

EVRE 1 SEMİNOM DIŞI TESTİS TÜMÖRLERİNDE RPLND'NİN YERİ VE SONUÇLARI ÖNGÖRMEDE RİSK ETKENLERİNİN DEĞERİ

THE SITUATION OF RPLND IN STAGE I NONSEMINOMATOUS TESTIS CANCER AND VALUE OF RISK FACTORS IN PREDICTION OF OUTCOMES

Ferhat ATEŞ, Cüneyt ADAYENER, İlker AKYOL, Temuçin ŞENKUL, Kenan KARADEMİR, Cüneyt İŞERİ
GATA Haydarpaşa Eğitim Hastanesi Üroloji Kliniği, İSTANBUL

ABSTRACT

Introduction: We evaluated the outcome of primary retroperitoneal lymph node dissection (RPLND) and value of risk factors in patients with stage I nonseminomatous testis cancer (NSTC) at our department.

Materials and Methods: The charts of patients with stage I NSTC who underwent primary RPLND were reviewed. Embryonal carcinoma (EC) ratios and vascular invasion (VI) finding in orchiectomy specimens were correlated with histopathologic outcome of RPLND. Antegrade ejaculation status of the patients who underwent nerve sparing RPLND was found out.

Results: Forty four of the 51 patients with stage I NSTC underwent primary RPLND whereas 7 of them elected conservative follow-up. Mean age at diagnosis and follow-up time were 23.15 (17-35) and 28 (9-84) months respectively. Sixteen cases had at least 1 risk factor. Left and right modified nerve sparing, and full template RPLNDs were performed in 13, 18 and 13 patients respectively. Retroperitoneal lymph nodes were positive in 14 cases, of whom 11 were stage N1 and 3 were N2. Retroperitoneal metastases were present in 5 of the 10 patients with VI, 7 of the 11 patients with EC ratio more than 50%, and in all 5 patients who had both risk factors. Twenty nine of the 31 patients who underwent NS RPLNDs had antegrade ejaculations within follow-up time. All patients were disease free at the end of the follow-up, except for 1 with distant metastasis who received chemotherapy and died on the 56th month of follow-up. Only 2 of the 7 patients who were conservatively managed at the beginning were available for follow-up for more than 1 year (Mean follow-up for this group: 20.1 months). Of these, 1 patient, who had one risk factor, received chemotherapy for a retroperitoneal mass.

Conclusion: Primary RPLND in patients with stage I NSTC revealed retroperitoneal metastases in 32% of the cases. EC ratio more than 50% in orchiectomy specimen was a more valuable risk factor for predicting pN1 and pN2 status than VI in our series. Conservative management for these patients was not successful in our circumstances, whereas RPLND in stage I NSTC for both low and high risk patients proved effective and had few complications.

Key words: Testis, Tumor, RPLND, Risk

ÖZET

Bu çalışmamızda, evre 1 seminom dışı germ hücreli testis tümörlerinde (SDGHT) primer tedavi olarak retroperitoneal lenfadenektomi (RPLND) başarısını ve risk etkenlerinin değerini incelemeyi amaçladık.

1994-2007 yılları arasında evre 1 ve SDGHT olup ilk tedavi olarak RPLND uyguladığımız olgulara ait bulgular ve izlem sonuçları retrospektif olarak incelendi. Olguların testis patolojilerindeki embriyonal karsinom (EK) oranları ve vasküler invazyon (Vİ) varlığı incelendi ve RPLND patolojileri ile karşılaştırıldı.

Evre 1 SDGHT'li 51 olgudan 44'üne ilk tedavi olarak RPLND uygulandı. 7 olgu izlem protokolünü seçti. Tanı anında yaş ortalaması 23,15 idi (17-35). Olguların 27'si sağ, 18'i sol tarafı tutan testis tümörü idi. İzlem süreleri ortalama 28 (9-84) ay idi. 16 olguda en az bir risk etkeni vardı, 28 olguda yoktu. 44 olgudan 13'üne sol 18'ine de sağ modifiye sinir koruyucu, 13'üne sinir korumaksızın tam template RPLND uygulandı. Toplam 14 olgunun retroperitonunda lenf nodu saptandı, bunların 11'i N1 ve 3'ü N2 idi. Vİ olan 10 olgunun 5'inde (3'ünde N1, 2'sinde N2), EK oranı %50'den fazla olan 11 olgunun 7'sinde (5 N1, 2 N2), her iki risk etkeni birlikte olan 5 olgunun hepsinde (3'ünde N1, 2'sinde N2) retroperitonda metastaz saptandı. RPLND'lerin 31'inde sinirler korundu ve bunların 29'unda izlem süresi içerisinde antegrad ejakülasyonun varlığı saptandı. Takibe alınan 7 hastadan yalnızca 2'si 1 yıldan fazla süreyle izlenebildiler. Hiçbir olguda izlem süresince retroperitonda metastaz saptanmadı.

Evre 1 SDGHT olan hastalarda ilk tedavi olarak RPLND uygulandığında %32 oranında retroperitonda metastaz saptandı. Serimizde primer tümördeki EK oranının %50'den fazla oluşu vasküler invazyona kıyasla pN1-pN2'yi öngörmeye daha etkili bulundu. İki risk etkeni birlikteliğinde %100 metastaz saptandı. Kendi hasta grubumuzda

Dergiyi Geliş Tarihi: 10.04.2008

Yayına Kabul Tarihi: 30.09.2008 (Düzeltilmiş hali ile)

izlemin başarılı uygulanmadığını, gerek düşük, gerekse yüksek riskli evre 1 seminom dışı hastalıkta RPLND'nin etkin ve düşük istenmeyen yan etkili bir yaklaşım olduğu belirlendi.

