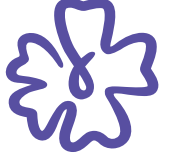


VOLUME: 8/2

MAYIS 2020

ISSN 0094-0143

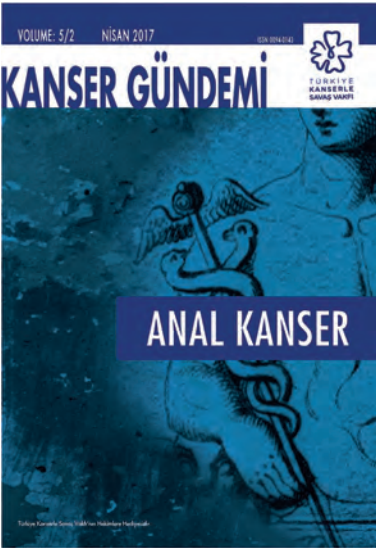


TÜRKİYE
KANSERLE
SAVAŞ VAKFI

KANSER GÜNDEMİ

TESTİS KANSERLERİ

www.kanservakfi.com



*Dergileri vakıf adresinden temin edebilirsiniz.
ayrıca www.kanservakfi.com adresinden
pdf formatında okuyabilirsiniz.*



KANSER GÜNDEMİ
Volume: 8/2, Mayıs 2020

TESTİS KANSERLERİ

**Doç. Dr. Metin Aran
Prof. Dr. Ali Haydar Taşpınar
Anısına**

Kapak & Sayfa Tasarım

Ufuk Altınır

•

Basım Tarihi

Haziran 2020

•

Basım Yeri

Ufuk Matbaa

Tel.: 0212 577 77 71 • Faks: 0212 577 77 71

•

Yazışma Adresi

Türkiye Kanserle Savaş Vakfı

Nispetiye Mh. Yücel Sk. No. 6, 34340 Levent - İstanbul

Tel.: 0212 278 83 41 - 42 • Faks: 0212 325 11 18

www.kanservakfi.com • info@kanservakfi.com

www.facebook.com/TurkiyeKanserleSavasVakfi



KANSER GÜNDEMİ
TÜRKİYE KANSERLE SAVAŞ VAKFI

© Copyright Tüm Hakları Saklıdır.

Kaynak Gösterilmeden Alıntı Yapılamaz.

Makalelerin Fikri Sorumluluğu Yazarlarına Aittir.

----- ∞ -----

T.K.S.V. Adına Sahibi

Dr. Metin Ertem

Editör

Dr. Sabri Ergüney

Sayı Editörü

Dr. Hakan Özveri

Dr. İlker Tınay

Bu Sayıdaki Yazarlar

Doç. Dr. Volkan İzol

Çukurova Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Üroloji Anabilim Dalı

Uzm. Dr. Fatih Gökalp

Osmaniye Devlet Hastanesi

Uzm. Dr. Serdar Çelik

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, İzmir Bozyaka Eğitim ve Araştırma Hastanesi,

Üroloji Kliniği ve Dokuz Eylül Üniversitesi, Onkoloji Enstitüsü, Temel Onkoloji Anabilim Dalı

Prof. Dr. Güven Aslan

Dokuz Eylül Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Üroloji Anabilim Dalı

Uzm. Dr. Bahadır Şahin

Marmara Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Üroloji Anabilim Dalı

Prof. Dr. Haydar Kamil Çam

Marmara Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Üroloji Anabilim Dalı

Prof. Dr. Nalan Neşe

Manisa Celal Bayar Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Patoloji Anabilim Dalı

Uzm. Dr. Aykut Buğra Şentürk

Lösante Çocuk ve Yetişkin Hastanesi, Üroloji Kliniği

Prof. Dr. Sinan Sözen

Gazi Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Üroloji Anabilim Dalı

Doç. Dr. Çetin Demirağ

Cerrahpaşa Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Üroloji Anabilim Dalı

Prof. Dr. Süleyman Ataus

Forte Üroloji Merkezi

Uzm. Dr. Tuğba Baş

Marmara Üniversitesi, Pendik Eğitim Araştırma Hastanesi, Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı

Doç. Dr. Nalan Babacan

Bahrain Oncology Center, Bahrain

Prof. Dr. Bülent Akdoğan

Hacettepe Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Üroloji Anabilim Dalı

Dr. Mesut Altan

Hacettepe Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Üroloji Anabilim Dalı

Prof. Dr. Yüksel Ürün

Ankara Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı

Uzm. Dr. Pınar Kubilay Tolunay

Ankara Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı

Prof. Dr. Nuri Karadurmuş

SBÜ Gülhane Eğitim Araştırma Hastanesi, Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı

Uzm. Dr. Ramazan Acar

SBÜ Gülhane Eğitim Araştırma Hastanesi, Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı

Uzm. Dr. Murat Tuğrul Eren

Acıbadem Üniversitesi, Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksek Okulu

Doç. Dr. Hakan Özveri

Acıbadem Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Üroloji Anabilim Dalı

Doç. Dr. İlker Tinay

Marmara Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Üroloji Anabilim Dalı

**Türkiye Kanslerle Savaş Vakfı
Bağış Hesapları**

----- ∞ -----

AKBANK T.A.Ş. Nispetiye Şubesi - İstanbul
IBAN No.: TR39 0004 6003 9688 8000 0520 00

T. Halk Bankası A.Ş. Levent Şubesi - İstanbul
IBAN No.: TR50 0001 2009 8600 0016 0000 04

İşbankası Levent Şubesi - İstanbul
IBAN No.: TR97 0006 4000 0011 0354 0404 06

ÖNSÖZ

Türkiye Kanselerle Savaş Vakfı'nın 2013 yılından itibaren düzenli olarak çıkartmakta olduğu Kanseler Gündemi Dergisinin bu yılın ikinci sayısı olan 'Testis Kanselerleri' konusu ile sizlere ulaşıyoruz.

Uzun yıllar vakfımızda çalışarak değerli hizmetler vermiş olan hocamız medikal onkolog Doç. Dr. Metin Aran'ın çıkartmakta olduğu Kanseler Gündemi periyodik yayını bıraktığı yerden alarak sürdürmeye çalışıyoruz. Tüm ekonomik zorluklar ve bu yıl yaşanan virüs pandemisine rağmen, vakfımızın uzun yıllar başkanlığını yürütmüş olan Prof. Dr. Ali Haydar Taşınar hocamızı saygıyla anıyor ve her iki hocamızın anılarına dergimizi çıkartmayı sürdürüyoruz.

2013 yılından beri Kanseler Gündemi dergisinin her bir sayısında farklı bir kanseler türü ele alınarak tüm detayları ile incelenmiştir. Bugüne kadar 24 farklı konu ele alınmıştır. Kanselerde yeni bilgilerin sürekli bir dinamik içinde değiştiğini biliyoruz. Bazı konuları, güncel bilgileri yakalamak adına yeniden incelemeyi düşünüyoruz. Sizlerin de önerileri ile bu konuları çeşitlendirebiliriz. Her türlü önerilerinizi bizlere info@kanservakfi.com adresine yazabilirsiniz.

Bu sayıda 'Testis Kanselerleri' incelenmiştir. Bu sayının editörlüğünü yapmış olan Doç. Dr. Hakan Özveri ve Doç. Dr. İlker Tınay'a ve bu sayıda katkıları olan tüm hocalarımıza teşekkür ederiz.

Sizlerin de istek ve katkıları ile dergimizin yayınlanmasını tüm zorluklara rağmen sürdürmeye çalışmaktayız. Yaklaşık bin adet basılan her bir sayı ülkemizdeki tüm tıp fakülteleri kütüphanelerine kargo ile ulaştırılmakta, özellikle konu ile ilgili branş hekimlerine ulaştırılmaktadır. Yine Ulusal Kanseler Kongrelerinde açmış olduğumuz stantlardan hekimlerimize dağıtılmaktadır. Dergilerimize ulaşamayanların, web sitemizden www.kanservakfi.com adresinden tüm sayıların pdf formatına ulaşmaları mümkündür.

Bir dahaki sayımızda buluşmak üzere sevgi ve saygılarımızla.

Prof. Dr. Metin ERTEM
Türkiye Kanselerle Savaş Vakfı
Başkanı

Prof. Dr. Sabri ERGÜNEY
Editör

SAYI EDITÖRÜ ÖNSÖZÜ

Testis Kanseri genç erişkin popülasyonda en sık görülen solid tümörler olması ve son yıllarda tüm dünyada artan insidanda görülmesi nedeni ile giderek önem kazanmıştır. Testis Kanserinin yüksek sağkalım oranları ile tedavi edilebilen bir kanser olması bu hastalığın farklı evrelerindeki yaklaşım metodlarının titizlikle uygulanmasını gerektirmektedir.

Günümüzde Testis Kanserlerinin tanı ve tedavisinde multidisipliner yaklaşım daha da önem kazanmıştır. Ürolog, Üro-Onkolog, Medikal Onkolog, Radyasyon Onkoloğu ve hatta erkek reproduktif sistemini ilgilendirdiği için Androlog tarafından bile testis kanserli hastanın güncel tüm tıbbi bilgi ışığında titizlikle değerlendirilmesi gerekmektedir.

Kanser Gündeminin bu sayısında testis kanserinin tüm özellikleri, tanı ve tedavideki güncel gelişmeler, her biri kendi alanında uzman ve yetkin meslektaşlarımızın eşsiz katkıları ile derlenmiş ve sizlere sunulmuştur. Tüm yazarlara yürekten sundukları emekleri ve ayırdıkları vakit için sonsuz teşekkürlerimizi sunuyor, okuyucularımıza yararlı bir sayı olmasını diliyoruz.

Doç. Dr. Hakan ÖZVERİ

Acıbadem Üniversitesi Tıp Fakültesi

Üroloji Anabilim Dalı

Doç. Dr. İlker TINAY

Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi

Üroloji Anabilim Dalı

İÇİNDEKİLER

TESTİS TÜMÖRLERİ - EPİDEMİYOLOJİ	9
Dr. Volkan İzol ⁽¹⁾ , Dr. Fatih Gökalp ⁽²⁾	
<i>(1) Çukurova Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Üroloji Anabilim Dalı</i>	
<i>(2) Osmaniye Devlet Hastanesi</i>	
TESTİS TÜMÖR BELİRTEÇLERİ VE TANI MODELİTELERİNDEKİ GÜNCEL GELİŞMELER	13
Dr. Serdar Çelik ⁽¹⁾ , Dr. Güven Aslan ⁽²⁾	
<i>(1) Sağlık Bilimleri Üniversitesi, İzmir Bozyaka Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Üroloji Kliniği ve Dokuz Eylül Üniversitesi, Onkoloji Enstitüsü, Temel Onkoloji Anabilim Dalı</i>	
<i>(2) Dokuz Eylül Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Üroloji Anabilim Dalı</i>	
TESTİS KANSERİNDE EVRELEME VE PROGNOSTİK SINIFLAMA	19
Dr. Bahadır Şahin, Dr. Haydar Kamil Çam	
<i>Marmara Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Üroloji Anabilim Dalı</i>	
TESTİS TÜMÖRLERİ PATOLOJİSİ - 2019 GÜNCELLEMESİ TESTİS TÜMÖRLERİ	24
Dr. Nalan Neşe	
<i>Manisa Celal Bayar Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Patoloji Anabilim Dalı</i>	
TANI ANINDA TESTİS KİTLESİNE YÖNELİK CERRAHİ YAKLAŞIM SEÇENEKLERİ	28
Dr. Aykut Buğra Şentürk ⁽¹⁾ , Dr. Sinan Sözen ⁽²⁾	
<i>(1) Lösante Çocuk ve Yetişkin Hastanesi, Üroloji Kliniği</i>	
<i>(2) Gazi Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Üroloji Anabilim Dalı</i>	
EVRE I TESTİKÜLER GERM HÜCRELİ TÜMÖRLERİN TEDAVİSİ	31
Dr. Çetin Demirağ ⁽¹⁾ , Dr. Süleyman Ataus ⁽²⁾	
<i>(1) Cerrahpaşa Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Üroloji Anabilim Dalı</i>	
<i>(2) Forte Üroloji Merkezi</i>	
EVRE 2 GERM HÜCRELİ TÜMÖRLERDE GÜNCEL TEDAVİ YAKLAŞIMLARI	40
Dr. Tuğba Başoğlu ⁽¹⁾ , Dr. Nalan Babacan ⁽²⁾	
<i>(1) Marmara Üniversitesi, Pendik Eğitim Araştırma Hastanesi, Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı</i>	
<i>(2) Bahrain Oncology Center, Bahrain</i>	
RETROPERİTONEAL LENF NODU DİSEKSİYONU	44
Dr. Bülent Akdoğan, Dr. Mesut Altan	
<i>Hacettepe Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Üroloji Anabilim Dalı</i>	
METASTATİK GERM HÜCRELİ TÜMÖRLERDE GÜNCEL YAKLAŞIM	53
Dr. Yüksel Ürün, Dr. Pınar Kubilay Tolunay	
<i>Ankara Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı</i>	
YÜKSEK DOZ KEMOTERAPİ VE OTOLOG KÖK HÜCRE NAKLI	60
Dr. Nuri Karadurmuş, Dr. Ramazan Acar	
<i>SBÜ Gülhane Eğitim Araştırma Hastanesi, Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı</i>	
TESTİS KANSERİ VE İNFERTİLİTE	64
Dr. Murat Tuğrul Eren ⁽¹⁾ , Dr. Hakan Özveri ⁽²⁾	
<i>(1) Acıbadem Üniversitesi, Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksek Okulu</i>	
<i>(2) Acıbadem Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Üroloji Anabilim Dalı</i>	

TESTİS KANSERİ VE COVID19 PANDEMİSİ

75

Dr. İlker Tinay

Marmara Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Üroloji Anabilim Dalı

Yazım Kuralları

77



TESTİS TÜMÖRLERİ - EPİDEMİYOLOJİ

Dr. Volkan İzol⁽¹⁾, Dr. Fatih Gökalp⁽²⁾

⁽¹⁾ Çukurova Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Üroloji Anabilim Dalı

⁽²⁾ Osmaniye Devlet Hastanesi

Özet

Testis kanseri genç ve orta yaşlı erkekler arasında en sık görülen kanserdir. Kanser insidansı, ırk, ülke ve sosyoekonomik düzeye göre değişiklik göstermekte ve son yıllarda sanayi ülkelerinde artmaktadır. Pik insidans seminomlar için dördüncü on yılda ve seminom olmayanlar için üçüncü on yıldadır. Diğer kanserlere benzer olarak, testis kanseri erken teşhis edildiğinde, tedavisi oldukça etkilidir. Literatürde kanseri öngörmek için inmemiş testis, testis mikrolitiazis ve genetik faktörler gibi birçok risk faktörü tanımlanmıştır. İnmemiş testis, testis kanseri için en iyi tanımlanmış risk faktörüdür.

Abstract

Testicular cancer is the most common cancer among young and middle-aged men. The incidence of cancer varies according to race, country and socioeconomic level and increased during recent years in industrial countries. The peak incidence is the fourth decade for seminomas and third decade for non-seminomas. Similar to other cancers, when testicular cancer diagnosis early, treatment is remarkably effective. Many risk factors, including undescended testis, testicular microlithiasis, and genetic factors, were identified in the literature for predicting cancer. Undescended testis is the best-defined risk factor for testicular cancer.

Giriş

Testis kanseri 20-40 yaş arası erkeklerde en sık görülen solid organ tümörü olup erkeklerdeki tüm kanserlerin %1'inden, ürolojik kanserlerin ise %5'inden sorumludur⁽¹⁾. Her yıl ABD'de 8400 kişide testis kanseri saptanmakta bunlarında 340'ı kansere bağlı yaşamını yitirmektedir. Testis kanseri 3 yaş infantil dönem, 3-4. dekade ve 60'lı yaşlarda pik göstermektedir. Testis kanseri görece genç yaşlarda ortaya çıkması, sessiz gelişimi ve de tanı anında yaygın hastalıkla karşı karşıya kalmaları nedeniyle hasta ve yakınları için dramatik bir durumdur.

Testis kanserinin %90-95'i histopatolojik olarak germ hücreli tümörlerdir. Bunun dışındaki tümörler ise nadiren görülür; sex cord/stromal, lenfoid, hematopoetik, toplayıcı sistem ve testis adneksial tümörlerini içermektedir. Bunların çoğu (%90) testis, nadiren de testis dışı (retroperiton ve mediasten) dokulardan kaynaklanır.

Sisplatin tabanlı kemoterapi öncesi ileri evre hastalıkta kür şansı %5-10'larda iken, testis kanserinin kemoterapiye olan duyarlılığı, sisplatin tabanlı gelişen tedavi modaliteleri, multidisipliner yaklaşımlar, yakın hasta takipleri ve kurtarma tedavi seçeneklerinin artması sonucunda yüksek başarı oranları bildirilmiş ve sağ kalım oranları %90'ların üstüne çıkmıştır⁽²⁾. Metastatik hastalıkta dahi uzun dönem sağ kalım oranları ise %80-90 arasındadır.

Epidemiyoloji

İnsidansı ülke (özellikle İsviçre, Almanya gibi endüstriyel ülkelerde), ırk (en sık Kafkas; en nadir ise Afro-amerikan), sosyoekonomik düzeye göre değişim göstermektedir. Her yıl ortalama 3-10/100.000 yeni vaka tanısı konulmakta ancak son yıllarda başta endüstriyel ülkeler olmak üzere insidansın tüm dünyada arttığı görülmek-

tedir⁽³⁾. Bununla birlikte hastalığın lokalize evrede saptanma oranı %55'den %73'e yükselmiş, uzak metastaz ise yalnızca %10-30 olguda bildirilmiştir. Non-seminomatöz histolojik tipe oranla seminomatöz tip görülme oranında da artış görülmektedir⁽⁴⁾.

Testis kanseri en sık 15-45 yaşları arasında görülürken, yalnızca %1 kadarı 15 yaş altında görülmektedir. Histopatolojik alt tiplerin pik yaşları ise farklılık göstermektedir. Üçüncü dekatta non-seminomatöz tip sıklıkla görülürken, dördüncü dekatta seminomatöz tip görülmektedir. Nadir görülen testiküler lenfoma da özellikle 50 yaş üzeri erkeklerdeki testiküler kanserin önemli bir kısmını oluşturur. Erken çocukluk döneminde ise sıklıkla yolk sac tümör ve pür benign teratomlar görülmektedir. Testis tümörü inmemiş testisin insidansının sağ tarafta fazla olması sebebiyle sağ tarafta daha sık görülür ancak tanı anında nadiren (%1-2) bilateral de olabilmektedir⁽⁵⁾.

RİSK FAKTÖRLERİ

İnmemiş Testis

Testis kanserinin risk faktörleri içinde en çok ilgisi saptanan ve en önemli faktör inmemiş testistir. Kanser riski inmemiş testisli erkeklerde aynı taraf için normal popülasyona göre 4 ila 6 kat yüksek saptanmıştır. 20 vakanın dahil edildiği meta-analizde risk 4.8 kat (95%CI: 4.0-5.7) olarak bulunmuştur⁽⁶⁾. Çalışmalar aynı zamanda, puberteden önce orşidopeksi ameliyatı olan hastalarda kanser riskinin 2 ila 3 kata kadar azaldığı ancak puberte sonrası cerrahi yapılanlarda riskin 5.4 kat olduğu gösterilmiştir⁽⁷⁻⁹⁾. Buna rağmen inmemiş testisli hastaların %10'unda testis kanseri gelişmektedir.

Karşı taraf testis için çalışmalarındaki sonuçlar tartışmalıdır. Testis kanseri öyküsü olan bir kişinin karşı testiste kanser riski artmıştır ancak 15 yılda kümülatif riskin sadece %2 olduğu bildirilmiştir⁽⁵⁾. Daha sonra yapılan başka bir meta-analizde karşı testis için riskin 1.7 kat arttığı (RR: 1.74; %95 CI) bununda en fazla tanı anından sonraki ilk 5 yıl içinde olduğu, ek olarak genç yaşta tanı konulmasının ise karşı testiste kanser saptama olasılığını artırdığı bildirilmiştir^(10,11).

İnfertilite

İnfertilite ve testis kanseri ilişkisinde rol oynayan mekanizmalar henüz net olarak aydınlığa kavuşmamıştır. En çok ortaya atılan teori ise etyolojik faktörlerin ortak olması (örn; inmemiş testis, testiküler mikrolitiazis, testiküler disgenezis) teorisidir. Chang ve arkadaşlarının çalışmasında testis karsinogenezi esnasında birçok spermatogenez geninde düzensizlik olduğunu saptanmış-

tır⁽¹²⁾. Walsh ve arkadaşlarının 22000 infertil hastanın dahil edildiği çok merkezli çalışmalarında testis kanseri riskinin, normal popülasyondan 3 kat fazla görüldüğü tespit edilmiştir (SIR 2.8; 95% CI, 1.5-4.8)⁽¹³⁾. Yine Jacobsen ve arkadaşlarının yaptığı 32442 infertil veya anormal sperm parametreleri olan hastanın dahil edildiği retrospektif çalışmada ise testis kanseri riskinin normal popülasyona göre 1.6 kat fazla görüldüğü saptanmıştır⁽¹⁴⁾. Diğer kanserlere oranla testis kanseri olan hastaların sperm parametrelerinin ise daha kötü olduğu ortaya çıkmıştır.

Aile öyküsü

Bir başka önemli risk faktörü aile öyküsüdür. Birinci derece akrabasında testis kanseri olan erkeklerde, tanı yaşı daha genç ve insidansı daha yüksek olmaktadır. Kardeşinde testis kanseri öyküsü olan kişilerde risk 8 ila 12 kat artarken, babasında kanser öyküsü olanlarda risk 2 ila 4 kat artmaktadır⁽¹⁵⁾. Riskin kardeşler arasında babalarına oranla daha fazla olması ve bazı ailelerde hastalığın kümelenmesi, testis kanserinin genetik rolünü desteklemektedir. Özellikle resesif kalıtım veya X geni üstündeki duyarlı bir genin etkilendiği hipotezleri doğmuştur. İlk çalışmalarda testis kanseri örneklerinde CTAG1B11 geni ve MAGE ailesi genleri; MAGEA1, MAGEA2, MAGEA3 ve MAGEA4 gibi birçok gen ekspresyonu ile kanser ilişkisi gösterilmiştir⁽¹⁶⁻¹⁸⁾. 5, 6 ve 12. kromozomlar testis kanseri ile ilişkilendirilmiştir. 12. kromozom uzun kolunda yer alan c- KIT ligand genini testis kanseri ile ilişkisi saptanmış ve erişkin germ hücreli tümörlerde ekspresyonunun arttığı gösterilmiştir⁽¹⁹⁾.

Bunula birlikte aile öyküsünde çevresel faktörlerinde rol oynayabileceği teorisi ortaya çıkmış ve bu birkaç çalışma sonucuyla desteklenmeye çalışılmıştır^(20,21). Ancak tüm bu aşağıda sayılan çıkarımlarda, resesif bir genin etkilerinin hesaba katılmamış da olabileceği belirtilmiştir⁽²¹⁾.

Testiküler Mikrolitiazis

Testiküler mikrolitiazis(TM), seminifer tübüller etrafında kalsifikasyon birikimidir. Histopatolojisi ortada kalsiyum içeren bir çekirdek etrafında da kollajen ve atrofik hücrelerden oluşur. Testis kanseri risk faktörleri içinde sayılan mikrolitiazisin karsinogenezdeki yeri halen net değildir. TM ile testis kanseri ile ilişkilendiren yayınlar olsa da ilişki saptanmamış çalışmalarda mevcuttur⁽²²⁾. Buna rağmen TM genelde benign bir patoloji olmasına rağmen testis kanseri ve infertilite ile ilişkisi nedeniyle yazarlar, testis ultrasonu ve tümör markerleri gerektiğinde de testis biyopsisi eşliğinde periyodik takibini önermektedir⁽²³⁾. Patofizyolojisi halen net anlaşılmasa

da, Drut ve arkadaşları TM ile sertoli hücre disfonksiyonu ve embriyogenez esnasındaki testiküler gelişim bozukluğu arasında ilişki olabileceğini göstermiştir⁽²⁴⁾. Yine Wohlfahrt-Weje ve arkadaşları disgenetik testislerde, sıklıkla mikrolitiazis gibi düzensiz ultrasonografik paternlerin görülebileceğini bildirmişlerdir⁽²³⁾. Patel ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise 442 TM olan hastanın 14 yıllık takipte yalnızca %0.5'inde testis kanseri geliştiği belirtilmiştir⁽²⁵⁾. Alcaraz ve arkadaşlarının yaptığı son çalışmada ise TM prevalansı %31 bulunmuş ancak kanser ile arasında ilişki saptanmamıştır⁽²²⁾.

Bu çıkarımlar;

1. Testis kanserinin birince derece akrabalarda görülme oranının %1-3 arasında değişmesi,
2. Testis kanserinin, yaş farkı 5'ten küçük kardeşte görülme olasılığının, 5'ten büyük kardeşinde görülme olasılığından fazla olması (SIR = 10.81; 95%CI: 7.29-15.45, SIR = 6.69; 95%CI: 4.19-10.15, sırasıyla)
3. Testis kanserinin, ailesel kanserler içinde en fazla çocukluk çağı çevresel faktörlerden etkilenen kanser olması sayılmaktadır.

Intratübüler Germ Hücre Neoplazi(İTGHN)

İTGHN intrauterin ve erken bebeklik döneminde primordiyal germ hücrelerin luteinizan hormon ve testosteron etkisi altında farklılaşmasının duraksaması sonucu oluşur. İTGHN karsinogenez ve testis kanseri ilişkisi tam olarak anlaşılammıştır bununla birlikte İTGHN bir testis kanseri öncül lezyonu sayılmaktadır. Testis kanserli hastaların %80-90'ının aynı taraf testis parankiminde ve %5-9'ununda karşı normal testisinde İTGHN saptanmaktadır. İTGHN olan hastalarda 5 yılda kanser olasılığı %50 olarak saptanmıştır bu nedenle yazarlar testis kanseri saptanan hastaların karşı testisten biyopsi alınmasını önermiştir⁽²⁶⁾.

KAYNAKLAR

- (1) La Vecchia C, Bosetti C, Lucchini F et al. Cancer Mortality in Europe, 2000-2004, and an overview of trends since 1995. *Ann Oncol.* 2010; ;21 (6): 1323-60.
- (2) Jones A, Fergus JN, Chapman J, Houghton L. Is surveillance for stage I germ cell tumours of the testis appropriate outside a specialist centre? *BJU Int.* 1999; 84 (1): 79-84.
- (3) Nigam M, Aschebrook-Kilfoy B, Shikanov S, Eggen S. Increasing incidence of testicular cancer

Diğer Faktörler

Sigara

Maternal sigara içiciliği ve testis kanseri arasında ilişki olabileceği hipotezi ortaya atılsa da çalışmalarda destekleyen sonuç bulunmamıştır. Çalışmalarda akciğer kanseri olan anneler ve çocuklarında testis kanseri olanların çevresel maruziyetten çok ortak genetik mekanizmalar nedeniyle ailelerde görüldüğü yorumu yapılmıştır⁽²¹⁾.

