

Testisin germ hücreli tümörlerinde geç nüks

Dr. Cüneyt İşeri

GATA Haydarpaşa Eğitim Hastanesi Komutanlığı, Üroloji Servisi, İstanbul

ABSTRACT

The contemporary treatment of testicular germ cell tumors has resulted in survival rates of greater than 90% overall, but still 10% of the cases are relapsing and 4/10 of these relapses occur at 2 to 30 years from the diagnosis of the primary tumor.

Up to 80% of these relapses occur in the retroperitoneum and teratoma seems to play an important role in late relapses. These tumors are chemorefractory, especially if already given chemotherapy and the prognosis is poor with survival rates of approximately 30% to 40%. Surgery is the only effective treatment modality for resectable tumors at late relapse and surgical control of the retroperitoneum at the diagnosis of the primary tumor may prevent the occurrence of late relapse.

In this review, we present the recent data regarding the incidence, patient characteristics, risk factors and the treatment modalities for the patients with late relapse of germ cell tumors.

ÖZET

Testis tümörlerinin güncel tedavisi ile her ne kadar bu hastalıkta toplam sağkalım %90'ın üzerine çıkmışsa da, olguların %10 kadarı nüks etmekte ve bu nükslerin %40'ı tanıdan 2 ila 30 yıl sonra ortaya çıkmaktadır.

Olguların % 80'inde nüks yeri retroperitoneal bölge olup, teratomun bunların önemli kısmından sorumlu olduğu düşünülmektedir. Bu tümörler kemoterapiye genellikle yanıtızdırlar ve bu yanıtızsızlık daha önce kemoterapi almış olanlarda çok daha fazladır.

Sonuç olarak bu olguların prognozu iyi olmayıp %30-40 civarında sağkalım oranları bildirilmiştir.

Geç nüks eden olgularda, eğer tümörün çıkarılması mümkünse cerrahi yegane etkili tedavi seçeneğidir ve hastalığın ilk tanısında retroperitoneal bölgenin cerrahi kontrolünün sağlanmış olması geç nükslerin gelişmesini engelleyebilir.

Bu derlemede geç nüks eden germ hücreli tümörlerin görülme sıklığı, hasta özellikleri, risk faktörleri ve tedavi seçenekleri gözden geçirilmektedir.

1970'li yıllarda sisplatin'in germ hücreli testis tümörlerinin tedavisinde kullanılmaya başlanmasıyla birlikte, bu tümörlerin tedavi başarısı çok artmış, izleyen yıllarda cerrahi tekniklerde sağlanan gelişmelerin de katkısı ile, tedavi oranı %80'e ulaşmış ve primer solid tümörlerin tedavisinde bir paradigma oluşturmuştur (1,2).

“Son 10 yılda gerek Indiana Üniversitesi, gerekse diğer önemli merkezlerde yapılan çalışmalar, geç nüks eden germ hücreli tümörlerin, birincil veya erken nüks eden tümörlerden, tümör biyolojisi ve tedaviye yanıt bakımından farklı olduklarını göstermektedir. Yine, testis tümörleri tedavisindeki toplam başarının artmasına karşılık, geç nüks eden tümörlerin oranında da bir artış izlenmektedir. Örnek olarak, Memorial Sloan Kettering Kanseri Merkezine (MSKMM) bu nedenle son 10 yılda başvuran olguların sayısı ikiye katlanmıştır”

Tedavi edilen olgularda nüks oranı yaklaşık olarak %10 olup, bu nükslerin büyük çoğunluğu tedaviyi izleyen 2 yıl içerisinde ortaya çıkmaktadırlar (3,4).

Geç nüksle ilgili ilk bildirimler 1970'li yıllarda yayımlanmış olmakla birlikte (5), geç nüksü ayrı bir klinik durum olarak ilk tanımlayanlar Baniel ve arkadaşlarıdır (6). Son 10 yılda gerek Indiana Üniversitesi, gerekse diğer önemli merkezlerde yapılan çalışmalar, geç nüks eden germ hücreli tümörlerin, birincil veya erken nüks eden tümörlerden, tümör biyolojisi ve tedaviye yanıt bakımından farklı olduklarını göstermektedir. Yine, testis tümörleri tedavisindeki toplam başarının artmasına karşılık, geç nüks eden tümörlerin oranında da bir artış izlenmektedir. Örnek olarak, Memorial Sloan Kettering Kanseri Merkezine (MSKMM) bu nedenle son 10 yılda başvuran olguların sayısı ikiye katlanmıştır.