Anahtar kelimeler: Testis, Tümör, RPLND, Risk

GİRİŞ

Evre 1 seminom dışı germ hücreli testis tümörlerinde (SDGHT) tedavi seçimi riske göre yapılmaktadır. Avrupa kılavuzlarında düşük riskli hastalar için izlem yapılması önerilirken yüksek riskli hastalara ek kemoterapi önerilmekte, izlem veya kempoterapiye uygun olmayan hastalar için lenfadenektomi önerilmekte, tümörün teratom içermesi lenfadenektomi için en önemli endikasyonu oluşturmaktadır¹. Amerikan kaynaklarında ise retroperitoneal lenfadenektomi (RPLND) daha ön planda önerilmektedir. Öyle ki, düşük riskli grup için izlem ve lenfadenektomi eş seçenekler olarak sunulmakta, yüksek riskte ise öncelikle lenf nodu diseksiyonu önerilmektedir².

Testis tümöründe riski belirleyen üç etken söz konusudur. Bunlar embriyonel karsinom (EK) oranının yüksekliği, lenfovasküler invazyon (LVİ) olması ve proliferasyon indeksidir. Vasküler invazyon (Vİ) en önemlisi olarak gösterilirken, varlığı tümörün lokal evresini arttırmaktadır. Risk etkenleri bir arada olduğunda nüks oranları da artmaktadır³.

Testisin düşük evreli SDGHT olan hastalar ve EK oranı yüksek veya LVİ kanıtı olanlar izlemde başarısızlık riskinin yüksek olmasından dolayı genellikle orşiektomi sonrası ilave tedavi adayı olarak kabul edilirler. Seçilecek girişim bu hastalarda net değildir çünkü primer RPLND veya sisplatin bazlı kemoterapi ile hastaların %98'inde kür sağlanır^{4,5}.

RPLND'nin mantığı hastaların %80'den fazlasında ilk metastatik yayılımın retroperitoneal alana olması konusunda kanıtların bulunmasıdır. Ancak primer kemoterapi yandaşlarının tezi ise EK oranı yüksek ve/veya LVİ olanlarda sıklıkla gizli uzak metastaz mevcut olması, retroperiton temizken %23-37 relaps oranlarının bulunması ve patolojik evre II için %22-57 hastada relaps gelişmesidir^{4,6,7}. Klinik evre I olgulardaki klinik çalışmaların sonuçlarına göre 2 siklus ilave kemoterapi sonrası relaps oranları %2-7'dir^{8,5}.

Düşük evreli testis kanserinde EK baskın ve/veya VI olanlardan izlem için aday olmayanlarda RPLND tercih edilecek tedavi seçeneğidir, retrope-

ritoneal metastaz oranı %42 (bunun %16'sı teratom içerir), gizli sistemik hastalık riski düşüktür ve primer kemoterapi ile karşılaştırıldığında RPLND kabul edilebilir morbiditeye sahiptir. Primer RPLND ile hastaların %72'ye kadarı kemoterapi almaktan korunmuş olur. Geç nüks oldukça enderdir ve uzun dönemde neredeyse tüm hastalarda kür beklenir.

Bu çalışmada evre 1 SDGHT'de primer tedavi olarak RPLND uyguladığımız hastaların sonuçlarını inceleyerek RPLND başarısını ve risk etkenlerinin sonuçları öngörmedeki değeri incelendi.

GEREÇ ve YÖNTEM

1994-2007 yılları arasında evre 1 ve SDGHT olup ilk tedavi olarak RPLND uyguladığımız olgulara ait bulguları ve izlem sonuçlarını retrospektif olarak inceledik. Olguların testis patolojilerindeki EK oranları ve Vİ varlığı belirlendi ve RPLND patolojileri ile karşılaştırıldı. Sinir koruyucu cerrahi uygulanan olguların antegrad ejakülasyonları sorgulandı.

Orşiektomisi kliniğimizde yapılmamış olanların patoloji preparatları hastanemizin patoloji bölümü tarafından tekrar incelendi. EK oranı %50'den fazla olanlar riskli kabul edildi⁴. Orşiektomi spesimeninde arter, ven veya lenfatik damarlar içinde tümör hücresi agregasyonu bulunanlar için LVİ varlığı kabul edildi. Orşiektomi sonrası alfa fetoprotein (AFP) ve beta insan koryonik gonadotropini (βHCG) düzeyleri normal ve klinik evre I olarak kabul edilen 44 olguya RPLND uygulandı. Bu olgulardan 16 tanesinde (%36,4) EK oranı yüksek veya LVİ vardı.

Olgular ameliyat öncesi AFP, βHCG, laktat dehidrogenaz (LDH), abdominal bilgisayarlı tomografi (BT) ve akciğer grafisi veya göğüs BT ile evrelendirildi. Patolojik evre, 2002 Amerikan Kanser Sınıflaması Birleşik Komitesinin belirlediği şekilde tümör-nod-metastaz (TNM) sınıflamasına göre yapıldı.

Klinik evre 1 SDGHT olup RPLND uyguladığımız 44 olgudan 31'ine sinir koruyucu cerrahi, 13'üne de eksplorasyonda nod varlığı saptanarak

EVRE 1 SEMİNOM DIŞI TESTİS TÜMÖRLERİNDE RPLND
(The Situation of RPLND in Stage I Nonseminomatous Testis Cancer)

tam template diseksiyon uygulandı. 44 olgudan 26'sı sağ, 18'i de sol testis tümörü idi. Sinir koruyucu cerrahilerden 18'ine sağ, 13'üne de sol modifiye LND uygulandı. Tanı anında ortalama yaş 23 (17-35) olarak hesaplandı. Ortalama ameliyat süresi 165 (150-210) dakika, ortalama hastanede kalış süresi de 4.5 (3-14) gündü.

