



Ürolojik Onkoloji Bülteni

TESTİS KANSERİ

ISSN 2564-6699

Türk Üroloji Akademisi Adına Sahibi

Ateş Kadioğlu

İstanbul Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji Anabilim Dalı, İstanbul

Türk Üroloji Akademisi/Üroonkoloji Çalışma Grubu Sekreteri

Asif Yıldırım

İstanbul Medeniyet Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji Anabilim Dalı, İstanbul

Ürolojik Onkoloji Bülteni Sorumlusu

Sakıp Erturhan

Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji Anabilim Dalı, Gaziantep

CİLT 2

SAYI 2

2018
Kasım

Yayınevi

NOBEL TIP KİTABEVLERİ LTD. ŞTİ. Millet Cad. No: 111 Çapa/İstanbul

Dizgi/Sayfa Düzenlemesi: Nobel Tıp Kitabevleri, Tel: 0212 632 83 33, E-posta: dizgi@nobeltip.com

Baskı Tarihi: Kasım 2018 Baskı: Nobel Matbaacılık



Ürolojik Onkoloji Bülteni



TESTİS KANSERİ

SUNUŞ

Değerli Meslektaşlarımız ve Tıpta Uzmanlık Öğrencileri,

Türk Üroloji Derneği eğitim, bilim ve teknoloji politikası çerçevesinde TÜAK tarafından koordine edilen kitap dizisinden "Ürolojik Onkoloji Bülteni - Testis Kanseri," bültenini üyelerimiz ve tıpta uzmanlık öğrencilerinin kullanımına sunmaktan büyük mutluluk duymaktayız. Tıpta / Ürolojide üretilen bilginin yarılanma süresi beş yıl olup güncel bilginin meslektaşlarımıza ve tıpta uzmanlık öğrencilerine kısa sürede ve evrensel bilgi ışığında ulaştırılması önem kazanmaktadır.

Türk Üroloji Akademisi, **Endoüroloji**'de "Üriner Sistem Taş Hastalığının Tedavisi", "Robotik Üroloji Güncelleme", "Ürolojide Lazer Kullanımı", **Nöroüroloji**'de "Üriner İnkontinans Tanı ve Tedavi", "Pratik Ürodinami El Kitabı", **Androloji**'de "Erkek ve Kadın Cinsel Sağlığı", "Tek Karbon Siklusu Üzerinden Etki Eden Tamamlayıcı Tedavilerin Erkek İnfertilitesindeki Yeri", **Üroonkoloji**'de, "Üroonkoloji El Kitabı", "Metastatik Böbrek Tümöründe Güncel Tedaviler Kılavuzu", "Mesane Kanseri Güncelleme", "Böbrek Kanseri Güncelleme", "Testis Kanseri", "Lokal İleri Evre Prostat Kanseri Kılavuzu", "Mesane Kanseri İntrevezikal Tedaviler Kılavuzu", "Kastrasyona Dirençli Prostat Kanseri Tedavi Kılavuzu", "Prostat Kanseri Multiparametrik Manyetik Rezonans Görüntüleme ve Hedefe Yönelik Biopsi Kursu", **Pediyatrik Üroloji**'de "Çocuk Ürolojisi Güncelleme Kitabı", **Genel Üroloji**'de "Uretra Darlıklarına Yaklaşım" "Ürolojide Tıp Hukuku", "TÜAK / Türkiye ESRU Asistan El Kitabı", "Ürolojide Perioperatif Süreç Yönetimi", "Uretra Darlıklarında Tanı, Tedavi ve Takip Protokolleri Kılavuzu", 2014, 2015, 2016, 2017 ve 2018 EAU Güncelleme Kılavuzu, Güncel Üroloji 2017 ve 2018 kitabını kullanıma sunmuştur.

"Cerrahi Sanatı El Kitabı" ve Üroonkolojide "Prostat Kanseri Güncelleme" eserlerini de en kısa sürede kullanıma sunacaktır.

"Ürolojik Onkoloji Bülteni - Testis Kanseri," Prof. Dr. Asif Yıldırım ve Prof. Dr. Sakıp Erturhan editörlüğünde hazırlanmış olup on dört bölümden oluşmaktadır. Bültene katkıda bulunan yazarlara teşekkür ederken kitabın meslektaşlarımıza / 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 meslektaşlarımıza / tıpta uzmanlık öğrencilerine yararlı olması dileğiyle saygılar sunarız.

Dr. Ateş KADIOĞLU
Türk Üroloji Akademisi Koordinatörü

Dr. R. Cankon GERMİYANOĞLU
Türk Üroloji Derneği Başkanı



Ürolojik Onkoloji Bülteni



TESTİS KANSERİ

ÖNSÖZ

Değerli Meslektaşlarımız,

Türk Üroloji Derneği bünyesinde etkinliklerine devam eden Türk Üroloji Akademisi Üroonkoloji çalışma grubu tarafından düzenli olarak yayınlanan "Ürolojik Onkoloji Bülteni"nin Testis kanserleri sayısı ile yine sizlerle birlikteyiz. Testis kanserleri, diğer ürolojik tümörlerle kıyaslandığında görece olarak daha az tespit edildikleri için üzerinde daha az durulan ve daha az çalışma yapılan üroonkolojik kanserlerdendir. Bu sayımızda; ilginizi çekeceğini düşündüğümüz testis koruyucu cerrahinin anlatıldığı "operatif teknik" bölümümüzün yanı sıra, yine günlük pratiğimizde sık olmasa da karşımıza çıkabilecek; testis kanseri-infertilite ilişkisi, testis kanserlerinde PET kullanımı, non-germ hücreli testis tümörleri veya çocukluk çağı testiküler kitleleri gibi değişik konuların irdelendiği 9 derleme, 2 olgu sunumu ve 3 makale özeti yer almaktadır.

Testis sayımızın yazımında emeği geçen tüm meslektaşlarımıza, Türk Üroloji Derneği Yönetim Kurulu'na ve bizi daima destekleyen Türk Üroloji Akademisi Genel Koordinatörü Prof. Dr. Ateş Kadioğlu'na ve özellikle yazar değişikliğinden sonra çok kısa sürede yazılarını hazırlayan Dr. Sarp Korcan Keskin, Dr. Halil Lütfü Canat ve Dr. Uğur Yücetaş'a teşekkürlerimizi sunarız.

Bültenimizin üroonkoloji ile ilgilenen tüm meslektaşlarımıza ve tıpta uzmanlık öğrencilerimize faydalı olmasını dileriz.

Prof. Dr. Sakıp ERTURHAN
Ürolojik Onkoloji Bülten Sorumlusu

Prof. Dr. Asif YILDIRIM
TÜAK Üroonkoloji Sekreteri



Ürolojik Onkoloji Bülteni



TESTİS KANSERİ

İÇİNDEKİLER

Operatif Teknik

1. Testis Koruyucu Cerrahi 99
Orhan Koca

Derlemeler

2. Evre 1 Testis Kanselerinde Güncel Tedavi 102
Taha Uçar, Asif Yıldırım
3. İleri Evre Testis Karsinomlarında Tedavi 107
Havva Yeşil Çinkır
4. Testis Kanselerinde İnfertilite 116
Halil Lütfi Canat
5. Testis Kanselerinde PET'in Kullanımı 123
Metin Savun, Mehmet Fatih Akbulut
6. Testis Kanselerinde Kemoterapi Sonrası Retroperitoneal Kitlelere Yaklaşım Nasıl Olmalıdır? 125
Sarp Korcan Keskin
7. Adjuvan Tedavilerde Erken ve Geç Dönem Yan Etkilerin Gözden Geçirilmesi 127
Nejdet Karşıyakalı, Muhsin Balaban, Uğur Yücetaş
8. Non-Germ Hücreli Testis Tümörleri 136
A. Selçuk Dindar, Yiğit Akın

9. Çocukluk Çağı Testiküler Kitlelere Yaklaşım Haluk Şen	141
Olgu Sunumu	
10. Testis Kanseri Olgu Sunumu-1 Furkan Şendoğan, Turgay Turan	147
11. Testisin Burned Out Tümörü: Olgu Sunumu Mert Hamza ÖZBİLEN, Cem YÜCEL, Orçun ÇELİK	151
Makale Özetleri	
12. Orşiektomi Spesmeninde Pür Embriyonel Karsinom Saptanan Hastalarda Yapılan Kemoterapi Sonrası Retroperitoneal Lenf Nodu Diseksiyonunun Klinik Sonuçları Çeviri: Meftun Çulpan	154
13. Klinik Evre IS Testis Kanserinde Güncel Tedavi Yaklaşımları ve Sonuçları Çeviri: Erkan Sadioğlu	156
14. Kemik Metastazı Olan Germ Hücre Tümörlü Hastaların Cerrahi Yönetimi ve Sonuçları: Vaka Serisi Çeviri: Ali Erdem Yılmaz	159

Testis Koruyucu Cerrahi

Orhan Koca

Yeditepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji Anabilim Dalı

Diğer kanserlerle karşılaştırıldığında görece az görülen testis kanserleri gençlerde görülmesi nedeni ile büyük önem arz etmektedir. Tüm erkek kanserlerinin %1-1.5'ini oluşturmaktadır. Gelişmiş ülkelerde insidansında bir artış gözlenmektedir. İnguinal radikal orşiektomi bu hastalığın standart tedavisidir (1). Gerek bilateral olabilmesi, gerekse de son yıllarda organ koruyucu cerrahinin sıklığının ve öneminin artması nedeni ile testis koruyucu cerrahi (TKC) ile ilgili çalışmalar artmaktadır. Hayat kalitesinin artırılması, geç başlayan hipogonadizmden kaçınmak için endokrin fonksiyonların korunması, erkek vücut imajının korunması gibi nedenlerle orşiektominin yerine TKC'nin potansiyel avantajları olması nedeniyle bu konuya artan bir ilgi vardır (2). Frozen inceleme sonuçlarındaki yüksek doğruluk oranı bu yaklaşımı mümkün kılmıştır. Özellikle senkron bilateral testis tümörü, metakron kontralateral tümör varlığında veya soliter testisinde tümör olan vakalarda testis koruyucu cerrahi düşünülebilir. Ancak testislerin yaşamsal bir organ olmadığı, hormonal yerine koyma ve sperm bankası sayesinde fonksiyonlarının taklit edilebileceği göz önünde bulundurulmalıdır. Testis koruyucu cerrahinin karşı testisin

normal olduğu durumlarda endike olmadığı bilinmelidir.

Testis Koruyucu Cerrahi Endikasyonları

Testis koruyucu cerrahi için standart hasta seçim kriterleri oluşturulmamıştır. EAU kılavuzuna göre tümör volümünün testis volümünün %30 ve daha azını oluşturduğu ve rete testis invazyonunun bulunmadığı durumlarda bu cerrahi planlanabilir (3). Alman kanser çalışma gurubuna (German Cancer Study Group) göre ise 2 cm'den küçük, rete testis invazyonunun bulunmadığı ve orşiektomi öncesi normal LH seviyesi bulunan seçilmiş hastalara (soliter testiste tümör veya bilateral testis tümörü) TKC uygulanabilir (4). Tümör lokalizasyonu da bu cerrahinin uygulanabilirliği açısından önemlidir. Yine ultrason ile insidental olarak tespit edilen küçük kitlelere TKC uygulanabilir.

Testis koruyucu cerrahi seçiminde kitle boyutu en önemli parametreyi oluşturmaktadır. Giannarini ve arkadaşları; asemptomatik, 2 cm'den küçük kitlelerin 2/3'ünün benign geldiğini bildirmişlerdir (5).

Pediyatrik hastalarda benign kitle insidansının yüksek olması yine TKC'yi gündeme getirmektedir.

Frozen İnceleme ve Patolojik Sonuçlar

Özellikle kitlelerin benign/malign ayrımında frozen inceleme önemli ve etkili bir incelemedir. Nihai patoloji ile uyumu farklı çalışmalarca gösterilmiştir (6). Frozen incelemenin temel amacı malign tümörlerde çoklu tümör yatağı biyopsisi alınmasıdır. Frozen inceleme ile malign/benign ayrımı çok yüksek bir duyarlılıkla yapılmaktadır, ancak bu oranın %100 olmadığı akılda tutulmalıdır (7).

Patolojik inceleme sonuçlarına bakıldığında palpabl 2 cm'den büyük kitlerin %90'ı malign olarak raporlandırılırken, 2 cm'den küçüklerin çoğunluğu benign olarak raporlandırılmaktadır (8). Kitle boyutu küçüldükçe benign olasılığı artmaktadır. Bu olasılık 5 mm ve daha küçük kitlelerde %80'i bulmaktadır.

Testis kanserlerinin %3-5'inde karşı testiste intratubuler germ hücreli neoplazi (ITGCN) bulunmaktadır. Bu oran aynı taraf kansersiz dokuda %80'in üzerindedir. Bu olguların yarısında 5-7 yıl içerisinde malign transformasyon gözlemlenir.

Onkolojik Sonuçlar

Benign nedenlere bağlı olarak yapılan TKC'lerde lokal nüks çok nadirdir. Lokal rekürrens için en büyük risk faktörü rezidüel tümör varlığıdır. ITGCN varlığı da lokal nüks açısından kötü prognostik faktördür. Bu durumun varlığında takip, radikal orşiektomi, adjuvan radyoterapi veya kemoterapi uygulanabilir. Takip seçeneğinin kullanılmasıyla yüksek rekürrens riski göze alınırken, radikal orşiektomi yapılması ile de hastaların yarısı gereksiz tedaviye maruz kalacaktır. Kemoterapi, sonrasında yüksek rekürrens oranları nedeni ile yaygın kullanılmamaktadır. Düşük doz RT bu hastalardaki standart tedavi seçeneğidir. Standart tedavi şeması 2 haftalık süre boyunca 2'şer fraksiyonlar halinde toplam 20 Gy doz uygulamasıdır. RT ile ITGCN eradike edilebilir. Bununla birlikte sperm hücrelerini de kalıcı olarak yok ederek ferti-

lite problemlerine neden olabilir. Leydig hücreleri sperm hücrelerine oranla daha radyorezistandır. Heidenreich ve arkadaşları TKC ile tedavi edilmiş testis kanseri olgularında hastaların %63'üne adjuvan radyoterapi uyguladıklarını ve 7 yıllık takiple rekürrensiz sağkalımı %98 olarak bildirmişlerdir. Orta ve uzun süreli takip sonuçlarına bakıldığında testis koruyucu cerrahi sonrası önemli bir lokal ve/veya uzak rekürrens riski olmadığını bildiren farklı çalışmalar da mevcuttur (1,4).

Fonksiyonel Sonuçlar

Testis kanserli hastalarda tedavi öncesinde dahi fertilitate problemleri normal popülasyona göre daha sıktır. Orşiektominin fertilitate ve endokrin fonksiyonlar üzerine olumsuz etkisinin olabileceği muhtemeldir. Testis koruyucu cerrahinin, fertilitate problemleri, hormonal yetersizlik ve psikososyal yönler üzerine potansiyel olarak daha az etkili olduğu bildirilmiştir. Fertilitate korunması hasta açısından primer amaç ise sıcak iskemi süresinin sınırlı tutulması ve sonrasında RT yerine yakın takibin tercih edilmesi gerekecektir.

Çocukluklarda Testis Koruyucu Cerrahi

Çocukluk çağı testiküler kitlelerde yüksek oranda benign patolojilerin rapor edilmesi tedavide radikal orşiektomi yerine TKC seçeneğini ön plana çıkartmaktadır (10). Teratom, epidermoid kist ve stromal tümörler, 12 yaş altı testiküler tümörlerin 2/3'ünü oluşturmaktadır. Yolk salk tümörler ise %15'inden azını oluşturur. Tümör markırları normal, USG bulgularının benign karakterde olduğu ve frozen inceleme sonrası benign raporlanan hastalara TKC yapılmalıdır. Çocuk olgularda tümör/testis oranı %30'un altında olan olgular seçilmelidir.

Cerrahi Teknik

İlk olarak 1986'da Stoll ve arkadaşları tarafından tanımlanmıştır (11). Testis koruyucu ve radikal cerrahilerin temel prensipleri benzerdir. Hastalar orşiektomi konusunda bilgilendirilmeli ve onamları

alınmalıdır. Inguinal yaklaşım ile erken vasküler kontrol oldukça önemlidir. Testiküler mobilizasyon sonrasında sıcak veya soğuk iskemi ile cerrahi prosedüre devam edilir. Soğuk iskemi planlanıyor ise vasküler kontrolden önce 5 dakika veya sonrasında 10 dakika boyunca testisin soğutulması önerilmektedir (8). Hayvan çalışmalarında 30 dakikanın altındaki iskemi sürelerinde soğuk iskeminin herhangi bir olumlu etkisi gösterilememiştir (12). Etraf sağlam doku ile tümör rezeke edilmelidir. Bu aşama operasyon mikroskopuyla 6-25 kat büyütme altında da yapılabilir. Gerekli olgularda cerrahi esnasında USG kullanılabilir. Tümör ve tümör yatağından gönderilecek olan dokunun frozen inceleme sonucu ana karar verici etkindir.

Komplikasyonlar

Erken ve geç komplikasyonlar görece azdır. Hematom, enfeksiyon ve atrofi bunların en sık olanlarıdır. Testis koruyucu cerrahi uygulanan hastalarda %6'ya varan oranlarda testiküler atrofi beklenebilir (5). Bu durumdan kaçınmak için intratestiküler arter anatomisine vakıf olunmalıdır.

Sonuç

Testis koruyucu cerrahide, spermatik kord soğuk iskemi altında klempenmeli ve cerrahi işlem esnasında tümör yatağından biyopsi alınmalıdır. Lokal rekürrensten kaçınmak için, rezidü testis dokusunda karsinoma in situ eradike edilmesinde postoperatif radyoterapi ve hastaların yakın takibi gerekmektedir.

Sonuç olarak; testis koruyucu cerrahi, testiküler kitlesi olan uygun hastalarda onkolojik ve fonksiyonel sonuçlardan ödün vermeksizin iyi tolere edilebilen bir tedavi seçeneğidir. Ancak radikal cerrahi ile TKC'yi karşılaştıran randomize kontrollü bir çalışmanın olmadığını ve altın standart tedavinin halen radikal orşiektomi olduğu göz önünde bulundurulmalı ve sadece deneyimli merkezlerde uygulanmalıdır.

KAYNAKLAR

1. Borghesi M, Brunocilla E, Schiavina R, Gentile G, Dababneh H, Della Mora L, et al. Role of testis sparing surgery in the conservative management of small testicular masses: oncological and functional perspectives. *Actas Urol Esp.* 2015;39(1):57-62.
2. Huddart RA, Norman A, Moynihan C, Horwich A, Parker C, Nicholls E, et al. Fertility, gonadal and sexual function in survivors of testicular cancer. *Br J Cancer.* 2005;93(2):200-7.
3. Albers P, Albrecht W, Algaba F, Bokemeyer C, Cohn-Cedermark G, Fizazi K, et al; European Association of Urology 2018. EAU guidelines on testicular cancer
4. Djaladat H. Organ-sparing surgery for testicular tumours. *Curr Opin Urol.* 2015;25(2):116-20.
5. 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(5):780-90.
6. Klatt T, de Martino M, Arensmeier K, Reiher F, Allhoff EP, Klatt D. Management and outcome of bilateral testicular germ cell tumors: a 25-year single center experience. *Int J Urol.* 2008;15(9):821-6.
7. Matei DV, Vartolomei MD, Renne G, Tringali VML, Russo A, Bianchi R, et al. Reliability of Frozen Section Examination in a Large Cohort of Testicular Masses: What Did We Learn? *Clin Genitourin Cancer.* 2017;15(4):e689-e696.
8. Steiner H, Hörtl L, Maneschg C, Berger AP, Rogatsch H, Bartsch G, et al. Frozen section analysis-guided organ-sparing approach in testicular tumors: technique, feasibility, and long-term results. *Urology.* 2003;62(3):508-13.
9. Heidenreich A, Weissbach L, Hörtl W, Albers P, Kliesch S, Köhrmann KU, et al. Organ sparing surgery for malignant germ cell tumor of the testis. *J Urol.* 2001;166(6):2161-5.
10. Woo LL, Ross JH. The role of testis-sparing surgery in children and adolescents with testicular tumors. *Urol Oncol.* 2016;34(2):76-83.
11. Stoll S, Goldfinger M, Rothberg R, Buckspan MB, Fernandes BJ, Bain J. Incidental detection of impalpable testicular neoplasm by sonography. *AJR Am J Roentgenol.* 1986;146(2):349-50.
12. McNamara ER, Madden-Fuentes RJ, Routh JC, Rouse D, Madden JF, Wiener JS, et al. Evaluation of cold ischemia for preservation of testicular function during partial orchiectomy in the rat model. *J Pediatr Urol.* 2014;10(4):593-7.

Evre 1 Testis Kanserlerinde Güncel Tedavi

Taha Uçar, Asıf Yıldırım

İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi,
Üroloji Anabilim Dalı

Germ Hücreli Testis tümörleri (GHT), 15-40 yaş arası erkeklerde en sık görülen kanserdir ve hızlı progresyon gösterebilir (1). Testis tümöründe zamanında tanı, evreleme ve tedavi; fazladan tedaviye bağlı etkilerin ve ölümlerin önlenmesi için esastır. Tedavisinde; cerrahi, radyoterapi, kemoterapi gibi birçok modalite kullanılırken multidisipliner bir yaklaşım zorunludur. Orşiektomi sonrası evreleme, serum tümör belirteçleri ve tedavi planları hızlıca ve hastaya özgül olarak planlanmalıdır (2).

Testis tümörlerinde takip, tedavi algoritması tümör patolojisi ve evresine göre değişiklik gösterir. Seminomlar, non-seminomatöz germ hücreli tümörlerden (NSGHT) daha iyi prognoza sahipken tanısında %85'i evre 1, %10'u evre 2, %5'i evre 3 düzeyinde yakalanır. Bu oran daha kötü prognoza sahip NSGHT'de her bir evre için %33 oranındadır (2). Evre 1 seminomlarda gizli metastaz oranları %10-15'ken NSGHT'lerde bu oran %25-35'e yükselir (3).

Evre 1 testis tümörleri

Evre 1 testis tümörleri %75 oranında radikal orşiektomi ile tedavi edilebilir. Geri kalan %25'lik hasta

grubunda ise çoğunlukla akciğer ya da retroperitoneal lenf nodu nüksleri görülebilir. Testis tümöründe evreleme tümörün primer yerleşim yerine, lenf nodu tutulumuna, uzak metastaz durumuna ve testis tümör belirteçlerine göre yapılır.

Evre 1 testis tümörleri 1A, 1B, 1S şeklinde gruplanır ve testise sınırlı tümörlerdir (**Tablo 1**). Evre 1A tümörlerde, primer tümör testisle ya da epididim ile sınırlıdır. Orşiektomi sonrasında mikroskopik vasküler ya da lenfatik invazyon saptanmazken incelemeler sırasında herhangi bir uzak metastaz görülmez ve orşiektomi sonrası tümör belirteçleri normal sınırlar içerisinde. Bu sebeple doğru evreleme için orşiektomi sonrası tümör belirteçleri yakından takip edilmelidir.

Evre 1B tümörlerde Evre 1A tümörlere oranla daha lokal invaziv tümörler görülürken yine uzak metastaz saptanmaz. Evre 1S tümörler ise subklinik metastazları düşündüren, orşiektomi sonrası düzeyleri yüksek kalan tümör belirteçleri ile karakterizedir. Bu durumda alınmayan testiste ikincil bir GHT varlığı ihtimali de unutulmamalıdır (3).

Evre 1 testis tümörleri için izlem, radyoterapi, retroperitoneal lenf nodu diseksiyonu ve primer

TABLO 1. Evre 1 Testis Tümörleri

Evre I	pT1-T4	N0	M0	SX
Evre IA	pT1	N0	M0	S0
Evre IB	pT2 - pT4	N0	M0	S0
Evre IS	Herhangi TX hasta	N0	M0	S1-3
Evre IA:	Primer tümör testisle ya da epididim ile sınırlıdır. orşiektomi sonrasında mikroskopik vasküler ya da lenfatik invazyon saptanmazken incelemeler esnasında herhangi bir uzak metastaz görülmez ve orşiektomi sonrası tümör belirteçleri normal sınırlar içerisinde bu sebeple evreleme esnasında tümör belirteçlerinin normalleşmesi yakından takip edilmelidir.			
Evre IB:	Lokal invaziv tümörler görülürken yine uzak metastaz saptanmaz.			
Evre IS:	Subklinik metastazları düşündüren, orşiektomi sonrası düzeyleri yüksek kalan tümör belirteçleri ile karakterizedir. Bu durumda alınmayan testiste ikincil bir GHT varlığı ihtimali de unutulmamalıdır.			

kemoterapi seçenekleri hasta bazlı olmak üzere ve mevcut tümörün durumuna göre uygulanır. Evre 1 testis tümörlerinde öncelikli uygulanacak tedavi yöntemleri seminom ve NSGHT için farklılık gösterir.

Evre 1 seminom tedavisi

Evre 1 seminomlar en sık görülen testis tümörü prezantasyonudur. Seminomlu hastaların %85'i ve tüm testis kanserlerinin %40'ını oluşturur ve bu hastalarda kansere özgül sağkalım %100'e yakındır (1). Modern görüntüleme yöntemleri sayesinde evre 1 seminomların %15'inde subklinik metastaz görülürken bu metastazlar çoğunlukla retroperiton yerleşimlidir (3). Orşiektomi sonrası önerilecek tedavi öncelikle hasta ile tartışılmalı ve avantajlar, dezavantajlar hastaya açıkça anlatılarak karar ortak verilmelidir.

İzlem

Son 10 yılda randomize olmayan izlem çalışmaları ile nüksüz sağkalım %82,3 oranlarındadır.

The Prince Margaret Hastanesi tarafından yapılan 1559 hastanın dahil edildiği izlem çalışmasında da nüks oranları %16,8 olarak saptanmış ve çoğunlukla da infradiafragmatik lenf nodlarında olduğu görülmüştür (5). Kanada merkezli bir başka izlem çalışmasında da çalışmaya dahil edilen 685 hasta ortalama 3,85 yıl takip edilerek uygulanan çok değişkenli ve tek değişkenli analizlerde tümör boyutu (>3cm) nüks oranları açısından belirleyiciyken (HR:1,87), rete testis invazyonu (HR: 1,36), küçük damar invazyonu gibi faktörler nüks açısından anlamlı bulunmamıştır (5). Bu yüksek sağkalım ve düşük nüks oranları evre 1 seminomlarda orşiektomi sonrası izlem tedavisinin uygulanmasının önünü açmıştır (**Tablo 2**).

Warde ve arkadaşlarının 2002 yılında yaptığı retrospektif analizde evre 1 seminom hastalarında nüks oranlarının 4 cm üzeri tümörlerde ve rete testis invazyonunun nüks açısından bağımsız prognostik risk faktörleri olduğu gösterilmiştir. Ancak konu ile ilgili yapılmış bir prospektif çalışma bulunmamaktadır. Nüksler çoğunlukla ilk 2 yıl içinde görülse de en azından %5'i 5 yıl sonrasında görülebilir (6). Tümör

TABLO 2. EAU 2018 Kılavuzu Seminom Evre 1 testis tümörü takip algoritması

Yöntem	1. yıl	2. yıl	3. yıl	4-5. Yıl	5 yıldan sonra
Tümör belirteçleri ve kontroller	2 kez	2 kez	2 kez	Birer kez	İleri takip ve gerektiğinde tedavi
PA Akciğer Grafisi	-	-	-	-	
Abdomino pelvik BT / MR	2 kez	2 kez	36 ayda 1 kez	60 ayda 1 kez	

boyutlarının ve rete testis invazyonunun nüks üzerindeki bu etkisi evre 1 seminomların düşük, yüksek riskli olarak sınıflanmasının önünü açmıştır. Dört cm altı tümörü olan ve rete testis invazyonu olmayan hastalarda nüks oranları %6'dır (7).

Yine aynı çalışmada retroperitonda nüks oranları %85 olarak bulunmuştur. İspanyol germ hücreli testis tümörü çalışma grubunun önerisine göre izlem esnasında görülen nüks durumunda kemoterapi uygun bir tedavi seçeneğidir. Ancak hastaların %70'inde gelişen nükslerin RT'ye uygun olması sebebiyle RT de bir tedavi seçeneği olabilir (8).

Adjuvant kemoterapi

Adjuvant tek doz karboplatin tedavisi evre 1 seminom adjuvant tedavisinde en etkili yaklaşımlardan biridir. 2011 yılında 14 ülkenin katıldığı, 70 hastanede yapılan adjuvant radyoterapi (n=904) ile tek doz karboplatin tedavisinin (n=573) randomize edildiği çok merkezli prospektif çalışmada, ortalama 4 yıllık takip süresi sonunda her iki grup arasında rekürrensiz sağkalım oranlarının benzer olduğu görülmüştür (2. yıl: RT: %96 vs. KT: %97, 3. yıl: RT: %95,9 vs. KT: %94,8; p=0,32). Bu hasta grubunda tek doz kemoterapi verilen grupta daha az letarji, daha az iş gücü kaybı yaşanmış ve ağır yan etkiler minimize edilmiştir. On iki hastada ikincil primer GHT görülmüştür ve bu hastaların 10'u radyoterapi, 2'si kemoterapi alan hastalardır (p=0,04). Sonuç olarak tek doz kemoterapi radyoterapi ile aynı başarı oranlarına sahipken daha düşük ikincil tümör oluşumuna ve daha düşük yan etki profiline sahiptir (9).

Adjuvant radyoterapi

Adjuvant RT yıllar boyunca testis tümöründe uygulanan bir tedavidir. Seminomlar radyosensitif tümörler olduğu için paraaortik ve ipsilateral iliak bölgeye uygulanan radyoterapi nüks oranlarını %1-3 oranına kadar düşürmektedir (3). Radyoterapide en büyük endişe tedavi sonrasında gelişebilecek ikincil GHT dışı tümörlerdir. Radyoterapi uygulanırken

skrotal koruyucular kullanılması bu sebeptendir. Radyoterapi alan hastaların %5'inde gastrointestinal toksisite görülürken, % 2'sinde bu etkiler uzun dönemde de devam eder. Toksikiteyi azaltmak ve yan etkilerden korunmak amacıyla 30 Gy radyoterapiyi 20 Gy radyoterapi ile karşılaştıran çalışmalar dizayn edilmiş ve 20 Gy radyoterapinin, 30 Gy radyoterapi kadar etkili olduğu sonucuna ulaşılmıştır (11). Ancak güncel EAU 2018 testis tümörü kılavuzunda, adjuvan KT ile benzer nüks oranlarına ve daha yüksek yan etki profiline sahip adjuvan radyoterapi kullanımı önerilmemektedir (3).

Risk bazlı tedavi

İzlem başlığı altında da tartışıldığı gibi Evre 1 seminom hastalarını, risk gruplarına göre ayırarak tedaviyi düzenlemek günümüzde daha sıklıkla kullanılan yöntem haline gelmiştir. Hastalar rete testis tutulumuna ve tümör boyutuna (<4cm) göre gizli metastaz açısından risk sınıflamasına sokularak, düşük ve yüksek riskli hastalar belirlendikten sonra adjuvan tedavi planı yapılabilir. Bu risk sınıflaması öncelikle retrospektif sonrasında ise prospektif çalışmalar ile oluşturulmuş ve her iki risk faktörü de olan hastaların %32'sinde gizli metastaz saptanmıştır. Her iki risk faktörü de olmayan hastaların ise % 12'sinde gizli metastaz rapor edilmiştir. Bu sınıflamaya göre risk faktörü olmayan hastalarda izlem, her iki risk faktörü olan hastalarda ise 2 doz karboplatin tedavisi uygulanır. Düşük riskli hastalarda 5 yıllık takipte %6-12 oranında nüks görülürken, yüksek riskli hastalarda adjuvan tedavi verilen grupta bu oran 34 aylık takip sonunda %1,4 ile %3,2 arasında değişiklik göstermektedir (7).

Sonuç

Evre 1 seminom tedavisinde hastalar adjuvan kemoterapi ve izlem açısından bilgilendirilmeli ve her tedavi yöntemi için tedaviye özgün nüks ve uzun dönem yan etki durumları hasta ile tartışılmalıdır. Uyumlu hastalarda ve takiplerin düzenli yapılabileceği merkezlerde hastalara izlem önerilmeli an-

TABLO 3. EAU 2018 Kılavuzu NSGHT Evre 1 Testis Tümörü Takip Algoritması

Yöntem	1. yıl	2. yıl	3. yıl	4-5. Yıl	5 yıldan sonra
Tümör belirteçleri ve kontroller	4 kez**	4 kez	2 kez	1-2 kez	İleri takip ve gerektiğinde tedavi
PA Akciğer Grafisi	2 kez	2 kez	LVI+ - 1 kez	LVI+ ise 60. ayda	
Abdomino pelvik Tomografi / MR	2 kez	24. ayda LVI + ise 18. ayda BT önerilir	36 ayda 1 kez	60 ayda 1 kez	

cak uyumsuz ya da yüksek riskli hastalarda tek doz karboplatin tedavisi kullanılmalıdır. Düşük riskli hastalarda adjuvan tedaviler bir seçenek olmadığı gibi adjuvan radyoterapi kullanımı da günümüzde kabul görmemektedir (3).

Evre 1 NSGHT tedavisi

Bu hasta grubunda gizli metastaz görülme oranı %30'lara kadar ulaşabilir. Seçilecek tedavi hasta bazlı ve hasta ile tartışılarak uygulanmalıdır. İzlem, adjuvant kemoterapi veya retroperitoneal lenf nodu diseksiyonu bu hastalara uygulanabilecek tedavi seçenekleridir.

İzlem

Evre 1 NSGHT'lerde %25-30 oranında nüks gelişebileceği akıldan çıkarılmamalıdır. Güncel verilere göre evre 1 NSGHT hastalarında saptanan nüksler %80 oranında ilk yıl içinde görülür. Sonraki yıllarda nüks oranları azalır ve bu oran 2. yılda %12, 3. yılda %6 sonraki yıllarda ise %1'e kadar düşer. Nükslerin %60'ı retroperitonda görülürken, hastaların % 11'inde sıkı takibe rağmen yüksek volümlü tümör nüksleri ile karşılaşılabilir (11). Bu sebeple izlem kararı alınan hastalar yakından takip edilmelidir (**Tablo 3**).

Adjuvan kemoterapi ve retroperitoneal lenf nodu diseksiyonu

Güncel çalışmalara göre evre 1 NSGHT'lerde adjuvan tedavi yöntemleri arasında tek başına uygulandığında en fazla nüksüz sağkalım oranına sahip tedavi adjuvan kemoterapidir (2). Bu hastalarda ret-

roperitoneal lenf nodu diseksiyonu (RPLND) ise yıllarca uygulanan ancak güncel çalışmalarla popülerliğini yitirmiş bir tedavi yöntemidir. RPLND diğer tedavilerden farklı olarak tedavinin yanı sıra hastanın daha kesin evrenenmesi konusunda da yardımcıdır. KT (Tek doz BEP) ve sinir koruyucu RPLND'yi karşılaştıran bir çalışmada, kemoterapi alan hasta grubunda 2 yıllık nüksüz sağkalım oranları %99,41 iken RPLND yapılan hastalarda bu oran %92,37 tespit edilmiştir (12).

Bunun yanı sıra RPLND, çok merkezli çalışmalarında lokal nükslerin ve komplikasyonların sıkça görüldüğü belirtilmektedir. En sık görülen komplikasyon retrograd ejakülasyondur (1). Bu sebeple RPLND'nin deneyimli cerrahlar tarafından, özelleşmiş merkezlerde yapılması görüşü hakimdir. Bunun yanı sıra kemoterapi için özelleşmiş merkez şartı aranmaz ve komplikasyon oranları RPLND'ye göre oldukça düşüktür.

Risk bazlı tedavi düzenlemesi

İzlem tedavisine bir alternatif olarak kullanılabilir. Vas-küler invazyon varlığına göre NSGHT'lerin sınıflamasını temel alır. Bu yöntemde LVI (Lenfovasküler invazyon) pozitif olan hastalar tek doz BEP tedavisi ile takip altına alınırken LVI negatif olan hastalarda izlem yapılmaktadır. Bu yaklaşım ile her iki grup için de %100'lere varan hayatta kalım oranları elde edilebilir (3).

Sonuç

Evre 1 testis tümörleri testis ile sınırlıdır ancak hem seminomlarda hem de NSGHT'lerde gizli metastazlar açısından dikkatli olunmalıdır. Risk bazlı tedavi

TABLO 4. NCCN ve EAU Kılavuzunda Evre 1 Seminom tedavi algoritmaları

	NCCN	EAU Kılavuzları
Evre IA-IB	İzlem (Tercih edilen) <i>yada</i> Tek doz Karboplatin <i>yada</i> Radyoterapi(20Gy (tercih edilen) /25 Gy)	İzlem ve tek doz Karboplatin hastaya sunulmalı • Adjuvant Radyoterapi kullanılmamalı • Düşük riskli hastalarda adjuvant tedaviler uygulanmamalı • Adjuvant KT verilecekse tek doz Karboplatin uygulanmalı
Evre IS	Tümör belirteçleri tekrarlanmalı, göğüs, batın, pelvik BT'ler ile evreleme tekrar yapılmalı	–

TABLO 5. NCCN ve EAU Kılavuzunda Evre 1 NSGHT tedavi algoritmaları

	NCCN	EAU Kılavuzları
Evre 1A	İzlem (Tercih edilen) <i>yada</i> Sinir Koruyucu RPLND <i>yada</i> Tek kür BEP tedavisi	• Takibe uygun hastalarda izlem önerilmeli. • İzlemi kabul etmeyen/uyumsuz hastalarda tek kür BEP önerilmeli
Evre 1B	Sinir Koruyucu RPLND <i>yada</i> Tek doz BEP tedavisi <i>yada</i> İzlem	• Tek kür BEP ya da izlem hastalara önerilmeli • İzlem, adjuvant tedaviyi kabul etmeyen hastalara önerilmeli • Sinir koruyucu RPLND, KT yan etkilerini kabul etmeyen izlemi kabul etmeyen hastalara uygulanmalı.
Evre 1S	Tümör belirteçleri tekrarlanmalı, göğüs, batın, pelvik BT'ler ile evreleme tekrar yapılmalı	

her iki grup hastalık için de uygulanabilir ve fazladan tedaviyi engelleyerek benzer hayatta kalım oranları ile morbiditeyi azaltır. Evre 1 seminomlarda düşük riskli hastalarda izlem, yüksek riskli hastalarda ise 1 doz karboplatin tedavisi sıklıkla önerilirken (**Tablo 4**), Evre 1 NSGHT'lerde düşük riskli hastalarda izlem tedavisi, yüksek riskli hastalarda ise 1 kür BEP tedavisi önerilir. Kemoterapi alamayan ya da kemoterapiyi tercih etmeyen hastalarda yan etkiler, avantajlar ve dezavantajlar anlatılarak seminom hastalarında radyoterapi ve NSGHT'lerde ise RPLND uygulanabilir (**Tablo 5**).

