

Seminomlarda primer kemoterapi sonrası residüel kitlelere yaklaşım

Dr. Mustafa Sofikerim, Dr. Abdullah Demirtaş
Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji Anabilim Dalı, Kayseri

ABSTRACT

In this present review, our aim was to summarize the management of residual masses after primary systemic chemotherapy in advanced seminoma cases. According to the literature and clinical guidelines, RPLND is only indicated in cases with positive PET scan after chemotherapy. Instead of RPLND, close observation, radiation therapy or intensive salvage chemotherapy are other alternative treatment modalities. RPLND has high perioperative and postoperative morbidity and complication rates. RPLND should be performed in specialized centers only.

ÖZET

Bu derleme yazımızda ileri evre seminomlu olgularda primer sistemik kemoterapiyi takiben residüel kitlelere olan yaklaşımı özetlemeye çalıştık. Güncel kılavuzlar ve literatüre göre, kemoterapi sonrası residüel kitlelerde retroperitoneal lenf nodu (RPLND) diseksiyonu sadece kemoterapi sonrası pozitif pozitron emisyon tomografi (PET) varlığında önerilmektedir. RPLND dışında yakın izlem, radyoterapi ya da yüksek doz kemoterapi de tedavi alternatifleri arasındadır. RPLND peroperatif ve postoperatif yüksek morbidite ve komplikasyon oranlarıyla birlikte. Bu nedenle RPLND'nin deneyimli merkezlerde uygulanması önerilmektedir.

Testis kanserleri, genel olarak ürolojik kanserlerin %5'ini ve erkeklerde izlenen kanserlerin %1-1.5'ini oluşturmaktadırlar (1). Testiküler germ hücreli tümörlerin tedavisi solid tümörlerin tedavisinde multidisipliner yaklaşıma en iyi modeli oluşturmaktadır. Sisplatin tabanlı ve etkili kemoterapi rejimlerinin ve güvenilir serum belirteçlerinin kullanılması, sistemik kemoterapinin ve cerrahinin uygun olarak uyarlanması sonucunda testis kanserlerinin genel sağkalım oranları %90'ların üzerindedir (2).

Kemoterapi sonrası retroperiton bölge yerleşimli residüel lenf nodlarının ve visseral metastazların cerrahi rezeksiyonu sistemik kemoterapi almış ileri evre testis kanserli hastalardaki multimodal tedavi yaklaşımın önemli bir basamağını oluşturmaktadır (3).

Yüksek hacimli evre II ve evre III saf seminomlu hastalarda hiç şüphesiz kemoterapi birinci basamak tedaviyi oluşturmaktadır, ancak kemoterapi sonrası residüel kitlelere yaklaşımın ne olacağı tartışmalıdır (4). Kemoterapi sonrası birçok hastada tam ya da parsiyel cevap alınmasına rağmen, hastaların yaklaşık %60-70'inde inatçı radyolojik bulgular devam eder (4). Bu kitlelerin çoğunda fibröz ya da nekrotik doku bulunmasına rağmen yaklaşık %15-20'sinde ise canlı tümör hücreleri bulunabilir (5). Kemoterapi sonrası residüel kitlelerin tedavisinde yakın izlem, retroperitoneal lenf nodu diseksiyonu (RPLND) ve radyoterapi seçenekleri bulunmaktadır.

Kemoterapi sonrası cerrahi için seçim kriterleri nelerdir?

Günümüzde kemoterapi sonrası residüel kitlesi bulunan saf seminomlu bir hastada RPLND halen tartışmalıdır. Seminomlar ve seminom dışı germ hücreli tümörler arasında önemli iki fark vardır. Birincisi seminomların metastazlarında teratom patolojisi oldukça nadirdir. İkincisi seminom histolojisine bağlı olarak kemoterapi sonrası gelişen

dezmoplastik reaksiyon bu kitlelerin doku planlarının korunmasını engeller ve çevre dokulara yapışık olmalarına neden olur (6). Aynı zamanda seminomlarda peroperatif komplikasyon oranları daha fazladır (7). Belirtilen nedenlerle araştırmacılar seminomlu hastalarda kemoterapi sonrası RPLND ile çıkarılan kitlelerde olası canlı tümör hücre riskini öngören parametreleri belirlemeye çalışmışlardır. Bazı çalışmalarda kitle boyutu iyi bir parametre olarak belirtilmiştir (5,8,9,10).

