



Evre 1 Seminomda Tedavi Seçenekleri; Son Beş Yılda Değişiklikler

The Treatment Modalities in Stage 1 Seminoma; Alterations in Last Five Years

Dr. Barış Kuzgunbay

Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji Anabilim Dalı, Adana, Türkiye

Özet

Seminomlar genel olarak daha erken evrede tanı alırlar. Tanı konulduğunda hastaların %80-85'i klinik evre (KE) 1 olup gizli metastaz oranı %10-15, retroperitoneal tedavi sonrası sistemik nüks oranı ise %1-4 olarak bildirilmiştir. KE 1 seminom hastaların tedavisinde son 20 yıldır önemli değişiklikler meydana gelmiştir; 1990'lı yıllarda adjuvan tedavi olarak sadece köpek bacağı şeklinde radyoterapi önerilmekte iken 2010 yılından itibaren toplam 20 Gy olmak üzere para-aortik (PA) veya hokey sopası şeklinde adjuvan radyoterapi ve tek doz karboplatin bazlı adjuvan kemoterapiler gündeme gelmiştir. Daha sonra radyoterapinin ve platin bazlı kemoterapinin geç dönem kardiyovasküler toksisite ve sekonder malign neoplazm gelişme riski ile ilişkilendirilmesi, aktif izlem yapılan hastaların uzun dönem sonuçlarının bildirilmesi sonucunda aktif izlem popüler olmaya başlamıştır. KE 1 seminomu olan hastaları kapsayan geniş serili çalışmaların sonucunda adjuvan radyoterapi, kemoterapi veya aktif izlem seçeneklerinden hangisi olursa olsun %100'e varan kür oranlarının yakalanması tüm tedavi seçeneklerinin uygun olduğunu göstermektedir. Ancak hiç tedavi edilmeyerek aktif olarak izlenen hastalarda bile relaps oranının %15-20 arasında olması bu grup hastalarda %80-85 oranında aşırı tedavi uygulanma olasılığını göstermektedir. Sonuç olarak, radyoterapi ve kemoterapinin tarif edilen yan etkilerinin olması, aktif izlem ile takibi esnasında relaps gözlenmesi halinde bile hastalığın radyoterapi veya kemoterapi ile başarılı olarak tedavi edilebildiğinin gösterilmesi aktif izlemi kılavuzlarda ilk sıraya taşımakla birlikte nihai tedavi kararının, detaylı bilgilendirilmeyi takiben hastanın beklentilerinin de göz önünde tutularak hasta ile beraber verilmesi en uygun yaklaşım olarak görülmektedir.

Anahtar Kelimeler: Seminom, evre 1, tedavi

Summary

Seminomas are diagnosed generally in early period. Eighty-five percent of the patients were in clinical stage (CS) 1 at the time of diagnosis and occult metastasis rate was 10-15% and systemic relapse rate after retroperitoneal treatment was 1-4%. However, there have been significant alterations in treatment of stage 1 seminomas for 20 years; thus, dog-leg radiotherapy had been recommended as the only choice of adjuvant therapy in 1990s, totally 20 Gy adjuvant radiotherapy to para-aortic (PA) field or hockey stick field and single dose carboplatinium based chemotherapy have been recommended since 2010. Active surveillance has become popular after the relation between radiotherapy and platinum based chemotherapy with cardiovascular toxicity and seconder malignancy was proven and long term results of surveillance were reported. Achieving the cure rates of %100 in CS 1 seminoma patients with all kind of therapy modalities, adjuvant radiotherapy, chemotherapy or active surveillance, indicate that all kinds of therapies are appropriate. However, the relapse rate of 15-20% of the disease in the patients under surveillance without any treatment indicates the over-treatment risk of 80-85%. In conclusion, the identified side effects of the radiotherapy and chemotherapy, the report of successfully treatment of the disease even in the relapse under active surveillance carries the surveillance as the first choice in guidelines however it is seem that the best approach is to give the decision with the patient after detailed information by taking into consideration of the patients expectations.