Tanım

Geç nüks tanısının konulabilmesi için, şu koşulların gerçekleşmesi gerekir:

1. Seminom veya seminom dışı germ hücreli testis tümörü tanısı konulması,
2. Nüksün, biyopsi, belirteç yükselmesi veya daha önce stabil olan bir lezyonda büyüme ile gösterilmesi,

3. Birincil germ hücreli tümörün başarılı tedavisinden sonra 2 yıldan fazla zaman geçmiş olması.

Tanıyı kesinleştirmek için, ikinci bir birincil testis tümörünün veya ekstraponadal germ hücreli tümörün varlığı ile belirteçleri yükseltebilecek ikincil nedenlerin dışlanması gerekir. Kalan testisin muayenesi ile ultrasonik incelemesi bu açıdan önemlidir. Beta HCG (İnsan koryonik gonadotropini)'nin yanlış yükselmeleri marihuana veya LH (Laktik dehidrogenaz)'nin çapraz reaksiyonundan kaynaklanabilir. Hipogonadizm nedeniyle yükselen LH, testosteron verilmesiyle düşecektir. Yine, karaciğer hastalıkları ile alkol veya kokain kullanımı ile ilgili olarak yanlış AFP yükselmeleri olabilir.

Görülme sıklığı

Geç nükslerle ilgili ilk rapor, Indiana Üniversitesinde 1979-1992 yılları arasında tanı konulan 81 olguyu bildirmektedir (6). Bu rapordan hareketle geç nükslerin gerçek görülme sıklığını kestirmek mümkün değildir, zira bir çok olgu ilk tedavilerini merkez dışında görmüş olan olgulardır. Doğru görülme sıklığını belirleyebilmek için hasta grubu Indiana Üniversitesinde birinci basamak kemoterapi alan evre II/III olgularla sınırlandırılmıştır. Buna göre, belirlenen dönemde primer germ hücreli tümör nedeniyle tedavi edilen 590 hastadan 17 tanesinde geç nüks gelişmiştir (%2.9). Yine, MSKMM'de primer germ hücreli tümörlerin birinci basamak tedavileri sonrasında geç nüks oranı %3 olarak belirlenmiştir (7). Avrupa'daki merkezlerden de benzer geç nüks oranları bildirilmiştir (%2.3-%4.3) (8-10).

Evre I germ hücreli tümörlerin geç nüks oranları da belirlenmiştir. İzlem programlarındaki 1419 olgunun toplam geç nüks oranı %1.9 olarak saptanmıştır (1-6). Bu grupta seminom ve seminom dışı germ hücreli tümör oranları benzer bulunmuştur.

Hasta özellikleri

MSKMM (7) ve Indiana Üniversitesi (6,17) serilerindeki hastaların çoğunun birincil tanısı seminom dışı germ hücreli tümör olarak belirlenmiştir. Ancak büyük merkezlere ait bu veriler yanlış yönlendirebilirler, zira bu grupta, ilk basamak kemoterapinin başarısız olduğu veya cerrahi olarak çıkarılamayan kitleleri olan ve ileri tedavi için yönlendirilmiş olan çok sayıda hasta vardır. Seçilmiş olmayan bir hasta grubunun geç nükslerine ait bulguları bildiren Dieckmann ve arkadaşlarının verileri gerçek oranları daha doğru olarak belirleyebilir (18).

“Indiana Üniversitesinin serisinde geç nüks eden olguların %60'ında teratom saptanmış olup (25), teratomun geç nükslerde önemli bir rol oynadığı düşünülmüştür. Geç nüks eden olguların %23'ünde en sık sarkomlar ve adenokarsinomlar olmak üzere germ hücreli olmayan kanserler saptanmış ve bu kanserlerden teratomun habisi değişiminin sorumlu olduğu düşünülmüştür (26). Diğer bazı yazarlar ise, matür teratomun uzun yıllar boyunca habisi germ hücreli tümörlere farklılaşma yeteneğini koruduğunu ve geç nükslerdeki değişik histolojilerin bu özellikten kaynaklandığını ileri sürmüşlerdir (27).”

Bu çalışmada Almanya'daki 24 merkeze ait 122 geç nüks olgusu incelenmiş ve bunlardan 50'sinin (%41) birincil saf seminom olduğu saptanmıştır.

