

Embriyonal karsinom oranı yüksek ve/veya lenfovasküler invazyonu mevcut düşük evre testis kanserli hastalarda retroperitoneal lenf nod diseksiyonu

Stephenson AJ, Bosl GJ, Bajorin DF, Stasi J, Motzer RJ and Sheinfeld J: *J. Urol* 2005 Aug; 174: 557-560

Dr. Cüneyt İşeri

GATA Üroloji Kliniği, İstanbul

Riskli düşük evre seminom dışı testis tümörlerine yaklaşım tartışmalıdır. Olguların % 80'inde ilk metastaz bölgesinin retroperitoneal bölge oluşu RPLND'yi bir seçenek yaparken, primer kemoterapi yanlılarının gerekçesi de RPLND yapılanlardan PS1 (patolojik evre 1) olgularda %22-37, PS2 olgularda da %22-57 oranında uzak nükslerin gelişiyor olmasıdır. Oysa 2 kür kemoterapi ile nüks oranı %2-7 olarak bildirilmiştir.

Çalışmacılar, RPLND uyguladıkları riskli CS1-2A (klinik evre 1 ve 2A) hastalarda kanser kontrol oranını ve kemoterapi gereksinimini incelemişlerdir.

1989-2002 arasında CS1-2A nedeniyle RPLND yapılan 410 olgudan embriyonal kanser (EC) oranı %50'den yüksek ve/veya lenfovasküler invazyonu (LVI) olan 267 hasta 1-169 ay (ortalama 53 ay) boyunca izlenmiştir.

112 hastanın (%42) PS2 hastalığı olduğu, bu hastaların 18'inin (%16) teratomu olduğu (tüm olguların %7'si), tüm PS2 hastalardan 60'ünün (%54) PN1, 52'sinin (%46) PN2 hastalığı olduğu ve PS1 ile PN1 olgularda nüks oranının sırasıyla %10 ve %14 oldukları saptanmıştır.

İzlem için uygun olmayan ve yüksek oranda EC içeren ve/veya LVI'ü olan hastalarda: 1) Retroperitoneal hastalık oranının yüksek bulunması, 2) PS2 hastalarda %16 (tüm hastalarda %7) oranında retroperitoneal teratom saptanması, 3) PS1 ve PN1 hastalarda sistemik nüks oranının düşük bulunması, RPLND'yi daha uygun bir yaklaşım olarak destekleyen bulgulardır.

CS1-2A hastalarda primer kemoterapi uygulanması, hastalığı testise sınırlı olguları (bu çalışmada %52) gereksiz yere kemoterapinin uzun dönem toksisitesine maruz bırakmaktadır.

Bu çalışmada tüm RPLND yapılan olguların %7'sinde saptanan retroperitoneal teratom kemoterapi ile tedavi edilememektedir.

Primer kemoterapi yanlılarının ileri sürdüklerinden farklı olarak bu çalışmada PS1 olgularda ancak %10 oranında nüks saptanmış, PS2 olgular da eklendiğinde, bu seride, retroperitoneal bölge olguların %88'inde ilk metastaz bölgesi olarak belirlenmiştir.

PS2 olguların çoğunda düşük hacimli hastalık mevcuttur ve %86'sı RPLND ile tedavi olurlar. PS1 olgularda %10, PS2 olgularda ise %14 olarak saptanan nüks oranları, sistemik metastaz oranının bu seride düşük olduğunu göstermektedir.

İki kür kemoterapinin uzun dönem toksisitesi önemsiz değildir: %15 ototoksitesite, %10-16 sensoriyel periferik nöropati, %30 Raynaud fenomeni, %0.2-0.5 ikincil lösemi, ve kardiovasküler hadiselerde 7 kat artış gibi potansiyel riskler mevcuttur. Primer RPLND ile ise başlıca riskler

%1-2 oranında ince barsak obstrüksiyonu ile sinir koruyucu yöntemler uygulandığında %5'ten daha az oranda gelişen kuru ejakülasyondur.