Key Words: Seminoma, stage 1, treatment

Giriş

Testis kanseri, erkekte görülen tüm kanserlerin %1-1,5'ini oluşturmakta ve batı toplumlarında genel insidansı 100.000'de 3-10 olarak bildirilmektedir. Bununla beraber 15-35 yaş arasında en sık görülen kanser olması nedeni ile Amerika Birleşik Devletleri'nde ve Kıta Avrupası'nda önemli bir halk sağlığı problemi olarak kabul görmektedir. Değişik histolojik alt tipleri olmakla beraber %90-95 sıklıkla germ hücreli

tümörler görülmekte olup üçüncü on yılda seminom dışı germ hücreli tümörler (SDGHT), dördüncü on yılda ise saf seminom tümörleri en sıklıkla görülmektedir (1). Seminomlar, SDGHT ile karşılaştırıldığında daha ılımlı ve doğal seyirli tümörlerdir. Seminomlar genel olarak daha erken evrede tanı alırlar. Hematojen yolla akciğer ve diğer organlara metastaz yapmadan önce beklendiği gibi lenfatik sistem boyunca retroperitoneal lenf nodlarına yayılım göstermeleri nedeni ile daha az agresif olma eğilimindedirler. Seminomlu hastaların %80-85'i klinik evre (KE)

1 hastalıktır; gizli metastaz oranı %10-15, retroperitoneal tedavi sonrası sistemik nüks oranı ise %1-4 olarak bildirilmiştir (2). KE 1 seminom, TNM sınıflamasına göre T1-4N0M0 tümördür, bir başka deyişle tümör testis ve epididimis içinde sınırlı kalmış, herhangi bir organa veya lenf noduna metastaz yapmamıştır. KE 1 seminomlar, kendi içinde 1A ve 1B olarak ayrılır. KE 1A; T1N0M0 olup tümör mikroskopik olarak lenfatik veya vasküler invazyon göstermemektedir. KE 1B; daha lokal invaziv primer tümör mevcut olmakla beraber metastaz göstermemektedir (2). KE 1 seminom hastaların tedavisinde son 20 yıldır önemli değişiklikler meydana gelmektedir. Şöyle ki: 1990'lı yıllarda KE 1 seminom hastalarında adjuvan tedavi olarak sadece, %95 başarı oranı ile retroperitoneal ve ipsilateral pelvisteki lenf nodlarına yönelik köpek bacağı şeklinde radyoterapi önerilmekte idi (3). 2010 yılından itibaren ise; toplam 20 Gy para-aortik (PA) veya hokey sopası şeklinde adjuvan radyoterapi ve tek doz karboplatin bazlı adjuvan kemoterapi A düzeyinde, aktif izlem de B düzeyinde öneri olarak kılavuzlarda yer bulmuştur (4). Ardından radyoterapinin ve platin bazlı kemoterapinin yapılan çalışmalarla geç dönem kardiyovasküler toksisite ve sekonder malign neoplazm gelişme riski ile ilişkilendirilmesi (5,6,7) ve aktif izlem yapılan hastaların uzun dönem sonuçlarının bildirilmesi sonucunda kılavuzlarda güncelleme yapılmıştır (8,9,10,11,12). Bu çalışmalarda, KE 1 seminom tanısı olan hastalarda 5 yıllık relapsız sağ kalım oranı ortalama %82, 5 yıl içerisinde relaps görülme oranı ise %15-20 arasında bulunmuştur. Bununla beraber, aktif izlem ile takip esnasında relaps görülen KE 1 seminom hastalarının %70'i, tekrar eden lezyonların boyutlarının küçük olması nedeni ile sadece kurtarma radyoterapisi ile tedavi edilmeye uygun hastalardır ki bunlardan tekrar eden olursa kemoterapi ile etkili olarak tedavi edilebilmektedir (13). Bu tedavi yönetimi ile aktif izlem yapılan KE 1 seminom hastalarında %97-100 arasında bildirilen genel sağ kalım oranlarına ulaşılabilmektedir (9,13). İşte bu verilere dayanarak; 2014 yılından itibaren European Association of Urology (EAU) kılavuzları KE 1 seminom hastalarında, hasta uyum gösteriyorsa ve şartlar uygunsa aktif izlemi A düzeyinde, tek veya iki kür karboplatin adjuvan kemoterapisini ise B düzeyinde önermekte,

