Journal of Human Rhythm 2020

KONGRE ÖZEL SAYISI



e-ISSN: 2149-455X

Journal of Human Rhythm

Cilt / Vol: 6

Sayı / Issue: KONGRE ÖZEL SAYISI

2020

3. ULUSAL ÜROGENİTAL KANSERLER KONGRESİ

24-27 EKİM 2019 **K.K.T.C.** CRATOS HOTEL

www.onkolojiarastirmalaridernegi.org www.urogenital2019.org



İçindekiler

SÖZEL BİLDİRİLERİ

ERKEN EVRE SEMİNOM HASTALARINDA PROGNOZU ETKİLEYEN FAKTÖRLER----------1
Yasin Sezgin

METASTATİK RENAL SARKOMOTOİD KARSİNOM TANILI GENÇ HASTADA NİVOLUMAB İLE UZUN SÜRELİ SAĞKALIM----------7
Atike Gökçen Demiray

METASTATİK PROSTAT KANSERİNDE LUTESYUM-177 TEDAVİSİ----------10
Esin Oktay

METASTATİK PROSTAT KANSERİNDE TEK MERKEZ POST-DOSETAKSEL ABİRATERON DENEYİMİ----------12
Ahmet Bilgehan Şahin

SUNUM ÖZETLERİ

ŞEFFAF HÜCRELİ DIŞI BÖBREK TÜMÖRÜ TEDAVİSİ----------24
Dilek Erdem

ENDOMETRİUM KANSERİNDE ADJUVAN TEDAVİ: KEMORADYOTERAPİ? KEMOTERAPİ?----------27
Bülent YILDIZ

GEBELİKTE JİNEKOLOJİK KANSERLERİN CERRAHİSİ----------33
Filiz Bilir

SERVİKS KANSERİNDE CERRAHİ DIŞI KÜRATİF TEDAVİ SEÇENEKLERİ: HANGİ HASTADA HANGİ TEDAVİ?----------38
Melek Gamze Aksu

METASTATİK BÖBREK KARSİNOMUNDA SİTOREDÜKTİF NEFREKTOMİ TERK EDİLMELİ Mİ?----------45
Mükremin Uysal

İLERİ EVRE NON-SEMİNOMATÖZ TESTİS KANSERLERİNDE TEDAVİ VE PET-CT'NİN YERİ : VAKA TAKDİMİ----------50
Lütfiye Demir

TESTİS TÜMÖRLERİNDE GEÇ NÜKSLER----------56
Mukaddes Yılmaz

CHEMOTHERAPY AND FERTİLİTY FOR WOMEN AND MEN PATİENTS WİTH CANCER----------61
Ozgur Tanriverdi

A PATIENT WITH OLIGOMETASTATIC RECURRENT PROSTATE CANCER; CASE REPORT----------67
Fatma Yalçın Müsri

SÖZEL BİLDİRİLERİ



ERKEN EVRE SEMİNOM HASTALARINDA PROGNOZU ETKİLEYEN FAKTÖRLER

Yasin Sezgin[I], Senar Ebinç[I], Zuhat Urakçı[I]

[I]Dicle Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı, Diyarbakır.

Özet

Giriş: Cerrahi olarak orşiektomi yapılmış erken evre seminom hastalarında mükemmel bir prognoz gözlenir. Seminom hastaları metastatik evrede olsa bile yaklaşık olarak %50 kür şansı mevcuttur. Bu nedenle özellikle risk faktörü taşımayan erken evre seminom hastaları aktif izlem ile takip edilebilir. Aktif izlemdeki temel amaç; cerrahi orşiektomi sonrası hiçbir şekilde nüks etmeyecek olan %85 hastayı doğru olarak tespit etmek ve o hastaları gereksiz tedaviden ve kemoterapinin yan etkilerinden korumaktır. Biz bu çalışmamızda seminom hastalarında rekürrens riskini arttırabilecek faktörleri araştırdık.

Materyal-Metod: Tek merkezli retrospektif olan bu çalışmaya erken evre seminom hastaları dahil edildi. Çalışmaya 18 yaş üstü olan çalışmaya dahil eilme kriterlerine uygun 70 hasta alındı. Çalışmadaki amacımız erken evre seminom hastalarında prognoz üzerinde etkili olan faktörler, nüksü gösteren bir prediktif değer olup olmadığının araştırılması olarak belirlendi. Hasta sayısının az olması nedeni ile ölüm ve nüks için regresyon modeli oluşturulamadı. Ancak hipotez testi olarak univariable Cox regresyon ve Logrank testi uygulandı.

Bulgular:. Hastaların median yaşı 35,7 (27,24-38,09) yıl idi. Hastaların 61'i (%87,1) evre I ve 9'u (%12,9) evre II hastalığa sahip idi. Yapılan istatistiksel analizde hastalığın evresi ile rekürrens arasında anlamlı ilişki mevcut idi. Toplamda nüks eden 10 yastanın 4'ü (%40) evre II'de olup bu durum istatistiksel olarak anlamlı idi (p:0.019) (Şekil-I). Diğer parametreler ve rekürrens arasında anlamlı ilişki izlenmedi.

Tartışma ve sonuç: Lenfovasküler invazyon, spermatik kord tutulumu, tunika albuginea tutulumu ve rete testis tutulumu gibi faktörlerin rekürrens riski ile ilişkisi izlenmezken, evrenin rekürrens riski üzerinde etkisi olduğunu gözledik (p=0,019).

Summary

Introduction: An excellent prognosis is observed in early stage seminoma patients who underwent orchiectomy. Seminoma patients have approximately 50% chance of cure even if they are in metastatic stage. Therefore, especially early stage seminoma patients without risk factors can be followed up with active surveillance. The main purpose of active surveillance is to accurately detect 85% of patients who will not relapse after surgical orchiectomy and to protect them from unnecessary treatment and side effects of chemotherapy. In this study, we investigated the factors that may increase the risk of recurrence in seminoma patients.

Material-Method: Early stage seminoma patients were included in this single-center retrospective study. 70 patients who were over 18 years of age were included in the study. The aim of this study was to determine whether there is a predictive value of recurrence in patients with early stage seminoma. Regression model for death and recurrence could not be established because of the small number of patients. However, univariable Cox regression and Logrank test were used as hypothesis test.

Results: The median age of the patients was 35.7 (27.24-38.09) years. 61 patients (87.1%) had stage I disease and 9 patients (12.9%) had stage II disease. In statistical analysis, there was a significant relationship between the stage of the disease and recurrence. In total, 4 (40%) of the 10 relapsed ages were in stage II, and this was statistically significant (p: 0.019) (Figure-I). There was no significant relationship between other parameters and recurrence.

Discussion and conclusion: While there was no relationship between recurrence risk and lymphovascular invasion, spermatic cord involvement, tunica albuginea involvement and rete testis involvement (p = 0.019),we saw the effect of stage on reccurence risk(p=0,019)

Keywords: Seminoma, Testicular tumors, Germ cell tumors.

Anahtar kelimeler: Seminom, Testis tümörleri, Germ hücreli tümörler.

Giriş

Testis kanserleri 15-35 yaş arası erkeklerde en sık izlenen kanserler arasında iken tüm yaşam boyu erkek kanserlerinin %1'ini oluşturmaktadır(1). Testiküler kanserlerin tanısı genellikle ilk basamak tedavi de olan orşektomi ile konulmaktadır. Testiküler kanserleri tek ya da birden fazla histolojik komponent içerebilmektedir. Saf seminomlar ve non- seminom kanserler olarak sınıflandırılmaktadır (2,3). Evre I seminom hastalarının %85'ine yakınında orşektomi ile kur sağlanmaktadır (4). Bu konuda her ne kadar prospektif randomize çalışma yoksa da Evre I hastalarından uyumlu olan hastalar cerrahi sonrası aktif izleme alınabilir(5). Sisplatin bazlı kemoterapiler ileri evre seminom hastaları için standart tedavi şeklidir. Bununla birlikte Evre I hastalarda düşük toksisite nedeni ile tek doz karboplatin de seçenekler arasında yer almaktadır(6). Daha önceleri 25-34 yaş arası erkek kanser ölümlerinin %11'inden sorumlu iken 2019 verilerine göre erkek ölümlerinin sadece %0,1'ne neden olmakta ve 5 yıllık sağkalımlar %95'e yükselmiştir(1,7).

Materyal-Metod

Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi onkololi kliniğimizde ağustos 2006 ile aralık 2018 tarihleri arasında testis kanseri teşhisi konulmuş olan 344 hasta dosyası retropektif olarak incelendi. Taranan dosyalarda evre 1 ve 2 seminom olan 70 hasta çalışmaya dahil edilerek incelendi. Çalışmadaki amacımız erken evre seminom hastalarında prognoz üzerinde etkili olan faktörler, nüksü gösteren bir prediktif değer olup olmadığının araştırılması olarak belirlendi. Hasta sayısının az olması nedeni ile ölüm ve nüks için regresyon modeli oluşturulamadı. Ancak hipotez testi olarak univariable Cox regresyon ve Logrank testi uygulandı.

Bulgular

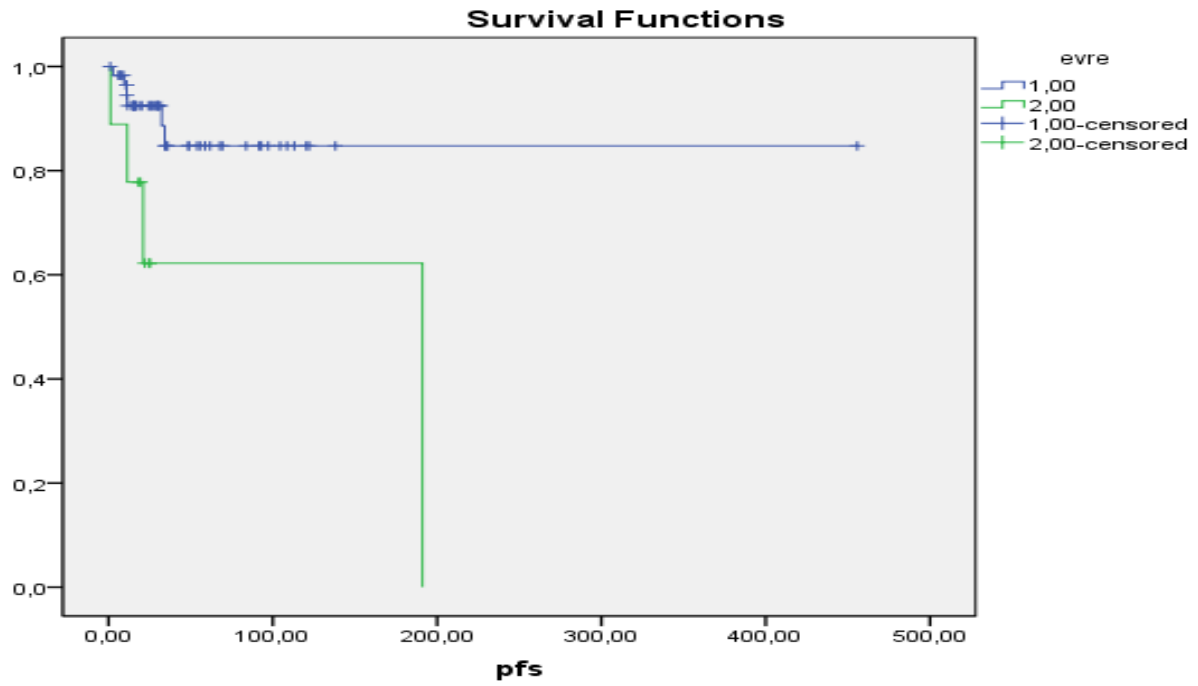
Çalışmamıza toplam 70 hasta dahil edildi. Hastaların median yaşı 35,7 (27,24-38,09) yıl idi. Hastaların 29'ünda (%41,4) lenfovasküler invazyon, 10'unda (%14,3) spermatik kord tutulumu, 23'ünde (%32,9) tunika albuginea tutulumu, 20'sinde (%28,6) ise rete testis tutulumu mevcut idi. Hastaların 61'i (%87,1) evre I ve 9'u (%12,9) evre II hastalığa sahip idi.

Kemoterapi rejimi olarak 19 (%27,1) hasta BEP protokolu, 31(%44,3) hasta tek ajan karboplatin almış iken, 20 (%28,6) hastaya da izlem önerilmişti (Tablo-I). Yapılan istatistiksel analizde hastalığın evresi ile rekürrens arasında anlamlı ilişki mevcut idi. Toplamda nüks eden 10 yastanın 4'ü (%40) evre II'de olup bu durum istatistiksel olarak anlamlı idi (p:0.019) (Şekil-I). Diğer parametreler ve rekürrens arasında anlamlı ilişki izlenmedi.

Tablo I: Hastaların genel özellikleri

	N	**%**		**N**	**%**
Evre			**Tümör çapı**		
Evre I	61	87,1	≤4cm	26	37,1
Evre II	9	12,9	>4cm	44	62,9
Lenfovasküler invazyon			**Beta HCG**		
Var	29	41,4	Normal	66	94,3
Yok	41	58,6	Yüksek	4	5,7
Spermatik kord invazyonu			**Laktat dehidrogenaz**		
Var	10	14,3	Normal	60	85,7
Yok	60	85,7	Yüksek	10	14,3
Tunika albuginea tutulumu			**Aldığı tedavi**		
Var	23	32,9	İzlem	20	28,6
Yok	47	67,1	Karboplatin	31	44,3
			BEP	19	27,1
Rete testis invazyonu			**Nüks durumu**		
Var	20	28,6	Var	10	14,3
Yok	50	71,4	Yok	60	85,7

Şekil-I: Progresyonsuz sağ kalım ile hastalığın evresi arasındaki ilişki.



Tartışma

Testis kanserlerinde prognostik faktörler arasında tümör histolojisi ve risk sınıflaması yer almaktadır. İleri evre seminomların %90'ı iyi risk grubunda olup sadece orşiektomi ile iyi bir prognoz sergilerler. Bunlarda 5 yıllık sağ kalım %92 civarındadır. Bununla birlikte %10'luk bir hasta kesimi orta risk grubunda olup bunlarda 5 yıllık sağ kalım %72 civarındadır(8). İleri evre seminom hastalarında risk stratifikasyonu arasında lenf nodu ve akciğer dışı tutulum ve alfa feto protein yüksekliği yer almakta ve bilinen prognostik göstergeler olarak değerlendirilmektedir(9). Biz de çalışmamızda lenfovasküler invazyon, spermatik kord tutulumu, tunika albuginea tutulumu ve rete testis tutulumu gibi faktörlerin prognostik önemini araştırdık. Bu faktörler ile evre I-II seminom hastalarının rekürrensi açısından anlamlı ilişki izlemedik. Erken evre seminom hastalarında sadece orşiektomi veya 1-2 kür kaarboplatin rejimleri kullanılırken(6), ileri evrede sisplatin, Etoposit ve Bleomisin (BEP) içeren kombinasyon kemoterapileri kullanılmaktadır(10). Hasta popülasyonumuzda oriektomi sonrası aktif izlem, tek kür Karboplatin ve BEP rejimi kullanan hastalar mevcut idi. İlk

başvuru esnasında hastaların %80 kadarı evre I hastalığa sahip iken, %15'lik bir grupta ise evre II hastalık mevcuttur. Bununla birlikte evre I hastalığın prognozu Evre II' den daha iyidir(11). Bizim çalışmamız da literatür ile uyumlu olarak 61 (%87,1) hasta evre I hastalığa sahip iken, 9 (%12,9) hastada evre II hastalık vardı. Evre I hastalarda progresyonsuz sağ kalım 28,3 ay iken evre II hastalarda 21 ay idi. Aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı idi (p=0,019). Birçok kanser türünde olduğu gibi seminomlarda da evre hastalığın prognozunu ve dolayısıyla rekürrens riskini etkilemektedir.

Sonuç olarak; çalışmamızda potansiyel prediktörler olan lenfovasküler invazyon, spermatik kord tutulumu, tunika albuginea tutulumu ve rete testis tutulumu ile hastalık rekürensi arasında ilişki izlenmezken, hastalığın evresinin yüksek olması rekürrens riskini predikte etmekte idi. Hasta sayımızın az olmasından dolayı geniş çaplı analizlere ihtiyaç olduğunu düşünmekteyiz.

Kaynaklar

1- Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2019. CA Cancer J Clin 2019; 69:7.
2- Groll RJ, Warde P, Jewett MA. A comprehensive systematic review of testicular germ cell tumor surveillance. Crit Rev Oncol Hematol 2007; 64:182.
3- Warde P, Gospodarowicz M. Evolving concepts in stage I seminoma. BJU Int 2009; 104:1357.
4- http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/testicular.pdf (Accessed on February 11, 2015).
5- Stenning S, Oliver T, Mead B, Gabe R. Carboplatin in clinical stage I seminoma: a valuable option for patient management. J Clin Oncol 2011; 29:4210.
6- 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.
7- Einhorn LH. Treatment of testicular cancer: a new and improved model. J Clin Oncol 1990; 8:1777.
8- International Germ Cell Consensus Classification: a prognostic factor-based staging system for metastatic germ cell cancers. International Germ Cell Cancer Collaborative Group. J Clin Oncol 1997; 15:594.
9- International Germ Cell Consensus Classification: a prognostic factor-based staging system for metastatic germ cell cancers. International Germ Cell Cancer Collaborative Group. J Clin Oncol 1997; 15:594.
10- Feldman DR, Bosl GJ, Sheinfeld J, Motzer RJ. Medical treatment of advanced testicular cancer. JAMA 2008; 299:672.
11- Birch R, Williams S, Cone A, et al. Prognostic factors for favorable outcome in disseminated germ cell tumors. J Clin Oncol 1986; 4:400.

METASTATİK RENAL SARKOMOTOİD KARSİNOM TANILI GENÇ HASTADA NİVOLUMAB İLE UZUN SÜRELİ SAĞKALIM

Atike Gökçen Demiray*, Burcu Yapar Taşköylü, Serkan Değirmencioğlu, Nail Özhan, Canan Karan, Arzu Yaren, Gamze Gököz Doğu

Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı, Denizli

*Yazışma Adresi

Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Fahri Gökşin Onkoloji Merkezi-DENİZLİ

Tel: +905425273987 E-mail: agakaslan@pau.edu.tr

ÖZET:

Sarkomatoid renal hücreli karsinom ,Renal hücreli karsinomun (RCC) farklı histolojik tiplerinin yüksek gradlı dönüşümünü tarif etmektedir. Sarkomatoid komponentin bulunması metastaz riskinde artma ve kötü prognoz ile ilişkilidir . İmmün check point inhibitörlerinden önce metastatik RCC nin tedavisinde TKİ lar, anti-VEGF ve mTOR İnhibitörleri vardı. İmmün check point inhibitörleri ile artmış yanıt oranları ve sağkalım elde edildi. Bizde nivolumabın Sarkomotoid RCC de etkin olabileceğini gösteren bir olgumuzu sunduk.

Anahtar Kelimeler: Renal hücreli karsinom, sarkomotoid karsinom, immünoterapi, nivolumab

ABSTRACT:

Sarcomatoid renal cell carcinoma describes the high-grade transformation of different histological types of Renal cell carcinoma. The presence of a sarcomatoid component is associated with an increased risk of metastasis and poor prognosis. TKIs, anti-VEGF and mTOR inhibitors were used in the treatment of metastatic RCC prior to immune check point inhibitors. Increased response rates and survival were obtained with immune check point inhibitors. We present a case of nivolumab that may be effective in sarcomotoid RCC.

Key Words: Renal cell carcinoma, sarcomotoid carcinoma, immunotherapy, nivolumab

Giriş: Renal Hücreli Karsinom, tüm renal karsinomların %80-85 ini oluşturur. Daha az rastlanılan alt tipleri ise papiller (%15), kromofob (%5) ve toplayıcı kanal tümörleridir (%5). Sarkomatoid renal hücreli karsinom (RCC) farklı bir histolojik alt tip değildir. RCC nin farklı histolojik tiplerinin yüksek gradlı dönüşümünü tarif etmektedir. Bu tümörler herhangi bir RCC alt tipinden gelişebilir. RCC primer histolojik alt tipin prognozu etkileyen sarkomatoid değişikliğe gidip gitmeyeceği başlangıçta bilinmemektedir. Sarkomatoid komponentin bulunması metastaz riskinde artma ve kötü prognoz ile ilişkili olduğu görülmüştür.İmmün check point inhibitörlerinden önce metastatik RCC nin tedavisinde TKİ lar, anti-VEGF ve mTOR İnhibitörleri vardı. Bu ajanlarla yanıt oranları %25-30; PFS 8-10 ay; OS 24 aydı. Anti-VEGF ile tedavi edilen 43 metastatik sarkomotoid RCC tanılı hastanın retrospektif olarak incelenmesinde, % 20 ve az sarkomotoid komponent içeren grupta yanıt oranı %19 ile sınırlıydı. Metastatik sarkomotoid karsinomlu 230 hastanın olduğu başka bir çalışmada ise anti-VEGF ile yanıt oranı sadece %21, sağkalım ise 10.4 ay idi. Ancak son yıllarda immün check point inhibitörlerindeki gelişmeler ile daha iyi sonuçlar almaktayız. Nivolumab, anti-PD-1 a karşı humanize IgG4 monoklonal antikordur. Metastatik RCC de 2.sırada nivolumab ile everolimusu karşılaştıran faz 3 çalışmada nivolumab lehine anlamlı sağkalıma ulaşılmıştı. (25 ay ve 19.6 ay).Orta ve kötü riskli metastatik RCC de ilk sırada nivolumab + ipilimumab kombinasyonu ile sunitinibi karşılaştıran CheckMate 214 faz 3 çalışmada kombinasyon kolu lehine artmış yanıt oranları (%42 ve %27) ve sağkalım (henüz ulaşılmadı ve 39 ay) elde edildi. Bu sonuçlar, VEGF ve mTOR'a karşı moleküler hedefli ajanlarla birlikte metastatik RCC için tedavi algoritmalarına immün CPI'lerin dahil edilmesine yol açmıştır. Bununla birlikte, RCC'de immün CPI ajanlarının sarkomatoid özellikleri olan etkinliği ile ilgili veri eksikliği vardır.Bizde nivolumabın Sarkomotoid RCC de etkin olabileceğini gösteren bir olgumuzu sunduk.

