

# TESTİS TÜMÖRLERİNDE PRİMER KEMO/RADYOTERAPİ SONRASI REZİDÜEL KİTLELER

## RESIDUAL MASS FOLLOWING INITIAL CHEMO/RADIODTHERAPY IN TESTICULAR TUMORS

TOPSAKAL, M., KARADENİZ, T., ARIMAN, A., ERTON, H., KAYILI, İ., BAŞAK, D.

### ÖZET :

Primer kemo/radyoterapiyi izleyerek evre 2 testis tümörlü 15 olguya (3 seminom, 12 nonseminomatöz) persistan abdominal kitleler nedeniyle retroperitoneal lenf disseksiyonu uygulandı. Cerrahi sonrası seminom olgularının 2'sinde nekroz 1'inde metastaz belirlendi. Nonseminomatöz testis tümörlü 12 olgunun 3'ünde nekroz, 1'inde irritatif lenfadenit saptandı. Bunların 2'si izlem dışı kalmış, 2'si iyi durumda izlenmiştir. Metastaz saptanan 8 olgunun 2'si ek tedavi almamış, 6'sına ilave kemoterapi uygulanmıştır. Bu olguların 4'ünde uzak metastaz gelişmiş, 2'si izleminden çıkmıştır.

İnisial kemoterapiyi izleyerek, rezidüel kitlelerin cerrahi eksizeyonu, doku tanımlaması ile ek tedavi kararının verilmesinin yanısıra malignleşme olasılığı bulunan teratomların ve semptomatik kitlelerin çıkartılmasını da sağlar. İleri evre nonseminomatöz testis tümörlerinde, kemoterapi sonrası rezidüel kitlelerin cerrahi eksizeyonu, bu hastaların tedavisinin önemli bir aşamasıdır. Seminomlu olgularda persistan kitlelerin izlenmesi daha uygun bir yaklaşımdır.

### SUMMARY:

Retroperitoneal Lymph Node Dissection has been performed in 3 seminoma and 12 nonseminomatous stage 2 testicular tumor patients due to persistant abdominal mass. Pathology revealed necrosis in 2 and metastases in 1 of the seminoma patients. In 3 of the 12 NSGCT patients, only necrosis had been found and in 1 patient lymphadenitis had been observed. 2 of them are lost to follow-up and the other 2 are disease-free. 2 of the 8 patients who had metastases refused further therapy and additional chemotherapy had been offered in the rest. Distant metastases occurred in 4 of them while the remaining 2 are lost to follow-up.

Surgical excision of postchemotherapy residual mass yields pathologic information for further therapy providing extirpation of symptomatic mass and teratoma which carries the risk of malignant transformation. Surgical excision of residual mass following initial chemotherapy in advanced stage NSGCT is an important part in their management. Observation of the mass is a better alternative for the seminoma patients.

**Anahtar kelimeler:** Testis tümörü, RPLND, postkemoterapi cerrahi

**Key words:** Testicular tumor, RPLND, postchemotherapy surgery

### GİRİŞ

İlerlemiş testis tümörlerinin tedavisi, tanı ve evrelendirmedeki gelişmeler, güvenli tümör işaretleyicilerinin varlığı, ve cisplatine dayalı etkin kemoterapi protokollerinin geliştirilmesiyle yüz güldürücü sonuçlar vermeye başlamıştır. Tedavinin başarısı evrelendirmenin doğruluğu ve evreye uygun tedavinin

sunulmasına bağlıdır. Klinik evreleme radyolojik incelemeler ve tümör işaretleyicilerine dayanılarak yapılır. Cisplatin içeren kemoterapi protokolleri öncesi retroperitoneal lenf disseksiyonu (RPLND) tek tedavi seçeneği idi ve ejekülatuar disfonksiyon gibi ciddi morbiditesi vardı. Geniş disseksiyon yapılmasına karşın sürvi oranları %50 civarındaydı (1). Tedavi yaklaşımındaki değişiklikler, uygulanan