adjuvan radyoterapiyi ise önermemektedir (1). The National Comprehensive Cancer Network (NCCN) kılavuzları da 2015 güncellemesi ile birlikte KE 1 seminom hastalarında aktif izlemi kategori 1 düzeyinde önerirken, karboplatin bazlı adjuvan kemoterapiyi ve adjuvan radyoterapiyi daha düşük kategorilerde önermektedir (14). Ayrıca, yapılan retrospektif bir çalışmada, primer tümör boyutunun 4 cm'den büyük ve rete testis invazyonunun olduğu KE 1 seminom hastalarında rekürrens oranı yaklaşık %20 bulunmuş olup bu iki durum relaps açısından kötü prognostik faktörler olarak tanımlanmıştır (10). Prospektif çalışmalarda da her iki risk faktörünün yokluğunda aktif izleme takip edilen hastalarda rekürrens oranının %6 olduğu gösterilmiştir (11,12). Buradan yola çıkarak EAU kılavuzları KE 1 seminomda riske göre tedaviyi bir seçenek olarak sunmakta, bu risk faktörlerinin bulunmadığı düşük risk grubundaki hastalara herhangi bir adjuvan tedavi önermemekte buna karşın her iki risk faktörünün pozitif olduğu yüksek risk grubundaki hastalarda tek kür karboplatin tedavisini de aktif izlemin yanında bir seçenek olarak sunmaktadır. Oysa, NCCN kılavuzları 2010 yılında ASCO'da sunulan; 687 evre 1 seminom tanısı ile aktif izlem yapılan hastaların retrospektif olarak değerlendirildiği çalışmada rete testis invazyonu ve tümör boyutunun relapsı belirlemede istatistiksel olarak anlamsız olması nedeni ile KE 1 seminom hastalarında riske göre tedaviyi gerekli bulmamakta ve tüm hastalara öncelikle aktif izlemi önermektedir (14,15). Aktif izlemede duyulan en büyük çekince, orşiektomi sonrası 5 yıl boyunca retroperitoneal lenf nodlarının tekrarlayan görüntüleme yöntemleri ile yakın takibinin gerekli olmasıdır. Amerikan Food and Drug Administration (FDA) yaptığı bir karşılaştırmada, bir abdominal bilgisayarlı tomografi (BT) ile alınan ortalama 10 mSv'lik efektif radyasyon dozunun, konvansiyonel olarak çekilen akciğer grafisi ile alınan efektif radyasyon dozundan yaklaşık 500 kat daha fazla olduğu, ayrıca bir insanın 3,3 yılda doğal çevreden alacağı efektif radyasyon dozuna denk olduğu bildirilmiştir. International Commission on Radiological Protection (ICRP), 5 yılda alınması gereken efektif radyasyon dozunun 100 mSv ile sınırlandırılması gerekliliğini vurgulamıştır. Alınan 10 mSv'lik efektif radyasyon dozunun 1000 insandan

Tablo 1. KE 1 Seminom: Orşiektomi sonrası takip protokolü (European Association of Urology)

İşlem/Yıl	1	2	3-5	Daha sonra
Fizik muayene	4	4	2/yıl	1/yıl
Tümör belirteçleri	4	4	2/yıl	1/yıl
PA akciğer grafisi	4	4	2/yıl	1/yıl
Abdominopelvik BT	2	2	Endikasyon varsa	Endikasyon varsa
Toraks BT	Endikasyon varsa	Endikasyon varsa	Endikasyon varsa	Endikasyon varsa
Beyin BT	Endikasyon varsa	Endikasyon varsa	Endikasyon varsa	Endikasyon varsa