Vaka Sunumu: Kırk yaşında erkek hasta temmuz 2016 da sağ yan ağrısı nedeniyle tetkik edildiğinde sağ böbrekte kitle saptanması üzerine opere edilmiş. Patoloji sonucu sarkomotoid renal karsinom gelmesi üzerine kliniğimize yönlendirilmiş. Hastanın çekilen PET-BT sinde operasyon yerinde malign lezyon, bilateral akciğerde metastatik nodüller saptandı. Hastaya 6 kür gemsitabin+doxorubicin kombinasyon kemoterapisi verildi. Yanıt değerlendirme amaçlı çekilen PET-BT de operasyon lojundaki kitlede ve akciğerlerdeki metastatik nodüllerde progresyon saptandı. Hastaya paklitaksel+ifosfamid kombinasyon kemoterapisi başlandı. Pazopanib ve sunitinib için yapılan endikasyon dışı başvurular yeterli verisi olmadığı için kabul edilmedi. İki kür sonrası çekilen PET-BT de mevcut lezyonlarda progresyon saptandı. Hastaya endikasyon dışı onay ile nisan 2017 de everolimus tedavisi başlandı. Yaklaşık 3 ay sonra kısmi yanıt alındı ancak hasta ilacı tolere edemedi ve ilaç kesildi. Hastaya ağustos 2017 de insani erken erişim programı ile nivolumab tedavisi başlandı. Hastada stabil hastalık elde edildi ve kliniği düzeldi. İmmünoterapinin etkinliğini artırmak ,yan ağrısı ve nefes darlığı için operasyon lojuna ve akciğere palyatif RT verildi. Sonrasında parsiyel yanıt alındı. Hastaya 26 uygulama nivolumab uygulandı ve yaklaşık 14 ay stabil hastalıkla takip edildi.

Tartışma: Bizim vakamızda, TKİ sonrası nivolumab ile yanıt elde edilen Raychaudhuri ve arkadaşlarının 2 vakalık serisinden farklı olarak kemoterapi ve everolimus yanıtsızılığı sonucu nivolumab ile uzun süre yanıt alınmıştır. Bu yanıt sarkomotoid komponentin immünsüpresif biyolojisine bağlanabilir. Joseph ve ark. 40 sarkomotoid RCC hastanın patoloji örneklerinde PD-L1 ı %89 pozitif olarak buldu. Ek olarak, RCC'deki sarkomatoid bileşeninin, karsinomatik bileşene kıyasla daha fazla somatik tek nükleotit varyantı sayısı ve artan heterozigotite kaybı sıklığı açısından daha büyük bir mutasyon yüküne sahip olduğu bilinmektedir. Bu bulgular sarkomatoid RCC'nin immünosupresif yapısını ve bunun ICI lerine potansiyel duyarlılığını göstermektedir. Bizim vakamızda

PD-L1 bakılamadı. Nivolumab tedavisi ilk sırada kullanılamadı. Ancak kemoterapi ve everolimus tedavisi sonrasında kullanılmasına rağmen uzun süreli yanıt alındı.

Sonuç: Nivolumab RCC de olduğu gibi sarkomotoid RCC de etkin bir tedavi seçeneği gibi gözükmektedir.Bu seçeneği erken basamakta kullanmak kötü prognoz gidişatı olumlu yönde etkileyecektir. Metastatik sarkomotoid RCC de immün check point inhibitörlerinin tek başına yada diğer ajanlarla kombinasyonlarının etkinliğini gösteren prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.

Kaynaklar:

1-Raychaudhuri R, Riese MJ, Bylow K, Burfeind J, Mackinnon AC, Tolat PP, Iczkowski KA, Kilari D. Immune check point inhibition in sarcomatoid renal cell carcinoma: a new treatment paradigm. Clin Genitourin Cancer. 2017 Oct 1;15(5):e897–901

2-Chittoria N, Zhu H, Choueiri TK, Kroeger N, Lee J-L, Srinivas S, Page R, Lind MJ, Peake MD, Møller H. Outcome of metastatic sarcomatoid renal cell carcinoma (sRCC): results from the International mRCC Database Consortium. J Clin Oncol. 2013 May 20;31(15_suppl):4565

3-Joseph RW, Millis SZ, Carballido EM, Bryant D, Gatalica Z, Reddy S, Bryce AH, Vogelzang NJ, Stanton ML, Castle EP, et al. PD-1 and PD-L1 expression in renal cell carcinoma with sarcomatoid differentiation. Cancer Immunol Res. 2015 Dec 1;3(12):1303–1307.

4-Daniel M.Geynisman.Anti-programmed Cell Death Protein 1 (PD-1) Antibody Nivolumab Leads to a dramatic and rapid response in papillary renal cell carcinoma with sarcomatoid and Rhabdoid Features. European Urology 68 2015 :912-915

5-Ahmad Hanifa , Manu Pandeya , Sumera Khanb , Kristopher Attwoodc , and Saby George. Metastatic sarcomatoid renal cell carcinoma treated with immune checkpoint inhibitors. Oncoımmunology 2019, VOL. 8, NO. 8, e1606639 (4 pages)

Metastatik Prostat Kanserinde Lutesyum-177 Tedavisi

Lutetium-177 Treatment in Metastatic Prostate Cancer

Esin Oktay [1]

[1]AYDIN ADNAN MENDERES ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ İÇ HASTALIKLARI ANABİLİMDALI, ONKOLOJİ BİLİMDALI

Anahtar Kelimeler: Metastatik kastrasyona dirençli prostat kanseri, Lutesyum-177

Özet:

Amaç: Kastrasyona dirençli prostat kanserinde izole kemik metastazlı olgumuzda lutesyum-177 tedavisinin sonuçları bildirildi.

Metot ve bulgular: 2015 yılında metastatik prostat kanseri tanısı alan 66 yaşında hastanın aldığı tedaviler ve yanıtları incelendi. Çoklu sıra tedaviler sonrası lutesyum-177 tedavisi ile tam yanıt alındı.

Sonuç: İzole kemik metastazı olan prostat kanseri hastalarında tedavi seçenekleri tükendiğinde lutesyum-177 tedavisi, hem ağrı palyasyonu hem de hastalığın kontrolünde etkili olabilir.

Abstract:

Aim: In this case, the results of lutetium-177 treatment were reported in patient with prostat cancer who had isolated bone metastasis.

Methods and results: A 66-year-old patient who was diagnosed with metastatic prostate cancer in 2015, was evaluated for treatment and responses. Complete response was obtained with lutetium-177 treatment after multiple sequence treatments.

Conclusion: When treatment options are exhausted in prostate cancer patients with isolated bone metastases, lutetium-177 treatment may be effective in both pain palliation and disease control.

Giriş: Kastrasyona dirençli metastatik prostat kanserinde tedavi seçenekleri düşünüldüğünde geri ödemesi olan iki sıra tedavi seçeneği olduğu, endikasyon dışı ilaç başvurusu ile en fazla üç sıra tedavi verilebildiği bilinmektedir. Yapılan bazı çalışmalarda lutesyum-177 tedavisinin metastatik prostat kanserinde etkinliği gösterilmiştir[1]. Bildiride izole kemik metastazlı kastrasyona dirençli prostat kanseri tanısı ile çoklu sıra tedavi alan ve lutesyum-177 ile tam yanıt elde edilen vaka sunulmaktadır.

Vaka sunumu: 66 yaşında erkek hasta, 2015 yılında idrar yapamama şikayeti ile ürolojiye başvurmuş, yapılan prostat biyopsisinde prostat adenokarsinom tanısı konmuş(Glisson skoru:4+4). PSA (Prostat Spesifik Antijen) değeri 280ng/ml ölçüldü. Hastanın evreleme tetkiklerinde yaygın vertebral kolon ve kalça kemiklerinde metastazlar tesbit edildi. Hastaya 3 ayda bir goserelin ve günlük 50 mg bikalutamid başlandı. 2016 yılındaki değerlendirmesinde kemik metastazlarında artış ve sağ akciğerde metastatik nodül görüldü. Hastaya kastrasyona dirençli prostat kanseri tanısıyla dosetaksel başlandı. 7 kür kemoterapi sonrası çekilen PETBT'de kemikte

tam yanıt görüldü ve PSA:0.09 ng/ml idi. Hastanın dosetaksel tedavisi kesildi. Goserelin ve bikalutamid başlandı. 4 ay sonra PSA'da artış ve kemik lezyonlarında progresyon olması üzerine hastaya enzalutamid 1x160mg başlandı. Tedavi ile klinik yanıt alındı, ağrıları azaldı ve PSA 0.07 ng/ml'ye kadar geriledi. Ocak 2018'de kemik metastazlarında ve PSA'da progresyon gelişti. Hastaya kabazitaksel başlandı. Ancak hasta 3 kür kabazitaksel ile kemik metastazlarında ve PSA değerlerinde progresyon gelişti. Hastaya kastrasyona dirençli evreye geldiği dönemden itibaren zolendronik asit 4mg 28 günde 1 tedavisi verildi. Hasta ile tedavi seçenekleri tartışıldı ve 9 Eylül üniversitesi nükleer tıp bilim dalına lutesyum-177 tedavisi için yönlendirildi. Hasta 4 defa lutesyum-177 tedavisi aldı ve tedavi bitiminde onkoloji polikliniğine başvurdu. Ağrıları geçmiş ve PSA tekrar 1ng/ml'nin altına inmişti. Kemik metastazları tam yanıtlı görünüyordu. Hasta kendi isteği ile hormon tedavisini de bıraktı. Hasta temmuz 2019'da polikliniğe başvurdu. Yapılan tetkiklerinde metastaz bulgusuna rastlanmadı ancak PSA değeri 15 ng/ml olmuştu. Hastaya tekrar Goserelin ve bikalutamid başlandı. 3 ay sonra kontrole çağrıldı.

Tartışma: Olgumuzda olduğu gibi izole kemik metastazı olan prostat kanseri hastalarında tedavi seçenekleri tükendiğinde lutesyum-177 tedavisi hem ağrı palyasyonu hem de hastalığın kontrolünde etkili olabilir[2,3]. Ortalama %50 PSA düşüşü görülse de yapılan çalışmalarda yaşam süresi üzerinde etkisi gösterilememiştir[3,4]. Tedavi sırasında dikkat edilmesi gereken en önemli durum kemik fraktürlerine karşı önlem almaktır.

Kaynaklar:

1-Emmett L, Willowson K, Violet J, Shin J, Blanksby A, Lee J. Lutetium 177 PSMA radionuclide therapy for men with prostate cancer: a review of the current literature and discussion of practical aspects of therapy. J Med Radiat Sci. 2017 Mar;64(1):52-60.

2-von Eyben FE, Roviello G, Kiljunen T, Uprimny C, Virgolini I, Kairemo K, Joensuu T. Third-line treatment and 177Lu-PSMA radioligand therapy of metastatic castration-resistant prostate cancer: a systematic review. Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2018 Mar;45(3):496-508.

3-Heck MM, Tauber R, Schwaiger S, Retz M, D'Alessandria C, Maurer T, Gafita A, Wester HJ, Gschwend JE, Weber WA, Schwaiger M, Knorr K, Eiber M. Treatment Outcome, Toxicity, and Predictive Factors for Radioligand Therapy with 177Lu-PSMA-I&T in Metastatic Castration-resistant Prostate Cancer. Eur Urol. 2019 Jun;75(6):920-926.

4- Sachpekidis C, Alberts I, Rominger A, Afshar-Oromieh A. PSMA radioligand therapy in prostate cancer: overview, latest advances and remaining challenges. Immunotherapy. 2019 Oct;11(15):1267-1271.

Metastatik Prostat Kanserinde Tek Merkez Post-Dosetaksel Abirateron Deneyimi

Ahmet Bilgehan Şahin[1], Birol Ocak[1], Burcu Caner[1], Sibel Oyucu Orhan[1], Hikmet Öztop, Adem Deligönül[1], Erdem Çubukçu[1], Türkkan Evrensel[1]

[1]Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı, BURSA

Sorumlu Yazar:
Ahmet Bilgehan Şahin, MD
Uludag University Medical Faculty
Department of Medical Oncology
16059, Görükle, Nilufer, Bursa, Turkey
Phone: +90 224 295 13 45
E-mail: absahin@uludag.edu.tr, dr.absahin@icloud.com

Running Title: Post-Dosetaksel Abirateron

Özet:

Abirateron asetat (AA) 17,20-liyaz, 17-alfa-hidroksilazı irreversibl olarak bloke eden bir moleküldür. Metastatik kastrasyon dirençli prostat kanserinde (KDPK) progresyondaki direnç mekanizmalarından olan intratumoral ve alternatif androjen üretimini baskılayarak etki göstermektedir. Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Onkoloji bölümünce tedavi edilen metastatik KDPK olup post dosetaksel AA alan hastaların klinikopatolojik özelikleri değerlendirildi. Dahil edilen 32 hastanın metastatik hastalık anında ortalama yaşı 66,0 ± 7,4 yıl; ortanca PSA değeri 94,6 ng/ml (4,4-100000) idi. Hastaların %18,7'sinde viseral metastaz mevcuttu. AA başlama yaşı ortalama 67,8 ± 7,2 yıldı. Dosetaksel progresyonsuz sağkalım süresi (PFS) 8,2 ay, ortanca kür sayısı 6 (1-12) idi. AA PFS'si 8,9 ay (CI: 6,2;11,5) ay, OS'si 26,6 (CI: 12,5;40,6) ay olarak saptandı. Hem PFS hem de OS açısından tanı anı de novo metastatik olan hastalar ve lokalize hastalığı olup metastatik evreye geçen hastalar ile viseral ve non-viseral metastazı olan hastalar arasında istatiksel anlamlı fark yoktu. En sık yorgunluk ve bulantı saptanırken bir hastada AV blok bir hastada hipervolemi gelişti. AA, gerçek yaşam verileri klinik araştırma bulguları ile tutarlı, bu nedenle metastatik KDPK için dosetaksel sonrası kullanımda değerli bir tedavi seçeneğidir.

Anahtar kelimeler: Prostat kanseri, kastrasyon dirençli metastatik hastalık, abirateron asetat

Abstract:

Abiraterone acetate (AA) is a molecule that irreversibly blocks 17,20-lyase and 17-alpha-hydroxylase. It acts by suppressing intratumoral and alternative androgen production which is one of the resistance mechanisms in progression in metastatic castration-resistant prostate cancer (CRPC). Clinicopathologic features of the patients metastatic CDPC who were treated with post docetaxel AA by Medical Oncology Department of Bursa Uludag University Medical Faculty evaluated. The mean age of 32 patients at the time of metastatic disease was 66.0 ± 7.4 years; the median PSA value was 94.6 ng/ml (4.4-100000). Visceral metastasis was present in 18.7% of the patients. The mean age of onset of AA was 67.8 ± 7.2 years. The docetaxel progression-free survival (PFS) was 8.2 months and the median cycles were 6 (1-12). PFS was 8.9 months (CI: 6.2; 11.5) months and OS was 26.6 (CI: 12.5; 40.6) months for AA treatment. There was no statistically significant difference between patients with de novo metastatic disease and those with localized disease at the time of diagnosis for both PFS and OS. Similarly, there was no statistically significant difference between patients with visceral metastasis and those with non-visceral metastasis. Fatigue and nausea were the most common side effects,

while AV block developed in one patient and hypervolemia in another patient. AA, of which real-life data are consistent with clinical research findings, is a valuable treatment option for post-docetaxel use for metastatic CRPC.

Key words: Prostate cancer, castration resistant metastatic disease, abiraterone acetate

Giriş:

Prostat kanseri GLOBACAN kanser verilerine göre dünya genelinde erkeklerde en sık görülen kanserdir. Yaklaşık olarak yıllık 1,2 milyon yeni vaka ve 358.000 ölüme yol açmaktadır. Özellikle görülme sıklığı 65-74 yaş arasında pik yapar (1). Hastalık gelişiminde çevresel risk faktörleri ve genetik değişikliklerin rol oynadığı çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir (2,3).

Prostat kanserinin klinik belirtileri metastatik olmayan hastalarda tanı sırasında sıklıkla yoktur. Nadiren, prostat kanseri spesifik olmayan idrar semptomları, hematüri veya hematospermi ile ortaya çıkabilir. Tanı anında hastaların %78'inde lokalize kanser vardır, bölgesel lenf nodu tutulumu %12'de bulunur ve %6'sında uzak metastaz vardır (4). Kemik, metastatik prostat kanserinin baskın bölgesidir ve ağrı, kemik metastazlarının en sık görülen belirtisidir. Prostat kanseri tanısında, prostat spesifik antijen (PSA) düzeyinde yükselme ve dijital rektal muayene önemlidir.

Androjen deprivasyon tedavisi (ADT) başlangıçta hormon naif hastalarda tedavinin temelini oluşturur. ADT, medikal olarak kullanılan GnRH analogları ve cerrahi olarak bilateral orşiektomi ile yapılabilir. Hormon naif hastalar ADT tedavisi altında belli bir dönem sonrasında kastrasyon dirençli hale gelirler. Kastrasyon direnci; ADT ile tedavi edilirken total testosteronu <50 ng/dl olan hastalarda PSA artışı, yeni metastazların gelişmesi, mevut metastazların ilerlemesi gibi hastalık progresyonunu gösteren bulguların oluşması olarak tanımlanır (5).

Birçok direnç mekanizmaları kastrasyon dirençli hastalığın progresyonuna katkıda bulunur ve androjen reseptörü (AR) bu ilerlemede önemli bir faktördür. Bu mekanizmalar arasında AR amplifikasyonu ve aşırı duyarlılık, AR mutasyonları, koaktivatörlerde mutasyonlar, androjenden bağımsız AR aktivasyonu ve intratumoral ve alternatif androjen üretimi bulunur (6). Abirateron,asetat (AA) 17,20-liyaz, 17-alfa-hidroksilazı irreversibl olarak bloke eden bir moleküldür. Kastrasyon dirençli hastalık progresyonundaki direnç mekanizmalarından olan androjen sentezinin baskılanmasını sağlayarak hastalık progresyonunu engellediği klinik çalışmalarda kanıtlanmıştır (7, 8).

Çalışmamızda metastatik kastrasyon dirençli prostat kanseri hastalarında dosetaksel sonrası abirateronun etkinliği ve sağ kalım verilerini sunmayı amaçladık.

Metodoloji:

Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Onkoloji Bölümünce AA raporu çıkarılan hastalar retrospektif olarak tarandı. Post-dosetaksel AA kullanan hastaların dosyaları incelendi. Progresyon olarak PSA artışı ve/veya radyolojik progresyon ve/veya ölüm alındı.

Hastaların ortalama yaşları, gleason skorları, dosetaksel progresyonsuz sağkalım (PFS) süreleri, metastaz durumları, AA başlangıç PSA'ları, AA kullanım süreleri, AA PFS, toplam sağkalım (OS) ve ilaç kullanım süreleri, ortalama takip süreleri ve yan etkileri değerlendirildi. Üniversitemiz etik kurulundan onam alındı. Kategorik değişkenler frekans ve oran olarak, normal dağılımı olmayan sürekli değişkenler medyan (minimum-maksimum); normal dağılım gösteren sürekli değişkenler ise ortalama ve standart sapma olarak belirtildi. Sağkalım analizleri için Kaplan-Meier, gruplar arasında sağkalım eğrileri için log rank testleri kullanıldı. SPSS 22 ile analiz yapıldı.

Bulgular:

Çalışmamıza toplam 32 hasta dahil edildi. Hastaların prostat kanseri tanı yaşları ortalamaları 65,2 ± 6,7 yıldı. Tanı anında hastaların %37,5'inde non-metastatik hastalık mevcuttu. Yirmi hastada de novo metastatik hastalık saptandı. Non-metastatik olan hastaların %75'i yüksek riskliydi (PSA>20 ve/veya Gleason skor≥8 ve/veya ≥T2c). Hastaların 3 tanesinin Gleason skorlarına (GS) ulaşılamadı. Sadece bir hastada GS 7'nin altındaydı. 6 hastada GS 7 iken 22 hastada GS 8 ve üzerinde saptandı.

Hastaların metastatik hastalık anında ortalama yaşı 66,0 ± 7,4 yıldı. Yine metastatik hastalık tanı anında ortanca PSA değeri 94,6 ng/ml (4,4-100000) idi. Hastaların %18,7'sinde viseral metastaz mevcuttu. AA başlama yaşı ortalama 67,8 ± 7,2 yıldı. AA başlama anında ortanca PSA değeri 14,3 ng/ml (0,1-100000) idi. AA başlama anında tüm hastalar kastrasyon dirençli hastalık olarak değerlendirildi. Hastaların klinikopatolojik özellikleri **Tablo**'da belirtilmiştir.

Hastaların ortanca takip süreleri 48,8 ay (17,5-137,3) idi. Hastaların yirmi beş tanesinde AA tedavisi altında progresyon saptandı. Yedi hasta yaşamaktayken diğer hastalar ex oldu.

Çalışmamızda dosetaksel PFS'si 8,2 ay (CI: 6,9;9,4) olarak saptandı **(Şekil-1)**. Ortanca kür sayısı 6 (1-12) idi. 3 hasta 3 kür altında dosetaksel aldı. Bir hasta tedaviyi tolere edemezken iki hastada anafilaksi saptandı.

Abirateron asetat PFS'si 8,9 ay (CI: 6,2;11,5) ay olarak saptandı (**Şekil-2**). Tanı anı de novo metastatik olan hastalar ile lokalize hastalığı olup metastatik evreye geçen hastalar arasında yapılan log rank analizinde gruplar arası istatiksel anlamlı fark saptanmadı (p=0,29). Yine metastatik evrede viseral ve non-viseral metastazı olan gruplar arasında fark yoktu (p=0,51).

Abirateron asetat OS'si 26,6 (CI: 12,5;40,6) ay olarak saptandı (**Şekil-3**). Tanı anı de novo metastatik olan hastalar ve lokalize hastalığı olup metastatik evreye geçen hastalar ile viseral ve non-viseral metastazı olan hastalar arasında istatiksel anlamlı fark yoktu (sırasıyla; p=0,25, p=0,35).

Çalışmamızdaki hastaların yan etki taramaları retrospektif olarak hekim notlarından yapıldığı için grade 1-2 yan etki dokümantasyonu yeterli değildi. En sık görülen yan etki halsizlikti. Bulantı onu takip etmekteydi. Hipokalemi bir hastada saptandı. İki hastada ciddi yan etki görüldü fakat tedavi devam edildi. Bir hastada AV blok saptanırken bir hastada yüklenme bulguları ile acile başvuru oldu.