Diyet

Testis kanseri ve diyet ilişkisi geniş şekilde incelenmemiş olup yalnızca süt ve süt ürünleri ile yüksek oranda yağlı yiyeceklerde risk saptanmıştır. Bununla birlikte diyet ve kanser ilişkisi halen tartışma konusudur ve bu konuyla ilgili geniş araştırmalara gerek duyulduğu belirtilmiştir⁽²⁷⁾.

Mesleki Maruziyet

Yukarda sayılan risk faktörlerinin yanı sıra çocukluk çağı fiziksel aktivite, mesleki maruziyet (metal ve deri işçileri) ile testis kanseri arasında ilişki saptanmıştır ancak güçlü kanıtlar için destekleyen çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır⁽²⁸⁾.

Virüsler

Hodgkin lenfoma ile epidemiyolojik benzerliği virüslerinde testis kanseri için etyolojide rol oynayabileceği fikrini kuvvetlendirmiştir. Polio benzeri modelle yazarlar viral enfeksiyon sonucu oluşan doku hasarı sonrası kanser gelişebileceği çıkarımında bulunmuşlardır. Özellikle erişkin HIV'li hastalarda testis kanseri insidansının artmış olarak bulunması bu hipotezi desteklese de devam eden çalışmalarda anlamlı sonuç bulunamamıştır^(29, 30). Örneğin Mueller ve arkadaşları testiste sıklıkla orşit yapan kabakulak virüs enfeksiyonu ile testis kanseri arasında ilişkiyi araştırmış ancak herhangi bir ilişki saptamamıştır⁽³⁰⁾.

in the United States and Europe between 1992 and 2009. *World J Urol.* 2014; 33: 623-31.

- (4) McGlynn KA, Devesa SS, Graubard BI, Castle PE. Increasing incidence of testicular germ cell tumors among black men in the United States. *J Clin Oncol.* 2005; 23: 5757-61.
- (5) Fosså SD, Chen J, Schonfeld SJ et al. Risk of contralateral testicular cancer: a population-based study of 29,515 U.S. men. *J Natl Cancer Inst.* 2005; 97 (14): 1056-66.

- (6) Dieckmann KP, Pichlmeier U. Clinical epidemiology of testicular germ cell tumors. *World J Urol.* 2004; 22: 2-14
- (7) Pettersson, A, Richiardi L, Nordenskjold A, Kaijser M, Akre O. Age at Surgery for Undescended Testis and Risk of Testicular Cancer *N Engl J Med.* 2007; 356: 1835-41.
- (8) Walsh TJ, Dall'Era MA, Croughan MS, Carroll PR, Turek PJ. Prepubertal orchiopexy for cryptorchidism may be associated with lower risk of testicular cancer. *J Urol.* 2007; 178: 1440-6.
- (9) Tseng CS, Chiang I, Hong CH et al. Advantage of early orchiopexy for undescended testis: Analysis of testicular growth percentage ratio in patients with unilateral undescended testicle. *Sci Rep.* 2017; 7: 17476.
- (10) Akre O, Pettersson A, Richiardi L. Risk of contralateral testicular cancer among men with unilaterally undescended testis: a meta analysis. *Int J Cancer.* 2009; 124 (3): 687-9.
- (11) Theodore CH, Terrier-Lacombe MJ, Laplanche A et al. Bilateral germ-cell tumours: 22-year experience at the Institut Gustave Roussy. *Br J Cancer.* 2004; 90: 55-9
- (12) Chang Y, Wang X, Xu Y et al. Comprehensive characterization of cancer-testis genes in testicular germ cell tumor. *Cancer Medicine.* 2019; 8: 3511-9
- (13) Walsh TJ, Croughan MS, Schembri M, Chan JM, Turek PJ. Increased risk of testicular germ cell cancer among infertile men. *Arch Intern Med.* 2009; 169: 351-6.
- (14) Jacobsen R, Bostofte E, Engholm G et al. Risk of testicular cancer in men with abnormal semen characteristics: cohort study. *BMJ.* 2000; 321: 789-92.
- (15) Hemminki K, Chen B. Familial risks in testicular cancer as aetiological clues. *Int J Androl.* 2006; 29: 205-10
- (16) Bode PK, Thielken A, Brandt S, et al. Cancer testis antigen expression in testicular germ cell tumorigenesis. *Mod Pathol.* 2014; 27: 899-905.
- (17) Chevillet JC, Roche PC. MAGE-1 and MAGE-3 tumor rejection antigens in human germ cell tumors. *Mod Pathol.* 1999; 12: 974-8.
- (18) Lucas S, De Plaen E, Boon T. MAGE-B5, MAGE-B6, MAGE-C2, and MAGE-C3: four new members of the MAGE family with tumor-specific expression. *Int J Cancer.* 2000; 87: 55-60.
- (19) Mayer F, Stoop H, Scheffer GL et al. Molecular determinants of treatment response in human germ cell tumors. *Clin Cancer Res.* 2003; 9 (2): 767-73.
- (20) Hemminki K, Li X Familial risk in testicular cancer as a clue to a heritable and environmental aetiology. *Br J Cancer.* 2004; 90: 1765-70
- (21) Mcglynn KA, Cook MB. In: Foulkes WD., Cooney KA (editors). *Male Reproductive Cancers: Epidemiology, Pathology and Genetics.* 1. Baski 2010 pp.51-83.
- (22) Fernandez Alcaraz DA, García Bailón AM, Millán Alanís JM, Gutiérrez González A, Gómez Guerra LS, Guillen Lozoya AH. Relationship between testicular microcalcifications and clinical characteristics in patients with testicular cancer *Rev Int Androl.* 2019; Aug 2: pii: S1698-031X (19) 30038-X.
- (23) Wohlfahrt-Veje C, Main KM, Skakkebaek NE. Testicular dysgenesis syndrome: foetal origin of adult reproductive problems. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2009 Oct; 71 (4): 459-65.
- (24) Drut R, Drut RM Testicular microlithiasis: histologic and immunohistochemical findings in 11 pediatric cases. *Pediatr Dev Pathol.* 2002; 5 (6): 544-5.
- (25) Patel KV, Navaratne S, Bartlett E, et al. Testicular Microlithiasis: Is Sonographic Surveillance Necessary? Single Centre 14 Year Experience in 442 Patients with Testicular Microlithiasis. *Ultrasc-hall Med.* 2016 Feb; 37 (1): 68-73.
- (26) Hoe-Hansen CE, Rajpert-De Meyts E, Daugaard G, Skakkebaek NE. Carcinoma in situ testis, the progenitor of testicular germ cell tumours: a clinical review. *Ann Oncol.* 2005; 16 (6): 863-8.
- (27) Garner MJ, Birkett NJ, Johnson KC, Shatenstein B, Ghadirian P, Krewski D. Dietary risk factors for testicular carcinoma. *Int J Cancer.* 2003; 106: 934-41.
- (28) Pollan M, Gustavsson P, Cano MI. Incidence of testicular cancer and occupation among Swedish men gainfully employed in 1970. *Ann Epidemiol.* 2001; 11: 554-62.
- (29) Frisch M, Biggar RJ, Engels EA, Goedert JJ. Association of cancer with AIDS-related immunosuppression in adults. *JAMA.* 2001; 285: 1736-45.
- (30) Mueller N, Hinkula J, Wahren B. Elevated antibody titers against cytomegalovirus among patients with testicular cancer. *Int J Cancer.* 1988; 41: 399-403.



TESTİS TÜMÖR BELİRTEÇLERİ VE TANI MODELİTELERİNDEKİ GÜNCEL GELİŞMELER

Dr. Serdar Çelik⁽¹⁾, Dr. Güven Aslan⁽²⁾

⁽¹⁾ Sağlık Bilimleri Üniversitesi, İzmir Bozyaka Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Üroloji Kliniği ve Dokuz Eylül Üniversitesi, Onkoloji Enstitüsü, Temel Onkoloji Anabilim Dalı

⁽²⁾ Dokuz Eylül Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Üroloji Anabilim Dalı

Özet

Testis tümörleri genç erkek yaş grubunda en sık gözlenen solid tümörlerdir. Testis tümörünün kesin tanısı aynı zamanda ilk basamak cerrahi tedavisi olan orşiektomi ile mümkün olmaktadır. Orşiektomi öncesi tanı aşamasında ve sonrasında izlem aşamasında konvansiyonel serum belirteçleri (α -fetoprotein (AFP), insan koryonik gonadotropini (β -HCG) ve Laktat dehidrogenazdır (LDH)) kullanılmaktadır. Konvansiyonel serum belirteçlerine göre daha maliyetli olan bir çok yeni belirteç (serum proteinleri, dolaşan tümör DNA'ları ve miRNA'lar) araştırma aşamasındadır. Yeni tanısız ve prognostik belirteçlerin tanımlanmasıyla birlikte tedaviye bağlı yan etkileri azaltmak ve sekonder kanser gelişimini önlemek için adjuvan tedavi yöntemleri ve takip prosedürleri geliştirilebilecektir.

Abstract

Testicular tumors are the most common solid tumors in the young male age group. Orchiectomy is needed for the definitive diagnosis of testicular tumor and also for the first step surgical treatment. Conventional serum markers (α -fetoprotein (AFP), human chorionic gonadotropin (β -HCG) and Lactate dehydrogenase (LDH)) are used in the diagnosis and follow-up. With the identification of new diagnostic and prognostic markers, it will be able to be developed adjuvant treatment modalities and follow-up procedures to reduce treatment-related side effects and to prevent secondary cancer development.

Giriş:

Testis tümörleri genç erkek yaş grubunda en sık gözlenen solid tümörlerdir^(1, 2). Testis tümörlerinin %90-95'ini testisin germ hücreli tümörleri (GHT) oluşturmaktadır. GHT'ler genel olarak %60 oranında seminomatöz GHT (SGHT) ve %40 nonseminomatöz GHT (NSGHT)'ler olarak iki alt tipe ayrılmaktadır⁽³⁾. NSGHT grubunu yolk sac tümörü, embriyonal karsinom, koryokarsinom ve teratom oluşturmaktadır⁽³⁻⁵⁾. Puberte öncesi teratomlar genellikle benign iken, puberte sonrası malign potansiyeye sahip olabilmektedirler⁽⁶⁾. Birden fazla alt tipi içeren GHT'ler (hem SGHT hem de NSGHT'leri içeren tümörler) ise mikst GHT'ler olarak adlandırılır⁽⁷⁾. Testis tümörünün kesin tanısı aynı zamanda ilk basamak cerrahi tedavisi olan orşiektomi ile mümkün olmaktadır. Orşiektomi sonrası klinik evreye göre hastalara izlem,

kemoterapi ya da radyoterapi seçenekleri önerilmektedir. Orşiektomi öncesi tanı aşamasında ve sonrasında izlem aşamasında konvansiyonel serum belirteçleri (α -fetoprotein (AFP), insan koryonik gonadotropini (β -HCG) ve Laktat dehidrogenazdır (LDH)) kullanılmaktadır⁽⁷⁾. Fakat gelişen yeni moleküler araştırma yöntemleri ile ortaya konacak yeni tanısız belirteçlerin yanı sıra prognostik belirteçlerin de tanımlanmasıyla birlikte adjuvan tedavi modalitelerinin geliştirilmesi ki özellikle evre I testis tümöründe çok önemli olacaktır, adjuvan tedavi sonrası takip prosedürünün oluşturulması, tedaviye bağlı yan etkilerin azaltılması ve ikincil kanser gelişiminin önüne geçilmesi mümkün olabilecektir⁽⁸⁻¹²⁾.

Yeni moleküler yöntemler ile hem dokuda hem de vücut sıvılarında araştırılan protein, DNA ve RNA analizleri ile birlikte hem tanısız hem de prognostik belir-

teçler ortaya konmaktadır. Doku tabanlı belirteçler genellikle cerrahi olarak çıkartılan dokuda araştırılmakla birlikte tanılabilir ve prognostik öneme sahiptirler. Serum belirteçleri ise hem tanıda hem hastalık takibinde hem de tedavi sonrası izlemede araştırılmakla birlikte mevcut konvansiyonel belirteçlere alternatif olarak karşımıza çıkmaktadır.

Bu yüzden, bu derlemede GHT tanı aşamasını, avantaj ve dezavantajları ile birlikte konvansiyonel serum belirteçlerini ve yeni belirteçleri sizlere sunmayı amaçladık.

Testis tümörü tanısı

GHT'ün tanısında fizik muayene sonrası kullanılan ilk basamak görüntüleme yöntemi skrotal ultrasonografidir. Düşük maliyeti ve %100'lere varan duyarlılığı ultrasonografinin en önemli avantajıdır. Fakat GHT'ün hem kesin tanısında hem de cerrahi tedavisinde ilk ve en önemli basamak orşiektomidir⁽¹³⁾. Metastaz yükü fazla olan hastalar dışında (bu hasta grubunda orşiektomi ertelenebilir) orşiektomi ilk fırsatta önerilmelidir. Orşiektomide standart yaklaşım inguinal kesi ile testis, epididim ve spermatik kordun tunika ile birlikte komplet olarak çıkartılmasıdır⁽¹³⁾. Bazı istisnai durumlar olan, senkron bilateral testis tümörü varlığında, metakron kontrateral testis tümörü varlığında ya da serum testosteron düzeyi normal olan soliter testis varlığında tümör hacmi testis hacminin %30'undan az ise parsiyel orşiektomi uygulanabilmektedir⁽¹³⁾. Bazı hastalarda testiste tümöral lezyon yokken (burn-out), retroperitoneal lenfadenopati ve konvansiyonel serum belirteçlerinde yükseklik gözlenebilmektedir. Bu durumda GHT tanısında retroperitoneal lenf nodu örneklemesi gerekebilmektedir⁽¹³⁾.

Konvansiyonel Belirteçler (AFP, HCG ve LDH):

GHT tanı aşamasında ya da tanı sonrası hastalık yönetiminde, güncel klinik pratikte en sık kullanılan belirteçler AFP, β -HCG ve LDH'dir. Bu belirteçler hem testis tümörünün klinik tanısı sırasında evrelemede (S evrelemesi ve metastatik hastalarda prognostik evreleme) hem de orşiektomi sonrası tedavi kararında önem arz etmektedir. Bunlardan AFP ve β -HCG özellikle yolk sac tümörü ve koryokarsinom içeren tümörlerde önem arz etmektedir⁽¹⁴⁾. GHT'lerin yaklaşık %60'ında bu iki belirteç yüksek saptanmaktadır. Diğer bir belirteç ise özellikle metastatik hastalarda yüksek saptanan LDH'dir⁽⁷⁾. Konvansiyonel belirteçler, belirli tümör tiplerine özgü olması nedeniyle tüm GHT'lerin yaklaşık %60 hastada pozitif saptanmaktadır. NSGHT'lerin %90'ında bu belirteçlerden en az biri yüksek iken, SGHT'lerin sadece %30'unda yüksek saptanmaktadır^(15, 16). Bu belirteçlerin tüm hasta grubunu kapsayamaması önemli bir kısıtlılık

olarak karşımıza çıkmaktadır. Bunun dışında ileri evre hastalıkta, kemoterapi sonrası takipte ve kemoterapi sonrası rezidüel hastalığı öngörmedeki kullanım sınırlılığı da önemli bir kısıtlılık olarak karşımıza çıkmaktadır⁽¹⁷⁾. İleri evre NSGHT'lerde kemoterapi sonrası normal ya da stabil serum belirteç düzeylerine sahip hastalarda retroperitoneal lenf nodu disseksiyonu (RPLND) sonrası patolojik incelemede hastaların %10-15'inde canlı hücre gözlenirken, %40-50'sinde teratom, %50'sinde ise fibrozis ve nekrotik doku gözlenmektedir⁽¹⁸⁻²¹⁾. Bu hasta grubunda RPLND öncesi canlı hücre ya da teratomu öngören yeni belirteçlerin saptanması takip ya da cerrahi kararında önem arz edecektir. Konvansiyonel belirteçlerin diğer bir önemli kısıtlılığı ise testis tümörüne eşlik eden ek hastalıklar varlığında bu belirteçlerin düşük sensitivite ve yanlış pozitiflik göstermesidir⁽²²⁾. AFP ve β -hCG sadece GHT'de değil, aynı zamanda diğer neoplazmalarda da artabilmektedir; özellikle nöroendokrin tümörlerde, böbrek, akciğer, baş ve boyun, mesane ve gastrointestinal kanserlerde artmış düzeylerine rastlanabilmektedir^(23, 24), ayrıca karaciğer hastalıklarında artmış AFP seviyeleri de gözlenebilmektedir⁽²⁵⁾. Öte yandan, LDH da spesifik bir belirteç değildir, bu yüzden de hem benign hem de malign durumlarda yüksek saptanmaktadır. Konvansiyonel belirteçlerde yukarıda sıralanmış olduğumuz kısıtlılıklar nedeniyle GHT'lerde yeni belirteç arayışları önem arz etmektedir.

Yeni araştırmalara baktığımızda belirteç araştırmalarının büyük çoğunluğunun doku ve sıvı örneklerinde genetik ve epigenetik değişiklikleri incelediğini görmekteyiz.

Diğer Doku ve Serum Belirteçleri:

Diğer belirteçlere kısaca göz attığımızda; Plasental alkalen fosfataz (PLAP) özellikle SGHT'lerin %50'sinde yüksek saptanmaktadır. Bu nedenle EAU klavuzlarında özellikle sigara kullanımı olmayan SGHT'lerde seçenek olarak önerilmektedir⁽²⁶⁾. TRA-1-60, hücre yüzey antijeni, özellikle embriyonel karsinomların %80'inde yüksek saptanmakla birlikte kemoterapi sonrası düştüğü gösterilmiştir⁽²⁷⁾. Bu da bize tedavi cevabında kullanılabilirliğini göstermektedir. Nöron spesifik enolaz (NSE) genellikle nöroendokrin tümörlerde kullanılmakla birlikte, LDH ve β -HCG düzeyi normal seminomlarda alternatif belirteç olarak kullanılabilirliği söylenmektedir⁽²⁸⁾. Lektin reaktif AFP'nin yapılan çalışmalarda rekürrensi öngörebileceği, bu yüzden de özellikle primer tedavi sonrası kullanılabilirliği önerilmektedir⁽²⁹⁾. GHT tanısında konvansiyonel belirteçlerin negatif olduğu hasta grubunda serum N-glycans düzeyinin %83 hastada yüksek olduğu raporlanmıştır. Bu yüzden de bu belirtecin hem ta-

nısal öneme sahip olabileceği hem de hasta takibinde özellikle kemoterapi sonrası izlemde ve retroperitoneal rezidü tümör varlığını öngörmeye kullanılabileceği vurgulanmaktadır⁽³⁰⁾. İntegral bir membran proteoglikan olan Syndecan-4, SGHT'lerde NSGHT'lere göre daha fazla eksprese edilmektedir. Seminomlardaki Syndecan-4'ün stromal ekspresyonunun anjiyogenez ve metastatik yayılım göstergesi olduğu vurgulanmaktadır. Bu durum Syndecan-4'ün hem tümör prognozunu öngörmeye yararlı bir belirteç olabileceğini hem de spesifik tedaviler için bir hedef olabileceğini göstermektedir⁽³¹⁾.

Periferik kanda trombosit, nötrofil ve lenfosit sayıları kullanılarak hesaplanan sistemik inflamasyon indekslerinin GHT'lerde kötü prognoz ile ilişkili olduğunu gösteren birçok çalışma yayınlanmıştır. Bu indekslere bakarak inflamatuvar yol aktivasyonu ile antitümöral immün aktivasyon arasındaki dengenin değerlendirilerek hastalık prognozu hakkında bilgi edinilebileceği söylenmektedir⁽³²⁾. Son dönemde araştırılan ve özellikle SGHT'lerde PD-1 / PD-L1 etkileşiminin artması ile regülasyon T-hücrelerin tümöral dokuya infiltrasyonunu azalttığı gösterilmiştir. Kan-testis bariyeri sayesinde zaten immün sistemden korunan GHT'lerde bu etkileşimin önlenerek (anti-PD-1 / PD-L1 tedavileriyle) immünojenik yapıdaki bu tümörlerin immün sistem aktivasyonunun sağlanarak tedavi edilebileceği vurgulanmaktadır⁽³³⁾. Bu yüzden tümör dokusundaki PD-1 ve PD-L1 ekspresyonları bu hasta grubunda faydalı bir doku belirteci olarak iş görebilir.

Dolaşan Tümör Hücreleri, tTümör DNA'ları ve Serbest DNA'lar:

Karsinogenez basamaklarının anlaşılmasına paralel olarak gelişen yeni moleküler yöntemler ile, tümör hücrelerinin invazyonunun, dolaşıma çıkmasının ve immün sistemden kaçış mekanizmalarının gösterilmesini takiben dolaşımdaki tümör hücrelerinin ve genetik materyallerinin elde edilmesi mümkün olmuştur. Dolaşan tümör hücreleri bu alanda araştırılan konuların başında gelmekle birlikte bu hücrelerin elde edilmesi her hasta için mümkün olamamaktadır. Çünkü bu hücrelerin periferik kanda saptanma oranları tüm GHT'lerde %18, metastatik hastalarda %41 iken sadece kemoterapi dirençli hastalarda %100'dür⁽³⁴⁾. Bu yüzden sınırlı sayıda hastada prognostik olarak anlamlı olabilmektedir.

Dolaşan tümör DNA'ları ise apoptozis, nekrozis ya da tümör hücrelerinden salınım ile dolaşıma karışan DNA'lardan oluşmaktadır. Bu DNA'ların analizinde mutasyon, integrasyon ve metilasyon saptanabilmektedir⁽³⁵⁻³⁷⁾. Dolaşan tümör DNA'ları, tümör tanısında kullanımlarının yanı sıra hastalık izleminde ve tedavi cevabında

da kullanılabilmektedirler. Testis kanseri tanısı alan hastalarda sağlıklı kontrollere kıyasla dolaşan tümör DNA'larında artış saptanmaktadır⁽³⁸⁾. Bu da bu hastalarda tümörden genetik materyal elde edilmesini sağlamaktadır. Fakat dolaşan tümör DNA'ların periferik kandan teminini takiben moleküler yöntemler ile analizi zor, zahmetli ve pahalı uygulamalar olarak karşımıza çıkmaktadır. DNA eldesini takiben GHT'lerde araştırılan konuların başında metilasyon çalışmaları gelmektedir. Özellikle CpG ada hipermetilasyonundaki artış, hastalığın erken tanısında ve konvansiyonel belirteç düzeyleri negatif hasta rekürrenslerinde önem arz etmektedir⁽³⁹⁾.

Serum MicroRNA'ları (miRNA):

miRNA'lar kodlanmayan küçük RNA molekülleri (yaklaşık 22 nükleotitten oluşan) olup, büyük haberci RNA (mRNA) molekülleri ile doğrudan etkileşime girerek transkripsiyon sonrası gen ekspresyon seviyesini düzenlerler^(40,41). Bu moleküller tümör dokusunda deregüle olarak, malign transformasyonda etkili olurlar. Hücreler içinde etkili olmalarının yanı sıra son zamanlarda yapılan çalışmalarda ekzozomal salınım ile uzak hücrelerde de transkripsiyon sonrası düzenlemeyi etkileyebileceği anlaşılmıştır⁽⁴²⁾. Bu ekzozomal salınım nedeniyle dolaşımda ve diğer vücut sıvılarında da saptanabilmektedirler. Bu özelliğinden dolayı farklı vücut sıvılarında farklı oranlarda bulunan bu moleküller noninvaziv tümör belirteçleri olarak da kullanılabilmektedirler⁽⁴³⁻⁴⁵⁾. Literatüre baktığımızda GHT'lerde sağlıklı kişilere göre bazı miRNA'ların serumda arttığı bazılarının ise azaldığı gösterilmiştir. Bunlardan; miRNA-371-3 kümesi, miRNA-136, miRNA-743a, miRNA-463, miRNA-19a, miRNA-29a, miRNA-155, miRNA-371a-3p, miRNA-372-3p, miRNA-373-3p, miRNA-367-3p, miRNA-9, miRNA-105, miRNA-182, miRNA-183, miRNA-96 ve miRNA-515- 526 kümesi serumda artarken; miRNA-290-5p, miRNA-291a-5p, miRNA-293, miRNA-294, miRNA-133a, miRNA-145 ve miRNA-146 azalmaktadır⁽⁴²⁾. En çok araştırılan ve üzerinde durulan, miRNA-371-373 kümesi erişkin testis tümörlerinde hem serum hem de vücut sıvılarında yüksek oranda saptanmakla birlikte potansiyel belirteç olarak karşımıza çıkmaktadır⁽⁴⁶⁾. Ayrıca, miRNA-371-373'ün tümörün difransiasyonu, klinik evresi ve tedavi etkinliği ile ilişkili olduğu gösterilmiştir⁽⁴⁶⁾. miRNA-302-367 kümesi ise histolojik tip ve yaş bağımsız olarak GHT'lerde artmaktadır⁽⁴⁷⁾. Özellikle miRNA-371a-3p'nin %90'ları bulan tanısal duyarlılığı GHT tanısında kullanılabiliğini göstermektedir⁽⁴⁸⁾. miRNA'ların bir diğer önemli özelliği ise tedavi (orşiektomi) sonrası yarı ömürlerinin <12 saat olmasıdır. Bu özelliği sayesinde miRNA'ların tedavi son-

rası takipte de kullanılabilirliklerini önemli kılmaktadır⁽⁴⁹⁾. Bu yüzden özellikle konvansiyonel belirteçlerin negatif olduğu durumlarda miRNA'ların kullanımları hasta takibi açısından faydalı olabilir.

Sonuç:

Tanı aşamasında ya da takipte konvansiyonel serum belirteçlerine göre daha maliyetli olan, tanımlanmış ya da araştırma aşamasındaki yeni belirteçler, (serum pro-

teinleri, dolaşan tümör DNA'ları ve miRNA'lar) gelişime açık, bireyselleştirilmiş tedavinin temel yapıtaşını oluşturacak önemli bir araştırma alanı olarak göz önünde durmaktadır. Her ne kadar yeni belirteçler açısından yolun daha başında olsak da tanımlanmış yeni belirteçlerdeki yüksek maliyet ve deneyim gerekliliği GHT tanı ve takibinde düşük duyarlılığa sahip konvansiyonel serum belirteçlerinin mevcut kullanımının yerini alamamış görünmektedir.

