

# Testiküler germ hücreli neoplazmlarının geç relapsı: 122 olgunun tanımlayıcı analizi

The Journal of Urology Mart 2005; Cilt: 173(3) Sayfa 824-829

Dieckmann, Klaus-peter; Albers, Peter\*; Classen, Johannes; De Wit, Maike; Pichlmeier, Uwe; Rick, Oliver; Müllerleile, Ulrich; Kuczyk, Markus

Dr. Sadettin Eskiçorapçı

Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji Anabilim Dalı, Denizli

## Amaç ve yöntem

Testis tümörlü hastalarda relapsların çoğunun ilk 2 yılda olduğu bilinmektedir.(1,2) % 5 hastada ise 2 yıl sonrasında "geç relaps(G/R)" görülmektedir.(3) G/R, primer germ hücreli tümörlerden birçok açıdan farklıdır. Yazarlar bu çalışmada G/R hakkında kesin sonuçlar elde edebilmek amacı ile çok merkezli bir çalışma düzenlemişler.

G/R; primer tedavinin tamamlanmasından 24 ay daha sonra çıkan relaps olarak tanımlanmış, kontralateral tümör, ekstragonadal tümör ve sekonder kanserler çalışma dışında bırakılmıştır. 1982 ile 2002 arasında Almanya'dan 24 merkezden 122 hasta çalışmaya katılmış.

## Sonuçlar

• 50 hasta seminom ve 72 hasta nonseminom olarak saptanmış. Seminom olanlarda tanı anında %20 oranında sistemik hastalık varken, nonseminomlarda bu oran %75 olarak saptanmış. Diğer bir şekilde söylemek gerekirse, nonseminomlar eğer G/R yapacaksa bunlar genelde başta sistemik hastalık nedeni ile tedavi görenlerdir. Aslında bu oran daha önce 2 büyük seride bildirilen %48 ve %36 oranlarında daha yüksektir. (2) Seminomlarda ise G/R yapanların %80i evre 1 hastalıktır.

• %61 hasta rutin takipte veya insidental olarak saptanmış, geri kalanlar ise yakınmalar nedeni ile saptanmış. Metastazlar genelde lenfatik yayılımla olurken, sadece %11 hastada akciğer metastazı saptanmış. Relaps zamanı geciktikçe tüm vakalar için, insidental tanı konulma oranı ciddi oranda azalmaktadır. Nonseminomlarda ilk tedavisinde kemoterapi alanlar almayanlara göre daha geç G/R göstermektedirler.(71 ay, 34 ay) Aynı süreler primer evreden etkilenmemiştir.

•  $\alpha$ -Fetoprotein (AFP) nonseminomların %76sında,  $\beta$ -HCG %25inde yükselmiş. Nonseminomların 7 tanesinde sadece  $\beta$ -HCG yüksekliği saptanmış. AFP <100 U/l olanlarda kür oranı %80 iken, >200 U/l olanlarda bu oran %25 imiş.

• Seminomlarda, nonseminomlara göre tedavide çok daha yüksek başarı sağlanmış. Başarılı tedavi (hastalısız yaşam) seminomların 42/4-8inde(%87,5), nonseminomların 35/72 sinde (%48,6)sağlanmış. Seminomların %50sinden fazlasında sadece kemoterapi yeterli olmuş.

• Nonseminomlarda şaşırtıcı olarak insidental olanlar, semptomatik olanlara göre daha kötü seyretmiş.(hastalısız yaşam; %39 vs %71) En iyi tedavi cevabı (%50) cerrahi ile kombine olarak uygulanan tedavilerde saptanmış. Çoklu risk analizinde semptomatik olanlar, daha önce erken relaps geçirmemiş olanlar ve cerrahi geçirmişlerde daha iyi tedavi sonuçları olduğu ortaya konmuştur.

• 5 hasta(2 seminom, 3 nonseminom) ikinci bir G/R yaşamış ve bunların ikisi remisyona girmiş.

## Tartışma

**1. Çalışma Metodu:** Bu çalışma şimdiye kadar testis tümörünün geç relapsını inceleyen en fazla hasta sayısına sahip çalışmadır. Buna rağmen çalışmada metodolojik olarak bazı problemler göze çarpmaktadır. Bu çalışma sporadik olguların bir araya getirildiği retrospektif bir çalışmadır. Veriler sistematik olarak toplanmamış ve bazı hastaların verilerinde eksiklik vardır. Ayrıca kontrol grubu olmaması bazı saptamaları yapmakta zorlanmamıza neden olmaktadır. Yukarıda sayılan eksikler genelde bu tür çalışmalarda görülmektedir. Bütün bu eksikliklerine rağmen bu çalışma G/R olan hasta grubu için önemli ipuçları içermektedir.

**2. Geç relaps gösteren Seminom:** Bu çalışmanın en önemli bulguları G/R olan seminomlar ile nonseminomlar arasındaki farklardır. G/R zamanları seminomlarda daha kısadır.(42 ay vs 64,5 ay) G/R olan seminomların %80i evre 1 iken, nonseminomların % 75i sistemik hastalığa sahiptir. Seminomlar nonseminomlara göre daha iyi prognoza sahiptir. Bu belki de seminomların çoğunun evre 1 olması ve daha önce hiç kemoterapi almamaları nedeni ile kemoterapiye daha duyarlı olmasından kaynaklanabilir. Daha önceki çalışmalarda evre 1 seminomlarda yapılan izlemin geç relaps riskini artırabileceği speküle edilmiştir.(4-6) Fakat bu çalışmada yazarlar izlem olan hastaların radyoterapi olanlardan daha fazla G/R oranına sahip olmadığına söylemektedirler. Bu görüşün doğruluğunu kesin olarak söyleyebilmek için daha geniş serileri beklemek gereklidir.

