

Testis tümörlerinin sistemik kemoterapisine bağlı erken ve geç yan etkiler

Dr. Kerem Okutur, Dr. Gökhan Demir

İstanbul Bilim Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı, İstanbul

ABSTRACT

Testicular tumors are 5% of all urologic malignancies and 95% of them have germ cell origin. About half of the germ cell tumors are metastatic at the time of diagnosis. In recent years systemic chemotherapy used with surgery had enabled a marked decrease of mortality. Approximately 70 to 80% of cure rates were reported with cisplatin based combination therapy even for advanced disease. Nevertheless combination chemotherapy regimens have many serious early and late toxicities. In this article, mechanisms, clinical features, treatment and prevention methods of the side effects due to chemotherapeutic agents that are used in the treatment of testicular cancer were discussed.

ÖZET

Testis tümörleri tüm ürolojik malignitelerin %5'ini oluşturmaktadır ve bunların %95'i germ hücrelidir. Germ hücreli testis tümörlerinin yarısı tanı sırasında metastatiktir. Son yıllarda cerrahi tedaviyle beraber kullanılan sistemik kemoterapi ile mortalitede belirgin azalma sağlanmıştır. Cisplatin bazlı kombinasyon tedavileri ile ileri evre hastalıkta bile %70-80'lere varan kür oranları bildirilmektedir. Buna karşın kombinasyon kemoterapisinde kullanılan rejimlerin önemli erken ve geç dönem toksisiteyi bulunmaktadır. Bu yazıda testis kanseri tedavisinde kullanılan kemoterapötik ajanlara bağlı gelişen yan etkilerin mekanizmaları, klinik özellikleri, tedavileri ve önleme yöntemleri tartışılmıştır.

Testis kanseri erkeklerdeki tüm kanserlerin %1'ini oluşturmaktadır. Germ hücreli testis tümörleri ise 20-40 yaş arası erkeklerde en sık görülen malin tümördür. Tüm testis kanserlerinin %95'i germ hücrelidir ve bu grup aynı zamanda testisin en malin tümör grubunu oluşturmaktadır. Hastaların yaklaşık yarısı tanı sırasında ileri evrede bulunmaktadır. orşiyektomiyle birlikte uygulanan kombinasyon kemoterapisi dissemine nonseminomatöz testis kanseri için standart tedavidir. 1970'lerde %20 civarında olan kür oranları bugün %80'lere ulaşmıştır. Kür oranlarındaki artışın başlıca nedeni hastalığın medikal tedavisinin temelini oluşturan kemoterapi alanındaki ilerlemelerdir. Testis kanserinin kemoterapisinde 1970'lerde Sisplatin'in kullanıma girmesi en önemli aşamayı oluşturmaktadır. 1977'de Sisplatin'e Vinblastin ve Bleomisin'in eklenmesi ile kür oranlarının belirgin olarak yükseldiği görülmüş, daha sonraki yıllarda bu gruba Etoposid, İfosfamid, Paklitaksel ve Karboplatin gibi kemoterapötik ajanlar da eklenmiştir. Kür oranlarının artması ile kemoterapinin daha sık kullanılabilir hale gelmesi, yeni kemoterapötiklerin tedaviye eklenmesi, tedavi dozlarının ve sürelerinin artması ile beraber, kemoterapiye bağlı toksik etkiler de gündeme gelmiştir (1). Tablo 1'de testis kanserinde kullanılan kemoterapötikler ve bunlara bağlı olarak görülen yan etkiler verilmiştir.

Nefrotoksisite

Nefrotoksisiteden primer sorumlu ajan Sisplatin'dir ve ilacın klinik kullanımını sınırlandıran en önemli yan etkisi de nefrotoksisitedir (2). Sisplatin nefrotoksisitesinin etyolojisinde birden fazla faktörün rolü söz konusudur. Bunlardan başlıcaları; renal kan akımında azalma, artmış renal vasküler rezistans, ilacın tübül hücre DNA'sı ile etki-

Tablo 1. Kemoterapötik ajanlara bağlı toksik etkiler (1)

Bleomisin	Pulmoner toksisite, Reynaud Fenomeni
Etoposid	Sekonder lösemi
Sisplatin	Nefrotoksisite, ototoksisite, nöropati, infertilite
İfosfamid	Nefrotoksisite, hemorajik sistit, MSS toksisitesi, uygunsuz ADH salınımı
Paklitaksel	Nöropati, hipersensivite reaksiyonu, diyare
Vinblastin	Konstipasyon/ileus, uygunsuz ADH salınımı
Karboplatin	Ototoksisite, nefrotoksisite, nöropati

MSS: Merkezi sinir sistemi, ADH: Antidiüretik hormon

leşimi ve bunun sonucunda gelişen tübül disfonksiyon (özellikle proksimal tübüllerde), tübül hücrelerdeki Na-K ATP'az aktivitesinin inhibisyonu, mitokondriyal bozukluklar, oksidan stres, peroksidasyona karşı koruyucu enzim aktivitesinde azalmalar ve renin-angiotensin-aldosteron sistemindeki değişikliklerdir. Nefrotoksisitenin erken dönemlerinde tübül hasar ön plandadır, buna bağlı olarak Na, K, Ca ve Mg atılımında artış görülür. Bu dönemde hiponatremi, hipokalemi ve hipomagnezemi görülebilir. Üriner albumin atılımında artış, serum üre değerindeki artış ve kreatinin klirensi değerlerindeki düşme eğilimi, genellikle daha sonra gelişen gelişen glomerüler fonksiyon bozukluklarına işaret etmektedir. Yapılan çalışmalarda Sisplatin verilmesini takiben ilk 3 saat içinde renal kan akımında azalma göz-