KAYNAKLAR

- Cohn-Cedermark, G., Stahl, O., Tandstad, T. and, SWENOTECA, Surveillance vs. adjuvant therapy of clinical stage I testicular tumors – a review and the SWENOTECA experience. *Andrology*, 3: 102-110. doi:10.1111/andr.280
- Andrew J. Stephenson, Timothy D. Gilligan, MD Chapter 31 Neoplasms of Testis. In: Kavoussi LR, Partin AW eds. *Campbell - Walsh Urology*. 10th ed. Philadelphia: WB Saunders; 2012. p.
- P. Albers (Chair), W. Albrecht, F. Algaba, C. Bokemeyer, G. Cohn-Cedermark, K. Fizazi, A. Horwich et al. Guidelines Associates: J.L. Bormans,, J. Mayor de Castro EAU Guidelines 2018 <http://uroweb.org/guideline/testicular-cancer/>
- Groll RJ, Warde P, Jewett MAA comprehensive systematic review of testicular germ cell tumor surveillance. *Crit Rev Oncol Hematol*, 2007. 64: 182.
- Aparicio J, García del Muro X, Maroto P, Paz-Ares L, Alba E, Sáenz Aet al.. Multicenter study evaluating a dual policy of postorchidectomy surveillance and selective adjuvant single-agent carboplatin for patients with clinical stage I seminoma. *Ann Oncol*, 2003. 14: 867
- Chung P, Daugaard G, Tyldesley S, Atenafu EG, Panzarella T, Kollmannsberger C et al.. Evaluation of a prognostic model for risk of relapse in stage I seminoma surveillance. *Cancer Medicine* 2015; 4(1): 155–160.
- J. Aparicio, P. Maroto, X. García del Muro, A. Sánchez-Muñoz, J. Gumà, M. Margelí, 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), *Annals of Oncology*, Volume 25, Issue 11, 1 November 2014, Pages 2173–2178, <https://doi.org/10.1093/annonc/mdu437>
- Tandstad T, Smaaland R, Solberg A, Bremnes RM, Langberg CW, Laurell Aet al. Management of seminomatous testicular cancer: a binational prospective population-based study from the Swedish norwegian testicular cancer study group. *J Clin Oncol*, 2011. 29: 719.
- Oliver RT, Mason MD, Mead GM, von der Maase H, Rustin GJ, Joffe JK et al. Radiotherapy versus single-dose carboplatin in adjuvant treatment of stage I seminoma: a randomised trial. *Lancet*, 2005. 366: 293
- Oliver RT, Mason MD, Mead GM, von der Maase H, Rustin GJ, Joffe JK, et al. A randomized trial of two radiotherapy schedules in the adjuvant treatment of stage I seminoma (MRC TE 18). *Eur J Cancer* 2001. 37.
- Freedman LS, Parkinson MC, Jones WG, Oliver RT, Peckham MJ, Read G et al. Histopathology in the prediction of relapse of patients with stage I testicular teratoma treated by orchidectomy alone. *Lancet*, 1987. 2: 294.,
- Albers P, Siener R, Krege S, Schmelz HU, Dieckmann KP, Heidenreich Aet al. 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.

İleri Evre Testis Karsinomlarında Tedavi

Havva Yeşil Çinkır

Tıbbi Onkoloji, Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi

GİRİŞ

Testis kanseri tüm erkek malignitelerinin sadece %1'ini oluşturmaktadır. 1970'lerin sonlarında başlayan tedavideki ilerlemelerden ötürü sağaltım sağlanabilen (küratif) solid neoplazmlardan biri haline gelmiştir (1). Etkili kemoterapi rejimlerinin geliştirilmesinden önce, testis kanserli hastalarda beş yıllık sağkalım oranı %64 iken tedavideki ilerlemeler ile beş yıllık sağkalım oranı, Amerika Birleşik Devletleri ve Avrupa'da hem seminomlar hem de nonseminomatöz germ hücreli tümörler (NSGHT) için %95'in üzerindedir. Dünya çapında, yılda yaklaşık 72.000 yeni vaka ve 9.000 ölüm bildirilmektedir (2). Hastaların genç yaşlarda olmasından dolayı uzun vadede tedaviye bağlı toksisite riski mevcuttur. Evreleme ve risk değerlendirmesinin yapılması çok önemlidir. İyi risk özellikleri olan hastalar aşırı tedaviye ve toksisiteye maruz bırakılmamalı, kötü risk faktörleri olanlarda küratif tedaviler uygulanmalıdır.

"İleri" terimi diğer birçok kanserle karşılaştırıldığında testis kanseri için farklı şekilde kullanılır. «İleri» veya "dissemine" hastalık tipik olarak retroperitoneal lenf nodlarına veya başka bölgelere metastaz

yapmış olmalıdır. Çoğu vakada, ileri evre tümörler ya evre 2b-2c ya da evre 3'dür. Evre IS olan hastalar (lenf nodu metastazları olmayıp anormal tümör belirteçleri olanlar), evre III ile aynı şekilde tedavi edilirler çünkü gizli metastazları olduğu varsayılır. Primer mediastinal veya retroperitoneal germ hücreli tümörü olan hastalar genellikle metastatik lezyonlar olmasa bile ileri evre hastalığa sahip olarak tedavi edilirler (3).

İleri evre tümörlerin tedavisi risk sınıflandırması ile yönetilmektedir. "İyi risk" ve "kötü risk" tanımlaması için çeşitli sınıflandırma sistemleri önerilmiştir (4). International Germ Cell Cancer Collaborative Group (IGCCCG) tarafından ortak bir sınıflandırma sistemi geliştirilmiştir. IGCCCG veri tabanı 5202 non-seminom ve 660 seminomlu hastadan oluşmuştur. IGCCCG sınıflandırma sisteminde hem progresyonsuz hem de genel sağkalım için hastalar iyi, orta ve kötü risk gruplarına ayrılmıştır. Risk faktörleri olarak tümör histolojisi (seminom, non-seminom), primer tümör bölgesi, metastatik tutulum bölgeleri ve serum tümör belirteçleri tanımlanmıştır. NSGHT için tanımlanan bağımsız yüksek risk faktörleri; mediastinal primer tümör varlığı, akciğer harici visseral

TABLO 1. IGCCCGP'ye göre Risk Sınıflaması ve 5 yıllık genel sağkalım

Risk Derecesi	Seminom	Non-seminom	5 yıllık Genel Sağkalım
İyi Risk	<ul style="list-style-type: none"> Herhangi bir bölge Herhangi bir tümör belirteç düzeyi Akciğer harici visseral metastaz olmaması 	<ul style="list-style-type: none"> Testiküler veya retroperitoneal bölge Ve <ul style="list-style-type: none"> S1 tümör belirteç düzeyi <ul style="list-style-type: none"> - hCG<5000 mIU/ml - AFP <1000 ng/ml - LDH < 1,5xNUS Ve <ul style="list-style-type: none"> Akciğer harici visseral metastaz olmaması 	%90
Orta Risk	<ul style="list-style-type: none"> Herhangi bir bölge Herhangi bir tümör belirteç düzeyi Akciğer harici visseral metastaz olması 	<ul style="list-style-type: none"> Testiküler veya retroperitoneal bölge Ve <ul style="list-style-type: none"> S2 tümör belirteç düzeyi <ul style="list-style-type: none"> - hCG 5000-50000mIU/ml - AFP 1000-10000ng/ml - LDH 1,5-10 x NUS Ve <ul style="list-style-type: none"> Akciğer harici visseral metastaz olmaması 	%75
Kötü Risk	Tanımlanmadı	<ul style="list-style-type: none"> Mediastenal bölge Veya <ul style="list-style-type: none"> S3 tümör belirteç düzeyi <ul style="list-style-type: none"> - hCG>50000 mIU/ml - AFP >10000 ng/ml - LDH >10x NUS Veya <ul style="list-style-type: none"> Akciğer harici visseral metastaz olması 	%45

metastazların varlığı (karaciğer, kemik, beyin vb) ve β -hCG, alfa-fetoprotein (AFP) ve laktat dehidrogenaz (LDH) dahil olmak üzere tümör belirteçleri düzeylerinin artmasıdır. Seminom hastaları için anlamlı prognostik faktör akciğer dışı visseral metastazların varlığıdır.

NSGHT hastaları iyi, orta ve kötü; seminom tanıli hastalar ise iyi ve orta risk grubu olarak sınıflandırılmaktadır (**Tablo 1**). 5 yıllık sağkalım oranı NSGHT için %92, %80 ve %48; seminom için %86, %72'dir. Birkaç çalışmada, testis kanserli hastalarda tedavi sonrası tümör belirteçlerinde düşme oranının prediktif faktör olduğu gösterilmiştir. Tümör belirteçlerindeki düşüş oranı tam yanıt, 2 yıllık olaysız sağkalım ve genel sağkalımı öngörmektedir (5).

İYİ RISK GRUBU TEDAVİSİ

İleri hastalığı olan hastaların yaklaşık %60'ı iyi riskli germ hücreli tümöre sahiptir. Klinik çalışmalar, sisp-latin bazlı kombinasyon kemoterapisi ile metastatik hastalığın tedavi edilebilirliğini belirlemiştir (6). Sonraki araştırmalar, toksisiteyi azaltırken etkinliği

sürdürmeye odaklanmıştır. Sisplatin, vinblastin, bleomisin, siklofosamid ve aktinomisin-D (VAB) (6) ile 4 kür etoposid ve sisplatin (EP)'i karşılaştıran randomize bir çalışmada benzer eşdeğer tam yanıt oranları saptandı ve EP rejimi ile daha az toksisite gözlemlendi (7). Bu sonuçlara dayanarak 4 kür EP, Memorial Sloan Kettering Kanseri Merkezi'nde (MSKCC) iyi riskli hastalık için standart tedavi olmuştur.

Bleomisin ile ilişkili ciddi ve potansiyel olarak ölümcül olan pulmoner toksisite nedeniyle, dört kür EP rejimi bleomisin-etoposid-sisplatin (BEP)'e alternatif bir rejim olarak değerlendirilmiştir. EORTC çalışmasında 395 hasta 4 kür EP ve 4 kür BEP koluna randomize edildi. BEP kolunda daha **yüksek tam yanıt oranları** (%95'e karşın %85) saptandı (8). Grouped'Etudedes Tumeurs Uro-Genital (GETUG) T93BP çalışmasında 257 hasta 3 kür BEP ve 4 kür EP kollarına randomize edildi (9). Genel yanıt oranları her iki kolda benzerdi (%96'ya karşın %97). 53 aylık takipte EP kolunda 4 yıllık rekürrensiz sağkalım oranı düşük (%86'ya karşın %91, $p = 0.135$) ve mortalite oranı yüksek (12'ye karşın 5, $p = 0.096$) saptandı. Bu çalışmalar sonucunda 4 kür EP'in 3 kür

BEP ile sonuçların benzer fakat muhtemelen biraz inferior olduğu gösterilmiştir. Bu nedenle pulmoner kapasitesi düşük, renal fonksiyon bozukluğu olan ve 50 yaş üzeri olan hastalara 4 kür EP önerilmektedir.

Standart doz 3 kür BEP ile 4 kür karşılaştırılmasında benzer etkinlik ve daha az yan etki gözlenmiştir (10,11). The European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) çalışmasında 812 hasta her iki kola randomize edildi. 25 aylık takipte 2 yıllık progresyonsuz sağkalım oranı 3 kür BEP kolunda %90.4, 4 kür BEP kolunda ise %89.4 idi.

Doz azaltımı veya ilaç değişikliği yoluyla toksisiteyi daha da azaltma çabaları başarısız olmuştur.

Yapılan çalışmalarda olaysız sağkalım ve genel sağkalım oranlarının sisplatin yerine kullanılan karboplatin ile daha düşük olduğu gözlenmiştir (12). Sisplatin dozunda düşme, anlamlı olarak daha kötü yanıt oranlarına ve sağkalıma neden olmuştur (13). Bir kürdeki etoposid dozunun 500 mg/m²'den 360 mg/m²'ye düşürülmesi de kötü sağkalım oranları ile sonuçlanmıştır (14). Bu nedenle standart doz 4 kür EP ve 3 kür BEP protokollerinin modifikasyonu rutin olarak endike değildir.

ORTA VE KÖTÜ RISK GRUBU

Orta veya kötü risk grubu ileri evre hastalar için 4 kür BEP standart tedavidir; progresyonsuz sağkalım oranları sırasıyla %75 ve %50'dir.

Bir çalışmada 244 hasta BEP ve PVB (vinblastine, etoposid, bleomisin) kollarına randomize edilmiştir (15). PVB ile kıyaslandığında tam yanıt oranları BEP kolunda daha yüksek (%77'ye karşın %66) ve daha az oranda toksisite saptandı. Her iki kolda genel sağkalım benzerdi (%80). Altta yatan akciğer hastalığı, yaygın akciğer metastazı olup bleomisin kullanımı için uygun olmayan hastalar da BEP'e alternatif olarak VIP (etoposid, ifosfamid, sisplatin) tercih edilebilir. Intergroup çalışmasında kötü risk grubunda olan 299 hasta BEP ve VIP kollarına randomize edildi. 7.3 yıllık median takip süresinde progresyonsuz sağkalım (BEP %58, VIP %64) ve genel sağkalım oranları (%67, %69) benzerdi. Grade

3-4 hematolojik toksisite oranı BEP kolunda daha düşük idi (16,17).

Kötü riskli hastalıklara yönelik diğer terapötik yaklaşımlar arasında, sisplatin dozunun artırılması, ardışık veya alternatif çapraz-olmayan dirençli kemoterapi rejimler ile dozun yoğunlaştırılması ve yüksek doz kemoterapi protokollerinin kullanılması yer almasına rağmen, 4 kür BEP veya VIP'e göre üstünlüğü gösterilemedi (18,19). Bir faz 2 çalışmada 4 kür TIP (paklitaksel-ifosfamid-sisplatin) ile 4 kür BEP protokolleri karşılaştırılmıştır. Hasta alımı Haziran 2018 tarihinde sona eren bu çalışmanın sonuçları beklenmektedir (ClinicalTrials.gov:NCT01873326). Bu nedenle TIP protokolü, birinci basamak tedavide deneysel bir rejim olmaya devam etmektedir ve BEP'e eşit ya da üstün olduğu gösterilememiştir.

GETUG-13 çalışması, kötü risk grubundaki hastalara 1kür BEP sonrası tümör belirteçlerindeki değişikliğe göre bireyselleştirilmiş tedavinin uygulanabileceğini göstermiştir. Bu çalışmada 203 hasta 1 kür BEP sonrası ilave olarak 3 kür BEP kemoterapisi veya paklitaksel, sisplatin, etoposid, oksaliplatin, ifosfamid ve sürekli-infüzyon bleomisin içeren karmaşık doz-yoğun bir protokole randomize edilmiştir. 5 yıllık progresyonsuz sağkalım sonucunda doz yoğun protokolde anlamlı iyileşme gözlenirken (%60'a karşın %47) genel sağkalım analizinde istatistiksel olarak farklılık saptanmadı (%70'e karşın %61) (20).

Motzer ve arkadaşlarının yaptığı faz 3 çalışmada 4 kür BEP ile 2 kür BEP ve 2 kür yüksek doz karboplatin, etoposid ve siklofosfamid ve otolog kök hücre nakli (OKHN) karşılaştırılmıştır. Bu çalışmada tam yanıt, progresyonsuz sağkalım ve genel sağkalım açısından farklılık saptanmamıştır (21).

RELAPS VE REFRAKTER TESTİS KANSERİ TEDAVİSİ

Yaygın visseral metastazlar, yüksek serum tümör marker düzeyi ve diğer negatif prognostik özelliklere rağmen sisplatin bazlı kombinasyon kemoterapisi ile kür sağlanmaktadır. İyi risk grubunda birinci sıra kemoterapisi sonrası %80'nin üzerinde relaps

olmaksızın sağkalım gözlenmesine karşın, orta veya kötü riskli hastaların %60'ında relaps nedeni ile ek tedavi gerekmektedir (22).

Relaps veya refrakter testis kanseri tanısı konan hastalar multidisipliner ekibe sahip bir kanser merkezine yönlendirilmelidir ve hastalara mümkün olduğunca klinik çalışmalara katılma fırsatı sunulmalıdır.

Serum tümör belirteçleri normal olduğunda ve belirgin bir nüks paterni uyuşmadığında biyopsi önerilmelidir. İkinci basamak tedavinin değerlendirildiği birçok çalışmada hastaların %60'ından fazlasında retroperitoneal hastalık, %40-50'sinde akciğer metastazı, %26-32'sinde mediastinal lenf nodu tutulumu, %10-20'sinde karaciğer ve %2-11'inde kemik tutulumu mevcuttur (22).

Non-seminom testis kanseri tanılı hastaların yarısından fazlasında tümör marker yüksekliği nüks için ilk bulgudur (22). Çok çeşitli nedenlere bağlı olarak LDH yükselmesi olması nedeni ile yanlış pozitif sonuçlar saptanmaktadır. Bu nedenle, nüks monitörizasyonunda LDH kullanılması önerilmez (23).

Kemoterapi sonrası relaps hastalar birçok prognostik faktöre göre alt gruba ayrılır. Bu prognostik faktörler; ilk remisyon süresi, kemoterapiye yanıt (kemoterapiye tam yanıt-primer refrakter), histoloji (seminom-nonseminom) ve primer tümör bölgesi (testis – testis dışı (mediastenal, retroperitoneal))'dir. Bu faktörler nedeni ile heterojen hastaların katıldığı çalışmalarda tedavi modalitelerinin (standart doz, ifosfamid bazlı tedavi, yüksek doz kemoterapi ve kök hücre nakli) etkinliğini karşılaştırmak zordur (20).

Başlangıç tedavisine yanıt (tam/kısmi/yanıtsız) ve remisyon süresi önemli prognostik göstergelerdir. Sisplatin bazlı kemoterapi sırasında veya tedavi bitiminden sonraki 4 hafta içerisinde tekrarlama-sı **platin refrakter hastalık** olarak kabul edilir. Bu hastalar çok kötü prognozludur (24).

NSGHT nüksü olan hastalarda testiküler yerleşimli olanlar ekstragonadal için tedavi edilenlerden daha iyi prognoza sahiptir. Primer mediastinal NSGHT'ü olanların %10'u, primer retroperitoneal NSGHT'ü olanların %30'unda ilk kemoterapi sonrası nükslerde ek tedaviler ile kalıcı bir gerileme gözlenmektedir (22). YDK ile biraz daha iyi sonuçlar bildi-

rilmiştir. 59 hastadan oluşan çalışmada (37 retroperitoneal, 22 mediastenal) retroperitoneal yerleşimli olanların %41'i yaşamakta ve hastaliksız olarak bildirilmiş olup bu oran mediastenal yerleşimli olanlarda %13'dür (22).

Tekrarlayan seminomlu hastalar NSGHT'lere sahip olanlardan daha iyi sonuçlara sahiptir. Relaps veya refrakter hastalık için uygulanan standart doz rejimlerde seminom tanılı olanların %50'si, NSGHT'lerin %35'inde uzun süreli hastaliksız sağkalım gözlemlendi (25). Bu iki yıldan fazla süren seminomlar için de geçerlidir. Rekürrens için YDK ve OKHN uygulanan bir merkezden bildirilen 2 yıllık progresyonsuz sağkalım oranı seminomda %90, non-seminomda %52'dir (26).

Nüks etmiş hastalıkların tedavisini takiben çeşitli faktörlerin de sonuç üzerinde önemli bir etkisi olabilir. Örnek olarak, bir çalışmada ilk basamak platin temelli tedavi ve sonrasında ilerleyen durumda prognostik bir model geliştirmek için 1594 hastanın verileri değerlendirildi (27). Bu model yedi faktörü hesaba katmıştır: İlk tedaviye cevap; AFP düzeyi (normal, ≤ 1000 veya > 1000); beta-hCG düzeyi (≤ 1000 veya > 1000); kemik, karaciğer veya beyin metastazlarının varlığı; ilk remisyon süresi (≤ 3 veya > 3 ay); primer tümörün yeri (gonadal, retroperitoneal veya mediastinal); histoloji (seminoma, non-seminom, mikst tümör). Bu faktörler ile yapılan analizde 3 yıllık genel sağkalım düşük riskli grupta %65-89, yüksek riskli grupta %4-27'dir.

Standart doz kemoterapi

Sisplatin temelli rejimler bu aşamada kullanılırken, sonuçlar birinci hatta veya adjuvan olarak kullanıldığından daha az başarılıdır. En yaygın kullanılan standart doz rejimler ifosfamid ve sisplatin içeren üçlü ilaç kombinasyonlarıdır.

TIP: Paklitaksel 175-250 mg/m² 1.gün, ifosfamid 1500 mg/m² 2-5.gün, sisplatin 25 mg/m² 2-5.gün, 21 günde bir

VelP: Vinblastin 0,11 mg/kg 1-2.gün, ifosfamid 1200 mg/m² 1-5.gün, sisplatin 20 mg/m² 1-5.gün, 21 günde bir

VIP: Etoposid 75 mg/m², ifosfamid 1.2 gr/m² ve sisplatin 20 mg/m² 1-5. gün, 21 günde bir. Bu rejim ilk kemoterapi rejiminde etoposid kullanılmamış olan hastalar için geçerlidir.

Daha önce VIP ile tedavi edilen hastalar için, optimal ikinci basamak kemoterapi iyi tanımlanmamıştır. Alternatifler arasında karboplatin ve etoposid ile yüksek doz kemoterapi, PVB (sisplatin, vinblastin ve bleomisin) ve gemsitabin, paklitaksel ve sisplatin veya oksaliplatin kombinasyonları yer alır (22).

Yüksek doz kemoterapi: Randomize çalışmalar YDK ile sonuçlarda iyileşme bildirmemiştir. Bununla birlikte randomize olmayan çalışmalar standart doz tedaviler ile karşılaştırıldığında daha iyi sonuçlar bildirilmiştir. YDK üçüncü basamaktan ziyade ikinci basamak olarak kullanıldığında daha iyi sonuçlar bildirilmiştir.

Her ne kadar YDK, birçok uzman tarafından testiküler ve ekstragonadal NSGHT'ler için uygun bir ikinci basamak tedavi olarak kabul edilse de, bu hastalardaki klinik çalışmalar genellikle kötü prognostik özelliklere sahip hastaları dışlamaktadır. Sonuç olarak, standart doz kemoterapi ile karşılaştırıldığında YDK'nin belirgin yararının bir kısmı hasta seçimine bağlanabilir. Farklı YDK rejimlerinin kullanılması ve heterojen hasta katılımı kriterleri nedeni ile çalışmalardan elde edilen verilerin yorumlanması karmaşıklaşmaktadır.

YDK'nin rolüne dair çelişen veriler gösterilmiştir. IT-94 Avrupa çalışmasında YDK faydası gösterilememiştir. Bu çalışmada ilk basamak kemoterapi sonrası relaps olan 280 hasta 4 siklus VIP/VeIP (sadece kemoterapi) veya 3 siklus VIP/VeIP sonrası karboplatin/etoposid/siklofosfamid içeren konsolidasyon yüksek doz kemoterapi kollarına randomize edilmiştir (25). Sadece kemoterapi ile karşılaştırıldığında, YDK ile konsolidasyonda üç yıllık olaysız hayatta kalma oranında önemli bir iyileşme görülmemiş (%42'e karşın %35), daha yüksek toksik ölüm oranıyla sonuçlanmıştır (%3'e karşın %7). Bu çalışmada gözlenen toksik ölüm nedeni ile YDK'nin standart doz kemoterapinin çoklu sikluslarından önce uygulanmaması gerektiği sonucuna varıldı.

En kapsamlı gözlemsel veriler, bir sisplatin-etoposid rejimi ile tedavi edildikten sonra nükseden ve YDK veya konvansiyonel doz kemoterapi ile tedavi edilen testis kanserli 1594 hastadan oluşan çok merkezli uluslararası bir diziden gelmektedir (28). Beş yıllık takipte iki yıllık progresyonsuz sağkalım (%28'e karşın %28) ve 5 yıllık genel sağkalım oranı (%53'e karşın %41) konvansiyonel doz tedaviye kıyasla YDK ile anlamlı olarak daha yüksekti. İkinci basamak kemoterapi olarak konvansiyonel doz kemoterapi ile yüksek doz kemoterapiyi kıyaslayan ek randomize çalışmalara ihtiyaç vardır. IT-94 çalışmasında tek kür YDK ile yarar gözlenmemesi nedeni ile 2 veya daha fazla kür YDK'nin 4 kür standart doz kemoterapiye üstün olup olmadığı konusunda yanıtlanmamış sorular mevcuttur. Bu aşamada, YDK kullanılırsa, en az iki döngü uygulanmalı ve karboplatin ile etoposid kombinasyonu tercih edilmelidir. İkinci basamak kemoterapi sonrası rezidüel kitleleri olan hastaların tedavisinde de cerrahi rol oynayabilir (22).

GEÇ RELAPS

Relapsların büyük bir çoğunluğu birinci basamak kemoterapinin tamamlanmasını takiben ilk iki yıl içinde ortaya çıkar. İki yıl sonra meydana gelen nüksler **geç relaps** olarak kabul edilir.

Geç relapslar, dissemine hastalık için kemoterapi alan hastalarda (%3 insidans) daha erken evre olanlara göre daha sık görülür (< %1) (29).

NSGHT'nin geç relapsları en sık olarak retroperiton (%50), akciğerler (%17), mediasten (%9), boyun ve supraklaviküler bölge (%6.5) ve pelvis (%4.4) görülür. Olguların %12'sinde başka yerlerin (örneğin, karaciğer veya kemikler) tutulumu görülmüştür.

Seminomlarda geç relapslar, retroperiton (%55), mediasten (%27) ve boyun ve supraklaviküler bölge (%15) içeren lenf nodlarında yer alma eğilimindedir, akciğerler ve pelvis nadiren tutulur (%3.2 ve %1.6). Ayrıca, diğer yerlerde tutulum yaklaşık %5 oranında gerçekleşmiştir. Serum tümör belirteçleri geç relapsları tespit etmede yararlıdır; yaklaşık %50'sinde AFP ve %25'inde beta-hCG artışı gözlenir (22).

Tedavi: Geç relaps olan hastalara yaklaşım, multidisipliner bakım bağlamında tartışılmalıdır, çünkü bu hastaların bir kısmı, kombine modalite tedavisiyle (örneğin, kemoterapi ve cerrahi ile) kalıcı bir tam remisyona sağlayabilir. Yaşam süresinin izlenmesi, ikinci relapsların yüksek sıklığı nedeniyle geç relapstan sonra hastalısız duruma ulaşan erkekler için gereklidir.

Geç relapsların yarısından fazlası, kemoterapiyi tamamladıktan beş yıl sonra ortaya çıkar. Risk faktörleri arasında başlangıç tanısında kötü prognostik faktörler olması, bulky retroperitoneal hastalık ve erken relaps görülür (30). Çoğu maligndir ancak %10-20'si teratomlardır. Geç relapsların %30-50'si normal serum tümör belirteçleri ile ilişkilidir. Bu bazılarının testis kanseri geçmişi olan hastalar için uzun süreli yıllık radyolojik takip yapılması savunmasına yol açmıştır. İdeal olarak, takibin yararı, radyasyona maruziyetine bağlı ikinci malignite riskine göre değerlendirilmelidir.

Özellikle geç relaps olan NSGHT'li hastalar için agresif cerrahi yaklaşımı benimsenmelidir. Uzun süreli sağkalım elde etmek için cerrahi rezeksiyon çok önemli görünmektedir.

Geç relaps gösteren seminomlar, erken relaps gösteren seminomlarla aynı şekilde tedavi edilmelidir.

PLATİN REFRAKTER HASTALIK

İlk seri platin bazlı kemoterapi rejimi sırasında veya hemen sonrasında relaps olan tümörler **platin refrakter** olarak değerlendirilir. Bu hastalar, başlangıçtaki nüksleri için kemoterapi ile tedavi edilenlere göre daha kötü bir prognoza sahiptirler (22). Bununla birlikte, seçilmiş vakalarda tedavi hala yararlı olabilir.

Platin refrakter hastalığı olan hastalarda YDK ve OKHN tercih edilen tedavi seçeneğidir. Veriler, tek merkez deneyimleriyle sınırlıdır, ancak YDK'nin kalıcı tam yanıtlarla sonuçlanabileceğini göstermektedir. Örneğin, Indiana Üniversitesi Deneyimi, 2004 ve 2014 yılları arasında iki döngü YDK ve OKHN yapılan 364 ardışık hastayı (platin refrakter hastalığı olan

122) kapsamıştır (31). Tüm kohort için ortanca takip 3,3 yıldır. Platin refrakter hastalığı olan hastalarda iki yıllık progresyonsuz sağkalım %33, iki yıllık genel sağkalım %37 idi.

YDK için ajanların seçimi kurumlar arasında değişmektedir. Amerika Birleşik Devletleri'nde ve bazı Avrupa merkezlerinde, yüksek dozda karboplatin ve etoposid, siklofosfamid/ifosfamid ile birlikte veya olmaksızın yaygın olarak uygulanır. Paklitaksel, sisplatin ve tiotepa içeren yüksek doz rejimleri de kullanılmıştır. Bu karmaşık rejimleri, karboplatin ve etoposidi ile karşılaştıran randomize çalışma yoktur (22).

Yeni kemoterapi rejimleri

Gemsitabin, paklitaksel ve oksaliplatin gibi alternatif ajanları içeren rejimler bu ortamlarda bir miktar umut vermektedir. Çoğu hasta için kötü prognoza rağmen, bazı kişiler kalıcı tam remisyona ulaşır.

Bu rejimlerin örnekleri aşağıdakileri içerir:

- Gemsitabin + paklitaksel: Bu kombinasyon, kemoterapi-refrakter germ hücre tümörlü (GHT) 28 hastayı içeren bir faz II çalışmada değerlendirilmiştir (32). Altı hastada (%21) yanıt gözlemlendi ve tam yanıt veren üç hastanın ikisi (toplamın %7'si) sırasıyla 15 ve 25 ayda hastalısızdı.
- Gemsitabin + oksaliplatin (GEMOX): 2 farklı faz 2 çalışmada 59 hastanın sonuçlarında genel yanıt oranları %32 ve %46, remisyon oranları %11 ve %14 idi (33).
- Paklitaksel + sisplatin + gemsitabin: Daha öncesinde en az 2 seri kemoterapi veya öncesinde yüksek doz kemoterapi alan 22 hastayı (20+2) içeren faz 2 çalışmada 5 yıllık genel sağkalım oranı %18 idi. Bu çalışmada medyan takip altı yıldan fazladır (34). Yaşayan tüm hastalara kemoterapi sonrası rezidüel kitleler için cerrahi rezeksiyon uygulandı.
- Paklitaksel + gemsitabin + oksaliplatin: Bu kombinasyon, bir faz II çalışmasında değerlendirildi, 41 hastanın 21'inde (%51) objektif yanıt ve bunların ikisinde (%5) tam yanıt mevcuttu (35).

- Epirubisin + sisplatin: Bu kombinasyon, 30 refrakter hastanın katıldığı faz II çalışmada değerlendirildi (36). 9 hastaya kemoterapi sonrası rezidüel kitleler için cerrahi veya radyoterapi uygulandı. 7 hasta kemoterapi sonrası 25. ve 48. ayda hastalıksız idi.

İmmünoterapi

Refrakter testis kanserli hastalarda klinik çalışmalar haricinde immünoterapi bir role sahip değildir. Pembrolizumab, PD-1(Programlanmış hücre ölümlü-1) antikorudur. Unrezektable veya metastatik evredeki mikrosatellit instabilite-yüksek (MSI-H) veya mismatch repair-deficient (dMMR) solid tümörlerde mevcut tedaviler sonrası alternatif tedavi seçeneği olarak FDA tarafınca kullanımı onaylanmıştır (37). Bir faz 2 çalışmada sisplatin temelli tedavi ve en az bir basamak kurtarıcı tedavi (konvansiyonel veya yüksek doz kemoterapi) sonrası progresyon saptanan 12 hastada pembrolizumab uygulanmıştır. Bu çalışmada 2 hastada stabil yanıt (19. ve 28. haftalar) gözlenmiş, tam veya kısmi yanıt gözlenmemiştir (38). 6 hastada grade 3 yan etki gözlenmiş fakat hiçbirinde immün-ilişkili yan etki saptanmamıştır. Bu nedenle pembrolizumabın iyi tolere edilebilen bir tedavi ajanı olduğu fakat ileri evre testis kanserinde tek ajan olarak belirgin etkinliğinin olmadığı gözlenmiştir.

BEYİN METASTAZI

Testis kanserli hastalarda beyin metastazı tanı anında %1, takipte ise %0,4-4 oranında gelişir. Hastaların prognozu kötüdür. Koryokarsinom tanılı hastalarda sık görülür. Bu metastazlar spontan olarak veya kemoterapi ile tedavi sırasında kanama eğilimindedir. Prognostik amaçlar için, beyin metastazı olan hastalar üç gruba ayrılabilir (22):

Grup 1: Birinci basamak kemoterapiden önce beyin metastazı saptananlar

Grup 2: Kemoterapiye tam yanıt verdikten sonra beyin metastazı ile nüks edenler

Grup 3: Kemoterapi ve cerrahiye tam yanıt olmaksızın veya kemoterapi sırasında sonrasında

hem beyin hem de beyin harici metastaz gelişirenler

Kansere özgü sağkalım oranları; grup 1 için %43-86, grup 2 için %39-44 ve grup 3 için %2-26'dır.

Beyin metastazına eşlik eden diğer prognostik faktörlerin saptanması amacı ile 46 farklı merkezden 523 beyin metastazı olan testis kanserli hastaların sonuçları değerlendirilmiştir. İlk tanı sırasında beyin metastazı olan 228 hastanın 3 yıllık genel sağkalım oranı %48, nüks sırasındaki 295 hastada ise %27 idi (39). Olumsuz prognostik faktörler arasında karaciğer veya kemik metastazı varlığı, beta-hCG \geq 5000 mIU/ml veya AFP \geq 100 ng/ml'dir. Beyin metastazlı hastalarda optimal tedavi yaklaşımı kesin değildir ve bu konu üzerine yapılmış prospektif veri bulunmamaktadır. Sistemik kemoterapi, çeşitli RT modaliteleri ve/veya cerrahi eksizyon seçilen durumlarda yararlı olabilir.

TOKSİSİTE

Pulmoner toksisite, nefrotoksisite, ototoksisite, periferik nöropati, anemi ve febril nötropeni germ hücreli tümörler için kemoterapinin iyi bilinen potansiyel akut etkileridir. İyi riskli grupta 3 kür BEP ile 4 kür EP tedavisinin benzer etkinliği nedeni ile tedavi seçiminde toksisite göz önünde bulundurulmalıdır (10,11).

Diğer dokular ile karşılaştırıldığında, deri ve akciğerde bleomisin inaktive eden hidrolaz konsantrasyonu düşük düzeyde bulunmaktadır (40). Bleomisin alan hastaların %20'sinde deride flagella hiperpigmentasyon gelişir (41). Bleomisin ile ilişkili pulmoner toksisite insidansı kümülatif ilaç dozu ile ilişkilidir. Akciğer toksisite riski bleomisinin 270 Unit (3 kür BEP) sonrası %0-2, 360 U (4 kür BEP) sonrası %6-18'dir. Yaşamı tehdit eden akciğer hasarı, interstisyel pulmoner fibrozisden kaynaklanmaktadır (42). Akciğer fonksiyonunda küçük bir azalmanın yaşamı tehdit edici etkisi olduğu durumlarda (akciğer hastalığı öyküsü olanlar, atletler, dalgıçlar, pilotlar) bleomisin kullanımından sakınılmalıdır.

Bleomisin ayrıca soğuk hava veya strese yanıt olarak dijital arterlerin ani vazokonstriksiyonu ile

karakterize Raynaud fenomenine de neden olur. Solukluk ve siyanoz, dijital iskeminin başlangıcında meydana gelir, ardından reperfüzyon ile kızarıklık ve ağrı gelir. Hastaların %6-8'inde görülür. Raynaud fenomeni en sık olarak kemoterapinin tamamlanmasından 4-12 ay sonra ortaya çıkar ve semptomlar tedaviden 10-20 yıl sonra devam edebilir (43).

Sisplatin bazlı kemoterapi sonrası arteriyel ve venöz tromboembolik olay %8-18 oranında görülür.

Kemoterapiden kaynaklanan toksisite sadece akut değildir, aynı zamanda geç, kalıcı ve ölümcül olabilir. Nefrotoksisite, ototoksisite ve nöropati hastaların %20-40'ında kalmaktadır (44). Hastaların %20'sinde kemoterapiden 5 yıl sonra normal spermatogenez oluşumunda başarısızlık gözlenir (45).

Yaşam süresi uzun olanlarda kardiyovasküler hastalık (KVH) ve ikincil malignite riski ortaya çıkmıştır. Hastalar geç kardiyovasküler toksisite riskinin artması konusunda bilgilendirilmeli ve sigarayı bırakma, düzenli egzersiz, kilo kaybı ve sağlıklı beslenme gibi yaşam tarzı modifikasyonlarını kullanmaya teşvik edilmelidir. İkincil kanser riski radyoterapi ve/veya kemoterapi sonrası artmaktadır. Genel popülasyona göre risk oranı %1.4-1.9'dur. Sekonder miyelodisplastik sendrom ve lösemi gelişimi sisplatin ve etoposide bağlanmıştır (46).

Özet olarak;

- Testis kanserinde tedavideki gelişmeler ile 5 yıllık sağkalım > %95 olup kürable solid neoplazmlar arasında yer almaktadır.
- İleri evre hastalar risk sınıflandırmasına göre iyi, orta, kötü risk grubuna ayrılmaktadır.
- İyi risk grubunda akciğer toksisitesi açısından risk faktörü yok ise 3 kür BEP, mevcut ise 4 kür EP önerilmektedir.
- Orta ve kötü risk grubunda 4 kür BEP, akciğer toksisitesi açısından risk faktörü mevcut ise 4 kür VIP önerilmektedir.
- Birinci basamak kemoterapi sonrası progrese olan hastalara standart doz sisplatin temelli kemoterapi, yüksek doz kemoterapi ve olog kök

hücre nakli veya klinik çalışmalara katılması önerilmektedir.