\* SSK. OKMEYDANI HASTANESİ 2. ÜROLOJİ KLİNİĞİ

Tablo 1- Testis tümörlerinde metastaz ve nüks açısından prognostik faktörler

<p>Evre 1: *Primer tm evresi *Vasküler-lenfatik invazyon *Embriyonel Ca varlığı *Saf malign teratom varlığı *Yolc-sac elemanlarının olmaması *Tm işaretleyicilerinin yüksekliği</p>	<p>Evre 2: *Lenf düğümü sayısı-boyutu *Tm evresi, vasküler invazyon (Histolojik önemli değil) *Spermatik kordon boyunca yayılım</p>
---	---

tedavilerin erken ve geç komplikasyonlarını azaltmaya yönelmiştir. Metastaz ve nüksü belirleyebilecek prognostik faktörlerin değerlendirilmesi bu amaçla ortaya atılarak çeşitli kriterler incelenmiştir (2,3,4,5,6). Evre 2'de prognostik faktörler evre 1 kadar net değildir, en önemli kriter tutulan lenf düğümü sayısı ve boyutudur.

Düşük hacimli evre 2 hastalıkta inisial tedavi seçimi, kemoterapi-RPLND arasında seçim yapmaya yeterli veri olmadığından, ilgili merkezin yaklaşımına bağlıdır. Evre 2c'de cisplatin içeren sistemik kemoterapi, cerrahinin rolünü sitedüktif kemoterapiden sonra tedaviye yardımcı bir girişim haline getirmiştir (7,8,9). Bu yaklaşımın %70-80'lik kür sağladığı görülerek inisial kemoterapi sonrası tümör işaretleyicileri negatif olunca rezidüel kitlelere debulking cerrahi uygulanması konusunda genel uzlaşma sağlanmıştır.

Bu veriler ışığında 7 yıllık dönemde kliniğimizde gördüğümüz, inisial tedavi sonrası rezidüel kiteli testis tümörlerinde cerrahi sonuçlarımızı değerlendirdik.

### MATERYAL VE METOD

1988-1994 yılları arasında yaşları 22 ile 44 arasında, 3'ü seminom, 12'si nonseminomatöz evre 2 testis tümörüne inisial tedavi sonrası rezidüel abdominal kitleler nedeniyle cerrahi girişim uygulandı. Klinik evrelendirme tümör işaretleyicileri (AFP, BHCg), abdominal CT, akciğer grafisi ve rutin biyokimyasal incelemelerle yapılarak rezidüel kitleler değerlendirildi. CT'de retroperitoneal lenf düğümleri belirlenmişse boyutuna göre (çap <2 cm.: evre 2a, 2-5cm.: Evre 2b, >5 cm.: evre 2c) evrelendirildi. Nonseminomatöz tümörlerde, 4 kür Cisplatin, Vincristine ve Bleomycin'den oluşan inisial kemoterapi protokolü, hastaların uyum sorunu nedeniyle standart yapılamadı. Seminom olgularına primer radyoterapi uygulandı.

Olguların tümör işaretleyicileri (-) olduğunda RPLND yapıldı. RPLND yapılan olgularda sekonder evreleme sağlanarak ilave tedavi kararı verildi.

### BULGULAR

1990 öncesinde görülen, 3 seminom olgusunun 2'si klinik evre 2b, 1'i evre 2c idi. Küratif radyoterapi ve 1 olguda ek olarak kemoterapi yapılan 2 evre 2b olgusunda RPLND, şiddetli doku reaksiyonu nedeniyle tam olarak yapılamadı. Bu olguda nekroz belirlenip izleme alındılar. Henüz Cisplatin'e dayalı kemoterapi protokollerinin yerleşmediği dönemde sol böbrekte ve retroperitonda yaygın metastaz görülen evre 2c olgusuna sol nefrektomi ve RPLND yapıldı ancak hasta erken postoperatif dönemde kaybedildi. (Tablo 2)