RPLND'nin ardından pN2 veya pN3 olan hastalara yüksek relaps riski nedeniyle ve pN1 olan hastalardan takibe uyumu mümkün olmayacağını öngördüğümüz hastalara ek tedavi olarak 2 kür BEP (bleomycin-etoposide-cisplatin) verildi. Ameliyat sonrası ilk iki yıl 2 ayda bir, 3. yıl 3 ayda bir, 4. yıl 4 ayda bir, 5. yıl 6 ayda bir ve sonra yıllık izlem yapıldı. Her incelemede hastalardan öykü alındı, fiziksel inceleme yapıldı, akciğer grafisi çekildi ve serum tümör belirteçleri bakıldı. Başlangıçta alınan abdominal BT, RPLND sonrası 4. ayda tekrarlandı. Ortalama izlem süresi 32 aydı (9-84).

Veriler SPSS programı versiyon 15.0 ile değerlendirildi, istatistikler ve kıyaslamalar Kruskal Wallis testi yapıldı. $p < 0.05$ değeri istatistik anlamlılık sınırı olarak kabul edildi.

Tablo 1. Risk etkenlerine göre patolojik evrenin ilişkisi ve metastaz büyüklüğü				
	EK>%50 veya LVİ(+)	EK>%50	LVİ (+)	EK>%50 ve LVİ(+)
RPLND	16	11	10	5
pS1	9	4	5	0
pS2	7	7	5	5
pN1	5	5	3	3
pN2	2	2	2	2

RPLND: Retroperitoneal lenf nodu diseksiyonu; **EK:** Embriyonel karsinom; **LVİ:** Lenfovasküler invazyon; **pS:** Patolojik evre; **pN:** Patolojik nod evresi

BULGULAR

Primer RPLND uygulanan 44 olgudan 16'sında (%36,4) en az bir risk etkeni vardı. 11 (%25) olguda yalnız EK baskın, 10 (%22,7) olguda yalnız LVİ (+), 9 (%20,4) olguda primer tümörde EK yoktu. Vİ gösteren 10 (%22,7) olgunun yarısında lenfadenektomide metastaz saptandı. Bunlardan 3'ü pN1 ve 2'si pN2 idi. EK oranı >%50 olan 11 olgudan 7'sinde (%63,6) evre 2 hastalık saptadık. Bunların da 5'i pN1 ve 2'si pN2 olduğu bulundu. Her iki risk etkeni de bir arada olduğunda tüm ol-

guların (%100) patolojik evre 2 olduğu belirlendi. Bunların da 3'ü pN1 ve 2'si pN2 idi (Tablo 1).

Tüm olgularda çıkarılan LN sayısı ortalama 16.74 ± 11.6 , ortanca 13.5 (1-57) ve metastatik olduğu belirlenenler içinde 14 olguda LN sayısı ortalama 3.46 ± 2.90 , ortanca 2 (1-10). Olguların %95.2'sinde 5 veya daha fazla, %60'ında 10'dan fazla LN çıkarılmış olup yalnızca %15.4'ünde 6 veya fazla metastatik nodül saptandı. Çıkarılan lenf nodu sayısı ile metastatik lenf nodu sayısı arasındaki korelasyon anlamsız bulundu ($p=0.139$). Sağ modifiye sinir koruyucu RPLND yapılanlarda çıkarılan LN sayısı ortanca 9 (5-16), sol modifiye sinir koruyucu RPLND yapılanlarda ortanca 20 (4-32), tam template yapılanlarda ortanca 26 (20-57) oldu. Kruskal Wallis testinde gruplar birbirinden farklı bulundu ($p < 0.001$).

Tablo 2. Orşiektomi ve RPLND patolojilerinin karşılaştırılması		
	Orşiektomide	RPLND'de
Embriyonel Karsinom	14	11
Teratom	6	7
Yolk Sac	3	2
Koryokarsinom	2	1
Endodermal Sinüs Tm	1	0
Seminom	4	1
Toplam	14	14

RPLND: Retroperitoneal lenf nodu diseksiyonu

Patolojik evre 2 olan 14 (%31,8) olgunun orşiektomi ve RPLND patolojileri Tablo 2'de gösterilmiştir.

Tablo 3. Embriyonel Karsinom ile patolojik evrenin ilişkisi			
	EK>%50	EK yok veya EK<%50	Toplam
pS1	4 (%13.3)	26	30
pS2	7 (%50)	7	14
Toplam	11	33	44

EK: Embriyonel karsinom; **pS:** Patolojik evre

Tablo 4. Lenfovasküler invazyon ile patolojik evrenin ilişkisi			
	LVİ(+)	LVİ(-)	Toplam
pS1	5 (%16.6)	25	30
pS2	5 (%35.7)	9	14
Toplam	10	34	44

LVİ: Lenfovasküler invazyon; **pS:** Patolojik evre

Toplam 30 hasta (%68,2) patolojik evre 1 (pS1) idi, bunlardan 4'ünde EK baskın komponent ve 5'inde LVİ vardı (Tablo 3 ve 4). Patolojik evre 2 (pS2) olan 14 olgudan 11'i (%78,6) pN1 ve 3'ü (%21,4) pN2 idi. PS2 olan olgulardan 7'si (%50) retroperitonda teratom içermekteydi (toplamda % 16).

Tek risk faktörü varlığı ile karşılaştırıldığında EK baskınlığı ve LVİ birlikte olanlarda pS2 oranı daha fazlaydı fakat PS2 olanlardan pN2 olanlar anlamlı olarak daha azdı (%21,4'e %78,6) (Tablo 1).