**3. Geç relaps için risk faktörleri:** Daha önce erken relaps geçirmiş hastalar ve daha önce metastatik hastalığı olanlar daha kötü prognoza sahiptirler. Yazarlar daha önce uygun olmayan doz ve şekilde verilen kemoterapinin de G/R riskini artırabileceğini speküle etmişlerdir. Ayrıca saf teratom bulunan hastalarda, teratomun yavaş büyüme özelliğine bağlı olarak, geç relapsların görülebileceği ve bu hastalarda cerrahinin önemi belirtilmiştir.

**4. Geç relapsa kadar geçen süre:** Seminomlarda bu süre nonseminomlara göre ortalama 22,5 ay daha kısa olarak saptanmış.(42ay vs 64,5ay) Nonseminomlarda hastaların yarısı 5 yıldan sonra saptanmış. Yazarlar ayrıca bugüne kadar bildirilmiş en uzun G/R zamanının 32 yıl olduğunu da belirtmişler.(7) Nonseminomlarda G/R süresinin daha önce kemoterapi alanlarda daha uzun olduğu saptanmış. Yazarlar bunun seminomlardaki kısa süreyi açıklayabileceğini belirtmişlerdir.

**5. Geç relapsların klinik prezantasyonu:** Yazarlar geç relapsların daha çok insidental yakalandığını ve bunun daha önceki serilerde tam tersi olarak saptanmasının tamamen G/R süresi ile ilgili olduğunu söylemektedirler. G/R süresi ne kadar uzarsa hastaların semptomatik olarak başvurma ihtimalleri o kadar artmaktadır. Metastazlar genelde lenfatik yolla olurken, akciğer metastazı gibi kan yolu ile yayılım çok

düşük oranda görülmektedir. Yazarlar lenfatik sistemin uykudaki tümör hücreleri için iyi bir saklanma yeri olabileceğini düşünmektedirler.

**6. Serum belirteçleri:** AFP yükselmesi G/R için tipiktir.(%76 hasta) Fakat HCG %16 hastada tek başına yükselmiştir.Yeni bir bilgi olarak AFP >100U/l olanlarda prognoz belirgin olarak daha kötüdür. Yazarlar G/R olanların patolojilerinde yolk sak tümörünün sıklıkla görüldüğünü saptamışlar ve AFP yüksekliğinin bundan dolayı olabileceğini belirtmişler.

**7. Tedavi başarısını etkileyen faktörler:** Nonseminomlarda G/R tedavi başarısı belirgin olarak düşmektedir. (<%50) Yazarlar cerrahinin bu hastalarda mutlaka yapılması gerekliliğini ortaya koymuşlardır. Seçilmiş hastalarda (daha önce kemoterapi almamış hastalar) kemoterapinin yerinin olabileceği belirtilmektedir. Semptomatik nonseminom hastalarda daha yüksek başarının ise daha fazla cerrahi uygulanmış olmasına bağlanmıştır. Tedavi başarısı yaş, erken relaps, G/R süresi ve ilk evre ile ilişkili bulunmamıştır. Bununla beraber saf seminomum iyi prognostik bir gösterge olduğu açıkça ortaya konmuştur.

Testiküler germ hücreli tümörlerin tedavi alternatifleri ve başarı oranları arttıkça geç relaps görülen hasta sayısı artacaktır. Bu nedenle bu hastaların geç dönem takipleri iyi planlanmalıdır. Her hastanın prognostik göstergelerine göre risk analizi yapılmalıdır. Bu yazının sonucunda da belirtildiği gibi, özellikle daha önce erken relaps gelişen, kemoterapi alan ve saf teratom olanlarda, 5 yıldan sonra da yıllık izlemlere devam edilmeli ve en az 10 yıl devam edilmelidir. Takipte ise ideal olarak tümör belirteçleri (özellikle AFP), abdominal ultrasonografi ve akciğer filmi olmazlardır.

#### Referanslar

1. Einhorn, L. H. and Donohue, J. P.: Advanced testicular cancer: update for urologists. J Urol, 160: 1964, 1998.
2. Germa-Lluch, J. R., Garcia del Muro, X., Maroto, P., Paz-Arez, L., Arranz, J. A., Guma, J. et al: Clinical pattern and therapeutic results achieved in 1490 patients with germ-cell tumours of the testis: the experience of the Spanish Germ-Cell Cancer Group (GG). Eur Urol, 42: 553, 2002.
3. Dieckmann, K. P., Boeckmann, W., Brosig, W., Jonas, D. and Bauer, H. W.: Bilateral testicular germ cell tumors. Report of nine cases and review of the literature. Cancer, 57: 1254, 1986.
4. Shahidi, M., Norman, A. R., Dearnaley, D. P., Nichols, J., Horwich, A. and Huddart, R. A.: Late recurrence in 1263 men with testicular germ cell tumors. Multivariate analysis of risk factors and complications for management. Cancer, 95: 520, 2002.
5. Daugaard, G., Petersen, P. M. and Rorth, M.: Surveillance in stage I testicular cancer. APMIS, 111: 76, 2003.
6. Chung, P., Parker, C., Panzarella, T., Gospodarowicz, M. K., Jewett, S., Milosevic, M. F. et al: Surveillance in stage I testicular seminoma-risk of late relapse. Can J Urol, 9: 1637, 2002.
7. Baniel, J., Foster, R. S., Gonin, R., Messemer, J. E., Donohue, J. P. and Einhorn, L. E.: Late relapse of testicular cancer. J Clin Oncol, 13: 1170, 1995.