Bir çok büyük çalışmada, nüks kadar geçen süre 2 yıldan 32 yıla kadar değişkenlik göstermiş, ortanca süre 7-10 yıl olarak belirlenmiştir (6,7,17). Bir hastanın belirtilerinin ortaya çıkması için uzun yıllar geçmesi gerekmesine rağmen, 3. yıldan sonraki nüks süresi öngörülemediğinden, hastalar ve hekimler bu noktadan sonra takibi durdurma eğilimindedirler. Bu durumu doğrularcasına, çalışmalar, geç nükslerin %60-70'inin klinik belirtilerle, yalnızca %28-40'ının belirteç yükselmesi veya görüntüleme ile saptandığını göstermiştir (7,17). Dieckmann ve arkadaşlarının serisinde ise geç nükslerin ortanca süresi 4 yıl olup (18) daha fazla hastaya (%61) rutin izlem sırasında tanı konmuştur. Bu farklılık, izlem süresinin daha uzun olmasıyla ilişkilendirilmiştir.

Retroperiton geç nükslerin en sık olduğu yer olup (%47-83), sıklık açısından daha sonra akciğerler ve medyasten gelir. Dolayısı ile en sık görülen belirtiler sırt ve karın ağrılarıdır.

Bir çok çalışmada, geç nüks geliştiren hastaların %48-65'inde ilk tümörün retroperiton dışına yayılmamış olduğu gösterilmiştir (6,7,17). Daha nadir görülen nüks yerleri ise boyun lenf bezleri, karaciğer, kemik ve beyindir (5-7, 9,17-19). Olguların %57'sinde, hastalık yalnızca bir anatomik alanda mevcuttur (17).

Geç nüks eden germ hücreli tümörlü hastaların çoğunda belirteç yüksekliği mevcuttur. Bu hasta grubunda AFP en sık yükselen belirteç iken (%52-67) HCG yüksekliği ikinci sırada gelir (%10-28) (5-7, 9, 17, 18). Bazı olgularda (seminom dışı germ hücreli tümörlerin %10'u) geç nüksle yalnızca HCG yüksekliği vardır (18). AFP (alfa fetoprotein), nüksün radyolojik olarak tanımlanmasından 2-44 ay önce yükselir (5,9,17). Bu da bazı tümörlerin ne denli yavaş ilerlediğini gösterir. Seminom dışı tümörlerin geç nüksünde AFP'nin en sık yükselen belirteç oluşu, Indiana Üniversitesinde yolk-sac tümörün nüks eden hastalarda en sık görülen germ hücreli tümör oluşu ile açıklanabilir (17).

Geç nüks eden seminomların ise farklı özellikleri vardır. Dieckmann ve arkadaşlarının serisinde, geç nüks eden seminomların %80'i, ilk tanıda evre I olan olgularda gelişmiştir. Evre I seminom için ek radyoterapi alan olgularda nüks riski %0.6 iken (20,21), izlem protokolündeki hastalarda bu oran %1,9 olarak saptanmıştır (12,13,16). Evre I seminom nedeniyle ek radyoterapi alan hastalarda nüks radyasyon alanı dışında gelişme eğilimindedir (20,21). Bu grupta en sık yükselen belirteç LDH olup (%52), bunu sırasıyla HCG (%33) ve AFP (%9) izler (18).

Geç nüks için risk faktörleri

Geç nüks, gerek birinci basamak kemoterapi, gerekse kurtarma kemoterapisinden sonra ortaya çıkabilmektedir (6,7), yine, düşük evreli seminom dışı germ hücreli tümörlerin birincil retroperitoneal lenf nodu diseksiyonundan (RPLND) sonra (2,6), kemoterapi sonrası uygulanan RPLND'den sonra (7,23) ve de evre I seminomda ek tedavi olarak uygulanan radyoterapiden sonra gelişebildiği belirlenmiştir (20,21). Tedavi edilmeden izlenen evre I germ hücreli tümörlü olgularda da geç nüks gelişmektedir (13). Sonuç olarak, şu söylenebilir: uygulanan değişik tedaviler her ne kadar tümörün klinik davranışını değiştirirler de, germ hücreli tümörün geç nüks etme eğilimi biyolojisinde mevcuttur.

MSKMM'de, uluslar arası germ hücreli tümör oydaşma sınıflamasına göre iyi risk grubunda olan hastalara uygulanan birinci basamak kemoterapiden sonra geç nüks gelişme oranı (24), aynı kurumda daha önce, seçilmemiş hastalara uygulanan tedaviden sonra ortaya çıkan geç nükslerden daha az bulunmuştur (7). Gerl ve arkadaşları da (9), iyi riskli grupta daha az sayıda geç nüks bildirmiş, ancak diğer yazarlar tümörün tanıdaki evresiyle geç nüks gelişme oranı arasında bir ilişki saptayamamışlardır (6,8,19).