Evrelere göre değerlendirme yaptığımızda 1A olan 29 olgudan 6'sının (%21) evre 2, 1B olan 15 olgunun ise yarısından fazlasının (%53) metastatik olduğu ortaya çıktı. Evre 1A olan olgulardan patolojik evre 2 çıkarların 3'ü teratokarsinom, 2'si EK ve 1'inin teratom içerdiği, klinik evre 1B olup patolojik evre 2 olanlardan da 4'ünün EK, 3'ünün teratokarsinom, birinin de seminom içerdiği, metastazların çoğunlukla EK ve teratom içerdiği görüldü (Tablo 2).

Risk etkenlerinin varlığı veya yokluğuna göre hastaların özellikleri Tablo 5 ve 6'da gösterilmiştir. Her iki grup arasında Kruskal Wallis testinde fark saptanmadı ($p>0.05$).

Sinir koruyucu cerrahi uyguladığımız 31 olgudan 29'unun (%93,6) antegrad ejakülasyonu korundu veya belirli bir zaman içinde geri döndü. Antegrad ejakülasyonu korunan 29 olgudan 13'ünde ilk iki ayda, 14'ünde 6 ay içinde, 1'inde 9. ayda, 1'inde de 12. ayda antegrad ejakülasyon mevcuttu. Ejakülasyonun düzelmesi için geçen süre ortalama 4.5 (2-12) ay oldu.

İzlemler sırasında hiçbir olgumuzda retroperitoneal alanda lenf nodu tutulumu saptanmadı, yalnızca 1 olguda takibin birinci yılında retroperiton dışında nüks saptanarak kemoterapi verildi. RPLND sonrası uzak nüks gelişen hasta KT sonrası 7. yılında remisyondaydı.

Bir olgumuzda erken dönemde ileus nedeniyle eksplorasyon yapıldı ancak ciddi bir cerrahi uygulanmadı. Lefadenektomi sonrasında uzun süre lenfatik direnaji olan 1 olgumuzda orta zincirli yağ asitlerinden zengin, yüksek zincirli yağ asitlerinden fakir özel bir diyet uygulanarak sorunu çözüldü.

Patolojik evre 2 olanlara ilave KT verildi. Bunlardan %78,6 si pN1 ve %21,4'ü pN2 idi. Ek KT alan tüm hastalar izlem süreleri sonunda hastaliksız olarak yaşamaya devam ettiler.

İzlemi seçen 7 olgu, diğer serilerde de olduğu gibi yeterince uyum sağlayamadı. Yalnızca 2 olgumuz 1 yıldan fazla süreyle izlenebildiler. Bu olgulardan risk etkeni yüksek olan 1 olgu takibinin 12. ayında retroperitoneal alanda lenf nodu tutulumu görülerek ek kemoterapi aldı ve KT sonrası üçüncü yılında hastalık kanıtı olmaksızın yaşamına devam etti.

TARTIŞMA

Evre 1 seminom dışı testis tümörlerinde birincil yaklaşım olarak RPLND'yi seçmemizin değişik gerekçeleri vardır. Hastaya RPLND uygulandığında retroperitoneal metastazları bile olsa yalnızca bu girişim sayesinde 2/3 oranında tedavi olmuş olacaktır^{11,12}.

Tablo 5. Testis tümörü saptanan taraf ile risk etkenlerinin ilişkisi

	EK>%50	EK<%50	LVİ var	LVİ yok	EK>%50 ve LVİ (+)	EK<%50 ve LVİ (-)
Sağ	6 (%55)*	21 (%64)	7 (%70)	20 (%59)	3(%60)	18 (%64)
Sol	5 (%45)	12 (%36)	3 (%30)	14 (%41)	2(%40)	10 (%36)
Toplam	11	33	10	34	5	28

*: Sayı (yüzde); **EK:** Embriyonel Karsinom; **LVİ:** Lenfo Vasküler İnvasyon

Tablo 6. Risk etkenlerinin varlığına göre hasta yaşı ve tümör çapı özellikleri

	EK>%50	EK<%50	p	LVİ var	LVİ yok	p	EK>%50 ve LVİ(+)	EK<%50 ve LVİ(-)	p**
Yaş (yıl)	24* (20-31)	21 (17-35)	0.08	25.5 (19-34)	21.5 (17-35)	0.127	25.5 (20-31)	21 (17-35)	0.126
Tümör çapı (cm)	3 (1-5.5)	3.5 (1.5-8)	0.199	3.5 (1-8)	3.5 (1-8)	0.844	2.5 (1-5.5)	3.5 (1.5-8)	0.364

*: Ortanca (en az-en çok); **: Kruskal Wallis testi ile; **EK:** Embriyonel Karsinom; **LVİ:** Lenfo Vasküler İnvasyon

*EVRE I SEMİNOM DIŞI TESTİS TÜMÖRLERİNDE RPLND
(The Situation of RPLND in Stage I Nonseminomatous Testis Cancer)*

Nüks halinde yapılacak tedavi RPLND'ye göre gecikmiş bir tedavidir. RPLND doğru evreleme ve erken tedavi sağlar. İzlemi seçecek hastalar için en önemli sorun protokole uyumdur. Bu konuda yeterli çalışma olmamakla birlikte uyumun %50'den fazla olmadığı görülmektedir¹³.

