



Yüksek Doz Tedavi Sonrasında Nükseden Testis Kanserli Bir Hastada Gemsitabin ve Paklitaksel Kurtarma Tedavisi

Gemcitabine Plus Paclitaxel Salvage Therapy in a Patient with Relapsed Testicular Cancer After High Dose Therapy

Ülkü YALÇINTAŞ ARSLAN¹, Erkan ARPACI¹, Saadet TOKLUOĞLU¹, Ayşe DURNALI¹, Nazan GÖKBAYRAK², Necati ALKIŞ¹

¹ SB Dr. Abdurrahman Yurtarslan Ankara Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Onkoloji Kliniği,

² SB Dr. Abdurrahman Yurtarslan Ankara Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Radyoloji Kliniği, ANKARA

ÖZET

Metastatik testis tümörlerinin oldukça büyük bir kısmı platin temelli tedavi ile iyileşir. Sisplatin dirençli yada yüksek doz tedavi uygulamaları sonrası nükseden olguların prognozu oldukça kötüdür. Bu olgu sunumunda 25 yaşında metastatik testis embriyonal karsinoma tanısı alan bir erkek hasta bildirilmiştir. Birinci basamak tedavi olarak bleomisin, etoposid, sisplatin (BEP) kemo-terapi rejimi uygulanan hasta beyin metastazı ile nüksetti ve ikinci sıra vinblastin, ifosfamid, sisplatin (VeIP) tedavisi sonrası yüksek doz kemoterapi ve periferik kök hücre nakli uygulandı. Sonrasında nüks hastalık gelişen olguya kurtarma tedavisi olarak gemsitabin, paklitaksel kombinasyonu verildi. Olgu 30. ayda halen remisyonda izlenmektedir.

Anahtar Kelimeler: Testis kanseri, gemsitabin, paklitaksel, kurtarma tedavisi.

SUMMARY

The majority of patients with metastatic non-seminomatous germ cell tumors can be cured by cisplatin based combination chemotherapy. However, patients whose condition is cisplatin-refractory or who have recurrence after high dose chemotherapy have worse prognosis. We presented here, a 25 years old male patients was diagnosed metastatic embryonal testicular carcinoma. The patients received bleomycin, etoposide, cisplatin (BEP) regimen as first line chemotherapy. He experienced early brain relaps and as second line chemotherapy vinblastine, ifosfamide, cisplatin (VeIP) therapy was used. He underwent high dose chemotherapy with peripheric stem cell rescue. For the patient experienced a second recurrence, gemcitabine and paclitaxel was administered as salvage chemotherapy. He is alive and is free from disease at 30 months.

Key Words: Testicular cancer, gemcitabine, paclitaxel, salvage treatment.

GİRİŞ

Testis germ hücreli tümörler adölesan ve genç erişkin erkeklerde en sık görülen solid tümörlerdir (1). Orta ve kötü risk grubundaki metastatik testis nonseminomatöz germ hücreli tümörlerinin dört kür bleomisin, etoposid, sisplatin (BEP) uygulaması standart tedavidir. Tam remisyon sonrası nükseden hastalarda

standart olarak ikinci sıra olarak vinblastin, ifosfamid, sisplatin (VeIP) tedavisinin verilmesi önerilmektedir (2). Nükseden veya konvansiyonel tedavilere yanıt vermeyen olgularda yüksek doz tedavi uygulaması ile hala uzun süreli remisyonlar elde edilebilir (3). Yine de sisplatin dirençli olgularda progresif hastalık nedeniyle hastaların çoğu kaybedilmektedir. Bu

nedenle bu tür olgularda yeni ve etkin tedavi ajanlarına gereksinim oluşmuştur. Biz bu olgu sunumu ile yüksek doz tedavi sonrası nükste gemcitabin ve paklitaksel içeren kurtarma tedavisi verilen bir olgunun sonucunu bildiriyoruz.