KAYNAKLAR

- (1) Engholm G, Ferlay J, Christensen N, et al. *NORDCAN--a Nordic tool for cancer information, planning, quality control and research. Acta Oncol. 2010; 49: 725-36.*
- (2) Le Cornet C, Lortet-Tieulent J, Forman D, et al. *Testicular cancer incidence to rise by 25% by 2025 in Europe? Model-based predictions in 40 countries using population-based registry data. Eur J Cancer. 2014; 50: 831-9.*
- (3) Thong AE, Lichtensztajn DY, Almario L, Ingels A, Gomez SL, Gonzalgo ML. *Stage I testicular seminoma: a SEER analysis of contemporary adjuvant radiotherapy trends. J Urol. 2013; 190: 1240-4.*
- (4) Williamson SR, Delahunt B, Magi-Galluzzi C, et al. *The World Health Organization 2016 classification of testicular germ cell tumours: a review and update from the International Society of Urological Pathology Testis Consultation Panel. Histopathology. 2017; 70: 335-46.*
- (5) Rajpert-De Meyts E, McGlynn KA, Okamoto K, Jewett MA, Bokemeyer C. *Testicular germ cell tumours. Lancet. 2016; 387: 1762-74.*
- (6) Moch H, Cubilla AL, Humphrey PA, Reuter VE, Ulbright TM. *The 2016 WHO Classification of Tumours of the Urinary System and Male Genital Organs-Part A: Renal, Penile, and Testicular Tumours. Eur Urol. 2016; 70 (1): 93-105.*
- (7) 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: 3388-404.*
- (8) Tarin TV, Sonn G, Shinghal R. *Estimating the risk of cancer associated with imaging related radiation during surveillance for stage I testicular cancer using computerized tomography. J Urol. 2009; 181: 627-32.*
- (9) 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: 3807-14.*
- (10) Haugnes HS, Wethal T, Aass N, 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: 4649-57.*
- (11) Huddart RA, Norman A, Shahidi M, et al. *Cardiovascular disease as a long term complication of treatment for testicular cancer. J Clin Oncol. 2003; 21: 1513-23.*
- (12) Travis LB, Fossa 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.*
- (13) Laguna MP, Albers P, Albrecht W, et al. *European Association of Urology Guideline: Testicular Cancer. 2019 Available at: <https://uroweb.org/guideline/testicular-cancer/#1>*
- (14) Murray MJ, Bell E, Raby KL, et al. *A pipeline to quantify serum and cerebrospinal fluid microRNAs for diagnosis and detection of relapse in paediatric malignant germ-cell tumours. Br J Cancer. 2016; 114: 151-62.*
- (15) Angulo JC, Gonzalez J, Rodriguez N, et al. *Clinicopathological study of regressed testicular tumors (apparent extragonadal germ cell neoplasms). J Urol. 2009; 182: 2303-10.*
- (16) 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: 3388-404.*
- (17) Barlow LJ, Badalato GM, McKiernan JM. *Serum tumor markers in the evaluation of male germ cell tumors. Nat Rev Urol. 2010; 7: 610-7.*

- (18) Steyerberg EW, Keizer HJ, Fossa SD, et al. Prediction of residual retroperitoneal mass histology after chemotherapy for metastatic nonseminomatous germ cell tumor: multivariate analysis of individual patient data from six study groups. *J Clin Oncol.* 1995; 13: 1177-87.
- (19) Krege S, Beyer J, Souchon R, et al. European consensus conference on diagnosis and treatment of germ cell cancer: a report of the second meeting of the European Germ Cell Cancer Consensus group (EGCCCG): part I. *Eur Urol.* 2008; 53: 478-96.
- (20) Beck SD, Foster RS. Long-term outcome of retroperitoneal lymph node dissection in the management of testis cancer. *World J Urol.* 2006; 24: 267-72.
- (21) Albers P, Weissbach L, Krege S, et al. Prediction of necrosis after chemotherapy of advanced germ cell tumors: results of a prospective multicenter trial of the German Testicular Cancer Study Group. *J Urol.* 2004; 171: 1835-8.
- (22) Oosterhuis JW, Looijenga LH. Testicular germ-cell tumours in a broader perspective. *Nat Rev Cancer.* 2005; 5: 210-22.
- (23) Stenman UH, Alfthan H, Hotakainen K. Human chorionic gonadotropin in cancer. *Clin Biochem.* 2004; 37: 549-61.
- (24) Cole LA. New discoveries on the biology and detection of human chorionic gonadotropin. *Reprod Biol Endocrinol.* 2009; 7: 8.
- (25) Staples J. Alphafetoprotein, cancer, and benign conditions. *Lancet.* 1986; 2: 1277.
- (26) Koshida K, Uchibayashi T, Yamamoto H, Hirano K. Significance of placental alkaline phosphatase (PLAP) in the monitoring of patients with seminoma. *Br J Urol.* 1996; 77: 138-42.
- (27) Lajer H, Daugaard G, Andersson AM, Skakkebaek NE. Clinical use of serum TRA-1-60 as tumor marker in patients with germ cell cancer. *Int J Cancer.* 2002; 100: 244-6.
- (28) Fossa SD, Klepp O, Paus E. Neuron-specific enolase--a serum tumour marker in seminoma? *Br J Cancer.* 1992; 65: 297-9.
- (29) Kawai K, Kojima T, Miyanaga N, et al. Lectin-reactive alpha-fetoprotein as a marker for testicular tumor activity. *Int J Urol.* 2005; 12: 284-9.
- (30) Hakomori S. Glycosylation defining cancer malignancy: new wine in an old bottle. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2002; 99: 10231-3.
- (31) Labropoulou VT, Skandalis SS, Ravazoula P, et al. Expression of syndecan-4 and correlation with metastatic potential in testicular germ cell tumors. *Biomed Res Int.* 2013; 2013: 214864.
- (32) Chovanec M, Cierna Z, Miskovska V et al. Systemic immune-inflammation index in germ-cell tumors. *Br J Cancer.* 2018; 118: 831-8.
- (33) Siska PJ, Johnpulle RAN, Zhou A et al. Deep exploration of the immune infiltrate and outcome prediction in testicular cancer by quantitative multiplexed immunohistochemistry and gene expression profiling. *Oncoimmunology* 2017; 6 (4): e1305535.
- (34) Nastaly P, Ruf C, Becker P, et al. Circulating tumor cells in patients with testicular germ cell tumors. *Clin Cancer Res.* 2014; 20: 3830-41.
- (35) Schwarzenbach H, Hoon DS, Pantel K. Cell-free nucleic acids as biomarkers in cancer patients. *Nat Rev Cancer.* 2011; 11: 426-37.
- (36) Thierry AR, Mouliere F, Gongora C, et al. Origin and quantification of circulating DNA in mice with human colorectal cancer xenografts. *Nucleic Acids Res.* 2010; 38: 6159-75.
- (37) Pisetsky DS, Fairhurst AM. The origin of extracellular DNA during the clearance of dead and dying cells. *Autoimmunity.* 2007; 40: 281-4.
- (38) Ellinger J, Wittkamp V, Albers P, et al. Cell-free circulating DNA: diagnostic value in patients with testicular germ cell cancer. *J Urol.* 2009; 181: 363-71.
- (39) Ellinger J, Albers P, Perabo FG, Muller SC, von Ruecker A, Bastian PJ. CpG island hypermethylation of cell-free circulating serum DNA in patients with testicular cancer. *J Urol.* 2009; 182: 324-9.
- (40) Peng Y, Croce CM. The role of MicroRNAs in human cancer. *Signal Transduct Target Ther.* 2016; 1: 15004.
- (41) Murray MJ, Nicholson JC, Coleman N. Biology of childhood germ cell tumours, focussing on the significance of microRNAs. *Andrology.* 2015; 3: 129-39.
- (42) Boccellino M, Vanacore D, Zappavigna S, et al. Testicular cancer from diagnosis to epigenetic factors. *Oncotarget.* 2017; 8 (61): 104654-63.
- (43) Jansson MD, Lund AH. MicroRNA and cancer. *Mol Oncol.* 2012; 6: 590-610.

- (44) Weber JA, Baxter DH, Zhang S, et al. The microRNA spectrum in 12 body fluids. *Clin Chem.* 2010; 56: 1733-41.
- (45) Lan H, Lu H, Wang X, Jin H. MicroRNAs as potential biomarkers in cancer: opportunities and challenges. *Biomed Res Int.* 2015; 2015: 125094.
- (46) Dieckmann KP, Radtke A, Spiekermann M, et al. Serum levels of met alicroRNA miR-371a-3p: a sensitive and specific new biomarker for germ cell tumors. *Eur Urol.* 2017; 71 (2): 213-20.
- (47) Palmer RD, Murray MJ, Saini HK, et al. Malignant germ cell tumors display common microRNA profiles resulting in global changes in expression of messenger RNA targets. *Cancer Res.* 2010; 70: 2911-23.
- (48) Belge G, Dieckmann KP, Spiekermann M, Balks T, Bullerdiek J. Serum levels of microRNAs miR-371-3: a novel class of serum biomarkers for testicular germ cell tumors? *Eur Urol.* 2012; 61: 1068-9.
- (49) Radtke A, Henning F, Ikogho R et al. The novel biomarker of germ cell tumors, micro-RNA-371a-3p, has a very rapid decay in patients with clinical stage I. *Urol Int.* 2018; 100(4): 470-5.



TESTİS KANSERİNDE EVRELEME VE PROGNOSTİK SINIFLAMA

Dr. Bahadır Şahin, Dr. Haydar Kamil Çam
Marmara Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Üroloji Anabilim Dalı

Özet

Testis kanseri ürolojik kanserlerin %5'ini oluşturmaktadır ve yapılan çalışmalar önümüzdeki yıllarda testis kanserinin sıklığının artış göstereceğini ortaya koymaktadır.

Testis kanserinde evreleme için güncel EAU kılavuzları tanı anında kan tetkiki olarak alfa fetoprotein (AFP), insan koryonik gonadotropini (B-HCG) ve laktat dehidrogenaz (LDH) tetkiklerinin istenmesini önermektedir. Bunun yanında görüntüleme olarak torakoabdominopelvik bilgisayarlı tomografi (TAP BT) ve testis ultrasonu yapılması da kuvvetli öneri derecesi ile önerilmektedir. Hastaların uluslararası germ hücreli kanser çalışma grubu (IGCCCG) risk grubu sınıflamasına göre ayrılabilmesi için kemoterapi planlanan hastalarda tedavi öncesi serum belirteçlerinin düzeylerinin bilinmesi önemlidir.

Tanı anında testis kanseri hastalarının %70-80'ini seminom hastaları oluşturmaktadır. Seminom dışı testis kanseri hastalarının ise yaklaşık %55'i tanı anında evre 1 hastalık olarak sınıflandırılmaktadır. Testis Kanserinde günümüzde klinik olarak en çok tercih edilen TNM sınıflaması, 2016 yılında uluslararası kanser birliği tarafından güncellenen şekli ile kullanılmaktadır. Bunun yanında hastalar primer tümör yayılımı, lenf nodu ve uzak metastaz durumları ile tanı anındaki serum belirteç düzeylerine göre klinik olarak evrelendirilmektedir.

Evre 1 seminom hastalarında tümör boyutunun 4 cm'nin üzerinde olması ve rete testis tutulumu olması bu hastalarda relaps gelişimini öngörmede kullanılacak parametreler olarak bildirilmektedir. Seminom dışı testis kanserinde ise lenfovasküler invazyon, tümör proliferasyon oranı ve embriyonel karsinom yüzdesi evre 1 hastalık için relaps gelişimi açısından belirteç olarak kullanılabilir.

Abstract

Testicular cancer constitutes 5% of urological cancers and studies reveal that the frequency of testicular cancer will increase in the coming years.

Current EAU guidelines suggest that alpha fetoprotein (AFP), human chorionic gonadotropin (B-HCG) and lactate dehydrogenase (LDH) tests should be requested at the time of diagnosis for staging in testicular cancer. In addition, thoracoabdominopelvic computed tomography (TAP CT) and testicular ultrasound are also recommended with a strong recommendation. It is important to know the levels of serum markers before treatment in patients who are scheduled for chemotherapy in order to differentiate patients according to the international germ cell cancer study group (IGCCCG) risk group classification.

Seminom patients constitute 70-80% of testicular cancer patients at the time of diagnosis. Approximately 55% of non-seminomic testicular cancer patients are classified as stage 1 disease at the time of diagnosis. The most preferred clinical classification for testicular cancer is TNM classification updated by the international cancer association in 2016. In addition, patients are clinically staged according to primary tumor spread, lymph node and distant metastasis, and serum marker levels at the time of diagnosis.

In stage 1 seminoma patients, tumor size over 4 cm and rete testis involvement are reported as parameters that can be used to predict relapse in these patients. In non-seminomatous testicular cancer, lymphovascular invasion, tumor proliferation rate, and the percentage of embryonal carcinoma can be used as a marker for the development of relapse for stage 1 disease.

Testis kanseri ürolojik kanserlerin %5'ini oluşturmaktadır ve yapılan çalışmalar önümüzdeki yıllarda testis kanserinin sıklığının artışı göstereceğini ortaya koymaktadır^(1,2). Bu nedenle hastalığın tanı anında uygun şekilde evrelemesinin yapılması ve hastaların risk gruplarına uygun şekilde tedavi planlarının çizilmesi büyük önem taşımaktadır. Özellikle erken evre hastalıkta prognostik faktörler tedavi alternatiflerinin tercih edilmesinde belirleyici rol oynamaktadır. Bu yazıda testis kanseri evrelemesi ve prognostik sınıflamasının açıklanması amaçlanmıştır.

Evreleme

Testis kanserinde evreleme için güncel EAU kılavuzları tanı anında kan tetkiki olarak alfa fetoprotein (AFP), insan koryonik gonadotropini (B-HCG) ve laktat dehidrogenaz (LDH) tetkiklerinin istenmesini önermektedir⁽³⁾. Bunun yanında görüntüleme olarak torakoabdominopelvik bilgisayarlı tomografi (TAP BT) ve testis ultrasonu yapılması da kuvvetli öneri derecesi ile önerilmektedir⁽³⁾. Bu tetkiklere ek olarak hastaların semptomlarına göre gerek görülmesi durumunda kemik taraması veya vertebral magnetik rezonans görüntüleme (MRG) veya santral sinir sistemi görüntülemesi yapılması da öneriler arasındadır.

Evreleme esnasında serum belirteçlerinin yarılanma zamanları göz önünde bulundurularak orşiektomi öncesi ve sonrası kan değerlerinin karşılaştırılması önemlidir. Bu çerçevede AFP'nin yarılanma ömrünün 5-7 gün, B-HCG'nin yarılanma ömrünün 2-3 gün olduğunun akılda tutulması gerekmektedir. Klinik olarak evre 1 hastalığı olan bireylerde serum belirteçleri normal seviyelere gelene kadar takip edilmelidir. Hastaların uluslararası germ hücreli kanser çalışma grubu (IGCCCG) risk grubu sınıflamasına göre ayrılabilmesi için kemoterapi planlanan hastalarda tedavi öncesi serum belirteçlerinin düzeylerinin bilinmesi önemlidir⁽⁴⁾.

Orşiektomi sonrası serum belirteçlerinin düzeylerinin düşüş yaşanmaması hastanın metastatik hastalığı ol-

duğunu düşündürmekle birlikte hastanın kan değerleri ameliyat sonrası dönemde tamamen normalleşmiş olsa bile metastaz görülebileceği de bilinmektedir. Kemoterapi alan hastalarda tedavi sürecinde serum belirteçlerinin düzeylerinin düşmesi beklenmektedir ve serum düzeylerinin yüksek değerlerde sebat etmesinin hastalık prognozu açısından olumsuz bir gösterge olarak kabul edilmesi gerektiği bildirilmektedir⁽⁵⁾. Standart bleomis, etoposid, sisplatin (BEP) kemoterapisi sırasında kötü prognoz grubundaki hastaların serum belirteçlerinin düşüş hızının yavaş olması, tedavide doz artırımı gerekliliği açısından bir belirteç olarak kullanılabilir⁽⁶⁾.

Evreleme sırasında retroperitoneal alanın değerlendirilmesi için MRG kullanımı, BT kullanımı ile karşılaştırıldığında benzer özgüllük ve duyarlılık sonuçlarına sahiptir⁽⁷⁾. Güncel kılavuzlarda testis kanseri için retroperitoneal değerlendirme amacıyla MRG kullanılması önerilmemekle birlikte ultrason veya BT sonuçlarının tartışmalı olduğu durumlarda MRG istenebileceği belirtilmektedir⁽³⁾.

Yapılan çalışmalar testis kanseri evrelemesinde FDG-PET kullanımının ek bir fayda sağlayamayacağını göstermektedir⁽⁸⁾. Bununla birlikte seminoma bağlı takipler sırasında 3 cm'den büyük tümörü kalan hastalarda kemoterapiden 8 hafta sonra FDG-PET kullanımının canlı tümör dokusunu göstermede anlamlı sonuçlar verebileceğini gösteren çalışmalar mevcuttur⁽⁹⁾. Seminom dışı testis tümörlerinde ise FDG-PET kullanımının takip açısından ek bir fayda sağlamadığı bildirilmiştir⁽¹⁰⁾. Dolayısıyla FDG-PET sadece seminomlarda gerektiğinde örneğin rezidüel kitlelerde takip veya cerrahi girişim konusunda karar vermede kullanılmalıdır.

Tanı anında testis kanseri hastalarının % 70-80'ini seminom hastaları oluşturmaktadır. Seminom dışı testis kanseri hastalarının ise yaklaşık %55'i tanı anında evre 1 hastalık olarak sınıflandırılmaktadır⁽¹¹⁾.

Testis Kanserinde günümüzde klinik olarak en çok tercih edilen TNM sınıflaması, 2016 yılında uluslararası kanser birliği tarafından güncellenen şekli ile kullanılır.

maktadır⁽¹²⁾ (Tablo 1). Bunun yanında hastalar primer tümör yayılımı, lenf nodu ve uzak metastaz durumları ile tanı anındaki serum belirteç düzeylerine göre klinik olarak evrelendirilmektedir (Tablo 2).

Prognostik Sınıflama

Evre 1 seminom hastalarında tümör boyutunun 4 cm'nin üzerinde olması ve rete testis tutulumu olması bu hastalarda relaps gelişimini öngörmeye kullanılabilecek parametreler olarak bildirilmektedir⁽¹³⁾. Seminom dışı testis kanserinde ise lenfovasküler invazyon, tümör proliferasyon oranı ve embriyonel karsinom yüzdesi evre 1 hastalık için relaps gelişimi açısından belirteç olarak kullanılabilir⁽¹⁴⁾ (Tablo 3). Söz konusu prognostik faktörlerin evre 1 hastalıkta gerek seminom gerekse de se-

minom dışı hastalıkta tedavi alternatiflerini hasta ile tartışırken kullanılması göz ardı edilmemelidir^(14,15). Yukarıda bahsedilen patolojik risk faktörlerinin yanı sıra seminom dışı tümörler için hastanın yaşı ve kriptonşidizm öyküsünün bulunması da bir risk faktörü olarak ileri sürülmüştür⁽¹⁵⁾. Ayrıca bir moleküler belirteç olarak "Ki-67 indeksi" sonucunun da risk değerlendirmesinde kullanılabileceğine dair çalışmalar da söz konusudur⁽¹⁶⁾.

Metastatik testis kanseri için, 1997 yılında IGCCCG histoloji, tümörün yerleşim yeri, metastaz yaptığı bölgeler, kemoterapi öncesi serum tümör belirteç düzeylerini prognostik faktörler olarak kullanarak hastaları iyi, orta ve kötü prognozlu gruplara ayıran bir sınıflama sistemi geliştirmiştir⁽⁴⁾ (Tablo 4).

Tablo 1: Testis kanserinin TNM sınıflaması

Primer Tümör (T)			
Primer tümörün yayılımı radikal orşiektomiden sonra sınıflandırılır ve patolojik evre belirlenir.			
pTx	Primer tümör değerlendirilemiyor		
pT0	Primer tümör bulgusu yok		
pTis	İntratübüler germ hücreli neoplazi (karsinoma in situ)		
pT1	Tümör testis ve epididim içine sınırlı ve vasküler/lenfatik invazyon yok. Tunika albuginea invazyonu olabilir ama tunika vajinalise invazyon yok		
pT2	Tümör testis ve epididim içine sınırlı ve vasküler/lenfatik invazyon var; veya tunica albugineayı aşarak tunika vajinalise invazyon yapmış.		
pT3	Tümör spermatik korda invaze, vasküler/lenfatik invazyon var ya da yok		
pT4	Tümör skrotuma invaze, vasküler/lenfatik invazyon var ya da yok		
Bölgesel Lenf Nodları (N)			
Klinik olarak non-invaziv evreleme ile saptanan			
Nx	Bölgesel lenf nodları değerlendirilemiyor		
N0	Bölgesel lenf nodu metastazı yok		
N1	En büyük çapı 2 cm veya daha küçük olan tek lenf nodu veya en büyük çapı 2 cm'den fazla olmayan multipl metastazlar		
N2	En büyük çapı 2 cm'den büyük fakat 5 cm'den küçük tek bir lenf nodu metastazı ya da en az bir tanesinin en büyük çapı 2 cm'den büyük fakat 5 cm'den küçük olan multiple lenf nodu metastazı		
N3	En büyük çapı 5 cm'den büyük olan lenf nodu metastazları		
Patolojik (pN)			
pNX	Bölgesel lenf nodları değerlendirilemiyor		
pN0	Bölgesel lenf nodu metastazı yok		
pN1	En büyük çapı 2 cm veya daha küçük tek lenf nodu veya en büyük çapı 2 cm'den büyük olmayan 5 veya daha az lenf nodu metastazı		
pN2	En büyük çapı 2 cm'den büyük fakat 5 cm'den küçük tek lenf nodu metastazı ya da hiçbirinin boyutu 5 cm'den büyük olmayan 5'ten fazla lenf nodu; veya tümörün ekstaragonadal yayılımına dair bulgu		
pN3	En büyük çapı 5 cm'den büyük olan tek bir lenf nodu metastazı		
Uzak Metastaz (M)			
Mx	Uzak metastaz değerlendirilemiyor		
M0	Uzak metastaz yok		
M1	Uzak metastazlar		
M1a	Bölgesel olmayan nodal veya pulmoner metastazlar		
M1b	Bölgesel lenf nodları ve akciğer dışı uzak metastazlar		
Serum Tümör Belirteçleri			
Sx	Belirteçler sonuçları elde edilemiyor ya da çalışılmamış		
S0	Belirteç seviyeleri normal sınırlar içinde		
	LDH (U/l)	B-hCG (mIU/mL) AFP (ng/mL)	
S1	<1.5 x N ve	<5000 ve	<1000
S2	1.5-10 x N veya	5000-50,000 veya	1,000-10,000
S3	>10 x N veya	>50,000 veya	>10,000

Tablo 2: Testis Kanseri Evrelemesi:

Evre Gruplaması				
Grup	T	N	M	S
Evre 0	pTis	N0	M0	S0
Evre I	pT1-4	N0	M0	SX
Evre IA	pT1	N0	M0	S0
Evre IB	pT2	N0	M0	S0
	pT3	NO	M0	S0
	pT4	NO	M0	S0
Evre IS	Herhangi bir pT/Tx	NO	M0	S1-3
Evre II	Herhangi bir pT/Tx	N1-3	M0	SX
Evre IIA	Herhangi bir pT/Tx	N1	M0	S0
	Herhangi bir pT/Tx	N1	M0	S1
Evre IIB	Herhangi bir pT/Tx	N2	M0	S0
	Herhangi bir pT/Tx	N2	M0	S1
Evre IIC	Herhangi bir pT/Tx	N3	M0	S0
	Herhangi bir pT/Tx	N3	M0	S1
Evre III	Herhangi bir pT/Tx	Herhangi N	M1	SX
Evre IIIA	Herhangi bir pT/Tx	Herhangi N	M1a	S0
	Herhangi bir pT/Tx	Herhangi N	M1a	S1
Evre IIIB	Herhangi bir pT/Tx	N1-3	M0	S2
	Herhangi bir pT/Tx	Herhangi N	M1a	S2
Evre IIIC	Herhangi bir pT/Tx	N1-3	M0	S3
	Herhangi bir pT/Tx	Herhangi N	M1a	S3
	Herhangi bir pT/Tx	Herhangi N	M1b	Herhangi bir S

Evre IA: Hastalık testis & epididim ile sınırlı, tümör hücrelerinin mikroskopik, lenfatik veya vasküler yayılımı ile ilgili bulgu yok. Klinik muayene ve görüntülemelerde metastaz bulgusu yok ve orşiektomi sonrası serum belirteçleri normal düzeylerde. Evre I hastalığı tanısı için serum belirteçleri normalleşene kadar takip edilmelidir.

Evre IB: Lokal olarak daha invaziv, metastatik olmayan tümörler.

Evre IS: Orşiektomi sonrası serum belirteçleri yüksek kalan ve/veya yükselmeye devam eden, subklinik metastaz düşündüren hastalar (veya kalan testiste 2. bir germ hücreli tümör)

Tablo 3: Evre I Testis Kanseri Okült Metastatik Hastalık İçin Risk Faktörleri

Seminom	Non-seminom
- Tümör boyutu > 4 cm	- Tümör içi ya da peri-tümöral vasküler/lenfatik invazyon
- Rete testis invazyonu	- Proliferasyon oranı > % 70
	- Embriyonel karsinoma oranı > % 50

KAYNAKLAR

- (1) Bosetti C, Bertuccio P, Malvezzi M, et al. Cancer mortality in Europe, 2005–2009, and an overview of trends since 1980. *Annals of oncology*. 2013; 24 (10): 2657-2671.
- (2) Ghazarian AA, Kelly SP, Altekruze SF, Rosenberg PS, McGlynn KA. Future of testicular germ cell tumor incidence in the United States: forecast through 2026. *Cancer*. 2017; 123 (12): 2320-2328.
- (3) M.P. Laguna (Chair) PA, W. Albrecht, F. Algaba, C. Bokemeyer, J.L. Boormans, G. Cohn-Cedermark, K. Fizazi, H. Gremmels (Patient advocate),

Tablo 4: Metastatik Germ Hücreli Kanseri İçin Prognostik Bazı Evreleme Sistemi (International Germ Cell Cancer Collaborative Group =IGCCCG)

İyi Prognozlu Grup	
Non-seminoma (olguların %56'sı) 5 yıllık progresyonsuz sağkalm %89 5 yıllık sağkalm %92	Sıralanan tüm kriterler: • Testis/retroperitoneal primer • Akciğer dışı visseral metastaz yok • AFP <1.000 ng/mL • hCG <5.000 IU/L (1.000 ng/mL) • LDH < 1,5x normalin üst değeri
Seminom (olguların %90'ı) 5 yıllık progresyonsuz sağkalm %82 5 yıllık sağkalm %86	Sıralanan tüm kriterler: • Herhangi bir primer • Akciğer dışı organ metastazı yok • Normal AFP • Herhangi bir hCG • Herhangi bir LDH
Orta Prognozlu Grup	
Non-seminoma (olguların %28'i) 5 yıllık progresyonsuz sağkalm %75 5 yıllık sağkalm %80	Sıralanan kriterlerin herhangi biri: • Testis/retroperitoneal primer • Akciğer dışı organ metastazı yok • AFP 1.000-10.000 ng/mL ya da • hCG 5.000-50.000 IU/L ya da • LDH 1,5- 10x normalin üst değeri
Seminom (olguların %10'u) 5 yıllık progresyonsuz sağkalm %67 5 yıllık sağkalm %72	Sıralanan tüm kriterler: • Herhangi bir primer • Akciğer dışı organ metastazları • Normal AFP • Herhangi bir hCG • Herhangi bir LDH
Kötü Prognozlu Grup	
Non-seminoma (olguların %16'sı) 5 yıllık progresyonsuz sağkalm %41 5 yıllık sağkalm %48	Sıralanan kriterlerin herhangi biri: • Mediastinal primer • Akciğer dışı visseral metastaz • AFP >10.000 ng/mL ya da • hCG >50.000 IU/L (10.000 ng/mL) ya da • LDH > 10x normalin üst değeri
Seminom	Kötü prognostik hasta grubu yoktur.