İzlemin en önemli üstünlüğü %70 olgunun nüks etmeyeceği düşünülerek gereksiz tedaviden kaçınmaktır. Yalnızca %30 olgu nüks etmekte, bunların da %80'i ilk yıl, %12'si ikinci yıl gelişmektedir. İzlemin önemli sakıncaları mevcuttur, bunlar izleme uyumun düşük olması, sıkı takibe karşın bile %11 yüksek hacimli metastaz saptanması ve mortalitenin %7'lere varmasıdır¹³⁻¹⁵. Hao ve ark. çalışmalarında izleme uyum ilk yıl %61 ve ikinci yıl %35 olarak bulunmuştur¹³. Ayrıca izlem için kullanılan yöntemlerin duyarlılığının düşük olması, 6. ve 9. yıllarda olduğu gibi geç nüksler nedeniyle uzun ve sabırlı bekleme süresi olması izlemi güçleştirmektedir^{16,17}. Nükslerin %35'inde belirteçler yükselmekte, görüntülemelerde kullanılan BT'de 1 cm'den küçük lenf nodlarının gösterilmesi konusunda duyarlılık düşük kalmaktadır.

Lenfadenektominin ise üstünlükleri sakıncalarından çok daha fazladır. Doğru evreleme için altın standart yöntemdir. Bu hastalar için %30 oranında gelişmesi beklenen nüksün %60'ı retroperitoneal alanda oluşacaktır, lenfadenektomi ile bu alan temizlenerek tedavi edici bir özellik ortaya çıkar. Retroperiton temizlendiği için olası nüksler mediasten veya akciğerde ortaya çıkar. Bunun da ortaya konması nispeten kolaydır. Modifiye ve sinir koruyucu cerrahi ile nüks %6-14 ve retroperitoneal nüks oranları <%2 gibi oldukça düşüktür, bu nedenle de izlem daha kolay ve düşük maliyetlidir¹⁸. Üstelik nüks olsa bile kemoterapiye (KT) duyarlı olacaktır. En önemli sakınca olarak gösterilen infertilite riskine karşın sinir koruyucu cerrahi ile %95'e varan oranda antegrad ejakülasyon korunabilmektedir¹⁹⁻²¹. Bizim serimizde görülmemekle birlikte lenfadenektomi sonrası uzamış lenfatik direnaja sorunu için diyetin yeterli olmadığı hastalar için 250 mcg bolus ve sonrasında saatte 250 mcg infüzyon şeklinde devamlı uygulanacak somatostatine ile direnaja sorunu 7-10 günde çözülebilir.

Riskli hastalara primer KT vermenin önemli sakıncaları mevcuttur. Tedavi olan hastaların ancak %20-50'sinde metastaz mevcuttur, diğerleri gereksiz KT almaktadır. Bu tedaviye karşın metas-

tazı olan hastaların yarısında geç nüks ortaya çıkmaktadır²². Risk etkenleri kötü hastalık seyri olanları ayırt etmekte başarılıdır ancak primer KT bu olguların tümünü etkili bir şekilde tedavi edememektedir ve bu hastaların bazıları sonunda ölmektedir.

Başlangıçta KT uygulandığında 2 kür BEP vermek yeterli olacağından nüks durumunda yapılacak en az 3 kür tedaviye göre toksisite daha düşük olacaksa da toksisite başlı başına bir sakıncadır. Kemoterapinin sadece retroperitoneal alana değil tüm diğer metastazlara da etkili olabilmesi en önemli üstünlüğüdür. Ek KT verildikten sonra nüks geliştiğinde %5 gibi kemorezistan olma olasılığı vardır ve bu da sakıncalardan biridir²³. Radyoterapi gibi KT'nin de lösemi gibi ikincil kanser olasılığı mevcuttur.

İzlem için uygun aday olmayan EK baskın ve/veya LVİ olan düşük evreli testis kanserinde retroperitoneal hastalık oranının yüksek olması, pS2 olanlarda retroperitoneal teratom olasılığının %16 görülmesi ve pS1 ve pN1 hastalarının sistemik nüksünün düşük olması seçilecek tedavinin RPLND olmasını desteklemektedir. Klinik evre 1-2a ve serum tümör belirteçleri normal olanlar için primer kemoterapi, testise sınırlı hastalığı olan bu grupta kemoterapinin potansiyel uzun dönem toksisitesine maruz kalınmasına yol açar. Ayrıca retroperitoneal teratom için primer kemoterapi tek başına etkili bir tedavi değildir. Yalnızca pN2 hastalara KT vererek RPLND ile %72 hastayı bu toksisiteden korumuş oluruz. Beklenen uzun dönem nüks oranı %9'dur, geç nüks olmaz ve tüm hastalarda aslında uzun dönemde kür sağlanmış olur²⁴.

Retroperitoneal metastazı öngörmemiz için EK baskınlığı ve LVİ en sık bildirilen 2 histolojik etkindir. Heidenreich ve ark. LVİ veya EK baskınlığından biri olduğunda pS2 oranını %40 ve %50, her ikisi de bulunduğu ise %91 olarak bildirmişlerdir²⁵. Bizim sonuçlarımıza göre bu oranlar LVİ için %50 ve EK baskınlığı için %63.6, her ikisi de birlikte olduğunda %100 oldu. Bu açıdan riskli hastalar izlemde yüksek nüks ihtimali nedeniyle genellikle orşiektomi sonrası ilave tedavi adayı olarak kabul edilirler. Primer kemoterapiyi savunanlar yüksek riskli pS1 hastalarda %23-37 nüks oranlarını göstererek metastazların %32-50 oranında retroperitonu bypass ettiğini, RPLND'nin etkisiz kaldığını savunmuşlardır^{4,6,7}. Ancak Step-

henson ve ark. serisinde EK baskın ve/veya LVİ varlığında pS1 için %10 nüks oranı ile birlikte %42'lik pS2 oranı varlığı retroperitonun klinik evre 1-2a hastaların %88'inde primer metastaz bölgesi olduğunu göstermiştir. PS2 olguların çoğunda düşük hacimli pN1 metastaz vardır ve yalnızca RPLND ile %86'sı kür olur, bu da RPLND'nin tedavi edici etkisini vurgular. PS1 ve pN1'li hastalardaki düşük 5 yıllık nüks oranları (sırayla %10 ve 14) sistemik metastaz riskinin zayıf olduğunu gösterir²⁴.