Memorial Sloan-Kettering Kanser Merkezinde yapılan bir araştırmada, 55 hastada kemoterapi sonrası residüel kitlelerin cerrahi rezeksiyonu sonrası patolojik incelemede; 3 cm'den büyük olan kitlelerde %30 oranında (8/27) canlı tümör hücresi tespit edilirken, 3 cm'den küçük kitlelerde ise tümör hücresi (0/27) tespit edilmemiştir (5). Loehrer ve ark. 62 hastanın 13'ünde residüel kitlelere cerrahi uygulamışlar ve 3 (%23) hastada canlı tümör hücresi tespit etmişlerdir (11). Bu çalışmada kitle boyutu residüel tümör hücrelerini öngörmeye değerli bir parametre olarak bulunmamıştır. Mosharafa ve ark. 97 seminomlu hastada residüel kitlelerin cerrahi rezeksiyonu sonrası 59 (%60.8) hastada canlı tümör hücresi tespit etmişlerdir (12). Bu hastaların 28'inde seminom, 31'inde ise seminom dışı patolojiler elde edilmiştir. Bu çalışmada da kitle boyutu bir öngörücü parametre olarak bulunmamıştır. Bu çalışmada canlı tümör hücresi oranının yüksek olması yazarlar tarafından hasta seçimine; kemoterapi sonrası kitle boyutunda ya da serolojik testlerde progresyon ve yapılan biyopsilerde aktif germ hücrelerinin bulunması gibi nedenlerle serilerindeki cerrahi oranının yüksek olmasına bağlanmıştır.

Bazı çalışmalarda residüel kitlelerin radyolojik görüntülerinin iyi belirlenebilen ve düzgün sınırlı ya da kitlenin düzgün sınırlı olmaması ve lenf nodunun etraf dokulara invazyonu şeklinde sınıflandırıldığını görüyoruz (4,13,14). Yukarıda belirtilen çalışmalarda bu kriterlere göre radyolojik olarak düzgün sınırlarla belirlenemeyen kitlelerin

“Bu sonuçlar ışığında literatürde, ilerlemiş seminom vakalarında primer kemoterapiyi takiben rezidüel kitlelerin tedavisinde cerrahi sadece 3 cm’den büyük ve FDG-PET görüntülemeye pozitif bulguları olan hastalarda önerilmekte ve diğer tüm kitlelerde görüntüleme ve tümör belirteçleri ile yakın izlem önerilmektedir (23,24,25,26).”

cerrahi olarak çıkarılmasının güç olduğu ve bu kitlelerin rezidüel canlı tümör hücresi açısından negatif olduğu vurgulanmıştır.

Primer sisplatin tabanlı kemoterapiyi takiben canlı tümör hücresi bulunma olasılığı 3 cm’den büyük kitlelerde %12-30 oranında ve 3 cm’den küçük kitlelerde ise %10’dan az orandadır (15). Kitle boyutuna göre canlı tümör bulunma oranlarını veren çalışmalar Tablo 1’de özetlenmiştir.

Günümüzde cerrahi seçim kriteri olarak kitle boyutu dışında kullanılan diğer bir parametre ise pozitron emisyon tomografisinde (PET). PET görüntülemesinde en sık 18-florodeoksiglukoz (FDG) kullanılır. Genel olarak seminomların seminom dışı tümörlerden daha yoğun FDG tuttuğu görülmüştür. PET retroperitondaki relapsı daha erken yakalamanın dışında yüksek negatif prediktif değerleri nedeniyle fibrozisi tahmin etmede avantaj sağlar. İlerlemiş seminom vakalarında prospektif bir çalışmada alınan ilk pozitif sonuçları takiben 1 cm’den 11 cm’e kadar değişen 74 dokümanite edilmiş retroperiton kitlesi bulunan 54 hasta ya takibe alınmış ya da cerrahi uygulanmıştır (21). Takibe alınan hastalarda kitlenin radyolojik olarak büyümesi malin bir kriter olarak değerlendirilmiştir. Kitlenin 24 ay ya da daha uzun süre stabil olarak kalması ise benin bir kriter olarak alınmıştır. Bu çalışmaya göre FDG-PET yönteminin duyarlılığı ve özgüllüğü sırasıyla %80 ve %100 olarak bulunmuştur. Yanlış pozitif sonuç olmazken, 3 hastada yanlış negatif FDG-PET sonucu bulunmaktadır. Bu çalışmanın sonuçlarını özetleyecek olursak; 1) 3 cm’den küçük rezidüel kitlesi bulunan hastalarda FDG-PET görüntülemesi opsiyonel olarak