- Geç relaps hastalara sistemik kemoterapi ve agresif cerrahi kombine tedavisi önerilmektedir.
- Platin refrakter hastalıkta yüksek doz kemoterapi önerilmektedir.
- İlaç ve doz modifikasyonları önerilmemektedir.

REFERANSLAR

1. Einhorn LH. Treatment of testicular cancer: a new and improved model. *J Clin Oncol* 1990; 8:1777.
2. Global Burden of Disease Cancer Collaboration, Fitzmaurice C, Allen C, et al. Global, Regional, and National Cancer Incidence, Mortality, Years of Life Lost, Years Lived With Disability, and Disability-Adjusted Life-years for 32 Cancer Groups, 1990 to 2015: A Systematic Analysis for the Global Burden of Disease Study. *JAMA Oncol* 2017; 3:524.
3. D Gilligan T,W Kantoff P. Initial risk-stratified treatment for advanced testicular germ cell tumors. *UpToDate*. Erişim tarihi:20.06.2018
4. International Germ Cell Consensus Classification: a prognostic factor-based staging system for metastatic germ cell cancers. International Germ Cell Cancer Collaborative Group. *J Clin Oncol*. 1997;15:594-603.
5. Mazumdar M, Bajorin DF, Bacik J, et al. Predicting outcome to chemotherapy in patients with germ cell tumors: the value of the rate of decline of human chorionic gonadotrophin and alpha-fetoprotein during therapy. *J Clin Oncol* 2001;19:2534-41
6. Hanna N, Einhorn LH. Testicular cancer: a reflection on 50 years of discovery. *J Clin Oncol*. 2014;32:3085-92
7. Bosl GJ, Geller NL, Bajorin D, et al. A randomized trial of etoposide + cisplatin versus vinblastine + bleomycin + cisplatin + cyclophosphamide + dactinomycin in patients with good-prognosis germ cell tumors. *J Clin Oncol*. 1988;6:1231-8.
8. de Wit R, Stoter G, Kaye SB, et al. Importance of bleomycin in combination chemotherapy for good-prognosis testicular nonseminoma: a randomized study of the European Organization for Research and Treatment of Cancer Genitourinary Tract Cancer Cooperative Group. *J Clin Oncol* 1997; 15:1837
9. Culine S, Kerbrat P, Kramar A, et al. Refining the optimal chemotherapy regimen for good-risk metastatic nonseminomatous germ-cell tumors: a randomized trial of the Genito-Urinary Group of the French Federation of Cancer Centers (GETUG T93BP). *Ann Oncol* 2007; 18:917
10. Saxman SB, Finch D, Gonin R, Einhorn LH. Long-term follow-up of a phase III study of three versus four cycles of bleomycin, etoposide, and cisplatin in favorable-prognosis germ-cell tumors: the Indian University experience. *J Clin Oncol* 1998; 16:702
11. de Wit R, Roberts JT, Wilkinson PM, et al. Equivalence of three or four cycles of bleomycin, etoposide, and cisplatin chemotherapy and of a 3- or 5-day schedule in good-prognosis germ cell cancer: a randomized study of the European Organization for Research and Treatment of Cancer Genitourinary Tract Cancer Cooperative Group and the Medical Research Council. *J Clin Oncol* 2001; 19:1629
12. Horwich A, Sleijfer DT, Fosså SD, et al. Randomized trial of bleomycin, etoposide, and cisplatin compared with bleomycin, etoposide, and carboplatin in good-prognosis metastatic nonseminomatous germ cell cancer: a multiinstitutional Medical Research Council/European Organization for Research and Treatment of Cancer trial. *J Clin Oncol*. 1997;15:1844-52.
13. Samson MK, Rivkin SE, Jones SE, et al. Dose-response and dose-survival advantage for high versus low-dose cisplatin combined with vinblastine and bleomycin in disseminated testicular cancer. A Southwest Oncology Group study. *Cancer*. 1984;53:1029-35.
14. Toner G, Stockler M, Boyer M, et al. Comparison of two standard chemotherapy regimens for good-prognosis germ-cell tumours: a randomised trial. *Lancet*. 2001;357:739-45.

15. Williams SD, Birch R, Einhorn LH, et al. Treatment of disseminated germ-cell tumors with cisplatin, bleomycin, and either vinblastine or etoposide. *N Engl J Med* 1987; 316:1435
16. Nichols CR, Catalano PJ, Crawford ED, et al. Randomized comparison of cisplatin and etoposide and either bleomycin or ifosfamide in treatment of advanced disseminated germ cell tumors: an Eastern Cooperative Oncology Group, Southwest Oncology Group, and Cancer and Leukemia Group B Study. *J Clin Oncol* 1998; 16:1287
17. Hinton S, Catalano PJ, Einhorn LH, et al. Cisplatin, etoposide and either bleomycin or ifosfamide in the treatment of disseminated germ cell tumors: final analysis of an intergroup trial. *Cancer* 2003; 97:1869
18. Culine S, Kramar A, Théodore C, et al. Randomized trial comparing bleomycin/etoposide/cisplatin with alternating cisplatin/cyclophosphamide/doxorubicin and vinblastine/bleomycin regimens of chemotherapy for patients with intermediate- and poor-risk metastatic non-seminomatous germ cell tumors: Genito-Urinary Group of the French Federation of Cancer Centers Trial T93MP. *J Clin Oncol* 2008; 26:421
19. Kaye SB, Mead GM, Fossa S, et al. Intensive induction-sequential chemotherapy with BOP/VIP-B compared with treatment with BEP/EP for poor-prognosis metastatic nonseminomatous germ cell tumor: a Randomized Medical Research Council/European Organization for Research and Treatment of Cancer study. *J Clin Oncol* 1998; 16:692
20. Fizazi K, Flechon A, Le Teuff G, et al. Mature results of the GETUG 13 phase III trial in poor-prognosis germ-cell tumors (GCT). Abstract 4504, 2016 American Society Of Clinical Oncology meeting.
21. Motzer RJ, Nichols CJ, Margolin KA, et al. Phase III randomized trial of conventional-dose chemotherapy with or without high-dose chemotherapy and autologous hematopoietic stem-cell rescue as first-line treatment for patients with poor-prognosis metastatic germ cell tumors. *J Clin Oncol*. 2007;25:247-56.
22. Gilligan TD, Kantoff PW. Diagnosis and treatment of relapsed and refractory testicular germ cell tumors. *UpToDate* Erişim tarihi: 20.06.2018
23. Gilligan TD, Seidenfeld J, Basch EM, et al. American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline on uses of serum tumor markers in adult males with germ cell tumors. *J Clin Oncol* 2010; 28:3388
24. Beyer J, Kramar A, Mandanas R, et al. High-dose chemotherapy as salvage treatment in germ cell tumors: a multivariate analysis of prognostic variables. *J Clin Oncol* 1996; 14:2638
25. Pico JL, Rosti G, Kramar A, et al. A randomised trial of high-dose chemotherapy in the salvage treatment of patients failing first-line platinum chemotherapy for advanced germ cell tumours. *Ann Oncol* 2005; 16:1152
26. Adra N, Abonour R, Althouse SK, et al. High-Dose Chemotherapy and Autologous Peripheral-Blood Stem-Cell Transplantation for Relapsed Metastatic Germ Cell Tumors: The Indiana University Experience. *J Clin Oncol* 2017; 35:1096
27. International Prognostic Factors Study Group, Lorch A, Beyer J, et al. Prognostic factors in patients with metastatic germ cell tumors who experienced treatment failure with cisplatin-based first-line chemotherapy. *J Clin Oncol* 2010; 28:4906
28. Lorch A, Bascoul-Mollevis C, Kramar A, et al. Conventional-dose versus high-dose chemotherapy as first salvage treatment in male patients with metastatic germ cell tumors: evidence from a large international database. *J Clin Oncol* 2011; 29:2178
29. Oldenburg J, Martin JM, Fosså SD. Late relapses of germ cell malignancies: incidence, management, and prognosis. *J Clin Oncol* 2006; 24:5503
30. Gerl A, Clemm C, Schmeller N, et al. Late relapse of germ cell tumors after cisplatin-based chemotherapy. *Ann Oncol* 1997; 8:41
31. Adra N, Abonour R, Althouse SK, et al. High-Dose Chemotherapy and Autologous Peripheral-Blood Stem-Cell Transplantation for Relapsed Metastatic Germ Cell Tumors: The Indiana University Experience. *J Clin Oncol* 2017; 35:1096
32. Hinton S, Catalano P, Einhorn LH, et al. Phase II study of paclitaxel plus gemcitabine in refractory germ cell tumors (E9897): a trial of the Eastern Cooperative Oncology Group. *J Clin Oncol* 2002; 20:1859
33. Pectasides D, Pectasides M, Farmakis D, et al. Gemcitabine and oxaliplatin (GEMOX) in patients with cisplatin-refractory germ cell tumors: a phase II study. *Ann Oncol* 2004; 15:493
34. Nicolai N, Necchi A, Gianni L, et al. Long-term results of a combination of paclitaxel, cisplatin and gemcitabine for salvage therapy in male germ-cell tumours. *BJU Int* 2009; 104:340
35. Bokemeyer C, Oechsle K, Honecker F, et al. Combination chemotherapy with gemcitabine, oxaliplatin, and paclitaxel in patients with cisplatin-refractory or multiply relapsed germ-cell tumors: a study of the German Testicular Cancer Study Group. *Ann Oncol* 2008; 19:448
36. Bedano PM, Brames MJ, Williams SD, et al. Phase II study of cisplatin plus epirubicin salvage chemotherapy in refractory germ cell tumors. *J Clin Oncol* 2006; 24:5403
37. U.S.Food and Drug Administration. FDA grants accelerated approval to pembrolizumab for first tissue/site agnostic indication. 2017
38. Adra N, Einhorn LH, Althouse SK, Ammakkanavar NR, Musapatika D, Albany C, Vaughn D, Hanna NH. Phase II trial of pembrolizumab in patients with platinum refractory germ-cell tumors: a Hoosier Cancer Research Network Study GU14-206. *Ann Oncol*. 2018 Jan 1;29(1):209-214
39. Feldman DR, Lorch A, Kramar A, et al. Brain Metastases in Patients With Germ Cell Tumors: Prognostic Factors and Treatment Options—An Analysis From the Global Germ Cell Cancer Group. *J Clin Oncol* 2016; 34:345
40. Lazo JS, Merrill WW, Pham ET, et al. Bleomycin hydrolase activity in pulmonary cells. *J Pharmacol Exp Ther*. 1984;231:583-8.
41. Chen YB, Rahemtullah A, Breeden E, Hochberg EP. Bleomycin-induced flagellate erythema. *J Clin Oncol*. 2007;25:898-900.
42. O'Sullivan JM, Huddart RA, Norman AR, et al. Predicting the risk of bleomycin lung toxicity in patients with germ-cell tumours. *Ann Oncol*. 2003;14:91-6.
43. Meinardi MT, Gietema JA, van der Graaf WT, et al. Cardiovascular morbidity in long-term survivors of metastatic testicular cancer. *J Clin Oncol*. 2000;18:1725-32.
44. Petersen PM, Hansen SW. The course of long-term toxicity in patients treated with cisplatin-based chemotherapy for non-seminomatous germ-cell cancer. *Ann Oncol*. 1999;10:1475-83.
45. Jacobs LA, Vaughn DJ. Hypogonadism and infertility in testicular cancer survivors. *J Natl Compr Canc Netw*. 2012;10:558-63.
46. Travis LB, Fosså SD, Schonfeld SJ, et al. Second cancers among 40 576 testicular cancer patients: focus on long-term survivors. *J Natl Cancer Inst*. 2005;97:1354-65.

Testis Kanserinde İnfertilite

Halil Lütfi Canat

Okmeydanı Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Üroloji Kliniği

ÖZET

Reprodüktif çağdaki erkeklerde en sık görülen kanserlerden birisi testis kanseridir ve son birkaç dekada insidansında belirgin artış görülmektedir. Artan görülme sıklığı ve güncel tedavi yöntemleri ile bu hastalığa bağlı önemli morbiditelerden biri olan infertilitenin yönetimi giderek önem kazanmaktadır. Fertilite ve testis kanseri arasındaki ilişki, farklı mekanizmalarla açıklanabilecek karmaşık bir süreçtir. Buna bağlı olarak testis kanseri ile başvuran bir hastada tedavi öncesinde veya sonrasında hastaların ne düzeyde infertilite riskine sahip olduğunu öngörebilmek oldukça güçtür. Bu nedenle sperm dondurma ve orşiektomi sırasında yapılan onko-mikro TESE işlemi, üzerinde durulması gereken önemli hususlardır. Sonuç olarak testis kanseri ve infertilitenin yönetimi birlikte yapılmalı ve en iyi onkolojik sonucu elde etmenin yanısıra azami ölçüde fertilitenin korunması gerekmektedir.

Testis kanseri, erkek popülasyon içinde karşılaşılan kanser türlerinin %1'ini oluşturur ve son dekatlarda özellikle sanayileşmiş ülkelerde insidansı

artmaktadır. Erkek infertilitesinin en sık karşılaşıldığı yaş aralığı olan 15-35 yaşta, testis kanseri görülme sıklığı da zirve yapmaktadır (1,2). Gerek testis kanserinin kendisi gerekse tedavisinin, erkek infertilitesi ile arasında patofizyolojik yönlerden çok sayıda kesişme noktası bulunmaktadır. Bu nedenle testis kanseri ve infertilitenin değerlendirilmesinde ve yönetiminde her iki durumun birbiriyle ilişkileri göz önünde bulundurulmalıdır. Bu derlemede testis kanserinin fertiliteye etkisi, testis kanseri tedavi modalitelerinin infertilite ile ilişkisi ve testis kanseri tedavisi sonrası infertilitenin yönetimi konularında günümüze kadar yayımlanmış literatür bilgilerinin özetlenmesi amaçlanmıştır.

Testis Kanserinin Fertiliteye Etkisi

Yapılan epidemiyolojik çalışmalarda testis kanseri tanılı erkeklerde anormal semen parametrelerinde artış olduğu veya infertilite ile başvuran erkeklerde artmış testis kanseri riski olduğu gösterilmiştir (3,4). Geniş serili ve uzun dönem takipli bir çalışmada semen parametrelerinde anormallik saptanan erkek-

lerde, sağlıklı erkek popülasyona göre testis kanser riskinin 1.6 kat arttığı gösterilmiştir (3). Başka bir çalışmada SEER veri tabanındaki hastalara kıyasla, infertil erkeklerde testis kanseri gelişme riski 20 kat daha fazla bulunmuştur (5). Buna benzer çok sayıda çalışmadan yola çıkılarak testis kanseri ile infertilite arasında ilişkiler araştırılmış ve patofizyolojik olarak başlıca altı madde üzerinde durulmuştur:

1. Testis kanserinin testiste oluşturduğu lokal etki
2. Testiküler gelişim bozukluğu (Testiküler Disgenesis sendromu)
3. Genetik nedenler
4. Kanserin sistemik ve hormonal etkisi
5. Otoimmün nedenler
6. Psikolojik faktörler

Testis kanserinin testiste oluşturduğu lokal etki

Testisteki kitlenin testisin yapısını bozması, spermatogenezin bozulmasından sorumlu başlıca etkenidir. Testis kanserinin aynı taraftaki testiste spermatogenezini etkilemesi üzerine yapılan bir çalışmada, orşiektomi sonrası kanserli dokuya komşu bölgelerdeki spermatogenezin tümöre uzak bölgelere oranla daha fazla bozulduğu gösterilmiştir. Tümör sınırının 3 mm yakınında spermatogenezin anlamlı olarak bozulduğu gösterilmiştir. Aynı çalışmada benign testiküler kitlelerde bu farklılığın olmadığı gösterilmiştir (6). Başka bir çalışmada da invaziv germ hücreli tümörlerin düşük evreli tümörlere göre spermatogenezini daha fazla etkilediği gösterilmiştir (7). Tümör boyutundaki artışın aynı taraf testisteki spermatogenezin bozulması ile ilişkili olduğu rapor edilmiştir (8,9). Shoshany ve arkadaşları gerek seminom gerekse non-seminom germ hücreli tümörlerde tümör boyutunun 4 cm'den büyük olmasının bozulmuş spermatogenez ile ilişkili olduğunu göstermiştir (10). Testis tümöründe spermatogenezin lokal etki ile bozulmasından kitleden salgılanan sitokin ve hormonlar ile kan-testis bariyerinin bozulması sorumlu tutulmaktadır.

Testiküler gelişim bozukluğu (Testiküler Disgenesis sendromu)

Testis kanserinde infertilite gelişiminin yapısal olarak Testiküler Disgenesis Sendromunun bir parçası olduğu düşünülmektedir. İlk olarak 2001 yılında tanımlanan bu sendromda çevresel faktörler, genetik predispozisyon ve intrauterin büyüme bozuklukları sonucu benzer etiyolojideki farklı durumların ortaya çıktığı gösterilmiştir (11,12). Hipospadias, kriptorşidizm, testis kanseri ve anormal spermatogenez aynı sendromun farklı manifestasyonları olarak tanımlanmaktadır (13). Embriyolojik olarak Sertoli ve Leydig hücrelerindeki uygunsuzluk sonucu testosteron ve insülin-like protein 3 sekresyonları bozulmakta; testosteron sekresyonundaki bozulma sonucu hipospadias ve kriptorşidizm gelişmektedir. Sertoli hücre fonksiyonlardaki bozulma sonucu da anormal spermatogenez ve ileride karsinoma in situ hücrelerine dönüşecek anormal gonosit matürasyonları oluşmaktadır (14). Kriptorşidizm öyküsü olan erkeklerde azospermi görülme ihtimalinin 5 kat artmış olması, tek taraflı inmemiş testiste aynı taraflı testis kanseri gelişiminde anlamlı artış ve germ hücreli tümörlerde diğer testis tümör tiplerine göre spermatogenezin daha fazla etkilenmesi bu fenomeni destekler niteliktedir (12,15).

Genetik nedenler

Testiküler disgenesis sendromu dışında DNA tamir edici gen defektleri veya tümör süpresor gen mutasyonları sonucu testis kanseri ve infertilite ilişkilendirilmiştir (16). Başlıca tümör süpresor genlerinden biri olan p53 geni, primer spermatositlerin profaz evresinde önemli rol oynamaktadır. Bu gen üzerindeki oluşacak herhangi bir bozulmanın hücre siklusundaki tüm süreçleri etkileyerek kanserin yanı sıra infertiliteye de yol açabileceği öngörülmektedir (17). Ayrıca p53 genindeki mutasyonun serbest oksijen radikallerinin aktivitelerinde artışa yol açtığı ve sonuç olarak fertilitiyi bu yolla da etkileyebileceği belirtilmektedir (18).

Bunun dışında SRY genindeki mutasyonların da infertilite ve gonadal tümör birlikteliğine neden olabileceğini gösteren çalışmalar mevcuttur (19).

Kanserin sistemik ve hormonal etkisi

Testis kanserinde vücutta metabolik ve hormonal bir takım değişiklikler olabilir. Kanseri hücrelerine karşı vücutta meydana gelen sitokin yanıtı yanı sıra (tümör nekrozis faktör vs) kanser hücrelerinin kendinden kaynaklanan bir takım mediatörler de bu değişikliklerden sorumlu olabilir (20). Spermatogenezin hormon bağımlı bir olay olduğu düşünüldüğü zaman hormon salınımına sebep olan tümörlerin bu yolla infertiliteye sebep olabileceği düşünülmektedir. β -HCG'nin parakrin veya endokrin etkiyle intratestiküler östradiol oranında artışa neden olduğu gösterilmiştir (21). Hayashi ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada seminom tesbit edilen erkeklerin sağlıklı testisinden alınan örneklerde β -HCG artmış olanlarda spermatogenezde anlamlı azalma gösterilmiştir (22). Başka bir çalışmada seminom tanılı hastalarda tedavi öncesi FSH düzeyinin tedavi sonrası spermatogenezde prognostik bir marker olabileceği belirtilmiştir (23). Petersen ve arkadaşları ise testis kanserinde β -HCG artışının yanında LH ve inhibin B düzeylerinde azalma, FSH düzeylerinde artış olduğu ve spermatogenezin olumsuz etkilendiğini rapor etmiştir (24). Benzer şekilde alfa fetoprotein (AFP) düzeyindeki artışın özellikle inmemiş testis öyküsü olan hastalarda ve seminom varlığında sperm sayısındaki düşüşle ilişki olduğu gösterilmiştir (25).

Otoimmün nedenler

Testis kanserinde kan-testis bariyerinin bozulması sonucu anti-sperm antikolar oluşmaktadır. Testis tümürlü hastalarda %73 oranında anti-sperm antikor saptanırken testis tümürlü olmayanlarda bu oran %8 bulunmuştur (26). Ancak başka çalışmalarda testis tümürlü hastalarda anti-sperm antikolarının spermatogenezdeki etkisinin klinik olarak anlamsız olduğu da gösterilmiştir (27).

Psikolojik faktörler

Testis kanserinin sıklıkla genç yaşlarda görülmesinin bir sonucu olarak kanserin yarattığı psikolojik etki ile seksüel performansta ve memnuniyette azalma sonucu fertilitede düşüş olabilmektedir (28). Testis kanserinin uzun dönem etkilerinden olan depresyon ve anksiyetenin (29) seksüel aktivitenin bozulmasında iki önemli etken olduğu vurgulanmaktadır (30).

Testis kanseri tedavi modalitelerinin infertilite ile ilişkisi

Radikal orşiektomi ve retroperitoneal lenf nodu diseksiyonu (RPLND) gibi cerrahi tedaviler ile kemoterapi ve radyoterapi gibi testis kanserinin tedavisinde uygulanan tüm yöntemler fertilitate için potansiyel zararlı etkileri olan tedavilerdir. Ancak bu zararlı etkilerin büyük çoğunluğu geri dönüşümlüdür ve her bir tedavi yöntemi ile spermatogenezdeki düzelme süreleri değişkenlik gösterebilmektedir.

Radikal orşiektomi

Orşiektomi sonrası tümörün lokal etkisine bağlı spermatogenezde ve fertilitede düzelme olduğunu gösteren çalışmalar olsa da (31) sıklıkla orşiektomi sonrası spermatogenezde bozulma görülmektedir. Rives ve arkadaşlarının 1158 testis kanserli hastada yaptıkları analize göre orşiektomi sonrası sperm konsantrasyonunda anlamlı azalma olmaktadır (15). Bu azalma sıklıkla geri dönüşümlü olmaktadır. Tek taraflı orşiektomi sonrası üç haftaya kadar azospermi veya oligospermi görülürken spermatogenezdeki tam düzelme 2-3 yılı bulmaktadır (32). Spermatogenezdeki geri dönüşün cerrahi öncesi yüksek FSH düzeyi olan hastalarda daha kötü olduğu gösterilmiştir (31).

Retroperitoneal lenf nodu diseksiyonu

Aort bifurkasyonu seviyesindeki post-ganglionik sempatik sinirlerin etkilenmesi sonucu RPLND son-

rası ejakülasyon bozukluğu (anejakülasyon veya retrograd ejakülasyon) ve infertilite olmaktadır. Sinir koruyucu teknikle yapılan RPLND sonrası ejakuluar fonksiyonda %100'e yakın korunma gerçekleşmektedir (33). Yapılan retrospektif bir çalışmada evre 1 testis tümörü nedeniyle yapılan sinir koruyucu RPLND sonrası hastaların %75'inin fertilitate potansiyelini korudukları gösterilmiştir (34). Ayrıca sinir koruyucu RPLND'de kitle boyutunun 5 cm'nin üzerinde olduğu hastalarda %44 oranında normal ejakülasyon izlenirken 5 cm'nin altında olduğu hastaların tamamında ejakülasyon fonksiyonunun etkilenmediği gösterilmiştir (35).

Kemoterapi

Testis kanserinin kemoterapisinde sıklıkla sisplatin bazlı kombinasyon tedavileri uygulanmaktadır. Sisplatin; ya bleomisin ve etoposid ile (BEP) veya bleomisin ve vinblastin (CVB) ile kombine edilmektedir. Ayrıca evre 1 seminomda tek doz karboplatin kullanılabilir (36-38). Germinal epitelin özellikle sisplatine olan hassasiyetinin, sisplatin dozu ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Toplam sisplatin dozu 400 mg/m²'nin altında alan hastalarda spermatogenezin ikinci yılda başladığı rapor edilirken, 600 mg/m²'nin üzerinde alan hastalarda sekizinci yılın sonunda hastaların yarısında azosperminin devam ettiği gösterilmiştir (39). Başka bir çalışmada sisplatin bazlı terapi- de 12 aylık takipte doğal konsepsiyon oranının %85 olduğu ve dört siklus alan hastalarda iki siklus alan hastalara kıyasla paternitede anlamı olarak gecikme olduğu bildirilmiştir (40). BEP protokolü ve CVB protokolünün karşılaştırmasında ise konsepsiyon oranları bakımından farklılık izlenmemiştir (36). Tek doz karboplatin uygulaması ile yeterli sayıda veri olmasa da Ghezzi ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada bu tedavinin spermatogeneze ve sperm nükleusuna etkisi olmadığı gösterilmiştir (38).

Radyoterapi

Özellikle evre 1 seminomda, radyoterapi ile yüksek başarı oranları elde edilmektedir (41). Ancak testis-

teki germinal epitelin de en az tümör dokusu kadar radyosensitif olduğu bilinmektedir (42). Rowley ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada 1 Gy'den az dozda radyoterapi alındığında tedavi öncesi semen analizi değerlerine 9-18 ayda ulaşılrken 6 Gy'in üzerindeki radyoterapi dozlarında kalıcı azospermi gelişmektedir (43). Başka bir çalışmada ise 0.5 Gy radyoterapinin geri dönüşümlü oligozoospermiye yol açtığı, 3 Gy'e kadar ki uygulamalarda gelişen azosperminin geri dönüşünün 30 ay'ı bulduğu, 16 Gy üzeri uygulamaların ise kalıcı azospermi ve Leydig hücre disfonksiyonuna neden olduğu gösterilmiştir (44). Testis tümöründe uygulanan radyoterapinin sıklıkla retroperitoneal bölgeye uygulanması direkt testiküler hasar oluşturmaya da dağılan radyasyonun testiküler etkilenme için yeterli olduğu belirtilmektedir. Yapılan bir çalışmada retroperitoneal bölgeye uygulanan radyoterapinin %2'lik kısmının testise ulaştığı rapor edilmiştir (45). Köpek bacağı şeklinde uygulanan radyoterapi tekniği ile erkeklerin %63'ünde paternite elde edilmiştir (36). Bu çalışmada uygulanan farklı radyasyon dozlarının (<31 Gy, 31-36 Gy, >36 Gy) paternitede farklılık göstermediği belirtilmiştir.

Testis kanseri tedavilerinden sonra DNA hasarı

Kemoterapi ve radyoterapi sonrası hastalardaki en yoğun endişelerden biri de sperm DNA hasarına bağlı çocukta oluşabilecek genetik bozukluklardır. Ancak bu durum evrensel olarak kabul görmüş değildir (46). Radyoterapi ve kemoterapi sonrası gelişen DNA hasarına bağlı DNA fragmantasyon indeksi (DFI)'nde artış olmaktadır. Paoli ve arkadaşları 1-2 kür BEP ile üçüncü aydaki DFI'nin ortalama %28, 3-4 kür BEP ile %33 olduğunu göstermiştir (47). Ayrıca DFI'nin dokuz ay sonra başlangıç değerlerine düştüğü belirtilmiştir. Bu nedenle tam bir konsensus olmamasına rağmen tedavi sonrası konsepsiyonun en az 6 ay, bazı otörlere göre 12-18 ay ertelenmesi yerinde olacaktır (46,48).

Spermon ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada testis tümörü nedeniyle uygulanan farklı tedavi mo-

dalitelerinin hastaların çocuk sahibi olması arasında fark oluşturmadığı gösterilmiştir (49). Bu çalışmada tedavi öncesi ve sonrası konjenital malformasyonlu olma oranlarının her iki grupta %4 olduğu ve verilen tedavilerin konjenital anomali görülmesinde herhangi bir artışa yol açmadığı rapor edilmiştir. Sonuç olarak radyoterapi veya kemoterapi sonrası oluşacak DNA hasarına bağlı doğumsal anomalilerde artış olduğuna dair yeterli düzeyde kanıt bulunmamaktadır (50).

Testis kanseri tedavisi sonrası infertilitenin yönetimi

Testis kanseri sonrası paternite oranları %70'lere kadar çıksa da tedavi sonrası paterniteyi ön görecektir gerçekçi bir mekanizma tanımlanmamıştır (51). Bu nedenle tedavi öncesi sperm dondurma gündeme gelmektedir. Ancak hastaların sadece üçte biri sperm dondurmaktadır (52) ve sperm donduran hastaların %10'undan daha azı dondurulmuş sperm kullanmaktadır (53,54). Dondurulmuş spermin kullanıldığı durumda paternite başarıları %55 olarak rapor edilmiştir (51). Yüksek AFP düzeylerinin ve artan tümör hacminin sperm dondurma başarılarını azalttığı gösterilmiştir (55).

Sperm dondurma için en uygun zamanın orşiektomi öncesi olduğu, genel kabul edilen görüşdür (51,56). Ancak hastalar tarafından sıklıkla sperm dondurma işlemi orşiektomi sonrasına ertelenmektedir (15).

Orşiektomi öncesi azospermi varlığı veya prepubertal tanılı testis tümörleri gibi durumlarda fertilitenin sağlanması için TESE endikasyonu doğmaktadır. Kemoterapi veya radyoterapiden 2-3 yıl sonra persiste eden azospermi durumlarında da TESE ile fertilitite sağlanabilmektedir (57). TESE; eğer orşiektomi sırasında etkilenen testisin tümörsüz bölümleri ile yapılırsa Onko-mikro TESE terminolojisi kullanılmaktadır. Orşiektomi sonrası TESE başarılarını gösteren çeşitli çalışmalarda sperm bulma oranları %62-80 arasında değişmektedir (10,56,58,59). Orşiektomi sırasında yapılan onko-mikro TESE'deki

sperm bulma oranları ile ilgili literatürde yeterli sayıda veri bulunmamaktadır.

Kemoterapi sonrası azospermi durumunda sperm elde etme başarısını etkileyen faktörlerin analiz edildiği bir çalışmada; sadece alkilleyici ajan kullanımının başarıyı etkilediği; FSH ve testosteron düzeylerinin, kemoterapiden sonra geçen sürenin ve yaşın sperm elde etme başarısını etkilemediği gösterilmiştir (60). Japonya'dan yapılan bir çalışmada testis tümörü nedeniyle yapılan kemoterapi sonrası mikro TESE ile canlı doğum oranı %27 olarak rapor edilmiştir (61).

RPLND sonrası gelişen retrograd ejakülasyon veya anejakülasyon durumlarında ilk seçenek psödoefedrin veya imipramin gibi alfa-adrenerjik ajanların kullanılmasıdır. Başarısız olunması durumunda idrar alkalizasyonu sonrası kateterle mesaneden sperm toplama yöntemi uygulanabilir. Yine başarısız olunması durumunda testis veya epididimden direkt iğne aspirasyonu ile sperm elde edilebilir (62). Günümüzde henüz in vitro çalışma aşamasında olan testiküler dokunun dondurularak korunması, teknik ve etik sorunların aşılması halinde bu hastalara ümit vaad etmektedir.

Sonuç

Testis kanseri insidansının giderek artması ve tedavisindeki yenilikler sonucu, reproduktif çağıdaki bu hastaların infertilite ile ilişkili sorunları ön plana çıkmaktadır. Gerek testis kanserinin kendisi gerekse tedavisinin, erkek infertilitesi ile çok sayıda karmaşık mekanizma ile bağlantısı bulunmaktadır. Testis kanserinin testiste oluşturduğu lokal etki, Testiküler Disgenezis sendromu, genetik nedenler, kanserin sistemik ve hormonal etkisi, otoimmün nedenler ve psikolojik faktörler; bu karmaşık bağlantının çeşitli aktörleridir. Ayrıca testis kanserinin tedavisinde kullanılan tüm yöntemler fertilititeyi etkileyen ciddi sonuçlar doğurmaktadır. Sonuç olarak testis kanseri ve infertilitenin birbiri ile ilişkisinin göz ardı edilmemesi, tedavi ile en iyi onkolojik sonucu elde etmenin yanında fertilitenin olabildiğince korunması gerekmektedir.

Kaynaklar

1. La Vecchia C, Bosetti C, Lucchini F, Bertuccio P, Negri E, Boyle P, et al. Cancer mortality in Europe, 2000-2004, and an overview of trends since 1975. *Ann Oncol*. 2010 Jun;21(6):1323-60
2. Nigam M, Aschebrook-Kilfoy B, Shikanov S, Eggner S. Increasing incidence of testicular cancer in the United States and Europe between 1992 and 2009. *World J Urol*. 2015 May;33(5):623-31
3. Jacobsen R, Bostofte E, Engholm G, et al. Risk of testicular cancer in men with abnormal semen characteristics: a cohort study. *BMJ* 2000;321:789-92.
4. Rives N, Perdrix A, Hennebicq S, Saïas -Magnan J, Melin M -C, Berthaut I, et al. The semen quality of 1158 men with testicular cancer at the time of cryopreservation: results of the French National CECOS Network. *J Androl*. 2012;33(6):1394 -401.
5. Raman JD, Nobert CF, Goldstein M. Increased incidence of testicular cancer in men presenting with infertility and abnormal semen analysis. *J Urol* 2005;174(5):1819-22.
6. Ho GT, Gardner H, DeWolf WC, et al. Influence of testicular carcinoma on ipsilateral spermatogenesis. *J Urol* 1992; 148(3): 821- 825
7. Agarwal A, Tolentino MV Jr, Sidhu RS, et al. Effect of cryopreservation on semen quality in patients with testicular cancer. *Urology* 1995;46(3):382-9.
8. Delouya G, Baazeem A, Boman JM, Violette P, Saad F, Zini A. Identification of Spermatozoa in Archived Testicular Cancer Specimens: Implications for Bench Side Sperm Retrieval at Orchidectomy. *Urology*. 2010;75(6):1436 -40.
9. Choy JT, Wiser HJ, Bell SW, Cashy J, Brannigan RE, Köhler TS. Predictors of spermatogenesis in orchidectomy specimens. *Urology*. 2013;81(2):288 -92.
10. Shoshany O, Shtabholtz Y, Schreter E, Yakimov M, Pinkas H, Stein A et al. Predictors of spermatogenesis in radical orchidectomy specimen and potential implications for patients with testicular cancer. *Fertil Steril*. 2016;106(1):70-74.
11. 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.
12. Juul A, Almstrup K, Andersson AM, Jensen TK, Jørgensen N, Main KM, et al. Possible fetal determinants of male infertility. *Nat Rev Endocrinol*. 2014;10(9):553 -62.
13. Joensen UN, Jørgensen N, Rajpert -DeMeyts E, Skakkebaek NE. Testicular dysgenesis syndrome and Leydig cell function. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*. 2008;102(2):155 -61.
14. Rajpert-De Meyts E: Developmental model for the pathogenesis of testicular carcinoma in situ: genetic and environmental aspects. *Hum Reprod Update*. 2006; 12:303-23.
15. Rives N, Perdrix A, Hennebicq S, Saïas -Magnan J, Melin M -C, Berthaut I, et al. The semen quality of 1158 men with testicular cancer at the time of cryopreservation: results of the French National CECOS Network. *J Androl*. 2012;33(6):1394 -401.
16. Paul C, Povey CE, Lawrence NJ, Selfridge J, Melton DW, Saunders PT; Deletion of genes implicated in protecting the integrity of male germ cells has differential effects on the incidence of DNA breaks and germ cell loss. *PLoS One*. 2007;2:e989.
17. Fenton RG, Longo DL: Cancer Cell Biology and Angiogenesis. In: Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL, Loscalzo J(eds), Harrison's Principles of Internal Medicine. New York, Mc Graw Hill. 2008;17th ed.,pp.498.
18. Tourtellotte WG, Nagarajan R, Auyeung A, Mueller C, Milbrandt J: Infertility associated with incomplete spermatogenic arrest and oligozoospermia in Egr4-deficient mice. *Development*. 1999;126:5061-71
19. Shahid M, Dhillion VS, Jain N, Hedau S, Diwakar S, Sachdeva P, et al. Two new novel point mutations localized upstream and downstream of the HMG box region of the SRY gene in three Indian 46,XY females with sex reversal and gonadal tumour formation. *Mol Hum Reprod*. 2004 Jul;10(7):521-6.
20. Carroll PR, Whitmore WF Jr, Herr HW et al. Endocrine and exocrine profiles of men with testicular tumors before orchiectomy. *J Urol* 1987; 137(3): 420-423.
21. Morrish DW, Venner PM, Siy O, et al. Mechanisms of endocrine dysfunction in patients with testicular cancer. *J Natl Cancer Inst* 1990;82(5):412-8.
22. Hayashi T, Arai G, Hyochi N, et al. Suppression of spermatogenesis in ipsilateral and contra lateral testicular tissues in patients with seminoma by human chorionic gonadotropin beta subunit. *Urology* 2001;58(2):251-7.
23. Brennemann W, Stoffel-Wagner B, Wichers M, et al. Pretreatment follicle-stimulating hormone: a prognostic serum marker of spermatogenesis status in patients treated for germ cell cancer. *J Urol* 1998; 159(6):1942-6.
24. Petersen PM, Skakkebaek NE, Rorth M, et al. Semen quality and reproductive hormones before and after orchiectomy in men with testicular cancer. *J Urol* 1999; 161(3): 822- 826
25. Petersen PM, Hansen SW, Giwercman A, et al. Dose-dependent impairment of testicular function in patients treated with cisplatin-based chemotherapy for germ cell cancer. *Ann Oncol* 1994; 5(4): 355-358.
26. Hobarth K, Klingler HC, Maier U, et al. Incidence of antisperm antibodies in patients with carcinoma of the testis and in subfertile men with normogonadotropic oligoastheno teratozoospermia. *Urol Int* 1994; 52(3): 162- 165.
27. Agarwal A, Allamaneni SS. Disruption of spermatogenesis by the cancer disease process. *J Natl Cancer Inst Monogr* 2005; (34): 9-12.
28. Gurevich M, Bishop S, Bower J, Malka M, Nyhof-Young J. (Dis)embodying gender and sexuality in testicular cancer. *Soc Sci Med*. 2004;58(9):1597 -607.
29. Dahl AA, Haaland CF, Mykletun A, Bremnes R, Dahl O, Klepp O, et al. Study of anxiety disorder and depression in long-term survivors of testicular cancer. *J Clin Oncol*. 2005;23(10):2389 -95.
30. Jankowska M. Sexual functioning of testicular cancer survivors and their partners - A review of literature. *Reports Pract Oncol Radiother*. 2011;17(1):54 -62.
31. Jacobsen KD, Theodorsen L, Fossa SD. Spermatogenesis after unilateral orchiectomy for testicular cancer in patients following surveillance policy. *J Urol* 2001;165(1):93-6.
32. Fosså SD, Aabyholm T, Vespestad S, Norman N, Ous S. Semen quality after treatment for testicular cancer. *Eur Urol*. 1993;23(1):172 -6.
33. Kimura Y, Nakamura T, Kawachi A, Kawabata G, Hongo F, Miki T. Post-chemotherapy nerve-sparing laparoscopic retroperitoneal lymph node dissection in stage IIB testicular cancer. *Int J Urol*. 2013;20(8):837 -41.
34. Foster RS, McNulty A, Rubin LR, et al. The fertility of patients with clinical stage I testis cancer managed by nerve sparing retroperitoneal lymph node dissection. *J Urol* 1994; 152(4): 1139-1142
35. Jewett MA, Kong YS, Goldberg SD, et al. Retroperitoneal lymphadenectomy for testis tumor with nerve sparing for ejaculation. *J Urol* 1988; 139(6): 1220-1224.
36. Brydøy M, Fosså SD, Klepp O, Bremnes RM, Wist EA, Wentzel -Larsen T, et al. Paternity following treatment for testicular cancer. *J Natl Cancer Inst*. 2005;97(21):1580 -8.
37. Albers P, Albrecht W, Algaba F, Bokemeyer C, Cohn -Cedermark G, Fizazi K, et al. *Eau Guidelines on Testicular Cancer*. *Eur Urol*. 2011;60(2):304 -19.
38. Ghezzi M, Berretta M, Bottacin A, Palego P, Sartini B, Cosci I, et al. Impact of Bep or Carboplatin Chemotherapy on Testicular Function and Sperm Nucleus of Subjects with Testicular Germ Cell Tumor. *Front Pharmacol*. 2016;7:122.
39. Schrader M, Heicappell R, Müller M, Straub B et al. Impact of chemotherapy on male infertility. *Onkologie* 2001;24:326-30
40. Brydøy M, Fosså SD, Klepp O, Bremnes RM, Wist EA, Wentzel -Larsen T, et al. Paternity and Testicular Function Among Testicular Cancer Survivors Treated With Two to Four Cycles of Cisplatin -Based Chemotherapy. *Eur Urol*. 2010;58(1):134 -40.
41. Mirimanoff RO. Radiotherapy of testicular seminoma: changes over the past 10 years. *Cancer Radiother* 2003; 7 Suppl 1: 70-77.
42. Jacobsen KD, Olsen DR, Fossa K, et al. External beam abdominal radiotherapy in patients with seminoma stage I: field type, testicular dose, and spermatogenesis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997; 38(1): 95-102.

