Evre 1 testis tümörlerinde izlem politikasının uzun dönem sonuçları; tartışılacak bir şey kaldı mı?

Dr. İlker Çelen, Dr. Talha Müezzinoğlu
Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji Anabilim Dalı, Manisa

ÖZET

Günümüzde metastatik germ hücreli testis kanserleri dahi kür olabilmektedir. Nonseminomatöz germ hücreli testis tümörlerinin %50'si tanı anında klinik evre 1 olarak tanımlanır. Klinik evre 1 nonseminomatöz germ hücreli tümörlerin tedavisi izlem, primer kemoterapi ve retroperitoneal lenf nodu diseksiyonunu içerir. Risk sınıflandırmasına bakılmaksızın tüm tedavi modaliteleri %99'dan %100'e değişen eşit sağkalım oranlarına sahiptir.

Mevcut amaçlar ise tedavinin terapötik etkinliğini koruyarak morbiditeyi ve geç sekelleri önlemektir. Bu amaçla lokalize tümörler için izlem gittikçe kabul edilen bir seçenektir.

Bilgisayarlı tomografi ile görüntüleme izlem protokollerinde ana rol oynamaktadır. Yapılan çalışmalar sonucunda görüntüleme sıklığını azaltmaya doğru bir eğilim vardır ancak nonseminomatöz germ hücre tümörü değerlendirmesinde, manyetik rezonans görüntüleme ve FDG-pozitron emisyon tomografi görüntülemenin batın BT yerine kullanılmasındaki rolünü değerlendirmek için daha fazla çalışmalara ihtiyaç vardır.

ABSTRACT

Today, 80 % of patients with testicular germ cell cancer, including metastatic stage, can be cured. %50 of patients with nonseminomatous germ cell are seen clinical stage 1. Management of clinical stage 1 nonseminomatous germ cell tumor includes surveillance, primary chemotherapy and retroperitoneal lymph node dissection. Irrespective of risk classification, all treatment modalities have equal survival rates of 99% to 100%.

Actual challenges are to limit morbidity and late sequels of treatments while maintaining their therapeutic efficacy. Following this goal, surveillance, considered as a therapeutic option, is being broadly developed particularly for localised tumours.

Imaging, in particular computed tomography (CT), plays a central part in the surveillance protocols. There is a tendency towards less frequent use of imaging as supported by recent trials in nonseminomatous germ cell tumor but further studies are needed with respect to the assessment of nonseminomatous germ cell tumor and to evaluate the role of magnetic resonance imaging and FDG- positron emission tomography instead of abdominal CT.

Surveillance as a management strategy in low risk stage 1 testicular nonseminomatous germ cell tumor should be applied joint decision with the patient and must be followed actively.

Testis tümörleri 20-30 yaş arasında "en sık" görülen solid kanserlerdir ve son 30 yılda hastalığın görülmesinde belirgin bir artış izlenmektedir. Yine de solid tümörlerin en iyi tedavi edilen tiplerindendir ve pek çok malignitenin multimodal tedavisinde örnek alınmaktadır. Etkin teşhis yöntemleri, tümör belirteçlerindeki ilerlemeler, etkin kemoterapi rejimleri ve cerrahi teknikteki modifikasyonlar 1970'ten önceki dönemde %50'den fazla olan mortalitenin %5'ten daha aşağı bir seviyeye düşmesine ve yaşam süresinde dramatik bir iyileşmeye sebep olmuştur. Etkin tedavi olanaklarının mevcut olmasından dolayı tümörün çok ilerlediği hastalarda dahi tedavi protokollerini değiştirerek ilgi morbiditenin azaltılmasına çevrilmiş ve seçilmiş bazı hasta gruplarında kullanılmaya başlanmıştır (1,2).

Testis kanseri kesin serum belirleyicileri olan birkaç tümörden biridir. Bunlar beta-human chorionic gonadotropin (bHCG) ve alfa-fetoproteindir (AFP). Bu tümör belirleyicileri hastalığın dikkatli bir şekilde takip edilmesine ve bu sırada erken müdahaleye imkan verir. Diğer yardımcı serum belirteçleri ise laktik asit dehidrogenaz (LDH), plasental alkalin fosfataz (PLAP) ve gama glutamil transpeptidazdır (GGPT) (2).