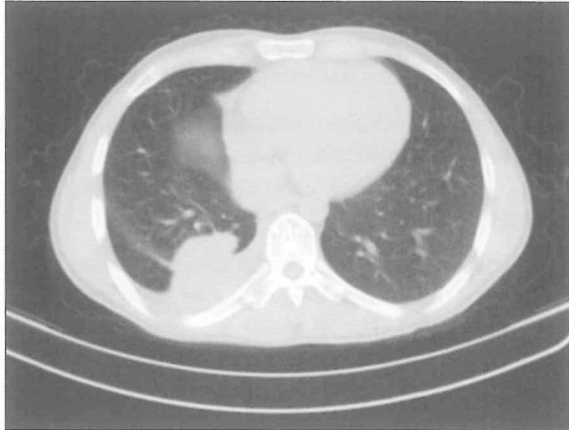
OLGU

Yirmi beş yaşında erkek hasta kliniğimize öksürük yakınması ile başvurdu. Öz geçmişinde bir ay önce testiste kitle nedeniyle orşiektomi yapıldığı ve embriyonel karsinoma tanısı aldığı öğrenildi. Bu dönemde serum alfa-fetoprotein (AFP) düzeyi 300 ng/mL (normal değer: 0.6-7.0 ng/mL), insan beta-koryogonadotropin (β -HCG) düzeyi ise 260 mIU/mL bulunmuştu. Toraks tomografisinde masif sağ plevral efüzyon ve karina düzeyinde mediastinal yapılara basan kitle saptanmıştı ve fiberoptik bronkoskopiye sağ orta ve alt lob bronşuna dıştan bası mevcuttu. Plevra biyopsisi kronik plörit olarak rapor edilmişti. Kliniğimize başvuru esnasında ölçülen serum AFP düzeyi 1210 ng/mL, β -HCG 16 mIU/mL idi. Abdomen tomografisinde metastatik bulgu yoktu. BEP tedavi şeması dört kür uygulandı. Serum AFP düzeyi 19.6 ng/mL düştü. Radyolojik bulgularda kısmi gerileme oldu. β -HCG normal düzeye geldi. Etoposid ve sisplatin olarak iki kür daha verildi. AFP düzeyi 9.46 ng/mL olarak saptandı. Bir ay sonra epileptik nöbet geçiren hastanın kraniyal manyetik rezonans görüntülemesinde sol frontal bölgede 50 x 48 x 40 mm soliter beyin metastazı saptanarak opere edildi. Histopatolojik inceleme germ hücreli tümör metastazı olarak rapor edildi. Hastaya kraniyal radyoterapi uygulanması sonrasında ikinci sıra tedavi olarak VIP başlandı. Dört kür sonrası AFP değeri normal sınıra gerileyen hastaya yüksek doz tedavi ve periferik kök hücre nakli uygulandı. Beş ay sonra serum AFP değeri 111.10 ng/mL'ye yükselen hastanın toraks tomografisinde sağ akciğer alt lobda 6 x 4 cm kitle saptandı. Resim 1'de mediasten penceresinde kontrast madde kullanılarak yapılan bilgisayarlı tomografi incelemesinde, sağ akciğer alt lob posterobazal segmentte plevra tabanlı, lineer fibrotik bandın eşlik ettiği yumuşak doku dansitesinde ve heterojen özellikte kitle lezyonu izlenmektedir. Resim 2'de aynı kitle lezyonunun akciğer penceresindeki görünümü izlenmektedir.

Hastaya gemcitabin 1000 mg/m²/gün birinci ve sekizinci gün, paklitaksel 150 mg/m²/gün birinci gün, 21 günde bir olmak üzere kurtarma tedavisi planlandı. Dört kür sonra serum AFP değeri normal sınırlara gelen hastanın tedavisi altı küre tamamlandı. Toraks tomografisinde sağ alt lobda rezidüel lezyon cerrahi olarak çıkarıldı. Histopatolojik incelemede yaşayan tümör dokusu saptanmadı. Hasta kurtarma tedavisi başlangıcından bugüne kadar 30. ayda hastaliksız izlenmektedir.



Resim 1. Mediasten penceresinde kontrast madde kullanılarak yapılan bilgisayarlı tomografi incelemesinde, sağ akciğerde alt lob posterobazal segmentte plevra tabanlı kitle lezyonu.



Resim 2. Aynı kitle lezyonunun akciğer penceresindeki görünümü.

