

Testis kanserlerinde radyoterapi komplikasyonları

Dr. Banu Atalar, Dr. Sedat Koca

İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı, İstanbul

ABSTRACT

Today radiotherapy is the most common modality in the treatment of stage I seminoma. In this group of patient which has long life expectancy and high cure rates, it is very important to know complications of therapy. Even though the acute complications is not very serious, long term complications has a great importance for this younger age group of patients. Acute complications are nausea, vomiting, diarrhea, mild hematological toxicity, decreased performance status during and after therapy. The important long term complications are reproductive complications, secondary malignancies and cardiac toxicity. But in the last years with the use of smaller radiotherapy fields and lower radiotherapy doses, both acute and long term complications have decreased.

ÖZET

Evre I seminom tedavisinde radyoterapi halen en sıklıkla kullanılan tedavi modalitesidir. Hastaların yaşam kalitesinin açısından bakıldığında yüksek şifa oranlarının ve uzun sağkalım beklentilerinin var olduğu bu hastalık grubunda yan etkilerin iyi bilinmesinin önemi açıktır. Radyoterapinin erken dönem yan etkileri ciddi olmamakla beraber, özellikle geç dönem morbiditesi özellikle genç yaş grubunda olan bu hastalarda önem kazanmaktadır. Erken komplikasyonlar arasında bulantı, kusma, diyare, ciddi olmayan kemik iliği süpresyonu, tedavi sırasında ve sonrasında azalmış performans durumu sayılabilir. Geç dönem komplikasyonlar arasında önemli kazananlar reproduktif komplikasyonlar, ikincil maliniteler ve kardiyak toksisitedir. Ancak son yıllarda daha küçük radyoterapi alanları ve daha düşük dozların kullanılması gerek erken gerekse geç yan etkilerde azalmayı beraberinde getirmiştir.

Testisin germ hücreli tümörlerinin tedavisinde 1980li yıllardan sonra platin tabanlı kemoterapilerin etkinliğinin non seminom ve ilerlemiş seminom olgularında kanıtlanmıştır.

Daha sonraki bir kaç yıl içinde evre I seminomda, geleneksel dogleg alanı (ipsilateral iliak ve paraaortik lenf bezi bölgeleri) yerine yalnızca paraaortik bölge ışınlanmasının yeterli olduğunu gösterilmiştir. Böylece hem ışınlanan hasta sayısında azalma hem ışınlama volümünün küçülmesi hem de 20 Gy düzeyindeki ışın dozunun subklinik tümör kontrolü açısından yeterli olması sonucunda yan etki beklentisinde ciddi azalmaya yol açmıştır.

Hastaların yaşam kalitesinin açısından bakıldığında, azalmış beklentiye rağmen, yüksek şifa oranlarının ve uzun sağkalım beklentile-

rinin var olduğu bu hastalık grubunda yan etkilerin iyi bilinmesinin önemi açıktır.

Işın tedavisi yerel anlamda etkilidir. Oluşturduğu gerek tedavi edici etkisi gerek yan etkisi açısından bakıldığında ışın etkisi yapıldığı bölge ile ilgilidir. Radyasyonun sağlam testis dokusu üzerindeki etkileri Radyobiologlar tarafından oldukça ayrıntılı olarak incelenmiştir. Bunun başlıca nedeni organ olarak önemli olmasının yanı sıra farklı ışın duyarlılığına sahip dokuların birlikte gözlemlenebilmesi ile ilgilidir. Aynı zamanda ışının testisler üzerindeki etkileri histolojik, hormonal, genetik, fertilitate açısından da tek tek incelenilebilir olması merakı arttırır.

Radyoterapi sırasında karşı testis az da olsa bir miktar doz almaktadır. Eğer skrotum ışınlanması yapılırsa bu miktar daha fazla olmaktadır. Radyasyonun testis ve sperm hücreleri üzerine etkileri hayvan ve insan çalışmaları ile incelenmiştir. Tek dozda ışınlamalar ile fraksiyonasyonun etkileri uygulanan doza da bağlı olarak farklı olmaktadır.

