



## PÜR SEMİNOM VAKALARININ KLİNİK ÖZELLİKLERİ VE TEDAVİ SONRASI İZLEMLERİ: TEK MERKEZ DENEYİMİ

### CLINICAL FEATURES AND FOLLOW-UP OF PURE SEMINOMA CASES: SINGLE CENTER EXPERIENCE

Ali GÖKYER <sup>ID</sup>, Ahmet KÜÇÜKARDA <sup>ID</sup>, Osman KÖSTEK <sup>ID</sup>

Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı, Edirne, TÜRKİYE.

#### Öz

**Amaç:** Pür seminom erken evrede tanı konan, genellikle genç erişkinlerin en önemli tümörüdür. Yüksek kür oranları radyoterapi veya kemoterapi ile yakalanabilir. Tedavi kararı verirken toksisite sorunları ve hasta tercihleri göz önüne alınmalıdır. Çalışmamızda kliniğimizde takip edilen pür seminomlu hastaların verilerini ve sağkalımlarını sunmayı amaçladık.

**Materyal ve Metot:** 2008-2018 yılları arasında kliniğimizde tedavi ve takip edilen pür seminom tanılı hastaların dosyaları retrospektif olarak incelendi. Hasta özellikleri, tümör özellikleri, tedavi rejimleri, tedavi sonrası prognoz ve takipleri kayıt edildi.

**Bulgular:** Kliniğimizde takip edilen 125 hastadan 86'sı (%68,8), 20-40 yaş aralığında seminom tanısı almıştı. Tümör lokalizasyonu genellikle sol testis'ti (%57,6). Tanı anında 102 hasta (%81,6) evre 1, 14 hasta (%11,2) evre 2 ve 9 hasta (%7,2) evre 3 idi. Tanı anında sadece 5 hastada metastaz saptandı. Tedavi olarak 63 hastaya kemoterapi, 39 hastaya radyoterapi uygulanırken, 23 hasta da tedavisiz izlendi. Takipte 10 yılı dolduran 45 hastada %88,9 saptandı. Takip edilen hastalar içinde 6 hasta eksitus oldu. 4 hasta ilk 2 yıl içerisinde hastalık nüksü ve tedavi yanıtızlığı nedeniyle kaybedildi. Eksitus olan 6 hasta içinde öne çıkan özellikler ileri evre hastalık ve akciğer parankim nüksü olmasıdır.

**Sonuç:** Evre 1 seminomlu hastaların tedavi seçenekleri arasındaki genel sağ kalım ve nüks açısından belirgin fark izlenmedi. Akciğer parankim nüksü ve ileri evre hastalık mortalite ile ilişkiliydi.

**Anahtar Kelimeler:** Seminom; karboplatin; radyoterapi; takip

#### Abstract

**Aim:** Pure seminoma which is diagnosed in early stages is the most important tumor seen in young adults. Toxicity problems and patient preferences should be taken into consideration when making treatment decision. We aimed to present the data and survival rates of patients with pure seminoma who has been followed in our clinic.

**Materials and Methods:** Documents of the pure seminoma patients who has been followed and treated in our clinic between the years of 2008 and 2018 were studied retrospectively. Patient features, tumour features, treatment regimens, prognosis and follow up after treatment were recorded.

**Results:** 86 of 125 patients(68,8%) who has been followed in our clinic with the diagnosis of seminoma were between the ages of 20 and 40. At the time of diagnosis,102 patients(81,6%) were at stage 1,14 patients(%11,2) were at stage 2 and 9 patients(7,2%) were at stage 3 disease. Metastases were detected in only 5 patients at the time of diagnosis. While 63 patients were treated with chemotherapy and 39 patients were treated with radiotherapy. Survival rate was 88,9% for 45 patients who filled in 10 years follow up time. 6 patients died because of disease recurrence and irresponsiveness to the therapy. The prominent features in deceased patients were late stage disease and lung parenchymal recurrence.

**Conclusion:** Different treatment modalities for stage 1 disease were similar in aspect of overall survival. Pulmonary parenchyma recurrence and advanced stage disease were associated with mortality.