Radikal orşiektomi adı verilen testisin inguinal yaklaşımla çıkarılması, testis tümörünün lokal tedavisini sağladığı gibi patolojik teşhisi koymak için de kesin bir yöntemdir. Tanı için transskrotal biyopsiden ise kesinlikle kaçınılmalıdır. Çıkarılan orşiektomi materyalinin patolojik olarak incelenmesi tümörün histolojik yapısı ve tümör alt gruplarının yüzdesini belirttiği gibi, primer tümörün T evresini ve tümör kitlesi içerisinde görülen lenfatik ve vasküler invazyonu da tespit etmelidir.

Testis tümörlerinin %95'i germ hücre kökenlidir ve bunların %60'ı seminom, %30'u seminom dışı germ hücreli tümör, %10'u da seminom ve seminom dışı germ hücre içeren karışık tümörlerdir. Seminomların %75-80'i tanı anında klinik evre 1 olarak saptanmaktadır (1,2).

Evreleme

Günümüzde testis tümörlerinin sınıflandırılmasında "American Joint Committee TNMS" kullanılmaktadır (3). Bu önerinin yayınlandığı 1997 yılından önce kullanılan klasik evrelemeye ise günlük pratikte

Tablo 1. Klinik Evre1 NSGHTT'de İzlem gruplarında risk grupları ve relaps zamanları

Kaynak	*Risk faktörleri*	*Sayı*	*Ortanca Takip (ay)*	*Genel Sağkalım %*	*Genel Relaps %*	*Risk yok*	*1 risk var*	*2 risk var*	*3 risk var*	*VI+*	*EC+*	*VI-*	*%EC-*
Peckham	EC+	53	15	100	17	3,4	42,8				42,8		
Thompson	LI+	36	36	97,3	33,3	6,2	55,5						
Pizzocaro	EC+,VI+,pT>1	59	30	98,3	30,5			60-67		57		13,3	
Freedman	Ec+,vı,lı,ys yok	259	30		27		9-22	24-25	50-58				
Raghavan	pT>1	46	40+	95,7	28	20	50						
Wishnow	%80EC, vı, (AFP>80)	82	B	B	29	14,6	45	58		52	50		
Sturgeon	EC+, VI	105	60	99	35,2	5,6	40-50	57,1		60,6	40	23,6	
Sogani	EC+, VI	105	135	97,2	25,7	12		71		60	46	17	19
Colls	VI	248	53	98	28	17				46	A	17	
Alexandre	VI, Teratom yok	88	51,6	96	27	0	29	61					
Roeleveld	VI, %50EC+, Tümör boyutu	90	97,2	98,9	26			55		51,5	33	10,9	
Atsü	EC+	132	38	99	24	7,5	32			A	32		7,5
Divrik	VI, >%50EC	211	75	97,6	31,3	6,1	35,9	75,7		75,5	40,9	17,9	20,8

hala yer verilmektedir. Buna göre "Evre 1" terimi hastalığın sadece testise sınırlı olduğunu ifade etmektedir. Günümüzde N0, M0 ve Sx olan her türlü "T" hastalığı Evre 1 hastalık olarak tanımlanmaktadır.

Seminom Dışı Germ hücreli Testis Tümörleri (NSGHTT)

NSGHTT'nin %50'si tanı anında testis, epididim veya spermatik kord ile sınırlıdır ve Evre 1 olarak tanımlanır. Evre 1 NSGHTT'nin orşiektomi sonrası standart tedavisi halen tartışmalıdır. Hastalar retroperitoneal lenf nodu diseksiyonu (RPLND), izlem veya primer kemoterapiden benzer şekilde yararlanırlar. Evre 1 NSGHTT'nin prognozu çok iyidir. Mevcut önerilen tedavi seçeneklerinde birbirine benzer şekilde 5-10 yıllık %98 sağkalım oranları vardır (2).