Tartışma:

Abirateron asetatın çalışmamızda 8,9 aylık PFS ve 26,6 aylık OS'ye ulaşması post dosetaksel kullanımda kanıtlanan etkinliğini gerçek yaşam verileri olarak teyit etmektedir. Sonuçlarımız post dosetaksel kastrasyon dirençli metastatik hastalıkta onay aldığı Faz III çalışması olan COU-AA-301 çalışmasıyla benzerdir (7).

PSA progresyonu ve radyolojik progresyon şeklinde çalışmamızda ayrım yapılamamış olsa da PFS süreleri benzerdir. Toplam sağkalım ise çalışmamızda daha uzun olarak saptanmıştır. COU-AA-301 çalışmasında hastaların %30'unun AA öncesi iki seçim tedavi alması ve çalışmaya dahil olan hastaların yaş ortalamasının çalışmamıza göre 2 yıl daha fazla olması bu medyan sağkalım farkının oluşmasında etkili olmuş olabilir. Ayrıca COU-AA-301 çalışmasının yapıldığı yıllarda abirateron sonrası kullanılan ajanların kısıtlı olması sağkalım farkının oluşmasında diğer bir etken olabilir.

En sık görülen yan etkiler literatüre benzer şekilde halsizlik, yorgunluk, bulantıydı. Hipertansiyon, hiperglisemi saptanmadı.

Shivi ve arkadaşlarının post dosetaksel gerçek yaşam verilerini sunduğu çalışmada toplam sağkalım süresi 17 ay olarak saptanmıştır (9). PFS süresi bildirilmezken yan etkiler ve görülme oranları çalışmamıza benzerdi.

Retrospektif hekim notlarına bağlı olması ve hasta sayısının az olması çalışmamızın en önemli kısıtlamalarıdır. Hasta sayısının az olması nedenli alt grup analizleri yapılamadı. Bunun yanında progresyonun PSA artışı ve radyolojik görüntüleme olarak ayrı ayrı değerlendirilememesi diğer kısıtlamalarımızdandı.

Sonuç:

Sonuç olarak abirateron asetat hem klinik çalışmalarda hem de gerçek yaşam verilerinin sunulduğu çalışmalarda kastrasyon dirençli metastatik prostat kanserinde post dosetaksel kullanımda etkinliğini kanıtlamış, uluslararası rehberlerde güncel tedavi algoritmalarındaki yerini almıştır.

Referanslar

1. Baquet CR, Horm JW, Gibbs T, Greenwald P. Socioeconomic factors and cancer incidence among blacks and whites. J Natl Cancer Inst 1991; 83:551.

2. Kolonel LN, Nomura AM, Cooney RV. Dietary fat and prostate cancer: current status. J Natl Cancer Inst 1999; 91:414.

3. Pritchard CC, Mateo J, Walsh MF, et al. Inherited DNA-Repair Gene Mutations in Men with Metastatic Prostate Cancer. N Engl J Med 2016; 375:443.

4. Pritchard CC, Mateo J, Walsh MF, et al. Inherited DNA-Repair Gene Mutations in Men with Metastatic Prostate Cancer. N Engl J Med 2016; 375:443.

5. Hotte SJ, Saad F. Current management of castrate-resistant prostate cancer. Curr Oncol 2010; 17 Suppl 2:S72.

6. Chandrasekar T, Yang JC, Gao AC, Evans CP. Mechanisms of resistance in castration-resistant prostate cancer (CRPC). Transl Androl Urol. 2015 Jun;4(3):365-80.

7. de Bono JS, Logothetis CJ, Molina A, Fizazi K, North S, Chu L, Chi KN, Jones RJ, Goodman OB Jr, Saad F, Staffurth JN, Mainwaring P, Harland S, Flaig TW, Hutson TE, Cheng T, Patterson H, Hainsworth JD, Ryan CJ, Sternberg CN, Ellard SL, Fléchon A, Saleh M, Scholz M, Efstathiou E, Zivi A, Bianchini D, Loriot Y, Chieffo N, Kheoh T, Haqq CM, Scher HI; COU-AA-301 Investigators. Abiraterone and increased survival in metastatic prostate cancer. N Engl J Med. 2011 May 26;364(21):1995-2005.

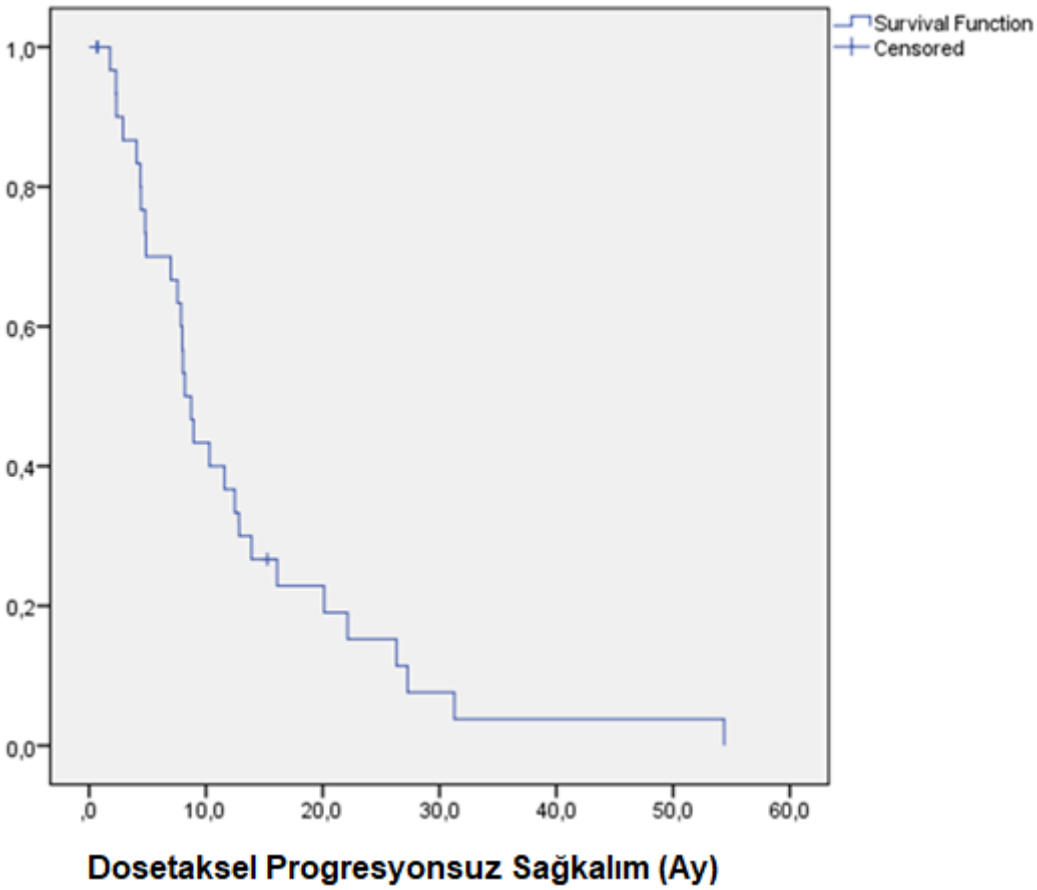
8. Ryan CJ, Smith MR, Fizazi K, Saad F, Mulders PF, Sternberg CN, Miller K, Logothetis CJ, Shore ND, Small EJ, Carles J, Flaig TW, Taplin ME, Higano CS, de Souza P, de Bono JS, Griffin TW, De Porre P, Yu MK, Park YC, Li J, Kheoh T, Naini V, Molina A, Rathkopf DE; COU-AA-302 Investigators. Abiraterone acetate plus prednisone versus placebo plus prednisone in chemotherapy-naive men with metastatic castration-resistant prostate cancer (COU-AA-302): final overall survival analysis of a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 study. Lancet Oncol. 2015 Feb;16(2):152-60.

9. Shivji A, Ali R, North S, Sawyer M, Ghosh S, Chambers C. Real world evidence: Abiraterone use post-docetaxel in metastatic castrate-resistant prostate cancer. J Oncol Pharm Pract. 2019 Sep;25(6):1293-1300.

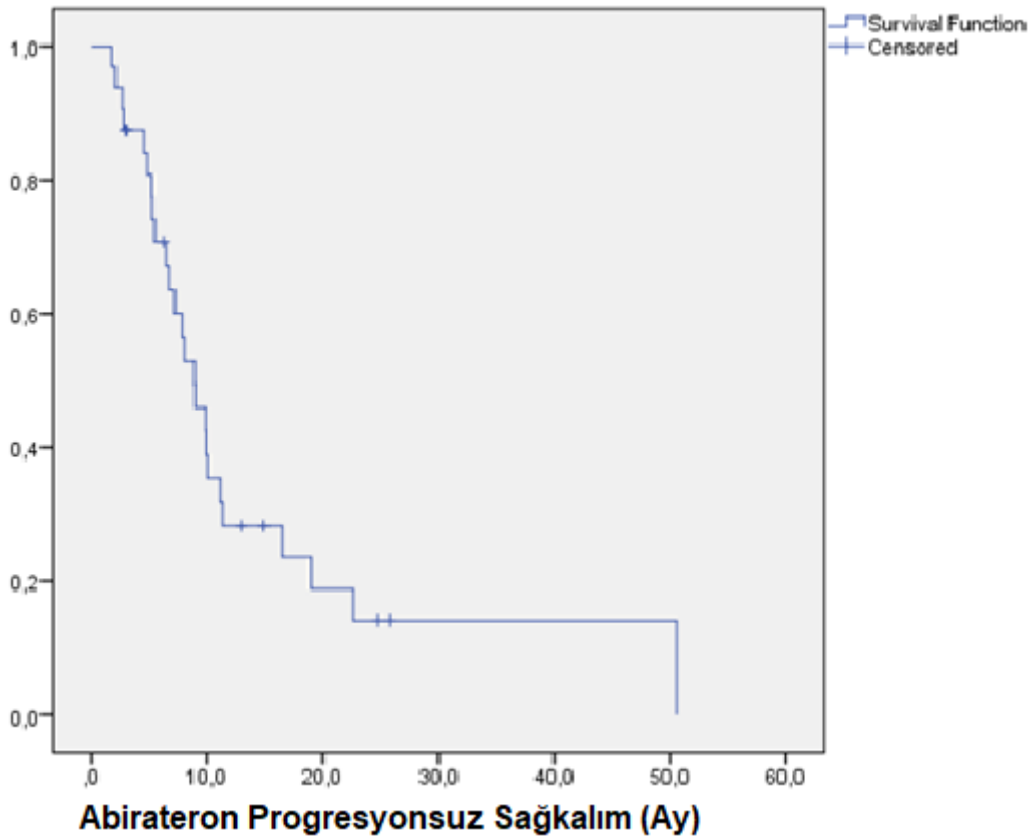
Tablo ve Şekiller

Tablo: Hastaların klinikopatolojik özellikleri

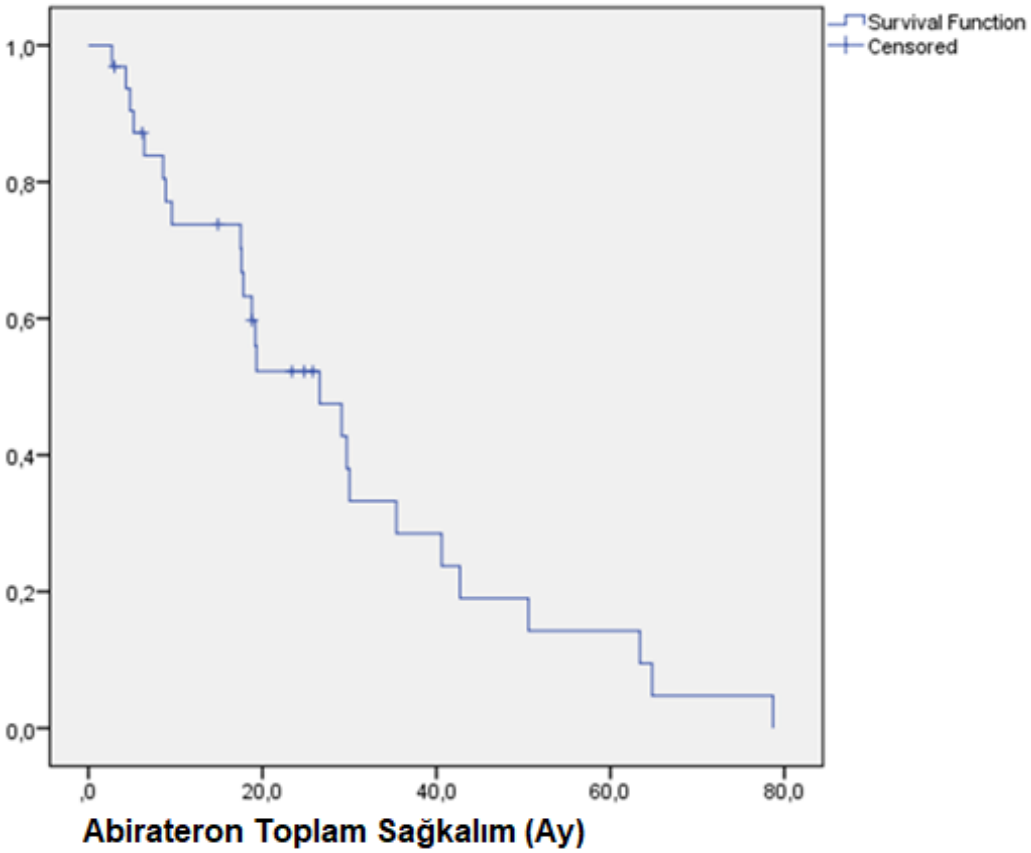
Tanı Yaşı; mean ± SD			65,2 ± 6,7
Gleason Skor	*≤6*	1	(%3,1)
	7	6	(%18,7)
	≥8	22	(%68,8)
	Bilinmiyor	3	(%9,6)
Tanı Anı	*Non-Metastatik*	12	(%37,5)
	De Novo Metastatik	20	(%62,5)
Non-Metastatik Risk Grubu	*Orta Risk*	3	(%25,0)
	Yüksek Risk	9	(%75,0)
Non metastatik grupta metastaza kadar geçen süre (medyan) (yıl)			3,45 (1,4-7,1)
Metastatik Hastalık Yaşı; mean ± SD			66,0 ± 7,4
Metastatik Hastalıkta PSA; median (min-max)			94,6 (4,4 – 100000)
Metastaz Yeri	*Viseral*	6	(%18,7)
	Non-Viseral	26	(%81,3)
Abirateron Başlama Yaşı			67,8 ± 7,2
Abirateron Başlama PSA; median (min-max)			14,3 (0,1-100000)
Abirateron Altında Progresyon (PSA veya Radyolojik veya Ölüm)	*Var*	25	(%81,3)
	Yok	7	(%18,7)
Mevcut durum	*Ex*	25	(%78,1)
	Yaşıyor	7	(%21,9)
Takip süresi (ay); median (min-max)			48,8 ay (17,5-137,3)



Şekil-1: Dosetaksel progresyonsuz sağkalım (Kaplan Meier) eğrisi



Şekil-2: Abirateron asetat progresyonsuz sağkalım (Kaplan Meier) eğrisi



Şekil-3: Abirateron asetat toplam sağkalım (Kaplan Meier) eğrisi

SUNUM ÖZETLERİ



Şeffaf hücreli dışı böbrek tümörü tedavisi

Dilek Erdem

Bahçeşehir Üniversitesi Tıp fakültesi

Metastatik RCC'de çok fazla gelişme olsa da genelde bu gelişmeler şeffaf hücreli RCC içindir. Şeffaf hücreli dışı RCC morfoloji, büyüme paterni, hücre orjini ve histokimyasal ve biyolojik temele göre karakterize edilir.

Tüm RCC'lerin %30'u şeffaf hücreli iken geri kalan %70 oranında şeffaf hücreli dışı RCC'nin büyük çoğunluğunu %20 papiller, %16.7 kromofob ve %15 sınıflandırılamayan alt tipler oluşturur. Translokasyon gösteren ve toplayıcı kanal alt tipleri daha az görülürken en nadir alt tip ise %1.7 ile medüller tipdir.

Sarkomatoid RCC bir alt tip olarak nitelendirilmez çünkü her alt tipte sarkomatoid zemin olabilir.

%25 sarkomatoid tip şeffaf hücreli dışıdır. HL, sarkomlar, karsinoid tm ler gibi diğer maligniteler de var

Papiller Tip 1; genellikle lokalize olup ailevi olanlar %100 met mutasyonu ile birliktedir; met inhibitörleri tedavi seçenekleri arasındadır.

Papiller Tip ' ise sıklıkla yüksek gradeli ve metastatik özellikte olup ailevi formlarında 'Fumarat Hidrataz' gen mutasyonu vardır; anti-VEGF tedaviler ön plandadır.

Kromofob tip; ailevi geçişli olanlarında %96'sında folikülin gen mutasyonu saptanır; bu alt tipteki en önemli özellik ön planda everolimus verilmesidir.

Sarkomatoid tip agresif seyirli olup ailevi olarak görülmez; sporadik olanların % 32'sinde p53 mutasyonu görülür; kemoterapi ön plandadır.

Translokasyon alt tip sıklıkla metastatik özellikte olup sarkomatoid tip gibi tedavi edilir.

Medüller tip en nadir görülen ve en agresif formlardan biridir ve kemoterapi tedavinin en önemli kısmıdır.

Son olarak sınıflandırılamayan alt tip ise tanıda metastatik olup kemoterapi ve anti-VEGF tedaviler denenebilir.

Evre I-III RCC cerrahi ana tedavi olup adjuvant tedavinin rolü hala sorgulanmaktadır.

İleri evrede sunitinib, aksitinib, pazopanib ve everolimus monoterapiler; everolimus

vs sunitinib, temsirolimus vs sunitinib, everolimus+bevacizumab çalışılmıştır.

European Association of Urology'de 20 çalışmalık bir metaanalizde; 1244 şeffaf hücreli dışı ve 6300 şeffaf hücreli RCC incelenmiş, PFS, ORR ve OS şeffaf hücreli dışında daha kısa saptanmıştır (1).

On hastalık başka bir seride bu hastalarda IL-2 tedavisi yanıtsız kalmıştır (2).

Sarkomatoid alt tipte çalışmalarda kemoterapiler tedavi seçeneği olarak gösterilmiş, özellikle de antrasiklin, gemcitabin ve cisplatin bazlı tedaviler ön planda kullanılmıştır (3, 4)

Şeffaf hücreli dışı RCC'nin tedavisinde en geniş tecrübe faz II ASPEN çalışmasına ait olup sunitinib ile everolimus karşılaştırılmıştır: İyi-orta riskli grupta sunitinib daha iyi bulunmuştur (5).

Benzer bir çalışmada ise Everolimus vs sunitinib 16.2 ay vs 14.9 ay ile OS benzer saptanmıştır (6).

RECORD-3 çalışmasında ise sıralama sorgulanmış ve başlangıçta sunitinib alanların PFS daha iyi bulunmuştur (7).

Yeterli hasta alımı olmadığından bevacizumab ile ilgili veriler sınırlıdır. Bevacizumab+erlotinib ise % 30 yanıtlı bulundu (8).

3 önemli met inhibitörü olan crizotinib, foretinib ve savolitinib şeffaf hücreli dışı RCC'de çalışılmış olup median PFS 6 ay ile sınırlı kalmıştır.

Başka bir çalışma ise kemoterapi ile sunitinibi kombine etmiş ve sunitinib+gemcitabine ORR % 30 saptanmıştır (9).

İmmunoterapiler de çalışılmış olup nivolumab çalışmaları clear cell dışı RCC'leri dışladığından sınırlı deneyim söz konusudur. 40 hastalık bir deneyimde hastalar en az 1 kez nivolumab almış olup median takip 8.5 ay , % 20 Parsiyel yanıt % 29 Stabil hastalık saptanmıştır (10).

Nivolumab yanısıra pembrolizumab, nivolumab+ipilimumab ve atezolizumab+bevacizumab çalışılmış olup ORR ve PFS sunitinib, everolimus çalışmalarına benzer iken OS daha düşüktür.

Sonuç olarak; Şeffaf hücreli dışı RCC az görülen ve değişik alt tipleri olan bir hastalıktır, genelde RCC gibi tedavi edilir. VEGF-TKI ve mTOR inhbitörleri ana tedavilerdir. Translokasyon RCC daha sıklıkla gençlerde görülür iken high grade papiller, toplayıcı kanal ve medüller RCC agresif, kemoterapiden fayda görür.

Kromofob'da frontline mTOR inhbitörleri dir. Biyobelirteç gerekli , bir marker olmadığında tedavisi zorlaşmaktadır.

Referanslar:

- Francisco E.Vera-Badillo et al. European Association of Urology **April 2015** Volume 67, Issue 4, Pages 740–749
- Melissa P Upton et al. J Immunother. 2005 Sep-Oct;28(5):488-95.
- Naomi B. Haas et al. Med Oncol. 2012 Jun; 29(2): 761–767.
- JP Dutcher et al. Med Oncol. 2011 Dec;28(4):1530-3
- Andrew J Armstrong et al. Lancet Oncol. Volume 17. Issue 3; 378-88
- NM Tannir et al. Eur Urol. 2016 May;69(5):866-74.
- JJ Knox et al. Ann Oncol. 2017 Jun 1;28(6):1339-1345
- Simon Chowdhurry et al. Hematol Oncol Clin North Am. 2011 August ; 25(4): 853–869.
- M Dror Michaelson et al. JCO Clinical trial information: NCT00556049.
- DM Geynisman. Eur Urol. 2015 Nov;68(5):912-4.

Endometrium Kanserinde Adjuvan Tedavi: Kemoradyoterapi? Kemoterapi?

Doç. Dr. Bülent YILDIZ

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Onkoloji BD.

Endometrium kanseri gelişmiş ülkelerde en sık görülen jinekolojik malignitedir. ABD 2019 verilerine göre kadınlarda yıllık 61800 yeni vaka ile en sık görülen 4. kanser iken; yıllık 12160 ölüm ile mortalitede 6. sırada yer almaktadır (1). Olguların büyük çoğunluğunu epiteliyal tümörler (sıklıkla endometrioid kanser) oluştururken, sarkomlar olguların %3'ünden sorumludur (2). Son yıllarda olgular tanı anında daha ileri evre, daha agresif histolojik tip (seröz karsinom gibi) ve daha ileri yaşta karşımıza çıktığından mortalite oranları insidansından daha hızlı artmaktadır.