Primer tümörü embriyonel karsinom olan 6 olgu vardı ve 1'i klinik evre 1, 4'ü klinik evre 2b ve 1'i klinik evre 2c idi. Klinik evre 1 olgusu izlemede progresyon göstererek evre 2a olduğu belirlenmiş ve kemoterapi sonrası çıkarılan kitlede teratom gözlenmiş olup iyi durumda izlenmektedir. Evre 2b'deki 4 olgunun 2'sinde nekroz belirlenip izleme alındı; karsinom saptanan ve uzak metastazlar gelişen 2 olgu ek tedaviye karşın kaybedildiler. Karsinom belirlenen evre evre 2c olgusu da kısa dönemde kaybedildi.

Teratokarsinom olan 4 olgunun klinik evre 2c'de bulunan 2'sinde karsinom belirlendi. Bunların 1'inde uzak metastaz gelişirken diğeri izlem dışı kaldı. Klinik evre 2b olan diğeri 2 olgunun 1'inde nekroz belirlenerek izlenirken, teratom saptanan diğeri iyi durumdadır.

Primeri mikst tip olan 2 olgu evre 2c'de idi. Bunların nekroz belirlenen 1'i iyi durumda izlenmekte, kanser belirlenen diğeri muhtemelen ex olmuştur.

Tablo 2: Hasta dağılımı ve sonuçlar

Primer patoloji	Kln.evre	n	Kitle patolojisi	Sonuç
Seminom	2b	2	Nekroz	İyi
	2c	1	Metastaz	Ex
Terato Ca	2b	2	Nekroz	İyi
	2c	2	Teratom Karsinom	İyi Yaygın met. ?
Embr. Ca	1	1	Teratom	İyi
	2b	4	2 Karsinom 2 Nekroz	Yaygın met. (2) İyi ?
	2c	1	Karsinom	Ex
Mikst	2c	2	Nekroz Karsinom	İyi Ex

### TARTIŞMA

Evre 2 testis tümörlerinin inisial tedavisi sonrası rezidüel kitlelerin cerrahi eksizyonu, sekonder evreleme ile doku tanımlamasına olanak sağlayarak ek tedaviler için karar verilmesini sağlar. Nonseminomatöz tümörlerde kemoterapi sonrası gözlenen kitlelerin patolojik sonuçları %40 olguda nekroz ve fibroz, %40 olguda teratom ve %20 olguda karsinom bulunduğunu göstermektedir (10,11). Bu durumda inisial kemoterapi sonrası hangi olgulara RPLND uygulanacağı sorunu ortaya çıkmakta ve bu soruya tüm hastaları izleme yaklaşımında hepsini eksplere etmeye kadar uzanan yanıtlar verilmektedir. Serum AFP veya  $\beta$ -HCG düzeylerinin yüksekliği anrezektabl kansere işaret eder ve cerrahi için kontrendikasyon sayılarak salvage kemoterapi önerilir (10,11). Ne var ki tümör işaretleyicileri normal olgularda cerrahi kriterleri standart değildir. Şu yaklaşımların önerilmesi rasyonel görülmektedir.

1- Tümör işaretleyicileri normal ve kemoterapi sonrası CT bulguları normal olguların izlenmesi önerilir (12). Ancak CT kriterleri nekroz ve tümör ayırımı yapamaz (10).

2- Primer tümöründe teratomatöz eleman bulunmayan ve kemoterapi sonrası kitlede %90'dan çok küçülme gözlenen olgularda izlem önerilir (13).

3- Rezidüel kitlesi 1.5 cm.'den küçük olgulara izlem önerilir (14).

Bu kriterlere karşın rezidüel kitlede doku tanımlamasını yapmak üzere RPLND'den daha sensitif bir yaklaşım bulunmamaktadır. Bu nedenle inisial kemoterapi sonrası cerrahi

uygulanmayacak olguların seçimi önemlidir. Tümör küçülmesinin oranı, rezidüel kitlenin boyutları, tümör işaretleyicilerinin durumu, primer tümörde teratomatöz elemanların varlığı istatistiksel olarak önemli kriterler olmakla birlikte yanlış negatif değerlendirme riski %20'dir (10).

