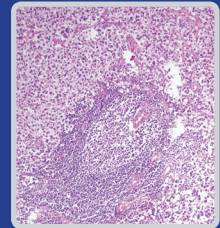
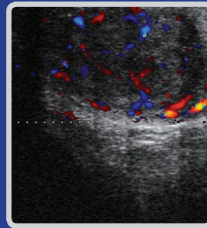




Testis Kanseri Güncelleme

Editör

Doç. Dr. Orhan Koca



TÜD/TÜRK ÜROLOJİ AKADEMİSİ YAYINI NO: 5



Testis Kanseri Güncelleme

Editör

Doç. Dr. Orhan Koca

Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi
Üroloji Kliniği, İstanbul

TÜD/TÜRK ÜROLOJİ AKADEMİSİ YAYINI NO: 5

© 2016 Türk Üroloji Derneği/ Turkish Association of Urology

Tüm hakları saklıdır.

TESTİS KANSERİ GÜNCELLEME

Editör: Doç. Dr. Orhan Koca

ISBN: 978-605-83191-0-3

TÜD/TÜRK ÜROLOJİ AKADEMİSİ YAYINI NO: 5

<i>Yayımcı</i>	: Türk Üroloji Derneği/ Turkish Association of Urology Prof. Nurettin Ökten Sokak, Lale Palas Apt., 18/2 34382 Şişli - İstanbul
<i>Yayımcı Sertifika No</i>	: 20594
<i>Baskı / Cilt</i>	: No-bel Matbaacılık San. Tic. Ltd. Şti. Ömerli mevki İhsangazi Cd. Tunaboyu sk. No. 3 Arnavutköy – Hadımköy–İstanbul
<i>Matbaa Sertifika No</i>	: 12565
<i>Sayfa Tasarımı - Düzenleme</i>	: Nobel Tıp Kitabevleri
<i>Baskı Tarihi</i>	: Eylül 2016 - İstanbul



Türk Üroloji Derneği/ Turkish Association of Urology

Prof. Nurettin Ökten Sok. 18/2 Şişli / İstanbul

Tel/Phone : +90 212 232 46 89

Faks/Fax : +90 212 233 98 04

www.uroturk.org.tr

Sunuş

Değerli Meslektaşlarımız ve Tıpta Uzmanlık Öğrencileri,

Türk Üroloji Derneği eğitim, bilim ve teknoloji politikası çerçevesinde TÜAK tarafından koordine edilen kitap dizisinden “Testis Kanseri Güncelleme” kitabını üyelerimiz ve tıpta uzmanlık öğrencilerinin kullanımına sunmaktan büyük mutluluk duymaktayız. Tıpta/ürolojide üretilen bilginin yayılanma süresi beş yıl olup güncel bilginin meslektaşlarımıza ve tıpta uzmanlık öğrencilerine kısa sürede ve evrensel bilgi ışığında ulaştırılması önem kazanmaktadır.

Türk Üroloji Akademisi, Endoürolojide “Üriner Sistem Taş Hastalığının Tedavisi”, Nöroürolojide “Üriner İnkontinans Tanı ve Tedavi”, Üroonkolojide, “Mesane Kanseri Güncelleme”, “Böbrek Kanseri Güncelleme” TÜAK/Türkiye ESRU “Asistan El Kitabı” ve 2016 EAU Güncelleme Kılavuzunu kullanıma sunmuştur. Endoürolojide “Robotik Cerrahi Güncelleme”, “Ürolojide Lazer Kullanımı”, “Uretra Darlığı Tedavi Güncelleme” Androlojide “Erkek Sağlığı”, “Cerrahi Sanatı El Kitabı”, Pediatrik Ürolojide “Pediatrik Üroloji Güncelleme”, Nöroürolojide “Ürodinami El Kitabı”, Üroonkolojide “Prostat Kanseri Güncelleme” Ürolojide Tıp Hukuku “TÜYK Sertifikasyon Sınavlarına Hazırlık Kitabı “Ürodinami Atlası” kitaplarını da en kısa sürede kullanıma sunacaktır.

Testis Kanseri Güncelleme kitabı Doç. Dr. Orhan Koca editörlüğünde hazırlanmış olup onsekiz bölümden oluşmaktadır. Kitaba katkıda bulunan yazarlara teşekkür ederken kitabın meslektaşlarımızıza/tıpta uzmanlık öğrencilerine katkısına olan inancımızın tam olduğunu vurgulamak isteriz.

Yayıncılıkta ilk kitapları/dergileri hazırlamak zor; bu yayınları devam ettirmek ise daha da zordur. TÜAK tarafından başlatılan ve koordine edilen bu yayınların gelecekte elektronik versiyonlarının da oluşturulması ve kullanıma sunulması dileğiyle meslektaşlarımıza/tıpta uzmanlık öğrencilerine saygılar sunarız.

Dr. Ateş Kadioğlu

Türk Üroloji Akademisi Koordinatörü

Dr. M. Önder Yaman

Türk Üroloji Derneği Başkanı

Önsöz

Değerli meslektaşlarım ve tıpta uzmanlık öğrencileri,

Üroonkolojide güncel testis ve tedavi hakkındaki bilgilerimiz her geçen gün değişmekte ve bu bilgilerin üroloji pratiği ile uğraşan meslektaşlarımız ve asistanlarımıza hızlı ve doğru bir şekilde ulaştırılması gerekmektedir.

‘Testis Kanseri Güncelleme ‘ kitabı planlarken tam olarak bu amaçlanmış ve bu konuda literatürü takip eden deneyimli hekimlere ilgili bölümleri yazmaları için davet gönderilmiştir.

Güncel bilgiyi paylaşmamızda az da olsa bir katkısı olacağına yürekten inandığım bu kitabın yazımında emeği geçen bütün hocalarıma, Türk Üroloji Derneği ve Türk Üroloji Akademisine teşekkür ediyorum, kitabın tüm meslektaşlarıma yararlı olmasını diliyorum.

Saygılarımla

Dr. Orhan Koca

İçindekiler

Bölüm 1

Testis Kanseri Epidemiyolojisi	1
Uğur Yüceci • Gökhan Faydacı	

Bölüm 2

Testis Tümörleri Sınıflandırma	7
Necip Pirinççi	

Bölüm 3

Testis Tümörlerinde Görüntüleme	17
Rüştü Türkay • Merve Gülbiz Kartal • Barış Bakır	

Bölüm 4

Testis Tümörlerinde Klinik İnceleme	29
Muhammet Fuat Özcan • Mevlana Derya Balbay	

Bölüm 5

Testis Tümörleri Patolojisi	33
Gülistan Gümrükçü • Fügen Vardar Aker	

Bölüm 6

Testis Tümörü Evrelemesi ve Prognostik Değerlendirme	67
Ramazan Topaktaş • Orhan Koca	

Bölüm 7

Evre I Testis Tümörlerinde Tedavi	73
Evren Süer • Kadir Türkölmez	

Bölüm 8

Düşük Hacimli Metastatik Hastalık (Evre 2A/2B)	83
Yaşar Bozkurt	

Bölüm 9

İleri Evre Metastatik Hastalık (Klinik Evre 2c, Evre 3)	87
Süleyman Çakmakçı • Murat Atar	

Bölüm 10

Testis Kanserinde Tedavisiz İzlem 91
Zafer Demirer • Şeref Başal

Bölüm 11

Küratif Tedavi Sonrası İzlem 99
Tolga Akman

Bölüm 12

Testis Kanserlerinin Tedavisinde Kemoterapi 103
Burçak Erkol

Bölüm 13

Testis Kanserlerinin Tedavisinde Radyoterapi 107
Fulya Ağaoğlu

Bölüm 14

Testis Tümörlerinde Primer Retroperitoneal Lenf Nodu Diseksiyonu 113
Ferhat Ateş • Ercan Malkoç

Bölüm 15

Testis Germ Hücreli Tümörlerinde Kemoterapi Sonrası Rezidüel Kitlelere Yaklaşım . 123
Mustafa Zafer Temiz • Ömer Onur akır • Engin Kandıralı

Bölüm 16

Germ Hücre Dışı Testiküler Tümörler 131
Muzaffer Eroğlu • Serkan Özcan

Bölüm 17

Çocuklarda Testis Kanseri 137
Kadir Önem • Yaşar İssı • Rüştü Cankon Germiyanoğlu

Bölüm 18

Testis Kanserinde Fertilite 147
Eyüp Veli Küçük • Metin Öztürk

Dizin 155

Yazarlar*

Prof. Dr. Fulya Ağaoğlu

İstanbul Üniversitesi Onkoloji Enstitüsü,
Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı, İstanbul

Doç. Dr. Fügen Vardar Aker

Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma
Hastanesi, Patoloji Kliniği, İstanbul

Doç. Dr. Tolga Akman

Vakıf Gureba Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Üroloji Anabilim Dalı, İstanbul

Doç. Dr. Murat Atar

Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi
Üroloji Anabilim Dalı, Diyarbakır

Doç. Dr. Ferhat Ateş

GATA Haydarpaşa Eğitim Hastanesi
Üroloji Servisi, İstanbul

Doç. Dr. Barış Bakır

İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi
Radyoloji Anabilim Dalı

Prof. Dr. Mevlana Derya Balbay

Memorial Şişli Hastanesi
Üroloji Kliniği, İstanbul

Doç. Dr. Şeref Başal

GATA Haydarpaşa Eğitim Hastanesi
Üroloji Servisi, İstanbul

Doç. Dr. Yaşar Bozkurt

Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi
Üroloji Anabilim Dalı, Diyarbakır

Op. Dr. Ömer Onur Çakır

Bağcılar Eğitim Araştırma Hastanesi
Üroloji Kliniği

Dr. Süleyman Çakmakçı

Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi
Üroloji Anabilim Dalı, Diyarbakır

Uzm. Dr. Zafer Demirer

Eskişehir Asker Hastanesi
Üroloji Servisi, Eskişehir

Uzm. Dr. Burçak Erkol

Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma
Hastanesi, Tıbbi Onkoloji Kliniği, İstanbul

Prof. Dr. Muzaffer Eroğlu

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi
Üroloji Anabilim Dalı, Ankara

Doç. Dr. Gökhan Faydacı

Dr. Lütfi Kırdar Kartal Eğitim ve Araştırma
Hastanesi Üroloji Kliniği, Kartal/İstanbul

Prof. Dr. Rüştü Cankon Germiyanoglu

Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi
Üroloji Anabilim Dalı,
Çocuk Ürolojisi Bilim Dalı, Samsun

Uzm. Dr. Gülistan Gümrükçü

Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma
Hastanesi, Patoloji Kliniği, İstanbul

Yaşar İssı

Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi
Üroloji Anabilim Dalı,
Çocuk Ürolojisi Bilim Dalı

*Soyadı Sıralamasına Göre

Doç. Dr. Engin Kandıralı

Bağcılar Eğitim Araştırma Hastanesi
Üroloji Kliniği, İstanbul

Yrd. Doç. Dr. Merve Gülbiz Kartal

İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi
Radyoloji Anabilim Dalı, İstanbul

Doç. Dr. Orhan Koca

Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma
Hastanesi, Üroloji Kliniği, İstanbul

Uzm. Dr. Eyüp Veli Küçük

Ümraniye Eğitim ve Araştırma Hastanesi
Üroloji Kliniği

Dr. Ercan Malkoç

GATA Haydarpaşa Eğitim Hastanesi
Üroloji Servisi, İstanbul

Yrd. Doç. Dr. Dr. Kadir Önem

Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi
Üroloji Anabilim Dalı, Samsun

Op. Dr. Serkan Özcan

Atvin Devlet Hastanesi
Üroloji Kliniği

Uzm. Dr. Muhammet Fuat Özcan

Ankara Atatürk Eğitim ve Araştırma
Hastanesi, Üroloji Kliniği, Ankara

Doç. Dr. Metin Öztürk

Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma
Hastanesi, Üroloji Kliniği, İstanbul

Doç. Dr. Necip Pirinççi

Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi
Üroloji Anabilim Dalı, Elazığ

Doç. Dr. Evren Süer

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Üroloji Anabilim Dalı, Ankara

Op. Dr. Mustafa Zafer Temiz

Bitlis Devlet Hastanesi
Üroloji Kliniği

Op. Dr. Ramazan Topaktaş

Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma
Hastanesi, Üroloji Kliniği, İstanbul

Dr. Rüştü Türkay

İstanbul Dr. Sadi Konuk Eğitim Araştırma
Hastanesi Radyoloji Bölümü

Prof. Dr. Kadir Türkölmez

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Üroloji Anabilim Dalı, Ankara

Op. Dr. Uğur Yücetaş

İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi
Üroloji Kliniği Samatya-Fatih/İstanbul

Testis Kanseri Epidemiyolojisi

1

Uğur Yücetaş • Gökhan Faydacı

Giriş

Testis kanseri nadir görülen bir tümör olup, erkeklerde görülen kanserlerin %1-2'sini oluşturmaktadır. Testis kanserinin %95'i germ hücreli tümörlerdir ve %90'ı testis kaynaklıdır. Ekstragonadal olanları en sık retroperiton ve mediasten yerleşimlidir. Mediasten yerleşimli seminom dışı germ hücreli tümörler daha sık yolk sak tümör içerir, kemoterapiye duyarlılıkları daha düşük ve prognozları daha kötüdür (1-3).

Germ hücreli tümörlerin en belirgin özelliği sisplatin temelli kemoterapiye iyi yanıt vermesidir. Güncel literatüre göre metastatik germ hücreli tümör için uzun dönem sağ kalım oranı %80-90'dır. Sisplatin kemoterapisine direnç gelişmesi ve rezidüel hastalığın tamamen tedavi edilememesine bağlı olarak mortalite görülmektedir (1).

Epidemiyoloji

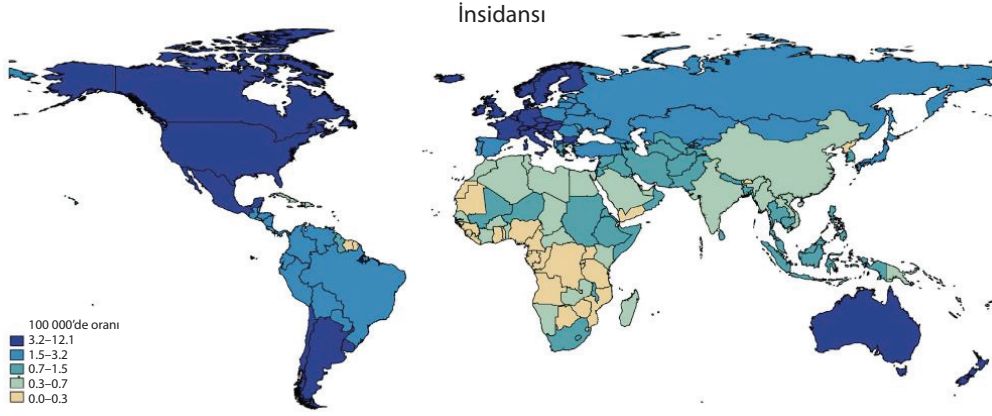
Testis kanseri 15-35 yaş arasındaki erkeklerde en sık görülen kanserdir ve 15-19 yaş arasındaki erkeklerde lösemiden sonra en sık görülen ikinci kanserdir. Seminom, testis kanserinin

en sık görülen şeklidir ve testis kanserli erkekleri %50'sinde görülür. Seminomatöz tümörler tipik olarak 30-40 yaş arasında görülürken, non-seminomatöz tümörler sıklıkla 20-30 yaş arasında görülür (1,2,4).

Testis kanseri, inmemiş testis ile uyumlu olarak sağ testiste daha sık görülmektedir. Bilateral germ hücreli tümör insidansı yaklaşık %2'dir ve en sık görülen histolojik tip seminomdur. Testiküler lenfoma, 50 yaş üstü erkeklerdeki senkron bilateral testis tümörünün en sık sebebidir. Testis kanserli erkeklerin %10-30'u uzak metastatik hastalık ile başvurur (1,5).

Yaşa göre ayarlanmış testis kanser insidansı coğrafik, ırksal ve etnik farklılık göstermektedir. Afrika ve Asya'nın büyük çoğunluğunda 100.000'de 1'den az ve Amerika Birleşik Devletleri'nde siyahi toplumda 100.000'de 1,2 gibi düşük oranlar görülürken; Danimarka'da 100.000'de 9,4 ve Norveç'te 100.000'de 9,9 gibi yüksek oranlar mevcuttur (2,6,7) (Şekil 1).

Testis kanseri insidansı özellikle beyaz Kafkas popülasyonda olmak üzere tüm dünyada artış göstermektedir. Özellikle beyaz ırkta olmak üzere 100.000'de 6-11 arasında olup yıllık artış %3-6 arasındadır. Seminomatöz tümör in-



Şekil 1. Yaşa göre ayarlanmış testis kanseri insidansının ülkelere göre dağılımı (7).

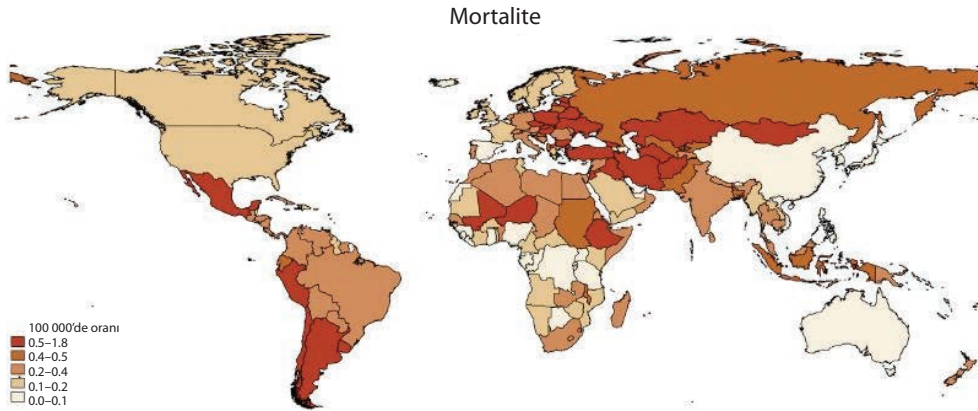
sidansında non-seminomatözlere kıyasla daha fazla artış olmuştur (2,4,7).

Testis kanserinde son 40 yıl içinde 2 kat insidans artışı olmasına rağmen 1970'lerin sonlarına doğru sisplatin içerikli kemoterapi rejimlerinin kullanılmaya başlanması ve multidisipliner yaklaşımlar ile Avrupa ve ABD'de kansere özgü mortalitede önemli oranda düşüş kaydedilmiştir (2,6,8). Özellikle gelişmiş toplumlarda sağ kalım oranları %95'lere ulaşmış ve mortalite

oranları 100.000'de 0,2-0,3'lere düşmüştür. Tüm dünyada yılda 52.000'den fazla yeni vaka ve yaklaşık 10.000 ölüm görülmektedir (6) (Şekil 2).

Risk Faktörleri

Testis kanserinde iyi bilinen risk faktörleri; inmemiş testis, ailede testis kanseri öyküsü, karşı testiste germ hücreli kanser varlığı ve intratübüler germ hücre neoplazisidir (ITGHN).



Şekil 2. Yaşa göre ayarlanmış testis kanseri mortalite oranlarının ülkelere göre dağılımı (7).

İnmemiş Testis: İnmemiş testis ile testis kanseri için en iyi tanımlanmış risk faktörüdür. İnmemiş testis olgularında 4 ile 8 kez artmış testis kanser riski bulunur (2,9). Puberte öncesi orşiopeksi uygulanan olgularda rölatif risk 2 ile 3'e gerilemekte iken puberte sonrası yapılanlarda bu riskin 5,4 olduğu belirtilmiştir (9-11).

İnmemiş testis ile testis kanseri gelişimi arasındaki ilişki net olarak aydınlatılmamış olmakla beraber inmemiş testis ve testis kanserinin ortak etyolojiye sahip oldukları (in-utero teori) ve kanser gelişiminin testisin anatomik anormal lokalizasyonundan ziyade gonadal disgenезis ile ilişkili olduğu kabul edilmektedir (9,12).

Testis kanserli olguların %7-10'unda inmemiş testis öyküsü bulunmakla beraber inmemiş testis öyküsü olan hastaların %5-10'unda normal karşı testisinde kanser gelişebilmektedir (13,14).

Ailede Testis Kanseri Öyküsü: Testis kanseri olan bir hastanın yakınlarında 3 ile 10 kat daha fazla testis kanseri gelişme riski mevcuttur. Testis kanseri olan babanın oğlunda testis kanser gelişimi 2-4 kez artmakta iken testis kanserli hastanın kardeşlerinde risk 8-12 kat daha fazladır (9,15,16).

Ailesel testis kanseri öyküsü olan hastalarda kromozom Xq27 lokalizasyonunda yer alan TGCT1 (Testiküler germ cell tümör 1) geni üzerinde durulmaktadır. Aynı zamanda inmemiş testis için de yatkınlık oluşturduğu düşünülen bu genin testis kanserine özgü olmadığı belirtilmiştir. Bundan başka çok sayıda gen tarif edilmiş ancak hiçbirisinin istatistiksel olarak anlamlı olmadığı gösterilmiştir (17,18). Gonositlerin yaşamlarını devam ettirebilmek için ihtiyaç duydukları ve 12. kromozomun kısa kolunda yer alan gen tarafından kodlanan c-kit ligandına özgü gen polimorfizmi ile artmış testiküler kanser riski ilişkili bulunmuştur (19).

Karşı Testiste Germ Hücreli Tümör: Karşı testiste germ hücreli tümör gelişme riskinin 12 ile 27,5 kat arttığını gösteren çalışmalar bildirilmiştir. Karşı testiste kanser gelişimi için 15 yıllık kümülatif riskin %2-6 olduğu ve bu riskin ilk tanıdan itibaren 5 yıl içinde geçerli olduğu belirtilmiştir (2,5). Seminomatöz ile non-seminomatöz tümörlerde farklılık saptanmazken, özellikle genç yaşta testis kanseri tanısı konulmuş olanlarda karşı testiste germ hücreli tümör gelişme riski daha yüksektir (20).

İnatübüler Germ Hücre Neoplazisi (ITGHN):

Testis kanserli olguların %5-9'unda normal karşı testiste ITGHN mevcuttur. Atrofik testis ve inmemiş testis varlığında bu risk %36'ya yükselmektedir ve bu olguların yarısında 5 yıl içinde invazif tümör gelişebilmektedir (21-23). Bu nedenle birçok araştırmacı tarafından karşı testisten biyopsi alınması gerektiği savunulmuştur (24,25). Ancak Fossa ve ark.'larının yaptığı çalışmada, 30 yaş altında seminom tanısı alan erkeklerin karşı testislerindeki kanser gelişme riskinin %3,1 gibi düşük bir değerde olduğu ve uzun dönem sağ kalım oranlarının ise %93 olduğu bulunmuş ve bu nedenle araştırmacılar orşiektomi sırasında karşı testisten biyopsi yapılmasını gerekli görmemişlerdir (5).

ITGHN, fetal dönemde duraksamış ve farklılaşmasını tamamlayamamış primordiyal germ hücre veya gonositlerden gelişir ve seminifer tübül içinde bazal yerleşimli, seminom görünümüne sahip farklılaşmamış germ hücrelerinden oluşur (26,27).

Spermatositik seminom dışında germ hücreli kanserler çoğunlukla prekürsör olarak kabul edilen intratübüler germ hücre neoplazisinden gelişir ve germ hücreli tümöre sahip olguların %80-90'ında ITGHN eşlik eder ve 5 yıl içinde %50, 7 yıl içinde %70 olasılıkla testiküler kanser gelişimi ile ilişkilendirilir (21,28).

Testiküler Mikrolitiazis: Testiküler mikrolitiazis, tek veya her iki testiste rastgele dağılmış intratestiküler çok sayıda hiperekoik kalsifikasyon odakları ile karakterizedir. Testiküler mikrolitiazisin nedeni bilinmemekle beraber prevalansının %0,6-9 arasında olduğu bildirilmiştir (29,30). 18-35 yaş arası sağlıklı gönüllüler üzerinde yapılan taramada testiküler mikrolitiazis prevalansı %5,6 olarak bulunmuştur (31).

Testiküler mikrolitiazis, merkezde kalsiyum fosfat içeren nüve ve etrafında kollajen ve atrofik hücrelerden oluşan çok sayıda tabakalardan oluşmaktadır ve gonadal disgenezi, inmemiş testis, infertilite ve testis kanserinde daha sık görülmektedir (32,33). Testiküler mikrolitiazis, testiküler kanserli olgularda sıklıkla bulunmakla beraber testis kanseri gelişiminde risk faktörü olduğuna dair sağlam bir kanıt yoktur (2). Ayrıca germ hücreli kanserli olgularda karşı testislerinde mikrolitiazis bulunması artmış ITGHN riski ile ilişkili bulunmuştur (34).

Testiküler mikrolitiazisli asemptomatik erkeklerin 5 yıllık takiplerinde sadece bir olguda (%1) testis kanseri geliştiği bildirilmiştir (35). Testiküler kanserli olgularda %8-80'inde testiküler mikrolitiazis bulunmakta ve testiküler mikrolitiazis saptanan olguların %4-74'ünde testis kanseri eşlik etmektedir (33).

İnfertilite: Son 30 yıl içinde testiküler kanser insidansındaki artış ile fertilitate ve semen kalitesindeki düşüşün birbiriyle uyumlu olduğu ve ortak etyolojik faktörlerin rol oynadığı düşünülmektedir (2). Raman ve ark.'ları, anormal semen analizine sahip infertil erkeklerde testiküler kanser riskinin 20 kat daha fazla olduğunu bildirmiştir (36).

Fötal dönemde endojen, eksojen veya çevresel sebepler ile artmış östrojen maruziyetinin gonad gelişimini olumsuz etkilediği ve spermatogenezisde bozulma ve/veya tümörögenезis ile neticelendiği varsayılmaktadır. Tartışmaya

açık bu konuda artmış östrojen etkisi ile gelişimi duraksamış primordiyal germ hücrelerinin premalign hücrelere dönüştüğü düşünülmektedir (37).

Androjen aktivitesindeki azalma ile inmemiş testis, hipospadias ve bozulmuş spermatogenezisi içeren testiküler disgenezi sendromu arasında güçlü bir ilişki olmasına rağmen azalmış androjen ile ITGHN veya testiküler kanser arasında doğrudan bir ilişki olduğu söylenebilir (12,38).

Atrofik Testis: Testiküler atrofi ile kanser gelişimi arasındaki ilişki net olmamakla beraber atrofik testiste ITGHN sıklığı artmıştır. Atrofik testis ve inmemiş testis varlığında bu risk %36'ya yükselmektedir (22,23).

Vazektomi: Thornhill Ja ve ark.'larının yaptığı çalışmada, vazektomi sonrası testiküler kanser riskinde artış olduğu öne sürülmüştür. Ancak daha sonra yapılan vaka kontrol ve kohort çalışmalarda vazektomi ile testiküler kanser arasında bir ilişki gösterilememiştir. (39-41).

Skotal Travma: Skrotal veya testiküler travma ile kanser arasında ilişki olduğunu öne süren birkaç çalışma olmakla beraber bu konuda epidemiyolojik kanıtlar yeterli değildir (42).

İnguinal Herni: İnguinal herni ile testiküler kanser arasında ilişki olduğunu öne süren birkaç vaka kontrol çalışması olmakla beraber bu ilişkiyi destekleyen sağlam kanıt yoktur (9).

Sigara: Gebelikte annenin sigara kullanımı ile çocuklarında testiküler kanser gelişimi ile ilgili konuyu araştıran ve tartışmaya açık sonuçlar içeren birçok çalışma olmakla beraber İskandinav ülkelerinde yapılmış ve bu ilişkiyi araştıran çalışmaların derlendiği meta analiz böyle bir ilişkinin olmadığını ortaya koymaktadır (43,44).

Beslenme: Testiküler kanser ile beslenme arasında ilişki olduğunu savunan çalışmalarda özellikle süt ve süt ürünleri ile hayvansal gıda tüketiminin testiküler kanser riskinde artışa sebep olduğu belirtilmiştir. Bu sonuçlara rağmen beslenme ile testiküler kanser arasındaki ilişki hala tartışma içermekte ve bu konuda daha kapsamlı araştırmalara gereksinim duyulmaktadır. (45-47).

Diğer: Bunların yanı sıra obezite, testiküler torsiyon, varikosel, hidrosel, hipospadias, Down sendromu, uzun boylu olmak ve HIV enfeksiyonu gibi testiküler kanser riskini artırdığı öne sürülen durumlara yönelik yapılan çalışmalarda, bu ilişkiyi ortaya koyacak güçlü kanıtlar elde edilememiştir (9).

Kaynaklar

- Stephenson AJ, Gilligan TD. Neoplasms of the testis. Campbell-Walsh Urology, 10th edition, Wein AJ, Kavoussi LR, Novick AC, Partin AW, Peters CA. Philadelphia, Elsevier Saunders, 2012;837-70.
- Manecksha RP, Fitzpatrick JM. Epidemiology of testicular cancer. BJU Int. 2009;104:1329-33.
- Bokemeyer C, Nichols CR, Droz JP, Schmoll HJ, Horwich A, Gerl A, Fossa SD, Beyer J, Pont J, Kanz L, Einhorn L, Hartmann JT. Extragonadal germ cell tumors of the mediastinum and retroperitoneum: results from an international analysis. J Clin Oncol. 2002;20(7):1864-73.
- Powles TB, Bhardwa J, Shamash J, Mandalia S, Oliver T. The changing presentation of germ cell tumours of the testis between 1983 and 2002. BJU Int. 2005;95(9):1197-200.
- Fosså SD, Chen J, Schonfeld SJ, McGlynn KA, McMaster ML, Gail MH, Travis LB. Risk of contralateral testicular cancer: a population-based study of 29,515 U.S. men. J Natl Cancer Inst. 2005;97(14):1056-66.
- Znaor A, Lortet-Tieulent J, Jemal A, Bray F. International variations and trends in testicular cancer incidence and mortality. Eur Urol. 2014;65(6):1095-106.
- Ferlay J, Shin HR, Bray F, et al. GLOBOCAN 2008: Cancer incidence and mortality worldwide. IARC CancerBase No. 10. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2010.
- Bray F, Richiardi L, Ekbom A, Pukkala E, Cununkova M, Moller H. Trends in testicular cancer incidence and mortality in 22 European countries: continuing increases in incidence and declines in mortality. Int J Cancer 2006;118: 3099-111.
- Dieckmann KP, Pichlmeier U. Clinical epidemiology of testicular germ cell tumors. World J Urol. 2004;22(1):2-14.
- Pettersson A, Richiardi L, Nordenskjold A, Kaijser M, Akre O. Age at surgery for undescended testis and risk of testicular cancer. N Engl J Med 2007;356:1835-41.
- Walsh TJ, Dall'Era MA, Croughan MS, Carroll PR, Turek PJ. Prepubertal orchiopexy for cryptorchidism may be associated with lower risk of testicular cancer. J Urol 2007;178:1440-6.
- Skakkebaek NE, Rajpert-De Meyts E, Main KM. Testicular dysgenesis syndrome: an increasingly common developmental disorder with environmental aspects. Hum Reprod. 2001;16(5):972-8.
- Prener A, Engholm G, Jensen OM. Genital anomalies and risk for testicular cancer in Danish men. Epidemiology. 1996;7(1):14-9.
- Akre O, Pettersson A, Richiardi L. Risk of contralateral testicular cancer among men with unilaterally undescended testis: a meta analysis. Int J Cancer. 2009;124(3):687-9.
- Hemminki K, Chen B. Familial risks in testicular cancer as aetiological clues. Int J Androl 2006;29:205-10.
- Westergaard T, Olsen JH, Frisch M, Kroman N, Nielsen JW, Melbye M. Cancer risk in fathers and brothers of testicular cancer patients in Denmark. A population-based study. Int J Cancer. 1996;66(5):627-31.
- Rapley EA, Crockford GP, Teare D, Biggs P, Seal S, Barfoot R, Edwards S, Hamoudi R, Heimdal K, Fosså SD, Tucker K, Donald J, Collins F, Friedlander M, Hogg D, Goss P, Heidenreich A, Ormiston W, Daly PA, Forman D, Oliver TD, Leahy M, Huddart R, Cooper CS, Bodmer JG, Easton DF, Stratton MR, Bishop DT. Localization to Xq27 of a susceptibility gene for testicular germ-cell tumours. Nat Genet 2000;24:197-200.
- Rapley EA, Crockford GP, Easton DF, Stratton MR, Bishop DT. International Testicular Cancer Linkage Consortium. Localisation of susceptibility genes for familial testicular germ cell tumour. APMIS 2003;111:128-33.
- Kanetsky PA, Mitra N, Vardhanabhuti S, Li M, Vaughn DJ, Letrero R, Ciosek SL, Doody DR, Smith LM, Weaver J, Albano A, Chen C, Starr JR, Rader DJ, Godwin AK, Reilly MP, Hakonarson H, Schwartz SM, Nathanson KL. Common variation in KITLG and at 5q31.3 predisposes to testicular germ cell cancer. Nat Genet. 2009;41(7):811-5.
- Theodore CH, Terrier-Lacombe MJ, Laplanche A, Benoit G, Fizazi K, Stamerra O, Wibault P. Bilateral

- germ-cell tumours: 22-year experience at the Institut Gustave Roussy. *Br J Cancer* 2004;90:55-9.
21. Dieckmann KP, Skakkebaek NE. Carcinoma in situ of the testis: review of biological and clinical features. *Int J Cancer*. 1999;83(6):815-22.
 22. Dieckmann KP, Loy V. Prevalence of contralateral testicular intraepithelial neoplasia in patients with testicular germ cell neoplasms. *J Clin Oncol*. 1996;14(12):3126-32.
 23. Høei-Hansen CE, Rajpert-De Meyts E, Daugaard G, Skakkebaek NE. Carcinoma in situ testis, the progenitor of testicular germ cell tumours: a clinical review. *Ann Oncol*. 2005;16(6):863-8.
 24. Osterlind A, Berthelsen JG, Abildgaard N, Hansen SO, Hjalgrim H, Johansen B, Munck-Hansen J, Rasmussen LH. Risk of bilateral testicular germ cell tumor in Denmark: 1960-84. *J Natl Cancer Inst* 1991;83:1391-5.
 25. Motzer RJ, Bolger GB, Boston B, Carducci MA, Fishman M, Hancock SL, Hauke RJ, Hudes GR, Jonasch E, Kantoff P, Kuzel TM, Lange PH, Levine EG, Logothetis C, Margolin KA, Pohar KS, Redman BG, Robertson CN, Samlowski WE, Sheinfeld J; National Comprehensive Cancer Network. Testicular cancer. Clinical practice guidelines in oncology. *J Natl Compr Canc Netw*. 2006;4(10):1038-58.
 26. Høei-Hansen CE, Olesen IA, Jørgensen N, Carlsen E, Holm M, Almstrup K, Leffers H, Rajpert-De Meyts E. Current approaches for detection of carcinoma in situ testis. *Int J Androl*. 2007;30(4):398-404.
 27. von Eyben FE, Jacobsen GK, Rørth M, Von Der Maase H. Microinvasive germ cell tumour (MGCT) adjacent to testicular germ cell tumours. *Histopathology*. 2004;44(6):547-54.
 28. Montironi R. Intratubular germ cell neoplasia of the testis: testicular intraepithelial neoplasia. *Eur Urol*. 2002;41(6):651-4.
 29. Hobarth K, Susani M, Szabo N. Incidence of testicular microlithiasis. *Urology* 1992;40:464-7.
 30. Kessar DN, Mellinger BC. Incidence and implications of testicular microlithiasis detected by scrotal duplex ultrasonography in a select group of infertile men. *J Urol* 1994;152:1560-1.
 31. Peterson AC, Bauman JM, Light DE, McMann LP, Costabile RA. The prevalence of testicular microlithiasis in an asymptomatic population of men 18 to 35 years old. *J Urol*. 2001;166(6):2061-4.
 32. Renshaw AA. Testicular calcifications: incidence, histology and proposed pathological criteria for testicular microlithiasis. *J Urol*. 1998;160(5):1625-8.
 33. Rashid HH, Cos LR, Weinberg E, Messing EM. Testicular microlithiasis: a review and its association with testicular cancer. *Urol Oncol*. 2004;22(4):285-9.
 34. Karellas ME, Damjanov I, Holzbeierlein JM. ITGCN of the testis, contralateral testicular biopsy and bilateral testicular cancer. *Urol Clin North Am*. 2007;34(2):119-25.
 35. DeCastro B, Peterson A, Costabile R. A five-year followup study of asymptomatic men with testicular microlithiasis. *J Urol* 2008; 179: 1420-3.
 36. Raman JD, Nobert CF, Goldstein M. Increased incidence of testicular cancer in men presenting with infertility and abnormal semen analysis. *J Urol* 2005;174:1819-22.
 37. Ekblom A. Growing evidence that several human cancers may originate in utero. *Semin Cancer Biol* 1998;8:237-44.
 38. Sonne SB, Kristensen DM, Novotny GW, Olesen IA, Nielsen JE, Skakkebaek NE, Rajpert-De Meyts E, Leffers H. Testicular dysgenesis syndrome and the origin of carcinoma in situ testis. *Int J Androl*. 2008;31(2):275-87.
 39. Thornhill JA, Conroy RM, Kelly DG, Walsh A, Fennelly JJ, Fitzpatrick JM. An evaluation of predisposing factors for testis cancer in Ireland. *Eur Urol* 1988;14:429-33.
 40. Rosenberg L, Palmer JR, Zauber AG, Warshauer ME, Strom BL, Harlap S, Shapiro S. The relation of vasectomy to the risk of cancer. *Am J Epidemiol* 1994;140:431-8.
 41. Møller H, Knudsen LB, Lynge E. Risk of testicular cancer after vasectomy: cohort study of over 73000 men. *BMJ* 1994;309:295-9.
 42. Merzenich H, Ahrens W, Stang A, Baumgardt-Elms C, Jahn I, Stegmaier C, Jöckel KH. Sorting the hype from the facts in testicular cancer: is testicular cancer related to trauma? *J Urol*. 2000;164(6):2143-4.
 43. Pettersson A, Akre O, Richiardi L, Ekblom A, Kaijser M. Maternal smoking and the epidemic of testicular cancer - a nested case-control study. *Int J Cancer* 2007;120:2044-6.
 44. Tuomisto J, Holl K, Rantakokko P, Koskela P, Hallmans G, Wadell G, Stattin P, Dillner J, Ogmundsdottir HM, Vartiainen T, Lehtinen M, Pukkala E. Maternal smoking during pregnancy and testicular cancer in the sons: a nested case-control study and a meta-analysis. *Eur J Cancer* 2009;45:1540-648.
 45. Sigurdson AJ, Chang S, Annegers JF, Duphorne CM, Pillow PC, Amato RJ, Hutchinson LP, Sweeney AM, Strom SS. A case-control study of diet and testicular carcinoma. *Nutr Cancer* 1999;34:20-6.
 46. Ganmaa D, Li XM, Wang J, Qin LQ, Wang PY, Sato A. Incidence and mortality of testicular and prostatic cancers in relation to world dietary practices. *Int J Cancer* 2002;98:262-7.
 47. Garner MJ, Birkett NJ, Johnson KC, Shatenstein B, Ghadirian P, Krewski D. Dietary risk factors for testicular carcinoma. *Int J Cancer* 2003;106:934-41.

Testis Tümörleri Sınıflandırma

2

Necip Pirinççi

Testis tümörleri erkeklerde yaklaşık %0,006 oranında görülür. Amerika Birleşik Devletlerinde testis kanseri 2. ve 4. dekad arasındaki erkeklerde en sık görülen kanser tipidir.(1) İnfanlar, 30-34 yaş aralığı ve yaklaşık 60' lı yaşlar olmak üzere üç dönemde pik yapmaktadır. Testis tümörleri, germ hücreli tümörler (GHT) ve seks kord-stromal tümörler gibi heterojen yapıda geniş bir tümör grubudur (Tablo 1). (2) Postpubertal erkeklerde testiküler tümörlerin %95'i germ hücrelerinden kaynaklanır ve hepsi maligndir. Seks kord-stromal tümörler ise daha az görülür ve genellikle benignidir. Testis tümörlerinin en geniş grubunu oluşturan GHT genelde tek taraflı olup bilateral olma olasılığı yaklaşık %2' dir. (3) Testiküler lenfoma GHT' den az görülmekle birlikte 50 yaş üstü görülen tümörlerin büyük çoğunluğunu oluşturup genelde eşzamanlı bilateral olma eğilimindedir.

Testis tümörleri için belli başlı risk faktörleri bulunmakla birlikte sebebi net belli değildir. Siyah ırka göre beyazlarda daha fazla görülmekte olup son dekadlarda beyaz ırkta görülme insidansı artmıştır.(4) Amerika Birleşik Devletlerindeki testis tümörü insidansı

beyazlarda Afrika kökenli siyahlardan 5 kat, Asyalılardan ise 4 kat daha yüksektir. Testis tümörü insidansı coğrafi bölgelere göre anlamlı değişiklik gösterip Afrika ve Asyada en düşük, Amerika ve İngilterede orta düzeyde, İskandinavya, Almanya, İsviçre ve Yeni Zelanda da ise en yüksektir. (1).

Kriptorşidizm; inmemiş testiste kanser riskini 3-5 kat yükselttiği gibi karşı taraftaki inmemiş testiste de kanser riskini artırır.(5,6) Testis kanserli olguların yaklaşık %10' unda kriptorşidizm hikayesi vardır. Androjen duyarsızlık sendromu ve gonadal disgenezisinde içine alan intersex sendromları da testis kanseriyle artan sıklıkla bir aradadır. Aile anamnezi önemlidir ve kardeşlerinde GHT olan bireylerde risk normal popülasyona göre muhtemelen kalıtsal nedenlerden dolayı 8-10 kat artar.(7) Bir testiste neoplazi varlığında karşı testiste de tümör görülme olasılığı normal popülasyona göre yüksektir.(3) 12.kromozomun kısa kolundaki bir izokromozom(12p), histolojik tip ayırt etmeksizin bütün GHT'de bulunmuştur.(8) Çoğu testis tümörü postpubertal erkeklerde insitu lezyon olan intratubuler germ hücre neoplazisinden (ITGHN) gelişir. Bu lezyon kriptorşidizm,

TABLO 1. Testis tümörleri için tavsiye edilen patolojik sınıflandırma (2004 Dünya Sağlık Örgütü kılavuzundan modifiye edilen) (2)

1. Germ Hücreli Tümörler

- İntratübüler Germ Hücre Neoplazisi, sınıflandırılmamış tip. (ITGHN)
- Seminom (Sinsityotroblastik hücreli olgular dahil)
- Spermatozitik seminom (sarkomatöz komponent içeriyorsa)
- Embriyonal karsinom
- Yolk sak tümörü
- Koryokarsinom
- Teratom (matür, immatüre, malign komponent)
- Mix (birden fazla histolojik tipli tümörler).

2. Seks Kord/Gonadal stromal Tümörler

- Leydig Hücreli Tümör
- Malign Leydig Hücreli Tümör
- Sertoli Hücreli Tümör
 - Lipidden zengin varyant
 - Sklerozan
 - Büyük Hücreli
- Malign Sertoli Hücreli Tümör
- Granuloza Hücreli Tümör
 - adult Tip
 - juvenil Tip
- Thecoma/fibroma Grubu Tümörler
- Diğer Seks Kord/Gonadal stromal Tümörler
 - inkomplet differensiye
 - mix
- Germ Hücresi ve Seks Kord/Gonadal stromal elemanlar içeren tümör (gonadoblastom).

3. Çeşitli non-spesifik stromal tümörler

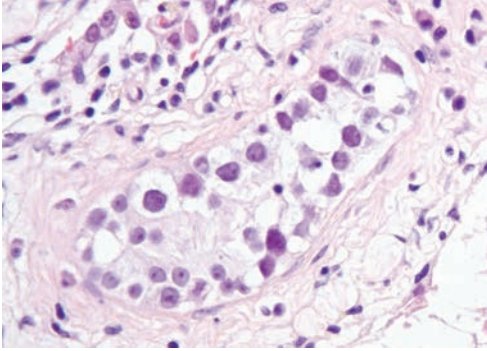
- Ovarian epitelyal tümörler
- Toplayıcı kanal ve rete testis tümörleri
- Benign ve malign non-spesifik stromal tümörler.

disgenetik gonadlar gibi tümör gelişimi açısından yüksek riskli gruplarla birlikte. Bu insitu lezyonlar GHT' de makroskopik olarak normal olan karşı testis dokusunda bulunabilir.(9) GHT anamnezi olanlarda tümör bulunmayan karşı testiste ultrasonda mikrolitiazis bulunması, ITGHN riskini artırmakla birlikte genel populas-yonda mikrolitiazisin önemi net belli değildir. (10)

GERM HÜCRELİ TESTİS TÜMÖRLERİ

İntratübüler Germ Hücre Neoplazisi (ITGHN)

Seminifer tübüller içinde bazal kısımda bulunan seminoma benzeyen farklılaşmamış germ hücrelerinden oluşur. Normal tübül bileşenlerinin yerini ITGHN almış olup spermatogenez azalmış yada hiç yoktur. Spermatozitik seminom hariç tüm yetişkin dönemde görülen invaziv



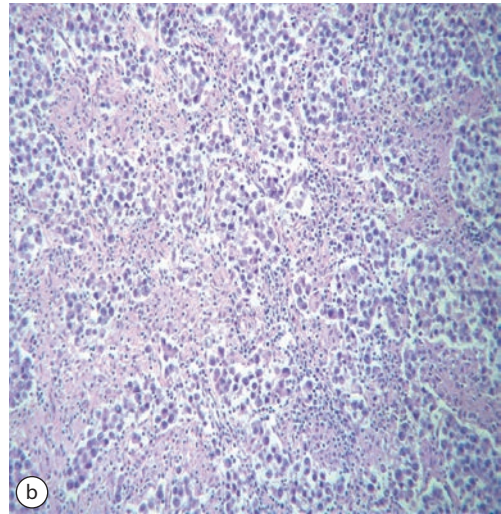
Şekil 1. ITGHN; berrak stoplazma, belirgin nukleolus ve spermatogenez yokluğu (hematoksilen eozin)

GHT; ITGHN' den kaynaklanmakla birlikte pediatrik dönemdeki GHT içinde ise sık rastlanmaktadır.(11) Patolojik spesimde ITGHN varlığının tespiti kanser nüksü açısından prognostik bir öneme sahip değildir.(12)

Seminom

En sık görülen GHT' dür. Seminomlar nonseminomatöz germ hücreli tümörlerden (NSGHT)

daha ileri yaşlarda görülüp ortalama 4.- 5. dekada tanı almaktadırlar. Makroskopik olarak; büyük, yumuşak, iyi sınırlı, genellikle homojen, etkilenen testisin kesit yüzeyinden dışa doğru kabarık gri-beyaz tümörlerdir (Şekil 2a). Diğer GHT kadar olmamakla birlikte büyük seminomlarda çoğu kez kanamasız olan koagulasyon nekroz odakları bulunabilir. Mikroskopik olarak seminomlar glikojenden zengin, berrak sitoplazmalı ve belirgin nukleolusları olan, yuvarlak çekirdekli, hücre sınırları belirgin büyük uniform hücrelerden oluşur. (şekil 2b). Hücreler sıklıkla fibröz septumlarla ayrılan küçük lobüller şeklinde dizilir.(13) Net prognostik önemi olmamakla birlikte saf seminom olgularının yaklaşık %15' inde hCG ile boyanan sinsityotrofoblastlar tespit edilebilir.(11) Ayrıca lenfositik infiltrasyon ve granulatöz reaksiyonlarda seminomlarda sık olarak izlenir.(14) Seminomlar immunohistokimyasal olarak CD30 için negatif, CD117 için pozitif, plasental alkalin fosfat (PLAP) için genellikle pozitif olmakla birlikte bunun tanıdaki yeri sınırlıdır. Anaplastik seminom önceleri seminomun alt tipi olarak tanımlanmaktayken bu ayrımın biyolojik ve klinik



Şekil 2. a. Semimon, makroskopi. **b.** Seminom, mikroskopi (H&E)

olark önemi olmadığından dolayı artık bu ayırım kullanılmamaktadır. Seminom ITGHN' den oluşmaktadır. Ayrıca seminomlar NSGHT tipleri için öncül olarak kabul edilmektedir. (15)

Spermatositik Seminom

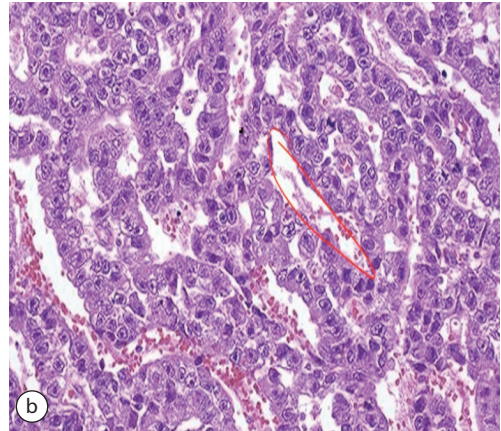
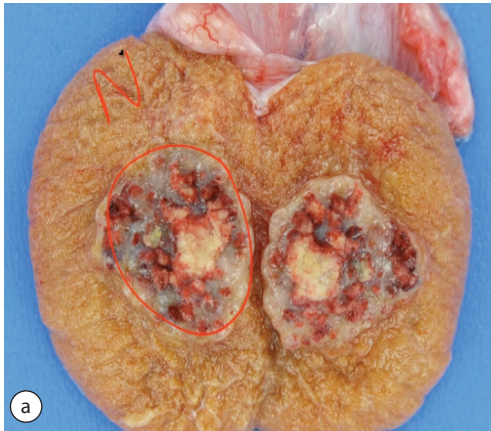
Nadir görülüp GHT' lerin %1' den azını oluşturmaktadır. Diğer GHT' den farklı olarak spermatositik seminomlar; ITGN'den kaynaklanmaz, kriptorşidizm veya bilateralite ile ilişkili değildir, PLAP veya 12p ekspres etmez ve mix GHT' in bir komponenti değildir.(13) Histopatolojik olarak ise küçük lenfosit benzeri hücreler, yoğun eozinofilik sitoplazmalı yuvarlak çekirdeği olan orta büyüklükteki hücreler ve mononükleer büyük hücreler olmak üzere üç farklı tip hücreye sahip olması, yuvarlak çekirdekleri ve minimal lenfositik infiltrasyonu ile seminomdan ayırt edilir.(16) En sık hayatın 6.dekadında görülür. Benign bir tümör olup şimdiye kadar sadece bir olguda metastaz bildirilmiştir.(17) Tedavisinde sarkomatöz komponent içeren ve genellikle yaygın metastaz yapan spermatik seminom tipi hariç radikal inguinal orşiektomi yeterlidir.

Embriyonal Karsinom

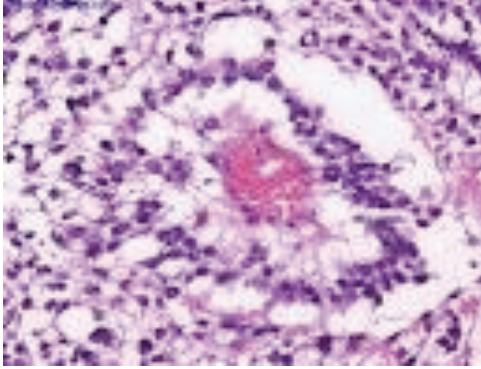
Kötü sınırlı, kanama ve nekroz odakları içeren invaziv kitlelerdir. (şekil 3a) (13) Sistemik metastazları olan olgularda bile primer lezyon küçük olabilir. Normal serum tümör belirteçlerinin yanısıra yüksek metastaz oranlarının olduğu agresif bir tümördür. Bazofilik sitoplazmalı, hücre sınırları belirsiz ve belirgin nükleolusları olan, büyük nükleuslu primitif görünüşlü, büyük hücrelerden oluşurlar. Neoplastik hücreler farklılaşmamış, solid tabakalar veya primitif glandüler yapılar ve düzensiz papillalar içerebilir. (şekil 3b). Genellikle yolk sak tümörü, teratom ve koryokarsinom gibi diğer NSGHT komponentleri ile embriyonal alanlar bir aradadır. Primer tümör içinde veya metastatik olanlarda diğer NSGHT hücre tiplerine dönüşebilmesini sağlayan totipotent kapasitesi mevcuttur. Saf embriyonal karsinomlar GHT' in %2-3' ünü oluşturur. Ayrıca embriyonal karsinom AE1/AE3, PLAP ve OCT3/4 ile boyanırken c-KIT ile boyanmaz.

Yolk Sak Tümörü

Bazen endodermal sinüs tümörü olarak da adlandırılan yolk sak tümörü 3 yaş altı çocukların



Şekil 3. a. Embriyonal karsinom, makroskopi. **b.** Embriyonal karsinom, mikroskopi.

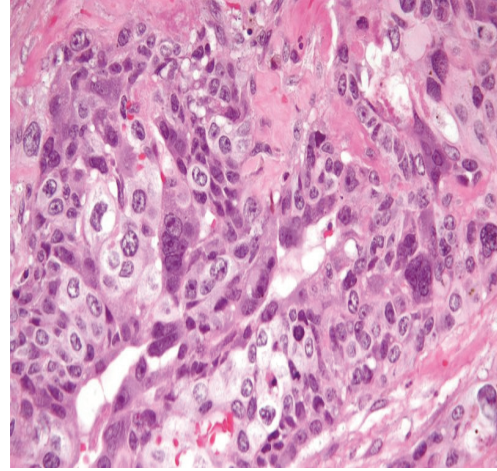


Şekil 4. Yolk sak tümörü, mikroskopi (H&E)

en sık görülen primer testis tümürüdür. Bu yaş grubunda prognozu çok iyidir. Erişkinlerde ise en sık embriyonal karsinomla birlikte görülür. Makroskopik olarak genellikle büyük ve iyi sınırlıdır. Mikroskopik olarak alçak kübikten kolumnar epitelyal hücrelere varan hücrelerden oluşan mikrokistler, retiküler patern, tabakalar, glandlar ve papiller yapılar izlenir (şekil 4). Sıklıkla immünohistokimyasal tekniklerle gösterilen alfa fetoprotein (AFP) ve alfa 1-antitripsin içeren eozinofilik hyalen globüller bulunur. Schiller-Duval cisimleri olarak adlandırılan, primitif glomerüllere benzeyen yapıların varlığı ayırtedici bir özelliğidir. Hemen her zaman AFP üretirken hCG üretmezler.

Koryokarsinom

Nadir görülen ve yükselmiş serum hCG seviyeleriyle seyreden agresif ve yaygın bir tümördür. Sıklıkla hematogen olarak yayılır. En sık metastaz yaptığı yerler akciğer ve beyindir.(18) Makroskopik olarak yaygın metastatik lezyonların eşlik ettiği küçük, ele gelmeyen lezyonlardır. Mikroskopik olarak ise; sitotrofoblastik diferansiyasyonu temsil eden küçük hücre tabakalarıyla karışık bir şekilde ya da bunları örten, sinsityotrofoblastik diferansiyasyonu temsil eden



Şekil 5. Koryokarsinom, mikroskopi (H&E)

büyük çok sayıda koyu, pleomorfik nükleus içeren eozinofilik sinsityal hücrelerden oluşur. (şekil 5). Ayrıca koryokarsinomlar kanamaya meyillidir. Kanamalar spontan olabileceği gibi kemoterapi sonrasında olabilir. Akciğer ve beyin tutulumuna bağlı kanamalar ölümcül olabilir. (19)

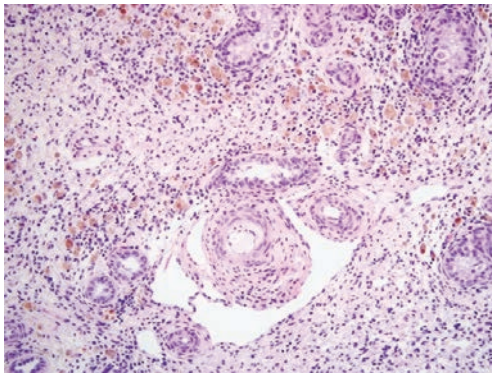
Teratom

Tam olarak farklılaşmış ya da farklılaşmamış 3 germ tabakasından en az iki tanesini içeren hücrelerden oluşan tümörlerdir. Karakteristik olarak tüm komponentleri birbiriyle karışmıştır. Teratomlar, fibröz ya da miksoid stroma içine yerleşmiş nöral doku, kas demetleri, kıkırdak ve yassı epitel adaları, tiroid bezi benzeri yapılar, bronşial epitel, barsak duvarı parçaları veya beyin dokusu gibi diferansiye hücre veya organoid yapıların heterojen ve gelişigüzel biçimde toplanmasından oluşur.(şekil 6). İyi diferansiye olanlar matür teratom olarak adlandırılırken, tam olarak diferansiye olmayan yani fetal veya embriyonal doku benzeri olanlar ise immatür teratom olarak nitelendirilir.

İnfanstil dönemden erişkin çağa kadar herhangi bir dönemde görülebilir. Teratomların saf formları infant ve çocuklarda daha yaygındır ve yolk sak tümöründen sonra ikinci sıklıkta görülür. Erişkinlerde ise saf teratomlar nadirdir ve GHT' in %2-3' ünü oluşturur. Çoğunlukla embriyonal karsinom gibi diğer histolojik tiplerle birlikte görülürler. Erişkinlerdeki teratomlar histolojik olarak benign olmakla birlikte sıklıkla ileri evre NSGHT olgularının metastaz alanlarında bulunurlar. Ayrıca teratomlar kemoterapiye dirençlidirler. Bu yüzden kemoterapi sonrası rezidü kitlesi olan metastatik NSGHT olgularda rezidü kitleye cerrahi tedavi gereklidir.

Benign karakterde olmalarına rağmen teratomlarda anöploidi ve değişken proliferatif kapasiteyi içeren genetik anomaliler gibi malign özellikleri destekleyen bulgulara rastlanabilir. Ayrıca teratomlardaki kistik sıvı içeriğinde malignite potansiyeli olarak hCG ve AFP içeriği gösterilmiştir.(20)

Teratomlar kontrolsüz büyüyebilir, invazyon yapabilir ve rezeke edilemeyecek hale gelebilirler. Ayrıca nadiren de olsa rabdomyosarkom, adenokarsinom ya da primitif nöroektodermal tümör gibi somatik bir maligniteye dönüşebilirler.(19,21,22) Bu tür teratomlar malign transformasyon içeren teratom olarak adlandırılır. Teratomun malign transformasyon



Şekil 6. Teratom, mikroskopi (H&E)

göstermesi son derece agresif, konvansiyonel kemoterapiye dirençli ve kötü prognozlu olduğunu gösterir.

NON-GERM HÜCRELİ TESTİS TÜMÖRLERİ

Seks Kord/ Stromal Tümörler: Testis tümörlerinin yaklaşık %4' ünü teşkil ederler.

Leyding Hücreli Tümör

En sık görülen seks kord/stromal tümörlerdir. Olguların yaklaşık %25'i çocuk olmakla birlikte çoğu 20-60 yaş arası yetişkinlerde izlenir. Kriptorşidizm ile bağlantılı değildir. Erişkinlerde kendini ağrısız kitle, jinekomasti, impotans ve libido kaybı ile belli eder. Çocuklarda ise genellikle testiküler kitle ve izoseksüel puberte prekoks (pubik kıllanma, erkeksi ses, baskın dış genitalya) izlenir.

Olguların %90' ı benign olup prepubertal olgularda malign özellik bildirilmemiştir. Bu tümörde ileri yaş malign potansiyel açısından risklidir. Benign karakterdeki lezyonlar genellikle küçük, sarı-kahverengi ve iyi sınırlı olup hemorajik nekroz alanları içermezler. Mikroskopik olarak çekirdek etrafında uniform poligonal hücreler mevcuttur. Yoğun eozinofilik iğne benzeri ya da sitoplazma içinde romboid yapılar olarak görülen Reinke kristalleri Leyding hücreli tümörlerin yaklaşık %25-40' ında bulunur. Leyding hücreli tümörler benign bir durum olan leyding hücre hiperplazisinden ayırt edilmelidir. Bu ayırım için net bir histolojik kriter mevcut olmayıp metastaz varlığı ayırmada kullanılacak en güvenilir kriterdir. En sık retroperitoneal bölge ve akciğerlere metastaz yaparlar. Bu sebepten dolayı patoloji maligniteyi destekliorsa abdominopelvik CT ve akciğer grafisi ile metastaz odakları değerlendirilmelidir. Benign karakterdeki olgularda ise ek bir takip protokolu gerekmez. İlk tedavi seçeneği radikal ingui-

nal orşiektomidir. Bu tümörler radyoterapi ve kemoterapiye dirençlidirler. Bu olgularda kür sağlamamakla birlikte Mitotan metastatik hastalarda kısmi yanıt sağlayabilir.(23)

Sertoli Hücreli Tümör

Testis tümörlerinin %1'den azını oluşturur. Bu tümörler kriptorşidizmle bağlantılı değildir. Her yaş grubunda görülebilir. Olguların 1/3'ünde jinekomasti izlenir. Makroskopik olarak iyi sınırlı, homojen kıvamda, sarı-beyaz veya sarımsı kahverengidir. Mikroskopik olarak sertoli hücrelerine benzeyen epitelyal bileşen içerir. Tedavisi radikal inguinal orşiektomidir. Tümörlerin %90' ı benign olmakla birlikte tümörle ilgili olarak maligniteyi gösteren net histolojik kriterler yoktur. Metastaz varlığı tek güvenilir kriterdir. Radyoterapi ve kemoterapi etkisiz olup retroperitoneal LAP mevcutsa ya da malignite şüphesi yüksekse RPLND düşünülebilir. Benign karakterdeki tümörlerin takibi gereksizdir.

Granuloza Hücreli Tümörler

Çok nadir olup overin granuloza hücreli tümörlerine benzer. Artmış östrojen sekresyonu ve jinekomasti sık görülür. Düşük malignite potansiyeline sahiplerdir. Radikal inguinal orşiektomi küratif tedavidir.

Gonadoblastom

Seminom benzeri germ hücreleri ve sertoli diferansiyasyonu gösteren seks kord hücrelerinden oluşan germ hücreli/seks kord karışımı bir tümördür. Disgenetik gonadları ve interseks sendromları olanlarda karşılaşılan bir tümördür. Bu olgularda iki taraflı tümör riski nedeniyle bilateral orşiektomi yapılmalıdır. Olguların %80'i primer amenore ile başvuran fenotipik olarak kadın görünümünde olan olgulardır. Geri kalan olgular ise fenotipik olarak erkek olup inmemiş

testis, hipospadias ya da görüntüleme yöntemlerinde iç genital yapısı female tespit edilenlerdir. Olguların yaklaşık yarısı invaziv GHT'e dönüştüğünden dolayı bu tümör GHT'in in-situ formu olarak düşünülmelidir. (15)

Tekoma/fibroma Grubu Tümörler

Bu grup tümörler oldukça nadir görülüp benign karakterdeki tümörlerdir.(24)

Diğer Seks kord/Gonadal stromal Tümörler

Seks kord/gonadal stromal tümörler inkomplet diferansiye ya da miks formda olabilirler. İnkomplet diferansiye tümörle ilgili deneyim sınırlı olmakla birlikte bildirilmiş metastaz bulunmamaktadır.(24) miks tümörlerde ise tüm histolojik komponentleri içerebilir. Miks tümörlerin kliniği içeriğinde en yoğun bulunan ya da en agresif olan histolojik tipi çoğunlukla yansıtır. (25)

Çeşitli Testiküler Tümörler

Ovarian Epitelyal Tümör

Overin epitelyal tümörlerine benzerler. Bazen musinöz madde ile dolu kist şeklinde görülürler. Mikroskopik görünümleri ve alt tipleri overde görülenlerle aynıdır. Bazı Brenner tipleri malign olabilir.

Epidermoid Kist

Benign olup, teratomun monodermal şekli olarak düşünülebilir. Büyük ölçüde keratinize debris ile dolu iyi sınırlı kistik kitlelerdir. Ultrason görünümleri tipiktir. Literatürde ITGHN'e eşlik eden bir olgu bildirilmiştir.(26) Bu yüzden tedavide enükleasyon ya da parsiyel orşiektomi yapılarak spesmen ITGHN ve GHT açısından bir patoloğ tarafından değerlendirilmelidir.

Rete Testis Adenokarsinomu

Testisin toplayıcı sisteminden köken alan nadir görülen ama oldukça malign olan bir tümördür. Genelde kendini hidroselin eşlik ettiği ağrısız testiküler kitle ile belli eder. Olguların yarısında metastatik hastalık mevcut olup prognozu kötüdür. Ortalama sağkalım bir yıl ile sınırlıdır. Kemoterapi ve radyoterapi faydasızdır. Sadece Retroperitoneal LAP varlığında RPLND küratif olabilir.

Benign ve Malign Non-spesifik Stromal Tümörler

Çok nadirdir. Diğer yumuşak doku sarkomları ile aynı kriter, prognoz ve tedavi seçeneklerine sahiptir.

Testisin Sekonder Tümörleri

Lenfoma

Lenfoma; testisi en sık ekstretestiküler alanlardan yayılım aracılığıyla tutar. Primer testiküler Non-Hodgkin lenfoma ise oldukça nadir olup tüm lenfomaların sadece %1-2' sinde karşımıza çıkar. 50 yaş üzerinde ensik görülen testis tümörü non-hodgkin lenfomadır. %35 bilateral tutulum yapar ve olguların %85' i 60 yaş üzerindedir. Genelde ağrısız kitle ilk belirti olup olguların %25' i ise ateş, gece terlemesi ve kilo kaybı gibi sistemik semptomlarla başvurabilir. Primer tedavi radikal inguinal orşiektomi olup evreleme ve ek tedaviler için hastalar hematoloji-onkoloji kliniklerine yönlendirilmelidir.

Lösemik İnfiltrasyon

Çocuklarda akut lenfositik lösemi genellikle testislerde nüks eder. Çocukların çoğu testiküler tutulum esnasında tam remisyondadır. Tanı biyopsiyle konur ve orşiektomi gereksizdir. Tedavi bilateral tutulum riski açısından her iki tes-

tiside içermelidir. 20 Gy dozunda radyoterapi genellikle yeterlidir. Testis tutulumuyla beraber olguların çoğunda sistemik tutulum eşlik ettiğinden dolayı prognoz genellikle kötüdür.

Metastazlar

Testise metastaz nadir olup genellikle prostat, akciğer, melanom, kolon ve böbrek primer odaktır. Tedavi primer odağa yönelik olup palyatif amaçlı orşiektomi düşünülebilir.

Kaynaklar

1. Horner MJ, Ries LAG, Krapcho M, et al: SEER Cancer Statistics Review, 1975–2006. Bethesda (MD), National Cancer Institute, 2009
2. WHO histological classification of testis tumours, In: Eble JN, Sauter G, Epstein JI, Sesterhenn IA, eds. Pathology & Genetics. Tumours of the urinary system and male genital organs. Lyons: IARC Press, 2004: 218, pp. 250-262.
3. Fossa SD, Chen J, Schonfeld SJ, et al. Risk of contralateral testicular cancer: a population based study of 29,515 US men. *J Natl Cancer Inst* 2005;97:1056–1066.
4. McGlynn KA, Devesa SS, Graubard BI, Castle PE. Increasing incidence of testicular germ cell tumors among black men in the United States. *J Clin Oncol*. 2005;23:5757–61.
5. Dieckmann KP1, Pichlmeier U. Clinical epidemiology of testicular germ cell tumors. *World J Urol*. 2004 Apr;22(1):2-14. Epub 2004 Mar 18.
6. Akre O, Pettersson A, Richiardi L. Risk of contralateral testicular cancer among men with unilaterally undescended testis: a meta analysis. *Int J Cancer*. 2009 Feb 1;124(3):687-9. doi: 10.1002/ijc.23936.
7. Hemminki K, Chen B Familial risks in testicular cancer as aetiological clues. *Int J Androl*. 2006; 29: 205–210
8. Bosl GJ, Dmitrovsky E, Reuter VE, Samaniego F, Rodriguez E, Geller NL, Chaganti RS. Isochromosome of the short arm of chromosome 12: clinically useful markers for male germ cell tumors. *J Natl Cancer Inst*. 1989 Dec 20;81(24):1874-8.
9. Dieckmann KP, Loy V. Prevalence of contralateral testicular intraepithelial neoplasia in patients with testicular germ cell neoplasms. *J Clin Oncol*. 1996 Dec;14(12):3126-32.
10. Karellas ME, Damjanov I, Holzbeierlein JM. ITGCN of the testis, contralateral testicular biopsy and bi-

- lateral testicular cancer. *Urol Clin North Am.* 2007 May;34(2):119-25; abstract vii.
11. Cheville JC. Classification and pathology of testicular germ cell and sex cord-stromal tumors. *Urol Clin North Am.* 1999 Aug;26(3):595-609.
 12. von Eyben FE, Jacobsen GK, Rorth M, Von Der Maase H. Microinvasive germ cell tumour (MGCT) adjacent to testicular germ cell tumours. *Histopathology.* 2004 Jun;44(6):547-54.
 13. Ulbright TM. Germ cell tumors of the gonads: a selective review emphasizing problems in differential diagnosis, newly appreciated, and controversial issues. *Mod Pathol.* 2005 Feb;18 Suppl 2:S61-79.
 14. Rayson D, Burch PA, Richardson RL. Sarcoidosis and testicular carcinoma. *Cancer.* 1998 Jul 15;83(2):337-43.
 15. Ulbright TM. Gonadal teratomas: a review and speculation. *Adv Anat Pathol.* 2004 Jan;11(1):10-23.
 16. Aggarwal, N., Parwani, A.V. Spermatocytic seminoma. *Arch Pathol Lab Med.* 2009;133:1985-1988.
 17. Chung PW, Bayley AJ, Sweet J, Jewett MA, Tew-George B, Gospodarowicz MK, Warde PR. Spermatocytic seminoma: a review. *Eur Urol.* 2004 Apr;45(4):495-8.
 18. Tinkle LL, Graham BS, Spillane TJ, et al. Testicular choriocarcinoma metastatic to the skin: an additional case and literature review. *Cutis* 2001;67:117-120.
 19. Motzer RJ, Bosl GJ. Hemorrhage: a complication of metastatic testicular choriocarcinoma. *Urology.* 1987 Aug;30(2):119-22.
 20. Sella A, el Naggar A, Ro JY, Dexeus FH, Amato RJ, Lee JS, Finn L, Logothetis CJ. Evidence of malignant features in histologically mature teratoma. *J Urol.* 1991 Oct;146(4):1025-8.
 21. Logothetis CJ, Samuels ML, Trindade A, Johnson DE. The growing teratoma syndrome. *Cancer.* 1982 Oct 15;50(8):1629-35.
 22. Comiter CV, Kibel AS, Richie JP, Nucci MR, Renshaw AA. Prognostic features of teratomas with malignant transformation: a clinicopathological study of 21 cases. *J Urol.* 1998 Mar;159(3):859-63.
 23. Schwarzman MI, Russo P, Bosl GJ, Whitmore WF Jr. Hormone-secreting metastatic interstitial cell tumor of the testis. *J Urol.* 1989 Mar;141(3):620-2.
 24. 7. Bosl GJ, Motzer RJ. Testicular germ-cell cancer. *N Engl J Med* 1997 Nov;337(4):242-53.
 25. 33. Atkins D, Best D, Briss PA, et al. GRADE Working Group. Grading quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ* 2004 Jun;328(7454):1490.
 26. Younger C, Ulbright TM, Zhang S, Billings SD, Cummings OW, Foster RS, Eble JN, Cheng L. Molecular evidence supporting the neoplastic nature of some epidermoid cysts of the testis. *Arch Pathol Lab Med.* 2003 Jul;127(7):858-60.

Testis Tümörlerinde Görüntüleme

3

Rüştü Türkay • Merve Gülbiz Kartal • Barış Bakır

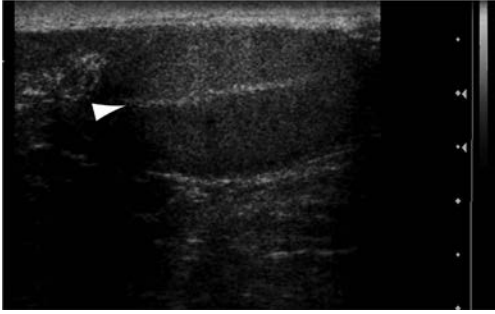
TESTİS ANATOMİSİ

Normal testis 4-5cm uzunluğunda, 3cm genişliğinde, 2.5cm derinliğinde ve yaklaşık 10-14gr. ağırlığında glandüler bir organdır. Tunica vaginalis, testisi çevreleyen fasyal bir zardır ve testise sıkıca bağlı visceral tabaka ve dış katmanı oluşturan parietal tabakadan meydana gelir (1). Aralarındaki potansiyel boşlukta yaklaşık 1-2 cc sıvı bulunur. Tunica vaginalis'in derininde tunica albuginea adı verilen fibröz yapı mevcut olup testisin içine doğru uzanım gösterir. Bu tunikanın posterior yüzü glandin içine doğru genişler ve inkomplet bir septum olan mediastinum testis'i meydana getirir. Vakaların yaklaşık %50'sinde Doppler US ile mediastinum testis içinde vasküler yapılar izlenebilir. Tunika albugineadan uzanan septalar testisi lobullere bölerler. Testis 250-400 lobulden oluşmuştur. Her bir lobul de intersitisyel hücrelerin desteklediği, 1-5 adet sarmal morfolojide tubulden meydana gelir. Spermatozoa bu tubul yapılarının içinde gelişir. Sertoli hücreleri de tubul içinde yer alır ve spermatozoa gelişiminde gereklidir. Hiluma doğru tubuller düzleşir ve birleşerek 20-30 adet duktus meydana getirirler.

Bu duktuslar da mediastinum testis'e girerler. Bu seviyede tubuller duvar yapılarını kaybedip basit bir kanal yapısı kazanırlar ve mediastinum testis düzeyinde rete testis adı verilen bir ağ oluştururlar (1).

Epididim, testisin posterolateralinde uzanır. Baş, korpus ve kuyruk bölümlerinden oluşan uzun, kıvrımlı tubuler bir yapıdır. Apendiks testis, organın superior polünde, epididimin baş kısmı komşuluğunda yerleşmiş küçük oval şekilli müllerian kanal artığıdır. Epididimin baş kısmının da küçük bir apendiksi bulunur ve bunun detaye bir efferent duktusu olduğu düşünülür.

Testiküler morfoloji ve patoloji en sık ve oldukça yeterli rezolusyonda sonografiyle görüntülenir. Testis homojen bir ekojeniteye sahiptir ve mediastinum testis parlak lineer bir çizgi olarak longitudinal kesitlerde izlenebilir (Resim 1). Bazı hastalarda (vasektomi sonrası, epididimit veya sperm akışını bloke edebilecek diğer nedenlere sekonder) rete testis dilate olup küçük hipoekoik tubuler bir yapı şeklinde mediastinum testiste izlenebilir. Bu tedavi gerektirmeyen benign bulgu testisin kistik kitleleriyle karıştırılmamalıdır.



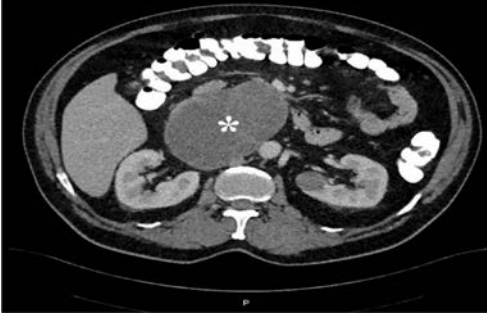
Resim 1. Testis sonografik incelemesinde mediastinum testis ekojen düz bir çizgi (okbaşı) şeklinde izlenmektedir.