- (4) A. Horwich, D. Nichol, N. Nicolai, J. Oldenburg. EAU Guidelines - Testicular Cancer. Edn. presented at the EAU Annual Congress Barcelona 2019: EAU Guidelines Office, Arnhem, The Netherlands; 2019.
- (4) Mead G, Stenning S. The International Germ Cell Consensus Classification: a new prognostic factor-based staging classification for metastatic germ cell tumours. *Clinical Oncology*. 1997; 9 (4): 207-209.
- (5) Motzer RJ, Nichols CJ, Margolin KA, et al. Phase III randomized trial of conventional-dose chemot-

- herapy 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): 247-256.
- (6) Fizazi K, Pagliaro L, Laplanche A, et al. Personalised chemotherapy based on tumour marker decline in poor prognosis germ-cell tumours (GETUG 13): a phase 3, multicentre, randomised trial. *The Lancet Oncology*. 2014; 15 (13): 1442-1450.
- (7) Sohaib S, Koh D, Barbachano Y, et al. Prospective assessment of MRI for imaging retroperitoneal metastases from testicular germ cell tumours. *Clinical radiology*. 2009; 64 (4): 362-367.
- (8) Huddart RA, O'Doherty MJ, Padhani A, et al. 18fluorodeoxyglucose positron emission tomography in the prediction of relapse in patients with high-risk, clinical stage I nonseminomatous germ cell tumors: preliminary report of MRC Trial TE22—the NCRI Testis Tumour Clinical Study Group. *Journal of clinical oncology*. 2007; 25 (21): 3090-3095.
- (9) De Santis M, Becherer A, Bokemeyer C, et al. 2-18fluoro-deoxy-D-glucose positron emission tomography is a reliable predictor for viable tumor in postchemotherapy seminoma: an update of the prospective multicentric SEMPET trial. *Journal of Clinical Oncology*. 2004; 22 (6): 1034-1039.
- (10) Oechsle K, Hartmann M, Brenner W, et al. [18F] Fluorodeoxyglucose positron emission tomography in nonseminomatous germ cell tumors after chemotherapy: the German multicenter positron emission tomography study group. *Journal of Clinical Oncology*. 2008; 26 (36): 5930-5935.
- (11) Klepp O, Flodgren P, Maartman-Moe H, et al. Early clinical stages (CSI, CSIMk+ and CS2A) of non-seminomatous testis cancer: Value of pre- and post-orchietomy serum tumor marker information in prediction of retroperitoneal lymph node metastases. *Annals of Oncology*. 1990; 1 (4): 281-288.
- (12) Brierley JD, Gospodarowicz MK, Wittekind C. *TNM classification of malignant tumours: John Wiley & Sons*; 2016.
- (13) Warde P, Specht L, Horwich A, et al. Prognostic factors for relapse in stage I seminoma managed by surveillance: a pooled analysis. *Journal of clinical oncology*. 2002; 20 (22): 4448-4452.
- (14) Albers P, Siener R, Kliesch S, et al. Risk factors for relapse in clinical stage I nonseminomatous testicular germ cell tumors: results of the German Testicular Cancer Study Group Trial. *Journal of clinical oncology*. 2003; 21 (8): 1505-1512.
- (15) Dong P, Liu ZW, Li XD, et al. Risk factors for relapse in patients with clinical stage I testicular nonseminomatous germ cell tumors. *Med Oncol* 2013; 30 (1): 494.
- (16) Heidenreich A, Pfister D. Management of patients with clinical stage I nonseminomatous testicular germ cell tumours: active surveillance versus primary chemotherapy versus nerve sparing retroperitoneal lymphadenectomy. *Arch Esp Urol* 2012; 65 (2): 215-226.



TESTİS TÜMÖRLERİ PATOLOJİSİ 2019 GÜNCELLEMESİ TESTİS TÜMÖRLERİ

Dr. Nalan Neşe

Manisa Celal Bayar Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Patoloji Anabilim Dalı

Özet

Testis tümörlerinin sınıflamasında ve evrelemesinde Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ), 2016'da değişiklikler olmuştur. Spermatositik tümör (seminom yerine) ve İn situ germ hücreli neoplazi (İs-GHN) gibi terminolojik değişiklikler yanı sıra gerek gelişim mekanizmalarının gerekse prognozlarının farklılığı nedeniyle, prepubertal teratom ve yolk sak tümörleri postpubertal tiplerden ayrılmıştır. Ayrıca trofoblastik diferansiyasyon ile karakterli nadir yeni tümör tipleri tanımlanmıştır. Evrelemede de hilus ve epididim invazyonu ve seminomlar için tümör boyutu önem kazanmıştır.

Abstract

In World Health Organization (W.H.O) classification and staging of testis cancers, many changes have been done. In addition to terminological changes such as spermatocytic tumor and germ cell neoplasia-in situ, prepubertal teratoma and yolk sac tumors have been separated from their postpubertal counterparts because of their different outcome and development mechanisms. Also, new rare tumor types characterized by trophoblastic differentiation have been described. In the staging system, invasion of hilar fat tissue and epididymis as well as tumor size for seminomas have been considered important.

Giriş

Testis tümörlerinde diğer ürogenital organ tümörlerine göre gelişmeler daha yavaş olmaktadır. Bunun nedenleri arasında ürogenital sistem tümörleri içerisinde en az görülen grubu oluşturması, histopatolojik çeşitliliğin fazla olması, göreceli iyi gidişatı nedeniyle klinik izlemin daha zor olması gibi faktörler sayılabilir. Testis kanserleri tüm yaş gruplarındaki kanserlerin %1'ini oluşturur^(1,2). Puberte ile 40 yaş arasındaki erkeklerde ise en sık kanser tipidir^(1,3).

Testis tümörlerinin %90'ını germ hücreli tümörler oluşturur⁽¹⁻³⁾. Kalan tümörlerin ise büyük kısmı seksord stromal tümörlerdir. İleri yaş erkeklerde en sık görülen testis kanseri lenfomalardır⁽⁴⁾. Germ hücreli tümörlerde (GHT) en sık tekrarlayan moleküler değişiklik 12p kazanımlarıdır (i [12p])⁽⁵⁾.

www.kanservakfi.com

Testis tümörlerinin sınıflamasında ve evrelemesinde Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ), 2016'da bazı değişiklikler yapılmıştır (Tablo 1)⁽¹⁾. Ayrıca özellikle trofoblastik diferansiyasyon ile karakterli yeni tümör tipleri tanımlanmıştır. Testis tümörlerindeki değişiklikler aşağıdaki gibi başlıklar altında değerlendirilebilir:

Testis Tümörlerinde Güncel Değişiklikler

- Terminoloji değişiklikleri
- Spermatositik tümör
- İn situ germ hücreli neoplazi (İs-GHN)
- Sınıflama değişiklikleri
- İs-GHN'den köken alan tümörler
- İs-GHN ilişkisi tümörler
 - Prepubertal teratom
 - Prepubertal yolk sak tümörü
- Trofoblastik tümörler- Yeni alt tipler
- Evreleme değişiklikleri

Tablo 1. DSÖ, 2016 GHT Sınıflaması

<p>İs-GHN'den köken alan GHT'ler</p> <ul style="list-style-type: none"> - <i>Non-invaziv GHN</i> • İs-GHN • İntratubuler GHN'lerinin spesifik formları - <i>Pür (Tek histolojik tip) GHT'ler</i> • Seminom • Sinsisyotrofoblastik hücreli seminom • Non-seminomatöz GHT'ler • Embriyonal karsinom • Yolk sak tümörü, post-pubertal tip • Trofoblastik tümörler • Teratom, post-pubertal tip • Somatik tip maligniteli teratom - <i>Birden fazla histolojik tip içeren (Mikst) non-seminomatöz GHT'ler</i> - <i>Tipi bilinmeyen GHT'ler</i> - <i>Regrese GHT'ler</i> <p>İs-GHN ilişkisiz GHT'ler</p> <ul style="list-style-type: none"> • Spermatositik tümör • Teratom, pre-pubertal tip • Mikst teratom + yolk sak tümörü, pre-pubertal tip • Yolk sak tümörü, pre-pubertal tip

Kısaltmalar: DSÖ, Dünya Sağlık Örgütü; GHT, germ hücreli tümör; İs-GHN, in situ germ hücreli neoplazi.

Terminoloji değişiklikleri

Spermatositik Seminom terimi Spermatositik Tümör olarak değiştirilmiştir. Seminom teriminin çıkarılmasının nedeni spermatositik tümörün gerek klinik, gerekse histopatolojik özelliklerinin seminomdan tamamen farklı olması, seminomla germ hücreli tümör olmaları dışında benzer özelliklerinin olmamasıdır⁽⁶⁾. Tümör teriminin eklenmesinin nedeni ise bu tümörlerin oldukça iyi prognozlu olmaları ve metastaz yapmamalarıdır. Ayrıca bu tümörler diğer GHT'lerle birliktelik göstermezler.

İs-GHN terminolojisindeki değişiklik ise tamamen Avrupa ve Amerika kıtaları üropatoloji ekollerinin barışı sonucunda ortaya çıkmıştır^(7,8). Aslında in situ kelimesi bazal membranı aşmayan epiteliyal maligniteler için kullanılan bir terimdir. Germ hücreleri, epitel hücrelerini epitel hücresi yapan sıkı yandaşlar göstermemelerine karşın seminifer tüpler içerisinde bir bazal membrana yerleşmiş, tabakalar halinde bulunurlar. Bu nedenle de in situ terminolojisinin uygun olduğu düşünülmüştür.

İs-GHN'den köken alan ve almayan tümörler

GHT'lerin büyük kısmı İs-GHN'den köken alır⁽⁸⁾. Spermatositik tümörün ve prepubertal dönemdeki çoğu teratom ve yolk tümörlerinin ise İs-GHN'den gelişmediği aslında önceden beri bilinirdi^(6,9). Ancak morfolojik sınıflama yapıldığından bu tümörler tek başlık altında - teratom ya da yolk sak tümörü- değerlendirilirdi. Ayrıca prepubertal dönemde görülen bu tümörlerin iyi prognoz göstermeleri de sınıflamada ayrı bir kategoride değerlendirme gerekliliğini doğurmuştur. Bir diğer farklı özellikleri pre-pubertal tümörlerin GHT'lerin en sık moleküler değişikliği olan i(12p) göstermemeleridir⁽¹⁰⁾. Bu moleküler ve histopatolojik gelişim farklılıkları ve iyi prognozları yanı sıra büyük kısmının prepubertal dönemde görülmesi nedeniyle bu tip tümörlerin adlarına pre-pubertal sözcüğü eklenmiştir. Bu tümör tiplerinin diğer formları ise post-pubertal olarak adlandırılmıştır.

Pre- ve post-pubertal tümörlerin bu şekilde ayrılması tanısal ve prognostik anlamda belirsizliği ortadan kaldırmış olmakla birlikte seyrek de olsa pre-pubertal tip teratom ve yolk sak tümörlerin puberteden sonra da görülebileceği bilinmektedir. Bunun nedeninin bu tümörlerin yavaş büyümelerinden ve daha erken yaşta farkedilememelerinden kaynaklandığı düşünülmektedir. Çevre testis parankiminde İs-GHN ve tubuler atrofi, mikrolitiazis gibi değişikliklerin olmaması ayırıcıdır⁽¹⁰⁾. Ancak özellikle eksizyonel biyopsilerde İs-GHN'yi de içeren bu çevre değişikliklerini değerlendirmek sorun olabilir. Bu durumlarda net ayrımın yapılması ancak 12p değişikliklerinin saptanması ile mümkün olabilmektedir. Çünkü morfolojik olarak pre- ve post-pubertal tümörler tamamen aynı özelliklere sahiptir, yalnızca tümörün kendisinin histopatolojik incelemesiyle ayrım yapılamaz.

Prepubertal tip teratomlar tamamen benign kabul edilirken, prepubertal tip yolk sak tümörleri, postpubertal tipe göre çok iyi prognozlu olarak bilinmektedir.

Trofoblastik tümörler- Yeni alt tipler

2004, DSÖ sınıflamasında yalnızca koryokarsinom ve monofazik koryokarsinom yer alırken 2016 sınıflamasında 3 yeni antite sınıflamaya eklenmiştir (*Tablo 1*)⁽¹⁾. Bu tümörlerin koryokarsinomdan farkları daha az agresif olmaları ve β -HCG'yi koryokarsinom kadar yükseletmemeleridir⁽¹¹⁻¹³⁾.

Bu tümörlerden oldukça nadir olan Plasental site trofoblastik tümör tedaviye yanıt vermeyen koryokarsinom içerisindeki intermediyer trofoblastlarla karakterlidir⁽¹¹⁾. Kistik trofoblastik tümörün ise gerçekte daha sık olduğu, yüksek olasılıkla atlandığı düşünülmektedir. Bu tümör-

ler ise teratomla eş değer, koryokarsinomdan daha iyi prognoza sahiptir. Özellikle post-kematoterapi lenf nodlarında, nadiren primer olarak görülmektedirler⁽¹²⁾. Epitelioid trofoblastik tümör ise literatürde seyrek olgu sunumları şeklinde tanımlanmıştır, kötü prognozlu olduğu bildirilmiştir⁽¹³⁾. Bu yeni tanımlanan trofoblastik tipler oldukça seyrek olgu sunumları olarak bildirilmelerine karşın patolojik özellikleri net tanımlandığından sınıflamada kendilerine yer bulmuşlardır. Zaman içerisinde patoloğlar arasında farkındalıkları arttıkça daha fazla olgu bildirileceği düşünülmektedir.

Evreleme değişiklikleri

American Joint Committee on Cancer (AJCC), Cancer Staging, 8. baskıda (2018) testis germ hücreli tümörlerin TNM evrelemede de bazı değişiklikler yapılmıştır (Tablo 2)⁽¹⁴⁾. Bunlardan biri seminomlar için 3 cm'den küçük ve büyük tümörlerin pT1a ve pT1b olarak ayrılmasıdır.

Tablo 2. AJCC, 8. Baskı, 2017 Testis GHT'ler Evrelemesi

pTx	Primer tümör değerlendirilemedi		
pT0	Primer tümörün kanıtı yok (testiküler skar)		
pTis	İs-GHN		
pT1	Tümör testise sınırlı (Rete testis dahil), LVİ yok	Pür seminomlar için	pT1a <3 cm
			pT1b ≥3 cm
pT2	Tümör testise sınırlı (Rete testis dahil) Aşağıdakilerden en az birinin varlığı; • LVİ		
	• Hiler yumuşak doku invazyonu • Epididim invazyonu • Tunika Albugineanın dış yüzünü örten visseral mezotel tabakasının penetrasyonu		
pT3	Spermatik kord invazyonu (LVİ var ya da yok)		
pT4	Skrotum invazyonu (LVİ var ya da yok)		

Kısaltmalar: AJCC, American Joint Committee on Cancer; GHT, germ hücreli tümör; İs-GHN, in situ germ hücreli neoplazi; LVİ, Lenfovasküler invazyon.

Bir diğeri daha önce evrelemede yeri olmayan epididim ya da hiler yumuşak doku invazyonunun pT2 olarak değerlendirilmesidir. Rete testis invazyonu ise güncel evrelemede yeri olmamasına karşın yine de prognozda rolü olabileceği düşünüldüğünden varlığının ve tutulum ve paterninin bildirilmesi gereklidir.

Önceki evrelemede açıklayıcı iyi bir tanım yapılmadığı için tunica vajinalis invazyonunun değerlendirilmesi de patoloğlar için sorun oluşturmaktaydı. 2018 TNM evrelemede Tunika Albuginea'nın dış yüzünü örten visseral mezotel tabakasının penetrasyonu olarak (pT2) olarak açıklama getirilmiştir.

Testis tümörleri farklı yollarla spermatik kordu invaze edebilirler. İnvazyon yollarının evrelemede farklı değerlendirildiğini bilinmesi gereklidir. AJCC, 8. baskıda bu konu da netleştirilmiştir. pT3, spermatik kordun testis parankimindeki tümörün direkt devamlılığı şeklindeki invazyonlar olarak tanımlanmıştır. Spermatik kordtaki ana tümör kitlesiyle ilişkisiz tümör odaklarının lenfatik yolla geldikleri düşünülerek metastaz olarak değerlendirilmesi gerekmektedir. Spermatik kordta sadece lenfatik içindeki, stromaya geçmemiş tümör trombüsleri ise testis parankimindeki lenfatik invazyonlar gibi pT2 olarak değerlendirilmelidir.

Sonuç

Testiste germ hücreli tümörlerin patoloji raporlamasını kolaylaştıran ve hastaların prognozunu daha iyi öngörmeye yarayan gerek evrelemede gerekse sınıflamadaki değişikliklerin bilinmesi ve uygulanması gereklidir. Rete testis invazyonunun prognozdaki rolü gibi bazı evreleme sorunları ise yapılacak yeni çalışmaların sonuçlarına göre ileriki evreleme güncellemelerine bırakılmıştır.

KAYNAKLAR

- (1) Moch H, Humphrey PA, Ulbright TM, Reuter V. *WHO Classification of Tumours of the Urinary System and Male Genital Organs*. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2016.
- (2) Siegel RL, Miller KD, Jemal A. *CA Cancer J Clin*, 69 (1), 7-34 Jan 2019. *Cancer Statistics*, 2019.
- (3) Trabert B, Chen J, Devesa SS, Bray F, McGlynn KA. *International patterns and trends in testicular cancer incidence, overall and by histologic subtype, 1973-2007*. *Andrology*. 2015; 3 (1): 4-12.
- (4) Zucca E, Conconi A, Mughal TI, et al. *Patterns of outcome and prognostic factors in primary large-cell lymphoma of the testis in a survey by the International Extranodal Lymphoma Study Group*. *J Clin Oncol*. 2003; 21(1): 20-27.
- (5) Atkin NB, Baker MC. *Specific chromosome change, i(12p), in testicular tumours? Lancet*. 1982; 2 (8311): 1349.
- (6) Carrière P, Baade P, Fritschi L. *Population based incidence and age distribution of spermatocytic seminoma*. *J Urol*. 2007; 178 (1): 125-128.
- (7) Skakkebaek NE. *Possible carcinoma-in-situ of the testis*. *Lancet*. 1972; 2 (7776): 516-517.
- (8) Oosterhuis JW, Kersemaekers AM, Jacobsen GK, et al. *Morphology of testicular parenchyma adjacent to germ cell tumours. An interim report*. *AP-MIS*. 2003; 111 (1): 32-42.
- (9) Semjen D, Kalman E, Tornoczky T, Szuhai K. *Further evidence of the existence of benign teratomas of the postpubertal testis*. *Am J Surg Pathol*. 2014; 38 (4): 580-581.
- (10) Zhang C, Berney DM, Hirsch MS, Cheng L, Ulbright TM. *Evidence supporting the existence of benign teratomas of the postpubertal testis: a clinical, histopathologic, and molecular genetic analysis of 25 cases*. *Am J Surg Pathol*. 2013; 37 (6): 827-835.
- (11) Petersson F, Grossmann P, Vanecek T, et al. *Testicular germ cell tumor composed of placental site trophoblastic tumor and teratoma*. *Hum Pathol*. 2010; 41(7): 1046-1050.
- (12) Allan RW, Algood CB, Shih IeM. *Metastatic epithelioid trophoblastic tumor in a male patient with mixed germ-cell tumor of the testis*. *Am J Surg Pathol*. 2009; 33 (12): 1902-1905.
- (13) Ulbright TM, Henley JD, Cummings OW, Foster RS, Cheng L. *Cystic trophoblastic tumor: a nonaggressive lesion in postchemotherapy resections of patients with testicular germ cell tumors*. *Am J Surg Pathol*. 2004; 28 (9): 1212-1216.
- (14) MB Amin, SB Edge, FL Greene, et al, eds. *AJCC Cancer Staging Manual*. 8th ed. New York: Springer; 2017.



TANI ANINDA TESTİS KİTLESİNE YÖNELİK CERRAHİ YAKLAŞIM SEÇENEKLERİ

Dr. Aykut Buğra Şentürk⁽¹⁾, Dr. Sinan Sözen⁽²⁾

⁽¹⁾ Lösansite Çocuk ve Yetişkin Hastanesi, Üroloji Kliniği

⁽²⁾ Gazi Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Üroloji Anabilim Dalı

Özet

Genel olarak tüm erkek tümörlerinin %1'ini oluşturan testis tümörleri, sıklıkla genç erişkin hastalarda görülür. Testiste sınırlı, şüpheli bir kitle varlığında inguinal cerrahi standart yaklaşımdır. %95' lere varan yüksek kür oranları ve uzun yaşam beklentisi, bu tip rahatsızlıklarda yaşam kalitesinin de önemli parametre olması gerektiğini ortaya koymuştur. Gereksiz organ kaybının önlenmesi düşüncesini takiben son zamanlarda diğer kanser tiplerine benzer şekilde testis koruyucu cerrahi gündeme gelmiştir. Yapılan çalışmalar, testis koruyucu cerrahinin, iyi seçilmiş olgularda, uygun endikasyonlarda, radikal orşiektomiye alternatif bir yöntem olabileceğini göstermektedir.

Abstract

Testicular tumors, which make up 1% of all male tumors in general, are frequently seen in young adult patients. In the presence of a suspicious mass in the testicle, inguinal surgery is the standard approach. High cure rates of up to 95% and long life expectancy have revealed that quality of life should also be an important parameter in such diseases. Following the idea of preventing unnecessary organ loss, testis sparing surgery has recently come into question, similar to other types of cancer. Studies show that testis sparing surgery may be an alternative method to radical orchiectomy in well-selected cases, with appropriate indications.

Tanı Anında Testis Kitlesine Cerrahi Yaklaşım

Testis kanseri erkeklerde görülen tüm malignitelerin %1'ini oluşturmakla birlikte, 15-35 yaş grubu olarak tanımlanan genç erkek hastalarda en sık gözlenen malignensidir. Yapılan bir çalışmaya göre, 30 yıl öncesine oranla görülme sıklığı %50 artış göstermiştir⁽¹⁾. Etiyolojisinde birçok faktör olmasına rağmen en sık ilişki inmemiş testis mevcudiyeti ile ilişkilidir. Testis tümörlü hastaların %7-10'unda inmemiş testis hikayesi bulunur. Yine benzer şekilde inmemiş testiste olduğu gibi testis tümörleri de sola oranla sağda daha fazla gözlenmektedir. Testis tümörleri, %2-3 oranında senkron ya da metakron olarak bilateral saptanabilir^(2,3).

Testis tümörlerinin farklı histolojik alt tipleri bulunmaktadır. Dünya sağlık örgütü testis tümörlerini, germ hücreli tümörler, mikst germ hücreli tümörler, seks

kord/gonadalstromal tümörler, diğer tümörler, toplayıcı duktus ve rete testis tümörleri, hematopoietik tümörler, paratestiküler tümörler, mezenkimal tümörler ve sekonder tümörler alt başlıkları altında sınıflandırmıştır⁽⁴⁾. Genel olarak tüm testis tümörlerinin %90-95'ini germ hücreli tümörler oluşturmaktadır. Germ hücreli tümörler de kendi içinde, seminom ve non-seminomatöz germ hücreli tümörler olmak üzere iki gruba ayrılır. Bunların arasında da seminom, germ hücreli tümörlerin yarısından fazlasını oluşturması neticesinde en sık görülen testis tümörüdür⁽⁵⁾.

Testis tümörünün kliniğe en sık başvuru şekli, testiste ağrısız kitledir⁽⁶⁾. Bunun dışında travma ya da enfeksiyon sonrası akut skrotal ağrı nedeniyle yapılan ultrasonografiyle de tanı konabilir. % 20 oranında görülen bu birliktelik, tümörün hızlı büyümesine sekonder, tümör

nekrozu ve kanama nedeniyle olabilir⁽⁷⁾. Olguların %10'unda epididimorşit benzeri klinik gözlenir. Bu durum tanıda gecikmelere yol açabilir. Yine olguların yaklaşık %11'nde, tümörün uzak metastazlarından dolayı sırt ve yan ağrıları, GIS semptomları, başta öksürük ve dispne olmak üzere solunum sıkıntıları, nörolojik defisitler vb. semptomlar gözlenebilir^(6,7). Ek olarak hastaların bir kısmında aktif tümörün hormon salgılaması nedeniyle birtakım endokrin bozukluklar kliniğe yansiyabilir.

Testiste sınırlı, şüpheli bir kitle varlığında inguinal cerrahi standart yaklaşımdır. Buna istinaden testis tümörü tedavisinde radikal inguinal orşiektomi, ilk tedavi basamağıdır. Testis tümör cerrahisinde uygulanan radikal inguinal orşiektomi, testis ile birlikte spermatik kordun internal inguinal halka seviyesinde bağlanmasıdır. Bu sayede tümörün ilk kontrolü ve alınan dokuyla tümörün histopatolojik tanısı sağlanmış olur ve bu patoloji sonucu daha sonra gerekli olabilecek tedavi protokollerinde önem arz eder. Cerrahi sonrası ciddi bir sıkıntı genelde gözlenmez.

Testis tümörüne, yetersiz tedavi uygulandığında kötü onkolojik sonuçlarla seyredebilirken buna karşın fazla tedavi uygulandığında, tümör kontrolünden çok yapılan tedavinin yan etkilerinden dolayı hastalar sıkıntı çekebilmektedir. Yüksek kür oranları ve uzun yaşam beklentisi, bu tip rahatsızlıklarda yaşam kalitesinin de önemli parametre olması gerektiğini ortaya koymuştur⁽⁸⁾.

Tüm bunlara ek olarak organ koruyucu cerrahi ile gereksiz organ kaybının önlenmesi düşüncesini takiben son zamanlarda diğer kanser tiplerine benzer şekilde testis koruyucu cerrahi gündeme gelmiştir ve nonpalpal 2 cm'den küçük intraparankimal lezyonlarda, histolojik tanı elde etmek için organ koruyucu cerrahini yapılması tavsiye edilmektedir. Bu nedenle hayat kalitesinin artırılması, geç başlayan hipogonadizmden kaçınmak için endokrin fonksiyonların korunması, erkek vücut imajının korunması gibi nedenlerle, radikal orşiektominin yerine testis koruyucu cerrahiye karşı artan bir ilgi vardır⁽⁹⁾.