Tablo 1. İleri evre seminomlarda primer sistemik kemoterapi sonrası RPLND ile canlı tümör oranları

Çalışma	n	Boyut	n	KS-RPLND	Canlı tümör
Herr (5)	104	≥3 cm / <3 cm	30/74	27/28	8/0
Friedman (16)	15	≥3 cm / <3 cm	11/4	3/0	0
Schultz (17)	21	≥3 cm / <3 cm	9/12	1/2	0
Fossa (18)	16	≥3 cm / <3 cm	10/6	3/1	0
Ravi (19)	43	≥3 cm / <3 cm	25/18	15/4	3/0
Flechon (20)	60	≥3 cm / <3 cm	31/29	15/12	2/0

KS-RPLND: Kemoterapi sonrası retroperitoneal lenf nodu diseksiyonu

önerilmektedir. 2) FDG-PET görüntüleme sonucu negatif ise RPLND ya da herhangi bir tedavi önerilmezken, aktif izlemin yeterli olacağı vurgulanmıştır.

3) Kemoterapinin son gününü takip eden 4-6. haftada yapılan FDG-PET görüntüleme sonucunun pozitif olması, rezidüel kitlede canlı tümör hücresinin varlığını yüksek ve güvenilir ölçüde göstermektedir. Bu nedenle histolojinin biyopsi ya da rezeksiyon ile araştırılması gerekir.

De Santis ve ark. benzer bir çalışmada, FDG-PET görüntüleme yönteminin rezidüel kitlede canlı tümör hücrelerini öngörmede, 3 cm sınır alınarak yorumlanan bilgisayarlı tomografi görüntüleme yöntemine göre daha üstün olduğunu göstermişlerdir (22). Bu çalışmada PET sonucu negatif olan 44 hastanın sadece 2’sinde canlı tümör hücreleri tespit edilmiş ve bu yanlış negatif sonuçlar sadece 3 cm’den küçük kitlelerde elde edilmiştir.

Bu sonuçlar ışığında literatürde, ilerlemiş seminom vakalarında primer kemoterapiyi takiben rezidüel kitlelerin tedavisinde cerrahi sadece 3 cm’den büyük ve FDG-PET görüntülemeye pozitif bulguları olan hastalarda önerilmekte ve diğer tüm kitlelerde görüntüleme ve tümör belirteçleri ile yakın izlem önerilmektedir (23,24,25,26).

Kemoterapi sonrası cerrahi strateji ne olmalıdır?

Rezidüel seminomatöz elemanların cerrahi rezeksiyonu teknik olarak oldukça zordur, bunun en önemli nedeni kitlenin göstermiş olduğu dezmoplastik reaksiyon ile komşu vasküler ve visseral yapılarla olan ileri derece yapışıklığıdır. Retrospektif çalışmalarda gösterildiği gibi bu kitlelerin cerrahisinde ek organların cerrahi rezeksiyonu ve postoperatif komplikasyonlar belirgin derecede artmaktadır (12). Ek nefrektomi, parsiyel ya da komplet vena kava rezeksiyonu, aortik greftleme gereksinimleri bu hastalarda %38 oranlarında iken seminom dışı tümör gru-

bunda ise %25 oranlarındadır (15). Friedman ve ark.’nın bir çalışmasında cerrahi rezeksiyon uyguladıkları 3 hastanın 2’si postoperatif dönemde bleomisine bağlı pulmoner toksisite nedeniyle kaybedilmiştir (16). Fossa ve ark. RPLND uygulanan 4 hastanın 1’ini pulmoner toksisite nedeniyle kaybetmişlerdir (18). Her iki çalışmada da RPLND’nin yüksek cerrahi morbidite ile birlikte olduğu vurgulanmıştır. Mosharafa ve ark. ise postoperatif komplikasyon oranını %24.7 olarak bildirmiştir ve pulmoner morbiditenin en sık izlenen komplikasyon olduğunu vurgulamışlardır (12). Bu çalışmada bir hasta peritonit gelişimi nedeniyle eks olmuştur. Bu hasta cerrahi öncesi radyoterapi almış ve peritonit nedeni ise sol kolon nekrozu ve iskemik kolit olarak belirtilmiştir.