Kemoterapi sonrası tam rezeke edilen teratom ve nekroz olguları iyi prognoza sahiptir. Teratomların rezeksiyonu ile şu yararlar sağlanır: Süratle büyüyüp anrezektabl hale gelebilecek teratomların küçükken çıkartılması daha kolaydır. Büyüyerek vasküler, üreteral obstrüksiyon, bası semptomları ve vasküler invazyon yapabilirler (7,10,15). Teratomların malign transformasyon olasılığı vardır (%3-5) ve bunlar kemoterapiye yantısız kalır (7,17,18). Sessiz kalıp geç dönemde nüksedebilirler (10,15). Reküran germ hücreli tümör riski taşırlar. Seri kesitlerin incelenmesinde, teratom olarak tanımlanmış dokuların yaklaşık %20'sinde embriyonal karsinom odakları saptanmıştır (19).

Nonseminomatöz olgularımızda inisial kemoterapiyi izleyerek, gözlenen kitlelere cerrahi girişim uyguladık. Kitlenin çıkartılması ile terapötik yarar beklenirken sekonder evreleme ile ek tedavi endikasyonu konuldu. Standart bir yaklaşım olmamasına karşın inisial kemoterapiyi yarıda kesen olgularda cerrahi tek seçenek kalmış, 5 olguda, bu nedenle RPLND yapılmıştır.

Seminomda ise inisial tedavi sonrası cerrahi endikasyonu şu nedenlerden ötürü daha kısıtlıdır. Rezidüel kitlesi olan seminomlarda teratom nadirdir, doku reaksiyonu şiddetli olduğundan tam RPLND yapmak güçtür, perioperatif morbidite NSGCT'den daha

yüksektir, gözlenen persistan radyolojik anormalliklerin çoğunda malignite yoktur (10, 20). Seminom olgularında kitle boyutu kriter alınarak şu yaklaşım önerilmektedir: İnisial tedavi sonrası CT normal veya kitle <3 cm. ise izlem, kitle >3 cm. ise (%40 seminom belirlenmiş) biopsi ile ek tedavi ya da doğrudan radyoterapi yapılır (10,21).

Bizim 3 olgumuzda RPLND bu kriterlerdeki uzlaşma öncesinde yapılmış ve tümünde doku reaksiyonunun şiddeti tam rezeksyonu engellemiştir. 2 olgudaki patolojide nekroz bulunmuştur.

### SONUÇ

Testis tümörlerinde inisial tedavi sonrası persistan kitlelere yaklaşım, kürabl bir tümörün tedavi edilebilmesi açısından önemli bir karardır. Seminomda cerrahi girişim yerine kitleyi CT ile izlemek ve hastanın klinik, serolojik ve radyolojik incelemelerle değerlendirilmesi, özellikle cerrahi girişimin güclüğü de gözönüne alınırsa daha akılcı bir yaklaşımdır.

Nonseminomatöz testis tümörlerinde ise inisial kemoterapi protokollerini hastalara tam olarak uygulamamız ve tüm olguları aksaksız izlememiz gerektiği açıktır. İnisial kemoterapi sonrası uygulanacak cerrahi girişim tanı ve tedavi yönünden önemli olup, bütün tedavinin ayrılmaz bir parçası olarak değerlendirilmelidir.