Tanı anında Evre I (%70'i) hastalarda 5 yıllık sürvi %90 civarında iken Evre IV (%8-10'u) olgularda %20'lere düşmektedir (3). Nüxler %80-90 oranında ilk üç yılda ve ¾ oranla vajinal güdükte karşımıza çıkmaktadır. Bazı çalışmalarda olguların %15-20'lik kesiminde klinik evreleme ile gerçek hastalık yaygınlığının korele olmadığı gösterilmiştir (4). FIGO evreleme sistemi yıllar içinde revize edilerek 2009'da update edildi ve sonrasında malign epiteliyal tümörler ve sarkomlar ayrılarak son hali 2017'de yayımlandı (5).

Klinik ve patolojik risk faktörleri arasında evre, grade, myometrial invazyon derinliği, yaş, lenf nodu (LN) tutulumu, tümör çapı, lenfovasküler invazyon ve alt uterin segment tutulumu yer almaktadır. Farklı kliniklere göre bu risk tanımlamaları farklılık göstermekle birlikte hastalar risk gruplarına göre ayrıldığında nüx oranları: düşük risk grubunda <%5, intermediate risk grubunda %10-15, high-intermediate risk grubunda %20-25 ve yüksek risk grubunda %30-60 saptanmıştır (6,7).

Cerrahi tedavi (Total abdominal histerektomi + bilateral salphingo-ooferektomi + pelvik/paraaortik LN diseksiyonu) endometrial karsinomunun standart evreleme yöntemidir (8). Erken evrede düşük risk grubunda 2 randomize çalışma ve 1 metaanalizde LN diseksiyonunun PFS ve OS faydası olmadığı gösterilmiştir (9).

Düşük risk grubu hastalar (uterusta sınırlı (Evre IA), grade I-II ve yüksek riske sahip olmayan tümörler)'da LN metastazı riski %5'in altındadır. Bu olgularda postoperatif takip yeterli olup adjuvan sistemik tedavi önerilmemektedir (10). Risk faktörü olan Evre IA hastalarda ve risk faktörü olsun/olmasın Evre IB olgularda adjuvan tedavi verilmesi değerlendirilmelidir (11). Erken evrede postoperatif external beam radyoterapi (EBRT)'nin yeri için 4 çalışma (PORTEC-1, Aalders, ASTEC/EN.5 ve GOG 99) dizayn edilmiştir. PORTEC ve Aalders çalışmalarında hastalar resmen evrelenmedi. ASTEC çalışmasında hastaların yarısı cerrahi olarak evrelenmişken,

GOG 99'da tüm hastalar FIGO 2009 öncesine göre evrelendi. Sonuçta postoperatif EBRT uygulamasının lokal kontrolü arttırdığı (özellikle high-intermediate risk grubunda) ancak sağkalıma katkısı olmadığı tespit edildi. Toksisite RT kolunda izlem koluna kıyasla daha yüksek bulundu (12-15).

High-intermediate risk grubu hastalarda adjuvan tedavide vajinal brakiterapi (VBT) ile EBRT'yi karşılaştıran PORTEC-2 çalışmasında vajinal/lokorejyonel rekürrens (LRR), uzak metastaz ve genel sağkalımda (GS) fark saptanmadı. Toksisite VBT kolunda daha az oranda görülürken (grade 1-2 %54 vs %13), pelvik rekürrens EBRT kolunda daha azdı (%0,9 vs %6,3, p:0.004). Sonuç olarak high-intermediate risk grubunda VBT standart adjuvan tedavi seçeneği olarak değerlendirilmiştir (16).

Evre I endometrial kanserde RT'nin etkinliği 8 çalışmanın dahil edildiği Cochrane metaanalizinde değerlendirildi. EBRT ile LRR anlamlı olarak azalmakla birlikte (mutlak fark %6) kanser ilişkili ölüm ve genel sağkalımda herhangi bir anlamlı iyileşme tespit edilmedi. High-intermediate risk grubunda VBT, EBRT kadar vajinal kontrol sağladığı, EBRT alan hastalarda akut ve geç toksisitenin anlamlı olarak arttığı saptandı. Düşük risk grubu hastalarda EBRT ölüm riskini arttırdığı tespit edildi (RR 2.64, 95% CI 1.05-6.66) (17). Sonuçta nüx riski <%5 olan Evre IA grade I-II hastalarda adjuvan RT önerilmemektedir.

Farklı çalışmalarda farklı risk grubu tanımlamaları karışıklığa yol açtığı için ESMO-ESGO-ESTRO 2016'da konsensus raporu ile risk gruplarını tanımladı (18).

- **Low risk:** FIGO IA grade 1-2 ve LVI (-)
- **İntermediate risk:** FIGO IB grade 1-2 ve LVI (-)
- **High-intermediate risk:** FIGO IA grade 3 veya FIGO IA-B grade 1-2 ve LVI (+)
- **High risk:** FIGO IB grade 3 veya Evre II veya evre III (rezidü yok) veya non-endometrioid histoloji
- **Advanced risk:** Evre III (rezidü var) veya Evre IV

High risk hastalarda standart tedavi cerrahi sonrası RT olmakla birlikte lokal nüx ve uzak metastaz riski oldukça yüksektir. Bu hasta grubunda RT ile kemoterapi (KT)'yi karşılaştıran 3 randomize çalışma bulunmaktadır. JGOG 2033 çalışmasında intermediate/high risk 385 Evre IC-III hastada pelvik RT (PRT) ile sisplatin bazlı KT (3 kür CAP) karşılaştırıldı. Hastalıksız sağkalım (HS) ve GS'da iki kol arasında fark yoktu. Ancak Evre IC 70 yaş üzeri veya grade 3 veya Evre II-IIIA (pozitif sitoloji) subgrupta HS (%83.8 vs. %66.2, p:0.024, HR 0.44) ve GS (%89.7 vs. %73.6, p:0.006, HR 0.24) KT kolunda daha uzun tespit edildi (19). Maggi R. ve arkadaşlarının yaptığı İtalyan çalışmasında 345 Evre IC grade 3-III hasta EBRT ile 5

kür CAP KT koluna randomize edildi. HS ve GS'da kollar arasında fark yoktu. RT lokal rekürrensi, KT ise uzak metastazı geciktirmekle birlikte istatistiksel olarak anlamlı değildi. KT kolunda erken, RT kolunda ise geç toksisiteler daha sık tespit edildi (20). GOG 122 çalışmasında 396 Evre III-IVA (≤2 cm rezidü) hastada whole-abdominal RT ile 8 kür AC KT'si karşılaştırıldı. Beş yıllık HS (%42 vs %53, p: 0.007) ve GS (%38 vs %42, p:0.004) KT kolunda istatistiksel anlamlı olarak daha uzun saptandı. Pelvik nüx RT kolunda daha az (%13 vs %18) iken uzak metastaz KT kolunda daha az (%22 vs %18) tespit edildi. Akut toksisite KT kolunda daha fazlaydı (21). Extrauterin hastalıkta küratif adjuvan tedavide çoklu KT nin yeri bu çalışma ile belirlenmiş oldu.

High risk hastalarda postoperatif EBRT ile ardışık KT+RT'yi karşılaştıran NSGO/EORTC ve MANGO çalışmasında GS avantajı gösterilemedi (22). High risk grubu hastalarda RT ile ardışık KT+RT karşılaştıran 6 çalışmanın metaanalizinde ise ileri evre olgularda HS (HR 0,54, %95 CI 0,37-0,77) ve GS (0.53, %95 CI 0,36-0,80) KT eklenen kolda istatistiksel anlamlı daha uzunken, erken evre olgularda bu fayda tespit edilemedi (23).

High risk hastalarda RTOG 9708 Faz II çalışmasında (24) eşzamanlı KRT'yi takiben KT alan hastalarda olumlu sonuçlar elde edilmesi üzerine Faz III PORTEC-3 çalışması dizayn edildi. Bu çalışmada Evre I-III high risk veya Evre I-III seröz/clear cell 660 hastada PRT ile KRT sonrası 4 kür PC KT'si karşılaştırıldı. Beş yıllık HS (% 69 vs %76, p:0.016) ve GS (%76 vs %81, p:0.034) eşzamanlı KRT alan kolda istatistiksel anlamlı daha uzundu. High risk Evre I-II'de GS'da fark saptanmazken en fazla fayda Evre III ve seröz karsinom olgularında tespit edildi. Toksisite (grade 3-4) eşzamanlı KRT kolunda daha fazlaydı (%12 vs %60, p:<.0001) (25).

Faz III randomize çalışma olan GOG 258'de ise Evre III-IVA (<2cm rezidü) ya da Evre I-II seröz/clear cell 707 hastada 6 kür PC KT'si ile KRT sonrası 4 kür PC KT'si karşılaştırıldı. KRT kolunda 5 yıllık vajinal rekürrens daha az % 7 vs %2 (HR 0.36; 95% CI, 0.16-0.82), pelvik/paraaortik LN rekürrensi daha az %20 vs %11 (HR 0.43; 95% CI, 0.28-0.66) saptanırken uzak metastaz daha fazla %21 vs %27 (HR 1.36; 95% CI, 1.00-1.86) tespit edildi. Relapssız sağkalım her iki kolda benzerdi (26).

Sonuç olarak düşük risk (IA grade1-2 ve LVI(-)) hastalarda adjuvan tedaviye gerek yoktur. İntermediate risk (IB grade1-2 ve LVI(-)) olgularda VBT, high-intermediate risk (IA grade3 veya IA,B grade 1-2 ve LVI(+)) hastalarda ise VBT veya EBRT uygulanabilir. High risk (IB grade3, II,III) hastalarda ise RT'ye KT eklenmesi fayda sağlamaktadır. Adjuvan KT Evre I risk faktörü olan veya Evre II ve III hastalarda fayda sağlamaktadır. Adjuvan KT için grade 3 hastalık, LVI olması ve seröz/clear cell histoloji önemli birer endikasyondur. Triplet rejimler tercih edilmemekle birlikte en çok Carboplatin-Paclitaxel kombinasyonu tercih edilmektedir.

Referanslar:

- Siegel RL[1], Miller KD[2], Jemal A[3]. Cancer statistics, 2019. CA Cancer J Clin. 2019; 69(1):7-34.
- D'Angelo E[1], Prat J. Uterine sarcomas: a review. Gynecol Oncol. 2010;116(1):131-9.
- Lewin SN, Herzog TJ, Barrena Medel NI, et al. Comparative performance of the 2009 international Federation of gynecology and obstetrics' staging system for uterine corpus cancer. Obstet Gynecol. 2010;116(5):1141.
- Cowles TA, Magrina JF, Masterson BJ, et al. Comparison of clinical and surgical-staging in patients with endometrial carcinoma. Obstet Gynecol. 1985;66(3):413-6.
- Amin MB, Edge SB, Greene FL, et al. (Eds.) AJCC Cancer Staging Manual, 8th Ed. New York: Springer; 2017.
- Doll KM[1], Tseng J[2], Denslow SA[3], et al. High-grade endometrial cancer: revisiting the impact of tumor size and location on outcomes. Gynecol Oncol. 2014 Jan;132(1):44-9.
- Benedetti Panici P[1], Basile S[2], Salerno MG[3], et al. Secondary analyses from a randomized clinical trial: age as the key prognostic factor in endometrial carcinoma. Am J Obstet Gynecol. 2014 Apr;210(4):363.e1-363.e10.
- Pecorelli S. Revised FIGO staging for carcinoma of the vulva, cervix, and endometrium. Int J Gynaecol Obstet. 2009;105(2):103.
- Frost JA, Webster KE, Bryant A, Morrison J. Lymphadenectomy for the management of endometrial cancer. Cochrane Database Syst Rev. 2017 Oct 2;10:CD007585. doi: 10.1002/14651858.CD007585.pub4. Review.
- Orr JW Jr, Holimon JL, Orr PF. Stage I corpus cancer: is teletherapy necessary? Am J Obstet Gynecol. 1997;176(4):777.
- Straughn JM Jr, Huh WK, Kelly FJ,et al. Conservative management of stage I endometrial carcinoma after surgical staging. Gynecol Oncol. 2002;84(2):194.
- Creutzberg CL[1], van Putten WL, Koper PC, et al. Surgery and postoperative radiotherapy versus surgery alone for patients with stage-1 endometrial

carcinoma: multicentre randomised trial. PORTEC Study Group. Post Operative Radiation Therapy in Endometrial Carcinoma. Lancet. 2000;355(9213):1404-11.

- Aalders J, Abeler V, Kolstad P, Onsrud M. Postoperative external irradiation and prognostic parameters in stage I endometrial carcinoma: clinical and histopathologic study of 540 patients. Obstet Gynecol. 1980;56(4):419-27.

- ASTEC/EN.5 Study Group, Blake P, Swart AM, Orton J, et al. Adjuvant external beam radiotherapy in the treatment of endometrial cancer (MRC ASTEC and NCIC CTG EN.5 randomised trials): pooled trial results, systematic review, and meta-analysis. Lancet. 2009;373(9658):137-46.

- Keys HM, Roberts JA, Brunetto VL,F. A phase III trial of surgery with or without adjunctive external pelvic radiation therapy in intermediate risk endometrial adenocarcinoma: a Gynecologic Oncology Group study. Gynecol Oncol. 2004;92(3):744.

- Wortman BG[1], Creutzberg CL[1], Putter H[2] ,et al. Ten-year results of the PORTEC-2 trial for high-intermediate risk endometrial carcinoma: improving patient selection for adjuvant therapy. British Journal of Cancer (2018) 119:1067–1074.

- Kong A[1], Johnson N, Kitchener HC, et al. Adjuvant radiotherapy for stage I endometrial cancer. Cochrane Database Syst Rev. 2012 Apr 18;(4):CD003916. doi: 10.1002/14651858.CD003916.pub4.

- Colombo N, Creutzberg C, Amant F, et al. ESMO-ESGO-ESTRO Consensus Conference on Endometrial Cancer: Diagnosis, Treatment and Follow-up. Int J Gynecol Cancer. 2016; 26(1): 2–30.

- Niwa K, Kuramoto H, Satoh S, Kudo R; Japanese Gynecologic Oncology Group.Randomized phase III trial of pelvic radiotherapy versus cisplatin-based combined chemotherapy in patients with intermediate- and high-risk endometrial cancer: a Japanese Gynecologic Oncology Group study. Gynecol Oncol. 2008;108(1):226-33.

- Maggi R[1], Lissoni A, Spina F, et al. Adjuvant chemotherapy vs radiotherapy in high-risk endometrial carcinoma: results of a randomised trial. Br J Cancer.2006;95(3):266-71.

- Randall ME[1], Filiaci VL, Muss H, Spirtos NM, Mannel RS, Fowler J, Thigpen JT, Benda JA; Gynecologic Oncology Group Study. Randomized phase III

trial of whole-abdominal irradiation versus doxorubicin and cisplatin chemotherapy in advanced endometrial carcinoma: a Gynecologic Oncology Group Study. J Clin Oncol. 2006;24(1):36-44.

- Hogberg T[1], Signorelli M, de Oliveira CF, et al. Sequential adjuvant chemotherapy and radiotherapy in endometrial cancer--results from two randomised studies. Eur J Cancer. 2010;46(13):2422-31.

- Park HJ[1], Nam EJ, Kim S, et al. The benefit of adjuvant chemotherapy combined with postoperative radiotherapy for endometrial cancer: a meta-analysis. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2013;170(1):39-44.

- Greven K[1], Winter K, Underhill K, et al. Final analysis of RTOG 9708: adjuvant postoperative irradiation combined with cisplatin/paclitaxel chemotherapy following surgery for patients with high-risk endometrial cancer. Gynecol Oncol. 2006;103(1):155-9.

- de Boer SM[1], Powell ME[2], Mileshkin L3, et al. Adjuvant chemoradiotherapy versus radiotherapy alone in women with high-risk endometrial cancer (PORTEC-3): patterns of recurrence and post-hoc survival analysis of a randomised phase 3 trial. Lancet Oncol. 2019;20(9):1273-1285.

- Matei D[1], Filiaci V[1], Randall ME[1], et al. Adjuvant Chemotherapy plus Radiation for Locally Advanced Endometrial Cancer. N Engl J Med. 2019;380(24):2317-2326.

GEBELİKTE JİNEKOLOJİK KANSERLERİN CERRAHİSİ

Dr. Filiz Bilir

GİRİŞ:

Gebede kanser yönetiminde hem anne hem de bebek söz konusu olduğundan kanser yönetiminde birçok faktör söz konusudur. Bu faktörlerden en önemlisi hastanın mevcut gebeliğini devam ettirme veya sonlandırma kararıdır. Diğer faktörler: kanserin türü ve evresi; gebelikte tedavi modifikasyonları veya geciken tedavinin sonuçları; pedidiatri, perinatoloji, psikiatri, medikal onkoloji, radyasyon onkolojisi, jinekolojik onkoloji cerrahisi gibi multidisiplinler; tanıda gecikme; takip zorluğudur. Gebede tedavi seçenekleri, cerrahi şekli ve zamanı bu faktörlere göre değişebilir

Gebelikte cerrahi uygulamaları, mümkünse 2. veya 3. trimesterde yapılmalıdır (1). Günümüzde özellikle over ile ilgili laparaskopik cerrahilerin ilk trimesterde bile komplikasyon oranı düşüktür. Gebede cerrahide lokal veya rejyonel anestezi tercih edilir. Kanser cerrahisi sezaryen ile aynı anda yapılacaksa rejyonel anesteziyle sezaryenla bebek doğduktan sonra genel anesteziye geçilebilir. Gebe hasta hipovolemi, hipotansiyon ve hipoksemiden daha fazla duyarlıdır. Tradelenburg pozisyonunda az eğim verilmelidir. Sol lateral pozisyon uygulanmalıdır. Laparoskopi sırasında kontinue fetal kalp hızı monitorize edilmeli, 10-13mmHg basıncı geçmemeli, hiperkapni açısından operasyon 90-120 dakikada kısa tutulmalı, tercihen batına açık giriş tekniği ile girilmelidir. Cerrahiden 48sa önce, 34 haftadan küçük gebeliklerde kortikosteroid ve tokolitik uygulanmalıdır ve hastalara tromboemboli profilaksisi yapılmalıdır (2).

Gebede kanser tedavisinde hekimlerin tutumu araştıran ve 2013' te yayınlanan, 14 Avrupa ülkesinde, yapılan bir anket çalışmasında, %48'i Jinekolojik Onkoloji Cerrahı, %37'si Kadın Hastalıkları ve Doğum uzmanı çalışmaya katılmış; tanıyı erken dönemde alan gebelere, hekimlerin %44'unun gebelik terminasyonunu primer tedavi seçenekleri arasında önerdiğini, hasta gebeliğin devamını istediğinde %77' sinin tedaviyi postpartum döneme ertelediği, 2. trimester veya 3. trimesterde tanı konulduğunda bile hekimlerin %58' sinin tercihen preterm doğum sonrası postpartum dönemde tedaviyi tercih ettiği ve %37'sinin gebelik sırasında hastaya KT planlamadığı, tedavi alan gebe hastalarda term doğumu sadece %41'inin tercih ettiği bildirilmiştir (3).

GEBEDE SERVİKS KANSERİ

Gebelikte servikal kanser insidansı 1.4-12/ 100,000 gebeliktir. Servikal kanser tanısı alan kadınların **%1-3'ü** tanı anında gebe veya postpartum dönemdedir (4). Evre 1A çoğu ve evre 1B servikal kanserli gebelerin %50'si asemptomatiktir. Bu nedenle gebede smear taraması önemlidir. Gebede servikal kanserde sentinal lenf nodu uygulaması önerilmez. Servikal kanserli gebe hastada, hastanın gebelik terminasyon isteği varsa, gösterilmiş lenf nodu metastazı mevcutsa ve hastalığın ilerlemesi durumunda tedavi geciktirilmeden uygulanır. Gebelik **terminasyonu isteyen** hastalarda, büyük tümörlerde abort önerilmez çünkü servikal dilatasyonda, kanama riski ve hastalığın yayılım ihtimali ve perforasyon riski yüksektir. İlk 12-14 haftada medikal terminasyon önerilir. 14 haftadan büyük gebelikte, tercihen

histerotomiyle terminasyon beraberinde konizasyon veya trakelektomi, fetusla beraber histerektomi önerilir (3,4).

Evrelere göre pratik yaklaşımlar (3,4);

- **1A1 tümörde** konizasyon veya fertilite isteği yoksa tip1 histerektomi yapılır.
- 1A2-1B1'de, **fertilite isteği yoksa radikal histerektomi (fetusla beraber),** genç hasta olduğu düşünülürse mümkünse overler korunarak yapılır.
- Evre 1A2-1B1, fertilite koruyucu olarak Radical trachelectomy (RT) yapılabilir.
- Evre1B2 sonrası, gebe olmayan hastalar gibi definitif tedavi yapılmalıdır.
- Cerrahi yapılamayanlarda, KRT öncesi, özellikle 20 haftadan büyük fetuslarda ölümcül olmayan teratojeniteden kaçınmak için gebelik sonlandırılmalıdır.
- Gebelik **terminasyonu istemeyen** hastalar, tedavi opsiyonlarına, hasta tercihlerine, ve fetusun viabilitesine göre yönetilmelidir. Multidisipliner yaklaşım(perinatoloji, neonatoloji, psikiatri gibi) önemlidir. RT letal veya letal olmayan teratojenitesi nedeniyle verilemez.

Lenf nodu diseksiyonu 22. gebelik haftasından önce yapılmalıdır. Yapılan bazı çalışmalarda 22 - 25 haftalarda da, LND da komplikasyon artışı olmadığı gösterilmiştir (5).