Rete testis kanalları mediastinum testis'in proksimaline ilerlerler, burda birbirlerine yaklaşmış duktus yapısı oluştururlar ve tunika albugineayı perforate edip epididimin baş kısmına girerler. Daha ince olan epididimin korpusu testisin posterolateral yüzünde devam edip kuyruk kısmı ile vas deferensle birleşir.

TESTİS GÖRÜNTÜLEMESİ

Akut skrotal ağrıda ve şişlikte intraskrotal anatomi ve patolojiyi araştırmakta ve karakterize etmekte en sık ultrasonografi (US) kullanılır (1). Lezyon yakalamada US'nin duyarlılığı %100'e yaklaşmaktadır (1). Ancak US'nin testiküler kanserlerin metastaz araştırmasında yeri yoktur. Ultrasonografi ile intra ve ekstratestiküler lezyon ayrımı rahatlıkla yapılabilir. İntratestiküler lezyonlar sıklıkla malign karakterdeyken ekstratestiküler lezyonlar büyük çoğunlukla (%97) benign özelliktedirler (2). B-mod sonografi ile arada kalınan intratestiküler lezyonlarda renkli Doppler sonografi ile lezyonda artmış vaskülaritenin gösterilmesi, istisnalar olmakla birlikte, malignite yönünde kuvvetli bir bulgudur. Ancak küçük boyutlu kütlelerin Doppler US' de vaskülarite gösteremeyeceği akıldan tutulmalıdır (3). Son zamanlarda kullanılmaya başlanan

kontrastlı US ile intratestiküler lezyonun vaskülaritesi hakkında daha detaylı bilgi elde edilebilir. Daha önemlisi, kontrastlı US, izlenen lezyonda vaskülaritenin olmadığını güvenli bir şekilde gösterebilir ki, bu da genellikle benign lezyonlara ait bir bulgudur (3). Bu bulgunun gözlemlendiği hastalar yakın takibe alınıp lezyonun zamanla değişimi gözlenebilir ve gereksiz operasyonların önüne geçilebilir. Fakat ülkemizde US kontrast maddesi henüz bulunmamaktadır. Ultrasonografideki bir diğer yenilik elastografi'dir. US elastografi ile dokunun sertlik derecesi ölçülebilir. Fokal solid tümörlerin yoğunlukları çevre yumuşak dokulardan farklıdır. Elastografi benign-malign intratestiküler lezyonların ayırıcı tanısının yapılabilmesinde yardımcı bilgiler sağlayabilir. US elastografi bulgularına göre genel olarak malign lezyonlar sert olarak adlandırılırken, benign lezyonlar yumuşak olarak sınıflanabilir (3). Son birkaç yılda kullanıma giren diğer bir ultrason teknolojisi de shearwave elastografi'dir. Bu yöntem, doku sertlik derecelerinin kantitatif olarak analizine olanak vermektedir. Testis tümörlerindeki rolü üstüne çalışmalar sürmektedir. Bugüne kadarki hiçbir ultrason görüntüsü teş başına kesin tanısal özellik taşımasa da, tüm bu yeni teknolojilerle elde edilen bilgiler ışığında intratestiküler lezyonların karakterizasyonu daha iyi yapılabilmektedir. Bu alandaki tecrübe arttıkça uygun hasta grubunda yakın takip protokolleri veya US eşliğinde enükleasyonlar daha sık kullanılabilir ve gereksiz orşiektomilerin önüne geçilebilecektir. İntratestiküler lezyonların tanısında şüphede kalındığı durumlarda manyetik rezonans görüntüleme (MRG) ile lezyon hakkında daha fazla bilgi toplanabilir. MRG özellikle yüzey koillerinin kullanımıyla, skrotum ve testisin yüksek kalitede ve rezolüsyonda görüntülenmesini sağlar. Ancak MRG, nadiren US' den elde edilemeyecek klinik öneme sahip bilgi sağlayabilir (4). Bilgisayarlı tomografi (BT)



Resim 2. Kontrastlı batin BT görüntüsünde aortokaval lokalizasyonda yaklaşık 9cm çapında yer yer hipointens nekrotik alanların izlendiği lenfadenopati (asteriks) gösterilmektedir.

skrotumun ve testisin primer görüntülenmesinde kullanılmaz. BT, yüksek anatomik rezolüsyon sağlaması nedeniyle daha çok intraskrotal malignitelerde ortaya çıkabilecek intraabdominal, mediastinel ve pulmoner metastazların araştırılmasında, karakterize edilmesinde, takibinde ve tümör evrelemesinde kullanılır (4, Resim 2). Metastaz taramasında IV ve oral kontrastlı BT standart referans görüntüleme modalitesi olarak öneme sahiptir. Halen literatürde Fluorodeoxyglucose-positron emisyon tomografisi (FDG-PET) tetkikinin testiküler malignitelerin ilk evrelemesinde rutin kullanılabilirliğini söyleyen yeterli sayıda çalışma yoktur (4). Ancak FDG-PET'in BT ile karar verilemeyen şüpheli lenf nodu metastazlarının değerlendirilmesinde kullanılabilirliğini söyleyen yayınlar bulunmaktadır (4).

TESTİKÜLER TÜMÖRLER

Testis kanserleri erkeklerdeki kanserlerin yaklaşık % 1'ni oluşturur ve 15-49 yaş arasında en sık karşılaşılan nonhematolojik malignitedir (5). Testis tümörleri germ hücreli tümörler, gonadal stroma kaynaklı tümörler, metastazlar ve adrenal rest tümörler olarak sınıflanabilir. Germ

hücreli tümörler seminom, embriyonel hücreli karsinom, koryokarsinom, teratom ve yolk sac tümörleri içerir. Bu tümörler tek hücre kaynaklı olabileceği gibi mikst tipte de olabilirler ve tüm testis tümörlerinin yaklaşık % 95'ni oluştururlar (4). Germ hücreli tümörler 20-34 yaş arasında erkeklerde en sık karşılaşılan solid tümörlerdir. Erişkinlerde germ hücreli tümörlerin yaklaşık %40-45' ini seminomlar oluşturur. Testise olan metastazlar 50 yaşın üstündeki erkeklerde primer testis tümörlerinden daha sık karşılaşırlar. Çocuklarda testis tümörlerinin yaklaşık %70' i germ hücre orijinlidir ve bunların %85'ni yolk sac ve teratomlar oluşturur (4).

Testis tümörleri ve kriptorşidizm arasında güçlü bir ilişki vardır. İnmemiş testiste tümör gelişme riski inmiş testise göre yaklaşık 30 kat fazladır (4). Skrotal testis tümör histolojisi ile inmemiş testis tümör histolojisi fark göstermez ve kriptorşidizmlilerde de en sık seminom ile karşılaşırlar (6).

Skrotal bir kitlenin sonografik değerlendirilmesi primer kitlenin intratestiküler olduğunu göstermekte önemlidir. Çünkü bu bulgu izlenen lezyonun malignansi olduğu yönünde önemli bir veridir zira çok az sıklıkla ekstratestiküler malignitelerle karşılaşırlar. Kistik ve küçük kitleler dışında testis tümörleri hipervaskülerdir ve bu özellikleri Doppler US ile ortaya konulabilir. Bu anormal damarlanma genellikle disorganizdir ancak infiltratif tümörlerde (lenfoma ve fokal lösemik depositler gibi) düzenli bir konfigürasyon da gösterebilir. İntratümöral kalsifikasyonlar izlenebilir fakat nadirdir.

US ve MRG de tümörle infiltrate testiste (tümör boyutu büyük olsa bile) testisin bir yerinde itilmiş bir şekilde normal parenkimal doku genellikle izlenebilir. US de bu parenkim alanı kontrilateral testis ile benzer eko yapısı gösterir. Orşit, tüm testisi difüz veya fokal olarak tutabilir. Fokal olduğunda akut başlangıç hikayesi ve bu bölgedeki hassasiyet tümör ile ayırımında

yardımcı olabilir. Ayrıca fokal alanın genellikle inflame epididime yakın olmasının US ile gösterilmesi ayırıcı tanıda yardımcıdır.

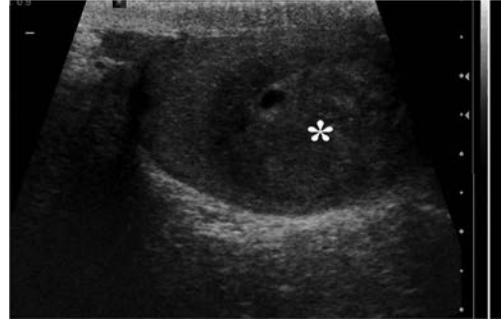
Testis tümörleri sonografik görüntüleri ile kesin olarak birbirlerinden ayrılamazlar ama genel olarak seminomlar homojen eko yapısında izlenirken nonseminomatöz kitleler heterojendir. Küçük kitleler Doppler US ile hipovasküler izlenirken büyük testis tümörleri hipervasküler özellik gösterirler (1,3). Ancak Doppler bulguları ve akım paternleri de tümör tiplerinin ayrımında kullanılamaz (3).

MRG de T2 ağırlıklı görüntülerde hemen her zaman solid testis kitleleri parenkime göre daha düşük intensitede izlenirler. T1 ağırlıklı görüntülerde ise testis dokusu ile izointensitirler (2). Kontrastlı MRG tümörün gösterilmesinde oldukça hassastır ve lokal evrelemede önemli bilgiler verebilir (tunica albuginea, epididim, skrotal duvar invazyonu gibi) (4).

Nodal metastazların tespit edilmesi lenf nodlarının büyüklüğüne bağlıdır. Genellikle lenf nodu ne kadar büyükse metastatik hastalık içermesi o kadar artar (4). Her ne kadar lenf nodlarının kısa akslarının 10mm ölçülmesi nodal infiltrasyon eşik değeri olarak kabul edilse de, günümüz BT teknolojisinin oluşturduğu yüksek görüntü kalitesinde bu değer yüksek olarak düşünülebilir. Beklenen lenf nodu istasyonlarında eşik değerinin daha düşük tutulması ihtiyatlı bir yaklaşım olabilir. Günümüzde FDG-PET metastazları nispeten yüksek duyarlılıkla yakalayabilmekte ve giderek artan sıklıkta kullanılmaktadır fakat henüz anatomik taramanın yerini alamamıştır (4).

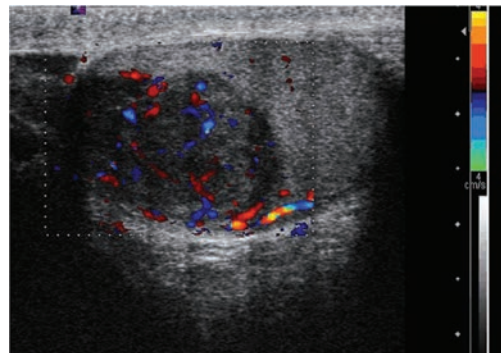
SEMINOM

En sık karşılaşılan testisküler neoplaziler seminomlardır. Diğer tip testis tümörlerine göre biraz daha yaşlı hasta grubunda karşılaşırlar. Bu tümör sıklıkla 30-45 yaş arasında görülür. Testiküler seminomlar, US' de normal komşu testis parenkimine göre daha hipoekoik olarak

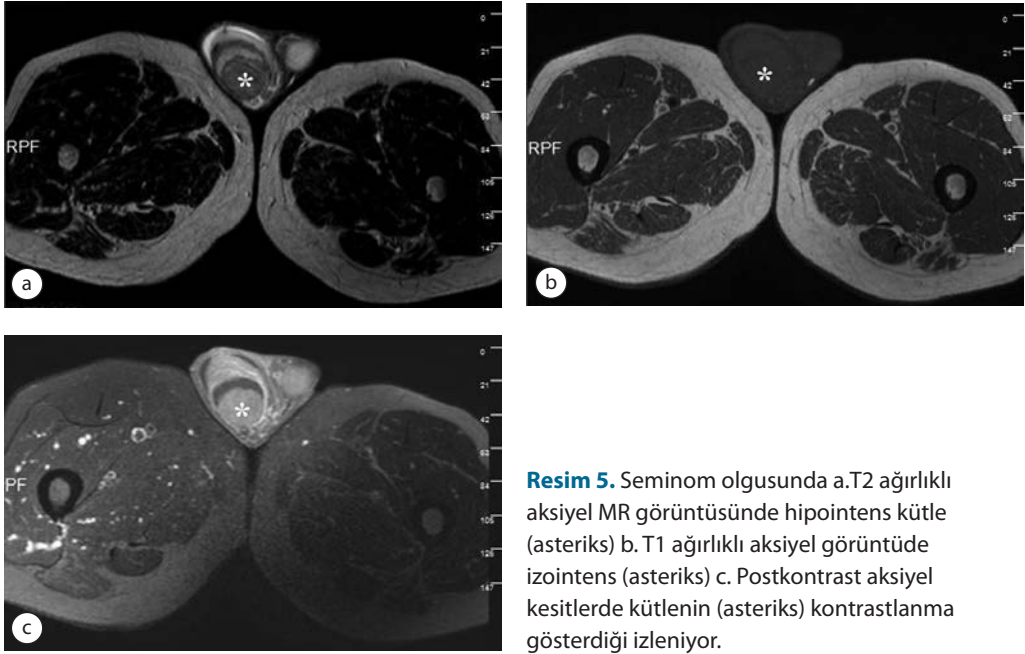


Resim 3. Testis içinde heterojen eko yapısında solid kütle lezyon izlenmektedir (asteriks).

izlenirler (Resim 3). Bu kütleler, testis parenkiminden sınırları net bir şekilde ayrılabilen küçük lezyonlar şeklinde izlenebildiği gibi, büyük ve testisin hemen tamamını tutan lezyonlar gibi de izlenebilirler. Doppler US de genellikle vasküler kütleler olarak tanımlanırlar (Resim 4). Seminomlar nadiren tunica albuginea'yı invaze ve çok ender olarak nekrotik, kistik veya hemorajik değişiklikler gösterirler (2). MR görüntülemesinde T2 ağırlıklı sekanslarda normal testisten daha hipointens sinyal özelliği gösterirler (4) (Resim 5). Bu lezyonlar sıklıkla homojen olarak izlenmekle beraber heterojen bir görüntü ile



Resim 4. Seminom tanılı olguda Doppler US' de homojen hipoekoik solid lezyon ve içinde artmış kan akımı izlenmektedir.



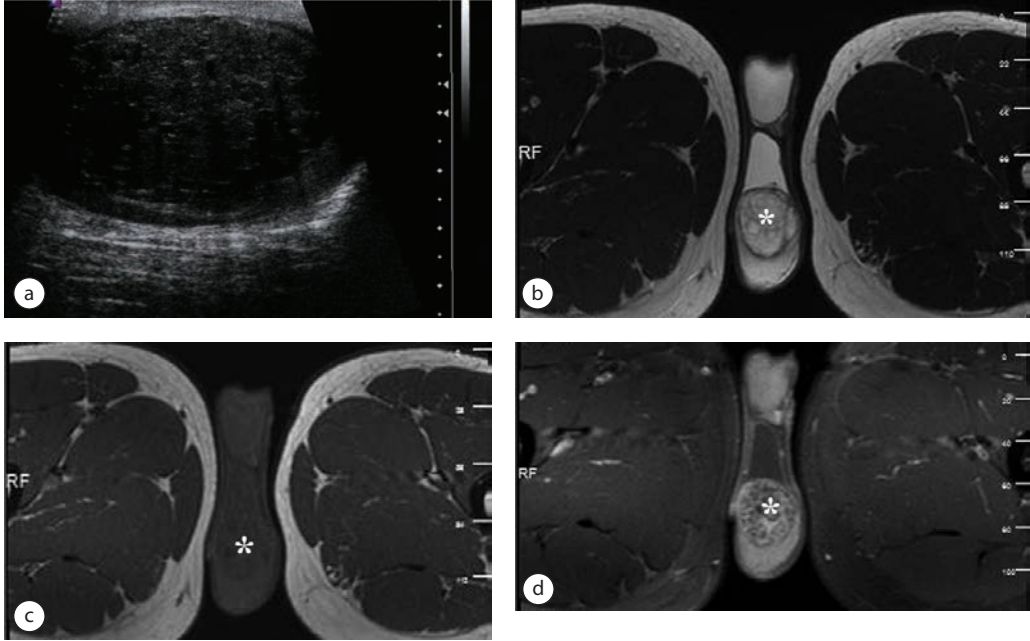
Resim 5. Seminom olgusunda a.T2 ağırlıklı aksiyel MR görüntüsünde hipointens kütle (asteriks) b. T1 ağırlıklı aksiyel görüntüde izointens (asteriks) c. Postkontrast aksiyel kesitlerde kütle (asteriks) kontrastlanma gösterdiği izleniyor.

de prezente olabilirler. BT ve MR ile retroperitoniumda ve mediastende lenf nodu metastazları bu nodların büyümesi şeklinde görüntülenebilir. Her 2 görüntüleme modalitesinin nodal metastazları gösterebilme duyarlılığı arasında anlamlı bir fark yoktur (4). Normal boyutlarda izlenen lenf nodlarında metastazın yakalanabilmesi oldukça zordur. FDG-PET metastazların değerlendirilmesinde güvenilir bir modalitedir ve BT'nin yanlış negatif değerlendirdiği bazı vakalarda gerçek pozitifliği gösterebilir (4).

EMBRYONEL HÜCRELİ KARSİNOM

Embriyonel hücreli karsinomlar germ hücreli neoplazilerin yaklaşık %30'unu oluştururlar. Bu agresif tümörler, tunica albugineayı invaze

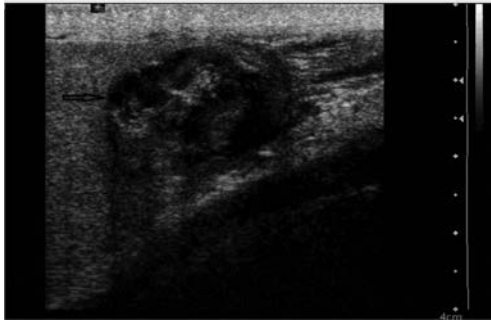
edebilir ve testisin şeklinde değişikliğe neden olabilirler. US'de sınırları belirsiz hipoeoik kütleler şeklinde izlenirler (4). Siminomlara göre bu kütlelerin eko paterni daha heterojendir (Resim 6a). Embriyonel hücreli tümörlerde artmış fokal ekojenite alanları izlenebilir. Bu alanlar lezyonda meydana gelen nekroz ve hemorajiyi göstermektedir. Ayrıca US'de bu kütlelerde yoğun ekojenik foküsler bulunabilir. MR görüntülemesinde T2 ağırlıklı görüntülerde hipointens T1'de izointens ve postkontrast incelemede kontrastlanma gösteren kütleler şeklinde izlenirler (Resim 6b,c,d). MRG'de kolaylıkla lezyon varlığı gösterilebilmekle beraber, testis neoplazilerinin güvenli bir şekilde tiplerinin ayrılmasına olanak tanıyan spesifik bir patern yoktur (2).



Resim 6. a. US'de heterojen eko yapısında solid lezyon, b. T2 ağırlıklı aksiyel MR kesitinde heterojen hipointens yer yer kistik açıklıklar gösteren kütle (asteriks) c. T1 ağırlıklı sekansta izointens lezyon (asteriks), d. Postkontrast incelemelerde kistik alanlar kontrastlanma göstermezken solid komponent kontrast tutmaktadır (asteriks).

KORYOKARSİNOM

Koryokarsinomlar testis tümörlerinin yaklaşık %2'sini oluşturur. Bu tümörler agresiftir ve er-



Resim 7. İntratestiküler yerleşimli belirgin heterojen eko yapısında lezyon (okbaşı) seçilmektedir.

ken metastaz yaparlar. Sıklıkla metastazların yol açtığı semptomlar nedeniyle primer kütle taraması sırasında tanı alırlar. US'de küçük hipoeoik kütle şeklinde görülebilirler (Resim 7). Genellikle iç yapısında nekroz, hemoraji ve kalsifikasyona sekonder mikst ekojenitede alanlar izlenir (6).

LENFOMA VE LÖSEMİ

Lenfoma 60 yaş üstü erkeklerde en sık karşılaşılan testiküler neoplazidir (2). Testiküler tümörlerin yaklaşık %5'ini oluşturur. Sıklıkla non-Hodgkin lenfoma ile karşılaşırlar. Primer testis lenfoması çok nadirdir. Testis lenfoması genellikle başka bir bölgedeki lenfomanın sekonder tutulumudur. Lenfoma en sık bilateral tutulum gösteren testiküler neoplazidir.

US'de tek veya çok sayıda hipoekoik alanlar veya difüz büyümüş hipoekoik testis şeklinde görülür. MR görüntülemesinde hem T1 hem T2 ağırlıklı sekanslarda hipointens sinyal özelliği gösterir (2). Bu kütlelerde kontrastlı incelemelerde testis parenkimine göre daha az kontrastlanma izlenir. Testiküler lenfoma agresif seyir gösterdiği için her 2 testisin ve epididimin tutulduğu vakalarda öncelikle düşünülmemelidir (6).

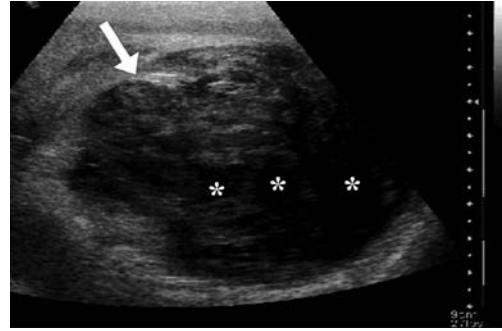
Lösemili hastalarda testis ekstreduüller tutulumun ilk gerçekleştiği yer olabilir. Ve hematolojik nüksten önce görülebilir. Görüntüleme özellikleri lenfomayla benzerlik gösterir (2,6).

DİĞER GERM HÜCRELİ TÜMÖRLER

Geri kalan tümörler arasında en sık mikst histolojik tipte germ hücreli tümörler görülür (4). Bunlar teratom, teratokarsinom, seminoteratom ve seminoembriyonel karsinomlardır. Bunlar arasında en sık teratom ve teratokarsinom izlenir. Yolk sac tümörler çok nadirdir ve hemen tamamı çocuk yaş grubunda görülür. Adrenal anomalisi olmayan çocuklarda testiküler kütle saptanması durumunda ilk akla gelmesi gelen tümörler teratom ve yolk sac tümörlerdir.

Teratomlar testis tümörlerinin % 10-20'sini oluşturur. Bu tümörler keratinokazeöz yağlı materyel, kas hücreleri, kıkırdak, kemik ve muköz glandüler doku içeren iyi diferansiyel skuamöz kistik lezyonlardır (7). Çoğunlukla benign olarak düşünülse de yaklaşık 1/3'ü 5-10 yıl içerisinde metastaz geliştirebilirler. US'de belirgin hiperekoik komponent içeren kistik hipoekoik alanlar şeklinde görülürler (Resim 8).

Teratokarsinomlar teratom ve embriyonel hücreli karsinomdan oluşurlar. Çok agresiftirler ve erken metastaz yaparlar. Tunica albuginea-yı invaze edebilirler. Bu kütleler nekroz ve he-

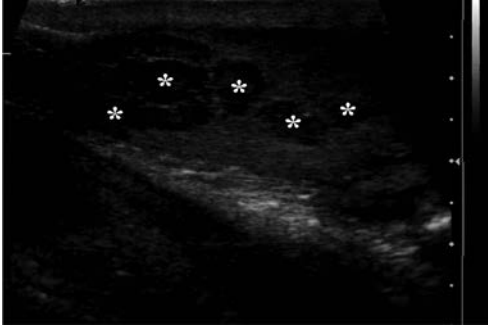


Resim 8. US'de hiperekojen (ok) ve yer yer kistik alanların (asteriks) gözlendiği heterojen eko yapısında kütle lezyon gösterilmiştir.

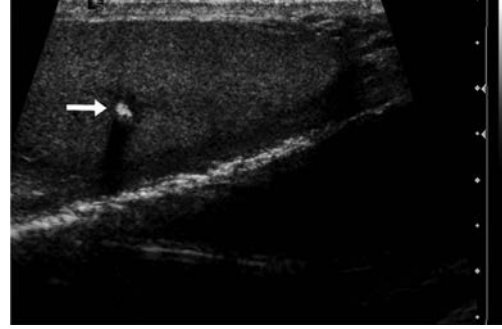
morajiye yatkındırlar. US'de belirsiz sınırlı kistik hipoekoik kütleler şeklinde izlenirler (7). Artmış ekojenite alanları eşlik görülebilir.

GONADAL STROMA HÜCRELİ TESTİS TÜMÖRLERİ

Gonadal stromadan kaynaklanan primer testis tümörleri arasında en sık karşılaşılanlar Leyding hücreli ve Sertoli hücreli tümörlerdir. Gonadoblastom, teka ve granuloza hücreli tümörler de testiste çok nadir karşılaşılan gonadal stroma hücreli tümörlerdir (7). Leyding hücreli tümörler fibrovasküler stroma içindeki interstisyel hücrelerden köken alır. Testesteron üretebilirler. Genellikle endokrin semptomlarla baş vuran hastalarda insidental olarak US'de izlenen non-palpable kütlelerle prezente olurlar. Bu tümör genellikle benign olup %10 kadarı malign özellik gösterir. Sertoli hücreli tümörler seminifer tubul tabanından kaynaklanır ve östrojen salgılayabilirler. Sertoli hücreli tümörlerde Leyding hücreli tümörler gibi endokrin semptomlarla prezente olurlar. Bu tümörler genellikle benign olup nadirdirler. Bu kütleler US'de birbiri ile iştirakli çok sayıda kist içerisinde noktalanma tarzında hipoekoik alanlar şeklinde izlenirler.



Resim 9. Eksantrik yerleşimli birbiri ile birleşme eğiliminde hipo-anekoik kistik yapılar (asteriks) izlenmektedir.



Resim 10. İntratestiküler yerleşimli posterior gölgelenmesi seçilebilen hiperekojen lezyon (ok).

TESTİSİN ADRENAL REST TÜMÖRLERİ

Kortikotropin düzeyi artmış hastalarda testiste adrenal rest tümörleri gelişebilir. Konjenital adrenal hiperplazi veya primer adrenal yetmezliği olan hastalarda bu tümörlerle karşılaşılabilir. Bu tümörlerin patogeneğinde ciddi konjenital steroid eksikliği olan hastalarda fetal gelişim sırasında testisle beraber migrasyon göstermiş olan ektopik adrenal restlerin hipertrofik gelişim gösterdiği düşünülmektedir. Bu kütleler sıklıkla multiple olup testiste büyümeye neden olabilirler. US'de ekzantrik yerleşimli intratestiküler nodüller şeklinde izlenirler (6,7). Eğer boyutları küçükse hipoekoik, büyükse hiperekoik eko yapısında izlenebilirler (Resim 9). Bazıları akustik gölgelenme de gösterebilir. Doppler US'de araba tekerleği şeklinde sentripetal vaskülarite sergileyebilirler. MR görüntülemeye diğer birçok testis tümörü gibi T1 ağırlıklı sekanslarda parenkimle izointens ve T2 ağırlıklı sekanslarda hipointens sinyal özelliği sergilerler (2,7).

BURNED OUT TESTİS TÜMÖRÜ

Bu tümörler, kendiliğinden tamamen regrese olmuş ancak daha çok retroperitoneal olmak

üzere mediastinel, supraklaviküler, servikal veya aksiller bölgeler gibi alanlarda metastaza neden olan nonseminomatöz germ hücre orijinli kütlelerdir. Bu neoplazilerin ihtiyaçları olan vasküler desteği bulamadıklarından kendiliğinden regrese oldukları düşünülür. Burned out testis tümörleri yaklaşık %50 oranında malign hücreler içerebilirler. Sonografide hipo veya hiperekoik olabilirler ve kalsifikasyon içerebilirler (Resim 10). Histolojik olarak ispat edilmiş testis metastazı varlığında US'de izlenebilen ekojenik odaklar posterior gölgelenmesi olsun veya olmasın burned out tümör tanısını güçlü bir şekilde destekler (7).

BENİGN TESTİKÜLER LEZYONLAR

KİSTLER

Testis kistleri nadirdir. Genellikle idiyopatikler ama postinflamatuar veya postravmatik olabilirler. Rete testisin efferent duktusundan köken alırlar ve küboidal veya kolumnar epitelle döşelidirler. Periferik mediastinum testis'e komşu yerleşim gösterirler. Ortalama boyutları 5-7mm arasında olup nonpalpabedırlar. US'de periferik yerleşimli düzgün konturlu çevresinde normal testis ekojenitesinin izlenebildiği anekoik lezyonlar şeklinde görülürler (8) (Resim

10). Benign testiküler kistlerin %10-20'si tunica albuginea'da lokalizedir. Bunlar palpe edilebilir fakat kist-tümör ayrımı net olarak yapılamayabilir. US'de tipik kistik bulguların gösterilmesiyle tümör tanısından uzaklaşılır. İntratestiküler kistler her zaman benign değildirler. Tümöral kistik kitleler US'de komplike kist yapısında izlenirler ve sonografik olarak solid komponent içerdiği gösterilen kistler malign kabul edilme-lidir (7,8).

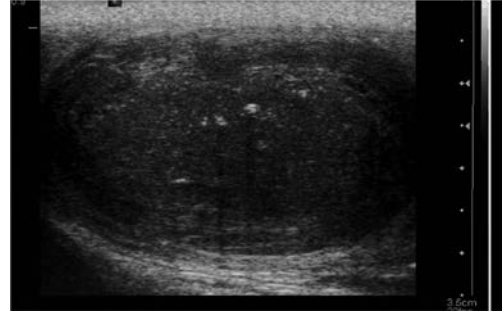
Epidermoid Kist

Testisin epidermoid kistleri ile nadir karşılaşılır. Multiple veya bilateral olabilirler. Malignite potansiyeli taşımazlar fakat görüntüleme de malign kütlelerle karışabilirler. US'de 4 farklı görüntüleme özelliği tarif edilmiştir: 1) Konsantrik hiper ve hipoeoik halkalar içeren avasküler soliter yapılar olarak tarif edilebilir. Bu görünüm literatürde "bullseye" veya "soğan kabuğu" şeklinde adlandırılmıştır (Resim 11). 2) Ekojenik rimi seçilebilen yoğun kalsifiye kütle 3) Santral veya periferik kalsifikasyonu seçilebilen belirgin duvar yapılı kistik lezyon 4) Sınırları net seçilemeyen heterojen eko yapısında lezyon

US'de her ne kadar bazı otörler tarafından soğan kabuğu görünümü patognomonik olarak kabul edilsede literatürde benzer gö-



Resim 11. Testis içinde anekoik kistik lezyon (okbaşı)



Resim 12. US imajında soğan kabuğu görünümünde izlenen klasik epidermoid kist görünümü.

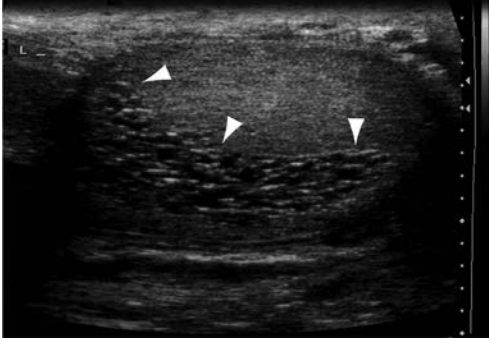
rüntüleme özelliklerinde teratom vakaları bildirilmiştir (7). MR görüntüleme de diğer testis tümörlerinden farklı olarak T2 ağırlıklı sekanslarda yüksek santral sinyal intensitesi göstermektedir (7).

RETE TESTİSİN TUBULER EKTAZİSİ

Tubuler ektazi rete testisin kistik transformasyonu olarak da bilinir. Efferent duktuslarda parsiyel veya komplet bir obstruksiyon sonucunda rete testiste meydana gelen dilatasyondur. Genellikle bilateral ve asimmetriktir. Mediastinum testis'in çevresindeki tipik lokalizasyonu ile tanınabilir. US'de multiple anekoik avasküler yapılar olarak görülürler (8) (Resim 12) ve genellikle ipsilateral spermatoselle birliktelik gösterirler. Bu benign durumu malign kistik kütlelerle karıştırmamak gerekir. Teratomlar gibi malign kistik lezyonlar yumuşak doku ekosunda bir kabuğun çevrelediği multiple kistler şeklinde prezente olurlar ve genellikle tek taraflı olup mediastinum testise yakın lokalize olmazlar.

TESTİSİN FİBRÖZ PSEUDOTÜMÖRÜ

Fibröz pseudotümör, tunikanın ağrısız bir tümörü olup klinik olarak testiküler ve paratestiküler kütleleri taklit eder. Çoğunluğu tunica vaginalis'ten köken alır. Daha nadir olarak epidid-



Resim 13. Testis içinde mediastinuma yakın yerleşimli anekoik tubuler yapılar (okbaşları) izlenmektedir.

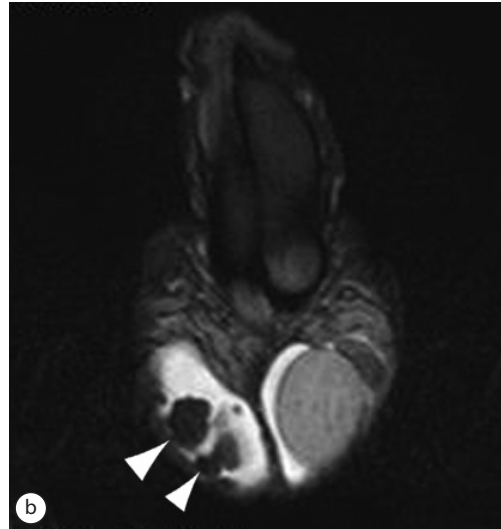
dim, spermatik kord veya tunica albuginea'dan kaynaklanabilir. Sonografik görünümü, lezyonun içerdiği fibröz ve hücresel yoğunluğa bağlı olarak çeşitlilik gösterebilir (8). US' de iyi sınırlı hipo veya hiperekoik kütleler şeklinde izlenirler (Resim 13).

FOKAL/SEGMENTAL İNFARKTLAR

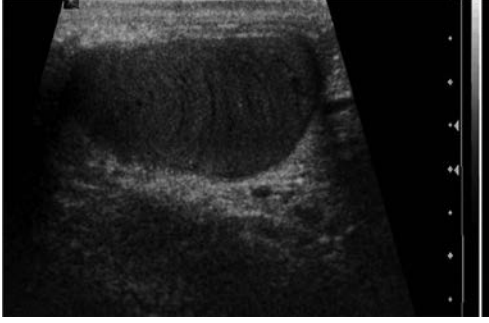
Testiküler infarktlarla nadir karşılaşılır. Genellikle idopatikler ama nadir olarak epididimo-orşite veya inguinal herni, vaskotomi gibi operasyonlara sekonder de gelişebilirler. Bell clapper deformitesi gibi tekrarlayan torsiyon-detorsiyon atakları da segmental infarkta neden olabilir. US' de infarktlar fokal mikst ekojenitede veya hipoekoik lezyonlar şeklinde görülüp tümörlerle karışabilirler(7,8). Akut prezentasyonda testis hacmi artabilir fakat zamanla küçülüp kronik evrede tek taraflı küçülmüş testisle karşılaşılabilir. Renkli Doppler US' de vaskülarite izlenmesiyle tümöral lezyonlardan ayırt edilebilir. Ancak küçük tümöral lezyonların da Doppler US' de vaskülarite göstermediği unutulmamalıdır. MR görüntüleme bu aşamada ayırıcı tanıda yardımcı olabilir. MR' da yama şeklinde etrafı kontrastlanan lezyon alanının izlenmesi segmental infarktın bulgusudur.

TESTİSİN FİBROSİSİ

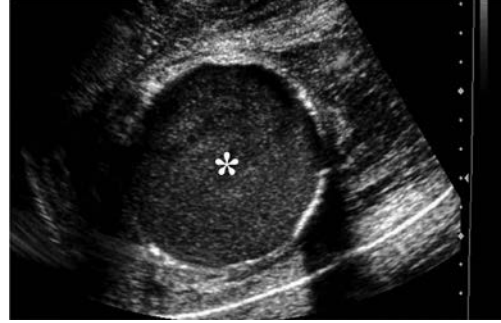
Testiküler fibrosis travma, inflamasyon, radyoterapi veya inkomplet torsiyona sekonder gelişir. Fibrosis geliştiği testisler ya normal hacimlerini korurlar veya küçülürler. US' de testis hipoekoik çizgilenmeler şeklinde (8) (Resim 14) veya difüz heterojen ekoda izlenebilir. Ayrıca fokal hipoekoik kütleler veya tek taraflı ya da bilateral hiperekoik kütleler şeklinde görülebilir.



Resim 14. a US'de ekstratestüküler yerleşimli polipoid çıkıntı şeklinde izlenen solid lezyonlar (asteriks) b. Aynı hastanın T2 ağırlıklı koronal kesit MR görüntüsünde hipointens solid lezyonlar (okbaşı)



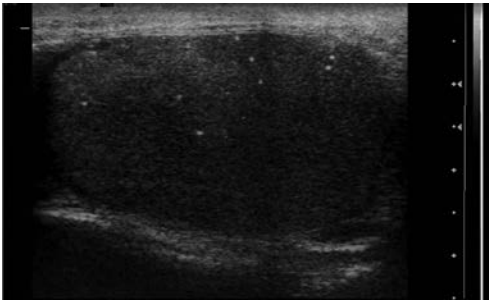
Resim 15. Testis parenkimi içinde hipoeoik gizgisel alanlar izlenmektedir.



Resim 17. Testiste yoğun içerikli abse ile uyumlu kistik lezyon (asteriks).

MİKROLİTİASIS

Testiküler mikrolitiasis US ile tanınabilen benign bir durumdur (9). 1-3 mm boyutunda çok sayıda kalsifikasyondan oluşur. Kalsifikasyonlar seminifer tubül içinde unilateral veya bilateral olarak izlenebilir (8). Bu küçük ekojenik odaklar US'de posterior gölgelenme ve/veya kuyruklu yıldız görünümü sergileyebilirler (9) (Resim 15). Difüz ve limited olarak 2 alt tipi mevcuttur. Bir görüntüleme sahasında 5' ten az sayıda mikrolitiasis odağı seçilebiliyorsa limited olarak adlandırılır. Tüm testise yayılmışsa difüz olarak sınıflandırılır. Önceleri birçok otorite tarafından testis tümörleriyle olan güçlü ilişkileri nedeniyle mikrolitiasis vakalarının seri US'lerle takipleri önerilirdi. Fakat güncel literatürde, sonografik takip artık önerilmemektedir (9).



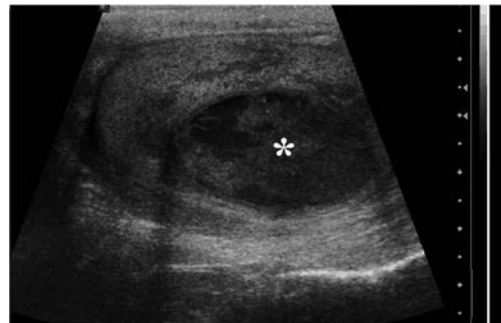
Resim 16. Testis içinde milimetrik ekojen odaklar seçilmektedir.

İNTRATESTİKÜLER ABSE

İntratestiküler abse sıklıkla epididimo-orşite sekonder gelişir. US'de içersinde düşük seviyeli ekolar içeren hipoeoik tüylü kenarlı lezyonlar şeklinde izlenirler (Resim 16). Doppler US' de internal vaskülarite izlenmez fakat peripherel hiperemi gözlenir.

TESTİKÜLER HEMATOM

Hematomlar genellikle testiküler travmaya sekonder olarak gelişirler. Daha nadir olarak hematomlar hemorajik diatez, vasküler patolojiler, trombosiz, vaskülitler ve spontan testiküler hemorajiye sekonder de meydana gelebilirler. Genellikle akut başlangıçlıdır. Radyolojik gö-



Resim 18. İntratestiküler kendini sınırlamış kistik alanların da eşlik ettiği hipoeoik hematom görüntüsü (asteriks).

rünümleri hematomaun yaşı ile değişir. Akut hematoma hiperekoik izlenirken zamanla kistik komponent içeren kompleks bir karakter kazanır (8) (Resim 17). Doppler US'de avaskülerdirler.

KAYNAKLAR

1. Dogra VS, Gottlieb RH, Oka M, Rubens DJ Sonography of the scrotum, Radiol. 2003 Apr;227(1):18-36
2. Cassidy FH, Ishioka KM, McMahon CJ et al. MR imaging of scrotal tumors and pseudotumors, Radiographics 2010 May 30(3);665-83
3. Huang DY, Sidhu PS Focal testicular lesions: colour doppler ultrasound, contrast-enhanced ultrasound and tissue elastography as adjuvants to the diagnosis B J Radiol. 2012 Nov 85: 1:S41-53
4. Kreydin EL, Barrisford GW, Feldmann AS, et al. Testicular cancer: what the radiologist needs to know, Am J Roentgenol. 2013 Jun;200(6):1215-25
5. Siegel R, De Santis C, Virgo K, et al. Cancer treatment and survivorship statistics, 2012. CA Cancer J Clin 2012; 62: 220-241
6. Woodward PJ, Sohaey R, O'Donoghue MJ et al. From the archives of AFIP: tumors and tumor-like lesions of testis: radiologic-pathologic correlation. Radiographics 2002 Jan Feb;22(1):189-216
7. Dunnick NR, Sandler CM, Newhouse, Textbook of uro-radiology 5th Edition. Lippincott Williams & Wilkins, 2013; 389-404
8. Bhatt S, Jafri SZ, Wasserman M, Dogra VS Imaging of non-neoplastic intratesticular masses Diagn Interv Radiol 2011 Mar; 17(1);52-63
9. Cooper ML, Kaefer M, Fan R et al Testicular microlithiasis in children and associated testicular cancer Radiology 2014 Mar;270(3):857-63

Testis Tümörlerinde Klinik İnceleme

4

Muhammet Fuat Özcan • Mevlana Derya Balbay

Serum Tümör Belirleyicileri

Serum tümör belirteçleri; testis tümörünün tanısı, evrelemesi, prognozun belirlenmesi, tedavi seçimi, tedavi yanıtının izlenmesi, rekürrens ve metastazın değerlendirilmesinde kullanılmaktadır (1). Testis tümörlerinin yaklaşık % 51'inde tümör belirleyicilerinde yükseklik saptanır. Bu belirteçler sırasıyla,

Alfa-fetoprotein (AFP): Yolc sac hücrelerinden salınan 70.000 dalton ağırlığında bir glikoproteindir (2). İlk defa 1950 yılında tanımlanmıştır (3). Yarı ömrü 5-7 gün arasında değişir. Testis tümörü dışında normal gebelik, karaciğer, pankreas ve mide tümörlerinde, karaciğer hastalıklarında (enfeksiyon, otoimmün, ilaç ve alkol nedenli durumlarda), ataksi telenjektazi ve kalıtsal tirozinemi gibi durumlarda yükselebilir. Yeni doğanda kan AFP düzeyi yüksektir ancak zamanla azalarak 1 yaş sonrası normal sınırlara iner. Düşük (Klinik evre 1, 2A ve 2B) ve yüksek evre (Klinik evre 2C ve 3) seminom dışı germ hücre tümörlerinde sırasıyla %50-70 ve % 60-80 oranında AFP yüksekliği görülebilir. Seminom ve kor-

yokarsinomda ise AFP yükselmez. AFP değeri yüksek ve primer tümörü pür seminom olan hastalar, seminoma dışı germ hücreli tümör olarak kabul edilmelidir.

Beta-human korionik gonadotropin (beta-HCG): Testis germ hücreli tümörde 1930 da yüksek olduğu saptanmıştır (4). Glikoprotein yapıdadır ve 38.000 dalton ağırlığındadır. Alfa ve beta alt parçalarından oluşur. Sinsityotrofoblastik hücrelerden salınır (2). Yarılanma süresi 24-36 saattir. Alfa ve beta subünitlerinden oluşur. Alfa alt ünitesi FSH, LH ve TSH 'ın alfa alt ünitesi ile benzerken beta alt birimi hormon aktivitesi gösterir ve hCG düzeylerinin son derece duyarlı ve spesifik olarak belirlenmesi sağlar. Testis tümörü dışında karaciğer, akciğer, mide, meme, pankreas, böbrek ve mesane kanserinde de yükselebileceği bildirilmiştir. Ayrıca primer hipogonadizmi olan hastalarda lüteinizan hormonun çapraz reaksiyonuyla yanlış pozitif hCG saptanabilmektedir. Embriyonel karsinomda %40-60, teratokarsinomda % 60, teratomda % 25, seminomda yaklaşık %15 oranında yüksek bulunur. Koryokarsinomda ise %100 yüksektir.

Laktat Dehidrogenaz (LDH): Testis tümörüne özgü olmayan hücresel bir enzimdir. Düz kas, kalp kası, çizgili kas, karaciğer, böbrek ve beyinde de bulunur. Lenfomalarda da LDH yüksekliğine rastlanabilir. Ağırlığı 134.000 dalton olup Yarı ömrü 24 saattir (2). LDH in 5 farklı izotipi vardır bunlardan LDH-1 testis germ hücreli tümörlerde en fazla yükselen izoenzimdir. LDH artışı tümör yükü ile ilişkilidir. Düşük evreli germ hücreli testis tümörlerin yaklaşık % 20 sinde artmış LDH saptanırken ileri evre tümörlerde bu oran % 20-%60 arasında değişir (5).

Plasental alkalin fosfat (PALP): Pür semptomların takibinde kullanılabilir ancak sigara içenlerde kullanılması önerilmemektedir (6).

Tümör belirteçlerinde yükselme olmaması, testis tümörü varlığını ekarte etmez. Orşiektomi öncesi tümör belirteçlerinde yükseklik varsa orşiektomi sonrası bu belirteçlerde azalma miktarı ve hızı testis tümörünün evrelendirilmesinde önemlidir.

İlerlemiş hastalıkta anemi saptanabilir. Karaciğer metastazta varlığında, karaciğer enzimlerinde yükselme görülebilir. Retroperitoneal yaygın hastalık varlığına bağlı olarak hastada, kreatinin değerlerinde artış ve böbrek fonksiyonlarında azalma ortaya çıkabilir.

İnguinal eksplorasyon ve orşiektomi

Şüpheli testiküler kitlelerde ilk basamak tedavi inguinal eksplorasyon, testis ve eklerinin/tunikaların çıkartılmasıdır. Malign tümör varlığında orşiektomi inguinal ring seviyesinde yapılmalıdır.

Tanıda şüphe varsa histopatolojik inceleme için testis biyopsisi/intraparankimal tümörler için enükleasyon yapılabilir. Böylece tanı histolojik inceleme ile teyit edilmiş olduğu gibi tanı tümör ise, tümörün lokal/küratif tedavisi, evrelendirilmesi, takip gerekliliği ve sıklığı, ek tedavi ihtiyacı belirlenir.

Skrotal hematoma, radikal orşiektomiden sonra erken postoperatif komplikasyonlardan biridir ve sıklıkla birkaç ay içinde kendiliğinden rezorbe olur. Dikkatli bir hemostaz kontrolünü takiben nadiren görülür. Gonadal damarlarda dikkatli hemostaz kontrolü muhtemel retroperitoneal kanamaları engelleyecektir.

Yaşamı tehdit eden hastalık varlığında özellikle klinik bulgular testis tümörü düşündürüyorsa ve/veya tümör belirteçlerinde yükselme saptanmışsa öncelikle kemoterapi verilmelidir. Klinik bulgular stabil hale gelene kadar rezidüel lezyonların çıkartılması ile birlikte orşiektomi geciktirilebilir (1).

Testis koruyucu cerrahi

Testis koruyucu cerrahi, karşı testisin normal olduğu durumlarda endike değildir. Senkron bilateral testis tümörü, metakron kontralateral tümör varlığında ayrıca preoperative testosteron seviyeleri normal soliter testisinde tümör olan vakalarda tümör hacmi testis hacminin % 30 dan daha azsa testis koruyucu cerrahi yapılabilir (7).

Testis koruyucu cerrahide, testiküler tümör boyutunun 20 mm den küçük olması, spermatik kordun soğuk iskemide klemplenmesi, cerrahi tedavi esnasında tümör yatağından biyopsi alınması, local rekürrensten kaçınmak için rezidü testis dokusunda karsinoma insitu eradike etmek için postoperatif radyoterapi ve hastaların yakın takibi önerilmektedir (8).

Spermatik kordun klemplenmesi cerrahi tedavi esnasında muhtemel testisten tümör hücrelerinin sistemik dolaşıma geçme riskini ortadan kaldıracak gibi klemplenme süresinin uzun olması iskemide süresini artırarak kalan testis dokusuna zarar verebilir.

Metakron tümörler bilateral senkron tümörlerden çok daha yaygındır. Ancak ilk ve ikinci tümör arasındaki zaman aralığı değişkendir. Testiküler kitlelerde lezyon çapının 2 cm

den büyük olduğu durumlarda malignite şüphesinin arttığı ve yeterli testis parankim dokusu kalma ihtimalinin azaldığı bildirilmiştir (9).

Testis koruyucu cerrahinin, fertilitate problemleri, hormonal yetersizlik ve psikososyal yönler üzerine potansiyel olarak daha az etkili olduğu bildirilmiştir. Orta ve uzun süreli takip sonuçları ise testis koruyucu cerrahi sonrası önemli bir lokal ve/veya uzak rekürrens riski olmadığını göstermiştir (10). Bununla birlikte, parsiyel orşiektomi sonrası lokal rekürrens için en büyük risk faktörü rezidüel tümör varlığıdır.

Testis koruyucu cerrahi sırasında yapılan frozen incelmanın tümör olmayan lezyonların hepsini doğru olarak saptadığı ancak tümör tespitinde % 3,5 oranında başarısız olabileceği de bildirilmiştir (11). Kısa süreli takiplerde lokal rekürrens saptanmamış olmasına rağmen literatürde lokal rekürrens için patolojik inceleme sonucu seminoma gelen cerrahi sınırdaki tümör saptanmayan hastalarda takipte lokal rekürrens geliştiği ve bu hastalara radikal orşiektomi yapıldığı bildirilmiştir (9).

Sonuç olarak, Testis koruyucu cerrahi testiküler kitlesi olan uygun hastalarda onkolojik ve fonksiyonel sonuçlardan ödün vermeksizin iyi tolere edilebilen bir tedavi seçeneğidir.

Karşı testis biyopsisi

Karşı taraf testis biyopsisi kavramı ilk olarak 1972 yılında tanımlanmıştır (12). Karsinoma insitu tanısı olan hastaların takiplerinde 5. ve 7. yıllarında sırasıyla % 50 ve % 70 oranında testis kanseri gelişmiş olduğu gösterilmiştir (13). Karşı testis biyopsisi testiküler intraepitelyal neoplazi (TIN) varlığını ekarte etmek için yapılması önerilmektedir (14). TIN insidansı % 9'a kadar çıkmakla birlikte düşüktür ve karşı taraf metakron testis tümörü gelişme riski yaklaşık % 2,5 tir (15-16). TIN tedavisinin morbiditesi ve tanı anında metakron tümörlerin çoğunun düşük evrede olması tüm hastalarda karşı taraf

testis biyopsisini tartışmalı hale getirmiştir (17-19). Metakron testis kanserinin insidansı son yıllarda sistemik, etkili, sisplatin bazlı kemoterapi kullanımıyla azalmıştır (20). Testis tümörü olgularında kür şansının yüksek olması karşı tarafa testis biyopsisi gerekliliğini tekrar düşündüren nedenlerden biridir. Bununla birlikte karşı taraf testiste TIN bulunma ihtimalinin yüksek olduğu; testis hacminin < 12 mL, kriptoorşidizm öyküsü, veya spermatogenezde bozukluk (Johnson Score 1-3) olması durumlarında karşı taraf testis biyopsisi önerilmektedir (7). TIN tanısı konulursa, soliter testiste 2 Gy fraksiyonlar halinde 16-20 Gy radyoterapi verilmesi tedavi seçeneklerinden biridir. Bu tedavi infertilite ve uzun vadede leydig hücre yetersizliğine neden olacaktır. Çocuk sahibi olmak isteyen hastalarda düzenli ultrasonografik takiplerle radyoterapi tedavi geciktirilebilir. TIN tanısı konulmuş ve diğer testisi normal olan hastalarda 5 yıllık testis tümörü gelişme riski % 50 olduğundan tedavi seçenekleri orşiektomi veya yakın takiptir (7).

Çok önemli klinik ve biyolojik bilgiler testis biyopsisi incelemesi ile elde edilebilir. Testis hacmi normal olan hastalarda karşı taraf testisten 2 biyopsi alınması önerilebilir fakat bunun metakron kanser sayısını azaltıp azaltmadığını görmek için prospekif çalışmalara ihtiyaç vardır (20). Testis biyopsi incelemesinde TIN saptanmayan hastalarda daha sonra kanser gelişme ihtimali düşüktür. Testisten bir biyopsi örneği alınması, doğru örnekleme yapılamaması, yeterli doku örneği alınamaması gibi nedenlerle TIN varlığını kesin olarak ekarte edemez. Testisten daha fazla sayıda biyopsi yapılması tanı doğruluğunu artırabilir ancak tek testisten alınan biyopsi sayısında komplikasyon oranını artırabileceği unutulmamalıdır.

Sonuç olarak; rutin karşı taraf testis biyopsisi halen tartışmalı olmakla birlikte, karşı taraf testiste testis tümörü olma riskinin yüksek olduğu durumlarda önerilmektedir.

Kaynaklar

1. Albers P, Albrecht W, Algaba F, et al. European Association of Urology. EAU guidelines on testicular cancer: 2011 update. *Eur Urol* 2011;60:304-19.
2. Tanagho EA, McAninch JW. Genital tumors. *Smith's General Urology*, 17th Edition., Editor: Joseph C. Presti Jr. San Francisco, McGraw Hill Lange, 2008, 375-387.
3. Bergstrand Cg, Czar B. Demonstration of a new protein fraction in serum from the human fetus. *Scand J Clin Lab Invest*. 1956;8:174.
4. Zondek B. Versuch einer biologischen (Hormonalen) diagnostic beim malignen hoden tumor. *Chirurg*;2: 1930;1072-80.
5. Andrew JS, Timothy DG. Neoplasms of the Testis. *Campbell-Walsh Urology 10th Edition*. Editor: Alan J. Wein MD, Louis R. Kavoussi, Andrew C. Novick, Alan W. Partin, Craig A. Peters. Saunders, 2011, 837-70.
6. Koshida K, Uchibayashi T, Yamamoto H, et al. Significance of placental alkaline phosphatase (PLAP) in the monitoring of patients with seminoma. *Br J Urol* 1996;77:138-42.
7. Albers P, Albrecht W, Algaba F, et al. European Association of Urology. EAU guidelines on testicular cancer: 2015 update.
8. Heidenreich A, Weissbach L, Hörtl W, Albers P, Kliesch S, Köhrmann KU, Dieckmann KP; German Testicular Cancer Study Group. Organ sparing surgery for malignant germ cell tumor of the testis. *J Urol* 2001;166:2161-5.
9. Lawrentschuk N1, Zuniga A, Grabowski AC, Rendon RA, Jewett MA. Partial orchiectomy for presumed malignancy in patients with a solitary testis due to a prior germ cell tumor: a large North American experience. *J Urol* 2011;185:508-13.
10. Djaladat H. Organ-sparing surgery for testicular tumours. *Curr Opin Urol* 2015;25:116-20.
11. Silverio PC, Schoofs F, Iselin CE, Tille JC. Fourteen-year experience with the intraoperative frozen section examination of testicular lesion in a tertiary university center. *Ann Diagn Pathol* 2015 Feb 24. doi: 10.1016/j.anndiagpath.2014.12.006.
12. Skakkebaek NE. Possible carcinoma-in-situ of the testis. *Lancet* 1972;2:516-7.
13. Rørth M, Grigor KM, Jørgensen N, Skakkebaek NE, Rajpert-De Meyts E. Contralateral biopsy in the management of testicular cancer: what we have learned and what we need to improve. *Andrology* 2015;3(1):99-101.
14. Dieckmann KP, Loy V. Prevalence of contralateral testicular intraepithelial neoplasia in patients with testicular germ cell neoplasms. *J Clin Oncol* 1996 Dec;14(12):3126-32.
15. Von der Maase H, Rørth M, Walbom-Jorgensen S, et al. Carcinoma-in-situ of contralateral testis in patients with testicular germ cell cancer: study of 27 cases in 500 patients. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1986 Nov;293(6559): 1398-401.
16. Harland SJ, Cook PA, Fossa SD, et al. Intratubular germ cell neoplasia of contralateral testis in testicular cancer: defining a high risk group. *J Urol* 1998 Oct;160(4):1353-7.
17. Taberner J, Paz-Ares L, Salazar R, et al. Incidence of contralateral germ cell testicular tumours in South Europe: report of the experience at 2 Spanish university hospitals and review of the literature. *J Urol* 2004 Jan;171(1): 164-7.
18. Herr HW, Sheinfeld J. Is biopsy of the contralateral testis necessary in patients with germ cell tumors? *J Urol* 1997 Oct;158(4):1331-4.
19. Albers P, G.H A, Bierhoff E, et al. Clinical course and histopathologic risk factor assessment in patients with bilateral testicular germ cell tumours. *Urology* 1999 Oct;54(4):714-8.
20. Contralateral biopsy in the management of testicular cancer: what we have learned and what we need to improve. Rørth M, Grigor KM, Jørgensen N, Skakkebaek NE, Rajpert-De Meyts E. *Andrology*. 2015 Jan;3(1):99-101

Testis Tümörleri Patolojisi

5

Gülistan Gümrükçü • Fügen Vardar Aker

Testis yaklaşık 4.5x2.5x3 cm ölçülerinde ve 20 gr ağırlığındadır (1). Mezotel ile döşeli tunika vaginalis ve tunika albuginea yaprakları ile örtülüdür. Testis parenkiminin büyük bir kısmı germ hücreleri ve sertoli hücreleri içeren seminifer tubuluslardan oluşur. İntersitisyumda leydig hücreleri, kan ve lenfatik damarlar, fibroblastlar, myoid hücreler ve seyrek olarak lenfosit, plazma hücreleri ile makrofajlar görülür (2).

Testis tümörlerinin büyük kısmı germ hücre kökenlidir. Aynı hücrenden köken alsa da farklı tümör tiplerine farklılaşırlar (3). Bu grupta seminomun diğer seminom dışı tümörlerinden ayırımı kritik klinik önem taşımaktadır. Germ hücre dışı tümörler daha az sıklıkta görülürler. Sınıflama ve prognoz açısından tanıda problem oluştururlar. Leydig hücreli tümörler, sertoli hücreli tümörler, granüloza hücreli tümörler ve seks-kord stromal tümörlerin spesifiye olmayan formları bu grupta yer alır (4). Leydig hücre dışı elemanlar içeren tümörler intersitisyumun duktal sistemini içeren diğer komponentlerinden kaynaklanır. Mesotel ve mezenkimal dokudan zengin paratestiküler bölge tümörleri artık testis tümörleri sınıflamasında yer almamaktadır. Testis tümörlerinde histolojik sınıflama Mo-

difiye AFIP ve WHO tarafından önerilen sınıflamadır (Collage of American Pathologist, Cap 2013, revize 2009)(5).

TESTİS TÜMÖRLERİNİN HİSTOLOJİK SINIFLAMASI

GERM HÜCRELİ TÜMÖRLER

Prekürsör lezyon

- İntratubular germ hücre neoplazisi (IGCNU)
- sınıflandırılmayan - unklasifiye tip (in situ karsinom)
- özel tipler

BİR HİSTOLOJİK TİPTEN OLUŞAN TÜMÖRLER

Seminom

- seminom, sinsisyotrofoblastik hücreli
- kısmen regrese tümörü skar seminom görünümde

Spermatositik seminom

- spermatositik seminom, sarkomatoid komponentli

Embryonel karsinom

- Yolk sac tümör**
- Koryokarsinom**
- monofazik tip

Plasental site trofoblastik tümör
Trofoblastik tümör, sınıflandırılmayan
Teratom

- somatik-tip malign komponentin eşlik ettiği teratom
- monodermal tipler
 - karsinoid
 - primitif nöroektodermal tümör
 - diğerleri

BİRDEN FAZLA HİSTOLOJİK TİP İÇEREN
TÜMÖRLER

Mikst germ hücreli tümör (özel tipler ve her birinin yüzdesi belirtilmeli)

TESTİKÜLER SKAR, REGRESE TÜMÖR İLE
UYUMLU

- yalnızca skar
- skar, intratubular germ hücre neoplazi
- kısmen regrese tümörde skar ve rezidüel germ hücreli tümör (özel tip)

SEKS KORD- STROMAL TÜMÖR

Leydig hücreli tümör
Sertoli hücreli tümör

- skleroze sertoli hücreli tümör
- büyük hücreli kalsifiye tip (large cell calcsifying)

Granüloza hücreli tümör

- erişkin tip
- genç tip

Mikst ve sınıflandırılmayan (unklasifiye)
seks kord- stromal tümörler

MİKST GERM HÜCRE/SEKS KORD-
STROMAL TÜMÖRLER

Gonadoblastom

Sınıflanamayanlar

Diğer tümörler

- sarkomlar (özel tipler)
- plazmositom
- lenfoma (özel tipler)
- granülozik sarkom veya lösemik infiltrasyon
- rete testisin adenokarsinomu
- overyan tip karsinom veya borderline tümörler
- malign mezotelyoma

PİYESİN KABULÜ VE MAKROSKOPİK
İNCELEME

Orşiektomi spesmenin makroskopik olarak doğru değerlendirilmesi ve incelenmesi çok önemlidir. Dikkatli bir değerlendirme yapılmaması halinde mikroskopik incelemede ve tanıda ciddi sıkıntılara yol açabilir. Optimal şartlarda testis ve çevre yapılar taze olarak diseke edilmeli ve bloklanmadan önce fikse edilmelidir. Cerrah yalnızca birkaç saat içinde laboratuara ulaşabilecek ise, radikal orşiektomi spesmenini bütünlüğünü bozmadan fiksatif içine koyarak göndermelidir (6). Testis tunikaları fiksatifin testis içine penetre olmasını engeller ve bu da tümörde otolitik değişikliklere neden olur. Eğer materyal laboratuara kısa bir süre içinde ulaştırılmayacaksa, cerrah testise boydan boya tek bir kesi atarak fiksatif içine koyarak göndermelidir. İdeal olan testis materyalinin kısa kürede kesi yapılmadan laboratuara ulaşmasıdır.

Radikal orşiektomi spesmeni testis, tunika vaginalis ve spermatik korddan oluşur. Spesmen tartılır, üç boyutlu olarak ölçülür ve kord uzunluğu verilir. Kontaminasyondan kaçınmak için spermatik kord ve spesmatik kord cerrahi sınırının testis insizyonundan önce örneklenmesi önerilir (7). Tunika vaginalis sonra insize edilmelidir ve tunika yapraklarındaki değişiklikler ve sıvı varlığı belirtilmelidir. Tunika albuginea dikkatlice incelenmeli ve tümör invazyonunun olup olmadığı palpasyonla değerlendirilmelidir. Testis hilumdan uzun eksene paralel bir kesi ile açılmalıdır. Tanı için rutinde gerekli olmamakla birlikte sitogenetik, flow sitometri, elektron mikroskopi ve moleküler çalışmalar için taze doku saklanabilir. Spesmen fotoğraflanır ve 3 mm lik paralel kesitler yapılarak dilimlenir ve % 10 luk formalin içine konur (6,8).

Fiksasyondan sonra tümör ölçülür ve tariflenir, tunika albuginea, hilum ve diğer çevre yapılar ile ilişkisi değerlendirilir. Eşlik eden

nonseminomatöz komponentleri kaçırmamak için küçük seminomlar tümüyle ve büyük tümörler en az 10 blok olarak örneklenmelidir. 10 cm den büyük tümörlerde en büyük tümör boyutu referans alınarak her cm için 1 blok alınmalıdır. Örnekler kanama, nekroz odakları ve heterojen alanları içermelidir. Tümör-tunika, tümör-normal testis dokusu, tümör-epididim, tümör-rete, tümör-spermatik kord ve tümör-hilus geçişleri örneklenmelidir (8). Çevre testis, epididim, tunika albuginea ve hilus örnekleme yapılmalıdır (9). Tümör çevresi doku lenfatik invazyon tesbit edilebilmesi için örneklenmelidir. Testis dışına invazyon varlığını tesbit edebilmek için tümör ve tunika vaginalis ilişkisi iyi değerlendirilmelidir (10).

GERM HÜCRELİ TÜMÖRLER

Testis tümörlerinin yaklaşık % 95 ini germ hücre kökenli tümörler oluşturur. Germ hücreli tümörler en sık 15-44 yaşları arasında görülür. Puberteden sonra 3. dekatta görülme sıklığı artar. Nonseminomatöz tümörlerin görülme yaşı seminomatöz tümörlere göre daha erkendir.

Histogenez

Testis germ hücre tümörlerinin histogenezi klinik, morfolojik ve immunohistokimyasal inceleme sonuçları ile birlikte son yıllarda (son otuz yıl) giderek açıklığa kavuşmuştur (11). Son on yılda gen ekspresyon profilleri ve diğer moleküler teknikler, genç erkeklerde bulunan ve Tip 2 germ hücreli tümörler olarak adlandırılan germ hücreli tümörlerindeki moleküler değişiklikleri anlamamızı kolaylaştırmıştır. Spermatozitik seminom, epidermoid kist, dermoid kist ve çok nadir matür teratomlar dışındaki diğer germ hücreli tümörlerin tümü " in situ karsinoma " olarak tanımlanan prekürsör lezyondan kaynaklanır. " İntratubular germ hücre neoplazisi, unklasifiye tip (IGCNU), bu lezyon için

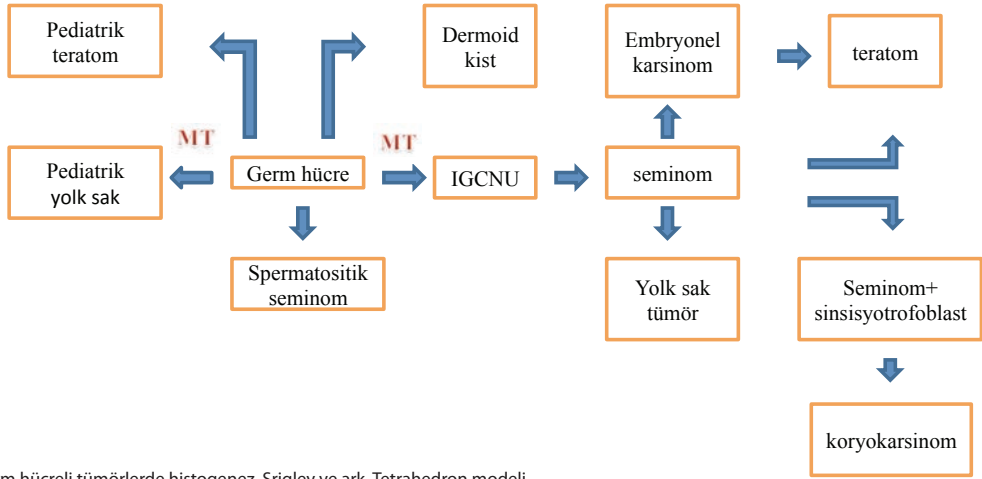
kullanılan en uygun tanılamadır (12). Seminifer tubulus bazalinde yerleşen geniş berrak sitoplazmalı, hiperkromatik çekirdekli, bir veya iki belirgin nükleol içeren seminom benzeri bu hücreler ışık mikroskopik görünümünün yanı sıra ultrastruktürel ve immunohistokimyasal olarak da seminom ile benzer özellikler gösterir. (M₂ A/podoplanin/D2-40, TRA -1-60, plasental-like alkaline phosphatase (PLAP), glutathione-S-transferase (isoenzyme π), OCT4, NANOG, SOX17+/SOX2- immunofenotip, TSPY protein, DNA, lectin bağlayan paternler, stem cell faktör) gibi immunhistokimyasal belirteçlerle reaktivite gösterirler (6,13).

Seminom ve IGCNU arasındaki güçlü benzerlik seminomun diğer germ hücreli tümörlerin de prekürsörü olduğunu göstermektedir. Ki bu durum morfolojik, immunohistokimyasal ve moleküler çalışmalarla desteklenmiştir. Pür testiküler seminomlarda rezeksiyon sonrasında nonseminomatöz elementler gelişebilir. Otopsi çalışmalarında orşiektomiden sonra metastaz nedeniyle ölen bu hastaların % 30-40 ında nonseminomatöz elementler bulunmuştur (18). Seminom, embryonel karsinom ve yol sak tümörüne farklılaşabilir. Ayrıca seminomların % 10-20 sinde sinsisyotrofoblastik hücreler eşlik edebilir. Ultrastruktürel çalışmalar ile seminomda epitelyal farklılaşma bulguları (erken karsinomatöz özellikler gösteren seminom) tanımlanmıştır (19).

Karyotip analizlerinde seminom ve nonseminomatöz tümörlerin bazı kromozomlar için benzer paternler göstermesi, seminomdan nonseminomatöz tümöre transformasyon olabildiğini göstermektedir.

Genetik çalışmalar ile IGCNU ile invaziv tümör arasında birçok genetik değişikliklerin benzer olması, IGCNU nun tümör gelişiminde öncül olduğunu göstermektedir.

Pür embryonel karsinom, yol sak tümör ve koryokarsinomda eşlik eden IGCNU olması,



Germ hücreli tümörlerde histogenez. Srigley ve ark. Tetrahedron modeli.
IGCNU:intratubular germ hücre neoplazisi, MT:malign transformasyon

Şekil 1. Tetrahedron modeli.

intratubuler germ hücre neoplazisinden non-seminomatöz tümöre transformasyon olduğunu gösterir. Aynı zamanda nonseminomatöz elemanların seminom ile yaygın birlikteliği, nonseminomatöz elemanların seminomdan geliştiğini desteklemektedir. Seminom ve non-seminomatöz tümörlere komşu intratubular germ hücre neoplazisi alanları, invaziv tümör ile bazı kromozomal anormallikler benzerlikleri gösterir. Farklı kromozomal anormallikler olması tümörün seminom yada nonseminomatöz olmasına bağlıdır. Tubuluslar içinde morfolojik değişikliklerden önce genetik transformasyon olmaktadır. İntratubular malign hücreler CD30 ile boyanmadıkça embryonal karsinom hücreleri olarak tanımlanamaz. Bu gözlemler Srigley ve arkadaşlarının tetrahedron modeli ile testis germ hücre tümörlerinin histogenezini en iyi şekilde açıklamaktadır (Şekil 1) (19)

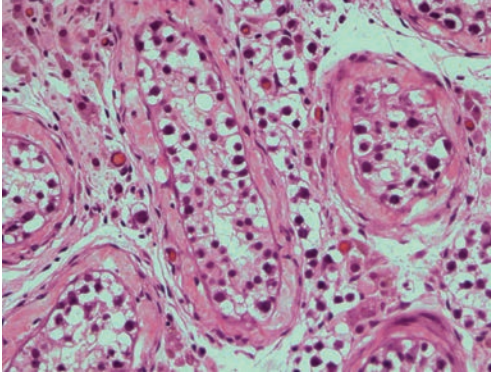
Çocuklarda testis germ hücre tümörlerinin histogenezini postpubertal olgulardan farklıdır. Epidemiyolojik çalışmalar son yüzyılda post-pubertal olguların prepubertal tümörlere göre

artmış olduğunu göstermektedir. Çocuklarda görülen yolk sak ve teratomlarda IGCNU eşlik etmez. Pediatrik hücre tümörlerinin patogenezi farklıdır. Her biri tek gen aktivasyon paterni ve genomik imprinting içerir (6).

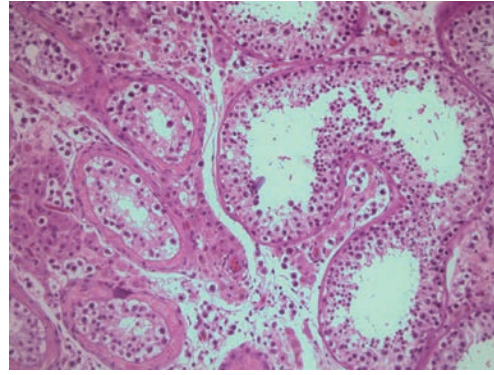
İnatubular germ hücre neoplazisi (ICD O CODE: 9064/2)

İnatubular germ hücre neoplazisi, unklasifiye tip (IGCNU) infertilite nedeniyle biyopsi yapılan olgularda %1 oranında görülür. Kriptorşidik testislerde %0.4-2, gonadal disgenezis olgularında ise % 25 oranında saptanır. Erişkinde invaziv germ hücreli tümörlerin % 80 inde eşlik eder. Germ hücreli tümör tanısı alan olgularda karşı testiste % 5 oranında saptanır (6).

Testiste IGCNU makroskopik olarak farkedilemeyebilir ya da atrofik ve fibrotik görülebilir. Mikroskopik olarak IGCNU hücreleri büyük, hiperkromatik çekirdekli, bir veya iki nükleoluslu ve berrak sitoplazmalıdır (Resim 1). Etkilenen tubuluslarda spermatogenez azalmıştır veya yoktur. Sertoli hücreleri lümene doğru yer de-



Resim 1. İnatubuler germ hücre neoplazisi. HEX200.



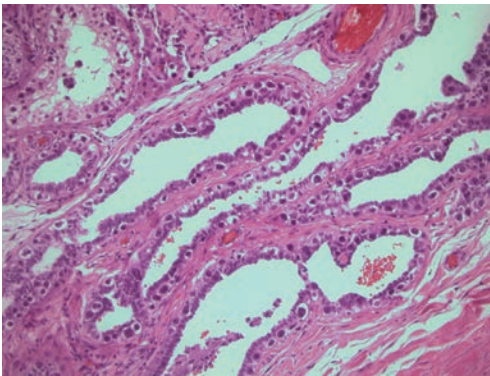
Resim 2. Korunmuş seminifer tubuluslar arasında intratubular germ hücre neoplazisi. HEX200

ğiştirmiştir. IGCNU tubulusları yama tarzında tutar. Komşu seminifer tubulusda spermatogenez korunmuştur (Resim 2).

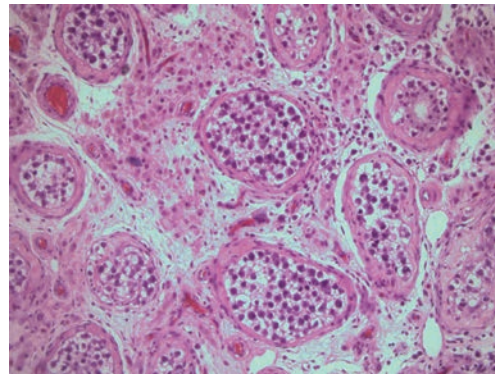
Küçük biyopsilerde örneklenememe nedeniyle yanlış negatif tanı verilebilir. İntersitisyumda leydig hücre hiperplazisi olabilir. Rete testiste ve bazen epididimde pajetoid yayılım sıklığı (20) (Resim 3).

IGCNU, intratubular germ hücre neoplazisinin spesifik formlarından ayrılmalıdır. İnatubular seminom tubulusları doldurur (Resim 4). IGCNU ise bazalde sınırlıdır. Histolojik olarak

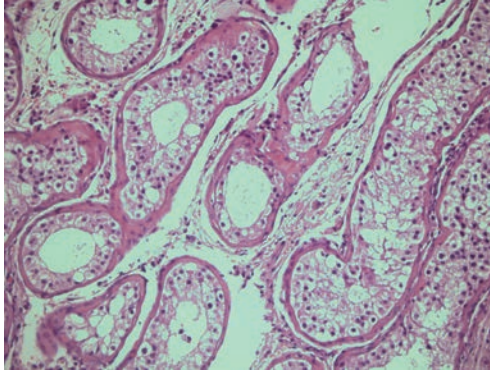
her iki lezyonun hücreleri aynıdır. İnatubular seminom yalnızca seminomun öncülüdür. İnatubular embryonel karsinom gibi spesifik neoplastik bir tip olabilir veya atipik gonositlere benzeyen indifferansiye germ hücreleri izlenebilir. Atipik gonosit benzeri IGCNU formu spermatositik seminom, dermoid kist, epidermoid kist ve benign teratom dışında postpubertal tüm germ hücreli tümörlerde görülebilir. Atipik germ hücreleri IGCNU dan farklıdır. Bazıları multinükleer büyük çekirdekler içerir. Berrak sitoplazma yoktur ve nükleolus içermez (Resim 5).