**Keywords:** Seminoma; carboplatin; radiotherapy; follow up

## GİRİŞ

Testis kanserleri %95 oranında germ hücrelerinden köken alan 20-35 yaş arası erkeklerin en önemli solid tümörleridir<sup>1</sup>. Tüm kanser vakalarındaki oranı % 0,5'tir. Amerika da 2018 yılında 9300 yeni vaka ve 400 hastalığa bağlı ölüm beklenmektedir. 5 yıllık

sağkalım %95 civarındadır. Testis kanser insidansı zaman içinde artış göstermiştir. Ortalama tanı yaşı 33'tür. Hastaların %68'i tanı anında lokalize evrededir<sup>2</sup>. Etiyolojisi tam olarak aydınlatılamamakla beraber bazı çevresel ve genetik etkenler suçlanmaktadır<sup>3</sup>. Germ hücreli tümörler miks ya da tek dominant

#### Corresponding Author / Sorumlu Yazar:

Ali Gökyer

**Adres:** Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı, Edirne, TÜRKİYE

**E-posta:** aligkyer@hotmail.com

#### Article History / Makale Geçmişi:

Date Received / Geliş Tarihi: 15.05.2019

Date Accepted / Kabul Tarihi: 20.06.2019

bir histolojik tipe sahiptir. Tedavi amacıyla bu tümörler pür seminomlar ve non-seminomgerm hücreli tümörler olarak ayrılmıştır.

Seminomlar genellikle (%80) evre 1 hastalık olarak tanı alır. Kemoterapi ve radyoterapiye çok duyarlıdır. Diğer malignitelerin aksine metastatik evrede dahi kür şansı vardır. Prognozu genellikle iyidir. Ancak tedavi ilişkili morbidite durumları gözardı edilmemelidir. Genellikle tek taraflı ağrısız skrotal şişlik olarak prezente olurlar. Tanı da USG (ultrasonografi) ile skrotal kitlenin gösterilmesi önemlidir<sup>4</sup>. Seminomda spesifik bir tümör belirteci yoktur. Bazı vakalarda B-HCG (B-subunit of human chorionic gonadotropin) artmış bulunabilir<sup>5</sup>. İnguinal orşiektomi standart başlangıç tedavi yaklaşımıdır<sup>6</sup>. Patolojik evreleme sonrası adjuvan tedavi kararı verilir. Platin bazlı kemoterapi veya RT (radyoterapi) ana tedavi seçenekleridir<sup>7-8</sup>. Çalışmamızda kliniğimizde pür seminom tanısı nedeniyle tedavi ve takibi yapılan hastaların klinik özelliklerini, tedavi yanıtlarını ve tedavi sonrası seyirlerini incelemeyi amaçladık.

## MATERYEL METOT

Çalışmamızda 2008-2018 yılları arasında kliniğimizde seminom tanısıyla takip ve tedavi edilen hastaların dosyaları retrospektif olarak incelendi. Hasta özellikleri, tümör özellikleri, tedavi şekilleri, tedavi sonrası prognoz ve takipleri kayıt edildi. Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi'nden 25.02.2019 tarihinde TÜTF/BAEK 2019/54 nolu etik kurul onayı alınmıştır.

## BULGULAR

Kliniğimizde seminom tanısıyla tedavi alan ve takip edilen 125 hasta mevcuttu (Tablo 1). Yaş dağılımı özellikle 20-40 yaş arasında pik yapmaktaydı (%68). Hastaların büyük kısmı

stage 1 hastalık (%81,6) olarak tanı almıştı. Sol testis yerleşimli tümörler daha sık izlendi (%57,6). Tanı anında sadece 5 hastada metastaz saptandı. Metastaz yerleri 2 hastada akciğer parankimi iken 3 hastada mediastinel lenf nodları idi. Lenfovasküler invazyon patolojik olarak 51 hastada (%40,8) izlendi. 39 hastaya pelvik RT uygulanırken 23 hasta tedavisiz izleme alındı.

**Tablo.1** Hasta özellikleri

Hasta	n (%)
Tanı yaşı	
<20	3 (2,4)
20≤yaş≤40	86 (68,8)
>40	36 (28,8)
Evre	
Evre 1	102 (81,6)
Evre 2	14 (11,2)
Evre 3	9 (7,2)
Lokalizasyon	
Sağ	53 (42,4)
Sol	72 (57,6)
Lenfovasküler invazyon	
Var	51 (40,8)
Yok	74 (59,2)
Metastaz	
Var	5 (4)
Yok	120 (96)
1.sıra tedavi	
RT	39 (31,2)
KT	63 (50,4)
Takip	23 (18,4)
Retroperitoneal lenf diseksiyonu	
Var	5 (4)
Yok	120 (96)
1.tedavi sonrası relaps	
Var	9 (7,2)
Yok	116 (92,3)

