

Tek merkezin testis tümörü tedavisindeki yaklaşımı ile güncel kılavuzların değerlendirilmesi

Current assessment of guidelines by a single-center approach to testicular tumor treatment

Özgür Efiloğlu, Turgay Turan, Asif Yıldırım, İsmail Ulus, Meftun Çulpan, Ramazan Gökhan Atış, Turhan Çaşkurulu

İMÜ Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Üroloji Kliniği

Özet

Amaç: Testis tümörleri erkeklerdeki malign tümörlerin yaklaşık %1'ini oluşturur. Testis tümörlerinde tedavi başarısının yüksek olması nedeniyle mortalite oranları oldukça düşüktür. Çalışmamızda son 13 yıl içinde kliniğimizde testis tümörü ön tanısıyla radikal orşiektomi yapılan hastaların histopatolojik değerlendirme sonuçları ile uygulanan tedavilerle beraber onkolojik sonuçların ortaya konulması hedeflenmiştir.

Gereç ve Yöntemler: Bu çalışmaya 2002-2015 yılları arasında kliniğimizde testiküler kitle sebebiyle radikal orşiektomi yapılmış 152 hastadan en az 12 aylık takibi olan ve takiplerine düzenli olarak gelen 138 hasta dahil edilmiştir. Hastaların tanı yaşı, kitle boyutları, histopatolojik verileri, uygulanan tedaviler, takip ve sağkalım durumu retrospektif olarak değerlendirildi.

Bulgular: Çalışmamızdaki ortalama takip süresi 80,7 ay (16 ay - 166 ay) idi. Malignite saptanan 138 hastanın 73'ünde (% 52,9) seminomatöz Germ hücreli tümör (GHT), 59'unda (%42,7) non-seminomatöz GHT ve 3'ünde (%2,2) seks kord stromal tümör ve 3'ünde (%2,2) lenfoma saptandı. Takip süresince 17 (%13) hastada nüks gelişirken, 6 hastada (%4,7) hastalığa bağlı ölüm gerçekleşti. Genel onkolojik başarı oranı % 95,7 olarak saptandı.

Sonuç: Testis tümörü tedavisinde kılavuz önerileri sürekli güncellenmektedir. Biz de çalışmamızda değişen kılavuz önerilerine göre tedavi protokollerimizi güncelleyerek literatür ile uyumlu onkolojik başarı elde ettik.

Anahtar Kelimeler: Testis, germ hücreli tümör, germ hücreli olmayan tümör,

Abstract

Objectives: Testicular tumors make up approximately 1% of male malignant tumors. Because of the high rate of success in testicular tumors, mortality rates are very low. In our study, it is aimed to evaluate histopathological results of the patients who had radical orchiectomy with prediagnosis of testicular tumor and treatments with oncologic outcomes for about 13 years.

Material and Methods: Our study includes 138 patients with at least 12 months follow up on regular basis from 152 patients who had radical orchiectomy due to testicular mass between 2002 and 2015. The age of diagnosis of the patient, mass sizes, histopathological data, treatments, follow up and survival status were assessed retrospectively.

Results: The average follow-up period was 80.7 months (16-166 months) in our study. In the analysis of 138 patients, it was seen seminomatous germ cell tumors (GCT) in 73 cases (52.9%), non-seminomatous GCT in 59 cases (42.7%) and sex cord stromal tumors in 3 cases (2.2%) and lymphoma in 3 cases (2.2%). During follow-up, recurrence was observed in 17 (13%) patients, disease-related death was occurred in 6 (4.7%) patients. Overall oncological success rate was 95.7%.

Conclusion: Guide recommendations for treatment of testicular tumors are constantly updated. In our study, we also achieved an oncologic success consistent with the literature by updating treatment protocols according to changing guideline recommendations.

Keywords: Testis, germ cell tumor, non-germ cell tumor

Geliş tarihi (Submitted): 20.07.2016
Kabul tarihi (Accepted): 17.09.2016

Yazışma / Correspondence

Turgay Turan
İstanbul Medeniyet Üniversitesi
Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi,
Üroloji Kliniği, Dr. Erkin Cad.
Kadıköy/İstanbul-Türkiye
Tel: +090 505 265 9715
Fax: +090 216 570 9417
E-mail: turanturgay@hotmail.com