Dieckmann ve arkadaşları (18), seminom dışı germ hücreli tümörlerde erken ilk nüksün ikinci geç nüks için bir risk faktörü olduğunu, bu olgularda geç nüksün %19 oranında olduğunu belirlemişlerdir. Gerl ve arkadaşları ise (9), erken nüks eden olgularda, 5 yılda toplam %9.4 geç nüks tespit etmişlerdir. Rapor edilmiş olan 300'den fazla geç nüks olgusunun ortak özelliklerinin olmaması, geç nüks açısından risk faktörlerini belirlemeyi zorlaştırmıştır.

Teratom ve retroperitonun yetersiz kontrolü

Indiana Üniversitesinin serisinde geç nüks eden olguların %60'ında teratom saptanmış olup (25), teratomun geç nükslerde önemli bir rol oynadığı düşünülmüştür. Geç nüks eden olguların % 23'ünde en sık sarkomlar ve adenokarsinomlar olmak üzere germ hücreli olmayan kanserler saptanmış ve bu kanserlerden teratomun habis değişiminin sorumlu olduğu düşünülmüştür (26). Diğer bazı yazarlar ise, matür teratomun uzun yıllar boyunca habis germ hücreli tümörlere farklılaşma yeteneğini koruduğunu ve geç nükslerdeki değişik histolojilerin bu özellikten kaynaklandığını ileri sürmüşlerdir (27).

Seminom dışı germ hücreli tümörlerin kemoterapisinden sonra uygulanan cerrahilerde, retroperiton sınırları içinde olsun veya olmasın tüm kitlelerin çıkarılması gerekmektedir (28). Yapılan çalışmalar, kemoterapi sonrası çıkarılan kitlelerin %40'ının teratomdan oluştuğunu göstermiştir (29). İlk tanıda teratom içeren büyük retroperitoneal kitleleri olan hastalar, nüks riski olan hastalardır (27).

Teratom içeren dev kitleler hayati organlara yapışabilirler ve kemoterapi sonrası bu kitleleri tamamen çıkarmak çok zor olabilir. Aynı şekilde, eğer yalnızca tümörün çıkarılması hedeflenirse, normal görünümü, ancak mikroskopik teratom içeren lenf bezleri geride kalabilirler. Seminom dışı germ hücreli tümörlü 113 olguya kemoterapi sonrası iki taraflı RPLND uygulayan Woods ve arkadaşları 14 olguda (%12) modifiye şablon dışında tümör saptamışlar ve bu tümörlerin 9'unun

“Geç nüks eden olgularda eğer kitlelerin çıkarılması mümkünse cerrahi en uygun yaklaşımdır (7,9,17,35). Bu durum, teratom veya germ hücreli olmayan tümör riski olan belirteçleri düşük hastalar için olduğu kadar, çıkarılabilir tek kitlesi olan belirteçleri yüksek hastalar için de geçerlidir. Eğer kitleler tamamen çıkarılır ve sonrasında belirteçler normal düzeylere düşerse, bu olgularda muhtemelen ek kemoterapinin yararı olmayacaktır (9).”

ele gelmeyen mikrometastazlar olduğunu saptamışlardır (30). Oldenburg ve arkadaşları ise, kemoterapi sonrası RPLND'de 2 cm'e kadar kitlesi olan olguların %26'sında teratom tespit etmişlerdir (31).

Indiana Üniversitesine geç nüks eden germ hücreli tümör nedeniyle başvuran 35 hastadan 31'ine (%89) ilk tanıda RPLND uygulanmış (32), nükslerin 19'u (%61) retroperitonda ortaya çıkmıştır. Üstelik olgulardan 10'u patolojik evre II hastalık nedeniyle ek kemoterapi almışlardır. 1990-2000 yıllarında MSKMM'ne klinik evre I germ hücreli tümör nedeniyle birincil RPLND ile tedavi edilmiş olup, hastalıklarının geç nüksü ile başvuran 13 olgudan 11'inin (%85) nüksü retroperitonda tespit edilmiştir (33). Bunların da 8'i (%62) ek kemoterapi almış hastalardır. Bu tespitler RPLND'de kullanılan şablonların ve/veya cerrahi tekniklerin sorgulanmasını gerektirmektedir. Yine, 2 kür kemoterapinin yetersiz bir RPLND'nin eksiğini gideremediğini de düşündürmektedir.