Mevcut literatürdeki eksikliklere rağmen, Avrupa Üroloji Derneği, testis kanseri kılavuzlarında, senkron bilateral veya metakron kontralateral tümörlerde, tümör hacminin testis hacminin %30'undan daha az olduğu, operasyon öncesi testosteron düzeyi normal olan soliter testis tümörlü hastalarda uygulanabilecek bir yöntem ol-

duğu belirtilmiştir. Ek olarak bu işlemin deneyimli merkezlerde yapılması ve germ hücreli testis tümörlü hastalarda yaklaşık %13.3-90.9 oranında karsinoma in situ eşlik ettiğinden dolayı, lokal rekürrens oranının artabileceği düşüncesiyle^(12,16-17) cerrahi sonrası ek radyoterapi tedavisi alması gerekliliği belirtilmiştir⁽¹⁹⁾.

Bu teknik ilk olarak Leydig hücreli testis tümörü olan bir hastada, Stoll ve ark. Tarafından 1986 yılında yayımlanmıştır. Operasyon esnasında yüksek frekanslı ultrason kullanılarak ele gelmeyen tümör enükle edilmiştir⁽¹⁰⁾. Teknik olarak standart inguinal insizyon yapılır. Spermatik kord açığa çıkartılır ve spermatik damarlar oklüze edildikten sonra gubernakulum klempe edilebilir ya da ayrılabilir. Bazı yazarlar soğuk iskemi uygulanmasını önerirken⁽¹¹⁻¹²⁾ bazı yazarlar ise bu uygulamanın gereksiz hatta zararlı olabileceğini belirtmiştir⁽¹³⁾. Testis doğurtulduktan sonra tunikava jinalis tabakası açılır ve tümörün hemen üstündeki tunika albugenia tabakası insize edilir. Bitişik testis parankimi tümörden kibarca sıyrılır, tümör çıkartılır. Tümör, birisi frozen inceleme diğeri definitif patolojiye gitmek üzere iki parçaya ayrılır⁽⁹⁾.

Testis koruyucu cerrahi ile ilgili klinikte sınırlı sayıda çalışma bulunmaktadır. Bunlar içinde en fazla hasta sayısına sahip Alman testis kanser çalışma grubu tarafından yapılan çalışmada, testiste germ hücreli tümör nedeniyle yapılan organ koruyucu cerrahi sonrası ortalama 80 aylık takip sonrasında yüksek kanser sağ kalım ve düşük rekürrens oranları bildirilmiştir⁽¹⁴⁾. Yine organ koruyucu cerrahi uygulanmış ama hasta sayısı az olan çeşitli yazıların sonuçları da bu çalışmayı destekler niteliktedir^(12,15-18).

Testis koruyucu cerrahi sonrası hormon değerlerinin araştırıldığı bir çalışmada testis tümörü nedeniyle organ koruyucu cerrahi yapılan hastaların % 83.2'nde normal postoperatif serum testosteron değerleri bulunmuştur⁽¹⁴⁾. Bu nedenle soliter testisli ve bilateral tümörlü hastalara yapılan testis koruyucu cerrahi (TKC) sayesinde hastaların yaklaşık %85'i testosteron replasmanına ihtiyaç duymamakta, %50'sinin ise fertilitesi korunmaktadır.

Sonuç olarak, bu konudaki araştırmaların sonuçları, testis koruyucu cerrahinin, iyi seçilmiş olgularda, uygun endikasyonlarda, radikal orşiektomiye alternatif bir yöntem olabileceğini göstermektedir.

KAYNAKLAR

- (1) Greenlee RT, Hill-Harmon MB, Murray T, Thun M. *Cancerstatistics. CaCancer J Clin* 2001; 51: 15.
- (2) Richie JP, Steele GS. *Neoplasms of the Testis. In: CampbellUrology. 8th ed. Walsh PC, Retik AB, Vaughan ED, Wein AJ, Kavoussi LR, Novick AC, Partin AW, Peters CA. Philadelphia, SaundersElsevier, 2002; 2876.*
- (3) Bokemeyer C, Schmoll HJ, Schöffski P, Schmoll HJ, Poliwooda H. *Bilateral testicular tumours: prevalence and clinical implications. Eur J Cancer* 1993; 29: 874-876.
- (4) Eble JN, Sauter G, Epstein JI, Sesterhenn IA (Eds): *World Health Organization Classification of Tumours. Pathology and Genetics of Tumours Of the Urinary System and Male Genital Organs. IARC press: Lyon 2004: 217-278.*
- (5) Ulbright TM, Amin MB, Young RH. *Tumors of the testis, adnexia, spermatic cord, and scrotum. Atlas of Tumor Pathology Series, Fascicle 25, Armed Forces Institute of Pathology, Washington D.C., 1999.*
- (6) Germà-Lluch JR, Garcia del Muro X, Maroto P, et al. *Spanish Germ-Cell Cancer Group (GG). Clinical pattern and therapeutic results achieved in 1490 patients with germ-cell tumours of the testis: the experience of the Spanish Germ-Cell Cancer Group (GG). EurUrol. 2002; 42: 553-62.*
- (7) Moul JW. *Timely diagnosis of testicular cancer. UrolClin North Am* 2007; 34 (2): 109-17.
- (8) Pfister D, Paffenholz P, Haidl F. *Testis-Sparing Surgery in Patients with Germ Cell Cancer: Indications and Clinical Outcome. OncolResTreat. 2018; 41: 356-358.*
- (9) Giannarini G, Dieckmann KP, Albers P, et al. *Organ-sparing surgery for adult testicular tumours: a systematic review of the literature. EurUrol* 2010; 57: 780-790.
- (10) 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: 349-350.
- (11) Hallak J, Cocuzza M, Sarkis AS, Athayde KS, Cerri GG, Srougi M. *Organ-sparing microsurgical resection of incidental testicular tumors plus micro dissection for sperm extraction and cryopreservation in azoospermic patients: surgical aspects and technical refinements. Urology. 2009; 73: 887-91.*
- (12) Heidenreich A, Weissbach L, Hörtl W, et al. *German Testicular Cancer Study Group. Organ sparing surgery for malignant and germ cell tumor of the testis. J Urol. 2001; 166: 2161-5.*
- (13) Albers P. *Organ-sparing surgery for testicular lesions. EurUrolSuppl* 2006; 5: 522-4.
- (14) Heidenreich A, Albers P, Krega S. *Management of bilateral testicular germcell tumours-experience of the German Testicular Cancer Study Group (GTCSG) [abstract 299]. EurUrolSuppl* 2006; 5:97.
- (15) Richie JP. *Simultaneous bilateral tumors with unorthodox management. World J Urol* 1984; 2: 74.
- (16) Lawrentschuk N, Zuniga A, Grabowksi AC, Rendon RA, Jewett MA. *Partial orchiectomy for presumed malignancy in patients with a solitary testis due to a prior germ cell tumor: a large North American experience. JUrol. 2011; 185: 508-13.*
- (17) Bojanic N, Bumbasirevic U, Vukovic, et al. *Testis sparing surgery in the treatment of bilateral testicular germ cell tumors and solitary testicle tumors: A single institution experience. J SurgOncol. 2015; 111: 226-30.*
- (18) Steiner H, Hörtl L, Maneschg C, et al. *Frozen section analysis-guided organ-sparing approach in testicular tumors: technique, feasibility, and long-term results. Urology. 2003; 62: 508-13.*
- (19) Albers P, Albrecht W, Algaba F, et al. *European Association of Urology Guidelines on testicular cancer. Eur Urol* 2017. https://uroweb.org/wp-content/uploads/11-Testicular-Cancer_2017_web.pdf.



EVRE I TESTİKÜLER GERM HÜCRELİ TÜMÖRLERİN TEDAVİSİ

Dr. Çetin Demirağ⁽¹⁾, Dr. Süleyman Ataas⁽²⁾

⁽¹⁾ Cerrahpaşa Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Üroloji Anabilim Dalı

⁽²⁾ Forte Üroloji Merkezi

Özet

Testiküler germ hücreli tümörler (TGHT) genç erkeklerde en yaygın görülen tümörlerdir. Klinik evre I TGHT en yüksek kür oranlarına sahip olup, orşiyektomi sonrası planlanacak olan yaklaşım tümörün histolojisi ve risk faktörlerine göre değişiklik gösterir. Bunlara rağmen klinik evre I TGHT tedavisi birçok tedavi seçeneğinin bulunması ve yeterli sayıda randomize çalışmaların olmaması nedeni ile halen tartışmalıdır. Testis tümörlerinin tedavi ve takip yönetimi multidisipliner bir yaklaşımla gerçekleştirilmelidir. Bu yazıda evre I TGHT tedavi seçeneklerini, karar verme aşamasını ve risk faktörlerine göre tedavi yaklaşımlarını ele almaya çalışacağız.

Abstract

Testicular germ cell tumors (TGCTs) are the most prevalent malignancies in young men. Clinical stage I (CSI) TGCTs present the highest cure rate and treatment options after orchiectomy depend on histology and risk factors. Nevertheless, the management of CSI TGCTs is controversial due to the availability of multiple treatments and the lack of randomized trials. A multidisciplinary approach is crucial for the management of CSI TGCTs. The aim of our work is to review the treatment options and the role of risk factors in the decision-making process.

Giriş

Testiküler germ hücreli tümörler (TGHT) genel popülasyonda nadir görülmelerine rağmen 15-35 yaş arası erkeklerde en sık izlenen maligniteler olup sıklığı giderek artmaktadır.

Klinik evre I TGHT; testise sınırlı hastalık, orşiyektomi sonrası tümör belirteçlerinin normale dönmesi, normal bir fizik muayene ve evreleme amaçlı yapılan toraks ve abdomen görüntülemelerin normal olması ile karakterizedir. En sık klinik başvuru şeklidir ve hastaların yaklaşık %70'ini oluşturur⁽¹⁾.

İlk tanı anında, seminomatöz germ hücreli tümörlerin yaklaşık %80, non-seminomların ise yaklaşık %40-50 kadarı klinik evre I olarak karşımıza çıkar⁽¹⁾. Etkin kemoterapi seçeneklerinin ortaya çıkması ile birlikte metastatik ve nüks etmiş hastalık tedavi edilebilir hale gel-

miş ve bu sayede evre I hastalık için orşiyektomi sonrası izlem, tamamlayıcı tedavilerin sebep olduğu yan etkiler ve morbiditelerden hastayı korumak için kabul edilebilir seçenekler arasına girmiştir⁽²⁻⁵⁾. Evre I TGHT vakarında %99-100 kür sağlanma oranları yakalanmıştır^(6,7).

Yükselen insidansına rağmen testiküler germ hücreli tümörler yüksek sağ kalım oranlarına sahiptir. Sisplatin bazlı tedavilerin ortaya çıkışından sonra kür oranı belirgin şekilde artmıştır ve bu kür şansı klinik evre I hastalarda daha da yüksektir.

Klinik evre I TGHT hastalarında nüks riski, histolojiye, risk faktörlerine ve orşiyektomi sonrası uygulanan tedaviye bağlı olarak farklılık gösterir. Bununla birlikte, klinik evre I hastaların yönetimi, çoklu tedavilerin mevcudiyeti ve farklı terapötik seçenekleri karşılaştıran yeterli sayıda randomize çalışmaların olmayışı nedeniyle

hala tartışmalıdır. Cerrahi girişim, radyoterapi ve kemoterapi sonrası erken dönem yan etkiler ve uzun dönem sekeller görülebilir. Bu nedenle, klinik evre I TGHT'lerin yüksek kür oranı göz önüne alındığında, morbiditesi düşük bir tedavi bu hastalığın yönetiminde ulaşılmak istenilen bir hedef haline gelmiştir.

Evre I TGHT tedavisi multidisipliner bir yaklaşım ile yapılmalıdır. Tedavi seçenekleri hasta ile tartışılmalı, avantaj ve dezavantajları hasta ile paylaşılmalı ve hasta ile ortak karar alınmalıdır. Hastalığa ait risk faktörleri tedavi şeklini belirlemede yararlı olabilir.

Evre I TGHT için Nüksü Öngören Risk Faktörleri:

Seminom	Non-seminom
<ul style="list-style-type: none"> • Tumor çapı > 4 cm • Rete testis invazyonu varlığı 	<ul style="list-style-type: none"> • Lenfovasküler invazyon varlığı • Proliferasyon oranı > %70 • Embriyonel Karsinom komponenti > %50

Evre I Seminomatöz Germ Hücreli Tümör

Seminomatöz germ hücreli tümörlerin en sık klinik başvuru şeklidir ve ilk tanı anında hastaların yaklaşık %80'i klinik evre I olarak karşımıza çıkar^(3,8).

Orşiyektomi sonrası hastaların yönetimi, çoklu tedavilerin mevcudiyeti ve farklı terapötik seçenekleri karşılaştıran yeterli sayıda randomize çalışmaların olmayışı nedeniyle hala tartışmalıdır. Tamamlayıcı tedavilerde, nüksleri önlemek kadar bu tedavilerin yan etkileri ve hastaya kattığı morbiditeler de bir o kadar önemlidir.

Seçilmemiş hastalar baz alınarak yapılan çalışmalarda evre I seminomun rekürrens oranı yaklaşık %15-20 olarak bildirilmiştir ve nükslerin büyük çoğunluğu retroperitonda görülür⁽⁹⁻¹²⁾.

Tümör çapı ve rete testis invazyonu, nüks oranını ön görmede kullanılan risk faktörleridir. Tedavi stratejisi risk faktörlerinin varlığına göre belirlenebilir. Bu risk faktörlerinin yokluğunda nüks oranı yaklaşık %6 gibi düşük seviyelerdedir⁽¹³⁾.

Tedavi yaklaşımları arasında izlem, adjuvan KT ve adjuvan RT bulunmaktadır. Tedavi yaklaşımını belirlerken hastalığa ait risk faktörleri ve yan etkiler ile nüks oranları hakkında bilgilendirilen hastanın tercihi ön planda tutulmalıdır.

İzlem

Nüks oranlarının görece düşük olması, adjuvan tedavilerin yan etkileri ve hastaya kattığı morbiditeler ve rekürren hastalık durumunda başarılı tedavi seçeneklerinin geliştirilmesi nedeni ile evre I seminomatöz germ hücreli tümörlerin orşiyektomi sonrası yönetiminde izlem protokolü giderek önem kazanmaktadır⁽¹⁴⁾.

Risk faktörlerinin yokluğunda rekürrens oranları %6 kadar düşük seviyelerde bildirilmektedir⁽¹⁵⁾. Seçilmemiş hastalarda ise bu oran yaklaşık %15 civarlarındadır.

Çoğu deneyimli merkez izlem altında genel kanser spesifik sağ kalım oranlarını %97-100 olarak bildirmiştir^(16,17). Hastaların büyük çoğunluğuna orşiyektomi ile kür sağlandığı için, izlem protokolü ile genel sağ kalım oranında azalmaya sebep olmadan hastaların %85'inde gereksiz adjuvan tedaviler önlenilmektedir⁽¹²⁾.

Orşiyektomi sonrası izlem ve adjuvan tedavilerin karşılaştırıldığı çalışmalarda genel sağ kalım oranlarında anlamlı fark bulunmamıştır⁽¹⁸⁾. Mortensen ve arkadaşları ortalama takip süreleri 15.1 yıl olan 1954 hastalık serilerini sunmuş ve nüks oranlarını %18.8 olarak bildirmişlerdir. En önemlisi ise 15 yıllık hastalık spesifik sağ kalım oranları %99.3'tür⁽¹⁹⁾. Tandstad ve arkadaşları 1384 seminomatöz germ hücreli tümör hastasını izlem (n:512), adjuvan karboplatin (n:188) ve adjuvan radyoterapi (n:481) seçenekleri ile takip etmiştir. Rekürrens oranlarını sırası ile izlem için %14.3, adjuvan KT için %3.9 ve adjuvan RT için ise %0.8 olarak bildirmiştir ancak yine en önemlisi 5 yıllık kanser spesifik sağ kalım oranları %99.6'dır⁽¹⁷⁾.

Bu hastalarda nükslerin çoğu retroperitonda görülür⁽¹⁶⁾. İzlem altında nüks gelişmesi halinde Uluslararası Germ Hücreli Kanser Çalışma Grubu (IGCCCG) sınıflamasına göre uygulanan kemoterapi uygun tedavi seçeneği olarak kullanılabilir.

İzlem protokolüne alınan hastaların sıkı takip edilmesi gerekmektedir. Bu nedenle uygun hastaların seçiminde etkili olan bir diğer faktör de hasta uyumudur. Hekimleri tarafından izleme uyum sağlayamayacağı düşünülen hasta grubuna adjuvan tedavi önerilebilir. Bir diğer dezavantaj olarak özellikle retroperitonu değerlendirmek için görüntüleme tekniklerinin sık kullanılması ve buna bağlı radyasyon maruziyeti sayılabilir.

Evre I seminomatöz germ hücreli tümörlerin büyük çoğunluğunda sadece orşiyektomi ile kür sağlanabilmesi ve adjuvan tedavilerin hastaya eklediği morbiditeler göz önüne alındığında izlem bu hasta grubu için kabul edilebilir bir seçenek gibi görünmektedir.

Adjuvan Kemoterapi

Evre I seminomatöz germ hücreli tümörler için rekürrensi ön gören risk faktörleri tümör çapı ve rete testis invazyonunun varlığıdır. Risk faktörü olan hastalarda rekürrens oranları %30'a kadar çıkabilmektedir.

Özellikle sisplatinden daha iyi toksisite profiline sahip olması nedeni ile evre I seminomlarda adjuvan KT için karboplatin öncelikle tercih edilmektedir. Karbop-

latin bazlı kemoterapi rejimlerinin uzun dönem yan etkileri klinik çalışmaların eksikliği nedeni ile tam olarak aydınlatılamamış olsa da sisplatin bazlı rejimler ve radyoterapinin ikincil malignitelere ve kardiyovasküler yan etkilere sebep olduğu bilinmektedir⁽²⁰⁾.

Tandstad ve arkadaşlarının yayınladığı tek doz karboplatin tedavisi uygulanan (n:469) ve izlem protokolüne alınan (n:422) 891 hastanın karşılaştırıldığı çalışmada tümör çapı (4cm) ve rete testis invazyonu risk faktörleri olarak ele alınmıştır. Ortalama 5.6 yıllık takipte risk faktörlerinden ikisinin de olmadığı hastalarda izlem kolunda rekürrens oranı %4, karboplatin tedavisi alanlarda ise %2.2 bulunmuştur. Risk faktörlerinden birine sahip olan hastalarda izlem yapılanlarda rekürrens oranları %15.5, karboplatin tedavisi uygulananlarda ise %9.3 olarak izlenmiştir. Her iki risk faktörüne sahip olan hastalarda ise izlem kolunda nüks oranı %31.5, karboplatin tedavisi alanlarda ise %10.4 olarak bulunmuştur⁽¹⁰⁾.

Powles ve arkadaşları karboplatin tedavisinin uzun dönem yan etkilerini araştırmışlardır. Hastalar incelendiğinde ikincil malignitelere artış saptanmamıştır. Sebreovasküler olaylarda artış gözlenmiş ancak bu klinik anlamlı bulunmamıştır. Çalışmanın ana dezavantajı ortalama takip süresinin 9 yıl olması ve özellikle ikincil malignite gibi uzun dönem yan etkilerin kemoterapiden 20 yıl sonra bile görülebiliyor olmasıdır⁽²¹⁾. Erken dönemlerde adjuvan karboplatin tedavisi 2 kür olarak uygulanırken Oliver ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada tek kür karboplatin tedavisinin yeterli olduğunun görülmesi üzerine tedavi rejimleri tek kür olarak düzenlenmeye başlanmıştır⁽²²⁾.

Adjuvan RT ile tek doz karboplatin tedavisi karşılaştırıldığında nüks oranı, nüks zamanı ve sağ kalım oranları arasında anlamlı fark saptanmamıştır^(22, 23).

Klinik çalışmalar, karboplatin tedavisinin nüks oranlarını %50 kadar azalttığını ve takipte abdomen görüntülemelere ihtiyaç olduğunu göstermektedir. Yüksek riskli hastaların bile yaklaşık %70'inde sadece orşiyektomi ile kür sağlanmakta ve ek tedavilere ihtiyaç duyulmamaktadır. Bu nedenle bazı klinisyenler için evre I seminomatöz germ hücreli tümörlerde adjuvan karboplatin tedavisinin yeri halen tartışmalıdır.

Adjuvan Radyoterapi

Seminom hücrelerinin ileri derecede radyosensitif olması nedeni ile evre I seminomatöz germ hücreli tümörlerde radyoterapi yıllarca adjuvan tedavi olarak önerilmiştir. Paraaortik alana veya beraberinde ipsilateral iliak lenf nodlarına yapılan adjuvan radyoterapi tedavisi rekürrens oranlarını %1-3 seviyelerine kadar düşürebilir⁽²⁴⁻²⁶⁾.

Adjuvan radyoterapi uygulanan hastalarda rekürrensler genellikle retroperiton dışında görülür. Mediasten, akciğer ve sol supraklavikular bölge nüksün en sık görüldüğü alanlardır. Nükslerin çoğu ilk 2 yıl içerisinde görülür⁽²⁷⁾. Retroperitoneal bölgenin potansiyel nüks gelişmesi beklenen bir alan olmaması nedeni ile radyoterapi sonrası takiplerde abdomen görüntülemelere ihtiyaç azalır. Bu sayede hastanın kümülatif radyasyon maruziyeti ve genel maliyet de azaltılmış olur.

Adjuvan radyoterapi etkili bir tedavi yöntemi olmasına rağmen önemli yan etkileri vardır. Mide bulantısı ve letarji en sık akut yan etkilerdir. Uzun dönem yan etkiler arasında ise karşı testise radyasyon saçılması nedeni ile gelişen infertilite, kardiyovasküler hastalıklar ve ikincil maligniteler sayılabilir⁽²⁸⁾. Avrupada yapılan 12 merkezli 2629 hastanın incelendiği bir çalışmada radyasyon alanına giren organlarda ikincil malignitelerin gelişme riskinde kademeli bir artış bildirilmiştir. Bunların çoğu infradiyafragmatik alanda görülmüş olup böbrek, mesane, mide, prostat, kolon, rektum ve akciğer tümörlerini içermektedir. Plevra tümörleri ve lenfoma riskinde de bir artış gözlenmiştir⁽²⁹⁻³¹⁾. Yan etkileri azaltmak amacıyla uygulanan doz ve alan modifikasyonu için çeşitli çalışmalar yapılmıştır. 20 gy ve 30 gy radyasyon dozları karşılaştırıldığında nüksüz sağ kalım oranları arasında anlamlı fark izlenmemiştir ancak düşük doz radyoterapi uygulanan kolda daha az yan etki görülmüştür^(23, 24, 32). Radyoterapi uygulanan alanlar karşılaştırıldığında ise standart paraaortik ve ipsilateral pelvik lenf nodları ile sadece paraaortik lenf nodlarına radyoterapi uygulanan hastalarda 5 yıllık nüksüz sağ kalım oranları arasında anlamlı fark izlenmemiştir. Sadece paraaortik bölgeye radyoterapi uygulanan hastalarda pelvik rekürrens riski daha yüksektir⁽²⁴⁾.

Çalışmalar açıkça gösteriyor ki hastaların çoğunluğu daha düşük doz ve daha küçük alana radyoterapi uygulanarak benzer etkinlik ile tedavi edilebilmektedir. Bu durum, rutin abdomen görüntülemelerinde azalma sağlarken pelvik nükslerde ise artışa sebep olur ve takipte rutin pelvik görüntülemelere ihtiyaç duyulur⁽²⁴⁾.

1477 hastanın adjuvan radyoterapi ve tek doz karboplatin ile adjuvan kemoterapi kollarına randomize edilerek izlendiği bir çalışmada 3 yıllık rekürrensiz sağ kalım oranlarında anlamlı fark izlenmemiştir. Nüks oranları adjuvan radyoterapi uygulanan kolda %3.5, tek doz karboplatin uygulanan kolda ise %4.7 olarak izlenmiştir. Karboplatin tedavisi uygulanan kolda daha az letarji ve iş gücü kaybı olduğu belirtilmiştir⁽²²⁾.

Karşı testiste oluşabilecek radyasyon toksisitesini önlemek için RT esnasında skrotal koruyucu ekipmanlar kullanılmalıdır⁽³³⁾.

Risk Faktörlerine Göre Uyarlanmış Tedavi Yaklaşımı

Seminom için belirlenmiş risk faktörleri tümör çapının >4 cm olması ve rete testis invazyonunun varlığıdır. Bunlar kullanılarak hastalar metastatik hastalık için yüksek ve düşük riskli gruplara ayrılabilir ve hastaların orşiyektomi sonrası yönetimi belirlenebilir. Risk faktörü olmayan hastalar için rekürrens riski %6 civarında iken her iki risk faktörüne de sahip hastalar için bu oran %32 seviyelerine kadar çıkabilmektedir^(10, 15, 34, 35).

Bazı merkezler evre 1 seminomatöz germ hücreli tümör tedavisinde risk faktörlerinin varlığına göre tedavi seçimini tercih etmektedir. Tandstad ve arkadaşları 897 hastanın risk faktörlerine göre sınıflandığı (rete testis invazyonu, tümör çapı >4 cm) ve izlem ile adjuvan karboplatin tedavisi kollarına ayrılarak incelendiği çalışmalarını ortalama 5.6 yıllık takip ile yayınlamışlardır. Risk faktörü olmayan hastalarda izlem kolunda nüks oranı %4, karboplatin tedavisi uygulanan kolda ise %2.2'dir. Tek risk faktörü olanlarda izlem protokolü uygulanan hastaların nüks oranı %15.5, karboplatin tedavisi uygulanan kolda ise %9.3 olarak saptanmıştır. Her iki risk faktörüne de sahip hastaların nüks oranları ise izlem kolunda %31.5, karboplatin tedavisi uygulanan kolda ise %10.4'tür. Bu çalışma randomize bir klinik çalışma olmayıp tedavi kararında hasta tercihi özellikle ön planda tutulmuştur⁽¹⁰⁾.

Risk faktörü olan hastalarda rekürrens riski daha yüksektir ve bu hastalarda adjuvan tedaviler tercih edilebilir. Ancak akılda tutulması gerekir ki adjuvan tedavilerin ciddiye alınması gereken yan etkileri vardır. Hasta nüks oranları hakkında bilgilendirilirken, mevcut adjuvan tedavilerin sebep olabileceği yan etkilerden de bahsetmek gerekir ve tedavi kararı hasta ile ortaklaşa alınmalıdır.

Evre 1 Non-Seminomatöz Germ Hücreli Tümör

Non-seminomatöz germ hücreli tümörlerin yaklaşık %40-50 kadarı ilk tanı anında klinik evre 1 olarak karşımıza çıkar.