Evre 1 NSGHTT'de Nüks için Risk Faktörleri

Evre 1 NSGHTT'de yaygın şekilde kabul gören en önemli risk faktörleri; primer tümördeki lenfovasküler invazyon ve embriyonel karsinom yüzdesidir (4). Diğer histolojik risk faktörleri; yolk sac tümör olmaması, primer tümörün pT1'den ileri evre olması ve primer tümörde %50'den az teratom bulunmasıdır.

Relaps için risk faktörlerini belirleyen ilk büyük çalışma Medical Research Council (MRC) tarafından yapılmıştır (5). Çok değişkenli analiz sonucunda nüksü belirlemede 4 prognostik faktör ortaya konmuştur: primer tümörde vasküler invazyon, lenfatik invazyon, embriyonel karsinom varlığı, yolk sac tümörünün yokluğu. Bu 4 faktörden 3'ünün varlığında, olguların %48'inde relaps gözlenmiştir. Risk faktörleri içerisinde en önemlisinin vasküler invazyon olduğu vurgulanmıştır. Vasküler invazyonu olmayanlar izleme alındığında relaps oranı % 4-22 arasında değişmektedir. İzlem grubundaki relaps serileri ve risk faktörlerinin karşılaştırılması Tablo 1'de gösterilmektedir (6).

Evre 1 NSGHTT için tedavi seçenekleri

1. Retroperitoneal Lenf Nodu Diseksiyonu (RPLND): Germ hücre tümörlerinin ilk metastatik yayılma alanı olan retroperitondaki lenf nodlarının diseksiyonu en doğru patolojik evrelemeyi sağlar ve patolojik evre 1 olan hastalar (pN0) ve düşük hacimli retroperitoneal (pN1) hastalığı olan hastaların çoğunda kür sağlar. Deneyimli bir cerrah tarafından tam yapılmış olan bir RPLND'den sonra retroperitonda relapslar nadirdir ve primer RPLND önemsiz derecede mortalite ve minimal morbidite oranına sahiptir (7).

"Gözlem protokollerinin temelinde klinik evrelemele doğruluğundaki gelişmeler, sisplatin bazlı kemoterapilerin erken relapsları tedavi edebilmesi ve sadece radikal orşiektomiden sonra cerrahi kürün sağlanabilmesi olasılığı yatmaktadır."

2. Primer Kemoterapi: Primer kemoterapideki amaç nüks yönünden yüksek risk grubundaki olguların morbiditesini azaltmaktır. MRC'nin çok merkezli çalışmasında risk grubundaki olgulara 2 kür BEP kemoterapisi verildiğinde relaps oranı % 1.7 olarak bildirilmiştir. Bu çalışmada risk grubu vasküler ve lenfatik invazyon, primer tümörde ECA varlığı, primer tümörde yolk sac tümörü olmaması olarak tanımlanmıştır (8).

3. İzlem: Orşiyektomiden sonra izlem stratejisi ilk olarak Peckham ve ark. tarafından 1979'da bildirilmiştir (9). Gözlem protokollerinin temelinde klinik evrelemele doğruluğundaki gelişmeler, sisplatin bazlı kemoterapilerin erken relapsları tedavi edebilmesi ve sadece radikal orşiektomiden sonra cerrahi kürün sağlanabilmesi olasılığı yatmaktadır.

İzlem protokolü günümüzde gittikçe artan bir tedavi tercihi olup buna sebep ise 30 yıllık takip süresince radyoterapi ve kemoterapi alan hastalarda 2 kat kardiyovasküler hastalık riski artışı ve sekonder malignite gelişme riskidir (10).

Burada önemli olan konu kime nasıl ne zaman izlem yapılacağıdır. Birçok izlem programı fizik muayene serum belirteçleri ve bilgisayarlı tomografi (BT) ile yapılmaktadır.