Çalışmalarda da gösterildiği gibi kemoterapi sonrası retroperitoneal lenf nodu diseksiyonu oldukça zor bir cerrahi girişimdir. Bu cerrahi işlemi uygulayacak cerrahların retroperitoneal anatomi hakkında yeterli bilgiye ve deneyime sahip olmalarının yanında, vasküler ve intestinal yapıların cerrahi tekniklerini de bilmeleri gereklidir. Çoğunlukla girişim ksifoidden **simfizis** pubise ulaşan orta hat insizyonu ile gerçekleştirilir. Hastaların yaklaşık %10’unda retrokrural kitle bulunması nedeniyle torako-abdominal insizyon anatomik yapılara hakimiyet açısından bu vakalarda tercih edilebilir. Cerrahiye bağlı yüksek akut morbidite oranları ve postoperatif dönemde yüksek komplikasyon oranları nedeniyle bu cerrahi girişimlerin deneyimli merkezlerde gerçekleştirilmesi önerilmektedir (23).

Kemoterapi sonrası rezidüel kitlelerin tedavisinde cerrahi dışı tedavi yöntemleri nelerdir?

Primer kemoterapi sonrası rezidüel kitlelerin tedavisinde RPLND dışında yakın izlem, radyoterapi ya da kurtarma kemoterapi gibi yöntemler ileri sürülmüştür. Ancak

Tablo 2. İleri evre seminomlarda primer sistemik kemoterapi sonrası cerrahi dışındaki tedavi alternatifleri ve sonuçları

Çalışma	n	Radyoterapi (n; nüks sayısı, %)	İzlem (n; nüks sayısı, %)
Herr(5)	104	0 (0,0)	49 (2, %4)
Fossa (29)	34	24 (3, %13)	0 (0,0)
Peckham (30)	31	15 (1, %7)	16 (1, %6)
Schmoll (31)	17	0 (0,0)	8 (3, %38)
Schultz (17)	36	0 (0,0)	33 (7, %21)
Horwich (32)	34	6 (4, %67)	27 (2, %7)
Friedman (16)	15	6 (0,0)	5 (2, %40)
Srougi (33)	13	0 (0,0)	6 (3, %50)

RPLND'nin tanının kesin olarak konulması, eğer başarı ile sonuçlanırsa hastalısız durumun elde edilmesi gibi tartışılmaz üstünlükleri vardır. Bunun yanında RPLND'de en önemli sınırlayıcı etken kitlenin oluşan dezmoplastik reaksiyon ile çevre vasküler ve visseral yapılara olan yapışıklığı ve bunun getirdiği cerrahi morbiditedir.

İlerlemiş seminom olgularında kitle etraf büyük damarlara, psoas kasına, diğer retroperitoneal yapılara, intestinal yapılara invazyon ve yapışıklık gösterebilir. Bu kitle-

ler genelde fibröz yapıdadırlar ve cerrahi rezeksiyona olanak vermezler. Bu tür hastalara tedavi olarak yüksek dozda kurtarma kemoterapisi önerilmektedir (27,28).

Bazı araştırmacılar yeterli dozda primer kemoterapiden sonra rezidüel kitleler için ek cerrahi tedaviyi sorgulamışlar ve seminomların kemo ve radyosensitif olmalarından dolayı bu tür tedavileri uygulamışlardır (16,18).

Tablo 2'de primer kemoterapi sonrası cerrahi, radyoterapi (tek başına ya da adjuvan

kemoterapi ile birlikte) ya da izlem tedavileri (adjuvan kemoterapi ile birlikte, tek başına ya da bazı hastalarda radyoterapi ile birlikte) uygulanan hastalarda sonuçlar özetlenmiştir. Genel hastalısız sağkalım cerrahi sonrası %94, radyoterapi sonrası %86, izlem protokolleri sonrası %90 olarak bulunmuştur (5). Bu sonuçlar genel olarak tedavi alternatifleri hakkında bilgi vericidir ancak değerlendirilirken farklı çalışmalarda, uygulanan tedavilerin seçim kriterlerinin ve merkezlerin de farklı olduğu akıld tutulmalıdır.