Gebelik terminasyonu istemeyen hastalarda, evre 1A1, LVSI alan tutulumu yoksa, soğuk konizasyon yapılması yeterlidir. Tercihen erken 2. trimesterde yapılır çünkü gebelik haftası büyüdükçe gebelik kaybı ve kanama riski artar (6). Gebelik terminasyonu istemeyen evre 1A2 ve 1B1, LN tutulumu olmayan , 22 gebelik haftasından küçük hastalarda, geniş konizasyon veya basit trakelektomi beraberinde servikal serklaj yapılabilir. Radikal trakelektomide ise %32 abort riski mevcuttur (7). Evre 1B2 ve üzeri, LN tutulumu olayan, 22. gebelik haftasından küçük hastalarda, neoadjuvan KT ve doğum sonrası 6-8. haftada cerrahi yapılabilir (8). Gebelik terminasyonu istemeyen hastalarda, positif LN tutulumu varsa neoadjuvan kemoterapi ve fetal viabilite sonrası erken doğum planlanmalıdır. Gebelik terminasyonu istemeyen hastalarda 22. gebelik haftasından büyük gebeliklerde, lenfadenektomi gebe uterusun 22 haftadan büyük olması nedeniyle önerilmez (3,4,7).

Evre IA - IB1, tedavi postpartum 6-8 haftada yapılabilir. 2 cm ve büyük tumorlerde, tedavinin geçikmesinin riskleri ve sonuçları net değildir.

4 cm'den büyük tumor veya LN + vakalarda tedaviyi geciktirmemede fayda var.

≥2 cm tumorde erken doğumu istemeyen hastada neoadjuvan KT 35. gebelik haftasına kadar/doğumdan 3 hafta öncesine kadar. (kanama, enfeksiyon, bebeğin yeterli ilaç eliminasyon matürasyonunda olmaması)

Gebelikte servikal kanser takibinde evre IA1 serviks kanserli gebe için, her trimesterde kolposkopi ve klinik muayene yapılmalıdır. Neoadjuvan KT alan hastada, her 3-4 haftada pelvik inceleme ve kontrastsız MRI ile takip edilmelidir. Perinatolog tarafından 2 haftada bir USG ile bebek takip edilmelidir.

Doğum şeklinin anneyle ilgili sonuçları öngörmede yeterli çalışma yoktur. Evre IA1 ve IA2'de hasta vajinal doğum yapabilir. Episyotomi, tumor hücre implantasyonu yapabileceğinden yapılmamalıdır. IB1 ve üstü hastada vajinal doğum kitle etkisi, kanama ve tmr implantasyonu yapabileceğinden sezaryen yapılmalıdır. Sezaryen tercihen ≥37 hafta ve

ideali 39 haftada tercihen üst uterin segmet kesisi ile yapılmalıdır (9).

GEBEDE OVER KANSERİ

Gebelikte over kanseri insidansı 0,2-3,8/100000 gebeliktir. Gebelikte görülen adneksiyel kitlelerin %1-6'sı malignndir. Genelde over kanseri obstetrik USG de veya C/S sırasında saptanır. Hasta kliniğe ele gelen kitle, özellikle kitle torsiyon olmuşsa akut batınla başvurabilir veya asemptomatik hastada sezaryen sırasında saptanabilir (1). Gebede malignite düşündüren over kitleleri, 5-10cm den büyük, büyüme hızı 3,5cm/hafta dan fazla olan, solid, miks ekojeniteli, papiller çıkıntıları olan, kalın septalı, bilateral, hipervaskülariteli, beraberinde asit olan kitlelerdir.

Gebelikte over kanseri cerrahi prensipler;

- İlk trimesterde abort sonrası over kanseri için standart tedavi verilmelidir. Eğer doğum yakınsa, hastanın genel durumu iyi ve hastalık hızlı ilerlemiyorsa cerrahi postpartuma bırakılabilir.
- Gebelik devamı isteniyorsa ilk trimester cerrahi ve KT abort riski fazla olduğundan önerilmez, ayrıca ilk trimesterden sonra fonksiyonel kistler kaybolabilir, korpus luteumdan kaçınılmış olur, organogenez tamamlanır böylece fetal anomali nedeniyle zaten abort yapacakken, olay KT veya cerrahiye bağlanmamış olur.
- Evre 1A, grade 1 epitelyal overyan kanser ve ekstra overyan hastalık tespiti yapılamayan gebeliklerde, doğum sonrası evreleme tekrarı düşünülmeli.
- İleri evre overyan kanser (FIGO evre 3 ve 4), ikinci trimester standart KT sonrası fetal matüriteden sonra C/S beraberinde kanser cerrahisi veya vajinal doğum sonrası postpartum 6-8. haftada kanser cerrahisi yapılabilir. Over kanseri gebeler vajinal doğum yapabilir (1,2,7,8).

GEBEDE ENDOMETRIUM KANSERI

Bildirilen çoğu vaka gebelik terminasyonu sonrası yapılan küretaj materyaliyle tanı almıştır. Literaturde 39 vaka vardır (2). Vakaların çoğunda iyi diferansiye, endometrioid tip histoloji vardır, myometrial invazyon yok veya azdır. İleri evre endometrıum kanserli gebelikler abortla sonuçlanmış, sonrasında standart tedaviyi almışlardır. Çoğunda doğum sonrası yapılan histerektomilerde patoloji endometriuma sınırlı endometrioid tip adenokarsinom olarak raporlu, nedeni ise gebelikteki artmış progesteronun rolü olduğu düşünülmektedir.

Table 1. Incidences gynecological cancers during pregnancy

Malignancy	Incidence (cases/pregnancies)	Comments	R
Cervical cancer	1.4–4.6 per 100 000	The variation in incidence during pregnancy is likely to reflect differences in underlying cervical incidence rates across population and screening programs.	[3
Ovarian cancer	0.2–3.8 per 100 000		[1
Ovarian masses with low malignant potential	1.1–2.4 per 100 000		[1
Vulvar cancer	0.1 per 0.5 in 100 000	Rare, only 38 case reports in literature.	[4
Vaginal cancer	0.1 per 0.5 in 100 000	Rare, only 12 case reports in literature.	[4

Numbers are based on recent data. Vulvar cancer during pregnancy is rare, reflecting the general low incidence of the disease before the a 45 years. Also, endometrial cancer is very rare among premenopausal women and to our knowledge only 39 cases in association with pregn been published, usually diagnosed after curettage for miscarriage. As endometrial cancer is mostly diagnosed after delivery or miscarriage, stanc ment can then be applied. Adapted procedures for the other gynecological cancers are described in the text.

GEBEDE VULVA KANSERİ

Literatürde 38 vaka bildirilmiştir. Gebelikte vulva kanserinin standart cerrahi tedavisi gebe olmayan hastalara benzerdir. Serviks kanserinden farklı olarak sentinal lenf nodu uygulaması vulva kanserli gebede yapılabilir. Evre 1A da radikal lokal eksizyon yeterliyken, santrale olan uzaklığa veya multiple olmasına göre tek veya bilateral lenfadenektomi yapılır. Gebede artmış vulvar kan akımına bağlı cerrahi sırasında kanama riski yüksektir. Geç 3. trimesterde cerrahi postpartum döneme bırakılabilir. Lenf nodu pozitifliğinde, 1. trimester veya erken 2. trimesterde gebelik sonlandırılması veya fetal maturasyon sonrası hemen doğum planlanarak RT verilmelidir. RT, mümkünse overler parakolik alana transpose edilerek, postpartum 6-8. haftada verilir. Cerrahi yaranın tam iyileşmesi durumunda doğum vajinal yolla olabilir (2-9).

GEBEDE VAJEN KANSERI

Literatürde 12 vaka bildirilmiştir. Lokasyonuna ve tumor büyüklüğüne göre gebelikte eksizyon yapılabilir. 1mm den az invazyon olanlarda cerrahi yeterlidir. Gebelikte cerrahisi uygun olmayan vajinal kanserlerde, erken gebelikte sonlandırma veya geç gebelikte RT nin doğum sonrasına bırakılması vaka sunumlarında uygulanmıştır. Tedavinin geciktirilmesinin sonucunda hastalığın prognozunun öngörülememesi hastayla tartışılmalıdır (2).

Referanslar

- Christina N. Cordeiro, and Mary L. Gemignani. Gynecologic Malignancies in Pregnancy: Balancing Fetal Risks with Oncologic Safety. Obstet Gynecol Surv. 2017 March ; 72(3): 184–193.
- F. Amant, P. Berveiller, I. A. Boere, E. Cardonick, R. Fruscio, M. Fumagalli, M. J. Halaska, A. Hasenburg, A. L. V. Johansson, M. Lambertini, C. A. R. Lok, C. Maggen, P. Morice, F. Peccatori, P. Poortmans, K. Van Calsteren, T. Vandenbroucke, M. van Gerwen, M. van den Heuvel-Eibrink, F. Zagouri & I. Zapardiel. Gynecologic cancers in pregnancy: guidelines based on a third international consensus meeting. Annals of Oncology 0: 1–12, 2019.
- Han SN\Kesic VI, Van Calsteren K, et al. Cancer in pregnancy:a survey of current clinical practice. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2013;167(1):18-23.

- Nguyen C, Montz FJ, Bristow RE. Management of stage I cervical cancer in pregnancy. Obstet Gynecol Surv 2000; 55:633.
- Vercellino GF, et al. Laparoscopic pelvic lymphadenectomy in 32 pregnant patients with cervical cancer: rationale, Description of the technique, and outcome. Int J Gynecol Cancer. 2014 Feb;24(2):364-71
- YahataT, NumataM, KashimaK, et al. Conservative treatment of stageIA1 adenocarcinoma of the cervix during pregnancy. Gynecol Oncol 2008 Apr;109(1):49-52.
- Takushi M1, Moromizato H, Sakumoto K, Kanazawa K. Management of invasive carcinoma of the uterine cervix associated with pregnancy: outcome of intentional delay in treatment. Gynecol Oncol. 2002 Nov;87(2):185-9.
- Cordeiro CN, Gemignani ML. Gynecologic Malignancies in Pregnancy: Balancing Fetal Risks With Oncologic Safety. Obstet Gynecol Surv. 2017 Mar;72(3):184-193.
- A. Baloglu D. Uysal N. Aslan S. Yiğit. Advanced stage of cervical carcinoma undiagnosed during antenatal period in term pregnancy and concomitant metastasis on episiotomy scar during delivery: a case report and review of the literatüre. International Journal of Gynecological Cancer. Int J Gynecol Cancer. 2007 Sep-Oct;17(5):1155-9.

SERVİKS KANSERİNDE CERRAHİ DIŞI KÜRATİF TEDAVİ SEÇENEKLERİ: HANGİ HASTADA HANGİ TEDAVİ?

Melek Gamze Aksu

Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyasyon Onkolojisi AD

ÖZET

Serviks kanseri dünyada kadınlarda dördüncü en sık görülen kanser olup gelişmekte olan ülkelerde başlıca kansere bağlı ölüm nedenlerindendir. Hastaların çoğunda etken Human papilloma virus (HPV)'tür ve rutin tarama testlerinin kullanımı ile büyük oranda önlenebilir bir hastalıktır. Tedavi tanı anındaki hastalığın yayılımına bağlı değişmekle birlikte radikal histerektomi veya kemoradyoterapi veya her ikisinin kombinasyonunu içermektedir. Erken evre tümörlerde fertilite korunan veya korunmayan cerrahi standart tedavidir. Rekürrens riski olan hastalarda adjuvan tedavi eklenmesi tercih edilebilir. Lokal ileri evrede ise ana tedavi yöntemi kemoradyoterapi ve sonrasında brakiterapidir.

ABSTRACT

Cervical cancer is the fourth most common cancer in women worldwide and is the main cause of cancer releated death in developing countries. Human papilloma virus (HPV) is the cause of the disease in most cases and the disease is largely preventable by routine screening tests. Treatment depends on disease extent at diagnosis and involve radical hysterectomy or chemoradiation, or a combination of both. For early stage tumors, surgery with or without fertility sparing is the therapeutic standard. Additional adjuvant therapy could be considered if there is a risk for recurrence. For locally advanced disease, the main treatment is chemoradiotherapy followed by a brachytherapy boost.

GİRİŞ

Serviks kanseri kadınlarda dördüncü en sık malignite olup önlenebilir kanserler arasında yer almaktadır. 2018 yılında dünyada 569.847 kadının serviks kanseri tanısı aldığı ve 311.365 kişinin serviks kanserine bağlı hayatını kaybettiği tahmin edilmektedir[1]. Kaybedilen hastaların yaklaşık %90'ı düşük ve orta gelirli ülkelerde olup gelişmiş ülkelere göre mortalite oranı 18 kat daha yüksektir. Hastaların çoğunluğunda etken Human papilloma virus ((HPV) olup tarama ve aşılama programlarının artmasıyla gelişmiş ülkelerde serviks kanseri insidans ve mortalitesi yaklaşık yarı yarıya azalmıştır.

Serviks Kanserinde Tedavi

Tanı sırasındaki hastalığın yaygınlığına bağlı olarak radikal histerektomi ve kemoradyoterapi temel tedavi seçenekleridir. Erken evre düşük riskli hastalarda fertilite koruyucu cerrahi yöntemler de uygulanabilmektedir. Lokal ileri evrede ise kemoradyoterapi standart tedavi seçeneği olarak kabul edilmektedir.

Evre IA1- I A2'de Tedavi

Evre IA1'de lenf nodu metastaz riski %1'den az olacağından konizasyon ve basit histerektomi uygun tedavi yöntemleridir[2]. Fertilite koruma isteği olan hastalarda konizasyon, olmayanlarda basit ekstrafasiyal histerektomi yapılabilmektedir. IA2 hastalarda radikal histerektomi ve bilateral pelvik lenfadenektomi tercih edilmektedir. Evre IA2 ve 2 cm'den küçük IB hastalarda görüntüleme yöntemlerinde lenf nodu metastazı ve endoservikal uzanım bulunmayan hastalarda fertilite korunması isteniyorsa radikal trakelektomi sık kullanılan bir tedavi yöntemidir[3,4]. Medikal kontrendikasyonu olan veya cerrahiyi kabul etmeyen Evre IA1-IA2 hastalarda brakiterapi (BRT) de kullanılabilir.

Evre IB1 hastalıkta tercih edilen cerrahi yöntem radikal histerektomi ve pelvik - paraaortik lenfadenektomidir. Bu hastalarda tek başına radyoterapi de uygun bir seçenektir. Hastanın fertilite

durumu, tedavinin yapılacağı merkez, cerrahın ve radyasyon onkoloğunun tercihleri, tedavi seçiminde önemli rol oynar[2]. Bu evredeki hastalarda birkaç randomize çalışmada cerrahi ile sadece radyoterapi karşılaştırılmıştır. Bu konudaki en önemli prospektif randomize çalışma Landoni ve ark. tarafından yapılmıştır[5]. Evre IB-IIA hastalığa sahip 337 hastanın dahil edildiği çalışmada radikal histerektomi ve pelvik lenf nodu diseksiyonu ile küratif radyoterapi karşılaştırılmıştır. Radyoterapi grubunda medyan 47 Gy eksternal radyoterapi ve A noktası dozu toplam 76 Gy olacak şekilde düşük doz hızlı (LDR) brakiterapi uygulanmıştır. Cerrahi kolunda derin stromal invazyon, parametrial invazyon, cerrahi sınır ve lenf nodu pozitifliği olan hastalara 50.4 Gy pelvik radyoterapi de uygulanmıştır. Cerrahi kolunda %54 hastada adjuvan radyoterapi uygulanması gerekmiştir. Medyan 87 aylık takip süresi sonunda 5 yıllık genel sağkalım ve hastalıksız sağkalım sonuçları her iki kolda benzer bulunmuştur. Lokal yineleme oranları (cerrahi kolunda %25, radyoterapi kolunda %26) da yine benzer şekilde rapor edilmiştir. Ancak Grade 2-3 toksisite oranları cerrahi kolunda istatistiksel anlamlı olarak daha yüksek (%28 vs %12) bulunmuştur. Cerrahi sonrası radyoterapi uygulanan hastalarda komplikasyon oranlarının yüksek olması nedeniyle kombine tedavi modalitelerinden kaçınılması vurgulanmıştır.

IA2-IB2 Hastalarda Adjuvan Tedavi

Cerrahi sonrasında histopatolojik bulgularda rekürrens için risk faktörleri incelenip adjuvan tedavi kararı verilmektedir. Orta ve yüksek rekürrens riski olan hastalara adjuvan tedavi önerilmektedir[2]. Büyük tümör boyutu, derin stromal invazyon ve lenfovasküler aralık invazyonu orta risk grubunu tanımlamada kullanılan prognostik değişkenler olup "Sedlis kriterleri" olarak tanımlanmaktadır[6]. Jinekolojik Onkoloji Grubu (GOG) 92 numaralı çalışmasında Sedlis kriterlerine göre 2 veya daha fazla risk faktörü bulunan evre IB 277 hasta adjuvan pelvik radyoterapi veya gözlem kollarına randomize edilmiştir. Adjuvan radyoterapi ile lokal yinelemede azalma (%28 vs %15, p=0.019) ve hastalıksız sağkalımda (%79 vs %88, p=0.008) da iyileşme sağlanmıştır ancak iki grup arasında anlamlı genel sağkalım farkı görülmemiştir[6]. Uzun süreli takip sonrasında bile lokal yineleme avantajı devam etmiştir. Ayrıca adjuvan radyoterapiden özellikle adenokarsinom ve adenoskuamöz karsinom histolojiye sahip hastaların daha belirgin fayda gördüğü belirtilmiştir[7].

Peters' kriterleri olarak tanımlanan pelvik lenf nodu metastazı, mikroskobik cerrahi sınır pozitifliği veya parametrium invazyonu rekürrens için ''yüksek risk'' grubunu oluşturmaktadır[8]. Bu kriterlere sahip hastalarda adjuvan tedavi uygulanmadığında %40 yineleme ve %50 mortalite riski bulunmaktadır[9]. GOG 109 numaralı çalışmasında; Evre IA2-IIA, yüksek risk kriterleri olan 243 serviks kanserli hasta, radikal histerektomi ve pelvik lenf nodu diseksiyonu sonrasında sadece adjuvan radyoterapi veya sisplatin bazlı kemoradyoterapi kollarına randomize edilmiştir[8]. Adjuvan radyoterapi 29 fraksiyonda toplam 49.3 Gy olarak uygulanmış. Kemoradyoterapi kolunda ise 2 kür radyoterapi eşzamalı olmak üzere toplam 4 kür Sisplatin-5 FU kemoterapisi kullanılmıştır. Yüksek risk grubunda cerrahi sonrası kemoradyoterapi eklenmesinin, hem progresyonsuz sağkalım (%63 vs %80, p=0.003) hem de genel sağkalım (%71 vs %81, p=0.007) açısından anlamlı artış sağladığı gösterilmiştir. Bu üç kötü prognostik özellikten herhangi birinin varlığında adjuvan kemoradyoterapi uygulanması önerilmiştir.

Lokal İleri Evrede (Evre IB2-IVA) Tedavi

Lokal ileri evre hastalıkta sadece cerrahi ile kür sağlanması mümkün değildir. Rekürrensleri azaltmak için adjuvan kemoradyoterapi eklenmesi gerekmektedir ancak adjuvan tedavi ile ciddi yan etki ve kronik morbidite riski yüksek olmaktadır. Lokal ileri evre serviks kanserinde küratif radyoterapi eş zamanlı kemoterapi ve intrakaviter brakiterapi standart tedavi olarak kabul edilmektedir. 1999'da yayınlanan 5 prospektif randomize çalışmada[8,10-13] serviks kanserinde eşzamanlı kemoradyoterapinin tek radyoterapiye göre sağkalım üstünlüğü gösterilmesi üzerine ABD Ulusal Kanser Enstitüsü (NCI) tarafından bir bildirge yayınlanmış, invaziv servikal kanserlerin tedavisinde sisplatin bazlı eş zamanlı kemoradyoterapinin standart tedavi olması gerektiği bildirilmiştir[14].

2005 yılında yayınlanan bir meta-analizde kemoradyoterapi ve radyoterapinin karşılaştırıldığı 24 randomize çalışmada toplam 4921 hastanın sonuçları değerlendirilmiş, Sisplatin kullanımından bağımsız olarak kemoradyoterapi ile hem genel sağkalım hem de hastalıksız sağkalımda sırasıyla %10 ve %13'lük mutlak fayda sağlandığı belirtilmiştir[15]. 2010 yılında Cochrane veri tabanı kullanılarak 13 randomize çalışmanın dahil edildiği diğer bir metaanalizde de lokal ileri evre serviks kanserinde kemoradyoterapinin üstünlüğü bir kez daha gösterilmiştir. 3452 hastanın dahil edildiği bu çalışmada 5

yıllık genel sağkalımda mutlak %6 ve hastalıksız sağkalımda mutlak %8'lik bir artış olduğu görülmüştür[16].

Eksternal radyoterapiye brakiterapi eklenmesi tek başına eksternal radyoterapiye göre sağkalım artışı göstermektedir[17]. Brakiterapi uterus ve vajene radyoaktif kaynaklar yerleştirilerek uygulandığından eksternal radyoterapiye göre komşu organ ve dokularda toksisite oluşturmadan servikste daha yüksek doz radyoterapi uygulanmasına olanak sağlamaktadır. Eksternal radyoterapi ile yeterli tümör küçülmesi sağlandıktan sonra brakiterapiye eksternal radyoterapinin 2-5. haftalarında veya hemen bitiminde başlanabilir. Günümüzde bilgisayarlı tomografi ve manyetik rezonans görüntüleme yötemleri kullanarak görüntü rehberliğinde brakiterapi uygulamaları sayesinde çevre normal dokuları daha fazla koruyarak tümöre yüksek doz tedavi uygulanması mümkün olmaktadır[18]. Görüntü rehberiğinde adaptif brakiterapi uygulamaları radyoterapi toksisitesinde anlamlı derecede azalma sağlamıştır[19]. Randomize olmayan çok sayıda çalışmada da eski iki boyutlu brakiterapi sonuçları ile karşılaştırıldığında lokal kontrol oranlarında da artış sağladığı görülmektedir[20].

SONUÇ

Radyoterapi serviks kanserinin tedavisinde en etkili küratif tedavi seçeneklerinden biridir. Tanı anındaki hastalığın yayılımına bağlı olarak tek radikal histerektomi veya kemoradyoterapi veya her ikisinin kombinasyonunu şeklinde olup multidisipliner yaklaşım gereklidir. Erken evre tümörlerde tercih edilen yöntem cerrahi olup, rekürrens riski olan hastalarda adjuvan radyoterapi eklenebilmektedir. Lokal ileri evrede ise ana tedavi yöntemi kemoradyoterapi ve sonrasında brakiterapidir.

