlelerin çıkartılmasını önerir. Günümüzde etkin kemoterapi rejimleri ile, kemoterapi sonrası belirleyiciler normale döndü ve kitle kaldı ise kitlelerin patolojilerinde %50 teratom, %40 nekroz-fibroz, %10 kanser gelmektedir. Ancak bu olguda olduğu gibi indüksiyon kemoterapisi ile yanıt alınamayan ve kurtarma kemoterapisi alan olgularda bu oranlar değişmekte, kanser %50'ye çıkarken teratom yine %40'ta kalmakta, nekroz ve fibroz %10'a düşmektedir. Olgunun orşiyektomi materyalinde teratom yok. Eğer primer spesimende teratom varsa kemoterapi sonu kitlelerin %80'inde, bu olguda olduğu gibi yoksa %40'ında teratom olmaktadır. Histolojik ayırımı hiçbir tetkik yapamaz ve kitlenin çıkartılıp patolojiye gitmesi zorunludur. Teratomlar kemoterapiye dirençlidir. Teratomun tam olarak çıkartılması gerekir, çıkartılmaz ise hızla büyüyüp çevre dokulara invaze olur ve rezeke olamayacak hale gelebilir,

malin transformasyon yapıp nongerminal hücreye veya sarkoma dönüşebilir, geç nüks yapabilir, yayayan germ hücresine dönebilir. Kliniğimizde bu tip olgulara torakoabdominal yaklaşım yapılmakta ve retroperitoneal kitlenin yanı sıra insizyon tarafındaki akciğerdeki kitleler de çıkartılmaktadır. Cerrahide bu olgu daha önce bleomisin aldığı için özellikle pulmoner fibrozis yönünden dikkatli izlem ister. Ameliyat öncesi ve sonrası fazla oksijen ve sıvı verilmemelidir. RPLND kitlenin çıkartılmasının yanı sıra tam iki taraflı diseksiyon yapılmalıdır. Olguda kemoterapi sonrası akciğerdeki kitlenin küçüldüğü belirtiliyor. Ancak akciğerdeki kitlenin kemoterapi öncesi ve sonrası boyut farklılığı son histolojik tanıyı belirlemez. Boyutu %90'dan fazla küçülenlerde dahi malinensi görülebilir. Retroperiton ile toraks patolojileri %25-35 olguda farklıdır. Bu nedenle retroperiton patolojisine bakmaksızın tüm rezidüel kitleler çıkartılmalıdır. Tümör belirleyicinin normale geldiği bu aşamada tedavi rezidüel kitlelerin çıkartılması ve iki taraflı retroperitoneal lenf nodu diseksiyonu olmalıdır. Batın BT görüntülerindeki paraaortik kistik kitle ve kemoterapide boyutlarının değişmemesi retroperitondaki kitlenin kistik teratom olduğunu düşündürmektedir^{7,8}.

Hastanın kemoterapi sonrası sebat eden 7x6x2.5 cm boyutlarındaki retroperitoneal kitlesi tam olarak (komplet) rezeke ediliyor. Aynı seansta sağ akciğerden en büyüğü 2 cm çapında 7 adet metastatik nodül eksize ediliyor. Retroperitoneal kitlenin patolojisi "matür teratom", akciğer lezyonlarının hepsinin patolojisi "fibrozis-nekrozis" olarak geliyor.

Bundan sonraki tedavi nasıl olmalıdır?

Dr. Cüneyt İşeri: Retroperitoneal kitlenin tam olarak rezeke edilmesi yeterli değildir. Bu hastaya ilk girişimde standart iki taraflı lenfadenektomi yapılması gerekirdi. Zira kemoterapi sonrası rezidüel kitlesinde "canlı" kanser saptanan hastaların sağkalımının adjuvan kemoterapiden çok tam cerrahi rezeksiyon ile ilgili olduğu gösterilmiştir. Kitlenin histolojisinin matür teratom olarak saptanması ise, büyüyen teratom sendromu, kemoterapiye dirençli sarkom ve adenokarsinoma dönüşüm gibi rezidüel teratomun bilinen riskleri nedeniyle yine rezeksiyonun tamamlanmasını gerektirir^{7,8}.

Hastanın sol akciğerindeki lezyonların rezeke edilmesi gerekir. İleri evre testis tümörü nedeniyle kemoterapi alan ve tedavi sonrası belirteçleri normalleşip kitleleri küçülen hastaları gereksiz cerrahiden koruma arayışı ile çeşitli retrospektif çalışmalar yapılmıştır. 159 hastayı kapsayan çok merkezli bir çalışmada retroperitoneal kitle histolojisi fibrozis olduğunda akciğer lezyonlarının histolojisinin de fibrozis olma oranı %89 olarak bildirilmiştir. Ancak retroperitoneal histoloji ile akciğer histolojisinin aynı olma oranını %25 olarak saptayan çalışmalar da mevcuttur. Bir akciğerdeki lezyonun histolojisi ile diğer akciğerdeki lezyonun histolojisinin öngörülebilirliğini irdeleyen bir çalışma ise mevcut değildir. Sonuç olarak, retroperitoneal histolojisi matür teratom olan bir olguda, görülebilir akciğer lezyonuna müdahale etmemeyi haklı çıkaran bir veri mevcut değildir^{9,10}.

