

# Evre I seminom tedavisinde adjuvan tek doz carboplatine karşı radyoterapi: Randomize bir çalışma

## Radiotherapy versus single-dose carboplatin in adjuvant treatment of stage I seminoma: a randomised trial

Oliver RTD, Mason MD, Mead GM, von der Maase H, Rustin GJS, Joffe JK, de Wit R, Aass N, Graham JD, Coleman R, Kirk SJ, Stenning SP, for the MRC TE19 collaborators and the EORTC 30982 collaborators

Lancet. 2005; 366: 293-300.

Dr. Ali Tekin

Haydarpaşa Numune Hastanesi 1. Üroloji Kliniği, İstanbul

### SUMMARY

In a large randomized study authors compared radiotherapy (n = 904) with one injection of carboplatin (n = 573) in the treatment of stage 1 seminoma. With a median four years follow-up, relaps-free survival rates for radiotherapy and carboplatin were similar (96.7% and 97.7%, respectively) at three years. Patients given carboplatin were less lethargic and less likely to take time off work than those given radiotherapy. Also, contralateral testicular germ-cell tumours were reported in ten patients allocated irradiation and to allocated carboplatin. One seminoma-related death occurred after radiotherapy and none after carboplatin. The trial has shown the non-inferiority of carboplatin to radiotherapy in the treatment of stage 1 seminoma in the short term. However, these findings need to be confirmed beyond four years follow-up.

**Giriş ve amaç:** Yaklaşık 50 yıldır evre 1 seminomun standart tedavisi orşiyektomi ve paraaortik-pelvik lenf nodlarına adjuvan radyoterapidir. Bu yaklaşımla %100'e yakın kür elde edilebilir. Diğer yandan, izlem çalışmaları göstermiştir ki sadece orşiyektomi ile hastaların %80'inde kür sağlamak mümkündür (1). Bunun yanında, hastalar tümör özelliklerine göre risk katmanlarına ayrılarak nüks açısından yüksek risk taşıyan olgulara (tümör boyutu >4 cm ve/veya rete testis tutulumu) belirlenerek ek tedavi uygulanabilir (2). İzlemin ana dezavantajı nükslerin erken yakalanamaması, ileri evre nükslerin tedavisinde yaşanan güçlükler ve yüksek oranda hasta uyumsuzluğudur. Retroperitoneal radyoterapi evre I seminoma tedavisinde oldukça başarılıdır. Ancak, kardiyovasküler komplikasyon ve geç dönem non-germ hücreli kanserden ölüm riski ciddidir (3-5). Seminom nükslerinin non-seminomatöz germ hücreli tümörlere göre daha kemosenitif olduğunun anlaşılması evre I seminomda carboplatin tedavisini gündeme getirmiştir (6, 7). Bu çalışmada araştırmacılar evre I seminom tedavisinde orşiyektomiye ek olarak tek doz carboplatin ve retroperitoneal radyoterapinin etkinliğini karşılaştırmışlardır.

**Yöntem:** EORTC (European Organisation of Research and Treatment of Cancer) ve MRC (Medical Research Council)'nin ortaklaşa yürüttüğü 14 ülkeden toplam 70 merkezin katılımı ile gerçekleşen

randomize prospektif klinik çalışmaya 1477 radyolojik ve klinik evre I seminoma (histolojik pT1-pT3) olgusu dâhil edildi. Randomizasyon 5:3 oranında planlanarak hastaların 904'ü radyoterapi, 573'ü carboplatin koluna alındı. Radyoterapi kolunda 885, carboplatin kolunda toplam 560 hasta çalışmayı tamamlandı. Tedavi grupları klinik ve demografik özellikler açısından eşleştirildi. Her iki grupta ortalama hasta yaşı 38 yıl idi.

Carboplatin dozu  $7 \times (\text{glomerular filtrasyon hızı [ml/dk]} + 25)$  mg formülü ile hesaplandı. Radyoterapi uygulaması 30 Gy (15 bölünmüş dozda) veya 20 Gy (10 bölünmüş dozda) dozlarında uygulandı. Tedavi başarısını değerlendirme ölçütleri nüksüz sağkalım oranı, herhangi bir nedenden ölüm ve ikinci kanser insidansı (diğer testiste yeni germ hücreli kanser ve başka organlarda non-germ hücreli kanserler) olarak belirlenmişti.