Rodent testisine uygulanan tek doz 6 veya 10 Gy radyasyon sonucunda testis küçülür, tek doz 50-100cGy ile hafif, 2,5- 5 Gy ile çok fazla spermatogonya ölür. Eğer doz çok yüksek değilse rejenerasyon 3-4 hafta içinde başlar. Mikroskopik olarak 8. veya 9. günlerde artık hiç spermatogonya bulunmaz. Ancak azosperminin oluşması için erkeklerde 67 gün, rodentlerde ise daha kısa süre gerekir (1,2). 1960'ların sonunda gönüllü denekler üzerinde yapılan bir çalışmada normal insanların testisleri 8 ile 600cGy tek doz radyasyon ile ışınlanır ve hasarın morfolojik ve kantitatif belirtileri 10 cGy gibi düşük dozlarda saptanır. Bu da spermatogonyaların radyasyona en duyarlı hü-

“Radyoterapi sırasında karşı testis az da olsa bir miktar doz almaktadır. Eğer skrotum ışınlanması yapılırsa bu miktar daha fazla olmaktadır.

Radyasyonun testis ve sperm hücreleri üzerine etkileri hayvan ve insan çalışmaları ile incelenmiştir. Tek dozda ışınlamalar ile fraksiyonasyonun etkileri uygulanan doza da bağlı olarak farklı olmaktadır.”

“Fraksiyonizasyonun radyasyona duyarlaştırıcı etkisi; primitif kök hücrelerin uzun hücre siklusları ile açıklanabilir. Fraksiyonlar arasında geçen sürede göreceli olarak radyasyona dirençli hücreler uzun hücre siklusu boyunca daha duyarlı fazlara geçerler, böylece her fraksiyonda daha fazla hücre radyasyondan etkilenir. Ayrıca diğer hücrelerde olduğu gibi subletal hasarın tamiri ve repopulasyon bu hücrelerde zayıf olduğu için fraksiyonizasyonun etkisi daha da fazladır.”

reler olduğunu gösteren çalışmadır. Tek doz 4-6 Gy radyasyonu takiben spermatositler de morfoloji hasar belirtileri gösterebilir de spermatidlerde hiçbir morfolojik bulgu yoktur, ancak gizli spermatid hasarı sonucunda spermatozoa sayısı belirgin azalmıştır. Benzer etkiler sperm sayısında da mevcuttur, tek doz 8-25 cGy hafif oligospermi yaparken (10milyon/ml’den fazla), 78-600 cGy tam azospermi yapar. Ancak azospermi geçicidir ve deneklerin tamamında tam iyileşme sağlanmıştır (2).

Erkeklerde spermatogenezin tek doz radyasyona oranla fraksiyone radyasyondan daha çok etkilendiği gözlenmektedir. Fowler’ın çalışmasında tek doz 6 Gy ile sterilizasyon olmaz iken, 2-3 Gy fraksiyone dozlar ile ışınlanan hastalarda kalıcı sterilite oluşmuştur (2-4). Fraksiyonizasyonun radyasyona duyarlaştırıcı etkisi; primitif kök hücrelerin uzun hücre siklusları ile açıklanabilir. Fraksiyonlar arasında geçen sürede göreceli olarak radyasyona dirençli hücreler uzun hücre siklusu boyunca daha duyarlı fazlara geçerler, böylece her fraksiyonda daha fazla hücre radyasyondan etkilenir. Ayrıca diğer hücrelerde olduğu gibi subletal hasarın tamiri ve repopulasyon bu hücrelerde zayıf olduğu için fraksiyonizasyonun etkisi daha da fazladır.