Orşiyektomi sonrası hastaların yönetimi, çoklu tedavilerin mevcudiyeti ve farklı terapötik seçenekleri karşılaştıran yeterli sayıda randomize çalışmaların olmayışı nedeniyle hala tartışmalıdır. Tamamlayıcı tedavilerin nüksleri önlemedeki etkinliği kadar bu tedavilerin yan etkileri ve hastaya kattığı morbiditeler de bir o kadar önemlidir.

Klinik evre 1 non-seminomatöz germ hücreli tümör hastalarında nüks oranları yaklaşık %30'dur. Lenfovasküler invazyon varlığı rekürrens olasılığını ön görmede

kullanılan en önemli risk faktörüdür. Proliferasyon indeksi ve embriyonel karsinom komponentinin oranı da nüksü ön görmede belirlenmiş diğer risk faktörleridir⁽³⁶⁾. Lenfovasküler invazyon pozitifliği saptanan hastalarda %50 oranında, lenfovasküler invazyon izlenmeyen hastalarda ise %15 oranında nüks riski vardır.

Orşiyektomi sonrası tedavi yaklaşımları arasında izlem, adjuvan kemoterapi ve retroperitoneal lenf nodu diseksiyonu (RPLND) bulunmaktadır. Tedavi yaklaşımını belirlerken hastalığa ait risk faktörleri ve yan etkiler ile nüks oranları hakkında bilgilendirilen hastanın tercihi ön planda tutulmalıdır.

İzlem

Lenfovasküler invazyon varlığı rekürrens olasılığını ön görmede kullanılan en önemli risk faktörüdür. Proliferasyon indeksi ve embriyonel karsinom komponentinin oranı da nüksü ön görmede belirlenmiş diğer risk faktörleridir⁽³⁶⁾. Adjuvan tedavi almayan seçilmemiş hastalarda ortalama rekürrens oranı %30 kadardır. Lenfovasküler invazyon pozitifliği saptanan hastalarda %50 oranında, lenfovasküler invazyon izlenmeyen hastalarda ise yaklaşık %15 oranında rekürrens görülür. Nükslerin %80'i ilk 12 ay, %12'si ikinci yıl, %6'sı ise üçüncü yıl içerisinde görülür^(37, 38). Nükslerin %60'ı retroperitonda izlenir.

Klinik evre 1 non-seminomatöz germ hücreli tümörler için önerilen adjuvan tedavilerin toksisitesinin yüksek olması nedeni ile izlem seçeneği bu hastalarda düşünülebilir⁽³⁹⁾. Klinik evreleme ve takip yöntemlerindeki gelişmeler ve sisplatin bazlı kemoterapi ve KT sonrası cerrahinin oldukça etkin olması nedeni ile orşiyektomi sonrası sadece yakın takip yapılması daha cazip hale gelmektedir.

Evre 1 non-seminomatöz germ hücreli tümör tanısı ile izleme alınan 1139 hastanın incelendiği bir çalışmada rekürrens oranı %19 olarak saptanmıştır. Çalışmanın sağladığı en önemli sonuç ise 5 yıllık kanser spesifik sağ kalım oranının %99.7 olmasıdır⁽¹²⁾.

Rekürrens oranları göz önüne alındığında risk faktörleri olmayan hastalara izlem protokolü bir seçenek olarak sunulabilir. Hastaya tedavi seçenekleri, yan etkileri, nüks oranları ve kurtarma tedavileri hakkında bilgilendirme yapılmalı ve izlenecek yol birlikte seçilmelidir^(39, 40).

İzlem protokolüne alınan hastaların sıkı takip edilmesi gerekmektedir. Bu nedenle uygun hastaların seçiminde etkili olan bir diğer faktör de hasta uyumudur. Hekimleri tarafından izleme uyum sağlayamayacağı düşünülen hasta grubuna adjuvan tedavi önerilebilir. Bir

diğer dezavantaj olarak özellikle retroperitonu değerlendirmek için görüntüleme tekniklerinin sık kullanılması ve buna bağlı radyasyon maruziyeti sayılabilir.

Adjuvan Kemoterapi

Klinik evre I non-seminomatöz germ hücreli tümörlerde orşiektomi sonrası 2 yıl içinde yaklaşık %14-48 oranında nüks görülür. Rekürrensi ön görmede belirlenen risk faktörleri lenfovasküler invazyon varlığı, proliferasyon indeksi ve embriyonel karsinom komponentinin oranıdır. Özellikle lenfovasküler invazyon varlığı rekürrens riskini %50'ye kadar yükseltebilir. Olmaması durumunda ise bu risk yaklaşık %15 civarlarındadır⁽³⁶⁾.

Adjuvan kemoterapi rejiminin incelendiği çalışmalarda, sisplatin + etoposid + bleomisin (BEP) kombinasyon tedavisi verilen hastaların rekürrens oranları %2.7 olarak saptanmıştır. Nüks oranında %90 kadar azalma izlenmiştir⁽⁴¹⁾.

Yapılan çalışmalarda lenfovasküler invazyonu olan hastaların izlem esnasında rekürrens oranı %41, lenfovasküler invazyonu olmayan hastaların ise %13.2 olduğu görülmüştür. Tek kür BEP tedavisi uygulanan hastaların sırasıyla rekürrens oranları lenfovasküler invazyonu olanlarda %3.2, olmayanlarda ise %1.3'e kadar düşmektedir^(42,43).

Klinik evre I non-seminomatöz germ hücreli tümörlerde retroperitoneal lenf nodu diseksiyonu (RPLND) ile adjuvan BEP tedavisinin karşılaştırıldığı bir randomize klinik çalışmada cerrahi kolunda rekürrens oranlarının (retroperitoneal bölge dahil) daha yüksek olduğu görülmüştür. 2 yıllık rekürrenssiz sağ kalım oranı BEP tedavisi uygulanan kolda %99.46, RPLND yapılanlarda ise %91.87 olarak bildirilmiştir. Ancak bu çalışma çok merkezli olması ve retroperitoneal lenf nodu diseksiyonunun sadece deneyimli merkezlerde yapılmasının önerilmesi nedeni ile bazı yazarlar tarafından eleştirilmiştir⁽⁴⁴⁾. Yine bu çalışmada tek kür ve iki kür BEP tedavisi arasında anlamlı fark izlenmemiş olup başka çalışmalarla da desteklenmiştir^(42,43,45-48).

İzlem altındaki hastalarda rekürrens gelişmesi durumunda genellikle 3 kür BEP tedavisi uygulanmaktadır. Bu tedavinin erken ve geç dönem yan etkileri tek kür BEP tedavisinden daha fazla olacaktır. Bu durum da tek kür BEP tedavisinin uygulanması yönünde tartışmalara sebep olmaktadır. Yan etkiler arasında mide bulantısı, kusma, myelosupresyon, ikincil maligniteler, pulmoner toksisite, infertilite ve artmış kardiyovasküler hastalık riski sayılabilir⁽⁴⁹⁾. Hasta izlemi tercih eder ve nüks gelişir ise 3 kür BEP tedavisi ile kür şansı %99-100'dür^(40,12,43).

Tek kür BEP tedavisi ile rekürrens oranları izlem protokolünden daha düşük seviyelerdedir ancak düşük riskli hastaların yaklaşık %80'inin, yüksek riskli hastaların ise yaklaşık %50'sinin adjuvan tedaviye ihtiyacı yoktur. Eğer tedavi edilirlere ise gereksiz erken ve geç dönem yan etkilere maruz kalacaklardır^(36,42).

Adjuvan BEP tedavisinin yan etkilerinin fazla olması nedeni ile risk faktörleri de göz önüne alınıp hasta bilgilendirilerek tedavi kararı verilmelidir⁽⁵⁰⁾.

Retroperitoneal Lenf Nodu Diseksiyonu

Seçilmemiş klinik evre I hastalarda ortalama rekürrens oranı %30 kadardır. Lenfovasküler invazyon varlığı rekürrens olasılığını ön görmede kullanılan en önemli risk faktörü olup proliferasyon indeksi ve embriyonel karsinom komponentinin oranı da nüksü ön görmede belirlenmiş diğer risk faktörleridir⁽³⁶⁾. Lenfovasküler invazyon pozitifliği saptanan hastalarda rekürrens riski %50'ye kadar çıkabilmekte iken, lenfovasküler invazyon izlenmeyen hastalarda ise yaklaşık %15 oranında rekürrens riski mevcuttur. Nükslerin %80'i ilk 12 ay, %12'si ikinci yıl, %6'sı ise üçüncü yıl içerisinde görülür. Nükslerin %60'ı retroperitonda izlenir^(37,38).

Etkili kemoterapi tedavisinin 1970'lerdeki keşfine kadar retroperitoneal lenf nodu diseksiyonu (RPLND) yıllarca klinik evre I non-seminomatöz germ hücreli tümörler için standart tedavi yöntemi olarak uygulanmıştır. Primer RPLND operasyonunun yıllar içerisinde tanınması ve terapötik değeri olduğu gösterilmiştir⁽⁵¹⁾. RPLND ile pozitif lenf nodu saptanan hastalarda kemoterapi tedavisi uygulanmadan sadece cerrahi ile %65-80 kür sağlanabilmektedir⁽⁵²⁻⁵⁴⁾.

Tek kür BEP tedavisinin, RPLND ile karşılaştırıldığı bir çalışmada kemoterapi kolunda nüks oranları önemli ölçüde düşük izlenmiştir. Ancak bu çalışmada tüm RPLND operasyonlarının deneyimi yüksek merkezlerde yapılmadığı da göz önünde bulundurulmalıdır⁽⁵⁵⁾. Yaşam kalitesinde ise klinik olarak anlamlı bir fark görülmemiştir⁽⁴⁸⁾. İtalya serilerinde adjuvan kemoterapi uygulanmayan primer RPLND operasyonu yapılan klinik evre I non-seminomatöz germ hücreli tümör hastalarında ortalama 17 yıl içerisinde %84.1 rekürrenssiz sağ kalım oranları görülmüştür⁽⁵²⁾.

RPLND, sinir koruyucu cerrahi yaklaşımların tanımlanmasından önce yüksek oranda retrograd ejakülasyona sebep olmaktadır⁽⁵⁶⁾. Sinir koruyucu yaklaşımlar 1990'larda tanımlanmaya başlandı⁽⁵⁷⁾. Nodal metastazların dağılımını gösteren haritalama çalışmalarının yapılması ile cerrahi alan planlaması için bir şablon oluşturularak retrograd ejakülasyon oranları %1 seviyelerine

çekilebildi⁽⁵⁸⁻⁶¹⁾. Kanama, böbrek hasarı ve ince barsak obstrüksiyonu gibi majör komplikasyonlar ve mortalite deneyimli cerrahlar tarafından gerçekleştirilen operasyonlarda oldukça az oranda izlenir⁽⁶²⁾.

Cerrahi tedavi endikasyonu var ise bu işlem seçili merkezlerde deneyimli cerrahlar tarafından yapılmalıdır aksi taktirde çok daha yüksek nüks ve komplikasyon oranları izlenmektedir^(44, 55).

RPLND'nin metastatik hastalığıdaki yüksek kür sağlama oranlarına rağmen, klinik evre I non-seminomatöz germ hücreli tümör hastalarının tamamına cerrahi uygulamak yaklaşık %70 hastanın gereksiz tedavi edilmesine ve bunun yan etkilerine sebebiyet verecektir⁽⁵¹⁾.

İzlem protokolünde nüks gelişen hastalardaki kurtarma kemoterapisinin yüksek kanser spesifik sağ kalım oranına sahip olması ve adjuvan kemoterapi sonrası çok düşük nüks oranlarının görülmesi göz önüne alındığında primer tanısız RPLND'nin rolü giderek azalmaktadır.

RPLND operasyonu uygulanan hastalarda gelişen nükslerin büyük çoğunluğu akciğerlerde görülür ve retroperiton muhtemel bir nüks bölgesi olmaktan çıkar⁽⁶³⁾. Bu durum abdomen görüntülemelere duyulan ihtiyacı, kümülatif radyasyon maruziyetini ve maliyeti azaltır⁽⁶⁴⁾.

Evreleme amaçlı RPLND endikasyonu var ise laparoskopik veya robot yardımlı operasyon deneyimli cerrahlarca gerçekleştirilebilir ancak bu minimal invaziv yaklaşım, uzmanlaşmış laparoskopik bir merkezin dışında standart bir yaklaşım olarak önerilemez⁽⁶⁵⁾.

Risk Faktörlerine Göre Uyarlanmış Tedavi Yaklaşımı

Klinik evre I non-seminomatöz germ hücreli tümörler için lenfovasküler invazyon varlığı rekürrens olasılığını ön görmeye kullanılan en önemli risk faktörü olup proliferasyon indeksi ve embriyonel karsinom komponentinin oranı da nüksü ön görmeye belirlenmiş diğer risk faktörleridir⁽³⁶⁾. Seçilmemiş hastalarda ortalama rekürrens oranı %30 kadardır. Lenfovasküler invazyon pozitifliği saptanan hastalarda rekürrens riski %50'ye kadar çıkabilmekte iken, lenfovasküler invazyon izlenmeyen hastalarda ise yaklaşık %15 oranında rekürrens riski mevcuttur.

Yapılan çalışmalarda lenfovasküler invazyonu olan hastaların izlem esnasında rekürrens oranı %41, lenfovasküler invazyonu olmayan hastaların ise %13.2 olduğu görülmüştür. Tek kür BEP tedavisi uygulanan hastaların sırasıyla rekürrens oranları lenfovasküler invazyonu olanlarda %3.2, olmayanlarda ise %1.3'e kadar düşmektedir^(42, 43). Çoğu çalışmada risk faktörleri kullanılarak yapılan tedaviler ile benzer sağ kalım oranları ve %100'e yakın kür oranları bildirilmiştir^(42, 43, 66-71).

Risk faktörü olan klinik evre I non-seminomatöz germ hücreli tümörlerde rekürrens riski daha yüksektir ve bu hastalarda adjuvan tedaviler tercih edilebilir. Ancak akıld tutulması gerekir ki adjuvan tedavilerin ciddiye alınması gereken yan etkileri vardır. Hasta, nüks oranları hakkında bilgilendirilirken, mevcut adjuvan tedavilerin sebep olabileceği yan etkilerden de bahsetmek gerekir ve tedavi kararı hasta ile ortaklaşa alınmalıdır.

Risk faktörü olan klinik evre I non-seminomatöz germ hücreli tümörlerde rekürrens riski daha yüksektir ve bu hastalarda adjuvan tedaviler tercih edilebilir. Ancak akıld tutulması gerekir ki adjuvan tedavilerin ciddiye alınması gereken yan etkileri vardır. Hasta, nüks oranları hakkında bilgilendirilirken, mevcut adjuvan tedavilerin sebep olabileceği yan etkilerden de bahsetmek gerekir ve tedavi kararı hasta ile ortaklaşa alınmalıdır.

KAYNAKLAR

- (1) Powles TB, Bhardwa J, Shamash J, et al. The changing presentation of germ cell tumours of the testis between 1983 and 2002. *BJU Int* 2005; 95: 1197-200.
- (2) Banna, G.L., De Giorgi, U., Ferrari, B., Castagna, L., Alloisio, M., Marangolo, M., Rosti, G., Santoro, A., 2006. Is high-dose chemotherapy after primary chemotherapy a therapeutic option for patients with primary mediastinal nonseminomatous germ cell tumor? *Biology of blood and marrow transplantation: journal of the American Society for Blood and Marrow Transplantation* 12 (10), 1085-1091.
- (3) Chovanec, M., Hanna, N., Cary, K.C., Einhorn, L., Albany, C., 2016. Management of stage I testicular germ cell tumours. *Nature reviews. Urology* 13 (11), 663-673.
- (4) Condello, C., Rescigno, P., Ottaviano, M., Nappi, L., Tortora, M., de Placido, S., Palmieri, G., 2018. Clinical features and psychological aspects of the decision-making process in stage I testicular germ cell tumors. *Future oncology* 14 (16), 1591-1599.
- (5) De Giorgi, U., Demirer, T., Wandt, H., Taverna, C., Siegert, W., Bornhauser, M., Kozak, T., Papianni, G., Ballardini, M., Rosti, G., Solid Tumor Working Party of the European Group for, B., Marrow, T., 2005.

- (6) Daugaard, G., Gundgaard, M.G., Mortensen, M.S., Agerbaek, M., Holm, N.V., Rorth, M., von der Maase, H., Christensen, I.J., Lauritsen, J., 2014. Surveillance for stage I nonseminoma testicular cancer: outcomes and long-term follow-up in a population-based cohort. *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology* 32 (34), 3817-3823.
- (7) Jones, G., Arthurs, B., Kaya, H., Macdonald, K., Qin, R., Fairbanks, R.K., Lamoreaux, W.T., Jawed, I., Tward, J.D., Martincic, D., Shivnani, A.T., Lee, C.M., 2013. Overall survival analysis of adjuvant radiation versus observation in stage I testicular seminoma: a surveillance, epidemiology, and end results (SEER) analysis. *American journal of clinical oncology* 36 (5), 500-504.
- (8) Gori, S., Porrozzzi, S., Roila, F., Gatta, G., De Giorgi, U., Marangolo, M., 2005. Germ cell tumours of the testis. *Critical reviews in oncology/hematology* 53 (2), 141-164.
- (9) Chung, P., et al. Evaluation of a prognostic model for risk of relapse in stage I seminoma surveillance. *Cancer Med*, 2015. 4: 155.
- (10) Tandstad, T., et al. Treatment of stage I seminoma, with one course of adjuvant carboplatin or surveillance, risk-adapted recommendations implementing patient autonomy: a report from the Swedish and Norwegian Testicular Cancer Group (SWENOTECA). *Ann Oncol*, 2016. 27: 1299.
- (11) Cohn-Cedermark, G., et al. Surveillance vs. adjuvant therapy of clinical stage I testicular tumors - a review and the SWENOTECA experience. *Andrology*, 2015. 3: 102.
- (12) Kollmannsberger, C., et al. Patterns of relapse in patients with clinical stage I testicular cancer managed with active surveillance. *J Clin Oncol*, 2015. 33: 51.
- (13) Aparicio, J., et al. Risk-adapted management for patients with clinical stage I seminoma: the Second Spanish Germ Cell Cancer Cooperative Group study. *J Clin Oncol*, 2005. 23: 8717.
- (14) Kollmannsberger C, Tyllesley S, Moore C, et al. Evolution in management of testicular seminoma: population-based outcomes with selective utilization of active therapies. *Ann Oncol* 2018; 22: 808-14.
- (15) Aparicio, J., et al. Prognostic factors for relapse in stage I seminoma: a new nomogram derived from three consecutive, risk-adapted studies from the Spanish Germ Cell Cancer Group (SGCCG). *Ann Oncol*, 2014. 25: 2173.
- (16) Aparicio, J., et al. Multicenter study evaluating a dual policy of postorchietomy surveillance and selective adjuvant single-agent carboplatin for patients with clinical stage I seminoma. *Ann Oncol*, 2003. 14: 867.
- (17) Tandstad, T., et 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.
- (18) Petrelli F, Coinu A, Cabiddu M, et al. Surveillance or adjuvant treatment with chemotherapy or radiotherapy in stage I seminoma: a systematic review and meta-analysis of 13 studies. *Clin Genitourin Cancer* 2015; 13 (5): 428-34.
- (19) Mortensen MS, Lauritsen J, Gundgaard MG, et al. A nationwide cohort study of stage I seminoma patients followed on a surveillance program. *Eur Urol* 2014; 66: 1172-8.
- (20) Haugnes, H. S. et al. Cardiovascular risk factors and morbidity in long-term survivors of testicular cancer: a 20 year follow up study. *J. Clin. Oncol.* 28, 4649-4657 (2010).
- (21) Powles, T. et al. The long-term risks of adjuvant carboplatin treatment for stage I seminoma of the testis. *Ann. Oncol.* 19, 443-447 (2008).
- (22) Oliver, R. T. et al. Radiotherapy versus single-dose carboplatin in adjuvant treatment of stage I seminoma: a randomised trial. *Lancet* 366, 293-300 (2005).
- (23) Mead, G.M., et al. Randomized trials in 2466 patients with stage I seminoma: patterns of relapse and follow-up. *J Natl Cancer Inst*, 2011. 103: 241.
- (24) Fossa, S.D., et al. Optimal planning target volume for stage I testicular seminoma: A Medical Research Council Testicular Tumor Working Group. *J Clin Oncol*, 1999. 17: 1146.
- (25) Jones WG, F.S., Mead GM, 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: abstr 572.
- (26) Melchior, D., et al. Long term results and morbidity of paraaortic compared with paraaortic and iliac adjuvant radiation in clinical stage I seminoma. *Anticancer Res*, 2001. 21: 2989.
- (27) Leung, E. et al. Treatment burden in stage I seminoma: a comparison of surveillance and adjuvant radiation therapy. *BJU Int.* 112, 1088-1095 (2013).

- (28) Van den Belt-Dusebout AW, de Wit R, Gietema JA, 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.
- (29) Travis, L. B. et al. Second cancers among 40576 testicular cancer patients: focus on long-term survivors. *J. Natl Cancer I* 97, 1354-1365 (2005).
- (30) Hauptmann, M. et al. Increased stomach cancer risk following radiotherapy for testicular cancer. *Br. J. Cancer* 112, 44-51 (2015).
- (31) Fung, C., Fossa, S. D., Beard, C. J. & Travis, L. B. Second malignant neoplasms in testicular cancer survivors. *J. Natl Compr. Cancer Netw.* 10, 545-556 (2012).
- (32) Jones WG, Fossa SD, Mead GM, et al. Randomized trial of 30 versus 20 Gy in the adjuvant treatment of stage I testicular seminoma: a report on Medical Research Council trial TE18, European Organization for the Research and Treatment of Cancer trial 30942. *J Clin Oncol* 2005; 23: 1200-8.
- (33) Bieri, S., et al. Seminoma of the testis: is scrotal shielding necessary when radiotherapy is limited to the para-aortic nodes? *Radiother Oncol*, 1999. 50: 349.
- (34) Warde, P., et al. Prognostic factors for relapse in stage I seminoma managed by surveillance: a pooled analysis. *J Clin Oncol*, 2002. 20: 4448.
- (35) Aparicio, J., et al. Risk-adapted treatment in clinical stage I testicular seminoma: the third Spanish Germ Cell Cancer Group study. *J Clin Oncol*, 2011. 29: 4677.
- (36) Albers, P., et al. Risk factors for relapse in clinical stage I nonseminomatous testicular germ cell tumors: results of the German Testicular Cancer Study Group Trial. *J Clin Oncol*, 2003. 21: 1505.
- (37) Freedman, L.S., et al. Histopathology in the prediction of relapse of patients with stage I testicular teratoma treated by orchidectomy alone. *Lancet*, 1987. 2: 294.
- (38) Read, G., et al. Medical Research Council prospective study of surveillance for stage I testicular teratoma. Medical Research Council Testicular Tumors Working Party. *J Clin Oncol*, 1992. 10: 1762.
- (39) Kollmannsberger C, Moore C, Chi KN, et al. Non-risk-adapted surveillance for patients with stage I nonseminomatous testicular germ-cell tumors: diminishing treatment related morbidity while maintaining efficacy. *Ann Oncol* 2010; 21: 1296-301.
- (40) Nichols, C.R., et al. Active surveillance is the preferred approach to clinical stage I testicular cancer. *J Clin Oncol*, 2013. 31: 3490.
- (41) Vaughn DJ. Chemotherapy for clinical stage I nonseminomatous germ cell tumours. *BJU Int* 2009; 104: 1381-6.
- (42) Tandstad, T. et al. Risk-adapted treatment in clinical stage I nonseminomatous germ cell testicular cancer: the SWENOTECA management program. *J. Clin. Oncol.* 27, 2122-2128 (2009).
- (43) Tandstad, T. et al. One course of adjuvant BEP in clinical stage I nonseminoma mature and expanded results from the SWENOTECA group. *Ann. Oncol.* 25, 2167-2172 (2014).
- (44) Albers P, Siener R, Kregge S, et 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: 2966-72.
- (45) Vidal, A. D., Thalmann, G. N., Karamitopoulou-Diamantis, E., Fey, M. F. & Studer, U. E. Long-term outcome of patients with clinical stage I high-risk nonseminomatous germ-cell tumors 15 years after one adjuvant cycle of bleomycin, etoposide, and cisplatin chemotherapy. *Ann. Oncol.* 26, 374-377 (2015).
- (46) Oliver, R. T. et al. Long-term follow up of Anglian Germ Cell Cancer Group surveillance versus patients with Stage I nonseminoma treated with adjuvant chemotherapy. *Urology* 63, 556-561 (2004).
- (47) Gilbert, D. C. et al. Treating stage I nonseminomatous germ cell tumours with a single cycle of chemotherapy. *BJU Int.* 98, 67-69 (2006).
- (48) Westermann, D. H. et al. Long-term followup results of 1 cycle of adjuvant bleomycin, etoposide and cisplatin chemotherapy for high risk clinical stage I.
- (49) Travis, L. B. et al. Testicular cancer survivorship: research strategies and recommendations. *J. Natl Cancer Inst.* 102, 1114-1130 (2010).
- (50) Bohlen D, Burkhard FC, Mills R, et al. Fertility and sexual function following orchidectomy and 2 cycles of chemotherapy for stage I high risk non-

- seminomatous germ cell cancer. J Urol* 2001; 165: 441-4.
- (51) Heidenreich, A. & Pfister, D. *Retroperitoneal lymphadenectomy and resection for testicular cancer: an update on best practice. Ther. Adv. Urol.* 4, 187-205 (2012).
- (52) Nicolai, N. et al. *Retroperitoneal lymph node dissection with no adjuvant chemotherapy in clinical stage I nonseminomatous germ cell tumours: long-term outcome and analysis of risk factors of recurrence. Eur. Urol.* 58, 912-918 (2010).
- (53) Al Ahmadi, H. A. et al. *Primary retroperitoneal lymph node dissection in low-stage testicular germ cell tumors: a detailed pathologic study with clinical outcome analysis with special emphasis on patients who did not receive adjuvant therapy. Urology* 82, 1341-1346 (2013).
- (54) Stephenson, A. J. et al. *Retroperitoneal lymph node dissection for nonseminomatous germ cell testicular cancer: impact of patient selection factors on outcome. J. Clin. Oncol.* 23, 2781-2788 (2005).
- (55) Flechtner, H.H., et al. *Quality-of-Life Analysis of the German Prospective Multicentre Trial of Single-cycle Adjuvant BEP Versus Retroperitoneal Lymph Node Dissection in Clinical Stage I Non-seminomatous Germ Cell Tumours. Eur Urol*, 2016. 69: 518.
- (56) Nijman, J. M., Schraffordt Koops, H., Oldhoff, J., Kremer, J. & Jager, S. *Sexual function after bilateral retroperitoneal lymph node dissection for nonseminomatous testicular cancer. Arch. Androl.* 18, 255-267 (1987).
- (57) Donohue, J. P. et al. *Nerve-sparing retroperitoneal lymphadenectomy with preservation of ejaculation. J. Urol.* 144, 287-291; discussion 291-292 (1990).
- (58) Donohue, J. P., Zachary, J. M. & Maynard, B. R. *Distribution of nodal metastases in nonseminomatous testis cancer. J. Urol.* 128, 315-320 (1982).
- (59) Donohue, J. P., Thornhill, J. A., Foster, R. S., Rowland, R. G. & Bihrlle, R. *Retroperitoneal lymphadenectomy for clinical stage A testis cancer: modifications of technique and impact on ejaculation. J. Urol.* 149, 237-243 (1993).
- (60) Weissbach, L. & Boedefeld, E. A. *Localization of solitary and multiple metastases in stage II non-seminomatous testis tumor as basis for a modified staging lymph node dissection in stage I. J. Urol.* 138, 77-82 (1987).
- (61) Beck, S. D., Bey, A. L., Bihrlle, R. & Foster, R. S. *Ejaculatory status and fertility rates after primary retroperitoneal lymph node dissection. J. Urol.* 184, 2078-2080 (2010).
- (62) Staubitz WJ, Early KS, Magoss IV, et al. *Surgical treatment of non-seminomatous germinal testes tumors. Cancer* 1973; 32: 1206-11.
- (63) Johnson DE, Bracken RB, Blight EM. *Prognosis for pathologic stage I nonseminomatous germ cell tumors of the testis managed by retroperitoneal lymphadenectomy. J Urol* 1976; 116: 63-5.
- (64) Foster, R.S., et al. *Clinical stage I nonseminoma: surgery versus surveillance. Semin Oncol*, 1998. 25: 145.
- (65) Nicolai, N., et al. *Laparoscopic Retroperitoneal Lymph Node Dissection for Clinical Stage I Non-seminomatous Germ Cell Tumors of the Testis: Safety and Efficacy Analyses at a High Volume Center. J Urol*, 2018. 199: 741.
- (66) Pont J, Albrecht W, Postner G, et al. *Adjuvant chemotherapy for high-risk clinical stage I non-seminomatous testicular germ cell cancer: long-term results of a prospective trial. J Clin Oncol* 1996; 14: 441-8.
- (67) Chevreau C, Mazerolles C, Soulie M, et al. *Long-term efficacy of two cycles of BEP regimen in high-risk stage I nonseminomatous testicular germ cell tumors with embryonal carcinoma and/or vascular invasion. Eur Urol* 2004; 46 (2): 209-14.
- (68) Cullen, M.H., et al. *Short-course adjuvant chemotherapy in high-risk stage I nonseminomatous germ cell tumors of the testis: a Medical Research Council report. J Clin Oncol*, 1996. 14: 1106.
- (69) Maroto, P., et al. *Multicentre risk-adapted management for stage I non-seminomatous germ cell tumours. Ann Oncol*, 2005. 16: 1915.
- (70) Tandstad, T., et al. *Long-term follow-up after risk-adapted treatment in clinical stage I (CS1) non-seminomatous germ-cell testicular cancer (NSGCT) implementing adjuvant CVB chemotherapy. A SWENOTECA study. Ann Oncol*, 2010. 21: 1858.
- (71) Klepp, O., et al. *Risk-adapted treatment of clinical stage I non-seminoma testis cancer. Eur J Cancer*, 1997. 33: 1038.