Kemoterapi alan 63 hastadan (%50,4) 38 hasta tek ajan karboplatin, 25 hasta BEP kemoterapi rejimi (bleomisin, etoposid, sisplatin) aldı. Relaps, kemoterapi alan grupta sadece 5 hastada izlenirken bu hastalardan 3'ü tek ajan karboplatin almıştı. İki kür karboplatin alan hastalar ile bir kür karboplatin alanlar arasında nüks bakımından fark yoktu. Relaps genellikle paraaortik lenf nodlarında saptandı. Aktif takip edilen grupta sadece 1 hasta akciğer tutulumu olarak nüks etti. Radyoterapi verilen tüm hastalar evre 1'di. Bu hastalardan 3'ünde takipte relaps saptandı. Evre 1 hastalık olarak bakıldığında radyoterapi veya tek ajan

karboplatin alan hastalarda nüks eden hasta sayıları benzerdi (Tablo 2). Nüks eden hastalar ile etmeyenler arasında klinik, histolojik ve

tedavi özellikleri bakımından anlamlı bir farklılık saptanmadı.

**Tablo.2** Nüks eden seminom hastalarının özellikleri

Hasta	Tanı yaşı	Lokalizasyon	LVI	Evre	1.basamak tedavi	Nüks yeri	RFS (ay)	OS (ay)
1	36	sağ	var	2	Karboplatin*2	Akciğer	4	5
2	30	sol	var	1	Karboplatin*1	Paraaortik LAP	13	85
3	27	sol	vok	1	Karboplatin*1	Mediastinel LAP	21	83
4	35	sağ	vok	1	Karboplatin*1	Paraaortik LAP	16	34
5	30	sol	var	2	BEP*3	Paraaortik LAP	19	44
6	47	sağ	vok	1	Radyoterapi	Akciğer	11	15
7	63	sol	var	1	Radyoterapi	İnguinal LAP	16	127
8	43	sağ	var	1	Radyoterapi	İnguinal LAP	62	116
9	33	sol	yok	1	Takip	Akciğer	11	12

LVI: lenfovasküler invazyon; OS: overall survival; RFS: rekürren free survival

Takipte hastaların prognozları oldukça iyiydi. Hastaların median takip süresi 83 ay (SD:59,34), saptanırken medyan sağ kalım ve relapsız sağ kalım sürelerine halen erişilememiştir. 5 yıllık takibi tamamlanan hastalarda (84 hasta) sağkalım %95,3 iken, 10 yıl tamamlananlarda (45 hasta) %88,9 idi (Tablo 3). Evre 1 hastalarda 5 yıllık sağkalım %97,2, evre 2 hastalarda % 71,5, evre 3 hastalarda ise %66,7'dir. Takip süresi 10 yılı tamamlayan evre 1 hastalarda sağkalım %95,2 idi.

yanıtsızlığı ölüm nedeni olarak düşünülür. Diğer 2 hasta ise takipte 5.yıldan sonra hastalık dışı nedenlerden dolayı kaybedildi. Erken dönemde ölen hastalar içinde 2 hasta akciğer parankim metastazı ile nüks etmişti. Aynı şekilde bu dört hastadan 2'si stage 3 hastalığa sahipti.

**Tablo.3** Hastaların 5 ve 10 yıllık takip sonuçları

Takip periyodu	Hasta (n)	Sağkalım (%)
5 yıl (total)	84	95,3
Evre 1		97,2
Evre 2		71,5
Evre 3		66,7
10 yıl (total)	45	88,9
Evre 1		95,2
Evre 2		50,0
Evre 3		33,3

Kliniğimizde tedavi alan 125 hastadan 6 hasta (% 4,8) takipte kaybedildi (Tablo 4). 4 hasta ilk 2 yıl içinde kaybedildi. Hastalık nüksü ve tedavi

**Tablo.4** Eksitus olan seminom hastalarının özellikleri

Hasta	Tanı yaşı	Lokalizasyon	LVI	Evre	Tedavi	Relaps	Relaps yeri	OS (ay)
1	44	sol	var	3	4 kür BEP	yok	-	2
2	36	sağ	var	2	2 kür Karboplatin AUCx7	var	Akciğer	5
3	37	sol	yok	3	4 kür BEP	yok	-	7
4	47	sağ	yok	1	Radyoterapi	var	Akciğer Kemik	15
5	20	sol	var	2	3 kür BEP	yok	-	103
6	26	sağ	var	1	Radyoterapi	yok	-	188

LVI= lenfovasküler invazyon OS= overall survival BEP= bleomisin+etoposid+sisplatin

## TARTIŞMA

Günümüzde evre 1 seminom için önerilen tedavi seçenekleri tek ajan karboplatin kemoterapisi, 20 Gy radyoterapi veya takiptir. Evre 2 ve evre 3 hastalıkta 3-4 kür sisplatin

bazlı kemoterapi rejimi önerilmektedir. Nüks eden ve tedaviye yanıtsız hastalarda 2. seri kemoterapi şemaları uygulanmaktadır. Kliniğimizde uygulanan tedavi şemaları da bunlarla aynıdır.