43. Rowley MJ, Leach DR, Warner GA et al. Effect of graded doses of ionizing radiation on the human testis. *Radiat Res* 1974; 59(3): 665- 678
44. Trottmann M, Becker AJ, Stadler T, Straub J, Soljanik I, Schlenker B, et al. Semen Quality in Men with Malignant Diseases before and after Therapy and the Role of Cryopreservation. *Eur Urol*. 2007;52:355 –67.
45. Singhal MK, Kapoor A, Singh D, Bagri PK, Narayan S, Nirban RK, et al. Scattered radiation to gonads: Role of testicular shielding for para-aortic and homolateral iliac nodal radiotherapy. *J Egypt Natl Canc Inst*. 2014;26(2):99 –101.
46. Brannigan RE, Sandlow JI. Cryopreservation of Sperm After Chemotherapy *Androlog Summary*. North. 2008;29(3):1 –2.
47. Paoli D, Gallo M, Rizzo F, Spanò M, Leter G, Lombardo F, et al. Testicular cancer and sperm DNA damage: Short - and long -term effects of antineoplastic treatment. *Andrology*. 2015;3(1):122 –8.
48. Shin D, Lo KC, Lipshultz LI. Treatment Options for the Infertile Male With Cancer. *J Natl Cancer Inst Monogr*. 2005;(34):48 –50.
49. Spermon JR, Kiemeneij LA, Meuleman EJ, Ramos L, Wetzels AMM, Witjes JA. Fertility in men with testicular germ cell tumors. *Fertil Steril*. 2003;79 Suppl 3(June):1543 –9.
50. Howell SJ, Shalet SM. Spermatogenesis after cancer treatment: damage and recovery. *J Natl Cancer Inst Monogr*. 2005;(34):12 –7.
51. Magelssen H, Haugen TB, von Düring V, Melve KK, Sandstad B, Fosså SD. Twenty years experience with semen cryopreservation in testicular cancer patients: Who needs it? *Eur Urol*. 2005;48(5):779 –85.
52. Sonnenburg DW, Brames MJ, Case -Eads S, Einhorn LH. Utilization of sperm banking and barriers to its use in testicular cancer patients. *Support Care Cancer*. 2015;23(9):2763 –8.
53. Žáková J, Lousová E, Ventruba P, Crha I, Pochopová H, Vinklářková J, et al. Sperm cryopreservation before testicular cancer treatment and its subsequent utilization for the treatment of infertility. *Sci World J [internet]*. 2014; 2014:1 -8. Available from: <https://www.hindawi.com/journals/tswj/2014/575978/>
54. Molnár Z, Berta E, Benyó M, Póka R, Kassai Z, Flaskó T, et al. Fertility of testicular cancer patients after anticancer treatment--experience of 11 years. *Pharmazie*. 2014;69(6):437 –41.
55. Pong Y, Kao M, Lu Y, Lee IC, Hsieh J - T, Tsai VFS, et al. The Biochemical and Pathological Correlates of Successful Semen Cryopreservation From Patients With Testicular Cancer: A Single Tertiary Center Experience. *Urology*. 2016;88:76 -80
56. Suzuki K, Shin T, Shimomura Y, Iwahata T, Okada H. Spermatogenesis in tumor -bearing testes in germ cell testicular cancer patients. *Hum Reprod*. 2015;30(12):2853 –8.
57. Furuhashi K, Ishikawa T, Hashimoto H, Yamada S, Ogata S, Mizusawa Y, et al. Onco - testicular sperm extraction: Testicular sperm extraction in azoospermic and very severely oligozoospermic cancer patients. *Andrologia*. 2013;45(2):107 –10.
58. Delouya G, Baazeem A, Boman JM, Violette P, Saad F, Zini A. Identification of Spermatozoa in Archived Testicular Cancer Specimens: Implications for Bench Side Sperm Retrieval at Orchidectomy. *Urology*. 2010;75(6):1436 –40.
59. Choy JT, Wiser HJ, Bell SW, Cashy J, Brannigan RE, Köhler TS. Predictors of spermatogenesis in orchidectomy specimens. *Urology*. 2013;81(2):288 –92.
60. Hsiao W, Stahl PJ, Osterberg EC, Nejat E, Palermo GD, Rosenwaks Z, et al. Successful treatment of postchemotherapy azoospermia with microsurgical testicular sperm extraction: The Weill Cornell experience. *J Clin Oncol*. 2011;29(12):1607 –11.
61. Shin T, Kobayashi T, Shimomura Y, Iwahata T, Suzuki K, Tanaka T, et al. Microdissection testicular sperm extraction in Japanese patients with persistent azoospermia after chemotherapy. *Int J Clin Oncol*. 2016;21(6):1167 –71.
62. Moody JA, Ahmed K, Yap T, Minhas S, Shabbir M. Fertility management in testicular cancer: the need to establish a standardized and evidence-based patient-centric pathway. *BJU Int*. 2018 Jun 19. doi: 10.1111/bju.14455. [Epub ahead of print]

Testis Kanserlerinde PET'in Kullanımı

Metin Savun, Mehmet Fatih Akbulut

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Üroloji Kliniği

Pozitron Emisyon Tomografisi (PET); vücudun biyolojik fonksiyonunu moleküler düzeyde görüntüleme olanağı sunan bir görüntüleme yöntemidir. Günümüzde en yaygın olarak kullanılan radyonüklid; yarılanma ömrü 110 dakika olan F-18 florodeoksiglukoz (F-18 FDG)'dur. Kanseri hücreleri normal hücrelere göre daha çok glikoz tükettikleri için bir glikoz analogu olan F-18 FDG tutulumları daha fazladır. F-18 FDG PET; pek çok malign hastalığın tanısında, evrelendirmede, tedaviye yanıtın takibinde, nükslerin araştırılmasında önemli bir role sahiptir. Bununla birlikte F-18 FDG'nin vücuttan böbrekler aracılığıyla atılması nedeniyle üriner sistem malignitelerinin değerlendirilmesinde yanlış pozitif yorumlara neden olabilmektedir. PET'in bilgisayarlı tomografi (BT) ile kombinasyonu metabolik görüntüleme yanında anatomik görüntülemenin de yapılmasına imkan verir (1-3).

Testis tümörlerinin tanısı sıklıkla %100'e yakın duyarlılığı ve ucuz olması nedeniyle ultrasonografi (USG) ile konulurken şüpheli durumlarda manyetik rezonans görüntüleme (MRG) faydalı olmaktadır (4). Bununla birlikte PET rutin olarak kullanılmamaktadır. Ambrossini ve arkadaşlarının yaptığı çalışmaya göre PET'in seminom tanılı lezyonların saptanma-

sında duyarlılığı yüksek iken (duyarlılık %92, özgüllük %84) nonseminomatöz germ hücreli tümörler (NSGHT)'de duyarlılığın azaldığı (duyarlılık %77, özgüllük %95) gösterilmiştir (5).

Radikal orşiektomi sonrası evrelendirmede günümüzde rutin olarak kontrastlı BT kullanılmaktadır. Bununla birlikte PET; bir santimetreden küçük lezyonların gösterilmesinde yetersiz kaldığı için evrelendirmede yeri yoktur (6). Testis kanserinin evrelemesinde PET kullanımını destekleyen herhangi bir kanıt yoktur. De Vit ve arkadaşları tarafından ileri evre NSGHT hastalarının evrelendirmesinde PET ve BT'nin karşılaştırıldığı çalışmada PET'in BT'ye belirgin üstünlüğü saptanmamıştır. BT'nin duyarlılığı %41, özgüllüğü %95 iken; PET'in duyarlılığı %66, özgüllüğü %98 saptanmıştır (7).

Testis kanserinin tanı ve evrelendirmesinde PET rutin kullanımda olmamasına rağmen takipte rutin olarak kullanılmaktadır. Özellikle seminomu olan hastalarda kemoterapi sonrası takipte yararlıdır (8). Santis ve arkadaşlarının kemoterapi sonrası nüks eden 51 metastatik seminom hastası üzerinde yaptığı BT ve PET'i karşılaştırdığı SEMPET çalışmasında rezidü kitleleri saptamada PET'in duyarlılığı %80,

özgüllüğü %100, pozitif öngörü değeri %100, negatif öngörü değeri %100'dür. Bununla birlikte BT'nin duyarlılığı %70, özgüllüğü %74, pozitif öngörü değeri %37, negatif öngörü değeri %92'dir (9).

Santis ve arkadaşlarının çalışmasına benzer şekilde Becherer ve arkadaşları tarafından kemoterapi sonrası nüks eden 54 metastatik seminom hastası üzerinde yaptığı BT ve PET'i karşılaştırdığı çalışmada rezidü kitleleri saptamada BT'nin duyarlılığı %73 iken PET'in duyarlılığı %80'dir. Bununla birlikte BT'nin özgüllüğü %73 iken PET'in özgüllüğü %100'dür. PET'in 3 santimetrenin üstündeki tümörlerde pozitif öngörü değeri ve negatiflik öngörü değeri %100 iken; 3 santimetrenin altındaki tümörlerde pozitif öngörü değeri %100, negatif öngörü değeri %94'tür (10).

SEMPET çalışmasının daha geniş serisi Bachner ve arkadaşları tarafından 2010 yılında 127 hastayla yayınlanmıştır. Bu çalışmada rezidü kitleleri saptamada PET'in duyarlılığı %67, özgüllüğü %82, pozitif öngörü değeri %42, negatif öngörü değeri %93'tür. Bununla birlikte BT'nin duyarlılığı %67, özgüllüğü %44, pozitif öngörü değeri %19, negatif öngörü değeri %87'dir. Bu çalışmada kemoterapi sonrası PET'in çekilme zamanı ile duyarlılığı ve özgüllüğü arasındaki ilişki de araştırılmıştır. Buna göre kemoterapiden 6 hafta ve sonrasında çekilen PET'in duyarlılığının ve özgüllüğünün kemoterapiden sonraki ilk 6 hafta içinde çekilen PET'e göre daha yüksek olduğu gösterilmiştir (11).

Nonseminomatöz germ hücreli tümörlerde PET kullanımının kemoterapi sonrası takipte yararını destekleyen herhangi bir kanıt yoktur (12). Buchler ve arkadaşları tarafından kemoterapi sonrası nüks eden 93 NSGHT hastası üzerinde yapılan çalışmada hastalar ortalama 52.8 ay (3.5-135.7 ay) takip edilmiştir. Bu çalışmada PET'in NSGHT hastalarının kemoterapi sonrası takibinde negatif öngörü değeri %81.7'dir (13).

Avrupa Üroloji Derneği'nin testis kanseri kılavuzuna göre kemoterapi sonrası BT'de 3 cm'den büyük rezidü kitlesi olan seminom hastalarının PET ile değerlendirilmesi önerilmektedir (kemoterapiden en az 6 hafta sonra); 3 cm'den küçük rezidü kit-

lesi olan seminom hastalarına opsiyonel olarak PET çekilebileceği önerilmiştir. Bununla birlikte NSGHT hastalarının takibinde PET önerilmemektedir (14).

Sonuç olarak, testis tümörünün tanı ve evrelendirilmesinde PET'in kullanımı rutin olarak önerilmezken seminomu olan hastaların kemoterapi sonrası takiplerinde PET kullanımı önerilmektedir. Özellikle 3 cm'den büyük kitlesi olan hastalarda PET'in duyarlılığı ve özgüllüğü oldukça yüksektir. Bununla birlikte PET'in kemoterapi sonrası en erken 6 hafta sonra çekilmesi gerektiği unutulmamalıdır.

KAYNAKLAR

1. Powles T, Murray I, Brock C, Oliver T, Avril N. Molecular positron emission tomography and PET/CT imaging in urological malignancies. *Eur Urol*. 2007;51(6):1511-1521.
2. Treglia G, Cason E, Fagioli G. Recent applications of nuclear medicine in diagnostics (I part). *Italian Journal of Medicine* 2013;4(2):84-91.
3. Hess S, Blomberg BA, Zhu HJ, Høiland-Carlsen PF, Alavi A. The pivotal role of FDG-PET/CT in modern medicine. *Acad Radiol* 2014;21(2):232-249.
4. Kim W, Rosen MA, Langer JE, Banner MP, Siegelman ES, Ramchandani P. US-MR imaging correlation in pathologic conditions of the scrotum. *Radiographics* 2007;27(5): 1239-1253.
5. Ambrosini V, Zucchini G, Nicolini S, Berselli A, Nanni C, Allegri V et al. 18 F-FDG PET/CT impact on testicular tumours clinical management. *Eur J Nucl Med* 2014;41(4):668-673.
6. Kreydin EI, Barrisford GW, Feldman AS, Preston MA. Testicular cancer: what the radiologist needs to know. *American Journal of Roentgenology* 2013;200(6):1215-1225.
7. De Wit M, Brenner W, Hartmann M, Kotzerke J, Hellwig D, Lehmann J et al. [18F]-FDG-PET in clinical stage I/II non-seminomatous germ cell tumours: results of the German multicentre trial. *Ann Oncol* 2008;19(9):1619-1623.
8. Brunereau L, Bruyère F, Linassier C, Baulieu JL. The role of imaging in staging and monitoring testicular cancer. *Diagnostic and interventional imaging* 2012;93(4):310-318.
9. De Santis M, Becherer A, Bokemeyer C, Stoiber F, Oechsle K, Sellner F 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):1034-1039.
10. Becherer A, De Santis M, Karanikas G, Szabó M, Bokemeyer C, Dohmen BM et al. FDG PET is superior to CT in the prediction of viable tumour in postchemotherapy seminoma residuals. *Eur J Radiol* 2005;54(2):284-288.
11. Bachner M, Loriot Y, Gross-Goupil M, Zucali PA, Horwich A, Germa-Lluch JR et al. 2-18fluoro-deoxy-D-glucose positron emission tomography (FDG-PET) for postchemotherapy seminoma residual lesions: a retrospective validation of the SEMPET trial. *Ann Oncol* 2011;23(1):59-64.
12. Oechsle K, Hartmann M, Brenner W, Venz S, Weissbach L, Franzius C et al. [18F] Fluorodeoxyglucose positron emission tomography in non-seminomatous germ cell tumors after chemotherapy: the German multicenter positron emission tomography study group. *J Clin Oncol* 2008;26(36):5930-5935.
13. Buchler T, Simonova K, Fencel P, Jarkovsky J, Abrahamova J. Clinical outcomes of patients with nonseminomatous germ cell tumours and negative postchemotherapy positron emission tomography. *Cancer Invest* 2012;30(6):487-492.
14. Albers P, Albrecht W, Algaba F, Bokemeyer C, Cohn-Cedermark G, Fizazi K. Guidelines on testicular cancer: 2015 update. *Eur Urol*, 2015;68(6):1054-1068.

Testis Kanserinde Kemoterapi Sonrası Retroperitoneal Kitlelere Yaklaşım Nasıl Olmalıdır?

Sarp Korcan Keskin

Bahçeşehir Üniversitesi Tıp Fakültesi, Medical Park İstanbul Göztepe Hastanesi

Metastatik germ hücreli testis kanseri (GHTK) tedavisi temel olarak cerrahi ve kemoterapiden oluşmaktadır. Bu tanı ile kemoterapi uygulanan hastaların yaklaşık üçte birinde rezidüel retroperitoneal hastalık mevcuttur¹. Yüksek doz kemoterapinin kurtarma ayarında konvansiyonel doz kemoterapiye kıyasla hayatta kalma yararı sağlayıp sağlamadığı konusunda hâlâ tartışmalar vardır. Kurtarma terapisini takiben ya da kemoterapiye dirençli hastalıktan sonra;sağkalımı arttırmak adına, rezeke edilebilen tüm kitleler için cerrahi uygulanmaya çalışmalıdır. Non-seminomatöz (NS)GHTK tanısı ile tedavi edilen olgularda kemoterapiden sonra >1 cm rezidüel kitle bulunan tüm hastalara, canlı GHTK ve matür teratom barındırma riski anlatılmalı ve bu hastalara kemoterapi sonrası retroperitoneal lenf nodu diseksiyonu (KS-RPLND) yapılmalıdır. Kemoterapiden sonra tam serolojik remisyon ve <1 cm radyografik rezidüel kitlesi olan hastalarda % 6-9 oranında relaps riski vardır^{2,3}. KS-RPLND'yi takiben patolojik inceleme prognoz tayini açısından önemlidir. Eğer rezeke edilen hastalık sadece teratom içeriyor ise kür şansı %90'ın üzerinde iken; canlı GHTK hücrelerinin varlığı yüzdesel olarak de-

ğerlendirilmeli ve bu hastalar için ek tedaviler düşünülmelidir.

Kemoterapi sonrası rezidü hastalığın tanısı özellikle düşmeyen ya da yükselen bir tümör belirticinin olmadığı durumlarda görüntüleme ile konulmaktadır. Günümüzde bu konuda en çok kullanılan tetkik, kontrastlı bilgisayarlı tomografidir (BT). Ancak, bu hastalarda tekrarlayan çekimler gerekeceği de düşünülerek manyetik rezonans (MR) ile takip protokolleri de uygulanmaktadır. 18-florodeoksiglukoz (18-FDG) pozitron emisyon tomografisi (PET) de kemoterapi sonrası canlı kanser dokusunun varlığını araştırmakta denenmiştir. Ancak bu görüntüleme yöntemi her ne kadar 3 cm'den büyük boyutlu seminomatöz (SM) GHTK için anlamlı sonuçlar verse de prospektif bir çalışmada non-seminomatöz tümörler için %40 civarında bir yanlış negatiflik oranı gösterilmiştir⁴.

KS-RPLND spesimeninin histopatolojik incelemesi ek tedavi ve takip protokolleri açısından belirleyicidir. Günümüzde onkolojik tedavi modalitesinde ve modern kemoterapi ilaçlarındaki gelişmeler sayesinde ilerlemiş NS-GHTK tanısı ile ilk kemoterapi uygulamasından sonra canlı kanser hücresi görül-

me oranı %10-15, teratom %35-40 ve nekroz %40-50 oranlarında görülmektedir⁵.

Rezidüel kitlelerin histolojilerini yüksek güvenilirlik ile tahmin edebilmek adına pek çok model geliştirilmiştir. Bunların en öne çıkanı ise KS-RPLND patolojisi sonuçlarında regresyon analizi kullanılarak yapılan bir algoritmadır. Serum tümör belirteçlerinin normal olması, rezidüel kitlenin 1 cm'den küçük olması ve kemoterapi sonrasında radyolojik olarak %90'dan fazla küçülme görülmesi halinde nekrotik doku olduğu yönünde tahmin yapılabilir⁶. Ancak yine de hangi hastaların gözlem ile takip edilebileceği konusunda net bir konsensus sağlanamamıştır. Zira, tüm düşük risk profil özelliklerini taşıyan 1 cm'den küçük rezidüel kitlelerde bile %30'a varan teratom veya canlı tümör hücresi oranları bildiren seriler mevcuttur⁷.

Diğer taraftan NS- GHTK tanısı ile kemoterapi tedavisi sonrasında 1cm'den büyük rezidüel kitlesi bulunan hastalardaki ilk tedavi seçeneği cerrahidir. Her ne kadar uygulanacak cerrahi teknik ve disseke edilecek bölgeler konusunda görüş ayrılıkları olsa da; ilk seçenek tedavi modalitesinin PK-RPLND olduğu konusunda yaygın bir konsensus mevcuttur. Birçok çalışma, standart RPLND prosedüründe bilateral cerrahiye gerek duyulmadığını belirtmiştir⁸⁻¹⁰. Ancak Dünyaca ünlü bir kanser merkezinin sonuçlarına göre, standart olarak uygulanan RPLND'nin yerine genişletilmiş ve bilateral disseksiyonla, rutin cerrahi sınırlarının dışında tümör bulunma oranı %32'ye kadar çıkmaktadır¹¹.

KS-RPLND cerrahisi özellikle primer RPLND ile teknik açıdan karşılaştırıldığında çok daha büyük zorluklar içermektedir. Özellikle sinir koruyucu cerrahi uygulamak çok daha komplike yöntemler ve bu tür cerrahi için yüksek bir deneyim gerektirir. Uluslararası Germ Hücre Sınıflandırma Konsensus Grubu'nun verilerine göre görülebilen tüm rezidü kitlelerin rezeke edilmesi ve histopatolojide canlı tümör oranının %10'un altında olması halinde sağkalım sonuçları oldukça iyi olmakta ve bu hastalar adjuvan kemoterapiye gerek olmaksızın güvenle takip edilebilirler¹². Bu cerrahi açık, laparoskopik

veya robotik yardımlı olarak yapılabilir. Ancak çalışmalarda laparoskopik veya robotik cerrahinin açık cerrahiye üstünlüğü henüz net olarak gösterilememiştir.

Adjuvan cerrahi ise KS-RPLND uygulanan hastaların yaklaşık %20'sinde gerekli olan ek cerrahi prosedürlerdir. En sık görüleni sol nefrektomi olup, bunu vena cava veya aort rezeksiyonu gibi vasküler girişimler takip etmektedir^{13,14}. Rezidüel ekstrapitoneal tüm kitlelerin rezeksiyonu kritik öneme sahiptir, çünkü bu bölgelerin %50'ye kadar oranda teratom ve canlı tümör içerdikleri gösterilmiştir¹⁵. Teratomların vena cava invazyonu yapmaları nadir bir olgu olup bu kitlelerin de rezeksiyonu ve gerekli damar müdahaleleri genellikle küratif olmaktadır¹⁶.

Kemoterapi sırasında serum tümör belirteçleri normalleşirken büyüyen kitleler genellikle kemoterapiye dirençli bir teratom varlığını gösterir. Bu fenomene büyüyen teratom sendromu denir. Bu kitleler kemoterapi gibi radyoterapiye de dirençlidir ve bu nedenle tanı konduğu takdirde ameliyat planlanmalıdır. Her ne kadar benign karakterde olsalar da; hızlı büyüyerek lokal morbiditeye neden olabilirler. Cerrahi için planlanmış olan kemoterapi tedavisinin bitmesi beklenmelidir¹⁷.

KS-RPLND sonrası takip protokollerinin öncelikli amacı olası hastalık relapsını geç kalmadan yakalamaktır. Ayrıca geç toksisiteler ve sekonder kanserlerin yakalanması açısından da önemlidir. Henüz bu konuda bir konsensus sağlanamamıştır. Ancak belirli aralıklarla, fiziksel muayene, akciğer filmi, testis tümör belirteçleri ve BT çekimleri ile yapılmaktadır.

İleri evre seminomatöz GHTK olgularında cisplatin temelli KT sonrasında rezidüel kitle görülmesi oldukça nadir olmakla beraber bu durum genellikle büyük damarların etrafında kağıt-benzeri bir doku birikimi olarak görülür. Rutin PK-RPLND seminomatöz tümörler için halen tartışmalıdır ve hastanın tümör boyutu ve PET bulgularına göre kişisel olarak değerlendirilmelidir. Unutulmamalıdır ki, bu hasta grubunda 3 cm'de küçük rezidüel kitlelerde canlı tümöre rastlanma olasılığı neredeyse hiç yoktur. 3

cm'den büyük kitlelerde ise farklı serilerde %20'ye varan canlı tümör oranları bildirilmiştir¹⁸.

Sonuç olarak, ileri evre germ hücreli testis kanseri hastalarında uzun süreli hastaliksız sağkalım ancak kemoterapi ve uzman ellerde yapılan ek cerrahiler ile mümkün olmaktadır. Kemoterapi sonrası retroperitoneal alanda görülen rezidüel kitlelerin natürünü ve histopatolojisini yüksek doğruluk ile tahmin edecek bir klinik parametre henüz mevcut değildir. Ancak retrospektif incelemeler ile elde edilen veriler sayesinde üzerinde uzlaşılan en temel kriter non-seminomatöz vakalarda 1 cm, seminomatöz vakalarda 3 cm'de büyük kitlelerin eksize edilmesi gerekliliğidir. Antegrad ejakülasyonu korumak adına tüm RPLND operasyonları sinir koruyucu olarak yapılmalıdır. Tedavi sonrası takip ise risk gruplarına göre kişiselleştirilerek planlanmalıdır.

KAYNAKLAR

1. Daneshmand S, Albers P, Fossa SD, et al. Contemporary management of postchemotherapy testis cancer. *Eur Urol.* 2012;62(5):867-876.
2. Daneshmand S, Djaladat H, Nichols C. Management of residual mass in nonseminomatous germ cell tumors following chemotherapy. *Ther Adv Urol.* 2011;3(4):163-171.
3. Vergouwe Y, Steyerberg EW, Foster RS, et al. Predicting retroperitoneal histology in postchemotherapy testicular germ cell cancer: a model update and multicentre validation with more than 1000 patients. *Eur Urol.* 2007;51(2):424-432.
4. Pfannenber AC, Oechsle K, Bokemeyer C, et al. The role of [(18)F] FDG-PET, CT/MRI and tumor marker kinetics in the evaluation of post chemotherapy residual masses in metastatic germ cell tumors--prospects for management. *World J Urol.* 2004;22(2):132-139.
5. In McDougal WS, In Wein, A. J., In Kavoussi, L. R., In Partin, A. W., & In Peters, C. Campbell-Walsh urology eleventh edition. 2016:784-838.
6. Steyerberg EW, Keizer HJ, Fossa SD, et al. Prediction of residual retroperitoneal mass histology after chemotherapy for metastatic non-seminomatous germ cell tumor: multivariate analysis of individual patient data from six study groups. *J Clin Oncol.* 1995;13(5):1177-1187.
7. Oldenburg J, Alfsen GC, Lien HH, Aass N, Waehre H, Fossa SD. Post-chemotherapy retroperitoneal surgery remains necessary in patients with nonseminomatous testicular cancer and minimal residual tumor masses. *J Clin Oncol.* 2003;21(17):3310-3317.
8. Beck SD, Foster RS, Bihle R, Donohue JP, Einhorn LH. Is full bilateral retroperitoneal lymph node dissection always necessary for postchemotherapy residual tumor? *Cancer.* 2007;110(6):1235-1240.
9. 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(1):217-224.
10. Rabbani F, Goldenberg SL, Gleave ME, Paterson RF, Murray N, Sullivan LD. Retroperitoneal lymphadenectomy for post-chemotherapy residual masses: is a modified dissection and resection of residual masses sufficient? *British journal of urology.* 1998;81(2):295-300.
11. Carver BS, Shayegan B, Eggener S, et al. Incidence of metastatic non-seminomatous germ cell tumor outside the boundaries of a modified postchemotherapy retroperitoneal lymph node dissection. *J Clin Oncol.* 2007;25(28):4365-4369.
12. 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(10):2647-2657.
13. Stephenson AJ, Tal R, Sheinfeld J. Adjunctive nephrectomy at post-chemotherapy retroperitoneal lymph node dissection for nonseminomatous germ cell testicular cancer. *J Urol.* 2006;176(5):1996-1999; discussion 1999.
14. Winter C, Pfister D, Busch J, et al. Residual tumor size and IGCCCG risk classification predict additional vascular procedures in patients with germ cell tumors and residual tumor resection: a multicenter analysis of the German Testicular Cancer Study Group. *Eur Urol.* 2012;61(2):403-409.
15. Carver BS, Sheinfeld J. Management of post-chemotherapy extra-retroperitoneal residual masses. *World J Urol.* 2009;27(4):489-492.
16. Duty B, Daneshmand S. Resection of the inferior vena cava without reconstruction for urologic malignancies. *Urology.* 2009;74(6):1257-1262.
17. Spiess PE, Kassouf W, Brown GA, et al. Surgical management of growing teratoma syndrome: the M. D. Anderson cancer center experience. *J Urol.* 2007;177(4):1330-1334; discussion 1334.
18. Heidenreich A, Thuer D, Polyakov S. Postchemotherapy retroperitoneal lymph node dissection in advanced germ cell tumours of the testis. *Eur Urol.* 2008;53(2):260-272.

Adjuvan Tedavilerde Erken ve Geç Dönem Yan Etkilerin Gözden Geçirilmesi

Nejdet Karşıyakalı¹, Muhsin Balaban², Uğur Yücetaş¹

¹İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi Üroloji Kliniği, Samatya-Fatih/İstanbul

²Medicana International İstanbul, Beylikdüzü/İstanbul

Özet

Testisin germ hücreli kanserleri tedavi edilebilir hastalıklardır. Evre 1 hastalığın tedavisinde sadece cerrahi sıklıkla yeterli olabilmektedir. İyi prognostik grupta yer alan evre 2 seminomda uygulanabilen radyoterapi ve diğer evrelerdeki germ hücreli kanserlerde uygulanan kemoterapi tedavi seçenekleri ile ileri evre hastalıklarda %95'e varan uzun dönem sağ kalım sonuçları elde etmek mümkündür. Buna rağmen sadece cerrahi uygulanan hastalar ile karşılaştırıldığında radyoterapi ve kemoterapi alan hastalarda daha düşük genel sağ kalım oranları bildirilmektedir. Uzun dönem sağ kalım elde edilen bu hastalar ikincil maligniteler, kardiyovasküler hastalıklar ve metabolik sendrom açısından yüksek risk altındadır. Bunun yanı sıra ototoksisite, nörotoksisite ve fertilitate problemleri gibi yaşamı tehdit etmeyen sağlık sorunları da sıklıkla karşımıza çıkmaktadır.

Giriş

Germ hücreli kanserler (GHK) 1970'li yıllarda tanımlanan sisplatin bazlı kemoterapi rejimleri sonrasında

10 yıllık sağ kalım oranları %95'in üzerinde olan solid tümörlerdir (1). Genç erkeklerde en sık görülen malignite testis kanserleridir (2) ve GHK'ler sıklıkla yaşam beklentisi yüksek olan 18-40 yaş arası erkeklerde görülmektedir. Yaş bağımlı eşleştirme yapıldığında, normal popülasyona göre GHK nedeniyle tedavi edilen ve uzun dönem sağ kalım elde edilen hastalarda mortalite oranları daha yüksektir (3). Mortalite oranlarındaki bu farklılık ne yazık ki modern kemoterapi yöntemlerine ya da daha düşük alana uygulanan radyoterapiye rağmen değişmemektedir (4). Daha da ilginç küre şansı oldukça yüksek olan seminomda dahi tedaviden 1 yıl sonra tümöre bağımlı olmayan mortalite riskinin yaklaşık 3 kat daha yüksek olduğu gösterilmiştir (5). Bu mortalite oranlarının yüksek olmasında radyoterapi ve kemoterapi önemli rol oynamaktadır. Metastatik testis kanseri nedeniyle sisplatin bazlı kemoterapi uygulanan hastaların plazmalarında tedaviden 20 yıl sonra bile platin bulunduğu gösterilmiş ve bu durumun uzun dönem yan etkilerden sorumlu olabileceği bildirilmiştir. Cerrahi ile küre olasılığı yüksek olan hastalarda toksisiteyi azaltmak amacıyla günümüzde uygulanan kemoterapi rejimlerinde sıklıkla sayısı azaltılmıştır (6).

İkincil Maligniteler

Günümüzdeki veriler ışığında radyoterapi (RT) ve kemoterapi (KT) sonrası görülebilen germ hücreli olmayan, solid ikincil malignitelerin rölatif riski yaklaşık 2 kat artmaktadır. Kemoterapiye ikincil lösemi sıklıkla ilk 10 yıl içerisinde ortaya çıkmasına rağmen ikincil solid tümörler sıklıkla birinci dekattan sonra tanı almaktadır. Uluslararası toplum tabanlı bir çalışmada abdominal ve pelvik bölgeye ortalama 10,9 Gy RT uygulandığında lösemi riskinin 3 kat arttığı bildirilmiştir (7). İkincil malignitelerin ortaya çıkmasında iki önemli risk faktörü sorumlu tutulmaktadır. Bunlardan ilki hastanın yaşı (Genç hastalar daha yüksek risk altında) diğeri ise hastanın almış olduğu KT dozudur. Bu bağlamda yüksek doz KT hem solid hem de hematolojik ikincil maligniteler ile ilişkilendirilmiştir (8). Lösemi gelişene kadar geçen ortanca süre 5 yıl iken hastaların dörtte birinde ilk dekattan sonra da lösemi görülebilmektedir (7). Yüksek doz KT'yi takiben hematolojik maligniteler ilk 2 yıl, solid tümörler ise ortalama 5. yılda sıklıkla görülmektedir. Ayrıca testis kanseri öyküsü olan hastalara kontralateral testiste metakron tümör gelişimi kümülatif riskinin %1,9 olduğu konusunda bilgi verilmelidir (9).

Radyoterapiye Bağlı İkincil Maligniteler: GHK nedeniyle RT uygulanan hastalarda da ikincil solid tümör görülme riski artmaktadır. Görülen bu ikincil maligniteler sıklıkla RT uygulanan bölgeye yakın olan mesane, kalın barsak, mide, pankreas gibi solid organlarda ortaya çıkmaktadır. Testis kanseri nedeniyle RT uygulanan 40.576 hastanın olduğu geniş bir seride 10 yıllık sağ kalım elde edilen grupta solid kanser gelişimi açısından ikincil kanser gözlenme oranı 1,55 olarak tespit edilmiştir (95% CI; 1,48-1,62) (10). Kontrol grubu olarak sadece cerrahi uygulanan hastalar seçildiğinde ve diyafram altına 40-50 Gy RT uygulandığında ikincil maligniteler için tahmini rölatif risk 26-35 Gy RT uygulananlara göre 2,3'ten 3,2'ye çıkmaktadır (11). Beş yıl içerisinde mide kanseri riski 5,9 ve pankreas kanseri riski 2,9 kat artmaktadır (12). Başka bir hasta grubunda seminom ve non-seminomatöz GHK'ler için ikincil malignite

riskleri sırasıyla %2,1 ve %1,3 olarak bildirilmiştir. Bu hasta grubunda seminom nedeniyle tedavi edilenlerde solid tümör gelişimi açısından en yüksek riskli ikincil maligniteler sırasıyla böbrek kanseri (RR: 3,65; 1,82-6,53) ve özofagus kanseri (RR: 4,95; 1,82-10,78) olarak bildirilmiştir (13).