BT: Bilgisayarlı tomografi, PA: Para-aortik

Tablo 2. KE 1 Seminom: Orşiektomi sonrası takip protokolü (The National Comprehensive Cancer Network)

İşlem/Yıl	1	2	3	4	5
Fizik Muayene ^{1,2}	Her 3-6 ay	Her 6-12 ay	Her 6-12 ay	Yıllık	Yıllık
Abdominopelvik BT	3., 6. ve 12. ay	Her 6-12 ay	Her 6-12 ay	Her 12-24 ay	
PA akciğer grafisi	Klinik endikasyon varsa, semptomatik hastalarda Toraks BT				

¹ Serum Tümör Belirteçleri opsiyonel, ² Şüpheli fizik muayene bulgusu varsa testiküler ultrasonografi, BT: Bilgisayarlı tomografi, PA: Para-aortik

birinde kansere neden olabileceğinin de beklendiği bildirilmiştir (16). İşte bu bilimsel gerçekler, KE 1 testis kanseri hastalarında relaps yakalamak için kullanılması gereken BT görüntüleme sayısını güvenli bir şekilde minimuma indirilmesinin gerekliliğine işaret etmiştir. Buradan yola çıkarak EAU ve NCCN kılavuzları, 2014 yılından itibaren azaltılmış BT sayıları ile yeni takip protokolleri bildirmişlerdir (1,14). KE 1 seminom hastalarında aktif izlem esnasında takip edilmesi gereken EAU ve NCCN izlem protokoller Tablo 1 ve Tablo 2'de gösterilmiştir.

Medical Research Council (MRC) ve European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) çalışma gruplarının, KE 1 seminom hastalarında orşiektomi sonrası tek kür adjuvan karboplatin tedavisi ile adjuvan radyoterapiyi karşılaştırdıkları çalışmalarda; 4 yıllık takipte, tedavi sonrası rekürrens oranı, rekürrens kadar geçen süre ve sağ kalım oranları açısından tek kür karboplatin tedavisinin adjuvan radyoterapiyle benzerlik gösterdiği bildirilmiştir (17,18,19). Bu nedenle KE 1 seminomda tek doz karboplatin, aktif izleme ve radyoterapiye uygun bir alternatif olarak kabul edilmiştir (9,17,18,19). EAU 2010 kılavuzlarında A kategorisinden, NCCN kılavuzlarında ise 1. kategoriden öneri olarak yerini almıştır (4). Daha sonra platin bazlı kemoterapiye bağlı erken-geç toksisitesinin ve sekonder kanserlerin bildirilmesi, aktif izlemin uzun dönem sonuçlarının açıklanması üzerine 2014 yılında EAU kılavuzlarında B kategorisinden, NCCN kılavuzlarında ise 2. kategoriden öneri olarak yer değiştirmiştir (1,14). Ayrıca iki kür karboplatin tedavisinin relaps oranını daha da düşürüp %1-3 gibi seviyelere indirdiği bildirilse de daha ileri çalışmalara ve uzun dönem tecrübelerine ihtiyaç duyulmaktadır (11).