Düşük evreli testis kanserinin tedavisinde önemli bir nokta da pS2 hastaların %16-30'unda retroperitoneal teratom insidansı olmasıdır. Teratom kemoterapiye dirençlidir ve yalnızca KT ile tedavi edilen hastada rezeke edilmeyen hastalık hastayı önemli derecede tehdit eder. Histolojik olarak benin olsa da teratomların biyolojik potansiyeli öngörülemez, büyüyebilir ve rezeke edilemez hale gelebilir, malin transformasyon geçirebilir veya geç nüks geliştirebilir, bu durumların hepsi de ölümle sonuçlanabilir. Testis kanserinin teratom komponenti içeren geç nüksü kemoterapiye dirençlidir ve uzun dönemde kanser kontrolü hastaların %50'sinden azında mümkün olur²⁶.

Kemoterapinin potansiyel uzun dönem toksitesine dikkat edilmelidir. 2 kür sisplatin bazlı kemoterapi sonrası hastaların %15'inde ototoksisite ve %10-16 oranlarında duyuşal periferik nöropati gelişmiştir^{27,28}). İki kür bleomycin ile pulmoner toksisite riski düşüktür²⁹, fakat Raynaud's fenomeni hastaların önemli bir kısmında (standart dozla %30'a kadar) gözlenmiştir³⁰. Toplam etoposid dozunun 2 g/m² veya düşük olduğu durumlarda sekonder lösemi riski %0,2-0,5 kadardır ve daha düşük dozlarda güvenli değildir³¹. Standart sisplatin bazlı kemoterapi alan hastaların 7 kat artmış geç kardiyovasküler olay riski vardır ve 2 kürün düşük riskli olduğu kesin değildir³⁰. Buna karşın primer RPLND, %1-2 ince bağırsak obstrüksiyonu riski taşır ve sinir korumalı teknikle %5'den az anejakülasyon riski vardır^{32,33}.

Önemli noktalardan birisi de RPLND sonrası gelişen nükslerin kemoterapiye duyarlı olmasıdır. Stephenson ve ark. çalışmasında nüks eden tüm olgular düşük riskli KT rejimleri ile başarıyla tedavi edilebilmiş ve ortalama 53 aylık izlem sonunda hastaliksız yaşamlarına devam etmişlerdir. Buna karşın primer KT sonrası nükslerin hepsi de KT di-

rençli olduğu görülmüş, cerrahi rezeksiyon ve/veya salvage KT rejimleri gerekmiştir. CS1 için KT yapan yayınlanmış 6 seriden 4'ünde kansere bağlı ölüm oranı %1.4-5 saptanmıştır, bu da nüks olan tüm olguların kurtarılamadığını gösterir²⁴.

Gizli metastaz için yüksek risk taşıyan düşük evredeki hastaları ayırt edebilmek için birçok risk sınıflaması şeması geliştirilmiştir ve primer tümörün histolojik görünümüne dayalıdır, bunlarda ek tedavi gereklidir fakat bu modellerden sadece 1 tanesi prospektif olarak doğrulanmıştır¹⁴.

Birçok çalışmada EK baskın ve LVİ olanların tek risk etkeni olanlara göre retroperitonda metastaz geliştirme açısından daha riskli olduğu gösterilmiştir fakat bu etkenlerin birlikteliği ile sistemik hastalığın birlikteliği riski daha az belirlenmiştir^{25,34}. Bizim çalışmamızda Stephenson'un çalışmasında olduğu gibi iki risk etkeni birlikteliğinde tek etken varlığına göre retroperitoneal hastalık riski daha fazla bulunmuştur.

Orşiektomi sonrası artmış AFP ve/veya HCG, düşük evreli NSGCT için tedavi seçeneği olarak primer kemoterapi tercih edilmiş olanlarda, sistemik hastalığı doğrulukla gösteren tek etkidir³⁵. Klinik evre 1, EK baskın ve LVİ ile orşiektomi sonrası normal AFP ve HCG olan hastalar için izlem de kabul edilen bir seçenektir ancak hasta uyumu çok önemlidir. İzlem serilerinde uyumsuzluk oranı %80'lere kadar bildirilmektedir ve bu hastalar sıklıkla ileri evre hastalık olarak nüks etmektedir¹³. Tüm hastaların kurtarılmasının mümkün olmaması nedeniyle birçok izlem serisinde %2-5 kansere özgü ölüm oranları bildirilmiştir³⁶.

Başka serilerde Vİ varlığı EK baskınlığına göre relaps için daha önemli risk etkeni olarak bildirilmiş olmasına karşın bizim serimizde EK>%50 olması evre 2 hastalığı öngörmede daha anlamlı bulunmuştur³⁷. Çalışmamızda EK açısından riskli olmayan 7 olgu ile Vİ açısından riskli olmayan 9 olguda ve hiçbir risk etkeni olmayan 2 olguda evre 2 hastalık saptandı. Evre 2 olan olguların yarısında da (7/14 olgu) teratom komponenti bulundu. Bu nedenle RPLND risksiz grupta da evreleme ve tedavi için önem kazanmaktadır.