EVRE 2 GERM HÜCRELİ TÜMÖRLERDE GÜNCEL TEDAVİ YAKLAŞIMLARI

Dr. Tuğba Başoğlu⁽¹⁾, Dr. Nalan Babacan⁽²⁾

⁽¹⁾ Marmara Üniversitesi, Pendik Eğitim Araştırma Hastanesi, Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı

⁽²⁾ Bahrain Oncology Center, Bahrain

Özet

Testis tümörleri 20-35 yaş arası erkeklerde en sık görülen malign solid tümörlerdir. Histoloji ve evresine bağlı olarak farklı tedavi yaklaşımları mevcuttur. Evre 2 germ hücreli tümörler, seminomatöz ve non-seminomatöz olmasına ve alt evre gruplarına göre orşiektomiye takiben kemoterapi, radyoterapi veya retroperitoneal lenf nodu disseksiyonu seçenekleri açısından değerlendirilerek multidisipliner yaklaşım ile tedavi edilirler.

Abstract

Testicular tumors are the most common solid malignancy affecting males aged 20 to 35 years. There are various treatment approaches depending on the patients' histology and stage of the disease. Stage-2 germ cell tumors are treated with a multidisciplinary approach that includes chemotherapy, radiotherapy or retroperitoneal lymph node dissection, based on them being seminomatous or non-seminomatous, as well their sub-stage groups following orchiectomy.

Giriş

Testis tümörleri 20-35 yaşlar arasındaki erkeklerde en sık görülen malign solid tümördür^(1,2). Evre 2 germ hücreli tümörlerde seminomlar için beklenen 5 yıllık sağ kalım oranı %93 iken; bu oran non-seminomatöz grupta %87-69 arasındadır⁽³⁾. Bu tümörlerin tedavisinde histoloji ve evrelere göre farklı algoritmalar belirlenmiştir.

Güncel tedavi yaklaşımları National Comprehensive Cancer Network (NCCN) ve European Society for Medical Oncology (ESMO) kılavuzları rehberliğinde detaylandırılacaktır⁽⁴⁻⁶⁾.

Evre 2 Testiküler Seminomda Tedavi Yaklaşımı

Seminom, germ hücreli tümörler içinde en sık görülen alt tipidir. Kemoterapi (KT) ve radyoterapi (RT) duyarlılığı oldukça yüksektir. Testis tümörleri çoğunlukla üreme çağındaki erkeklerde görüldüğünden, hastalara tedavi öncesi fertilitite koruyucu sperm dondurma bilgisi mutlaka verilmelidir. Standart yaklaşım radikal orşiektomi sonrasında lenf nodlarının yayılım derecesine göre belirlenir.

Evre 2 hastalık, görüntülemelerde reyonel lenf nodlarının bulunduğu hastalığı tanımlar. Seminom hastalarının yaklaşık %15'i tanı anında evre 2 hastalığa sahiptir⁽⁷⁾.

Evre 2A görüntülemelerde reyonel lenf nodlarının ≤ 2 cm olduğu (cN1), evre 2B ise reyonel lenf nodlarının 2-5 cm arasında olduğu (cN2) hastalığı tanımlar. Bu evrelerde standart tedavi RT veya sistemik KT olmalıdır.

Gleaser ve arkadaşlarının 1772 hasta ile yaptığı retrospektif çalışmada evre 2A-C hastalar orşiektomi sonrası RT ve KT tercihi açısından karşılaştırılmıştır. Altmış beş aylık izlem sonrası 5 yıllık genel sağ kalım (GSK) oranlarına göre değerlendirildiğinde evre 2A hastalıkta RT alan grubun sağ kalım sonuçları, KT alan gruptan anlamlı yüksek saptanırken, evre 2B de fark saptanmamıştır (Evre 2A için GSK oranları RT ile %99, KT ile %93, HR:0,28, %95 CI: 0.09-0.86 p:0.027; Evre 2B için GSK oranları RT ile %95.2, KT ile %92.4 p>0.5)⁽⁸⁾.

Paly ve arkadaşlarının evre 2A ve 2B olan 1885 hasta ile yaptığı retrospektif çalışmada da benzer sonuçlar konfirme edilmiştir⁽⁹⁾.

Bu çalışmaların randomize çalışmalar olmaması, RT veya KT tercihinin hekime bırakılması gibi nedenler kötü hasta grubunda KT tercihinin meyil oluşturmuştur. Yine de kılavuzlarda evre 2A da RT (paraaortik ve ipsilateral iliak lenf nodlarına 30 Gy) veya KT seçenekleri hekime bırakılırken; daha yüksek relaps oranları nedeniyle evre 2B de seçilmiş hasta grubu dışında sistemik KT daha ön planda önerilmektedir^(2, 6). Sistemik KT standart olarak sisplatin bazlı kombine KT rejimlerini içerir. Bleomisin-Etoposid-Sisplatin (BEP) 3 kür veya Etoposid-Sisplatin (EP) 4 kür verilebilir. Özellikle azalmış veya sınırda glomerüler filtrasyon oranı (GFR), 50 yaşından büyük, pulmoner kapasitesi düşük kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH) veya diğer akciğer hastalıkları olanlarda BEP yerine EP tercih edilmelidir.

Güncel çalışmalarda evre 2A ve non-bulky evre 2B hastalıkta 5 yıllık hastaliksız sağ kalım oranları %90 ve üstünde tanımlanmıştır^(5, 10, 11).

Evre 2C hastalık evre 3 ile birlikte ileri evre hastalık grubunu ifade etmektedir. Evre 2C de görüntülemelerde 5 cm ve üzerinde rejonel lenf nodları mevcuttur(cN3). Bu hasta gruplarında verilecek KT kür sayısı iyi ve orta risk gruplarına dahil olmalarına göre belirlenir⁽¹²⁾. Akciğer dışında visseral metastazı olmayan iyi risk grubunda 3 kür BEP/ 4 kür EP; orta risk grubunda ise 4 kür BEP/ 4 kür VIP (Etoposid, İfosamid, Sisplatin) önerilir.

Evre 2 Seminomlarda

KT veya RT Sonrası Takip

Hastalar tedavilerinin tamamlanmasının ardından fizik muayene, kontrastlı Toraks/Batın/Pelvis bilgisayarlı tomografi (BT) çekimleri ve tümör belirteçleri (β -hcg) ile izlenmelidir. Takip aralıkları ilk yıl 3 ayda 1, ikinci ve beşinci yıllar arasında ise 6 ayda 1 olmalıdır. İlk yıl batın görüntülemesi 3., 6. ve 12. ayda yapılmalıdır; devamında 5. yıla kadar yıllık batın görüntüleme yapılması yeterlidir. Klinik olarak gereklilik yok ise 5 yıldan sonra batın görüntülemesi yapılması önerilmez. Toraks görüntülemesinin yalnızca ilk 2 yıl 6 ayda bir Toraks BT veya direkt grafi ile yapılması önerilir. Tümör belirteçleri ilk yıl 3 ayda 1, beşinci yıla kadar 6 ayda 1 olacak şekilde sürdürülmelidir.

Başlangıçta bulky tümörü olan evre 2 seminomlarda %80'e varan oranda KT sonrası rezidual kitle saptanır⁽¹³⁾. Bunların bir kısmı canlı tümör hücresi içermez ve izlem boyunca yarıya yakını kaybolur^(14, 15). Tedavi tamamlandıktan sonra yapılan ilk değerlendirmeye göre olasılıklar ve önerilen yaklaşımlar şöyledir:

1) Tümör belirteçleri normal ve görüntülemelerde kitlesel görünüm yok ya da 3 cm'den küçük kitlesel görünüm mevcut ise izlem önerilir. Periyodik takipler yine BT ve tümör belirteçleri ile yapılır.

2) Tümör belirteçleri normal ve görüntülemelerde 3 cm'den büyük kitlesel görünüm var ise yüksek lokal progresyon riski nedeniyle(14, 16) PET/BT çekilir. BT, rezidual neoplastik doku ile nekrotik/fibrotik doku ayırımını yapmakta PET/BT kadar başarılı değildir. Olası yanlış pozitifliklerden kaçınmak için PET/BT çekimini son KT gününden en az 6 hafta sonra yapmak önerilmektedir. PET/BT sonucunda lezyonun metabolik aktivitesi olduğunu gösteren FDG tutulumu saptanırsa cerrahi rezeksiyon önerilir. Kitlede canlı seminom hücresi rastlanmaz ise takibin devamı uygun olacaktır. Canlı hücre saptanır ise cerrahi rezeksiyonun tam yapılabilmesi durumunda veya inkomplet rezeksiyon yapılması durumunda sistemik KT seçenekleri değerlendirilmelidir.

Ayrıca, tümör belirteçleri normal olup rezidual kitlesi 3 cm'den büyük olan hastalarda elektif RT nin sağ kalıma katkısı olmadığı gösterilmiştir⁽¹⁷⁾.

3) Tümör belirteçleri yüksek veya progresyon gösteren kitle mevcut ise ikinci seri sistemik KT seçenekleri gözden geçirilmelidir.

Evre 2 Non-Seminomlarda Tedavi Yaklaşımı

Seminomlara göre daha agresif olan non-seminomatoz germ hücreli tümörlerde tedavi yaklaşımı, radikal orşiektomi sonrası görüntüleme ve tümör belirteçlerinin seviyelerine göre belirlenen klinik evreye veya primer tedavisi retroperitoneal lenf nodu disseksiyonu (RPLND) olan tümörlerde patolojik evreye göre belirlenir.

Hastalığın yayıldığı lenf nodlarına göre yapılan klinik evreleme tanımlaması (cN1, cN2 ve cN3) seminomlar ile aynıdır. Bununla birlikte tümör marker seviyelerine göre S0: normal; S1: LDH<1,5 x normal limit, β hcg(mIU/mL)<5000, AFP (ng/mL)<1000; S2: LDH<1,5-10 x normal limit, β hcg(mIU/mL) 5000-50000, AFP (ng/mL)1000-10000; S3: LDH>10 x normal limit, β hcg(mIU/mL) >50000, AFP (ng/mL)>10000 olan grupları tanımlar.

Klinik evre 2A, S0 hastalıkta standart tedavi orşiektomi sonrası KT veya RPLND'dir. RPLND'nin daha doğru evrelemeye imkân tanınması ve başlangıçta klinik evre 2 olup patolojik evrelemede evre 1 olarak tanımlanan önemli sayıda hastanın gereksiz KT almasını engellemesi nedeniyle öneri düzeyi KT'den yüksektir.

Klinik evre 2B, S0 hastalıkta multifokal, semptomatik ve yaygın lenfatik yayılım durumunda KT tercih edilmesi önerilirken; bunlar dışında KT veya seçilmiş vakalarda RPLND seçenekleri değerlendirilebilir. Ancak bu grup hastada sadece RPLND ile kür oranlarının %65 civarı olduğu belirtilmekte ve sistemik KT'nin önemi vurgulanmaktadır^(18, 19).

Klinik evre 2A-B-S1 ve evre 2C hastalıkta ise primer KT önerilir. Tümör belirteçlerinden özellikle AFP ve β -hcg yüksek olan hastalarda uzak mikrometastaz oranlarının daha yüksek olduğu bildirilmiştir; dolayısıyla sistemik KT bu mikrometastazların ilerlemesini önlemek açısından önem arz eder. KT tercihi 3 kür BEP veya 4 kür EP olmalıdır. Bu grup hastanın önemli bir kısmında KT sonrası RPLND gerektiren rezidual kitle saptanmaktadır. Bu evredeki birçok hasta her iki tedavi modalitesine de ihtiyaç duyar. Evre 2 tümörlerde primer RPLND yapılarak patolojik evreleme yapıldıysa lenf nodu metastaz durumu (pN) tedavi yaklaşımında belirleyicidir.

RPLND sonrası patolojik olarak pür teratom saptanan hastalarda ise adjuvan KT'den fayda görmeyeceği düşünüldüğünden postoperatif sadece takip önerilmektedir.

RPLND sonrası teratom dışı patolojiler için olası senaryolar ve öneriler şu şekildedir:

1) pN0 hastalarda izlem önerilir.

2) Patolojik evre 2A (pN1) hastalarda RPLND sonrası %85-90 oranında kür beklenir. Kılavuzlarda tedavisi izlem veya 2 kür BEP/ 2 kür EP KT

Önerilmekle beraber izlem seçeneğine vurgu yapılmıştır. KT tercih edilecek ise bleomisin toksisitesinden kaçınmak için bu grupta EP ön planda önerilmektedir.

3) Patolojik evre 2B (pN2) hastalarda 2 kür BEP/ 2 kür EP KT önerilir.

4) Patolojik evre 2C (pN3) hastalarda ise 3 kür BEP/4 kür EP KT önerilir.

RPLND sonrası pN2 ve pN3 hastalarda relaps riski %50'nin üzerinde iken sisplatin bazlı KT verilmesiyle bu oran %1'in altına çekilebilmektedir. Bu nedenle belirtilen hasta grubunda sistemik tedavi konusunda gecikmemelidir.

Evre 2 Non-Seminomlarda KT veya RPLND Sonrası Takip

Hastalar tedavilerinin tamamlanmasının ardından seminomatöz tümörlerdeki gibi fizik muayene, kontrastlı Toraks/Batın/Pelvis BT çekimleri ve tümör belirteçleri (β -hcg, LDH, AFP) ile değerlendirilmelidir.

Takip aralıklarında seminomlardan farklılık gösteren noktalar vardır. İlk yıl 6 ayda bir, devamında 5 yıla kadar yıllık batın görüntüleme; ilk 2 yıl 6 ayda 1, devamında 4 yıla kadar yıllık toraks görüntüleme önerilir. Tümör belirteçleri ise ilk yıl 2 ayda 1, ikinci yıl 3 ayda 1, devamında 5 yıla kadar 6 ayda 1 takip edilmelidir.

Tedavisi tamamlanmış hastalarda yapılan ilk değerlendirmeye göre olasılıklar ve önerilen yaklaşımlar şöyledir:

1) Tümör belirteçleri normal ve görüntülemelerde rezidual kitle yok ya da 1 cm'den küçük ise takip önerilir.

2014 yılında yapılan bir meta-analizde, KT sonrası 1 cm'den küçük rezidual kitlesi olan ve RPLND ya da takip ile izlenen toplam 558 non-seminomatöz germ hücreli testis tümörü hastasını içeren 6 çalışma değerlendirilmiştir. Bu çalışmada hastaların çoğunluğunu evre 2 olgular oluşturmaktaydı. Sonuç olarak RPLND yapılan grupta patolojik olarak sırasıyla nekroz, teratom ve aktif kanser hücresi saptanma insidansı %71, %24 ve %4 saptanmıştır. Ancak izlem kolunda rekürrens oranı yalnızca %5 olarak saptanmıştır⁽²⁰⁾.

2) Tümör belirteçleri normal ve görüntülemelerde rezidual kitle 1 cm'den büyük ise RPLND önerilir Bunun sonucuna göre, teratom dışı patolojiye sahip olan rezidual kitlelerde ikinci seri KT önerilirken, teratomlarda takibe devam edilir.

3) Tümör belirteçlerinde veya kitlede progresyon var ise ikinci seri KT seçenekleri değerlendirilmelidir.

Sonuç

Sonuç olarak testis tümörleri uygun tedavinin belirlenmesi ile ileri evrede dahi kür şansı olan tümörlerdir. Takip ve tedavisinde multidisipliner yaklaşım oldukça önemlidir. Evre 2 tümörler için bilinmesi gereken farklı alt evrelere sahip olduğu ve her alt grubun kendi içlerinde sağ kalımlarının farklılık gösterdiği'dir. Bu nedenle her grup için ayrı takip ve tedavi planı önerilmektedir.

EVRE II	Herhangi pT/Tx	N1-3	M0	SX
EVRE IIA		N1	M0	S0
		N1	M0	S1
EVRE IIB		N2	M0	S0
		N2	M0	S1
EVRE IIC		N3	M0	S0
		N3	M0	S1

Tablo1: American Joint Committee on Cancer (AJCC) Prognostic Stage Groups. TNM Staging Classification for Testis Cancer 8th ed., 2017

KAYNAKLAR

- (1) Sarıcı H., Telli O, and Eroğlu M. Bilateral testicular germ cell tumors. *Turkish journal of urology*. 2013; 39 (4): p. 249.
- (2) Verhoeven R, et al. Testicular cancer in Europe and the USA: survival still rising among older patients. *Annals of oncology*. 2013; 24 (2): p. 508-513.
- (3) Dong W., Gang W, Liu M, Zhang H. Analysis of the prognosis of patients with testicular seminoma. *Oncol Lett*. 2016; 11 (2): p. 1361-1366.
- (4) Schmoll H.J., et al., Testicular seminoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2010; 21 Suppl 5: p. v140-6.
- (5) Wood L, et al. Canadian consensus guidelines for the management of testicular germ cell cancer. *Can Urol Assoc J*. 2010; 4 (2): p. e19-38.
- (6) Network, N.C.C., guidelines available online at http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines.asp. In. Accessed May, 2009. 12.
- (7) Kollmannsberger C, et al. Evolution in management of testicular seminoma: population-based outcomes with selective utilization of active therapies. *Ann Oncol*. 2011; 22 (4): p. 808-14.
- (8) Glaser S, Vargo J.A, Balasubramani G.K, Beriwal S. Stage II testicular seminoma: patterns of care and survival by treatment strategy. *Clinical Oncology*. 2016; 28 (8): p. 513-521.
- (9) Paly J.J., et al. Management and outcomes of clinical stage IIA/B seminoma: Results from the National Cancer Data Base 1998-2012. *Practical radiation oncology*. 2016; 6 (6): p. e249-e258.
- (10) Classen J, et al. Radiotherapy for stages IIA/B testicular seminoma: final report of a prospective multicenter clinical trial. *J Clin Onco.*, 2003; 21 (6): p. 1101-6.
- (11) Chung P.W, et al. Stage II testicular seminoma: patterns of recurrence and outcome of treatment. *Eur Urol*. 2004; 45 (6): p. 754-59; discussion 759-60.
- (12) International Germ Cell Consensus Classification: a prognostic factor-based staging system for metastatic germ cell cancers. International Germ Cell Cancer Collaborative Group. *J Clin Oncol*. 1997; 15 (2): p. 594-603.
- (13) Abratt R.P, McAdam GL, Pontin AR, Barnes RD, Ball HS.. Primary chemotherapy for stage 2 testis cancer. *S Afr J Surg*. 1997; 35 (4): p. 203-5; discussion 205-6.
- (14) Flechon A, Bompas E, Biron P, Droz J:P. Management of post-chemotherapy residual masses in advanced seminoma. *J Urol*. 2002; 168 (5): p. 1975-9.
- (15) Peckham M.J, Horwich A, and Hendry W.F. Advanced seminoma: treatment with cis-platinum-based combination chemotherapy or carboplatin (JM8). *Br J Cancer*. 1985; 52 (1): p. 7-13.
- (16) Puc H.S, et al. Management of residual mass in advanced seminoma: results and recommendations from the Memorial Sloan-Kettering Cancer Center. *J Clin Oncol*. 1996; 14 (2): p. 454-60.
- (17) Duchesne G.M, et al. Radiotherapy after chemotherapy for metastatic seminoma--a diminishing role. MRC Testicular Tumour Working Party. *Eur J Cancer*. 1997; 33 (6): p. 829-35.
- (18) Donohue J.P, et al. The role of retroperitoneal lymphadenectomy in clinical stage B testis cancer: the Indiana University experience (1965 to 1989). *J Urol*. 1995; 153 (1): p. 85-9.
- (19) Williams S.D, et al. Immediate adjuvant chemotherapy versus observation with treatment at relapse in pathological stage II testicular cancer. *N Engl J Med*. 1987; 317 (23): p. 1433-8.
- (20) Ravi P, Gray K.P, O'Donnel E.K, Sweeney C.J. A meta-analysis of patient outcomes with subcentimeter disease after chemotherapy for metastatic non-seminomatous germ cell tumor. *Ann Oncol*. 2014; 25 (2): p. 331-8.



RETROPERİTONEAL LENF NODU DİSEKSİYONU

Dr. Bülent Akdoğan, Dr. Mesut Altan

Hacettepe Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Üroloji Anabilim Dalı

Özet

Retroperitoneal lenf nodu diseksiyonu (RPLND) düşük evre testis tümörlerinde popülaritesi azalmış bir tedavi olmasına rağmen, ileri evre hastalıkta önemli bir cerrahi tedavi modalitesidir. Yıllar içinde artan kemoterapi etkinliğine bağlı olarak endikasyonlarında değişiklikler olmuştur. Bunun yanında, komplikasyonları azaltmak ve yaşam kalitesi parametrelerini artırmak için sınırlarında değişiklikler olmuştur. İleri evre germ hücreli tümörlerin tedavi ve evrelemedeki katkıları yanında, üroloji pratiğindeki “en zor cerrahilerden birisi olduğu” unutulmamalıdır. Her kemoterapi sonrası germ hücreli testis tümörü hastası, multidisipliner takımın bir parçası olan üroonkolog, medikal onkolog ve radyasyon onkoloğu tarafından değerlendirilmelidir.

Abstract

Post-chemotherapy retroperitoneal lymph node dissection (PC-RPLND) is considered an important surgical therapeutic modality in advanced germ cell tumors (GCTs) despite its decreased popularity in low stage disease. Its indications have changed over the years due to the effective chemotherapy. Moreover, its borders have changed to decrease complications and to increase the quality of life parameters. Though its benefits in treatment and staging of advanced GCTs, one should not forget that “it’s one of the most challenging surgeries” in urology practice. Each post-chemotherapy GCT patient should be evaluated by uro-oncologist, medical oncologist and radiation oncologist as a part of multidisciplinary team.

Giriş

Testis tümör insidansı 2004 yılında 100,000’de 5,1 olarak bildirilmiş, yıllar içinde özellikle seminom ve evre I tümörlerde daha fazla olmak üzere artış trendi göstermektedir⁽¹⁻³⁾. Testis tümörlerinin yaklaşık %95 gibi büyük bir kısmını germ hücreli tümörler (GHT) oluşturmaktadır. GHT’ler seminom ve non-seminomatöz germ hücreli tümörler (NSGHT) olarak sınıflandırılmaktadır. Bu sınıflamanın nedeni her iki histolojik tip arasında sıklıkla görülme yaşı, tanı anındaki evre ve Uluslararası Germ Hücreli Kanser Ortak Araştırma Grubunun (IGCCG) geliştirdiği risk sınıflamasındaki farklılıklardır^(2,4,5). Bir diğer önemli fark ise seminomlar radyosensitif tümörlerdir⁽⁶⁾. Böylelikle bu iki grubun farklı tedavilerinin ve farklı risk bazlı tedavi seçeneklerinin olması şartıdır.

vilerinin ve farklı risk bazlı tedavi seçeneklerinin olması şartıdır.

Retroperiton %70-80 oranında testis tümörlerinin ilk yayılım yeridir⁽⁷⁾. Bu nedenle retroperitoneal lenf nodu diseksiyonu (RPLND), testis tümörlerinde önemli bir tedavi seçeneğidir. Etkin kemoterapi rejimlerinin kullanılması ile birlikte RPLND’yi içine alan multimodal tedavi özellikle ileri evre testis tümörleri için mükemmel sonuçlar vermektedir⁽⁸⁾. Son yıllarda evre I tümörlerde etkin kemoterapi nedeniyle daha geri plana atılmış bir tedavi seçeneği olmasına rağmen, ileri evre hastalıkta multimodal tedavinin değişmez bir parçasıdır.

Üroloji pratiğinin en zor ameliyatlarından biri olan RPLND, yıllar içinde anatomisinin daha iyi anlaşılması,

tümör dağılımının daha iyi bilinmesi, kemoterapi etkinliği gibi nedenlerle hem teknik hem de endikasyon açısından evrilmiştir. Böylelikle komplikasyonların azaltılması ve onkolojik sonuçların iyileştirilmesi amaçlanmıştır. Endikasyonların hastalığın evresine göre iyi bilinmesi, artan cerrahi deneyim ve komplikasyonlarının iyi yönetilmesi RPLND'yi testis tümörleri için temel cerrahi yapmıştır.