“Nefrotoksisitenin erken dönemlerinde tübüler hasar ön plandadır, buna bağlı olarak Na, K, Ca ve Mg atılımında artış görülür. Bu dönemde hiponatremi, hipokalemi ve hipomagnezemi görülebilir. Üriner albumin atılımında artış, serum üre değerindeki artış ve kreatinin klirensi değerlerindeki düşme eğilimi, genellikle daha sonra gelişen gelişen glomerüler fonksiyon bozukluklarına işaret etmektedir.”

lenmiştir. 48-72 saat sonra proksimal tübüler disfonksiyon ve renal vasküler dirençte artış görülür. 72-96 saat sonra ise GFR' de azalma ortaya çıkar. Tedavi sonrası 1-2 hafta içinde hastaların %25' inde geri dönebilen azotemi gözlenmektedir (3). GFR' deki azalma uzun vadede stabil kalma eğilimindedir ve genellikle klinik olarak progresyon göstermez. Bir çok araştırmacı GFR' deki bu akut düşüşlerin tedavinin tamamlanmasından sonraki aylar ve yıllar içinde kötüleşmediğini bildirmişlerdir; bununla beraber uzun süreli subklinik

“Testis kanseri tedavisinin en sık görülen yan etkisi miyelosupresyondur. Kısa süreli miyelosupresyon hastaların %40-50' sinde görülmektedir. 3-4 siklus BEP (Bleomisin, Etoposid, Sisplatin) tedavisi sonrası febril nötropeni riski %5-25 arasındadır. Bleomisin' in İfsofamid ile değiştirilmesi (VIP) ile ve yüksek doz tedavilerde febril nötropeni sıklığı anlamlı olarak artmaktadır (1).”

bozukluk sıklıkla mevcuttur ve yüksek dozlarda ve multipl uygulamalarla tedavi edilen hastalarda nadir de olsa kalıcı renal yetersizlik ortaya çıkabilir (4). İleri yaş, renal radyasyon ve alkol kullanımı toksisiteyi arttırabilir.

Tedavi öncesinde ve sonrasında izotonik NaCl ile hidrasyon ve mannitol kullanımı toksisiteyi belirgin olarak azaltmaktadır ve çoğu hastada standart olarak kullanılmaktadır. Yapılan bir çalışmada sıvı tedavisiyle beraber uygulanan furosemidin mannitole üstünlüğü gösterilmiştir. Bir organik tiyofosfat olan Amifostin serbest radikalleri bağlayarak etki göstermektedir, Sisplatin'e bağlı kümülatif toksisiteyi azaltmada kullanılan ve FDA tarafından onaylı tek ajandır. Ancak fiyatı ve yan etkilerinden dolayı seçilmiş vakalarda kullanılmaktadır (3).

Nefrotoksisitenin spesifik bir tedavisi yoktur. Tüm hastalar hidrasyon ve elektrolit imbalansı yönünden dikkatle izlenmelidir. Hipokalemi ve hipomagnezemi uygun şekilde tedavi edilmelidir. Nefrotoksik ilaç kullanımından (radyokontrast maddeler, nefrotoksik antibiyotikler gibi) mümkün olduğunca kaçınılmalıdır.

Miyelosupresyon

Testis kanseri tedavisinin en sık görülen yan etkisi miyelosupresyondur. Kısa süreli miyelosupresyon hastaların %40-50' sinde görülmektedir. 3-4 siklus BEP (Bleomisin, Etoposid, Sisplatin) tedavisi sonrası febril nötropeni riski %5-25 arasındadır. Bleomisin' in İfsofamid ile değiştirilmesi (VIP) ile ve yüksek doz tedavilerde febril nötropeni sıklığı anlamlı olarak artmaktadır (1). Nötropenik sepsis, pulmoner toksisiteden sonra tedaviyle ilişkili ölümlerin halen en sık 2. nedenini oluşturmaktadır. Koloni stimulan büyüme faktörleri ve profilaktik antibiyotik kullanımı bu riski azaltmaktadır, ancak rutin kullanımları önerilmemektedir (5).

Vasküler komplikasyonlar

Sisplatin ve Bleomisin içeren kemoterapi alan testis kanserli hastaların bir kısmında erken dönemde akut kardiyovasküler komplikasyonlar gözlenmektedir. Literatürde Sisplatin bazlı kemoterapiden sonra ilk haftalar içinde olduğu bildirilen angina pectoris, akut miyokard enfarktüsü, arteriyel oklüzyon, derin ven trombozu, pulmoner emboli, geçici iskemik atak ve inme gibi birçok olgu sunumu bulunmaktadır (6-9). Sisplatin ve Bleomisin' in in vitro olarak endotelial hasara yol açtığı gösterilmiştir (10). Ayrıca Bleomisin alan hastaların yaklaşık 1/3' ünde Reynaud fenomeni gözlenmesi, altta yatan bir diğer mekanizmanın vasküler spazm