Giriş

Testiküler kanser 15-35 yaş arasındaki erkeklerin en sık görülen solid kanseridir ve erkeklerde görülen tüm kanserlerin yaklaşık yüzde birini oluşturur (1). Son yıllarda özellikle sanayileşmiş ülkelerde yaşayan popülasyonda insidansı giderek artmaktadır. Testis kanseri %95'den daha fazla sağkalım oranı ile tüm dünyada en iyi tedavi edilebilen kanserlerden biridir. Avrupa üroloji kılavuzu testis tümörleri 2015 güncellemesinde evre 1 seminomda izlem (uyumlu hastalarda) veya tek doz karboplatin tedavisini A düzeyi öneri derecesine çıkarmıştır. Çok düşük riskli hastalarda adjuvan tedavi önerilmemektedir. Radyoterapide adjuvan tedaviler gibi A düzeyi öneri derecesiyle önerilmemiştir (2). Tedavinin çoğu durumda başarılı olmasının yanında, testis kanseri insidansı son 40 yılda iki katına çıkmıştır ve artmaya devam etmektedir (3). Testis tümörlerinin geç dönem nüks ihtimalleri nedeniyle uzun dönem takipleri gerekmektedir (4).

Çalışmamızda son 13 yıl içinde kliniğimizde testis tümörü ön tanısıyla radikal orşiektomi yapılan 152 hastanın histopatolojik değerlendirme sonuçları ile uygulanan tedavilerle beraber onkolojik sonuçların ortaya konulması hedeflenmiştir.

Gereç ve Yöntemler

Kliniğimizde Ocak 2002 ile Şubat 2015 yılları arasında testiküler kitle sebebiyle toplam 152 hastaya radikal orşiektomi yapıldı. Bu hastalardan en az 12 aylık takibi olan ve takiplerine düzenli olarak gelen 138 hasta çalışmaya dahil edildi. Çalışmamızda bu hastaların tanı yaşı, kitle boyutları, histopatolojik verileri, uygulanan tedaviler, takip ve sağkalım durumu retrospektif olarak değerlendirildi. Hastaların tedavi sonrası takip sıklıkları ve yapılacak testler nüks riskinin en fazla olduğu zaman ve tümörün doğal seyri dikkate alınarak belirlendi. Takiplerde Avrupa Üroloji Klavuzu takip protokolüne uygun olarak fizik muayene, tümör belirteçleri, akciğer grafisi ve abdominopelvik tomografi rutin olarak kullanıldı. Lüzum görüldüğünde, akciğer grafisinde anormallik saptanan, akciğer rezeksiyonu yapılmış hastalarda ya da merkezi sinir sistemi semptomu olan hastalarda toraks ve beyin tomografisi de takip protokolüne eklendi. Kemoterapi alan hastalarda yapılan florodeoksiglukoz pozitron emisyon tomografisi(FDG-PET) sonuçları da değerlendirildi.

Bulgular

Hastaların demografik ve histopatolojik verileri Tablo-1'de özetlenmiştir. Kliniğimizde Ocak 2002 ile

Şubat 2015 yılları arasında testiküler kitle nedeniyle 152 hastaya radikal orşiektomi yapıldı ve 14 (%9,2) hastada benign histoloji tespit edilmesi üzerine çalışma dışı bırakıldı. Hastaların tıbbi sorgulamasında altısında inmemiş testis, dördünde infertilite, bir hastada aynı taraf testis torsiyonu ve bir hastada ekstrofi vesicale öyküsü mevcuttu. Malignite saptanan 138 hastanın 73'ünde (%52,9) seminomatöz GHT (Germ hücreli tümör), 59'unda (%42,7) non-seminomatöz GHT (SDGHT) ve 3'ünde (%2,2) seks kord stromal tümör ve 3'ünde(%2,2) lenfoma saptandı.

Seminom histopatolojisine sahip 73 hastanın 64'ü (%87,6) evre 1, 7'si (%9,5) evre 2 ve 2'si (%2,9) evre 3 olarak tespit edildi. Evre 1 seminomların 29'una (%45,3) radyoterapi, 26'sına (%40,6) izlem ve 2'sine (%3,1) tek doz karboplatin, 4'üne (%6,2) 2 doz karboplatin ve bir hastaya (%1,5) 3 kür Bleomisin, Etoposid ve Cisplatin (BEP) tedavisi verildi (Tablo-2). Evre 1 seminom grubunda nüks saptanmadı. Evre 2 seminomların 4'üne 3 kür BEP, 2'sine 4 kür BEP ve birine radyoterapi uygulandı. Dört kür BEP uygulanan bir hastada 15 yıl sonra nüks gelişti ve 4 kür BEP daha verildi ancak akciğer, lenf nodu ve kemik metastastazı nedeniyle kaybedildi. Üç kür BEP sonrası nüks gelişen bir hastaya 3 kür paclitaxel, ifosfamide, cisplatin (TIP) tedavisi verildi ve kür sağlandı. Evre 3 seminom olan 2 hastaya da 4 kür BEP tedavisi verildi ve nüks saptanmadı.