Seminom hücreleri aşırı derecede radyosensitifdir. Yapılan çalışmalarda, PA alan veya hokey sopası şeklinde (para-aortik ve ipsilateral iliak lenf nodları), uygun dozlarda (ortalama 20-24 Gy) uygulanan adjuvan radyoterapi ile relaps oranının %1-3'e kadar düştüğü, relapsların hepsinin radyoterapi alan bölgelerin dışında geliştiği (supradyafragmatik lenf nodları veya akciğerler) bildirilmiştir (20,21,22,23). Geleneksel köpek bacağı (dog-leg) alanı şeklinde yapılan radyoterapiye kıyasla PA alan şeklinde yapılan radyoterapi tedavisinde akut toksisite daha az, 18. ayın sonunda sperm sayısı daha fazla görülmekle beraber tam tersine iliak lenf nodlarında relaps oranı PA radyoterapide %2, köpek bacağı radyoterapide %0 olarak bildirilmiştir. Ayrıca PA radyoterapide sol renal hilar bölgede de başarısızlık yaşanabileceği bildirilmiştir. Bu nedenlerle PA radyoterapisinin primer tümörün tarafına göre ayarlanması gerekliliği vurgulanmaktadır. Fossa ve ark. (22) 1999 yılında, geniş serili randomize MRC çalışmasının sonuçlarına dayanarak KE 1 seminom hastalarında PA alana adjuvan radyoterapiyi standart tedavi olarak önermişlerdir (20,21). Bu tarihten sonra adjuvan radyoterapi, EAU ve NCCN kılavuzlarında KE 1 seminom hastalarında standart tedavi seçeneği olarak yerini bulmuştur. Adjuvan radyoterapide en büyük çekince radyasyona maruziyetin tetikleyeceği sekonder germ hücre dışı kanserlerin gelişme olasılığıdır (5,6,7). Radyasyona bağlı uzun dönem toksisite %<2, orta derece kronik gastrointestinal yan etkiler %5 ve akut gastrointestinal toksisiteler %60 oranında görülmektedir (20). İşte çekinceler ve potansiyel yan etkilerin varlığından dolayı EAU kılavuzları 2014 yılından itibaren, KE 1 seminom hastalarında adjuvan radyoterapiyi hiç önermemekte, NCCN kılavuzları ise 2015 yılından itibaren daha düşük kategoriden ikincil seçenek olarak önermektedir (1,14).

Yüksek retroperitoneal relaps oranları (%9,5) bildirilmesinden dolayı retroperitoneal lenf nodu diseksiyonu (RPLND), KE 1 seminom tedavisinde primer tedavi seçeneği olarak yer almamaktadır (1,24).

KE 1 seminomu olan hastaları kapsayan geniş serili çalışmaların sonucunda adjuvan radyoterapi, kemoterapi veya aktif izlem seçeneklerinden hangisi olursa olsun %100'e varan kür oranlarının yakalanması tüm tedavi seçeneklerinin uygun olduğunu, ancak hiç tedavi edilmeyen hastalarda bile relaps oranının %15-20 arasında olması bu grup hastalarda %80-85 oranında aşırı tedavi uygulanma olasılığını göstermektedir. Sonuç olarak, son yıllarda KE 1 seminom tedavisinde; radyoterapi ve kemoterapinin tarif edilen yan etkilerinin olması, aktif izlem ile takibi esnasında relaps gözlenmesi halinde bile hastalığın radyoterapi veya kemoterapi ile başarılı olarak tedavi edilebildiğinin gösterilmesi aktif izlemi kılavuzlarda ilk sıraya taşımakla birlikte, bekleme esnasında uygulanacak radyolojik görüntülerin sıklığı ve olası yan etkileri ile hastalığın tekrarlama endişesinin hastada yaratacağı anksiyete de göz önünde bulundurularak, tedavi kararının hasta ile birlikte verilmesi en uygun yaklaşım olacaktır.

Çıkar Çatışması: Yazar bu makale ile ilgili olarak herhangi bir çıkar çatışması bildirmemiştir, **Finansal Destek:** Çalışmamız için hiçbir kurum ya da kişiden finansal destek alınmamıştır.