“Vasküler toksisite germ hücreli tümör kemoterapisinin en anlamlı geç dönem toksisitesi olarak ortaya çıkmaya başlamıştır. Bunlar içinde Reynaud fenomeni testis kanseri nedeniyle kemoterapi alan hastalarda en sık görülen vasküler toksisitedir. Tek ajan Bleomisin kullanımından sonra da olduğuna dair anektodal yayınlar olsa da, sıklıkla kombinasyon tedavisini takiben görülür (4).”

olduğunu düşündürmektedir (11). Son zamanlarda yapılan bir çalışmada (12) 67 testis kanserli hasta Sisplatin bazlı kemoterapi sonrası ilk 10 hafta izlenmiş ve tedavi öncesi ve sonrasında kardiyovasküler parametreler açısından incelenmişlerdir. Çalışmanın sonucunda kemoterapi ile hastaların serum VWF düzeylerinde ve carotis intima media kalınlıklarında anlamlı artış izlenmiştir. Bu bulgular olayın patogenezinde endotelial hasarın varlığını desteklemektedir.

Vasküler toksisite germ hücreli tümör kemoterapisinin en anlamlı geç dönem toksisitesi olarak ortaya çıkmaya başlamıştır. Bunlar içinde Reynaud fenomeni testis kanseri nedeniyle kemoterapi alan hastalarda en sık görülen vasküler toksisitedir. Tek ajan Bleomisin kullanımından sonra da olduğuna dair anektodal yayınlar olsa da, sıklıkla kombinasyon tedavisini takiben görülür (4). Vogelzang ve arkadaşları Vinblastin ve Bleomisin alan hastaların %21' inde Reynaud fenomeninin gözlendiğini, Sisplatin' in bu kombinasyona eklendiğinde ise görülme sıklığının %41' e yükseldiğini bildirmişlerdir (13). Provakatif testlerle ilgili çalışmalar asemptomatik hastalarda bile soğuk uyarana abartılı vazospastik yanıt bulunduğunu göstermiştir. Fenomenin başlangıç semptomları ortalama 10 ay sonra ortaya çıkmaktadır. Semptomların ne kadar süreceği belirsizdir, ancak hastaların %25' inden fazlasında tedaviden 10-20 yıl sonra dahi devam ettiği bildirilmiştir (13). Kalsiyum kanal blokeri nifedipin ile bazı iyi sonuçlar bildirilmiştir (14). Sisplatin ve Bleomisin' le kombinasyon tedavisinde kullanılan Vinblastin' in Etoposid ile değiştirilmesi Reynaud fenomeni sıklığını azaltmamaktadır.

1992'de Sisplatin bazlı tedavi alan hastalarda majör kardiyovasküler olay riskini değerlendirmek için "Testicular Cancer Intergroup Study" deki tüm bireylere kardiyovasküler toksisite değerlendirme anketi uygulanmış ve kemoterapiye bağlı toksisite profilleri belirlenmiş ve evre I hastalar retroperitoneal lenfadenektomiden sonra gözlenmişlerdir (15). Patolojik evre II olan hastalar ise gözlem grubu ve postoperatif 2 siklus adjuvan Sisplatin bazlı tedavi grubu olmak üzere 2 gruba randomize edilmişlerdir.

Sonuçlar değerlendirildiğinde; adjuvan kemoterapi alan hastalarda da, rekürren hastalık nedeniyle kemoterapi alan hastalarda da hiç akut kardiyovasküler toksisite gözlenmemiştir. Medyan izlem süresi 5.1 yıl olup, hastaların adreslerine gönderilen 459 anket formundan 270' i cevaplanmıştır. Kemoterapi alan grupta gözlem koluna göre ekstremitte parestezilerinin sıklığında anlamlı yükseklik saptanmıştır. Gözlem kolunda 2 fatal miyokard enfarktüsü, adjuvan kemoterapi kolunda ise bir tane nonfatal miyokard enfarktüsü bildirilmiştir. Hiçbir grupta inme görülmemiştir. Gözlem kolunda 3 tromboembolik olay bildirilmiştir. Sonuçta çalışmanın bulguları testis kanseri kemoterapisi ile akut vasküler olaylar arasında nedensel ilişki bulunduğuna dair görüşü desteklememiştir. Bununla beraber daha uzun süreli izlemin, hipertansiyon, olumsuz lipid profili ve vasküler olaylar hakkında ayrıntılı bilgi verebileceği vurgulanmıştır. Nitekim 2000 yılında yapılan bir çalışmada (16); 1987'den önce kemoterapi almış ve en az 10 yıldır remisyonda takip edilen 87 testis kanserli hasta ile kontrol grubu olarak sadece orşiyektomi uygulanmış, yaş ve izlem süresi açısından benzer özellikleri olan 40 hasta kardiyak olay sıklığı ve kardiyak risk faktörleri açısından karşılaştırılmıştır. Bu çalışmanın sonuçları incelendiğinde kemoterapi alan hastalarda kardiyak olay sıklığının ve riskinin daha yüksek olduğu, ayrıca bu hastaların dislipidemi, hipertansiyon gibi daha fazla olumsuz kardiyak risk faktörlerine sahip oldukları görülmüştür. Gerçekten de hiperkolesterolemi, LDL yüksekliği, HDL düşüklüğü, sistolik ve diastolik kan basıncında yükselme gibi olumsuz kardiyak risk faktörlerine kemoterapiyle tedavi edilen testis kanserli hastalarda normal popülasyona göre daha sık rastlanmaktadır (17). Amerika ve Danimarka'da yapılan çalışmalarda da germ hücreli tümör nedeniyle kemoterapi alan hastalarda kardiyak olay riskinin 2-7 kat arttığı saptanmıştır (2). Son zamanlarda yapılan ve 1134 hastayı içeren bir çalışmada da Sisplatin bazlı kemoterapi alan hastalarda uzun vadede fatal kardiyovasküler olay riskinin arttığı gösterilmiştir (18). Bu nedenle 10. yıldan sonra hastaların