Bir hasta seminom nedeniyle dogleg alanları kullanılarak radyoterapi görüyorsa sağlam kalan testis 30 ile 180 cGy arasında (ortalama 78.4 cGy) radyasyon alır (4). Eğer hemiskrotum ışınlanıyorsa bu doz çok daha yüksek olur. Bu

büyükteki dozlar ile 18-24 aylık iyileşme döneminden sonra geçici oligospermi veya azospermi olur (4). Pelvik ışınlama yapılan erkek hastalarda mümkün olursa testiküler blokaj yapılabilir, bu kurşun aparat kalan testisi saçılan ışınlardan korumaya yardımcı olur, bu blokaj testisin maruz kaldığı dozu orta hattaki dozun %1’ine kadar düşürür. Ancak hastalara iyileşme dönemlerinde steril olabilecekleri mutlaka hatırlatılmalıdır, bu da spermatitler ve spermatidler de meydana gelebilecek mutasyonlar ile açıklanabilir (5).

Radyoterapiye bağlı komplikasyonlar

Evre I seminom tedavisinde radyoterapi halen en sıklıkla kullanılan tedavi modalitesidir. Radyoterapinin erken dönem yan etkileri ciddi olmamakla beraber, özellikle geç dönem morbiditesi pek çok çalışmanın konusu olmuştur. Ancak bu tedavi modalitesi ile ilgili dikkat çekilmesi gereken nokta, artık eskiden olduğu gibi supradiyafragmatik alanların kullanılmadığı ve radyoterapi dozlarının 30 Gy’lerden 20 Gy dozlarına düşürüldüğüdür (6). Bu da gerek erken gerekse geç yan etkilerde azalmayı beraberinde getirmiştir. Günümüzde evre I seminom adjuvan tedavisinde kullanılan radyoterapi alanı paraaortik bölge (PA)’dır, öncesinde ipsilateral inguinopelvik veya skrotal cerrahi girişimi olan hastalarda aynı taraf ipsilateral iliak lenf nodları (dog-leg alanı) da ışınlanabilir (7,8). PA radyoterapi alanının, kemik iliği toksisitesi, gastrointestinal sistem erken yan etkileri ve ikincil kanserler oluşumu açısından dogleg alanına göre avantajları bulunmaktadır (9).

Erken yan etkiler

Abdominal radyoterapinin erken yan etkilerini inceleyen çok fazla çalışma olmasada bu etkiler genellikle hafiftir. Bulantı, kusma, diyare, ciddi olmayan kemik iliği supresyonu, tedavi sırasında ve sonrasında azalmış performans durumu görülebilir (10). Supra ve infradiyafragmatik volümlerin ışınlandığı, % 30 hastanın > 30 Gy radyasyon aldığı retrospektif bir çalışmada akut toksisite olarak özellikle gastrointestinal toksisite saptanmış (%39.2) ancak bunların sadece %7.6’sı grad II olarak rapor edilmiş. Sadece %3.7 hastada grad I hematolojik toksisite saptanmış. Toksikite saptanan hastaların sıklıkla > 30 Gy ışınlanan hastalar olduğu belirtilmiştir (9).

Geç yan etkiler

Geç dönem etkiler radyoterapinin başlangıcından yaklaşık 15 yıl sonra belirirler. %1’den az olguda radyoterapiye bağlı he-

“Radyasyon genellikle karsinojen ve ikincil malinileri indükleyen bir tedavi olarak bilinir. Bu etki genellikle germ hücreli tümörler ve hogkin lenfomada gösterilmiştir (20-21). Testiküler kanserler nedeniyle ışınlanan hastalarda primer non-germ hücreli kanser riskini gösteren çalışmalar yayınlanmıştır (22-25). Rütther’in yaptığı bir çalışmada PA ve ipsilateral lenf nodu alanı 26-36 Gy ışınlanan seminomlu hastalarda ikincil malinite riskinin arttığı gösterilmiştir (26). Zagars ise subdiyafragmatik ışınlamalar sonrasında en sık akciğer ve kolon kanseri saptandığını göstermiştir (27).”

patik, renal, mesane, kalın bağırsak ve spinal kord komplikasyonları görülebilir (11,12). Daha sıklıkla bildirilen mide ve ince bağırsak komplikasyonlarıdır. 30-45 Gy PA radyoterapi uygulanan olguların % 6-9’unda, tedaviden 10-40 hafta sonra medikal tedavi ile iyileşebilen peptik, daha sıklıkla da duodenal ülser gelişebilir. Bu şikayetlere ek olarak daha az sıklıkla dispepsi, daire ve ince barsak tıkanması görülebilir (11-13).