KAYNAKLAR

1. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. CA Cancer J Clin 2018; 68: 394–424.
2. Cohen PA, Jhingran A, Oaknin A, Denny L Cervical cancer. Lancet. 2019; 12;393(10167):169-182.
3. Plante M. Evolution in fertility-preserving options for early-stage cervical cancer: radical trachelectomy, simple trachelectomy, neoadjuvant chemotherapy. Int J Gynecol Cancer 2013; 23: 982–89.
4. Lanowska M, Mangler M, Spek A et al. Radical vaginal trachelectomy (RVT) combined with laparoscopic lymphadenectomy: prospective study of 225 patients with early-stage cervical cancer. Int J Gynecol Cancer 2011; 21: 1458–1464.
5. Landoni F, Maneo A, Colombo A, Placa F, Milani R, Perego P, Favini G, Ferri L, Mangioni C. Randomised study of radical surgery versus radiotherapy for stage Ib-IIa cervical cancer. Lancet. 1997 Aug 23;350(9077):535-40.
6. Sedlis A, Bundy BN, Rotman MZ, Lentz SS, Muderspach LI, Zaino RJ. A randomized trial of pelvic radiation therapy versus no further therapy in selected patients with stage IB carcinoma of the cervix after radical hysterectomy and pelvic lymphadenectomy: A Gynecologic Oncology Group Study. Gynecol Oncol. 1999 May;73(2):177-83.
7. Rotman M, Sedlis A, Piedmonte MR, Bundy B, Lentz SS, Muderspach LI, Zaino RJ. A phase III randomized trial of postoperative pelvic irradiation in Stage IB cervical carcinoma with poor prognostic features: follow-up of a gynecologic oncology group study. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2006 May 1;65(1):169-76
8. Peters WA 3rd, Liu PY, Barrett RJ 2nd, et al. Concurrent chemotherapy and pelvic radiation therapy compared with pelvic radiation therapy alone as adjuvant therapy after radical surgery in high-risk early-stage cancer of the cervix. J Clin Oncol 2000; 18: 1606–13.
9. Lee YN, Wang KL, Lin MH, et al. Radical hysterectomy with pelvic lymph node dissection for treatment of cervical cancer: a clinical review of 954 cases. Gynecol Oncol 1989; 32: 135–42.
10. Whitney CW, Sause W, Bundy BN, Malfetano JH, Hannigan EV, Fowler WC Jr, et al. Randoized comparison of fluorouracil plus cisplatin versus hydroxyurea as an adjunct to radiation therapy in stage IIB-IVA carcinoma of the cervix with negative para-aortic lymph nodes: a Gynecologic Oncology Group and Southwest Oncology Group study. J Clin Oncol. 1999 May;17(5):1339-48.

11. Morris M, Eifel PJ, Lu J, Grigsby PW, Levenback C, Stevens RE, Rotman M, Gershenson DM, Mutch DG. Pelvic radiation with concurrent chemotherapy compared with pelvic and para-aortic radiation for high-risk cervical cancer. N Engl J Med. 1999 Apr 15;340(15):1137-43.

12. Rose PG, Bundy BN, Watkins EB, Thigpen JT, Deppe G, Maiman MA, et al. Concurrent cisplatin-based radiotherapy and chemotherapy for locally advanced cervical cancer. N Engl J Med. 1999 Apr 15;340(15):1144-53.

13. Keys HM, Bundy BN, Stehman FB, Muderspach LI, Chafe WE, Suggs CL 3rd, et al. Cisplatin, radiation, and adjuvant hysterectomy compared with radiation and adjuvant hysterectomy for bulky stage IB cervical carcinoma. N Engl J Med. 1999 Apr 15;340(15):1154-61.

14. NCI Issues Clinical Announcement on Cervical Cancer:Chemotherapy Plus Radiation Improves Survival. Monday, February 22, 1999.

15. Green JA, Kirwan JJ, Tierney J, Vale CL, Symonds PR, Fresco LL, Williams C, Collingwood M. Concomitant chemotherapy and radiation therapy for cancer of the uterine cervix. Cochrane Database of Systematic Reviews 2005, Issue 3. Art. No.: CD002225.

16. Chemoradiotherapy for Cervical Cancer Meta-analysis Collaboration (CCCMAC) . Reducing uncertainties about the effects of chemoradiotherapy for cervical cancer: individual patient data meta-analysis. Cochrane Database of Systematic Reviews 2010, Issue 1. Art. No.: CD008285.

17. Han K, Milosevic M, Fyles A, Pintilie M, Viswanathan AN. Trends in the utilization of brachytherapy in cervical cancer in the United States. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2013; 87: 111–19.

18. Castelnau-Marchand P, Chargari C, Haie-Meder C, Mazeron R. Image-guided adaptive brachytherapy in locally advanced cervical cancer: recent advances and perspectives. Curr Opin Oncol 2016; 28: 419–28.

19. Potter R, Tanderup K, Kirisits C, et al. The EMBRACE II study: the outcome and prospect of two decades of evolution within the GEC-ESTRO GYN working group and the EMBRACE studies. Clin Transl Radiat Oncol 2018; 9: 48–60.

20. Charra-Brunaud C, Harter V, Delannes M, et al. Impact of 3D image-based PDR brachytherapy on outcome of patients treated for cervix carcinoma in France: results of the French STIC prospective study. Radiother Oncol 2012; 103: 305–13.

Metastatik Böbrek Karsinomunda Sitoredüktif Nefrektomi Terk Edilmeli mi?

(Should Cytoreductive Nephrectomy be Abandoned in Metastatic Kidney Carcinoma?)

Running Title: Metastatik Böbrek Karsionum ve Sitoredüktif Nefrektomi

(Metastatic Renal Carcinoma and Cytoreductive Nephrectomy)

Doç. Dr. Mükremin Uysal,

Antalya Medstar Hastanesi, Tıbbi Onkoloji, Antalya, Türkiye

Correspondingn Autohor:

Mükremin Uysal, MD

Mail: mukreminuysal@yahoo.com, Telf: 05337450836,

Antalya Medstar Hastanesi, Tıbbi Onkoloji Polikliniği, Muratpaşa/Antalya

ÖZET

Metastatik böbrek karsinomunda sitordüktif nefektominin sağkalıma katkısı olduğu inancı son zamanlara kadar kabul edilmiş biri inanç idi. Ancak bu inanca sebep olan çalışmaların hepsi retrospektif idi. Son 1 yıl içinde açıklanan prospektif çalışmaların sonuçları bu sitoredüktif cerrahi konusundaki pratiğimizi değiştirecek gibi durmaktadır. Derlememizde bu konu ele alınmıştır.

Anahtar Kelimeler: Metastatik Böbrek Karsinomu, Sitoredüktif Cerrahi, Sağkalım

ABSTRACT

In the metastatic renal cell carcinoma, cytoreductive nephrectomy (CN) has been a standard of care for fit patients since randomized controlled trials in the interferon era showed an overall survival benefit for patients undergoing nephrectomy followed by systemic treatment versus systemic therapy alone. However, all studies that led to this belief were retrospective. The results of prospective studies published in the last 1 year seem to change our practice in this cytoreductive surgery. In this review, this issue is discussed.

Keywords: Metastatic renal cell carcinoma, cytoreductive nephrectomy, survival

Metastatik Böbrek Karsinomun ve Nefrektomi

Böbrek kanserleri tüm erişkin kanserlerinin %3-4'ünü oluşturmaktadır. Tanı anında %30-35'i metastatik evrede bulunmaktadır.[1] Tanı anında metastatik hastalığı kaçırmamak için toraks tomografisini de muhakkak tanısal çalışmada kullanmak gerekir. Metastatik hastalıkta sağkalımlar önceleri %8'lerde iken günümüzdeki etkili yeni tedavi ilaçları ile bu oranın arttığı muhakkak. Nitekim tüm evreler için bile 5 yıllık sağkalım 1980'lerde %50'lerde iken 2014'te %75'lere çıkmıştır.

Metastatik bir hastalık ile karşılaşınca artık risk gruplarını belirlememiz gerekiyor. Günümüzde interferon çağında kullanılan MSKCC risk grubu yerine, IMDC risk grubu kullanılmaktadır. Bu risk grubuna göre eğer tanıdan sistemik tedaviye kadar geçen süre 1 yıldan düşük ise, anemisi varsa, kalsiyum yüksek ise, nötrofil ve trombosit yüksek ise, performans skoru kötü ise riskli gruptadır. Bu risklerden hiç biri yoksa iyi risk grubundadır, 2 risk faktörü varsa orta, 3-6 risk faktörü varsa kötü risk grubundadır. [2]

Metastatik böbrek kanserinde son 20 yıllık inanç primer tümör rezeksiyonu sistemik tedavinin sonuçlarını anlamlı olarak iyileştirdiği şeklindeydi. Çünkü 2001 yılında yapılan 2 büyük randomize klinik çalışmada interferon koluna göre nefrektomi sonrası interferon alan kollarda sağkalım 10 ay kadar daha iyi bulunmuş.[3,4] Ancak 2005 yılından itibaren Anti-VEGF tirozin kinaz inhbitörleri ve monoklonal antikorlar, mTOR inhibitörleri, immum-checkpoint inhibitörlerinden oluşan toplam 10 tane etkili ilaç klinik pratiğimize girdi. Bu ilaçlar ile her risk grubunda sağkalım sonuçlarında 2 kata yakın oranlarda iyileşmeler görüldü. Bu nedenle mRCC'de nefrektominin *cerrahi riski* ve *etkili sistemik tedaviyi geciktirmesi* göz önüne alındığında artık nefrektominin rolü ve zamanlaması sorgulanmalıydı. Ancak yakın zamana kadar yeni tedaviler çağında nefrektominin rolünü sorgulayan klinik randomize çalışma yoktu. Yapılan çalışmalar da hep retrospektif olmuş. Bu rektrospektif çalışmalarda sağkalımlar nefrektomi yapılan kollarda çok daha iyi çıkmaktaydı.[5-9] Ancak bu çalışmalarda kollar arasındaki balansa bakıldığında nefrektomi kollarının daha iyi, daha genç, daha iyi prognostik grup, daha iyi performans skorlu hastalardan oluştuğu biasını görmekteyiz. Bu nedenle randomize klinik çalışmaya ihtiyaç vardı.

Nitekim 2018 yılında CARMENA çalışması yayınlandı.[10] Bu çalışma noninferiorite çalışması olarak planlanmış olup kolların birinde sadece sunitinib var, diğer kolda nefrektomi sonrası sunitinib vardı. Çalışmanın sonucunda sunitinibin nefrektomi sonrası sunitinib başlanan kola göre inferior olmadığı gibi OS, PFS ve ORR bakımından daha üstün olduğu bulundu. Bir başka deyişle nefrektomi ile tedaviye başlamak hedefe yönelik tedavi faydasını daha öteye taşıyamamakta, bilakis olası cerrahi komplikasyonlar ve ek maliyet artışına sebep olabilir. Bu çalışmadan hemen sonra yayınlanan SURTİME çalışmasında bir kolda sunitinib sonrası nefrektomi, diğer kolda nefrektomi sonrası sunitinib karşılaştırıldı, planlanan hasta sayısı yetersiz olduğu için 99 hasta ile kapatıldı.[11] Erken nefrektomi ile başlamanın sunitinib ile başlamaya bir üstünlüğü gösterilemedi, erken sunitinib başlanan grupta sağkalımda anlamlı iyileşme görüldü (15 vs 32.5, p:0.032, HR:0.57).

Sonuç olarak özellikle CARMENA çalışması mRCC'nin yönetiminde güncel pratiğe etki eden önemli bir çalışmadır. 2000'li yıllardan beri devam eden sistemik tedavi öncesi Nefrektomi rutinini ortadan kaldırdı. Tabi bu çalışmanın sonuçları her hastayı kapsamaz. Çünkü bu çalışmada kötü performanslı hastalar, iyi risk grubundaki hastalar, düşük volümlü metastatik hastalık, sadece akciğer metastazlı hastalar yoktu. Bu gruptaki hastalar için seçilmiş vakalarda nefrektomi yapılabilir. Yine risk grubu ne

olursa olsun bazı durumlarda nefrektomi palyatif amaçlı yapılması doğru ve akılcı bir karar olabilir: makroskpik hematüri, ağrı, kontrolsüz hiperansiyon, paraneoplastik sendrom.

CARMENA çalışmasında sunitinib ile yapıldı. Halbuki artık günümüzde biliyoruz ki sunitinibden daha etkili olduğu bilinen yeni ilaçlar çıktı. Bunlar ipilimumab+nivolimumab, pembrolizumab+aksitinib, avelumab+aksitinib, cabozantinib, atezolizumab+bevacizumab tedavileridir. Dolayısıyla bu ilaçlarla benzer bir çalışma yapılsaydı yine nefrektomiden daha üstün bir sonuç çıkabileceği konusunda rasyonel yaklaşabiliriz, klinik çalışması olmadığı için kesin bir şey söylenemez. İmmünoterapi konusunda: primer tümörün rezeksiyonu, immünsupresif sitokinleri ve immün cevabı engelleyen diğer proteinleri ortadan kaldırabileceği ile ilgili bilgilerden dolayı immünoterapi alan hastalarda nefrektomi bir yerde ihtiyaç olabilir. Bununla ilgili PROBE çalışması planlandı ve devam etmektedir.

Tüm bu gelişmelerden sonra kanser tedavi rehberlerine baktığımızda henüz nefrektomiyi kötü risk grubunda kesin olarak terk ettiklerini, ancak diğer gruplarda seçilmiş hasta gruplarında yapılabileceğini belirtmektedirler.

Sonuç olarak: **Sistemik hastalık sistemik tedaviye ihtiyaç duyar** prensibine göre intermediate ve özellikle kötü risk grubunda sistemik tedavi önce başlanmalıdır. Nefrektomi selektif hastalarda akılda tutulmalıdır: ***İyi PS*** *ve* ***düşük volümlü metastatik hastalık*** hala nefrektomiden fayda görebilir. Nefrektomi başlangıçta veya tedavinin bir aşamasında **palyatif**, **konsalidatif** olarak düşünülebilir. İmmüno onkolojik tedaviler çağında nefrektominin yararı henüz cevabını bulmadı

CONFLICT OF INTEREST

All authors must explicitly mention any potential conflict of interest.

REFERANSLAR

1- Bray F et al. ClobalCancer Statistics 2018. CA Cancer J Clin 2018; 68:394-424
2- Heng DY, Xie W, Regan MM, et al. External validation and comparison with other models of the International Metastatic Renal-Cell Carcinoma Database Consortium prognostic model: a population-based study. *Lancet Oncol*. 2013;14(2):141–148.
3- Flanigan RC, Salmon SE, Blumenstein BA, et al. Nephrectomy followed by interferon alfa-2b compared with interferon alfa-2b alone for metastatic renal-cell cancer. N Engl J Med 2001;345:1655-9.
4- Mickisch G.H., Garin A., van Poppel H. Radical nephrectomy plus interferon-alfa-based immunotherapy compared with interferon alfa alone in metastatic renal-cell carcinoma: A randomised trial. Lancet. 2001;358:966–970.
5- Heng D.Y., Wells J.C., Rini B.I. Cytoreductive nephrectomy in patients with synchronous metastases from renal cell carcinoma: Results from the International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium. Eur Urol. 2014;66:704–710
6- Hanna N., Sun M., Meyer C.P. Survival analyses of patients with metastatic renal cancer treated with targeted therapy with or without cytoreductive nephrectomy: A national cancer data base study. J Clin Oncol. 2016;34:3267–3275

7- Conti SL, Thomas IC, Hagedorn JC, et al. Utilization of cytoreductive nephrectomy and patient survival in the targeted therapy era. Int J Cancer 2014;134:2245-52.
8- Petrelli F., Coinu A., Vavassori I., Cabiddu M., Borgonovo K., Ghilardi M. Cytoreductive Nephrectomy in Metastatic Renal Cell Carcinoma Treated With Targeted Therapies: A Systematic Review With a Meta-Analysis. Clin Genitourin Cancer. 2016;14:465–472. Bimal B, J Urol 2018
9- Bhindi B, Habermann EB, Mason RJ, et al. Comparative Survival following Initial Cytoreductive Nephrectomy versus Initial Targeted Therapy for Metastatic Renal Cell Carcinoma. J Urol 2018;200:528-34.
10- Méjean A, Ravaud A, Thezenas S, et al. Sunitinib alone or after nephrectomy in metastatic renal cell carcinoma. *N Eng J Med*. 2018;379:417-427.
11- Bex A, Mulders P, Jewett M, et al. Comparison of immediate vs deferred cytoreductive nephrectomy in patients with synchronous metastatic renal cell carcinoma receiving sunitinib: the SURTIME randomized clinical trial [published online December 13, 2018]. *JAMA Oncol*. doi: 10.1001/jamaoncol.2018.5543

İLERİ EVRE NON-SEMİNOMATÖZ TESTİS KANSERLERİNDE TEDAVİ VE PET-CT'NİN YERİ : VAKA TAKDİMİ

***Lütfiye Demir*[1]**
Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp fakültesi
Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı

Vaka Takdimi

32 yaşında erkek hasta Eylül 2016'da kuru öksürük ve eforla olan dispne nedeniyle Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs hastalıkları Polikliniğine başvurdu. Özgeçmiş ve soygeçmiş sorulmasında herhangi bir özellik saptanmayan, otobüs şöförü olan hastanın 15 yıldır yarım paket olan sigara kullanımı dışında ek alışkanlığı olmadığı öğrenildi. PA akciğer grafisinde bilateral akciğerlerde multipl nodüller görülmesi üzerine Toraks BT (Bilgisayarlı tomografi) çekimi yapıldı. BT'de yine her iki akciğerde çok sayıda en büyüğü yaklaşık 39x34 mm boyutunda olan multipl metastatik nodüller saptandı. Hastadan Göğüs hastalıkları polikliniğinde istenen PET-CT sonucunda en büyüğü sol akciğer alt lop posteriorda da 24 mm çapında SUV:13.56 olmak üzere her 2 akciğerde daha küçük boyut ve metabolik aktivitede çok sayıda hipermetabolik lezyon, ayrıca batında orta hatta üst paraaortik alanda konglomere hipermetabolik LAP lar (lenfadenopati) (SUV:19.21) saptanmış. Akciğerdeki nodüllerin birinden BT altında alınan tru-cut biyopsi patoloji sonucunda az diferansiye adenokarsinom metastazı (CK7 + CK 20(-) TTF 1 (-) sinaptofizin negatif) olarak saptanması üzerine tarafımıza yönlendirilmiş. Ardından Tıbbi Onkoloji polikliniğimize başvuran hastanın ayrıntılı sorgulamasında ateş gece terlemesi kilo kaybı gibi sistemik semptomlarının olmadığı, performansının ECOG 0, bilateral testisler ve skrotum muayenesinde ele gelen kitle saptanmadı. Kan tetkiklerinde LDH : 896 U/L (üst sınırın yaklaşık 5 katı), AFP ve ß-HCG normal saptandı. Muayenede testisler normal olmasına rağmen hastanın yaşı itibarıile olası testis kanserinden şüphelenilerek yapılan skrotal ultrasonografide sağ testiste yaklaşık 2 cm kitle saptandı. Bunun üzerine hastaya sağ radikal orşiektomi yapıldı. Patoloji sonucunda histolojik tip: klasik seminom**,** tümör çapı: 2.5x1.5x2 cm, nekroz : mevcut, PLAP, CD117 ve D2-40 +, CD30 (-), Lenfovasküler invazyon izlenmedi, tümörde fokal parsiyel regresyon alanları_mevcut, Tunica albuginea,Tunica vaginalis, epididim spermatik kord ve hiler yumuşak doku invazyonu izlenmedi, rete testis invazyonu izlendi, cerrahi sınırlar intakt

olarak raporlandı. Bunun üzerine hastanın akciğer patolojisi bu gözle yeniden konsülte edildiğinde ek boyamalarda CD117 (-), PLAP, CD30(+) AFP yer yer pozitif bu bulgular başta embriyonel karsinom olmak üzere germ hücreli tümör metastazını desteklemektedir şeklinde raporlandı. Dolayısıyla primer tümörde non-seminom komponentinin regrese olduğu non-seminom vakası olarak kabul edildi. Yeniden istenen BT'de sağ paraaortik alanda birkaçının santrali nekrotik görünümde konglomerasyon gösteren büyüğü yaklaşık 27 mm kısa aksa sahip patolojik lenf nodları saptandı. Hastanın T1N2M1aS2 evre III-B orta riskli non-seminom olduğu kanıtlandı. Sigara öyküsü nedeniyle solunum fonksiyon testleri yapılarak bleomisin açısından kontrendikasyon olup olmadığı netleştirildikten sonra hastaya 4 kür BEP (bleomisin, etoposid, sisplatin) kemoterapi (KT) tedavisi başlandı. 4 kür BEP tedavisi sonrası hastanın LDH düzeyi normale geldi, BT de özellikle akciğerde solid nodüller kistik karakter alarak %50'den fazla parsiyel yanıt, batındaki laplarda ise yine yaklaşık %30 regresyon saptandı. Ancak akciğerde sağ pulmoner arterin subsegmental dalında emboli görüldü. Hastaya rezidülere yönelik rezeksiyon yapılamadığından ve parsiyel yanıtlı olduğundan emboli için düşük molekül ağırlıklı heparin tedavisi altından 2 kür daha EP (etoposid-sisplatin) tedavisi verildi. Mayıs 2017 de tedavisi sona eren hastanın yanıtında ek bir iyileşme görülmedi. Hasta takibe alındı. Primer KT'den 27 ay sonra nefes darlığıyla acile gelen hastanın BT'sinde mediastende multipl patolojik LAPlar, her 2 akciğerde dağınık yerleşimli multiple sayısı 10'dan fazla yeni gelişimli metastatik nodül, Batın BT'de porta hepatis, paraortik, paraçölyak, retrokaval, aortakaval lokalizasyonlarda multipl konglomere büyük kısmı yeni gelişimli patolojik lap ve ayrıca kan tetkiklerinde LDH 3411 U/L, AFP ve ß-HCG ise normal saptandı. Hastaya ilk relaps tedavisi olarak TİP (ifosfamid, paklitaksel, sisplatin) protokolü planlandı. İlk kemoterapi küründen itibaren hastanın kliniği hızla düzeldi, 4. kürden sonra çekilen BT'de akciğerde yine iyi bir parsiyel yanıt saptandı, batında ise tam yanıt saptandı. PET-CT ile akciğerdeki rezidü lezyonların metabolik aktivitesinin olmadığı görüldü. Akciğerdeki rezidü lezyonlar bilateral olması nedeniyle göğüs cerrahisi rezeksiyona uygun görmedi. Bu nedenle multidisipliner tümör konseyinde hastaya yüksek doz kemoterapi sonrası otolog kemik iliği nakli önerildi.