Kemoterapiye Bağlı İkincil Maligniteler: Hem-Minki ve ark.'ları non-seminomatöz GHK nedeniyle tedavi edilen hastalarda en yüksek riskli ikincil malignitelerin böbrek kanseri ve lösemi olduğunu bildirmiştir (Sırasıyla RR: 4,19; 1,36-9,79 ve 4,08; 1,5-8,89). Bunun yanı sıra özellikle genç hastalarda, karsinojenlerin idrar yoluyla atılımı nedeniyle mesane kanseri riski artmıştır (13). Travis ve ark.'ları uzun dönem sağ kalım elde edilen 29.000 testiküler GHK hastasının 1.406'sında ikincil malignite saptadığını ve en yüksek riskin hematolojik malignitelerde olduğunu; bunun yanı sıra pankreas tümörü, mide kanseri, kolorektal karsinom, mesane kanseri, malign melanom ve sarkom riskinin de artmış olduğunu bildirmişlerdir (14). Ne yazık ki modern KT rejimi uygulanan hastalarda da ikincil malignite riski yükselmektedir (15). İkincil solid maligniteler ile ilgili yapılan çalışma verileri çoğunlukla modern sisplatin bazlı KT rejimlerinin uygulanmaya başlandığı 1980'li yıllardan öncesine dayanmaktadır. Bu dönemde yayınlanan Uluslararası çalışmalarda ikincil maligniteler için artmış risk 1,8 kat olarak bildirilmiştir. Buna karşın modern sisplatin bazlı KT rejimlerinin uygulanmaya başlanmasından sonra elde edilen sonuçların değerlendirildiği 12.000'den fazla hasta içeren bir çalışmada, sadece cerrahi uygulanan hastalara göre ikincil malignite riskinin sadece 1,4 kat artmış olduğu saptanmıştır (15). Sisplatinin karsinojen olduğu hayvan modellerinde gösterilmiştir. İdrar ile atılımı nedeniyle mesanede doğrudan toksisiteye yol açmasının yanı sıra platinin bazı organlarda birikmesi patofizyolojik süreçte rol oynayabilir. Daha önce bahsedildiği gibi sisplatin bazlı KT rejimlerinden 15-20 yıl sonra bile mesane ve böbrek kanseri vakaları bildirilmiştir (16). Uzun dönem sağ kalım elde edilen testis kanseri hasta-

larında lösemi riski 2,6 kat artmıştır. Lösemi gelişiminde de sisplatinin rolü olmasına rağmen ikincil olarak gelişen akut myeloblastik lösemi (AML) gelişiminden esas sorumlu kemoterapotik ajan etoposiddir. Kemoterapiye bağlı gelişen lösemi riski doz bağımlıdır (Kümülatif etoposid dozu 2 g/m²'den düşük olduğunda risk %0,5 ve 2 g/m²'den yüksek olduğunda risk %2) (17). Kemoterapi sonrası erken dönemde izlenen sarkomlar teratomdan dönüşmüş olabilmekteyken, geç dönemde izlenen sarkomlardan alkilleyici ajanların geç dönem etkileri sorumlu tutulmaktadır (18).

Kardiyovasküler Hastalıklar

Yapılan birçok çalışmada KT sonrası testis kanseri hastalarında hiperlipidemi, hipertansiyon, diyabet, insülin direnci ve metabolik sendrom sıklığının sadece cerrahi uygulanan hastalara ya da genel popülasyona göre artmış olduğu gösterilmiştir. GHK hastalarında kardiyovasküler hastalık gelişim mekanizması halen net olarak aydınlatılamamış olmakla beraber KT ya da RT'nin direkt vasküler hasar oluşturmaya bağlı olduğu düşünülmektedir (19). Ayrıca in-vitro ortamda endotel hücrelere sisplatin ya da bleomisin uygulandığında sitokin yanıtı ve sitotoksikite geliştiği gösterilmiştir (20). Kemoterapi uygulanan testis kanseri hastalarında, vasküler hasara yanıt olarak endotel hücrelerinden salınan enflamatuvar bir marker olan von Willebrand faktör düzeylerinin arttığı gösterilmiştir (21). Sisplatin bazlı KT sonrasında diğer enflamasyon belirteçlerinden fibrinojen, doku plazminojen aktivatörü ve high-sensitif CRP düzeyleri de yükselmektedir (22). Yaşa göre düzenlenmiş cox regresyon analizleri yapıldığında ateroskleroz riskinin sadece cerrahi uygulanan testis kanseri hastalarına göre sadece RT (HR: 2,3; 95% CI 1,04-5,3), sadece KT (HR: 2,6; 95% CI 1,1-5,9) ve kombine KT/RT (HR: 4,8; 95% CI 1,6-14,4) alan gruplarda artmış olduğu izlenmiştir (23). Yapılan toplum tabanlı bir çalışmada KT ya da RT uygulanmadan sadece cerrahi ile tedavi edilen testis kanseri hastalarında kardiyovasküler hastalıklara bağlı ölüm riskinin 5,3 kat artmış olduğu gösteril-

miştir (24). Testis kanseri nedeniyle KT uygulanan hastalarda miyokard enfarktüsü, venöz trombüsler ve Raynaud fenomeni gibi vasküler komplikasyonlar görülebilmektedir. Bunun yanı sıra derin ven trombozu ve pulmoner emboli gibi akut kardiyovasküler yan etkiler bildirilmiştir (25). Sisplatin bazlı KT uygulanan ve uzun dönem sağ kalım elde edilen GHK hastalarında özellikle diyastolik fonksiyonlarda olmak üzere kardiyak fonksiyonlarda düşüş tanımlanmıştır. Diyastolik fonksiyonlardaki kötüleşme hastanın obez ve/veya hipertansiyonu olması durumunda daha hızlı gelişmektedir (26). Majör vasküler olay (Miyokard iskemisi ile kanıtlanmış anjina ya da miyokard enfarktüsü) insidansının tahmini değeri sisplatin bazlı KT uygulanan 87 GHK hastasında %6 olarak bildirilmiş ve bu oranın zannedilenden 7,1 kat daha yüksek olduğu tespit edilmiştir (95% CI 1,9-18,3) (27). Vasküler hastalık gelişimi açısından en yüksek risk altında olan hastalar RT ve KT rejimlerinin her ikisinin de uygulandığı hastalardır, sadece cerrahi uygulanan hastalarla karşılaştırıldığında ise sadece KT uygulanan hastalarda kardiyak hastalık insidansı 4,1 kat daha yüksektir (11).

Raynaud Fenomeni: Bleomisin tedavisi uygulanan hastaların %37'sinde gözlemlenmektedir ve kardiyovasküler toksisite açısından erken bir belirteç olabileceği düşünülmektedir (28). Endotelial hasarın erken bir belirteci olan mikroalbuminüri KT sonrasında hastaların %11'ine yakınında saptanmaktadır (22). Yapılan bir çalışmada testis kanseri hastalarında, serebrovasküler olaylar ve miyokard enfarktüsü risk artışı ile korelasyon gösteren "Karotis intimal medial kalınlık" artışı olduğu gösterilmiştir ve anlamlı artış sisplatin bazlı KT rejiminin yaklaşık 3. ayında görülmektedir (29).

Metabolik Sendrom: Güncel bir çalışmada uzun dönem sağ kalım elde edilen GHK hastalarında sağlıklı yaşam koşullarının olduğu analiz edilmiştir (30). Yüksek kan basıncı, artmış vücut kitle indeksi, hiperkolesterolemi gibi sağlık problemleri bu hastalarda sıkça izlenmektedir. Obezitesi olan, günlük düşük fiziksel egzersiz yapan ya da sigara içenlerde

ise bu sağlık sorunları anlamlı olarak daha yüksek oranlarda izlenmektedir. Testis kanseri nedeniyle KT uygulanan hastalarda kontrol gruplarına göre metabolik sendrom ve aterosklerozun erken yaşlarda görüldüğü, bu durumdan düşük testosteron düzeylerinin de sorumlu olabileceği bildirilmiştir (31). Sadece cerrahi uygulanan ve düşük doz sisplatin tedavisi alan hastalara göre toplamda 850 mg ve üzeri dozlarda sisplatin uygulanan hastalarda metabolik sendrom insidansı artmaktadır (32). Bilindiği üzere tek taraflı orşiektomi sonrasında serum testosteron düzeyleri etkilenmemektedir. Orşiektomi sonrasında adjuvan tedavi uygulandığında ise serum testosteron düzeylerinde düşüş izlenmektedir (33). Sisplatin tedavisi sonrasında ise sertoli ve leydig hücre hasarı sonucu gelişen sekonder hipogonadizm nedeniyle serum FSH ve LH düzeylerinde yükselme saptanabilir (34). Düşük serum testosteron düzeyleri metabolik sendrom gelişiminden sorumlu olabilir (35). Düşük testosteron düzeyleri vasküler düz kas yetersizliği, intima/mediada kalınlık artışı ve proenflamatuvar sitokinlerin sentezini arttırmak suretiyle endotelial disfonksiyona yol açabilir (36). Sonuç olarak düşük testosteron düzeyleri nedeniyle artmış olan metabolik sendrom riski GHK hastalarında artmış morbidite ve mortalite ile ilişkilendirilmiştir (37).

Nörotoksisite

Sisplatin bazlı kemoterapiler sonrasında hastaların yaklaşık %20-40'ında periferik nöropati gelişmektedir (28). Periferik nöropatinin genel belirtileri distal ekstremitelerde karıncalanma, uyuşma hissi ve vibrasyon duyusunda azalmadır (38). Uzun dönem sağ kalım elde edilen GHK hastalarında nörotoksisite ve ototoksisiteden asıl sorumlu ajan sisplatinidir. Sisplatin ilişkili bu yan etkiler geri dönüşümsüz olarak ortaya çıkmaktadır. Sisplatin tedavi şeması ve kümülatif dozun her ikisi de nörotoksisite şiddetine etki eder (39). Serumda rezidüel olarak saptanan platin dozu ile nörotoksisite arasında anlamlı ilişki olduğu gösterilmiştir (40). Ortanca takip süresi 11 yıl olan bir çalışmada, testis kanseri nedeniyle sisp-

latin bazlı KT sonrası hastaların bildirdiği parestezi oranları; ≥ 5 siklus uygulandığında %46 iken, 1-4 siklus KT uygulanan hastalarda %28, sadece orşiektomi uygulananlarda ise %10 olarak bildirilmiştir (39). Periferik nöropatinin önlenmesi için kanıta dayalı yeterli veri olmadığı için güncel olarak hiçbir ajan önerilmemektedir. İlaç bağımlı periferik nöropati tedavisi için ASCO kılavuzları potansiyel en güçlü ajan olarak duloksetini önermektedir (41).

Ototoksisite

Sisplatin selektif olarak koklea dış kısmındaki tüysü hücrelere hasar verir, bunun sonucunda da tinnitus ve özellikle yüksek frekanslı seslerde ortaya çıkan işitme kaybı gelişir (42). Ortanca takip süresi 58 ay olan bir çalışmada testis kanseri hastalarının %20'sinde semptomatik ototoksisite bildirilmiştir (Tinnitus %59, işitme kaybı %18) (43). Kümülatif sisplatin dozu 400 mg/m^2 'den fazla olan hastaların %50'inde tinnitus ve işitme kaybı bildirirken, 400 mg/m^2 ve daha az olanlarda bu iki semptomun %20 oranında olduğu bildirmiştir. Sisplatin bağımlı ototoksisiteyi engellemek ya da tedavi etmek için etkili bir farmakolojik ajan bulunmamaktadır. İşitme kaybı ve gürültü maruziyetini minimize edebilmek için hastalara kulak koruyucu önerilebilir (43).

Retinal Toksisite

Sisplatin bağımlı nörotoksisite sonucu görme bozuklukları nadir olarak izlenmektedir, bu durum literatürde yapılan bazı çalışmalarda gösterilmiştir (44, 45). Retinal toksisite ile ilgili Almanya'dan bildirilen çok merkezli güncel, multi-disipliner bir çalışmada GHK nedeniyle sisplatin bazlı KT uygulanan hastalarda retinal sinir fiber kalınlığı (RSFK), renkli görme, görüş keskinliği ve elektroretinogramdaki (ERG) değişimlerin sisplatin kümülatif dozu ile ilişkisi araştırılmış. RSFK'daki düşüş sisplatin kümülatif dozuyla anlamlı ilişkili bulunmuş ve kontrol grubu ile hasta grubu arasında ERG değişimleri anlamlı farklılık göstermiş. Sisplatin bazlı KT uygulanan hastalarda kronik retinal toksisitenin ilk defa değerlendirildi-

ği bu çalışmada, RSFK'daki azalmanın glokom gibi yaşla ilişkili kronik dejeneratif hastalıklarla klinik anlamlılık gösterebileceği bildirilmiştir (46).

Raynaud Fenomeni

Kemoterapi ile ilişkili Raynaud fenomeni, direkt vasküler toksisite sonucu gelişen endotelial disfonksiyona bağlı olarak ya da nörotoksisite nedeniyle anormal sempatik aktivite sonucu gelişen arteriyel vazokonstriksiyona bağlı olarak görülebilmektedir (28). Semptomlar KT sonrası 4-12 ay içerisinde başlar ve hastaların %25'inde 20 yıl boyunca izlenebilir (22). Hansen ve ark.'ları soğuk maruziyeti sonucu selektif olarak terminal arteriyollerde gelişen vazospazmı KT bağımlı Raynaud fenomeni bulgusu olan hastalarda göstermişler ve bu duruma yol açan mekanizmayı sempatik sistem hiperaktivitesi sonucu gelişen yetersiz otonöregülasyon sürecine bağlamışlardır (47). Raynaud sendromu sadece tek siklus KT sonrasında da görülebilse de üç ya da dört siklus sisplatin, vinblastin ve bleomisin rejimi kemoterapisi alan hastalardaki insidansı %35-45'lere yükselmektedir. Bleomisin tedavisi intravenöz bolus şeklinde uygulanan, yüksek kan basıncına sahip ve sigara içen hastalarda insidans artmaktadır. Raynaud fenomeni tedavisinde öncelik hasta eğitimi ve non-farmakolojik yaklaşımlardır. Bu hususta alınabilecek temel önlemler; soğuk maruziyetinden korunma, vücut ve özellikle distal ekstremitelerde sıcaklığının korunması, sigaranın bırakılması, semptomatik medikal tedavileri mümkünse kesme ve duygusal stresten uzak bir yaşam olarak sıralanabilir. Non-farmakolojik tedavilere yanıt alınamayan hastalarda kalsiyum kanal blokeri kullanımı söz konusu olabilir (48).

Fertilite ve Cinsellik

Yeni tanı alan testis kanseri hastalarının yaklaşık %50'sinde spermiyogram parametrelerinde RT ya da KT öncesinde kötüleşme izlenir (Konsantrasyon <20 milyon/ml; progresif motilite <%40; anormal morfoloji >%80) (49). Testis kanseri tedavisi sonra-

sında spermatogenez 3 majör faktöre bağlıdır; tedavi öncesi gonadal fonksiyonlar, hastanın yaşı ve tedavinin tipi. SWOG-8711 klinik çalışmasına dahil edilen 207 seminom hastasında RT sonrası sperm konsantrasyonunun 4-6 ay içinde nadir düzeylere indiği, tedavi öncesi düzeylere ise tedavi tamamlandıktan yaklaşık 10-24 ay sonra yükseldiği tespit edilmiştir (50). İyileşme açısından prognostik faktörler ise tedavi öncesindeki spermiyogram parametreleri, karboplatin bazlı KT rejimleri ve 4 ya da daha az siklus BEP rejimi uygulanmış olmasıdır. Retrospektif bir çalışmada sisplatin bazlı KT tedavisi alan testis kanseri hastalarının %64'ünde normospermi, %24'ünde oligospermi, %15'inde ise azospermi geliştiği saptanmıştır. Sperm parametrelerinde kötüleşme izlenen bu hastalar KT tamamlandıktan en az 1 yıl sonra normospermik hale gelmişlerdir (51). Tedavi sonrasında 10 yıllık çocuk sahibi olma oranları normal popülasyona göre %30 azalmış olsa da hastaların çoğu medikal yardım almadan bu şansı yakalayabilmektedir (52). Orşiektomi öncesinde sperm dondurma özellikle KT uygulanma ihtimali yüksek olan hastalar öncelikli olmakla birlikte çoğu hastaya önerilmelidir. Gonadal disfonksiyon sonucu izlenen düşük testosteron ve LH düzeyleri seksüel fonksiyon bozukluklarına ve seksüel yaşamın kötüleşmesine neden olabilir (53). LH düzeylerinin düşük olmasındaki tek prediktif faktör sisplatinin total dozu olarak bildirilmiştir (54). Spermatogonyalar radyasyon tedavisine en hassas germ hücreleri olduğu için radyoterapinin testis kanseri hastalarında kısa dönem üreme fonksiyonları üzerine olumsuz etkileri olabilir. Ayrıca retroperitoneal lenf nodu diseksiyonu uygulanan hastalar başta olmak üzere uzun dönem sağ kalım elde edilen GHK hastalarında %21 oranında retrograd ejakülasyon görülebilmektedir (55).

Hipogonadizm

Güncel bir metaanalizde, testis kanseri hastalarına uygulanan sisplatin bazlı KT (OR: 1,8) ve diyafram altına uygulanan RT (OR: 1,6) sonrasında hipogonadizm riskinin anlamlı olarak yükseldiği bildirilmiştir

(56). Hipogonadizm seksüel fonksiyonlarda ve iyilik halinde kötüleşme, fertilitate problemleri, kas güçsüzlüğü, osteoporoz, enerji kaybı ve depresyon nedeni olabilmektedir (57, 58).

Pulmoner Toksikite

Kronik akciğer hastalıklarında en önemli risk faktörü bleomisin bağımlı akut pnömoni gelişmesidir. Akut pnömoni sonrası hastaların çoğunda iyileşme izlenirken az bir kısmında pulmoner fibrozis gelişir. Bleomisin ilişkili pulmoner toksisite gelişiminden sorumlu olan risk faktörleri total bleomisin dozu, tanı yaşı, sigara içme alışkanlığı, böbrek yetmezliği ve mediyastene RT uygulanması olarak sıralanabilir (59). Bleomisin bağımlı ölümcül pulmoner toksisite insidansı yaklaşık %1-3'tür (60). Bleomisin yanı sıra sisplatin de pulmoner hasara yol açabilir. Haugnes ve ark.'ları sadece cerrahi, sadece RT, sisplatin >850 mg, düşük doz KT (Sisplatin <850 mg) ve KT ile pulmoner cerrahi uygulanan 5 hasta grubunu karşılaştırmışlardır. Bu hastaların ortalama %8'inde restriktif akciğer hastalıkları saptanmakla birlikte en yüksek risk altında olan hastaların yüksek doz KT (%17,7) ya da sisplatin ve cerrahi uygulanan (%16,7) hastalar olduğunu bildirmişlerdir (61). Her ne kadar prospektif randomize çalışmalar olmasa da bleomisin bağımlı pnömoni tedavisinde kortikosteroidler, tedavinin temel dayanağını oluşturmaktadır (59).

Nefrotoksisite

Sisplatin yüksek dozlarda glomerül hasarına yol açtığı gibi normal dozlarda proksimal ve distal tübül hücre epiteline ve renal toplayıcı sisteme hasar verir (62). Sadece sisplatin bazlı KT uygulanan hastaların çoğunda akut, geri dönüşümlü glomerüler filtrasyon hızında (GFR) düşme görülmekle birlikte bazılarında da kalıcı nefrotoksisite gelişebilmektedir (63). Uzun dönemli nefrotoksisite sıklıkla asemptomatik seyir gösterir ancak GFR'de %30'a varan düşüşler izlenebilir. Sisplatin bazlı kemoterapinin tamamlanmasından sonraki birkaç ay içe-

risinde renal fonksiyonlarda doz bağımlı bir düşüş görülmektedir. Bu durum stabil bir seyir gösterebilmekle beraber takip eden yıllarda daha da kötüye gidiş görülebilir (64). Kısa ve uzun dönem nefrotoksisite şiddetini azalmak için hastalara sisplatin bazlı KT tedavisi sırasında hidrasyonun sağlanması ve nefrotoksik ilaçlardan kaçınmaları önerilmelidir (65).

Anksiyete ve Depresyon

Norveç'te yapılan bir çalışmada testis kanseri öyküsü olan hastalara uygulanan "Hastane Anksiyete ve Depresyon Ölçeği" sonuçlarına göre, bu hasta grubunda yaşa göre eşleştirme yapılan genel popülasyona kıyasla anksiyete bozukluğunun daha yaygın olduğu bildirilmiştir ($p < 0.001$) (66). Aynı çalışmada genç yaş, periferik nöropati, ekonomik zorluklar, yaygın alkol kullanımı, seksüel endişeler ve mental problemler nedeniyle medikal tedavi öyküsünün olması anksiyete bozukluğu ile ilişkili bulunmuştur (66). Testis kanseri öyküsü olan hastalarda depresyon sıklığı %7,9-20 aralığında olduğu bildirilmiştir (67). Çaresizlik hissi, düşük sosyal desteğin olması, fiziksel semptomların çokluğu ve çocuk sahibi olma daha ağır depresyon düzeyi ile ilişkili bulunmuştur (67, 68).

Yorgunluk

Yorgunluk "National Comprehensive Cancer Network" tarafından kalıcı seyir gösteren, kansere ya da kanser tedavisine bağlı olarak gelişen, hastanın gündelik işlerini yapmasına engel olan öznel yorgunluk hissi olarak tanımlanır (69). Genel popülasyona göre malignitesi olan kimselerde kronik yorgunluk daha sık görülmektedir. Bir olgu kontrol çalışmasında testis kanseri tanılı hastalarda %16 oranında izlenen kronik yorgunluk yaşa göre eşleştirilmiş grupta %11 olarak tespit edilmiştir. Genç yaş, anksiyete, depresyon ve ko-morbiditeler kronik yorgunluk ile ilişkilidir. Ayrıca düşük testosteron düzeyleri de yorgunluğun bir başka nedeni olarak gösterilebilir (70).

Sonuç

Testis kanseri tanılı hastalarda RT ya da sisplatin bazlı KT sonrasında görülebilen ikincil malignite, metabolik sendrom ve kardiyovasküler toksisite risklerindeki artış hayati önem taşımaktadır. Uzun vadeli tedavi yönetiminde tüm bu risklerden hastaları korumak için değerlendirme araçları ve tedavi stratejileri geliştirilmelidir. Hastalar tedavi rejimleri uygulanmadan önce mevcut tedavi yöntemlerinin uzun dönem sonuçları hakkında bilgilendirilmelidir. Sağlık hizmeti veren kişiler, hastaların yaşam kalitesini arttırmak amacıyla sigara içme alışkanlığının bırakılması, fiziksel aktivitenin artırılması ve kilo kontrolü gibi hususlarda teşvik edici olmalıdır.

KAYNAKLAR

- Verdecchia A, Francisci S, Brenner H, Gatta G, Micheli A, Mangone L, et al. Recent cancer survival in Europe: a 2000-02 period analysis of EURO-CARE-4 data. *Lancet Oncol.* 2007;8(9):784-96.
- Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2017. *CA: a cancer journal for clinicians.* 2017;67(1):7-30.
- Demark-Wahnefried W, Aziz NM, Rowland JH, Pinto BM. Riding the crest of the teachable moment: promoting long-term health after the diagnosis of cancer. *J Clin Oncol.* 2005;23(24):5814-30.
- Fossa SD, Gilbert E, Dores GM, Chen J, McGlynn KA, Schonfeld S, et al. Noncancer causes of death in survivors of testicular cancer. *J Natl Cancer Inst.* 2007;99(7):533-44.
- Zagars GK, Ballo MT, Lee AK, Strom SS. Mortality after cure of testicular seminoma. *J Clin Oncol.* 2004;22(4):640-7.
- Gietema JA, Meinardi MT, Messerschmidt J, Gelevert T, Alt F, Uges DR, et al. Circulating plasma platinum more than 10 years after cisplatin treatment for testicular cancer. *Lancet.* 2000;355(9209):1075-6.
- Travis LB, Andersson M, Gospodarowicz M, van Leeuwen FE, Bergfeldt K, Lynch CF, et al. Treatment-associated leukemia following testicular cancer. *J Natl Cancer Inst.* 2000;92(14):1165-71.
- Secondino S, Necchi A, Rosti G, Badoglio M, Raggi D, Giannatempo P, et al. Incidence of secondary malignancies (SM) in patients (pts) with germ cell tumors (GCT) who received high-dose chemotherapy (HDCT): A retrospective study from the European Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT) database. *American Society of Clinical Oncology;* 2017.
- 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.
- Travis LB, Fossa SD, Schonfeld SJ, McMaster ML, Lynch CF, Storm H, et al. Second cancers among 40,576 testicular cancer patients: focus on long-term survivors. *J Natl Cancer Inst.* 2005;97(18):1354-65.
- van den Belt-Dusebout AW, de Wit R, Gietema JA, Horenblas S, Louwman MW, Ribot JG, et al. Treatment-specific risks of second malignancies and cardiovascular disease in 5-year survivors of testicular cancer. *J Clin Oncol.* 2007;25(28):4370-8.
- Hauptmann M, Borge Johannesen T, Gilbert ES, Stovall M, van Leeuwen FE, Rajaraman P, et al. Increased pancreatic cancer risk following radiotherapy for testicular cancer. *Br J Cancer.* 2016;115(7):901-8.
- Hemminki K, Liu H, Sundquist J. Second cancers after testicular cancer diagnosed after 1980 in Sweden. *Ann Oncol.* 2010;21(7):1546-51.
- 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. *J Natl Cancer Inst.* 1997;89(19):1429-39.
- Fung C, Fossa SD, Milano MT, Oldenburg J, Travis LB. Solid tumors after chemotherapy or surgery for testicular nonseminoma: a population-based study. *J Clin Oncol.* 2013;31(30):3807-14.
- Wanderas EH, Fossa SD, Tretli S. Risk of subsequent non-germ cell cancer after treatment of germ cell cancer in 2006 Norwegian male patients. *Eur J Cancer.* 1997;33(2):253-62.
- Travis LB, Beard C, Allan JM, Dahl AA, Feldman DR, Oldenburg J, et al. Testicular cancer survivorship: research strategies and recommendations. *J Natl Cancer Inst.* 2010;102(15):1114-30.
- Jenkinson HC, Winter DL, Marsden HB, Stovall MA, Stevens MC, Stiller CA, et al. A study of soft tissue sarcomas after childhood cancer in Britain. *Br J Cancer.* 2007;97(5):695-9.
- Christensen JF, Bandak M, Campbell A, Jones LW, Hojman P. Treatment-related cardiovascular late effects and exercise training countermeasures in testicular germ cell cancer survivorship. *Acta Oncol.* 2015;54(5):592-9.
- Shi Y, Inoue S, Shinozaki R, Fukue K, Kougo T. Release of cytokines from human umbilical vein endothelial cells treated with platinum compounds in vitro. *Jpn J Cancer Res.* 1998;89(7):757-67.
- Dieckmann KP, Struss WJ, Budde U. Evidence for acute vascular toxicity of cisplatin-based chemotherapy in patients with germ cell tumour. *Anticancer Res.* 2011;31(12):4501-5.
- Nuver J, Smit AJ, Sleijfer DT, van Gessel AI, van Roon AM, van der Meer J, et al. Microalbuminuria, decreased fibrinolysis, and inflammation as early signs of atherosclerosis in long-term survivors of disseminated testicular cancer. *Eur J Cancer.* 2004;40(5):701-6.
- Haugnes HS, Wethal T, Aass N, Dahl O, Klepp O, Langberg CW, et al. Cardiovascular risk factors and morbidity in long-term survivors of testicular cancer: a 20-year follow-up study. *J Clin Oncol.* 2010;28(30):4649-57.
- Fung C, Fossa SD, Milano MT, Sahasrabudhe DM, Peterson DR, Travis LB. Cardiovascular Disease Mortality After Chemotherapy or Surgery for Testicular Nonseminoma: A Population-Based Study. *J Clin Oncol.* 2015;33(28):3105-15.
- Gonzalez-Billalabeitia E, Castellano D, Sobrevilla N, Guma J, Hervas D, Luengo MI, et al. Prognostic Significance of Venous Thromboembolic Events in Disseminated Germ Cell Cancer Patients. *J Natl Cancer Inst.* 2017;109(4).
- Altena R, Hummel YM, Nuver J, Smit AJ, Lefrandt JD, de Boer RA, et al. Longitudinal changes in cardiac function after cisplatin-based chemotherapy for testicular cancer. *Ann Oncol.* 2011;22(10):2286-93.
- Meinardi MT, Gietema JA, van der Graaf WT, van Veldhuisen DJ, Runne MA, Wj S. Cardiovascular morbidity in long-term complication of treatment for testicular cancer. *J Clin Oncology.* 2003;21:1513-23.
- Glendenning JL, Barbachano Y, Norman AR, Dearnaley DP, Horwich A, Huddart RA. Long-term neurologic and peripheral vascular toxicity after chemotherapy treatment of testicular cancer. *Cancer.* 2010;116(10):2322-31.
- O'leary DH, Polak JF, Kronmal RA, Manolio TA, Burke GL, Wolfson Jr SK. Carotid-artery intima and media thickness as a risk factor for myocardial infarction and stroke in older adults. *New England Journal of Medicine.* 1999;340(1):14-22.
- Fung C, Sesso HD, Williams AM, Kerns SL, Monahan P, Abu Zaid M, et al. Multi-Institutional Assessment of Adverse Health Outcomes Among North American Testicular Cancer Survivors After Modern Cisplatin-Based Chemotherapy. *J Clin Oncol.* 2017;35(11):1211-22.
- de Haas EC, Altena R, Boezen HM, Zwart N, Smit AJ, Bakker SJ, et al. Early development of the metabolic syndrome after chemotherapy for testicular cancer. *Ann Oncol.* 2013;24(3):749-55.
- Sagstuen H, Aass N, Fossa SD, Dahl O, Klepp O, Wist EA, et al. Blood pressure and body mass index in long-term survivors of testicular cancer. *J Clin Oncol.* 2005;23(22):4980-90.
- Huddart RA, Norman A, Moynihan C, Horwich A, Parker C, Nicholls E, et al. Fertility, gonadal and sexual function in survivors of testicular cancer. *Br J Cancer.* 2005;93(2):200-7.

34. Efstathiou E, Logothetis CJ. Review of late complications of treatment and late relapse in testicular cancer. *J Natl Compr Canc Netw*. 2006;4(10):1059-70.
35. Laaksonen DE, Niskanen L, Punnonen K, Nyyssonen K, Tuomainen TP, Salonen R, et al. Sex hormones, inflammation and the metabolic syndrome: a population-based study. *Eur J Endocrinol*. 2003;149(6):601-8.
36. Traish AM, Saad F, Feeley RJ, Guay A. The dark side of testosterone deficiency: III. Cardiovascular disease. *J Androl*. 2009;30(5):477-94.
37. Abu Zaid MI, Menendez AG, El Charif O, Fung C, Monahan PO, Feldman DR, et al. Adverse health outcomes in relationship to hypogonadism (HG) after platinum-based chemotherapy: A multicenter study of North American testicular cancer survivors (TCS). *American Society of Clinical Oncology*; 2017.
38. Williams SD, Birch R, Einhorn LH, Irwin L, Greco FA, Loehrer PJ. Treatment of disseminated germ-cell tumors with cisplatin, bleomycin, and either vinblastine or etoposide. *N Engl J Med*. 1987;316(23):1435-40.
39. Brydoy M, Oldenburg J, Klepp O, Bremnes RM, Wist EA, Wentzel-Larsen T, et al. Observational study of prevalence of long-term Raynaud-like phenomena and neurological side effects in testicular cancer survivors. *J Natl Cancer Inst*. 2009;101(24):1682-95.
40. Sprauten M, Darrach TH, Peterson DR, Campbell ME, Hannigan RE, Cvancarova M, et al. Impact of long-term serum platinum concentrations on neuro- and ototoxicity in Cisplatin-treated survivors of testicular cancer. *J Clin Oncol*. 2012;30(3):300-7.
41. Hershman DL, Lacchetti C, Dworkin RH, Lavoie Smith EM, Bleeker J, Cavaletti G, et al. Prevention and management of chemotherapy-induced peripheral neuropathy in survivors of adult cancers: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline. *J Clin Oncol*. 2014;32(18):1941-67.
42. Bauer CA, Brozoski TJ. Cochlear structure and function after round window application of ototoxins. *Hear Res*. 2005;201(1-2):121-31.
43. Bokemeyer C, Berger CC, Hartmann JT, Kollmannsberger C, Schmoll HJ, Kuczyk MA, et al. Analysis of risk factors for cisplatin-induced ototoxicity in patients with testicular cancer. *Br J Cancer*. 1998;77(8):1355-62.
44. Hilliard LM, Berkow RL, Watterson J, Ballard EA, Balzer GK, Moertel CL. Retinal toxicity associated with cisplatin and etoposide in pediatric patients. *Med Pediatr Oncol*. 1997;28(4):310-3.
45. Marmor MF. Negative-type electroretinogram from cisplatin toxicity. *Doc Ophthalmol*. 1993;84(3):237-46.
46. Dulz S, Asselborn NH, Dieckmann KP, Matthies C, Wagner W, Weidmann J, et al. Retinal toxicity after cisplatin-based chemotherapy in patients with germ cell cancer. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2017;143(7):1319-25.
47. Hansen SW, Olsen N. Raynaud's phenomenon in patients treated with cisplatin, vinblastine, and bleomycin for germ cell cancer: measurement of vasoconstrictor response to cold. *J Clin Oncol*. 1989;7(7):940-2.
48. McGrath SE, Webb A, Walker-Bone K. Bleomycin-induced Raynaud's phenomenon after single-dose exposure: risk factors and treatment with intravenous iloprost infusion. *J Clin Oncol*. 2013;31(4):e51-2.
49. Fossa SD, Abyholm T, Aakvaag A. Spermatogenesis and hormonal status after orchiectomy for cancer and before supplementary treatment. *Eur Urol*. 1984;10(3):173-7.
50. Gordon W, Jr., Siegmund K, Stanisic TH, McKnight B, Harris IT, Carroll PR, et al. A study of reproductive function in patients with seminoma treated with radiotherapy and orchidectomy: (SWOG-8711). *Southwest Oncology Group*. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1997;38(1):83-94.
51. Lampe H, Horwich A, Norman A, Nicholls J, Dearnaley DP. Fertility after chemotherapy for testicular germ cell cancers. *J Clin Oncol*. 1997;15(1):239-45.
52. Brydoy M, Fossa SD, Klepp O, Bremnes RM, Wist EA, Wentzel-Larsen T, et al. Paternity following treatment for testicular cancer. *J Natl Cancer Inst*. 2005;97(21):1580-8.
53. Nuver J, Smit AJ, Wolffenbuttel BH, Sluiter WJ, Hoekstra HJ, Sleijfer DT, et al. The metabolic syndrome and disturbances in hormone levels in long-term survivors of disseminated testicular cancer. *J Clin Oncol*. 2005;23(16):3718-25.
54. Sprauten M, Brydoy M, Haugnes HS, Cvancarova M, Bjoro T, Bjerner J, et al. Longitudinal serum testosterone, luteinizing hormone, and follicle-stimulating hormone levels in a population-based sample of long-term testicular cancer survivors. *J Clin Oncol*. 2014;32(6):571-8.
55. Brydoy M, Fossa SD, Klepp O, Bremnes RM, Wist EA, Bjoro T, et al. Sperm counts and endocrinological markers of spermatogenesis in long-term survivors of testicular cancer. *Br J Cancer*. 2012;107(11):1833-9.
56. Bandak M, Jorgensen N, Juul A, Vogelius IR, Lauritsen J, Kier MG, et al. Testosterone deficiency in testicular cancer survivors - a systematic review and meta-analysis. *Andrology*. 2016;4(3):382-8.
57. Hintikka J, Niskanen L, Koivumaa-Honkanen H, Tolmunen T, Honkalampi K, Lehto SM, et al. Hypogonadism, decreased sexual desire, and long-term depression in middle-aged men. *J Sex Med*. 2009;6(7):2049-57.
58. Ondrusova M, Ondrus D, Dusek L, Spanikova B. Damage of hormonal function and bone metabolism in long-term survivors of testicular cancer. *Neoplasma*. 2009;56(6):473-9.
59. Sleijfer S. Bleomycin-induced pneumonitis. *Chest*. 2001;120(2):617-24.
60. O'Sullivan JM, Huddart RA, Norman AR, Nicholls J, Dearnaley DP, Horwich A. Predicting the risk of bleomycin lung toxicity in patients with germ-cell tumours. *Ann Oncol*. 2003;14(1):91-6.
61. Haugnes HS, Aass N, Fossa SD, Dahl O, Brydoy M, Aasebo U, et al. Pulmonary function in long-term survivors of testicular cancer. *J Clin Oncol*. 2009;27(17):2779-86.
62. Vickers AE, Rose K, Fisher R, Saulnier M, Sahota P, Bentley P. Kidney slices of human and rat to characterize cisplatin-induced injury on cellular pathways and morphology. *Toxicol Pathol*. 2004;32(5):577-90.
63. Meyer KB, Madias NE. Cisplatin nephrotoxicity. *Miner Electrolyte Metab*. 1994;20(4):201-13.
64. Fossa SD, Aass N, Winderen M, Bormer OP, Olsen DR. Long-term renal function after treatment for malignant germ-cell tumours. *Ann Oncol*. 2002;13(2):222-8.
65. Haugnes HS, Bosl GJ, Boer H, Gietema JA, Brydoy M, Oldenburg J, et al. Long-term and late effects of germ cell testicular cancer treatment and implications for follow-up. *J Clin Oncol*. 2012;30(30):3752-63.
66. Dahl AA, Haaland CF, Mykletun A, Bremnes R, Dahl O, Klepp O, et al. Study of anxiety disorder and depression in long-term survivors of testicular cancer. *J Clin Oncol*. 2005;23(10):2389-95.
67. Vehling S, Mehnert A, Hartmann M, Oing C, Bokemeyer C, Oechsle K. Anxiety and depression in long-term testicular germ cell tumor survivors. *Gen Hosp Psychiatry*. 2016;38:21-5.
68. Smith AB, Butow P, Olver I, Luckett T, Grimison P, Toner GC, et al. The prevalence, severity, and correlates of psychological distress and impaired health-related quality of life following treatment for testicular cancer: a survivorship study. *J Cancer Surviv*. 2016;10(2):223-33.
69. Mock V, Atkinson A, Barsevick A, Cella D, Cimprich B, Cleeland C, et al. *NCCN Practice Guidelines for Cancer-Related Fatigue*. *Oncology (Williston Park)*. 2000;14(11A):151-61.
70. Fossa SD, Dahl AA, Loge JH. Fatigue, anxiety, and depression in long-term survivors of testicular cancer. *J Clin Oncol*. 2003;21(7):1249-54.

Non-Germ Hücreli Testis Tümörleri

A. Selçuk Dindar¹, Yiğit Akın²

¹Sinop Boyabat Devlet Hastanesi Üroloji Kliniği, Boyabat/Sinop

²İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji AD, İzmir

Testis tümörleri 15-35 yaş arasındaki erkeklerde en sık görülen solid organ kanseridir. Gerek testislerin kolayca muayene edilebilir olması gerekse erken tanı ile oldukça yüz güldürücü tedavi sonuçları testis tümörlerinin erken tanı ve tedavisinin önemini arttırmaktadır. Tanı alan testis tümörlerinin yaklaşık olarak %96'sını germ hücreli testis tümörleri oluşturmaktadır. Tüm testis tümörlerinin %2-3'ü bilateral yerleşiktir. Sosyoekonomik durumu iyi olan, süt ve süt ürünlerinden fazlaca beslenenlerde daha sık görüldüğü ile ilgili insidans bilgisi literatürde yer almaktadır. Ek olarak, inmemiş testis (%7), genetik yatkınlık, karşı testiste tümör olasılığı, testiküler travma, testiküler mikrolithiazis insidansını artırır. Ailesel testis tümörü kromozom Xq27 üzerindeki gen değişikliklerini içermektedir.