"Bleomisine bağlı pulmoner toksisite nadirdir, ancak fatal olabilir ve testis kanserli hastalarda tedaviye bağlı ölümlerin en sık nedenini oluşturmaktadır (5). Fibrozis gelişme sıklığı, ilacın kümülatif dozu ile orantılı olarak, % 3 ile %40 arasında değişmektedir (21). Kümülatif doz 400 Ü' den az olduğunda toksisite nadiren fataldir. Toplam doz 400 mg'ı aştığında fibrozis riski başlamakta, 450-500 mg'ın üzerinde ise bu riskin %20'nin üzerinde olduğu bildirilmektedir."

kardiyovasküler risk profilinin rutin olarak izlenmesi önerilmektedir. Ayrıca hastalar kilo verilmesi, sigaranın bırakılması, lipid düzeylerinin takibi ve uygun kan basıncı tedavisi açısından eğitilmelidirler. Hem hasta hem de doktor uzun vadede olumsuz kardiyovasküler risk profilinin gelişebileceği konusunda bilinçli olmalıdırlar.

Nöropati

Tedavi edilen testis kanserli hastalarda görülen periferik nöropati ve ototoksisite primer olarak Sisplatin'e bağlıdır. Periferik etkiler klinik olarak parestezi, dizestezi, pozisyon ve vibrasyon hissinde bozuklukla karakterize distal sensoriyel nöropatiyle ortaya çıkar, motor üniteler relatif olarak korunmuştur (4). Subjektif olarak bu semptomlar yıllarca devam edebilir, bir çalışmada hastaların %43'ünde tedavinin tamamlanmasından 6-12 yıl sonra bile semptomların devam ettiği bildirilmiştir (19). Objektif çalışmalar nöropatinin kalıcı olduğunu doğrulamıştır. Dorsal kök ganglionlarının Sisplatin'e bağlı hasarın başlıca hedefi olduğu düşünülmektedir. Vinblastin alan hastalarda da nadir olmayarak nöropati görülmektedir ve vinblastinin etoposidle değiştirilmesi nöropati sıklığını azaltmaktadır (4).

Sisplatin'e bağlı ototoksisite yüksek frekanslı sesleri duymada azalma ile ortaya çıkar ve kümülatif Sisplatin dozuyla ilişkilidir. Ototoksisite için diğer risk faktörleri serum

kreatinin değerinin 1.5' ten yüksek olması, ileri yaş ve daha önce bulunan iştme bozukluğudur (20). Hastaların çoğunda iştme kaybı açısından rutin monitörizasyon endike değildir.

Pulmoner toksisite

Kemoterapi alan testis kanserli hastalarda görülen pulmoner toksisiteden Bleomisin sorumludur. Bleomisine bağlı pulmoner toksisite nadirdir, ancak fatal olabilir ve testis kanserli hastalarda tedaviye bağlı ölümlerin en sık nedenini oluşturmaktadır (5). Fibrozis gelişme sıklığı, ilacın kümülatif dozu ile orantılı olarak, % 3 ile % 40 arasında değişmektedir (21). Kümülatif doz 400 Ü' den az olduğunda toksisite nadiren fataldir. Toplam doz 400 mg'ı aştığında fibrozis riski başlamakta, 450-500 mg'ın üzerinde ise bu riskin % 20'nin üzerinde olduğu bildirilmektedir. İleri yaş, böbrek fonksiyon bozukluğu, akciğer hastalığı varlığı, eş zamanlı radyoterapi ya da yüksek konsantrasyonda oksijen tedavisi Bleomisin'e bağlı fibrozis gelişme riskini arttıran faktörlerdir (4). Bleomisine bağlı gelişen akciğer fibrozisinin patogenezinde ilacın doğrudan toksik etkisine bağlı olarak açığa çıkan reaktif oksijen metabolitlerinin ve ortama göç eden lenfosit, makrofaj, nötrofil, eozinofil ve epitel hücrelerinden salınan sitokinlerin rol oynadığı gösterilmiştir (22). Bu toksik etkiler klinikte bronşiolitis obliterans organize pnömoni, eozinofilik hipersensitivite pnömonisi ya da interstisyel pnömoni olarak ortaya çıkmaktadır. En sık görülen ve en tehlikeli prezentasyon ise Bleomisin alan hastaların yaklaşık %5' inde gelişen diffüz pulmoner fibrozistir (1). En erken fizik muayene bulgusu inspriumda uzamadır ve ilacın ivedilikle kesilmesini gerektirir. Nonproduktif öksürük, nefes darlığı, ateş, taşipne, siyanoz ve her iki bazalde raller diğer semptom ve bulguları oluşturur. Semptomların gelişmesi tedavinin kesilmesinden 1-3 ay sonraya kadar uzayabilir. Laboratuvar anormallikleri arasında DLCO'da azalma ve geç değişiklikler olarak hipoksi ve hiperkapni yer alır. Radyolojik anormallikler göğüs radyogramında ya da bilgisayarlı tomografide görülen subplevral nodülleri içerir (4).