İzlem ve RPLND sonuçlarını kıyaslayan bir çalışmada bir grup izleme alınıp relaps anında kemoterapi verildiğinde diğer gruba RPLND yapıldı evre 2 gelen (%30,6) olgulara kemoterapi yapıldı-

*EVRE 1 SEMİNOM DIŞI TESTİS TÜMÖRLERİNDE RPLND
(The Situation of RPLND in Stage I Nonseminomatous Testis Cancer)*

ğında ortalama 7 yıllık izlemde hastaliksız sağ kalımlar iki grupta da aynı çıkmıştır (%98.5, %98)³⁸. Bunun gibi izlem sonuçlarını bildiren çalışmaların tümü sosyal güvenlik çatısını ve hasta izlem programını çok iyi kurmuş kuzey Avrupa ülkelerinden yapılmaktadır. Dünyanın diğer bölgeleri gibi bizim ülkemizde de izleme uyum sosyal güvenlik kurumunun kapsamının ve sosyoekonomik yapının yetersiz olmasından dolayı mümkün olamamaktadır. Bu durumda RPLND'nin üstünlüğü ortaya çıkmaktadır.

SONUÇ

Bizim serimizde lenfadenektomi ile klinik evre 1 olgulardan üçte birinin patolojik evre 2 olduğu görüldü. Retroperitoneal lenfatik tutulumu öngörmede yüksek EK oranının Vİ'a kıyasla daha etkili olduğu görüldü, her iki risk etkeni birlikteliğinde lenf nodu tutulumu %100 olarak bulundu. İzleme uyumun diğer serilerde olduğu gibi bizim serimizde de düşük olduğu görüldü. Lenfadenektomi etkin ve düşük istenmeyen yan etkili bir tedavi seçeneği olarak belirlendi. Hasta popülasyonumuzun özelliği nedeniyle daha fazla oranda uyguladığımız lenfadenektominin sonuçları, evre 1 seminom dışı tümörlü hastalar için uygulanması konusunda cesaret vericidir.

KAYNAKLAR

- 1- Krega S, Jörg B, Souchon R, Albers P, Albrecht W, et al: European concensus 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 I. Eur Urol; 53: 478-96, 2008.
- 2- In National Comprehensive Cancer Network Clinical Practice Guidelines in Oncology: Testicular cancer. Baltimore, Maryland, USA; NCCN Testicular Cancer Panel, V.1.2006.
- 3- Freedman LS, Parkinson MC, Jones WG, Oliver RT, Peckham MJ, Read G, Newlands ES, Williams CJ: Histopathology in the prediction of relapse of patients with stage I testicular teratoma treated by orchidectomy alone. Lancet. 2 (8554): 294-8, 1987.
- 4- Hermans BP, Sweeney CJ, Foster RS, Einhorn LE, Donohue JP: Risk of systemic metastases in clinical stage I nonseminoma germ cell testis tumor managed by retroperitoneal lymph node dissection. J Urol, 163: 1721, 2000.
- 5- Oliver RT, Ong J, Shamash J, Ravi R, Nagund V, Harper P, et al: Long-term follow-up of Anglian Germ Cell Cancer Group surveillance versus patients with stage I nonseminoma treated with adjuvant chemotherapy. Urology, 63: 556, 2004.
- 6- Nicolai N, Miceli R, Artusi R, Piva L, Pizzocaro G, Salvioni R: A simple model for predicting nodal metastasis in patients with clinical stage I nonseminomatous germ cell testicular tumors undergoing retroperitoneal lymph node dissection only. J Urol, 171: 172, 2004.
- 7- Swanson DA, von Eschenbach AC, Babaian RJ, Dinney CPN, Pisters LL, Pettaway CA: Is retroperitoneal lymph node dissection (RLND) alone optimal or sufficient therapy for clinical stage I nonseminomatous germ cell testicular tumors (NSGCTT) at high risk for relapse? J Urol, suppl. 159: 49, abstract 179, 1998.
- 8- Amato RJ, Ro JY, Ayala AG, Swanson DA: Risk adapted treatment for patients with clinical stage I nonseminomatous germ cell tumor of the testis. Urology; 63: 144, 2004.
- 9- Donohue JP, Foster RS, Rowland RG, et al: Nerve-sparing retroperitoneal lymphadenectomy with preservation of ejaculation. J Urol, 144: 287-92, 1990.
- 10- İşeri C, Baykal K, Şenkuş T, Karademir K, Şen B, Erden D: Evre 1 testis tümörlerinde sinir koruyucu lenfadenektomi: GATA Haydarpaşa deneyimi. Türk Üroloji Dergisi, 29: 164-7, 2003.
- 11- Donohue JP, Thornhill JA, Foster RS, et al: Primary retroperitoneal lymph node dissection in clinical stage a non-seminomatous germ cell testis cancer. Review of the Indiana University experience 1965-1989. Br J Urol; 71: 326, 1993.
- 12- Richie JP, Kantoff PW: Is adjuvant chemotherapy necessary for patients with stage B1 testicular cancer? J Clin Oncol, 9: 1391, 1991.
- 13- Hao D, Seidel J, Brant R, Alexander F, Ernst DS, Summers N, et al: Compliance of clinical stage I nonseminomatous germ cell tumor patients with surveillance. J Urol; 160: 768-71, 1998.
- 14- Read G, Stenning SP, Cullen MH, Parkinson MC, Horwich A, Kaye SB, et al: Medical Research Council prospective study of surveillance for stage I testicular teratoma. Medical Research Council Testicular Tumors Working Party. J Clin Oncol, 10: 1762, 1992.
- 15- Colls BM, Harvey VJ, Skelton L, Frampton CM, Thompson PI, Bennett M, Perez DJ, Dady PJ, Forgeon GV, Kennedy IC: Late results of surveillance of clinical stage I nonseminoma germ cell testicular tumours: 17 years' experience in a national study in New Zealand. BJU Int. 83: 76-82, 1999.
- 16- Hurley LJ, Libertino JA: Recurrence of a nonseminomatous germ cell tumor 9 years postoperatively: Is surveillance alone acceptable? J Urol. 153: 1060-2, 1995.
- 17- McCrystal MR, Zwi LJ, Harvey VJ: Late seminomatous relapse of a mixed germ cell tumor of the testis on intensive surveillance. J Urol. 153: 1057-9, 1995.
- 18- Pizzocaro G, Salvioni R, Zanoni F: Unilateral lymphadenectomy in intraoperative stage I nonseminomatous germinal testis cancer. J Urol. 134: 485-9, 1985.
- 19- Foster RS, Roth BJ: Clinical stage I nonseminoma: Surgery versus surveillance. Semin Oncol. 25: 145-53, 1998.
- 20- Donohue JP, Thornhill JA, Foster RS, Rowland RG, Bihle R: Clinical stage B non-seminomatous germ cell testis cancer: The Indiana University experience (1965-1989) using routine primary retroperitoneal lymph node dissection. Eur J Cancer. 31A: 1599-1604, 1995.
- 21- Richie JP, Kantoff PW: Is adjuvant chemotherapy necessary for patients with stage B1 testicular cancer? J Clin Oncol. 9: 1393-6, 1991.
- 22- Baniel J, Foster RS, Einhorn RL, et al: Late relaps of clinical stage I testicular cancer. J Urol; 154: 1370, 1995.