TARTIŞMA

Bu vaka non-seminatöz germ hücreli tümörlerde PET-CT nin kullanımı ve kemoterapi ile parsiyel yanıt olması sonrasında ek verilen 2 kür EP tedavisinin standart olmamasına rağmen yanıtı artırıp artırmadığına ilişkin bir örnektir.

Germ hücreli testis tümörlerinin yaklaşık %50'si seminom, %50'si non-seminoma türü tümörlerdir. Erken evre testis kanserlerinde prognoz iyidir, evre III tümörlerde ise risk sınıflamasına göre bakıldığında non-seminamatöz testis kanserlerinde kötü riskli grup da varken, seminomlar da sadece iyi ve orta riskli prognostik gruplar vardır. Bizim vakamız orta risk grubunda yer alan non-seminomatöz germ hücreli tümördür. Vakada primer tümörün seminom olmasına rağmen, metastazının embriyonel karsinom olması ve primerde tümör içerisinde fokal regresyon alanlarının olması üzerine regrese embriyonel karsinom ve seminom birlikteliği olduğu, ve 'burn-out' testis tümörüne örnek olduğu görülmüştür. 'Burn-out' testis tümörleri nadir görülmekle birlikte primer tümör kitlesinde regresyon sahaları olarak tubuler hyalinizasyon, atrofi, fibröz skar olarak görülebilmektedir. 'Burn-out' tümörün olması prognoz açısından herhangi bir değişiklik yaratmamaktadır. Hastamız evre III B nonseminom (orta risk grubu) olarak tanı aldıktan sonra standart öneri olan 4 kür BEP tedavisi verilmiştir. Primer kemoterapi sonrası non-seminomatöz testis kanserli hastaların yaklaşık %40'ında rezidüel hastalık görülmektedir. Rezidüel kitlelerin 1 cm ve üzerinde olması durumunda çıkarılması önerilmektedir. Rezidüel kitleden %10-15 viabl kanser, %40 teratom, %45-50 nekroz/fibroz çıkma ihtimali bulunmaktadır.Cerrahi sonrası patolojinin nekroz ve teratom çıkması durumunda takip önerilir. Nekroz çıkanlarda relaps oranı %10-15, teratom çıkanlarda ise relaps oranı yaklaşık %15-20'lerdedir.Viabl kanser çıkanlarda standart tedavi cerrahi sonrası 2 kür daha kemoterapi (EP) verilmesidir. Ancak buna rağmen bu hastaların relaps oranı %50'lerdedir. Seminomlarda ise 3 cm ve üzerindeki lezyonlarda PET-CT çekilmesi ve metabolik aktivite varlığında RPLND ve metastazektomi önerilmektedir. Non-seminomada PET-CT'nin rezidülerdeki spesifitesi düşüktür. Kollmansger ve arkadaşları tarafından non-seminomatöz tümörlerde rezidüel lezyonlar PET-CT ile değerlendirilmiş ve BT ve cerrahi sonuçları ile karşışatırılmıştır. PET-CT pozitifliği varlığında %91 oranında kanser çıkarken, negatif PET-CT varlığında %37 hastada teratom ya da takipte progresyon geliştiği görülmüştür. Non-seminomlardaki yanlış negatif PET-CT 'nin en sık sebebi matür teratom olarak bildirilmiştir. Bizim vakamızda marker negatif parsiyel yanıt olması nedeniyle PET-CT istenmiş, PET-CT negatif olması ve hastanın geçirilmiş pulmoner emboli ve akciğerdeki rezidülerin tümüne cerrahi yapılamıyor olmasından dolayı takip seçeneği verilmiş, cerrahi olması durumunda viabl tümör halinde 2 kür EP protokolü önerileceğinden hastanın yanıtını artırabilme ve tam yanıtı zorlayabilmek adına 2 kür kemoterapi verilmiş, ardından takibe alınmıştır. Rezidüel lezyonlarda klinik ve laboratuar özelliklere göre (primer tümörde teratom komponentinin olmayışı, baştan normal AFP, yüksek LDH düzeyi, KT ile

bariz küçülme gibi) cerrahinin gözardı edilebileceği yönünde görüşler olsa da klavuzlarda yaklaşım halen rezidüel lezyonlara yapılabiliyorsa cerrahi yapılmasıdır.

Non-seminomatöz testis kanserlerinde takipte relaps olan vakalarda marker düzeyinin yüksek olduğu ve multipl nüksü olan vakalarda öncelikle ikinci seri kemoterapi önerilmektedir. İkinci seri KT olarak TİP(ifosfamid, paklitaksel, sisplatin), VeİP (vinblastin, ifosfamid, sisplatin), VİP (etoposid, ifosfamid, sisplatin) protokolleri seçenekler arasında olup yanıt oranı %60-63'lerde olan TİP (ifosfamid, paklitaksel, Sisplatin) protokolü en çok tercih edilenidir. İlk relapsta konvansiyonel KT ile yüksek doz kemoterapi (HDCT) seçeneğinin karşılaştırıldığı çok sayıda çalışma olmasına rağmen yüksek doz KT'nin henüz konvansiyonel KT'ye üstünlüğünü gösteren randomize faz III çalışma yoktur, bunu araştıran faz III TIGER çalışmasının sonuçları beklenmektedir. HDCT genellikle konvansiyonel KT ile yeterli yanıt sağlanamayan kötü risk gruplu hastalarda önerilmektedir. Bizim vakamızda da ilk relapsta hastanın rezeksiyon şansı olmadığından, klinik semptomları ve yüksek LDH nedeniyle tümör yükü fazla olduğundan öncelikle TIP protokolü başlanmış, ancak 4 kür TIP sonrası halen tam yanıt alınamaması nedeniyle hastaya yüksek doz KT ile otolog kemik iliği nakli önerilmiştir.

KAYNAKLAR

1. Taneja SS. Testicular Cancer.Urol Clin North Am 2015;42(3):xv.
2. Testis. Amin MB, Edge SB, Compton CC, et al, eds. AJCC Cancer Staging manual. 8th ed. New York:Springer;735-46.
3. International Germ Cell Cancer Collaborative Group. International Germ Cell Consensus Classification: a prognostic factor-based staging system for metastatic germ cell cancers. J Clin Oncol 1997;15:594-603.
4. Astiguata JC, Abad-Licham MA, Agreda FM, Leiva BA, De la Cruz JL. Spontaneous testicular tumor regression: case report and histroical review. Ecancermedicalscience 2018;12:88.
5. Feldman DR, Bosl GJ, Sheinfeld J, Motzer RJ. Medical treatment of advanced testicular cancer. JAMA 2008;299(6):672-84.
6. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines) Testicular Cancer Version 2.2020

7. Masterson TA, Shayegan B, Carver BS, Bajorin DF, Feldman DR, Motzer RJ, et al. Clinical impact of residual extraperitoneal masses in patients with advanced nonseminomatous germ cell testicular cancer. Urology 2012;79:156-9.
8. Suzuki K, Orikasa S, Hoshi S, Yoshikawa K, Saito S, Ohyama C, et al. The significance of resections for residual masses after chemotherapy in metastatic testicular tumors.Int J Urol 1999 ;6(6):305-13.
9. Oechsle K, Hartmann M, Brenner W, Venz S, Weissbach L, Franzius C, et al. [^{18}F] Fluorodeoxyglucose Positron Emission Tomography in Nonseminomatous Germ Cell Tumors After Chemotherapy:The German Multicenter Positron Emission Tomography study Group. J Clin Oncol 2008;26(36):5930-35.
10. Kollmannsberger C, Oechsle K, Dohmen BM, Pfannenberg A, Bares R, Claussen CD, et al. Prospective comparison of 18F fluorodeoxyglucose positron emission tomography with conventional assessment by computed tomography scans and serum tumor markers for the evaluation of residual masses in patients with nonseminomatous germ cell carcinoma. Cancer 2002;94:2353-2362.
11. Johns Putra L, Lawrentschuk N, Ballok Z, Hannah A, Poon A, Tauro A, et al.18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography in evaluation of germ cell tumor after chemotherapy. Urology 2004;64:1202-7.
12. Steyeberg EW, Keizer HJ, Fossa SD, Sleijfer DT, Toner GC, Schraffordt Koops H, et al. Prediction of residual retroperitoneal histology after chemotherapy for metastatic nonseminomatous germ cell tumor: Multivariate analysis of individual patient data from six study groups. J Clin oncol 1995;13:1177-87.
13. Matsuyama H, Yamamoto N, Sakatoku J, Suga A, Hayashida S, Kamiryo Y, et al. Predictive factors fort he histologic nature of residual tumor mass after chemotherapy in patients with advanced testicular cancer. Urology 1994;44:392-8.
14. Shayegan B, Carver BS, Stasi J, Clinical outcome following post-chemotherapy retroperitoneal lymph node dissection in men with intermediate- and poor-risk nonseminomatous germ cell tumour. BJU Int 2007;99(5):993-7.
15. Kondagunta GV, Bacik J, Donadio A, Bajorin D, Marion S, Sheinfeld J, Bosl GJ, Motzer RJ.Combination of paclitaxel, ifosfamide, and cisplatin is an effective second-line therapy for patients with relpased testicular germ cell tumors. J Clin Oncol 2005;23(27):6549-55.

16. Voss MH, Feldman DR, Motzer rj. High-dose chemotherapy and stem cell transplantation for advanced testicular cancer. Expert Rev anticancer Ther 2011;11(79:1091-1103.
17. Pagliaro LC. Role of High-Dose Chemotherapy With Autologous Stem-Cell Rescue in Men With Previously Treated Germ Cell Tumors. J Clin Oncol 2017;35(10):1036-40.
18. Agrawal V, Adra N.Salvage therapy for relapsed testicular cancer: a need for consensus.Future oncol 2019;15(34):3881-4.

TESTİS TÜMÖRLERİNDE GEÇ NÜKSLER

Dr. Mukaddes Yılmaz
Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi/ Sivas- Tıbbi Onkoloji

ABSTRACT

Testicular cancers constitute 1% of all cancers in men, while the most common solid tumors in young men aged 15-35 years. Cisplatin-based combination chemotherapy (CT) can provide cure even in patients with diffuse visceral metastasis, high tumor markers or testicular germ cell tumors (GCT) with poor prognostic factors. Recurrence of testicular GCTs (75%) occurs mostly in the first 2 years after cure. Recurrence after 2 years of cure; late relapse. Late recurrences are more common in patients receiving CT for generalized disease than in early stage patients. The incidence of late recurrence was 3.2% in patients with nonseminomatous GCT and 1.4% in patients with seminoma. Risk of late recurrence; first diagnosis was associated with poor risk group, bulky lymphadenopathy, early recurrence, and teratoma in RPLND after CT. Multidisciplinary approach is essential in the treatment of late recurrences. Teratoma, somatic malignant transformation and chemoresistant live GCT rate is higher. It is recommended that these patients who are able to achieve permanent complete remission with multimodal approach should be treated in experienced clinics. Late recurrence GCTs are chemosensitive but CT alone is not sufficient for curing. Many studies have shown that an aggressive surgical approach is necessary for curing, especially in patients with NSGCT.

ÖZET

Testis kanserleri, erkeklerde tüm kanserlerin %1'ini oluştururken, 15-35 yaş arası genç erkeklerde ise en sık rastlanılan solid tümörlerdir. Cisplatin bazlı kombinasyon kemoterapi (KT)'si ile yaygın viseral metastaz, yüksek tümör marker ya da kötü prognostik faktörlere sahip testikuler germ hücreli tümörlü (GHT) hastalarda bile kür sağlanabilmektedir. Testiküler GHT'lerin nüksleri çoğunlukla (%75'i) kürden sonraki ilk 2 yıl içerisinde olmaktadır. Kürden 2 yıl ve sonrasında ortaya çıkan nüksler; geç nüks olarak kabul edilirmektedir. Geç nüksler yaygın hastalığı için KT alan hastalarda erken evre hastalara göre daha sıktır. Geç nüks insidansı nonseminomatöz GHT'lü hastalarda %3.2 ve seminomlu hastalarda % 1.4 olarak bulunmuştur. Geç nüks gelişim riski; ilk tanıda kötü risk grubunda olması, bulky lenfadenopati olması, öncesinde erken nüks olması ve KT sonrası yapılan RPLND'nda teratoma görülmesi ile ilişkilendirilmiştir. Multidisipliner yaklaşım geç nükslerin tedavisinde şarttır. Teratom, somatik malign transformasyon ve kemorezistan canlı GHT oranı daha fazladır. Multimodal yaklaşım ile kalıcı tam remisyona ulaşmak mümkün olan bu hastaların tecrübeli kliniklerde tedavisinin yapılması önerilmektedir. Geç nüks gelişen GHT'leri kemosensitiftir fakat tek başına KT, kür için yeterli değildir. Özellikle NSGHT'lü hastalarda agresif bir cerrahi yaklaşım kür için gerekli olduğu bir çok çalışmada gösterilmiştir.

Giriş

Testis kanserleri, erkeklerde tüm kanserlerin %1'ini oluştururken, 15-35 yaş arası genç erkeklerde ise en sık rastlanılan solid tümörlerdir (1). Testiküler kanserlerin %95'i ise germ hücreli tümörlerden oluşmaktadır. Testis tümörleri, nonseminamatöz elemanların olmadığı pür seminomlar ve diğerleri (nonseminomatöz germ hücreli tümörler, NSGHT) olmak üzere tedaviye yön vermek amacıyla iki ana gruba ayrılmaktadır.

Cisplatin bazlı kombinasyon kemoterapi (KT)'si ile yaygın viseral metastaz, yüksek tümör marker ya da kötü prognostik faktörlere sahip testikuler germ hücreli tümörlü (TGHT) hastalarda bile kür sağlanabilmektedir. İleri evre TGHT'lü iyi risk faktörlerine sahip hastaların birinci basamak KT sonrası %80'in üzerinde progresyonsuz sağkalım sonuçları varken, orta ve kötü risk faktörlerine sahip hastaların %60 kadarına da birinci basamak kemoterapi sonrası nükste ek tedavi gerekmektedir (2-5).

Testiküler GHT'lerin nüksleri çoğunlukla (%75'i) kürden sonraki ilk 2 yıl içerisinde olmaktadır. Kürden 2 yıl ve sonrasında ortaya çıkan nüksler; geç nüks olarak kabul edilmektedir. Çok geç nüksler: tam yanıttan 5 yıl sonra görülen nüksler olarak tariflenmektedir. Çok geç nüks; NSGHT hastalarının %0.3-2.4'ünde görülmektedir (6,7).

Geç nüksler yaygın hastalığı için KT alan hastalarda erken evre hastalara göre daha sıktır (%3 vs <%1) (8). Çalışmada 1989-2006 yılları arasındaki yayınların havuzlanmış analizinde 3700 NSGHT ile 2200 seminomlu hastanın verileri değerlendirilmiştir. Geç nüks insidansı nonseminomatöz GHT'lü hastalarda %3.2 ve seminomlu hastalarda % 1.4 olarak bulunmuştur.

Nüks bölgeleri ise: NSGHT'de geç nüksler; %50 retroperitoneal, %17 akciğer, %9 mediasten, %6.5 boyun ve supraklaviküler bölge, %4.4 pelvis, %12 diğer (KC, kemik,) bölgelerde görülmüştür. Seminomatöz GHT'de geç nüksler; %55 retroperitoneal, %27 mediasten, %15 boyun ve supraklaviküler bölgede görülmüştür. Akciğer ve pelvis oldukça nadir izlenmiştir (sırasıyla %3.2 ve %1.6). Seminomların geç nükslerinin yaklaşık %5'i diğer bölgelerde görülmüştür (8).

Geç nüks gelişim riski; ilk tanıda kötü risk grubunda olması, bulky lenfadenopati olması, öncesinde erken nüks olması ve KT sonrası yapılan RPLND'nda teratoma görülmesi ile ilişkilendirilmiştir (9).

Geç Nükslerde Tanı

Serum tümör marker yüksekliği (genellikle AFP), radyolojik bulgu, klinik semptom (sırt ağrısı, batında palpabl kitle. %30-60 hastada ortaya çıkar ancak kötü prognostik) olarak hasta karşımıza çıkabilmektedir. Ayrıca hastaların çok az bir kısmında fizik muayane ile nüks tanısı konulabilmektedir. GHT' lerin geç nükslerinde %30-66 klinik semptom, %48-52 AFP yüksekliği, %29-10 beta-hCG yüksekliği olduğu rapor edilmiştir (9).

Yapılan bir çalışmada (10) klinik evre I olan NSGHT hastaların %19 (213)'unda nüks izlenmiş, (geç nüks 18 hasta, %1.6), semimomların %13 (173)'ünde nüks izlenmiştir (geç nüks 43 hastada, %3.2). Median nüks zamanı LVI-pozitif nonseminomlarda 4 ay, LVI-negatif nonseminomlarda 8 ay, seminomlarda 14 ay olarak değerlendirilmiştir. Nükslerin çoğu orşiektomi sonrası ilk 2-3 yıl arasında tesbit edilmiştir. Nüks tanısı; seminomlarda %87 BT ile, %3 tümör marker ile, LVI-negatif nonseminomlarda %48 BT ile, %38 tümör marker ile, LVI-pozitif nonseminomlarda %41 BT ile, %61 tümör marker ile konulmuştur. Nükseden non seminomların %90'ı, semimomların ise %99'u iyi risk grubundaki hastalar olup 5 yıllık hastalık-spesifik sağkalım %99.7 olarak değerlendirilmişitr (10).

Evre I seminomlu1060 hasta, (766'sı aktif izlemde, 294'ü adjuvan RT alan), median takip süresi 10.6 yıl olan bir çalışmada: 10 yıllık OS geç nükste %100, erken nükste %96, 10 yıllık hastalık spesifik sağkalım geç nükste %100, erken nükste %99 olarak tesbit edilmiştir (11).

Geç Nükslerde Tedavi

Geç nükslerde RPLND sonrası tümör, başlangıçtaki tümör biyolojisine göre daha agresiftir. Nod pozitif primer RPLND speysmeninde %20-30 teratom izlenirken KT sonrası RPLND speysmeninde yaklaşık %40, geç nükslü hastalarda %60'a kadar teratom (somatik malign transformasyon oranı yaklaşık %20) izlenmektedir. Teratomdan sonra en sık yolk sak tm geç nükslerde tümör histolojisinde karşımıza çıkmaktadır. Multidisipliner yaklaşım geç nükslerin tedavisinde şarttır. Teratom, somatik malign transformasyon ve kemorezistan canlı GHT oranı daha fazladır (9). Multimodal yaklaşım ile kalıcı tam remisyona ulaşmak mümkün olan bu hastaların tecrübeli kliniklerde tedavisinin yapılması önerilmektedir.

Tek merkezli bir çalışmada tedaviden 2 yıl sonrasında geç nükseden 83 hasta (80'i nonseminomatöz, 3'ü seminom) değerlendirlmiştir (12). Tedavi alan 81 hastanın 69'unda kür elde edilmiştir. Cerrahi geçiren 49 hastanın 43'ü kür sağlanan bu hasta grubundadır. Median takip süresi 25 ay olup bu sürede 38 hasta (%47) hala hastalıksız, sadece KT alan 32 hastanın ise sadece 5'i hastalıksız olarak tesbit edilmişitr.

Geç nüks gelişen 122 hasta serisinde 24 merkez, retropsektif analiz olup AFP artışı nonseminomlarda oldukça tipik bulunmuştur (13). AFP > 100 U/l olması kötü prognostik bulunmuştur. Geç nükslerin çoğunluğu abdominal ve mediastinal LAP olarak prezente olmuştur. Seminomlu 48 hastanın 42' si (%88) ve nonseminomlu 72 hastanın sadece 35'inin (%48) takip süresince yaşadığı ve hastalık bulgusunun olmadığı tesbit edilmiştir. Nonseminomatöz GHT'ler için en yüksek kür oranı; %50 olup bu orana tedavisinde cerrahi olan hastalarda ulaşılabilinmiştir,nSeminomlar için ise vakaların yarısından fazlasında KT etkili olmuştur (13).

Tek merkezli, 75 hastayla yapılan, hastaların 70'i nonseminomatöz GHT olan bir çalışmada 5 yıllık kanser spesifik sağkalımları %60 olarak bulunmuştur (14). Tam cerrahi rezeksiyon geçiren hastalarda sağkalım daha iyi olduğu tesbit edilmiştir. Tam cerrahi rezeksiyon geçirenlerde 5 yıllık kanser spesifik sağkalım %79 iken, tam cerrahi rezeksiyon geçiremeyenlerde %36 olarak değerlendirilmiştir. Daha önce KT almamış hastalarda sağkalım sonuçları alanlara göre daha iyi bulunmuştur ve buna göre 5 yıllık kanser spesifik sağkalım öncesinde KT almayanlarda %93, alanlarda %49 olarak tesbit edilmiştir. Çok değişkenli analizde ise; semptomatik prezentasyon ve multifokal hastalığı olanlarda sağkalım anlamlı olarak düşük bulunmuştur (14).

Takip

Geç nüks görülen hastalarda kür elde edildikten sonraki yaşamlarında yeniden nüks gelişim riski daha yüksektir. Bu hastaların ömür boyu takip edilmeleri gerekmektedir. Geç nükslerin %30-50'sinde normal serum tümör markerları görülebilmekte ve bu durum GHT tanısı olan

hastaları uzun süreli yıllık radyolojik takip önerisini destekliyor gibi görünmektedir. Ancak uzun süreli BT takibinin yararı net olarak gösterilememiştir. Nüks sırasında asemptomatik olan hastaların semptomatik olanlara göre prognozunun daha iyi olup-olmadığı yönünde farklı sonuçlar içeren çalışmalar vardır. Bu durumda radyolojik takip hastanın risk durumuna göre ayarlanabilir ve radyasyon maruziyeti sonucu gelişebilecek sekonder malignensi riskiyle bu durum dengelenmelidir. Bu durumlarda düşük doz BT ya da MR hastaların takibinde kullanılabilir.