Retroperitoneal bölgenin iyi kontrol edilmesi, izlenmesi hem güç hem de pahalı bir bölgedeki nüks riskini azaltabilir. Sonneveld ve arkadaşları teratomun yetersiz rezeksiyonunun geç nüks eden teratoma ve germ hücreli olmayan tümörlere neden olduğunu göstermişlerdir (23). Her ne kadar kemoterapi sonrası yapılacak rezeksiyonun sınırları ve hasta seçim ölçütleri tartışılmaktaysa da (34) A.B.D.'deki başlıca referans merkezlerinde

halen uygulanmakta olan yöntem iki taraflı (şablon) RPLND'dir. Mesela, Indiana Üniversitesinde bu yaklaşımdan sonra hiç geç nüks saptanmamıştır (6).

Geç nüksün tedavisi

Cerrahi

Geç nüks eden olgularda eğer kitlelerin çıkarılması mümkünse cerrahi en uygun yaklaşımdır (7,9,17,35). Bu durum, teratom veya germ hücreli olmayan tümör riski olan belirteçleri düşük hastalar için olduğu kadar, çıkarılabilir tek kitlesi olan belirteçleri yüksek hastalar için de geçerlidir. Eğer kitleler tamamen çıkarılır ve sonrasında belirteçler normal düzeylere düşerse, bu olgularda muhtemelen ek kemoterapinin yararı olmayacaktır (9).

Indiana Üniversitesinin ilk serilerinde, olguların %20'si yalnızca cerrahi ile tedavi edilmiş ve bunların %69'u hastaliksız kalmışlardır (6). Aynı merkezin daha sonraki yıllarda yayımladıkları raporda ise (17), hastaların bu defa %59'unun yalnızca cerrahi ile tedavi edildiği, bunların %92'sinin hastaliksız kaldığı ve %46'sının halen hastaliksız olduğu bildirilmiştir. Bu grupta, bir alandan kitlesi çıkarılan hastaların, birden fazla kitlesi olanlara kıyasla daha iyi seyrettikleri görülmüştür (17).

En belirgin risk faktörü, nüks eden tümör kitlesinde aktif kanser varlığıdır (6).

Kemoterapi

Kalıcı bir hastaliksız durum (NED) sağlama açısından, cerrahi kemoterapiden üstün bir yaklaşımdır. Her ne kadar bazı geç tümörler kemoterapiye yanıt verseler de, yalnızca bu yaklaşımla hastalık nadiren tedavi olur. Bu durum, söz konusu tümörlerin, sisplatin tabanlı tedaviye, birincil germ hücreli tümörlere olduğu gibi yanıt vermeyen, teratom, habis transformasyonlu teratom gibi histolojileri olmasıyla ilişkilendirilir. Daha önce kemoterapi almamış olgular dışında kemoterapi için yegane adaylar, kitlelerinin çıkarılması mümkün olmayan ve bu tedavi sonrasında bunun mümkün olabileceği ya da daha az bir ihtimalle kalıcı tam remisyona girebilecek olgulardır. Kemoterapinin başarılı olabilmesi için, ardından cerrahi zorunludur (6,10,17,35). Indiana Üniversitesinin güncellenmiş serisinde, yalnızca kemoterapi alan 32 hasta mevcuttur. Bunların yalnızca 6'sı (%19) tam remisyona girmiş ve 5'i hastaliksız kalmıştır (3 olgu kemoterapiyi ilk kez almıştır). Hastalardan 18'i (%56) kemoterapiden sonra uygulanan cerrahi ile hastaliksız

“Geç nüks eden hastalar başarılı bir şekilde tedavi edilseler de, er ya da geç tekrar nüks etme riskleri mevcuttur. Indiana serilerinde olguların %44’ü, tedaviden sonra hastaliksız olarak tanımlanmış olmalarına rağmen tekrar nüks etmişlerdir (17). Kalıcı bir yanıt ancak olguların %30’unda ve genellikle cerrahi ile alınmaktadır. Hastaların %20’sinde ikinci nüks, geç nüksün tam tedavisinden itibaren 2 yıldan fazla bir zaman geçtikten sonra ortaya çıkmaktadır”

kalmış ve bunlarında 12’si (%38) halen bu durumu sürdürmektedirler (17).

MSKMM’ne geç nüks ile kurtarma kemoterapisi için başvuran seçilmiş bir grup hastada, yalnızca paklitaksel, ifosfamid ve sisplatin’den oluşan kemoterapi ve sonrasında uygulanan cerrahi etkin bulunmuş, böylece 29 olgudan 7’sinde uzun süreli remisyon sağlanmıştır (7). Seçilmiş olgularda yalnızca kemoterapi ile uzun süreli remisyon da kaydedilmiştir (7,17, 19).