Reprodüktif komplikasyonlar

Seminomlu hastaların medyan yaşı genellikle 30-40 olduğu için radyasyonun üreme fonksiyonları üzerine etkileri en önemli geç morbidite olarak kabul edilmektedir. Seminom dahil, testiküler tümörleri olan hastaların pek çoğunda belirgin spermatogenez anomalileri mevcuttur. Üç büyük seride testis tümörü nedeniyle unilateral orşiyektomi yapılan erkeklerde ek bir tedavi uygulanmadan önce yapılan incelemede ciddi spermatogenez depresyonu saptanmıştır (14-16). Bu nedenle herhangi bir ek tedavi almadan önce hastaların detaylı olarak incelenmesi radyoterapinin veya kemoterapi-

nin yol açacağı fertilité üzerine morbiditeyi belirlemede faydalı olacaktır. Radyasyon sonrası sperm sayısındaki düşüşler 1-2 yılda düzelmektedir. Ayrıca radyoterapi ile birlikte kemoterapi alan bu erkeklerin çocuklarında konjenital malformasyon riskinin normal erkeklere göre daha yüksek olmadığı bildirilmiştir (16).

Radyoterapinin fertilité üzerine etkilerini araştıran çok merkezli bir çalışmada 25-30 Gy ipsilateral iliak lenf nodu ışınlanması yapılan hastalarda sadece kemoterapi yapılan hastalara göre anlamlı düşük fertilité oranı gösterilmiştir (17). Radyoterapi sonrası fertilité üzerine yapılan diğer bir çalışmada ise ipsilateral lenf nodu alanı ışınlansa bile, ortanca 26 Gy radyoterapi gören erkeklerin yaklaşık % 50'sinde normal semen parametrelerinin tekrar kazanıldığı gösterilmiştir (18). Her ne kadar ipsilateral lenf nodu alanı ışınlanmasının (dogleg) sperm sayısı üzerine etkileri 2 yıl içinde geri döndüğü bildirilmiş (19) olsa da, çocuk sahibi olmayı daha fazla geciktirmek istemeyen ileri yaşta hastalarda PA ışınlanmanın fertilité koruyucu etkisinden yararlanılması uygundur (9).

İkincil maliniteler

Radyasyon genellikle karsinojen ve ikincil maliniteleri indükleyen bir tedavi olarak bilinir. Bu etki genellikle germ hücreli tümörler ve hogkin lenfomada gösterilmiştir (20-21). Testiküler kanserler nedeniyle ışınlanan hastalarda primer non-germ hücreli kanser riskini gösteren çalışmalar yayınlanmıştır (22-25). Rüter'in yaptığı bir çalışmada PA ve ipsilateral lenf nodu alanı 26-36 Gy ışınlanan seminomlu hastalarda ikincil malinite riskinin arttığı gösterilmiştir (26). Zagars ise subdiyafragmatik ışınlamalar sonrasında en sık akciğer ve kolon kanseri saptandığını göstermiştir (27). Ancak burada akıld tutulması gereken; radyasyona bağlı ikincil kanser riskini belirlemek için çok uzun süreli (20-30 yıl) takipleri olan çalışmalara gerek olduğudur. Bu kadar uzun takiplere bakıldığı zaman bu hastaların az gelişmiş radyoterapi cihazları ve teknikler ile üstelik geniş alan ve yüksek doz ışınlanan hastalar olduğu akıld tutulmalıdır. Testiküler kanser nedeniyle tedavi edilen ve kür sağlanan hastaların % 2-5'inde karşı testiste germ

hücreli tümör oluşma riski vardır (28). Bu risk tedaviden daha çok hastalığın kendi doğal gidişi ile ilişkilendirilmiştir. Çünkü germ hücreli kanserler tedaviye bağlı kanserler göre çok daha erken ortaya çıkmaktadır (5yıl) (29).