Genel yaklaşımda testiste sert ağrısız kitleler ile başvuru olmakta ve testis tümör belirteçleri olan alfa-fetoprotein (AFP), beta human koryonik gonadotropin (β -HCG) ve laktat dehidrogenaz (LDH) kullanılmaktadır. Tüm bunların yanında Plasental Alkalen Fosfat (PLAP) ve Nöron Spesifik Enolaz (NSE) da kullanılmaktadır.

Radyodiagnostik yöntemlerden, ilk tanı anında ultrasonografiden (testis içerisindeki kitleyi tanımlayabilme amaçlı) faydalanılır. Ayrıca, bilgisayarlı tomografik (BT) inceleme ile tüm abdomen, retroperiton ve torakal bölge incelenir. Beyin metastazı şüphesinde beyin BT de tetkiklere eklenir.

Testis tümörlerinin tedavisi radikal orşiektomiyi içermektedir. Operasyon öncesinde tümör, lenf nodu ve uzak metastaz sınıflamasına göre sınıflaması yapılmaktadır. Testis tümörlerinin patolojik incelemesinde germ hücre dışı (non-germ/Sex-Kord stromal tümörler) tümörlerde tanı almaktadır. Bu çalışmada, non-germ testis tümörleri güncel literatür eşliğinde detaylı olarak incelenmiştir.

SEX-KORD STROMAL TÜMÖRLER

Tüm testis tümörlerinin yaklaşık %4-5 ünü teşkil ederler.

Leyding Hücreli Tümörler

En sık görülen seks kord mezenkimal tümörlerdir ve tüm testis tümörlerinin %1-3'ünü oluştururlar. Tü-

mörler çoğunlukla 30-60 yaş arasında görülmekle birlikte vakaların %15-20'si puberteden önce ortaya çıkmaktadır. Leydig hücreli tümörlerin etiyojisi net olarak bilinmemektedir. Germ hücreli tümörlerin aksine leydig hücreli tümörlerin inmemiş testislerle bir ilişkisi yoktur. Nadir olarak Klinefelter Sendromu ile birliktelik söz konusudur. Hayvan deneyleri sonucunda tümörün oluşumunun hormonal temelle dayandığı gösterilmiştir.

Klinikte prepubertal hastalarda ağrısız testiküller kitle ve puberte prekoks ile kendini belli eder. Vakalarda; belirgin dış genital organlar, erişkin erkek sesi ve pubik kıllanma artışı ile karakterize izoseksüel erken gelişme gözlenir. Erişkinlerde hastaların çoğunda endokrin dengesizlik bildirilmektedir. Bilateral jinekomasti ve ağrısız testiküller kitle erişkinlerde en önemli belirtidir. Ayrıca erişkin hastalarda impotans, libidoda azalma ve feminizan bulgular ortaya çıkabilir. Vakaların %15'inde ilk belirtilerden biridir ve genellikle benign tümörlere eşlik eder. Puberte öncesi hastalarda genellikle yükselmiş serum testosteron seviyesi ile birlikte idrarda yüksek derecede 17-ketosteroid atılımı izlenir. Konjenital adrenal hiperplazinin virilizan tipinde de interstisyel hücre tümörlerinde görülen semptom ve bulgular görülebilir. Dolayısıyla tanıyı netleştirmek için ayırıcı tanısız testler yapılmalıdır. Bu testler idrarda 17-hidroksisteroid ve 17-ketosteroid düzeylerini ölçümü, bunun yanı sıra adrenokortikotropik hormon stimülasyonu ve deksametazon supresyonundan önce ve sonra plazma kortizol düzeylerinin tespit edilmesidir. Leydig hücreli tümörler büyük oranda benigndir. Vakaların %10'u maligndir ve metastaz yapabilir. Metastatik tümörler en sık retroperitoneal lenf nodlarında ve akciğerde ortaya çıkmaktadır.

Tümör genellikle küçük (ortalama 3 cm) çaplıdır. Kahverengi görüntüsü ve testis dokusundan net bir sınırla ayırt edilebilmesi en belirgin özelliklerinden birisidir (4). Mikroskopik olarak geniş ve eozinofilik sitoplazmaları bulunmaktadır. Hastaların yaklaşık %30-40'ında sitoplazmada eosinofilik Reinke kristalleri görülmektedir. Bu kristallerin elektron mikroskopisinde görülmesi leydig hücreleri için ka-

rakteristik bir özelliktir. Leydig hücreli tümörlerin % 90'ı inhibin, vimentin ve S-100 ile ayrıca Melan A ve synaptophysin ile immün reaksiyon gösterir. Malign tümörler için belirgin histolojik kriterler yoktur ancak malign leydig hücreli tümörlerde tümör çapı, benign olanlardan daha büyüktür (ort. 7 cm). Belirgin olarak etrafına ve vasküler yapılara infiltre olma eğilimindedir. Klinik ve patolojik özellikleri maligniteyi desteklemeyen tümörlerin takibine gerek yoktur. Ayırıcı tanıda özellikle konjenital adrenal hiperplaziye eşlik eden testiküller kitlelerden ayrımı yapılmalıdır. Bu tümörlerin büyük boyutlara ulaşabilmesi, lobüle yapısı ve reinke kristallerinin görülmemesi ile tanıya gidilebilir.

İlk seçilecek tedavi şekli radikal inguinal orşiektomidir. Tümörün leydig hücreli tümör olduğu patolojik olarak kesinleştikten sonra endokrinolojik çalışmalar ve klinik evreleme çalışmaları yapılmalıdır. Histopatolojik olarak maligniteden şüphelenilirse ileri radyolojik inceleme yapılması gereklidir. Leydig hücre tümörlerinin genellikle benign özellikleri nedeniyle prognozu iyidir. Orşiektomiden sonra virilizasyon veya feminizasyon bulgularının devam etmesi malignite olduğunu göstermez. Malign leydig hücreli tümörleri olan hastaların ortalama yaşam 2 ay ile 17 yıl arasında (ortalama 2 yıl) bildirilmiştir. Metastatik leydig hücreli tümörler kemoterapi (KT) ve radyoterapiye (RT) dirençlidir. Mitotan ile metastatik hastalarda kısmi iyileşme sağlanmasına rağmen kür elde edilmesi mümkün değildir. Bu nedenle histolojik ve biyokimyasal olarak malign olduğu tespit edilen hastalarda retroperitoneal lenf nodu diseksiyonu önerilmektedir.

Sertoli Hücreli Tümörler

Tüm testiküller tümörlerin %1'ini oluştururlar ve çoğunluğu genç erişkin olmak üzere çocukluk çağında da izlenebilirler. Jinekomasti ve ağrısız kitle ile başvurabilirler. Klinik bulguları leydig hücreli tümöre benzerdir. Kriptorşidizm ile ilişkili değildir. Germ hücreli tümörlerde görülen tümör belirleyicileri burada negatiftir. Radikal orşiektomi ilk tedavi seçeneğidir. Malignite potansiyelinin belirleyicisi metastaz

saptanmasıdır. %10 hastada retroperitoneal ve inguinal metastazlar bildirilmiştir. Bu tümörler RT-KT dirençli olması nedeni ile metastatik evrede retroperitoneal lenf nodu diseksiyonu (RPLND) yapılabilir. Klinik ve patolojik özellikleri maligniteyi desteklemeyen tümörlerin takibine gerek yoktur.

Gonadoblastoma

Tüm testis tümörlerinin %0,5 ini oluşturur ve daima gonodal disjenezi ile birliktelik gösterir. Lezyonun spontan regresyonuna bağlı olarak tümör içi kalifikasyonlara sıklıkla rastlanır. Gonadoblastomalı hastaların % 80'i fenotipik olarak kadın tipindedir. Kadınlar primer amenore ve bazen pelvik kitle ile başvururken erkekler kriptorşidizm ve hipospadias ile başvururlar. Kadınlarda iç genitaler hipoplazik, klitoris hipertrofik, meme gelişimi geri ve fibrotik gonadlar izlenmektedir. Kromozom analizi sıklıkla XY geri kalanda ise mozaik karyotip izlenir. İlk seçenek tedavi radikal orşiektomidir. Bilateral tümör riski nedeni ile bilateral orşiektomi önerilir.

Mezenkimal Orjinli Tümörler

Mezenkimal dokulardan köken alan tümörler tunika albugineadan veya daha nadiren testis içinden kaynaklanabilir. Bu tümörler benign fibroma, anjioma, nörofibroma ve leiomyomayı içerir. Malign mezotelyoma, mezotelyal membranın olduğu herhangi bir bölgeden kaynaklanabilir. Bu bölgeler plevra, periton, perikard veya tunika vajinalisten kaynaklanabilir. Tunika vajinalisin malign mezotelyoması agresif seyirlidir. Hem lokal olarak tekrarlar hem de uzak metastazlar yapar. Genellikle dördüncü dekatta görülür. Uzun süreli asbest ile teması olan kişilerde ve uzun süreli hidrosellerde ortaya çıkabilir.

Sarkoma

En sık görülen alt tipi liposarkomdur. Daha nadir olarak rabdomyosarkom, leiomyoma da izlenir. Genellikle birkaç hafta içinde ağrısız büyüyen kitle şeklinde klinik gösterir.

TESTİSİN SEKONDER TÜMÖRLERİ

Lenfoma

Lenfomalar tüm testiküler tümörlerin %1-7'sini oluşturmalarına rağmen 50 yaş üzerindeki erkeklerde en yaygın sekonder testiküler tümördür. Non-Hodgkin lenfomalı hastaların %2'sinde testis tutulumu izlenir. Hastaların %5-30'unda bilateral testis tutulumu olabilir. Histolojik olarak %80-90'ı B hücreli diffüz büyük hücreli lenfoma şeklindedir. Nordic lenfoma grubu sınıflamasına göre testise sınırlı tek taraflı tutulum evre 1'dir ve en sık görülen tiptir. Abdominal ve pelvik lenf nodu tutulumu evre 2, uzak metastaz ise evre 3 olarak sınıflanmıştır.

Klinikte diffüz ağrısız kitleye eşlik eden ateş, kilo kaybı, gece terlemesi, iştahsızlık gibi non spesifik semptomlara rastlanılır. Skrotal ultrasonografi tanıda oldukça yararlı olup, normal testis dokusu homojen hiperekoik, lenfoma tutulumu ise hipoeikoik olarak izlenir. Tanı anında veya hastalığın seyri sırasında ektranodal metastaz gelişebilir. En sık merkezi sinir sistemi (MSS), Waldeyer halkası, cilt ve akciğer tutulumu görülür.

Evre I ve II hastalıkta orşiektomi ile tedaviye başlanmalıdır. Evre I hastalık sadece orşiektomi ile tedavi edildiğinde, ilk iki yıl içinde hastaların büyük bir kısmında uzak nüksler oluşmaktadır. Evre I ve II'de retroperitoneal bölgeye uygulanan adjuvan RT ye rağmen %70'e varan sıklıkta relaps görülmektedir. Son yapılan çalışmalarda cerrahiye ek olarak RT+KT verilmesinin hastaliksız sağ kalımı %50 den %93'lere çıkardığı belirtilmiştir. İleri evre olgularda orşiektomi, sistemik tedavi ile tam remisyona elde edilinceye kadar ertelenebilir. Olguların %5-35'inde karşı testiste nüks görülmesi nedeni ile erken evrede olsa profilaktik RT verilebilir.

Lösemik Testis İnfiltrasyonu

Çocuklarda görülen akut lenfositik lösemisinin en sık görülen nüks yeri testislerdir. Bilateral görülme olasılığı vardır. Orşiektomi yerine bilateral testis biopsisi tercih edilmelidir. Tedavide 20 Gy radyoterapi ve kemoterapi yapılır.

Metastatik Tümörler

Testise metastaz nadirdir. En çok prostat kanseri olmak üzere akciğer kanseri, melanom, böbrek tümörü ve gastrointestinal sistem tümörlerin metastaz yaptığı bildirilmiştir.

DİĞER NADİR TÜMÖRLER

Karsinoid Tümörler

Sıklıkla apendiks ve ilioçekal bölgede izlenen bu tümörler çok nadiren testis tutulumu yapabilirler. Orşiektomi primer testiküler karsinoidli hastalar için küratiftir. Testiste karsinoid tümör tanısı alan hastalarda testis dışında özellikle gastrointestinal sistem mutlaka araştırılmalıdır.

Epidermoid Kist

Epidermoid kist benign bir lezyondur, ama teratomlardan ve dermoid kistlerden ayrımı yapılmalıdır. Epidermoid kistlerin yaklaşık yarısı yirmi yaş civarında görülür. Makroskobik olarak enkapsüle,sert,yuvarlak ve keskin sınırlı görünümündedir. Skuamöz hücreli karsinoma progrese olabileceği ileri sürülmüştür. Erişkinlerde orşiektomi cerrahide sıklıkla tercih edilen ve yeterli tedavi yöntemidir. Prepubertal olgularda ise bazı merkezlerde testis koruyucu cerrahi uygulanabilmektedir. Ameliyat esnasında yapılan frozen sonucu epidermoid kist olduğu anlaşılırsa lokal eksizyon yapılması tavsiye edilmektedir.

Rete Testisin Adenokarsinomu

Testisin rete testis tubuluslarından kaynaklanan prognozu kötü seyreden bir tümördür. Orşiektomiyeye ek olarak KT ve gerekirse RPLND yapılabilir.

Adrenal Rest Tümör

Konjenital adrenal hiperplazi ile birlikte görülen bilateral tutulum yapan testis tümörleridir. Uygun kortikosteroid tedavisi klinik endokrin belirtilerin ve

tümörün iyileşmesine neden olur.Bu tümör adrenokortikotrop hormona bağımlıdır. Onun sayesinde büyür. Testis içindeki adrenokortikal rest hücrelerden kaynağını alır. Tedavisi kortikosteroidler ve tümör için gerekirse orşiektomidir.

PARATESTİKÜLER TÜMÖRLER

Adenomatoid Tümör

Paratestiküler dokunun en sık görülen benign karakterde tümörüdür (%30). Sıklıkla epididimde ve testis tunikasında lokalizedir. Tedavi cerrahi olarak kitlenin çıkarılmasıdır.

Mezotelyoma

Tunica vaginalis kaynaklıdır. Daha ileri yaşlarda görülür ve vakaların yarısında hidrosel eşlik eder.

Kistadenoma

Epididim kaynaklı gençlerde izlenen benign bir lezyondur. Klinikte skrotal rahatsızlık şikayeti ön plandadır ve %30 unda bilateraldir. Hipper-Lindau hastalığının bir komponentidir.

Paratestiküler Mezenkimal Tümörler

Paratestiküler rabdomyosarkom, daha çok çocuklarda ve adolesanlarda izlenen testisi baskı altında bırakan büyük kitleler olarak presente olurlar. Uzun dönem sağkalım %50'dir.

KAYNAKLAR

1. Secil M, Altay C, Basara I. State of the art in germ cell tumor imaging. Urol Oncol. 2016; 34(3): 156-164.
2. Yiğit Akın, Mutlu Ateş Testis Tümörü Cerrahisi, Campbell Walsh Üroloji 10 Baskı Türkçe, Bölüm 32. 2014, p.871-892.
3. Sesterhenn et al: Sex cord / gonadal stroma tumours. In:Eble JN, Sauter G, Epstein J, Sesterhenn I eds.: Pathology and Genetics of Tumours of the Urinary System and Male Genital Organs. Lyon, France: IARC Press, World Health Organization Classification of Tumours, 2004, p. 250-1.
4. Ulbright TM. Neoplasms of the testis. In: Bostwick DG, Eble JN, eds. Urologic Surgical Pathology. St Louis, Mo: Mosby,567-645, 2001.
5. Rosai J. Ackerman's Surgical Pathology,8th St Louis: Mosby,1283-285, 1996.
6. Presti JC, Genital Tumors. In: Tanagho E, Mc Aninch JW (eds). Smith's General Urology. 15 th ed., San Francisco: McGraw-Hill, 2000: 422-435.

7. Mellor SG, McCutchan JD. Gynaecomastia and occult Leydig cell tumour of the testis. *Br J Urol*. 1989; 63:420-422.
8. Arslan D, Dinçel Ç. Diğer testis tümörleri. *Üroonkoloji, Genişletilmiş 2. Baskı*, (Ed: Dinçel Ç.) 2013:837-842.
9. 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; 10:159-62.
10. Bertram KA, Bratloff B, Hodges GF, Davidson H. Treatment of malignant Leydig cell tumor. *Cancer*. 1991; 68:2324-2329.
11. Young RH, Talerma A. Testicular tumours other than germ cell tumours. *Semin Diagn Pathol*. 1987; 4:342-360.
12. Ulbright TM, Amin MB, Young RH. Atlas of tumor pathology. Tumors of the testis, adnexa, spermatic cord, and scrotum, 3rd series, Fascicle 1999.25;211-219.
13. Richie J. Neoplasms of the Testis. Edited by Walsh PC, Retik AB, Vaughan ED, Wein AJ, Chappel's Urology. Seventh Edition. 1998, p.2411-2452.
14. Hersmus R, Stoop H, van de Geijn GJ, Eini R, Biermann K, Oosterhuis JW, Dhooge C, Schneider DT, Meijssen IC, Dinjens WN, Dubbink HJ, Drop SL, Looijenga LH. Prevalence of c-KIT mutations in gonadoblastoma and dysgerminomas of patients with disorders of sex development (DSD) and ovarian dysgerminomas. *PLoS One*. 2012;7(8):e43952.
15. Gurdal M, Erol A. Malignant mesothelioma of tunica vaginalis testis associated with long-lasting hydrocele: could hydrocele be an etiological factor?. *Int Urol Nephrol*. 2001; 32: 687-699.
16. Dotan ZA, Tal R, Golijanin D, Snyder ME, Antonescu C, Brennan MF, Russo P. Adult genitourinary sarcoma: the 25-year Memorial Sloan-Kettering experience. *J Urol* 2006; 176(5):2033-2038.
17. Shahab N, Doll DC: Testicular lymphoma. *Semin Oncol* 1999; 26:259-269.
18. Akin Y, Bassorgun I, Basara I, Yucel S. Malignant mesothelioma of tunica vaginalis: an extremely rare case presenting without risk factors. *Singapore Med J*. 2015;56(3):e53-55.
19. Salem YH, Miller HC: Lymphoma of genitourinary tract. *J Urol* 1994; 151:1162-1170.
20. Gospodarowicz MK, Zucca E: Primary testis lymphoma. Presentation, treatment, patterns of failure and outcomes. *ASCO educational book*, 2001, p.281-285.
21. Çiftçi AO, Koloğlu MB, Şenocak M, Tanyel FC, Büyükpamukçu M, Büyükpamukçu N. Testicular Tumors in Children. *J Pediatr Surg* 2001; 36: 1796-1801.
22. Hasselblom S, Ridell B, Wedel H, Norrby K, Baum MS, Ekman T. Testicular Lymphoma. *Acta Oncologica* 2004; 43(8): 758-765.
23. Blumberg JM, Sedberg S, Kazmi SO. Bilateral asynchronous metastatic carcinoid tumor of the testis. *Urology*. 2005; 65(1):174.e7-174.e8.
24. Coleman, Coon S, Hall-Barrow J, Richards K, Gaylor D, Stewart B. Feasibility of exercise during treatment for multiple myeloma. *Cancer Nursing*. 2003;26(5):410-419.

Çocukluk Çağı Testiküler Kitlelere Yaklaşım

Haluk Şen

Gaziantep Üniversitesi Üroloji A.D

Testiküler tümörler çocukluk çağında ergenlik çağına göre daha az görülür. Yıllık insidansı, <15 yaş grubunda 5,9 / 100.000 erkek olup, yaşamın ilk 3 yılında insidans en yüksektir. Tüm pediatrik tümörlerin %2'sini oluşturur ve üçte ikisi iyi huyludur (1,2).

Pediatrik prepubertal testis tümörleri yetişkin neoplazmlarından önemli ölçüde farklıdır. Germ hücreli tümörleri, çocuklarda testis tümörlerinin sadece %60-77'sini oluşturur ancak erişkinlerde testiküler tümörlerin %95'ini oluşturur. Prepubertal hastalarda, seminom ve embriyonel karsinom gibi malignite potansiyeli olan yetişkin germ hücreli tümörler mevcut değildir. Çocuklarda homojen olarak iyi huylu olan teratomlar erişkinlerde genellikle maligndir (3).

Testis tümörleri köken aldıkları hücreye göre sınıflandırılır.

A. Germ hücreli tümörler: Seminom, embriyonel karsinom, koryokarsinom, yolk sac tümörü (YST) ve teratom bulunmaktadır. Epidermoid kistler genellikle monodermal teratom şeklinde kabul edilir.

B. Stromal tümörler: Leydig hücre tümörü, sertoli hücreli tümörü ve juvenil granüloza hücreli tümörü içerir.

C. Gonadoblastom: Neredeyse sadece cinsel gelişim bozukluklarında ortaya çıkan bu tümörler, hem germ hücresi hem de stromal elementleri içerir.

D. Diğer lezyonlar

İki veya daha fazla histolojik tip içeren karma germ hücreli tümörler özellikle ergenlerde ve erişkinlerde sık görülürken, prepubertal germ hücreli tümörler (GHT) hemen hemen her zaman tek histolojik tiptedir. Testis tümörleri, benign veya malign olarak klinik davranışlarına göre de sınıflandırılabilir. Seminom, embriyonel karsinom, koryokarsinom ve yolk sac tümörleri maligndir. Teratomlar prepubertal hastalarda genel olarak benigndir, ancak adolesan ve yetişkinlerde malign bir şekilde davranabilir. Stromal tümörlerin çoğu benign olup, özellikle yaşlı hastalarda malign davranış görülür. Adolesanlarda ve erişkinlerde testis tümörlerinin büyük çoğunluğu malign germ hücreli tümörlerdir. Yetişkin erkeklerde en yaygın olarak ortaya çıkan saf seminomlar ile mixt germ hücreli tümörler iken, çocuklarda en yaygın germ hücreli tümörü benign teratomlardır. Çocuklarda en sık görülen malign tümör, puberte sonrası hastalarda saf formda çok nadir görülen yolk sac tümürüdür. Genel ola-

rak, prepubertal hastalarda testis tümörlerinin yaklaşık % 75'i benidir (1).

KLİNİK

Çoğu testis tümörü; hasta, ebeveyn veya hekim tarafından muayenede tanımlanan ağrısız skrotal kitle şeklinde bulunur (4). Testis kitlelerinin % 20'sinde hidrosel vardır, bu nedenle hidrosel testisin yeterli muayenesini engelliyorsa, ultrason ile değerlendirmek önemlidir. Nadiren de ağrı olabilir. Testiküler kitle, testis torsiyonu, travmatik rüptür, epididimit veya paratestiküler kitle gibi diğer yaygın skrotal patolojilerden ayırt edilmelidir (5). Hastalar ayrıca, isoseksüel erken ergenlik ve testiküler kitle ile de başvurabilirler. Yüksek testosteron ve düşük gonadotropin düzeyleri ile birlikte olursa bu bulgular leydig hücre tümörü için patognomoniktir (6).

Pediyatrik hastalar nadiren metastaz bulgusu ile gelirken, postpubertal GHT'li hastalar % 20-30 metastatiktir (7). En yaygın metastaz alanları retroperiton ve akciğerler olduğu için, hemoptizi, öksürük, hematokezya ya da sırt ağrısı bulguları olabilir ve bunlar fizik muayenede kolayca anlaşılamayabilir (8). Ergen hastalar, ilk tanı sırasında daha yüksek oranda metastaz gösterirler, muhtemelen tanıda gecikirler ve başlangıçta daha agresif tümörleri barındırırlar.

Testiküler kitle şüphesiyle başvuran hastada fizik muayene sonrası tanıdaki bir sonraki adımlar serum tümör belirteçlerinin ve skrotal ultrasonun değerlendirilmesidir. Testiküler tümörlerin belirlenmesinde skrotal ultrasonografi son derece güvenilir olmakla kalmaz, paratestiküler ve intratestikülerin kitlelerin ayrımını gösterebilir (9). Bir başka yarar ise, kontralateral testisin aynı zamanda değerlendirilebilmesidir. Operasyon öncesi planlamada yardımcı olabilecek ultrasonda yaygın testis kitlelerinin karakteristik özellikleri vardır. Benign kitleler genellikle düşük Doppler akım paternleri ile iyi sınırlanırken, malign tümörler, daha sağlam, homojen ve hipoekoik görünmektedir. Teratomlar sıklıkla multikistik bir görünüme sahiptir. Epidermoid kistlerin ise hiperekojen görünümdeki tek bir kist şeklindeki görünümüleri tipiktir (6,9).

LABORATUVAR

Serum tümör belirteçleri (STB) malignite ile ilgili tümörleri tanımlamaya yardımcı olan önemli bir tanı aracıdır. Alfa-fetoprotein (AFP), prepubertal tümörlerde en önemli belirteçtir, çünkü YST'lerin % 90'ında AFP artmış olup, YST'lerin diğer tümörlerin ayrımında oldukça yardımcıdır. AFP düzeylerinin yorumlanması bebeklik döneminde zor olabilir, çünkü yenidoğan döneminde AFP değeri en yüksektir ve yaşa göre değişen normal bir fizyolojik yükseklik vardır. Fizyolojik yükselmeler, ilk 8 aydan sonra erişkin seviyelere ulaşana kadar yaşamın ilk yıllarına kadar kademeli olarak azalır (10), bazı hastalarda ise 2 yıl boyunca bile hafif yükselme görülebilir (11). AFP'nin yarı ömrü yaklaşık olarak 5-7 gündür. Testis tümörlerinde diğer STM'lerden beta insan koryonik gonadotropin (B-hCG) ve laktatdehidrojenaz (LDH) ergenlikten sonra daha yararlı hale gelir. Mikst tümörler, her biri farklı STM özelliklerine sahip olan çoklu alt tipler içerebilir. AFP sadece YST tarafından sürekli olarak üretilmekle kalmaz, aynı zamanda nadiren de embriyonal karsinomda da üretilebilir. Diğer taraftan, B-hCG, koriokarsinomda son derece yüksek seviyelerde iken, seminomların % 10'unda ve bazen de embriyonel karsinomda artabilir. Mikst Germ Hücreli tümörlerin çoğunda B-hCG artmıştır ancak bu tümör çocukluk çağında neredeyse yok denecek kadar az görülür bu sebeple bu yaş grubunda B-hCG tanıya yardımcı olacak bir belirleyici olarak kabul edilmemektedir. B-hCG'nin normal değeri < 5 IU/L ve yarı ömrü yaklaşık 24-36 saattir. Genel inflamatuvar durumlar LDH'nin yükselmesine neden olsa da, yüksek seviyeler tümör yükü ile ilişkili olabilir. Yarı ömrü 10 saat ile 3 gün arasındadır. Tedaviden sonra LDH yükselmesi tekrarlayan hastalığı işaret edebilir. Orşiektomi ve primer tümörün çıkarılmasından sonra, lokal hastalığa bağlı olarak yükselen STM'ler güvenilir bir oranda azalmalıdır. Başlangıç değerine dönmek için 4 yarı ömür gerekir ve bu nedenle STM'ler genellikle orşiektomiden 3 ila 4 hafta sonra yeniden test edilir (12).

Malign testis tümörleri metastaz ve evreleme amacıyla değerlendirmek için daha fazla görüntüle-

me gerektirir. Bilgisayarlı tomografi (BT) veya MRG dahil olmak üzere karın ve pelvisin kesitsel görüntülemesinin yanı sıra göğüs görüntülemesi (Akciğer grafisi ve BT'si) elde edilmelidir. Akciğer grafisi metastaz için şüpheli ise, o zaman bir göğüs BT zorunludur (3).

EVRELEME

Çocukluk çağı malign testiküler tümörlerin evrelemesi Children's Oncology Group tarafından aşağıdaki tablodaki gibi yapılmıştır (**Tablo 1**).

TEDAVİ

Malign testis tümörlerinin standart ilk tedavisi yüksek inguinal orşiektomidir. Prepubertal hastalarda, altı aylıktan büyüklerde ve AFP'si yüksek bulunanlarda uygulanmalıdır.

Diğer tüm hastalarda muhtemelen iyi huylu bir tümör olacağından inguinal eksplorasyon ile frozen eşiliğinde patoloji sonucuna göre eksizyon yeterli olacaktır (13). Skrotal tutulumu olan malign tümörlerde retroperitoneal lenf nodu diseksiyonu (RPLND) ve hemiskrotektomi önerilmektedir (14).

Prepubertal ve postpubertal testis tümörlerinde histolojik ve biyolojik farklılıklara paralel olarak tedaviler de farklıdır. Prepubertal tümörler için daha az agresif tedavi rejimleri uygulanır. Evrensel olarak iyi huylu olan bu tümörlerde tümör eksizyonu sonrası daha fazla tedaviye gerek duyulmamakta-

dır; bununla birlikte klinik olarak lokalize hastalığın daha ileri tedavisi için çeşitli seçenekler mevcuttur. Bunlar; gözlem, RPLND ve platin bazlı multi ajan kemoterapilerdir (Bleomisin, Etoposid ve Cisplatin). Platin bazlı kemoterapi rejimleri, metastatik testis kanseri olan hastalarda sağkalımda etkili iyileşmelere yol açmıştır. Birçok GHT türü kemoterapiye oldukça duyarlıdır. Çoklu ilaç tedavisi ile artan etkinlik ve sonuç elde edilmektedir. Stratejik olarak doz azaltımları yoluyla olumsuz sonuçlarının azaltılması hedeflenmektedir. RPLND, erişkinlerde ve ergenlerde retroperitoneal yayılımın evrelendirilmesinde ve tedavi edilmesinde önemli bir rol oynar; bununla birlikte, prepubertal hastalarda neredeyse hiç bir rolü yoktur. YST'den metastaz, daha çok hematogen yayılım ile olmakta ve çok az bir hasta grubunda retroperitona sınırlıdır (7).

Radyasyon tedavisi özellikle seminomun tedavisinde etkilidir, ancak pediatrik ve adolesan hastalarda seminomlar çok nadir olduğundan, çocukların tedavisinde minimal bir rolü vardır. Ergenlikten önceki hastalarda, saf YST baskın malign testis tümörüdür. Orşiektomi sonrası tedavi; gözlem veya platin bazlı kemoterapiyi içerir. RPLND'nin bu popülasyondaki rolü sınırlıdır. Bu hastaların % 80'den fazlası lokalize klinik evre 1 tümörleri olduğundan ve % 20'den azı orşiektomi sonrası relaps olacağından gözlem bu hastalara mantıklı bir seçenek olabilir. Bu yaklaşımı desteklemek için evre 1 nüksünden sonra 2 ila 4 kür multiajan platin bazlı kemoterapi uygu-

TABLO 1. Çocukluk çağı testis tümörü evrelemesi

Evre	Hastalığın derecesi
I	Tümör testise sınırlı ve yüksek inguinal orşiektomi ile tamamı rezeke edilmiş. Klinik, radyolojik ve histolojik olarak hastalığın testisin ilerisine geçtiğinin kanıtı yok. Skrotal orşiektomi yapılmışsa, internal inguinal ring seviyesine kadar proksimal kord yapılarının rezeksiyonu sonrası bütün sınırlar negatiftir. Tümör belirteçi yarılanma ömürlerine uygun olarak düşmesi sonrası negatif. Tanı anında tümör belirteçleri normal veya bilinmeyen hastalarda radyolojik çalışmalarda retroperitonda 2cm büyük lenf nodu saptanırsa, evre 1 hastalığın teyidi için ipsilateral retroperitoneal lenf nodu örnekleme negatif olmalıdır.
II	Skrotumda veya yüksek spermatik kordda (proksimal ucundan 5 mm'den kısa) mikroskobik rezidü hastalık bulunması. Tümör belirteçleri yarı ömürlerine göre yüksek seviyelerdedir. Komplet orşiektomi öncesinde tümör rüptürü veya skrotal biyopsi yapılmış olması da bu gruba girer.
III	Retroperitoneal lenf nodu tutulumu. BT de >4cm lenf nodu, metastaz olarak kabul edilir. Lenf nodu boyutu >2cm ve <4cm ise nodal metastazı belirlemek için biyopsi yapılmalıdır.
IV	Uzak metastaz varlığı

layan çalışmalarda küratif sonuçlar alındığı bildirilmiştir ve bu tedavi neredeyse evrensel bir yöntem olmuştur. Kemoterapinin geciktirilmesi sadece orşiektomi ile tedavi edilen hastaların % 80'inde aşırı tedaviyi önler. Gözlem ile fizik muayene, akciğer görüntüleme, retroperitonun kesitsel görüntülemesi ve serum tümör belirteçlerini izlemeyi içerir. Lokal olarak ilerlemiş, metastatik ve sürekli olarak yükselmiş STM'ler de dahil olmak üzere daha yüksek klinik aşamalarla başvuran hastalar multi ajan platin bazlı kemoterapi ile %100 sağkalıma yaklaşan benzer mükemmel sonuçlara sahiptir (15-18).

Yolk Sac Tümör

İki yaşından küçük çocuklarda en sık görülen testis tümörüdür ve artan AFP düzeylerinin eşlik ettiği sert testiküler kitle olarak ortaya çıkar (2). Olguların çoğunda lokalize hastalık vardır ve sadece %4-6'sı retroperitoneal veya pulmoner metastazlara sahiptir, ki bu grup orşiektomi sonrası AFP düzeylerinin yüksek seyretmesi ile karakterizedir. Radikal orşiektomi genellikle lokalize hastalıkta küratiftir, bu nedenle 5-7 günlük yarı ömrü olan AFP'nin postoperatif kan seviyeleri ve görüntüleme çalışmaları normal ise, adjuvan tedaviye gerek yoktur (19). Metastazları olan olgularda ise kemoterapi ile 6 yıllık sağkalım oranlar %100'e yakındır (19-21).

Mikst Germ Hücreli Tümör

Mikst germ hücreli tümörlerde (MGHT) ise tümör biyolojisi yetişkin tümörlere en yakın olduğundan, tedavi de yetişkinlerde olduğu gibi büyük ölçüde gözlem, RPLND ve multi ajan platin bazlı kemoterapi protokollerine dayanır (22).

Metastatik MGHT'li orşiektomi sonrası tümör belirteçleri yüksek olan hastalarda 3 ila 4 kür multi ajan kemoterapiye tabi tutulurken, küçük hacimli retroperitoneal hastalığı olan ve normal tümör belirteçleri olanlarda primer RPLND'yi tercih edilebilir. Postkemoterapi rezidüel kitleli ve normal STM olan hastalarda postkemoterapi RPLND endikedir. Rezidüel kitlede % 10 ila % 15 olgularda rezidüel malign

tümör olabilir ancak aynı zamanda teratom da olabilir (3).

Teratom

Teratomlar ergenlik öncesi hastalarda, genel olarak iyi huyludur ve kısmi veya radikal orşiektomi ile tam eksizyon sonrası spesifik bir takip gerektirmez (23). Aksine puberte sonrası teratomlar klinik olarak malign davranırlar (24).

Ergen popülasyonu nadiren saf teratomaya sahiptir ve aslında tüm mikst GHT'nin % 50'sinden fazlası bir teratom içermektedir. Teratomalar tipik olarak tümör belirteçleri üretmez ve kemoterapiye dirençlidir. Tam cerrahi rezeksiyonun küratif tedavi olmasını sağlar (15).

Epidermoid Kistler

Epidermoid kistlerin testis kitlesi olan prepubertal çocukların %14'ünde bulunan, teratomun benign bir varyantı olduğu düşünülmektedir. AFP normaldir ve tanı ultrasonografi ile konulur. Frozen ile diğer lezyonlardan ayırıcı tanısı yapılabilir. Prepubertal çocuklarda benign seyirli olduğundan testis koruyucu tedavi tercih edilir. Ancak puberteye yakın çocuklarda testis dokusuna yakın alanların frozen incelenmesi dikkatlice yapıp eğer pubertal değişikliklerin histolojik kanıtı saptanırsa yüksek inguinal orşiektomi yapılmalıdır. Çünkü teratomların puberte sonrası malign potansiyel taşıdığı bilinmektedir (4, 25).

Stromal Tümörler

Stromal tümörler; sertoli hücresi, leydig hücresi ve juvenil granüloza hücreleri içerir ve pediatrik hastalarda nadirdir. Juvenil granüloza hücresi tümörleri çoğunlukla erken bebeklikte görülür (23). Buna karşılık leydig hücresi tümörleri genellikle erken ergenlik çağında kendini gösterir. Bunların her ikisi de prematüre hastalarda benign kabul edilir (26). Sertoli hücre tümörlerinin çoğu pediatrik popülasyonda benign olmasına rağmen, yetişkinlerde %10'a

varan oranlarda maligndir. Ayrıca, pediatrik hastalarda malign sertoli hücre tümörleri ve farklılaşmamış stromal tümörlerin vaka raporları bildirilmiştir (27-29).

Stromal tümörler pediatrik yaş grubundaki çok nadir tümörlerdir. Bunlar aşağıdaki dört grup ile temsil edilir:

- **Leydig Hücreli Tümör:** Genellikle iyi huylu, 5 ila 10 yaş arasında görülür ve virilizasyon ile kendini gösterir. Parsiyel orşiektomi ile tedavi edilebilir.
- **Sertoli Hücreli Tümör:** Dört ay ile 10 yaş arasında görülür. Çoğu durumda hormonal olarak inaktif olsa da, bazen jinekomastiye veya erken ergenliğe neden olabilir. Bu yaş grubunda metastaz bildirilmemiştir, ancak daha büyük çocuklar metastatik hastalık gösterebilir. Buna göre basit orşiektomi genç hastalarda küratif olabilir, ancak daha büyük çocuklarda metastatik hastalığı tanımlamak için görüntüleme çalışmaları gereklidir.
- **Juvenil Granulosa Hücreli Tümör:** Juvenil yumurtalıkların granülosa tabakasına benzeyen hücrelerin varlığıyla adlandırılır. Esas olarak yaşamın ilk döneminde görülür ve Y kromozomunun anormallikleriyle ilişkilidir. Genital belirsizlik ile ilişkili olabilir. Her zaman ki tedavi basit orşiektomidir.
- **Farklılaşmamış Stromal Tümör:** Yüksek derecede mitoz içeren füziform hücrelerin farklılaşmamış bölgelerine bağlı olarak ortaya çıkmaktadır. Olguların çoğu iyi huyludur, ancak daha büyük çocuklarda malign davranış gösterebilirler. Rutin tedavi orşiektomidir, ancak tespit edilen malignite vakalarında adjuvan kemoterapi gerekebilir (30).