Kemoterapinin ilk kez uygulanması

Bu grupta, izlem uygulanan ya da radyoterapi almış olan klinik evre I germ hücreli tümörlerle RPLND sonrası evre II olduğu saptanan seminom dışı germ hücreli tümörler vardır. Kemoterapiyi ilk kez alan geç nüksü hastaların çoğu (6,12,13,15,17,36),

radyasyon alanlar da dahil olmak üzere (18,20,21,37) kemoterapiye yanıt verirler.

Buna ek olarak, evre I seminomlarda ek tek ilaç (karboplatin) tedavisi ile nüksler etkili bir şekilde azaltılabilir. Bu grupta geç nüksle ilgili veriler henüz yeterli olmamakla birlikte, bu tedaviye rağmen hastaların kemoterapiye duyarlılıklarını yitirmediklerine dair kanıtlar vardır (34,37).

Yalnızca belirteçle ortaya çıkan geç nüks

Gerl ve arkadaşlarının çalışmasında geç nüks eden 16 hastada AFP yüksekliği saptanmıştır (9). Bu olguların 12’sinde belirteç yüksekliği tümörün görüntülenmesinden 6-44 ay (ortanca 27 ay) önce tespit edilmiştir. Başka çalışmalar da benzer sonuçlar vermişlerdir (5,7,17,38). Yalnızca bir olguda geç nüks sadece HCG yüksekliği ile ortaya çıkmıştır (17). Hastaların çok azında lezyon PET(Pozitron Emisyon Tomografisi) ile tanımlanabilmiştir. Sonuç olarak, hastaların çoğunda, tanı bilgisayarı tomografi ile konulmuştur (17). Geç nüks eden hastalıkta kemoterapinin etkili olmadığı bilindiğinden, lezyon tanımlanıp cerrahi eksizyona uygun olana dek beklemek mantıklı görülmektedir.

Geç nüksten sonraki nüksler

Geç nüks eden hastalar başarılı bir şekilde tedavi edilseler de, er ya da geç tekrar nüks etme riskleri mevcuttur. Indiana serilerinde olguların %44’ü, tedaviden sonra hastaliksız olarak tanımlanmış olmalarına rağmen tekrar nüks etmişlerdir (17). Kalıcı bir yanıt ancak olguların %30’unda ve genellikle cerrahi ile alınmaktadır. Hastaların %20’sinde ikinci nüks, geç nüksün tam tedavisinden itibaren 2 yıldan fazla bir zaman geçtikten sonra ortaya çıkmaktadır (6). İlk nükste AFP düzeyinin yüksek olması ikinci geç nüks için risk faktörü olabilir (6). Tekrarlayan nüksleri olan hastanın prognozu kötüdür.

Geç nüksün moleküler biyolojisi

Geç nükste kemoterapiye direnç, önemli bir biyolojik ve klinik sorundur. Genetik mekanizmaların irdelenmesi, ilaç direncinden

gen amplifikasyonunun sorumlu olabileceğini düşündürmüştür (39). Son çalışmalar, geç nüks eden tümörler veya transformasyon gösteren teratomları da içeren tedaviye yanıtız germ hücreli tümörlerde, belirgin KIT ve EGFR (epidermal büyüme faktörü alması) artışı olduğunu göstermişlerdir (40). Sugimora ve arkadaşları, genç (microarray) teknolojisini gen ekspresyonu profillemesi ile kullanarak erken ve geç nüks eden yolk-sac tümörleri ayırt etmeye yarayan bir gen seti tanımlamışlardır (41). Geç nüks eden grupta en çok ifade edilen gen 70 kD’luk küçük bir nükleer ribonükleoproteindir.

Sonuç

1. Geç nüks eden germ hücreli tümörler, davranışları ve tedaviye yanıtları iyi olmayan, düşük sağkalım oranları olan tümörlerdir ve bu tümörlerin sayıları gittikçe artmaktadır.
2. Geç nükslerin büyük çoğunluğu retroperitonda ortaya çıkmakta ve teratomla ilişkilendirilmektedirler.
3. Tedavide etkili olduğu bilinen tek yöntem cerrahidir. Böyle bir durumun önlenmesinde de yine hastalığın ilk tanısında usulüne uygun yapılmış bir RPLND’nin etkili olduğu gösterilmiştir.
4. Daha önce kemoterapi almış olan hastalar kemoterapiye yanıtızken, ilk kez kemoterapi alan olgular yanıt vermektelerdir.