Akciğer fonksiyon testleri (vital kapasite ve CO diffüzyon kapasitesi-DLCO) Bleomisin verilmesinden sonraki solunum fonksiyonlarındaki değişiklikleri belirlemede kullanılabilir, ancak klinik olarak anlamlı bleomisine bağlı akciğer hasarını tespit etmedeki yararlılığı kanıtlanmamıştır. Tedavi sırasında pulmoner fonksiyonlarda asemptomatik azalmalar siktir ve genellikle tedavinin tamamlanmasından sonra geriye döner. Bu nedenle solunum fonksiyon testlerinin rutin kullanımı

genellikle endike değildir ve pulmoner toksisiteyle ilgili semptom ve bulguları olan hastalara (örneğin fizik muayenede kuru ralleri olan veya egzersiz dispnesi tarifleyen hastalar) saklanmalıdır (23). Hastalar sigara içimi açısından sorgulanmalı ve içiyorlarsa bırakmaları şiddetle önerilmelidir. Gerekli görülürse dikkat edilerek düşük FiO₂'de oksijen desteği verilebilir. Sıvı desteği gerekliyse kristalloidlerden ziyade kolloidler tercih edilmelidir (23). Steroid tedavisi Bleomisin'e bağlı pnömoni gelişen hastalarda etkilidir ve pulmoner fibrozis gelişimini azaltabilir. Diffüz pulmoner fibrozis'in mortalitesi %50'lere ulaştığından ve steroidler gibi terapötik yaklaşımlar yetersiz olduğundan (24) asemptomatik hastaların erken tanısı, daha önce herhangi bir semptomu bulunmayan bir hastada tedavi sırasında ya da sonrasında yeni ortaya çıkan öksürük veya nefes darlığı durumunda ilacın hemen kesilmesi çok önemlidir.

Infertilite

Tanı sırasında hastaların %80'inde oligospermi ve sperm anormallikleri vardır ve bunların önemli bir kısmında subfertilite veya infertilite mevcuttur. Oligosperminin nedeni tam olarak bilinmemesine karşın, otoimmün süreç veya spermatogenezde bozukluğa yol açan primer endokrin disfonksiyon gibi çeşitli mekanizmalar ileri sürülmüştür (4). Hastaların neredeyse tamamında tedavi esnasında oligospermi gelişmektedir (23). Azalmış spermatogenez ve yüksek FSH düzey

leri normal bireylerle karşılaştırıldığında yeni tanı konmuş hastalarda ve intratübüler germ hücre neoplazisi olanlarda daha sıktır. Klinik evre I hastalığın seyrinde paternite etkilenmiyor gibi görünmektedir. Standart modifiye bilateral retroperitoneal lenf nodu disseksiyonu (RPLND), hastaların neredeyse tamamında retrograd ejakulasyona yol açmaktadır; sinir koruyucu RPLND bu riski azaltmakta ancak ortadan kaldırmamaktadır. Seminom için uygulanan radyasyon tedavisi de sperm sayısını etkileyebilir. Radyoterapinin saçılım dozunun azaltılması spermatogenezin daha hızlı düzelmesini sağlar (2). Testis kanseri için verilen kemoterapinin spermatogenez ve Leydig hücre fonksiyonları üzerinde akut etkileri vardır; kemoterapi germinal epiteli direkt olarak etkilemektedir ve Leydig hücre yetersizliği sık görülmektedir. Hastaların büyük çoğunluğu tedaviyi izleyen ilk 12 ay süresinde yükselmiş serum gonadotropin düzeyleri ile beraber azospermik kalırlar. Bu toksik etkiler çoğu hastada geri dönüşlüdür, bununla beraber yaklaşık %50'sinde tedaviden sonraki 2. yıl sırasında spermatogenez ve Leydig hücre fonksiyonlarının

“Hemorajik sistit Siklofosfamid ve İfosfamid' in iyi bilinen bir yan etkisidir. Patogenezinde ürotelyal epitele direkt olarak ileri derecede toksik etki gösteren ve bu iki kemoterapötik ajanın karaciğer metaboliti olan Akrolein rol oynamaktadır. Tüm üriner sisteme toksik etki gösterebilir, ancak mesane bir rezervuar olarak görev yaptığından en çok etkilenen organdır. Özellikle yüksek dozlarda ortaya çıkmaktadır.”