Gonadoblastom

Cinsel farklılaşma bozuklukları olan hastalarda en sık görülen tümördür. Özellikle intra abdominal kriptorşizm veya disgenetik gonadların varlığında gonadal tümörlerin insidansında artış gösterirler. Pubertal dönemde daha sık görülmesine rağmen,

çocukluk döneminde oluşabilir. Genellikle benign ve asemptomatikler ancak virilizasyon ile ilişkili olabilirler. Tedavi edilmezse malign davranışa sahip olan disgerminomalara ilerleyebilirler. Bu olgularda profilaktik laparoskopik gonadektomi önerilmektedir (30, 31).

Diğer Lezyonlar

Çocuk yaş grubunda testise yayılan en sık maligniteler lenfoma ve lösemilerdir. Eski bir yayında, tanı sırasında büyük kitlesi olan Akut Lenfoblastik Lösemili hastalarda %20 oranında testiste nüks oranı bildirilmiş iken son zamanlarda yapılan çalışmada sistemik kemoterapi sonrası nüks bildirilmemiş ancak radyoterapi sonrası %4 nüks bildirilmiştir. Tedavi sonrası rutin olarak testis biyopsisi önerilmemektedir. Testiküler kistik displazi de nadir görülen benign lezyonlardandır ve tedavi olarak testis koruyucu yöntemler tercih edilir. Testiküler mikrolitiazis erişkinlere göre daha az bildirilmiştir ve erişkin yaşa kadar ultrasonografi ile takip önerilmektedir (32).

KAYNAKLAR

1. Pohl HG, Shukla AR, Metcalf PD, Cilento BG, Retik AB, Bagli DJ, et al. Prepubertal testis tumors: actual prevalence rate of histological types. *J Urol* (2004) 172(6):2370-2.
2. Walsh TJ, Grady RW, Porter MJ, Lin DW, Weiss NS. Incidence of testicular germ cell cancers in U.S. children: SEER program experience 1973 to 2000. *Urology* (2008) 68(2):402-5.
3. Caldwell BT, Wilcox DT, Cost NG. Current management for pediatric urologic oncology. *Advances in Pediatrics* 2017;64:191-223.
4. Metcalfe PD, Farivar-Mohseni H, Farhat W, McLorie G, Khoury A, Bagli DJ. Pediatric testicular tumors: contemporary incidence and efficacy of testicular preserving surgery. *J Urol* 2003;170(6 Pt 1):2412-5.
5. Ahmed HU, Arya M, Muneer A, Mushtaq I, Sebire NJ. Testicular and paratesticular tumours in the prepubertal population. *Lancet Oncol* 2010;11:476-83.
6. Henderson CG, Ahmed AA, Sesterhenn I, Belman AB, Rushton HG. Enucleation for prepubertal leydig cell tumor. *J Urol* 2006;176(2):703-5.
7. Grady RW, Ross JH, Kay R. Patterns of metastatic spread in prepubertal yolk sac tumor of the testis. *J Urol* 1995;153:1259-61.
8. Ross JH. Prepubertal testicular tumors. *Urology* 2009;74(1):94-9.
9. Tallen G, Hernaiz-Driever P, Degenhardt P, Henze G, Riebel T. High reliability of scrotal ultrasonography in the management of childhood primary testicular neoplasms. *Klin Padiatr* 2011;223(3):131-7.
10. Wu JT, Book L, Sudar K. Serum alphafetoprotein (AFP) levels in normal infants. *Pediatr Res* 1981;15:50-2.
11. Blohm MEG, Vesterling-Horner D, Calaminus G, Göbel U. Alpha1-fetoprotein (AFP) reference values in infants up to 2 years of age. *Pediatr Hematol Oncol* 1998;15:135-42.
12. Sturgeon CM, Duffy MJ, Stenman UH, Lijia H, Brünner N, Chan DW, et al. National Academy of Clinical Biochemistry laboratory medicine

- practice guidelines for use of tumor markers in testicular, prostate, colorectal, breast, and ovarian cancers. *Clin Chem* 2008;54(12):e11–79.
13. Ross JH, Rybicky L, Kay R. Clinical behavior and contemporary management algorithm for prepubertal testis tumors: a summary of the prepubertal testis tumor registry. *J Urol* 2002; 168; 1675–9
 14. Zampila I, Koyle MA. Pediatric testicular tumors. *Fundamentals of pediatric surgery*. Springer New York.2011. pp 749-753.
 15. 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(4):300–4.
 16. Rogers PC, Olson TA, Cullen JW, Billmire DF, Marina N, Rescorla F, 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(17):3563–9.
 17. Schlatter M, Rescorla F, Giller R, Cushing B, London W, Schlatter M, et al. Excellent outcome in patients with stage I germ cell tumors of the testes: a study of the Children's Cancer Group/Pediatric Oncology Group. *J Pediatr Surg* 2003;38(3):319–24.
 18. Mann JR, Raafat F, Robinson K, Imeson J, Gornall P, Sokal M, 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(22):3809–18.
 19. Mann JR, Pearson D, Barrett A, Raafat F, Barnes JM, Wallendszus KR. Results of the United Kingdom Children's Cancer Study Group's malignant germ cell tumor studies. *Cancer* (1989) **63**(9):1657–67.
 20. Rogers PC, Olson TA, Cullen JW, Billmire DF, Marina N, Rescorla F, 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**(17):3563–9.
 21. Cushing B, Giller R, Cullen JW, Marina NM, Lauer SJ, Olson TA, et al. Randomized comparison of combination chemotherapy with etoposide, bleomycin, and either high-dose or standard dose cisplatin in children and adolescents with high-risk malignant germ cell tumors: a pediatric intergroup study – Pediatric Oncology Group 9049 and Children's Cancer Group 8882. *J Clin Oncol* (2004) **22**(13):2691–700.
 22. Cost NG, Lubahn JD, Adibi M, Romman A, Wickiser JE, Raj GV, et al. Risk stratification of pubertal children and postpubertal adolescents with clinical stage I testicular nonseminomatous germ cell tumors. *J Urol* 2014;191(5 Suppl):1485–90.
 23. Shukla AR, Woodard C, Carr MC, Huff DS, Canning DA, Zderic SA, et al. Experience with testis sparing surgery for testicular teratoma. *J Urol* 2004;171(1):161–3.
 24. Harms D, Zahn S, Gobel U, Schneider DT. Pathology and molecular biology of teratomas in childhood and adolescence. *Klin Padiatr* 2006;218(6):296–302.
 25. Langer JE, Ramchandani P, Siegelman ES, Banner MP. Epidermoid cysts of the testicle: sonographic and MR imaging features. *AJR Am J Roentgenol* 1999;173(5):1295–9.
 26. Cecchetto G, Alaggio R, Bisogno G, Virgone C, Dall'Igna P, Terenzi M, et al. Sex cord-stromal tumors of the testis in children. A clinicopathologic report from the Italian TREP project. *J Pediatr Surg* 2010;45(9): 1868–73.
 27. Thomas JC, Ross JH, Kay R. Stromal testis tumors in children: a report from the prepubertal testis tumor registry. *J Urol* 2001;166:2338–40.
 28. Kolon TF, Hochman HI. Malignant Sertoli cell tumor in a prepubescent boy. *J Urol* 1997;158(2):608–9.
 29. Rove KO, Maroni PD, Cost CR, Fairclough DL, Giannarini G et al. Pathologic risk factors in pediatric and adolescent patients with clinical stage I testicular stromal tumors. *J Pediatr Hematol Oncol* 2015;37(8):e441–6.
 30. Ross JH. Testicular tumors. In: Gearhart J, Rink R, Mouriquand P editors. *Pediatric Urology*. Philadelphia: WB Saunders (2001). p. 896–907.
 31. Dénes FT, Cocuzza MA, Schneider-Monteiro ED, Silva FA, Costa EM, Mendonça BBB, et al. The laparoscopic management of intersex patients: the preferred approach. *BJU Int*(2005) **95**(6):863–7
 32. Ritchey ML, Shamberger RC. Testicular Tumors, *Pediatric Urologic Oncology*. Campbell-Walsh Urology, Wein AJ, Kavoussi LR, Novick AC, Partin AW, Peters CA. Tenth Edition, Copyright © 2012, by Saunders, an imprint of Elsevier Inc. chapter 137, pp 3725– 3730.

Testis Kanseri Olgu Sunumu-1

Furkan Şendoğan, Turgay Turan

İstanbul Medeniyet Üniversitesi, Üroloji Anabilim Dalı, İstanbul

GİRİŞ

Testis kanseri erkek neoplazmlarının %1'ini, ürolojik tümörlerin ise %5'ini oluşturmaktadır ve batı toplumlarında her yıl 100.000 de 3-10 yeni vaka testis tümörü tanısı almaktadır (1, 2).

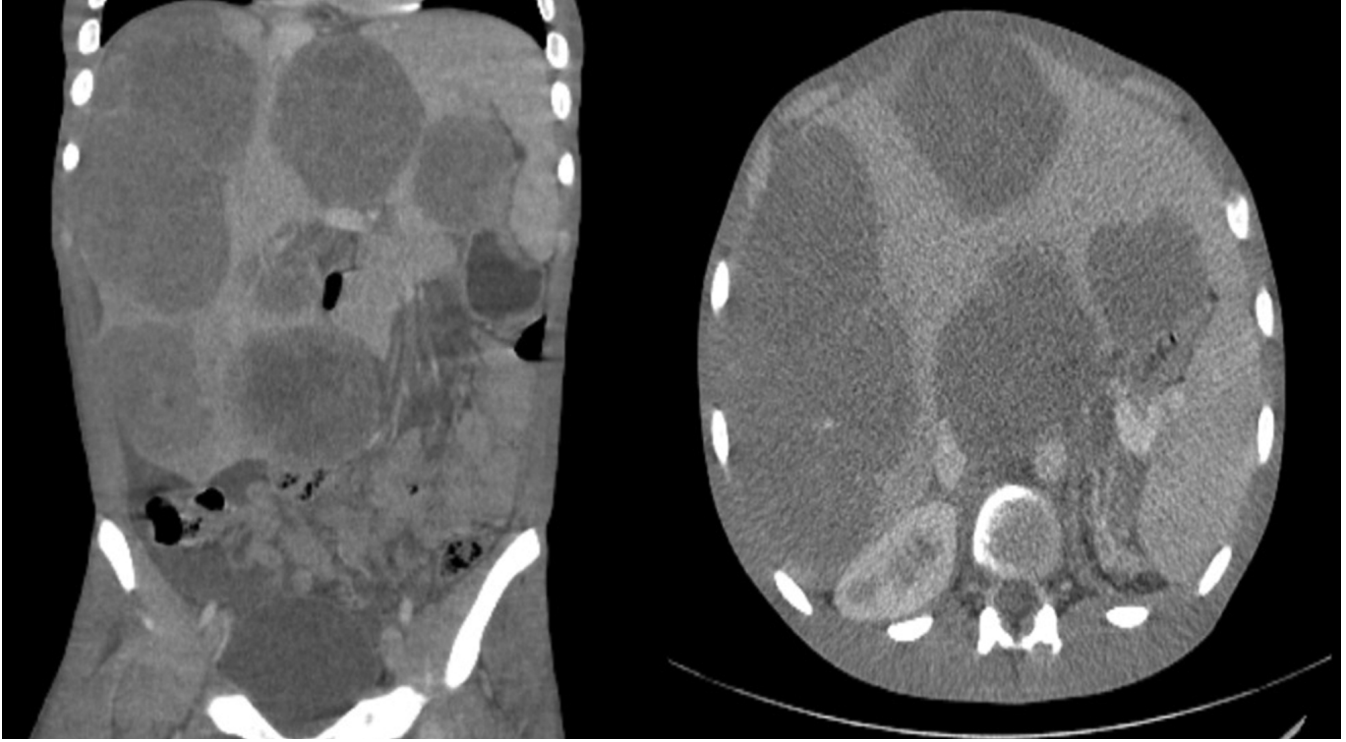
Testis kanseri erkek malign tümörleri içerisinde küçük bir orana sahip olsa da, 29-35 yaş arasında en sık saptanan neoplazmdır ve kansere bağlı ölümlerin %11,4'ünü oluşturmaktadır (3). Testiküler kanserlerin özellikle sisplatin bazlı tedavilerde kemoresistif olması, tanı anında iyi bir evreleme yapılması, multidisipliner yaklaşım ile erken tedavi ve sıkı takip protokolü bu hastalarda yüksek kür oranı sağlamaktadır (4). Bu yazıda yüksek volümlü metastazi olan testiküler embriyonal karsinom olgusu sunulacaktır.

OLGU

17 yaşında, erkek hasta Mart 2016 tarihinde üroloji kliniğimize sol testiste şişlik, karın ağrısı, kilo kaybı ve kabızlık şikâyeti ile başvurdu. İlk başvurudaki testiküler muayenesinde solid ve sert yaklaşık 5 cm'lik testiküler kitle ayrıca batin muayenesinde batında

ileri derecede distansiyon ve palpasyonda ise hepatomegalisi mevcuttu. Hastanın ilk başvurudaki tümör belirteçleri; AFP>20000 ng/ml, Beta hCG: 196869 mIU/ml, LDH: 9681 IU/L idi. Hastanın yapılan skrotal ultrasonunda (USG); sol testiste ağırlıklı olarak üst orta kesimi tutan yaklaşık 5x3 cm boyutlu silik sınırlı lobule konturlu heterojen hipoekoik ekoda, malign agresif görünümde kitlesel lezyon izlendiği belirtildi. Bu bulgular ışığında metastatik odaklar açısından hastanın torakal, kranial ve abdominal bilgisayarlı tomografi (BT) görüntülemesi yapıldı. Görüntülemelerde; karaciğer her iki lobunda en büyüğü segment 4 düzeyinde 13x11 cm kontrast tutulumu gösteren multiple hipodens lezyonlar ayrıca sol renal arteri çevreleyen portal hiler, aortokaval ve paraaortik en geniş çapı 78x58 mm ölçülen konglomere lenfadenopatiler, toraks BT de ise en büyüğü laterobazal segmentte 4 mm boyutunda non-spesifik nodüller izlendi (**Şekil-1**). Hastanın beyin BT'si ise herhangi patoloji saptanmadı.

Orşiektomi planlanan hastaya sperm kriyoprezervasyon önerildi ancak hasta kabul etmemesi üzerine hastaya sol radikal orşiektomi uygulandı ve patolojisi 5.5x2.5x2.5 cm boyutlarında lenfovasküler invazyonu, rete testis ve epididimin filtrasyonu olan, ne-



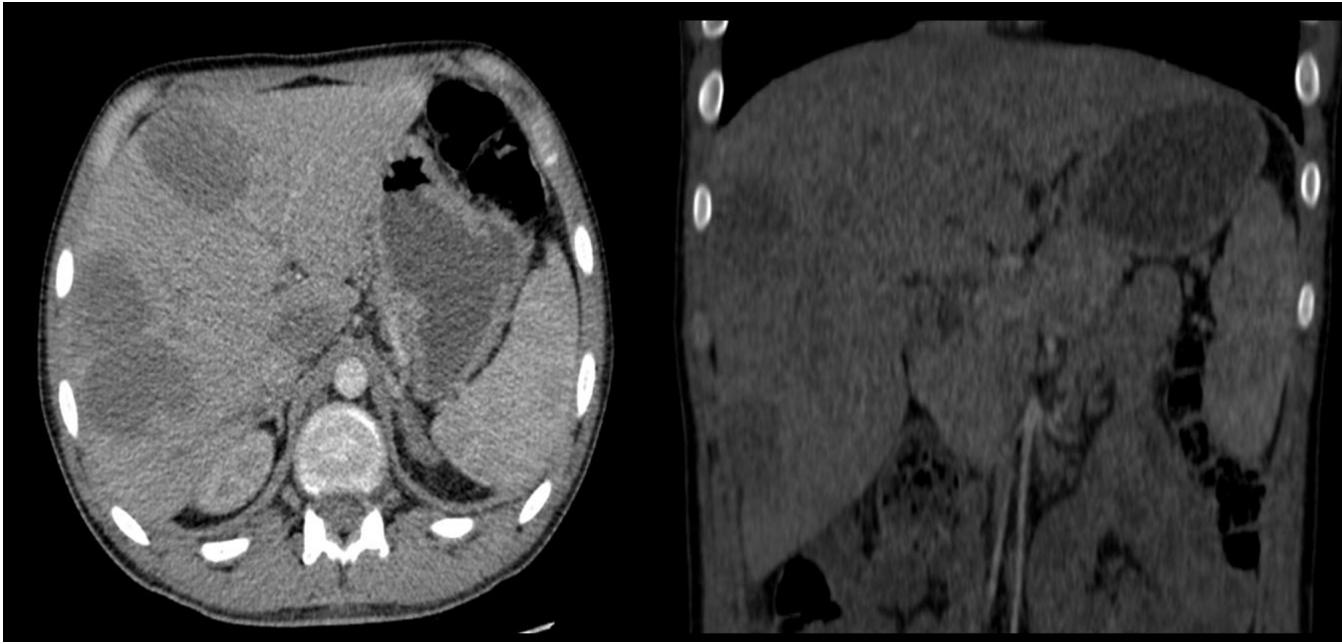
Şekil 1. Kemoterapi öncesi koronal/aksiyel kontrastlı abdomen BT

gatif cerrahi sınıra sahip embriyonel karsinom olarak raporlandı (pT2 pNxPMx). Hastaya 3 aylık periyotta 21 günlük sikluslar ile 4 kür bleomisin 30 mg, etoposid 160 mg ve sisplatin 30 mg (BEP) kemoterapisi verilmesi planlandı. Tedavi sırasında ciddi nötropeni ve anemi gelişmesi nedeniyle hastaya 4 ünite eritrosit süspansiyonu ve granülosit koloni stimüle edici faktör uygulandı. Tedavi ile nötropeni ve anemisi gerileyen hastanın BEP kemoterapisine devam edildi. Kemoterapi sonrası hastanın tümör belirteçlerinin, AFP'nin 3,11ng/ml'e, Beta hCG'nin 2,89mIU/ml'e ve LDH'nin 262 IU/L'e gerilediği ve Temmuz 2016 tarihindeki BT'sinde Mart 2016 tarihindeki BT'si ile karşılaştırıldığında; karaciğerde küçülme gösteren metastatik hipodens lezyonların ve paraaortik ve parakaval silik konturlu en büyüğü 18 mm çaplı boyutlarındaki LAP'lerin gerilediği belirtildi. Ardından hastaya Ağustos 2016 tarihinde PET-BT uygulandı. PET-BT'de karaciğer her iki lobunda ve sol paraaortik alanda hafif hipermetabolik kitleler ve LAP'ler saptandı. Mevcut bulgular ile Üroloji-Medikal onkoloji konseyinde görüşülen hastaya 3 ay içerisinde 2 kür EP tedavisi daha uygulanması kararı alındı. İki kür

EP tedavisi sonrası tümör belirteçleri; AFP 7,84 ng/ml, Beta hCG< 1,2 mIU/ml, LDH 189 IU/L olarak sonuçlandı. Görüntülemelerde belirtilen metastatik lezyonların eksizyonu değerlendirilse de karaciğerdeki odakların rezeksiyonu sonrası hepatik yetmezlik gelişebileceği düşünüldüğü için hastanın klinik, laboratuvar ve görüntülemelerle sıkı takip yapılması kararı alındı. Hastanın 2 yıllık takiplerinde görüntülemelerde belirtilen lezyonlarda boyut değişikliği ve tümör belirteçlerinde herhangi bir değişiklik saptanmadı. Hastanın Temmuz 2018 tarihli tümör belirteçleriAFP 2,4 ng/ml, Beta hCG< 1.2 mIU/ml, LDH: 168 IU/L olarak tespit edildi.

TARTIŞMA

Güncel Avrupa Üroloji klavuzu seminomatöz olmayan germ hücreli tümörlerde; mediastinal primemin, akciğer dışında viseral metastazın ve tümör belirteçlerinden AFP'nin 10.000 ng/ml, beta hCG'nin 50.000IU/L (10,000 ng/mL) ve LDH'nin 10 katından daha yüksek olmasının kötü prognoza sahip olduğunu ve bu hastalardaki 5 yıllık sağ kalımın ise %48



Şekil 2. Kemoterapi öncesi koronal/aksiyel kontrastlı abdomen BT

olduğunu belirtmiştir (5). Kötü prognoza sahip hastalarda standart tedavi 4 kür BEP kemoterapisidir. Dört kür sisplatin, etoposid ve ifosfamid (PEI) tedavisi aynı etkinliğe sahip olsa da BEP kemoterapisine göre daha çok myelotoksiktir (6, 7). Dört randomize kontrollü çalışmada kötü prognoz grubu hastalarda yüksek doz kemoterapinin genel sağ kalımda avantaj sağlamadığı belirtilmiştir (8-11). Bizim olgumuzda standart doz BEP kemoterapisi uygulanmıştır. Ancak ilk kür BEP kemoterapisi sırasında ciddi anemi ve nötropeni gelişmiştir. Bundan dolayı bu hastalarda BEP kemoterapisi sırasında yakın hemogram takibinin yapılması önem arz etmektedir.

Güncel Avrupa klavuzunda non-seminomatöz germ hücreli tümörlerde kemoterapi sonrası yeniden evrelemede PET-CT'yi önermemektedir. Ayrıca kemoterapi sonrası non-seminomatöz germ hücreli tümörlerde, kontrol görüntülemelerde 1cm'den büyük rezidüel kitlelerde rezidüel tümör rezeksiyonunu önermektedir. Ancak rezidüel kitle cerrahi endikasyonu mevcutsa kemoterapi sonrası 2-6. haftada tüm primer metastatik bölgelerin komplet olarak rezeksiyonunu önermektedir (5). Olgumuzda standart doz BEP kemoterapisi sonrasında yapılan görüntülemelerde lezyonların boyutlarında gerileme gözlenmiş-

tir ancak lezyon boyutları 1 cm nin üzerinde olduğu için hastaya rezidüel tümör rezeksiyonu planlanmıştır. Ancak karaciğerdeki multiple kitlelerin rezeksiyonu sonrası hastanın karaciğer yetmezliğine girme riskinin yüksek olmasından dolayı cerrahiden vazgeçilmiştir. Bu sebeple hastaya PET-CT uygulanarak mevcut metastatik odakların metabolik durumu değerlendirilmiştir. Hafif metabolik aktivite göstermesi üzerine 2 kür EP tedavisinin hasta için daha uygun bir tedavi olacağı kararı verilmiştir. Hastanın 2 yıllık takiplerinde hem görüntülemelerinde değişiklik olmaması hem de tümör belirteçlerinin negatif seyretmesi mevcut tedavi yönetiminin bu hastada fayda sağladığını göstermektedir.

SONUÇ

Metastatik testis kanserinde BEP kemoterapisi etkili bir tedavi yöntemidir. Özellikle kemoterapi sonrası rezidüel kitlelere yönelik uygulanacak cerrahi tedavi hasta bazında değerlendirilmeli ve cerrahi uygulanamayacak hastalarda alternatif tedavinin EP kemoterapisinin olabileceği unutulmamalıdır. Kemoterapi sırasında gelişebilecek komplikasyonlar açısından da dikkatli olunmalıdır.

KAYNAKLAR

1. La Vecchia C, Bosetti C, Lucchini F, Bertuccio P, Negri E, Boyle P, et al. Cancer mortality in Europe, 2000–2004, and an overview of trends since 1975. *Annals of Oncology*. 2009;21(6):1323-60.
2. Rosen A, Jayram G, Drazer M, Eggener SE. Global trends in testicular cancer incidence and mortality. *European urology*. 2011;60(2):374-9.
3. Liu D, Abolhoda A, Burt ME, Martini N, Bains MS, Downey RJ, et al. Pulmonary metastasectomy for testicular germ cell tumors: a 28-year experience. *The Annals of thoracic surgery*. 1998;66(5):1709-14.
4. Hoffmann R, Plug I, McKee M, Khoshaba B, Westerling R, Looman C, et al. Innovations in health care and mortality trends from five cancers in seven European countries between 1970 and 2005. *International journal of public health*. 2014;59(2):341-50.
5. P. Albers WA, F. Algaba, C. Bokemeyer, G. Cohn-Cedermark, K. Fizazi, A. Horwich, M.P. Laguna, N. Nicolai, J. Oldenburg EAU guidelines on testicular cancer-limited update march 2018. *European urology*. 2018:12.
6. de Wit R, Louwerens M, de Mulder PH, Verweij J, Rodenhuis S, Schornagel J. Management of intermediate-prognosis germ-cell cancer: Results of a phase I/II study of Taxol-BEP. *International journal of cancer*. 1999;83(6):831-3.
7. Nichols CR, Catalano PJ, Crawford ED, Vogelzang NJ, Einhorn LH, Loehrer PJ. Randomized comparison of cisplatin and etoposide and either bleomycin or ifosfamide in treatment of advanced disseminated germ cell tumors: an Eastern Cooperative Oncology Group, Southwest Oncology Group, and Cancer and Leukemia Group B Study. *Journal of Clinical Oncology*. 1998;16(4):1287-93.
8. Motzer RJ, Nichols CJ, Margolin KA, Bacik J, Richardson PG, Vogelzang NJ, et al. Phase III randomized trial of conventional-dose chemotherapy with or without high-dose chemotherapy and autologous hematopoietic stem-cell rescue as first-line treatment for patients with poor-prognosis metastatic germ cell tumors. *Journal of clinical oncology*. 2007;25(3):247-56.
9. Droz J-P, Kramar A, Biron P, Pico J-L, Kerbrat P, Pény J, et al. Failure of high-dose cyclophosphamide and etoposide combined with double-dose cisplatin and bone marrow support in patients with high-volume metastatic nonseminomatous germ-cell tumours: mature results of a randomised trial. *European urology*. 2007;51(3):739-48.
10. Daugaard G, Skoneczna I, Aass N, De Wit R, De Santis M, Dumez H, et al. A randomized phase III study comparing standard dose BEP with sequential high-dose cisplatin, etoposide, and ifosfamide (VIP) plus stem-cell support in males with poor-prognosis germ-cell cancer. An intergroup study of EORTC, GTCSCG, and Grupo Germinal (EORTC 30974). *Annals of oncology*. 2010;22(5):1054-61.
11. Dieckmann K-P, Gerl A, Witt J, Hartmann J-T, Group GTCS. Myocardial infarction and other major vascular events during chemotherapy for testicular cancer. *Annals of oncology*. 2010;21(8):1607-11.

Testisin Burned Out Tümörü: Olgu Sunumu

Mert Hamza ÖZBİLEN, Cem YÜCEL, Orçun ÇELİK

T.C. Sağlık Bilimleri Üniversitesi İzmir Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi Üroloji Kliniği

Giriş

Testisin burned-out tümörleri, testiküler malignitelerin son derece nadir bir formudur ve kendiliğinden tamamen kaybolabilir veya gerileyebilirler. Bu tümörler retroperitonda, akciğerlerde, retroperitoneal lenf nodlarında ve karaciğerde metastatik lezyonlarla ortaya çıkabilirler. Son çalışmalarda primer retroperitoneal germ hücreli tümörden saptanan burned-out tümörün ayırıcı tanısı, klinik özellikleri, tedavi yöntemleri ve takip şeması tartışılmaktadır. Retroperitoneal lenf nodu tutulumu ve "testis tümörü" histolojisi olan olgularda, testiste burned-out tümörden şüphelenilmektedir. Skrotal içeriğin taranması, bu olgularda intratestiküler anormalliklerin saptanmasında yararlı olabilse de burned-out tümörden şüphelenildiğinde radikal orşiektomi yapılmalıdır.

Olgu sunumu

Biz vaka olarak son 2 ay içinde aralıklı ve artan karın ağrısı şikayeti olan 39 yaşında erkek hastayı sunduk. Hastanın şikayetine uygun herhangi bir tıbbi geçmişi yoktu. Karın muayenesinde palpe edilebilen

ve hassas bir kitle saptanmadı. Skrotal muayenede normal bir sol testis, atrofik sağ testis saptandı. Testisten ayrı bir kitle tespit edilmedi. Laboratuvar araştırmaları normal aralıkta idi, alfa-fetoprotein (AFP) 2.83 IU (0-9 IU), β-insan koryonik gonadotropin (HCG) <0.1 IU (<0.1 IU) ve laktat dehidrogenaz 183 IU (100-190 IU) olarak tespit edildi. Skrotal ultrasonografide normal bir sol testis, heterojen yapıya sahip atrofik sağ testis ve postorşit sekeli olabilecek dağınık mikro-kalsifikasyonlar saptandı. Herhangi bir kitle görüntülenmedi. Abdominal bilgisayarlı tomografi (BT) bilateral renal arterlerden başlayıp aort bifürkasyonuna kadar uzanan hipodens ve yumuşak doku bileşenlerine sahip multipl retroperitoneal kitleler gözlemlendi. Lenf düğümlerinin en büyüğü 6 cm × 4 cm × 3 cm çapındaydı (**Şekil 1**).

Hastaya sağ radikal orşiektomi yapıldı. Testis boyutu 6 cm x 3 cm, 5 cm x 2.5 cm idi. Histopatoloji, testiküler parankimde stromal dejeneratif kollajenöz birikimlere bağlı subtotal testis atrofisi varlığını gösterdi. Germ hücreli tümör ile ilgili bir kanıt yoktu ve plasental alkalen fosfataz (PLAP), Masson-trikrom, Kongo-kırmızı ve Periyodik asit Schiff'i içeren immün boyalamalar negatifti. Hastaya daha sonra mutlak malignite özelliği göstermeyen ancak bazı



Şekil 1. Paraaortik alanda çoklu lenf düğümleri arasındaki büyük retroperitoneal lenf nodu

bölgelerde 4–5 mm nekrotik tümör odakları saptanan alanlara BT eşliğinde retroperitoneal lenf nodu biyopsisi yapıldı. Hastaya bleomisin, etoposid ve sisplatin protokolü ile üç kür kemoterapi uygulandı. Kemoterapi sonrası takip bilgisayarlı tomografisi paraaortik lenfadenopatilerin 3,4 cm × 2 cm × 1,6 cm boyutlarına düştüğünü gösterdi. Hastaya takiben retroperitoneal lenf nodu diseksiyonu uygulandı. Patoloji sonucu, testiküler germ hücreli tümörün lenf nodlarında metastazı olarak raporlandı. İmmünohistokimya PLAP (fokal), PANCK, HCG (fokal) ve CD117 için pozitif; AFP, HMB45, CD30 ve CD45 için negatif geldi.

Tartışma

Extragonadal germ hücreli tümörler tüm germ hücreli tümörlerin %5-10'unu oluştururlar ve nadirdirler. Ağırlıklı olarak genç popülasyonu etkilerler (1). Ekstragonadal germ hücreli tümörler genellikle

retroperitoneal, servikal, supraklavikular ve aksiller lenf düğümlerinde, bazen de akciğerler ve karaciğerde saptanırlar. Network of German Cancer Registries (GEKID) tarafından tasarlanan yeni epidemiyolojik çalışma bize ekstragonadal germ hücreli tümörlerin sadece mediastinal ve retroperitoneal alanda değil, aynı zamanda beyinde de görülebileceği raporlanmıştır (2). Retroperitoneal germ hücreli tümöre sahip olan hastalar genellikle geç dönemde, tümörler daha büyük hale gelip semptom verince saptanmaktadır. Semptomlar palpe edilebilen kitle, kilo kaybı, kabızlık, sırt ağrısı, dispne, bacak ödemi, ateş ve idrar retansiyonu ile kendini gösterir. "Burned-out" testis tümörü, testiküler germ hücreli tümörünün metastatik veya non-metastatik şekilde kendiliğinden gerilemesi durumudur. Olgu sunumumuzda germ hücreli tümörün retroperitoneal metastaz yaptıktan sonra gerilemesinden ötürü bu histolojik özelliklerine sahip primer testis tümörünü bulamadık.

“Burned-out” fenomenini açıklayan iki teori vardır. Bunların ilki germ hücreli tümörün metastaz yaptıktan sonra primer tümörün kendiliğinden gerilemesidir. Bu durumla ilgili olası mekanizmalar, immün yanıt veya neoplazmin sahip olduğu yüksek metabolik hıza bağlı olarak yayılması sonucu iskekiye uğramasıdır. İkinci yol ise primer germ hücreli tümörün ekstraponadal dokularda de-novo gelişimidir (3). Skar oluşumunun yanısıra intratübüler kalsifikasyonlar, lenfoplazmositik infiltrat, hemosiderin içeren makrofajlar ve testiküler atrofi gibi testiküler numunenin histolojik özellikleri; gerilemiş testiküler germ hücre tümörü teşhisi konmasına yardımcı olmaktadır (4). Burned-out tümörlerin teşhiste bazı kafa karışıklıklarına neden olabilmesinden ötürü primer lezyon bölgesini tanımlamak için testisin dikkatle incelenmesi gereklidir; Klinik veya sonografik yöntemlerle şüpheli anormallikler tespit edildiğinde, orşiektomi göz önünde bulundurulmalıdır (5).

Bilindiği gibi mediastendeki veya retroperitondaki nonseminomatöz histolojik özelliklere sahip ekstraponadal testiküler tümörler, seminomatöz tümörlere kıyasla geç tanı almaları nedeniyle kötü prognoza sahiptirler. Ne yazık ki, burned-out ekstraponadal tümör ait olan hastaların çoğu germ hücreli tümörlerdir (% 80) ve dolayısıyla kötü prognoza sahiptirler (6).

Tedavi yöntemlerine baktığımızda; primer ekstraponadal germ hücreli tümörler primer testis kanserinden daha agresif ve kemoterapötik ajanlara daha dirençlidir. Non-seminomatöz ekstraponadal germ hücreli tümörler sıklıkla kemorezistan olup 5 yıllık sağkalım oranları % 65’tir. Burned-out tümörün başlangıç tedavi şekli radikal orşiektomi sonrası

standart sisplatin bazlı kemoterapidir (7). Bizim olgumuzda radikal orşiektomi sonrası hastaya üç kür kemoterapi uygulandı. Kemoterapi cevabına bağlı lenf nodu boyutu azaldığında retroperitoneal lenf nodu diseksiyonu yapıldı. Hastanın takipleri serum tümör belirteçleri, torakoabdominal bilgisayarlı tomografi ile yapıldı ve 1 yıl boyunca normal seyretti (8).

Sonuç olarak, retroperitoneal kitle ile başvuran hastalardaki germ hücreli neoplazi metastazı tanıda göz önünde bulundurulmalıdır. Retroperitoneal kitle ile başvuran erkek hastaların değerlendirilmesinde testiküler lezyondan şüphelenmek, skrotal görüntüleme, bilateral testis ve skrotum fizik muayenesi yapmak zorunludur. Burned-out testis tümörlerine bağlı retroperitoneal metastatik hastalığın tedavi yönteminin; primer testiküler malignite teşhisi sonrası uygulanan tedaviyle aynı olmasından ötürü, hastalığın erken tanınması önemlidir.

KAYNAKLAR

1. Schmoll HJ. Ekstraponadal germ cell tumors. *Ann Oncol* 2002; 13 Suppl 4: 265–72.
2. Rusner C, Trabert B, Katalinic A, Kieschke J, Emrich K, Stang A; Incidence patterns and trends of malignant gonadal and ekstraponadal germ cell tumors in Germany, 1998-2008. *Cancer Epidemiol* 2013; 37: 370–3.
3. Hainsworth JD, Greco FA. Ekstraponadal germ cell tumors and unrecognized germ cell tumors. *Semin Oncol* 1992; 19: 119–27.
4. Balalaa N, Selman M, Hassen W. Burned-out testicular tumor: a case report. *Case Rep Oncol* 2011; 4: 12–5.
5. Kontos S, Doumanis G, Karagianni M, Politis V, Simaioforidis V, Kachrilas S *et al.* Burned-out testicular tumor with retroperitoneal lymph node metastasis: a case report. *J Med Case Rep* 2009; 3: 8705.
6. Geldart TR, Simmonds PD, Mead GM. Orchidectomy after chemotherapy for patients with metastatic testicular germ cell cancer. *BJU Int* 2002; 90: 451–5.
7. Israel A, Bosl GJ, Golbey RB, Whitmore W, Martini N. The results of chemotherapy for ekstraponadal germ-cell tumors in the cisplatin era: the Memorial Sloan Kettering Cancer Center experience (1975 to 1982). *J Clin Oncol* 1985; 3: 1073–8.
8. Albers P, Albrecht W, Algaba F, Bokemeyer C, Cohn, Cedermarck G, *et al.* EAU guidelines on testicular cancer: 2011 update. European Association of Urology. *Actas Urol Esp* 2012; 36: 127–45.

Orşiektomi Spesmeninde Pür Embriyonel Karsinom Saptanan Hastalarda Yapılan Kemoterapi Sonrası Retroperitoneal Lenf Nodu Diseksiyonunun Klinik Sonuçları

Çeviri: Meftun Çulpan

Silopi Devlet Hastanesi, Şırnak

Clinical Outcome of Retroperitoneal Lymph Node Dissection after Chemotherapy in Patients with Pure Embryonal Carcinoma in the Orchiectomy Specimen

Catherine M. Dowling, Melissa Assel, John E. Musser, Joshua J. Meeks, Daniel D. Sjoberg, George Bosl, Robert Motzer, Dean Bajorin, Darren Feldman, Brett S. Carver, Joel Sheinfeld. *Urology*. 2018 Apr;114:133-138

Testis kanserlerinin büyük çoğunluğu germ hücrelerden köken almakta (%95) ve %50'sini non-seminomatöz germ hücreli tümörler (NSGHT) oluşturmaktadır. Özellikle metastatik hastalıkta kemoterapi (KT) ve kemoterapi sonrası retroperitoneal lenf nodu diseksiyonu (PC-RPLND) multimodal tedavinin önemli aşamalarıdır ve son birkaç dekatta sağkalım oranlarını önemli derecede artırmıştır.