Bu veriler ışığında, germ hücreli tümörlerin tedavisinde geç nüks olasılığını her olgu için akılda tutmakta ve gerek tedavi planlamasında gerekse takipte bu farkındalığı korumakta yarar vardır. Özellikle teratom içeren klinik evre I veya evre IIa-b olgularda hastaları kemoterapiye yönlendirmeden önce, bu olgular için RPLND’nin iyi bir seçenek olabileceğini ve bu hastaları kemoterapi ile tedavi etmenin geç nüksler bakımından risklerini göz önünde bulundurmak gerekir. Yine, cerrahinin de ancak bu konuda uzmanlaşmış merkezlerde yapılırsa yararlı olabileceği unutulmamalıdır.

Kaynaklar

1. Einhorn LH. Testicular cancer as a model for a curable neoplasm: the Richard and Hinda Rosenthal Foundation Award Lecture. *Cancer Res.* 1981;41(9 Pt 1): 3275-80
2. Bosl GJ, Motzer RJ. Testicular germ-cell cancer. *N Eng J Med.* 1997; 337(4): 242-53
3. Williams SD, Birch R, Einhorn LH et al. Treatment of disseminated germ-cell tumors with cisplatin, bleomycin and either vinblastine or etoposide. *N Eng J Med* 1987; 316 (23): 1435-40
4. Bosl GJ, Gluckman R, Geller NL et al. VAB-6: an effective chemotherapy regimen for patients with germ-cell tumors. *J Clin Oncol* 1986; 4(10): 1493-9
5. Lipphardt ME, Albers P. Late relapse of testicular cancer. *World J Urol* 2004;22(1):47-54
6. Baniel J, Foster RS, Gonin R et al. Late relapse of testicular cancer. *J Clin Oncol* 1995;13(5):1170-6
7. Ronnen EA, Gondagunta GV, Bacik J et al. Incidence of late-relapse germ cell tumor and outcome of salvage chemotherapy. *J Clin Oncol* 2005;23(28):6999-7004
8. Shahidi M, Norman AR, Dearnaley DP et al. Late recurrence in 1263 men with testicular germ cell tumors. Multivariate analysis of risk factors and implications for management. *Cancer* 2002;95(3):520-30
9. Gerl A, Clemm C, Schmeller N et al. Late relapse of germ cell tumors after cisplatin-based chemotherapy. *Ann Oncol* 1997;8(1):41-7
10. Ravi R, Oliver RT, Ong J et al. A single center observational study of surgery and late malignant events after chemotherapy for germ cell cancer. *Br J Urol* 1997;80(4):647-52
11. Gels ME, Hoekstra HJ, Sleijfer DT et al. Detection of recurrence in patients with clinical stage I non-seminomatous testicular tumors and consequences for further follow-up: a single-center 10 year experience. *J Clin Oncol* 1995;13(5):1188-94 stage
12. Francis R, Bower M, Brunstrom G et al. Surveillance for stage I testicular germ cell tumours: results and cost benefit analysis of management options. *Eur J Cancer* 2000;36(15):1925-32
13. Daugaard G, Petersen PM, Rorth M. Surveillance in stage I testicular cancer. *APMIS* 2003;111(1):76-83
14. Nicolai N, Pizzocaro G. A surveillance study of clinical stage I nonseminomatous germ cell tumors of the testis: a 10-year follow-up. *J Urol* 1995;154(3):1045-9
15. Boyer MJ, Cox K, Tattersall MH et al. Active surveillance after orchiectomy for nonseminomatous germ cell tumors: late relapse may occur. *Urology* 1997;50(4):588-92
16. Sogani PC, Perrotti M, Herr HW et al. Clinical stage I testis cancer: long term outcome of patients on surveillance. *J Urol* 1998;159(3):855-8
17. George DW, Foster RS, Hromas RA et al. Update on relapse of germ cell tumor: a clinical and molecular analysis. *J Clin Oncol* 2003;21(1):113-22
18. Dieckmann KP, Albers P, Classen J et al. Late relapse of testicular germ cell neoplasms: a descriptive analysis of 122 cases. *J Urol* 2005;173(3):824-9
19. Kyczyk MA, Bokemeyer C, Kollmannsberger C et al. Late relapse after treatment for nonseminomatous germ cell tumors according to a single center-based experience. *World J Urol* 2004;22(1):55-9
20. Jones WG, Fossa SD, Mead GM et al. Randomized trial of 30 versus 20 Gy in the adjuvant treatment of stage I testicular seminoma: a Report on Medical Council Trial TE18, European Organisation for the Research and Treatment of Cancer Trial 30942. *J Clin Oncol* 2005;23(6):1200-8