**Bulgular:** Grade 3-4 trombositopeni radyoterapi kolunda hiç görülmezken carboplatin kolunda %4 rapor edildi ( $p < 0.0001$ ). Ancak, trombositopeni ile ilişkili herhangi bir kanama rapor edilmedi. Dispepsi yakınmaları radyoterapi sonrası daha sık görüldü (sırasıyla %17 ve %8,  $p < 0.0001$ ). Carboplatin uygulanan hastalarda orta-ağır derecede uyusukluk hali radyoterapi grubuna göre daha düşük oranda gözlemlendi ve normal çalışma hayatına dönüş süresi carboplatin tedavisi sonrası daha kısa idi. Uyuşukluk hali 30 Gy dozda 20 Gy uygulamaya göre daha şiddetli idi.

Tedavi sonrası ortanca izlem süresi 4 yıl idi. Radyoterapi ve carboplatin için nüksüz sağkalım oranları birbirine yakındı. Üç yıl sonunda nüksüz sağkalım oranları sırasıyla %95.9 (%95 CI 94.4-97.1) ve %94.8 (92.5-96.4) idi ( $p = 0.32$ ). Carboplatin uygulanan hastalarda radyoterapi grubuna göre retroperitoneal nüks daha az gözlenirken, diafragma üstü lenf nodu (evre III) ve pelvik bölge lenfatiklerinde nüks radyoterapi grubunda daha sık idi. Carboplatin sonrası tüm nüksler birinci sıra kurtarıcı tedavi ile hastaliksız hale getirilirken radyoterapi grubunda 3 hasta (%9) birinci sıra kurtarıcı tedaviye yanıt vermedi. Carboplatin grubunda karşı testiste ikinci primer germ hücreli kanser insidansı radyoterapi alan hastalara göre istatistiksel olarak daha düşük idi (sırasıyla %0.54 ve %1.96, log rank test,  $p = 0.04$ ). Araştırmada elde edilen onkolojik sonuçlar tabloda özetlenmiştir.

**Tablo:** Tedavi sonuçları

	Radyoterapi (n = 904)	Carboplatin (n = 573)
Nüks	32	27
Nüks evresi		
Marker only	1 (%3)	-
II (diafram altı nod)	13 (%41)	20 (%74)
III (diafram üstü nod)	14 (%44)	3 (%11)
IV (Hematojen yayılım)	4 (%13)	3 (%11)
Evre bilinmiyor	-	1 (%4)
Yeni primer kanser		
Germ hücreli	10	2
Diğer	4	3
Ölüm nedeni		
Seminoma	1	-
Diğer kanser	2	1
Kanser dışı	2	1

## YORUM

Evre I seminom germ hücreli testis tümörlerinin en sık karşılaşılan klinik formudur ve yaklaşık tüm germ hücreli kanserlerin %40-45'ini oluşturur. Evre I seminomun tedavisinde kabul gören iki güncel yaklaşım radyoterapi veya izlemdir. Radyoterapi 50 yıldır uygulanmaktadır ve kanser kontrolü açısından oldukça etkindir (1). Fakat, yüksek doz radyoterapi sonrası daha sık karşılaşılan kardiyovasküler olay ve geç dönemde gelişen non-germ hücreli kanserden ölüm riski ciddidir (3-5). Onkolojik başarıya zarar vermeden tedavi yan etkilerini azaltmak amacıyla MRC tarafından yapılan çalışmalarda daha düşük radyasyon dozu (20 Gy) standart 30Gy dozuna, sınırlı alan (paraaortik şerit) uygulaması da klasik dog- leg (paraaortik şerit + aynı taraf iliak ve inguinal alanlar) uygulamasına eşit başarı sağlamıştır. Bu deneysel tedaviler hastalar tarafından daha iyi tolere edilmiştir (1).