Değişik merkezlerde yapılan çalışmalarda evre 1 seminomda 5 yıllık sağkalım %94-% 99 olarak bildirilmiştir<sup>8-12</sup>. Bizim çalışmamızda evre 1 seminomlu hastaların 5 yıllık sağkalımı % 97,2 olarak bulundu. Peckham ve ark. yaptığı analizde evre 2 seminomlu hastaların 5 yıllık sağkalımı %80 olarak bulunurken bizim çalışmamızda bu oran %71,5 idi<sup>13</sup>. Çalışmamızdaki evre 3 hastalardan sadece 3 hasta 5 yıllık takip süresini doldurdu.

Tedavi ve tedavi yanıtları olarak karşılaştırıldığında evre 1 hastalıkta önerilen tedavi seçenekleri içerisinde kliniğimizde sırasıyla en fazla kemoterapi, radyoterapi ve takip uygulandı. Oliver ve ark. yaptığı randomize kontrollü çalışmada Evre 1 hastalıkta tek ajan karboplatin uygulanmasının radyoterapiye benzer olduğu kanıtlanmıştır<sup>14</sup>. Tanstad ve ark. 1384 hasta ile yaptıkları prospektif çalışmada 481 radyoterapi hastasından 4 hasta nüks etmiş (% 0,8)<sup>11</sup>. Bizim çalışmamızda 39 radyoterapi hastasının 3 ü nüks etmiştir (% 7,6). Oranın yüksek olması hasta sayısının az olması ile açıklanabilir. Yine aynı çalışmada 188 kemoterapi alan hastada 7 hasta nüks etmiştir. (% 3,6). Bizim çalışmamızda 40 kemoterapi hastasından 3 hastada nüks saptandı (%7,5). Yalnızca takip edilen hastalar içinde çalışmamızda 1 hasta nüks ederken (%4), aynı çalışmada 65 hastada (%14) nüks saptanmıştır. Kollmannsberger ve ark. Evre 1 aktif takip edilen hastaların relaps paternlerini değerlendirdikleri çalışmada 1344 hastadan 173 (%13) saptanmıştır<sup>15</sup>. Büyük çoğunluk ilk 3 yıl içinde (%92) nüks etmektedir. Bizim çalışmamızda bu oran %88'dir. Bu sonuçlara göre değerlendirildiğinde evre 1 hastalıkta aktif takip de önemli bir seçenektir.

Literatürde evre 1 hastalıkta bu tedavi seçeneklerinin birebir karşılaştırıldığı çalışmalar da vardır. Oliver ve ark. evre 1 seminomlu vakalarda tek ajan karboplatin ve radyoterapiyi karşılaştırmıştır. 2 yıllık relapsız sağkalımları sırasıyla %97,7 ve %96,7 bulunmuştur<sup>8</sup>. Bizim çalışmamızda da radyoterapi ve kemoterapi arasında relaps açısından fark yoktu. Aparicio ve ark. yaptığı çalışmada evre 1 yüksek riskli seminom hastalarında takip ve kemoterapi seçenekleri karşılaştırılmıştır<sup>9</sup>. Tekrarlama riskini azaltmada kemoterapi yüksek riskli hastalarda etkili saptanmıştır. Tedavi kararı verirken risk sınıflaması yapılması bu yüzden önemlidir.

Radyoterapide en önemli sorun kardiyak yan etkiler ve takipte metakron kanser gelişimidir. Travis ve ark. çalışmasında radyoterapi alan hastalarda 40 yıllık takipte kümülatif ikincil kanser gelişim riskinin %13 attığı bulunmuştur<sup>16</sup>. Bizim takip ettiğimiz vakalar içinde ikinci primer kanser gelişen hasta yoktu.