21. Fossa SD, Horwich A, Russell JM et al. Optimal planning target for volume for stage I testicular seminoma: a Medical Research Council randomised trial. Medical Research Council Testicular Tumor Working Group. *J Clin Oncol* 1999;17(4):1146-54
22. Stephenson AJ, Bosl GJ, Bajorin DF et al. Retroperitoneal lymph node dissection in patients with low stage testicular cancer with embryonal carcinoma predominance and/or lymphovascular invasion. *J Urol* 2005;174(2):557-60
23. Sonneveld DJ, Sleijfer DT, Koops HS et al. Mature teratoma after postchemotherapy surgery in patients with disseminated nonseminomatous testicular germ cell tumors: a plea for an aggressive surgical approach. *Cancer* 1998;82(7):1343-51
24. Kondagunta GV, Bacik J, Bajorin D et al. Etoposide and cisplatin chemotherapy for metastatic good-risk germ cell tumors. *J Clin Oncol* 2005;23(36):9290-4
25. Michael H, Lucia J, Foster RS et al. The pathology of late recurrence of testicular germ cell tumours. *Am J Surg Pathol* 2000;24(2):257-73
26. Motzer RJ, Amsterdam A, Prieto V et al. Teratoma with malignant transformation: diverse malignant histologies arising in men with germ cell tumors. *J Urol* 1998;159(1):133-8
27. Loehrer PJ Sr., Hui S, Clark S et al. Teratoma following cis-platin based combination chemotherapy for nonseminomatous germ cell tumors: a clinic-pathological correlation. *J Urol* 1986;135(6):1183-9
28. Fizazi K, Tjulandin S, Salvioni R et al. Viable malignant cells after primary chemotherapy for disseminated nonseminomatous germ cell tumors: prognostic factors and role of postsurgical chemotherapy – results from an international study group. *J Clin Oncol* 2001;19(10): 2647-57
29. Steyerberg EW, Keizer HJ, Fossa SD et al. Prediction of residual retroperitoneal mass histology after chemotherapy for metastatic nonseminomatous germ cell tumor: multivariate analysis of individual patient data from six study groups. *J Clin Oncol* 1995;13(5):1177-87
30. Wood DP Jr, Herr HW, Heller G et al. Distribution of retroperitoneal metastases after chemotherapy in patients with nonseminomatous germ cell tumors. *J Urol* 1992;148(6):1812-5
31. Oldenburg J, Alfsen GC, Lien HH et al. Postchemotherapy retroperitoneal surgery remains necessary in patients with retroperitoneal testicular cancer and minimal residual tumor masses. *J Clin Oncol* 2003;21(17):3310-7
32. Baniel J, Foster RS, Einhorn LH et al. Late relapse of clinical stage I testicular cancer. *J Urol* 1995;154:1370-2
33. Carver BS, Motzer RJ, Kondagunta GV et al. Late relapse of testicular germ cell tumors. *Urol Oncol* 2005;23:441-6
34. Foster RS, Beck S, Bihrl R. Secondary surgery in germ cell tumors-when and how extensively should it be performed? *World J Urol* 2004;22(1):37-40
35. Schmoll HJ, Souchon R, Krega 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(9):1377-99
36. Aparicio G, Garcia del Muro X, Maroto P et al. Multicenter study evaluating a dual policy of postorchiectomy surveillance and selective adjuvant single-agent carboplatin for patients with clinical stage I seminoma. *Ann Oncol* 2003;14(6):867-72
37. Oliver RT, Mason MD, Mead GM et al. Radiotherapy versus single-dose carboplatin in adjuvant treatment of stage I seminoma: a randomised trial. *Lancet* 2005;366(9482):293-300
38. Murakami M, Hara I, Miyake H et al. Clinical study of six cases showing late relapse of germ cell tumors. *Int J Urol* 2005;12(9):855-8
39. Rao PH, Houldsworth HJ, Palanisamy N et al. Chromosomal amplification is associated with cisplatin resistance of human male germ cell tumors. *Cancer Res* 1998;1998(58):4260-3
40. Madani A, Kemmer K, Sweeney C et al. Expression of KIT and epidermal growth factor receptor in chemotherapy refractory non-seminomatous germ-cell tumors. *Ann Oncol* 2003;14(6):873-80
41. Sugimura J, Foster RS, Cummings OW et al. Gene expression profiling of early and late relapse nonseminomatous germ cell tumor and primitive neuroectodermal tumor of the testis. *Clin Cancer Res* 2004;10(7):2368-78.