SDGHT olan grupta 15 hastada embriyonel karsinom, 4 hastada teratom, 40 hastada mikst germ hücreli tümör patolojisi mevcuttu. SDGHT olan grupta, 59 hastanın 33'ü (%56) evre 1, 19'u (%32,2) evre 2,7'si (%11,8) evre 3 idi. Evre 1 grupta 18 hastaya 2 kür BEP, 3 hastaya 3 kür BEP, 10 hastaya izlem ve 2 hastaya Retroperitoneal Lenf Nodu Disseksiyonu (RPLND) uygulandı. İzleme alınan 2 hastaya nüks sonrasında 3 kür BEP uygulandı ve 1 hasta postoperatif 68. ayda metastaza bağlı kaybedildi. İki kür BEP tedavisi alan bir hastada 12 yıl sonra diğer testisinde seminom saptandı. Evre 2 olan 10 hastaya 3 kür BEP ve 5 hastaya 4 kür BEP tedavisi verildi. Üç hastaya primer tedavi RPLND yapıldı. Üç kür BEP alan grupta 2 hastaya RPLND, 1 hastaya da 4 kür VIP (Etoposid, ifosfamid, sisplatin) tedavisi verildi. VIP tedavisi alan hasta metastaza bağlı kaybedildi. Dört kür BEP alan grupta 3 hastaya RPLND yapıldı ve bir hasta metastaza bağlı kaybedildi. RPLND yapılan grupta 1 hastaya 4 kür BEP verildi.

Çalışmamızdaki ortalama takip süresi 80,7 ay (16 ay - 166 ay) idi. Takip süresince 17 (%12,3) hastada nüks ge-

Tablo 1. Hastaların demografik ve histopatolojik verileri.

	Ortalama±SD (Min-Max)
Yaş (yıl)	36± 13,02 (16-75)
Tümör boyutu (cm)	5,4± 3,14 (0,8-23)
Takip Süresi (yıl)	7,6± 4,4 (2-22)
Seminom n (%)	73(52,9)
SDGHT n (%)	59(42,7)
Seks kord stromal tm n (%)	3(2,2)
Lenfoma n (%)	3(2,2)
Seminom Patolojik Evre n (%)	
Evre 1	64 (87,6)
Evre 2	7 (9,5)
Evre 3	2 (2,9)
SDGHT Patolojik Evre n (%)	
Evre 1	33 (56)
Evre 2	19 (32,2)
Evre 3	7 (11,8)
Nüks n (%)	17 (12,3)
Statusn (%)	132 (95,7)
Exitusn (%)	6 (4,3)
SDGHT	4
Seminom	1
Lenfoma	1

Tablo 2. Evre 1 hastaların tedavi yüzdeleri.

Tedavi	n (%)
Seminom	
Evre 1	
İzlem	26 (40,6)
RT	29 (45,3)
Kemoterapi	9 (14)
NSGT	
Evre 1	
İzlem	10 (30)
Kemoterapi	21 (63,6)
RPLND	2 (6)

lişirken, 6 hastada (%4,3) hastalığa bağlı ölüm gerçekleşti. Bunlardan 3'ü mikst germ hücreli kanser (tanı evreleri evre 1, 2 ve 3), 1'i lenfoma, 1'i evre 2 seminom ve 1'i evre 2 embriyonel karsinom patolojisine sahipti. Genel onkolojik başarı oranı %95,7 olarak saptandı.

Tartışma

Testis tümörleri 20-35 yaş arası erkeklerin lösemi dışı en sık görülen malign tümörüdür. Seminom germ hücreli tümörlerin yaklaşık %60'nı oluşturmaktadır. Seminom vakaların yaklaşık %80'ni tanı anında evre 1'dir. Evre 1 seminomun tedavisi 1970-80'li yıllarda radyoterapi üzerine kurulu iken, kemoterapinin başarılı sonuçları ve radyoterapiye bağlı kanser gelişme riski nedeniyle yıllar içinde değişim göstermiştir. Hauptman ve arkadaşları 2015 yılında yayınladıkları çalışmalarında testis tümörü nedeniyle radyoterapi yapılan hastalarda mide kanseri gelişme riskinin

arttığını bildirdiler (5). Son dönemde evre 1 hastalık için sıklıkla yalnızca izlem, evre 2 hastalık için ise radyoterapi ve kemoterapi dengeli olarak kullanılmaktadır. Bizim çalışmamızda da tedavi protokolleri yıllar içinde değişim göstermiştir. Son 3 yıllık dönemde evre 1 seminom grubunda 21 (%32,8) hastada izlem protolu uyguladık ve herhangi bir hastada nüks ile karşılaşmadık. Evre 1 seminomu olan hastalarda yalnızca izlem veya riskli grupta tek doz karboplatin tedavisi uygulamaktayız.