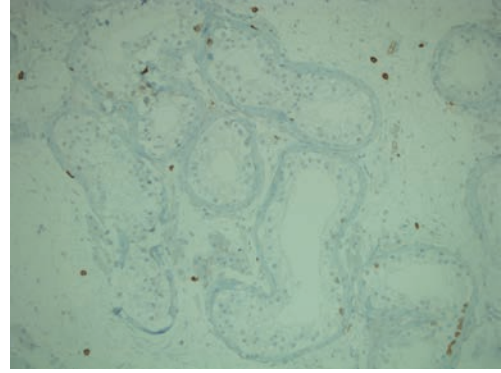
Resim 3. Rete testiste pajetoid yayılım. HEX200



Resim 4. İnatubular seminom. HEX200.



Resim 5. Atipik germ hücreleri. HEX200



Resim 6. Atipik germ hücrelerinde CD117 ile boyanma yok. IHKX200.

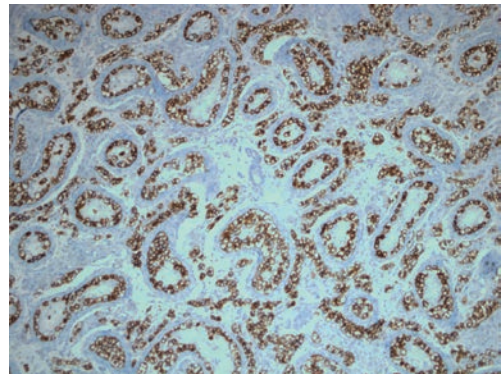
Kriptorşidizmde ve germ hücreli tümöre komşu alanlarda görülen ve IGCNU ya benzemeyen bu hücrelerin önemi bilinmemektedir. Gecikmiş matürasyon gösteren germ hücreleri de IGCNU ile karışabilir. Ayrım önemlidir. Bu hücrelerde CD117 ile boyanma görülmez (Resim 6). Prepubertal seks gelişim bozukluğu gösteren olgularda görülen, hangi sıklıkla invaziv germ hücreli tümöre geçişi olduğu ve önemi tam olarak bilinmeyen bu hücrelerin tanınması önemlidir. Çünkü IGCNU tüm olgularda progresyon gösterebilir. Ayrıca IGCNU postpubertal olgularda seks gelişim bozukluğundan bağımsız olarak da görülür (6,21).

IGCNU vakalarının % 98 inde sitoplazmada glikojen vardır. Tanısal özelliktedir, fakat spermatogonia ve sertoli hücreleri de glikojen içerdiği için spesifik değildir. OCT4, PLAP, CD 117, NANOG, D2-40/podoplanin başta olmak üzere 43-9F, TRA-1-60, HB5, HF2 VE HE11 gibi belirteçlerle reaksiyon gösterir (22). IGCNU SOX17 pozitif ve SOX2 negatiftir. İntratubular embryonal karsinom SOX17 negatif ve SOX2 pozitifdir. Bu durumda CD117 ile korele edilir (14,15,16,17) (Resim 7).

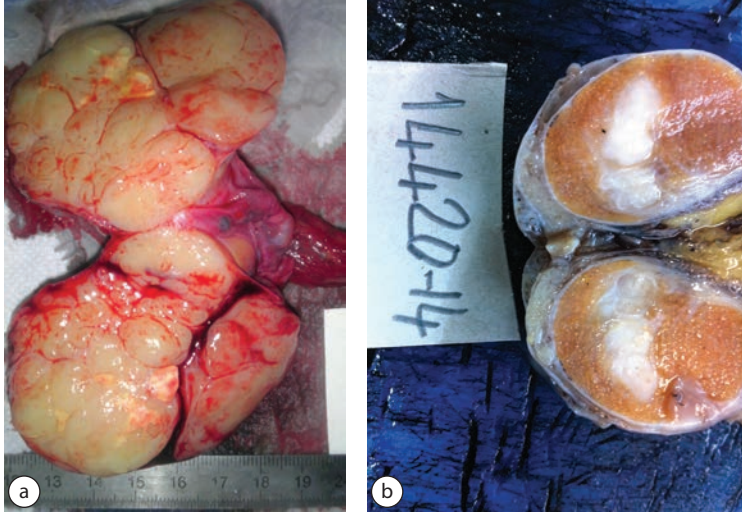
Elektron mikroskopi ile dağınık kromatinli, nükleoluslu, glikojenden zengin dağınık sitop-

lazmik organeller görülür. Bu özellikler seminom ile aynıdır. DNA içeriği seminoma benzer, triploiddir.

IGCNU tanısı biyopsi ile olur. Bouin fiksatiifi, B-5 ve Stieve gibi sitolojik detayları daha iyi gösteren fiksatifler tercih edilebilir. Ancak bu fiksatifler formaline göre immunohistokimyasal çalışma için daha zayıf performans gösterirler. Bir veya iki adet 3 mm lik biyopsi yeterli olmakla birlikte nadiren yanlış negatif sonuçlar olabilir. 5 mm uzunluğunda bir adet biyopsi optimal olabilir. Kriptorşidizm, öncesinde germ



Resim 7. İntratubular germ hücre neoplazi alanlarında CD117 ile boyanma. IHKX100.



Resim 8. a-b. Seminom.

hücreli tümör tanımlanan olgular, gonodal dis-genezi tarama biyopsileri için potansiyel olgularlardır. Retroperitoneal germ hücreli tümör olgularında testis biyopside IGCNU saptanması, olasılıkla retroperitona metastaz yapan primer tümörün regrese olduğunu gösterir (6).

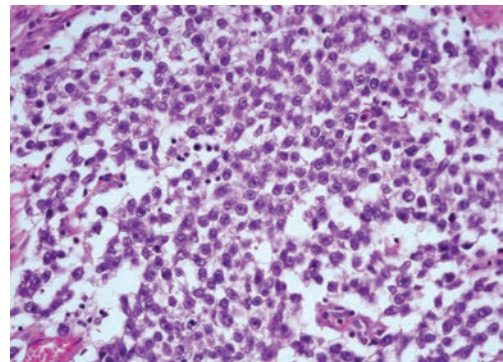
IGCNU tanımlanmasından sonra 5 yıl içinde vakaların yaklaşık %50'sinde seminom ve non-seminomatöz germ hücreli tümörlere progresyon riski olduğu için, tanımlanması önemlidir. 15 yıldan sonra bile tümör gelişmeyen olgular olmakla birlikte spontan regresyon gösteren vaka tanımlanmamıştır.

IGCNU invaziv germ hücreli tümöre progresyonun yüksek olması nedeniyle tedavi edilmelidir. Tek taraflı IGCNU genellikle orşiektomi ile tedavi edilir. Bilateral olanlar bilateral orşiektomi veya radyoterapi uygulanır. IGCNU çok radyasyona hassastır, bu nedenle düşük dozlarla androjen fonksiyonları korunabilir.

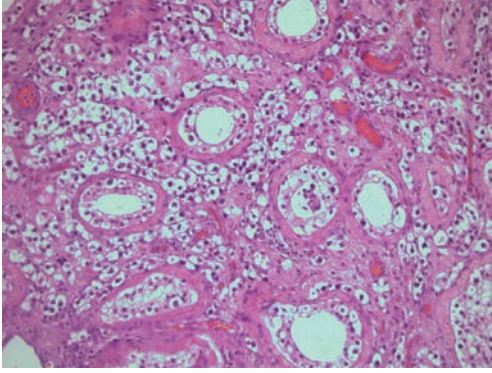
SEMİNOM (ICD O CODE: 9061/3)

Seminom tüm germ hücreli tümörlerin yaklaşık % 50 sini oluşturur. Ortalama 40 yaşta görülürler(16,23).

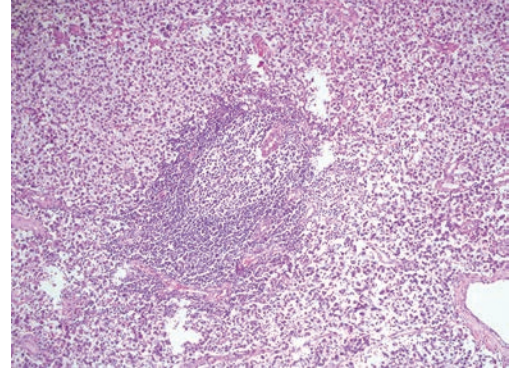
Makroskopik olarak, krem-ten renklidir ve genellikle multinodülerdir. Zaman zaman nekroz odakları içermekle birlikte yaygın nekroz sık görülmez. Diffüz ve etsi görünümü ile lenfomaya benzer. Lenfomanın tersine yalnızca % 10 vakada çevre yapılar tutulmuştur. Parenkim içine kanama kırmızı renk görünümüne yol açabilir. Kesit yüzeyi çevre parankimden taşarak "bulge" oluşturur (Resim 8). Kanama alanlarında sinsisyotrofoblastik elemanlar tümörle karışık halde bulunur. Fibröz septalar belirgin hale gelirse sklerotik görünür (3,24).



Resim 9. Seminom. HEx400.



Resim 10. Korunmuş seminifer tubulusların arasında infiltrasyon gösteren seminom. HEX200.



Resim 11. Seminomda germinal merkezli lenfoid folliküller. HEx100.

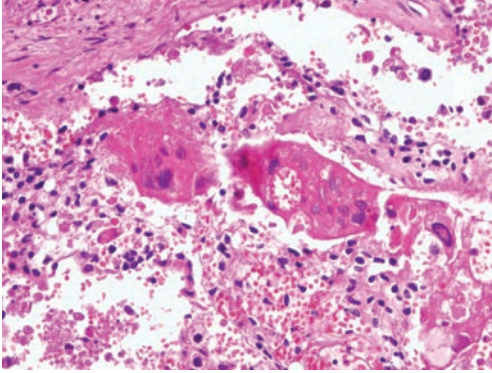
Mikroskopik olarak, esas olarak lenfosit, zaman zaman plazma ve nadiren eozinofillerden oluşan iltihabi hücreler içeren fibröz septalarla ayrılmış tabakalardan oluşan diffüz patern tipik morfolojik görüntüyü oluşturur (Resim 9). Nodülasyonlar belirgin olabilir. Bazı vakalarda kordon benzeri dizilim paterni daha baskındır, nodüllerin periferinde tabakalar tarzında proliferasyon görülür. Seminifer tubulusları koruyarak intertubuler büyüme görülebilir (Resim 10). Bu durum neoplastik nodüllerin periferinde görülür ve rete testis invazyonu ve agresif davranışla ilişkili olabilir. Seminomlarda nadiren intertubuler patern baskın olabilir. Tümörün ortasında iyi korunmuş seminifer tubuller vardır. Bazı vakalarda seminifer tubulusları yıkmaz ve belirgin bir kitle oluşturmaz. Lenfositik infiltrasyonun varlığı intertubular seminomun ipucu olabilir. Çoğu seminomda zamanla skar gelişir. Kalsifikasyon ve hatta kemikleşme seminomun fibröz septalarında nadiren oluşabilir. Koagülasyon nekroz odakları seminomların yarısında vardır. Yaygın nekroz nadiren görülür (3,6,20).

Lenfoid infiltrasyon seminomun değişmez özelliğidir (Resim 11). Lenfositler sıklıkla seminom hücreleri ile karışık haldedir (25). Germinal merkezlerin belirgin olduğu lenfoid infiltrasyon

seminomlarda seyrek olarak izlenmekte olup, lenfositlerin çoğu T lenfosit natüründedir. Ultrastrüktürel çalışmalar lenfositlerin seminom üzerine sitolitik etisi olduğunu göstermektedir. Belirgin lenfositik infiltrasyonun eşlik ettiği seminomların daha iyi prognoza sahip olduğu çalışmalarla da desteklenmiştir(6).

Seminomların %50'sinde granülomatöz reaksiyon oluşur. Vakaların çoğunda küçük epiteloid histiyosit toplulukları izlenmekle birlikte, langans- tipi dev hücreler ve diğer multinükleer dev hücreler de görülebilir. Nadiren granülomatöz reaksiyon aşırı olabilir ve tümörü maskeleyebilir. Böyle durumlarda granülomatöz orşitten ayırımı zor olabilir. Tümör çevresinde rezidüel seminom ve IGCNU aranmalıdır (20).

Seminom berrak hafif eozinofilik sitoplazmalı, santralde yuvarlak- oval çekirdekli, bir veya birden fazla nükleolus içeren hücrelerden oluşur. Seminom hücreleri bazen koyu sitoplazma, düzensiz sitoplazmik sınırlar, irileşme ve kalabalıklama gibi atipik özellikler gösterebilir. Mitoz artmış olabilir. Tanımlanan bu morfojiye sahip özellikle artmış mitoz içeren seminomlar anaplastik seminom olarak tanımlanmakla birlikte, diğer düşük mitoz izlenen seminomlardan farklı prognoza sahip olmadıkları saptanmıştır.



Resim 12. Sinsisyotrofoblastik dev hücreler. HEX400.

Ayrıca tipik ve anaplastik seminom arasında immunohistokimyasal farklılık yoktur. Bununla beraber bazı seminomlar nedeni tam açıklanamamakla birlikte daha agresif seyredeler. Bu nedenle bazı yazarlar pleomorfizm, kalabalıklaşma, lenfosit azlığı ve koyu sitoplazmalı hücreler izlendiğinde, "atipili seminom" ifadesi kullanılmasını önerirler. Bu tümörler immunohistokimyasal olarak seminomun aksine embryonel karsinomda olduğu gibi CD30 ekspres ederler ve CD117 kaybı gösterirler (3,6).

Seminomların % 10-20 si sinsisyotrofoblastik elemanlar içerirler (3,6,24) (Resim 12).

Seminomlar zengin glikojen içeriğinden dolayı PAS ile pozitif boyanır. Immunohistokimyasal olarak PLAP, CD117, OCT4 ile immun reaktivite gösterir. Ayrıca SALL+, NANOG, SOX17 ve CK8/18 ile güçlü boyanma izlenir (14,22).

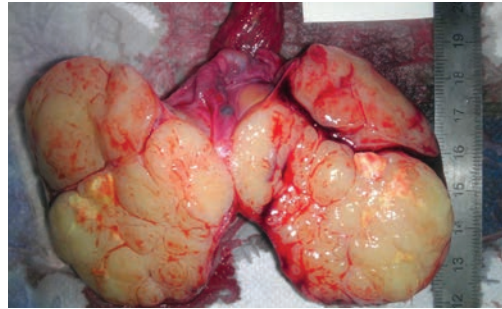
Özellikle kötü fikse preparatlarda solid patern embryonel karsinom ile ayırıcı tanıda zorluk yaşanır. Seminomun yukarıda tanımlanan spesifik morfolojik özellikleri dikkatle aranmalıdır. Immunhistokimya ayırıcı tanıda yardımcıdır. Sitokeratin ve PLAP embryonel karsinomda seminomdan daha zayıftır. CD30 seminomda nadiren boyanır. CD30 ve CD117 kombinasyonu ayırıcı tanıda yardımcıdır (22). (CD30 - /CD117 +) seminomda ve (CD30 +/CD117 -) kombi-

nasyonu ise embryonel karsinomda görülür. Podoplanin (D2-40,M2A) pozitivitesi CD117 ile benzer şekilde seminom lehinedir. SOX2 embryonel karsinomda pozitif iken SOX17 seminomda pozitifdir (22).

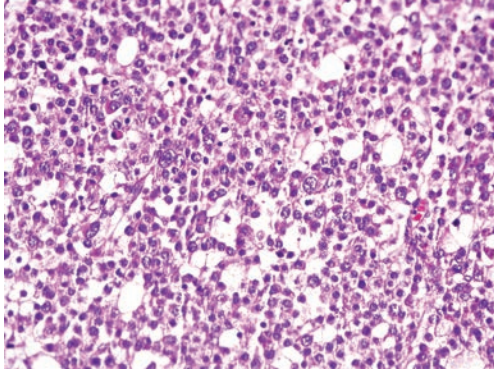
SPERMATOSİTİK SEMİNOM (ICD O CODE: 9063/3)

Geçmişte spermatositik seminom, seminomun bir tipi olarak görülmekle birlikte bugün morfolojik ve klinik özellikleri ile seminom ve diğer germ hücreli tümörlerden farklı bir klinikopatolojik antite olarak tanımlanmaktadır (27). Testis tümörlerinin % 1-2 sini oluştururlar ve seminomlardan 20 kat daha azdır. Kriptosidizm, IGCNU ve diğer nonseminomatöz germ hücre tümörleri ile ilişkisi yoktur. Bilateralite % 9 dur. Hastaların çoğu diğer germ hücre tümörlü hastalardan daha yaşlıdır (6. Dekat). 30 yaştan önce çok nadiren görülür. Over karşılığı olmayan germ hücreli tümördür. Sarkomatöz komponent içeren nadir formlar dışında prognozu mükemmeldir. Serum tümör belirteçleri (AFP, hCG, LDH) negatiftir (28).

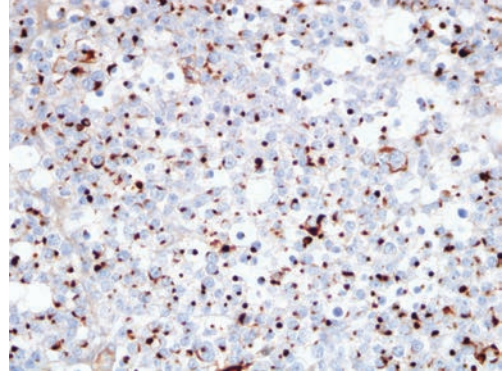
Makroskopik olarak spermatositik seminom 3-15 cm arasında değişen çapta ve etsi, beyaz renkli, mukoid, hemorajik ve kistik olmak üzere değişken morfolojik görünümde tümörlerdir (Resim 13). Multinodüler görünüm sıkıdır ve paratestiküler yayılım yaygın değildir.



Resim 13. Spermatositik seminom.



Resim 14. Spermatositik seminom.HEX200.



Resim 15. Spermatositik seminomda CK 8-18 ile perinükleer- dot-like boyanma. IHKX400.

Mikroskopik olarak, diffüz büyüme paterni ve tabakalar oluşturur, pseudoglandüler ve mikrokistik alanlar içerebilir. Kord benzeri alanlar ve küçük adalar ödemli alanlarda sık izlenir. Lenfoid infiltrasyon ve granümatöz reaksiyon nadirdir. Spermatositik seminom küçük hücreler, lenfosit benzeri 6-8 mikrometre çapında hücreler ve bazıları multinükleer dev hücreler olmak üzere 3 tip hücre popülasyonundan oluşur (Resim 14). En küçük hücreler dar sitoplazmalı ve kromatini dejenere görünümlüdür. Orta büyüklükte hücreler yuvarlak çekirdekli, granüler kromatinli ve dar sitoplazmalıdır. Hücre sınırları seminomun tersine belirsizdir. İntratubular büyüme yaygındır. Apoptoz görülebilir (6).

Seminomun aksine spermatositik seminom glikojen içermez. İmmunhistokimyasal olarak OCT3/4, vimentin, aktin, desmin, AFP, hCG, NSE ve CEA ve LCA negatiftir. PLAP genellikle negatiftir, fakat fokal boyanmalar olabilir. Sitokeratinler negatiftir, ancak sık olmayarak CK8/18 için dot-like boyanma paterni gösterir (Resim 15). CD117 pozitifliği seminom olarak yanlış tanıya yol açabilir. Genel germ hücre belirteci SALL4 pozitifdir. (22,26,27)

Ayrırcı tanıda öncelikle seminom yer alır. Anaplastik varyant için ayrırcı tanıda embryo-

nel karsinom düşünülmelidir. IGCNU yokluğu spermatositik seminom tanısını destekler. Ancak intratubular spermatositik seminom IGCNU ya benzeyebilir. CD117 pozitifliği spermatositik seminom lehinedir, ancak negatif de olabilir (3).

Yanlışlıkla ilk tanıları testis lenfoması olarak tanımlanan 2 adet metastatik spermatositik seminom vakası bildirilmiştir. Literatürde bildirilen çok sayıda vakanın % 1 den azında malign davranış bildirilmektedir (27,28). Orşiektomi tedavi için yeterlidir.

EMBRYONEL KARSİNOM (ICD O CODE: 9070/3)

Mikst germ hücreli tümörlerde çok yaygın görülen bir komponent olarak görülmekle birlikte (% 87) pür embryonel karsinom daha az sıklıkla görülür (% 2.3-10) (6).

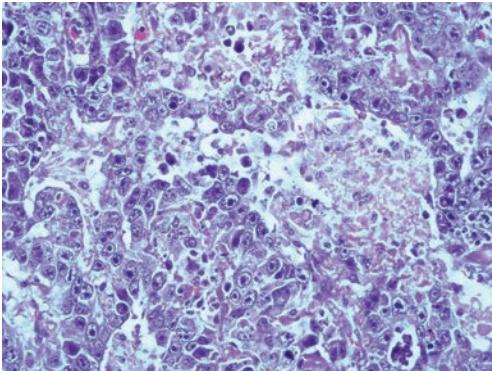
Görülme insidansı 30 yaş civarında pik yapar. Embryonel karsinom prepubertal çocukluk döneminde ve seks gelişim bozukluğu olanlarda son derece nadirdir. Pür embryonel karsinomda serum AFP yüksekliği nadirdir. PLAP, LDH, HCG ve CA19-9 düzeyleri yüksek olabilir (20).

Makroskopik olarak belirgin hemoraji ve nekroz alanları içeren sınırları belirsiz gri-beyaz renkli tümörlerdir (Resim 16).

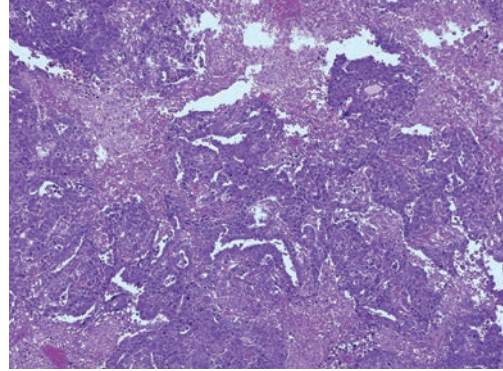


Resim 16. Pür embryonel karsinom.

Mikroskopik olarak primitif, anaplastik epitel hücrelerinin oluşturduğu koheziv gruplardan oluşan üç major patern görülür. Solid patern diffüz tabakalardan oluşur (Resim 17). Tubular ve glandüler patern kolumnar veya kuboidal epitel dōşeli belirgin gland ve tubul benzeri yapılardan oluşur. Papiller paternde papiller yapılar stromal kor içerebilir veya içermeyebilir. Koagülasyon nekroz odakları tüm paternlerde yaygındır. Bazı tümör hücreleri dejenere olarak yanlışlıkla koryokarsinom olarak yorumlanabilir. Fakat bu hücreler hCG negatiftir ve hemoraji ile ilişkili değildir. Zaman zaman berrak sitoplazmik görünüm lipoid görünüme yol açabilir.



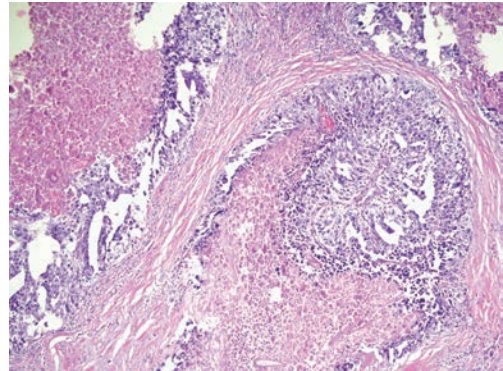
Resim 18. Embryonel karsinomda pleomorfik hücreler ve sık mitoz. HEX200.



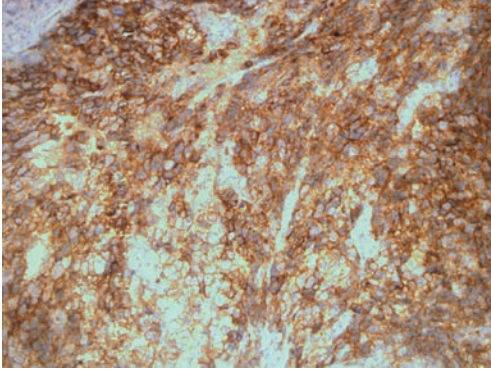
Resim 17. Embryonel karsinomda solid paternde büyüme. HEX100.

Yassılaştırmış tümör hücrelerinin paralel dizilimi ile oluşan iki tabakalı patern "double patern" papiller paternde tanımlanmıştır. Büyük büyütmelerde tümör hücreleri belirgin nükleoluslu, büyük vesiküler çekirdekli ve geniş sitoplazmalı hücrelerdir (Resim 18). Seminomun aksine hücre sınırları belirsizdir. Hücreler yığılmalar gösterir. Parçalanmış hücre fragmentleri zeminde izlenir ve mitoz sıklığıdır. Pleomorfik çekirdek özelliği embryonel karsinomu destekler (6,20).

Embryonel karsinoma komedokarsinom benzeri görünümüne sahip yaygın nekroz içeren intratubular embryonel karsinom odakları eşlik eder (Resim 19). Bazen nekrotik fokalarda



Resim 19. Embryonel karsinomda yoğun nekroz alanları. HEx100.



Resim 20. Embryonal karsinomda CD30 ile yaygın kuvvetli boyanma. IHKX200.

distrofik kalsifikasyon oluşabilir. Skar alanlarında intratubular kalsifikasyon kümeleri regrese germ hücreli tümörleri için ipucu değeri taşır (24).

Embryonal karsinom içeren nonseminomatöz germ hücreli tümörlerde vasküler invazyonun tanınması evrenin doğru değerlendirilmesi için önemlidir. İntratubular yayılımlar bazen damar invazyonu görünümü vererek yanlış tanıları neden olabilir. Tubulus içine invazyon için rezidü sertoli hücrelerinin varlığı, yaygın nekroz içermesi, tubulusların dallanma göstermemesi ve benzer çapta olmaları değerlendirmede önemlidir. Halbuki damar invazyon odakları nekroz içermez, damarlar dallanan bir yapı gösterir ve farklı çaptadırlar. Endotelial hücrelerle döşelidirler. Damar invazyonları damarın şeklini alır ve trombüs eşlik eder(6).

AFP pür embriyal karsinom olgularında çok küçük oranlarda pozitiflik gösterir. Yaygın pozitiflik mikst germ hücre komponentlerinin varlığı için uyarıcıdır. Serumda AFP yüksekliği morfolojik tanıdan önce biyokimyasal olarak mikst germ hücreli tümör için erken bir belirtidir. PLAP pozitifitesi embriyal karsinom olgularının % 86-97 sinde görülmekle birlikte seminoma göre daha zayıftır ve boyanma yama

tarzındadır. CK8/18 başta olmak üzere pek çok sitokeratin ile boyanma olur. CD30 olguların % 84 ünde pozitifdir (Resim 20). EMA tüm embriyal karsinomlarda negatiftir. CD117 seminomun aksine negatiftir veya yalnızca çok fokal olarak boyanır. OCT3/4 seminom, embriyal karsinom ve IGCNU için yüksek sensitivite ve spesivite gösterir. Diğer tüm testis tümörlerinde pozitif boyanma göstermez (14,16,22,30). Özetle; embriyal karsinomda PLAP (+), OCT3/4 (+), CD30 (+), EMA (-), Cd117 (-).

Ultrastruktürel olarak embriyal karsinom az diferansiye adenokarsinoma benzer.

Ayrırtıcı tanıda seminom, yolk sac ve anaplastik spermatositik seminom yer alır. Embriyal karsinom hücreleri büyüktür ve çok pleomorfik natürdedir. Yolk sac tümöründe izlenen hyalin globüller embriyal karsinomda görülmez. Yolk sac tümöründe AFP ve güncel olarak Glipican-3 pozitif iken, embriyal karsinomda ise CD30 ve OCT3/4 pozitifdir.

Dejenere embriyal karsinom hücreleri sinsisyotrofoblastik hücreler olarak yanlışlıkla koryokarsinom tanısına götürür. Oysa ki zemin hemorajik değildir ve bu hücreler hCG ile negatiftir. Lenfoma yaşlı hastalarda görülür. İntersitisyel büyüme paterni olması, epitelyal görünüm içermemesi ve IGCNU eşlik etmemesi lenfoma lehinedir. PLAP, OCT3/4 ve CK negatif, LCA pozitifdir.

YOLK SAC TÜMÖR (ICD O CODE: 9071/3)

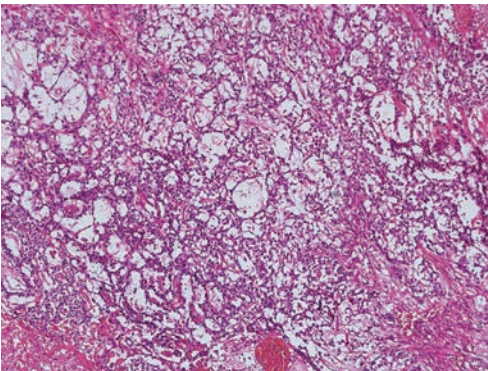
Germ hücreli tümörlerin bir komponenti olarak tanımlanmaktadır. Prepubertal çağda tüm testis tümörlerinin ve testis germ hücreli tümörlerinin % 82 sini oluşturur ve genellikle pür formda görülür. Postpubertal çağda ortalama 25-30 yaşlarda görülür (6).

Makroskopik olarak, çocuklarda görülen yolk sac tümörler solid, gri-beyaz-ten renginde, mikosid ve jelatinöz alanlar içeren genel-



Resim 21. Yolk sac tümör (%80-90) ve immatür teratom (% 10-20).

likle homojen görünümde tümörlerdir. Kistik alanlar içerebilirler (Resim 21). Erişkinlerde ise hemoraji, nekroz, kistik alanlar mevcuttur ve heterojen görünümündedir.



Resim 22. Yolk sac tümör, mikrokistik patern. HEX100.

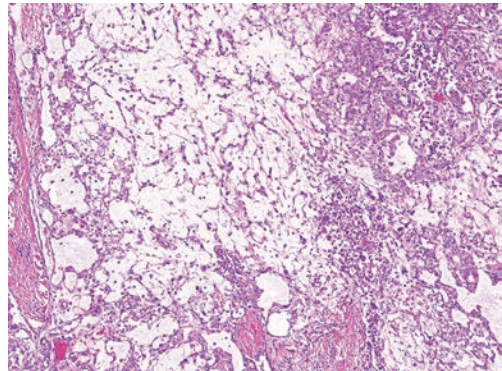
Yolk sac tümör çok farklı mikroskopik paternler içerir (6,20,25).

Bu paternler mikrokistik (bal peteği, retiküler, vakuolize), endodermal sinüs paterni (perivasküler), papiller, solid, glandüler / alveolar, miksomatöz, sarkomatoid, makrokistik, polivesiküler vitellin, hepatoid ve paryetal.

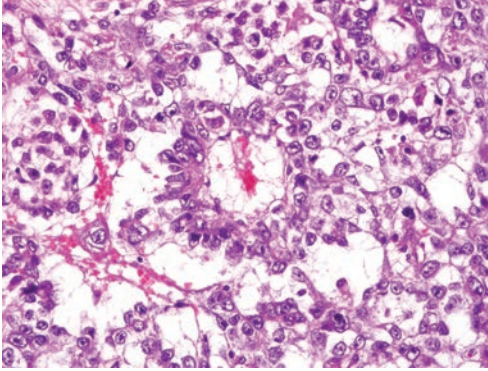
Mikrokistik patern en yaygın görülen paternidir. Hücre içi vakuoller örümcek ağına benzer görünüm oluşturur (Resim 22). Hücreler lipoblastları andırır, ancak sitoplazma lipid içermez. Bazen bu hücreler kordonlar oluşturur ve hücreler arasındaki boşluklar retiküler/ ağ benzeri görünüme neden olur. Mikrokistik patern miksomatöz stroma ile görülür (Resim 23). Solid patern yaygın olarak mikrokistik patern ile karışık halde bulunur.

Fibröz doku ile sarıllı bir damar çevresinde malign epitel hücrelerinin oluşturduğu proliferasyon endodermal sinüs paternini oluşturur. Bu yapı kistik boşluklar içindedir ve yassılaştırmış tümör hücreleri ile döşelidir. Endodermal sinüs yapıları zaman zaman glomerüloid veya "Schiller –Duval" cisimciği olarak adlandırılır (Resim 24).

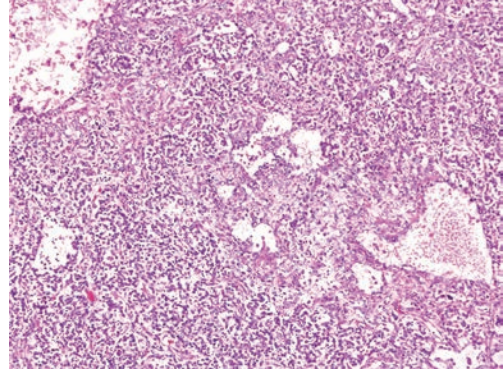
Papiller patern fibrovasküler kor içeren veya içermeyen papillalardan oluşur. Papiller yapıları döşeyen hücreler kuboidal- kolumnardır ve



Resim 23. Yolk sac tümörde miksomatöz stroma. HEX100.



Resim 24. Shiller- duval cisimsiği, yolk sac tümörü, HEX200.



Resim 25. Yolk sac tümörü, solid patern. HEX100.

hücre çekirdeklerinin sitoplazmaya doğru apikal dizilimi nedeniyle "hobnail" görünümündedir.

Solid patern çok yaygındır ve seminoma benzer. Açık boyanan berrak sitoplazmalı, hücre sınırları belirgin tümör hücrelerinin oluşturduğu tabakalardır. Ancak seminomda görülen fibröz septalar ve lenfoid hücreler yoktur. Hücreler seminoma göre daha az uniformdur (Resim 25).

Yaygın olarak enterik tipte, iyi forme glandular yolk sac tümöründe görülür. Teratomda izlenen glandlara benzemezler. Teratomda diğer teratomatöz elemanlar ve teratomun değişmez komponenti düz kas komponenti yolk sac tümöründe yoktur. Pür glandüler yolk sac tümör özellikle kemoterapiden sonra yaygın görülür, bu nedenle genellikle metastazlarda bulunur ve yolk sac tümörünün geç rekürrensinde çok siktir.

Miksomatöz patern yaygındır, miksomatöz stromada dağılmış iğsi veya epiteloïd tümöral hücrelerden oluşur. Sarkomatoid patern yaygın görülmez. Bu patern daha çok miksomatöz patern olmak üzere diğer komponentlerle devam eden iğsi hücre proliferasyonundan oluşur. Sarkomatoid patern iğsi hücre komponenti içeren solid paternle ayrılmalıdır. Sarkomatoid görü-

nümlerine rağmen iğsi hücreler sitokeratinle boyanırlar.

Makrokistik patern büyük yuvarlak ve düzensiz boşluklar içerir ve çevresinde sıklıkla mikrokistik alanlar bulunur.

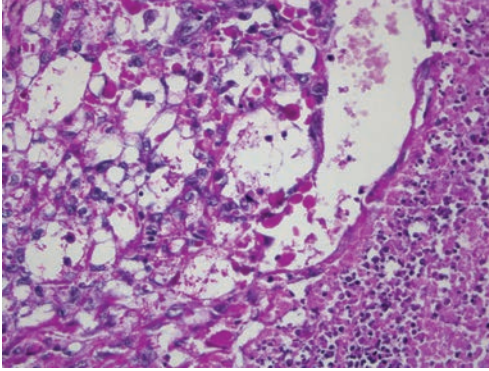
Polivesiküler vitellin patern miksoïd-fibröz stromada yassı epitelle dōşeli vesikül benzeri yapılardan oluşur.

Hepatoid patern olguların % 20 sinde görülür. Küçük poligonal, eosinofilik hücrelerin oluşturduğu tabakalar, adalar ve kordonlar izlenir. Bu hücreler yuvarlaktır, nükleolusları belirgindir. AFP pozitif hyalin globüller hepatoid odaklarda yaygın olarak bulunur.

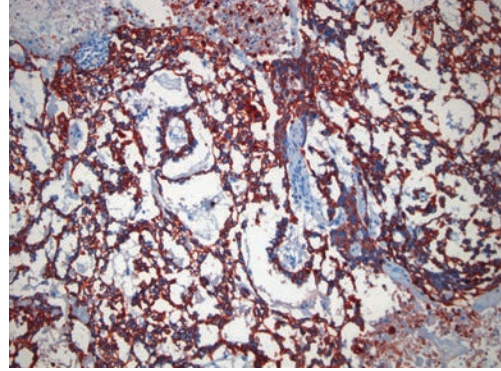
Hepatoid patern genellikle dağınık küçük odaklar halinde bulunur, diffüz patern çok nadirdir. Ancak geç rekürrenslerde yaygın olarak görülebilir.

Paryetal patern, ekstraselüler bazal membran materyalinin dağınık tümör hücreleri arasında aşırı birikimidir. Bu patern alttaki diğer yolk sac paternini siler. Çok nadir olan bu tip, sıklıkla kemoterapiden sonra ve özellikle geç rekürrenslerde yaygın görülür.

Sınıflamada uniforme olmamasından dolayı farklı yolk sac tümör paternlerini tanımak zordur. Mikrokistik, solid ve miksomatöz pa-



Resim 26. Yolk sac tümörde PAS pozitif hyalen depozitler. PASX200.



Resim 28. Yolk sac tümörde diffüz PANCK immunreaktivitesi. Pan CKX200.

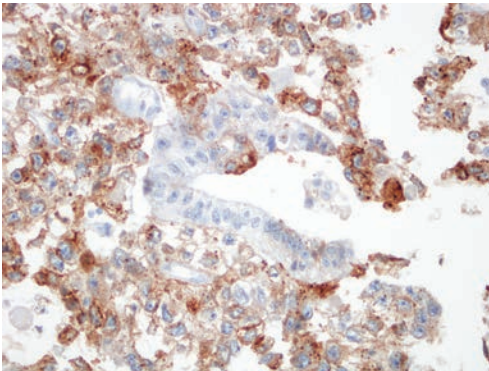
ternler en yaygın olanlardır. Glandüler, makroskistik, endodermal sinüs, hepatoid ve papiller paternler de sık görülenler arasındadır. Polivesiküler vitellin patern daha az görülür. Sarkomatoid ve paryetal paternler ise çok nadirdir.

Yolk sac tümörünün en yaygın özelliği tümör hücreleri arasında düzensiz, eozinofilik bantlar halinde ekstraselüler bazal membran materyalinin birikimidir. Bu özellik yolk sac tümör için spesifik olmamakla birlikte bu karakteristik özellik, testis dışı tümörlerden alınan

küçük biyopsilerde tanıya yardımcıdır. Diğer spesifik olmayan ancak karakteristik özellik ise hücre içi, yuvarlak hyalin globüllerin varlığıdır (Resim 26). Bu globüller PAS pozitif diyastaz rezistandır. Zaman zaman AFP ile boyanırlar.

Uygulanan teknik ve blok sayısına bağlı olarak yolk sac tümörlerde % 50 den 100 e değişen oranlarda AFP ile sitoplazmik pozitivite saptanır. Boyanma genellikle yama tarzındadır. Alfa-1 antitripsin ile vakaların % 50 sinde pozitiflik saptanır. Glipican-3 yolk sac tümörlerde pozitiflik gösterir (Resim 27). Sitokeratinler pozitifdir (Resim 28) ve vimentin sarkomatoid ve miksomatöz alanlarda işçi hücrelerde pozitiflik gösterir. PLAP ile vakaların % 39-85 inde boyanma izlenir. EMA negatiftir.

Ayrıcı tanıda solid patern yolk sac tümörü seminomdan ayrılmalıdır. Embryonel karsinom ile karşılaştırıldığında yolk sac tümör hücreleri daha az pleomorfik ve atipik natürdedir. CD30, OCT3/4, AFP ve Glipican-3 tanıda yardımcıdır (16,18). İlk ikisi embryonel karsinomda pozitifken yolk sac tümörde negatiftir. Son ikisi ise yolk sac tümörde pozitifken embryonel karsinomda negatiftir. Juvenil granüloza hücreli tümör yolk sac tümör ile benzer morfoloji gösterebilir. İnhibin ve CD99 pozitivitesi juvenil



Resim 27. Glipican-3 ile pozitif boyanma, yolk sac tümör. IHKX200.

granüloza hücreli tümör lehine tanıda yardımcıdır.

TERATOM (ICD O CODE: 9080/3)

Teratom çocukluk çağında yolk sak tümürden sonra ikinci en sık görülen germ hücreli tümördür. Çocuklarda testiküler teratom genellikle pür formdadır. Erişkinde ise genellikle mikst germ hücreli tümörlerin bir komponenti olarak görülür. Mikst germ hücreli tümörlerin yarından fazlasında mevcuttur. Erkeklerde postpubertal testis teratomlarının tümü maligndir (6).

Pür testiküler teratomların metastatik potansiyeli konusu tartışmalıdır. Çocuklarda metastaz bildirilmemiştir. Erişkin hastalarda ise, pür formlarda bile metastaz bildirilmiştir. İlginç olarak metastazlar embryonel karsinom gibi nonteratomatöz tiptedir. Bu durum IGCNU nun matür teratom için de prekürsör lezyon olması ile açıklanabilir ve postpubertal hastalarda matür teratomun çevresinde seminifer tubuluslarda IGCNU tesbit edilmesi bu tezi destekler. (20,25)

Prepubertal teratomlarda patogenezi farklıdır. IGCNU yokluğu veya azlığı da patogenezi açıklamada yardımcıdır. Bu tümörler invaziv malign germ hücreli tümörlere gelişmezler. Over teratomunda olduğu gibi benign germ hücrelerinden kaynaklanırlar. Bu patogenezi prepubertal testiküler teratomların normal karyotip ve benign sonuçlar taşımasıyla desteklenir.

Testiküler teratomlu hastalar postpubertal dönemde genellikle metastaza sekonder semptomlar ile başvurmakla birlikte genellikle testiküler kitle ile prezente olur. Serum belirteçleri postpubertal hastalarda eşlik eden diğer malign germ hücre komponentleri nedeniyle yüksektir. Ayrıca pür teratomlarda da hafif AFP yüksekliği olabilir.

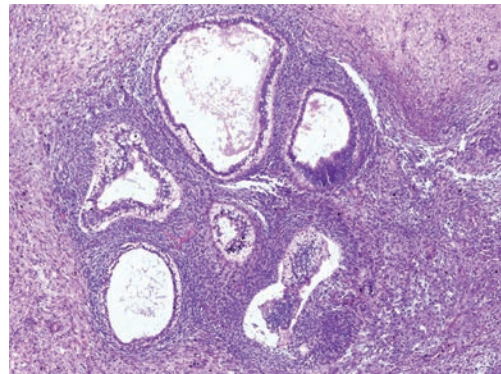
Makroskopik olarak, heterojen görünümüne sahiptirler. Matür teratomlar genellikle 1 cm



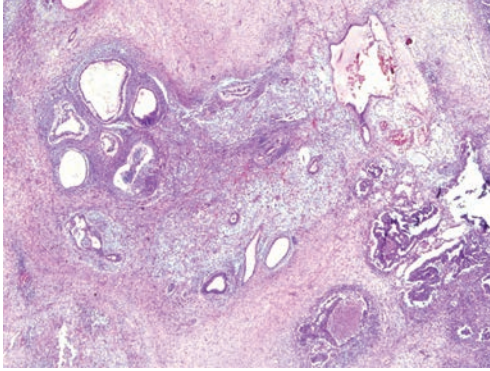
Resim 29. Matür ve immatür teratom.

den büyük, mukoid-seröz sıvı içeren çok sayıda kist içerirler. Geri-beyaz renkli hafif şeffaf görünümüne kıkırdak nodülleri izlenebilir. Kıkırdak ve kistik yapılar arasında fibromusküler stroma vardır. Etsi ve hemorajik alanlar immatür odakları yansıtır. Bu alanlar postpubertal olgularda non-teratomatöz elemanlarla karışık halde bulunur (Resim 29).

Mikroskopik olarak matür teratom, kıkırdak, düz kas, iskelet kası, beyin dokusu ve enterik tip glandlar, skuamöz epitel adaları, solunum tipi epitel ve ürotelyal adalar gibi somatik tip çeşitli dokulardan oluşur. Kemik ve pigmente kordoidal doku, böbrek, karaciğer, pankreas, tiroid,



Resim 30. Teratom. HEX100.



Resim 31. Teratom. HEX20.

meninksler, koroid pleksus ve prostat dokusu nadir görülür. Bu dokular matür natürdedir. Özellikle postpubertal olgularda sitolojik atipi çok yaygın olarak izlenir. Ancak prognostik değeri yoktur. İmmatür elemanlar yaygın olarak görülse de, matür ve immatür elemanların varlığının prognostik olarak farkı yoktur (Resim 30, 31).

Nöroepitel, blastem ve embryonik tubuluslar gibi immatür elemanlar olduğunda kolayca tanımlanır. Nöroepitel tubul ve rozet formasyonu oluşturan küçük hiperkromatik hücrelerden oluşur. Blastem dar stoplazmalı, hiperkromatik çekirdekli oval hücrelerin oluşturduğu nodulasyonlar içerir. Blastomatöz elemanlar embryonik tubuluslarla karışık halde bulunurlar. Low grade immatür elemanlar hiperselüler veya miksomatöz hiposelüler mezenkim içerebilir. Low grade immatür stroma epitel adaları çevresinde konsantrik dizilim gösterirler.

Teratomatöz elemanların immunhistokimyasal boyanması içerdiği dokunun natürüne bağlıdır. AFP karaciğer-benzeri dokunun yanı sıra enterik ve solunum tip epitelde de boyanabilir. PLAP pozitivitesi az sayıda olguda görülür.

Ayırıcı tanıda matür teratomu dermoid ve epidermoid kistten ayırmak önemlidir. Çünkü dermoid ve epidermoid kist benignidir. Der-

moid kist büyük kistik lezyon içinde kıl varlığı ile makrosopik olarak tanınır. Matür teratomda kıl ve adneksial yapılar nadiren bulunur. Teratomda ise farklı diğer doku tipleri izlenir. Epidermoid kist ise keratinize skuamöz epitel ile döşelidir, adneksial yapılar içermez. Önemli bir bulgu olarak her iki lezyon da sitolojik atipi içermez ve IGCNU yoktur. İmmatür elemanlar dermoid ve epidermoid kiste bulunmaz (18).

SEKONDER MALİGN KOMPONETLİ TERATOM (ICD O CODE: 9084/3)

Malign transformasyon gösteren teratom olarak sınıflandırılmıştır, ancak bu çok kabul gören bir tanımlama değildir. Teratomda sekonder malign komponent matür ve immatür görünümde olabilir. Somatik tip karsinom matür görünümlü epitelin infiltratif büyümesi ile tanımlanır. Adenokarsinom, skuamöz hücreli karsinom ve indiferansiye karsinom görülebilir. Sitolojik olarak malign epitel, desmoplastik stromada düzensiz kordonlar, adalar ve kitleler oluşturur. Sarkom da olabilir, ancak tanınması zor olabilir, çünkü atipik teratomatöz mezenkim ile karışabilir. PNET, rabdomyosarkom, leiomyosarkom ve nadiren WT görülebilir (6,20,31).

Metastaz yokluğunda sekonder malign transformasyon gösteren teratomun klinik önemi açık değildir. Ancak bu olgular kemoterapiye dirençlidir ve kötü prognozudur (32).

MONODERMAL TERATOM

Karsinoid tümör (ICD O CODE: 8240/3)

Testisin karsinoid tümörü monodermal teratom olarak düşünülür, olguların % 15-25 inde diğer teratomatöz elemanlar ile birlikteliği bu görüşü destekler. Yaşlı hastalarda görülen nadir tümörlerdir. Hastaların çoğu testiste kitle ile başvurur. Karsinoid sendrom yaygın olmamak-

la birlikte, varlığı artmış metastaz potansiyelini gösterir. Serotonin serum ve dokuda, artıkları ise idrarda yaygın olarak tesbit edilir. AFP ve hCG normaldir.

Makroskopik olarak, solid, sarı-ten renkli, iyi sınırlı, 0.8-8 cm değişen çapta kitleler şeklindedir. Eşlik eden kistik alanlar teratomatöz komponenti yansıtır. Kalsifikasyon vakaların % 10 unda görülebilir.

Mikroskopik olarak, fibröz hyalinize stromada eozinofilik granüler sitoplazmalı, tuz-biber kromatin paternine sahip yuvarlak hücrelerin oluşturduğu solid adalar ve asiner yapılar izlenir. Vasküler invazyon ve testis dışına yayılım olguların % 20 sinde görülür. Argirofil ve argentafin boyalarla pozitifdir. Trabeküler patern nadirdir. Serotonin, substans P, kromogranin, sinaptofizin, NSE (nöron spesifik enolaz), VIP (vazoaktif intestinal peptid), nörofilament ve sitokeratin ekspresyonu gösterir.

Primer testis karsinoid tümör testise metastaz yapan karsinoid tümörden ayrılmalıdır. Eşlik eden diğer teratomatöz komponentlerin varlığı primer karsinoid lehinedir. Testislerin bilateral tutulumu, multifokal tümör, vasküler invazyon ve testis dışına yayılım primer karsinoidden çok testise metastaz yapmış karsinoid tümörü düşündürmelidir. Primer karsinoid tümör iyi prognoza sahiptir. Büyük çap ve karsinoid sendrom metastazı kuvvetle düşündürmelidir. Mitoz, vasküler invazyon ve tümör nekrozunun metastaz lehine güçlü veri oluşturmaz (33).

Primitif nöroektodermal tümör

Karsinoide benzemeyen primitif nöroektodermal tümör monodermal teratom olarak düşünülmektedir. Bu tümör immatür teratomun yaygın bir komponenti olan nöroepitelyal elemanların aşırı proliferasyonu sonucu oluşur. Pür nöroepitelyal komponent nadiren görülür. Çünkü genellikle teratom veya diğer germ hücre tümörlerin bir komponenti olarak karşımıza

çıkır. Görülme yaşı diğer germ hücre tümörleri ile aynıdır (34).

Makroskopik olarak, gri-beyaz renkli ve fokal nekrotik tümörlerdir.

Mikroskopik olarak küçük, hiperkromatik çekirdekli hücrelerin oluşturduğu rozetler, tubuller ve diffüz patern izlenir. Tipik olarak santiral sinir sisteminde görülen nöroblastom ve/veya medulloepitelyoma benzer. İmmunohistokimyasal olarak, kromogranin, sinaptofizin ve CD99 gibi nöral belirteçlerle boyanır (34).

Ayrırcı tanıda immatür teratom, metastatik küçük hücreli karsinom, malign lenfoma gibi küçük hücreli tümörler bulunmaktadır. IGCNU varlığı metastaz ve lenfomadan ayırmada yardımcıdır (6).

Testisin primer nöroektodermal tümörü diğer germ hücreli tümörlerden çok daha agresiftir.

Dermoid kist (ICD O CODE: 9084/0)

Dermoid kist çok nadirdir. Benign davranış göstermesi ve patogenezi farklı olduğu için matür teratomdan kesinlikle ayrılmalıdır (35).

Makroskopik olarak içi keratinöz debris ile dolu kıl içerebilen tek bir kist formasyonu oluşturur. Solid adalar lezyonun periferinde olabilir.

Mikroskopik olarak, epidermis ile döşeli keratin ile dolu kist yapısı izlenir. Kıl folikülleri, sebasöz glandlar ve diğer deri ekleri tanımlanmıştır. Zaman zaman siliyalı veya intestinal epitel ile döşeli kistler, intestinal-tip mukoza, gastrik pilorik-tip epitel, tiroid, pankreas, tükrük bezi, kıkırdak, düz kas, yağ doku gibi diğer teratomatöz komponentler içerebilir. Kist çevresinde lipogranülomatöz komponent belirgindir. IGCNU varlığı ve sitolojik atipi teratom tanısını destekler. Pür dermoid kist metastazı bildirilmemiştir. Bu nedenle teratomdan ayırımının öneminin altı çizilmelidir. Patogenezi, prepubertal teratomlar gibidir ve olasılıkla ovaryan lezyonlara benzer (6,35).

Epidermoid kist

Epidermoid kistin teratomatöz orjinli olup olmadığı açık değildir. Mezotelyal inklüzyonların metaplazilerinden kaynaklandığı alternatif bir görüştür. Teratomatöz orjinli ise dermoid kiste benzer, çünkü IGCNU yoktur ve davranışı benignidir.

Makroskopik olarak, 2-3 cm çapında testis periferinde tunika albugineaya yakın, beyaz-sarı renkli keratinöz materyal ile dolu kistik yapılarıdır.

Mikroskopik olarak, granüler tabaka içeren skuamöz epitelle döşeli tek bir kist ve çevresinde değişen kalınlıkta fibröz bir duvardan oluşur. Duvar içinde deri eklerinin bulunmayışı ile dermoid kistten ayrılır. Seminifer tubuluslarda teratom ve diğer germ hücreli tümörü dışlamak için yeterli örnekleme yapılmalı ve IGCNU dikkatle aranmalıdır (20,35).

KORYOKARSİNOM VE TROFOBLASTİK TÜMÖRLER (ICD O CODE: 9100/3)

Koryokarsinom mikst germ hücreli tümörlerin sık görülmeyen bir komponentidir. Vakaların yaklaşık % 15 inde görülür. Pür koryokarsinom çok nadirdir ve yalnızca %0.3 görülür. Diğer germ hücreli tümörlerin aksine, koryokarsinomlu olgular klinik olarak metastaz semptomları ile tanınırlar. Hatta metastaz tesbit edildikten sonra bile testisteki kitle belirgin olmayabilir. Metastazlar hematogen yayılır. Akciğer, beyin ve sindirim sistemi sıklıkla tutulur. Retroperitoneal lenf nodları da tutulabilir. Puberte öncesi tanımlanan vaka yoktur. Hastaların çoğu 2.-3. dekatta görülür. Serum hCG seviyeleri çok yüksektir. Buna bağlı jinekomasti ve tirotoksikoz gelişebilir (24,25).

Makroskopik olarak, testis dıştan bakıldığında normaldir. Kesit yüzeyi genellikle kanamalı ve nekrotik görünür. Bazı olgularda tümör regrese olur ve yerini rezidü skar dokusu alır.

Mikroskopik olarak, berrak-açık renkli sitoplazmalı mononükleer trofoblastik hücreler ve koyu eozinofilik sitoplazmalı dejenere görünümü çekerdeği sahip multinükleer sinsisyotrofoblastik hücrelerin rastgele karışımından oluşur. Sinsisyotrofoblastik hücrelerde eritrosit ve eozinofilik çökelti içeren intrasitoplazmik lakünler izlenir. Koryokarsinomu çevreleyen alanlar kanamalıdır, tümörün ortası da kanamalı ve nekrotiktir. Tanısal hücreleri yakalamak için kanamalı ve nekrotik odakların çevresi çok sayıda örnek alınarak incelenmelidir. İyi örneklemlerde mononükleer trofoblastları çevreleyen sinsisyotrofoblastik hücreler immatür koryon villuslarına benzer bir dizilim oluşturur. Bazı olgularda sinsiyotrofoblastik hücreler belirgin değildir. Bu tümörler monofazik koryokarsinom olarak tanımlanır. Bifazik patern net olarak izlenmez. Daha çok değişen boyutlarda atipik trofoblastik hücrelerden oluşmuştur. Hemorajik zemin her zaman mevcuttur. Damar invazyonları tüm koryokarsinom tiplerinde yaygın olarak görülür.

Diğer trofoblastik tümörler koryokarsinomdan farklıdır. Plasental site trofoblastik tümörler uterin karşılıkları gibidir. İntermediate trofoblastların oluşturduğu nodüller izlenir ve HPL (insan plasental laktojen) ile pozitifdir. Koryokarsinomda izlenen bifazik patern yoktur.

Koryokarsinomda trofoblastik proliferasyonun tanınmasında immunhistokimyasal incelemede hCG yararlıdır. Sinsisyotrofoblastik hücrelerde ve büyük mononükleer hücrelerde hCG güçlü pozitiflik gösterir. Sitotrofoblastlar genellikle zayıf boyanma gösterirler veya boyanmazlar. İnhibin-alfa sinsisyotrofoblastik hücrelerde pozitifdir. Koryokarsinomların %50 si PLAP ile, % 25 inde sinsisyotrofoblastik hücreler ve sitotrofoblastik hücreler CEA (karsinoembryonik antien) ile pozitif boyanır. Sitokeratinler sitotrofoblastik ve sinsisyotrofoblastik hücrelerin her ikisinde de kolayca boyanır. EMA diğer çoğu nonteratomatöz germ hücreli tümörde ekpre-

se edilmezken koryokarsinomlu vakaların yaklaşık yarısında pozitif boyanır (22).

Ayrırtıcı tanıda bifazik komponent içermeyen yalnızca tek tek ve dağınık trofoblastik hücre komponenti içeren diğer germ hücreli tümör tipleri yer alır. Seminomda mononükleer trofoblastları içermeyen, tek tek veya küçük gruplar halinde sinsisyotrofoblastik hücreler sıklıkla bulunur. Dejenere embryonel karsinom hücreleri sinsisyotrofoblastik hücrelere benzeyebilir. Hemoraji ve hCG yokluğu, OCT3/4 pozitivitesi koryokarsinom ayırımında tanıda yardımcıdır. Monofazik tip koryokarsinom, seminom ve solid yolk sak tümöre benzer. Diffüz hCG reaktivitesi, AFP ve OCT3/4 ile boyanmanın olmaması ve seminomdam daha yüksek pleomorfizm göstermesi koryokarsinom için tanı koydurucudur. Plasental site trofoblastik tümörde bifazik paternin yokluğu ve HPL (human plasental lak-

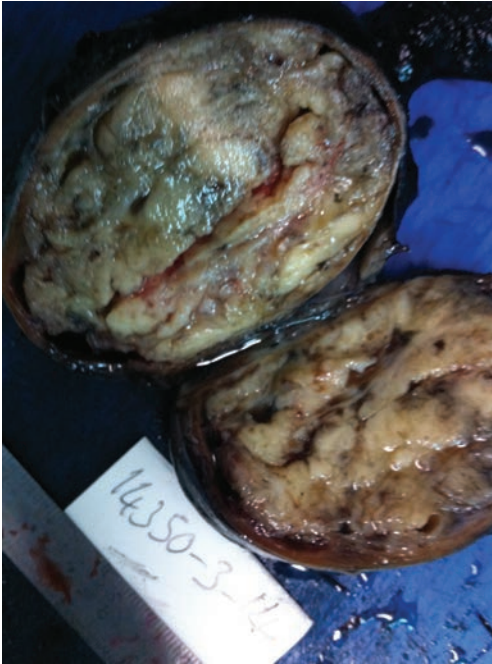
tojen) ile kuvetli ve diffüz boyanma koryokarsinomdan ayırır (26).

MİKST GERM HÜCRELİ TÜMÖRLER (ICD O CODE: 9085/3)

Mikst germ hücreli tümörler birden fazla germ hücreli tümör komponentinden oluşur. Bu tümörler bir veya daha fazla nonseminomatöz komponent içerir. Seminom esas komponent olsa bile nonseminomatöz tümörler olarak sınıflandırılırlar (26).

Mikst germ hücreli tümörler çok yaygın görülürler. Tüm germ hücreli tümörlerin 1/3 ve tüm nonseminomatöz tümörlerin ise yaklaşık 2/3 ünü oluştururlar. Tanımlanan tüm histolojik paternler yer alabilir. En çok görülen kombinasyonlar embryonel karsinom-teratom; embryonel karsinom- seminom; embryonel karsinom-yolk sak tümör-teratom; embryonel karsinom-teratom- koryokarsinom; embryonel karsinom-teratom-seminom ve teratom-seminom dur. Sinsisyotrofoblastik hücrelerin eşlik ettiği seminom histolojik olarak mikst germ hücreli tümör olmakla birlikte seminomun bir tipi olarak sınıflandırılır (26,36).

Mikst germ hücreli tümörler içerdikleri nonseminomatöz tümörler ile aynı klinik özel-



Resim 32. Malign mikst germ hücreli tümör (embryonel karsinom+ teratom).



Resim 33. Malign mikst germ hücreli tümör (teratom+yolk sac + embryonel karsinom).

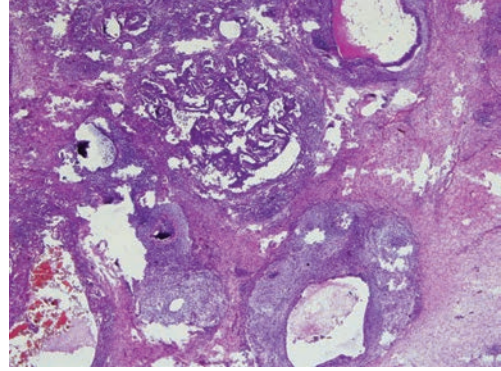


Resim 34. Malign mikst germ hücreli tümör (embryonel karsinom+seminom+yolk sac+teratom).

liklere sahiptir. Embryonel karsinom baskın ise ortalama görülme yaşı 28, seminom baskın ise 33 tür.

Makroskopik olarak, farklı tümör komponentleri içerdiğinden heterojen bir görünüme sahiptir. Hemoraji ve nekroz odakları yaygındır. Çok sayıda örnekleme yapılmalıdır (Resim 32,33,34).

Mikroskopik olarak, içerdiği tümör komponentine göre değişir. Tanımlanan her komponentin yüzde olarak oranı hesaplanır ve raporda belirtilir (Resim 35). Yolk sac tümör komponenti embryonel karsinom alanları ile devam eder, çoğu zaman her iki komponent içiçedir ve kolayca gözden kaçabilir. Özellikle "double layered" iki tabakalı embryonel karsinom paterninde kordonlardan bir tarafı oluşturan kolumnar embryonel karsinom hücrelerine paralel yassılaştırılmış tümör hücreleri izlenir. Yassılaştırılmış bu hücrelerde AFP ile güçlü pozitiflik yolk sac tümör diferansiyasyonu gösterir. Embryonel karsinom-yolk sac tümörünün bu paterni mikst germ hücreli tümörlerin bir formu olarak sınıflandırılmalıdır. Bazı yazarlar



Resim 35. Malign mikst germ hücreli tümör. HEX40.

bu paterni "diffüz embryoma" olarak adlandırmaktadır.

POLİEMBRYOMA VE DIFFÜZ EMBRYOMA

Poliembryoma mikst germ hücreli tümörün farklı bir formudur. Embryoid cisimcik "Embryoid body" küboidal-kolumnar karakterde zaman zaman stratifiye embryonel hücrelerin oluşturduğu santral bir kor, ön "ventral" yüzde yolk sac tümör komponentinin oluşturduğu vesikül ve arka "dorsal" yüzde amniotik – benzeri aralıktan oluşur. Embryoid cisimcik gevşek, miksomatöz, damardan zengin stroma ile çevrelenmiştir (37). Poliembryomalı hastalarda yolk sac komponentinden dolayı AFP düzeyi yüksektir. Amniotik epitel skuamöz ve intestinal epitele, yolk sac benzeri zon da hepatik farklılaşma gösterebilir.

Diffüz embryoma embryonal karsinom ve yolk sac tümörün yaklaşık eşit oranlarda karışımından oluşur. Her iki komponent kendi immunohistokimyasal profillerini korur.

"Double layered" patern diffüz embryoma olarak düşünülmektedir. Poliembryoma ve diffüz embryomanın davranışı, bu tümör komponentlerini içeren diğer mikst germ hücreli tümörlerle benzerdir.

GERM HÜCRELİ TÜMÖRLERDE REGRESYON "BURNT-OUT GERM HÜCRELİ TÜMÖR"

Gonad dışı germ hücreli tümörü olan bazı olgularda testiste primer tümör bulgusu yoktur. Primer gonad dışı tümörlerin bir kısmı retroperiton tutulumu olmaksızın mediasten veya pineal bölgede sınırlıdır. Primer testis tümörünün regresyonu nedeniyle retroperiton en sık tutulan bölgedir. Bu olgularda testis incelenirse yalnızca skar odağı izlenir. IGCNU daha nadir görülür. Bu fenomen otopsi çalışmaları ile gösterilmiştir. Germ hücreli tümörlerin tüm tipleri çok beklenmemekle birlikte regresyon gösterebilir. Çoğu pür teratom olgularında diğer nonteratomatöz germ hücre komponentlerinin regrese olduğu düşünülmektedir (38).

Tüm vakalarda makroskopik olarak nodül yada yıldızlı skar dokusu mevcuttur.

Mikroskopik incelemede skar alanında lenfoplazmostik iltihabi infiltrasyon, çok sayıda kıvrıntılı damar yapısı bulunur. Bu alanlarda hyalinize seminer tubulusların kalıntılarının hayalleri izlenir. Skar içinde tubulus lümenlerinde kümeleşmiş kalsifikasyonlar regrese germ hücreli tümörler için iyi bir ipucudur. Kalsifikasyonlar tubuluslarda komedonekroz alanlarında kalsiyum çökmesi ile oluşur. Rezidüel canlı tümör odakları görülebilir. Skar çevresinde tubular atrofi ve bozulmuş spermatogenez germ hücreli tümörlerin olağan zeminini yansıtır (39). Vakaların yaklaşık 1/2 sinde IGCNU, 1/3 ünde tubular mikrokalsifikasyon ve % 40 kadarında ise leydig hücre hiperplazi odakları saptanır.

Spontan regresyon daha çok koryokarsinomda görülür.

KEMOTERAPİ SONRASI DEĞİŞİKLİKLER

Germ hücreli tümörlerde kemoterapi, büyük çaplı tümör kitlelerini değiştiremese de genellikle tümör çapında belirgin azalmaya ne-

den olur. Sebat eden kitleler cerrahi olarak çıkarılır ve patolojik bulgular bir sonraki tedavi aşamasına yön vermede çok önemli rol oynar (40).

Kemoterapiden sonra rezidü tümörlerde nekroz (ksantomatöz reaksiyon), fibrozis ve histolojik olarak orjinal tümöre benzeyen veya morfolojisi değişmiş canlı tümör hücreleri görülür.

Makroskopik olarak, kemoterapiden sonra rezeksiyon spesmenlerinde tümör, nekrotik odaklar ince sarı renkli rim ile çevrelenmiş ten renkli granüler nodüller olarak görülür. Ayrıca fibrozis beyaz renkli sert alanlar olarak görülür. Mikroskopik olarak, ortada eozinofilik debris çevreleyen tümör hücre hayalleri izlenir. Köpüksü sitoplazmalı makrofajlar nekroz alanlarını çevresinde yer alır ve sarı renkli görünüme neden olur. İzlenen tümör hücreleri hafif atipik görünümde berrak sitoplazmalı hücrelerdir. Seminom olarak yanlış yoruma neden olabilir. Önemli atipi olmayışı ve hafif artmış mitoz özel tanı yöntemlerine ihtiyaç duymadan tanı için yeterlidir. Eğer immunhistokimyasal incelemeye ihtiyaç duyulursa OCT3/4 seminom ve embryonel karsinom için spesifik ve sensitif bir belirteçtir. Fibrotik alanlarda yoğun kollajenize stomada dağınık işçi hücreler izlenir. İşçi hücreler büyük ve atipiktir, ancak belirgin demet paterni oluşturmaz ve hiposelüler bir görünüm vardır.

Kemoterapiden sonra teratomatöz lezyonlar yaygın olarak görülür ve kolayca tanımlanır. Orşiektomide mikst germ hücreli tümör veya pür nonteratomatöz germ hücreli tümör tanısı alan olgularda özellikle retroperitoneal kitleler metastatik teratom olarak tanımlanır. Metastatik teratomda fibröz doku ile ayrılmış çok sayıda kist izlenir. Kist içeriği daha çok berrak ve seröz olmakla birlikte mukoid ve hemorajik de olabilir.

Mikroskopik olarak glandlar, skuamöz epitel adaları, kıkırdak, düz ve çizgili kas, fibröz

stromada yer alır. Önemli sitolojik atipi tanımlanabilir.

Metastatik teratom hayatı tehdit edebilir. Matür teratom çok büyüyebilir, özellikle mediastinumda organları etkileyebilir ve "growing teratoma syndrome" olarak adlandırılır.

Kemoterapiden sonra nonteratomatöz germ hücreli tümörlerde morfoloji değişmeden kalabilir. Ancak koryokarsinomun bifazik paterni bunun dışındadır. Sinsisyotrofoblastik hücreler kemoterapiden sonra kaybolur. Mononükleer trofoblastik hücreler tanımlanabilir.

Metastatik testiküler germ hücreli tümörler için kemoterapi sonrası sebat eden eksize kitlelerin patolojik bulguları çeşitlilik gösterir. Vakaların % 88 inde retroperitoneal lenf nodlarında yalnızca nekroz vardır. 25 hastanın 4 ünde (% 4) yalnızca fibrozis izlenmiştir.

Residüel matür teratom iyi prognoz gösterirken, teratom dışında diğer germ hücrelerinin canlılığının korunduğu olgularda ise prognoz değişmez (41).

SEX CORD/GONADAL STROMAL TÜMÖRLER

Seks kord stromal tümörler testiküler tümörlerin yaklaşık % 4-6'sını oluşturmaktadır (42,43). Bu oran infantlarda ve çocukluk döneminde %30'un üzerindedir. Bu grupta; "Leydig hücreli tümör, sertoli hücreli tümör, granüloza hücreli tümör ve miks ya da sınıflamayan (indetermine) seks kord stromal tümörler" bulunmaktadır. Bu tümörlerin yaklaşık %10'unda adult grupta metastaz görülmektedir. Ancak histopatolojik bulgulara dayanılarak bu tümörlerdeki malign davranışı belirlemek olanaklı olmayabilir. Bu tümörlerin bazıları "androjen insensivite sendromu" ve "adrenogenital sendrom" lu olgularda gelişebilir. Bu tür durumlarda bu lezyonlar "tümör benzeri lezyonlar" başlığı altında sınıflandırılmalıdır.

LEYDIG HÜCRELİ TÜMÖR

- Leydig hücreli tümör (ICD O: 8650/1)

- Malign Leydig hücreli tümör (ICD o:8650/3)

Tüm testis tümörlerinin %1-3'ünü oluşturmaktadır(44). İki yaş piki vardır. Olguların %20'si çocuklarda (5-10 yaş aralığı), %80'i adultlarda (20-60 yaş aralığı) görülmektedir. İki yaş altı infantlarda çok nadirdir. Çocuklarda androjen üretimine bağlı izoseksüel psödoprekosite oluşturduğu için adult olgulara göre tümör buyutu daha küçükken tanı konulur (44-46). Jinekomasti % 30 olguda ilk klinik prezentasyon olabileceği gibi testiküler kitle nedeniyle yapılan klinik incelemede ortaya çıkabilir (47). Leydig hücreli tümörler, epidemiyolojik faktörler açısından testiküler germ hücreli tümörlere benzer. Kriptorşitik, testiküler atrofi ve infertilite ve beyaz ırka ait olgularda daha sık olarak gözlenir. Familial olgular da tarif edilmiştir (48).

Patolojik bulgular: Makroskopik olarak iyi sınırlı, enkapsüle, ortalama 2-5 cm çapında, kesit yüzeyi sarı ya da hafif kahverenkli. Nadiren kalsifikasyon ve ossifikasyon olabilir. Testis dışına yayılım %10-15 olguda olabilir. Çeşitli mikroskopik paternler gösterebilir: solid, "sheet like", psödoglandüler, trabeküler, mikrokistik. Bazen tümör hücreleri iğsi morfolojide, bazen de poligonal şekilli, geniş eozinofilik sitoplazmalı, yuvarlak nükleuslu, belirgin nükleollü hücreler olabilir. Postpubertal olgularda sitoplazmada kahverenkli lipofuskin pigmenti olabilir ve tümöre makroskopik olarak koyu rengi verebilir. Lipid miktarına bağlı olarak sitoplazma vakuole olabilir. Hatta yaygın adipöz metaplazi gösterebilir (49,50). %40'a ulaşan olguda sitoplazmada Reinke kristalleri görülebilir. Stromadan fakirdir. Olduğu zaman da ödematöz ya da hyalinizedir. Mitoz çok nadirdir. İmmunhistokimyasal olarak hemen hepsi

İnhibin-alfa pozitifdir. Aynı zamanda Melan A (Mart-1), Kalretinin ve CD 99 ile boyanırlar. Vimentin ana intermedier filament olmasına rağmen PAN CK ile de boyanma görülebilir (51-53). Malign olguların büyük çoğunluğu yaşlı hastalar olup, prepubertal dönemde malignite tanımlanmamıştır. %10 olguda tümör malign klinik davranış sergiler. 5 cm'den büyük çap, 10 büyük büyütmede 3 ve üzeri mitoz, atipik mitoz, vasküler invazyon, belirgin nukleer atipi, nekroz, infiltratif sınır, rete testis ya da daha ötesinin invazyonu, DNA anaploidi, yüksek proliferasyon indeksi (% 5 üzeri) ve p 53 ekspresyonu maligniteyi telkin eder. Ancak bunlardan hiçbiri patognomonik değildir (44,54-56).

Ayrıncı tanıda; Leydig hücre hiperplazisi, belirgin luteinizasyon gösteren stromal tümörler ve sitoplazmik vakuolizasyonun belirgin olduğu olgularda seminom yer alabilir (57).

SERTOLİ HÜCRELİ TÜMÖRLER

- Sertoli hücreli tümör-NOS tip (ICD O code: 8640/1)

Androblastom bu tümörün sinonimidir. Çok nadir görülen bir gruptur (>%1). Orta yaşta en sık görülür (ortalama yaş 45). 20 yaş altında görülebilmesi çok nadirdir (58,59)

Klinik olarak en belirgin semptom yavaş büyüyen testiküler kitledir. Hormon ile ilişkili semptomlar genel olarak bu tümör için tipik değildir. Bazen çocuklarda izole jinekomasti ilk klinik semptom olabilir. Peutz-Jeghers sendromu ile birlikte de bildirilmektedir (60,61).

Makroskopik olarak, soliter, gri, beyaz, ten rengi ya da sarı renkli, genellikle 4 cm'in altında ve unilateral nodüllerdir.

Mikroskopik olarak, tümör; yuvarlak ya da elonge nukleuslu, nukleolü belirsiz, nukleolü içermeyen, içerdiği lipid nedeniyle genel ola-

rak soluk eozinofilik ya da berrak sitoplazmalı, belirgin atipi içermeyen hücrelerin oluşturduğu tubul yapıları ile karakterizedir. Tubul yapıları belirgin bir bazal membran yapısı içerirler. Bu tubuller lümenleri güçlükle seçilebilen dar yarıklar şeklinde tubuler yapılar olabilir. Genel olarak mitoz içermeyen ya da 5'in altında mitoz beklenen mitoz oranıdır. Ancak bunun üzerindeki oranlar tek başına malignite göstergesi olarak kabul edilemez. Tubuller arasındaki stroma hyalize, hiposelüler, ödematöz ya da vasküler yapılardan zengin olabileceği gibi orta derecede selülarite de gösterebilir. Charcot-Böttcher kristalleri sertoli hücreleri için tipik olmakla birlikte bu grubunda nadiren görülür (62-64).

İmmunohistokimyasal olarak; % 30-90'ı inhibin, % 60-80'i sitokeratin, % 90-100'ü vimentin, % 30-60'ı S-100, % 0-80'i kromogranin ve % 45'i sinaptofizin reaktivitesi gösterebilir. EMA benign formunda genel olarak negatiftir (65,66).