Sadece orşiektominin bile %80 kür sağlayabildiği evre I seminom için başarı ölçütü olarak sağkalım değil nüksüz sağkalım ve toksisiteye odaklanmak daha doğrudur. İzlem programı evre I seminom için mantıklı bir seçenektir ve nükslerde kurtarma tedavileri büyük ölçüde başarılıdır. Ancak, yüksek düzeyde hasta kompliansı gerektirmesi, sık bilgisayarlı tomografi çekilme gereği, serum markerlerinin çoğu hastada yararlı olmaması ve nüksleri

erken yakalamada sorunlar nedeniyle ortaya çıkan yüksek hacimli ileri evre nüksler gibi sorunları da beraberinde getirmektedir.

Bu çalışma tek doz adjuvan carboplatin uygulamasının evre I seminom tedavisinde, kısa dönemde radyoterapiye eşit etkinliğe sahip olduğunu kanıtlamaktadır. Hastaları daha az sarsması ve tedavi sonrası normal yaşantılarına radyoterapiye göre daha erken dönebilmeleri carboplatin tedavisinin önemli avantajlarıdır. Özellikle, radyoterapi ve teknolojiye bağımlı izlem olanaklarının kısıtlı olduğu bazı ülkelerde carboplatin evre I seminom tedavisinde biricik aktif tedavi seçeneği haline gelebilir. Ancak, optimal doz ve kür sayısını belirlemek için daha fazla araştırmaya gerek vardır. Carboplatinin karşı testiste ikinci primer germ hücreli kanser riskini azaltıcı etkisi umut vericidir, ancak kesin yargıya varmak için henüz çok erkendir. On yıldan daha uzun zaman sonra diğer testiste ikinci germ hücreli tümör gelişme riski olduğu için bu çalışmanın uzun dönem sonuçları beklenmelidir (8).

Bu çalışmadaki ilginç sonuçlardan biri de carboplatin tedavisi sonrası karşı testiste ikinci primer germ hücreli testis tümörü insidansının radyoterapi koluna göre daha düşük olmasıdır. Bu durum, carboplatinin karşı testisteki insitu karsinom üzerine olan muhtemel etkisi ile açıklanabilir. Ancak, kemoterapinin insitu karsinom üzerine olan etkisinin metastatik hastalığa olan etkisine göre daha zayıf ol-

duğu bilindiği için, carboplatinin diğer testiste germ hücreli tümörden koruyucu etkisinin daha net belirlenebilmesi için hastaların daha uzun süre izlenmesi gerekir.

## Kaynaklar

1. Fossa SD, Horwich A, Russell JM, et al. Optimal planning target volume for stage I testicular seminoma: a Medical Research Council randomized trial. *J Clin Oncol.* 1999; 17: 1146-54.
2. Warde P, Specht L, Horwich A, et al. Prognostic factors for relapse in stage I seminoma managed by surveillance: a pooled analysis. *J Clin Oncol.* 2002; 20: 4448-52.
3. Gunar K, Zagars MTB, Lee AK et al. Mortality after cure of testicular seminoma. *J Clin Oncol.* 2004; 22: 640-7.
4. Travis LB, Curtis RE, Storm H et al. Risk of second malignant neoplasms among long term survivors of testicular cancer. *J Natl Cancer Inst.* 1997; 89: 1429-39.
5. Wanderas EH, Fossa SD, Tretli S. Risk of a second germ cell cancer after treatment of a primary germ cell cancer in 2201 Norwegian male patients. *Eur J Cancer.* 1997; 33: 244-52.
6. Oliver RTD, Edmonds PM, Ong JY et al. Pilot studies of 2 and 1 course carboplatin as adjuvant for stage I seminoma: should it be tested in a randomized trial against radiotherapy? *In J Radiat Oncol Biol Phys.* 1994; 29: 3-8.
7. Oliver RTD, Boublikova L, Ong J. Fifteen year follow up of the anglian germ cell cancer group adjuvant studies of carboplatin as an alternative to radiation or surveillance for stage seminoma. *Proc Am Soc Clin Oncol.* 2001; 20 (suppl): 196a (abstr 780).
8. Tekin A, Aygun C, Aki FT et al. Bilateral germ cell cancer of the testis: a report of 11 patients with a long-term follow-up. *BJU International.* 2000; 85: 864-8.