TARTIŞMA

Germ hücreli testis tümörleri potansiyel olarak kemoterapi ile kür elde edilebilme olasılığı yüksek olan malign neoplazmlardır. BEP ile tam remisyon sonrasında yineleyen hastalığı olan olgularda ifosfamid ve sisplatin tedavisine vinblastin veya paklitaksel gibi ajanların eklenmesi (VeİP ve TİP) ile oluşturulan kombinasyon kemoterapisi ile uzun süreli hastaliksız sağkalım elde edilebilir (4-7). Sisplatin dirençli olgularda veya üçüncü basamak kurtarma tedavisi olarak kullanılsa da yüksek doz kemoterapi uygulamaları uzun süreli remisyon ya da kür sağlanabilir (3).

Tüm bu tedavilere rağmen nükseden olgularda uzun süreli sağkalım olası değildir. Bu durum yeni kemoterapi ajanlarının tek başına kullanılması ile ilgili çalışmalar yapılmasına yol açmıştır. Oksaliplatin,

gemsitabin ve paklitaksel bu amaçla kullanılan ajanlardır (8-12).

Tek ajan ile elde edilen bu yanıt oranları ve sağ kalım sonuçlarının istenen ölçüde olmaması kombinasyon kemoterapi rejimleri ile yapılan çalışmaları gündeme getirmiştir. De Giorgi ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada gemsitabin ve oksaliplatin kombinasyonunun etkinliği değerlendirildi. Sisplatin dirençli hastalarda (n= 18) gemsitabin 1250 mg/m²/gün birinci ve sekizinci gün ve oksaliplatin 130 mg/m²/gün birinci gün, üç haftada bir uygulanmıştır. Yanıt alınan üç hastanın testis embriyonal karsinoma olguları olduğu bildirildi (13).

Çok merkezli başka bir faz II çalışmada sisplatin dirençli hastalarda (n= 27) paklitaksel 175 mg/m²/gün ve oksaliplatin 130 mg/m²/gün birinci gün, üç haftada bir uygulamanın etkinlik ve toksisitesi değerlendirildi. Çalışmaya alınan hastaların beşi yüksek doz tedavi sonrası nüks etmiş olgudur. Tam yanıt elde edilememiş, markır pozitif bir hastada parsiyel yanıt ve altı hastada hastalık stabilizasyonu sağlanmıştır. İki hasta 65 aylık izlemede hastaliksız olarak yaşamaktadır (14).

Platin verilmeksizin gemsitabin ve paklitaksel gibi farklı etki mekanizmalarına sahip iki ajanın kullanılması ile elde edilecek yanıt oranları iki önemli çalışmada araştırıldı.

E9897 çalışmasında gemsitabin, paklitaksel (paklitaksel 110 mg/m²/gün ve gemsitabin 1000 mg/m²/gün 1, 8 ve 15. günlerde, 28 günde bir uygulama) ile kombinasyonu kurtarma tedavisi olarak %36'sı sisplatin refrakter ve %36'sı daha önce yüksek doz tedavi almış olan (n= 30) hasta grubunda uygulandı. Altı hastada yanıt gözlemlendi, bunlardan üçü tam yanıtı. Tam yanıt veren iki hastada 15 ve 25 ay hastaliksız sağ kalım sağlandı (15). Diğer çalışmada gemsitabin-paklitaksel kombinasyonu yüksek doz tedavi sonrası nükseden homojen bir grup hastaya verilmiştir. Paklitaksel 100 mg/m²/gün ve gemsitabin 1000 mg/m²/gün 1, 8, ve 15. günler, dört haftada bir uygulanmıştı (n= 32). Hastaların dördünde parsiyel, altısında tam yanıt gözlenmiş, tam yanıt olan hastaların dördünün tedavi başlangıcından sonraki 20, 40, 44 ve 57. aylarda hala hastaliksız yaşamakta olduklarını bildirmişlerdir (16).