- Büyük hücreli kalsifiye Sertoli hücreli tümör (LCCST) (ICD O code: 8642/1)

Sporadik olabilecekleri gibi Carney ya da Peutz-Jeghers sendromu ile birlikte olabilir. % 60 olgu sporadik, % 40 olgu genetik sendromlarla birlikte ya da endokrin hastalıklarla birlikte. Prekoks puberte ya da jinekomasti olguların büyük çoğunluğunda görülür. NOS tipinin aksine çok daha erken yaşta (ortalama 16 yaş) ortaya çıkar ve % 40 olgu bilateraldir. Yine malignite olasılığı NOS tipine göre yüksektir (% 20). Bu tipinde sitoplazma geniş ve eozinofilik, nukleolü belirgindir. Stroma miksoid ya da kollagenöz, kalsifiye, hatta ossifiedir. Nötrofilik stromal infiltrasyon karakteristiktir. Birçok vakada intratubuler yayılım tipiktir. Charcot-Böttcher kristalleri sık olarak saptanır. Mitoz nadirdir (67,68).

- Skleroze Sertoli hücreli tümör

Bu varyant da çok nadir olup, şimdiye kadar 20 civarında olgu yayınlanmıştır. Bu tipi de daha çok adultlarda 35 yaş civarında görülür. Bu tipinde boyut diğerlerine göre daha küçüktür. Stroma-daki skleroz çok belirgindir ve arada hapsolmuş normal tubuler yapılar da dikkat çekmektedir (69,70).

Ayrıca tanıda, "seminomun tubuler patern gösteren varyantı", testiküler feminizasyon senfromunda görülen multipl hamartomatöz nodüller" ile sertoli hücreli nodüller" ve leydig hücreli tümörler yer almaktadır.

- Malign Sertoli hücreli tümör (ICD O code: 8640/3)

Oldukça nadirdir ve şimdiye kadar 50 civarında olgu yayınlanmıştır. Yaş dağılımı benign olan varyantlardan farklı değildir ve bu nedenle çok-cukluktan yaşlı yaş grubuna kadar her yaş grubunda görülebilir.

Klinik olarak bazı olgular kendilerini metatazları (inguinal, retroperiton, supraklavikuler) ile presente edebilir. Benign olan gruptan birazda büyük boyutlarda olma eğilimindedir (2-18 cm). Nekroz ve kanama sıklıkla görülür. Mikroskopik olarak benign tümörler gibidir. Ancak nukleol daha belirgin olabilir. Mitoz sıkıtır ve nekroz da eşlik etmektedir. Stroma daha az belirgindir. Lenfovasküler invazyon olabilir. En önemli ayrıca tanı klasik ve spermatositik seminom ve yolk sac tümördür. Melanomdahil metastatik tümör ayrıca tanıda yer almaktadır (71-73)

GRANÜLOZA HÜCRELİ TÜMÖRLER

- Adult tip (ICD O code:8620/1)

Çok nadir ve yavaş gidişli tümörledir. Ortalama yaş 44 civarında bildirilmektedir. Bazı olgular insidental saptanabilir. Bir kısmında jineko-

masti bulguları da vardır. Klinik olarak diğer sex-kord stromal tümörlerde olduğu gibi kan inhibin düzeyi ya da overdeki varyantları gibi Müllerien İnhibe Edici Hormon düzeyleri yüksek olarak saptanabilir.

Makroskopik olarak, iyi sınırlı, hatta bir kısmı kapsüllü, sert kıvamlı, sarı-bej renkli kitlelerdir. Nekroz ve hemoraji nadirdir.

Mikroskopik olarak, overdeki varyantlarına benzer şekilde makrofolliküler, mikrofolliküler, insular, trabeküler, giriform, solid ya da psödo-sarkomatöz patern gösterebilirler. "Call-Exner" cisimcikleri tipiktir. Nukleuslarda "grove" yapısı da tipik olarak görülmektedir. Mitoz nadirdir. Tümör hücreleri vimentin, inhibin, SMA ile yaygın ve kuvvetli pozitif boyanır. Pan CK ile de fokal boyanmalar görülmektedir. Çoğu tümör benign'dir. 7< cm üstü, vasküler invazyon, hemoraji ve nekroz varlığı maligniteyi büyük oranda düşündürmektedir (74-76).

- Juvenil tip (ICD O code: 8622/1)

Bu tümörler oldukça nadir olmasına rağmen prepubertal dönemde en sık rastlanan tümörler olup, tüm prepubertal tümörlerin % 6.6'sını oluşturur ve çoğunluğu 5 ay altındadır. Ya skrotal ya da abdominal kitle ile klinik olarak presente olur. Çoğunlukla sol testis yerleşimi gösterir. Olguların büyük çoğunluğunda gonadal diskinezi ya da X/XY mozaik karyotip sergileyen sex kromozom anomalileri mevcuttur.

Makroskopik olarak kistik komponent içeren solid, gri-sarı renkli nodüller şeklinde görülür. Mikroskopik olarak da iki komponent hakimdir. Kistik alanların içi yüzeyi birkaç sıralı granüloza hücrelerine benzer atipik tümöral hücreler ile dōşeli olup, lümende mukoid bir madde içerir. Kistin dış yüzeyinde ise hücreler daha çok teka hücrelerine benzer ve hyalnize stroma içerisinde solid adacıklar oluşturur. Mitoz ve apoptoz çok yaygın olabilir ancak şimdiye kadar malign diferansiasyon gösteren olgu-

lar tanımlanmamıştır. Tümör; vimentin, inhibin, CD 99 ve fokal CK, SMA, Desmin pozitifliği göstermektedir. Serum AFP düzeyi normaldir. Yaş ve multikistik patern nedeniyle yolk sac tümör ile karışabilir. AFP düzeyi normal testiste kitlesi olan olgularda testis koruyucu enukliasyon ameliyatları önerilmektedir (77-79).

TEKOMA/FİBROMA GRUP TÜMÖRLER (ICD O CODE: 8600/0 VE (8810/0)

Overdeki analoglarına benzeyen bu tümörler çok nadir tümörlerdir. Fibrotik stroma içinde kısa demet yapıları ya da storiform yapılar oluşturan atipi göstermeyen fibroblastik hücrelerden oluşmaktadır. Mitoz 10BBA 'da 5'in altındadır. Vimentin, aktin ve desmin ile boyanır ancak CD 34, S.100 ve CK ise negatiftir (80-82).

MİKS VE SINIFLANAMAYAN SEKS KORD-STROMAL TÜMÖRLER (ICD O CODE: 8591/1)

Testiküler maturasyonun çeşitli evrelerinde duraksamış inkomplet diferansiyasyon gösteren yapılardan oluşan tümörlerdir. Miks tipinde tubüller sertoli hücreleriyle döşeli adult tip granüloza hücreli tümör yapısındadır. Sınıflanamayan tipinde ise inkomplet diferansiyasyon gösteren sex kord ve stromal elemanlardan oluşmaktadır ve bu hücreler ışık mikroskopisi bulgularına göre daha öte bir sınıflamaya izin vermeyen tümörlerdir. Bu grup tümörler biraz da "çöp sepeti" gibi de kullanılmaktadır. Her yaş grubunda görülebilir ancak % 50'si çocuklarda görülmektedir. Testiküler kitle ya da %15 olguda jinekomasti ile karşımıza çıkabilir. Bazı olgularda sex kord elemanları, bazı olgularda ise stromal elemanlar baskın komponent olabilir. Çoğu 1-2 cm çapında küçük tümörlerdir. S-100 ve SMA stromal komponentte, CD 99 ve inhibin immun reaktivitesi ise seks kord elemanlarda

görülür. 10 yaş altında bu tümörlerin davranışı benign'dir. Selüler atipi ve pleomorfizm, yüksek mitotik oran, nekroz ve vasküler invazyon, invaziv margin ve büyük tümör boyutu artmış metastaz riski taşımaktadır. Bu tür olgularda radikal orşiektomi ile tedavi edilir. Patolojik olarak yüksek risk kriterleri taşıyan ya da klinik olarak metastatik tutulumun gösterildiği olgularda retroperitoneal lenf nod diseksiyonu tedaviye eklenmektedir (83-84).

MİKS GERM VE SEKS KORD-STROMAL TÜMÖR/ GONADBLASTOM (ICD O CODE: 9073/1)

Bu tümör büyük çoğunlukla interseks sendromlu, anormal, disgenetik gonadlı olgularda meydana gelir. Olguların büyük çoğunluğunda (% 80) fenotip kadın, % 20'sinde erkektir. Ayrıca birçok olguda ambigius genitalia mevcuttur. Seksüel fenotipi ne olursa olsun karyotip analizinde mutlaka y kromozomu saptanır (46/XY ya da 45X/46 XY).

Makroskopik olarak, solid, sarı ya da ten rengi ve kalsifiye tümörlerdir.

Mikroskopik olarak, solid iyi sınırlı grup yapıları oluşturmaktadır. Bu grup yapılarının içerisinde seminoma benzer, geniş soluk sitoplazmalı hücreler ve periferinde ise daha koyu boyanan, dar sitoplazmalı seks kord elemanlarından oluşan hücreler görülmektedir. Bu solid adaları saran stromada ise Reinke kristalleri içermeyen leydig benzeri hücreler görülmektedir. Kalsifikasyon ise oldukça yaygın görülen bir bulgudur. Diferansiyasyon alanlarına göre farklı tipte antikolar ile boyanma saptanabilir.

Bu tümörlerin yaklaşık % 18-20'si malign klinik seyir göstermektedir. Bu tümörler oldukça büyük, nekrotik ve hemorajik tümörlerdir. Bu tümörlerde mikroskopik olarak pleomorfizm, nukleer anaplazi, çok sayıda mitoz ve vasküler invazyon vardır.

Gonadoblastomlar premalign lezyonlar olup, invaziv germ hücreli tümörlere dönüşüm gösterebilir. Çoğunlukla seminom gelişmesine rağmen, nonseminomatöz germ hücreli tümörler de görülebilir. Gonadların disgenetik natüründen dolayı bilateral orşiektomi tedavi şeklidir (85-88).

GERM HÜCRELİ-SEKS KORD/ GONADAL STROMAL TÜMÖRLER, SINIFLANAMAYAN TİP

Bu tümörlerde gonadoblastomdan farklı olarak neoplastik germ hücreleri ve neoplastik seks kord stromal elemanlar diffüz patern gösterirler. Genellikle genç erkeklerde testiküler kitle şeklinde prezente olurlar. Mikroskopik incelemede hakim komponent seks kord-stromal elemanlar olup, sıklıkla iğsi hücrelerle geçiş yapan tubul ve kord yapıları oluştururlar. Germ hücreleri genellikle tümörün periferinde gevşek gruplar oluştururlar. Malign tipi tanımlanmamış olmasına rağmen, seks kord-stromal elemanlar metastaz yapabilme potansiyeli açısından sorgulanmalıdır (89-90).

TESTİS VE PARATESTİKÜLER TÜMÖRLERİN LENFOMA VE PLAZMASİTOMU

Testiküler lenfomalar genel olarak nodal lenfomanın testiküler dokuya sekonder yayılması şeklinde görülür. Ancak erkek genital sisteminde lenfomanın en sık görüldüğü organ testisidir. Tüm testiküler tümörlerin % 2'si, tüm yüksek grade'li lenfomaların % 2'si ve erkeklerde tüm ektranodal lenfomaların % 5'i testiküler lenfomalardır. 60-80 yaş arasında görülür. Olguların % 60'ı evre 1'dedir. Paratestiküler lenfomalar ise 20-30 yaş arasında pik yapar. Erişkinde diffüz B hücreli lenfoma en sık görülen testiküler lenfomadır. Primer MALT lenfoma, folliküler lenfoma ve T hücreli lenfomalar da nadir görülen tiplerdir.

Genç yaş grubunda ise epididimde sınırlı lenfomalar içerisinde folliküler lenfoma ve MALT lenfoma en sık görülen tipler iken, daha geç yaşlarda ise diffüz büyük B hücreli lenfoma görülmektedir. Prognoz evre ile ilişkili olmasına rağmen adultlerde görülen lenfomalarda prognoz gençlerde görülene göre daha kötüdür. Yine histopatolojik olarak yaygın skleroz ile birlikte olan ve bilinmeyen bir nedenle sağ taraf tutulumu gösteren lenfomalarda prognoz belirgin olarak daha iyidir. Çocuklarda sekonder olarak testisin tutulumu prognozu etkilemez.

Otopsi serilerine göre lösemik infiltrasyonlar da sık olup, akut lösemide tutulum %40-65 oranında iken, kronik lösemilerde tutulum %20-35'dir. Akut lenfoblastik lenfomada testis tutulumu tipiktir ve remisyon döneminde testiküler tutulumun biopsi ile gösterilmesi daha sonrasında gelişebilecek nüksün habercisi olabilir. Yine lösemi olmaksızın myeloid sarkom testiste görülebilir (90-92).

NADİR GÖRÜLEN DİĞER TÜMÖRLERİ Yumuşak Doku Tümörleri

İnterstisyel stromal hücreler, endotel ya da peritubuler myoid hücrelerden çok çeşitli yumuşak doku tümörleri kaynaklanabilir (93). Bazı durumlarda sınıflanamayan seks kord stromal tümörlerden ayırım güç olabilir. Burada en önemli ipucu bu tip tümörlerde seks kord elemanlarını ya da epitelyal diferansiasyon yokluğunun yanı sıra inhibin rekativitesinin olmayışı olabilir. Yumuşak dokuda görülen tüm tümörler bu bölgede çok nadir de olsa görülebilir. Bazı sarkomlar teratomlar içindeki sarkomatöz komponentin aşırı baskın olması olabilir. Bu tip olgularda primer tümörlerde değilde metastazlarda teratomun diğer komponenti ortaya çıkabilir. Ancak bu ayırım tedavi açısından önemlidir. Özellikle genç yaşta görülen sarkomlarda mutlak sarkom olasılığı ekarte edilmelidir. Ek olarak; bazı sarkomlar leydig hücreli tümörler ve

spermatositik seminom'da dediferansiyasyon sonucu gelişebilir.

Metastatik Tümörler

Testise metastazlar (lösemi ve lenfomaları hariç tutulduğunda) genellikle malignitesi bilinen olgularda görülmektedir. En sık metastaz prostat, mide, akciğer, deri (melanom), kolon/rektum ve böbrekten kaynaklanmaktadır. En sık metastazın prostat kaynaklı olması prostatik karsinomda yapılan rutin orşiektomiler spesmenlerinin incelenmesidir. Yaygın interstisyel infiltrasyon, belirgin mikrovasküler tutulum, multifokalite ve bilateralite primer tümörden çok metastaz lehine olarak değerlendirilebilir (94-96).

TOPLAYICI DUKTUS VE RETE TESTİS TÜMÖRLERİ

Adenom (ICD O code: 8140/0)

Dilate rete testisin lümenine doğru protrude olan polipoid yapı oluşturmuş, Sertoli hücreli tümöre benzer şekilde iyi forme tubul yapıları oluşturmuş lezyonlardır.

Adenokarsinom (ICD O code:8140/3)

Çok nadir olarak 4. ve 8.dekat arasında görülen ve ağrısız skrotal kitleler olarak klinikte karşımıza çıkan tümörlerdir. Genel olarak; inguinal herni, hidrosel, fistül sinus ve epididimit ile maskelenmiş olabilirler. Anamnezde semptomların uzun yıllar devam ettiği görülmektedir. Mikroskopik olarak dilate rete duktuslarının arasında desmoplastik stromada yüksek mitotik aktivite gösteren solid tümör adacıkları oluştururlar. Dilate vasküler yapılar arasında uzanan bu adacıklar dikkat çekicidir.

Ayrırcı tanıda over ya da periton kaynaklı seröz tümörlerin analogu olan seröz karsinomlar ya da mezotelyoma yer almaktadır. Tümör, paratestiküler dokulara, çevre diğer organlara, paraaortik ya da iliak lenf nodlarına yayılabilir.

TESTİS TÜMÖRLERİNDE TANI VE RAPORLAMA

Testis tümörlerinde yukarıda da tanımlandığı gibi çok farklı morfolojik patern görülür. Ayrırcı tanıda önemli olan öncelikle germ hücreli tümörleri, seks-kord stromal tümörleri ve sekonder tümörleri tanımadır. Yeterli örnekleme ve dikkati bir mikroskopik inceleme ile klinik veriler ışığında çoğu tümörde doğru tanıya ulaşılır. Benzer mikroskopik paterni oluşturan tümörlerde hücresel ayrıntılar da dikkatle incelenmelidir. İntratubular germ hücrelerinin varlığı mutlaka aranmalıdır. Tümör tipi ve tiplerinin doğru belirlenmesinden sonra evreleme için vasküler testis ve testis dışı yapılara invazyon değerlendirilmelidir.

Ancak bazı olgularda immunhistokimyasal boyamaya ihtiyaç duyulabilir.

Germ hücreli tümörlerin ayrırcı tanısında uygulanan rutin immunhistokimyasal belirteçler:

CD117(+): Seminoma, Spermatositik Seminoma

CD30(+): Embryonel karsinom

OCT3/4(+): Seminoma, Embryonal karsinom

Sitokeratin(+): Embryonal Karsinom, Yolk Sac, koryokarsinom

AFP(+): Yolk sac

HCG(+): Sinsistotrofoblastlar, koryokarsinom

Yeni tanımlanan immunhistokimyasal belirteçler:

Glypican-3 (+): Yolk sac

SALL4 (+): Seminoma, Embryonel karsinom, Yolk Sac

SOX2(+): Embryonel karsinom

Seks-kord stromal tümörlerin ayrırcı tanısında rutin kullanılan immunhistokimyasal belirteçler

İnhibin, CK, S-100, SMA, Kalretinin, CD99, Vi-
mentin, Melan A

Rutinde kullanılan bu belirteçler seks kord stro-
mal tümörlerde değişen yüzdelerde ekspres-
yon göstermektedir. Germ hücreli tümörler ve
seks kord stromal tümör dışı diğer tümörlerden
ayırıcı tanıda kullanılmaktadır.

TESTİS TÜMÖRLERİNDE RAPORLAMA

Testis: Radikal orşiektomi

Spesmen yönü

---- sağ ---- sol ---- tanımlanmadı

Tümör fokalitesi

---- unifokal ---- multifokal

Tümör boyutu

---- ana tümör kitlesinin en büyük boyutu:...
cm

+ ek boyutlar:.....X..... cm

Diğer tümör nodüllerinin en büyük boyutla-
rı:cm,cm

---- değerlendirilemedi

Makroskopik tümör yayılımı

----testiste sınırlı

----hiler yağ doku invazyonu var

----tunika vaginalis invazyonu var

----epididim invazyonu var

----spermatik kord invazyonu var

---- değerlendirilemedi

Histolojik tip

--- Bknz. Histolojik sınıflama

Cerrahi sınırlar

Spermatik kord cerrahi sınır

---- değerlendirilemedi ---- tümör var ---- tü-
mör yok

Diğer cerrahi sınırlar

---- değerlendirilemedi ---- tümör var.....----
tümör yok

Mikroskopik tümör yayılımı

---- rete testis

---- epididim

---- hiler yağ

---- spermatik kord

---- tunika vaginalis

---- skrotum duvarı

----diğer:...

--- değerlendirilemedi

---- tanımlanmadı

Lenfovasküler invazyon:

---- yok ---- var ---- saptanmadı

PATOLOJİK EVRELEME (PTNM)

Testis tümörlerinde güncel önerilen evre-
leme, AJCC (American Joint Committee on
Cancer) ve UICC (the International Union
Against Cancer) TNM evreleme sistemidir.
Serum belirteçleri testis germ hücreli tü-
mörlerin değerlendirilmesinde son yıllarda
anahtar role sahiptir.

TNM

---- m (multiple)

---- r (rekürrens)

---- y (tedavi sonrası)

Primer tümör (pT)

---- pTX: değerlendirilemez

---- pT0: primer tümör yok

---- pTis: intratubular germ hücre neoplazisi
(in situ karsinom)

---- pT1: tümör testis ve epididimde sınırlı,
lenfotik/vasküler invazyon yok, tümör tuni-
ka albugineayı infiltre edebilir, tunika vagi-
nalis invazyonu yok

---- pT2: tümör testis ve epididimde sınırlı,
lenfatik/vasküler invazyon var, veya tümör
tunika albugineayı aşarak tunika vaginalisi
invaze etmiş

---- pT3: tümör spermatik korda invaze, lenfatik/vasküler invazyon var veya yok

---- pT4: tümör skrotuma invaze, lenfatik/vasküler invazyon var veya yok

Bölgesel lenf nodları (pN)

---- pNX: değerlendirilemez

---- pN0: bölgesel lenf nodlarına metastaz yok

---- pN1: 2 cm veya daha küçük lenf nodu metastazı var ve 5 veya 5 ten az lenf nodu metastazı var, hiçbiri 2 cm den büyük değil

---- pN2: 2 cm den büyük fakat 5 cm den büyük olmayan lenf nodu metastazı var; veya 5 ten fazla lenf nodu pozitif, hiçbiri 5 cm den büyük değil; veya extranodal yayılım yok

---- pN3: 5 cm den büyük lenf nodu metastazı var

Uzak metastaz (pM)

---- uygulanmadı

---- pM1: uzak metastaz var

---- pM2: bölgesel olmayan nodal veya pulmoner metastaz

---- pM2: bölgesel olmayan nodal ve pulmoner dışında uzak metastaz

Orşiektomi öncesi serum tümör belirteçleri

---- bilinmiyor

---- normal sınırlar içinde

---- alfa fetoprotein yüksek (AFP)

---- beta human koryonik gonadotropin yüksek (b-hCG)

---- laktat dehidrogenaz yüksek (LDH)

Orşiektomi öncesi serum tümör belirteçleri

---- bilinmiyor

---- normal sınırlar içinde

---- alfa fetoprotein yüksek (AFP)

---- beta human koryonik gonadotropin yüksek (b-hCG)

---- laktat dehidrogenaz yüksek (LDH)

Serum tümör belirteçleri (S)

---- SX: serum belirteçleri değerlendirilmedi

---- S0: serum belirteçleri normal sınırlar içinde

LDH HCG AFP

---- S1: <1.5XN* ve < 5.000 ve <1.000

---- S2: 1.5-10XN veya 5.000-50.000 veya 1.000-10.000

---- S3: >10XN veya >50.000 veya >10.000

*N: LDH için normalin üst sınırı.

Rezidüel tümör (R)

RX rezidüel tümör varlığı değerlendirilemez

R0 rezidüel tümör yok

R1 mikroskopik rezidüel tümör

R2 makroskopik rezidüel tümör

KAYNAKLAR

1. Irvin D.Fleming. AJCC Cancer Staging Manual. Seventh Edition. 2010.
2. Thomas D. Trainer. Testis and Excretory Duct System. Histology for Pathologist.Third Edition. Chapter 37.2007.
3. Eble JN, Sauter G, Epstein JI, Sesterhenn IA. World Health Organization Classification of Tumours: Pathology and Genetics of Tumours of the Urinary System and Male Genital Organs. Lyon, France: IARC Press; 2004.
4. Mostofi FK, Sesterhan IA. Histological typing of testis tumours.Berlin:Springer-Verlag. 1998
5. Edge SB, Byrd DR, Carducci MA, Compton CC, eds. AJCC Cancer Staging Manual. 7th ed. New York, NY: Springer; 2009.
6. Ulbright T, Emerson R. Neoplasms of the testis. Urological surgical pathology. Third Edition. Elsevier. 2014.
7. Nazeer T¹, Ro JY, Kee KH, Ayala AG. Spermatic cord contamination in testicular cancer. Mod Pathol. 1996 Jul;9(7):762-6.
8. Berney DM, Algaba F, Amin M, Delahunt B, Compérat

- E, Epstein JI, Humphrey P, Idrees M, Lopez-Beltran A, Magi-Galluzzi C, Mikuz G, Montironi R, Oliva E, Srigley J, Reuter VE, Trpkov K, Ulbright TM, Varma M, Verrill C, Young RH, Zhou M, Egevad L. Handling and reporting of orchidectomy specimens with testicular cancer: areas of consensus and variation among 25 experts and 225 European pathologists. *Histopathology*. 2015
9. Yılmaz A, Cheng T, Zhang J, Trpkov K. Testicular hilum and vascular invasion predict advanced clinical stage in nonseminomatous germ cell tumors. *Modern Pathology*. 2013; 26:579-5865
 10. Dry SM¹, Renshaw AA. Extratesticular extension of germ cell tumors preferentially occurs at the hilum. *Am J Clin Pathol*. 1999 Apr;111(4):534-8.
 11. Schulze C, Holstein AF. On the Histology of human seminoma development of the solid tumor from intratubular germ cell neoplasia. *Semin Diagn Pathol* 1987;4:292-303.
 12. Roth M, Rajperd-DeMeyts E, Anderson L, et al. Carcinoma in situ in the testis. *Scand J Urol Nephrol* 2000;205:166-186
 13. Jones TD, Ulbright TM, Eble JN, et al. OCT-4: A sensitive and specific biomarker for intratubular germ cell neoplasia testis. *Clin Cancer Res* 2004;10:8544-9547.
 14. Gopalan A, Dhall D, Olgac S, Fine SW, Korkola JE, Houldsworth J, Chaganti RS, Bosl GJ, Reuter VE, Tickoo SK. Testicular mixed germ cell tumors: a morphological and immunohistochemical study using stem cell markers, OCT3/4, SOX2 and GDF3, with emphasis on morphologically difficult-to-classify areas. *Mod Pathol*. 2009 Aug;22(8):1066-74.
 15. Lau SK, Weiss LM, Chu PG. D2-40 immunohistochemistry in the differential diagnosis of seminoma and embryonal carcinoma: a comparative immunohistochemical study with KIT (CD117) and CD30. *Mod Pathol*. 2007 Mar;20(3):320-5
 16. Ulbright TM. Germ cell tumors of the gonads: a selective review emphasizing problems in differential diagnosis, newly appreciated, and controversial issues. *Mod Pathol*. 2005 Feb;18.
 17. Cao D, Li J, Guo CC, Allan RW, Humphrey PA. SALL4 is a novel diagnostic marker for testicular germ cell tumors. *Am J Surg Pathol*. 2009 Jul;33(7):1065-77.
 18. Giwercman A, Müller J, Skakkebaek NE. Prevalence of carcinoma in situ and other histopathological abnormalities in testes from 399 men who died suddenly and unexpectedly. *J Urol*. 1991 Jan;145(1):77-80
 19. The Srigley JR, Mackay B, Toth P, Ayala A. Ultrastructure and histogenesis of male germ neoplasia with emphasis on seminoma with early carcinomatous features. *Ultrastruct Pathol*. 1988 Jan-Feb;12(1):67-86.
 20. Ulbright TM, Daniel M, Berney. Testicular ve Paratesticular tumors. In Stenberg SS. ed. *Diagnostic Surgical Pathology*. 2010;1944-2004
 21. Perry A, Wiley EL, Albores-Saavedra J. Pagetoid spread of the intratubular germ cell neoplasia into rete testis; a morphologic and histochemical study of 100 orchidectomy specimens with invasive germ cell tumors. *Human Pathol* 1994;25:235-239.
 22. Best practices recommendations in the application of immunohistochemistry in testicular tumors: report from the International Society of Urological Pathology consensus conference. Ulbright TM, Tickoo SK, Berney DM, Srigley JR; Members of the ISUP immunohistochemistry in Diagnostic Urologic Pathology Group. *Am J Surg Pathol*. 2014 Aug;38(8):e50-9
 23. Mostofi FK, Sesterhan IA. Pathology of germ cell tumors of testes. *Prog Clin Biol Res* 1985;203:1-34.
 24. Young RH, Scully RE. Testicular tumours. Chicago: ASCP Press, 1990.
 25. Joung RH. Testicular tumors. *Archives* April 2008, Vol. 132, No. 4, 548-564.
 26. Ulbright TM. Germ cell tumors of the gonads: a selective review emphasizing problems in differential diagnosis, newly appreciated, and controversial issues. *Modern Pathology* 2005;18:61-79.
 27. Eble JN. Spermatocytic seminoma. *Hum Pathol*. 1994 Oct;25(10):1035-42.
 28. Cummings OW, Ulbright TM, Eble JN, Roth LM. Spermatocytic seminoma: an immunohistochemical study. *Hum Pathol*. 1994 Jan;25(1):54-9.
 29. Cossu-Rocca P, Jones TD, Roth LM, Eble JN, Zheng W, Karim FW, Cheng L. Cytokeratin and CD30 expression in dysgerminoma. *Hum Pathol*. 2006 Aug;37(8):1015-21.
 30. Jones TD, Ulbright TM, Eble JN, Baldrige LA, Cheng L. OCT4 staining in testicular tumors: a sensitive and specific marker for seminoma and embryonal carcinoma. *Am J Surg Pathol*. 2004 Jul;28(7):935-40.
 31. Magers MJ, Kao CS, Cole CD, Rice KR, Foster RS, Einhorn LH, Ulbright TM. "Somatic-type" malignancies arising from testicular germ cell tumors: a clinicopathologic study of 124 cases with emphasis on glandular tumors supporting frequent yolk sac tumor origin. *Am J Surg Pathol*. 2014 Oct;38(10):1396-409
 32. Rice KR, Magers MJ, Beck SD, Cary KC, Einhorn LH, Ulbright TM, Foster RS. Management of germ cell tumors with somatic type malignancy: pathological features, prognostic factors and survival outcomes. *J Urol*. 2014 Nov;192(5):1403-9.
 33. Abbosh PH, Zhang S, MacLennan GT, Montironi R, Lopez-Beltran A, Rank JP, Baldrige LA, Cheng L. Germ cell origin of testicular carcinoid tumors. *Clin Cancer Res*. 2008 Mar 1;14(5):1393-6.

34. Lopez-Beltran A, Pérez-Seoane C, Montironi R, Hernández-Iglesias T, Mackintosh C, de Alava E. Primary primitive neuroectodermal tumour of the urinary bladder: a clinico-pathological study emphasising immunohistochemical, ultrastructural and molecular analyses. *J Clin Pathol.* 2006 Jul;59(7):775-8.
35. Ulbright TM, Srigley JR. Dermoid cyst of the testis: a study of five postpubertal cases, including a pilomatrixoma-like variant, with evidence supporting its separate classification from mature testicular teratoma. *Am J Surg Pathol.* 2001 Jun;25(6):788-93.
36. Kernek KM¹, Ulbright TM, Zhang S, Billings SD, Cummings OW, Henley JD, Michael H, Brunelli M, Martignoni G, Foster RE, Eble JN, Cheng L. Identical allelic losses in mature teratoma and other histologic components of malignant mixed germ cell tumors of the testis. *Am J Pathol.* 2003 Dec;163(6):2477-84.
37. Coulson WF. Diffuse embryoma of the testis. *Am J Clin Pathol.* 1995 Apr;103(4):533-4
38. Young RH. Testicular tumors--some new and a few perennial problems. *Arch Pathol Lab Med.* 2008 Apr;132(4):548-64.
39. Balzer BL, Ulbright TM. Spontaneous regression of testicular germ cell tumors: an analysis of 42 cases. *Am J Surg Pathol.* 2006 Jul;30(7):858-65.
40. Howitt BE, Magers MJ, Rice KR, Cole CD, Ulbright TM. Many postchemotherapy sarcomatous tumors in patients with testicular germ cell tumors are sarcomatoid yolk sac tumors: a study of 33 cases. *Am J Surg Pathol.* 2015 Feb;39(2):251-9
41. Thomas JPJ, Carol D-D, Lewinger J.P, Siegmund K.D, Hamilton A.S, Danesmand S, Skinner E, Duncan T. Null association between histology of first and second primary malignancies in men with bilateral testicular germ cell tumors. *American Journal of Epidemiology.* 2013;178(8):1240,125.
42. Mostofi FK. Proceedings: Testicular tumors. Epidemiologic, etiologic, and pathologic features. *Cancer.* 1973 Nov;32(5):1186-201
43. Young RH, Talerma A. Testicular tumors other than germ cell tumors. *Semin Diagn Pathol.* 1987 Nov;4(4):342-60
44. Kim I, Young RH, Scully RE. Leydig cell tumors of the testis. A clinicopathological analysis of 40 cases and review of the literature. *Am J Surg Pathol.* 1985 Mar;9(3):177-92.
45. Kaplan GW, Cromie WJ, Kelalis PP, Silber I, Tank ES Jr. Gonadal stromal tumors: a report of the Prepubertal Testicular Tumor Registry. *J Urol.* 1986 Jul;136(1 Pt 2):300-2.
46. Dilworth JP¹, Farrow GM, Oesterling JE. Non-germ cell tumors of testis. *Urology.* 1991 May;37(5):399-417.
47. Haas GP, Pittaluga S, Gomella L, Travis WD, Sherins RJ, Doppman JL, Linehan WM, Robertson C. Clinically occult Leydig cell tumor presenting with gynecomastia. *J Urol.* 1989 Nov;142(5):1325-7.
48. Dieckmann KP, Loy V. Metachronous germ cell and Leydig cell tumors of the testis. Do testicular germ cell tumors and Leydig cell tumors share common etiologic factors? *Cancer.* 1993 Aug 15;72(4):1305-7.
49. Billings SD, Roth LM, Ulbright TM. Microcystic Leydig cell tumors mimicking yolk sac tumor: a report of four cases. *Am J Surg Pathol.* 1999 May;23(5):546-51.
50. Ulbright TM, Srigley JR, Hatzianastassiou DK, Young RH. Leydig cell tumors of the testis with unusual features: adipose differentiation, calcification with ossification, and spindle-shaped tumor cells. *Am J Surg Pathol.* 2002 Nov;26(11):1424-33.
51. McCluggage WG, Shanks JH, Whiteside C, Maxwell P, Banerjee SS, Biggart JD. Immunohistochemical study of testicular sex cord-stromal tumors, including staining with anti-inhibin antibody. *Am J Surg Pathol.* 1998 May;22(5):615-9.
52. Augusto D, Leteurte E, De La Taille A, Gosselin B, Leroy X. Calretinin: a valuable marker of normal and neoplastic Leydig cells of the testis. *Appl Immunohistochem Mol Morphol.* 2002 Jun;10(2):159-62.
53. Kommos F, Oliva E, Bittinger F, Kirkpatrick CJ, Amin MB, Bhan AK, Young RH, Scully RE. Inhibin-alpha CD99, HEA125, PLAP, and chromogranin immunoreactivity in testicular neoplasms and the androgen insensitivity syndrome. *Hum Pathol.* 2000 Sep;31(9):1055-61.
54. Cheville JC, Rao S, Iczkowski KA, Lohse CM, Pankratz VS. Cytokeratin expression in seminoma of the human testis. *Am J Clin Pathol.* 2000 Apr;113(4):583-8.
55. McCluggage WG, Shanks JH, Arthur K, Banerjee SS. Cellular proliferation and nuclear ploidy assessments augment established prognostic factors in predicting malignancy in testicular Leydig cell tumors. *Histopathology.* 1998 Oct;33(4):361-8.
56. Hendry J, Fraser S, White J, Rajan P, Hendry DS. Retroperitoneal lymph node dissection (RPLND) for malignant phenotype Leydig cell tumours of the testis: a 10-year experience. *Springerplus.* 2015 Jan 14;4:20
57. Sato K, Ueda Y, Sakurai A, Ishikawa Y, Okamoto SY, Ikawa H, Katsuda S. Large cell calcifying Sertoli cell tumor of the testis: comparative immunohistochemical study with Leydig cell tumor. *Pathol Int.* 2005 Jun;55(6):366-71.
58. Young RH, Koelliker DD, Scully RE. Sertoli cell tumors of the testis, not otherwise specified: a clinicopathologic analysis of 60 cases. *Am J Surg Pathol.* 1998 Jun;22(6):709-21.
59. Borer JG, Tan PE, Diamond DA. The spectrum of Ser-

- toli cell tumors in children. *Urol Clin North Am.* 2000 Aug;27(3):529-41.
60. Young S, Gooneratne S, Straus FH 2nd, Zeller WP, Bulun SE, Rosenthal IM. Feminizing Sertoli cell tumors in boys with Peutz-Jeghers syndrome. *Am J Surg Pathol.* 1995 Jan;19(1):50-8.
 61. Guha P, Sarkar D, Ray A, Thakur I, Mukherjee S, Chatterjee SK. Malignant large cell calcifying sertoli cell tumor of testis with skip metastasis to lung presented with peutz-jeghers syndrome. *Tanaffos.* 2012;11(4):63-8.
 62. Emerson RE, Ulbright TM. Morphological approach to tumours of the testis and paratestis. *J Clin Pathol.* 2007 Aug;60(8):866-80.
 63. Gilcrease MZ, Delgado R, Albores-Saavedra J. Testicular Sertoli cell tumor with a heterologous sarcomatous component: immunohistochemical assessment of Sertoli cell differentiation. *Arch Pathol Lab Med.* 1998 Oct;122(10):907-11.
 64. Ulbright TM. Germ cell tumors of the gonads: a selective review emphasizing problems in differential diagnosis, newly appreciated, and controversial issues. *Mod Pathol.* 2005 Feb;18 Suppl 2:S61-79.
 65. Ulbright TM. The most common, clinically significant misdiagnoses in testicular tumor pathology, and how to avoid them. *Adv Anat Pathol.* 2008 Jan;15(1):18-27.
 66. Compérat E, Tissier F, Boyé K, De Pinieux G, Vieillefond A. Non-Leydig sex-cord tumors of the testis. The place of immunohistochemistry in diagnosis and prognosis. A study of twenty cases. *Virchows Arch.* 2004 Jun;444(6):567-71.
 67. Song DH, Jeong SM, Park JT, Yun GW, Kim BK, Lee JS. Large cell calcifying sertoli cell tumor of the testis: a case study and review of the literature. *Korean J Pathol.* 2014 Feb;48(1):50-3.
 68. Large-cell calcifying Sertoli cell tumor of the testis: case report and review of the literature. *Chang B, Borer JG, Tan PE, Diamond DA. Urology.* 1998 Sep;52(3):520-2; discussion 522-3.
 69. Ishida M, Fujiwara R, Tomita K, Yoshida T, Iwai M, Yoshida K, Kagotani A, Kawachi A, Okabe H. Sclerosing Sertoli cell tumor of the testis: a case report with review of the literature. *Int J Clin Exp Pathol.* 2013 Oct 15;6(11):2640-3.
 70. Coleman S, Barazani Y, Roma AA, Sabanegh E Jr. Testicular sclerosing sertoli cell tumor: a case report and review of the literature. *Rev Urol.* 2014;16(4):191-3.
 71. Henley JD, Young RH, Ulbright TM. Malignant Sertoli cell tumors of the testis: a study of 13 examples of a neoplasm frequently misinterpreted as seminoma. *Am J Surg Pathol.* 2002 May;26(5):541-50.
 72. Adayener C, Akyol I, Sen B, Ates F, Haholu A, Soydan H, Karagoz B. Sertoli cell tumor of the testis: a case with late metastasis. *Int Urol Nephrol.* 2008;40(4):1005-8.
 73. Golombos D, Brison D, Sadeghi-Nejad H. Malignant sertoli cell tumor of the testis with a large retroperitoneal mass in an elderly man. *Urol J.* 2010 Fall;7(4):281-3.
 74. Al-Bozom IA, El-Faqih SR, Hassan SH, El-Tiraifi AE, Talic RF. Granulosa cell tumor of the adult type: a case report and review of the literature of a very rare testicular tumor. *Arch Pathol Lab Med.* 2000 Oct;124(10):1525-8.
 75. Kanthan R, Senger JL, Kanthan S. The multifaceted granulosa cell tumours-myths and realities: a review. *ISRN Obstet Gynecol.* 2012;2012:878635.
 76. Schubert TE, Stoehr R, Hartmann A, Schöne S, Löbelenz M, Mikuz G. Adult type granulosa cell tumor of the testis with a heterologous sarcomatous component: case report and review of the literature. *Diagn Pathol.* 2014 Jun 3;9:107.
 77. Shukla AR, Huff DS, Canning DA, Filmer RB, Snyder HM 3rd, Carpintieri D, Carr MC. Juvenile granulosa cell tumor of the testis: contemporary clinical management and pathological diagnosis. *J Urol.* 2004 May;171(5):1900-2.
 78. Bulotta AL, Molinaro F, Angotti R, Ferrara F, Di Maggio G, Bindi E, Messina M. Juvenile granulosa cell tumor of the testis: prenatal diagnosis and prescrotal approach. *Ital J Pediatr.* 2012 Dec 6;38:67.
 79. Nieto N, Torres-Valdivieso MJ, Aguado P, Mateos ME, López-Pérez J, Melero C, Vivanco JL, Gómez A. Juvenile granulosa cell tumor of the testis: case report and review of literature. *Tumori.* 2002 Jan-Feb;88(1):72-4.
 80. de Pinieux G, Glaser C, Chatelain D, Perie G, Flam T, Vieillefond A. Testicular fibroma of gonadal stromal origin with minor sex cord elements: clinicopathologic and immunohistochemical study of 2 cases. *Arch Pathol Lab Med.* 1999 May;123(5):391-4.
 81. Datta S, Dey S, Mukherjee S, Chandra Paul P, Bhat-tacharyya A, Biswas S, Tudu B. Testicular fibroma of gonadal stromal origin with minor sex cord elements, presenting with hydrocele. *Rare Tumors.* 2013 Jul 17;5(3):e34.
 82. Zhao C, Vinh TN, McManus K, Dabbs D, Barner R, Vang R. Identification of the most sensitive and robust immunohistochemical markers in different categories of ovarian sex cord-stromal tumors. *Am J Surg Pathol.* 2009 Mar;33(3):354-66.
 83. Renshaw AA, Gordon M, Corless CL. Immunohistochemistry of unclassified sex cord-stromal tumors of the testis with a predominance of spindle cells. *Mod Pathol.* 1997 Jul;10(7):693-700.
 84. Tarján M, Sarkissov G, Tot T. Unclassified sex cord/gonadal stromal testis tumor with predominance of spindle cells. *APMIS.* 2006 Jun;114(6):465-9.

85. Ulbright TM, Young RH. Gonadoblastoma and selected other aspects of gonadal pathology in young patients with disorders of sex development. *Semin Diagn Pathol.* 2014 Sep;31(5):427-40
86. Ulbright TM. Germ cell tumors of the gonads: a selective review emphasizing problems in differential diagnosis, newly appreciated, and controversial issues. *Mod Pathol.* 2005 Feb;18 Suppl 2:S61-79.
87. Kido T, Lau YF. Roles of the Y chromosome genes in human cancers. *Asian J Androl.* 2015 May-Jun;17(3):373-80.
88. Talerman A, Roth LM. Recent advances in the pathology and classification of gonadal neoplasms composed of germ cells and sex cord derivatives. *Int J Gynecol Pathol.* 2007 Jul;26(3):313-21.
89. Pang S, Zhang L, Shi Y, Liu Y. Unclassified mixed germ cell-sex cord-stromal tumor with multiple malignant cellular elements in a young woman: a case report and review of the literature. *Int J Clin Exp Pathol.* 2014 Jul 15;7(8):5259-66
90. Ulbright TM, Srigley JR, Reuter VE, Wojno K, Roth LM, Young RH. Sex cord-stromal tumors of the testis with entrapped germ cells: a lesion mimicking unclassified mixed germ cell sex cord-stromal tumors. *Am J Surg Pathol.* 2000 Apr;24(4):535-42.
90. Shahab N, Doll DC. Testicular lymphoma. *Semin Oncol.* 1999 Jun;26(3):259-69.
91. Al-Abbadi MA, Hattab EM, Tarawneh MS, Amr SS, Orazi A, Ulbright TM. Primary testicular diffuse large B-cell lymphoma belongs to the nongermlinal center B-cell-like subgroup: A study of 18 cases. *Mod Pathol.* 2006 Dec;19(12):1521-7.
92. Kim HS. Primary testicular diffuse large B-cell lymphoma: A case report focusing on touch imprint cytology and a non-germlinal center B-cell-like phenotype. *Exp Ther Med.* 2013 Jul;6(1):33-36.
93. Frias-Kletecka MC, MacLennan GT. Benign soft tissue tumors of the testis. *J Urol.* 2009 Jul;182(1):312-3.
94. Dutt N, Bates AW, Baithun SI. Secondary neoplasms of the male genital tract with different patterns of involvement in adults and children. *Histopathology.* 2000 Oct;37(4):323-31.
95. Nistal M, González-Peramato P, Paniagua R. Secondary testicular tumors. *Eur Urol.* 1989;16(3):185-8.
96. Curreri SA, Fung C, Beard CJ. Secondary malignant neoplasms in testicular cancer survivors. *Urol Oncol.* 2015 Jun 11.

Testis Tümörü Evrelemesi ve Prognostik Değerlendirme

6

Ramazan Topaktaş • Orhan Koca

Testis kanserleri, diğer çoğu malign tümörlere göre nadir görülmesine rağmen etkin tedavi edilebilme oranı oldukça yüksektir. Hastalığın her klinik evresinin farklı tedavi modalitelerinin olduğu bilinmektedir. Bu nedenle testis tümörlerinin tedavisinin başarılı bir şekilde yürütülebilmesi için doğru evreleme ve prognostik göstergelerin saptanması oldukça önemlidir. Evreleme yapılabilmesi için ise testisin patolojik evresi, serum tümör belirteçleri, retroperitoneal, supraklavikular, mediastinal lenf nodları, karaciğer ve akciğerin tutulumunun bilinmesi gerekmektedir. Ancak germ hücreli tümörlerde kemik ve beyin metastazları nadir görülen durumlar arasındadır. Bu nedenle klinik gereklilik veya şüphe halinde kemik, beyin gibi diğer organların da metastaz açısından araştırılması gerekmektedir. Tanı anında rutin kemik sintigrafisi ve kranial bilgisayarlı tomografinin (BT) yeri yoktur.

Testis tümörü evre ve gruplandırılması daha anlaşılabilir ve pratik olması açısından 2009 yılında International Union Against Cancer (UICC) tarafından TNM sınıflaması yapılarak

yayınlanmıştır (Tablo 1). Testis tümörünün yayıldığı bölgelerin radyolojik araştırılması için çoğunlukla BT kullanılır. Retroperitoneal ve mediastinel lenf nodları en iyi BT ile değerlendirilirken, supraklaviküler lenf nodları ise en iyi fizik muayene ile değerlendirilir. Oral ve intravenöz kontrast ajanların verilmesinden sonra çekilen abdominopelvik BT, retroperitoneal kitlelerin tanısında yaklaşık %70-80 oranında duyarlılığa sahiptir. Yeni nesil BT cihazları bu duyarlılığı arttırmamaktadır. Magnetik rezonans görüntülemenin (MRG) retroperitoneal lenf nodu değerlendirmesinde BT'ye üstünlüğü yoktur ve benzer sonuçlar verir. MRG kullanımını sınırlandıran sebepler maliyeti, sınırlı ulaşılabilirliği ve aynı zamanda BT'ye üstünlüğünün olmamasıdır. Ancak, kontrast alerjisi, radyasyon maruziyeti ya da böbrek yetmezliğinden kaçınıldığı durumlarda MRG tercih edilebilir. Bu doğrultuda Avrupa üroloji derneği kılavuzunda retroperitonun değerlendirilmesinde MRG'nin isteğe bağlı bir test olduğu, evrelemede rutin kullanılan bir test olamaması gerektiği bildirilmektedir (1). Germ hücreli tümörü olan

TABLO 1. International Union Against Cancer (UICC) Testis Kanseri 2009 TNM Sınıflandırması

pT Primer tümör			
pTx	Primer tümör değerlendirilemiyor		
pT0	Primer tümör bulgusu yok (örneğin testiste histolojik skar)		
pTis	İntratübüler germ hücreli neoplazi (testiküler intraepitelial neoplazi)		
pT1	Tümör testis ve epididime sınırlı vasküler/lenfatik yayılım yok: tümör tunika albugineaya yayılmış olabilir ancak tunika vaginalise yayılım yok.		
pT2	Tümör testis ve epididime sınırlı vasküler/lenfatik yayılım var veya tunika albugineayı aşmış ve tunika vaginalis tutulumu oluşmuş.		
pT3	Tümör spermatik korda yayılmış (vasküler/lenfatik yayılım var veya yok)		
pT4	Tümör skrotuma yayılmıştır (vasküler/lenfatik yayılım var veya yok)		
N Bölgesel lenf düğümleri klinik			
Nx	Bölgesel lenf düğümleri değerlendirilemiyor		
N0	Bölgesel lenf düğümlerinde metastaz yok		
N1	En büyük boyutu 2 cm veya daha az tek lenf düğümü veya en büyük boyutu 2 cm'den büyük olmayan birden çok lenf düğümü metastazı		
N2	En büyük boyutu 2 ile 5 cm arası tek lenf düğümü metastazı veya en az biri 2 cm'den büyük ancak 5 cm'den küçük birden çok lenf düğümü metastazı		
N3	En büyük çapı 5 cm'den büyük lenf düğümü metastazı		
pN Patolojik			
pNx	Bölgesel lenf düğümleri değerlendirilemiyor		
pN0	Bölgesel lenf düğümlerinde metastaz yok		
pN1	En büyük boyutu 2 cm veya daha küçük ve 5 veya daha az sayıda hiçbirinin en büyük boyutu 2 cm'den fazla olmayan lenf düğümü metastazı		
pN2	En büyük boyutu 2 cm'den büyük ancak 5 cm'den küçük veya hiçbirisi 5 cm'den büyük olmayan 5 adetten daha fazla sayıda lenf düğümü metastazı, veya tümörün lenf düğümü dışına uzanım gösterdiğine dair bulgu olması		
pN3	En büyük boyutu 5 cm'den büyük lenf düğümü metastazı		
M Uzak metastaz			
Mx	Uzak metastaz değerlendirilemiyor		
M0	Uzak metastaz yok		
M1	Uzak metastaz var		
M1a	Bölgesel olmayan lenf düğümleri ya da akciğer metastazı		
M1b	Diğer bölgeler		
S Serum tümör belirleyicileri			
Sx	Serum tümör belirleyici sonuçları elde yok veya çalışılmamış		
S0	Serum tümör belirleyicileri normal sınırlarda		
	LDH (U/l)	hCG (mIU/ml)	AFP (ng/ml)
S1	<1,5 x N ve	<5000 ve	<1000
S2	1,5 -10 x N veya	50000 veya	1000 – 10000
S3	>10 x N veya	>50000 veya	>10000

LDH: Laktat dehidrogenaz, hCG: Human koryonik gonadotropin, AFP: Alfa-fetoprotein

bütün hastalarda tedaviye başlamadan önce göğüs bölgesinin görüntülemesi ve değerlendirilmesi yapılmalıdır. Toraks BT mediastinal lenfadenopatiler (LAP) ve akciğer metastazları açısından yapılması gereken incelemelerdir. Toraks BT, mediastinum ve torakstaki lenf nodlarını değerlendiren en duyarlı görüntüleme yöntemi olmasına rağmen düşük özgüllüğe sahiptir. Seminomlarda retroperitoneal tutulum olmadan ve/veya serum tümör belirteçleri yükselmeden toraks tutulumu olması nadirdir bu yüzden görüntülemelerle retroperitonu normal olan seminomlarda ön-arka ve yan akciğer grafisi yeterlidir. Torakal BT görüntülemesi tüm non-seminomatöz germ hücreli tümör (NSGHT) olgularında ve retroperitonda metastazı olan seminomlu vakalarda gereklidir. Son zamanlarda kullanım alanı gittikçe artan Florodeoksiglukoz-PET (FDG-PET) testis kanserinin rutin evrelemesinde kullanılmamaktadır.

Avrupa üroloji derneği kılavuzunda FDG-PET ile ilgili öneri çoğunlukla seminomlu hastaların kemoterapi tedavisini tamamladıktan 6 hafta sonra rezidüel kitleleriyle ilgili olarak aktif tedavi ya da izlemine karar vermek için kullanılması yönündedir. Yine aynı kılavuzda NSGHT'lerin kemoterapi sonrası FDG-PET ile değerlendirilmesi önerilmemektedir (1).

American Joint Committee on Cancer (AJCC) ve UICC tarafından testis tümörü evre sınıflandırması Evre 1, 2 ve 3 olarak üç gruba ayrılır (Tablo 2). Ayrıntıları tabloda görülen bu gruplandırmaya göre evre 1 tümör testis ve epididime sınırlı, evre 2 bölgesel (retroperitoneal) lenf nodu metastazı varlığı, evre 3 ise bölgesel olmayan lenf nodu ve/veya viseral metastaz varlığı olarak tanımlanır. Evre 1 tümörün patolojik tümör yayılımına ve tümör belirteçlerinin seviyesine göre evre 1A, 1B ve 1S olarak üç alt gruba ayrılır. Evre 2 bölgesel lenf nodlarının BT

TABLO 2. Evre gruplandırması

GRUP	T	N	M	S (SERUM TÜMÖR BELİRTEÇLERİ)
Evre 0	pTis	N0	M0	S0,SX
Evre I	pT1-T4	N0	M0	SX
Evre IA	pT1	N0	M0	S0
Evre IB	pT2 - pT4	N0	M0	S0
Evre IS	Herhangi bir hasta/TX	N0	M0	S1-3
Evre II	Herhangi bir hasta/TX	N1-N3	M0	SX
Evre IIA	Herhangi bir hasta/TX	N1	M0	S0-1
Evre IIB	Herhangi bir hasta/TX	N2	M0	S0-1
Evre IIC	Herhangi bir hasta/TX	N3	M0	S0-1
Evre III	Herhangi bir hasta/TX	Herhangi bir N	M1a	SX
Evre IIIA	Herhangi bir hasta/TX	Herhangi bir N	M1a	S0-1
Evre IIIB	Herhangi bir hasta/TX	N1-N3	M0	S2
	Herhangi bir hasta/TX	Herhangi bir N	M1a	S2
Evre IIIC	Herhangi bir hasta/TX	N1-N3	M0	S3
	Herhangi bir hasta/TX	Herhangi bir N	M1a	S3
	Herhangi bir hasta/TX	Herhangi bir N	M1b	Herhangi bir S

ile saptanan büyüklüklerine göre evre 2A, 2B ve 2C olarak üç alt gruba ayrılır. Evre 3 ise bölgesel olmayan lenf nodu, serum tümör belirteçlerinin seviyesi ve uzak organ metastazlarına göre evre 3A, 3B ve 3C olarak üç alt gruba ayrılır. Geniş toplum tabanlı hasta serilerine bakıldığında tanı anında seminomların %75-80'i, NSGHT ise yaklaşık %55 kadarı evre 1 olarak saptanır. Gerçek evre 1S ise (serum tümör belirleyicileri sürekli yüksek veya orşiektomi sonrası yükselen) NSGHT olan hastaların yaklaşık %5'ini oluşturur (1). Genel olarak bakıldığında ise tanı anında seminomların yaklaşık %80'i klinik evre 1, %15'i evre 2 ve %5'i evre 3 olarak tespit edilirken seminom dışı tümörlerde tanı anında %33 klinik evre 1, %33 klinik evre 2 ve %33 klinik evre 3 olarak tespit edilir. Doğru bir evreleme ve prognostik faktörlerin tayini olası nüks ve metastazları öngörmede ve tedaviye bu açıdan yön vermede önemlidir. Koryokarsinom harici GHT'in en sık yayılım yeri retroperitoneal lenf nodlarıdır. Klinik evre 1 seminomda BT ile retroperitoneal lenf nodları açısından normal olmasına rağmen %14-20 oranında yanlış negatiflik olduğu bilinmektedir. Klinik evre 1 NSGHT'ün retroperitoneal lenf nodları açısından negatif olarak raporlanmış BT ye rağmen %25-35 oranında tümör tutulumu olan patolojik lenf

nodları rapor edilmiştir (2). Yine tersinin de yani görüntülemeye BT'ye göre klinik evre 2A ve 2B olup olduğu düşünülen NSGHT'lü hastaların %10-42'sinde, retroperitoneal lenf nodu diseksiyonu (RPLND) sonrası negatif lenf nodu bildirilen çalışmalarda mevcuttur (2).

Testisin germ hücreli tümörleri koryokarsinom hariç lenfatik kanallarla önce retroperitoneal lenf nodlarına daha sonrada diğer uzak bölgelere yayılır. Koryokarsinom ise hematojen yolla yayılmaya eğilimlidir. Retroperiton, germ hücreli tümörü olan hastalarda %70-80 ihtimalle tümörün ilk olarak yayıldığı bölgedir. Sağ ve sol testis tümörlerinin retroperitonda yayılımı birbirinden farklıdır sağ testis tümörü primer olarak interaorta-kaval takiben parakaval ve paraaortik yayılım gösterirken, sol testis tümörleri ise primer olarak para-aortik lenf nodları takiben interaorta-kaval yayılım gösterirler (2). Retroperitonda lenf drenajı sıklıkla sağdan sola doğru olma eğilimindedir. Bu eğilim nedeniyle sağ testis tümörleri retroperitonda sıklıkla sol tarafa doğru yayılırken, sol testis tümörleri büyük hacimlere ulaştığında nadiren sağ tarafa doğru yayılır. Retroperitoneal lenf drenajı sağdan sola doğru drene olduktan sonra daha yukarılara doğru çıkıldıkça seyri sağ renal arter ve sağ diyafram krusu altındaki sisterna şiliye doğ-

TABLO 3. Evre 1 testis kanserinde gizli metastatik hastalık için risk faktörleri

Patolojik (evre I için)

- Histopatolojik tip
 - Seminom için
 - Tümör boyutu (> 4 cm)
 - Rete testise yayılım
 - Seminom-dışı için
 - Tümör içinde veya peri-tümöral vasküler/lenfatik yayılım
 - Proliferasyon oranı > %70
 - Embriyonal kanser oranı > %50
 - Yolksalk komponentinin bulunmaması

Klinik (metastatik hastalık için)

- Birincil yerleşim yeri
- Tümör belirleyicilerinde yükselme
- Akciğer-dışı organ metastazı olması

ru değişir. Böylece retroperitoneal tutulumu olan hastalarda retrokrural lenf nodu metastazı görülebilir. Lenfatik yayılım sisterna şiliden sonra torasik duktus yoluyla posterior mediastinuma ve sol supraklaviküler fossaya dökülür. Bu nedenle testis tümörü değerlendirilirken sağ ve sol testislerin lenfatik drenajlarının farklı ol-

ması göz önünde bulundurularak yapılan incelemelerde doğruluk oranı artmaktadır (2).

Evre 1 testis tümörlerinde gizli metastazları öngörmeye risk faktörleri seminom ve seminom dışı germ hücreli tümörlerde farklılık gösterir (Tablo 3). Seminomlarda tümör boyutunun 4 cm den büyük olması ve rete tes-

TABLO 4. Metastatik germ hücreli tümörlerde prognoza bağlı evreleme sistemi (International Germ Cell Cancer Collaborative Group)

İyi prognoz grubu	
Seminom dışı (Hastaların %56'sı) 5 yıllık ilerlemesiz sağkalım: %89 5 yıllık sağkalım: %92	Aşağıdaki kriterlerin hepsi sağlanmalı: • Testis veya retroperitoneal primer • Akciğer dışı organ tutulumu yok • AFP < 1000 ng/ml • hCG < 5000 mIU/l • LDH < 1,5 x normal
Seminom (Hastaların %90'ı) 5 yıllık ilerlemesiz sağkalım: %82 5 yıllık sağkalım: %86	Aşağıdaki kriterlerin hepsi sağlanmalı: • Herhangi bir primer yerleşim alanı • Akciğer dışı organ tutulumu yok • Normal AFP • Herhangi bir hCG değeri • Herhangi bir LDH değeri
Orta prognoz grubu	
Seminom dışı (Hastaların %28'i) 5 yıllık ilerlemesiz sağkalım: %75 5 yıllık sağkalım: %80	Aşağıdaki kriterlerin hepsi sağlanmalı: • Primer tutulum testis veya retroperitoneal • Akciğer dışı organ tutulumu yok • AFP > 1000 ve <10000 ng/ml veya • hCG > 5000 ve <50000 mIU/l veya • LDH > 1,5 ve <10 x NÜS
Seminom (Hastaların %10'u) 5 yıllık ilerlemesiz sağkalım: %67 5 yıllık sağkalım: %72	Aşağıdaki kriterlerin hepsi sağlanmalı: • Herhangi bir primer yerleşim alanı • Akciğer dışı organ tutulumu var • Normal AFP • Herhangi bir hCG değeri • Herhangi bir LDH değeri
Kötü prognoz grubu	
Seminom dışı (Hastaların %16'sı) 5 yıllık ilerlemesiz sağkalım: %41 5 yıllık sağkalım: %48	Aşağıdaki kriterlerden herhangi biri: • Primer mediastinal tutulum • Akciğer dışı organ tutulumu var • AFP > 10000 ng/ml veya • hCG > 50000 mIU/l veya • LDH > 10 x NÜS
Seminom	Hiçbir seminom kötü prognozlu olarak sınıflandırılmamıştır

LDH: Laktat dehidrogenaz, hCG: Human koryonik gonadotropin, AFP: Alfa-fetoprotein

testis invazyonu varlığı nüks hastalık açısından önemli iken, NSGHT'lerde lenfovasküler invazyon, embriyonel karsinom oranının %50'den fazla olması, proliferasyon oranının %70'den fazla olması ve yolk salk komponentinin bulunmaması bağımsız prognostik faktörlerdir (3). Bu parametrelerin sayısına göre risk oranları bildirilmektedir. Seminomlarda hiç risk faktörü bulunmaması durumunda % 6-12 olan gizli metastaz oranı bir risk faktöründe %16 ya iki risk faktöründe varlığında ise bu oran %32'ye çıkmaktadır (3). Ancak seminom için bu risk oranlarının hiç risk faktörü bulunmayanlar hariç retrospektif çalışmaların metaanalizleri ile ortaya konulduğu bilinmelidir. NSGHT evre 1 hastalıkta %30 oranında gizli metastaz olabileceği göz önünde bulundurulmalıdır. NSGHT evre 1 tümörde lenfovasküler invazyon gizli metastazları öngörmedeki en önemli parametredir (4). Lenfovasküler invazyon varlığında gizli metastaz riski %50 civarındadır. Her iki risk faktörü yokluğunda bile %20'lere varan nüks oranları akılda tutulmalıdır. Bu değerlerin bilinmesi riske göre tedavi planlamasında hasta ve hekim açısından önem arz etmektedir.

Metastatik testis tümörlerinin 1997 yılında International Germ Cell Cancer Collaborative Group (IGCCCG) tarafından prognoz bağımlı evreleme gupları belirlenirken tümörün histolojisi, primer tümörün ve metastazın yeri aynı zamanda serum tümör belirleyicilerin orşiektomi sonrası, kemoterapi öncesi kan düzeyleri dikkate alınmıştır (Tablo 4). Bu sınıflandırma tüm metastatik germ hücreli tümörlü hastalarda kullanılmalı, bir risk grubu belirlenmelidir ve bu da tedavi için kemoterapotik seçiminde klavuz olarak kullanılmalıdır. Bu sınıflandırma tanı anında metastatik germ hücreli tümörü olan hastalarda kullanılabilirken nüks gelişmiş

testis tümörlerinde kullanılmamalıdır. Bu sınıflandırmada seminom ve non-seminom akciğer dışı organ metastazları olan testis tümörlerinin prognozları arasındaki farklılıkları dikkate almamaktadır. İyi prognostik testis kanserlerinde %90'ın üzerinde 5 yıllık hastalıksız sağ kalım bildiriliyorken bu oran kötü prognostik NSGHTgrupta %41'lere kadar gerilemektedir. Prognostik grupların belirlenmesi bu açıdan hasta bilgilendirilirken önemlidir. Seminom dışı tümörlerde iyi, orta ve kötü prognostik gruplar varken seminomlarda ise iyi ve orta prognostik gruplar tanımlanmıştır. Hiçbir seminomun kötü prognostik grupta yer almadığı bildirilmiştir. Yine bu sınıflandırmaya göre ileri evre NSGHT'lerin yaklaşık %56'sı iyi, %28'i orta, %16'sı kötü risk olarak sınıflandırılırken ileri evre seminomların yaklaşık olarak %90'ı iyi, %10'u orta risk olarak sınıflandırılır.

Kaynaklar

1. Albers P, Albrecht W, Algaba F, Bokemeyer C, Cohn-Cedermark G, Fizazi K, Horwich A, Laguna MP, Nicolai J, Oldenburg. EAU Guidelines on Testicular Cancer, 2015 update;7-14.
2. Stephenson AJ, Gilligan TD. Neoplasms of the Testis. Campbell-Walsh Urology, 10th Edition. Editor: Wein AJ, Kavoussi LR, Novick AC, Partin AW, Peters CA. Philadelphia, Elsevier Saunders, 2012; 874-81.
3. Warde P, Specht L, Horwich A, Oliver T, Panzarella T, Gospodarowicz M, von der Maase H. Prognostic factors for relapse in stage I seminoma managed by surveillance: a pooled analysis. J Clin Oncol. 2002;20:4448-52.
4. Albers P, Siener R, Kliesch S, Weissbach L, Krege S, Sparwasser C, Schulze H, Heidenreich A, de Riese W, Loy V, Bierhoff E, Wittekind C, Fimmers R, Hartmann M. German Testicular Cancer Study Group. Risk factors for relapse in clinical stage I nonseminomatous testicular germ cell tumors: results of the German Testicular Cancer Study Group Trial. J Clin Oncol. 2003;21:1505-12.

Evre I Testis Tümörlerinde Tedavi

7

Evren Süer • Kadir Türkölmez

Testis kanseri 20-35 yaş arası erkeklerde en sık görülen kanser olup her yıl 30000 kişide 1 kişiyi etkilemektedir. Bu hastalarda germ hücreli tümörler (GHT) çoğunaktadır. GHT'lerin iki komponentini meydana getiren seminoma ve non-seminon(NS) testis kanserlerinde önemli ilerlemeler ve değişimler kaydedilmektedir. Bu hastalarda radikal orkiektomi tanıyı ve primer tümörün kontrolünü sağlamakta, tüm GHT hastaları için tartışmasız ilk yaklaşımı temsil etmektedir. Yapılacak dikkatli histopatolojik inceleme ile sıklık sırasına göre seminoma, embriyonel karsinoma, teratoma, yolk sak ve koryokarsinoma ile karşılaşılmaktadır. Yaklaşık hastaların %40'ında bu tümörlerin kombinasyonu ile karşılaşılmaktadır. Güncel Avrupa kayıtları incelendiğinde bu hastaların %61-78'inde evre I GHT'lere rastlanmaktadır (1,2). Sisplatin bazlı kemoterapiler, radyoterapinin daha düşük morbidite ile uygulanabilir hale gelmesi neticesinde ve riske bağlı takip programları bu hastalara pekçok tedavi seçeneği sunmaktadır. Bu bölümde Evre Iseminom ve NS GHT'lerde tedavi yaklaşımları üzerinde durulacaktır.

TEDAVİ: SEMİNOM

Erken 1950'li yıllara kadar seminomlar GHT hastaların %70'ini meydana getirmekteydi. Özellikle Birleşik Krallık'ta patologların dikkatli araştırmaları sonucunda pekçok hastada belli oranda da olsa NS alanları olduğunu gösterilmiştir (3,4). 1980'li yılların başına doğru seminoma oranı %50'ler seviyesine doğru bir gerileme göstermiştir (5). Bu gelişmelerin yanında o dönemde görüntüleme yöntemlerinde görülen iyileşme de bu hastalara daha doğru bir şekilde yaklaşılmasına yardımcı olmuştur. Ancak son dekat içinde seminoma komponentinin insidansı %65-70'ler seviyesine tekrardan ulaşmıştır. Bunun nedeni olarak testiste kitlesiz olan hastaların daha erken dönemde kliniklere başvurması ve tanı anında ortalama testis tümörü boyutunun küçülmesi gibi erken evre de tanı oranının artışına bağlanmak istenmiştir. Ancak şu an için bunlar sadece bir teori olarak önümüzde durmaktadır. Diğer kabul gören görüş ise seminoma insidansındaki artışın gerçek olduğu, özellikle son 30 yıl içinde çevresel fak-

törlere bağlı testiküler disgenezis sendromunun ve erken tanı oranlarının artması sonucu invaziv GHT'lerin ilk aşaması olan seminoma insidansının artışıdır (6).

Evre I seminomların yaklaşık %15-20 kadarında kullanılan modern yöntemlere rağmen tespit edilemeyen metastazlar bulunmaktadır. Bu hastalarda radikal orkiektomi tek başına yeterli olmayacaktır. Günümüzde seminomların tedavisinde adjuvant radyoterapi (RT), aktif takip ve adjuvant kemoterapi (KT) yöntemleri kullanılmaktadır.

Adjuvan Radyoterapi

1940'lı yıllardan beri hem seminom hem NS'ların belli oranda radyosensitiviteye sahip oldukları bilinmektedir (7). Tyrell ve ark'ların çalışmasında seminomların NS'lara oranla daha radyosensitif oldukları gösterilmiştir (8). Bu çalışmada 30 Gy RT ile evre II seminomlarda %50 oranında kür sağlanırken, 45 Gy RT evre II NS'larda sadece %25 oranında kür sağlamıştır. Özellikle 1970'li yılların sonuna kadar etkili bir RT rejimi olmadığından dolayı RT seminomlarda ana yaklaşım olarak kullanılmaya devam etmiştir.

Klinik evre I seminomlarda RT ile ilgili ilk yayın 1951 yılında Boden ve ark tarafından yayınlanmıştır. Bu çalışmada 5 yıllık sağkalım %80 olarak bulunmuştur (9). Bu çalışmaya benzer sonuçlar başka araştırmacılar tarafından da yayınlanmıştır (10). Yıllar içinde artan tecrübe ile daha başarılı sonuçlar elde edilmiş, 1980'li

yıllarda kullanılmaya başlanan lenfografi ve BT gibi yöntemlerle rekürrens %3-5 arasında olduğu gösterilmiştir. RT'nin en güncel serileri de bu oranı doğrulamaktadır (11-14) (v 1). Ancak özellikle 2000'li yılların başından itibaren RT ve RT +KT alan hastaların uzun dönem takipleri sonucu, bu hastalarda meydana gelen geç etkiler ortaya çıkınca adjuvant RT bu hastalarda sorgulanmaya başlanmıştır(15).

Geleneksel olarak evre I seminomlarda RT, "dogleg" veya "hockey stick" olarak nitelendirilen para-aortik ve ipsilateral iliak lenf nodlarını içeren alana verilmekteydi. Bu hastalarda verilen doz 25-30 Gy arasında değişmekte ve hastalarda %100'e yakın retroperitoneal kontrol sağlanmaktaydı. Logue ve ark'ları 20 Gy RT ile tedavi ettikleri 263 hastada sadece 1 rekürrens gösterince Birleşik Krallık Medical research Council (MRC UK) faz III bir çalışma düzenledi(16). Bu çalışmada 15 fraksiyonda 30 Gy verilen hastalar ile 10 fraksiyonda 20 Gy verilen hastaların sonuçları değerlendirilmiştir(17). Bu çalışma ile 20 Gy RT dozu ile benzer etkinlik elde edilebileceği gösterilmiştir. Ancak elde edilen bu sonuçları RT ile görülen geç yan etkileri azalttığını desteklememiştir. RT dozunun azaltılması yanında uygulanan alanda araştırmacılar tarafından tartışılmıştır. Fraass ve ark uygulanan RT sahasının kontralateral testise olan yakınlığı ile infertilite arasında ilişki olduğunu göstermiştir (18). Ayrıca takip edilen seminomların nükslerinin sadece %10 kadarının iliak alanda bulunması nedeniyle (19) uygulanan RT alanın kısıtlanması seminoma hastalarında önerilmiş-

TABLO 1. Evre I Seminom'larda adjuvant RT sonuçları

Yazar	Hasta Sayısı	% Rekürrens	Kansere bağlı sağkalım
Fossa	242	3.7	100
Warde	283	5	100
Santoni	487	4.3	99.4
Classen	675	4.2	99.6

tir. Bu sayede ikincil kanser gelişim oranının da azaltılabileceği de düşünülmüştür. "Dog-leg" ve sadece para-aortik RT'nin randomize olarak karşılaştırıldığı 478 hastalık bir çalışmada ortanca 4 yıllık takiple gruplar arası hastaliksiz sağkalım açısından herhangi bir fark bulunmamıştır (11). Tek fark paraaortik RT uygulanan hastalarda görülen rekürrenslerin yaklaşık yarısının pelviste olması (toplam %2 rekürrens, 9 hastanın 4'ünde pelvik rekürrens,) ve dog-leg RT grubunda herhangi bir retroperitoneal nüks alanının bulunmamasıdır. Bu çalışmada sperm sayıları para-aortik RT grubunda daha az etkilenmiş olarak bulunmuş ve iyileşmenin daha çabuk olduğu gösterilmiş olsa da 3 yılın sonunda her iki grubun sperm sayıları benzer olarak tespit edilmiştir. Bu çalışma güncel kılavuzlarda seminom hastalarında RT tedavisinin sadece para-aortik alana verilmesine öncü olmuştur.

RT ile meydana gelen akut yan etiler çoğunlukla kendini sınırlamakta ve önemli sonuçlar doğurmamaktadır. Geç yan etkiler içinde gastrointestinal system (GİS) yan etkiler önemli yer tutmaktadır. Özellikle gastrointestinal system (GİS) yan etkileri 30-45 Gy doz ile sık iken 20 Gy RT dozu ile daha az karşılaşılmaktadır. Vücutta RT etkilerine karşı en hassas organ testistir. Hamilton ve ark 20 cGY gibi düşük dozlarla bile testiste sperm sayısının azalabildiğini göstermişlerdir (20). Ancak yukarıda bahsedildiği gibi RT ile elde edilen başarılı sonuçlar olası infertilite yan etki ihtimaline karşın bu yöntemin hala kullanımda kalmasını sağlamıştır. Bu hastalarda korkulan diğer bir durum ise ikincil olarak gelişen kanserlerdir. Özellikle artan sağkalım ve uzayan takipler sonucu daha net veriler elde edilmektedir. RT ile ikincil kanser gelişimi arasında net bir ilişki gösterilmiştir (21-23). GHT hastalarında ikincil kanser gelişimi üzerine en geniş seri Travis ve ark tarafından yayınlanmış, 16 nüfus-kanser veri tabanından elde edilen 40000 hasta verisi değerlendirilmiştir (24). Bu

çalışmada 25 yılın sonunda kanser gelişim oranı %18 olarak bulunmuştur (rölatif risk=1.9). Lösemi, GİS ve genitoüriner system tümörlerinde 2-6 kat artış gösterilmiştir. Diğer dikkat çeken bulgu ise bu hastalarda gelişen ikincil kanserlerin yaklaşık olarak %50'sinin RT alanı dışında gelişmesidir. Bu olguyu açıklamak için şu an için elde mevcut bulunan tek hipotez RT hastalarının az bir kısmında izlenen T lenfositopenisidir. Sonuç olarak 35 yaşında tanı almış bir seminoma hastasında 40 yılda ikincil kanser görülme oranı %36, normal popülasyonda ise %23 olarak tespit edilmiştir.

Aktif Takip

Evre I seminomlarda RT ile başarılı sonuçlar elde edilirken aktif takip de alternatif bir seçenek olarak karşımıza çıkmaya başlamıştır. Özellikle bu hastalarda rekürrens daha az oranda görülmüş ve RT verilip nüks eden hastalarda KT sonuçlarının daha da başarısız olması nedeniyle takip ilk tanı anında kullanılacak bir tedavi seçeneği olarak karşımıza çıkmıştır. Yukarı da bahsedildiği gibi RT sonucu izlenen komplikasyonlardan olabildiğince sakınılması da takip seçeneğini çekici kılmıştır. Bu dönemde radyasyon onkologları RT doz ve alanını modifiye etmeye başlamışlar, minimal KT de önerilen bir seçenek olarak belirlemeye başlamıştır.