Kılavuzlar ne öneriyor?

Avrupa Germ Hücreli Tümör Konsensus Grubuna göre ileri evre seminomlarda primer kemoterapi sonrası rezidüel kitlelerde retroperitoneal lenf nodu diseksiyonu sadece kitle boyutu 3 cm'den büyük olan ve FDG-PET görüntülemeye pozitif bulguları olan hastalarda önerilmektedir (23).

Avrupa Üroloji Derneği testis kanseri kılavuzlarında ise FDG-PET görüntülemenin yüksek prognostik değerinin olduğu vurgulanmakla birlikte, 3 cm'den büyük kitlelerde FDG-PET tetkikinin yapılması ve 3 cm'den küçük kitlelerde bunun opsiyonel olduğu belirtilmiştir (3). FDG-PET sonucu pozitif olan olgularda ise retroperitoneal lenf nodu diseksiyonu ile tam eksizyon önerilmektedir.

Kaynaklar

- Schottenfeld D, Warshauer ME, Sherlock S, Zauber AG, Leder M, Payne R. The epidemiology of testicular cancer in young adults. *Am J Epidemiol.* 1980;112:232-246.
- Jemal A, Murray T, Samuels A, Ghafoor A, Ward E, Thun MJ. Cancer statistics, 2003. *CA Cancer J Clin.* 2003;53:5-26.
- Albers P, Albrecht W, Algaba F, et al. Guidelines on testicular cancer. *Eur Urol.* 2005;48:885-894.
- Gospodarowicz MK, Sturgeon JFG, Jewett MA. Early stage and advanced seminoma: role of radiation therapy, surgery, and chemotherapy. *Semin Oncol.* 1998;25: 160-173.
- Herr HW, Sheinfeld J, Puc HS, Heelan R, Bajorin DF, Mencil P, et al. Surgery for a post-chemotherapy residual mass in seminoma. *J Urol.* 1997;157: 860-862.
- Stephenson AJ, Sheinfeld J. The role of retroperitoneal lymph node dissection in the management of testicular cancer. *Urol Oncol.* 2004;22:225-233.
- Sheinfeld J, McKiernan J, Bosl GJ. Surgery of testicular tumors. In: Walsh PC, Retik AB, Vaughn ED, Wein AJ. 8th ed. *Campbell's urology*, 3. Philadelphia: WB Saunders, 2002; 2920-2944.
- Motzer RJ, Bosl G, Heelan R, Fair W, Whitmore W, Sogani P, et al. Residual mass: and indication for further therapy in patients with advanced seminoma following systemic chemotherapy. *J Clin Oncol.* 1987;5: 1064-1067.
- Kamat MR, Kulkarni JN, Tongaonkar HB, Ravi R. Value of retroperitoneal lymph node dissection in advanced testicular seminoma. *J Surg Oncol.* 1992;51: 65-67.
- Hofmockel G, Gruss A, Theiss M. Chemotherapy in advanced seminoma and the role of postcytostatic retroperitoneal lymph node dissection. *Urol Int.* 1996;57: 38-42.
- Loehrer P, Birch R, Williams SD, Greco FA, Einhorn LH. Chemotherapy of metastatic seminoma: the Southeastern Cancer Study Group experience *J Clin Oncol.* 1987;5:1212-1220.
- Mosharafa AA, Foster RS, Leibovich BC, Bihle R, Johnson C, Donohue JP. Is post-chemotherapy resection of seminomatous elements associated with higher acute morbidity? *J Urol.* 2003;169:2126-2128.
- Bajorin DF, Herr H, Motzer RJ, Bosl GJ. Current perspectives on the role of adjunctive surgery in combined modality treatment for patients with germ cell tumors. *Semin Oncol.* 1992;19: 148-158.
- Sagalowsky AI, Ewalt DH, Molberg K, Peters PC. Predictors of residual mass histology after chemotherapy for advanced testis cancer. *Urology.* 1990;35: 537-542.
- Heidenreich A, Pfister D, Witthuhn R, Thüer D, Albers P. Postchemotherapy Retroperitoneal Lymph Node Dissection in Advanced Testicular Cancer: Radical or Modified Template Resection. *Eur Urol.* 2008;53:260-274.
- Friedman EL, Garnick MB, Stomper PC, Mauch PM, Harrington DP, Richie JP. Therapeutic guidelines and results in advanced seminoma. *J Clin Oncol* 1985;3:1325-1332.
- Schultz SM, Einhorn LH, Conces DJ, Williams SD, Loehrer PJ. Management of postchemotherapy residual mass in patients with advanced seminoma: Indiana University experience. *J Clin Oncol* 1989;7:1497-1503.
- Fossa SD, Borge L, Aass N, Johannessen NB, Stenwig AE, Kaalhus O. The treatment of advanced metastatic seminoma: experience in 55 cases. *J Clin Oncol* 1987;5:1071-1077.
- Ravi R, Rao RR, Shanta V. Integrated approach to the management of patients with advanced germ cell tumors of the testis. *J Surg Oncol* 1994;55:47-51.
- Flechon A, Bompas E, Biron P, Droz JP. Management of post-chemotherapy residual masses in advanced seminoma. *J Urol* 1979;168:1975-1979.
- Becherer A, De Santis M, Karanikas G, Szabó M, Bokemeyer C, Dohmen BM, Pont J, Dudczak R, Dittrich C, Kletter K. FDG PET is superior to CT in the prediction of viable tumour in post-chemotherapy seminoma residuals. *Eur J Radiol.* 2005;54:284-288.