Seminom dışı germ hücreli testis tümörlerinde optimal tedavi stratejisi tartışmalıdır. Adjuvan kemoterapi ve izlem tedavilerini karşılaştıran randomize çalışma yoktur. Kemoterapinin kardiyak hasar, hipertansiyon, nefrotoksisite, hipogonadizm, sekonder kanser gelişimi gibi toksisiteyi vardır. Son yıllarda onkolojik başarının artması ile tedavi toksisitesinin nasıl azaltılacağı üzerine çalışılmaktadır. SWENOTECA çalışmasında evre 1 hastalıkta kemoterapi dozu azaltılmış ve nüks oranlarında ciddi bir artış tespit edilmemiştir (6). Metastatik hastalıkta ise kemoterapi yanıtları %70'e kadar ulaşmaktadır. Geriye kalan %30 hastada rezidüel kitle sıklıkla retroperitonda yer almaktadır (7,8). Retroperitoneal lenfadenektomi yapılan hastaların %10'unda aktif tümör ve %40'ında rezidüel teratom tespit edilmektedir (9). Bizim çalışmamızda bir hastada yapılan RPLND sonrası elde edilen spesmenin, %10 kadarı aktif tümör, %10 kadarı teratom ve %80 kadarı nekroz olarak saptanmıştır. Bu çalışmada olduğu gibi nüks görülme sıklığı SDGHT grubunda daha fazladır.

Güncel tedavi yaklaşımları ile kür oranları %95'i aşmaktadır. Bu kadar yüksek tedavi yanıtı elde edilmesi bu hastaların ömür boyu uzun dönem takiplerini gerektirmektedir. Yıllar içinde tedavi rejimleri değişiklik göstermiş olup onkolojik başarı daha az sitotoksik tedavi arayışını da beraberinde getirmiştir. Üreme çağındaki hasta grubu etkilendiği için onkolojik kontrol sonrası fertilizasyon sorunları ile karşılaşmaktadır. Orşiektomi, radyoterapi ve kemoterapi sonrası sperm sayılarında değişiklik olmaktadır. Bunun yanında subfertil hastalarda da testis tümör riski artmış bulunmaktadır (10). Tedavi yaklaşımı seçilirken bu durum ciddi bir sorun olarak karşımıza çıkmaktadır. Testis dokusu dondurma işlemi özellikle prepubertal ve adolosan yaş gruplarında standart korunma yöntemi olmalı, yetişkin hastalara ise önerilmelidir (11).

Bizim çalışmamızda da olduğu gibi, seriler incelendiğinde evre 1 hastalık için izlem protokolüne alınan has-

ta sayısı artış göstermektedir. Risk bazlı tedavi rejimleri nüks ihtimali üzerine kurulmuştur. Nüks eden hastalıklar ise çoğunlukla SDGHT grubundandır. Mortensen ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada erken (<2 yıl) ve geç nüks eden evre I hastaların takiplerinde sağkalım açısından fark yoktur (4). Le Cornet ve arkadaşlarının yaptığı çalışmaya göre testis tümör insidansı 2025 yılında %24 artış gösterecektir (12). Bunun yanında O'Shaughnessy ve arkadaşlarının çalışmasında geç nüksün 30 yıl boyunca olabileceği ve oranın %1-6 olduğunu bildirdiler (13). Bu çalışmalar ve bizim çalışmamız gösteriyor ki testis kanserli hastaların uzun dönem düzenli takibi gerekmektedir.

Nayan ve arkadaşları testis tümörü ile ilgili yayınları inceledikleri çalışmada randomize kontrollü çalışma sayısının düşük olduğunu ve ürologların bu çalışmalarda daha önemli rol almaları gerektiğini belirtmişlerdir (14). Düzenli takip ve kontrollerle tedavide %95'lere varan oranlarda başarı sağlanabilecek olması, genç yaşta olmaları, yıllar sonra nüks etme ihtimalleri, insidansın artış gösterecek olması, sekonder kanser ve fertilitte sorunları gibi geç dönem tedavi komplikasyonları nedeniyle bu hastaların takip ve tedavisinin belli merkezlerden yapılması gerekliliği ortaya çıkmaktadır. Testis tümörünün doğal seyrinin ve tedaviye yanıtın daha iyi analiz edilebilmesi için, az sayıda karşılaşılan bu hastaların, orşiektomi sonrası ürologların aktif rol aldığı referans merkezlerde düzenli takip ve tedavi edilmesi kaçınılmazdır.