Evre I seminomlarda aktif takip üzerine yapılan en geniş iki çalışma İngiltere ve Danimarka'da yapılmıştır(25,26). Prince Margaret Hospital'da yapılan çalışmada 241 hasta takip edilmiş olup, 7,3 yıllık takipte 5 yıllık tahmini rekürrenssiz sağkalım(RS) %86 olarak belirlenmiştir(25). Bu çalışmanın 2005 yılında güncellenmiş verileri sunulmuş 421 hastada, ortanca 8,3 yıllık takipte RS %85,5 olarak bulunmuştur (27). Rigshospitalet çalışmasında ortanca 60 aylık takip ile %17'lik bir rekürrens oranı elde edilmiştir (26). Buna benzer sonuçlar ortanca takip süreleri 36 aydan fazla olan bir-

TABLO 2. Evre I Seminom`larda takip sonuçları

Yazar	Hasta Sayısı	Ortanca Takip	Rekürrens (%)	Kansere Bağlı Sağkalım (%100)
Horwich	103	62	17 (16,5)	100
Francis	120	55	18 (15)	99
Von der Maase	261	48	49 (19)	98,9
Daugaard	394	60	69 (17,5)	100
Warde	421	97	64 (14,5)	99,8

çok çalışmada doğrulanmıştır (Tablo 2). Bu çalışmalarda rekürrensler ortalama 12-18. aylarda izlenmektedir. Rekürrenslerin % 90`a yakını retroperitoneal alanda tespit edilmiştir (28-30).

Evre I seminom hastalarına takip seçeneği sunulmadan önce prognostik açıdan değerlendirilimi yapılması mutlaka önerilmektedir. Özellikle tumor boyutu rekürrens açısından önemli görünmektedir. Warde ve ark 6 cm`yi anlamlı bir sınır olarak bulmuş, von der Maas eve ark bu sınırı 3 cm olarak belirlemiş, 3 cm altı kitlelerde rekürrens oranı %6, 6 cm üstü kitlelerde ise %36 olarak tespit edilmiştir (30,31). Horwich ve ark lenfovasküler invazyonu anlamlı bir prognostik faktör olarak tespit etmiş (32), 4 çalışmanın combine edildiği bir analizde tumor boutu (4cm) ve rete testis invazyonu anlamlı prognostic faktörler olarak ortaya konmuştur (33). Tablo 3`te bu prognostik faktörlerin etkileri sunulmuştur.

Takip seçeneğinin tercih edilmesindeki ana neden hastaların %80-85`inin nüks et-

memesi ve bu hastalarda adjuvant tedavi ile oluşabilecek olası yan etkilerden uzak durulmasıdır. Ancak yine de bu hastaların tedavilerinin etkilenmemesi önemlidir. Özellikle genç erkeklerde uzun dönem takiplerin aksaması ihtimali nedeniyle adjuvant RT standart yaklaşım olarak kabul görmüştür. Bu hastalarda takip kararı verilmeden önce mutlaka olası rekürrens durumunda nasıl bir tedavi uygulanacağı planlanmalıdır. Evre I aşamasında seminoma hastalarında toksik KT uygulaması ve > 20 Gy üstü RT söz konusu değilken, bu hastalarda, özellikle büyük nükslerde, takip aşamasında görülecek %15-20`lik rekürrens oranı ile bleomisin, etoposid ve sisplatin (BEP) KT ve 30-36 Gy RT gibi daha toksik, ileri evre GHT tedavi seçenekleri hastalara uygulanmak zorunda kalınacaktır. Sonuç olarak iyi bir prognostik değerlendirilimi ile evre I seminomlarda tedavi seçimi daha doğru yapılabilir ve hastalar bilgilendirilerek uygulanacak tedavi kararı tartışılmalıdır.

TABLO 3. Evre I seminomlarda prognostik faktörler (Warde ve ark,2002) CSS

Rekürrens için Risk Faktörleri	Hasta Sayısı	5 yıllık Rekürrens(%)
Risk faktörü yok	176	12
Sadece rete testis invazyonu	75	14
Tümör boyutu > 4cm	107	17
Her iki risk faktörü	95	31

Adjuvan Kemoterapi

Yukarıda da bahsedildiği gibi 1940`ların başında seminoma ve NS GHT`lerin radyosensitivite farkı gösterilmiştir. Seminomlarda kemoterapi üzerine çalışmalar 1980`li yıllara yaklaştıkça artmaya başlamıştır. İlk denenen ajan sisplatin olup bu hastalarda %80`lerin üzerinde olumlu sonuçlar elde edilmiştir (34,35). Özellikle salvaj olarak kullanılan BEP KT`si ile çok başarılı sonuçlara ulaşılmış, bu sonuçlar ilk aşamada uygulanan BEP ile benzer olarak kaydedilmiştir. Ancak bu kombinasyonun sekonder kanser gelişimini arttırması üzerine tek ajanların kullanımı daha makul bulunmuştur. Oliver ve ark 530 mg/m² tek kür karboplatin ile sadece %2`lik bir rekürrens göstermiş ise de Almanya`dan yapılan bir çalışmada 400 mg/m² dozda verilen tek kür ile bu oranı %9 olarak bulmuştur (36,37). Özellikle aynı dönemde metastatik seminomlarda karboplatin tedavisinin etkisiz bulunması bu rejimin kullanılması yönünde önemli bir engel oluşturmuştur(38). Oliver ve ark 2005 yılında yaptığı randomize kontrolü çalışmada karboplatin ve RT tedavisinin etkinliğini evre I seminomlarda benzer olarak göstermiştir (RS 3 yılda %95 vs %96). Bu çalışmada karboplatin kullanan hastalar işlerine daha erken dönemde başlamışlardır. Ek olarak karboplatin ile pelvik rekürrens riski de RT`den farklı olarak azalmıştır. Bu çalışmadaki diğer çarpıcı bulgu ise kontrolateral testis de izlenen ikincil kanser oranının %72 oranında azalmasıdır (39). Adjuvan KT`nin takip ile karşılaştırıldığı diğer bir çoklu merkez çalışmasında, 2 kür karboplatin olumsuz prognostik faktörlere sahip hastalara verilmiş (boyut > 4cm, rete testis invazyonu, > 30 yaş vb) diğer hastalar ise sadece takip edilmiştir. 5 yıllık RS takip grubunda %83, KT grubunda ise %96 olarak bulunmuştur. Rekürrens izlenen tüm hastalar kombine KT ile tedavi edilmiş olup 5 yıllık kansere özgü sağkalım (KÖS) tüm tedavi grubunda %100 olarak tespit edilmiştir (40). Bu

çalışma ile özellikle yüksek riskli seminomlarda adjuvant karboplatinin etkinliği gösterilmiştir. Aynı grubun sadece rete testis invazyonu ve >4cm boyut baz alınarak prognostik sınıflandırmasının yapıldığı güncel çalışmasında benzer sonuçlar elde edilmiştir. Her iki risk faktörünü içerenlerde karboplatin, 0 veya tek risk faktörü olanlarda sadece takip önerilmiştir (41). Bu çalışma sonucunda riske dayalı tedavinin bu hastalar için uygun bir yaklaşım olduğu sonucuna varılmıştır.

Sonuç

SWENOTECA tarafından Norveç ve İsveçte seminoma hastaları üzerine yapılan bir toplum çalışmasında, seminomların rekürrensini predikte eden herhangi bir risk faktörü bulunamamış, en düşük rekürrens oranı RT grubunda izlenmiş olsa da (%0,8), takip ve adjuvant KT üzerine sağkalım avantajı gösterilememesi ve RT hastalarındaki olası ikincil kanserler nedeniyle bu proje kapsamında RT`nin bir tedavi seçeneği olarak önerilmemesi kararlaştırılmıştır (42). Bu hastalarda her tedavi seçeneği ile %100`e yakın sağkalım elde edilmesi, sadece %15-20 hastada rekürrens olması nedeniyle gereksiz tedavi riskine dikkat edilmelidir. Güncel olarak kılavuzlarda aktif takip hastalar için ilk seçenek olarak önerilmektedir. Risk faktörü olmayan hastalarda adjuvant tedavi önerilmezken, risk faktörü olan hastalarda adjuvant RT bir seçenek olarak önerilmemektedir (43).

TEDAVİ:NONSEMİNOM

Yüzyılın başından beri yapılan anatomik çalışmaların sonucunda testilerin lenfatik drenajı anlaşılmış; sol taraf tümörlerin para-aortik alana ve sağ taraf tümörler ise interaortokaval alana yayılım göstermektedir. Karşı tarafa geçiş daha çok sol taraf tümörleri için geçerlidir. Retroperitoneal alan testis tümörlerin %90`ında ilk metastaz alanıdır. 1940-50`li yıllardan beri ret-

roperitoneal lenf nodu disseksiyonu (RPLND) NS hastaları için standart tedavi halini almıştır (44). Şu an için bile bu yaklaşım ABD`de belli merkezlerde standart yaklaşımdır. Avrupa`da ise RT ilk yaklaşım olarak benimsenmiş günümüzde ise risk bağımlı olarak aktif takip veya adjuvant KT benimsenmiştir.

Aktif Takip

Evre I NS hastalarının yaklaşık %28`i nüks etmekte ve KÖS %98 olarak bildirilmiştir (45). Bu yaklaşımda seminoma hastalarında olduğu gibi tedavi rejimlerinin toksik etkilerinden kaçınılmaya çalışılmaktadır. 1970`li yıllarda RT NS hastalarında terk edilmeye başlanmıştır. Aktif takip yaklaşımı 1982 yılında ilk olarak Peckham ve ark tarafından evre I NS hastalarında bildirilmiştir (46). Daha sonra bu konuda yapılan pek çok çalışmada aktif takip uygun bir yaklaşım olarak bulunmuş ve rekürrens oranı %24-30 olarak bildirilmiştir. Tablo 4`te aktif takip üzerine yapılmış uzun takip süreli ve geniş hasta serilerinden bazıları özetlenmiştir (47-51). Kontralateral testiste GHT gelişme oranı %1-2 olarak belirtilmektedir (47,49). Ancak bu durum bir rekürrens olarak ele alınmamalı, yeni bir primer tumor olarak kabul edilmelidir. Evre I NS hastalarının rekürrensleri çoğunlukla ilk yıl içinde olmakta 2 yıldan sonra görülen rekürrenslere geç rekürrens olarak adlandırılmaktadır. Groll ve ark

tarafından yapılan bir analizde evre I NS olup aktif takip altına alınan hastalarda %2 oranında geç rekürrens tespit edilmiş, geç rekürrenslere tüm rekürrenslerin %6`sını oluşturmuştur (45). Bu rekürrenslere nadir olarak görüldüğü için birçok merkezde postoperative 5. Yıldan sonra aktif takip bırakılmaktadır. Ancak 15.yıla kadar bu hastalarda rekürrens görülebileceği unutulmamalıdır (52).

Aktif takip altına alınan hastalardaki rekürrens oranı %30`a yakındır. Buna rağmen tercih edilen bir yaklaşım olarak kabul edilmesindeki ana sebep salvaj tedaviler ile elde edilen yüksek başarı oranıdır. Groll ve ark tarafından yapılan analizde uzun dönem sağkalım %98 olarak bulunmuştur (45). Duran ve ark tarafından aktif takip altına alınan 345 hastanın verilerine göre ortalama rekürrens zamanı 7 ay olarak bulunmuştur. Çoklu değer analizinde embriyonel ca komponenti ve vasküler invazyon (VI) prognostik kriterler olarak tespit edilmiştir. Bir veya iki risk faktörü olanlarda rekürrens oranı risk faktörü olmayanlara göre anlamlı yüksek bulunmuştur (52). Norveç ve İsveçte yapılan SWENOTECA çalışmasında VI prognostik faktör olarak bulunmuştur (53). VI + olan hastalarda %41, VI – olanlarda ise %13 oranında rekürrens tespit edilmiştir. Elde edilen bu veriler risk faktörlerine bağlı yaklaşımı, özellikle düşük risk hastalarda aktif takibi altın standart haline getirmiştir.

TABLO 4. Evre I NS hastalarında aktif takip sonuçları

	Hasta sayısı	Ortanca takip (ay)	Rekürrens (%)	Prognostik faktörler	Ölüm(%)
Read ve ark	373	60	27	VI, nonyolk sak komponent	1
Colls ve ark	248	53	28	VI	2
Daugard ve ark	301	60	29	VI	0
Atsu ve ark	132	38	24	Embriyonel ca komponenti	1
Oliver ve ark	234	84	30	-	3

Retroperitoneal Lenf Nodu Disseksiyonu

ABD`de düşük evre GHT`lerde RPLND bir dönem için ana tedavi olarak kabul edilmektedir. KT sadece adjuvant tedavi için kullanılmaktaydı. Bu yaklaşımın kabul görmesinde birçok neden vardır. Bu sayede hem tedavi hem en doğru şekilde evrelendirme yapılabilmektedir. Evre I ve II hastalarda ciddi oranda kür sağlanabilmektedir. Erken serilerde KT verilemeden dahi sadece RPLND ile %75`lik sağkalım elde edilmiştir (54). RPLND ile elde edilen bu terapötik etkinin altında yatan esas faktör bu bölgenin GHT için genelde ilk ve tek metastaz yaptığı alan olmasıdır. GHT`ler tutulmuş lenf nodlarının çıkarılması ile kür sağlanabilecek nadir tümörlerden biridir. Evre I hastalarda kür oranı sadece RPLND ile %90`ların üzerindedir. Hastalarda görülen rekürrensler genelde pulmoner ve marker düzeyinde olmaktadır. Klasik bir RPLND tüm retroperitoneal alanda, bilateral olarak yapılmakta bu da ciddi oranda ejakulator disfonksiyona yol açmaktadır. Yapılan anatomik çalışmalar ve nöroanatominin daha iyi anlaşılması ile daha sınırlı alanlara RPLND yapılmaya başlanmıştır. Yine lenf nodu yayılım sınırının daha iyi anlaşılması bu gelişimde rol oynamıştır. Ejakulasyon L2-L5 kaynaklı sempatik zincirlerden kaynaklanan postganglionic sempatik sinirlerce yönetilmektedir. Jewett ve Donohue tarafından tarif edilen sinir koruyucu yöntemlerle bu komplikasyon başarı ile azaltılmıştır (55,56).

Güncel olarak ABD`de primer RPLND NS`lar için altın standart yöntem olarak kabul edilmektedir. Unutulmaması gereken hastaların yaklaşık %25`inin evresinin artacağıdır. Güncel olarak RPLND serilerinde ciddi oranda bir komplikasyon izlenmemektedir (57,58). Heidenreich ve ark tarafından yayınlanan 239 hastalık seride en sık görülen komplikasyonlar yara yeri enfeksiyonu, lenfösel, ileus, assit, kanama

ve pulmoner emboli olarak bildirilmiş, ancak bunların çoğuyla minor düzeyde karşılaşılmıştır. Nicolai ve ark tarafından yayınlanan güncel bir seride modifiye RPLND ile 10 yılda RS %85 olarak tespit edilmiştir. Rekürrens için risk faktörleri pN+, > T1 ve VI olarak tespit edilmiştir (59). Elde edilen bu sonuç RPLND`nin özellikle referans merkezlerde evre I GHT`ler için uygun bir tedavi seçeneği olduğunu kanıtlamıştır.

Adjuvant Kemoterapi

Avrupa`da ABD`den farklı olarak adjuvant KT tercih edilen yaklaşımdır. Özellikle VI ve embriyonal ca komponenti bulunan hastalarda temel yaklaşım olarak kabul edilmektedir. Adjuvan KT ile %95-97 hastada RS elde edilmekte, KÖS ise %100 oranında tespit edilmektedir. İlk olarak Avusturya grubu tarafından randomize prospektif veriler 1985 yılında 2 kür adjuvant BEP için yayınlanmıştır (60). Toplam 42 hastadan sadece 1`i hastalıktan kaybedilmiştir. Medical research council 1997 yılında verilerini yayınlamış ve yüksek riskli hastalarda rekürrens oranını %1,8 olarak bildirmiştir (61). Bu veriler daha sonra birçok yazar tarafından doğrulanmıştır (62,63). Bu çalışmaların sonucunda 2 kür BEP, yüksek riskli hastalarda kabul edilen bir yaklaşım halini almıştır. Alman ve İskandinav grupları 1 kür BEP vererek azalmış morbidite ve benzer düzeyde etkinlik sağladığını bildirmişlerdir (64,65). Bir kür BEP ile aktif takip ve RPLND`nin karşılaştırıldığı randomize prospektif çalışmalarda 1 kür BEP yüksek riskli evre I NS`larda etkili bir yöntem olarak bildirilmiştir (65, 66).

Adjuvan KT verilecek hastalarda yapılacak kritik analizlerden bir tanesi de bu hastaların yaklaşık %50`sinde (yüksek risk) KT`nin gereksiz yere alınacağıdır. BEP ile bu hastalarda BMI`de artış ve kardiyak problemler 2 kat daha sıktır (67). Uzun dönem toksisite ile ilgili çok az sayıda çalışma bulunmakta bu nedenle kesin bir yargıya varmak mümkün olamamaktadır. Lösemi ve di-

ğer solid organ kanserlerin gelişim riski bu hastalarda anlamlı şekilde artmaktadır (23).

Yapılan çalışmaların sonucunda 2 kür BEP verilen hastalarda ciddi yan etkiler izlenmektedir. Bu yan etkiyi azaltmak için 1 kür BEP birçok çalışmada kullanılmış, özellikle Albers ve ark çalışmasında RPLND'ye göre RS üzerine anlamlı etkin olarak tespit edilmiştir (66). Bu verilerin ışığında gelecek çalışmalar daha iyi evrelendirme, bu sayede gereksiz yere tedavi edilen hasta sayısını azaltmaya yönelik olmalıdır.

Sonuç

NS hastalarının tedavisinde kullanılacak olan yöntem kesin olarak belirlenmemiştir. EAU kılavuzlarında düşük risk hastalarında önerilen standart yöntem aktif takip, yüksek risk hastalarında ise 2 kür BEP KT'si olarak kabul edilmektedir. RPLND ise bu iki yöntemin uygulanamdığı durumlarda önerilmektedir.

Kaynaklar

1. Powles TB, Bhardwa J, Shamash J, Mandalia S, Oliver T The changing presentation of germ cell tumours of the testis between 1983 and 2002. *Br J Urol Int* 25:1197–2000,2005
2. Sonneveld DJ, Hoekstra HJ, van der Graff WT, Sluiter WJ, Scharaffordt Koops H, Sleijfer DT The changing distribution of stage in nonseminomatous testicular germ cell tumours from 1987 to 1996. *Br J Urol Int* 84:68–74, 1999
3. Pugh R Combined tumours. In: *Pathology of the testis*. Blackwell Scientific, Oxford, pp 245–248, 1976
4. Mostofi F, Sobin L International histological classification of testicular tumors. In: *International histologic classification of tumors*. World Health Organisation, Geneva, 1977
5. Oliver RT, Hope-Stone HF, Blandy JP Possible new approaches to the management of seminoma of the testis. *Br J Urol* 56(6):729–733, 1984
6. Oliver R Epidemiology of testis cancer. In: Vogelzang N, Shipley W, Scardino P, Debruyne F (eds) *Comprehensive textbook of genitourinary oncology*, 3rd edn. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, pp 547–558, 2005
7. Friedman N Supervoltage (1 million volts) roentgen therapy at Walter Reed General Hospital. *Surg Clin North Am* 24:1424–1432, 1944
8. Tyrrell CJ, Peckham MJ The response of lymph node metastases of testicular teratoma to radiation therapy. *Br J Urol* 48(5):363–370,1976
9. Boden G, Gibb R Radiotherapy and testicular neoplasms. *Lancet* 2(26):1195–1197, 1951
10. Hope-Stone H, Blandy J, Dayan A Treatment of tumours of the testis. *Br Med J* 1:984–989,1963
11. Fossa SD, Horwich A, Russell JM, Roberts JT, Cullen MH, Hodson NJ et al Optimal planning target volume for stage I testicular seminoma: a Medical Research Council randomized trial. *Medical Research Council Testicular Tumor Working Group*. *J Clin Oncol* 17(4):1146,1999
12. Classen J, Schmidberger H, Meisner C, Winkler C, Dunst J, Souchon R et al Para-aortic irradiation for stage I testicular seminoma: results of a prospective study in 675 patients. A trial of the German testicular cancer study group (GTCSG). *Br J Cancer* 90(12):2305–2311,2004
13. Warde PR, Chung P, Sturgeon J, Panzarella T, Giuliani M, Tew-George B, et al Should Surveillance should be considered the standard of care in stage I seminoma? In: *ASCO Annual Meeting Proceedings*. *J Clin Oncol* (abst 4520), 2005
14. 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* 92(1):47–52; discussion 52, 2003
15. Foss Abrahamsen A, Andersen A, Nome O, Jacobsen AB, Holte H, Foss Abrahamsen J et al Long-term risk of second malignancy after treatment of Hodgkin's disease: the influence of treatment, age and follow-up time. *Ann Oncol* 13(11):1786–1791,2002
16. Logue JP, Harris MA, Livsey JE, Swindell R, Mobarek N, Read G Short course para-aortic radiation for stage I seminoma of the testis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 57(5):1304–1309, 2003
17. Jones WG, Fossa SD, Mead GM, Roberts JT, Sokal M, Horwich A et al Randomized trial of 30 versus 20 Gy in the adjuvant treatment of stage I testicular seminoma: a report on Medical Research Council Trial TE18, European Organisation for the Research and Treatment of Cancer Trial 30942 (ISRCTN18525328). [see comment]. *J Clin Oncol* 23(6):1200–1208, 2005
18. Fraass BA, Kinsella TJ, Harrington FS, Glatstein E Peripheral dose to the testes: the design and clinical use of a practical and effective gonadal shield. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 11(3):609–615, 1985
19. Donohue JP, Zachary JM, Maynard BR Distribution of nodal metastases in nonseminomatous testis cancer. *J Urol* 128(2):315–320, 1982
20. Hamilton C, Horwich A, Easton D, Peckham MJ Radiotherapy for stage I seminoma testis: results of treatment and complications. *Radiother Oncol* 6(2):115–120, 1986

21. Edmonds PM, Ong J, da Stavola B, Oliver RTD, Hope-Stone HF, Blandy JP Risk of a second non-testis malignancy following radiotherapy for stage I Seminoma. In: BAUS Annual Meeting, Harrogate, p 53, 1993
22. Hay JH, Duncan W, Kerr GR Subsequent malignancies in patients irradiated for testicular tumours. *Br J Radiol* 57(679):597–602, 1984
23. Travis LB, Curtis RE, Storm H, Hall P, Holowaty E, Van Leeuwen FE et al Risk of second malignant neoplasms among long-term survivors of testicular cancer. [see comment]. *J Natl Cancer Inst* 89(19):1429–1439, 1997
24. 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* 97(18):1354–1365, 2005
25. Warde P, Jewett MA (1998) Surveillance for stage I testicular seminoma. Is it a good option? *Urol Clin North Am* 25(3): 425–433
26. Daugaard G, Petersen PM, Rorth M (2003) Surveillance in stage I testicular cancer. *Apmis* 111(1):76–83; discussion 83–85
27. Warde PR, Chung P, Sturgeon J, Panzarella T, Giuliani M, Tew-George B, et al (2005) Should Surveillance should be considered the standard of care in stage I seminoma? In: ASCO Annual Meeting Proceedings. *J Clin Oncol* (abst 4520)
28. Horwich A, Alsanjari N, A'Hern R, Nicholls J, Dearnaley DP, Fisher C (1992b) Surveillance following orchidectomy for stage I testicular seminoma. *Br J Cancer* 65(5):775–778
29. Francis R, Bower M, Brunstrom G, Holden L, Newlands ES, Rustin GJ et al (2000) Surveillance for stage I testicular germ cell tumours: results and cost benefit analysis of management options. *Eur J Cancer* 36(15):1925–1932
30. von der Maase H, Specht L, Jacobsen GK, Jakobsen A, Madsen EL, Pedersen M et al (1993) Surveillance following orchidectomy for stage I seminoma of the testis. [see comment]. *Eur J Cancer* 29A(14):1931–1934
31. Warde P, Gospodarowicz MK, Banerjee D, Panzarella T, Sugar L, Catton CN et al (1997) Prognostic factors for relapse in stage I testicular seminoma treated with surveillance. *J Urol* 157(5):1705–1709; discussion 1709–1710
32. Horwich A, Dearnaley DP, A'Hern R, Mason M, Thomas G, Jay G et al (1992a) The activity of single-agent carboplatin in advanced seminoma. *Eur J Cancer* 28A(8–9):1307–1310
33. Warde P, Specht L, Horwich A, Oliver T, Panzarella T, Gospodarowicz M et al (2002) Prognostic factors for relapse in stage I seminoma managed by surveillance: a pooled analysis. *J Clin Oncol* 20(22):4448–4452
34. Oliver RT, Hope-Stone HF, Blandy JP (1984) Possible new approaches to the management of seminoma of the testis. *Br J Urol* 56(6):729–733
35. Logothetis CJ, Samuels ML, Ogden SL, Dexeus FH, Chong CD (1987) Cyclophosphamide and sequential cisplatin for advanced seminoma: long-term followup in 52 patients. *J Urol* 138(4):789–794
36. Oliver T, Dieckmann K, Steiner H, Skoneczna I (2005a) Pooled analysis of phase II reports of 2 vs. 1 course of carboplatin as adjuvant for stage 1 seminoma. In: ASCO Annual Meeting Proceedings. *J Clin Oncol* (abst. 4572)
37. Dieckmann KP, Bruggeboes B, Pichlmeier U, Kuster J, Mullerleile U, Bartels H (2000) Adjuvant treatment of clinical stage I seminoma: is a single course of carboplatin sufficient? *Urology* 55(1):102–106
38. Krege S, Boergermann C, Baschek R, Hinke A, Pottek T, Kliesch S et al (2006) Single agent carboplatin for CS IIA/B testicular seminoma. A phase II study of the German Testicular Cancer Study Group (GTCSG). *Ann Oncol* 17(2):276–280
39. Oliver RT, Mason MD, Mead GM, von der Maase H, Rustin GJ, Joffe JK et al (2005b) Radiotherapy versus single-dose carboplatin in adjuvant treatment of stage I seminoma: a randomized trial. *Lancet* 366(9482):293–300
40. Multicenter study evaluating a dual policy of post-orchidectomy surveillance and selective adjuvant single-agent carboplatin for patients with clinical stage I seminoma. Aparicio J, García del Muro X, Maroto P, Paz-Ares L, Alba E, Sáenz A, Terrasa J, Barnadas A, Almenar D, Arranz JA, Sánchez M, Fernández A, Sastre J, Carles J, Dorca J, Gumà J, Yuste AL, Germà JR; Spanish Germ Cell Cancer Cooperative Group (GG). *Ann Oncol*. 2003 Jun;14(6):867–72.
41. Risk-adapted treatment in clinical stage I testicular seminoma: the third Spanish Germ Cell Cancer Group study. Aparicio J, Maroto P, del Muro XG, Gumà J, Sánchez-Muñoz A, Margelí M, Doménech M, Bastús R, Fernández A, López-Brea M, Terrasa J, Meana A, del Prado PM, Sastre J, Satrustegui JJ, Gironés R, Robert L, Germà JR. *J Clin Oncol*. 2011 Dec 10;29(35):4677–81
42. Management of Seminomatous Testicular Cancer: A Binational Prospective Population-Based Study From the Swedish Norwegian Testicular Cancer Study Group Tandstad T, Smaaland R, Solberg A, Bremnes RM, Langberg CW, Laurell A, Stierner UK, Ståhl O, Cavallin-Ståhl EK, Klepp OH, Dahl O, Cohn-Cedermark G. *J Clin Oncol*. 2011 Feb 20;29(6):719–25
43. Guidelines on Testicular Cancer Albers P, Albrecht W, Algaba F, Bokemeyer C, Cohn-Cedermark G, Fizazi K, Horwich A, Laguna MP; European Association of Urology. *Eur Urol*. 2011 Aug;60(2):304–19
44. Lewis LG (1948) Testis tumor: report on 250 cases. *J Urol* 59:763
45. Groll RJ, Warde P, Jewett MAS (2007) A comprehensive systematic review of testicular germ cell tumor surveillance. *Cri Rev Oncol Hematol*
46. Peckham MJ, Barrett A, Husband JE, Hendry WF (1982) Orchidectomy alone in testicular stage I

- non-seminomatous germ-cell tumours. *Lancet* 2(8300):678–680
47. Atsu N, Eskicorapci S, Uner A, Ekici S, Gungen Y, Erkan I et al (2003) A novel surveillance protocol for stage I nonseminomatous germ cell testicular tumours. *BJU Int* 92(1):32–35
 48. Daugaard G, Petersen PM, Rorth M (2003) Surveillance in stage I testicular cancer. *APMIS* 111(1):76–83
 49. Oliver RT, Ong J, Shamash J, Ravi R, Nagund V, Harper P et al (2004) Long-term follow-up of Anglian Germ Cell Cancer Group surveillance versus patients with Stage 1 nonseminoma treated with adjuvant chemotherapy. *Urology* 63(3): 556–561
 50. Colls BM, Harvey VJ, Skelton L, Frampton CM, Thompson PI, Bennett M et al (1999) Late results of surveillance of clinical stage I nonseminoma germ cell testicular tumours: 17 years' experience in a national study in New Zealand. *Br J Urol Int* 83(1):76–82
 51. Read G, Stenning SP, Cullen MH, Parkinson MC, Horwich A, Kaye SB et al (1992) Medical Research Council prospective study of surveillance for stage I testicular teratoma. Medical Research Council Testicular Tumors Working Party. *J Clin Oncol* 10:1762–1768
 52. Duran I, Sturgeon JFG, Jewett MAS, Berthold DR, Kakiashvili D, Anson-Cartwright L et al (2007) Initial versus recent outcomes with a non-risk adapted surveillance policy in stage I non-seminomatous germ cell tumors (NSGCT). *J Clin Oncol* 26:200s
 53. Risk-adapted treatment in clinical stage I nonseminomatous germ cell testicular cancer: the SWENOTECA management program. Tandstad T, Dahl O, C ohn-Cedermark G, Cavallin-Stahl E, Stierner U, Solberg A, Langberg C, Bremnes RM, Laurell A, Wijkström H, Klepp O. *J Clin Oncol*. 2009 May 1;27(13):2122-8
 54. Testicular tumors. The place of nodal dissection. Staubitz WJ. *JAMA*. 1970 Jul 6;213(1):99-100
 55. Jewett MA, Kong YS, Goldberg SD, Sturgeon JF, Thomas GM, Alison RE et al (1988) Retroperitoneal lymphadenectomy for testis tumor with nerve sparing for ejaculation. *J Urol* 139(6):1220–1224
 56. Donohue JP, Foster RS, Rowland RG, Bihrlle R, Jones J, Geier G (1990) Nerve-sparing retroperitoneal lymphadenectomy with preservation of ejaculation. *J Urol* 144(2 pt 1):287–291; discussion 91–92
 57. Albers P, Siener R, Kliesch S, Weissbach L, Krege S, Sparwasser C et al (2003) Risk factors for relapse in clinical stage I nonseminomatous testicular germ cell tumors: results of the German Testicular Cancer Study Group trial. *J Clin Oncol* 21(8):1505–1512
 58. Beck SD, Peterson MD, Bihrlle R, Donohue JP, Foster RS. *J Urol*. 2007 Aug;178(2):504-6; discussion 506. Epub 2007 Jun 11
 59. Retroperitoneal lymph node dissection with adjuvant chemotherapy in clinical stage I nonseminomatous germ cell tumours: long-term outcome and analysis of risk factors of recurrence. Nicolai N, Miceli R, Necchi A, Biasoni D, Catanzaro M, Milani A, Piva L, Pizzocaro G, Stagni S, Torelli T, Salvioni R. *Eur Urol*. 2010 Dec;58(6):912-8
 60. Complications of primary nerve sparing retroperitoneal lymph node dissection for clinical stage I nonseminomatous germ cell tumors of the testis: experience of the German Testicular Cancer Study Group. Heidenreich A, Albers P, Hartmann M, Kliesch S, Kohrmann KU, Krege S, Lossin P, Weissbach L; German Testicular Cancer Study Group. *J Urol*. 2003 May;169(5):1710-4
 61. Pont JJ, Albrecht WW, Postner GG, Sellner FF, Angel KK, Hörtl WW (1996) Adjuvant chemotherapy for high-risk clinical stage I nonseminomatous testicular germ cell cancer: longterm results of a prospective trial. *J Clin Oncol* 14(2): 441–448
 62. Klepp O, Dahl O, Flodgren P, Stierner U, Olsson AM, Oldbring J et al (1997) Risk-adapted treatment of clinical stage 1 nonseminoma testis cancer. *Eur J Cancer* 33(7):1038–1044
 63. Hendry WWF, Norman AA, Nicholls JJ, Dearnaley DDP, Peckham MMJ, Horwich AA (2000) Abdominal relapse in stage 1 nonseminomatous germ cell tumours of the testis managed by surveillance or with adjuvant chemotherapy. *BJU Int* 86(1):89–93
 64. Albers P, Siener R, Krege S, Schemelz H, Dieckmann K, Heidenreich A et al (2006) One course of adjuvant PEB chemotherapy versus retroperitoneal lymph node dissection in patients with stage I nonseminomatous germ-cell tumors (NSGCT). Results of the German prospective multicenter trial (Association of Urological Oncology[AUO]/German testicular cancer study group [GTCSG] trial 01-94). *J Clin Oncol* 24:220s
 65. One course of adjuvant BEP in clinical stage I nonseminoma mature and expanded results from the SWENOTECA group. Tandstad T, Ståhl O, Håkansson U, Dahl O, Haugnes HS, Klepp OH, Langberg CW, Laurell A, Oldenburg J, Solberg A, Söderström K, Cavallin-Ståhl E, Stierner U, Wahlquist R, Wall N, Cohn-Cedermark G; SWENOTECA. *Ann Oncol*. 2014 Nov;25(11):2167-72
 66. Randomized Phase III Trial Comparing Retroperitoneal Lymph Node Dissection With One Course of Bleomycin and Etoposide Plus Cisplatin Chemotherapy in the Adjuvant Treatment of Clinical Stage I Nonseminomatous Testicular Germ Cell Tumors: AUO Trial AH 01/94 by the German Testicular Cancer Study Group Albers P, Siener R, Krege S, Schmelz HU, Dieckmann KP, Heidenreich A, Kwasny P, Pechchel M, Lehmann J, Kliesch S, Köhrmann KU, Fimmers R, Weissbach L, Loy V, Wittekind C, Hartmann M; German Testicular Cancer Study Group. *J Clin Oncol*. 2008 Jun 20;26(18):2966-72
 67. Huddart RRA, Norman AA, Shahidi MM, Horwich AA, Coward DD, Nicholls JJ et al (2003) Cardiovascular disease as a long-term complication of treatment for testicular cancer. *J Clin Oncol* 21(8):1513–1523.

Düşük Hacimli Metastatik Hastalık (Evre 2A/2B)

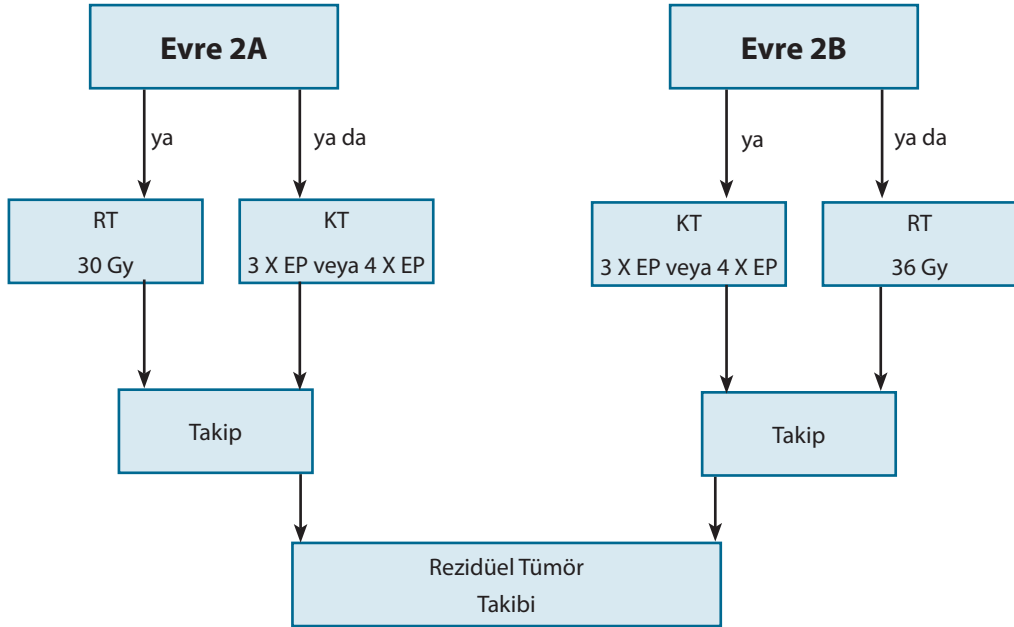
8

Yaşar Bozkurt

A) Evre 2A/B Seminom

Klinik Evre 2A/2B hastalık demek; retroperitoneal alanda 2/2-5 cm arası lenf nodu mevcudiyeti demektir. Seminom hem radyoterapi (RT)'e hem de kemoterapi (KT)'e hassas tümörlerdir. Bu hastalarda tedaviyi planlarken amaç, tedaviye bağlı toksisiteyi en aza indirmek olmalıdır. Tümör belirteçlerinde bir artış olmaksızın retroperitoneal alanda 2 cm den küçük lenf nodu bulunması tanısız bir problem oluşturmaktadır. Bu lenf bezi büyümesi benin bir durum da olabilir metastatik bir hastalık da olabilir. Eğer kuvvetli tümör şüphesi veya biyopside tespit edilmiş bir malignite yoksa bu hastaları 2 ay geçtikten sonra tekrar değerlendirmek uygun olacaktır. Metastatik hastalık düşünülmüyorsa tedavi başlanmamalıdır. Evre IIA/B seminomda standart tedavi RT olup, relaps oranları surasıyla %9 ile %24 arasında bildirilmiştir (1, 2).

Evre 2A/2B de uygulanacak RT dozu sırasıyla 30 Gy ve 36 Gy'dir. Standart radyasyon alanına paraaortik (PA) bölgesi genişletilerek aynı taraf iliak alan da dâhil edilmelidir. Fakat evre 2B hastalıkta lateral sınırlar pozitif lenf düğümlerini 1-1,5 cm emniyet sınırı ile içermelidir. Bu teknik ile evre 2A ve evre 2B hastalıkta sırasıyla, %92 ve %90 oranında nüksüz sağkalım sağlanır. Beş yıllık genel sağkalım oranları hemen hemen %100'dür. Oysaki bu RT dozu 27 Gy' e düşünce relaps oranları %11 civarındadır görülmüştür. RT toksisitesinden dolayı veya RT'yi almak istemeyen Evre 2A/2B hastalarda 3 kür BEP veya 4 kür EP şeklinde kemoterapi de bir seçenek olabilir. Fakat KT ile RT'yi karşılaştıran randomize prospektif bir çalışma bulunmamaktadır. 3 kür BEP ile 4 kür EP tedavisi benzer onkolojik sonuçlar vermiştir(3, 4). Tekli karboplatin tedavisi, bu evredeki seminomlarda standart EP veya BEP kemoterapisinin bir alternatifi değildir (5).



BEP = cisplatin, etoposide, bleomycin; EP= etoposide, cisplatin

Şekil 1. Klinik evre 2A/2B Seminom tedavi seçenekleri.

B) Evre 2A/B NSGHT (Non-Seminomatöz Germ Hücreli Tümörler)

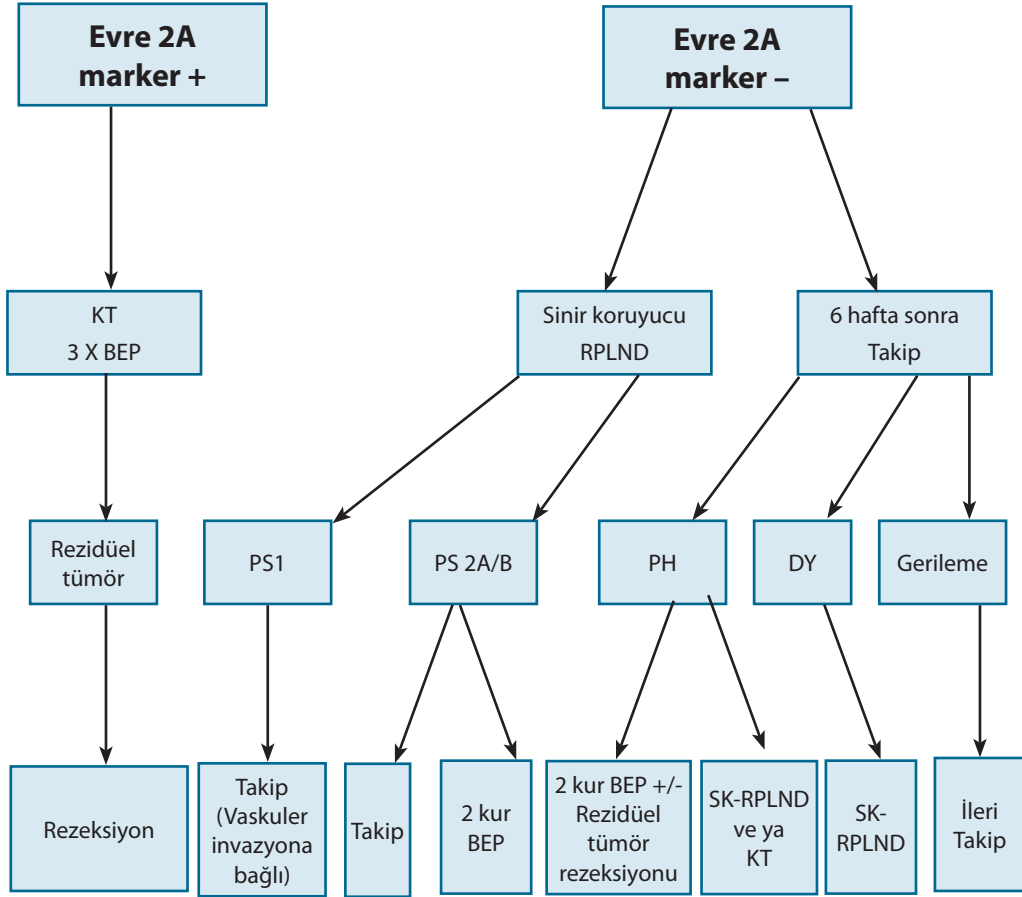
İleri evre NSGHT de tedavinin KT ile başlaması konusunda genel bir görüş birliği mevcuttur. Bunun tek istisnası; serum tümör belirleyicileri yüksek olmayan Evre 2 NSGHT hastalarıdır ki bunlarda diğer birincil tedavi seçenekleri RPLDD veya izlemdir (6). Eğer izlem seçilecekse kitlenin değerlendirilmesi amacı ile hastalar 6 hafta sonra kontrolden geçirilmeliler. Belirleyicilerin yüksek olmadığı Evre 2 A/B hastalık çok nadirdir ve metastatik diferansiye teratomu veya saf embryonal karsinomu gösterebilir. Küçülen bir lezyon muhtemelen habis orjinli değildir ve ileri takip gerektirir. Değişmeyen veya büyüyen bir lezyon ya teratomdur ya da undiferansiye malin bir tümördür.

Eğer tümör belirteçleri (AFP, beta-hCG) yükselmeden lezyon büyüyorsa, yapılması gere-

ken şey; deneyimli bir cerrah tarafından RPLND'nün yapılmasıdır. Çünkü bu lezyonların canlı hücre barındırma ya da teratom olma ihtimali vardır (6).

Kitlede büyüme ve es zamanlı tümör belirteçlerinde artış gözlenen hastalar metastatik hastalığı olan ve IGCCCG tavsiyesine göre tedavi edilmelidir (7). Bu hastalar iyi prognostik grubunda iseler 3 kür BEP, kötü prognoz grubunda iseler 4 kür BEP kemoterapisi verilir.

Primer KT almak istemeyen veya KT komplikasyonundan dolayı bu tedavi alamayacak olanlarda, birincil sinir koruyucu RPLND alternatif bir tedavi seçeneğidir. Birincil KT ve birincil RPLDD tedavileri benzer onkolojik sonuçlar sağlar ancak yan etkileri ve toksisiteleri farklıdır. Bu nedenle seçilecek tedaviye hasta ile beraber tartışarak karar vermek daha uygun olacaktır (8). Her iki tedavi seçeneği ile de kür oranı %98'e yakındır (7).



BEP = cisplatin, etoposide, bleomycin; SK = sinir koruyucu; RPLND = retroperitoneal lenf nodu diseksiyonu; PS = patolojik stage; PH = progresif hastalık; DY= değişiklik yok.

Şekil 2. NSGHT klinik evre 2A hastalarda tedavi seçenekleri.

KAYNAKLAR

1. Classen J, Schmidberger H, Meisner C, Souchon R, Sautter-Bihl ML, Sauer R, et al. Radiotherapy for stages IIA/B testicular seminoma: final report of a prospective multicenter clinical trial. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2003;21(6):1101-6.
2. Chung PW, Gospodarowicz MK, Panzarella T, Jewett MA, Sturgeon JF, Tew-George B, et al. Stage II testicular seminoma: patterns of recurrence and outcome of treatment. *European urology*. 2004;45(6):754-59; discussion 9-60.
3. Tandstad T, Smaaland R, Solberg A, Bremnes RM, Langberg CW, Laurell A, et al. Management of seminomatous testicular cancer: a binational prospective population-based study from the Swedish norwegian testicular cancer study group. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2011;29(6):719-25.
4. Horwich A, Dearnaley DP, Sohaib A, Pennert K, Huddart RA. Neoadjuvant carboplatin before radiotherapy in stage IIA and IIB seminoma. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO*. 2013;24(8):2104-7.
5. Krege S, Boergermann C, Baschek R, Hinke A, Pottek T, Kliesch S, et al. Single agent carboplatin for CS IIA/B testicular seminoma. A phase II study of the German Testicular Cancer Study Group (GTCSG). *Annals of oncology : official journal of the*

- European Society for Medical Oncology / ESMO. 2006;17(2):276-80.
6. Stephenson AJ, Bosl GJ, Motzer RJ, Bajorin DF, Stasi JP, Sheinfeld J. Nonrandomized comparison of primary chemotherapy and retroperitoneal lymph node dissection for clinical stage IIA and IIB nonseminomatous germ cell testicular cancer. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2007;25(35):5597-602.
 7. Albers P, Albrecht W, Algaba F, Bokemeyer C, Cohn-Cedermark G, Fizazi K, et al. Guidelines on Testicular Cancer: 2015 Update. *European urology*. 2015;68(6):1054-68.
 8. Weissbach L, Bussar-Maatz R, Flechtner H, Pichlmeier U, Hartmann M, Keller L. RPLND or primary chemotherapy in clinical stage IIA/B nonseminomatous germ cell tumors? Results of a prospective multicenter trial including quality of life assessment. *European urology*. 2000;37(5):582-94.

İleri Evre Metastatik Hastalık (Klinik Evre 2c, Evre 3)

9

Süleyman Çakmakçı • Murat Atar

İleri evre metastatik testis tümörlerinde standart tedavi indüksiyon kemoterapisidir. Uygun tedavi protokolu belirlenirken hastalar 1997'de belirlenen IGCCCG (International Germ Cell Cancer Collaborative Group) sınıflamasına göre prognostik gruplara ayrılır. Bu sınıflamada seminom için iyi ve orta prognostik gruptan bahsedilirken, non-seminomatöz germ hücreli tümör (NSGHT) için iyi, orta ve kötü prognostik grup tanımlanmıştır.(1) Prognozu belirleyen faktörler olarak primer tümör lokasyonu, tümör belirteç seviyesi ve akciğer dışı metastaz varlığı ele alınmaktadır. Seminom ve NSGHT için detaylı prognostik parametreler Tablo 1' de belirtilmiştir.

Günümüzde önerilen tedavi protokolu iyi prognostik gruptaki hastalara 3 kür BEP, orta ve kötü prognostik gruptakilere ise 4 kür BEP (bleomisin-etoposid-sisplatin) uygulanması şeklindedir. (2, 3) Retroperitoneal kitle görüntülemesinde bilgisayarlı tomografi (BT) %70-80 duyarlılığa sahiptir. Manyetik rezonans (MR) görüntülemenin retroperitoneal kitle değerlendirmesinde BT'ye üstünlüğü yoktur. Kont-

rast alerjisi, böbrek yetmezliği ve radyasyondan kaçınılması gerekliliği gibi durumlarda MR mantıklı bir seçenek olabilir. Retroperitonda patoloji saptanmayan seminomlu vakalarda arka-ön ve lateral akciğer grafisi toraks değerlendirmesi için yeterli olurken, retroperitonda kitlesi olan seminomlarda ve bütün NSGHT'de toraks BT görüntülemesi önerilmektedir. Primer kemoterapi (3 kür veya 4 kür indüksiyon kemoterapisi) sonrasında rezidü kitle için yapılacak değerlendirmede rezidü kitlede canlı tümöral doku varlığı tedavi yaklaşımı için önemli bir parametredir. Canlı tümöral doku tanısı için önerilen görüntüleme yöntemi indüksiyon kemoterapisinden 6 hafta sonra yapılacak pozitron emisyon tomografidir (FDG-PET).

Seminom

Evre 2c/3 seminomlu hastalarda iyi prognostik gruptakilere 3 kür, orta prognostik gruptakilere 4 kür BEP uygulanması önerilmektedir. İleri evre seminomların %90 kadarı iyi prognostik gruptadır ve standart tedavi ile 5 yıllık sağkalım

TABLO 1. Metastatik testis tümöründe IGCCCG sınıflaması

İyi Prognostik Grup		
NSGHT	5 yıllık progresyonsuz sağkalım %89 5 yıllık sağkalım %92	Tüm kriterler olmalı; Primer testis veya retroperiton Akciğer dışı metastaz yok AFP<1000 hCG<5000 LDH<1,5x Normal
Seminom	5 yıllık progresyonsuz sağkalım %82 5 yıllık sağkalım %86	Tüm kriterler olmalı; Herhangi bir primer Akciğer dışı metastaz yok Normal AFP Herhangi bir hCG Herhangi bir LDH
Orta Prognostik Grup		
NSGHT	5 yıllık progresyonsuz sağkalım %75 5 yıllık sağkalım %80	Tüm kriterler olmalı; Primer testis veya retroperiton Akciğer dışı metastaz yok AFP>1000 ve <10000 veya hCG>5000 ve <50000 LDH>1,5xNormal ve <10xNormal
Seminom	5 yıllık progresyonsuz sağkalım %67 5 yıllık sağkalım %72	Herhangi bir kriter; Herhangi bir primer Akciğer dışı metastaz var Normal AFP Herhangi bir hCG Herhangi bir LDH
Kötü Prognostik Grup		
NSGHT	5 yıllık progresyonsuz sağkalım %41 5 yıllık sağkalım %48	Herhangi bir kriter; Primer mediasten Akciğer dışı metastaz var AFP>10000 veya hCG>50000 veya LDH>10xNormal
Seminom		Kötü prognostik grup yoktur.

%91 bildirilmiştir. (4) Sadece %10'luk bir hasta grubunda non-pulmoner viseral metastaz saptanmıştır (NPVM). Bu grupta 4 kür BEP ile 5 yıllık genel ve progresyonsuz sağkalım %79 ve %75 olarak bildirilmiştir.(1)

Kemoterapi sonrası yaklaşık olarak %40 hastada rezidü kitle görülmekte, fakat bu kitlerin yarıya yakın bir kısmı 12 aylık takip sonunda spontan rezolusyona uğramaktadır. (5) Histolojik olarak rezidü kitlenin %90'ını

nekrotik-fibrotik doku, kalan kısmını ise aktif tümör oluşturur.

Seminomlu hastada kemoterapi sonrası rezidüel kitleye yaklaşımda önem taşıyan faktörler kitle boyutu ve aktif tümör varlığının gösterilmesidir. Rezidüel kitle boyutu canlı tümör doku varlığı için önemli bir belirteçtir. >3 cm kitlede canlı tümör saptanma oranı %27-38 arasında bildirilirken <3cm kitleler için bu oran %0-4 arasındadır.(6) İndüksiyon kemoterapi-

sinden 6 hafta sonra FDG-PET ile yapılan değerlendirilmede >3 cm FDG-PET pozitif kitleye cerrahi rezeksiyon önerilir. <3 cm kitle için veya 3 cm'den büyük de olsa FDG-PET negatif kitle için ise takip önerilmektedir. (7) Seminomda kemoterapi sonrası kontrolde izlenen rezidü kitlelerin tedavisinde radyoterapinin yeri yoktur.

NSGHT

İleri evre metastatik NSGHT'de standart 3 kür veya 4 kür BEP sonrası hastaların %30 kadarında retroperitonda rezidü kitle saptanmaktadır. Kemoterapi ile beklenen sonucun alınmamasında iki önemli faktör vardır. İlki tümöral doku yükünün fazla olması, diğeri ise kemorezistan tümöral komponentin (teratom) bulunmasıdır. Rezidüel kitlelerin %13'ü aktif tümör, %42'si matür teratom, %45'i ise nekrotik-fibrotik dokudur. (8)

Hastalarda kemoterapi sonrası tam yanıt, kısmi yanıt veya progresyon görülebilir. Tümör belirteçlerinin normale inmesi, rezidü kitle kalmaması ve retroperitonda lenf nodu <10 mm olması tam yanıt olarak kabul edilir. Bu gruba ek müdahale önerilmez. Tümör belirteci negatif fakat rezidü kitle boyutu ≥ 10 mm ise önerilen tedavi cerrahi rezeksiyondur. (9) Rezeke edilen kitle patolojisi teratom veya nekrotik doku ise yararı olmadığı için ek tedavi önerilmez. Orta ve kötü prognostik grup için rezeke edilen dokunun %10'dan fazlasında aktif tümör varsa (bu grup hastaların %15'ini oluşturur) adjuvan (konsolidasyon) kemoterapi önerilir. Tümör belirteci pozitif olan stabil veya progresyon gösteren kitlesi olan grupta ise standart protokole alternatif olarak ikincil kemoterapi protokolleri uygulanır. İkincil protokoller (salvage) ; VIP protokolu, VeIP protokolu, TIP protokolu olarak sıralanabilir. VIP; etoposid-sisplatin-ifosfamid-mesna, VeIP; vinblastin-sisplatin-ifosfamid-mesna, TIP;

paklitaksel-sisplatin-ifosfamid-mesna ajanlarını içermektedir.

NSGHT'de iyi, orta ve kötü prognostik gruplar için IGCCCG tarafından 5 yıllık sağkalım %92,%80 ve %48 olarak bildirilmiştir. Fakat bu veriler 1975 ve 1990 yılları arasında tedavi edilen hasta grubunu kapsamaktadır. Literatürde sonradan yapılan güncel çalışmalarda NSGHT için 5 yıllık sağkalımda daha iyi sonuçlar alındığı bildirilmektedir. On çalışma verisinin tarandığı 1775 hastayı inceleyen bir metaanalizde 5 yıllık genel sağkalım oranı iyi, orta ve kötü prognozlu gruplar için %94,%83 ve %71 olarak bildirilmiştir. (10) Kötü prognostik gruptaki bu belirgin değişim daha etkili tedavi rejimlerinin kullanılmasına ve tedavideki tecrübe artışına bağlanmıştır.

Prognoz belirlemede hastada bulunan risk faktörlerinin niteliği ve sayısı önemlidir. Kötü prognostik grupta NPVM bulunan hastalarda, tümör belirteci yüksekliği olan tek risk faktörlü hasta grubuna göre sağkalım oranının daha düşük olduğu bildirilmektedir. (11)

Geç Relaps

Uygulanan ilk kemoterapiden 2 yıl sonra görülen relaps olarak tanımlanır. Mümkünse ilk olarak önerilen cerrahi rezeksiyondur. Tamamen rezeksiyon mümkün değilse lezyonlardan biopsi alınıp kemoterapi patoloji sonucuna göre başlanmalıdır. Radyoterapi cerrahi olarak çıkarılmayacak kitleler için bir alternatif olabilir. Geç relaps tedavisi sadece deneyimli merkezlerde yapılmalıdır.

KAYNAKLAR

1. 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(2): p. 594-603.
2. Feldman, D.R., et al., Medical treatment of advanced testicular cancer. JAMA, 2008. 299(6): p. 672-84.

3. Beyer, J., et al., Maintaining success, reducing treatment burden, focusing on survivorship: highlights from the third European consensus conference on diagnosis and treatment of germ-cell cancer. *Ann Oncol*, 2013. 24(4): p. 878-88.
4. Mencil, P.J., et al., Advanced seminoma: treatment results, survival, and prognostic factors in 142 patients. *J Clin Oncol*, 1994. 12(1): p. 120-6.
5. Herr, H.W., et al., Surgery for a post-chemotherapy residual mass in seminoma. *J Urol*, 1997. 157(3): p. 860-2.
6. De Santis, M., et al., 2-18fluoro-deoxy-D-glucose positron emission tomography is a reliable predictor for viable tumor in postchemotherapy seminoma: an update of the prospective multicentric SEMPET trial. *J Clin Oncol*, 2004. 22(6): p. 1034-9.
7. Bachner, M., et al., 2-(1)(8)fluoro-deoxy-D-glucose positron emission tomography (FDG-PET) for post-chemotherapy seminoma residual lesions: a retrospective validation of the SEMPET trial. *Ann Oncol*, 2012. 23(1): p. 59-64.
8. Steyerberg, E.W., et al., Prediction of residual retroperitoneal mass histology after chemotherapy for metastatic nonseminomatous germ cell tumor: multivariate analysis of individual patient data from six study groups. *J Clin Oncol*, 1995. 13(5): p. 1177-87.
9. Heidenreich, A. and D. Pfister, Retroperitoneal lymphadenectomy and resection for testicular cancer: an update on best practice. *Ther Adv Urol*, 2012. 4(4): p. 187-205.
10. van Dijk, M.R., E.W. Steyerberg, and J.D. Habbema, Survival of non-seminomatous germ cell cancer patients according to the IGCC classification: An update based on meta-analysis. *Eur J Cancer*, 2006. 42(7): p. 820-6.
11. Kojima, T., et al., Identification of a subgroup with worse prognosis among patients with poor-risk testicular germ cell tumor. *Int J Urol*, 2015.

Testis Kanserinde Tedavisiz İzlem

10

Zafer Demirer • Şeref Başal

Giriş

Erkeklerdeki kanserlerin % 1'ini, ürolojik kanserlerin % 5'ini oluşturan testis kanserleri 15-35 yaş arası genç erişkin erkeklerde en sık rastlanan "solid" organ kanseridir (1). Testis kanserinde metastatik hastalık da dahil olmak üzere %85-95 hastada tam anlamıyla kür sağlanabildiğinden onkolojide tedavi edilebilir kanser modelini oluşturmuştur (2). Erken tanı yöntemleri, tümör belirteçlerindeki ilerlemeler, etkili kemoterapi rejimleri ve cerrahi teknikteki gelişmelerle birlikte 5 dekat öncesine kadar %50'den fazla mortalitesi olan testis kanserinin günümüzdeki mortalitesi %5'in altına çekilmiştir (2).

Testis kanserlerinin % 90-95'i germ hücre kökenli olup bunların %60'ı seminom, %30'u nonseminom germ hücreli tümör (NSGHT), %10'u da seminom ve nonseminom germ hücre içeren mixt tümörlerdir (2,3). Tanı anında seminomların %75-80'i, NSGHT'nin %50-60'ı klinik evre 1 olarak saptanmaktadır (1,2).

Testis kanserinde; radikal orşiyektomi sonrasında kanserin evresine göre cerrahi, kemo-

terapi (KT), radyoterapi (RT) ve izlem tedavi seçenekleri karşımıza çıkmaktadır (1,2). Tedavide sağkalım dışında "en yüksek hayat kalitesi" ve "en az toksisite"de hedeflenmelidir. KT ve RT'nin tüm vucut sistemlerine ve fertilité üzerine olumsuz etkileri herkesçe bilinmektedir. Tanı anında hastaların % 10'unun azoospermik olduğu, radikal orşiyektomi sonrası azoospermik olmayan hastalarda da ilk aylarda sperm sayısının % 50 civarında azaldığı bilinmektedir (2). Bunun yanında KT sonrasında ilk 3 ayda, RT sonrasında ise ilk 6 ayda sperm sayılarında belirgin azalma saptanmaktadır (4). Testis kanserinin sıklıkla üreme çağındaki genç erkeklerde görülmesi, tanı anında >%50'sinin klinik evre 1 saptanması ve ileri evre hastalıkta bile yüksek oranda kür sağlanabilmesi gibi nedenlerden dolayı tedavide; fertilitenin korunabilmesi ve fazladan tedaviden kaçınmak için izlem seçeneğinin üzerinde özellikle durulmalıdır.

Neden İzlem?

Testis kanserlerinde radikal orşiyektomiden sonra izlem stratejisi ilk olarak 1979'da Peck-

ham ve ark. tarafından ileri sürülmüştür (5). Klinik evrelemenin günümüzde daha doğru yapılması, radikal orşiyektomi sonrası % 50'den fazla hastada kür sağlanabilmesi ve sisplatin bazlı KT rejimlerinin erken relapsları tedavi edebilmesi izlem protokollerinin temelini oluşturmaktadır. Günümüzde izlem seçeneğinin giderek daha çok tercih edilmesinin nedenlerini; RT ve KT tedavisi alan hastalarda infertilite, sekonder malignite ve kardivasküler hastalık gelişme riskindeki artışlar oluşturmaktadır (6,7).

İzlemede kullanılan yöntemler

Testis kanserlerinin sınıflandırılmasında günümüzde "American Joint Committee TNMS" kullanılmaktadır (2). Evre 1 hastalığın sadece testise sınırlı olduğunu göstermekte olup; N0, M0 ve Sx olan her türlü "T" hastalığı Evre 1 hastalık olarak tanımlanmaktadır. Testis kanserlerinde tedavisiz izlem yönteminin kullanılması sadece evre 1 hastalıkla sınırlıdır.

İzlemin hangi hastalara, ne zaman ve nasıl uygulanacağı en önemli konudur. İzlem yönteminde fizik muayene ve görüntüleme yöntemlerinin yanında tümör belirteçlerinin de önemi büyüktür. Testis kanserleri tümör belirteçleri olan nadir kanserlerdendir. Tümör belirteçleri tanı, evreleme, tedavinin belirlenmesinde ve takipte kullanılmaktadır (2). Ana tümör belirteçleri beta-human chorionic gonadotropin (β -HCG) ve alfafetoprotein (AFP) olup yardımcı serum belirteçleri ise laktat dehidrogenaz (LDH), plasental alkalın fosfataz (PLAP) ve gama glutamil transpeptidazdır (GGPT).

İzlemede görüntüleme yöntemi olarak genellikle bilgisayarlı tomografi (BT) kullanılmaktadır. Tekrarlanan taramalar hem maddi olarak hem de radyasyona maruz kalma açısından problem teşkil etmektedir. Bir toraks BT'si ile alınan radyasyon dozu 400, toraks ve batin BT birlikte çekilmesi ile alınan radyasyon dozu yaklaşık 1000 göğüs grafisi dozuna eşittir. Radyasyondan kaçınmak için manyetik rezonans

TABLO 1. Klinik Evre 1 Seminomda Orşiyektomi Sonrası İzlem Protokolü

Prosedür	Yıl		
	1	2	3-5
Fizik muayene	3/yıl	3/yıl	1/yıl
Tümör markırları	3/yıl	3/yıl	1/yıl
Göğüs grafi	2/yıl	2/yıl	
Abdominopelvik BT	2/yıl	2/yıl	36 ve 60. aylarda

TABLO 2. Klinik Evre 1 NSGHTT'ünde Orşiyektomi Sonrası İzlem Protokolü

Prosedür	Yıl			
	1	2	3	4-5
Fizik muayene	4/yıl	4/yıl	4/yıl	1/yıl
Tümör markırları	4/yıl	4/yıl	4/yıl	1/yıl
Göğüs grafi	2/yıl		2/yıl	
Abdominopelvik BT	2/yıl (3. ve 12. ay)		24 ayda 1 veya 36 ayda 1	

(MR) görüntüleme izlem protokolü için düşünülmektedir fakat henüz kılavuzlara girmemiştir. Avrupa Üroloji Derneği (European Association of Urology –EAU) 2015 kılavuzu seminom ve NSGHT'lerde orşiyektomi sonrası izlemde önerilen takip protokolleri Tablo 1 ve 2 de özetlenmiştir. İzlemde; klinik değerlendirme, tümör belirteçleri ve görüntüleme yöntemlerinin yanında hasta ile hekimin izlem protokollerine uyumu büyük önem taşımaktadır. Yoğun takip şeması gerektiren bu hastalarda ilk yılda %40 ikinci yılda %65 oranda hasta uyumsuzluğu vardır.

Evre 1 Seminomda İzlem

Seminomların % 75-80'i tanı anında Evre 1 olarak saptanmaktadır. Önceki yıllarda orşiyektomi sonrasında bu hastalar RT ile tedavi edilmekte ve prognostik risk faktörleri gözardı edilmekteydi. Günümüzde izlem, RT ve KT uygulanan hastalarda uzun dönem sağkalım sonuçlarının birbirine benzer olarak %97-%100 arasında değiştiği görülmektedir (1). Bu tedavilerin seçiminde hastaların belirli risk gruplarına göre sınıflandırılması belirleyici olacaktır.

Retrospektif çalışmalar sonucu Evre 1 seminomda nüks için prognostik risk faktörleri tümör boyutunun >4 cm olması ve rete testis invazyonunun olduğu bildirilmiştir. Ancak bu 2 risk faktörünün olmaması düşük rekürrens oranları (%6) dışında prospektif bir değerlendirme sağlamamaktadır (1). 5 yıllık nüks oranını Warde ve ark. 2 risk faktörü olanlarda %31, tek risk faktörü olanlarda %15,9 ve risk faktörü hiç olmayanlarda %12.2 olarak bildirmiştir (8).

Evre 1 seminomda tedavide tek başına orşiyektomi uygulanan %15-20 hastada genellikle retroperitonda infradiafragmatik lenf düğümlerinde görülen ve nükslere neden olabilecek subklinik metastazlar saptanmaktadır (1,8-10). Son 10 yılda 1500 den fazla hastanın olduğu birçok prospektif nonrandomize izlem çalış-

maları Kanada'da gerçekleştirilmiştir (9). 1559 hastayı içeren metaanalizde genel nüks oranı % 16.8 saptanmıştır (9). Önceki yıllarda 4 büyük merkezden toplam 638 olgunun 7 yıllık takiplerinde 121 (%19) olguda nüks görülmüş ve 5 yıllık nüksüz sağkalım % 82.3 saptanmıştır (8). Nükslerin çoğu orşiyektomiden sonraki ilk 2 yılda ortaya çıkmış olup, yaklaşık %20 nüks 4 yıl sonra ve sadece % 6.6 nüks 6 yıl sonra saptanmıştır. Bu nedenle retroperiton en az 5 yıl boyunca sık tekrarlanan görüntüleme yöntemleriyle izlenmelidir. Seminom hastalarında izlem açısından en önemli dezavantaj hastalığa özgü serum belirtecinin olmamasıdır. Evre 1 seminom tedavisinde eğer hasta uyumluysa izlem EAU kılavuzunda A seviyesinde önerilmektedir. Evre 1 seminomda çeşitli merkezlerdeki serilerde izlemde nüks oranları Tablo 3.de gösterilmiştir (9).

Düşük riskli (tümör boyutu <4 cm ve rete testis invazyonu olmaması) izlem altında olan hastalarda, sınırlı takipli çalışmaların erken verilerini 5 yıllık nüks oranı % 6-14,8 olarak bildirilmiştir (1,10). Bu hastalarda adjuvan tedavi kararı alınırken hastanın kişisel durumlarının yanında avantaj ve dezavantajlar ayrıntılı bir şekilde hasta ile tartışılmalıdır. İzlem sırasında nükseden hastalarda kurtarma KT'si (Karboplatin) bir seçenektir. Tek kür karboplatin nüks riskini %50-66 azaltmaktadır (16). Bununla birlikte, nüks hastalık % 70 hastada düşük hacimli olduğundan tedavide tek başına RT uygun seçenektir. Kurtarma RT sonrası bu hastaların sadece % 20 kadarında çoğunlukla RT uygulanan alanın dışında tekrar nüks nedeniyle kurtarma KT sine ihtiyaç duyulur (11). Düşük evre seminomun nüksünün (IIA / IIB) tedavisinde karboplatin KT ve modern RT kombinasyonu araştırılmaktadır.

Riske uyarlanmış tedavi yaklaşımına yönelik yapılmış prospektif bir çalışmada; yüksek riskli (tümör boyutunun >4 cm olması ve rete

testis invazyonu) hastalarda 2 kür karboplatin KT'si uygulaması sonrası ortalama 34 aylık takipte nüks oranı %1.4-3.2 olarak bildirilmiştir (10). 2015 de yayınlanan 12.075 hastanın olduğu (7351 hasta RT, 908 hasta KT ve 3816 hasta izlem) 13 seriyi içeren bir metaanaliz çalışmasında relaps oranı izlem grubunda % 14.8 adjuvan terapi (KT veya RT) verilen grupta % 3.9 saptanmıştır (12). Bu çalışmada Evre 1 seminomda nüksü azaltmada RT ve KT tedavisinin eşit etkiye sahip olduğu fakat bu iki tedavinin genel sağkalım üzerine etkisinin izlem uygulanan hastalarla aynı olduğu bildirilmiştir. Evre 1 seminom için deneyimli merkezlerde gerçekleştirilen risk faktörlerinin kullanılmadığı izlem çalışmalarında toplam kansere özgü sağkalım oranının % 97-100 olduğunu ve 5 yıllık nüks oranının %15-20 olduğunu hatırlarsak adjuvan

tedavi yaklaşımları fazladan bir tedavi olarak karşımıza çıkmaktadır (1,8-11).

Seminomun histolojik bir tipi olan spermatositik seminomların çoğunun 50 yaş üzerinde görülmesi ve nüks potansiyelinin çok düşük olması nedeniyle bu tümörler çok iyi prognoza sahiptir. Spermatositik seminom izlem için en ideal histolojik tipi oluşturmaktadır (2).

İzlemin dezavantajları; yüksek seviyede hasta-hekim uyumu gerektirmesi, sık aralıklarla BT çekilmesinin gerekmesi, tümör markırlarının nüksleri erken saptamada faydasının çok düşük olması nedeniyle ileride yüksek hacimli ileri evre nükslerle karşılaşılmasıdır.

Evre 1 NSGHT de İzlem

NSGHTT'nin %50-60'ı tanı anında Evre 1 olarak saptanmaktadır. Evre 1 NSGHTT'nin orşiyekto-

TABLO 3. Klinik Evre 1 Seminomda İzlem Uygulandığında Serilerde Nüks oranları (9)

Yazar	Yıl	Olgu sayısı	Takip (ay)	Nüks sayı	Nüks %
Duchesne	1990	113	30	13	12
Alhoff	1991	33	48	3	9
Horwich	1992	103	62	17	17
Ramakrishnan	1992	72	44	13	18
Von der Maase	1993	261	48	49	19
Coleman	1998	94	>120	14	15
Jones	1999	60	52	18	30
Warde	2000	226	92	37	16
Francis	2000	120	55	18	15
Chung	2002	203	110	30	17
Parker	2002	150	113	30	20
Daugaard	2003	394	60	69	18
Aparicio	2003	143	52	23	16
Choo	2005	88	145	17	19
Total		2060		356	17

mi sonrası standart tedavisi halen tartışmalıdır. Hastalar, retroperitoneal lenf nodu diseksiyonu (RPLND), izlem veya primer KT'den benzer şekilde yararlanırlar. Klinik evreleme ve takip yöntemlerindeki gelişmeler, sisplatin tabanlı kemoterapi ile etkili kurtarma tedavisinin kullanılabilirliği, RPLND'nin %70 hastada gereksiz uygulanıyor olması ve KT sonrası cerrahi uygulanabilmesi Evre 1 NSGHT hastalarında orşiyektomi sonrası izlem çalışmalarına yol açmıştır. Evre 1 NSGHT'nin prognozu çok iyi olup mevcut önerilen tedavi seçeneklerinde birbirine benzer şekilde 5 yıllık sağkalım %97-99 olarak bildirilmiştir (1).

Evre 1 NSGHT lerde prognostik önemi araştırılan parametreler primer tm evresi (pT \geq 2), lenfovasküler invazyon, embriyonel karsinom varlığı, yolk sac elemanların yokluğu, orşiyektomi öncesi tümör markır yüksekliği, proliferasyon indeksi ve anjiojenezdir. Primer tümördeki lenfovasküler invazyonun gizli metastazların en önemli belirleyicisi olduğu bildirilmiştir (1,13). Proliferasyon hızı ve embriyonel karsinom yüzdesinin her ikisinin de lenfovasküler invazyon prognostik faktörünün pozitif ve negatif prediktif değerine katkı sağladığı rapor edilmiştir (13). Buradan da anlaşılacağı gibi Evre 1 NSGHT'lerde nüks için kabul gören en önemli prognostik risk faktörleri; lenfovasküler invazyon başta olmak üzere embriyonel karsinom yüzdesinin $>$ % 50 olması ve proliferasyon oranının $>$ % 70 olmasıdır (1,13). Yeterli veri olmamakla birlikte diğer önemli histolojik risk faktörleri; yolk sac tümör olmaması, primer tümörün pT1'den ileri evre olması ve primer tümörde $>$ %50 teratom bulunmasıdır.

Evre 1 NSGHT hastalarda tek başına orşiyektomi sonrası izlem uygulandığı taktirde nüks olarak % 30'a varan subklinik metastazlar ortaya çıkacaktır (1). Lenfovasküler invazyon olan hastalarda nüks % 50, lenfovasküler invazyon olmayanlarda %15-20 oranında saptanmıştır (14,15). Birçok klinik çalışmada ortalama nüks

zamanı 4-13 ay arasında, çoğunlukla orşiyektomiden 4-5 ay sonra olmaktadır (7). EAU kılavuz 2015 'te izlemde nükslerin %80'inin ilk yılda saptandığı, ikinci yılda% 12'sinin, üçüncü yılda % 6'sının saptandığı, dördüncü ve beşinci yıllarda ise nüks oranının % 1'e düştüğü bildirilmiştir(1). Karşılaştırmalı bir çalışmanın sonuçları nükslerin %83'ünün ilk yılda %94'ünün ilk 2 yılda ve %99'unun ilk 28 ayda saptandığını ortaya koymuştur (7). Nükslerin yaklaşık % 60'ı retroperitonda; %25'i akciğerde ve %10'u yalnızca tümör markırlarında artışla ortaya çıkmaktadır. Nüks olan hastaların % 35'inde serum tümör belirteçleri normal saptanmaktadır (1). Tümör belirteçlerinin relapsı göstermedeki başarısı %4-33 arasında iken, görüntüleme yöntemleriyle birlikte bu oran %25-68'e ulaşmaktadır (7). Çok yakın takibe rağmen hastaların % 11'inde yüksek hacimli nüksler ortaya çıkmaktadır (1). Dolayısıyla tedavi planı bireyselleştirilerek risk faktörü olmayan evre 1 NSGHT hastaları için izlem, yüksek riskli hastalarda (lenfovasküler invazyon +) ise adjuvan 2 kür bleomisin, etoposid ve cisplatin (BEP) KT veya RPLND geçmişte önerilmiştir (1). Günümüzdeki yeterli takipli geniş prospektif çalışmalarda kurtarma stratejileri de dahil olmak üzere eşdeğer kansere özgü sağkalım oranları ve düşük nüks oranları (%2-3) göz önüne alındığında vasküler invazyonu olan hastalarda 1 kür BEP adjuvan KT tavsiye edilmektedir (1,16). 1 kür BEP KT sonrası nüks saptanırsa yeterli kanıt olmamakla birlikte 3 kür BEP KT önerilmektedir (1).