düzelmediği görülmüştür. Spermatogenezin düzelmeye ihtimalini azaltan bazı faktörler vardır; bunlar 30 yaşın üzerinde olmak, tedavi süresinin 6 aydan uzun sürmesi ve abdominal radyoterapi almış olmaaktır. Kemoterapi sonrası persistan oligospermi, anormal formlar ve motilite bozukluğu bildirilmiştir, ancak oligospermiye rağmen gebelik yine de olabilir (2). Roth ve arkadaşlarının 229 hastayı içeren retrospektif çalışmasında, sadece kemoterapiyle tedavi edilen hastaların en az 1/3'ü sağlıklı çocuk sahibi olmuşlardır (25). Bohlen ve arkadaşları yüksek riskli evre I germ hücreli tümörü olan hastalara uygulanan 2 siklus Sisplatin bazlı kemoterapinin fertilite ve seksüel fonksiyonları olumsuz etkilemediğini bildirmişlerdir (26). Lampe ve arkadaşları 170 hastalık çalışmalarında, orşiyektomi ve Sisplatin bazlı kemoterapi sonrasında spermatogenez ihtimalinin 2 yıl içinde %48'e, 5 yıl içinde ise %80'e yükseldiğini bildirmişlerdir (27). Semen kriyoprezervasyonu radyoterapi, RPLND ve kemoterapi alan tüm hastalara önerilmektedir (23).

İkincil malinite gelişimi

Olgu sunumları ve klinik uyarılar yüksek doz etoposidle tedavinin ikincil malinite gelişimine neden olduğunu düşündürmüştür. Etoposid, total 2000 mg/m²'den yüksek doz alan hastaların %0.5'inden az bir kısmında, 2400 mg/m²'den yüksek doz alanların %0.8-1.3'ünde ve 3000 mg/m²'den yüksek doz alanların %6'sında kromozom 11q'da translokasyonla karakterize ikincil lösemiye yol açmaktadır. Latent periyodu kısadır ve ortalama

2-4 yıldır (4). Nichols ve arkadaşları Sisplatin ve Bleomisin'le beraber konvansiyonel dozlarda etoposid kullanılan germ hücre kanserli hastaların kayıtlarını incelemişlerdir (28). 1982 ile 1991 arasında 1500-2000 mg/m² Etoposid + Sisplatin + İfosfamid/Bleomisin alan 538 hasta çalışmaya alınmıştır. Bunların 348'i inisyel kemoterapi olarak Etoposid'le kombinasyon tedavisi, 190 hasta Etoposid'i kurtarma kemoterapisinin bir parçası olarak almıştır. 337 hasta 2 yıldan fazla takip edilmiştir ve medyan takip süresi 4.9 yıldır. 2 hastada (%0.37) lösemi gelişmiştir. 1 hastada Etoposid tedavisinin başlamasından 2.3 yıl sonra t (4;11)(q21;q23) sitogenetik anomalisiyle ilişkili akut indifferansiye lösemi, 1 hastada da tedavinin başlamasından 2 yıl sonra normal kromozom çalışmasıyla beraber akut miyelomonoblastik lösemi gelişmiştir. Ancak bu düşük sekonder lösemi insidensi germ hücreli kanser için uygulanan Etoposid bazlı kemoterapinin risk-yarar oranını değiştirmemektedir. Bokemeyer ve Schmoll'un geniş serisinde kemoterapi sonrasında sekonder solid tümör riskinde anlamlı artış saptanmamıştır (29).

Radyasyon tedavisi ya da radyasyon + kemoterapi sonrası göreceli gastrointestinal malinite riski artmaktadır ve 10. yıldan sonra en fazladır (30). Mide, mesane ve muhtemelen pankreas kanseri sıklıkla pür seminomatöz germ hücreli tümör tedavisi olarak uygulanan radyasyon tedavisiyle ilişkilidir. Mide kanseri en sık görülen ikincil gastrointestinal tümördür. Yumuşak doku sarkomları da sık görülür (31). Latent periyodu uzundur (genellikle 10 yıldan fazla) ve çoğunlukla radyasyon tedavisi suçlanmaktadır. Bu ikincil malinensiler, tedavinin büyük yararları düşünüldüğünde daha az önem arz etmektedir. Rekürrens riskiyle beraber, tedavi edilen hastaların bu ikincil primer neoplazmlar için de uzun süreli takibinin gerektiği vurgulanmaktadır. Ek olarak hastaların %2-3'ünde diğer testiste metakron germ hücreli tümör ortaya çıkmaktadır ve ikinci orşiyektomiden sonra testosteron yerine koyma tedavisi gerekmektedir (32).

Hemorajik sistit

Hemorajik sistit Siklofosfamid ve İfosfamid'in iyi bilinen bir yan etkisidir. Patogenezinde ürotelyal epitele direkt olarak ileri derecede toksik etki gösteren ve bu iki kemoterapötik ajanın karaciğer metaboliti olan Akrolein rol oynamaktadır. Tüm üriner sisteme toksik etki gösterebilir, ancak mesane bir rezervuar olarak görev yaptığından en çok etkilenen organdır. Özellikle yüksek dozlarda ortaya çıkmaktadır. 1.2 g/m²/gün dozunda 5 gün süreyle uygulandığında hastaların yarısında mikroskopik hematüri ve %8'inde makros-