Kemoterapi sonrası rezidüel kitlenin matür teratom olarak saptanması durumunda ek tedavi gerekmez ve sol akciğer lezyonlarının da fibrozis olarak belirlenmesi durumunda hasta görüntüleme ile ve tümör belirteçleriyle izlenmelidir. Bu lezyonlarda immatür teratom veya "canlı" tümör saptanması durumunda ise kötü prognostik grupta yer alan bu hastaya 2 kür cisplatin tabanlı ek kemoterapi verilebilir. Ancak ikincil kemoterapiye rağmen rezidüel tümör varlığı, hastanın prognozunun kötüleşeceğini gösterir⁸.

SONUÇ

Dr. Levent Türkeri: Testis tümörleri çok ileri evrelerde, hatta başlangıç kemoterapisine dirençli olgularda bile kür şansı taşıyan bir solid tümör grubu olup, insan vücuduna ait malin hastalıklar arasında oldukça özel bir yere sahiptir. Nonseminomatöz germ hücreli tümörlerde, kötü prognostik özelliklere sahip ileri evre olgularda bile bugün için standart tedavi BEP kemoterapisidir. Kemoterapi sonrası serum tümör belirteçleri normal düzeylere iner ancak rezidüel kitleler (retroperitoneal ya da başka bölgelerde) kalırsa, tedavi bu kitlelerin tam olarak çıkartılmasıdır. Buna organ metastazları da dahildir. Serum belirteçlerinin yüksek seyretmesi, canlı tümör hücrelerinin habercisidir ve bu durumda cerrahi bir girişim çoğu zaman hastayı tam anlamıyla "tümörsüz" hale getirmeye yeterli olmayacaktır. Bu hastalarda ikinci basamak kemoterapi rejimleri ile başarılı sonuçlar elde etmek ve ardından yapılacak cerrahi girişimler ile hastalarda kür

elde etmek mümkün olabilir. İleri evre testis tümörlerinde cerrahi girişimlerin tek hedefi mevcut kitlelerin tam olarak çıkartılmasıdır. Geride rezidüel doku bırakılarak yapılan cerrahiler, hastanın uzun süreli yaşam şansını elinden alabilir.

Doğru tedavi basamakları ve uygun zamanlama ile, ileri evrelerde bile testis tümörlerinde yüz güldürücü sonuçlar elde etmek mümkündür.

KAYNAKLAR

- 1- **International Germ Cell Consensus Classification:** A prognostic factor-based staging system for metastatic germ cell cancers. *J Clin Oncol* 15: 594-603, 1997.
- 2- **William SD, Birch R, Einhorn LH, et al:** Treatment of disseminated germ cell tumors with cisplatin, bleomycin and either vinblastine or etoposide. *N Eng J Med.* 316: 1435-1440, 1987.
- 3- **Nichols CR, Williams SD, Loehrer PJ, et al:** Randomized study of cisplatin dose intensity in poor-risk germ cell tumor: A Southeastern Cancer Study Group and Southwest Oncology Group Protocol. *J Clin Oncol.* 9: 1163-1172, 1991.
- 4- **De Witt R, Stoter G, Sleijfer DT, et al :** Four cycles of BEP vs four cycles of VIP in patients with intermediate-prognosis metastatic testicular non-seminoma: A randomized study of the EORTC Genitourinary Tract Cancer Cooperative Group. *European Organization for Research and Treatment of Cancer. Br J Cancer,* 78: 828-32, 1998.
- 5- **Nichols CR, Catalano PJ, Crawford ED, et al:** Randomized comparison of cisplatin and etoposide and either bleomycin or ifosfamide in treatment of advanced disseminated germ cell tumor: An Eastern Cooperative Oncology Group, Southwest Oncology Group and Cancer and Leukemia Group B Study. *J Clin Oncol,* 16: 1287-1293, 1998.
- 6- **Kaye SB, Mead GM, Fossa S, et al:** Intensive induction sequential chemotherapy with BOB/VIP-B compared with treatment with BEP/EP for poor-prognosis metastatic nonseminomatous germ cell tumor: A Randomized Medical Research Council/European Organization for Research and Treatment of Cancer Study. *J Clin Oncol.* 16: 692-701, 1998.
- 7- **Richie JP, Steele GS:** Neoplasm of the testis. In Campbell's Urology (Eds) Walsh PC, Retik AB, Vaughan ED, Wein AJ. 8th edition, Volume 4. Saunders Comp., 2876-2919, 2002.
- 8- **Albers P, Albreck W, Algaba F, et al:** Guidelines on testicular cancer. *EAU Guidelines Update March,* 2005.
- 9- **Steyerberg EW, Donohue JP, Gerl A, et al:** Residual Masses after Chemotherapy for Metastatic Testicular Cancer: The Clinical Implications of the Association between Retroperitoneal and Pulmonary Histology: *J Urol,* 158: 474-478, 1997.
- 10- **Eskicorapci SY, Ekici S, Atsu MN, et al:** Resection of Pulmonary Metastases following Chemotherapy in High Stage Testicular Tumors. *Int J Urol,* 11: 634-639, 2004.