Tablo 2. Klinik Evre 1 NSGHTT İzlem Sırasında Relapsları Saptamada Etkin Olan Yöntemler

Kaynak	*Sadece belirteç pozitif*	*Belirteç ve diğerleri pozitif*	*Belirteçlerin pozitif olduğu genel yüzde*	*Sadece BT pozitif*	*BT ve diğerleri pozitif*	*AcBT*	*PAAC*	*Klinik*	*LAG*	*Radyoloji (belirsiz)*
Thompson	%33,3	%25	%58,3		%25		%16,7	%25		
Sturgeon	%16,2	%67,6	%83,8	%16,2	%67,6		%8,1	%8,1		
Klepp	%15	%55	%70				%20			
Sogani	%7	%59,7	%66,7		%63		%19			
Colls	%24,3	%60	%84,3	%27,1		%1,4	%5,7	%4,3		
Alexandre	%29,2	%45,8	%75		%58,3		%12,5			
Roeleveld	%4,3	%60,9	%65,2		%78,3		%13		%21,7	
Atsü	%31,3	%37,5	%68,8							%31,3
Divrik	%28,8	%66,7	%95,5	%24		%16,4				

"En az invaziv yöntem olan izlem protokolünde, sık klinik vizit gerekliliği, seri halde serum tümör belirteçlerine bakılması, radyolojik görüntüleme yöntemlerinin tekrarlanmasının yanı sıra hastanın ve hekimin motivasyonunun üst düzeyde olması gerekmektedir."

Fakat tarama sıklığı konusunda merkezler arasında farklılıklar vardır (11).

Relaps anında sadece tümör belirteçlerinin relapsı göstermedeki başarısı %4-33 arasında iken, diğer yöntemlerle birlikte bu oran %25-68'e ulaşmaktadır. Relaps anında tümör belirteçlerinin ve diğer yöntemlerin relapsları saptamadaki başarısı Tablo 2'de gösterilmektedir (6).

Tekrarlanan taramalar maddi açıdan ve sağlık yönünden sorun oluşturmaktadır. Bir toraks BT'si ile alınan radyasyon dozu 400 göğüs grafisi ile alınan doza eşittir (8 vs 0,02 mSv). Toraks ve batın BT birlikte çekilmesi ile bu doz 20 mSv'ye çıkmaktadır (yaklaşık 1000 göğüs grafisi dozu). Bu da yaşam boyu artmış olan kanser ve lösemi riski ile ilişkilidir.

Yapılan bir çalışmada 168 evre 1 NSGHTT'li hastaya toraks BT yerine göğüs grafisi çektirildi ve %19 hastada relaps görüldü (12). 8 hastada ise göğüste relaps vardı. 7 hastada ise batın BT ile tanı koyulan batında hastalık vardı. Geri kalan sadece 1 hastada ise göğüste relaps vardı ve bu da göğüs grafisinde net olarak görülebiliyordu. Bu sonuç toraks BT ile takibin akciğerde relaps olan hastaların prognozuna etki etmediğini düşündürmektedir.

Germ hücreli tümörü olan bir seride 167 hastanın 16'sında (%9.6) pelvik lenfadenopati görüldü. Bu 16 hastanın 11'inde ise iri paraaortik lenfadenopati varlığı pelvik hastalık için olan tek anlamlı belirteç idi. Bu ve diğer pelvik risk faktörlerinin (geçirilmiş inguinal veya skrotal cerrahi, tunika vajinalis invazyonu, RPLND) yokluğunda rutin pelvik BT, izlem hastaları için gereksiz radyasyona maruz kalmak demektir (13)

Radyasyonun olası kötü sonuçlarını azaltmak için ultrason ve manyetik rezonans (MR) görüntüleme teknikleri izlem protokolü için düşünülmektedir. Ancak ultrason retroperitoneal lenf nodlarını tespit etme konusunda BT ve MR kadar etkili değildir. Sınırlı sayıda veri abdominal hastalık için BT yerine MR kullanılabileceğini söylemekte olup yine de bu konuda büyük prospektif çalışmalar yoktur.

Fluorodeoxyglucose (FDG)- pozitron emisyon tomografi (PET)'nin izlem protokolündeki yerini belirlemek için de bazı çalışmalar yapılmış olup; bu çalışmalar sonucunda FDG-PET ile BT negatif hastalarda belli oranda hastada hastalığı gösterebileceğini söylemiş olup fakat çalışmaların sonucunda FDG-PET'in diğer tedavi seçeneklerinin yerini almak için yeterli derecede bir seçenek olmadığı sonucuna varılmıştır (14).

Tablo 2. aynen referans 6'dan alınmıştır, belirtilmesi uygun olacaktır.