Kaynaklar

1. Albers P, Albrecht W, Algaba F, et al. Guidelines on testicular cancer. Eur Urology 2014;1:1-54.
2. Alan J Wein, Kavoussi LR, Novick AC, Partin AW, Peters CA. Neoplasm of the Testis. In: Campbell-Walsh Urology. 10th Edition. Philadelphia, SaunderElseiver, 2012; 837-870.
3. Alan J Wein, Kavoussi LR, Novick AC, Partin AW, Peters CA. Neoplasm of the Testis. In: Campbell-Walsh Urology. 6th Edition. Philadelphia, SaunderElseiver, 1992; 1222-1263.
4. Albers P, Albrecht W, Algaba F, et al. Guidelines on testicular cancer. Eur Urology 2010;1:1-51.
5. Zagars GK, Ballo MT, Lee AK, Strom SS. Mortality after cure of testicular seminoma. J Clin Oncol 2004; 22:640-647.
6. Travis LB, Fossa SD, Schonfeld SJ, et al. Second cancers among 40,576 testicular cancer patients: focus on long-term survivors. J Natl Cancer Inst 2005;97:1354-1365.
7. van den Belt-Dusebout AW, de Wit R, Gietema JA, et al. Treatment-specific risks of second malignancies and cardiovascular disease in 5-year survivors of testicular cancer. J Clin Oncol 2007;25:4370-4378.
8. Groll RJ, Warde P, Jewett MA. A comprehensive systematic review of testicular germ cell tumor surveillance. Crit Rev Oncol Hematol 2007;64:182-197.
9. Aparicio J, García del Muro X, Maroto P, et al. Multicenter study evaluating a dual policy of orchidectomy surveillance and selective adjuvant single-agent carboplatin for patients with clinical stage I seminoma. Ann Oncol 2003;14:867-872.
10. Shelley MD, Burgon K, Mason MD. Treatment of testicular germ-cell cancer: a cochrane evidence-based systematic review. Cancer Treat Rev 2002;28:237-253.
11. Aparicio J, Germà JR, García del Muro X, et al. Risk-adapted management for patients with clinical stage I seminoma: the Second Spanish Germ Cell Cancer Cooperative Group study. J Clin Oncol 2005;23:8717-8723.
12. Chung P, Mayhew LA, Warde P, et al. Management of stage I seminomatous testicular cancer: a systematic review. Clin Oncol (R Coll Radiol) 2010;22:6-16.
13. Tandstad T, Smaaland R, Solberg A, et al. Management of Seminomatous testicular cancer: a binational prospective population based study from the Swedish norwegian testicular cancer study group. J Clin Oncol 2011;29:719-725.

14. National Comprehensive Cancer Network (NCCN) Clinical Practice Guidelines in Oncology, Testicular Cancer, Version 1.2015.
15. Chung PW, Daugaard G, Tyldesley S, et al. Prognostic factors for relapse in stage I seminoma managed with surveillance: a validation study. *J Clin Oncol* 2010;28(Suppl):4535.
16. Smith-Bindman R, Lipson J, Marcus R, et al. Radiation dose associated with common computed tomography examinations and the associated lifetime attributable risk of cancer. *Arch Intern Med* 2009;169:2078-2086.
17. Oliver RT, Mead GM, Rustin GJ, et al. Randomized trial of carboplatin versus radiotherapy for stage I seminoma: mature results on relapse and contralateral testis cancer rates in MRC TE19/EORTC 30982 study (ISRCTN27163214). *J Clin Oncol* 2011;29:957-962.
18. 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;366:293-300.
19. Mead GM, Fossa SD, Oliver RT, et al. Randomized trials in 2466 patients with stage I seminoma: patterns of relapse and follow-up. *J Natl Cancer Inst* 2011;103:241-249.
20. Fossa SD, Horwich A, Russell JM, et al. Optimal planning target volume for stage I testicular seminoma: A Medical Research Council randomized trial. Medical Research Council Testicular Tumor Working Group. *J Clin Oncol* 1999;17:1146.
21. Jones WG, Fossa SD, Mead GM, et al. A randomized trial of two radiotherapy schedules in the adjuvant treatment of stage I seminoma (MRC TE 18). *Eur J Cancer* 2001;37(Suppl 6):157.
22. Melchior D, Hammer P, Fimmers R, et al. Long term results and morbidity of paraaortic compared with paraaortic and iliac adjuvant radiation in clinical stage I seminoma. *Anticancer Res* 2001;21:2989-2993.
23. Livsey JE, Taylor B, Mobarek N, et al. Patterns of relapse following radiotherapy for stage I seminoma of the testis: implications for follow-up. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 2001;13:296-300.
24. Warszawski N, Schmucking M. Relapses in early-stage testicular seminoma: radiation therapy versus retroperitoneal lymphadenectomy. *Scan J Urol Nephrol* 1997;31:335-359.