Relaps gelişimi olanlarda tedavi sonrası sağkalım oranı %95-100 arasındadır. Adjuvan tedavinin kararı hastanın kişisel durumlarının yanında avantaj ve dezavantajları ayrıntılı bir şekilde tartışılarak alınmalıdır.

İzlemin dezavantajları; yüksek seviyede hasta-hekim uyumu gerektirmesi, sık aralıklarla BT çekilmesinin gerekmesi, nüks saptanan hastalarda daha fazla kür KT gerekmesidir.

TABLO 4. Klinik Evre 1 NSGHT'lerde Serilerde İzlem Uygulandığında Nüks oranları (9)

Yazar	Yıl	Olgu sayısı	Takip (ay)	Nüks sayı	Nüks %
Hoskin	1986	126	42	36	29
Peckham	1987	132	43	35	27
Dunphy	1988	93	34	28	30
Raghavan	1988	46	40	13	28
Thompson	1988	36	36	12	33
Wishnow	1989	82	Veri yok	24	29
Liedke	1990	107	38	37	35
Rorth	1991	77	64	23	30
Read	1992	373	60	100	27
Sturgeon	1992	105	60	37	35
Ondrus	1994	80	>60	29	36
Freiha	1994	28	>24	4	14
Fossa	1994	102	47	22	22
Nicolai	1995	85	132	25	29
Tekgul	1995	58	39	17	29
Gels	1995	154	84	42	27
Boyer	1997	77	58	27	35
Klepp	1997	106	40	20	19
Ondrus	1998	49	37	7	14
Hao	1998	76	46	28	37
Sogani	1998	105	136	27	26
Jones	1999	31	47	15	48
Sharir	1999	170	76	48	28
Colls	1999	248	53	70	28
Francis	2000	183	70	52	28
Alexandre	2001	88	52	24	27
Roeleveld	2001	90	97	23	26
Takehi	2002	39	46	11	28
Daugaard	2003	301	60	86	29
Atsu	2003	132	38	32	24
Oliver	2004	234	84	71	30
Total		3613		1025	28

Sonuç

Günümüzde evre 1 olan gerek seminom gerekse de seminom dışı germ hücreli testis tümörlerinin tedavisinde, izleme alınıp gerektiğinde tedavi edilen hastalarda, adjuvan tedavi alan hastalarla benzer sağkalıma ulaşılabilmiş olması nedeniyle riske dayalı erken tedavi yaklaşımı sorgulanmaktadır ve özellikle Avrupa ekolünde izlem protokolü daha ön plana çıkmaktadır. İzleme uyumun düşük olması, hastanın sosyal güvencesinin varlığı ya da yokluğu, izlemde görüntüleme tetkikleri esnasında maruz kalınan radyasyona bağlı oluşabilecek risklerin varlığı gibi nedenlerle de evre 1 testis kanserlerinin tedavisinde izlem protokolü, hastayla ortak karar verilerek uygulanabilecek olan bir tedavi seçeneği olup; seçilmiş hastalarda etkin bir takip süreciyle uygulanmalıdır.

Kaynaklar

1. Albers P, Albrecht W, Algaba F, et al. European Association of Urology. EAU guidelines on testicular cancer: 2015 update.
2. Walsh. Retik. Vaughan. Wein. Campbell Üroloji. Sekizinci Baskı. Güneş Kitabevi, 2005; 2920-2932
3. La Vecchia C, Bosetti C, Lucchini F, et al. Cancer Mortality in Europe, 2000-2004, and an overview of trends since 1995. *Ann Oncol* 2010;21(6):1323-60.
4. Gandini L, Sgrò P, Lombardo F, Paoli D, Culasso F, Toselli L, Tsamatropoulos P, Lenzi A. Effect of chemoradiotherapy on sperm parameters of testicular cancer patients *Hum Reprod.* 2006 ;21(11):2882-9.
5. Peckham MJ. Surveillance following orchiectomy for clinical stage 1 testicular germ-cell malignancy. *Prog. Clin. Biol. Res.*1985; 203: 523-538.
6. Travis LB, Fossa SD, Schonfeld SJ. et al. Second cancers among 40,576 testicular cancer patients: focus on long-term survivors. *J Natl Cancers Inst.* 2005; 97: 1354-65.
7. Divrik RT, Akdoğan B, Özen H, Zorlu F. Outcomes of surveillance protocol of clinical stage 1 nonseminomatous germ cell tumors shift to risk adapted policy justified. *J Urol.* 2006; 176: 1424-1430
8. Warde P, Specht L, Horwich A, et al. Prognostic factors for relapse in stage I seminoma managed by surveillance: a pooled analysis. *J Clin Oncol* 2002; 20:4448-52.
9. Groll RJ, Warde P, Jewett MA. A comprehensive systematic review of testicular germ cell tumor surveillance. *Crit Rev Oncol Hematol* 2007 Dec;64(3):182-97.
10. Aparicio J, Maroto P, Garcia del Muro X, et al. Prognostic factors for relapse in stage I seminoma: a new nomogram derived from three consecutive, risk-adapted studies from the Spanish Germ Cell Cancer Group (SGCCG). *Ann Oncol* 2014;25(11):2173-8
11. Tandstad T, Smaaland R, Solberg A, et al. Management of Seminomatous Testicular Cancer: A Binational Prospective Population-Based Study From the Swedish Norwegian Testicular Cancer Study Group (SWENOTECA). *J Clin Oncol* 2011;29(6):719-25
12. Petrelli F, Coinu A, Cabiddu M, Ghilardi M, Borgonovo K, Lonati V, Barni S. Surveillance or Adjuvant Treatment With Chemotherapy or Radiotherapy in Stage I Seminoma: A Systematic Review and Meta-Analysis of 13 Studies. *Clin Genitourin Cancer.* 2015 Apr 20. pii: S1558-7673(15)00077-4. doi: 10.1016/j.clgc.2015.04.005. [Epub ahead of print]
13. Albers P, Siener R, Kliesch S, et al. German Testicular Cancer Study Group. Risk factors for relapse in clinical stage I nonseminomatous testicular germ cell tumours: results of the German Testicular Cancer Study Group Trial. *J Clin Oncol* 2003 Apr;21(8):1505-12.
14. Sturgeon JF, Moore MJ, Kakiashvili DM, Duran I, Anson-Cartwright LC, Berthold DR, Warde PR, Gospodarowicz MK, Alison RE, Liu J, Ma C & Pond GR. Non-risk-adapted surveillance in clinical stage I nonseminomatous germ cell tumors: the Princess Margaret Hospital's experience. *Eur Urol* 2010;59, 556–562.
15. Kollmannsberger C, Moore C, Chi KN, Murray N, Daneshmand S, Gleave M, Hayes-Lattin B & Nichols CR. Non-risk-adapted surveillance for patients with stage I nonseminomatous testicular germ-cell tumors: diminishing treatment-related morbidity while maintaining efficacy. *Ann Oncol* 2010;21, 1296–1301.
16. Cohn-Cedermark G, Stahl O, Tandstad T; SWENOTECA. Surveillance vs. adjuvant therapy of clinical stage I testicular tumors – a review and the SWENOTECA experience. *Andrology.* 2015 Jan;3(1):102-10

Küratif Tedavi Sonrası İzlem

11

Tolga Akman

Testis tümöründe takip, histopatolojik tanı, tümörün evresi ve alınan tedaviye göre değişiklik göstermektedir. Küratif tedavi sonrası en sık rekürrens ilk iki yıl içerisinde görülmektedir bu nedenle özellikle bu dönemde hastalar daha sık aralıklar ile takip edilmelidirler. Ancak, 5 yıl sonrada nüks görülebileceği unutulmamalıdır (1). Takip sırasında nükslerin daha sık görülebileceği alanlar daha sık aralıklar ile takip edilmelidir. Testis tümörlerinin takibinde en önemli sorunlardan birisi takip için kullanılan tetkiklerin bazılarının ikincil maligniteye neden olabilmeleridir. Bu nedenle takibin belli bir dengede olması çok önem arz etmektedir.

A. Evre 1 non seminomatöz germ hücreli tümörlerde takip

1. İzlem sonrası takip

İzlem veya diğer bir ifade ile bekle gör yaklaşımının sonuçları dikkatli bir pre operatif evreleme ve takipte verilecek tedavi alternatiflerine bağlıdır. İzleme alınan hastaların yaklaşık %30'unda nüks görülecektir. Bu nükslerin yaklaşık %80'i orşiektomi sonrası ilk 12 ay içerisinde

görülürken, %12'si ise ikinci yıl içerisinde ortaya çıkmaktadır. Ortanca relaps süresi 6 ay olmakla birlikte nüks 3-5 yıl hatta daha sonrasında da görülebilir ve yıllık görülme oranı %4'tür. Nüks yaklaşık %70 oran ile en sık retroperitoneumda görülmektedir. Mediastinumda ve akciğer de nüks oranı %10 civarındadır (1-2).

Tedavi sonrası takip düzenli fizik muayene, serum tümör belirteçlerinin monitorizasyonu ve görüntüleme yöntemlerinden oluşmaktadır. İzleme alınan hastaların ilk iki yıl içerisinde üç ayda bir düzenli fizik muayenesi yapılmalı ve serum tümör belirteçleri değerlendirilmelidir. Üçüncü yıldan itibaren bu değerlendirmeler yıllık yapılabilir. Abdominopelvik görüntüleme için bilgisayarlı tomografi (BT)'nin orşiektomi sonrası 3. ayda ve 12. ayda yapılması tavsiye edilmektedir (Tablo-1).

2. Retroperitoneal lenf nodu disseksiyonu sonrası takip

Gerçek anlamda yapılan bir RPLND sonrası retroperitoneal nüks oldukça nadir görülmektedir. RPLND ile relapsın olabileceği lenf nodları

TABLO 1. İzleme alınan evre 1 non seminomatöz tümörlerde askari takip şeması (Avrupa Üroloji Kılavuzuna göre)

Prosedür	1. yıl	2. yıl	3. yıl	4.5. yıl
Fizik muayene	4 kez	4 kez	4 kez	Yılda bir kez
Tümör belirteçleri	4 kez	4 kez	4 kez	Yılda bir kez
PA Ac grafisi	İki kez		İki kez	
Abdominopelvik BT	İki kez (3. ve 12. ayda)		İki yılda bir	Üç yılda bir

çıkartıldığı için tekrarlayan abdominopelvik BT gereksinimi ortadan kalkmaktadır. Ancak çok iyi bilinmektedir ki, RPLND sonrası nadir nüks oranları ancak tecrübeli merkezlerde elde edilebilmektedir. RPLND yapılan hastalarda, akciğer nüksü %10- 12 oranında görülmekte ve bu nükslerin %90'dan fazlası ilk iki yıl içerisinde ortaya çıkmaktadır. Avrupa Üroloji Kılavuzunun asgari takip önerisi Tablo 2'de özetlenmiştir.

3. Adjuvan KT sonrası takip

Adjuvan KT sonrası uzun dönem takiplerde nüks oranı düşük olup %3 civarındadır. Tek doz BEP (cisplatin, etoposide, bleomycin) kemoterapisi ile RPLND'nunu karşılaştıran randomize bir çalışmada adjuvan KT grubunda nüks oranı %1 olarak tespit edilmiştir (3). Düşük relaps nüksü nedeniyle Retroperitoneal bölgenin tekrarlanan ve uzun dönemde değerlendirme ihtiyacı hala net olarak ortaya konulamamıştır. Ancak, adjuvan kemoterapi sonrası retroperitonda geç dönemde ve yavaş büyüyen teratom gelişme riski nedeniyle, abdominal BT yapılma-

sı önerilmektedir. Asgari takip şeması Tablo 2'de verilmiştir.

B. Evre 1 seminomda takip

Seminomlu hastaların %70- 80'i tanı sırasında klinik evre bir tümörlerdir. Olguların %15- 20'sinde retroperitoneal tutulum, %5'inde ise uzak metastaz görülmektedir (1).

Orşiektomi sonrası tedavi seçeneğine bağlı olarak nüks oranı %1- 20 arasında değişmektedir. Bilindiği gibi seminomlarda tanı sırasında veya takiplerde hCG yüksekliği %30 oranında görülmektedir (2). Bu nedenle bu hastaların takibinde serum tümör belirteçleri güvenilir bir test değildir. Evre 1 seminomlu hastaların tedavi seçenekleri izlem veya adjuvan karboplatin kemoterapisinden oluşmaktadır.

1. İzlem sonrası takip

İzleme alınan evre 1 seminomlu hastalarda nüks oranı %6- 20 arasında olduğu rapor edilmiştir. Ancak takiplerde ortaya çıkan nüks, ölüm riskini artırmamaktadır. Ortanca relaps süresi 12- 18 ay

TABLO 2. RPLND yapılan veya adjuvan KT alan evre 1 non seminomatöz tümörlerde askari takip şeması

Prosedür	1 yıl	2 yıl	3 yıl	4- 5. yıl	6- 10 yıl
Fizik muayene	4 kez	4 kez	4 kez	Yılda bir kez	Yılda bir kez
Tümör belirteçleri	4 kez	4 kez	4 kez	Yılda bir kez	Yılda bir kez
PA AC grafisi	2 kez	2 kez	2 kez		
Abdominopelvik BT	1 kez	1 kez	1 kez	Yılda bir kez	

civarındadır fakat %29'a varan oranlarda nüksler daha geç dönemlerde görülmektedir. Geç dönemde ki bu yüksek nüks riski nedeniyle aktif izlem en az 5 yıl süreyle yapılmalıdır (2-4).

NCCN kılavuzunun 2016 versiyonuna göre, aktif izleme alınan saf seminomlu hastalar serum tümör belirteçleri (AFP, beta-HCG ve LDH) ile ilk yıl 3 veya 6 ay aralıklar ile 2-3 yıl için 6- 12 ay aralıklar ile ve sonrasında ise yıllık takip edilmelidirler. Aynı kılavuz, görüntüleme yöntemi olarak abdominopelvik tomografinin ilk yıl için 3., 6. ve 12. aylarda yapılmasını önermektedir (4). Sonrasında 2-3 yıl için her 6 veya 12 ay, 4-5 yıl için ise her 12- 24 ayda bir yapılmasını önermektedir. İlk relaps bölgesinin akciğer olmaması nedeniyle rutin toraks görüntülemesini semptomatik olan hastalarda önermektedir. İngiltere de yapılan bir klinik çalışmada, evre 1 seminomlu hastaların takibinde düşük doz tomografi ve MR kullanılmasının standart tomografi kadar etkili ve güvenli bir yöntem olduğu sonucuna varılmıştır (5).

2. Adjuvan tedavi sonrası takip

Evre 1 seminomlu hastalarda adjuvan tedavi sonrası nüks oranı oldukça düşük olup %0.3'ün altındadır. NCCN kılavuzu, her iki tedavi seçeneği sonrasında hastaların ilk iki yıl için 6 veya 12 ay sonrasında da yıllık olmak üzere anemnez, fizik muayene, serum tümör belirteçleri (AFP, beta-HCG ve LDH) ile takip edilmelerini önermektedir. Toplam 2466 hastanın değerlendirildiği meta analizde, adjuvan tedavi alan evre 1 seminomlu hastalarda 3 yıldan sonra nadiren relaps geliştiği bildirilmiştir (6). Bu meta analizde 3 yıl sonra, 2466 hastanın sadece 4

(%0.2)'ünde nüks geliştiği rapor edilmiştir. Bu nedenle NCCN kılavuzu, abdominopelvik tomografiyi üç yıl için yıllık önermektedir. Akciğer görüntülemesi ise klinik endikasyon varlığında yapılmasını tavsiye etmektedir.

Evre 1 seminom da tek doz veya iki doz karboplatin KT etkili bir tedavi alternatifidir ve relaps oranı %1.9- 4.5 arasındadır. Bu tedavi modalitesi genel olarak iyi tolere edilmektedir.

Retroperitoneal veya paraaortik ve ipsilateral alana verilen orta doz (20- 24 Gy) RT ile 5-10 yılda genel sağ kalım yaklaşık olarak %99'a ulaşmaktadır (1). Nüks oranı %1-2 olup sıklıkla ilk 18 ay içerisinde görülmektedir. Genel olarak nüks bölgesi supradiyatragmatik lenf nodları, mediasten, akciğer ve kemiklerdir. Çok küçük bir grupta ise nüks inguinal ve eksternal iliak nodlarda olabilir. Radyoterapinin yan etkileri spermatogenezde geçici bozulma, peptik ülser gibi gastrointestinal semptomlar ve ikincil maligniteyi indüklemesidir. Hastalarda %50'ye varan oranlarda grade 1-2 toksisite görülmektedir. Yüksek başarı oranına rağmen yan etkileri ve olası ikincil kanser gelişme riski nedeniyle güncel kılavuzlar tarafından evre 1 seminomların tedavisinde artık önerilmemektedir. Avrupa Üroloji Kılavuzu'nin evre 1 seminomlu hastalarda izlem, kemoterapi ve radroterapi sonrası asgari takip şeması tablo-3'de verilmiştir.

Metastatik seminom ve non seminomatöz hastalıkta takip

İleri evre nodal hastalıkta nüks olasılığı daha yüksektir. Evre 2 NSGHT'lü hastalarda relaps

TABLO 3. Evre 1 seminomlu hastalarda izlem, kemoterapi ve radroterapi sonrası asgari takip şeması

Prosedür	1. yıl	2. yıl	3- 5 yıl
Fizik muayene	4 kez	4 kez	4 kez
Tümör belirteçleri	4 kez	4 kez	4 kez
PA AC grafisi	İki kez	İki kez	
Abdominopelvik BT	İki kez	İki kez	36 ve 60. ayda

TABLO 4. İleri evre seminoma ve non seminomatöz germ hücreli tümörlerde asgari takip şeması

Prosedür	1 yıl	2 yıl	3- 5. Yıl	>5 yıl
Fizik muayene	4 kez	4 kez	Yılda iki kez	Yılda bir kez
Tümör belirteçleri	4 kez	4 kez	Yılda iki kez	Yılda bir kez
PA AC grafisi	4 kez	4 kez	Yılda iki kez	Yılda bir kez
Abdominopelvik BT	2 kez	2 kez	Yılda bir kez	Gerektiğinde
Toraks BT	1 kez	1 kez	Yılda bir kez	Gerektiğinde
Beyin BT	1 kez	1 kez	Yılda bir kez	Gerektiğinde

saptandığında verilecek tedavi seçeneği ne olursa olsun, %97'ye varan oranlarda mükemmel bir sağ kalım elde edilmektedir (1).

İleri evre metastatik germ hücreli tümörlerde, hastalığın yaygınlığı sağkalım ve tedaviye cevap ile korelasyon göstermektedir. Sisplatin bazlı kombinasyon kemoterapileri, hastalığın başlangıç evresinde bağlı olarak, %65- 85 arasında bir kür sağlamaktadırlar. Hastaların %50- 60'ı KT'ye tam cevap verirken, %20-30 hastada ise KT sonrası cerrahi ile kür elde edilmektedir (1- 4).

Evre 2 A ve 2 B seminomlu hastalar anemnez, fizik muayene, serum tümör belirteçleri ile bir yıl için her üç ayda bir, sonrasında ise 2-5 yıl aralığında her 6 ayda bir takip edilmelidir. Ayrıca göğüs radyolojisi ilk iki yıl için 6 ayda bir, göğüs tomografisi 3., 6. ve 12. aylarda sonrasında ise 3 yıl için yıllık yapılması tavsiye edilmektedir.

Evre 3 hastalıkta, kemoterapi sonrası takipte, rezidüel kitlesi olmayan veya 3 cm'nin altında rezidüel kitlesi olan ve normal tümör belirteç seviyesi olan hastalar, ilk yıl iki ayda bir anemnez, fizik muayene ve tümör belirteçleri ile takip edilmelidirler (1). Takip ikinci yıl 3 ayda bir, 3. ve 4. yıl 6 ayda bir, 5. yıldan sonra yıllık yapılmalıdır. Abdominopelvik tomografi 3. ve 6. ayda sonrasında ise klinik endikasyon varlığında düşünülmelidir. Göğüs grafisi ilk yıl 2 ayda bir, ikinci yıl 3 ayda bir, 3-5 yıl aralığında ise yıllık yapılması önerilirken, göğüs tomografisi semptomatik hastalarda tercih edilmelidir (1, 4). PET-scan klinik endikasyon varlığında yapılmalıdır.

Kemoterapi sonrası PET-scan negatif olsa bile 3 cm'den büyük kitlelerde canlı tümör hücresi bulunabilir. Bu yüzden bu tip hastalarda abdominopelvik tomografi ilk yıl 6 ay aralıklar ile sonrasında 5 yıla kadar yıllık yapılmalıdır. Avrupa Üroloji Kılavuzu'nun ileri evre seminoma ve non seminomatöz germ hücreli tümörlerde asgari takip şeması tablo- 4'de verilmiştir.

Kaynaklar

1. Albers P, Albrecht W, Algaba F, Bokemeyer C, Cohn-Cedermark G, Fizazi K, Horwich A, Laguna MP, Nicolai N, Oldenburg J. EAU Guidelines on Testicular Cancer, 2015; 1- 60.
2. Stephenson, AJ, Timothy D. Gilligan, TD. Neoplasms of the Testis. In: Campbell-Walsh Urology, Tenth Edition, Eds: Wein AJ, Kavoussi LR, Novick AC, Partin AW, Peters CA. (Elsevier, Philadelphia, PA, USA, 2012). Chapter 31, p 837- 900.
3. Albers P, Siener R, Krega S, et al. German Testicular Cancer Study Group. Randomized phase III trial comparing retroperitoneal lymph node dissection with one course of bleomycin and etoposide plus cisplatin chemotherapy in the adjuvant treatment of clinical stage I Nonseminomatous testicular germ cell tumors: AUO trial AH 01/94 by the German Testicular Cancer Study Group. J Clin Oncol 2008; 26: 2966-72
4. NCCN Testicular cancer Guideline Version 1.2016, p 1-62.
5. Cafferty FH, Gabe R, Huddart RA, Rustin G, Williams MP, Stenning SP, Bara A, Bathia R, Freeman SC, Alder L, Joffe JK. UK management practices in stage I seminoma and the Medical Research Council Trial of Imaging Schedule in Seminoma Testis managed with surveillance. Clin Oncol (R Coll Radiol). 2012; 24: 25-9.
6. Mead GM, Fossa SD, Oliver RT, Joffe JK, Huddart RA, Roberts JT, Pollock P, Gabe R, Stenning SP; MRC/EORTC seminoma trial collaborators. Randomized trials in 2466 patients with stage I seminoma: patterns of relapse and follow-up. J Natl Cancer Inst. 2011; 103: 241-9.

Testis Kanserlerinin Tedavisinde Kemoterapi

12

Burçak Erkol

SEMİNOM

Evre I seminom

- Evre I seminom hastaları için orşiektomi kü-ratif tedavi için genellikle yeterlidir. Hastalar cerrahi sonrası takip edilebilir ya da paraa-ortik lenf nodlarına radyoterapi uygulanabilir. AUC (area under curve)7'ye göre tek ya da iki (1) kür karboplatin de bir seçenektir.
- Takiplerine düzenli geleceğine inanılan hastalar, aktif takibe alınabilir. Yapamayacağı düşünülen hastalara kemoterapi ya da adjuvan radyoterapi önerilebilir. Bu hastalar çok iyi prognozlu hastalar olacağı için, aktif takipteki hastalar tedaviye bağlı morbidite-ye maruz kalmayacaktır.
- Aktif tedaviyi reddeden ya da daha agresif tedavi isteyen hastalara(beklenen progno-zu çok iyi olmasına rağmen)radyoterapi-dense bir ya da iki kür AUC 7'ye göre kar-boplatin uygulanabilir. Tek ajan karboplatin çok iyi tolere edilir ve radyoterapi kadar hastalık tekrarından koruyucudur. Ayrıca daha az morbiditesi vardır; azalmış fertilitte ihtimali, sekonder malignite gelişme riski

ve geç dönemde kardiyak hastalık gelişme riski daha azdır.

- Aktif takibi reddeden ve karboplatin uygulanamayacak olan hastalara radyoterapi önerilebilir.

Evre II seminom

Orşiektomiyi takiben, evre II hastalık için uygulanacak optimal tedavi tutulu lenf nodu yaygınlığına göre planlanır.

- Evre IIA – Evre IIA hastalığı olan hastalara (tutulu lenf nodu çapı ≤ 2 cm olan)kemoterapidense radyoterapi önerilebilir. Bununla birlikte sisplatin temelli kombinasyon kemoterapisi de kabul edilebilir bir alternatiftir.
- Evre IIB ve IIC – Daha yaygın retroperitoneal adenopatisi olan hastalara, sisplatin temelli kemoterapi uygulanabilir(4 kür EP-Etoposit 100 mg/m²d1-5, Sisplatin 20mg/m² d1-5, q21- ya da 3 BEP-Bleomisin 30 mg d1,8,15; Etoposit 100 mg/m²/gün d1;Sisplatin 20 mg/m²/gün d1-5; q21)(2,3).
- Artmış β - human chorionic gonadotropin (β -hCG) – Genellikle rastlanmasa da, pür

seminomu olan hastaların serum β -hCG seviyeleri yükselebilir(>50 IU/L). Bu durumun klinik önemi belirsiz olsa da böyle hastalara sisplatin temelli kemoterapi önerilebilir.

Optimal tedavi rejimini tanımlamak mümkün değildir. 3 kür BEP,4 kür EP'ye eşdeğer etkinliğe sahiptir. İki tedavi arasındaki seçim, uygulayan kişinin klinik tecrübesi ya da hastanın beklenen bleomisin tolerans yeteneğine göre yapılmalıdır.

NON-SEMİNOMATÖZ GERM HÜCRELİ TÜMÖRLER (NSGCT)

Evre I NSGCT

Evre I NSGCT lü hastalarda tedavi ilerde gelişebilecek relapsı öngördürecek mevcut bazı faktörler ışığında yapılır. Bu faktörler:

- Lenfovasküler invazyon
- Embriyonel karsinom komponent predominant hastalık
- T3 ya da T4 bir tümör varlığı

Bu risk faktörleri ışığında tedavi şu şekilde şekillenir:

- Yukardaki risk faktörlerinden hiç birinin olmadığı hastalar düşük riskli hastalığa sahiptir, bu hastalara aktif takip önerilebilir
- Risk faktörlerinden bir ya da daha fazlasına sahip hastalar yüksek riskli hastalardır ve risk faktörleri arttıkça nüks ihtimali de artar. Aktif takip, kemoterapi veya retroperitoneal lenf nodu diseksiyonu (RPLND)bu hastalar için mevcut seçeneklerdir. Yeterli cerrahi tecrübenin olduğu ellerde, RPLND uygun bir tedavi yöntemidir. Bununla birlikte, bir ya da iki kür BEP de kabul edilebilir bir tedavi yöntemidir. Herhangi bir tedavi almayı istemeyen hastalarda aktif takip de bir seçenek olabilir. Bununla birlikte, aktif

takibi seçen hastalar relaps riskinin %40'lar civarında olduğunu da bilmelidir.

Evre II NSGCT

Evre II hastalığı olan NSGCT'lü hastalarda tedavi klinik patolojik hastalığa göre yapılır.

1. Patolojik evre II NSGCT: Patolojik lenf nodu tutulumunun RPLND sonrası doğrulandığı hastalar patolojik evre II hastalığa sahiptir. RPLND'yi takiben planlanacak tedavi nodal tutulumun yaygınlığına göre yapılmalıdır
 - a. Nodal metastazları ≤ 2 cm olan hastalar takip edilebilir. Adjuvan kemoterapi relaps riskini dramatik olarak azaltsa da, sağ kalıma faydası yoktur; çünkü hastalık relapsında kemoterapiyle tedavi edilen hastalar da küratif olarak tedavi edilecektir.
 - b. Nodal tutulumu >2 cm olan hastalar, relaps riski rölaf olarak yüksek olduğu için iki kür sisplatin temelli adjuvan kemoterapiyle tedavi edilmelidir.
2. Klinik evre IIA NSGCT: Radyolojik olarak anormal nodal 1-2 cm lenf nodları olan ve normal serum tümör belirteçleri olan hastalara RPLND önerilebilir. Sonrasında eğer ek tedavi gerekirse patolojik evreye göre yapılabilir.
3. Klinik evre IIB ve IIC NSGCT: radyolojik olarak saptanan lenf nodları ≥ 2 cm olan ve/veya artmış serum tümör belirteçleri olan hastalar primer olarak sisplatin temelli kombinasyon kemoterapisi almalıdır. 3 kür BEP ya da 4 kür EP kabul edilebilir tedavi rejimleridir.

İLERLEMİŞ HASTALIK

İlerlemiş testiküler germ hücreli tümör tedavisi histolojik tipe göre farklılık göstermez. Bunun yerine, tedavi seçimi International Germ Cell Cancer Collaborative Group (IGCCCG) risk sıralama sistemine göre yapılır.

İlerlemiş testis germ hücreli kanserlerde risk sınıflaması

SEMİNOMLAR
İyi risk grubu
<i>Bunların hepsinin olması:</i>
Herhangi bir primer bölge
Lenf nodları ve/ya da akciğer harici herhangi bir organda metastaz olmaması
Normal serum AFP
Orta risk grubu
<i>Bunların hepsinin olması:</i>
Herhangi bir primer bölge
Lenf nodları ve /ya da akciğer harici diğer organ metastazları
Normal serum AFP
NON-SEMİNOMATÖZ GERM HÜCRELİ TÜMÖRLER
İyi risk grubu
<i>Bunların hepsinin olması:</i>
Testiküler ya da retroperitoneal primer tümörler
Lenf nodları ve /ya da akciğer harici herhangi bir organda metastaz olmaması
Serum AFP <1000ng/mL, beta-hCG <5000 mIU/mL, LDH <normalin üst sınırının 1.5 katı
Orta risk grubu
<i>Bunların hepsinin olması:</i>
Testiküler ya da retroperitoneal primer tümörler
Lenf nodları ve /ya da akciğer harici herhangi bir organda metastaz olmaması
Serum AFP 1000-10.000 mg/mL olması YA DA
Serum beta-hCG 5000-50.000 mIU/mL YA DA
LDH üst limitin 1.5-10 katı arasında olması
Kötü risk grubu
<i>Bunlardan herhangi birinin olması:</i>
Metastazlı ya da değil mediastinal primer, YA DA
Lenf nodları ve /ya da akciğer harici diğer organ metastazları, YA DA
Serum AFP >10.000 ng/mL, YA DA
LDH'ın normalin üst sınırınının 10 kat üzerinde olması

AFP: alfa-fetoprotein, beta-hCG: beta –human koryonik gonadotropin, LDH: laktat dehidrogenaz (International Germ Cell Cancer Collaborative grup kılavuzundan alınmıştır)

Seminomlu hastalar iyi ya da orta riskli hastalar olarak ayrılırken; non-seminomatöz hastalıklı hastalar iyi, orta ve kötü riskli hastalık olarak ayrılır.

Risk gruplarına göre tedavi;

- İyi risk gruplu hastalık: İyi risk grubundaki hastalara, 3 kür BEP önerilebilir. Bununla birlikte, akciğer kapasitesi ile ilgili problemi olan hastalar EP ile de tedavi edilebilir.
- Orta ya da yüksek risk gruplu hastalık: Orta ya da yüksek risk grubundaki hastalara 4 kür BEP önerilebilir. Alternatif tedavi rejimi olarak bleomisin kullanamayacak olan hastalara etoposid, ifosfamid ve sisplatin uygulanabilir. Bununla birlikte yüksek doz kemoterapi ve olog kök hücre nakli de ümit verici bir tedavi yöntemi gibi durmaktadır. Bu tedavi yöntemini kötü risk grubunda olup, herhangi bir klinik çalışmanın dışında kalmış hastalara önerebiliriz.

Adjuvan tedaviyi takiben, tedavi sonrası bilgisayarlı tomografi yapılmalıdır. Bu, özellikle tedavi öncesinde retroperitoneal lenf nodu olan hastalar için önemlidir.

PRİMER TEDAVİ SONRASI HASTALIĞIN İDARESİ – Orşiektomi sonrası hastalık yönetimi, hastalığın histolojik tipi ve rezidüel hastalık varlığı ile ilişkilidir.

SEMİNOM

- Eğer adjuvan tedavi sonrası rezidüel hastalık varlığı ile ilgili bir bulgu yoksa takip uygun bir seçimdir. Buna ek olarak, tedavi sonrası rezidüel hastalık eğer <3 cm ise cerrahi tedaviden önce takip uygun bir seçim olabilir
- Eğer primer uygun tedavi sonrası ≥3 cm rezidüel hastalık pozitron emisyon tomografisinde (PET) yapılmalıdır. Eğer PET tarama negatif olarak saptanırsa takip önerilebilir. Pozitif PET tarama rezidüel hastalığı işaret

eder, rezeksiyon uygun tedavi yöntemidir. Eğer rezeke edilmiş rezidüel hastalıkta canlı germ hücreli tümör hücreleri saptanırsa ek olarak iki kür daha kemoterapi eklenmelidir.

NON-SEMINOMATÖZ GERM HÜCRELİ TÜMÖR

- Serum tümör belirteçleri normale dönmüş fakat görüntüleme ≥ 1 retroperitoneal 1 cm'nin üzerinde lenf nodu olan hastalara RPLND uygulanmalıdır. Eğer RPLND yapılmıyorsa, takip uygun olabilir.
- Persiste artmış serum tümör belirteçleri olan hastada, stabil ya da yavaş bile düşüyor olsa hastalık idaresiyle ilgili bir fikir birliği yoktur. Bu hasta grubu relaps riski yüksek hastalar olsa da ek kemoterapi önerilmez. Post kemoterapi RPLND ya da takip uygun bir seçimdir. Seçim için karar verirken, hasta mutlaka bilgilendirilmeli ve eğer mümkünse RPLND yapılmalıdır.

TEDAVİ SONRASI TAKİP

NSGCT tanılı hastalarda periyodik olarak serum beta human koryonik gonadotropin (β -hCG) ve AFP konsantrasyonlarının takibi, erken relapsı belirlemede en duyarlı yöntemdir.

Seminom tanılı hastalarda serum tümör belirteçlerinin yeri pek yoktur, daha çok görüntüleme ya da muayene ile hastalık tekrarı saptanır. Birçok hastada hastalık, başlangıç tedavisini izleyen ilk bir ya da ikinci yılda tekrarlar. Nadir de olsa, ilk beş yılı takip eder geç relapslara da rastlanır. Tedavi sonrası takip yoğunluğu orijinal tümörün histolojisi, başlangıç evresi ve başlangıçtaki tekrarlama riskine göre yapılmalıdır.

RELAPS YA DA REFRAKTER HASTALIKTA TEDAVİ

Tekrarlanmış germ hücreli tümörde tedavi başlangıçta yapılan tedavi, tekrarladığı yer ve tümör histolojisine göre yapılmalıdır.

- Tekrarladığı dönemde, kemoterapi naive hastalığa sahip hastalara BEP ya da EP uygulanabilir. RPLND, seçilmiş hastalarda kemoterapiye alternatif olabilir.
- Post orşiektomi kemoterapi sonrası tekrarlayan hastalıkta, vinkristin, ifosfamid ve sisplatin (VIP) oluşan kemoterapi uygulanabilir. Diğer seçenekler, vinblastin veya paklitaksel ve ifosfamid, sisplatin (VeIP ya da TIP).
- Daha önceden etopositle tedavi edilmemiş hastalarda VIP tercih edilebilir.
- İlk kemoterapiden sonraki ilk dört hafta içinde tekrarlayan hastalar sisplatin dirençli olarak kabul edilir ve yüksek doz kemoterapi protokolleri ile tedavi edilmelidir.
- Geç relaps eden tümörler nadir görülür ve yavaş büyüme eğilimindedirler. Tedavilerinde agresif cerrahi ve sistemik tedavi yer alır. Cerrahi, bu hastalarda uzun sağ kalımda can alıcı noktadır.
- Beyin metastazları, tek başlarına görüleceği gibi diğer metastazlarla da birlikte saptanabilir. İlk başta seçilmesi gereken tedavi kemoterapi olmalıdır. Bununla birlikte seçilmiş hastalarda, kemoterapi ve kranyal radyoterapi birlikte kullanılabilir, cerrahi rezeksiyon yapılabilir(4).

KAYNAKÇA

1. 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 TE 19/EORTC 30982 study. J Clin Oncol 2011 doi/10.1200/JCO.2009.26.4655.
2. Detti B, Livi L, Soccaiaiti S, et al. Management of stage II testicular seminoma over a period of 40 years. Urol Oncol 2009; 27: 534-538.
3. Garcia-del-Muro X, Maroto P, Guma J, et al. Chemotherapy as an alternative to radiotherapy in the treatment of stage IIA and IIB testicular seminoma: a Spanish Germ Cell Cancer Group Study. J Clin Oncol 2008; 26:5416-5421.
4. Up to date treatment of testis cancers.

Testis Kanserlerinin Tedavisinde Radyoterapi

13

Fulya Ağaoğlu

Testis kanseri 15-35 yaş arası erkeklerde en sık görülen solid tümördür. Testis tümörlerinin %95'den fazlası germ hücreli tümörlerdir. Germ hücreli tümörlerin %40'ı seminom, %60'ı ise non-seminomdur ^{1,2}. Seminom sıklıkla lenfogen metastaz yapma eğilimindeyken seminom dışı germ hücreli tümörler daha çok hematojen metastaz yapmaktadır.

Testisin lenfatik drenajı; inguinal kanal boyunca spermatik kordun damarlarına eşlik ederek retroperitoneal bölgeye gider. Retroperitoneal lenf nodlarına yayılmış olan metastaz, mediasten ve supraklavikuler lenf nodlarına kadar ilerleyebilir. Testis tümörü tanısı almış hastalara metastaz taraması için abdominopelvik BT çekilmesi esastır. Batında lenfatik metastaz varsa veya marker yüksek seminom-dışı tümör varsa toraks BT de tetkiklere eklenmelidir.

Testis tümörlerinin standart tedavisi orşiektomidir. Radyoterapinin rolü daha çok erken evre seminomda ve metastazların palasyonu gereken durumlarda ortaya çıkmaktadır.

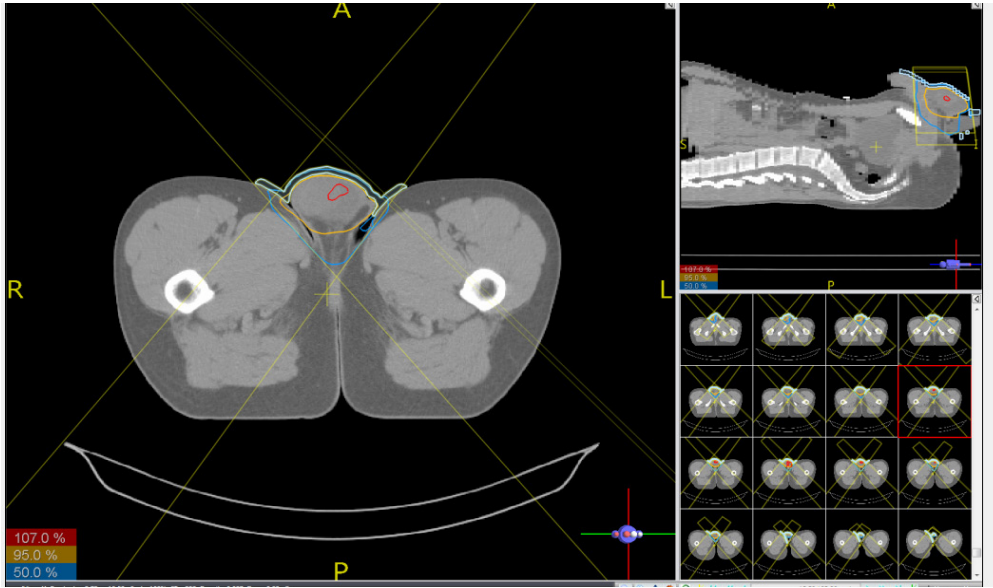
Testiküler intraepitelyal neoplazi (TİN) tedavisinde radyoterapi

İnatubuler germ hücreli tümör pekçok germ hücreli tümörün öncü lezyonudur. İnvaziv germ hücreli testis tm.lerinin %95'nde çevre testiste TİN vardır ². Testis kanseri riski yüksek olan gruplarda da TİN görülme olasılığı yüksektir :

- Kriptorşidizm (%2-4)
- İnfertilite (%1)
- Çift genitalia (%25)
- Testis tümürlü olguda karşı testiste (%5)

Testis intratubuler germ hücreli tümörlerinin tedavisinde orşiektomi ve radyoterapi uygulanabilir. Kemoterapi, invaziv germ hücreli tümörlerde başarıyla tedavi sonuçları vermekle birlikte TİN için etkin olmamakta ve 5 yılda %21 nüks saptanmaktadır.

TİN tedavisinde orşiektomi yapılabilir fakat, sonrasında testosteron replasmanına bağımlılık söz konusu olduğundan radyoterapi TİN tedavisinde ilk tercih olmaktadır. Uygulanan 14-20 Gy RT dozu ile Leyding hücre fonksiyonu



Resim 1. TİN radyoterapi uygulama sahası.

korunabilmektedir. Genellikle elektron ışınları ile uygulanan testis radyoterapisi sonrasında TİN eradikasyonu %100 oranındadır³.

Evre I seminoma tedavisi

İzlem

Evre I seminomada standart tedavi radikal inguinal orşiektomidir. Orşiektomiden sonra takip edilen hastalarda nüks oranı 5 yılda %15-20 olup, sıklıkla infradiafragmatiktir. İzlem protokolünde klinik muayene ve orşiektomi sonrası tümör belirteçleri (AFP, B-HCG ve LDH) ilk yıl 3-6 ayda bir, 2-3. Yılda 6-12 ayda bir; 3 yılı doldurduktan sonra da yıllık takip edilmelidir. Batın görüntülemesi abdominopelvik BT şeklinde yapılır ve ilk yıl 3., 6. 12. ayda, daha sonra 6 ayda bir ve 4.yıldan itibaren de yılda bir olacak şekilde BT çekilir. Semptom olmadıkça toraks görüntülemesi şart değildir. İzlem protokolüne alınan hastaların uzun süre BT çekirme zorunluluğu nedeniyle maruz kaldıkları düşük

doz radyasyonun yol açabileceği ikincil kanserlerden çekinilmektedir. Bu nedenle İngiltere’de başlatılan TRISST çalışması, daha az sayıda BT veya BT’ye alternatif olarak MRG ile hastaların güvenli bir şekilde izleminin mümkün olup olmadığını araştırmaktadır; sonucu henüz yayınlanmamıştır.

Nüks sonrası salvaj radyoterapi veya kemoterapi ile hastalığa özgü sağkalım yine 5 yılda %100 olmaktadır. Genç hastaları gerek radyoterapi gerekse kemoterapinin yan etkilerinden korumak için günümüz protokollerinde daha çok izlem tercih edilmektedir.^{6,7,8}

Radyoterapi

Geçtiğimiz 50 yıllık süreçte evre I seminomun tedavisinde, orşiektomi sonrası adjuvan paraaortik/paraaortik-ilyak radyoterapi standart tedavi olarak uygulandı.

Paraaortik (PA) ve ilyak saha ile paraaortik saha karşılaştırıldığında daha iyi tolere edildiği



Resim 2. Evre I seminomda radyoterapi sahası (paraaortik).

saptandı. Lenfatik drenajı bozulmamış evre I seminomda, PA ışınlama daha az hematolojik, gastrointestinal, gonadal toksisite fakat daha yüksek pelvik nüks riskine yol açar. Ancak nüks oranları her iki kolda da düşük olduğundan PA RT standart olarak önerilir.

Radyoterapiye bağlı saha içi ikincil kanserler (mide, pankreas vb) bildirilmiştir. Bu nedenle genç hastaları sekonder maligniteden koruyabilecek alternatif yöntem arayışı tek doz karboplatin çalışmasını getirmiştir. Radyoterapi ile tek doz carboplatini karşılaştıran çalışmada nüks oranları benzer bulunmuştur; 5 yıllık hastalıksız sağkalım KT kolunda %94.7, RT kolunda %96 (HR, 1.25; p=.37).⁹

TABLO 1. Paraaortik radyoterapiye kontrendike durumlar

Seminoma tedavisinde radyoterapi uygulamasına kontrendike durumlar

At nalı böbrek varlığı
İnflamatuvar barsak hastalığı
Daha önce batin bölgesine uygulanan radyoterapi
Aktif peptik/duodenal ülser

Medical Research Council, Avrupa'da evre I seminomların optimal tedavi stratejisini belirlemek için ardarda 3 çalışma yürüttü. TE10 çalışmasında RT sahası (PA vs PA/ilyak); TE18 çalışmasında RT dozu (20 Gy vs 30 Gy); TE19 çalışmasında ise adjuvan tedavi modalitesi (RT vs KT) karşılaştırıldı. Çalışmalarda 2466 olgu, ortalanca izlem süreleri 6,4-12 yıl olacak şekilde izlendi.¹⁰ Bu çalışmaların sonucunda; paraaortik RT'nin paraaortik/ilyak RT yerine uygulanabileceği, 20 Gy RT'nin 30 Gy RT'den daha az etkin olmadığı ve tek doz karboplatin ile RT etkinliğinin benzer olduğu saptandı.

Günümüzde paraaortik radyoterapi, izlem protokolüne uyamayacak olan hastalar için önerilir. Paraaortik sahaya, doz 20 Gy/10 fraksiyon olacak şekilde uygulanır¹¹ (Resim 2).

Bazı durumlarda radyoterapi uygulaması mümkün değildir (tablo 1), bu hastalara adjuvan tedavi uygulanması planlanıyorsa kemoterapi önerilmelidir. Hastaya özgü tedavi modeli seçilirken tedavinin avantaj ve dezavantajları da gözönünde bulundurulmalıdır (Tablo 2).

TABLO 2. Seminoma tedavisinde radyoterapinin avantaj ve dezavantajları

Radyoterapinin avantajları	Radyoterapinin dezavantajları
Etkin bir tedavi	Sekonder kanser riski
Uzun dönem sonuçları mevcut	Saha-dışı yineleme
Akut toksisite sınırlı	Karşı testis dozu
Daha az görüntüleme	Kardiyovasküler toksisite olasılığı
Azalmış yineleme kaygısı	

Kemoterapi

Tek ajan karboplatin (1-2 kür) uygulanması şeklindedir. Karboplatin AUCx7, intravenöz olarak verilir. Mead ve ark.nın metaanalizinde, 2466 hasta değerlendirilmiştir ve hem KT kolunda hem de RT kolunda 3 yılda nüks oranı %0.2 olarak bildirilmiştir. Üç yıldan sonraki takipte de nüks oranı azalmaktadır. Bu nedenle adjuvan tedavi alan hastaların takibinde ilk 3 yıl BT çekildikten sonra semptom olmadıkça gerek kalmamaktadır⁴.

Evre IIA-B seminomda tedavi

Evre IIA seminomda batın BT'de 2 cm'den küçük tutulmuş lenf nodları saptanır. Evre IIB'de ise tutulmuş lenf nodları 2-5 cm çaptadır. Evre II A ve B seminomlarda 5 cm'den küçük lenfatik nodal metastaz olduğu için radyoterapi yapılması esastır. Radyoterapi sahası paraaortik + ipsilateral iliyak lenf nodlarını içerir¹²⁻¹⁴. Uygulanan doz 20 Gy + gross hastalığa bo-



Resim 3. Evre 2A-B seminomda radyoterapi sahası (Dog-leg).

ost (Evre IIA için 10 Gy, IIB için 16 Gy boost) şeklindedir¹² (resim 3). Radyoterapi etkin bir tedavi yöntemidir ve tedavi sonucunda hastaliksız sağkalım 5 yılda %94-96, genel sağkalım %100 olmaktadır

Evre IIB seminomda lenfadenopatiler fazla sayıda ve 3 cm'den büyükse 4 kür EP (Etoposid ve sisplatin) veya 3 kür BEP (bleomisin, etoposid, sisplatin) radyoterapiye alternatif olabilir¹³.

Kemoterapi

Seçilmiş Evre IIB'lerde (lenfatik tutulum yoğun veya RT kontrendike hastalarda) KT uygulanabilir. 4 kür EP veya 3 kür BEP şeklindedir.

KAYNAKLAR

1. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics 2015. CA Cancer J Clin 2015; 65, 5-29
1. Shanmugalingam T, Soultati A, Chowdhury S, et al. Global incidence and outcome of testicular cancer. Clin Epidemiol 2013; 5, 417-27
2. Sedlmayer F, Höftl W, Kozak W, et al. Radiotherapy of testicular intrathraepitelial neoplasia (TIN): a novel treatment regimen for a rare disease. Int J radiat Oncol Biol Phys 2001;50(4), 909-913.
3. Mead GM, Fossa SD, Oliver RT, et al. Randomized trials in 2466 patients with stage I seminoma: Patterns of relaps and follow up. J Natl Cancer Inst 2011; 103, 241-249.
4. Warde P, Specht L, Horwitsch A, et al. Prognostic factors for relapse in stage I seminoma managed by surveillance: a pooled analysis. J Clin Oncol 2002;20, 4448-52.
5. Groll RJ, Warde P, Jewett MA. A comprehensive sytematic review of testicular germ cell tumor surveillance. Crit Rev Oncol Hematol 2007;64, 182-197.
6. Chung P, Parker C, Panzarella T, et al. Surveillance in stage I seminoma: risk of late relapse. Can J Urol 2002;9, 1637-40.
7. Chung P, Warde P. Stage I seminoma adjuvant treatment is effective but is it necessary? J Cancer Inst 2011;103, 194-196.
8. Oliver RT, Mason MD, Mead GM, et al. Radiotherapy vs single dose carboplatinin adjuvant treatment of stage I seminoma: A randomized trial. Lancet 2005;366, 293-300.
9. Jones WG, Fossa SD, Mead GM, et al. Randomized trial of 30 vs 20 Gy in the adjuvant treatment of sta-

- ge I testicular seminoma: a report on Medical Research Council Trial TE18, European Organisation For The Research and Treatment of Cancer Trial 30942 (ISRCTN18525328). *J Clin Oncol* 2005; 23, 1200-8.
10. Fossa SD, Horwich A, Russel JM, et al. Optimal planning target volume for stage I testicular seminoma: a Medical Research Council randomized trial. *Medical Research Council Testicular Cancer Working Group. J Clin Oncol* 1999;17,1146.
 11. Classen, J, Schmidberger H, Meisner C, et al. Radiotherapy for stages IIA/B testicular seminoma: final report of a prospective multicenter clinical trial. *J Clin Oncol* 2003;21, 1101-1106.
 12. Patterson H, Norman AR, Mitra SS, et al. Combination carboplatin and radiotherapy in the management of stage II testicular seminoma: comparison with radiotherapy treatment alone. *Radiother Oncol* 2001;59, 5-11.
 13. Schmidberger H, Bamberg M, Meisner C, et al. Radiotherapy in stage IIA and IIB testicular seminoma with reduced portals: a prospective multicenter study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997;39, 321-326..

Testis Tümörlerinde Primer Retroperitoneal Lenf Nodu Diseksiyonu

14

Ferhat Ateş • Ercan Malkoç

Özet

Günümüzde testis tümörleri için primer retroperitoneal lenf nodu diseksiyonunun (RPLND) yeri gittikçe azalmaktadır. Seminomlar için evre 1 hastalıkta RPLND önerilmezken, seminom dışı tümörlerde ise sadece seçilmiş hasta grubunda yapılması önerilmektedir. Seminom dışı tümörlerde vasküler invazyon ve embriyonel karsinom oranının yüksekliği gibi başlıca risk faktörleri dikkate alınarak yapılan risk dayalı tedavi yöntemi yaygın kullanım alanı bulmuşken, erken evrede yakalanıp tedavisi ve takibi başlanan hastalarda yakalanan %99 gibi yüksek sağkalım nedeniyle riske bakılmaksızın izlem ve gerektiğinde tedavi görüşü halen daha hakim hale gelmiştir. Yine de günümüzde evre 1, 2a ve oldukça seçilmiş 2b Seminom Dışı Germ Hücreli Testis Tümörlerinde (SDGHTT) primer RPLND halen bir tedavi seçeneğidir.

Retroperitonun değerlendirilmesinde altın standart kabul edilen kontrastlı bilgisayarlı tomografinin duyarlılığının çok yüksek olmaması, evre 1 kabul edilen %30 civarında hastanın RPLND sonrası evre 2 olduğunun anlaşılması, primer RPLND'nin doğru evreleme sağlayıcı ve tedavi edici yönünü ortaya koymaktadır. Bunun yanında kemoterapi yanıtı olmayan teratom varlığında başka seçenek olmaması da primer RPLND uygulanması için endikasyon oluşturmaktadır. Genç ve üreme çağındaki erkekler için önemli bir sorun oluşturabilecek olan retrograd ejakülasyon komplikasyonu gelişmemesi için, yapılacaksa mutlaka şablona uygun ve sinir koruyucu RPLND yapılmalıdır. Takibe uyumun düşüklüğü ve düzenli takibe rağmen yüksek hacimli nüks ortaya çıkması da primer RPLND'yi önermek için gerekçeler olabilir. RPLND ile hasta takipleri kolaylaşmakta, hastanın stresi de azalmaktadır.

Giriş

Tarihsel süreç içerisinde birçok hastalığın tedavisinde olduğu gibi testis tümörlerinin de tedavi yaklaşımındaki değişiklikler sağkalım oranlarını arttırmıştır. 19. yüzyılda testis teratomu nedeniyle sadece orşiektomi ile tedavi edilen hastaların sağkalımı %20 oranındaydı(1). 20. yüzyılda Evre 2 SDGHTT'de RPLND'nin tedavi etkinliğinin gösterilmesinden sonra(2), 2. Dünya Savaşı döneminde retroperitoneal tutulumu olan 40 hastaya RPLND yapılmış ve 19'unda sağkalımın uzadığı görülmüştür(3). 21. yüzyılın başlarında RPLND sayesinde testis tümörlerinde sağkalım oranının %60'ı aştığı saptanmıştır(4,5). Günümüzde ise Evre 2a-2b SDGHTT'lerinde primer sinir koruyucu RPLND'nin kür oranının %98'in üzerinde olduğu rapor edilmektedir (6-9).

Günümüzde RPLND'nin yeri

Evre 1 testis tümörü; tümör belirteçleri normal veya orşiektomi sonrası yarılanma ömrüne uygun bir şekilde belirteçlerin düştüğü ve görüntüleme yöntemleriyle retroperiton ve akciğerlerde metastaz saptanmayan hastalıktır. SDGHTT'lerin önemli bir kısmı evre 1 hastalığa sahiptir (10). Evre 1 seminomlarda RPLND yapıldığında sonrasında retroperitonda nüks insidansı yüksek (% 9,5) olduğu için primer tedavi olarak seminomlarda RPLND tavsiye edilmemektedir (11). Evre 1 SDGHTT'lerinde sinir koruyucu RPLND halen bir seçenek olarak yerini korumaktadır. Bununla birlikte son 10 yılda kemoterapi alanındaki gelişmelere paralel olarak Evre 1 SDGHTT'lerinde primer RPLND'nin kullanımı azalma eğilimindedir. Navai ve ark. tarafından gerçekleştirilen Surveillance Epidemiology and End Results (SEER) veritabanı incelemesinde 1988 – 2003 yılları arasında 4011 klinik Evre1 SDGHTT'lü olgunun %39'una (1557 hasta) primer RPLND, %61'ine (2454 hasta) KT veya takip uygulandığı saptanmıştır. Yıllara göre RPLND'nin uygulanma oranı ise 1988-

1993 arasında %53; 1994-1998 yılları arasında %40 ve 1998-2003 yılları arasında %30 olarak rapor edilmiştir (12).

Evre 2 hastalıkta ise 2011'de güncellenmiş Avrupa Üroloji kılavuzlarına göre tümör belirteçleri normal düzeyde olduğunda primer RPLND bir seçenektir (13). Aynı şekilde *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN) kılavuzlarına göre de tümör belirteçleri normal düzeyde olan evre 2a ve oldukça seçilmiş 2b germ hücreli testis tümörlerinin primer tedavisinde RPLND'nin yeri vardır ve olguların %90'ından fazlasında kür sağlamaktadır.

Takip protokolünde iken geç nüks gelişen hastaların tedavisi ile ilgili yeni yayınlanmış bir çalışmada İndiana Üniversitesi'nde kriterlere uygun ortanca yaşı 29.3 yıl olan 28 hastaya tanıdan ortanca 48.5 ay sonra müdahale edilmiş, bunlardan 19'una kemoterapi verilmiş, 9'unda ise primer RPLND uygulanmıştır. Patolojik olarak sırayla 10, 5 ve 13 hastada fibrozis, teratom ve canlı tümör saptanmıştır. Son takipte hastaların %85.7'si hastaliksizken 4'ü (%14.3) hastalık nedeniyle kaybedilmiştir. Yazarlar takip sırasında saptanan geç nüks durumunda yapılacak RPLND ile önceden bildirilenlere göre daha iyi sağkalım sonucu elde edildiğini ve histolojinin de daha makul olduğunu bildirmişlerdir (14).

RPLND tekniği ve şablonları

Testisin SDGH tümörlerinde evreleme ve tedavi için RPLND kritik bir rol oynamaktadır. Düşük hacimli lenf nodu metastazı olan hastaların çoğunda RPLND ile kür sağlanabilmektedir. Her iki tarafta ureterler, inferior mezenterik arter, iliak damarlar, renal venler sınır olmak üzere retroperitonun lenfatik zincirden temizlenmesi gerekmektedir. Bu alanda tüm vasküler yapılar tamamen çıplaklaştırılmalı, lomber venler bağlanarak, vena kavanın tüm çevresi boşaltılmalıdır. Lenfatik akımın bloke edilmesi için ve takibi kolaylaştırmak için diseksiyon sınırla-

rına metal klipsler konması önerilir. RPLND ile başlangıç deneyiminde diseksiyon sınırları çok geniş tutulmuştur ve tüm retroperitonu içermiş (*full-template* RPLND), sempatik sinir liflerindeki ve ganglionlarındaki hasar sonucu retrograd ejakülasyon ve genel komplikasyon oranları yüksek bulunmuştur. Haritalama çalışmaları sonrası özellikle sol taraf tümörlerinin sağ taraf retroperiton alanına yayılmadığı, sağ taraf testis tümörlerinde ise sola yayılımın düşük de olsa olabileceği görüldükten sonra modifiye şablonlar kullanılarak retrograd ejakülasyon oranları düşürülebilmektedir. Ancak %3-23 gibi şablon dışı alanlarda tümör bırakma riski ortaya çıkmıştır. Düşük hacimli metastazı olan hastalarda halen sinir koruyucu tek taraflı şablona uygun primer RPLND standart hale gelmiştir (15). Sol taraf için şablonda sol renal ven üst sınırı, sol üreter lateral sınırı, inferior mezenterik arterden (İMA) sola dönülerek iliak damarlar ve üreter çaprazına kadar olan alan alt sınırı ve aortanın mediali ise medial sınırı oluşturmaktadır. İMA'nın altında yaygın sempatik zincir olduğundan bu alana dokunmamak, sinir koruyucu cerrahi ve antegrad ejakülasyonun korunması açısından kritik öneme sahiptir. Sağ taraftaki diseksiyonda ise yine üreter ve renal ven lateral ve üstteki sınırı, İMA ve iliak damarlarla üreter çaprazı alttaki sınırı oluşturmakta, medialde ise bu kez interaortokaval alanı da içerecek şekilde hatta aortanın üzerine kadar gidilmesi önerilmektedir.

Patolojik Evreleme

Testis tümörleri sıklıkla ve ilk olarak retroperitonea metastaz yapmaktadır. Retroperitonun değerlendirilmesi halen en güvenilir olarak oral ve intravenöz kontrastlı bilgisayarlı tomografi (BT) ile yapılmaktadır. Ancak abdominopelvik BT'nin duyarlılığı %70-80'dir. Yani lenf nodunun büyüklüğüne ve morfolojisine bağlı olarak %30'lara varan oranda yanlış negatif sonuçlar

görülebilmektedir (16). Yeni nesil BT'lerle de bu oran değişmemektedir. Ayrıca abdomen ve pelvisin lenf nodu açısından değerlendirilmesinde magnetik rezonans görüntülemenin de (MRG) ek bir katkısı yoktur. MRG sadece kontrast verilmesi uygun olmayan hasta grubunda uygulanabilir. BT ile kıyaslandığında pozitron emisyon tomografinin (PET) duyarlılığında bir üstünlük olmadığı da bilinmektedir (17,18). Dolayısıyla evreleme için en uygun yöntem BT gibi görünmektedir ve ne yazık ki BT ile evreleme kesin olarak yapılamamaktadır (19).

Klinik Evre 1 olarak değerlendirilen SDGHTT'lü olguların %30'unda subklinik retroperitoneal metastaz vardır (20-22). Bizim 44 olgudan oluşan klinik serimizde de evre 1 kabul edilmiş olguların 14'ünde (%32) patolojik evre 2 (11 N1 ve 3 N2) saptadık (23). Bu hastaların evrelemesinin doğru yapılabilmesi için RPLND iyi bir seçenek olarak görünmektedir. Hem Avrupa Üroloji Birliği (EAU) tarafından 2015 yılında yayımlanan Testis Kanseri Kılavuzunda (13) hem de NCCN tarafından 2015 yılında yayımlanan Testis Kanseri Kılavuzunda patolojik evreleme için RPLND'nin yeri belirtmektedir. Ancak evre 1 hastaların %30'unda subklinik metastaz olduğu düşünülecek olursa, %70 hastaya gereksiz cerrahi yapılmış olacağı düşünülebilir. Oysaki risk faktörlerine göre seçilmiş hasta grubunda ve deneyimli merkezlerde yapılan RPLND'de sonuçlar farklı olacaktır. Stephenson ve arkadaşları (24) SDGHTT'de seçilmiş hasta grubunda RPLND'nin etkinliğini araştırmışlardır. Orşiektomi sonrası tümör belirteçleri düşmeyen ve klinik evre 2b olan hastalar çalışmadan çıkarılmıştır. 1989 ile 2002 yılları arasında toplam 453 hastaya primer RPLND uygulanmış ve sonuçlar 1999 öncesinde yapılan RPLND olguları ile karşılaştırılmıştır. İlginç olarak 1999 yılından sonra yapılan RPLND'lerde patolojik evre 2a hastalarda anlamlı bir artışın olduğu görülmüştür (1999 öncesi %40, sonrası %64; p=0,01). Ayrıca adjuvan kemoterapi

almayan hastalarda 4 yıllık takiplerde progresyonsuzluk oranlarına bakıldığında 1999 sonrası RPLND yapılan hastalarda istatistiksel olarak anlamlı bir azalmanın olduğu görülmüştür (1999 öncesi %83, sonrası %96; $p=0,005$). Dolayısıyla deneyimli merkezlerde yapılan RPLND ile evre 2a hasta grubunda artış ve progresyonda azalma olacağı öngörülmektedir.

Diğer taraftan klinik evre 2a-2b olarak değerlendirilen tümörlerin %13-35'inin patolojik evresinin evre 1 olduğu bilinmektedir (25-27). Dolayısıyla bu olguları evre 2 olarak değerlendirerek yapılacak primer kemoterapi bu hastalarda gereksiz tedavi olacaktır. RPLND ise hem kür sağlayacak hem de hastanın klinik evresini doğru olarak saptamaya yardımcı olacaktır. Weissbach ve arkadaşları (28) klinik evre 2a-2b NSGHTT'de primer tedavi olarak RPLND ile kemoterapiyi karşılaştırmışlardır. İleriye dönük ve çok merkezli bu çalışmada RPLND ile birlikte gerekli olması durumunda 2 seans kemoterapi alanlarla; primer 3-4 seans kemoterapi alanlar yaşam kalitesi, tedaviyle ilişkili morbiditeler ve tedavi sonuçları açısından karşılaştırılmıştır. RPLND yapılan hastaların %12' sinin patolojik evre 1 olduğu saptanmıştır. Primer kemoterapi alanların %33'üne sekonder RPLND gerekli olan çalışmada, 36 ay takipten sonra RPLND yapılanların %7'sinde, kemoterapi alanların %11'inde nüks görülmüştür. İki hasta kemoterapi nedeniyle kaybedilirken primer RPLND uygulananların %12'sinde cerrahi komplikasyon görülmüştür. Bu oran sekonder RPLND için %26 olarak rapor edilmiştir. Ayrıca akut toksisiteler primer kemoterapi alan grupta daha fazla görülmüştür. Sonuç olarak araştırmacılar RPLND ile doğru evrelemenin yapılabileceğini, iki seans kemoterapi alanlarda daha az toksisitenin görüleceğini, sekonder RPLND'ye göre primer RPLND ile daha az komplikasyonun görüleceğini vurgulamışlardır.

Vasküler invazyon

NSGHTT'lerinde vasküler invazyon, embriyonal karsinom ve MIB-1 proliferasyon oranı prognostik kriterlerdir (13). Bu prognostik kriterler tedavi seçiminin kararında yardımcı olabilmektedir. Evre 1 düşük riskli hastalarda aktif izlem tedavisi uygulandığında bunların yaklaşık %15'inde nüks görülebilmektedir. Oysaki yüksek riskli hastalarda bu oran %50'lere çıkmaktadır. Dolayısıyla yüksek riskli hastalarda kemoterapi veya RPLND aktif izleme göre ön plana çıkmaktadır. Kemoterapi yapılan hastaların %25-30'unda kalan kitleler için postkemo RPLND gerekmektedir (29). Oysaki yüksek riskli evre 1 NSGHTT'inde sinir koruyucu RPLND'nin uygun yapılması durumunda hastaların %85'inde kemoterapi gerektirmeden kür sağlanacaktır. Dolayısıyla yüksek riskli NSGHTT'lerinde RPLND iyi bir seçenek olarak gözükmektedir.

Evre 1 SDGHT'lerinin %30-50'sinde vasküler invazyon varlığının olduğu bilinmektedir ve nüksü öngörmede yol göstermektedir (30-35). Lenfatik veya venöz damarların infiltrasyonu gizli metastazlar için en önemli göstergedir. Evre 1 vasküler invazyonu olmayan hastalarda nüks riski %10'lardayken, bu oran vasküler invazyonu olanlarda %30'lara kadar çıkmaktadır (33, 36-38). Orşiektomi sonrasında takip protokolu uygulanan hastalarda vasküler invazyonun varlığı nüksün öngörüsünde anlamlıdır (39). Dolayısıyla özellikle vasküler invazyonu olan hastalarda öncelikli olarak primer RPLND düşünülmelidir.

Lenf nodu sayısı

RPLND ile çıkarılan lenf nodu sayısının başarıyı öngörmede önemli bir yeri olduğu düşünülmektedir. Toplam 157 primer RPLND olgusunu retrospektif inceleyen çalışmada Nayan ve ark. ortanca 28 lenf nodu çıkardıklarını ve toplam lenf nodu sayısı ile nüks riski arasında negatif

bir ilişki olabileceğini bildirmiştir (40). Memorial Sloan-Kettering Kanser Merkezi serisinde primer RPLND yapılan 124 olguda ortalama 51 ± 23 lenf nodu çıkarıldığını ve çıkarılan nod sayısı ile patolojik evre arasında doğrusal bir ilişki olduğunu bildirmişlerdir (41). Yine aynı merkezin 255 olguluk serisinde ortalama 38 ve son beş yılda 48 lenf nodu çıkardıklarını, çıkarılan lenf nodları sayısına göre 20-40-60 sınırlarına göre ayırdıklarında sayı arttıkça pozitif lenf nodu olasılığının belirgin olarak arttığını, dolayısıyla da tanısal doğruluğun arttırılabilmesi için ortalama 40'dan fazla lenf nodu çıkarılmasının gerekli olduğunu bildirmişlerdir (42).

Takip protokolü

Sinir koyucu RPLND sonrası retroperitonda nüks çok nadirdir ve bu oran %2'lerin altındadır. Dolayısıyla takiplerde retroperitonun sık kontrolü ve BT gerekmemektedir. Avrupa Üroloji Birliği'nin son kılavuzunda evre 1 SDGHTT için önerilen takip protokolünde fizik muayene ve tümör belirteçlerine ilk 3 yıl 3 ayda bir kez sonra 10 yıla kadar yılda bir kez bakılması, akciğer grafisinin 3 yıl boyunca yılda 2 kez yapılması, abdominopelvik BT'nin de 5 yıla kadar yılda bir kez yapılması şeklindedir (13). Bu hastalarda uzak metastazların takibi için görüntüleme sadece akciğer filmi kullanılmaktadır. Ayrıca RPLND sonrası patolojik evre 2 olan hastalara yapılacak 2 kür sisplatin tabanlı kemoterapi retroperiton dışındaki nüks oranını %30'dan %2'lere düşürecektir (6,32,33,43-45). Yine başka çalışmalarda pN2-N3 hastalarda %50'nin üzerinde nüks görülebileceği için, bu hastalara uygulanacak adjuvan 2 kür sisplatin bazlı kemoterapinin nüksü %1'in altına düşüreceği gösterilmiştir (46-49).

Testis tümörünün genç hastalarda daha sık görüldüğünü düşünecek olursak, batın değerlendirilmesi için yapılacak BT'ye bağlı radyasyon maruziyeti ileri yaşlarda sekonder

malignitelere neden olabilecektir. Ayrıca sadece izleme takip edilen hastalarda duygusal ve zihinsel stres olabileceği de akıldan çıkarılmamalıdır.

Teratom

Matür ve immatür teratom benign yapıdadır. Ancak teratom, histolojik olarak sarkoma ve adenokarsinoma gibi somatik kanserlere benzerlik gösterebilir ve malign transformasyon gösterebilir. Çok büyüdüklerinde çıkarılmaları zorlaşır (45); ayrıca geç nüklere de neden olabilirler. Teratomada kemoterapinin etkisiz olduğu iyi bilinmektedir.

Patolojik Evre 2 hastaların %20-30'unda retroperitondaki lenf nodlarında teratom mevcuttur (50). Stephenson ve arkadaşları (24) bu hastaların %22'sinde teratom saptamış ve RPLND'nin ne kadar gerekli olduğunu vurgulamışlardır. Primer testis tümöründe teratom olmadan da retroperitonda teratom olabileceği unutulmamalıdır (51) ve tümör belirteçleri yükselmediği halde retroperitonda kitlesi olan hastalarda akılda tutulmalıdır.

Minimal invazif RPLND

Açık RPLND'nin morbiditesini azaltmak amacıyla operasyonu minimal invazif yöntemleri kullanarak yapma fikri 20. yüzyılın sonlarında ortaya atılmıştır. Yöntem ilk kez 1992 yılında Rukstalis ve Chodak tarafından rapor edilmiştir (52). Laparoskopik RPLND'yi (L-RLND) klinik evre 1 ve yenilerde evre 2 tümörlerde kullanmak teknik olarak mümkün, ama bir o kadar da zordur. Deneyimli merkezlerde operasyon daha az postoperatif ağrı, daha az kan kaybı ve daha az hastanede kalış süresi ile gerçekleştirilebilmektedir. İlk uygulamalarda yöntem sadece tanı amacıyla kullanılmaktaydı (53). Ancak deneyimin artması ile yöntem açık tek taraflı modifiye diseksiyon etkinliğinde yapılmaya başlandı (54).

Son yıllarda yöntem geliştirilerek bilateral sinir koruyucu tekniğin bile uygulanabilmesine olanak sağladı. Steiner ve ark. SDGHTT'li 42 hastanın 23'ünde primer, 19'unda ise postkemo L-RPLND'yi tedavi amaçlı ve iki taraflı sinir koruyarak gerçekleştirdiler. Patolojik N1 evresindeki hastalara adjuvan kemoterapi uygulanmamıştır. Olguların ortalama 17.2 aylık takibinde %85.7'sinde antegrad ejakülasyonun korunduğu ve relaps oranının %2.3 olduğunu rapor edildi, hiçbir olguda retroperitoneal rekürrens izlenmemiştir (55). L-RPLND ile çıkartılan lenf nodu sayısının az olması sıkça tartışılan bir konudur. Rassweiller ve ark. tarafından yapılan bir metaanalizde bu sayının ortalama 16(5-36) olduğu rapor edilmiştir (56). Bilindiği gibi RPLND ile çıkartılan lenf nodu sayısı, hem tanısal etkinlik hem de hastalık rekürrensini öngörmede önemli bir parametredir ve 40'ın üzerinde lenf nodu çıkartılması önerilmektedir (57).

L-RPLND konusunda en deneyimli cerrahlardan biri olan Janetschek, yöntemin tedavi amaçlı kullanılması ile %50 oranında relaps görüldüğünü bildirmiştir. Otör bu nedenle yöntemi sadece tanısal amaçlı kullandığını ve pozitif lenf nodu varlığında hastalara adjuvan kemoterapi verildiğini bildirmiştir (52). L-RPLND halen gelişmeye devam etmekte ve hızla tedavi amaçlı bir yöntem olmaya doğru yol almaktadır. Bu günkü hal ile L-RPLND az hasta sayısı ve kısa takip süreleri nedeniyle testis tümörlerinin tedavisinde sınırlı bir yere sahiptir. Morbiditesinin az olduğu gösterilmiş olsa da onkolojik sonuçlarının, altın standart olan açık bilateral sinir koruyucu teknikle kıyaslanabilir olduğunun gösterilmesine ihtiyaç vardır.

Robot yardımcı (RY) RPLND de L-RPLND'ye benzer teknik, endikasyon ve komplikasyonlar ile 2006 yılından bu yana kullanılmaktadır. Üç boyutlu görüntü, tremorun önlenmesi, aletlerin hareket özgürlüğünün artması gibi avantajları vardır. Tek cerrahın 21 L-RPLND ile

16 RY-RPLND sonuçlarını karşılaştıran bir çalışmada Harris ve ark. ameliyat süresi, kan kaybı, lenf nodu miktarı, komplikasyon oranları ve ejakülasyon kaybını içeren ameliyat sırasında ve sonrasındaki sonuçların benzer olduğunu göstermişlerdir (58). Yine Mayo Clinic serisinde Cheney ve ark. 17 RY-RPLND'nin sonuçlarını bildirdikleri çalışmada, %91 olguda antegrad ejakülasyonu koruduklarını, 22 aylık takipte hiçbir olguda retroperitonda nüks görülmediğini; işlemin güvenli, tekrarlanabilir, evre 1 ile 2b arasındaki NSGHTT'de deneyimli cerrahlar tarafından uygulanabileceğini bildirmişlerdir (59). Robotik cerrahinin yaygınlaşması ve deneyimli merkezlerin artması ile birlikte gelecekte daha fazla RY-RPLND yapılabilecektir ancak mevcut kanıtlar ve uzun dönem sonuçların olmaması nedeniyle yöntem henüz standart olarak kabul edilemez.

RPLND Komplikasyonları

RPLND esnasında en ciddi komplikasyon kanamadır. En fazla yaralanan damarlar vena kava, inferior mezenterik arter ve lomber venlerdir. Bunun dışında lenfosel oluşumu da karşılaşılabilecek komplikasyonlardandır. En yaygın görülen komplikasyon antegrad ejakülasyon kaybıdır, ancak sinir koruyucu cerrahiyle bu komplikasyon önlenmektedir. Sinir koruyucu teknik sayesinde antegrad ejakülasyon %90 oranında korunabilmektedir (60). Literatürde bu konu ile ilgili birçok çalışma bulunmaktadır. Bir çalışmada sinir koruyucu RPLND uygulanan 239 evre 1 hastada komplikasyon oranları araştırılmış; 209 hastaya (%88,2) tek, 30 hastaya da (%11.8) iki taraflı RPLND yapılmıştır (20). Hastaların %14.2'sinde minor, %5.4'ünde ise major komplikasyon görüldüğü rapor edilmiştir. Antegrad ejakülasyon %93.3 hastada korunabilmiştir. Bizim klinik serimizde de %95 oranında antegrad ejakülasyon korunabilmiştir. Son çalışmalar şablon veya sinir

koruyucu RPLND'nin ejakülasyon bozukluklarını en aza indirdiğini göstermektedir. Uzamış lenfatik direnaja sorunu olursa diyet ayarlaması gerekir. Lenfatik sisteme girmeden doğrudan karaciğere yönelen uzun zincirli yağ asitlerinden fakir orta zincirli yağ asitlerinden zengin yüksek proteinli diyet, lenfatik sistemin akımını azaltarak, açık lenf damarlarının kapanması için zaman kazandırmaktadır. Diyet düzenlemesine rağmen devam eden lenfatik direnaja sorunu ise dikkatli takip gerektiren somatostatatin tedavisi ile çözülebilir.