Embriyonel karsinom seminomun ardından testisin 2. en sık görülen germ hücreli tümörüdür ve embriyonel karsinom oranı klinik evre 1 mikst GHT'lerde metastaz gelişimi için bir risk faktörüdür (1,2). Ancak pür embriyonel karsinomu olan metastatik hastalık ile ilgili literatürde oldukça az veri bulunmaktadır. Bu retrospektif analizde Memorial Sloan Kettering Cancer Center'da orşiektomi sonrası pür embriyonel karsinom saptanan ve PC-RPLND yapılan hastaların patolojik bulgularının ve klinik sonuçlarının incelenmesi amaçlanmıştır. Çalışmanın hipotezi orşiektomi spesmeninde pür embriyonel karsinomu olup kemoterapi sonrası rezidü kitlesi olan hastaların mikst NSGHT olanlara oranla PC-RPLND sonrası progresyon olasılığının daha fazla olmasıdır.

Çalışmaya 1989 – 2013 yılları arasında, indüksiyon veya kurtarma KT sonrası RPLND yapılan 145 pür EC ve 960 mikst GHT olan hastalar dahil edilmiş ve iki grubun histolojik tiplere göre klinik sonuçları karşılaştırılmıştır. Tüm hastalar risk gruplarına göre sisplatin tabanlı KT almıştır.

Bazal demografik ve klinik verilere bakıldığında mikst histolojiye sahip hastaların orşiektomi sonuçlarına göre pür EC saptananlara oranla daha kötü IGCCCG risk grubuna, daha yüksek alfa-feto protein ve β -hCG düzeylerine sahip olduğu görülmüştür. EC histolojili hastaların %99'u primer testis kitleleri ile tanı alırken, mikst histolojili grupta bu oranın %74 olduğu saptanmıştır (bu grubun %13'ü LN biyopsisi, %1,4'ü abdominal kitle ile tanı almıştır). Pür EC olan hastalarda intratübüler germ hücre neoplazisi ve lenfovasküler invazyon daha fazla saptanırken daha kötü T evresine sahip olduğu ve mikst histolojili gruba oranla 1 cm daha küçük tümörler saptandığı görülmüştür. Lenf nodlarının toplam sayısı ve RPLND sonrası pozitif LN oranı mikst histolojili grupta istatistiksel anlamli şekilde daha fazla saptanmıştır.

Medyan 5,9 yıllık takipte toplam 104 hastada nüks ve 40 hastada hastalığa bağlı ölüm görülmüştür. Beş yıllık takipte nüks olasılığı mikst histolojili grupta %10 ve pür EC histolojili grupta %3,1 olarak saptanmıştır. Analiz 10, 15 ve 20 yıllık yapıldığında mikst histolojili grupta nüks oranlarının yine daha kötü olduğu görülmüştür. Beş yıllık kanser spesifik mortalite ise mikst grupta %4,6 pür EC grupta %1,7 bulunmuştur. Yine 10, 15 ve 20 yıllık analizlerde kanser spesifik mortalitenin mikst grupta daha kötü olduğu analiz edilmiştir. Ancak gruplar IGCCCG risk gruplarına göre değerlendirildiğinde iki histolojik grup arasında kanser spesifik ve nüksüz sağkalım oranları arasında istatistiksel anlamli fark saptanmamıştır.

PC-RPLND sonrası patolojilerde pür EC grubundaki 145 hastanın 111'inde (%77) rezidü hastalık

saptanmazken, 28 (%19) hastada matür teratom, 5 (%3) hastada aktif kanser ve 1 (%1) hastada teratomun somatik tip malign transformasyonu saptanmıştır. Pür EC'ü olan ve maksimum LN boyutu <1 cm olan hastaların %15'inde ve yine pür EC'ü olan ve >1cm LN olan hastaların %29'unda rezidü hastalık görülmüştür. Mikst histolojili grupta %45 oranında rezidü hastalık izlenmemiştir. Mikst histolojili ve maksimum LN boyutu <1cm olanlarda %36 oranında rezidü hastalık görülürken LN > 1 cm olanlarda bu oran %57 olarak saptanmıştır. Bu bulgularla >1cm LN olan hastalarda rezidü hastalık ihtimalinin daha yüksek olduğu görülürken, <1cm LN olan hastaların PC-RPLND'undan mahrum bırakılmasının uygun olmadığı sonucuna varılmıştır.

Sonuç olarak bu çalışmada orşiektomi spesmeninde farklı histolojik komponentler bulunmamasına rağmen pür EC olan olguların PC-RPLND sonrası patolojilerinde yaklaşık %20 oranında teratom saptandığı ortaya konmuştur. Bunun dışında önemli bulgulardan biri de maksimum boyutu <1cm altında olan LN'nın da belirli oranlarda teratom ya da aktif kanser içerebileceği gerçeğidir. Bu bulgular ışığında <1 cm LN olan hastalara RPLND yapılmasının sakıncalı olabileceği göz önünde bulundurulmalıdır.

KAYNAKLAR

1. Kao CS, Ulbright TM, Young RH, Idrees MT. Testicular embryonal carcinoma: a morphologic study of 180 cases highlighting unusual and unemphasized aspects. *Am J Surg Pathol.* 2014;38:689-97
2. Dong P, Liu ZW, Li XD, Li YH, Yao K, Wu S, et al. Risk factors for relapse in patients with clinical stage I testicular nonseminomatous germ cell tumors. *Med Oncol.* 2013;30:494.

Klinik Evre IS Testis Kanserinde Güncel Tedavi Yaklaşımları ve Sonuçları

Çeviri: Erkan Sadioğlu

Keçiören EAH Üroloji Kliniği

Contemporary Treatment Patterns and Outcomes for Clinical Stage IS Testicular Cancer

Kamran SC, Seisen T, Markt SC, Preston MA, Trinh QD, Frazier LA, Choueiri TK, Martin NE, Nguyen PL, Beard CJ. Eur Urol. 2018 Feb;73(2):262-270

Testis kanseri 15-35 yaş arası erkeklerde en sık görülen malignitedir. Bu hastaların büyük kısmını evre I germ hücreli tümörler (GHT) oluşturmaktadır ve bu grupta kür oranları %98'e yakındır. Nadiren orşiektomi sonrası radyolojik metastaz bulgusu olmamasına rağmen tümör belirteçleri yüksek seyredebilir ve bu hastalar evre IS olarak kabul edilir.

Klinik evre IS seminomatöz germ hücreli tümörü (SGHT) olan hastalar için primer adjuvan radyoterapi, özellikle sisplatin bazlı kemoterapinin etkinliği gösterilmeden önce uzun süre en yaygın tedavi

alternatifi olmuştur. Bu hastalar genellikle adjuvan radyoterapi ve kemoterapinin etkinliğinin karşılaştırıldığı randomize kontrollü çalışmalardan çıkarıldığı için literatürde kanıt düzeyi yüksek yeterli çalışma yoktur. National Comprehensive Cancer Network (NCCN) kılavuzuna göre Evre IS SGHT tanısı almış hastalara orşiektomi sonrası kemoterapi, sadece serum tümör belirteçleri yüksek seyretmeye devam eden ve/veya radyolojik olarak ekstratestiküler hastalık bulgusu olan hastalara önerilmektedir. Klinik evre IS non-seminomatöz germ hücreli tümörü (NSGHT) olan hastalara ise son yıllarda yaygın olarak rutin kemoterapi önerilmektedir. Bu hastalara 4 kür etoposide/sisplatin ya da 3 kür bleomisin/etoposide/sisplatin kombinasyonları verilmektedir. NCCN kılavuzları da bu hastalara aynı protokollerle kemoterapi önermektedir.

Bugün Avrupa Üroloji Derneği kılavuzlarına göre de klinik evre IS testis tümörlerinde radikal orşiektomi sonrası adjuvan tedavi alternatifleri tartışmalı bir konudur ve mevcut çalışmalar kanıt düzeyi yüksek

olmayan çalışmalardır. Bu literatürde amaç güncel pratikteki tedavi alternatiflerini gözden geçirmek, adjuvan tedavi alan ve almayan evre IS testis tümörlerinin toplam sağkalımlarını karşılaştırmak olarak belirtilmiştir.

ABD’de kanser tanısı alan hastaların %70’inden fazlasının verisini içeren Ulusal Kanser Veritabanı (NCDB) istatistikleri baz alınarak yapılan çalışmada, hastaların demografik verileri, tümör tipleri, evre ve dereceleri ile başlangıç tedavileri değerlendirilmiş ve karşılaştırılmıştır. Çalışma kapsamında 2004 ve 2012 yılları arasında kanser tanısı almış ve orşiektomi yapılmış 50.046 hasta saptanmış, 18 yaş üzerinde olan 41.391 tanesi çalışmaya dahil edilmiştir. Bunların içinden adjuvan tedavi (AT) verilen veya gözlem yapılmış olan evre IS tümürlü hasta sayısı ise 1362 olarak tespit edilmiştir. SGHT grubunda kemoterapi (KT) ya da radyoterapi (RT) alan hastalar, NSGHT grubunda ise KT alan ya da retroperitoneal lenf nodu diseksiyonu (RPLND) yapılan hastalar adjuvan tedavi alan hastalar olarak tanımlanmıştır. Bu tedavileri almayanlar ise izlem yapılan grubu oluşturmuştur. Tüm veriler toplandıktan sonra SGHT ve NSGHT grupları için ayrı ayrı analizler yapılmıştır. Tedavi eğilimlerinin yıllara göre değişimi, AT alan ve izlem yapılan hastaların seyri ve karşılaştırmaları değerlendirilmiştir. Ayrıca SGHT grubunda kemoterapi ile radyoterapi, NSGHT grubunda kemoterapi ve RPLND yapılan hastaların sonuçları da çalışma kapsamında incelenmiştir. AT alan ve gözlem yapılan hastalar arasındaki farklılıklar standardize edilmiştir.

Literatürde çalışmaya dahil edilen toplam 1362 hastanın 581’inin (%43) SGHT, 781’inin (%53) NSGHT olduğu belirtilmiş. SGHT grubunun 354’ü (%61) adjuvan tedavi alırken 227’sine (%39) izlem planlanmış. Adjuvan tedavi grubundaki 90 hastaya (%25) orşiektomi sonrası KT, 264 (%75) hastaya RT verilmiş.

NSGHT grubunda ise toplam 370 (%47) hasta adjuvan tedavi almıştır. Bunlardan 297’sine (%80) KT verilmiş, 73’üne (%20) RPLND yapılmıştır. Adjuvan tedavi alan ve almayan hastaların demografik veri-

leri ve başlangıçtaki bulguları, SGHT ve NSGHT alt gruplarına ayrılarak ayrıntılı olarak listelenmiştir.

2004 yılından 2012 yılına kadar geçen sürede SGHT grubunda adjuvan tedavi oranının izlem seçeneğine kıyasla anlamlı olarak azaldığı (Annual percent change - [APC]= -2.7, 95% confidence interval [CI]: -4.4 to -1.1, p = 0.001), NSGHT grubunda ise stabil seyrettiği tespit edilmiştir (APC = +0.8, 95% CI: -0.7 to +2.2, p = 0.29). Adjuvan tedavi alan hastalar kendi içinde değerlendirildiğinde SGHT grubunda tedavi eğiliminin orantısız olarak radyoterapiden kemoterapiye kaydığı, (APC = +4.9, 95% CI: +3.0 to +6.8, p < 0.001) NSGHT grubunda da aynı şekilde RPLND oranlarının azalarak KT kullanımının arttığı saptanmıştır (APC = +1.6, 95% CI: +0.1 to +3.2, p = 0.046). NSGHT grubunda yüksek tümör evresinin ve lenfovasküler invazyon varlığının adjuvan tedavi alma olasılığındaki artışla ilişkili olduğu görülmüştür. (OR = 2.68, 95% CI: 1.88, 3.83, p < 0.001).

Literatüre göre SGHT grubunda ortalama takip süresi 51 aydır (31-73 ay). Bu süre zarfında izlem grubunda 8, adjuvan tedavi alan grupta 5 olmak üzere toplam 13 ölüm gerçekleşmiştir. 5 yıllık genel sağkalım oranları AT ve izlem gruplarında sırasıyla %99 ve %97 olmuştur. (p = 0.08). İki grup arasındaki farklılıklar standardize edildikten sonra yapılan cox analizine göre ise mortaliteler arasındaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı görülmüştür. (hazard ratio = 0.36, 95% CI: 0.12-1.14, p = 0.08).

NSGHT grubunda ortalama takip süresi 49 ay olmuştur (27-72 ay). Adjuvan tedavi alan grupta 9, izlem grubunda 14 olmak üzere toplam 23 ölüm gerçekleşmiştir. 5 yıllık genel sağkalım oranları aynı sıra ile %97 ve %95’tir (p = 0.36). Farklılıklar standardize edildikten sonra da elde edilen veriler, iki grup arasındaki mortalite farkının anlamlı olmadığını göstermektedir. (hazard ratio = 0.66, 95% CI: 0.27, 1.61, p = 0.36).

Klinik evre IS germ hücreli testis tümörü olan hastaların orşiektomi sonrası tedavisinde tartışmalar olmasının en büyük sebebi; kanıt düzeyi yüksek, randomize, kontrollü çalışmaların sayısındaki kısıtlılıktır. Son yıllarda ABD’de testis tümörü tanısı almış

hastaların NCDB verileri incelenerek; tedavi eğilimleri ve genel sağkalımları değerlendirilip, tedavi alternatiflerine ve tümör tipine göre gruplandırılarak yapılan çalışma, bu konudaki en büyük gözlemsel araştırma olma özelliğine sahiptir. Literatürde her iki grupta da AT alternatifleri içinde yer alan kemoterapinin uygulanma sıklığının yıllar içinde orantısal olarak arttığı saptanmıştır. Bu durum bu konuda daha önce yapılmış ve özellikle radyoterapi sıklığının azaldığını belirten çalışmalarda da vurgulanmıştır. Bu literatürde de ayrıca NSGHT grubunda RPLND oranlarının azalmış olduğunun ortaya çıkması bu eğilimi destekler niteliktedir.

Her iki tümör grubunda da sağkalım oranlarının %95'in üzerinde olması, izlem yapılan hastalarda nüks oranları ve sonuçların adjuvan tedavi grubu ile benzer olması, adjuvan tedavilerin olası toksik etkileri de düşünüldüğünde, kılavuzlarda da izlem seçeneğinin daha kuvvetli şekilde yer bulması anlaşılabilir. Bu durum evre IS testis tümörlerinde orşiektomi sonrası izlem seçeneğinin daha güvenli

bulunmasına sebep olmaktadır. Ayrıca orşiektomi sonrası minimal marker yüksekliği yapabilecek başka faktörler de göz önünde bulundurulmalıdır. HCG yüksekliğine sebep olabilecek hipogonadizm, marijuana kullanımı ya da AFP yüksekliği yapabilecek kronik karaciğer hastalıkları, hepatitler, siroz gibi hastalıklar bu faktörlerden sayılabilir. Daha spesifik ve yeni markerlar geliştirilmesi konusundaki çalışmalar devam etmektedir ve bu problemlerin üstesinden geleceği ümit edilmektedir.

Araştırma sonuçları değerlendirildiğinde SGHT grubunda AT uygulama eğiliminin yıllar içinde azalarak izlem seçeneğinin ön plana çıktığı; NSGHT grubunda ise bu oranların stabil seyrettiği söylenebilir. Ayrıca iki tümör grubunda da orşiektomi sonrası yapılan adjuvan tedavi ve izlem seçenekleri arasında, 5 yıllık genel sağkalım oranlarına göre istatistiksel olarak anlamlı fark olmadığı görülmüştür. Yine de bu bulguları destekleyecek daha fazla sayıda kanıt düzeyi yüksek çalışmaya ihtiyaç olduğu söylenebilir.

Kemik Metastazı Olan Germ Hücre Tümörlü Hastaların Cerrahi Yönetimi ve Sonuçları: Vaka Serisi

Çeviri: Ali Erdem Yılmaz

Yüksekova Devlet Hastanesi

Surgical management and outcomes of patients with bone metastases in germ cell tumors: A case series.

Alessandro Nini, Marcus Konieczny, Cristian Winter, Achim Lusch, Rüdiger Krauspe, Peter Albers
Urologic Oncology: Seminars and Original Investigations 36 (2018) 82.e1- 82.e5

1. GİRİŞ

Testis kanseri hastalarında kemik tutulumu nadirdir. Hastaların %3-9'unda olduğu bildirilmiştir. Kemik progresyonu tam olarak anlaşılammıştır, hematojen yayılımla ya da lokal infiltrasyonla olabileceği düşünülmüştür. Kemik metastazı olan non-seminomatöz germ hücre tümörlü hastalar Uluslararası Germ Hücre Kanseri İşbirliği Grubu (IGCCCG)'na göre kötü prognoz olarak sınıflandırılırlar ve öngörülen 5 yıllık sağkalım beklentisi %50'dir. Seminomda ise IGCCCG'ye göre orta prognoz olarak sınıflandırılırlar ve öngörülen 5 yıllık sağkalım beklentisi %80'dir.

Bugüne kadar eş zamanlı postkemoterapi retroperitoneal lenf nodu diseksiyonu (PC-RPLND) ve

kemik rezeksiyonu sonuçları hakkındaki bilgi birkaç vaka serisiyle sınırlıdır. Onlar kemik rezeksiyonu ve spacer implantasyonu ile PC-RPLND'nin güvenli bir tedavi seçeneği olabileceğini bildirmişlerdir. Onkolojik rezeksiyonu arttırmak ve komplikasyonları en aza indirmek için her zaman multidisipliner bir yaklaşım gerektiği belirtilmiştir. İnkomplet PC-RPLND, artmış nüks sıklığı ve sağkalımda azalmayla ilişkili olabilir. Bu durum testis kanserinin kemik tutulumunda da geçerliyse şimdiye kadar ele alınmamış demektir. Herhangi bir spesifik klinik önerinin yayınlanmış serilerden veya güncel kılavuzlardan çıkarılması şu anda zordur.

Bu bağlamda, tek bir üçüncü basamak sağlık merkezinde, testis kanseri olan lenf nodu ve kemik tutulumu bulunan hastalarda PC-RPLND ve kemik rezeksiyonu (parsiyel - komplet)'nun perioperatif ve onkolojik sonuçlarını bildirmeyi amaçladık.

2. HASTALAR ve METOD

2.1 Hasta Populasyonu

Etik kurul onayından sonra lenf nodu metastazı olan ve kemoterapi sonrası herhangi bir kemik tutulumu

olan ve herhangi bir testis kanseri histolojisinde 14 hasta ve periyodik olarak takipleri kaydedildi. Torakal/abdominal bilgisayarlı tomografi taraması, serum belirteçleri ve 2 hastada ek olarak kemik sintigrafisi ile evreleme yapıldı. PET-BT taraması veya tomografi kılavuzluğunda biyopsi kullanılmadı. 3 hasta semptomu olduğunu bildirdi (yürürken ağrı, vertebral ağrı ve flank ağrı). Hastalar 2008 ile 2016 arasında PC-RPLND ve kemik rezeksiyonu (komplet kemik rezeksiyonu ve spacer implantasyonu veya parsiyel kemik rezeksiyonu) deneyimli bir ürolog ve deneyimli bir ortopedist tarafından tek bir seansta tedavi edildi. Omurga tutulumu olan ve komplet kemik rezeksiyonu yapılan hastalar için dorsal stabilizasyon ve anterior rezeksiyon ile PC-RPLND 2 hafta sonra ikinci bir ameliyatta yapıldı. Adjuvan radyoterapi uygulanmadı. İki hastaya farklı lokasyonlar için radyoterapi uygulandı.

2.2 Cerrahi Teknik

Genel anestezi indüksiyonu ile hastalar trendelenburg pozisyonuna alındı. Tek doz antibiyotik profilaksisi uygulandı. Ksifosuprapubik insizyon ve barsak tam detorsiyonundan sonra, üreter, büyük damarlar, mesenterik arter, iliak damarlar ve spermatik kord tespit edildi. Posterior periton yaprağı insize edildi ve retroperitona girildi.

Split and roll tekniği kullanıldı. Sağ taraftaki standart rezeksiyonda prekaval, parakaval, retrokaval, interaortakaval bölgeler ve kaudal sınırını üreter çaprazına kadar common iliak damarların lateralinin, lateral sınırını üreterin ve retrokrural ya da suprahiler lenf nodu tutulumu olmayan hastalarda kranial sınırını renal venin oluşturduğu alan rezeke edildi. Retrokrural veya suprahiler lenf nodu tutulumu olan hastalarda diyafagma krusu diseksiyonun kranial sınırı oldu. Sol taraf standart rezeksiyonu inferior mezenterik arterden aşağı doğru paraaortik ve retroaortik bölgeleri içerdi. Üreter ve iliak arter çaprazı rezeksiyonun lateral ve kaudal sınırı oldu. Bilateral rezeksiyon ise sağ ve sol rezeksiyon alanlarını içerdi. Kemoterapi öncesi rezidüel kitlenin lokasyonu tümörlü testisin primer iniş bölgesine uyuyorsa

tek taraflı rezeksiyon tercih edildi. Kontralateral kitle veya interaortakaval lokasyonda kitle varlığında bilateral rezeksiyon yapıldı. Rezeksiyon sonunda rezeksiyon tarafındaki üreter ve vasküler yapılar tamamen serbestlenip çevreleri temizlendi. Komplet veya parsiyel kemik rezeksiyonu vertebral cismin %30'undan fazla olursa posterior stabilizasyon ve anterior spacer implantasyonu ile aşamalı bir ortopedik prosedür uygulandı.

2.3 Değişkenler ve Çıktılar

Perioperatif sonuçlar operasyon zamanını, kan kaybını, ek onkolojik cerrahiyi, hastanede yatış süresini ve Clavien-Dindo sınıflamasına göre postoperatif komplikasyonları içerdi. Hastalar Avrupa Üroloji Derneği kılavuzuna göre düzenli şekilde serum belirteçleri ve radyolojik incelemelerle takip edildi. Genel populasyonda ve kemik rezeksiyonu tipine göre gruplandırma sonrası normal olmayan dağılmış sürekli değişkenler için ortalamalar, ortancalar ve çeyrekler arası aralıklar raporlandı. Kategorik değişkenler için frekans ve oranlar hesaplandı. Bağımsız t-test ve ki-kare ortalamalar ve oranları karşılaştırma için kullanıldı. İstatistiksel analiz için SPSS 21. versiyon kullanıldı ve iki taraflı anlamlılık için $p < 0,05$ olarak belirlendi.

3. SONUÇLAR

3.1 Temel Özellikler

Tablo 1 çalışma grubunun demografik verilerini ve tümör karakteristiklerini göstermektedir. Ortanca yaş 36,6 yıl (26,7 – 44,5)'di. 1 (%7) hastada seminom ve 1 (%7) hastada ekstragonadal non-seminomatöz germ hücreli tümör ile sağ ileum kemiği tutulumu mevcuttu. Diğer bütün hastalarda ise non-seminomatöz germ hücreli tümör ve vertebra tutulumu vardı (n=12, %86). Sekiz hastaya PC-RPLND ve kemik rezeksiyonu öncesi kurtarma kemoterapi verildi (n=3, %21 hastaya yüksek doz ve n=5, %36 hastaya konvansiyonel). 3'ü patolojisi teratom ve 4'ü patolojisi canlı tümör olan 7 (%50) hastada

tümör belirteci yükselmesi mevcuttu.6 hastanın kemik ve lenf nodu metastazı dışında ek rezidüel hastalıkları (3'ünün karaciğer, 2'sinin akciğer, 2'sinin beyin, 2'sinin vena cava inferior trombüsü ve 1'inin aort duvar invazyonu) vardı.

3.2 Perioperatif Sonuçlar

Hastaların %72'sine bilateral ve %28'ine unilateral

PC-RPLND yapıldı. 6 (%43) hastaya komplet kemik rezeksiyonu ve spacer implantasyonu, 8 (%57) hastaya parsiyel kemik rezeksiyonu yapıldı (**Tablo 2**). Ortalama ve ortanca operasyon zamanı sırasıyla 295 ve 322 dakika ölçüldü. Ortalama kan kaybı 3,7 litre ve ortanca kan kaybı 2,1 litre oldu. 5 (%36) hastaya kanser kontrolü için ek cerrahi yapıldı. Bunlardan 3'üne tek bir ek cerrahi uygulandı. 4 hastaya karaciğer rezeksiyonu, 2 hastaya kaval trombüs eksiz-

TABLO 1. PCRPLND ve kemik cerrahisi ile tedavi edilen 14 hastanın temel özellikleri

Değişken	Değerler
Ortalama yaş ((ortanca)yıl)	36,3 (36,6)
Orşiektomi sırasında pT evresi	
pT1	4 (%28)
pT2	0 (%0)
pT3	2 (%14)
pT4	0 (%0)
Bilinmeyen	8 (%58)
Orşiektomi sırasında cN evresi	
cN0	1 (%7)
cN1	0 (%0)
cN2	1 (%7)
cN3	3 (%21)
Bilinmeyen	9 (%65)
Orşiektomi sırasında cM evresi	
cM0	2 (%14)
cM1	8 (%58)
Bilinmeyen	4 (%28)
Primer tümörün yerleşimi	
Gonadal	13 (%93)
Ekstragonadal	1 (%7)
Primer tümörün tarafı	
Sağ	4 (%29)
Sol	9 (%64)
Primer histoloji	
Seminom	1 (%7)
Non-seminom	13 (%93)
Metastaz bölgeleri (kemik ve lenf nodu dışında)	
Karaciğer	3 (%21)
Vena kava inferior	2 (%14)
Aort	1 (%7)
Akciğer	2 (%14)
Beyin	2 (%14)

TABLO 1. PCRPLND ve kemik cerrahisi ile tedavi edilen 14 hastanın temel özellikleri—*devamı*

Değişken	Değerler
Kemik metastazı bölgesi	
Vertebra	13 (%93)
Diğer (ileum kemiği)	1 (%7)
Kemik metastazı zamanı	
Teşhis sırasında	7 (%50)
Rekurrenste	2 (%14)
Geç rekurrenste	5 (%36)
PC-RPLND öncesi kemoterapi	
İlk basamak kemoterapi	6 (%43)
Konvansiyonel kurtarma kemoterapisi	5 (%36)
Yüksek doz kurtarma kemoterapisi	3 (%21)
Tümör belirtici yüksek olan hasta sayısı	7 (%50)
PC-RPLND öncesi ortalama AFP (ortanca)	62 (4,2)
PC-RPLND öncesi ortalama β -HCG (ortanca)	1,2 (0,1)
PC-RPLND öncesi ortalama LDH (ortanca)	199 (203)
Ortalama tümör çapı ((ortanca) cm)	7,2 (7)

yonu ve 1 hastaya aortik replasman yapıldı. 9 (%64) hastada intraoperatif komplikasyon gelişti veya yardımcı prosedürler uygulandı. 8 hastada vasküler yaralanma, 1 hastada üreteral yaralanma, 1 hastada bağırsak yaralanması görüldü ve 1 hastaya basit nefrektomi yapıldı. 8 (%57) hastada postoperatif komplikasyon gelişti. Clavien-Dindo sınıflamasına göre 2 (%14) hastada grade I, 5 (%35) hastada grade II ve 1(%7) hastada grade III komplikasyon görüldü. Grade IIIB'den Grade V'e kadar komplikasyon görülmedi. Hastanede yatış ortalama 13 ve ortanca 10,5 gün oldu. Bahsi geçen parametreler açısından iki kemik rezeksiyon grupları arasında anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0,05$).

3.3 Patolojik ve Onkolojik Sonuçlar

5 (%36) hastada canlı tümör, 6 (%43) hastada teratom ve 3 (%21) hastada nekroz saptandı ($p=0,16$) (**Tablo 3**). 25 aylık ortalama takipte 7 (%50) hastada

cerrahi sonrası progresyon (belirteç yükselmesi ve klinik relaps) ve 7 (%50) hastada kansere bağlı ölüm meydana geldi. İki grup arasında ne progresyonda nede kansere bağlı ölümden anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0,05$).

Canlı tümörü olan 5 hastada da rezeksiyon tipinden bağımsız olarak progresyon görüldü ve bunlardan 4'ü kaybedildi (Parsiyel kemik rezeksiyonu yapılan 1 hasta hayatta kaldı). Teratom grubunda ise parsiyel kemik rezeksiyonu yapılan 2 hastada da progresyon görüldü ve ölüm gerçekleşti. Buna karşılık komplet kemik rezeksiyonu yapılan bütün hastalarda ($n=4$) progresyonsuz sağkalım sağlandı. Nekroz bulunan hastalar incelendiğinde ise bütün hastalara parsiyel kemik rezeksiyonu yapıldı. Bunlardan sadece birinde rekürrens ve ölüm görüldü. Relapslar 2 hastada aynı bölgede, 5 hastada ise farklı bölgede görüldü. 14 hastanın 6'sında kemik ve lenf nodu patolojisi arasında uyum vardı (%43, teratomda 2/6 ve nekrozda 4/6).

TABLO 2. PCRPLND ve kemik cerrahisi ile tedavi edilen 14 hastanın postoperatif sonuçları

Değişkenler	Değerler
Ortalama ameliyat süresi ((ortanca) dakika)	295 (322)
Ortalama kan kaybı ((ortanca) litre)	3,73 (2,15)
PC-RPLND zamanlaması (%)	
Standart	6 (%43)
Geç relaps	8 (%57)
Pc-Rplnd'nin şekli (%)	
Unilateral	3 (%21)
Modifiye	1 (%7)
Bilateral	10 (%72)
Kemik rezeksiyonu türü (%)	
Parsiyel rezeksiyon	8 (%57)
Komplet rezeksiyon ve spacer implantasyonu	6 (%43)
İntraoperatif komplikasyon veya yardımcı prosedür tipi	
Vasküler yaralanma	8 (%56)
Üreteral yaralanma	1 (%7)
Bağırsak yaralanması	1 (%7)
Basit nefrektomi	1 (%7)
Clavien-dindo sınıflamasına göre postoperatif komplikasyon	
0	6 (%43)
I	2 (%14)
II	5 (%36)
IIIa	1 (%7)
IIIb-V	0 (%0)
Postoperatif komplikasyonların tipi	
C. Difficile koliti	2 (%14)
Kol ödemi	1 (%7)
Akut renal yetmezlik	1 (%7)
Kan/plazma transfüzyonu	2 (%14)
Venöz tromboz	1 (%7)
Fizyoterapi	1 (%7)
Ortalama hastanede kalış süresi ((ortanca) gün)	13 (10,5)

TABLO 3. PCRPLND ve kemik cerrahisi ile tedavi edilen 14 hastanın patolojik sonuçları ve takip verileri

Değişkenler	Değerler
Histoloji raporu	
Teratom	6 (%42)
Nekroz	3 (%21)
Canlı tümör	5 (%37)
Hastalık progresyonu	8 (%56)
Kansere bağlı ölüm	7 (%50)
Ortalama takip süresi ((ortanca) ay)	25 (21)

4. TARTIŞMA

Testis kanserinde kemik tutulumu nadir görülen bir durum olsa da çok genç populasyonda ciddi morbiditeye neden olabilir. Bu klinik senaryonun farkında olmak başarısız ilk basamak kemoterapisinden sonra kür oranlarının önemli ölçüde düşmesinden dolayı hastaları uygun şekilde tedavi etmek için önemlidir. Güncel kılavuzlarda teşhiste sadece şüpheli semptom varlığında kemik metastazı taraması önerilmektedir. Takip sırasında da önerilen özel bir inceleme yoktur. En sık kemik metastazı bölgeleri vertebra (%79), pelvis (%16), kosta (%16) ve femurdur (%11). Bizim çalışmamızda ise %93 oranından vertebra metastazı vardı.

Kemik tutulumu olan testis kanserinde cerrahi yaklaşım neredeyse hiç sistematik olarak incelenmemiştir. Buna rağmen kılavuzlara göre PC-RPLND genel olarak relapsları azaltmak ve uzun süreli sağ kalımı arttırmak için multimodal tedavinin bir parçası olarak düşünülmüştür. Postoperatif yaşam kalitesini iyi bir şekilde desteklediği düşünülmektedir. Mevcut en büyük çalışmada, bütün hastalara bilateral PC-RPLND ile kemik rezeksiyonu ve vertebral stabilizasyon yapılmış. Cerrahi hastaların %80'inde 2 seansta (ilk aşamada dorsal vertebral stabilizasyon buna karşılık ikinci seansta bilateral PC-RPLND ve komplet kemik rezeksiyonu) gerçekleştirilmiş. Bizim serimizde ise bütün hastalara komplet kemik rezeksiyonu sonrası omurga stabilizasyonu için bir cerrahi seans uygulandı. Kemik rezeksiyonunun operatif alternatifleri her zaman radyolojik bulgular temelinde ortopedistler ile tartışıldı ve hastalara anlatıldı. Ameliyatta planlı yaklaşım frozen raporlarından yararlanarak hastalık yüküne ve anatomik duruma uyarlandı. Tam hastalısız durumu elde etmek isteği vücut fonksiyonlarına ve bütünlüğüne saygı duyularak sürdürülmüştür. Bu nedenle frozen incelemesinde nekroz saptanan hastalara parsiyel kemik rezeksiyonu tercih edildi. Frozen incelemesinde teratom saptanan hastalarda öncelikle komplet kemik rezeksiyonu tercih edildi (%67 hastada komplet, %33 hastada parsiyel kemik rezeksiyonu). Frozen incelemesinde canlı tümör hücreleri saptandı-

ğında ise komplet kemik rezeksiyonu yapma birkaç faktöre bağlandı; hasta için ameliyatın güvenliği, postoperatif yaşam kalitesi, onkolojik geçmiş, önceki ve sonraki potansiyel kemoterapi rejiminin tipi.. (%40 hastaya komplet ve %60 hastaya parsiyel kemik rezeksiyonu yapıldı).

Kompleks PC-RPLND yapılan hasta grubunda perioperatif komplikasyonların sıklığının daha yüksek olduğu bilinmektedir (%60'a kadar). Heidenreich ve ark. %41,7 komplikasyon oranı bildirmiştir (PC-RPLND türüne bakmaksızın). Sadece bilateral PC-RPLND ve komplet kemik rezeksiyonu yapılan hastalar düşünüldüğünde hastaların %40'ında Clavien-Dindo grade II komplikasyon bildirmişler. Bizim serimizde tüm komplikasyon oranı %57'idi. Aslında hastaların çoğunun Clavien-Dindo grade II komplikasyon ile karşı karşıya olduğunu söyleyebiliriz (%35). Bizim çalışmamızda ne yüksek dereceli (IIIB ve üzeri) Clavien-Dindo komplikasyon ne de perioperatif mortalite görülmedi.

Intraluminal trombus için eş zamanlı vasküler cerrahi ile PC-RPLND yapılan hastalarda %40-50'sinin patolojisinin canlı tümör veya teratom olabileceği bildirilmiştir. Heidenreich'in serisinde somatik farklılaşma gösteren adenokarsinom, teratom, canlı tümör ve nekroz sırasıyla; %40, %20, %20 ve %20 oranında lenf nodu spesmeninden bulunmuş. Kemik spesmenleri söz konusu olduğunda ise nekroz, teratom ve somatik farklılaşma gösteren adenokarsinoma sırasıyla; %20, %40 ve %40 olarak saptanmış. Daha önce bildirildiği gibi genel olarak hastaların %80'inde canlı tümör veya teratom mevcutmuş. Bizim çalışmamızda ise komplet kemik rezeksiyonu yapılanların %33'ünde canlı tümör ve %67'sinde teratom saptanmış. Parsiyel kemik rezeksiyonu yapılan grupta ise nekroz, teratom ve canlı tümör sırasıyla; %37,5, %25 ve %37,5 oranında bulundu. Lenf nodu ve kemik patolojilerinin son raporlar arasındaki farklılık daha ileri postoperatif onkolojik tedaviler için kemik örneklemeinin önemini vurgulamaktadır.

Yayınlanan seriler ve bizim serimiz arasında operasyon süresi ve hastanede yatış süresi arasındaki farklılık yapılan PC-RPLND'nin şekli ve kemik rezek-

siyonunun ötesinde gerçekleştirilen ek cerrahi prosedürlerin tipi ve sayısı ile açıklanabilir.

Histolojik bulguların türüne göre hastaları sınıflarken, teratom saptanan hastalara güvenli olduğu sürece her zaman komplet kemik rezeksiyonu yapılmalı. Gerçekten de teratom saptanan ve parsiyel kemik rezeksiyonu yapılan hastaların tümünde rekürrens ve ölüm gerçekleşti. Buna karşılık komplet kemik rezeksiyonu yapılan bütün hastalar ise rekürrenssiz olarak halen yaşıyor. Nekroz saptanan hastaların ise hepsine parsiyel kemik rezeksiyonu yapıldı ve yalnız 1 (%33) hastada rekürrens ve ölüm gerçekleşti. Canlı tümör saptanan hastalar incelendiğinde ise kemik cerrahisi yaklaşımından bağımsız olarak hastalık progresyon ve ölüm gerçekleşti. Bu nedenle nekroz durumunda parsiyel kemik rezeksiyonu tavsiye edilir. Teratomda ise en iyi tedavi komplet kemik rezeksiyonudur. Canlı tümör varlığında ise her iki tipte kemik rezeksiyonunun tedavide etkinliğinin eşit olduğu anlaşılmaktadır.

5. SONUÇ

Bu gözlemler PC-RPLND ve her tip kemik rezeksiyonunun güvenliğini desteklemektedir. Parsiyel

kemik rezeksiyonu uygulanan ve nekroz saptanan hastalarda ve komplet rezeksiyon yapılan teratom saptanan hastalarda terapötik etkinlik gözlenmiştir. Hasta üzerinde her zaman bütünsel bir yaklaşım kemik rezeksiyonu tipleri arasındaki seçimde göz önünde bulundurulmalıdır. Ancak çalışmamızda bazı sınırlamalar vardır. Güvenlik ve etkinliği teyit etmek için daha yüksek sayıda ve daha uzun takip gereklidir. Ancak çalışmamızın avantajı tek bir merkezde yapılmasıdır. Son olarak deneyimli bir ürolog ve ortopedist tüm işlemleri gerçekleştirdi.

6. YORUM

Kemik metastazı testis tümörlü hastalarda nadir görülür ancak progresif seyrederek. Bu nedenle tedavide etkin yöntemlerin ortopedistlerle birlikte yapılması sağkalımda önemli olur. Bu çalışmada hasta sayısının azlığı ve takip süresinin kanserli hastalar için yetersiz olması sınırlayıcıdır. Daha yüksek sayıda hasta ve uzun süreli takipli çalışmaların yapılması bu hastaların tedavisinde daha iyi yol gösterici olacaktır.