22. De Santis M, Becherer A, Bokemeyer C, et al. FDG-PET as prognostic indicator for seminoma residuals: an update from the multicenter SEMPET study. *Proc Am Soc Clin Oncol.* 2003;22:1535A.
23. Schmoll HJ, Souchon R, Krege S, et al. European consensus on diagnosis and treatment of germ cell cancer: a report of the European Germ Cell Cancer Consensus Group (EGCCCG). *Ann Oncol* 2004;15:1377–1399.
24. Albers P, Weissbach L, Krege S, et al. Prediction of necrosis after chemotherapy of advanced germ cell tumors: results of a prospectivemulticenter trial of the German Testicular Cancer Study Group. *J Urol* 2004;171:1835–1838.
25. Kamat MR, Kulkarni JN, Tongoankar HB, Ravi R. Value of retroperitoneal lymph node dissection in advanced testicular seminoma. *J Surg Oncol* 1992;51:65–67.
26. Hofmockel G, Gruss A, Theiss M. Chemotherapy in advanced seminoma and the role of postcytostatic retroperitoneal lymph node dissection. *Urol Int* 1996;57:38–42.
27. Stomper PC, Jochelson MS, Friedman EL, Garnick MB, Richie JP. CT evaluation of advanced seminoma treated with chemotherapy. *AJR.* 1986;148:745-748.
28. Motzer RJ, Mazumdar M, Bod GJ, Bajorin DF, Amsterdam A, Vlamis V. High-dose carboplatin, etoposide, and cyclophosphamide for patients with refractory germ cell tumors: treatment results and prognostic factors for survival and toxicity. *J. Clin. Oncol.* 1996;14:1098-1105.
29. Fossa SD, Kullman G, Lien HH, Stenwig AE, Ous S. Chemotherapy of advanced seminoma: clinical significance of radiological findings before and after treatment. *Brit. J. Urol.* 1989;61:530-534.
30. Peckham MJ, Horwich A, Hendry WF. Advanced seminoma: treatment with cis-platinum-based combination chemotherapy or carboplatin. *Brit. J. Cancer.* 1985;52:7-13.
31. Schmoll HJ, Harstrick A, Bokemeyer C, Diekmann KP, Clemm C, Berdel WE, Souchan R, Schober C, Wilke H, Poliwoda H. Single-agent carboplatin for advanced seminoma. A phase I study. *Cancer.* 1993;72:237-243.
32. Honvich A, Dearnaley DP, Duchesne GM, Williams M, Brada M, Peckham MJ. Simple nontoxic treatment of advanced metastatic seminoma with carboplatin. *J. Clin. Oncol.* 1989;7:1150-1156.