Çalışmacılar, primer RPLND ve yalnızca PN2 olgularda kemoterapi uygulanmasıyla 5 yılda nüks oranının %9 olacağını ve olguların %72'sinin gereksiz kemoterapiye maruz kalmayacağını ileri sürmektedirler. Diğer bir bakış açısıyla, primer kemoterapi seçeneğinde CS1 için EPx2, CS2A için EPx4 uygulandığında, her hasta ortalama 2.5 kür kemoterapi alırken, primer tedavi olarak RPLND seçildiğinde her hasta ortalama 0.7 kür kemoterapi alacaktır.

Çalışmada kemoterapinin selektif kullanılması ile bile %10 oranında nüks gelişirken, 2 kür kemoterapiden sonra nüks oranları %2-4 olarak bildirilmektedir. Bu veriler, çalışmada %7 oranında retroperitoneal teratom saptanması ile de çelişmektedir. Araştırmacılar bu durumu şu nedenlerle açıklamaya çalışmışlardır: 1) Çalışma grubu seçilmiş riskli bir gruptur, 2) Primer kemoterapi serilerinin takip süreleri yetersiz olabilir, 3) Bazı retroperitoneal teratomlar hiçbir zaman klinik olarak nüks etmeyebilir.

RPLND sonrası nükseden tüm hastalar düşük riskli hastalara önerilen kemoterapi protokolleriyle tedavi edilmiş olup ortalama 53 haftalık takip sonunda tümü hastaliksizdir. Kemoterapinin bu denli etkin oluşu hastaların ilk kez kemoterapi almaları ile açıklanabilir. Primer kemoterapi sonrası nüksedenlerde ise %1.4-5 arasında değişen ölüm oranları bildirilmekte ve bu durum kemoterapiye direnç gelişmesi ile ilişkilendirilmektedir.

Dr. Richie, yayıncı yorumunda, bu iyi tanımlanmış ve izlenmiş grupta yapılan çalışma sonuçlarının, bu hastalar için primer kemoterapi önerenlerin gerekçelerinin gücünü sorgulatar nitelikte olduğunu ve bu hastalar için RPLND'nin sıklıkla ek tedavi gerektirmeyen mükemmel bir iyileşme sağladığını belirtmiştir.

YORUM

Bu çalışmada, riskli klinik evre 1 seminom dışı olgular, daha önceki çalışmalara kıyasla (1,2) oldukça düşük oranda sistemik metastaz geliştirmişlerdir. Bu durum çalışmaların yöntem farklarından da kaynaklanabilir. Örnek olarak riskli hastalık tanımı her çalışmada değişmektedir. Bir çalışmada, olgular, tümör histolojilerinin EC içeriklerine göre 5 gruba ayrılmışken, EC "predominansını" ölçüt olarak kullanan çalışmalardan birinde bu tabirle %50'den fazla EC varlığı, diğerinde ise en yüksek oranda görülen histolojinin EC olması kastedilmiştir.

Sonuç olarak, klinik evre 1 seminom dışı hastalıkta nüks oranı ile ilgili rakamların tartışma götürdüğünü söyleyebiliriz.

RPLND yapılan olgular ise pS1, pN1 ve pN2 olmak üzere 3 prognostik gruba ayrıldıklarından dolayı, her grup için bildirilen nüks oranları yine farklılıklar göstermesine karşın, bu farklar klinik evre 1 nüks oranlarındaki farklara kıyasla daha azdır.

Primer kemoterapi uygulanan hastalarda, RPLND yapılan olgulardaki gruplar belirlenemediğinden, kemoterapinin ne tür bir hastalığı tedavi ettiği, ya da gerekli olup olmadığı bilinmemektedir. Örnek olarak, pS1 hastaların oranı arttıkça, daha fazla hastaya gereksiz kemoterapi verilmiş olmakta, ancak bu durum çelişkili bir şekilde serinin nüks oranını düşürmekte ve “görünen” başarısını artırmaktadır (aynı radikal prostatektomi serilerinde olduğu gibi ne kadar çok “tedavisi gereksiz” hastalık tedavi edilirse başarı oranı o kadar artmaktadır).