Çalışmamızın zayıf yönü retrospektif olmasıdır. Vaka sayısı olarak bakıldığında tek merkez çalışmalarına benzerdir. Hastalar ait marker ve tedavi ile marker değerlerindeki değişim gibi prognostik faktörler tetkiklerin başka merkezlerce yapılmış olması ve hasta kayıt dosyalarında yer almaması nedeniyle dahil edilemedi. Patoloji raporlarındaki bilgi eksikliği nedenli prognostik önemi olan tümör boyutu ve rete testis invazyonu çalışma verilerine dahil edilmedi. Bölgemizdeki testis tümörlerinin özellikleri göstermek ve tedavilerimizi geliştirmek adına önemli bir çalışmadır.

Pür seminom yüksek oranda kür şansı olan genç erişkinlerin en önemli tümörlerindedir. Bu nedenle optimal tedavinin uygulanması çok

önemlidir. Tedavi kararı alınırken hasta özellikleri ve beklentileri gözönüne alınmalı ve tedavi komplikasyonları net olarak anlatılmalıdır. Takipte sekonder kanser gelişimi ve nüks önemli bir sorun olduğundan hastalar belli aralıklarla gözlem altında tutulmalıdır.

#### Kaynaklar

1. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2018. *CA Cancer J Clin.* 2018;68:7–30.
2. Howlader N, Noone A, Krapcho M, Miller D, Bishop K, Kosary C, et al. (2017) SEER Cancer Statistics Review, 1975-2014, National Cancer Institute. Bethesda, MD. Erişim: [https://seer.cancer.gov/archive/csr/1975\\_2014/](https://seer.cancer.gov/archive/csr/1975_2014/)
3. Khan O, Protheroe A. Testis Cancer. *Postgrad Med J.* 2007; 83(984):624-32.
4. Shtricker A, Silver D, Sorin E, Schreiber L, Katlowitz N, Tsivian A, et al. *Int Braz J Urol.* 2015;41(4):655-60.
5. Donohue JP, Zachary JM, Maynard BR. Distribution of nodal metastases in non seminomatous testis cancer. *J Urol.* 1982;128:315-20.
6. Schmoll HJ, Jordan K, Huddart R, Pes MP, Horwich A, Fizazi K, et al. ESMO Guidelines Working Group: Testicular seminoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2010;21(5):140-6.
7. Santoni R, Barbera F, Bertoni F, De Stefani A, Livi L, Paiar F, et al. Stage I seminoma of the testis: a bi-institutional retrospective analysis of patients treated with radiation therapy only. *BJU Int.* 2003;92(1):47-52.
8. Oliver RT, Mead GM, Fogarty PJ, Stenning SP. MRC TE19 and EORTC 30982 trial collaborators: Radiotherapy versus carboplatin for stage I seminoma: Updated analysis of the MRC/EORTC randomized trial (abstract). *Proc Am Soc Clin Oncol* 2008, 26, 1 (Part II, 1006s).
9. Aparicio J, García del Muro X, Maroto P, Paz-Ares L, Alba E. Multicenter study evaluating a dual policy of postorchietomy surveillance and selective adjuvant single-agent carboplatin for patients with clinical stage I seminoma. *Ann Oncol.* 2003;14(6):867-72.
10. Cohn-Cedermark G, Stahl O, Tandstad T. Surveillance vs. adjuvant therapy of clinical stage I testicular tumors - a review and the SWENOTECA experience. *Andrology.* 2015;3(1):102-10.
11. Tandstad T, Smaaland R, Solberg A, Bremnes RM, Langberg CW. Management of seminomatous testicular cancer: a binational prospective population-based study from the Swedish norwegian testicular cancer study group. *J Clin Oncol.* 2011;29(6):719-25.
12. Mead GM, Fossa SD, Oliver RT, Joffe JK, Huddart RA et al. Randomized trials in 2466 patients with stage I seminoma: patterns of relapse and follow-up. *J Natl Cancer Inst.* 2011;103(3):241-9.
13. Peckham MJ, Horwich A, Hendry WF. Advanced seminoma: treatment with cis-platinum-based combination chemotherapy or carboplatin (JM8). *Br J Cancer.* 1985;52(1):7-13.
14. Oliver RT, Mead GM, Rustin GJ, Joffe JK, Aass N, Coleman R, 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(8):957-62.
15. Kollmannsberger C, Tandstad T, Bedard PL, Cohn-Cedermark G, Chung PW, Jewett MA, et al. Patterns of relapse in patients with clinical stage I testicular cancer managed with active surveillance. *J Clin Oncol.* 2015; 33(1):51–7.
16. Travis LB, Fossa SD, Schonfeld SJ, McMaster ML, Lynch CF, Storm H, et al. Second cancers among 40,576 testicular cancer patients: focus on long-term survivors. *J Natl Cancer Inst.* 2005; 97(18):1354-65.