En az invaziv yöntem olan izlem protokolünde, sık klinik vizit gerekliliği, seri halde serum tümör belirteçlerine bakılması, radyolojik görüntüleme yöntemlerinin tekrarlanmasının yanı sıra hastanın ve hekimin motivasyonunun üst düzeyde olması gerekmektedir. Bu araştırmaların sık yapılması ile relaps olacak olan hastaların henüz erken evrede, yani iyi prognostik grupta iken saptanması mümkün olmaktadır. İzlemin avantajı gereksiz tedavi verilmemesi olup dezavantajı ise relaps yapan hastaların daha fazla kür kemoterapi alacak olmalarıdır.

İzlem protokolleri merkezler arasında farklılık göstermekle birlikte çoğunlukla ilk yıl için 2 ile 6 sefer arasında değişen tarama sayıları vardır. Bu konuda henüz oluşmuş bir konsensus olmamakla birlikte daha sık tarama yapan merkezlerin diğerlerinden anlamlı olarak daha erken relapsları yakalayabildiğine yönelik bir kanıt yoktur.

Modern evreleme yöntemleri ile evrelenmelerine rağmen izlem uygulanan olguların %30'unda relaps olur. Bu nedenle tüm hastaları tedavi etmek yaklaşık %70 hastaya gereksiz toksisite verme riski taşımaktadır (5,15). Relapslar %60 retroperitonda, %25 akciğerde, %10 sadece tümör belirteçlerinde artış şeklinde olmaktadır. Relaps gelişimi olanlarda tedavi sonrası sağkalım oranı %95-100 arasındadır.

Birçok klinik çalışmada ortalama relaps zamanı 4-13 ay arasında ve çoğunlukla orşiyektomiden 4-5 ay sonra olmakta olup bununla ilgili karşılaştırmalı bir çalışmanın sonuçları relapsların %83'ünün ilk yılda, %94'ünün ikinci yılda ve %99'unun ilk 28 ayda görüldüğünü ortaya koymuştur (6). Bu nedenle taramaların bu periyotta sık olarak yapılması öngörülmektedir. 5 yıldan sonra relaps görülmesi ise nadirdir (Tablo 3) (6).

Sonuç olarak izlem protokolü düşük riskli Evre 1 NSGHTT tedavisinde, hastayla ortak

Tablo 3. Klinik Evre1 NSGHTT' de İzlem Gruplarında Relaps Zamanları

Kaynak	*Sayı*	*Relaps*		*İlk 12 ay*		*İlk 24 ay*		*İlk 28 ay*	
		#	%	#	%	#	%	#	%
Raghavan	46	13	28,2	10	76,9	11	84,6		
Thompson	36	12	33,3	10	83,3	10	83,3	12	100
Sturgeon	105	37	35,2	34	91,9	37	100		
Sogani	105	27	25,7	23	85,1	27	100		
Colls	248	70	28,2	60	85,7			69	99
Alexandre	88	24	27,3	21	87,5	24	100		
Roeleveld	90	23	25,6	16	69,6	20	87		
Atsü	132	32	24,2	28	87,5	32	100		
Divrik	211	66	31,3	52	78,8	63	95,5		
Toplam	1061	304	28,8	254	82,9	224	93,8		

Tablo 4. Klinik Evre 1 NSGHTT'ünde Orşiyektomi Sonrası İzlem Protokolü

İşlem	*1. Yıl*	*2. Yıl*	*3-5. Yıllar*	*6-10. Yıllar*
Öykü,fizik Muayene,Tümör belirleyicileri,Akciğer Grafisi	İlk 6 ay ayda 1, ikinci 6 ay 2 ayda bir	2-3 ayda bir	6 ayda bir	Yılda 1
Batın BT	3-4 ayda bir	6 ayda bir	Yılda bir	gerektiğinde