Sonuç

Geç nüks insidansı %2-3 olup retroperiton ve mediasten en sık nüks alanıdır. AFP nükste yükselen predominant markerdir. Geç nüks gelişen GHT'leri kemosensitiftir fakat tek başına KT, kür için yeterli değildir. Özellikle NSGHT'lü hastalarda agresif bir cerrahi yaklaşım kür için gerekli olduğu bir çok çalışmada gösterilmiştir. Geç nüks gelişen seminomlar, erken nükseden seminomlar gibi tedavi edilmelidir. Geç nüks gelişen hastalar daha sonrasında erken ve geç nüksler için artmış risk altında olduğundan bu hastaların takibi önemlidir.

KAYNAKLAR

1. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2019. CA Cancer J Clin 2019; 69:7.
2. Culine S, Kramar A, Théodore C, et al. Randomized trial comparing bleomycin/etoposide/cisplatin with alternating cisplatin/cyclophosphamide/doxorubicin and vinblastine/bleomycin regimens of chemotherapy for patients with intermediate- and poor-risk metastatic nonseminomatous germ cell tumors: Genito-Urinary Group of the French Federation of Cancer Centers Trial T93MP. J Clin Oncol 2008; 26:421.
3. Motzer RJ, Nichols CJ, Margolin KA, et al. Phase III randomized trial of conventional-dose chemotherapy with or without high-dose chemotherapy and autologous hematopoietic stem-cell rescue as first-line treatment for patients with poor-prognosis metastatic germ cell tumors. J Clin Oncol 2007; 25:247.
4. Hinton S, Catalano PJ, Einhorn LH, et al. Cisplatin, etoposide and either bleomycin or ifosfamide in the treatment of disseminated germ cell tumors: final analysis of an intergroup trial. Cancer 2003; 97:1869.
5. de Wit R, Stoter G, Sleijfer DT, et al. Four cycles of BEP vs four cycles of VIP in patients with intermediate-prognosis metastatic testicular non-seminoma: a randomized study of the EORTC Genitourinary Tract Cancer Cooperative Group. European Organization for Research and Treatment of Cancer. Br J Cancer 1998; 78:828.
6. Mortensen MS, LauritsenJ, Kier MGG,et al. Late relapses in stage I testicular cancer patients on surveillance. Eur Urol. 2016;70:365– 371.
7. Shahidi M, Norman AR, Dearnaley DP, Nicholls J, Horwich A, Huddart RA. Late recurrence in 1263 men with testicular germ cell tumors. Multivariate analysis of risk factors and implications for management. Cancer. 2002;95:520–530.
8. Oldenburg J, Martin JM, Fosså SD. Late relapses of germ cell malignancies: incidence, management, and prognosis. J Clin Oncol 2006; 24:5503.

9. O'Shaughnessy MJ, Feldman DR, Carver BS, Sheinfeld J. Late relapse of testicular germ cell tumors. Urol Clin North Am. 2015;42:359–368.
10. Kollmannsberger C, Tandstad T, Bedard PL, Cohn-Cedermark G, Chung PW, Jewett MA, Powles T, et al. Patterns of relapse in patients with clinical stage I testicular cancer managed with active surveillance. J Clin Oncol. 2015 Jan 1;33(1):51-7.
11. Hosni A, Warde P, Jewett M, Bedard P, Hamilton R, Moore M, Nayan M, et al. Clinical Characteristics and Outcomes of Late Relapse in Stage I Testicular Seminoma. Clin Oncol (R Coll Radiol). 2016 Oct;28(10):648-54.
12. George DW, Foster RS, Hromas RA, Robertson KA, Vance GH, Ulbright TM, Gobbett TA, et al. Update on late relapse of germ cell tumor: a clinical and molecular analysis. J Clin Oncol. 2003 Jan 1;21(1):113-22.
13. Dieckmann KP, Albers P, Classen J, De Wit M, Pichlmeier U, Rick O, Müllerleile U, et al. Late relapse of testicular germ cell neoplasms: a descriptive analysis of 122 cases. J Urol. 2005 Mar;173(3):824-9.
14. Sharp DS, Carver BS, Eggener SE, et al. Clinical outcome and predictors of survival in late relapse of germ cell tumor. J Clin Oncol. 2008;26:5524–5529.

Chemotherapy and fertility for women and men patients with cancer

(Fertility in cancer patients)

Ozgur Tanriverdi[1]

[1]M.D. (Medical Oncology and Internal Medicine), M.Sc. (Molecular Biology and Genetics) Mugla Sitki Kocman University Faculty of Medicine, Department of Medical Oncology, Mugla, Turkey

Correspondance:

Name **:**Associate Professor Ozgur Tanriverdi, MD

Address **:**Mugla Universitesi Eğitim ve Arastirma Hastanesi, Onkoloji Bolumu, 48000 Mugla, Turkey

Phone **:**+90 252 214 13 26

Fax **:**+90 252 212 68 04

E-mail **: dr.ozgur.tanriverdi@gmail.com**

Conflicts of interest

I certify that all of my affiliations with or without financial involvement, within the past 5 years and foreseeable future and, any organization or entity with a financial interest in or financial conflict with the subject matter or materials discussed in the manuscript are completely disclosed (e.g., employment, consultancies, honoraria, stock ownership or options, expert testimony, grants or patents received or pending, and royalties).

Abstract

Problems related to the infertility of anti-cancer drugs can also be multifactorial. Loss of fertility in cancer can be a problem not only with the use of anti-cancer systemic drugs, but also as a more complex problem with some reasons. The threat or experience of treatment-related infertility can lead to many psychological and social difficulties, and many patients wonder about future fertility and future reproductive function when they are diagnosed with cancer. In addition to all these situations, cancer patients' fertility concerns may have a significant impact on their decisions regarding treatment options. In this paper, up-to-date information on controversial issues and techniques on fertility preservation in young men and women with cancer are reviewed.

Key words: fertility, cancer, men, women, chemotherapy

Introduction

Today, although the geriatric population has increased all over the world and cancers occur more frequently in older ages, thousands of young men and women continue to be diagnosed and treated curatively or palliative with systemic anti-cancer drugs every year. Patients with cancer are exposed to many acute and long-term side effects, in particular chemotherapeutics, including immunotherapy and targeted molecular drugs. One of these side effects is the negative effects of cancer drugs on fertility. [1-3]

Problems related to the infertility of anti-cancer drugs can also be multifactorial. Loss of fertility in cancer can be a problem not only with the use of anti-cancer systemic drugs, but also as a more complex problem with the reasons listed below.

- The desire to have children at an advanced age
- Family structure and social problems
- Surgical and radiation therapies causing anatomical and topographic changes in male and female fertility and genital organs and related functional problems
- Psychological status.[1-3]

The threat or experience of treatment-related infertility can lead to many psychological and social difficulties, and many patients wonder about future fertility and future reproductive function when they are diagnosed with cancer. In addition to all these situations, cancer patients' fertility concerns may have a significant impact on their decisions regarding treatment options. Therefore, one of the ethical dilemmas in cancer patients is the relationship between fertility and treatment. [1-3]

The approach of international guidelines to fertility in cancer patients suggests that physicians should communicate with all patients of reproductive age as early as possible to assist them in discussing the risks of disease and / or infertility in treatment and their thoughts and wishes to have children after cancer and to preserve fertility.[1-3] The American Society of Clinical Oncology (ASCO) and the European Society of Medical Oncology (ESMO) recommend sperm cryopreservation and embryo / oocyte cryopreservation as standard strategies for the maintenance of fertility in male and female patients, respectively.[10,11] However, many other strategies (eg, pharmacological protection of gonads and gonadal tissue cryopreservation) are still generally accepted as experimental techniques. Furthermore, some issues regarding the safety and effectiveness of fertility protection strategies in cancer survivors are still controversial. However, new data and developments in this area have become more debatable in the last few years for consideration. [1-3]

In this article, up-to-date information on controversial issues and techniques in the field of fertility protection in young men and women with cancer are reviewed.

Male fertility

In male patients with cancer, conditions directly related to cancer other than chemotherapy, as well as local treatments such as surgery or radiation therapy can also cause deterioration in semen quality. Indeed, some studies have not yet treated cancer men reported increased prevalence of oligospermia and azoospermia. Testicular and non-testicular cancers (eg, Leukemia, lymphoma) are both considered important risk factors for reduced semen quality. It has been reported that Hodgkin's lymphoma-associated fever is a potential

infertility risk factor that adversely affects semen properties and has direct adverse effects on testicular or endocrine system in testicular cancer.[4-6]

Factors associated with testicular cancer, such as beta-human chorionic gonadotropin (bhCG) and alpha-fetoprotein (AFP), may have a systemic effect by disruption of the hypothalamic pituitary gonadal axis, and have a local effect by affecting spermatogenesis.[4-6] In addition, deficiencies in vitamins, minerals and trace elements can often adversely affect spermatogenesis and consequently reduce reproductive capacity in men. It has been reported that cancer-related emotional stress may cause changes in various hormone levels, such as catecholamines, prolactin, corticotropin release factor (CRF), and endogenous opioids, resulting in decreased sperm production and function.[4-6]

The adverse effects of chemotherapy on pre- and post-pubertal testis and the risk of future infertility are highly variable, but are mainly agent and dose dependent.[7] Regimens containing alkylating agents and platinum are considered to be a cause of profound infertility, while this is dose-dependent for cyclophosphamide and the threshold for future infertility in pre-pubertal patients has been reported as >10.0 g / m2 (300 mg / kg). Studies of widely used multi-agent chemotherapy regimens (mechethamine, vincristine, procarbazine and prednisone [MOPP] and cyclophosphamide, vincristine, procarbazine, prednisolone [COPP]) have shown high rates of long-term azoospermia (85% and 100%, respectively).[4-6]

In adolescent boys, a small amount of sperm is frozen after testicular biopsy or aspiration under anesthesia. In vitro fertilization using intracytoplasmic sperm injection (ICSI) may result in success. A number of samples are generally required to facilitate freezing of the appropriate number of vials. There is a potentially higher risk of genetic damage to the sperm collected after the start of chemotherapy, so it is important to perform the procedure before chemotherapy. [4-6]

Therefore, although masturbation is the preferred approach for sperm banking, some patients cannot ejaculate for various reasons (social, religious, cultural or medical). In such cases, sperm can be recovered from the epididymis or testis by other methods, such as penis vibration stimulation (PVS), electrojaculation (EEJ), or surgery. Finally, surgical sperm extraction is used when patients are unable to produce a sample or if azospermia is detected. Microsurgical testis sperm extraction (micro-TESE) is a procedure that helps identify focal area s of active spermatogenesis through the use of an operating microscope. With this procedure, the risks associated with testicular damage are considered minimal.[4-6]

Female fertility

The patient's basic ovarian reserve has been shown to be directly related to infertility after chemotherapy. Therefore, determining the ovarian function should be the first step when evaluating female patients with cancer for fertility preservation before chemotherapy.[7-9] In this evaluation, basal follicle stimulating hormone (FSH), leutinizing hormone (LH) and estradiol levels can be determined, as well as estimation of ovarian volume and antral follicle number by ultrasonography to determine ovarian reserve.[5] There are also studies reporting that anti-Mullerian hormone (AMH) levels as a marker of ovarian reserve are well correlated with antral follicle count.[7-9]

Patients requiring treatment with an alkylating agent such as cyclophosphamide and combinations of cyclophosphamide and cisplatin are the regimens with the highest risk of ovarian toxicity and menopause. In the analysis of more than 2500 patients treated with cyclophosphamide / methotrexate / 5-fluorouracil (CMF) for breast cancer, the risk of menopause is 40% for women aged ≤40 years, while this risk is 76% for women aged 41 years and older. With an anthracycline-based regimen such as doxorubicin / cyclophosphamide (AC), there is a lower risk of ovarian suppression with a lower dose of alkylating agent.[7-9]

Tamoxifen, a selective estrogen receptor modulator (SERM), is typically not associated with ovulation termination. Tamoxifen may also act as a fertility drug, clomiphene, to stimulate ovulation when used in higher doses. However, tamoxifen may cause irregular or incomplete menses when administered after gonadotoxic chemotherapy or alone in some patients.[7-9]

Recent studies have suggested recommendations for suppression of ovarian function (OFS) by hypothalamic-pituitary-gonadal axis manipulation simultaneously with systemic therapy to preserve ovarian function in patients requiring chemotherapy. As is known, chemotherapeutics also destroy maturation follicles, resulting in an increase in FSH secretion with loss of negative feedback. [7-9] With this increase in FSH, additional follicles enter the maturation process and are exposed to the effects of cytotoxic treatment. This cycle may be broken by administration of the agonist of the gonadotropin-releasing hormone (GnRH). In a pooled analysis of individual patient data of 5 clinical trials (PROMISE-GIM6, POEMS / SWOG S0230, Anglo Celtic Group OPTION, GBG-37 ZORO, Moffitt pioneered experiment) which include (neo)/adjuvant chemotherapy alone or concurrently with GnRH agonists (GnRHa) in a total of 873 premenopausal women with early breast cancer, the incidence of 1-year amenorrhea was 36.8% in the GnRHa group and 40.4% in the control group (P = 0.623). The 2-year incidence of amenorrhea was 18.2% in the GnRHa group and 30.0% in the control group (corrected OR 0.51; 95% CI 0.31-0.85; P = 0.009). Pregnancy was observed in at least one treatment in 37 patients in the GnRHa group and in 20 patients in the control group (IRR 1.83; 95% CI 1.06-3.15; P = 0.030). [7-9]

Today, the most widely used and well-known fertility protection method in women younger than 35 years is the strategy of embryo cryopreservation following in vitro fertilization (IVF). However, some ethical dilemmas and psychosocial problems affecting the decision-making process are considered as negative aspects of this method. It has been reported that the additional decision to select donor sperm may be an insurmountable and logically insurmountable obstacle in some women immediately after cancer diagnosis. In addition, ovarian stimulation can only be performed in postpubertal women. [7-9]

Cryopreservation of oocytes is an option to cryopreserve unfertilized oocytes, especially in young women who are not in an embryo-forming position with no co-or donor sperm source. Oocytes are removed from patients subjected to a hormone stimulation cycle using the same regimens used in conventional IVF and cryopreserved for later use. Recently, a birth rate of 5-6% per thawed oocyte has been described. Today, however, its transportation and applicability is controversial. [7-9]

Ovarian tissue cryopreservation is a fertility protection technique that does not require exposure to high serum hormonal environment. The criteria used to identify women eligible for this procedure are the same as for IVF. It remains an experimental method for women with cancer. [7-9]

References

1. Lambertini M, Del Mastro L, Andersen CY, Azim Jr HA, et al. Cancer and fertility preservation: international recommendations from an expert meeting. BMC Medicine 2016; 14:1.
2. Lawrenz B, Henes M, NeunhoefferE, Fehm T, et al. Pregnancy after successful cancer treatment: what needs to be considered? Onkologie 2012; 35: 128-32.
3. Critchley HOD, Wallace WHB. Impact of cancer treatment on uterine function. J Natl Cancer Inst Monogr 2005; 34: 64-8.
4. Barak S. Fertility preservation in male patients with cancer. Best Pract Res Clin Obst Gynaecol 2019; 55: 59-66.
5. Howell SJ, Shalet SM. Testicular function following chemotherapy. Hum Reprod Update 2001; 7: 363-9.
6. Holoch P, Wald M. Current options for preservation of fertility in the male. Fertil Steril 2011; 96: 286-90.
7. Bajpai J, Majumdar A, Satwik R, Rohatgi N, et al. Practical consensus recommendations on fertility preservation in patients with breast cancer. South Asian J Cancer 2018; 7: 110-4.
8. Meirow D, Nugent D. The effects of radiotherapy and chemotherapy on female reproduction. Hum Reprod Update 2001; 7: 535-43.
9. Loren AW, Mangu PB, Beck LN, Brennan L, et al. Fertility preservation for patients with cancer: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline update. J Clin Oncol 2013; 31: 2500-10.

A PATIENT WITH OLIGOMETASTATIC RECURRENT PROSTATE CANCER; CASE REPORT

Dr. Fatma Yalçın Müsri
Erzurum Bölge Eğitim Araştırma Hastanesi - Tıbbi Onkoloji

ABSTRACT

Direct treatment of metastasis in oligometastatic / oligorecurrens prostate cancer are important strategies that can provide survival benefit. Among these treatments, stereotactic body radiation therapy (SBRT) is an effective and well-tolerated treatment option.

Key Words : Prostat cancer , oligorecurrens , stereotactic body radiotherapy

İNTRODUCTİON

Prostate cancer is among the most common cancers in men worldwide, with an estimated 1,600,000 cases and 366,000 deaths annually.[1]

Recurrence or metastasis of cancer has usually been considered to occur in the last stage of the patient's life. Systemic chemotherapy can then only prolong life, rather than achieving cure. new notion is that of oligometastases is the state in which the patient shows distant relapse in only a limited number of regions.[2] Local therapy such as surgery, radiotherapy and radiofrequency ablation for the relapsed sites could thus improve patient's survival. On the other hand, oligo-recurrence is a notion similar to oligometastases. However, the conditions of oligo-recurrence has a primary site of the cancer controlled, meaning that all gross recurrent or metastatic sites could be treated using local therapy.[3]

We present a case of oligorecurrens prostate cancer.

Case Report

A 68-year-old male patient was admitted to the Urology Clinic with the complaint of difficulty in urination in March 2017. In his history, there is no known drug use other than acetyl salicylic acid 100 mg / day due to single-vessel coronary artery disease. Had 35 years / pack of cigarette use. There was no significant history of disease in his family history. There were no additional pathologies other than total PSA: 4.7 ng / ml in the examination and laboratory tests. Prostate biopsy revealed prostate adenocarcinoma, gleason score: 3 + 4 = 7, with a positive core percentage of 75%. No distant metastasis was detected in the body scan and bone scintigraphy by computed tomography. In May 2017, total prostatectomy was performed. Pathology result was gleason score 4 + 3 = 7, lymph node 0/7, no extracapsular spread and surgical margin was negative. In stage II-C disease, unfavorable intermediate risk group, life expectancy> 10 years, no lymph node metastasis, low PSA value, no poor features in pathological result , the patient was followed-up without medication. In May 2018, PSA values were increased. PSA was found to be 0.02, 0.04.1.02 and 2.9 ng / ml at 1 month intervals. Radiological imaging revealed right

5th rib, right iliac bone, right acetabulum and right proximal femur involvement. PSA: 6.9 ng / ml oligorecurrens disease and androgen deprivation treatment (ADT) was started.It was consulted with Radiation Oncology.21 grey / 3 fractions each received SBRT. Biochemical response was obtained in 2 months of treatment and PSA started to decrease. Currently, ADT (Leuprolide acetate 22.5 mg / 3 months) treatment is ongoing. The final PSA value was 0.03 ng / ml.No radiological imaging monitoring is performed due to patient request and biochemical follow-up is performed.

DISCUSSION

Stereotactic body radiotherapy (SBRT) is an emerging and valuable treatment option for oligorekurrens -oligometastatic prostate cancer, due to the high rates of local control and limited toxicity.[4-6]

The recent results of the SABR-COMET study demonstrated that in a heterogeneous population of oligometastatic patients, 16.1% of whom were affected by prostat cancer , the administration of SBRT before systemic treatment improved overall survival (OS) compared to systemic treatment alone (median 41 months vs. 28 months; p= 0.09).[7]

In this case, we provide high local control without toxicity. Oligorecurrens in prostate cancer, SBRT an effective, applicable and well tolerated treatment option.It should be remembered. In addition, local therapies provide the possibility of delaying the onset of systemic therapy. However, prospective, large case series studies are needed to evaluate the survival benefit of local therapies in metastatic diseases.

REFERENCES

1-Fitzmaurice C, Allen C, Barber RM, Barregard L, et all. Global, Regional, and National Cancer Incidence, Mortality, Years of Life Lost, Years Lived With Disability, and Disability-Adjusted Life-years for 32 Cancer Groups, 1990 to 2015: A Systematic Analysis for the Global Burden of Disease Study. Global Burden of Disease Cancer Collaboration. JAMA Oncol. 2017; 3(4):524-548.

2-Hellman S, Weichselbaum RR. Oligometastases. J Clin Oncol 1995;13:8–10.

3-Niibe Y, Hayakawa K. Oligometastases and oligo-recurrence: the new era of cancer therapy. Jpn J Clin Oncol. 2010; 40(2):107-11.

4-De Bari B, Alongi F, Buglione M, Campostrini F, et all. Salvage therapy of small volume prostate cancer nodal failures: a review of the literature. Crit Rev Oncol Hematol. 2014; 90(1):24–35.

5- Alongi F, Arcangeli S, Filippi AR, Ricardi U, et all. Review and uses of stereotactic body radiation therapy for oligometastases. Oncologist. 2012;17(8):1100–7.

6- Timon G, Jereczek-Fossa BA, Fersino S, Iotti C, et all. Non-palliative radiotherapy in ab initio oligometastatic prostate cancer: an Italian national survey. Radiol Med. 2018;124(3):211–217.

7- Palma DA, Olson RA, Harrow S, Gaede S, et all. Stereotactic Ablative Radiation Therapy for the Comprehensive Treatment of Oligometastatic Tumors (SABR-COMET): Results of a Randomized Trial. Int J Radiol Oncol Biol Phys. 2018; 102(3):S3–S4.



Kongre Başkanı

Dr. Şuayib YALÇIN

Kongre Bilimsel Sekreteri

Dr. Bülent ORHAN

Düzenleme Kurulu

Dr. Zafer ARIK
Dr. Çağatay ARSLAN
Dr. Hasan Şenol COŞKUN
Dr. Murat DİNÇER
Dr. Özlem ER
Dr. Mustafa ERMAN
Dr. Mahmut GÜMÜŞ
Dr. Muhammed Ali KAPLAN
Dr. Halil KAVGACI
Dr. Özge KESKİN
Dr. Özcan YILDIZ

Bilimsel Kurul

Dr. Zafer ARIK
Dr. Çağatay ARSLAN
Dr. Cemil BİLİR
Dr. Ahmet BİLİCİ
Dr. Hasan Şenol COŞKUN
Dr. Murat DİNÇER
Dr. Özlem ER
Dr. Mustafa ERMAN
Dr. Mahmut GÜMÜŞ
Dr. Muhammed Ali KAPLAN
Dr. Halil KAVGACI
Dr. Özge KESKİN
Dr. Ömer Fatih ÖLMEZ Dr.
Özcan YILDIZ

www.onkolojiarastirmalaridernegi.org