Çalışmada, riskli klinik evre 1 seminom dışı hastalarda %7 oranında retroperitoneal teratom saptanmıştır ve yazarlar bu sonucu primer kemoterapi uygulanan hastalarda bildirilen nüks oranları ile çelişkili bulmuşlardır. Bu bulgu, özellikle riskli grupta kemoterapinin “riskli” bir yaklaşım olabileceğini düşün-

dürmektedir. Yine burada da öngörülerle ilgili standartların mevcut olmaması sorunu ile karşılaşılıyor. Tam da bu nedenden her hastanın riskini ayrı değerlendirmek ve bunu en iyi sağlayan yöntem olan RPLND’ye başvurmak daha uygun bir yaklaşım gibi görülmektedir.

Çalışmacılar, kendi verilerinden hareketle bir yaklaşım modeli önermektedirler. Eğer riskli klinik evre 1 seminom dışı tüm olgulara RPLND uygulanır ve yalnızca pN2 için EPx2 uygulanırsa, 5 yılda nüks oranı %9 olacak ve primer kemoterapi yaklaşımı ile kıyaslandığında olguların %72’si gereksiz bir kemoterapiden kurtulacaklardır. Bu yaklaşım, kuramsal olarak son derece uygun görülmektedir ve de yalnızca bu nedenle bile önerilebilir, ancak bunun gerekçesini bu çalışmanın sonuçları ile ilişkilendirmek uygun değildir zira; bu gruptaki hastaların nüks oranları diğer RPLND serilerine kıyasla oldukça düşük bulunmuştur.

Bu çalışmada nükseden hiçbir hasta ölmemiştir. Primer kemoterapi serilerinde ise %5’i bulan ölüm oranları bildirilmektedir. Yazarlar bu durumu ilk kemoterapi nedeniyle direnç gelişmesi ile ilişkilendirmektedirler. Primer kemoterapi ve RPLND sonuçları kıyaslanırken tedavi başarı oranlarının yakın olduğundan söz edilmekte ve tartışma tedavi yan etkilerine kaymaktadır. Oysa istatistiksel olarak çok an-

lamlı bulunmasa da hâlâ ölümler olmaktadır ve bu hastalar muhtemelen tümörün biyolojik davranışı kötü olanlar arasından olmaktadır. Böyle bir hastayı 2 kür kemoterapi ile “tedavi edip”, daha sonra hem tedaviye dirençli hem de oldukça ilerlemiş bir şekilde “daha etkili” protokollerle tedavi etmek yerine, ilk başvuruda hastayı kategorize edip gerektiğinde en uygun kemoterapi ile bir defada tedavi etmek kuşkusuz sağ kalım şansını artıracaktır. Testis tümörlerinde her yaklaşımın başarı oranı yüksek olduğundan, yüzdelerle bildirilen başarı oranları kıyaslamayı yanlış yönlendirebilir, bunun yerine ölen hasta sayısının veya ölüm oranının belirtilmesi daha uygun olabilir.

Kaynaklar

1. Hermans BP, Sweeney CJ, Foster RS, Einhorn LE and Donohue JP: Risk of Systemic Metastases in Clinical Stage 1 Nonseminoma Germ Cell Testis Tumor Managed by Retroperitoneal Lymph Node Dissection. J Urol 2000 June;163, 1721-1724.
2. Nicolai N, Miceli R, Artusi R, Piva L, Pizzocaro G and Salvioni R: A Simple Model for Predicting Nodal Metastasis in Patients with Clinical Stage 1 Nonseminomatous Germ Cell Testicular Tumors Undergoing Retroperitoneal Lymph Node Dissection Only. J Urol 2004 January;171, 171-176.