kopik hematüriye yol açtığı gösterilmiştir. Dehidratasyon, riski arttırmaktadır. Siklofosfamid karaciğerin mikrozomal P-450 sistemi tarafından hidroksilasyonla 4-hidroksiperoxisiklofosfamide (4-HC) dönüştürülür. Bu metabolit dokularda aldofosfamid ve ardından akrolein ve fosforamid mustard haline getirilir. Fosforamid mustard aktif antitümöral ajan iken, akrolein üriner sistem epiteline toksik bir üründür. Akrolein' in direkt kontakt yoluyla mesane epitelinde mukozal ödem, ülserasyon, neovaskularizasyon, hemoraji ve nekroza yol açtığı gösterilmiştir (33). Klinik

olarak makroskopik veya mikroskopik hematüri, pollakiüri, urgensi ve dizüriyle karakterizedir. Tanıda ultrasonografi ve sistoskopi kullanılır, ancak çoğu kez klinik tanıyı koymada yeterlidir. Tüm hastalara bu yan etki göz önünde bulundurularak rutin olarak protektif amaçla IV hidrasyon (3 litre/m²) veya kateterle mesane irrigasyonu, forse diürez ve MESNA uygulanmaktadır. MESNA akroleine bağlanarak toksik etkisini ortadan kaldırmaktadır. Genellikle ifosfamid dozunun %20' si olacak şekilde intravenöz olarak uygulanmaktadır (34). Mikroskopik hematüri veya dizüri gibi

hafif belirtilerle seyreden olgular kendiliğinden düzelebilir. Kanamaya eğilim yaratan durumların (trombositopeni gibi) giderilmesi gerekir. Makroskopik hematüri varlığında hidrasyon sürdürülür. Mesane irrigasyonu da tedavi yöntemleri arasında önemli yer tutar. Mesane içine çeşitli maddelerin uygulanması denenebilir. Bunlar arasında formalin (35), alüminyum (%1-2) (36), gümüş nitrat (37), ve prostoglandin F (38) yer almaktadır. Kanaması kontrol edilemeyen vakalarda hipogastrik arter ligasyonu veya embolizasyonu veya sistektomi gibi girişimler gerekebilir.