Kardiyak toksisite

Eski çalışmalarda supradiyafragmatik ışınlama yapılan hastalarda olduğundan artmış kardiyak toksisiteden bahsediliyordu (30). Ancak günümüzde radyoterapi alanının üst sınırı T10 seviyesinde kalbi içeriyorsa kardiyovasküler hastalık riskinin ikiye katlandığı bildirilmiştir (31). Zagars et al. testiküler kanserler nedeniyle tedavi edilen hastaların uzun takiplerini yaptığı çalışmalarında, bu grubun mortalite sebepleri arasında primer kanserlerinden daha sıklıkla kardiyak sebepler ve ikincil kanserler olduğunu göstermişlerdir (27). Kardiyak toksisiteyi azaltmak için radyoterapi alanının üst sınırını T11'den T12'ye indirilmesi tartışılmaktadır (32).

Kaynaklar

1. Zuckerman S. The sensitivity of gonads to radiation. Clin Radiol. 1965; 26: 1-15.
2. Rowley MJ, Leach DR, Warner GA et al. Effect of graded doses of ionizing radiation on the human testis. Radiat Res. 1974; 59: 665-678.
3. Ash P. The influence of radiation on fertility in man. Br J Radiol. 1980; 53: 271-278.
4. Hahn EW, Feingold SM, Simpson L et al. Recovery from aspermia induced by low-dose radiation in seminoma patients. Cancer 1982; 50: 337-340.
5. Hussey DH. The testicle. In Cox JD ed Moss Radiation Oncology, 7th ed, 1994, Mosby, St Louis, p. 559-586
6. Jones WG, Fossa SD, Mead GM, Roberts JT, Sokal M, Horwich A, Stenning SP. Randomized Trial of 30 Versus 20 Gy in the Adjuvant Treatment of Stage I Testicular Seminoma: A Report on Medical Research Council Trial TE18, European Organisation for the Research and Treatment of Cancer Trial 30942 (ISRCTN18525328). J Clin Oncol 2005; 23:1200-1208.
7. Hamilton C, Horwich A, Easton D, et al: Radiotherapy for stage I seminoma testis: Results of treatment and complications. Radiother Oncol 6:115-120, 1986
8. Fosså SD, Abyhold T, Normann N, et al: Post-treatment fertility in patients with testicular cancer III: Influence of radiotherapy in seminoma patients. Br J Urol 58:315-319, 1986
9. Santoni R, Barbera F, Bertoni F, De Stefani A, Livi L, Paiar F, Scocciati S, Magrini SM. Stage I seminoma of the testis: a bi-institutional retrospective analysis of patients treated with radiation therapy only. BJU Int. 2003 Jul;92(1):47-52; discussion 52.
10. Aass N, Fosså SD, Host H: Acute and subacute side effects due to infra-diaphragmatic radiotherapy for testicular cancer: A prospective study. Int J Radiat Oncol Biol Phys 22:1057-1064, 1992
11. Coia LR, Hanks GE. Complications from large field intermediate dose infradiaphragmatic radiation: an analysis of the patterns of care outcome studies for Hodgkin's disease and seminoma. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 1988; 15:29-35.
12. Fosså SD, Aass N, Kaalhus O. Long-term morbidity after infradiaphragmatic radiotherapy in young men with testicular cancer. Cancer. 1989; 64: 404-8.
13. Hamilton CR, Horwich A, Bliss JM, Peckham MJ. Gastrointestinal morbidity of adjuvant radiotherapy in stage I malignant teratoma of the testis. Radiother Oncol. 1987; 10: 85-90.
14. Hendry WF, Stedronska J, Jones CR, Blackmore CA, Barrett A, Peckham MJ. Semen analysis in testicular cancer and Hodgkin's disease: pre- and post-treatment findings and implications for cryopreservation. Br J Urol. 1983; 55: 769-73.