Sonuç

Seminom dışı germ hücreli testis tümörlerinin orşiektomiden sonraki tedavisinde retroperitoneal lenf nodu diseksiyonunun yeri ve önemi giderek azalmakla birlikte, etkin evreleme ve tedavi sağlanması, özellikle de teratomu olan, takibe veya kemoterapi almaya uygun olmayan hastalar için hala geçerli bir tedavi yöntemidir. Yöntem açık, laparoskopik veya robot yardımlı şekilde başarıyla uygulanabilirse de açık yöntem hala altın standarttır. Ne kadar çok lenf nodu çıkarılabilirse evreleme ve tedavi şansı artacak, nüks ihtimali de azalacaktır. Komplikasyonlardan kaçınmak için sinir koruyucu yöntemin kullanılması ve modifiye şablona uygun diseksiyon yapılması uygun olacaktır.

KAYNAKLAR

1. Kober GM. Teratoma testis, 114 cases. *Am J Med Sci*. 1899; CX-7:535
2. Hinman F. The operative treatment of tumors of the testicle. *JAMA* 1914;58:2009
3. Lewis LC. Testis tumors; report on 250 cases. *J Urol*. 1948;59(4):763-72.
4. Patton JF, Hewitt CB, Mallis N. Diagnosis and treatment of tumors of the testis. *J Am Med Assoc*. 1959;171:2194-8
5. Fossa SD, Chen J, Schonfeld SJ, McGlynn KA, McMaster ML, Gail MH, et al. Risk of contralateral testicular cancer: a population-based study of 29,515 U.S. men. *J Natl Cancer Inst*. 2005;97(14):1056-66.
6. 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(2):594-603
7. Williams SD, Stablein DM, Einhorn LH et al. Immediate adjuvant chemotherapy versus observation with treatment at relapse in pathological stage II testicular cancer. *N Engl J Med* 1987;317(23):1433-8.
8. Sternberg CN. Role of primary chemotherapy in stage I and low-volume stage II nonseminomatous germ-cell testis tumors. *Urol Clin North Am* 1993;20(1):93-109.
9. Logothetis CJ, Swanson DA, Dexeus F. Primary chemotherapy for clinical stage II nonseminomatous germ cell tumors of the testis: a follow-up of 50 patients. *J Clin Oncol* 1987;5(6):906-11.
10. Bhardwa JM, Powles T, Berney D, Baithun S, Nargund VH, Oliver RT. Assessing the size and stage of testicular germ cell tumours: 1984-2003. *BJU Int*. 2005;96(6):819-21.
11. Warszawski N, Schmucking M. Relapses in early-stage testicular seminoma: radiation therapy versus retroperitoneal lymphadenectomy. *Scan J Urol Nephrol* 1997;31(4):335-9
12. Navai N, Shikanov S, Pisters L, Eggener S. Decreasing utilization of RPLND for clinical stage 1 nonseminomatous germ cell tumors, *The Journal of Urology*, 2012;187(4S)Supplement, e305, 744
13. Albers P, Albrecht W, Algaba F, Bokemeyer C, Cohn-Cedermark G, Fizazi K, Horwich A, Laguna MP, Nicolai N, Oldenburg J. European Association of Urology. Guidelines on testicular cancer. Available at <http://uroweb.org/guideline/testicular-cancer/> Accessed March 2015
14. Rice KR, Beck SD, Pedrosa JA, Masterson TA, Einhorn LH, Foster RS. *Urology* 2014;84(4):886-90
15. Pearce S, Steinberg Z, Eggener S. Critical evaluation of modified templates and current trends in retroperitoneal lymph node dissection. *Curr Urol Rep*. 2013;14(5):511-7.
16. Baniel J, Donohue JP. Cost and risk benefit considerations in low stage (I and II) nonseminomatous testicular tumours. *AUA Update Series* 1997;26:50-5.
17. Krug B, Heidenreich A, Dietlein M, Lackner K. The lymph node staging of malignant testicular germ-cell tumors. *Rofo*. 1999;171(2):87-94.
18. de Wit M, Brenner W, Hartmann M, Kotzerke J, Hellwig D, Lehmann J, et al. [18F]-FDG-PET in clinical stage I/II nonseminomatous germ cell tumours: results of the German multicentre trial. *Ann Oncol* 2008; 19: 1619-23.
19. Malkoç E, Şenkuş T. Testis Tümörlerinde Primer Lenfadenektomi. *Türkiye Klinikleri Üroloji Özel Dergisi*, 2014;7(3):33-8.

20. Huddart RA, O'Doherty MJ, Padhani A, Rustin GJ, Mead GM, Joffe JK, et al. For the NCRI Testis Tumour Clinical Study Group (2007) 18fluorodeoxyglucose positron emission tomography in the prediction of relapse in patients with high-risk, clinical stage I nonseminomatous germ cell tumors: preliminary report of MRC Trial TE22--the NCRI Testis Tumour Clinical Study Group. *J Clin Oncol* 25: 3090-95.
21. Heidenreich A, Albers P, Hartmann M. German Testicular Cancer Study Group. Complications of primary nerve sparing retroperitoneal lymph node dissection for clinical stage I nonseminomatous germ cell tumours of the testis: experience of the German Testicular Cancer Study Group. *J Urol* 2003;169(5):1710-4.
22. Spermon JR, Roeleveld TA, van der Poel HG. Comparison of surveillance and retroperitoneal lymph node dissection in stage I nonseminomatous germ cell tumors. *Urology* 2002;59(6):923-9.
23. Ateş F, Adayener C, Akyol İ, Şenkul T, Karademir K, İleri C. Evre 1 seminom dışı testis tümörlerinde RPLND'nin yeri ve sonuçları öngörmede risk etmenlerinin değeri *Türk Üroloji Dergisi* 2008;34(4):399-406
24. Hendry WF, Norman A, Nicholls J. Abdominal relapse in Stage 1 nonseminomatous germ cell tumours of the testis managed by surveillance or with adjuvant chemotherapy. *BJU Int* 2000;86(1):89-93.
25. Stephenson AJ, Bosl GJ, Motzer RJ, Kattan MW, Stasi J, Bajorin DF, et al. Retroperitoneal lymph node dissection for nonseminomatous germ cell testicular cancer: impact of patient selection factors on outcome. *J Clin Oncol* 2005; 23: 2781-2788.
26. Pizzocaro G. Retroperitoneal lymph node dissection in clinical stage IIA and IIB nonseminomatous germ cell tumours of the testis. *Int J Androl* 1987;10(1):269-75.
27. Donohue JP, Thornhill JA, Foster RS, Bihle R, Rowland RG, Einhorn LH. The role of retroperitoneal lymphadenectomy in clinical stage B testis cancer: the Indiana University experience (1965 to 1989). *J Urol* 1995;153(1):85-9.
28. Weissbach L, Bussar-Maatz R, Flechtner H, Pichlmeier U, Hartmann M, Keller L. RPLND or primary chemotherapy in clinical stage IIA/B nonseminomatous germ cell tumors? Results of a prospective multicenter trial including quality of life assessment. *Eur Urol* 2000;37(5):582-94.
29. Stephenson AJ, Bosl GJ, Motzer RJ, Bajorin DF, Stasi JP, Sheinfeld J. Nonrandomized comparison of primary chemotherapy and retroperitoneal lymph node dissection for clinical stage IIA and IIB nonseminomatous germ cell testicular cancer. *J Clin Oncol* 2007;25(35):5597-602.
30. Heidenreich A, Pfister D. Management of patients with clinical stage I nonseminomatous testicular germ cell tumours: active surveillance versus primary chemotherapy versus nerve sparing retroperitoneal lymphadenectomy. *Arch Esp Urol* 2012;65(2):215-26.
31. Albers P, Siener R, Kliesch S. German Testicular Cancer Study Group. Risk factors for relapse in clinical stage I nonseminomatous testicular germ cell tumors: results of the German Testicular Cancer Study Group Trial. *J Clin Oncol* 2003;21(8):1505-12.
32. Read G, Stenning SP, Cullen MH. Medical Research Council prospective study of surveillance for stage I testicular teratoma. *J Clin Oncol* 1992;10(11):1762-8.
33. Kakiashvili D, Anson-Cartwright L, Sturgeon JF. Non risk-adapted surveillance management for clinical stage I nonseminomatous testis tumors. *J Urol* 2007;177:278
34. Lashley DB, Lowe BA. A rational approach to managing stage I nonseminomatous germ cell cancer. *Urol Clin North Am* 1998;25(3):405-23.
35. Foster RS, Roth BJ. Clinical stage I nonseminoma: surgery versus surveillance. *Semin Oncol* 1998;25(2):145-53.
36. Ondrus D, Matoska J, Belan V. Prognostic factors in clinical stage I nonseminomatous germ cell testicular tumors: rationale for different risk-adapted treatment. *Eur Urol* 1998;33(6):562-6.
37. Kratzik C, Holtl W, Albrecht W. Risk adapted management for NSGCT stage I: long-term results of a multicenter study. *J Urol* 1996;155:547A.
38. Ondrus D, Goncalves F, Kausitz J. The value of prognostic factors in the management of stage I nonseminomatous germ cell testicular tumors (NSGCTT). *Neoplasma* 1996;43(3):195-7.
39. Donohue JP, Thornhill JA, Foster RS. Clinical stage B non-seminomatous germ cell testiscancer: the Indiana University experience (1965-1989) using routine primary retroperitoneal lymphnode dissection. *Eur J Cancer* 1995;31A(10):1599-604.
40. Nayan M, Jewett MA, Sweet J, Anson-Cartwright L, Bedard PL, Moore M, Chung P, Warde P, Hamilton RJ. *J Urol* 2015 Mar 27 doi:10.1016/j.juro.2015.03.100
41. Thompson RH, Carver BS, Bosl GJ, Bajorin D, Motzer R, Feldman DR, Reuter VE, Sheinfeld J. *Urology* 2011;77(2):368-72.
42. Thompson RH, Carver BS, Bosl GJ, Bajorin D, Motzer R, Feldman DR, Reuter VE, Sheinfeld J. *Cancer* 2010;116(22):5243-50.
43. Jones RH, Vasey PA. Part I: testicular cancer--management of early disease. *Lancet Oncol* 2003;4(12):730-7.
44. Richie JP, Kantoff PW. Is adjuvant chemotherapy necessary for patients with stage B1 testicular cancer? *J Clin Oncol* 1991;9(8):1393-6.

45. Pizzocaro G, Monfardini S. No adjuvant chemotherapy in selected patients with pathological stage II nonseminomatous germ cell tumors of the testis. *J Urol* 1984;131(4):677-80.
46. Logothetis CJ, Samuels ML, Trindade A, Johnson DE. The growing teratoma syndrome. *Cancer* 1982;50(8):1629-35.
47. Stephenson AJ, Bosl GJ, Bajorin DF, Stasi J, Motzer RJ, Sheinfeld J. Retroperitoneal lymph node dissection in patients with low stage testicular cancer with embryonal carcinoma predominance and/or lymphovascular invasion. *J Urol* 2005;174(2):557-60
48. Behnia M, Foster R, Einhorn LH, Donohue J, Nichols CR. Adjuvant bleomycin, etoposide and cisplatin in pathological stage II non-seminomatous testicular cancer. the Indiana University experience. *Eur J Cancer* 2000;36(4):472-5.
49. Kondagunta GV, Sheinfeld J, Mazumdar M, Mariani TV, Bajorin D, Bacik J, et al. Relapse-free and overall survival in patients with pathologic stage II nonseminomatous germ cell cancer treated with etoposide and cisplatin adjuvant chemotherapy. *J Clin Oncol* 2004;22(3):464-7.
50. Motzer RJ, Amsterdam A, Prieto V, Sheinfeld J, Murty VV, Mazumdar M, et al. Teratoma with malignant transformation: diverse malignant histologies arising in men with germ cell tumors. *J Urol* 1998;159(1):133-8.
51. Sheinfeld J, Motzer RJ, Rabbani F, McKiernan J, Bajorin D, Bosl GJ. Incidence and clinical outcome of patients with teratoma in the retroperitoneum following primary retroperitoneal lymph node dissection for clinical stages I and IIA nonseminomatous germ cell tumors. *J Urol* 2003;170(4 Pt 1):1159-62.
52. Janetschek G, Reissigl A, Peschel R. Diagnostic laparoscopic retroperitoneal lymph node dissection for non seminomatous testicular tumor. *Ann Urol (Paris)* 1995;29(2):81-90
53. Rukstalis DB, Chodak GW. Laparoscopic retroperitoneal lymph node dissection in a patient with stage 1 testicular carcinoma. *J Urol* 1992;148:1907-10
54. Allaf ME, Bhayani SB, Link RE. Laparoscopic retroperitoneal lymph node dissection: duplication of open technique. *Urology* 2005;65(3):575-7
55. Steiner H, Zangerl F, Sthir B. Results of bilateral nerve sparing laparoscopic retroperitoneal lymph node dissection for testicular cancer. *J Urol* 2008;180(4):1348-52
56. Rassweiler J, Scheitlin W, Heidenreich A. Laparoscopic retroperitoneal lymph node dissection: does it still have a role in the management of clinical stage I nonseminomatous testis cancer? A European Perspective. *Eur Urol* 2008;54(5): 1004-15
57. Carver B, Cronin A, Eggener S. The total number of retroperitoneal lymph nodes resected impacts clinical outcome after chemotherapy for metastatic testicular cancer. *Urology* 2010;75(6):1431-5
58. Harris KT, Gorin MA, Ball MW, Pierorazio PM, Allaf ME. *BJU Int*. 2015 Mar 17 doi: 10.1111/bju.13121.
59. Cheney SM, Andrews PE, Leibovich BC, Castle EP. *BJU Int*. 2015;115(1):114-20
60. Sheinfeld J, Herr HW. Role of surgery in management of germ cell tumor. *Semin Oncol*. 1998;25(2):203-9.

Testis Germ Hücreli Tümörlerinde Kemoterapi Sonrası Rezidüel Kitlelere Yaklaşım

15

Mustafa Zafer Temiz • Ömer Onur Çakır • Engin Kandıralı

Testis kanseri batı toplumunda erkek kanserlerinin %1'ini, tüm ürolojik kanserlerin ise %5'ini oluşturmaktadır (1-4). Hastalığın insidansı son 10 yılda ve de özellikle sanিয়েleşmiş ülkelerde giderek artış göstermektedir (5-7). Tanı anında olguların yaklaşık %1-2'si bilateral tutulum göstermektedir. En sık izlenen histoloji ise; vakaların yaklaşık %90-95'ini oluşturan germ hücreli tümörlerdir (1). Germ hücreli tümörler günümüzde seminom ve non seminomatöz germ hücreli tümörler (NSGCT) olarak iki ayrı grupta değerlendirilmektedir. Seminom en sık yaşamın 4. dekadında izlenirken, NSGCT daha çok 3. dekada ortaya çıkmaktadır.

Testis kanserinde tanı, evreleme ve tedavi ile ilgili güncel bilgiler kitabın daha önceki bölümlerinde tartışılmış olup, bu bölümde kemoterapi sonrası rezidüel kitlelere yaklaşım ve bu kitlelerin tedavisi irdelenecektir. Kemoterapi sonrası rezidüel kitlelerden bahsetmeden önce

kısaca orşiektomi sonrası uygulanan tedavi seçeneklerini hatırlatmak gerekirse:

Orşiektomi sonrası evre 1 Seminomda

Hasta uyumu yeterli ise aktif takip veya tek kür karboplatin temelli kemoterapi seçenekleri uygulanabilir. Çok düşük riskli hasta grubunda (< 4 cm tümör çapı ve rete testis invazyonu olmayışı) herhangi bir adjuvan tedavi önerilmemektedir. Bu evrede radyoterapi, hiçbir hasta grubunda adjuvan tedavi seçeneği olarak önerilmemektedir (8).

Orşiektomi sonrası klinik evre 1 NSGCT' de

Hastaların tümü aktif takip, adjuvan kemoterapi ve retroperitoneal lenf nodu diseksiyonu (RPLND) gibi tüm adjuvan tedaviler hakkında bilgilendirilmelidir. Aktif takip veya vasküler

invazyona göre risk adaptif tedavi seçenekleri önerilmektedir. Vasküler invazyon olmayan düşük riskli hastalarda aktif takip, bunun için uygun olmayan veya istekli olmayan hastalarda tek kür BEP (sisplatin, eposide, bleomisin) kemoterapisi önerilmektedir. Vasküler invazyon izlenen yüksek riskli hastalarda tek kür BEP kemoterapisi önerilmekte iken, buna istekli olmayan hastalarda aktif takip veya RPLND seçenekleri önerilmektedir.

Aktif takip için istekli olmayan hastalarda ise tek kür BEP adjuvan kemoterapisi, RPLND' den üstündür. Aktif takip sırasında veya yukarıdaki tedaviler sonrası nüks varlığında 3 veya 4 kür BEP kurtarma kemoterapisi ve gerekirse kemoterapi sonrası RPLND önerilmektedir (8).

Orşiektomi sonrası metastatik germ hücreli kanserlerde ise tedavi primer tümör histolojisi-ne ve seminom ile NSGCT için tanımlanmış risk gruplarına göre belirlenir:

Evre 2A/B seminomda;

Radyoterapi başlangıç tedavisi olarak önerilmektedir. Gerekirse kurtarma kemoterapisi de eklenebilir. Ya da 3 kür BEP veya 4 kür EP (eposide, sisplatin) kemoterapileri radyoterapiye alternatif olarak seçilebilir (8).

Evre 2C ve üzeri seminomda;

NSGCT' de olduğu gibi aynı prosedürde primer kemoterapi önerilmektedir (8).

Düşük volümlü evre 2A/B NSGCT' de;

Serum tümör belirteçleri yüksekliğinde 3 veya 4 kür BEP kemoterapisi ile tedavi önerilmektedir. Serum tümör markerları normale histolojik bilgi ve uygun tedavi öncesi karar vermek için RPLND veya biyopsi ile yeniden evreleme yapılabilir (8).

Evre 2C ve üzeri NSGCT' de;

İyi prognostik gruptaki hastalarda 3 kür BEP kemoterapisi, orrta prognostik gruptaki hastalarda ise 4 kür BEP kemoterapisi ilk tedavi seçeneğidir. Kötü prognostik gruptaki hastalarda tek kür BEP kemoterapisini takiben 3 hafta sonra serum tümör belirteci değerlendirilmesi yapılmalı; belirteçlerde düşüş izlenmeyen olgularda kemoterapi yoğunlaştırılması uygulanmalı, belirteçlerde düşüş olan olgularda ise 4 küre kadar BEP kemoterapisine devam edilmelidir (8).

Germ hücreli testis tümörlerinde kemoterapi sonrası rezidüel kitlelere yaklaşım

Orşiektomi sonrası tümör histolojisi veya evresine göre uygulanan tam kür kemoterapi sonrası hastaların bir kısmında serum tümör belirteçlerinin normalleşmesi ve retroperitoneal kitlelerin radyolojik olarak rezolüsyonu (Evre 2-3 hastalarda) şeklinde tanımlanan tedaviye tam yanıt izlenirken, bazı olgularda retroperitonda veya farklı bölgelerde rezidüel kitleler izlenmektedir (9). Kitabın bu bölümünde sadece retroperitoneal rezidü kitleler değerlendirilecek olup, retroperiton dışı rezidü kitlelerden yine bu bölümde ayrı bir başlık altında bahsedilecektir. Evre 1 seminomda iki kür karboplatin kemoterapisi sonrası rezidüel hastalık (nüks) oldukça nadir (%1-3) izlenmektedir (10-13). Bu hastalarda kemoterapi veya radyoterapi seçenekleri uygulanabilir. Radyoterapi sonrası nüks olan hastalar kemoterapi ile etkin şekilde tedavi edilebilir (8, 14).

Evre 1 NSGCT' de vasküler invazyonlu hastalar riskli grupta olup bu olgulara tek kür BEP önerilen tedavidir. Bu tedavi sonrası nüks oranları % 2-3 gibi düşük orandadır ve tedavide 3 kür BEP kemoterapisi önerilmektedir (8).

Özetle; persistan serum tümör belirteçleri yüksekliği ile seyreden evre 1 kanserlerde or-

şiektomi sonrası belirteçlerde yükselme olursa rezidüel hastalık varlığı düşünülür. Bu grup hastalar için tedavi seçenekleri tartışmalı olup, 3 kür BEP kemoterapisi veya RPLND tercih edilebilmektedir (8).

Evre 2 ve üzeri hastalıkta kemoterapi sonrası rezidüel retroperitoneal veya viseral kitlesi olan olgularda multidisipliner tedavi yaklaşımları gerekmektedir. Radyolojik olarak rezidüel kitle izlenmeyen olguların bir kısmında dahi teratom veya canlı tümör bulunabileceği bildirilmiştir (15, 16). Tanı anındaki evreye bağlı olarak metastatik NSGCT nedeniyle kemoterapi alan olguların yaklaşık %20-60'ında, seminom olgularının ise yaklaşık %60-80'inde rezidüel retroperitoneal hastalık bulunmaktadır (17-20). Seminom olgularında kemoterapi sonrası izlenen rezidüel kitlelerde histolojik olarak canlı seminom, hastaların sadece % 20 sinde izlenmektedir (20). NSGCT olgularında ise kemoterapi sonrası normal serum belirteçleri ile birlikte izlenen rezidüel kitlelerde histolojik bulgular literatürde çeşitlilik gösterse de genel olarak RPLND sonrası yaklaşık %40-50 olguda nekroz/fibrozis, %34-40 olguda teratom, %10-15 olguda canlı tümör saptanmaktadır (21-23). Orşiektomi sonrası histolojide teratom varlığı, retroperitoneal rezidüel kitlelerde teratom varlığını destekler, ancak orşiektomi piyesinde teratom yokluğu rezidüel kitlelerde teratom olmayacağını göstermez (24-27). NSGCT olgularında kemoterapi sonrası rezidüel kitle bulunan ve serum tümör markerları yüksek seyreden hastalarda bu durum canlı germ hücreli tümör varlığını göstermektedir. Bu hastalar cerrahi tedaviye uygun değildirler ve 2. basamak kemoterapi veya diğer adıyla kurtarma kemoterapisi ile (PEI: Platinol, Etoposide ve İfosfamid veya VIP: Etoposide, İfosfamid ve Sisplatin, ya da TIP: Paklitaksel, İfosfamid ve Sisplatin) tedavi edilirler (28-30).

Serum tümör belirteçleri normal olan hastalarda ise kitlelerin histolojisini önceden ön

görecek etkin bir radyografik yöntem henüz bulunmamaktadır (31, 32). PET sintigrafisi rezidüel kitlelerde canlı tümör varlığı olasılığını sadece seminomda başarılı bir şekilde ortaya koyabilirken NSGCT' de BT' ye üstünlüğü yoktur. Seminomlu olgularda rezidü kitlede PET incelemesi teratom için daha fazla yanlış negatif sonuç vermektedir (33-36).

Kemoterapi sonrası rezidüel kitlelere yaklaşım seminom ve NSGCT' de genel olarak ayrı ayrı değerlendirilip, farklı tedavi yolları biçimlendirilir.

1. Seminom olgularında kemoterapi sonrası rezidüel kitlelere yaklaşım:

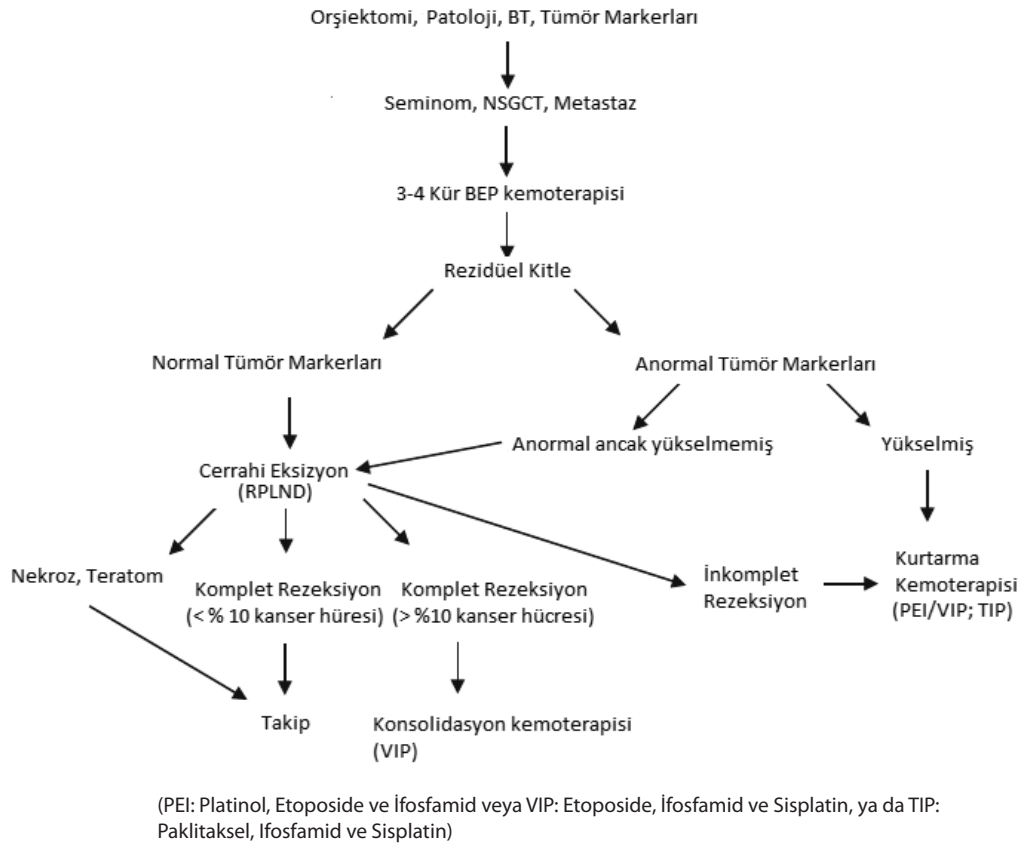
Evre 2-3 seminomda kemoterapi sonrası hastaların yaklaşık %60-80'inde rezidüel radyografik kitle bulunmaktadır. Bu rezidüel kitlelerin yaklaşık %80'ini nekroz/fibrozis oluştururken, geri kalanını canlı seminom oluşturmaktadır (18). Pür seminomda rezidü kitlelerde teratom görülme ihtimali oldukça nadirdir (37-41). Seminomun NSGCT' den önemli bir farkı kemoterapi sonrası oldukça fazla desmoplastik yapı içermesidir. Seminomatöz rezidüel kitleler büyük damarlara oldukça yakın ve doku planlarını obstrükte edici bir yapı izlemektedir. Bu özelliklerinden dolayı seminomatöz rezidü kitlelerin cerrahi olarak çıkarımı teknik açıdan daha kompleks ve zor bir prosedür olmakla birlikte yüksek morbidite ile ilişkilidir (20). Sıklıkla rezeksiyon güvenli bir şekilde komplet olarak yapılamaz ve yaklaşık %40 olguda ilave cerrahi girişim gerekir (41). Rezidüel kitlelerde düşük canlı seminom olasılığı ve zor cerrahi rezeksiyon şartları nedeniyle kitlelerin retroperitoneal lenf nodu diseksiyonu (RPLND) ile çıkarımı için olguların iyi seçilmesi gerekmektedir. Bu amaçla radyografik değerlendirme kullanılabilir. BT incelemede 3 cm' den büyük rezidü kitlelerde canlı seminom olma olasılığının daha yüksek olduğu bildirilmiştir. Bu nedenle kitleler için

cut-off değer 3 cm olarak kabul edilmektedir (42, 43). Rezidü kitlelerde canlı tümör olasılığını göstermede PET oldukça etkin bir inceleme yöntemidir. 3 cm' den büyük lezyonlarda %100, küçük lezyonlarda %95' lere ulaşan başarılı sonuçları bulunmaktadır. Bir çalışmada PET' in ortalama duyarlılığı %80, özgüllüğü %100' olarak rapor edilmiştir (35). Yanlış pozitif sonuçları azaltmak için kemoterapiden 2 ay (4-6 hafta) sonra PET yapılmalıdır (44). European Germ Cell Cancer Consensus Group (EGCCCG) kılavuzu, seminom olgularında 3 cm' den büyük rezidü kitlelerde her hastaya PET önerirken, küçük kitlelerde PET' kullanımını opsiyonel olarak

belirlemiştir. Negatif PET sonucu başka bir incelemeyi ve girişimi gerektirmezken, pozitif PET sonuçları RPLND ile cerrahi girişim ve histolojik incelemeyi gerektirir (44). Histolojik olarak kanıtlanmış inkomplet rezeksiyon varlığında adjuvan kemoterapi uygulanmalıdır (44).

2. NSGCT olgularında kemoterapi sonrası rezidüel kitlelere yaklaşım:

NSGCT' de tanı anındaki evreye göre kemoterapi sonrası hastaların yaklaşık %20-60' ında rezidüel radyografik kitle saptanmaktadır (17-19). Bu kitlelerde yaklaşık %40-50 olguda



Şekil 1. Germ hücreli testis tümörlerinde kemoterapi sonrası rezidüel retroperitoneal kitlelere yaklaşım algoritması.

nekroz/fibrozis, %34-40 olguda teratom, %10-15 olguda canlı tümör bulunmaktadır (21-23). NSGCT' de serum tümör belirteçlerinin normalleşmesi ve retroperitoneal kitlelerin radyolojik olarak rezolüsyonu ile karakterize tam remisyon izlenen olgularda herhangi bir tedavi gerekmez (15, 24, 45). Nekroz/fibrozis benign kitleler olup, hasta için uzun dönemde herhangi bir risk teşkil etmez. Teratom da benign yapıda olmakla birlikte lokal olarak hızlı büyümesi nedeniyle komşu viseral yapılara kompresyon etkisiyle önemli morbiditeye neden olabilmektedir. Teratom kemoterapiye dirençli olduğundan tek tedavisi cerrahi çıkartımdır (20, 46, 47). Aynı zamanda, benign natürlü olsalar da teratomlar %3-6 olguda malign transformasyon sonucu sarkom, adenokarsinom veya primitif nöroektodermal gibi oldukça malign tümörlere dönüşebilirler (48, 49). NSGCT' de rezidü kitlelerde kitlenin histopatolojisi hakkında net bilgi verecek PET dahil radyografik herhangi bir inceleme veya bir prognostik model bulunmamaktadır (30, 44). 1 cm' den küçük rezidüel retroperitoneal kitlesi olan hastalarda uzun dönem nüks oranları yaklaşık %6-9' dur (18, 19, 44). Bu olgularda tedavi halen tartışmalıdır (8), ancak küçük lezyonlarının yaklaşık %20-30' unda matur teratom olması ve yaklaşık %8 oranında ise aktif tümör olması nedeniyle RPLND önerilmektedir (15, 17, 22, 23, 24, 44, 45). 1 cm' den büyük rezidüel kitlesi olan tüm NSGCT olgularında ise RPLND ile rezeksiyon zorunludur (8).

Testis germ hücreli tümörlerinde kemoterapi sonrası non retroperitoneal rezidüel kitlelere yaklaşım

Kemoterapi sonrası retroperiton dışındaki en sık rezidüel kitle lokalizasyonları sırasıyla; toraks (mediastinum ve akciğerler), boyun, kemikler ve karaciğer gibi viseral organlardır.

Fizazi ve arkadaşları (52), 238 olguyu içeren retrospektif analizlerinde retroperiton dışı rezidüel kitle lokalizasyonlarını incelemiştir. En sık izlenen lokalizasyon olguların % 27' sinde saptanan mediastinum tutulumu olarak rapor edilmiştir. Diğer tutulum yerleri; %15 akciğerler, %4 boyun, %2 karaciğer, %1 kemik ve %0.5 beyin olarak bildirilmiştir. Olguların %83' ünde olmak üzere genel olarak en sık izlenen kemoterapi sonrası rezidüel kitle lokalizasyonu ise retroperiton olarak bildirilmiştir. Testiküler germ hücreli tümörler sıklıkla retroperitoneal lenf nodları vasıtasıyla metastaz yaparlar ancak yaygın yayılım sonucu uzak metastazlar da izlenebilmektedir (53). İleri evre testis kanserli hastaların yaklaşık %35' inde kemoterapi sonrası retroperiton dışı rezidüel kitle izlenmektedir (54). Özellikle koryokarsinomda olmak üzere hematojen yayılım ile akciğer, karaciğer, kemik ve beyin metastazları ortaya çıkabilirken uzak yayılım ve metastazın en sık mekanizması tümör hücreleri ile kontamine lenfatiklerin mediastinuma drenajı ile olmaktadır (53).

Literatürde retroperiton dışı rezidüel kitlelere yaklaşım hakkında 1. düzey kanıta dayalı yönergeler bulunmadığından, genellikle literatürdeki mevcut olguların meta analizi ile vaka serilerinin değerlendirilmeleriyle oluşturulan tedavi ve yaklaşım şekilleri ortaya atılmıştır (55). Aynı zamanda, orşiektomi materyali veya RPLND sonrası histolojinin retroperiton dışı kitleler ile histolojik konkordansı bulunmamaktadır. Bu nedenle de RPLND sonrası retroperiton dışı rezidüel kitlelerin tedavisi günümüzde henüz tam netlik kazanmamıştır. Birçok çalışmada rezidüel torasik kitlelerde cerrahi eksizyon ile oldukça iyi uzun dönem sağ kalım rapor edilmiştir. Diğer bazı çalışmalarda da karaciğerdeki kitleler ve boyundaki kitlelerin eksizyonu önerilmiştir. Beyindeki tek metastazlar cerrahi olarak rezeke edilebilirken, multiple metastazlarda radyoterapi veya kemoterapi uygulanabilir. So-

nuç olarak, retroperiton dışı rezidüel kitlelerin tedavisi halen net olmamakla birlikte uygun şartlar olduğunda genellikle uygulanan yaklaşım cerrahi rezeksiyondur (53, 55).

Kaynaklar

1. La Vecchia C, Bosetti C, Lucchini F, et al. Cancer Mortality in Europe, 2000-2004, and an overview of trends since 1995. *Ann Oncol* 2010 Jun;21(6):1323-60.
2. Cancer Incidence in Five Continents, Vol IX. Curado MP, Edwards B, Shin R, et al eds. IARC Scientific Publication 2007, No. 160.
3. Engholm G, Ferlay J, Christensen N, et al. NORDCAN-a Nordic tool for cancer information, planning, quality control and research. *Acta Oncol* 2010 Jun;49(5):725-36.
4. Wanderas EH, Tretli S, Fossa SD. Trends in incidence of testicular cancer in Norway 1955-1992. *Eur J Cancer* 1995 Nov;31A(12):2044-8.
5. Jemal A, Siegel R, Ward E, et al. Cancer Statistics, 2009. *CA Cancer J Clin* 2009 Jul-Aug;59(4):225-49.
6. Huyghe E, Matsuda T, Thonneau P. Increasing incidence of testicular cancer worldwide: a review. *J Urol* 2003 Jul;170(1):5-11.
7. Nigam M, Aschebrook-Kilfoy B, Shikanov S, et al. Increasing incidence of testicular cancer in the United States and Europe between 1992 and 2009. *World J Urol* 2014 Jul 17 Epub ahead of print]
8. Albers P, Albrecht W, Algaba F, et al. European Association of Urology. EAU guidelines on testicular cancer: 2015 update. *Eur Urol* 2015 Aug;15-23.
9. Donohue, JP, Leibovitch, I, Foster, RS, Baniel, J, Tognoni, P. Integration of surgery and systemic therapy: results and principles of integration. *Semin Urol Oncol* 1998; 16: 65-71.
10. Aparicio J, Germa JR, Garcia del Muro X, et al. Second Spanish Germ Cell Cancer Cooperative Group. Riskadapted management for patients with clinical stage I seminoma: the Second Spanish Germ Cell Cancer Cooperative Group study. *J Clin Oncol* 2005 Dec;23(34):8717-23.
11. Aparicio J, Maroto P, del Muro XG, et al. Risk-adapted treatment in clinical stage I testicular seminoma: the third Spanish Germ Cell Cancer Group study. *J Clin Oncol* 2011 Dec;29(35):4677-81.
12. Aparicio J, Maroto P, Garcia del Muro X, et al. Prognostic factors for relapse in stage I seminoma: a new nomogram derived from three consecutive, risk-adapted studies from the Spanish Germ Cell Cancer Group (SGCCG). *Ann Oncol* 2014 Nov;25(11):2173-8.
13. Schoffski P, Hohn N, Kowalski R, et al. Health-related quality of life (QoL) in patients with seminoma stage I treated with either adjuvant radiotherapy (RT) or two cycles of carboplatinum chemotherapy (CT): Results of a randomized phase III trial of the German Interdisciplinary Working Party on Testicular Cancer. ASCO Annual Meeting Proceedings. Part 1. *J Clin Oncol* 2007;25(Suppl 18S):5050.
14. Tandstad T, Smaaland R, Solberg A, et al. Management of Seminomatous Testicular Cancer: A Binational Prospective Population-Based Study From the Swedish Norwegian Testicular Cancer Study Group (SWENOTECA). *J Clin Oncol* 2011 Feb;29(6):719-25.
15. Fossa SD, Ous S, Lien HH, Stenwig AE. Post-chemotherapy lymph node histology in radiologically normal patients with metastatic nonseminomatous testicular cancer. *J Urol* 1989;141:557-9.
16. Bosl G, Bajorin D, Sheinfeld J. Cancer of the testis. In De Vita VT Jr, Hellman S, Rosenberg SA eds, *Cancer: Principles and Practice of Oncology*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2005: 1269-90.
17. Hendry WF, Norman AR, Dearnaley DP, Fisher C, Nicholls J, Huddart RA et al. Metastatic nonseminomatous germ cell tumors of the testis: results of elective and salvage surgery for patients with residual retroperitoneal masses. *Cancer* 2002; 94: 1668-1676.
18. Kollmannsberger C, Daneshmand S, So A, et al. Management of disseminated nonseminomatous germ cell tumors with risk-based chemotherapy followed by response-guided postchemotherapy surgery. *J Clin Oncol* 2010;28:537-42.
19. Ehrlich Y, Brames MJ, Beck SD, et al. Long-term follow-up of cisplatin combination chemotherapy in patients with disseminated nonseminomatous germ cell tumors: is a postchemotherapy retroperitoneal lymph node dissection needed after complete remission? *J Clin Oncol* 2010;28:531-6.
20. Lavery HJ, Bahnson RR, Sharp DS, Pohar KS. Management of the residual post-chemotherapy retroperitoneal mass in germ cell tumors. *Ther Adv Urol*. 2009 Oct; 1(4): 199-207.
21. Steyerberg EW, Keizer HJ, Fossa SD et al. Prediction of residual retroperitoneal mass 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.
22. Sim, HG, Lange, PH, Lin, DW. Role of post-chemotherapy surgery in germ cell tumors. *Urol Clin N Am* 2007; 34: 199-217.
23. Heidenreich A, Pfister D, Witthuhn R, Thuer D, Albers, P. Postchemotherapy retroperitoneal lymph node dissection in advanced testicular cancer: radical or modified template resection. *Eur Urol* 2009; 55: 217-224.

24. Toner GC, Panicek DM, Heelan RT et al. Adjunctive surgery after chemotherapy for nonseminomatous germ cell tumors: recommendations for patient selection. *J Clin Oncol* 1990; 8: 1683–94.
25. Loehrer PJ Sr, Hui S, Clark S et al. Teratoma following cisplatin-based combination chemotherapy for nonseminomatous germ cell tumors: a clinicopathological correlation. *J Urol* 1986; 135: 1183–9.
26. Beck SD, Foster RS, Bihrlé R et al. Teratoma in the orchiectomy specimen and volume of metastasis are predictors of retroperitoneal teratoma in post-chemotherapy nonseminomatous testis cancer. *J Urol* 2002; 168: 1402–4.
27. Carver BS, Bianco FJ Jr, Shayegan B et al. Predicting teratoma in the retroperitoneum in men undergoing post-chemotherapy retroperitoneal lymph node dissection. *J Urol* 2006; 176: 100–3.
28. Sheinfeld J, Bajorin D, Solomon M, Management of postchemotherapy residual masses in advanced germ cell tumors. *AUA Update Ser.* 1997; 17: 18–24.
29. Sheinfeld J. The role of adjunctive postchemotherapy surgery for nonseminomatous germ-cell tumors: current concepts and controversies. *Semin Oncol* 2002; 20: 262–71.
30. Kuo JY. Present Strategies for Treating Postchemotherapy Retroperitoneal Residual Masses in Germ Cell Tumors. *JTUA* 2009; 20:105–108.
31. Stomper PC, Jochelson MS, Garnick MB, Richie JP. Residual abdominal masses after chemotherapy for nonseminomatous testicular cancer: correlation of CT and histology. *AJR Am J Roentgenol* 1985; 145: 743–6.
32. Donohue JP, Rowland RG, Kopecky K. Correlation of computerized tomographic changes and histological findings in 80 patients having radical retroperitoneal lymph node dissection after chemotherapy for testis cancer. *J Urol* 1987; 137:1176–9.
33. Spermon JR, De Geus-Oei LF, Kiemeney LA, Witjes JA, Oyen WJG. The role of (18) fluoro-2-deoxyglucose positron emission tomography in initial staging and re-staging after chemotherapy for testicular germ cell tumours. *BJU Int* 2002; 89: 549–56.
34. Bouchelouche K, Oehr P. Positron emission tomography and positron emission tomography/computerized tomography of urological malignancies: an update review. *J Urol* 2008; 179: 34– 45.
35. De Santis M, Becherer A, Bokemeyer C et al. 2–18fluoro-deoxy-D-glucose positron emission tomography is a reliable predictor for viable tumor in postchemotherapy seminoma: an update of the prospective multicentric SEMPET trial. *J Clin Oncol* 2004; 22: 1034–9.
36. Oechsle K, Hartmann M, Brenner W et al. [18F] Fluorodeoxyglucose positron emission tomography in nonseminomatous germ cell tumors after chemotherapy: the German multicenter positron emission tomography study group. *J Clin Oncol* 2008; 26: 5930–5
37. Schultz SM, Einhorn LH, Conces DJ, Williams SD, Loehrer PJ. Management of postchemotherapy residual mass in patients with advanced seminoma: Indiana University experience. *J Clin Oncol* 1989;7:1497–503.
38. Fossa SD, Borge L, Aass N, Johannessen NB, Stenwig AE, Kaalhus O. The treatment of advanced metastatic seminoma: experience in 55 cases. *J Clin Oncol* 1987;5:1071–7.
39. Ravi R, Rao RR, Shanta V. Integrated approach to the management of patients with advanced germ cell tumors of the testis. *J Surg Oncol* 1994;55:47–51.
40. Puc HS, Heelan R, Mazumdar M, et al. Management of residual mass in advanced seminoma: results and recommendations from the Memorial Sloan Kettering Cancer Center. *J Clin Oncol* 1996;14:454–60.
41. Mosharafa AA, Foster RS, Leibovich CC, Bihrlé R, Johnson C, Donohue JP. Is post chemotherapy resection of seminomatous elements associated with higher acute morbidity? *J Urol* 2003;169:2126–8.
42. Herr, HW. Does necrosis on frozen-section analysis of a mass after chemotherapy justify a limited retroperitoneal resection in patients with advanced testis cancer? *Br J Urol* 1997; 80: 653_657.
43. Heidenreich, A, Thuer D, Polyakov, S. Postchemotherapy retroperitoneal lymph node dissection in advanced germ cell tumours of the testis. *Eur Urol* 2008; 53: 260_272.
44. Krege S, Beyer RJ, Souchon R, et al. European consensus on diagnosis and treatment of germ cell cancer: a report of the second meeting of the European Germ Cell Cancer Consensus Group (EGCCCG): part II. *Eur Urol* 2008;53:497–513.
45. Schmoll HJ, Souchon R, Krege S, et al. European consensus on diagnosis and treatment of germ cell cancer: a report of the European Germ Cell Cancer Consensus Group (EGCCCG). *Ann Oncol* 2004;15:1377–99.
46. Logothetis CJ, Samuels ML, Trindade A, Johnson DE. The growing teratoma syndrome. *Cancer* 1982; 50: 1629.
47. Spiess PE, Kassouf W, Brown GA, Kamat AM, Liu P, Gomez JA et al. Surgical management of growing teratoma syndrome: the M. D. Anderson cancer center experience. *J Urol* 2007; 177: 1330_1334.
48. Motzer RJ, Amsterdam A, Prieto V, Sheinfeld J, Murty VV, Mazumdar M et al. Teratoma with malignant transformation: diverse malignant histologies arising in men with germ cell tumors. *J Urol* 1998; 159: 133_138.
49. Carver BS, Shayegan B, Serio A, Motzer, RJ, Bosl GJ, Sheinfeld J. Long-term clinical outcome after post-

- chemotherapy retroperitoneal lymph node dissection in men with residual teratoma. *J Clin Oncol* 2007; 25: 1033_1037.
50. Korkolis DP, Aggeli Ch, Passas I, Gontikakis E. Surgical resection of residual tumor masses after chemotherapy in testicular cancer. *Hellenic Journal of Surgery* 2012; 84: 2.
 51. Oldenburg J, Alfsen GC, Lien HH, et al. Postchemotherapy retroperitoneal surgery remains necessary in patients with nonseminomatous testicular cancer and minimal residual tumor masses. *J Clin Oncol* 2003; 21:3310-3317.
 52. Fizazi K, Tjulandin S, Salvioni R, et al. Viable malignant cells after primary chemotherapy for disseminated nonseminomatous germ cell tumors: prognostic factors and role of postsurgery chemotherapy results from an international study group. *J Clin Oncol* 2001;19:2647-57.
 53. Katz MH, McKiernan JM. Management of non-retroperitoneal residual germ cell tumor masses. *Urol Clin North Am.* 2007 May;34(2):235-43;
 54. Gerl A, Clemm C, Schmeller N, et al. Sequential resection of residual abdominal and thoracic masses after chemotherapy for metastatic non-seminomatous germ cell tumours. *Br J Cancer* 1994;70:960-5.
 55. Sadeghi N, Badalato GM, Kates M, McKiernan JM. Management of residual non-retroperitoneal disease following chemotherapy for germ cell tumor. *Urol Oncol.* 2011 Nov-Dec;29(6):837-41. doi: 10.1016/j.urolonc.2011.02.019. Epub 2011 Apr 13.

Germ Hücre Dışı Testiküler Tümörler

16

Muzaffer Eroğlu • Serkan Özcan

Germ hücre dışı testiküler tümörler 4 grupta sınıflandırılabilir:

1. *Seks Kord / Gonadal Stromal Tümörler*
2. *Özgün Olmayan Stromal Tümörler*
3. *Testisin Sekonder Tümörleri*
4. *Paratestiküler Tümörler*

Bu tümör yapılarını incelemeyen önce testis dokusunun makroskopik ve mikroskopik yapısının iyi bilinmesi, tümörlerin histopatolojik yapısını ve kliniklerini anlamayı kolaylaştırır. Şekil 1 de Leydig, Sertoli ve Germ hücrelerinin histolojik konumları görülmektedir. Ayrıca rete testis, vaz deferens ve seminifer tübüller izlenmektedir.

1. SEKS KORD / GONADAL STROMAL TÜMÖRLER

Bu gruptaki tümörler oldukça nadir görülmektedir. Görülme oranı tüm testis tümörleri içerisinde %4 oranındadır (1). Çocuk ve infantlarda kısmen daha fazla izlenmektedir. Endokrinolojik olarak aktif tümörlerdir. Testosteron veya östrojen salgılayabilirler. Hastalarda sadece

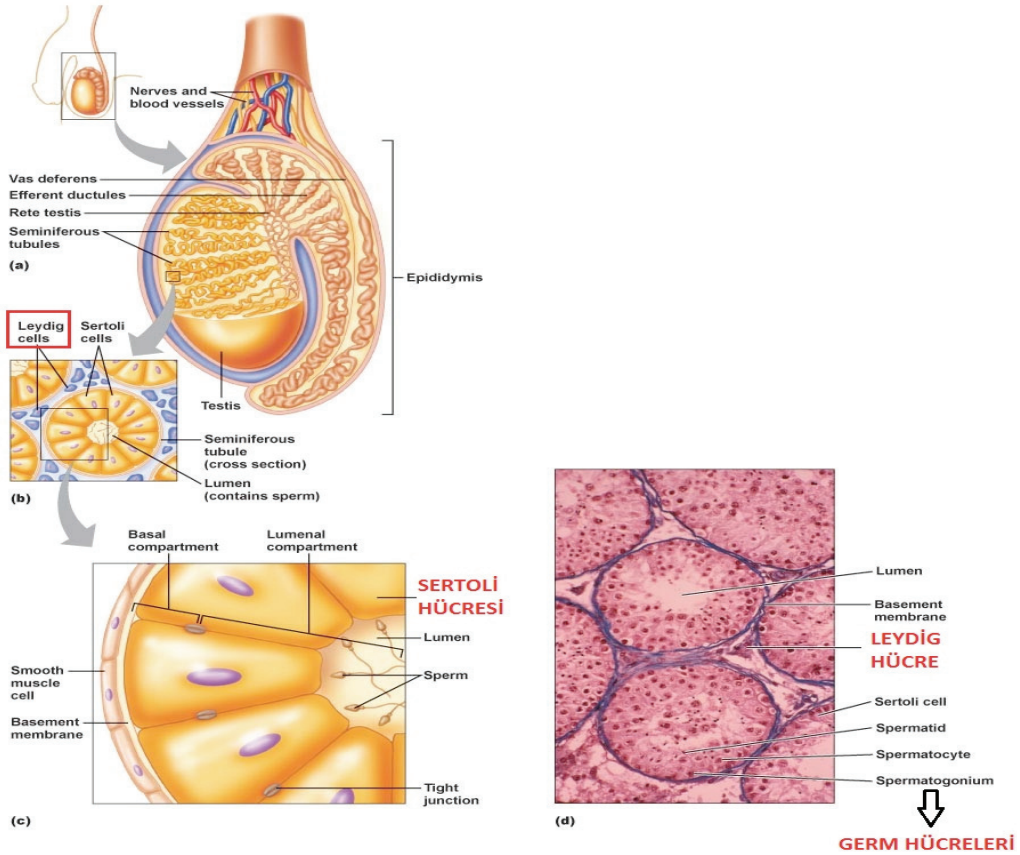
%10 oranında metastaz izlenir ve bu metastazlar en çok retroperitoneal ve inguinal bölgeye olur (2). Testiküler yapıda mevcut olan Leydig hücreleri, Sertoli hücreleri, Granüloza hücreleri ve Tekal hücreler bu tümörlere öncülük yaparlar (Şekil 2).

A. Leydig Hücreli Tümör

Testisin seks kord-stromal tümörlerinin (SKST) en sık görülen tipi Leydig hücreli tümörlerdir (LHT). Bu tümörler tüm testis tümörlerinin % 1-3 ünü oluşturur. Kriptorşidizm ile ilişkili değildir (1). En sık 20-60 yaş arası yetişkinlerde, sonra 5-9 yaş arası çocuklarda görülmektedir.

Klinik olarak yetişkinler ağrısız testiküler kitle ile başvururlar. Sıklıkla jinekomasti, impotans, libido kaybı gibi feminize karakterler mevcuttur. Çocuklarda ise dış genital organlarda gelişim farklılığı, pubik kıllanmada artış, kalın ses, saç kaybı ve agresif davranış bulguları eşlik eder.

Tedavi olarak radikal inguinal orşiektomi ilk seçenektir. Bu durum genellikle tedaviyi sağlar. Patolojik sonuç %90 oranında benign, %10 ora-



Şekil 1. Testis dokusunun makroskopik ve mikroskopik görünümü (PearsonEducation, Inc. 2011)

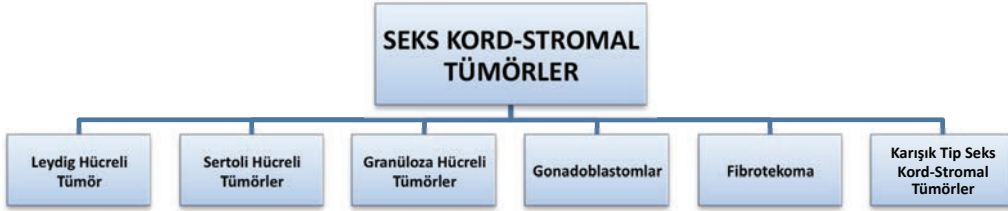
nında malign olarak izlenir. Bu malign lezyonların çoğunluğu yetişkin hastalarda izlenir.

Histolojik inceleme de küçük sarı renkli sınırları keskin hemoraji veya nekroz alanları içeren bir görüntü mevcuttur. Mikroskopik olarak, poligonal yapılu granüler eozinofilik sitoplazma içeren hücrelerden oluşmuştur. Tümör dokusunda %25-40 oranında Reinke kristalleri bulunur (1).

Labaratuar bulguları olarak yetişkinlerde serum androjen, östrojen progesteron seviyesinde artış ve serum gonadotropinleri seviyesinde ise düşüş izlenir.

Leydig hücre hiperplazisi, malakoplaki, metastatik karsinom, renal hücreli karsinom, adrenokortikal karsinom veya prostatik adenokarsinom LHT'ü taklit edebilir. Ayırıcı tanıda düşünülmelidir.

Genellikle tanıdan sonra ilk 2 yıl içinde retroperitoneal lenf nodlarına (%70), karaciğere (%45), akciğere (%40) ve kemiğe (%25) metastaz yapar (3). Patolojik inceleme malign karakterde ise abdomino-pelvik BT ve akciğer filmi çekilmelidir. Metastaz durumunda retroperitoneal lenf diseksiyonu yapılmalıdır.



Şekil 2. Seks kord-stromal tümörler.

Metastatik Leydig hücreli tümörler kemoterapiye ve radyoterapiye dirençlidir.

Mitotane (Lysoden), metastatik hastalarda steroid oluşumunu inhibe ederek cevap oluşturmada, fakat kür sağlamamaktadır (4).

B. Sertoli Hücreli Tümörler

Sertoli hücreli tümörler tüm testis tümörlerinin % 1'inden azını oluşturur. Her yaş grubunda izlenebilir. Ama en sık 45 yaş civarında görülür (2). Bu tümörlerin %90 benign lezyonlardır. Klinik olarak hasta genelde testis de şişlik ve kitle ile başvurur. Hormon ilişkili semptomlar nadirdir. Çocukluk yaşlarda virilizasyon görülür. Erişkin tümörlerin %30'unda jinekomasti vardır. Primer tedavi radikal inguinal orşiektomidir. Seminom, LHT, rete testis karsinomu ve karsinoid tümör ayırıcı tanıda düşünülmelidir. Malign tümörlerde retroperitoneal lenfadenektomi uygulanır. Kemoterapi ve radyoterapi etkili değildir.

C. Granüloza Hücreli Tümörler

Oldukça nadir görülen bu tümörler kısıtlı metastaz yeteneğine sahiptir. Genelde radikal inguinal orşiektomi tedavi için yeterlidir. Çocuk ve yetişkin tipleri mevcuttur. Yetişkin tipinde jinekomasti, serum inhibin ve anti-müllerian hormon yükselmesi eşlik eder. Çocuk tipinde ambigus genitale izlenir. Yetişkin tipte %15-20 civarında malign yapı izlenirken çocuk tipi daha çok benign karakterdedir.

D. Gonadoblastomlar

Gonadoblastom hem germ hücre yapısı hem de seks kord/stromal tümör yapısını göstermektedir. Bu yapıdaki germ hücreler seminom hücrelerine benzerken, seks kord-stroma hücreleri sertoli ya da granüloza hücrelerine benzemektedir. Çoğu hasta 20 yaş altındadır (2). Etiyolojisinde gonadal disgenezinin rolü vardır. Hastaların %80'nin kadın fenotipli ve primer amenore ile başvuru hastalar oluşturur. Kalan hasta erkek fenotipinde ve hasta da kriptorşidi ve/veya hipospadias bulunur. Ultrasonografik incelemede testiküler ya da karın içi kalsifiye kitle tespit edilir. Bilateral orşiektomi uygulanmalıdır. Bu vakalarda üçte bir oranında bilateralite izlenmektedir (5). Prognoz oldukça iyidir. Ayrıca uterus dokusu mevcut ise bu doku da çıkarılmalıdır. Metastaz genellikle izlenmez.

E. Fibrotekoma

Over dokusunun fibromuna ya da tekomasına benzer yapıdadır. Oldukça nadir izlenir. Tek taraflı, bazen ağrılı, testis kitlesi ile hasta başvurur. Hepsi benign karakterdedir. Hormon değerlerinde yükselme izlenmez. Tedavisinde radikal orşiektomi yapılır. Metastaz izlenmemiştir.

F. Karışık Tip Seks Kord-Stromal Tümörler (SKST)

Bu tümörler iki ya da daha fazla SKST 'ün bir arada olduğu testis tümörleridir. Çocuk ve ye-

tişkinlerde görülebilir. Jinekomasti izlenebilir. Radikal inguinal orşiektomi uygulanır.

2. ÖZGÜN OLMAYAN STROMAL TÜMÖRLER

A. Epidermoid Kisti

Tüm testis tümörlerinin %1'ini oluşturur (1). Epidermoid kistlerin yaklaşık yarısı yirmi yaş civarında görülür. Makroskopik olarak kapsüllü, sert, yuvarlak ve keskin sınırlı görünümündedir. Bening karakterli tümördür. Ancak, mikroskopik olarak yanında germ hücreli testis tümörü görüldüğü bildirilmiştir. Yerinde bırakılırsa ileride duvarlarından skuamöz hücreli karsinom gelişebileceği ileri sürülmektedir. Nadiren bilateral olabilir. Klinik ayırıcı tanı güçlüğü nedeni ile çoğunlukla tanı orşiektomi sonrası konur. Ameliyat esnasında frozen yapılı ve epidermoid kist olduğu anlaşılırsa lokal eksizyon yapılması tavsiye edilmektedir.

B. Rete Testisin Adenokarsinomu

Rete testisten köken alan primer adenokarsinomdur. Çok nadir görülen bir tümördür. Fakat yüksek malign potansiyeli mevcuttur. Çoğu hasta 60 yaş üzerindedir. Testis de ağrılı kitle en önemli semptomdur. Bu kitle yanında semptomatik hidrosel, sırt ağrısı, inguinal herni mevcut olabilir. Testisin rete testis tubuluslarından kaynaklanmaktadır. Hastaların %50'sinde metastaz mevcuttur. Ortalama yaşam 1 yıldır (1). Retroperitoneal lenf nodlarına, akciğer, karaciğer ve kemiğe metastaz yapar. Kemoterapi ve radyoterapi yetersizdir. Prognoz kötüdür.

3. TESTİSİN SEKONDER TÜMÖRLERİ

A. Lenfoma

Lenfoma; testisi veya paratestiküler dokuları primer yada sekonder olarak tutabilir. Fakat

testisin primer Non-Hodgkin lenfoması nadir izlenir. Daha çok ekstratestiküler alanlardan tutulum izlenmektedir (6). Hastaların %85'i 60 yaş üzeri erkeklerdir. Non-Hodgkin lenfoma 50 yaş üzeri erkeklerde en sık görülen testis tümörüdür.

Çocuklarda daha çok Burkitt lenfoma, yaygın büyük B-hücreli lenfoma veya lenfoblastik lenfomaya sekonder tutulum izlenir (7). Bilateral tutulum %30 civarındadır. Ağrısız testis kitlesi ile başvururlar. Hastaların %25'i ateş, gece terlemeleri, kilo kaybı gibi sistemik semptomlar mevcuttur (8,9,10). Merkezi sinir sistemi tutulumu %10 oranındadır. İlk tercih radikal inguinal orşiektomi olmalıdır. İleri tedavide kemoterapi ve radyoterapi düşünülmelidir.

Prognoz hastalığın evresi ile ilişkilidir. Sistemik tutulumda prognoz kötüdür. Ortalama yaşam 32-58 ay arasındadır (2).

B. Lösemik İnfiltrasyon

Akut ve kronik lösemi testisi tutabilir. Otopsi çalışmalarında akut lösemide testis tutulumu %63 iken, kronik lösemilerde bu oran %22 olarak tespit edilmiştir (2). Çocuklarda görülen akut lenfositik lösemimin en sık görülen nüks yeri testislerdir. Bilateral görülme olasılığı vardır. Kitle nedeniyle başvuru nadirdir. Orşiektomi yerine bilateral testis biopsisi tercih edilmelidir. 20 Gy radyoterapi ve kemoterapi yapılır. Tedavi karşı testisi de içermelidir.

C. Metastazlar

Testise metastaz nadirdir. 55 yaş üzerinde daha çok izlenir. İki taraflı tutulum %15 oranındadır. En çok prostat kanseri ardından, akciğer tümörü, melanom, böbrek tümörü, mesane tümörü ve gastrointestinal tümörlerin metastaz yaptığı bildirilmiştir. Radikal orşiektomi uygulanır fakat aynı anda genellikle başka metastazlarda mevcuttur.

4. PARATESTİKÜLER TÜMÖRLER

A. Adenomatoid Tümör

Testiküler adneksten köken alan mezotelyal benign tümörlerdir. Paratestiküler dokunun en sık görülen tümörüdür. En sık epididimde, ardından testisin tunikasında ve nadir olarak da spermatik kordda lokalize olur. Benign karakterlidir. Klinik olarak epididimin herhangi bir yerinde tunikaya gömülü olarak bulunur. Şikâyetleri genelde ciddi olmayan hafif ağrı ve sert şekilsiz nodülün varlığıdır. Tümör genellikle küçük boyutlardadır. Metastaz yaptığı gösterilmemiştir. Bu nedenle tedavi cerrahi olarak kitlenin çıkarılmasıdır.

B. Kistadenoma

Epididim'den kaynaklanan benign epitelyum hiperplazisidir. Vakaların yaklaşık 1/3 ü bilateraldir. Von Hippel-Lindau hastalarının %60'ında kistadenoma vardır. Nadiren spermatik kord kaynaklıdır. Ortalama görülme yaşı 35'dir. Ağrısız küçük lezyon olarak izlenir. Makroskobik olarak küçük kistlerden oluşmuştur. Bazı hastalar obstrüksiyona bağlı infertilite ile başvurulabilirler. Tedavi olarak, eksplorasyonda, biopsi alınarak frozen yapılır. Kistadenom tanısı konulursa, sadece kitle çıkarılmaya çalışılır veya epididimektomi yapılır.

C. Mezotelyoma

Tunika vajinalisin mezotelyom hücrelerinden köken alan agresif seyreden tümörlerdir. Oldukça nadirdir, fakat yumuşak doku sarkomundan sonra paratestiküler malign tümörler arasında ikinci sıradadır. Ağrısız skrotal kitle ve tekrarlayan hidrosel ile klinik bulgu verir. Daha çok yaşlı erkeklerde izlense de her yaşta görülebilir. Benign ve malign mezotelyoma tanımlanmıştır (6). Malign mezotelyoma asbest maruziyetiyle ilişkilidir. Ortalama yaşam süresi 24

aydır. Tedavide radikal inguinal orşiektomi uygulanır. Kemoterapinin etkinliği kısıtlıdır. Yakın takip önemlidir.

D. Sarkom

Yumuşak doku sarkomları bir çok organda oluşabilir, fakat testis dokusunda nadirdir. Bu tümörlerin %2'si genitouriner sistemden ortaya çıkar ve bunların yaklaşık %44'ü paratestiküler dokudadır (11,12). Spermatik kord, epididim ve testiste görülen sarkomlar yetişkinlerde genitouriner sistemin en sık görülen sarkomlarıdır. Skrotumda veya inguinal alanda ağrısız kitle şeklinde ortaya çıkarlar. Liposarkom en sık görülen histolojik tip olup (13), genellikle inguinal herni onarım sırasında tespit edilirler ve ortalama görülme yaşı 50-60 yaş arasındadır (14). Bu sarkomlar ağrısız, fluktuasyon veren, yavaş büyüyen, maksimum çapı 5-10 cm olan kitlelerdir (14). Liposarkomu, rabdomiyosarkom, leiomyom, malign fibroz histiyositom ve fibrosarkom izlenmektedir (6,15,16). 30 yaş altında en sık görülen histolojik tip embriyonal rabdomiyosarkomdur.

Sarkom en çok intraskrotal alanı tutmaktadır. Primer mezenkimal testis tümörü nadirdir. Ultrasonda görülen tunika albugina dışındaki skrotal kitlelerde inguinal eksplorasyon uygulanmalı ve biyopsi alınmalıdır. Inguinal herni ve lipom ile karıştırılabilir. Ayırıcı tanıda BT veya MR yardımcı olabilir.

Sarkom durumunda inguinal yaklaşım ve spermatik kord ile eksizyon yapılmalı ve ligasyon uygulanmalıdır. Yeterli yapılmayan rezeksiyon ikinci bir geniş eksizyonla tamamlanmalıdır (15). Liposarkomlar nadiren metastaz yaparlar (17). Radyoterapi postoperatif dönemde lokal eksizyonun yeterli olmadığı düşünüldüğünde uygulanmalıdır (18). Retroperitoneal veya uzak metastaz düşünüldüğünde sistemik kemoterapi verilmelidir. Kombine kemoterapinin (vinkristin, siklofosamid ve doksorubisin) kullanımı bildirilmiştir (19).

REFERANSLAR

1. Neoplasms of the Testis Campbell-Walsh Urology. Stephenson, Andrew J., MD, FACS, FRCSC; Gilligan, Timothy D., MD, MS. Published January 1, 2012. Pages 837-870.e9. © 2012.
2. Neoplasms of the Testis. Genitourinary Pathology: Foundations in Diagnostic Pathology. Guo, Charles C.. Published January 1, 2015. Pages 600-687. © 2015.
3. Mati W, Lam G, Dahl C, et al. Leydig cell tumour a rare testicular tumour. *Int Urol Nephrol* 2002;33(1):103-5.
4. Schwarzman MI, Russo P, Bosl GJ, et al. Hormone-secreting metastatic interstitial cell tumor of the testis. *J Urol* 1989;141:620-2.
5. Scully RE. Gonadoblastoma: a review of 74 cases. *Cancer* 1970;25: 1340-56.
6. Ulbright TM. Testicular and paratesticular tumors. In: Mills SE, Greenson JK, Oberman HA, et al, editors. *Sternberg's diagnostic surgical pathology*. 4th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2004. p. 2168-90.
7. Horne MJ, Adeniran AJ. Primary diffuse large B-cell lymphoma of the testis. *Arch Pathol Lab Med* 2011;135(10):1363-7.
8. Shahab N, Doll DC. Testicular lymphoma. *Semin Oncol* 1999;26(3):259-69.
9. Doll DC, Weiss RB. Malignant lymphoma of the testis. *Am J Med* 1986;81(3):515-24.
10. Moller MB, d'Amore F, Christensen BE. Testicular lymphoma: a population based study of incidence, clinicopathological correlations and prognosis. The Danish Lymphoma Study Group, LYFO. *Eur J Cancer* 1994;30A(12):1760-4.
11. Stojadinovic A, Leung DH, Allen P, et al. Primary adult soft tissue sarcoma: time dependent influence of prognostic variables. *J Clin Oncol* 2002;20(21):4344-52.
12. Dotan ZA, Tal R, Golijanin D, et al. Adult genitourinary sarcoma: the 25-year Memorial Sloan-Kettering experience. *J Urol* 2006;176(5):2033-8; discussion 2038-9.
13. Varzaneh FE, Verghese M, Shmookler BM. Paratesticular leiomyosarcoma in an elderly man. *Urology* 2002;60(6):1112.
14. Pergel A, Yucel AF, Aydin I, et al. Paratesticular liposarcoma: a radiologic pathologic correlation. *J Clin Imaging Sci* 2011;1:57.
15. Coleman J, Brennan MF, Alektiar K, et al. Adult spermatic cord sarcomas: management and results. *Ann Surg Oncol* 2003;10:669-75.
16. Dotan ZA, Tal R, Golijanin D, et al. Adult genitourinary sarcoma: the 25-year Memorial Sloan-Kettering experience. *J Urol* 2006;176:2033-8; discussion 2038-9.
17. Montgomery E, Fisher C. Paratesticular liposarcoma: a clinicopathologic study. *Am J Surg Pathol* 2003;27:40-7.
18. Fagundes MA, Zietman AL, Althausen AF, et al. The management of spermatic cord sarcoma. *Cancer* 1996;77:1873-6.
19. Catton CN, Cummings BJ, Fornasier V, et al. Adult paratesticular sarcomas: a review of 21 cases. *J Urol* 1991;146(2):342-5.

Çocuklarda Testis Kanseri

17

Kadir Önem • Yaşar İssı • Rüştü Cankon Germiyanoğlu

GİRİŞ

Çocuklardaki testis tümörleri pediatrik yaş grubundaki solid tümörlerin %1-2'sini kapsamaktadır(1). 15 yaşından genç popülasyondaki yıllık insidansı ile 1/100000'dir(1). Testiküler benign lezyonlar yetişkinlere göre pediatrik popülasyonda daha sıklıkla rastlanır. Benign tümörler %38-%74 oranında bildirilmiştir(2, 3). Çocukluk yaşı testis tümör insidansı 2 yaşında pik yapar ve pubertede tekrar yükselir. İnfantlardaki testis tümörü beyaz ırkta daha fazla görülürken siyah ırk ve asya ırkında daha az görülür(4).

Etyolojik Faktörler

Adölesan ve erişkin tip germ hücreli tümörlerde birçok genetik anomali tanımlanmıştır. Adölesan germ hücreli tümördeki kromozomal değişiklikler erişkin tip germ hücreli tümördeki kromozomal değişikliklere benzemektedir. Bu yapısal değişiklikler genelde 11,13 ve 18 kromozomun kayıpları, 8,8 ve X kromozomlarının artışları şeklindedir(5). En sık rastlanan kromozomal anomali izokromozom 12p'dir ve

intratubuler germ hücreli neoplazilerde görülür. Endodermal sinüs tümörlü olguların hepsinde 1. Kromozomun kısa kolunda delesyon görülmektedir(1p36 805)(6).

Çocuklardaki testis kanserinin etyolojisindeki faktörlere bakıldığında karsinogenezi uyaracak birkaç durumdan bahsedilebilir. Seks gelişim bozuklukları (interseks) olan hastalarda artmış bir gonadal tümör riski mevcuttur. Hipovirilizasyon ve gonadal disgenезisi olan çocuklar en yüksek riske sahiptirler. Gonadal disgenезilerde eğer Y kromozomu varsa risk daha artmıştır (20 yaşlarında %10).

Seksüel gelişim bozukluğu olan çocuklarda %6 oranında intratubuler germ hücreli neoplazi gelişir(7). Komplet androjen duyarsızlığı olan vakalarda ise puberta öncesi karsinoma insitu gelişmediği görülmektedir(8).

İnmemiş testis ve testis tümörü arasındaki ilişki bilinmemektedir. Anormal dış genitalya ve anormal karyotipi olan hastalardaki inmemiş testiste %3.8 testiküler tümör gelişmektedir(9). Bilateral inmemiş testisli vakalarda testiküler tümör daha fazla görülürken orşiopeksi yaşınının

fazla olması da riski artırmaktadır. Pubertadan sonra risk en yüksektir(10).

Testis Tümöründe Patofizyoloji

Gerek germ hücreli gerek germ hücre dışı testis tümörleri çelomik epitel ve primordiyal germ hücrelerinden köken almaktadır. Embriyonik karsinom, teratom ve matür teratom gibi embriyonik yapılara ve endodermal sinüs tümörü ve koryokarsinom gibi ekstraembriyonik yapılara değişebilme özelliğindedir. Seminom ve disgerminomda farklılaşma söz konusu değildir. Bu tümörler gonadal disgenezi hariç çocuklarda az görülür.

Yolk sac tümörü infant ve çocuklarda görülen en sık malign testis tümörüdür. Endodermal sinüs tümörü, embriyonal adenokarsinom, infantil tetiküler adenokarsinom, orşidoblastom ve telium tümörü olarak ta bilinir. Makroskopik olarak sert sarı-beyaz renktedir. Yolk sac tümörünün mikroskopik karakteristik görüntüsü Schiller Duval cisimcikleridir. Özel boyamalarla Alfa fetoprotein pozitif boyanır.

Teratom birçok germ yaprağından köken alabilen tümörlerdir. Endoderm ektoderm ve mezodemden köken alabilirler. Matür, immatür ve malign teratom olarak sınıflandırılırlar. Kıkırdak, kemik, mukozal membranlar ve ya kas yapıları içerebilir. Makroskopik olarak birçok kist ve bu kistlerin arasını dolduran solid yapılar mevcuttur.

Epidermoid kist parankimde squamöz yapı ile dolu olarak gelişir. İntratubuler germ hücreli neoplaziler testis parankiminde epidermoid kist ile birlikte bulunmamaktadır.

İmmatür teratomlar makroskopik olarak matür teratomlara benzese de içlerinde immatür dokular bulunmaktadır. Bunlar genelde nöroepitelyum dokularıdır fakat immatür elemanlar diğer germ hücre tabakaları aralarında bulunabilir. Gonzales ve Cruze tarafından teratomların stage derecelendirilmesi geliştirilmiş-

tir (11). Teratomlardaki yolk sac tümör odakları teratom grade'ini artırmaktadır ve bu hastalarda serum AFP değeri sıklıkla yüksektir.

Leydig sertoli ve granüloza hücreleri benzer mezenşimal hücreden köken alır ve imkomplet diferansiyasyonda ayırtilmesi zordur. Kap-süllü ve kesitsel olarak sarı kahverengi görünümündedir. Tümörün steroid üretmesi bu rengi vermektedir. Leydig hücreli tümörlerin patog-nomonik bulgusu Reinke kristalleridir ve bu tümörlerin %40'ında görülür. Mitotoik aktivitesi fazla olan, anöploidi olan, infiltratif patern ve anjiolenfatik invazyon metastaz için risk faktörleridir. Prepubertal hastalarda metastaz saptanmamıştır.

Sertoli hücreli tümörler hemoraji ve ya nekrozun görülmediği solid tümörlerdir. Makroskopik görünümü beyazdan sarıya doğru solid lobuledir. Histolojik özellikleri klinikle çok körele değildir çünkü sertoli hücreli tümörler genelde yüksek mitotoik aktiviteye, nükleer pleomorfizme ve artmış selülariteye sahiptirler.

Gonadoblastomlar gonadal disgenezili hastalarda görülen küçük benign tümörlerdir. Vakaların üçte birinde bilateralidir. Tümör tıpkı seminomdaki gibi geniş germ hücreleri, stromal yapıları ve sex kord derivelere içerir.

Karsinoma İn Situ (CIS)

Karsinoma in situ ve ya intratubuler germ hücre neoplazisi genellikle yetişkin testis tümörlü hastalarda bulunur. Karsinoma in situ invazif germ hücreli tümör için prekürsördür.

CIS adölesan germ hücreli tümörlerde de görülmüştür. CIS ayrıca androjen yenisizlik sendomunda ve gonadal disgenezili hastalarda da görülebilmektedir (7). Kriptoorşidizm ve CIS arasında bir korelasyon mevcuttur. Orşiopeksi yapılan hastalarda yetişkin dönemlerinde %1.7 CIS insidansı vardır. Prepubertal dönemdeki orşiopeksi sırasında alınan testis biyopsisi nadiren CIS' ı gösterebilmektedir. Prepubertal

dönemde CIS saptanan hastalarda yetişkin dönemde bu biyopsinin tekrarlanması önerilmektedir(12).