Adjuvan tedavi rejimleri ile testis kanserinde %95'lere varan oranlarda kansere özgü sağkalım sağlanmaktadır ve yıllar içinde mortalite oranları oldukça azalmıştır (15). Bizim çalışmamızda da ortalama 80 aylık takip sonucunda onkolojik başarı benzer bulunmuştur.

Sonuç

Testis tümörü tedavisinde kılavuz önerileri sürekli güncellenmektedir. Biz de çalışmamızda değişen kılavuz önerilerine göre tedavi protokollerimizi güncelleyerek literatür ile uyumlu onkolojik başarı elde ettik. Testis tümörlerinin mevcut özellikleri uzun dönem takip ihtiyacı doğurmaktadır. Ülkemiz şartlarında uzun yıllar takip ve tedavi için kurulacak referans merkezlere ihtiyaç vardır.

Kaynaklar

1. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2016. *CA Cancer J Clin* 2016; 6: 7-30.
2. Albers P, Albrecht W, Algaba F, et al. Guidelines on Testicular Cancer: 2015 Update. *Eur Urol* 2015; 68: 1054-68.

3. Huyghe E, Matsuda T, Thonneau P. Increasing incidence of testicular cancer worldwide: a review. *J Urol* 2003; 170: 5-11.
4. Mortensen MS, Lauritsen J, Kier MG, et al. Late relapses in stage I testicular cancer patients on surveillance. *Eur Urol*. 2016 Mar 17 [Epub ahead of print], doi: 10.1016/j.euro.2016.03.016.
5. Hauptmann M, Fossa SD, Stovall M, et al. Increased stomach cancer risk following radiotherapy for testicular cancer. *Br J Cancer* 2015; 112: 44-51.
6. Tandstad T, Ståhl O, Dahl O, et al. Treatment of stage I seminoma, with one course of adjuvant carboplatin or surveillance, risk-adapted recommendations implementing patient autonomy, a report from the Swedish and Norwegian Testicular Cancer Group (SWENOTECA). *Ann Oncol*. 2016 Apr 6 [Epub ahead of print], pii: mdw164.
7. Donohue JP, Thornhill JA, Foster RS, et al. The role of retroperitoneal lymphadenectomy in clinical stage B testis cancer: the Indiana University experience (1965 to 1989). *J Urol* 1995; 153: 85-9.
8. Bokemeyer C, Kollmannsberger C, Stenning S, et al. Metastatic seminoma treated with either single agent carboplatin or cisplatin-based combination chemotherapy: a pooled analysis of two randomised trials. *Br J Cancer* 2004; 91: 683-7.
9. Fizazi K, Delva R, Caty A, et al. A risk-adapted study of cisplatin and etoposide, with or without ifosfamide, in patients with metastatic seminoma: results of the GETUG S99 multicenter prospective study. *Eur Urol* 2014; 65: 381-6.
10. Hanson HA, Anderson RE, Aston KI, et al. Subfertility increases risk of testicular cancer: evidence from population-based semen samples. *FertilSteril* 2016; 105: 322-328.
11. Ostrowski KA, Walsh TJ. Infertility with testicular cancer. *UrolClin North Am* 2015; 42: 409-20.
12. Le Cornet C, Lortet-Tieulent J, Forman D, et al. Testicular cancer incidence to rise by 25% by 2025 in Europe? Model-based predictions in 40 countries using population-based registry data. *Eur J Cancer* 2014; 50: 831-9.
13. O'Shaughnessy MJ, Feldman DR, Carver BS, Sheinfeld J. Late relapse of testicular germ cell tumors. *UrolClin North Am* 2015; 42: 359-68.
14. Nayan M, Jayalath VH, Jewett MA, Bedard PL, Hamilton RJ. Randomized controlled trials in testicular cancer: A demographic and quality assessment. *UrolOncol* 2016; 34: 7-13.
15. Bosetti C, Bertuccio P, Chatenoud L, et al. Trends in mortality from urologic cancers in Europe, 1970-2008. *Eur Urol* 2011; 60: 1-15.