Bizim olgumuzda da biri yüksek doz kemoterapi olmak üzere üç basamak tedavi sonrasında nüks gözlenmiş ve gemsitabin ve paklitaksel yukarıdaki çalışma dozlarından farklı bir şema ile verilmiştir. Bu uygulama şekli ile de gemsitabin ve paklitaksel kombinasyonu yüksek doz tedavi sonrası nükseden olgularda etkili bir kurtarma tedavisi olarak görünmektedir ve uzun süreli hastaliksız sağ kalım olanağı sağlayabilir.

KAYNAKLAR

1. Holmes L, Escalante C, Garrison O, et al. Testicular cancer incidence trends in the United States (1975-2004): Plateau or shifting racial paradigm? *Public Health* 2008;122:862-72.
2. Bosl GJ, Bajorin DF, Sheinfeld J, Motzer RJ, Chaganti RSK. Cancer of the testis. In: DeVita VT, Lawrence TS, Rosenberg SA (eds). *Cancer, Principles and Practice of Oncology*. 8th ed. Philadelphia: Lippincott-Raven, 2008:1463-86.
3. Einhorn LH, Williams SD, Chamness A, et al. High-dose chemotherapy and stem-cell rescue for metastatic germ-cell tumors. *N Engl J Med* 2007;357:340-8.
4. Kawai K, Miyazaki J, Tsukamoto S, et al. Paclitaxel, ifosfamide and cisplatin regimen is feasible for Japanese patients with advanced germ cell cancer. *Jpn J Clin Oncol* 2003;33:127-31.
5. Kondagunta GV, Bacik J, Donadio A, et al. Combination of paclitaxel, ifosfamide, and cisplatin is an effective second-line therapy for patients with relapsed testicular germ cell tumors. *J Clin Oncol* 2005;23:6549-55.
6. Loehrer P, Gonin R, Nichols C, et al. Vinblastine plus ifosfamide plus cisplatin as initial salvage therapy in recurrent germ cell tumor. *J Clin Oncol* 1998;16:2500-4.
7. McCaffrey JA, Mazumdar M, Bajorin DF, et al. Ifosfamide and cisplatin-containing chemotherapy as first-line salvage therapy in germ cell tumors: Response and survival. *J Clin Oncol* 1997;15:2559-63.
8. Kollmannsberger C, Rick O, Derigs HG, et al. Activity of oxaliplatin in patients with relapsed or cisplatin-refractory germ cell cancer: A study of the German Testicular Cancer Study Group. *J Clin Oncol* 2002;20:2031-7.
9. Einhorn LH, Stender MJ, Williams SD, et al. Phase II Trial of gemcitabine in refractory germ cell tumors. *J Clin Oncol* 1999;17:509-11.
10. Bokemeyer C, Gerl A, Schöffski P, et al. Gemcitabine in patients with relapsed or cisplatin-refractory testicular cancer. *J Clin Oncol* 1999;17:512-6.
11. Sandler AB, Cristou A, Fox S, et al. A Phase II trial of paclitaxel in refractory germ cell tumors. *Cancer* 1998;82:1381-6.
12. Bokemeyer C, Beyer J, Metzner B, et al. Phase II study of paclitaxel in patients with relapsed or cisplatin-refractory testicular cancer. *Ann Oncol* 1996;7:31-4.
13. De Giorgi U, Rosti G, Aieta M, et al. Phase II study of oxaliplatin and gemcitabine salvage chemotherapy in patients with cisplatin-refractory nonseminomatous germ cell tumor. *Eur Urol* 2006;50:1032-8.
14. Theodore C, Chevreau C, Yataqhene Y, et al. A phase II multicenter study of oxaliplatin in combination with paclitaxel in poor prognosis patients who failed cisplatin-based chemotherapy for germ-cell tumors. *Ann Oncol* 2008;19:1465-9.
15. Hinton S, Catalano P, Einhorn LH, et al. Phase II study of paclitaxel plus gemcitabine in refractory germ cell tumors (E9897): A Trial of the Eastern Cooperative Oncology Group. *J Clin Oncol* 2002;20:1859-63.
16. Einhorn LH, Brames MJ, Juliar B, et al. Phase II study of paclitaxel plus gemcitabine salvage chemotherapy for germ cell tumors after progression following high-dose chemotherapy with tandem transplant. *J Clin Oncol* 2007;25:513-6.