- 23- **Stephenson AJ, Sheinfeld J:** Management of patients with low-stage nonseminomatous germ cell testicular cancer. *Curr Treat Options Oncol*, 6: 367-77, 2005.
- 24- **Stephenson AJ, Bosl GJ, Bajorin DF, Stasi J, Motzer RJ, Sheinfeld J:** Retroperitoneal lymph node dissection in patients with low stage testicular cancer with embryonal carcinoma predominance and/or lymphovascular invasion. *J Urol*; 174: 557-60, 2005.
- 25- **Heidenreich A, Sesterhenn IA, Mostofi FK, Moul JW:** Prognostic risk factors that identify patients with clinical stage I nonseminomatous germ cell tumors at low risk and high risk for metastasis. *Cancer*; 83: 1002, 1998.
- 26- **George DW, Foster RS, Hromas RA, Robertson KA, Vance GH, Ulbright TM, et al:** Update on late relapse of germ cell tumor: A clinical and molecular analysis. *J Clin Oncol*, 21: 113, 2003.
- 27- **Bohlen D, Borner M, Sonntag RW, Fey MF, Studer UE:** Long-term results following adjuvant chemotherapy in patients with clinical stage I testicular nonseminomatous malignant germ cell tumors with high risk factors. *J Urol*, 161: 1148, 1999.
- 28- **Kondagunta GV, Sheinfeld J, Mazumdar M, Mariani TV, Bajorin D, Bacik J, et al:** Relapse-free and overall survival in patients with pathologic stage II nonseminomatous germ cell cancer treated with etoposide and cisplatin adjuvant chemotherapy. *J Clin Oncol*, 22: 464, 2004.
- 29- **Cullen MH, Stenning SP, Parkinson MC, Fossa SD, Kaye SB, Horwich AH, et al:** Short-course adjuvant chemotherapy in high-risk stage I nonseminomatous germ cell tumors of the testis: A Medical Research Council report. *J Clin Oncol*, 14: 1106, 1996.
- 30- **Meinardi MT, Gietema JA, van der Graaf WT, van Veldhuisen DJ, Runne MA, Sluiter WJ, et al:** Cardiovascular morbidity in long-term survivors of metastatic testicular cancer. *J Clin Oncol*, 18: 1725, 2000.
- 31- **Bajorin DF, Motzer RJ, Rodriguez E, Murphy B, Bosl GJ:** Acute nonlymphocytic leukemia in germ cell tumor patients treated with etoposide-containing chemotherapy. *J Natl Cancer Inst*, 85: 60, 1993.
- 32- **Baniel J, Foster RS, Rowland RG, Bihle R, Donohue JP:** Complications of primary retroperitoneal lymph node dissection. *J Urol*, 152: 424, 1994.
- 33- **Donohue JP, Foster RS:** Retroperitoneal lymphadenectomy in staging and treatment. The development of nerve-sparing techniques. *Urol Clin North Am*, 25: 461, 1998.
- 34- **Sweeney CJ, Hermans BP, Heilman DK, Foster RS, Donohue JP, Einhorn LH:** Results and outcome of retroperitoneal lymph node dissection for clinical stage I embryonal carcinoma-predominant testis cancer. *J Clin Oncol*; 18: 358, 2000.
- 35- **Davis BE, Herr HW, Fair WR, Bosl GJ:** The management of patients with nonseminomatous germ cell tumors of the testis with serologic disease only after orchiectomy. *J Urol*, 152: 111, 1994.
- 36- **Sogani PC, Perrotti M, Herr HW, Fair WR, Thaler HT, Bosl G:** Clinical stage I testis cancer: Long-term outcome of patients on surveillance. *J Urol*; 159: 855, 1998.
- 37- **Divrik RT, Akdoğan B, Özden H, Zorlu F:** Outcomes of surveillance protocol of clinical stage I nonseminomatous germ cell tumors-is shift to risk adapted policy justified? *J Urol*; 176: 1424-1430, 2006.
- 38- **Spermon JR, Roelveld TA, van der Poel HG, et al:** Comparison of surveillance and retroperitoneal lymph node dissection in stage I non seminomatous germ cell tumors. *Urology*; 59: 923-929, 2002.