### KAYNAKLAR

- Graham, S.D.Jr.: Retroperitoneal lymphadenectomy remains the treatment of choice in nonseminomatous germ cell tumors. *Seminars in Urology*, 11(2): 85-91, 1993.
- Hesketh, P.J., Krane, R.J.: Prognostic assessment in nonseminomatous testicular cancer: Implications for therapy. *J.Urol.*, 144:1-9, 1990.
- Freedman, L.S., Parkinson, M.C., Jones, W.G. et al.: Histopathology in prediction of relapse of patients with stage I testicular teratoma treated by orchiectomy alone. *Lancet* 2:294-298, 1987.
- Dunphy, C.H., Ayala, A.G., Swanson, D.A. et al.: Clinical stage I nonseminomatous and mixed germ-cell tumors of the testis: A clinico-pathologic study of 93 patients on a surveillance protocol after orchiectomy alone. *Cancer*, 62:1202-1206, 1988.
- Hoskin, P., Dilly, S., Easton, D., Horwich, A. et al.: Prognostic factors in stage I nonseminomatous germ-cell testicular tumors managed by orchiectomy and surveillance: Implications for adjuvant chemotherapy. *J. Clin Oncol.* 4:1031-1036, 1986.
- Oliver, R.T.D., Freedman, L.S., Parkinson, M.C. et al.: Medical options in the management of stage I and 2 (NO-N3, MO) testicular germ cell tumors. *Urol.Clin.N.Amer.* 14:721-728, 1987
- Sternberg, C.N.: Role of primary chemotherapy in stage I and low-volume stage 2 nonseminomatous germ cell testis tumors. *Urol. Clin. N.Amer.* 20:93-109, 1993.
- Donohue, J.P., Rowland, R.G.: The role of surgery in advanced testicular cancer. *Cancer*, 54:2716-2721, 1984.
- Einhorn, L.H., Williams, S.D., Mandelbaum, I. et al.: Surgical resection in disseminated testicular cancer following chemotherapeutic cytoreduction. *Cancer*, 48:904-908, 1981.
- Sheinfeld, J., Bajorin, D.: Management of the postchemotherapy residual mass. *Urol. Clin.N.Amer.* 20:133-143, 1993.
- Bajorin, D., Herr, H.W., Motzer, R.J. et al.: Current perspectives in the role of adjunctive surgery in combined modality treatment for patients with germ cell tumors. *Semin Oncol* 19:148-158, 1992.
- Carter, G.E., Lieskovsky, G., Skinner, D.G. et al.: Reassessment of the role of adjunctive surgical therapy in the treatment of advanced germ cell tumors. *J.Urol.*, 138:1397-1401, 1987.
- Stomper, P.C., Jochelson, M.S., Garnick, M.B. et al.: Residual abdominal masses after chemotherapy for nonseminomatous testicular cancer: Correlation of CT and histology. *AJR* 145:743-746, 1985.
- Donohue, J.P., Rowland, R.G., Kopecky, K. et al.: Correlation of computerized tomographic changes and histological findings in 80 patients having radical retroperitoneal lymph node dissection after chemotherapy for testis cancer. *J.Urol.*, 137:1176-1179, 1987.
- Herr, H.W., LaQuaglia, M.: Management of teratoma. *Urol.Clin.N.Amer.* 20:145-152, 1993.
- Logothetis, C.J., Samuels, M.L., A. Trindade, A. et al: The growing teratoma syndrome. *Cancer*, 50:1629-1635, 1982.

- 17- Loehrer, P.J., Hui, S., Clark, S. et al: Teratoma following cisplatin-based combination chemotherapy for NSGCT: A clinicopathological correlation. *J.Urol.*, 135: 1183, 1986.
- 18- Ahmed, T., Bosl, G.J., Hajdu, S.I.: Teratoma with malignant transformation in men. *Cancer*, 56:860, 1985.
- 19- Donohue, J.P., Roth, L.M., Zachary, J.M. et al: Cytoreductive surgery for metastatic testis cancer: Tissue analysis of retroperitoneal masses after chemotherapy. *J.Urol.*, 28:1111, 1982.
- 20- Herr, H.W., Bosl, G.: Residual mass after chemotherapy for seminoma: Changing concepts of management. *J.Urol.*, 137:1234-1235, 1987.
- 21- Freidman, E.I, Garnick, M.B., Stomper, P.C. et al.: Therapeutic guidelines and results in advanced seminoma. *J.Clin.Oncol.*, 3:1325-1332, 1985.