karar verilerek uygulanabilecek olan bir tedavi seçeneği olup; seçilmiş hastalarda etkin bir takip süreciyle uygulanmalıdır (16). Takip sırasında kullanılacak olan yöntemler için ikincil morbiditeleri azaltmak için yeni tetkikler araştırılmaktadır ancak henüz yeterli veri yoktur. Bu konuda daha fazla araştırmaya gereksinim vardır. Kliniğimizde düşük riskli Evre 1 hastalıkta izlem, RPLND ve primer kemoterapi hastalara anlatılmakta; uyumlu, kontrollerini aksatmayacak ve sık kontrol planına uyacak yeterli zamanı olan hastalar tercih ettikleri takdirde uygulanan bir tedavi rejimidir. Bu hastalarda sınırlı bir deneyimimiz olmakla birlikte, yan etkiler ve olası risklerin hastaya çok iyi anlatılması gerektiğini, izlem politikası uygulanacak hastalardan onam belgesi alınması ve mutlaka gelecekleri tarihleri içeren bir randevu kartının karşılıklı oluşturulmasını önermekteyiz.

Kaynaklar

1. Haluk Özen. Levent Türkeri. Üroonkoloji Kitabı. Birinci Baskı. Ankara, Üroonkoloji Derneği, 2007; 1066-1120
2. Walsh. Retik. Vaughan. Wein. Campbell Üroloji. Sekizinci Baskı. Güneş Kitabevi, 2005; 2920-2932
3. Fleming ID. Cooper JS. Henson DE. et al. American Joint Comittee on Cancer (AJCC) Cancer Staging Manual. Beşinci Baskı. Philadelphia, PA, Lippincott-Raven, 1997.
4. Albers P. Siener R. Kliesh S. et al. Risk factors for relapse in clinical stage 1 nonseminomatous testicular cancer study group trial. J Clin. 2003; 21: 1505-1512.
5. Read G. Stenning SP, Cullen MH, et al. Medical Research Council Testicular Tumors Working Party. J Clin Oncol. 1992; 10: 1762-8.
6. Divrik RT. Akdoğan B. Özen H. Zorlu F. Outcomes of surveillance protocol of clinical stage 1 nonseminomatous germ cell tumors-is shift to risk adapted policy justified. J Urol. 2006; 176: 1424-1430.
7. Spermon JR. Roeleved TA. van der Poel HG. et al. Comparison of surveillance and retroperitoneal lymph node dissection in stage 1 non seminomatous germ cell tumors. Urology 2002; 59: (6): 923-929.
8. Cullen MH. Stenning SP. Parkinson MC. Short course adjuvant chemotherapy in high risk stage 1 nonseminomatous germ cell tumors of the testis: A medical research council report. J Clin Oncol. 1996; 14 (4): 1106-1113.
9. Peckham MJ. Surveillance following orchiectomy for clinical stage 1 testicular germ-cell malignancy. Prog. Clin. Biol. Res. 1985; 203: 523-538.
10. Travis LB. Fossa SD. Schonfeld SJ. et al. Second cancers among 40,576 testicular cancer patients: focus on long-term survivors. J Natl Cancers Inst. 2005; 97: 1354-65.
11. Huddart RA. Joffe JK. Preferred treatment for stage ı seminoma: a survey of Canadian radiation oncologist. Clin Oncol. 2006; 18: 693-5.
12. Harvey ML. Geldart TR. Duell R. Mead GM. Tung K. Routine computerised tomographic scans of the thorax in surveillance of stage I testicular non-seminomatous germ-cell cancer-a necessary risk? Ann Oncol.2002; 13: 237-42.
13. White PM. Howard GC. Best JJ. The role of computed tomographic examination of the pelvis in the management of testicular germ cell tumors. Clin Radiol. 1997; 52: 124-9.
14. Huddart R. O'Doherty M. Padhani A. et al. A prospective study of FDG PET in the prediction of relapse in patients with high risk clinical stage I non-seminomatous germ cell cancer (MRC study TE22).ECCO 13, the European Cancer Conference. Paris. Oct 30-Nov 3. 2005. Eur J Cancer. (suppl 3): 227.
15. Freedman LS. Parkinson MC. Jones WG. et al. Histopathology in the pediction of relepse of patients with stage I testicular teratoma treated by orchidectomy alone. Lancet. 1987; 2: 294-8.
16. Mottet N. Rousmans S. Culine S. Systematic review 2007: primary treatments of testicular germ cell tumors after radical orchydectomy. Bulletin du cancer 2008; volume 95, number 2, 205-234.