Tanı ve Evreleme

Ağrısız testiste kitle çocukluk çağı testis tümörlerinin en sık klinik tablosudur. Fakat bu klinik tabloda muhakkak hidrosel, fıtık, epididimit ve orşit gibi ayırıcı tanıları yapmak gerekmektedir. Bazen intraabdominal yerleşimli tümörlü testisin torsiyonu sonucu karın ağrısı da hissedilebilir. Tanıda genellikle ultrasonografi ve doppler ultrasonografi kullanılır. Ultrasonografi bulguları gözönüne alındığında benign ve malign lezyonları birbirinden ayırtedecek bir özellik yoktur. Epidermoid kistin ultrasonografik görünümü diğer tümörlerden farklıdır. Bu tümörlerde heterojen bir kitle hipoekoik bir yapı ile çevrelenmiştir ve kistin içinde keratin depozitinden dolayı oluşan soğan zarı şeklinde tabir edilen bir görünümü vardır. Hipoekoik kistik lezyonu çevreleyen hiperekoik alanların bulunduğu iyi sınırlı lezyonlar daha çok teratomda karşımıza çıkar. Böyle bir klinik durumda AFP normal seviyede ise iyi bir cerrahi marjinle testis koruyucu cerrahi planlanabilir.

Bilinmesi gereken bir durum AFP infant erkeklerde her zaman malign bir hadisenin göstergesi olamamasıdır. AFP gastrointestinal sistemden, karaciğerden ve yolk sac tümörden salgılanabilir. AFP'nin yarılanma ömrü beş gündür. Tümör varlığını, operasyondan sonra rest tümör kalıp kalmadığı ve nüks hakkında yol göstericidir. AFP yolk sak tümörlerinin %90'ında serum seviyesi yükselmiştir. Yenidoğan döneminde AFP sentezi devam eder ve sekiz ay sonra ancak 10 mg / mL'nin altına iner. Bu durumda bazen infantlardaki benign testiküler lezyonlarda AFP yüksek olması olayın malign olabileceği endişesini beraberinde getirebilir. *Human Chorionic gonadotropin* ise embriyonel karsinomlarda ve mikst germ hücreli tümörlerde ve bazen de seminonda yüksek bulunabilir. Yarılanma ömrü 24 saattir.

Güncel evreleme sistemi *Children's Oncology Group* tarafından yapılmıştır (Tablo-1). EvreEvrebelirteçleri gözönüne alınarak yapılır. Radikal orşiektomi yapıldıktan makül bir süre sonra serum belirteçlerine tekrar bakılır ve normal seviyeye inip inmediği kontrol edilir. Batın ve toraks bilgisayarlı tomografisi metastaz taraması için yapılır. Tomografinin yaklaşık %15-20 yanlış negatif sonuç verdiği akılda tutulmalıdır (13).

TABLO 1. Çocuk Onkoloji Grubu Testis Germ Hücreli Tümör Evrelemesi

Evre	Hastalık Yayılımı
I	Tümör testiste sınırlı ve radikal cerrahi ile tümüyle rezeke edilmiş. Arda kalan radyolojik, histolojik ve ya biyokimyasal hastalık yok. Skrotal orşiektomi yapılmışsa spermatik kord iç inguinal halkaya kadar negatif olmalıdır. Radikla cerrahi sonrası serum tümör belirteçleri uygun süre sonrasında negatif olmalı. Serum belirteci preoperatif dönemde bilinmeyen ve ya normal olan ve görüntüleme aynı taraf retroperitonda 2cm'den büyük lenf nodu saptanıp RPLN patolojisi negatif gelen hastalar.
II	Skrotumda ve ya spermatik kordda rezidü tümör kalan hastalar(<5cm proksimal sondan), Serum tümör belirteçleri postoperatif uygun süre sonunda yüksek kalan hastalar. Tümör rüptürü ve ya skrotal biyopsi alınmış olması.
III	Retroperitonda 4 cm den büyük lenfadenopati olması ki metastaz olarak değerlendirilir. 2 cm-4 cm arası olan tümörlerde biyopsi ile konfirme hastalık.
IV	Uzak metastaz

Germ Hücreli Tümörler

Matür Teratom: Prepubertal dönemdeki testis tümörlerinin %40'ından fazlasını oluşturur. Erişkindeki metastaz yapma eğilimindeki teratomdan farklı olarak prepubertal dönemdeki matür teratomlar benign karakterdedir (14). Teratomların tanısı genellikle ultrasonografi ile yapılır. Histolojik olarak her üç embriyolojik germ hücrelerinden köken alabilir (ektoderm, endoderm ve mezoderm; epitel, kıkırdak, yağ, kemik kas ve nöral elementler gibi). Teratomlar çevresindeki hiperekoik yapının içinde hipoeoik odaklarla karakterizedir. Testiküler teratomlarda radikal orşiektomiden ziyade daha sıklıkla testis koruyucu cerrahi yapılır (15). Cerrahi sırasında yapılan frozen section patolojik inceleme benign dokularla malign dokuların ayırt edilmesi için kullanılabilir. Genel yaklaşım testis koruyucu cerrahidir. Günümüze kadar yapılan vakalarda nüks bildirilmemiştir. Bildirilen vakalarda tümör dışı dokularda multifokalite ve ya CIS saptanmadığı göze çarpmaktadır (16). Erişkinlerden farklı olarak göze çarpan bu özellik sayesinde testis koruyucu cerrahi daha güvenli olarak tercih edilebilmektedir.

Epidermoid Kist: Pediatrik testis tümörlerinin %15'ini oluşturur. Erişkin ve çocuklarda her zaman benign'dir. Genelde benign kliniktedirler. Tanı ultrasonografi ile konulabilir. Serum belirteçleri yükselmemiştir. Epidermoid kist matür teratomdan farklılaşabilir (17). Hem erişkin hem de çocuklarda çevre dokularda intratubuler germ hücreli neoplazi eşlik etmediği için testis koruyucu yaklaşımlar tercih edilebilir.

İmmatür Teratomlar: İmmatür teratomlar erişkinlerde malign olarak değerlendirilirken çocuklarda herhangi bir malign odak görülmedikçe benign olarak değerlendirilir. Birçok rezidü tümör platinum bazlı kemoterapi ile yönetilebilir. Rezidü tümör kalmayan durum-

larda ise izlem yeterlidir. Vücuttaki diğer odaklar göz ününe alındığında testiküler immatür teratomun nüksü oldukça düşüktür. Nüks daha çok AFP düzeyi yükseldiği durumlarda ve ya ilk rezeksiyon patolojisinde yolk sac tümör odaklarının olduğu durumlarda gözlenir. Nüks eden tümör ise tipik olarak yolk sac tümörüdür (18).

Yolk Sac Tümör: Germ hücreli tümörler arasında ikinci en sıklıkla karşılaşılan tümördür ve malign özellik taşımaktadır. Endodermal sinür tümörü, juvenil embriyonal karsinom, clear-cell adenokarsinom ve embriyonal mezoblastom olarak ta adlandırılır. Weissbach ve ark yaptıkları geniş seri vakalı çalışmada testis tümörlü vakaların %49'u Yolk Sac Tümörü, %29 stromal tümör ve %13'ü teratom olduğunu bildirmişlerdir (19). Tersine bazı kayıt bazlı çalışmalarda teratomlar %48 oranında görülürken yolk sac tümörler %15 oranında görüldüğü bildirilmiştir (3). Daha sıklıkla 2 yaşın altındaki çocuklarda görülür. En sık uzak metastaz yeri akciğerdir. Prepubertal çocukların %90'ı evre I'dir (20). Histolojik olarak sarı-gri renktedir. Periyodik acid schiff pozitif boyanan globulleri mevcuttur. Fokal olarak AFP pozitif boyanır. Schiller-Duval cisimleri ile karakterizedir.

Yolk Sac tümörünün tedavisi radikal inguinal orşiektomi ile başlar. Radikal orşiektomi vakaların çoğunda küratiftir ve RPLND ve ya kemoterapiye ihtiyaç kalmaz (20). Evre I hastalarda ek tedavi önerilmemekle birlikte ilk 36 aya kadar akciğer batın BT ve ya MRI ile takip edilmelidir. Bu esnada tümör belirteçlerine de bakmak gerekmektedir. Genellikle 2-3 ayda bir serum AFP düzeylerine bakılmalı. İlk iki yıl akciğer grafisi ve abdominal BT ve ya MRI ile takibi yapılmalıdır. İki yıldan sonra abdominal görüntüleme 6 ayda bir yapılmalıdır.

Yolk sac tümörlerinde spermatik kord iç halka seviyesine kadar rezeke edilmelidir (21). Daha önceden testis biyopsisi alınmış hasta-

lar evre II olarak değerlendirilir. Radikal orşiektomiyle birlikte iç halkaya kadar tüm kord yapılarının eksizyonu yapılmalıdır. Hemiscrotoektomi gerekli değildir. Hastaların batın tomografileri ile retroperitonları değerlendirilmeli ve serum belirteçlerine bakılmalıdır. Eğer retroperitonda kitle varsa ve ya yüksek AFP seviyesi saptanmışsa evre III hastalık gibi tedavi edilirler. İleri evre çocukluk yaşı germ hücreli tümörleri platinum bazlı –BEP (cisplatin,etoposid,bleomisin)-kemoterapi ile tedavi edilirler. Pediatrik onkoloji grubunun çalışmalarına bakıldığında evre II hastalığı olan çocuklarda 6 yıllık hastaliksız ve genel sürvülerinin %100 olduğu evre III lerde ise 15 yaşın altındaki çocuklarda hastaliksız izlem %100 iken 15 yaşından büyüklerde %83.3 olarak saptanmıştır. Genel sağkalım ise %100 olarak rapor edilmiştir (21). Cisplatin yerine karboplatin kullanılan rejimlerde ototoksisite ve nefrotoksistede daha azdır (18).

Kemoterapi sonrası retroperitoneal kitle çocuklarda pek yaygın değildir. Fakat kemoterapiye rağmen retroperitoneal kitle ve ya serum belirteçlerindeki yükseklik nedeniyle 12. haftada retroperitoneal lenf nodu diseksiyonu yapılmalıdır. Devam eden canlı tümör varlığında tedavi rejimi değişmelidir. Evre I tümörlerde başlangıç tedavisi sonrası relaps olan hastalarda histolojik confirmasyon için ise biyopsi alınmalıdır.

Özet: Çocukluk yaşı testis tümörleri 3 yaşından önce ve adölesan dönemde pik yapmaktadır. 3 yaş öncesi daha sıklıkla Yolk sak tümör, matür teratom ve malign germ hücreli tümörler göze çarparken adölesan yaş grubunda seminom ve mikst tümörler daha siktir. Klinik genellikle ağrısız ele gelen kitledir. Malign tümörlerde yüksek inguinal radikal orşiektomi yapılırken benign lezyonlarda testis koruyucu yaklaşım yapılabilir. Görüntüleme retroperitoneal alan şüpheliyse biyopsi ile evre tayini yapılmalıdır.

Gonadal Stromal Tümörler

Gonadal tümörler çocukluk çağında en sık görüle non-germ hücreli tümörleridir (3). Mezenşimal hücrelerin Leydig, Sertoli, granüloza hücrelerine ve ya her ikisine farklılaştığı süreçten ortaya çıkar. Bu tümörlerin bir özelliği hormon salgılayabilme özelliğidir.

Leydig Hücreli Tümör: Leydig hücreli tümörler çocukluk yaşındaki en sık görülen sex kord stromal tümördür. Pik yaptığı yaş 4-5 yaş (22). Leydig hücreleri testosteron salgılar ve pubertadan önce salgılanan testosteron iskelet kasında artma kemiklerde ve peniste büyüme şeklinde tedavi ile geri dönüşümü olmayan durumlarla sonuçlanır (23). Ayrıca leydig hücreli tümörler sadece testosteron değil östejenler, kortikosteroidler ve progesteron gibi hormonları da salgılayabilir. Hormonal bozukluklar gözönüne alındığında ayırıcı tanısı yapılması gereken durmlar vardır. Bunlar pituitör bozukluklar, leydig hücre hiperplazisi, büyük hücreli sertoli hücreli tümörler ve hiperplastik testiküller nodüller ve konjenital adrenal hiperplazilerdir (24). Ailede konjenital adrenal hiperplazi hikayesi tanıda yardımcı olur çünkü konjenital adrenal hiperplazide leydig hücreli tümörler bildirilmiştir (25). Hiperplastik nodüller hastaya steroid verildiğinde regrese olurlar. Leydig hücreli tümörde ilk tedavi genellikle inguinal radikal orşiektomidir. Çocuklarda leydig hücreli tümörde malignensi henüz rapor edilmemiştir.

Sertoli Hücreli Tümör

İkinci sıklıktaki gonadal stromal tümördür (1). Leydig hücreli tümörden daha genç yaşlarda presente olur ve ağrısız kitle olarak bulgu verir. Leydig hücreli tümörler gibi hormon aktif değildir. Fakat %10'unda hormon salgılanabilir ve jinekomasti görülebilir. Hastaların üçte birinde genetik anomali ve ya hormonal bozukluk

mevcuttur. Sıklıkla Peutz-Jeghers ve Carney sendromunda görülür. Peutz-Jegher sendromu otozomal dominant geçişli ve mukulokutanöz pigmentasyonlar ve hamartomların, intestinal poliplerin görüldüğü genetik bir sendromdur. Carney sendromu ise ciltte, yumuşak dokularda, kalpte miksomaların ve göğüste miksomatoid lezyonların görüldüğü bir sendromdur. Ayrıca yüz ve dudaklarda lentigo, Cushing's hastalığı, pitüiter adenom ve schwannomlar da görülür.

Birçok hasta radikal orşiektomi ile tedavi edilmekle birlikte testis koruyucu yaklaşımlar prepubertal popülasyonda yapılmaktadır (26). Orşiektomi sonrası retoperitonu görüntülemek gerekir. Tümördeki kötü histopatolojik özellikler büyük tümör boyutu, nekroz alanları, vasküler invazyon, selüler atipi ve ya artmış mitotik aktivitedir. Sertoli hücreli tümörlerin küçük bir yüzdesi malign özellik göstermekle birlikte daha çok prpubertal dönemde bu özelliğe sahiptir. Beş yaşından küçük çocuklarda radikal orşiektomi genellikle yeterlidir. Eğer metastatik hastalık bulguları varsa radikal orşiektomiye takiben RPLND, kemoterapi ve radyoterapi seçenekleri ile multimodal olarak tedavi edilebilirler.

Gonadoblastom

Gonadoblastomlar daha sıklıkla seks gelişim bozuklukları olan hastalarda görülmektedir. Disgenetik gonadada görülmekle birlikte Y kromozom varlığı ile ilişkilidir. Miks gonadal disgenetik hastalarda %25 tümör oluşma riski vardır. Gonadoblastomdaki germ hücreleri seminom ve yanon seminom tümörlere malign transformasyon eğilimindedir. Gonadal disgenetik hastalardaki disgenetik gonadlar bu riskten dolayı çıkarılmalıdır. Gonadal disgenetik kızlarda tanısında bu gonadların çıkarılması özellikle 5 yaş altında tümör riski nedeniyle önemlidir. Erkek gibi yetiştirilen miks gonadal disgenetik has-

talarda tüm gelişmemiş ve inmemiş gonadlar çıkarılmalıdır. Bu hastalardaki gonadal biyopsi ile gösterilen CIS bu gonadada gelişebilecek malign germ hücreli neoplaziler için belirleyici olabilir (27).

Testisin Diğer Nadir Tümörleri

Lösemi ve lenfomalar testisin diğer nadir görülen tümörleri arasındadır. Bu hastalarda kemoterapi sonrası rutin testis biyopsileri gereksizdir. Sistemik kemoterapi sonrası testiküler nüks bildirilmemiştir. %4 oranında total vücut radyoterapisinden sonra nüks mevcuttur. Lokalize tümörlerde prognoz daha iyi olabilmektedir. Burkitt lenfomada %4 testiküler tutulum görülmekte ve hatta klinik presentasyon olabilmektedir. Testiküler kistik displazi çocuklarda nadir görülen bir patolojidir (28). Kistik displazide testis koruyucu cerrahi yapılabildiği gibi gerekli girişim daha sonra planlanabilir ve takip edilebilir (29). Testiküler mikrolithiazis testis tümörleri ile ilişkilidir. Popülasyonda %5 erkekte görülebilmektedir. Çocuklarda erişkin döneme kadar ultrasonografik takibi yapılmalıdır. Atrofik testisli birlikte infertilitesi olan mikrolithiazisli hastalar ve karşı testiste tümör hikayesi olan hastalar testis tümörü için risk taşımaktadırlar.

Cerrahi

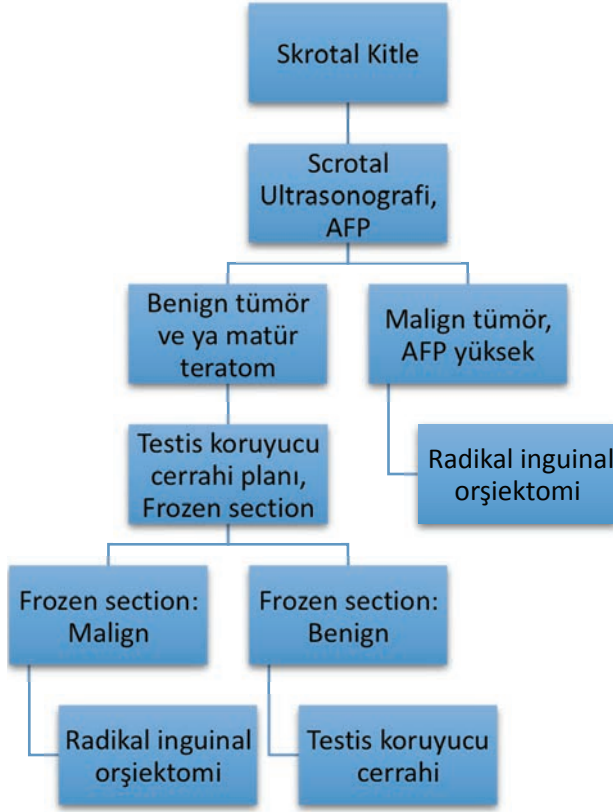
Radikal orşiektomi ve ya testis koruyucu yaklaşımlarda seçim için çocukluk çağı tümörlerinde benign lezyonlarında olduğu gözününe alınmalıdır. Erişkinlerden farklı olarak çocuklarda benign lezyon olasılığı nedeniyle testis koruyucu cerrahi seçeneğini her zaman düşünmek gerekmektedir. Erişkinlerde radikal cerrahi ile testis koruyucu cerrahi karşılaştıran randomize bir çalışma yoktur. Avrupa Üroloji Derneği klavvuna göre testis tümör volümü testis volümünün %30'unun altında olan, soliter tes-

tisli, bilateral testiküler tümörde önermektedir (30). Ek olarak son yıllarda yapılan derlemlerde testis koruyucu cerrahinin daha sıklıkla bilateral germ hücreli tümörlerde ve ya soliter tümörlerde uygulandığı gerekirse radyoterapi ile multimodal olarak başarılı onkolojik ve fonksiyonel sonuçlar alındığı da bildirilmektedir (31). Yine erişkin verilerine bakıldığında bu tümörlerin boyutunun 1 cm olduğu görülmektedir. 20mm'den küçük tümörlerin %80 den fazla benign olduğunu bildiren çalışmalar vardır (32). Erişkinlerde germ hücreli tümörlerde sınırlı endikasyonlarda uygulanabilen testis koruyucu cerrahi çocuklarda yine malign germ hücreli tümörlerde dikkatli ele alınmalı ve kontrendikasyon yoksa inguinal radikal orşiektomi uygulanmalıdır. Sex kord stromal tümörlerde ise erişkin verilerinde özellikle leydig hücreli tümörlerde tercih edilmektedir (31). İnguinal yaklaşımda genellikle bir frozen section patolojik inceleme önerilmektedir. Testis koruyucu yaklaşımın temelini oluşturan frozen section patolojik inceleme sonucuna göre hastalarda testis koruyucu cerrahi yapılabilir. Serum AFP yüksekliği malign hadiseyi göstereceği için bu grup hastada testis koruyucu cerrahi yapılmamaktadır. Eğer Frozen section incelemede malign tümör şüphesi ve ya tanısı var ise yüksek inguinal radikal orşiektomi tercih edilmelidir. Bu esnada tümörün cilt tutulumu varsa ve ya daha önceden biyopsi alınmışsa lokal kontrolden emin olmak adına hemiscrotektomi yapılabilir. Bazı yazarlar tümör sınırlarına dikkat edilerek yapılan bir scrotal orşiektominin tümör belirteçlerini düşüreceğini savunsa da spermatik kod yapılarını iç inguinal halkaya kadar inguinal yaklaşımla çıkarılması tercih edilen yaklaşımdır. Preoperatif değerlendirmede normal serum belirteçleri ile birlikte görüntülemeye benign lezyon düşünülüyorsa inguinal yaklaşımla testis koruyucu cerrahi yapılabilir. Testis koruyucu cerrahideki amaç ise fertilitenin korunması ve

hormon salgılayan bir testis dokusunun arda kalmasıdır. Testis koruyucu cerrahiler 1980'li yılların başında çocukluk çağı teratomunda parsiyel orşiektomi için kullanılmıştır (19). Daha sonra epidermoid kist, sertoli hücreli tümör, leydig hücreli tümör, juvenil granüloza hücreli tümör, intratestiküler kist ve testiküler adrenal kalıntıları için testis koruyucu cerrahi tercih edilmiştir. Nihayi patolojinin malign geldiği durumlarda tekrar opere edilerek inguinal radikal orşiektomi yapılabilir.

Çocuklardaki testis tümörlerindeki cerrahi yaklaşım Şekil-1'de özetlenmiştir.

Teknik olarak radikal orşiektomi erişkinlerdekine benzerdir. İnguinal insizyondan sonra eksternal oblik fasya dikkatlice açılır ve bu esnada ilioinguinal sinir korunur. Erken vasküler kompresyon travmatik olmayan bir klemp ile yapılır ve kanlanma durdurulur. Testis scrotumdan inguinal insizyona doğru doğurtulur. Bu esnada herhangi bir ekilme olmaması için steril kompreslerle yara dudakları örtülür ve testis steril materyalin içine alınır. Tunika vaginalis açıldıktan sonra kitle bulunur. Bu süreçte intraoperatif bir ultrasonografiye ihtiyaç duyulabilir. Kitle testis koruyucu cerrahi yapılacaksa çıkarılır ve frozen section patolojik incelemeye gönderilir. Eğer histopatolojik inceleme benign gelmişse kord deklempe edilerek kanlanması sağlanır ve tunika albuginea kapatılır. Bazı yazarlar testiküler intraepitelyal neoplaziyi dışlamak için çevre testis parankiminden de biyopsi alınması gerektiğini savunmaktadır. Testis scrotuma yerleştirilir. Eğer frozen section histopatolojik olarak malignite açısından pozitif gelmişse ve ya tanı konulamamışsa internal inguinal halka düzeyinden kord bağlanarak yüksel inguinal radikal orşiektomi yapılır. Testis dokusunu koruma amaçlı buz ile testis soğutulabilir. Hayvan çalışmaları ise 30 dakikaya kadar olan iskemik sürede soğutmanın gereksiz olduğu yönündedir (33). Klemptizmi klempli mi parsiyel orşiek-



Şekil 1. Çocuklardaki testis tümöründe primer tedavi algoritması.

tomi sorusuna ise yanıt arayan bir erişkin vaka serili çalışmada %54'ünün malign geldiği 65 hastalık bir seride 3 cm den küçük tümörlere klempsiz testis koruyucu cerrahi yapılmış ve 52 ay takipte tüm hastaların klempsiz opere edilmesine rağmen nüks olmadığı rapor edilmiştir (34).

Serum belirteçleri postoperatif dönemde düşmüşse genel olarak geride rezidü tümör kalmadığını söylemek mümkündür. Eğer retroperitoneal alanda görüntüleme ile şüpheli oluşunlar ve ya şüpheli bir klinik varsa doğru evreleme için biyopsi alınabilir. Primer retroperitoneal lenf nodu diseksiyonu (RPLND) pre-

pubertal çocuklarda önerilmemektedir. Bunun nedeni germ hücreli tümörlerin kemoterapiye oldukça hassa olmasıdır (20). RPLND kemoterapi sonrası retroperitonda kalmış büyük kitle varlığında yapılmalıdır. Inguinal nod eksplorasyonu eğer skrotum cildinde tutulum varsa yapılabilir.

Germ hücreli tümörlerin yaklaşık %15 i nüks eder. Bu nüks genel olarak retroperitonda olur ve multimodal tedavi ile başarılı bir şekilde tedavi edilir. Kemoterapi germ hücreli tümör tedavisinde oldukça başarılıdır. *Children Oncology Group* Evre II, III ve IV hastalık için cisplatin bazlı PEB rejimi önermektedir.

Referanslar

- Young JL, Jr., Ries LG, Silverberg E, Horm JW, Miller RW. Cancer incidence, survival, and mortality for children younger than age 15 years. *Cancer* 1986;58:598-602.
- Ross JH, Rybicki L, Kay R. Clinical behavior and a contemporary management algorithm for prepubertal testis tumors: a summary of the Prepubertal Testis Tumor Registry. *J Urol* 2002;168:1675-1678; discussion 1678-1679.
- Pohl HG, Shukla AR, Metcalf PD, Cilento BG, Retik AB, Bagli DJ, Huff DS, et al. Prepubertal testis tumors: actual prevalence rate of histological types. *J Urol* 2004;172:2370-2372.
- Walsh TJ, Grady RW, Porter MP, Lin DW, Weiss NS. Incidence of testicular germ cell cancers in U.S. children: SEER program experience 1973 to 2000. *Urology* 2006;68:402-405; discussion 405.
- Bussey KJ, Lawce HJ, Olson SB, Arthur DC, Kalousek DK, Krailo M, Giller R, et al. Chromosome abnormalities of eighty-one pediatric germ cell tumors: sex-, age-, site-, and histopathology-related differences—a Children's Cancer Group study. *Genes Chromosomes Cancer* 1999;25:134-146.
- Zahn S, Sievers S, Alemazkour K, Orb S, Harms D, Schulz WA, Calaminus G, et al. Imbalances of chromosome arm 1p in pediatric and adult germ cell tumors are caused by true allelic loss: a combined comparative genomic hybridization and microsatellite analysis. *Genes Chromosomes Cancer* 2006;45:995-1006.
- Ramani P, Yeung CK, Habeebu SS. Testicular intratubular germ cell neoplasia in children and adolescents with intersex. *Am J Surg Pathol* 1993;17:1124-1133.
- Hannema SE, Scott IS, Rajpert-De Meyts E, Skakkebaek NE, Coleman N, Hughes IA. Testicular development in the complete androgen insensitivity syndrome. *J Pathol* 2006;208:518-527.
- Cortes D, Thorup J, Petersen BL. Testicular neoplasia in undescended testes of cryptorchid boys—does surgical strategy have an impact on the risk of invasive testicular neoplasia? *Turk J Pediatr* 2004;46 Suppl:35-42.
- Pettersson A, Richiardi L, Nordenskjöld A, Kaijser M, Akre O. Age at surgery for undescended testis and risk of testicular cancer. *N Engl J Med* 2007;356:1835-1841.
- Gonzalez-Crussi F. Extragonadal teratomas. Atlas of tumor pathology ss, fascicle 18. Washington (DC): Armed Forces Institute of Pathology; 1982. p. 1, 44, 129.
- Giwerzman A, Muller J, Skakkebaek NE. Cryptorchidism and testicular neoplasia. *Horm Res* 1988;30:157-163.
- Wiener ES, Lawrence W, Hays D, Lobe TE, Andrassy R, Donaldson S, Crist W, et al. Retroperitoneal node biopsy in paratesticular rhabdomyosarcoma. *J Pediatr Surg* 1994;29:171-177; discussion 178.
- Gobel U, Calaminus G, Engert J, Kaatsch P, Gadner H, Bokkerink JP, Hass RJ, et al. Teratomas in infancy and childhood. *Med Pediatr Oncol* 1998;31:8-15.
- Shukla AR, Woodard C, Carr MC, Huff DS, Canning DA, Zderic SA, Kolon TF, et al. Experience with testis sparing surgery for testicular teratoma. *J Urol* 2004;171:161-163.
- Rushton HG, Belman AB, Sesterhenn I, Patterson K, Mostofi FK. Testicular sparing surgery for prepubertal teratoma of the testis: a clinical and pathological study. *J Urol* 1990;144:726-730.
- Cheng L, Zhang S, MacLennan GT, Poulos CK, Sung MT, Beck SD, Foster RS. Interphase fluorescence in situ hybridization analysis of chromosome 12p abnormalities is useful for distinguishing epidermoid cysts of the testis from pure mature teratoma. *Clin Cancer Res* 2006;12:5668-5672.
- Mann JR, Raafat F, Robinson K, Imeson J, Gonnall P, Sokal M, Gray E, et al. The United Kingdom Children's Cancer Study Group's second germ cell tumor study: carboplatin, etoposide, and bleomycin are effective treatment for children with malignant extracranial germ cell tumors, with acceptable toxicity. *J Clin Oncol* 2000;18:3809-3818.
- Weissbach L, Altwein JE, Stiens R. Germinal testicular tumors in childhood. Report of observations and literature review. *Eur Urol* 1984;10:73-85.
- Haas RJ, Schmidt P, Gobel U, Harms D. Testicular germ cell tumors, an update. Results of the German cooperative studies 1982-1997. *Klin Padiatr* 1999;211:300-304.
- Rogers PC, Olson TA, Cullen JW, Billmire DF, Marina N, Rescorla F, Davis MM, et al. Treatment of children and adolescents with stage II testicular and stages I and II ovarian malignant germ cell tumors: A Pediatric Intergroup Study—Pediatric Oncology Group 9048 and Children's Cancer Group 8891. *J Clin Oncol* 2004;22:3563-3569.
- Urban MD, Lee PA, Plotnick LP, Migeon CJ. The diagnosis of Leydig cell tumors in childhood. *Am J Dis Child* 1978;132:494-497.
- Mengel W, Knorr D. Leydig cell tumours in childhood. *Prog Pediatr Surg* 1983;16:133-138.
- Walker BR, Skoog SJ, Winslow BH, Canning DA, Tank ES. Testis sparing surgery for steroid unresponsive testicular tumors of the adrenogenital syndrome. *J Urol* 1997;157:1460-1463.
- Bokemeyer C, Kuczyk M, Schoffski P, Schmoll HJ. Familial occurrence of Leydig cell tumors: a report of a case in a father and his adult son. *J Urol* 1993;150:1509-1510.

26. Pediatrique JSVftGDEeU. Testis-sparing surgery for benign testicular tumors in children. *J Urol* 2001;165:2280-2283.
27. Muller J, Skakkebaek NE, Ritzen M, Ploen L, Petersen KE. Carcinoma in situ of the testis in children with 45,X/46,XY gonadal dysgenesis. *J Pediatr* 1985;106:431-436.
28. Noh PH, Cooper CS, Snyder HM, 3rd. Conservative management of cystic dysplasia of the testis. *J Urol* 1999;162:2145.
29. Eberli D, Gretener H, Dommann-Scherrer C, Pestalozzi D, Fehr JL. Cystic dysplasia of the testis: a very rare paediatric tumor of the testis. *Urol Int* 2002;69:1-6.
30. Albers P, Albrecht W, Algaba F, Bokemeyer C, Cohn-Cedermark G, Fizazi K, Horwich A, et al. EAU guidelines on testicular cancer: 2011 update. *Eur Urol* 2011;60:304-319.
31. Giannarini G, Dieckmann KP, Albers P, Heidenreich A, Pizzocaro G. Organ-sparing surgery for adult testicular tumours: a systematic review of the literature. *Eur Urol* 2010;57:780-790.
32. Zuniga A, Lawrentschuk N, Jewett MA. Organ-sparing approaches for testicular masses. *Nat Rev Urol* 2010;7:454-464.
33. McNamara ER, Madden-Fuentes RJ, Routh JC, Rouse D, Madden JF, Wiener JS, Rushton HG, Jr., et al. Evaluation of cold ischemia for preservation of testicular function during partial orchiectomy in the rat model. *J Pediatr Urol* 2014;10:593-597.
34. Leonhartsberger N, Pichler R, Stoehr B, Horninger W, Steiner H. Organ preservation technique without ischemia in patients with testicular tumor. *Urology* 2014;83:1107-1111.

Testis Kanserinde Fertilite

18

Eyüp Veli Küçük • Metin Öztürk

TESTİS KANSERİNDE FERTİLİTE

Testis kanseri 20 ile 40 yaş arası erkeklerde görülen en sık kanser ve 15 ile 19 yaş arası erkeklerde lösemiden sonra görülen en sık ikinci kanserdir. [1] Testis tümörleri %2 ihtimalle çift taraflı olarak görülür. [2] Testis kanseri olan hastaların erken dönemde tanı alması ve tedavi yöntemlerinin etkili olması nedeniyle tedavide başarı oranı yüksektir. Hastaların büyük bir kısmının genç yaşta olması nedeniyle hastalığı tedavi etmenin yanında fertilite ve seksüel fonksiyonların devamlılığını da sağlamak önemlidir.

İnmemiş testis, gonadal disgenezi gibi testis gelişim defektleri sonucunda testis kanseri riski artmıştır ve infertilite ile birlikteliği görülebilir. Aynı zamanda primer infertilite nedeniyle başvuran hastalarda insidental olarak testis kanserinin artmış olduğu saptanmıştır. [3,4,5] Testis kanseri, tümörün lokal yıkıcı etkisiyle veya hipotalamo-hipofizer-gonadal hormonal aksın çalışmasının aksamasıyla, tedavi öncesinde ve tedavinin (orşiyektomi, radyasyon tedavisi, kemoterapi, retroperitoneal lenf nodu diseksiyonu) devamında spermatogenezi negatif yönde etkileyebilir. [6] Yapılan çalışmalar sonucunda testis kanserli bireylerde tanı anın-

da spermatogenezin etkilendiği ve semen kalitesinin bozulduğu gösterilmiştir. [7,8]

Testis kanseri hastalarının yaşları ve fertilite istekleri göz önüne alındığında, kanser tedavisine başlamadan önce sperm dondurma (kriyoprezervasyon), yardımcı üreme teknikleri ve infertilite konusunda hastalar mutlaka bilgilendirilmelidir.

TESTİS KANSERİNDE İNFERTİLİTENİN SEBEPLERİ

Testis Gelişim Defektleri

Gonadal gelişim, gestasyonel dördüncü haftada, germ hücrelerinin genital çukurtuya migre olmasıyla başlar ve altıncı haftanın sonundan itibaren gonadlar SRY (Y kromozomunun cinsiyet belirleyici bölgesi) etkisiyle testise farklılaşmaya başlar. Gonadın testise farklılaşması ile birlikte testis kaudale doğru hareket eder ve gestasyonel 7 ile 9 ay arasında skrotuma desensusu olur.

Testisin oluşum, matürasyon ve desensusu sırasında oluşan bozukluklar kanser oluşumuna ve infertiliteye sebep olabilir. Kriptorşidizm ve testis tümörü ilişkisi ilk kez 1851 yılında Le

Comete tarafından tarif edilmiştir. [9] İnmemiş testis gelişimsel olarak anormal germ hücre morfolojisiyle karakterizedir ve yüksek batın içi sıcaklığa maruz kalmaktadır. Tedavi edilmemiş inmemiş testisi olan erkeklerde, testis kanseri geliştirme riski 10 kata kadar artmış olabileceği rapor edilmiş ve testis kanseri olan olguların %10'unda kriptorşidizm öyküsü saptanmıştır. [10,11] Erişkin bilateral inmemiş testis olgularında, orşiopeksi yapılmış olsa dahi infertilite riski belirgin oranda artmıştır. [12]

Testis kanseriyle infertilite ilişkisini sadece kanserin yıkıcı etkisi ve tedavinin sonucuna bağlamak doğru değildir. Bu ilişki fetal dönemden başlayabilir. Bu teoriye dayanarak fetal hayattaki embriyonel programlama ve gonadal gelişimdeki bozuklukların sonucunda meydana gelen ve hipospadias, inmemiş testis, testis tümörü ve kötü semen analizi komponentleriyle karakterize "Testiküler Disgenezis Sendromu" tanımlanmıştır.

Endokrinolojik Nedenler

Normal spermatogenez, hipotalamo-hipofizer-gonadal aksın düzgün çalışmasıyla mümkün olmaktadır. Hormon seviyelerinin artması veya azalması spermatogenez bozabilmektedir. Hormon aktif testis tümörleri de spermatogenez hormonal düzeyde negatif yönde etkileyebilir. Germ hücreli tümörler gibi testis tümörleri hormon aktif tümörler olup, β -insan koryonik gonadotropini (β -hCG) ve α -fetoprotein (AFP) salgılayabilirler. Testis kanseri olan bireylerde kontralateral testiste hormonal değişiklikler ve spermatogenezde bozulma gösterilmiştir. β -hCG stimülasyonunun intratestiküler östradiol üretimini arttırmasıyla spermatogenez etkilenebilir.

Testis kanseri olan bireylerde folikül stimule edici hormon (FSH) ve lüteinleştirici hormon (LH) seviyelerinde değişiklikler olabilir. Radikal tedavi öncesi FSH düzeyi yüksek olan hastalarda tedavi sonrasında fertilizasyon oranlarında düşüklük saptanması üzerine, FSH seviyelerinin tedavi sonrası fertilite açısından prediktif

bir faktör olabileceği öne sürülmüştür. [13,14] Fakat tedavi öncesi FSH düzeyi yüksek olan her hasta infertil olmayacağı gibi, FSH düzeyi normal seviyede olan hastalarda da tedavi sonrasında infertilite görülebilir.

Kanserin Lokal ve Sistemik Etkileri

Kanser vücutta hormonal, metabolik ve termoregülatör dengelerde bozulmalara sebep olabilir. Genel olarak kanser, interlökin ve tümör nekroz faktörü gibi sitokinlerle vücutta sistemik yanıt oluşturarak veya tümörün kendisinin direkt etkisiyle spermatogenez etkileyebilir. Sistemik veya lokal malignitesi (lenfoma, hematolojik maligniteler, sarkomlar ve testis kanseri) olan 205 genç erişkin hastada yapılan çalışmada, hasta bireylerin semen sayısında, hareketliliğinde ve hacminde, sağlıklı kontrol grubuna göre anlamlı olarak azalma saptanmıştır. [15] Testis kanseri olan bireylerin tedavi öncesi sperm parametrelerinde, diğer kanser tanısı olan bireylere göre de anlamlı olarak düşüklük saptanmıştır.[16]

Testis kanserleri sistemik etkileriyle birlikte lokal olarak da testis yapısını ve fonksiyonunu bozarak spermatogenez etkilerler. Yapılan histolojik çalışmada, kanserin etrafındaki çevre dokuda, diğer testiküler dokuya göre spermatogenezin daha bozuk olduğu gösterilmiştir. Fakat bu etkinin "kitle etkisi" ne bağlı olmadığı, benign tümörlerde çevre dokuda spermatogenezin etkilenmemesiyle desteklenmiştir. [17] Bu durum spermatogenezdeki bozulmanın, kanserin sadece sitokinler, hormonlar ile yaptığı etkiyle değil, kan-testis bariyerini bozarak oluşan anti-sperm antikorlar vasıtası ile de olduğunu düşündürmektedir. Subfertil hastalarda anti-sperm antikor insidansı %5 oranında, testis kanseri olan bireylerde %18 oranında saptanmıştır. [18]

Cerrahi Tedavinin Etkisi

Testis kanserinin tedavisi kanserin histolojik yapısına, hastalığın evresine ve hastanın yaşına

göre değişkenlik gösterir. Fakat kanserin tedavisi neredeyse her zaman radikal orşiektomi (seçilmiş vakalarda parsiyel orşiektomi yapılabilir) ile başlar. Orşiektomi materyalindeki patolojiye göre tedavi düzenlenir. Radikal orşiektomi sonrasında izlenecek yol takip, retroperitoneal lenf nodu diseksiyonu (RPLND), radyoterapi, kemoterapi veya bu seçeneklerin kombinasyonudur.

Radikal orşiektomi uygulandığı zaman kanserli doku ile birlikte gonadal doku kaybı da olacağından genel olarak sperm sayısında azalma olacağı düşünülür. Fakat yapılan çalışmalarda orşiektomi sonrası, kanserin histopatolojik tipine bağlı olarak sperm konsantrasyonlarında değişik sonuçlar gösterilmiştir. 1158 testis kanserli olguda yapılan retrospektif çalışmada semen örnekleri orşiektomi öncesi ve sonrasında toplanmıştır. Seminomlarda, orşiektomi öncesi sperm konsantrasyonu ve total sperm sayısı nonseminomatöz kanserlere göre daha az bulunmuştur. Orşiektomi sonrasında bu parametreler nonseminomatöz kanserlerde azalmış olmasına rağmen seminomlarda değişiklik saptanmamıştır.[19] Liquori ve ark. yaptığı çalışmada ise orşiektomi öncesi semen kalitesinin nonseminomatöz kanserlerde, seminomlara göre daha kötü olduğu ve her iki grupta orşiektomi sonrası sperm sayısının anlamlı olarak azaldığı gözlenmiştir. [20] Carroll ve ark. yaptığı çalışmada ise evre I nonseminomatöz kanseri olan ve tedavi öncesi oligospermik veya azospermik olan hastaların %50'sinde radikal orşiektomiden 4 ile 19 ay sonra semen parametrelerinde düzelme saptanmıştır. [21] Evre I nonseminomatöz kanseri olan hastalarda yapılan benzer bir çalışmada da bu bulgular desteklenmiştir. [22]

Evre I kanserlerde orşiektomi sonrası tercih edilen yol yakın takiptir. Takip, hastaları RPLND'nun ejakülasyon üzerine olan negatif etkilerinden ve kemoterapinin gonadotoksik etkilerinden korur. Fakat bu hastaların bir kısmında relaps görülebilir. Relaps görülen ve gonadotoksik tedaviye maruz kalan hastaların infertilite riski, başlangıçta sinir-koruyucu RPLND tedavisi geçirmiş hastalara göre daha yüksektir. [23]

Retroperitoneal bölgedeki lenf nodları, aort ve vena kava gibi büyük damarlara yakınlığının yanı sıra retroperitoneal postganglionik sempatik sinirlere olan komşuluğundan dolayı RPLND titizlikle uygulanmalıdır. Bu sinirler büyük damarların üzerinden aşığıya pelvise doğru uzanarak hipogastrik pleksusu oluşturur. Antegrad ejakülasyonun oluşması için mesane boynunun kapanması, seminal kesenin boşalması, eksternal sfinkterin açılması, bulboüretal ve perineal kasların kasılması gereklidir. Lumbosakral bölgeden köken alan sempatik sinir liflerinin invazyonuyla ejakülasyon meydana gelir. RPLND'nun spermatogeneze bilinen etkisi olmasa da sinir korunmadığı zaman oluşabilecek ejakülasyon bozukluğu ile infertiliteye sebep olur. Sinir korunmadan yapılan bilateral RPLND'nda %80 veya daha fazla ihtimalle ejakülasyon bozukluğu (retrograd ejakülasyon veya anejakülasyon) meydana gelir. Jacobsen ve ark. yaptığı çalışmada, 192 testis kanserli hastada, kemoterapi sonrası sinir koruyucu ve sinir korunmadan yapılan bilateral RPLND karşılaştırılmıştır. Sinir koruyucu yöntemde antegrad ejakülasyon oranı %89, sinir korunmayan yöntemde ise %11 olarak saptanmıştır. [24] Aynı çalışmada bakılan semen analizinde ise her iki grupta da semen hacminde azalma saptanmış fakat serum FSH ve sperm konsantrasyonunda değişiklik saptanmamıştır. Pettus ve ark. yaptığı çalışmada, kemoterapi sonrası sinir koruyucu RPLND yapılan 136 hastanın %79'unda antegrad ejakülasyon rapor edilmiştir. Aynı çalışmada yapılan çok değişkenli analizde ise primer olarak sağ testisteki tümörlerde, 5 cm veya daha büyük tümörlerde ve rezidü kitlelerde retrograd ejakülasyon oranı daha fazla bulunmuştur. [25] Cheney ve ark. 2015 yılında yayınlanan, 18 vakalık robot yardımcı-RPLND serisinde, sinir koruyucu yöntemle ortalama 22 aylık takip sonunda %91 oranında antegrad ejakülasyon rapor edilmiştir. [26] Yapılan çalışmalara bakıldığı zaman ejakülasyonun korunması RPLND operasyonun yapıldığı merkez in tecrübesiyle, bilateral sinir korunmasıyla doğru orantılı olarak artmaktadır.

Kemoterapi ve Radyoterapinin Etkisi

Günümüzde kemoterapi ve radyoterapi gibi tedavi protokolleriyle organa spesifik olmayan testis kanserli olgularda bile %90'ın üzerinde hayatta kalma şansı mevcuttur. Fakat bu tedavilerin fertilite üzerinde önemli yan etkileri vardır. Testis kanserli hastaların çoğunda tedavi öncesinde semen parametrelerinin normalin altında kaldığı düşünülürse, sitotoksik kemoterapi ve radyoterapi tedavilerinden sonra fertilitede önemli ölçüde azalma olabilir. Kemoterapötik ajanların etki mekanizması, uygulanan doz, radyasyonun uygulandığı bölge ve uygulama sıklığına göre spermatogenez farklı derecelerde etkilenebilir.

Sistemik sitotoksik tedavi hızlı bölünen hücreleri hedef aldığından spermatogenezin bozulması sık görülen bir yan etkidir. Kemoterapiye bağlı oligospermi veya azospermi sadece testis kanserli hastalarda görülen bir durum değildir. Sitotoksik kemoterapinin uzun dönemde leydig hücreleri üzerinde yıkıcı etkisinin olduğu ve hastalarda bu etkinin 60 aya kadar uzayabileceği gösterilmiştir. [27] Testis kanseri tedavisi sonrası tamamen iyileşen 1191 hastanın, uzun dönem (ortalama 11 yıl) fertilite sonuçlarının değerlendirildiği çalışmada, %44 hasta oligo veya azospermik olarak bulunmuştur. Sadece cerrahi tedaviyle karşılaştırıldığında, kemoterapi tedavisi sonrasında sperm sayımında, serum inhibin B düzeyinde anlamlı olarak azalma ve serum FSH düzeyinde anlamlı olarak artma saptanırken radyoterapi sonrası farklılık gösterilememiştir.[28] Yine aynı çalışmada kemoterapi dozunun artmasıyla doğru orantılı olarak sperm sayısında azalma saptanmıştır.

Testis kanserinin tedavisinde sisplatin bazı kemoterapi rejimleri kullanılmaya başlandıktan sonra, ileri evre kanserlerde dahi yüksek tedavi başarı ve kür oranları sağlanmıştır. Sisplatin, platin içeren anti-kanser ilaçların ilk üyesidir ve etkisini hücre içinde DNA'ya bağlanıp hücreyi apoptoza götüren yolu aktive ederek gösterir. Sisplatinin testiküler doku üzerindeki etkisi net

olarak bilinmese de yapılan son çalışmalarda sadece apoptoza indüklemesiyle değil direkt sitotoksik etkisiyle de germ hücrelerini etkilediği gösterilmiştir.[29] Sisplatin doza ve süreye bağımlı olarak germ hücrelerinin yıkımıyla birlikte seminifer tübüllerin ve Sertoli hücrelerinin de yıkımına sebep olabilir. [30] Yapılan diğer bir çalışmada düşük doz sisplatin tedavisinin sadece spermatogonyumları, yüksek doz sisplatinin ise spermatogenezin tüm basamaklarını etkilediği gösterilmiştir.[31]

Yapılan çok merkezli çalışmada iki siklus BEP (Bleomisin, Etoposid, Sisplatin) tedavisi alan hastalarda tedavi öncesi sperm sayılarına geri dönüş 12. ayda olmuş, iki siklustan fazla BEP tedavisi alan hastalarda ise bu sürenin 24 aya kadar uzadığı gözlenmiştir. [32] Yine benzer bir çalışmada 3 sikludan fazla BEP tedavisi alan hastalarda azospermi riskinin daha fazla olduğu ve normale dönüş süresinin uzadığı gösterilmiştir. [33]

Sisplatin kaynaklı fertilite yan etkilerini önlemek amacıyla fareler üzerinde yapılan deneysel çalışmada, BEP tedavisiyle birlikte verilen antioksidan kombinasyon tedavisinin (alfa tokoferol, L-askorbik asit, Çinko ve Selenyum) testis fonksiyonlarını koruduğu ve iyileşmesinde yardımcı olduğu gözlenmiştir. [34] Yine benzer bir kontrollü deneysel çalışmada sisplatinin testis dokusu üzerindeki yan etkilerini azaltmak amacıyla sisplatin lipozom (dipalmitoyl phosphatidylcholine liposome) ile kombine edilmiş. Lipozom kaplı sisplatinin testis üzerindeki etkisi, kontrol (distile su verilen grup) grubuyla benzer olarak gözlenmiş. Fakat sadece sisplatin verilen grupta germinal epitel hücrelerinde multinükleer hücreler ve seminifer tübüllerde atrofi gözlenmiştir. [35]

Sonuç olarak kemoterapi almış testis kanserli bireylerde, testis fonksiyonları ilk iki yıl içinde kısmi olarak düzelmekte ve sonrasında da bu düzelme artarak devam etmektedir. [36,37]

Testis kanseri tedavisinde radyoterapi de uzun yıllardır kullanılmaktadır. Testis en radyosensitif organlardan biridir ve hasar radyasyon

dozuyla doğru orantılıdır. Radyasyon tedavisi DNA hasarı ile geçici veya kalıcı olarak spermatogenezini etkiler. Testisin germ hücreleri radyasyona diğer hücrelere göre daha hassas olmasına rağmen doz bağımlı olarak testisin tüm hücreleri negatif yönde etkilenebilir. Bu hücreler içinde spermatogonyaya gibi hızlı bölünen hücreler radyasyon ile yıkıma çok daha hassastır. [38] Spermatogonyaya 0.1 Gy kadar düşük dozlarda bile etkilenir ve 6 Gy üzerindeki dozları tolere edemez, 15 Gy üzerindeki dozlarda ise Leydig hücreleri hasar görmeye başlar.[39,40] Radyasyon spermatogenezini mayoz bölünme aşamasında durdurur. Fakat hasar görmeyen spermatogonyalar ve epididimal spermatid deposu nedeniyle azospermi yaklaşık 18-21 hafta sonra görülür. Alınan doza ve süreye bağlı olarak sperm parametrelerinin normale dönme süresi uzar. Sperm parametrelerinde düzelme 2-3 Gy arası dozlarda 30 ayı, 4-6 Gy arası dozlarda 72 ayı bulabilmektedir. [40]

Centola ve ark. yaptığı çalışmada, seminom hastalarında uygulanan infradiafragmatik radyasyon tedavisinde (ortalama radyasyon dozu 0.44 Gy), hastaların tedavi sonrası ilk yıl içinde sperm parametrelerinde düşüş saptanmış fakat 2. ve 3. yıllarda progresif olarak düzelme görülmüştür. [41] Nalesnik ve ark. yaptığı benzer çalışmada cerrahi ve ardından adjuvan infradiafragmatik radyoterapi (testis koruyucu) ile yapılan seminom tedavisi sonrasında hastaların %50'sinden fazlasında normal sperm parametreleri görülmüştür. [42] Sonuç olarak seminom tedavisi nedeniyle yapılan infradiafragmatik radyoterapi sonrasında sperm sayısında geçici düşüklük olsa da, sonrasında spermatogenezde düzelme beklenmektedir.

TESTİS KANSERİNDE FERTİLİTE YÖNTEMLERİ

Testis kanseri olan bireylerde fertilitenin korunması ve devamı için birçok yöntem bulunmaktadır. Testis kanseri tedavisi öncesi sperm dondurma, tedavi sonrası TESE (testicular sperm extraction ve yardımcı üreme tekniklerinin

gelişimi, bu hastalarda çocuk sahibi olma oranlarını arttırmıştır.

Testisten Sperm Elde Etme

Testis kanseri olan bireylerde tanı anında sperm sayısında düşüklük saptanma olasılığı yüksektir ve tedavi sonrasında bu durumun kötüleşebileceği bilinmektedir. Bu hastalardan sperm tedavisi öncesi toplanmalıdır. Azoospermisi olan hastalarda ise orşiektomi esnasında kontralateral testisten alınan biyopsi ile sperm elde edilebilir ve bu yöntem Schrader tarafından "Onko-TESE" olarak adlandırılmıştır fakat günümüzde yaygın olarak kullanılmamaktadır.[43] Tedavi tamamlandıktan sonra ejakülasyon ile sperm elde edilemeyen veya azospermik olan, sperm dondurma işlemi yapılmamış hastalarda TESE kullanılmaktadır. 1999 yılında Schlegel ve ark. mikroskop yardımı ile spermatozoa içeren bölgelerden alınan ve subtunikal damarların korunarak yapıldığı çoklu testis biyopsisini (Mikro-TESE) tarif etmiştir. [44] Schlegel bu yöntemle non-obstrüktif azospermik hastalarda TESE'ye göre spermatozoa bulmakta %18'lik artış saptarken, mikroskopik olmayan yöntemle spermatozoa bulunmayan hastaların %35'inde sperm ekstrakte etmiştir. Kemoterapi tedavisi sonrası non-obstrüktif azospermi tanısı konan 93 hastada yapılan çalışmada, mikro-TESE yöntemiyle hastaların %48'inde sperm elde edilmiştir. [45] Yine benzer bir çalışmada kemoterapi almış 26 azospermik hastada mikro-TESE yöntemiyle hastaların %42'sinde sperm elde edilmiştir. [46]

Sperm Dondurarak Saklama (Kriyoprezervasyon)

Kriyoprezervasyon hücrelerin veya dokuların sıfır derecenin altındaki ısılarına kadar soğutularak, bütün biyolojik aktivitesinin durdurulması ve gelecekte kullanılmak için saklanmasıdır. İnsan spermi dondurma işlemi ilk kez 1949 yılında, Polge ve ark. tarafından başarılmıştır. [47] 1953 yılında ise Bunge ve Sherman sper-

mi dondurduktan sonra çözerek fertilizasyonu başarmıştır. [48] Sperm saklama -196 °C’de sıvı nitrojen kullanılarak yapılmaktadır. Sperm bu kadar düşük sıcaklıklara getirilirken hücre zarına ve hücre içeriğine zarar gelmemesi ve toksik etkilere hücreyi korumak amacıyla kriyoprotektan ismi verilen maddeler kullanılmaktadır. Bu maddelerden sıklıkla kullanılanlar gliserol, dimetil sülfoksit, etilen glikol ve glikoz, sükroz gibi mono ve disakkaritlerdir. [49]

Sperm kriyoprezervasyonu, testis kanseri olgularında üremeye yardımcı yöntemlerin başarısını arttırmıştır. Testis cerrahisi, radyoterapi ve kemoterapi sonrasında hastaların fertilitesi-nin korunmasında en iyi yöntemdir. Kemoterapi veya radyoterapi tedavisinden önce sperm kriyoprezervasyonu yapılan 59 testis kanserli hastanın ortalama 54 aylık (4.6 +/- 3.8 yıl) takibinde hastaların %12’sinde dondurulmuş sperm kullanılarak, %57 canlı doğum oranına ulaşılmıştır. [50] Záková ve ark. yaptığı çalışmada, kriyoprezervasyon yapılmış 532 testis kanserli hastanın 17 yıllık takibinde, hastaların 34’ünde dondurulmuş sperm kullanarak %35 gebelik oranı elde edilmiştir. [51] Kanser tedavisi öncesi sperm kriyoprezervasyonu amacıyla sperm bankasına başvurmuş %42’si testis kanseri olan 1007 kanserli hastada, testis kanseri olan bireylerin sperm konsantrasyonları anlamlı olarak düşük bulunmuş. Bu çalışmada yardımcı üreme teknikleriyle 57 hastada %47 başarılı gebelik oranı bildirilmiştir. [16]

Genel olarak testis kanseri olan bireylerde tanı anında normal popülasyona göre sperm konsantrasyonunda azalma mevcuttur. Testis kanserli hastalarda tedavi yöntemleri sperm üretimini olumsuz etkileyebilmektedir ve tüm hastalar tedavi öncesinde sperm kriyoprezervasyonu hakkında bilgilendirilmelidir.

Kaynaklar

1. Horner MJ, Ries LAG, Krapcho M, et al. SEER Cancer Statistics Review, 1975–2006. 2009 National Cancer Institute Bethesda (MD)
2. Fosså, Sophie D., Jinbo Chen, et al. "Risk of Contralateral Testicular Cancer: A Population-Based Study

- of 29,515 U.S. Men." *Journal of the National Cancer Institute* 97, no. 14 (July 20, 2005)
3. Tal, Raanan, Ronen Holland, et al. "Incidental Testicular Tumors in Infertile Men." *Fertility and Sterility* 82, no. 2 (August 2004): 469–71.
4. Jacobsen, R., E. Bostofte, G. Engholm, et al. "Risk of Testicular Cancer in Men with Abnormal Semen Characteristics: Cohort Study." *BMJ (Clinical Research Ed.)* 321, no. 7264 (September 30, 2000): 789–92.5. Raman, Jay D., Craig F. Nobert, and Marc Goldstein. "Increased Incidence of Testicular Cancer in Men Presenting with Infertility and Abnormal Semen Analysis." *The Journal of Urology* 174, no. 5 (November 2005): 1819–22; discussion 1822.
6. Brydøy, Marianne, Sophie D. Fosså, et al. "Paternity Following Treatment for Testicular Cancer." *Journal of the National Cancer Institute* 97, no. 21 (November 2, 2005): 1580–88.
7. Djaladat, Hooman, Elizabeth Burner, et al. "The Association Between Testis Cancer and Semen Abnormalities Before Orchiectomy: A Systematic Review." *Journal of Adolescent and Young Adult Oncology* 3, no. 4 (December 1, 2014): 153–59.
8. Petersen, P. M., N. E. Skakkebaek, M. Rørth, and A. Giwercman. "Semen Quality and Reproductive Hormones before and after Orchiectomy in Men with Testicular Cancer." *The Journal of Urology* 161, no. 3 (March 1999): 822–26.
9. Grove, J. S. "The Cryptorchid Problem." *The Journal of Urology* 71, no. 6 (June 1954): 735–41.
10. Mannuel, Heather D., Nirupama Mitikiri, et al. "Testicular Germ Cell Tumors: Biology and Clinical Update." *Current Opinion in Oncology* 24, no. 3 (May 2012): 266–71.
11. Ferguson, Lydia, and Alexander I. Agoulnik. "Testicular Cancer and Cryptorchidism." *Frontiers in Endocrinology* 4 (March 20, 2013).
12. Chung, Eric, and Gerald B. Brock. "Cryptorchidism and Its Impact on Male Fertility: A State of Art Review of Current Literature." *Canadian Urological Association Journal = Journal De l'Association Des Urologues Du Canada* 5, no. 3 (June 2011): 210–14.
13. Fosså, S. D., L. Theodorsen, N. Norman, and T. Aabyholm. "Recovery of Impaired Pretreatment Spermatogenesis in Testicular Cancer." *Fertility and Sterility* 54, no. 3 (September 1990): 493–96.
14. Brennemann, W., B. Stoffel-Wagner, M. Wichers, et al. "Pretreatment Follicle-Stimulating Hormone: A Prognostic Serum Marker of Spermatogenesis Status in Patients Treated for Germ Cell Cancer." *The Journal of Urology* 159, no. 6 (June 1998): 1942–46.
15. Bahadur, G., K. L. E. Ling, R. Hart, et al. "Semen Quality and Cryopreservation in Adolescent Cancer Patients." *Human Reproduction (Oxford, England)* 17, no. 12 (December 2002): 3157–61.

16. Bizet, P., J. Saias-Magnan, E. Jouve, et al. "Sperm Cryopreservation before Cancer Treatment: A 15-Year Monocentric Experience." *Reproductive Biomedicine Online* 24, no. 3 (March 2012): 321–30.
17. Ho, G. T., H. Gardner, K. Mostofi, et al. "The Effect of Testicular Nongerm Cell Tumors on Local Spermatogenesis." *Fertility and Sterility* 62, no. 1 (July 1994): 162–66.
18. Höbarth, K., H. C. Klingler, U. Maier, and H. Kolarietsch. "Incidence of Antisperm Antibodies in Patients with Carcinoma of the Testis and in Subfertile Men with Normogonadotropic Oligoasthenoteratozoospermia." *Urologia Internationalis* 52, no. 3 (1994): 162–65.
19. Rives, Nathalie, Anne Perdrix, et al. "The Semen Quality of 1158 Men with Testicular Cancer at the Time of Cryopreservation: Results of the French National CECOS Network." *Journal of Andrology* 33, no. 6 (December 2012): 1394–1401.
20. Liguori, Giovanni, Carlo Trombetta, et al. "Semen Quality before and after Orchiectomy in Men with Testicular Cancer." *Archivio Italiano Di Urologia, Andrologia: Organo Ufficiale [di] Società Italiana Di Ecografia Urologica E Nefrologica / Associazione Ricerche in Urologia* 80, no. 3 (September 2008): 99–102.
21. Carroll, P. R., M. J. Morse, W. F. Whitmore, et al. "Fertility Status of Patients with Clinical Stage I Testis Tumors on a Surveillance Protocol." *The Journal of Urology* 138, no. 1 (July 1987): 70–72.
22. Jacobsen, K. D., L. Theodorsen, and S. D. Fossa. "Spermatogenesis after Unilateral Orchiectomy for Testicular Cancer in Patients Following Surveillance Policy." *The Journal of Urology* 165, no. 1 (January 2001): 93–96.
23. Herr, H. W., N. Bar-Chama, M. O'Sullivan, and P. C. Sogani. "Paternity in Men with Stage I Testis Tumors on Surveillance." *Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology* 16, no. 2 (February 1998): 733–34.
24. Jacobsen, K. D., S. Ous, H. Waehre, et al. "Ejaculation in Testicular Cancer Patients after Post-Chemotherapy Retroperitoneal Lymph Node Dissection." *British Journal of Cancer* 80, no. 1–2 (April 1999): 249–55.
25. Pettus, Joseph A., Brett S. Carver, et al. "Preservation of Ejaculation in Patients Undergoing Nerve-Sparing Postchemotherapy Retroperitoneal Lymph Node Dissection for Metastatic Testicular Cancer." *Urology* 73, no. 2 (February 2009): 328–31; discussion 331–32.
26. Cheney, Scott M., Paul E. Andrews, et al. "Robot-Assisted Retroperitoneal Lymph Node Dissection: Technique and Initial Case Series of 18 Patients." *BJU International* 115, no. 1 (January 2015): 114–20.
27. Brennemann, W., B. Stoffel-Wagner, A. Helmers, et al. "Gonadal Function of Patients Treated with Cisplatin Based Chemotherapy for Germ Cell Cancer." *The Journal of Urology* 158, no. 3 Pt 1 (September 1997): 844–50.
28. Brydøy, M., S. D. Fosså, O. Klepp, et al. "Sperm Counts and Endocrinological Markers of Spermatogenesis in Long-Term Survivors of Testicular Cancer." *British Journal of Cancer* 107, no. 11 (November 20, 2012): 1833–39.
29. Mohammadnejad, Daryosh, Ali Abedelahi, et al. "Degenerative Effect of Cisplatin on Testicular Germinal Epithelium." *Advanced Pharmaceutical Bulletin* 2, no. 2 (2012): 173–77.
30. Sawhney, Pragati, C. John Giammona et al. "Cisplatin-Induced Long-Term Failure of Spermatogenesis in Adult C57/Bl/6J Mice." *Journal of Andrology* 26, no. 1 (February 2005): 136–45.
31. Boekelheide, Kim. "Mechanisms of Toxic Damage to Spermatogenesis." *Journal of the National Cancer Institute. Monographs*, no. 34 (2005): 6–8.
32. Bujan, Louis, Marie Walschaerts, et al. "Impact of Chemotherapy and Radiotherapy for Testicular Germ Cell Tumors on Spermatogenesis and Sperm DNA: A Multicenter Prospective Study from the CECOS Network." *Fertility and Sterility* 100, no. 3 (September 2013): 673–80.
33. Grossfeld, G. D., and E. J. Small. "Long-Term Side Effects of Treatment for Testis Cancer." *The Urologic Clinics of North America* 25, no. 3 (August 1998): 503–15.
34. Kilarkaje, Narayana, Alyaa M. Mousa, et al. "Antioxidants Enhance the Recovery of Three Cycles of Bleomycin, Etoposide, and Cisplatin-Induced Testicular Dysfunction, Pituitary-Testicular Axis, and Fertility in Rats." *Fertility and Sterility* 100, no. 4 (October 2013): 1151–59.
35. Favareto, Ana Paula Alves, Lázaro Cícero Nogueira, et al. "Evaluation of Testicular Tissue of Adult Rats Treated with Cisplatin Incorporated into the Liposome." *Microscopy Research and Technique*, February 26, 2015.
36. Lampe, H., A. Horwich, A. Norman, et al. "Fertility after Chemotherapy for Testicular Germ Cell Cancers." *Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology* 15, no. 1 (January 1997): 239–45.
37. Spermon, J. Roan, Lambertus A. L. M. Kiemeny, et al. "Fertility in Men with Testicular Germ Cell Tumors." *Fertility and Sterility* 79 Suppl 3 (June 2003): 1543–49.
38. Oakberg, E. F. "Sensitivity and Time of Degeneration of Spermatogenic Cells Irradiated in Various Stages of Maturation in the Mouse." *Radiation Research* 2, no. 4 (June 1955): 369–91.

39. Colpi, G. M., G. F. Contalbi, F. Nerva, et al. "Testicular Function Following Chemo-Radiotherapy." *European Journal of Obstetrics, Gynecology, and Reproductive Biology* 113 Suppl 1 (April 5, 2004): S2–6.
40. Rowley, M. J., D. R. Leach, G. A. Warner, and C. G. Heller. "Effect of Graded Doses of Ionizing Radiation on the Human Testis." *Radiation Research* 59, no. 3 (September 1974): 665–78.
41. Centola, G. M., J. W. Keller, M. Henzler, and P. Rubin. "Effect of Low-Dose Testicular Irradiation on Sperm Count and Fertility in Patients with Testicular Seminoma." *Journal of Andrology* 15, no. 6 (December 1994): 608–13.
42. Nalesnik, Jeffrey G., Edmund S. Sabanegh, et al. "Fertility in Men after Treatment for Stage 1 and 2A Seminoma." *American Journal of Clinical Oncology* 27, no. 6 (December 2004): 584–88.
43. Schrader, M., M. Müller, N. Sofikitis, et al. "OncoTese': Testicular Sperm Extraction in Azoospermic Cancer Patients before Chemotherapy-New Guidelines?." *Urology* 61, no. 2 (February 2003): 421–25.
44. Schlegel, P. N. "Testicular Sperm Extraction: Microdissection Improves Sperm Yield with Minimal Tissue Excision." *Human Reproduction (Oxford, England)* 14, no. 1 (January 1999): 131–35.
45. Dabaja, Ali A, and Peter N Schlegel. "Microdissection Testicular Sperm Extraction: An Update." *Asian Journal of Andrology* 15, no. 1 (January 2013): 35–39.
46. Shiraishi, Koji, and Hideyasu Matsuyama. "Microdissection Testicular Sperm Extraction and Salvage Hormonal Treatment in Patients with Postchemotherapy Azoospermia." *Urology* 83, no. 1 (January 2014): 100–106.
47. Polge, C., A. U. Smith, and A. S. Parkes. "Revival of Spermatozoa after Vitrification and Dehydration at Low Temperatures." *Nature* 164, no. 4172 (October 15, 1949): 666.
48. Bunge, R. G., and J. K. Sherman. "Fertilizing Capacity of Frozen Human Spermatozoa." *Nature* 172, no. 4382 (October 24, 1953): 767–68.
49. Delilbaşı L. A'dan Z'ye Tüp Bebek Laboratuvar. İstanbul,Veri Medikal Yayıncılık, 2008; 229-258.
50. Molnár, Z., E. Berta, M. Benyó, et al. "Fertility of Testicular Cancer Patients after Anticancer Treatment-Experience of 11 Years." *Die Pharmazie* 69, no. 6 (June 2014): 437–41.
51. Záková, Jana, Eva Lousová, et al. "Sperm Cryopreservation before Testicular Cancer Treatment and Its Subsequent Utilization for the Treatment of Infertility." *TheScientificWorldJournal* 2014 (2014): 575978.

Dizin

A

Adenokarsinom, 49
Adenomatoid tümör, 135
Adjuvan kemoterapi, 74, 77, 79
Adjuvan radyoterapi, 74
Adult tip, 57
Aile anamnezi, 7
Akciğer, 99
Aktif takip, 75, 78
Aktif tümör, 89
Aktin, 42
Alfa-fetoprotein, 29, 71
Ambiguous genitalia, 58
Androblastom, 56
Azoospermik, 91, 150

B

BEP, 84
Beslenme, 5
Beta-human korionik gonadotropin, 29
Bilateral orşiektomi, 133
Bilgisayarlı tomografi, 18
Biyopsi, 3
Bleomisin, 76
Bouin fiksatif, 38

Bullseye, 25
Burned out, 24, 54

C

CD30, 41
CD99, 47
CD117, 38
Charcot-Böttcher kristalleri, 56

D

Dermoid kist, 50
Desmin, 42
Diffüz embryoma, 53
DNA hasarı, 151
Doppler US, 19, 26
Down sendromu, 5
Düşük hacimli metastatik hastalık, 83

E

Ejakulasyon, 79
Elastografi, 18
EMA, 47

Embriyonal adenokarsinom, 138
Embriyonal karsinom, 10, 42
Endodermal sinüs tümörü, 10, 138
Epidemiyoloji, 1
Epidermoid kist, 13, 25, 51, 134, 140
Epididim, 17
Etoposid, 76
Evre I seminom, 103
Evreleme, 67

F

FDG-PET, 19
Fertilite, 147
Fibroma grubu tümörler, 13
Fibrotekoma, 133
Fibröz pseudotümör, 25
Folikül stimule edici hormon, 148
Frozen incelme, 31
Full-template RPLND, 115

G

Geç relaps, 89, 106
Germ hücreli tümörler, 35
Glipican-3, 47
Gonadal disgenezi, 147
Gonadoblastom, 13, 59, 133, 142
Granüloza hücreli tümör, 13, 57, 133

H

Hematom, 27
Hidrosetel, 5
Hipospadias, 5
Histogenez, 35
HIV enfeksiyonu, 5
Human koryonik gonadotropin, 71

I-i

İfosfamid, 106
IGCCCG, 104
IGCNU, 35
İkincil malignit, 99
İmmatür teratomlar, 140

İmpotans, 131
İndiferansiye karsinom, 49
İnfanil tetiküler adenokarsinom, 138
İnfertilite, 4
İnguinal herni, 4
İnmemiş testis, 3, 147
İnsidans, 1
İntratestiküler abse, 27
İrk, 1
ITGHN, 3, 8
ITGN, 10
İzlem, 99

J

Jinekometri, 13, 51, 131, 133
Juvenil tip, 57

K

Kansere özgü sağkalım, 77
Kan-testis bariyeri, 148
Karboplatin, 103
Karsinoid tümör, 133
Karsinoma insitu, 30, 138
Kemoterapi, 103, 150
Kistadenoma, 135
Kistler, 24
Komplikasyon, 118
Kortikotropin, 24
Koryokarsinom, 11, 51
Kriptorşidizm, 38
Kriyoprezervasyon, 147, 151
Ksantomatoz reaksiyon, 54

L

Laktat dehidrogenaz, 30, 71
Leiyomyosarkom, 49
Lenfadenopati, 69
Lenf nodu sayısı, 116
Lenfoma, 14, 22, 134
Lenfosel, 79
Lenfovasküler invazyon, 95, 104
Leydig hücreli tümör, 12, 55, 131, 141
Lösemi, 22
Lösemik infiltrasyon, 134

Lüteinleştirici hormon, 148

M

Makrokistik, 46
 Malign transformasyon, 49
 MALT lenfoma, 59
 Manyetik rezonans görüntüleme, 18
 Matür teratom, 89, 140
 Mediastinum, 99
 Metakron testis kanseri, 31
 Metakron tümörler, 30
 Metastatik tümörler, 60
 Metastaz, 134
 Mezotelyoma, 135
 Mikro-TESE, 151
 Mikst germ hücreli tümör, 52
 Myeloid sarkom, 59

N

Nekrotik-fibrotik doku, 89
 NSGCT, 104
 Nüks, 99

O

Obezite, 5
 Oligospermi, 150
 Onko-TESE, 151
 Orşidoblastom, 138
 Orşiektomi, 30
 Ovarian epitelyal tümör, 13

P

Paklitaksel, 106
 Pan CK, 57
 Paraaortik radyoterapi, 109
 PAS, 47
 PET, 105, 115
 PLAP, 41
 Plasental alkalen fosfataz, 30
 PNET, 49
 Podoplanin, 41
 Poliembryoma, 53

Primer RPLND, 113
 Primitif nöroektodermal tümör, 50
 Prognostik gösterge, 67
 Prognostik risk faktörleri, 93
 Prognoz, 71
 Proliferasyon, 70

R

Rabdomyosarkom, 49
 Radyoterapi, 31, 74, 107, 150
 Reinke kristalleri, 132
 Rete testis, 14, 17, 70
 Rete testisin adenokarsinomu, 134
 Retrograd ejakülasyon, 115
 Retroperitoneal lenf nodu disseksiyonu, 79
 Rezidüel kitle, 127
 Risk faktörleri, 2, 77
 RPLND, 78, 79, 99, 104, 118, 125
 RPLND tekniği, 114

S

Sağkalım, 95
 Sarkom, 135
 Schiller-Duval cisimleri, 11, 45, 140
 Sekonder malignite, 109
 Seks Kord/ Stromal Tümörler, 12
 Seminom, 9, 39, 100
 Senkron tümör, 30
 Sertoli hücreli tümör, 13, 56, 133, 141
 Serum tümör belirleyicileri, 29
 Sigara, 4
 Sinsisyotrofoblastik, 11, 29, 39, 51
 Sisplatin (BEP), 76, 106
 Sitotrofoblastik, 11
 Skleroze sertoli hücreli tümör, 57
 Skotal travma, 4
 Skuamöz hücreli karsinom, 49
 Soğan kabuğu, 25
 Somatostatin, 119
 SOX2, 38
 SOX17, 38
 Spermatositik seminom, 10, 41
 SRY, 147
 Stromal tümörler, 12

T

Takip, 100, 106
Tedavi, 73
Tekli karboplatin tedavisi, 83
Tekoma/fibroma, 13, 58
Telium tümörü, 138
Teratom, 11, 48
TESE, 151
Testiküler atrofi, 4
Testiküler disgenenezis sendromu, 148
Testiküler infarkt, 26
Testiküler intraepitelyal neoplazi, 31
Testiküler lenfoma, 59
Testiküler mikrolitiasis, 4, 27
Testiküler torsiyon, 5
Testis biyopsisi, 31
Testisin karsinoid tümörü monodermal teratom,
49
Testis kanseri epidemiyolojisi, 1
Testis koruyucu cerrahi, 30, 140
Testis tümörleri sınıflandırma, 7
TİN, 107
TIP, 106
Tirotoksikoz, 51
TNM sınıflandırması, 68
Tubuler ektazi, 25

Tümör belirteçleri, 101
Tunica albuginea, 17
Tunica vaginalis, 17

U

UICC, 67
Ultrasonografi, 18
Unklasifiye, 36

V

Varikosel, 5
Vazektomi, 4
Velp, 106
Vimentin, 42
Vinblastin, 106
Vinkristin, 106
VIP, 106
VIP protokolu, 89

Y

Yolk sac tümör, 10, 44, 138, 140