Kaynaklar

1. Feldman DR, Bosl GJ, Sheinfeld J, Motzer RJ. Medical treatment of advanced testicular cancer. *JAMA* 2008;299:672-84.
2. Basl GJ, Bajorin DF, Sheinfeld J, Matzer RJ, Chagenti RSK. Cancer of the testis. In De Vita HT, Hellman S, Rosenber SA (Eds), *Cancer Principles and Practice of Oncology*, 7th Edition, Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins 2005: 1287-9.
3. Yao X, Panichpisal K, Kurtzman N, Nugent K. Cisplatin nephrotoxicity: a review. *Am J Med Sci* 2007;334:115-24.
4. Nichols CR, Hung A, Corless C, Foster RS, Roth BT, Einhorn LH. Testis Cancer. In Holland CF, Frie E (Eds), *Cancer Medicine*, London: BS Decker Inc 2006: 1468-88.
5. Kawai K, Ando S, Hinotsu S, Oikawa T, Sekido N, Miyazawa N, Shimazui T, Akaza H. Completion and toxicity of induction chemotherapy for metastatic testicular cancer: an updated evaluation of Japanese patients. *Jpn J Clin Oncol* 2006;36:425-31.
6. Bachmeyer C, Joly H, Jorest R. Early myocardial infarction during chemotherapy for testicular cancer. *Tumori*. 2000;86:428-30.
7. Mano MS, Guimarães JL, Sutmöller SF, Reiriz AB, Sutmöller CS, Di Leo A. Extensive deep vein thrombosis as a complication of testicular cancer treated with the BEP protocol (bleomycin, etoposide and Cisplatin): case report. *Sao Paulo Med J* 2006;124:343-5.
8. Cantwell BM, Mannix KA, Roberts JT, Ghani SE, Harris AL. Thromboembolic events during combination chemotherapy for germ cell malignancy. *Lancet* 1988;2:1086-7.
9. Gerl A, Clemm C, Wilmanns W. Acute cerebrovascular event after Cisplatin-based chemotherapy for testicular cancer. *Lancet* 1991;338:385-6.
10. Kohli S, Kohli M. Acute chemotherapy-induced cardiovascular changes in patients with testicular cancer: are there implications for blood pressure management in patients receiving chemotherapy? *J Clin Oncol* 2006;24:2399.
11. Hansen S, Olsen N. Raynaud's phenomenon in patients treated with Cisplatin, vinblastine, bleomycin for germ cell cancer: measurement of vasoconstrictor response to cold. *J Clin Oncol* 1989;7:940-2.
12. Nuver J, Smit AJ, van der Meer J, van den Berg MP, van der Graaf WT, Meinardi MT, Sleijfer DT, Hoekstra HJ, van Gessel AI, van Roon AM, Gietema JA. Acute chemotherapy-induced cardiovascular changes in patients with testicular cancer. *J Clin Oncol* 2005;23:9130-7.
13. Vogelzang N, Bosl G, Johnson K, et al. Raynaud's phenomenon: a common toxicity after combination chemotherapy for testicular cancer. *Ann Intern Med* 1981;95:288-92.
14. Hantel A, Rowinsky E, Donehower R. Nifedipine and oncologic Raynaud's phenomenon. *Ann Intern Med* 1988;108:5:767.
15. Nichols C, Roth B, Williams S, et al. No evidence of acute cardiovascular complications of chemotherapy for testicular cancer: an analysis of the Testicular Cancer Intergroup. *J Clin Oncol* 1992;10:760-5.
16. Meinardi MT, Gietema JA, van der Graaf WT, van Veldhuisen DJ, Runne MA, Sluiter WJ, de Vries EG, Willemse PB, Mulder NH, van den Berg MP, Koops HS, Sleijfer DT. Cardiovascular morbidity in long-term survivors of metastatic testicular cancer. *J Clin Oncol* 2000;18:1725-32.
17. Gietema JA, Sleijfer DT, Willemse PHB, et al: Long-term follow-up of cardiovascular risk factors in patients given chemotherapy for disseminated nonseminomatous testicular cancer. *Ann Intern Med* 1992;116:709-15.
18. Haugnes HS, Aass N, Fosså SD, Dahl O, Klepp O, Wist EA, Wilsgaard T, Bremnes RM. Predicted cardiovascular mortality and reported cardiovascular morbidity in testicular cancer survivors. *J Cancer Surviv*. 2008;2:128-37.
19. Roth BJ, Greist A, Kubilis PS, et al. Cisplatin-based combination chemotherapy for disseminated germ cell tumors: long-term follow-up. *J Clin Oncol* 1988; 6:1239-47
20. Bokemeyer C, Berger CC, Hartmann JT, Kollmannsberger C, Schmoll HJ, Kuczyk MA, Kanz L. Analysis of risk factors for Cisplatin-induced ototoxicity in patients with testicular cancer. *Br J Cancer*. 1998;77:1355-62.
21. Jules-Elysee K, White DA. Bleomycin-induced pulmonary toxicity. *Clin Chest Med* 1990;11:1-20.
22. Tanoue LT. Pulmonary toxicity associated with chemotherapeutic agents. In: Fishman AP, ed. *Pulmonary Diseases and Disorders*. 3rd ed. New York, McGrawhill 1998;66: 1003-16.
23. Kramer BS, Retter AS. Testicular Carcinoma. In Abraham J, Gulley JL, Allegra CJ (Eds) *Bethesda Handbook of Clinical Oncology*, 2nd Edition. New York: Lippincott Williams & Wilkins 2005: 168-73.
24. Jensen J, Goel R, Venner P. The effect of corticosteroid administration on bleomycin lung toxicity. *Cancer* 1990;65:1291-7.
25. Roth BJ, Greist A, Kubilis PS, et al. Cisplatin-based combination chemotherapy for disseminated germ cell tumors: long-term follow-up. *J Clin Oncol* 1988; 6:1239-47.
26. Bohlen D, Burkhard F, Mills R, Sonntag R, et al. Fertility and sexual function following orchiectomy and 2 cycles of chemotherapy for Stage I high-risk nonseminomatous germ cell cancer. *J Urol* 2001;165:441-4.
27. Lampe H, Horwich A, Norman A, et al. Fertility after chemotherapy for testicular germ cell cancers. *J Clin Oncol* 1997;15:239-45.
28. Nichols C, Breedon E, Loehrer P, et al. Secondary leukemia associated with a conventional dose of etoposide: review of serial germ cell tumor trials. *J Natl Cancer Inst* 1993;85:36-40.
29. Bokemeyer C, Schmoll H. Treatment of testicular cancer and the development of secondary malignancies. *J Clin Oncol* 1995;13:283-92.
30. van Leeuwen F, Stiggelbout A, van den Belt-Dusebout A, et al. Second cancer risk following testicular cancer: a followup study of 1,909 patients. *J Clin Oncol* 1993;11:415.
31. Jacobsen G, Møllegaard A, Engelholm S, et al. Increased incidence of sarcoma in patients treated for testicular seminoma. *Eur J Cancer* 1993;29:664.
32. Wanders EH, Fossa SD, Tretli S. Risk of a second germ cell cancer after treatment of a primary germ cell cancer in 2201 Norwegian male patients. *Eur J Cancer* 1997;33:244.
33. De Vries CR, Freiha FS. Hemorrhagic cystitis: a review. *J Urol*. Jan 1990;143:1-9.
34. Haselberger MB, Schwinghammer TL. Efficacy of mesna for prevention of hemorrhagic cystitis after high-dose cyclophosphamide therapy. *Ann Pharmacother* 1995;29:918-21.
35. Dewan AK, Mohan GM, Ravi R. Intravesical formalin for hemorrhagic cystitis following irradiation of cancer of the cervix. *Int J Gynaecol Obstet*. 1993;42:131-5.
36. Kawamura N, Kakuta Y, Fukuhara S, Imazu T, Hara T, Yamaguchi S. Successful treatment of hemorrhagic cystitis after radiation therapy with intravesical instillation of aluminium hydroxide gel and magnesium hydroxide: report of a case. *Hinyokika Kyo*. 2008;54:239-41.
37. Kumar AP, Wrenn EL Jr, Jayalakshamma B, Conrad L, Quinn P, Cox C. Silver nitrate irrigation to control bladder hemorrhage in children receiving cancer therapy. *J Urol*. 1976;116:85-6.
38. Yamamoto M, Hibi H, Ohmura M, Miyake K. Successful treatment of hemorrhagic cystitis secondary to cyclophosphamide chemotherapy with intravesical instillation of prostaglandin F2 alpha. *Hinyokika Kyo*. 1994;40:833-5.