15. Berthelsen JG, Skakkebaek NE. Gonadal function in men with testis cancer. Fertil Steril. 1983; 39: 68-75.
16. Gordon W, Siegmund K, Stanic TH et al. A study of reproductive function in patients with seminoma treated with radiotherapy and orchidectomy: (SWOG-8711). Intl J Radiat Oncol Biol Phys 1997;38: 83-94
17. Huyghe E, Matsuda T, Daudin M, Chevreau C, Bachaud JM, Plante P, Bujan L, Thonneau P: Fertility after testicular cancer treatments: results of a large multicenter study. Cancer 2004; 100: 732-737.
18. Nalesnik JG, Sabanegh ES Jr, Eng TY, Buchholz TA: Fertility in men after treatment for stage 1 and 2A seminoma. Am J Clin Oncol 2004; 27: 584-588.
19. Fossa SD, Horwich A, Russell JM et al. Optimal planning target volume for stage I testicular seminoma: a Medical Research Council randomized trial. Medical Research Council Testicular Tumour Working Group. J Clin Oncol 1999;17:1146-54
20. Dieckmann KP, Wegner HE, Krain J: Multiple primary neoplasms in patients with testicular germ cell tumor. Oncology 1994; 51: 450-458.
21. Rubin P, Zagars G, Chuang C, Thomas EM: Hodgkin's disease: is there a price for successful treatment? A 25-year experience. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1986; 12:53-166.
22. Travis LB, Curtis RE, Storm H, et al: Risk of second malignant neoplasms among longterm survivors of testicular cancer. J Natl Cancer Inst 89:1429-1439, 1997
23. Fossa SD, Langmark F, Aass N, et al: Second non-germ cell malignancies after radiotherapy of testicular cancer with or without chemotherapy. Br J Cancer 61:639-643, 1990
24. Van Leeuwen FE, Stiggelbout AM, van den belt-Dusebout AW, et al: Second cancer risk following testicular cancer; a follow-up study of 1909 patients. J Clin Oncol 11:415-424, 1993
25. Bokemeyer C, Schmoll H-J: Secondary neoplasms following treatment of malignant germ cell tumours. J Clin Oncol 11:1703-1709, 1993
26. Rüter U, Dieckmann K, Bussar-Maatz R, Eisenberger F: Second malignancies following pure seminoma. Oncology 2000; 58: 75-82.
27. Zagars GK, Ballo MT, Lee AK, et al: Mortality after cure of testicular seminoma. J Clin Oncol 22:640-647, 2004
28. Osterlind A, Berthelsen JG, Abildgaard N et al. Risk of bilateral testicular germ cell cancer in Denmark: 1960-84. J Natl Cancer Inst 1991;83: 1391-5
29. von der Maase H, Rorth M, Walbom-Jorgensen S, et al: Carcinoma in situ of the contralateral testis in patients with testicular germ cell cancer; study of 27 cases in 500 patients. BMJ 293:1398-1401, 1986
30. Hanks GE, Peters T, Owen J: Seminoma of the testis: long-term beneficial and deleterious results of radiation. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1992; 24: 913-919.
31. Huddart RA, Norman A, Shahidi M, Horwich A, Coward D, Nicholls J, Dearnaley DP: Cardiovascular disease as a long-term complication of treatment for testicular cancer. J Clin Oncol 2003; 21: 1513-1523.
32. Christoph F, Weikert S, Miller K, Schrader M. New guidelines for clinical stage I testicular seminoma? Oncology. 2005;69(6):455-62. Epub 2005 Dec 21.