Evre 1 NSGHT'lerde RPLND

Evre 1 NSGHT tedavisinde izlem, bir veya iki kür BEP, RPLND gibi birbirinden tamamen farklı tedavi seçenekleri bulunmaktadır ve hangi hastaya hangi tedavinin önerileceği tedavinin en önemli kısmını oluşturmaktadır. Bu yüzden bu grupta risk bazlı tedavi seçeneği ön plana çıkmaktadır. Evre 1 NSGHT'li 2587 hastanın meta analizinde %29 okült metastaz varlığı görülmüş ve vasküler invazyon (Vİ) varlığı, MIB-1 monoklonal antikor ile yüksek proliferasyonun gösterilmesi, ECA'nın primer histoloji olması, yüksek T evresi okült metastaz için bağımsız risk faktörleri olarak bulunmuştur⁽⁹⁾. 2015 yılında yayınlanan 78 hastalık izlem serisinde lenfovasküler invazyon varlığı ve yolk sak dominansı (\geq %50) olan grupta relaps oranı %75 olarak bulunmuştur⁽¹⁰⁾. İsveç ve Norveç Testis Kanseri Grubunun (SWENOTECA) çalışmasında Vİ olmayan grupta; izlem kolunda %11,5, 1 kür BEP kolunda %1,3 oranında relaps, 2 kür BEP kolunda relaps izlenmemiş olup Vİ olan 239 hastalık grupta; izlem kolunda %41,7, 1 kür BEP kolunda %3,2 relaps, 2 kür BEP kolunda ise relaps bildirilmemiştir⁽¹¹⁾.

Ortanca takip süresi 86 ay olan 322 RPLND yapılan evre 1 hastanın sonuçlarının yayınlandığı çalışmada toplam relaps oranı %16,3, retroperitoneal relaps oranı %1,9 ve RPLND sınırları içindeki relaps oranı %0,3 olarak bildirilmiştir⁽¹²⁾. 191 bir kür BEP, 191 RPLND içeren randomize faz 3 klinik çalışmanın sonuçları incelendiğinde; BEP kolunda 2, RPLND kolunda ise 15 relaps bildirilmiştir⁽¹³⁾. Sonuçlar değerlendirilirken cerrahinin farklı merkezlerde uygulanması, tek taraflı RPLND yapılması gibi faktörler de göz önünde tutulmalıdır. Her ne kadar deneyimli cerrahların ve büyük merkezlerin sonuçları baz alınıp belirtile de kabul edilebilir komplikasyon oranları ve düşük retroperitoneal relaps oranına bağlı azalmış takip tomografisi bir avantaj olarak görülebilir⁽¹⁴⁾.

Vİ olmayan pT1 hastalarda ilk seçenek olarak izlem, Vİ olan veya pT2-T4 hastalarda ise 1 veya 2 kür BEP kemoterapi rejimi ilk seçenek tedavi olarak önerilebilir⁽¹⁵⁾. Özellikle Vİ varlığında ve kemoterapi istemeyen hastalarda RPLND bir seçenek olarak görülebilir.

İleri Evre NSGHT'lerde KS-RPLND

En önemli kemoterapi sonrası (KS) RPLND argümanlarından biri primer kemoterapi sonrası yaklaşık %15 canlı tümör varlığıdır^(16, 17). KS-RPLND sonrası canlı tümör bulunan 61 hastayı değerlendiren çalışmada adjuvan kemoterapinin etkinliği gösterilmemiş olup 5 yıllık progresyonsuz sağkalım %65 olarak bildirilmiştir⁽¹⁸⁾. Kemoterapi sonrası canlı tümör varlığı rekürrensiz sağkalım için bağımsız bir kötü prognostik göstergesi olmasına rağmen KS-RPLND yapılan ve canlı tümörü olan hastalarda en önemli prognostik faktörün komplet olarak kitlenin çıkartılması olduğu bilinmektedir⁽¹⁸⁻²⁰⁾. Bir diğer KS-RPLND avantajı ise bu grupta yaklaşık %40 teratom varlığıdır⁽²¹⁾. Teratomlarda cerrahi gerekliliğinin sebebi, bunların kemorezistan olmaları, "growing teratoma syndrome" geliştirebilmeleri ve uzun dönemde malign ransformasyon gerçekleşme riski olarak özetlenebilir⁽²²⁻²⁴⁾. KS-RPLND sonrası teratom bulunan 210 hastanın incelendiği çalışmada %85 matür teratom, %7 immatür teratom, %8 malign transformasyon izlenmiştir⁽²⁵⁾.

Kemoterapi sonrası canlı tümör veya teratom varlığını belirlemek için bilgisayarlı tomografi (CT) veya manyetik rezonans (MR) yetersiz kalmaktadır^(26, 27). 212 evre IIC ve III NSGHT içeren çalışmada canlı tümör varlığı için PET'in sensitivitesi %70, spesifitesi %48 olarak bildirilmiştir⁽²⁸⁾. PET, CT ve marker (AFP/HCG) için doğruluk oranları sırasıyla; %56, %55 ve %56 olarak bildirilmiştir ve aralarında fark bulunamamıştır. KS-RPLND endikasyonu için oluşturulmuş modeller de bulunmaktadır⁽²⁹⁾. 2007 yılında Steyerberg ve arkadaşları tarafından yapılan model (teratom, marker düzeyleri, kitle boyutu, kitlenin küçülme oranı) valide edilmiş ve nekrozu ayırt edebileceği gösterilmiştir⁽³⁰⁾. Fakat bu modellerle teratom ve canlı tümör ayırt edilememektedir.

KS-RPLND öncesinde marker normalizasyonu gereklidir. Kemoterapi sonrası yükselen marker canlı tümör varlığı ile doğrudan ilişkilidir. Fakat kemoterapi öncesi çok yüksek HCG düzeyleri olan hastalarda marker normalizasyonu için beklenen süre uzayabilir. Kemoterapi sonrası plato yapan marker varlığında markerin düşmesi beklenir. Aynı zamanda kistik teratomun içerdiği değişken düzeydeki AFP ve HCG'nin kana sızması yüksek ama plato yapmış marker düzeyiyle ilişkilidir. Kemoterapi sonrası yükselmeyen, plato yapmış marker varlığında RPLND bir tedavi seçeneğidir⁽³¹⁾.

Sonuç olarak evre II ve daha yüksek NSGHT'de primer kemoterapiyi takiben canlı tümör veya teratom olasılığı yaklaşık %50 olup görüntüleme yöntemleriyle bu grubu tanımak bugün için olası görülmemektedir. Bu nedenle postkemoterapi >1 cm retroperitoneal artık kitlesi

olanlara KS-RPLND yapılmalıdır⁽⁸⁾. Fakat kemoterapi sonrası retroperitoneal ≤ 10 mm kitlesi olanlarda takipte relaps oranının %6-9 olduğu hasta ile konuşulmalı ve izlemin devamına buna göre karar verilmelidir⁽⁸⁾.

İleri Evre Seminomlarda KS-RPLND

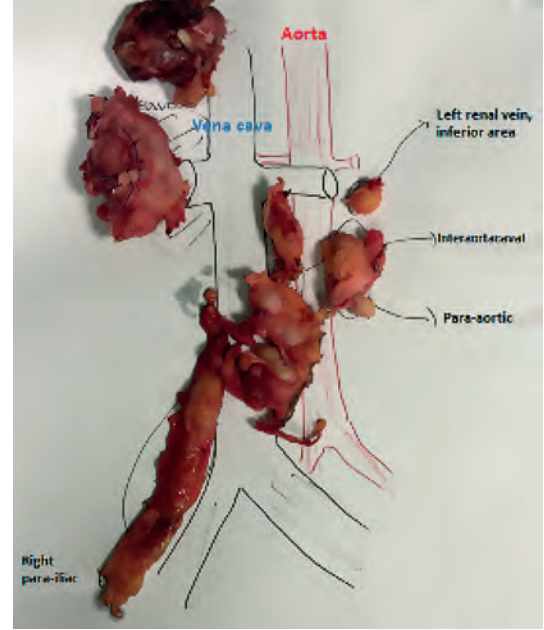
Seminomlarda teratom ve malign transformasyon riski NSGHT'lere oranla daha az tedirgin edicidir. Flec-hon ve ark. 79 ileri evre seminomu olan hastanın sonuç-larını yayınlamış, 78 hastanın (1 hasta KT toksitesi ne-deniyile ölmüş) %13'ünde canlı tümör bulunmuş ve hep-sinin KS artık kitle boyutunun 3 cm ve daha büyük ol-duğunu bildirmiştir⁽³²⁾. Puc ve ark. sisplatin bazlı KT alan 104 ileri evre seminomda < 3 cm rezidüel kitlesi olanlarda başarısızlığı %3 (2/74), ≥ 3 cm olanlarda ise %27 (8/30) olarak bildirmişlerdir⁽³³⁾. Herr ve ark. 55 ileri evre seminomda ≥ 3 cm kitlesi olanlarda %30 (8/27) canlı tümör (6 seminom, 2 teratom) olduğunu, < 3 cm olanlarda ise hiç canlı tümör olmadığını bildirmiş-lerdir⁽³⁴⁾.

Seminomlarda önemli bir avantaj ise görüntüleme çalışmalarıdır. 37 hastalık çalışmada 3 cm, PET'in doğ-ruluğu için eşik değer olarak bulunmuştur⁽³⁵⁾. 56 hastalık çalışmada ise KS seminomlarda PET'in sadece iki has-tada yanlış negatif değer verdiği, yanlış pozitif değer vermediği bildirilmiştir ve iki yanlış negatif sonuç da < 3 cm'lik grupta bildirilmiştir⁽³⁶⁾. 3 cm değeri PET doğru-luğu için eşik değer kabul edilmektedir ve kemoterapi-den en az 8 hafta sonra önerilmektedir. Seminomlarda kemoterapi sonrası 2-18fluoro-deoxy-D-glucose PET önemli bir tanısal avantajdır ve pozitif bulgular varlığın-da KS-RPLND önerilmelidir.

RPLND Sınırları

1960'lı yıllarda lenfografinin kullanılmasıyla birlikte testis lenf akımının suprahiler lenf nodalarına, sağ testi-sin sol tarafa, sol tarafın ise sağ tarafa geçebileceği gös-terilmiştir⁽³⁷⁾. Suprahiler, parakaval, prekaval, paraaortik, preaortik, interaortakaval ve common ilyak bölgeleri kapsayan genişletilmiş rezeksiyondan ilk olarak supra-hiler diseksiyon bırakılmaya başlanmıştır. Weissbach ve Boedefeld 214 evre 2 (bulky hastalık dahil edilmemiş) hastalık serisinde pN1 tümörlerde sağ yerleşimli tümör-ler için primer metastaz yeri interoartokaval, sol yerleşimli tümörler için ise paraaortik bölge olarak belirtil-miştir ve sağ şablonun %97, sol şablonun %95 lenf no-dunu kapsadığını bildirmişlerdir⁽³⁸⁾. Testis Tümörü Ça-lışma Grubu "taraf spesifik template RRLND olarak" sağ taraf tümörlerinde parakaval, prekaval, interaorta-kaval, preaortik, ipsilateral iliak diseksiyonu, sol taraf için ise preaortik, paraaortik diseksiyonu önermektedir.

Şekil 1'de sağ testis tümörü için yapılan modifiye tem-plate lenf nodu diseksiyonunun şematik çizimi verilmiş-tir. Taraflar için bu modifiye template diseksiyon > 95 metastaz oranını kapsamaktadır⁽³⁸⁾. Şekil 2'de interaor-takaval yerleşimli lenf nodunun çıkarılırken ve çıkartıl-dıktan sonraki görüntüsü verilmiştir.

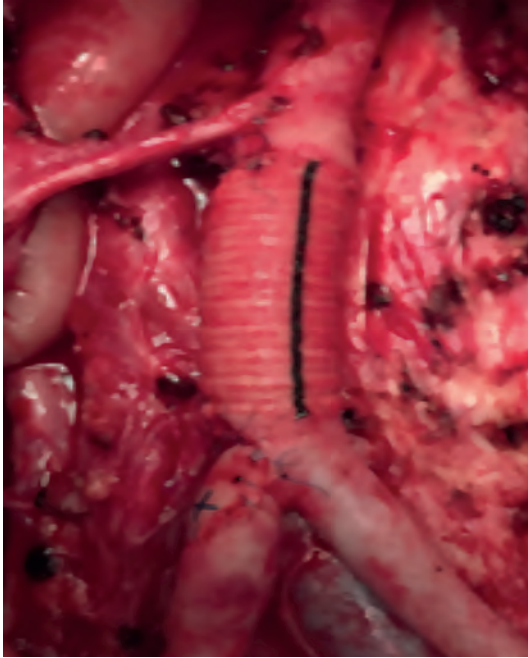
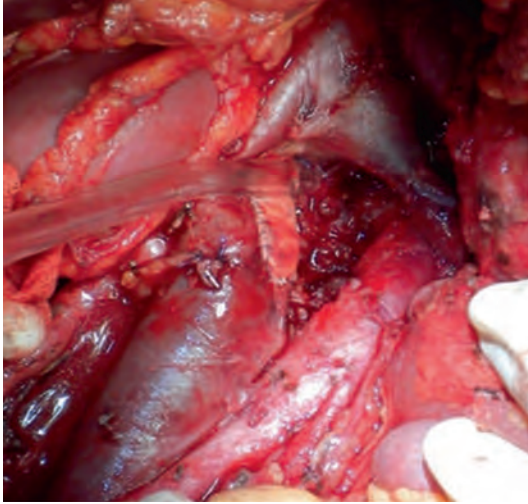


Şekil 1. Sağ testis tümörü için yapılan KS-RPLND.

Modifiye tekniklerin kullanılmasının en önemli ar-gümanı komplikasyon oranını düşürmek ve cerrahiye ko-laylaştırmaktır. Diğer bir önemli konu ise karşı taraftaki kısıtlı diseksiyon ile sinirlerin korunması ve antegrad ejakülasyonun sağlanmasıdır. Naravan ve arkadaşlarının yaklaşık hastaların yarısında ejakülasyonun spontan dö-nüş yaptığını bildirmesi bu tekniğin önemli bir başlangıç noktasıdır⁽³⁹⁾. Heidenreich ve arkadaşları çalışmalarında testisin primer iniş zonunda ve ≤ 5 cm kitlesi olan has-talara modifiye template, diğer hastalara ise radikal tem-plate yapmışlar, antegrad ejakülasyon oranlarını sırasıyla %85 ve %25 olarak bildirmişlerdir⁽⁴⁰⁾. Bir diğer önemli sinir koruma tekniği ise sempatik sinirlerin tanınması ve korunmasıdır. Böylelikle bilateral full template RPLND yapılan hastalarda bile sinir koruyucu yaklaşım uygulanabilmektedir. İntraoperatif elektrositümlasyon kullanımının intraoperatif sinirlerin tanınmasında yar-dımcı olabileceği vurgulanmıştır⁽⁴¹⁾.

Modifiye template tekniklerin kullanılmasının avan-tajlarının olduğu aşikardır. Fakat olası kısıtlayıcı basamakları da mevcuttur. Carver ve arkadaşlarının 532 has-talık KS-RPLND çalışmasında %7-32 oranında ekstraplate hastalık olduğunu bildirmiş ve ekstraplate hastalık için en önemli risk faktörünün > 5 cm rezidüel

kitle olduğunu bildirmişlerdir⁽⁴²⁾. 500 hastanın retrospektif verilerinin tarandığı çalışmada ise pN1 hastalıkta %1-11, pN2/3 hastalıkta ise %5-33 ekstraplante hastalık oranı bildirilmiştir⁽⁴³⁾. Aynı zamanda modifiye RPLND ile çıkarılan lenf nodu sayısının azalacağı çıkarımını yapmak yanlış olmayacaktır. Carver ve arkadaşları >10, >30 ve >50 adet lenf nodu çıkartılanlarda iki yıllık rekürrensiz sağkalım oranlarını sırasıyla %90, %95 ve %97 olarak bildirmişlerdir⁽⁴⁴⁾.



Şekil 2. Vena kavaya (üst) ve aortaya (alt) yerleştirilen greftler.

Komplikasyonlar

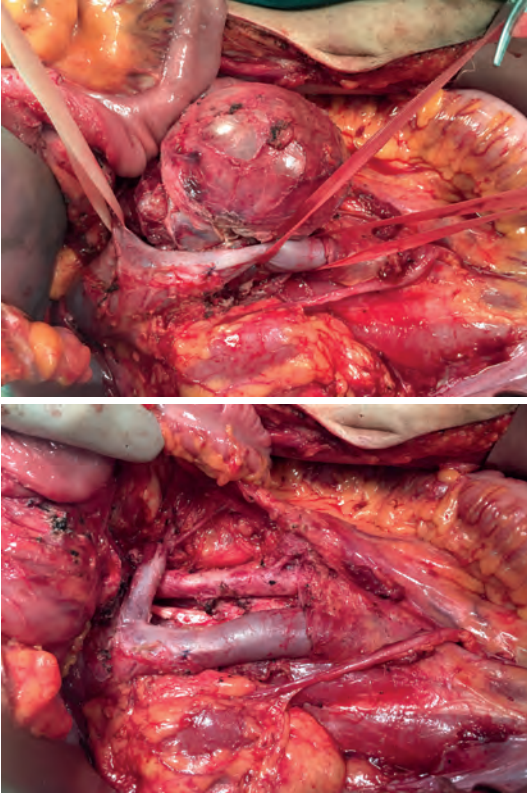
Tümörün çevre dokulara veya organlara invazyonu, kemoterapinin ve özellikle seminomlarda tümörün

den olduğu desmoplastik reaksiyon nedeniyle RPLND komplikasyona ve ek cerrahi prosedürlere açık bir cerrahidir. Baniel ve arkadaşları, 603 KS-RPLND hastasında 125 (%20,7) hastada 144 komplikasyon, %0,8 mortalite ve rezidüel kitle boyutunun ≥ 5 cm olmasını komplikasyon için en önemli risk faktörü olarak bildirmişlerdir⁽⁴⁵⁾. Bleomisin neden olduğu pulmoner toksite ve ek pulmoner prosedür nedeniyle en sık pulmoner komplikasyonlar görülmüştür. Özellikle bleomisin toksitesine bağlı gelişen adult respiratory distress sendromu mortal bir komplikasyondur⁽⁴⁶⁾.

RPLND sırasında yaklaşık %20-33 oranlarında büyük damar onarımı, nefrektomi, splenektomi, pankreatik rezeksiyon, hepatic rezeksiyon, barsak rezeksiyonu ϕ stoma gibi ek prosedürler uygulanmaktadır⁽⁸⁾. En sık yapılan ek prosedürler ise büyük damar onarımı ve nefrektomidir^(47, 48). Şekil 2' de retroperiton kitelleri çıkartılırken ortaya çıkan büyük damar komplikasyonlarına bağlı vena kavaya konan "patch" ve aorta yerleştirilen "greft" görülmektedir. Cary ve ark. 755 KS-RPLND içeren çalışmada ek prosedür oranını %22.1 olarak bildirmişler ve ek prosedür gereksinimini; kitle boyutu, yüksek serum markerları, RPLND patolojisi ile ilişkili bulmuşlardır⁽⁴⁹⁾.

Kemoterapinin ve kemoterapi alan gruptaki ileri evre hastalığın da komplikasyonlara ve ek prosedürlere etkisi yadsınamaz. Williams et al KS-RPLND'nu primer RPLND'ye oranla daha uzun ameliyat zamanı, daha fazla kan kaybı ile ilişkili bulmuşlardır⁽⁵⁰⁾. KS ve primer RPLND'yi karşılaştıran çalışmada uzamış hospitalizasyonun yanı sıra nefrektomi başta olmak üzere büyük damar onarımı, bağırsak rezeksiyonu gibi ek prosedürler KS grupta daha yüksek bulunmuştur⁽⁵¹⁾. Diğer bir önemli konu ise seminoma bağlı yoğun desmoplastik reaksiyondur⁽⁵²⁾. Seminomlarda komplikasyon ve ek prosedür oranı NSGHT'lere oranla daha yüksek olmakla birlikte bu grupta inkomplet rezeksiyon da önemli bir sorundur^(32, 52, 53). Yüksek doz kemoterapi sonrası büyük kitlesi olan seminom vakaları, ürolojinin en zorlu olgularını temsil etmektedir. Bu sebeple bu ameliyatlara girerken bütün hazırlıkları eksiksiz yapmak, özellikle genel cerrahi ve kalp damar cerrahisi bölümündeki arkadaşların desteğini önceden planlamak son derece önemlidir.

KS-RPLND'de oluşacak komplikasyonları önlemenin belki de en önemli basamağı tecrübeli ellerde, deneyimli merkezlerde yapılmasıdır⁽⁵⁴⁾. 993 hastalık çalışmada yüksek cerrahi volüm azalmış komplikasyon oranıyla ilişkili bulunmuştur⁽⁵⁵⁾. Mosharafa ve ark. Haziran 2000-2002 arasında yapılan KS-RPLND ile Haziran 1900-1992 arasında yapılanların sonuçlarını karşılaştırmışlar ve yıllar içinde komplikasyon, hasanede kalış süresi ve ek girişim oranının azaldığını bildirmişlerdir⁽⁵⁶⁾.



Şekil 3. İnteraortakaval yerleşimli kitlenin çıkarılırken (üst) ve çıkartıldıktan sonraki (alt) cerrahi alan.

KS-RPLND Patolojisi

Daha önce bahsedildiği gibi KS-RPLND'nin en önemli argümanı canlı tümör veya teratom varlığıdır. KS-RPLND sonrası nekroz %25-52, canlı tümör (\pm teratom) %9-31, sadece teratom ise %27-67 oranında görülmektedir⁽⁵⁷⁻⁶¹⁾.

Teratomunda ek bir tedaviye ihtiyaç duyulmamasının yanı sıra komplet olarak çıkarılması önem taşımaktadır⁽⁶²⁾. Geç rekürrens histolojisi genellikle matür veya immatür teratom, kötü prognozlu seyreden sarkomoid tümör olarak bildirilmiştir^(57, 63). Marker negatif olan ve büyüyen kitle varlığında growing teratoma sendromu akla gelmelidir.

KS-RPLND sonrası en önemli grup ise canlı tümörü olan hastalardır. Fox ve arkadaşlarının 417 KS-RPLND içeren çalışmasında 43 (%10) hastada canlı tümör olduğu bildirilmiştir⁽⁶⁴⁾. 34 komplet rezeksiyon yapılan hastanın 27 tanesine postoperatif KT verilmiş diğer 7 hastaya verilmemiştir. KT verilmeyen 7 hastanın kaybedil-

diği, KT verilen grupta ise hastaliksız sağkalımın %70 olduğu bildirilmiştir. Fizazi ve arkadaşlarının KS-RPLND yapılan ve 238 canlı tümürlü hastayı içeren çalışmalarında sağkalımı belirleyen bağımsız prognostik faktörler; IGCCCG orta ve yüksek risk grup, >10% canlı tümör varlığı ve inkomplet rezeksiyon yapılması olarak bildirilmiştir⁽¹⁹⁾. Bu çalışmada adjuvan kemoterapinin rekürrensiz sağkalımı uzattığı gösterilse de genel sağkalım üzerine etkisi gösterilememiştir. 2008 yılında yapılan ve bu çalışmayı valide eden çalışmada ise postoperatif kemoterapi alan grup ile sadece relaps gelişince tedavi edilen grup arasında sağkalım farkı gösterilememiştir⁽¹⁸⁾.

Salvage Kemoterapi Sonrası RPLND

İleri evre GHT'lerde ilk kemoterapi rejimi sonrasında marker pozitifliği veya hastalık progresyon oranı yaklaşık %10 olarak bildirilmiştir^(58, 60). Bir rejimden daha fazla kemoterapi alan grupta canlı tümör oranı yaklaşık %50 olarak bildirilmiştir. Salvage yapılan KS-RPLND'de komplet rezeksiyon oranları %50-70 ve 5 yıllık sağkalım oranları %45-60 olarak bildirilmiştir⁽⁸⁾. Komplet rezeksiyon oranları ve sağkalım oranları göz önüne alındığında çoklu kemoterapi rejimi sonrası RPLND'nin bu grubun tedavisinin önemli bir parçası olduğu çıkarımını yapmak yanlış değildir.

Eggerer ve arkadaşları 71 tane ≥ 2 kemoterapi rejimi alan ve RPLND yapılan hastanın sonuçlarını yayınlamışlar ve canlı tümör, teratom ve fibrozis oranlarını sırasıyla %28, %21 ve %51 olarak bildirmişlerdir⁽⁶⁵⁾. Takasın içeren sekonder kemoterapi rejimi alanlarda diğer rejim (platin içeren rejimler) alanlara oranla canlı tümör oranı daha düşük, fibrozis oranı daha yüksek, teratom oranları ise benzer olarak bildirilmiştir.

Umutsuzluk Cerrahisi

Kemoterapi sonrası yüksek tümör marker varlığında yapılan cerrahi olarak tanımlanır. Albers ve arkadaşlarının 30 salvage cerrahi içeren çalışmasında canlı tümör oranını %64, uzun dönem başarıyı ise %50 olarak bildirilmiştir⁽⁶⁶⁾. Beck ve arkadaşları kemoterapi sonrası marker yükseliği olan 114 RPLND hastasının sonuçlarını yayınlamışlar, beta HCG, AFP, redo RPLND ve canlı tümör varlığını kötü prognostik faktör olarak bulmuşlardır⁽⁶⁷⁾. Ortanca 8 ayda 53 hasta kaybedilmiş ve 5 yıllık genel sağkalım %54 olarak bildirilmiştir.

KAYNAKLAR

- (1) Holmes, L., Jr., Escalante, C., Garrison, O. et al.: Testicular cancer incidence trends in the USA (1975-2004): plateau or shifting racial paradigm? *Public Health*, 122: 862, 2008.
- (2) Powles, T. B., Bhardwa, J., Shamash, J. et al.: The changing presentation of germ cell tumours of the testis between 1983 and 2002. *BJU Int*, 95: 1197, 2005.
- (3) McGlynn, K. A., Devesa, S. S., Graubard, B. I. et al.: Increasing incidence of testicular germ cell tumors among black men in the United States. *J Clin Oncol*, 23: 5757, 2005.
- (4) Rayson, D., Burch, P. A., Richardson, R. L.: Sarcoidosis and testicular carcinoma. *Cancer*, 83: 337, 1998.
- (5) 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*, 15: 594, 1997.
- (6) Hallemeier, C. L., Choo, R., Davis, B. J. et al.: Excellent long-term disease control with modern radiotherapy techniques for stage I testicular seminoma--the Mayo Clinic experience. *Urol Oncol*, 32: 24.e1, 2014.
- (7) Sheinfeld, J.: Nonseminomatous germ cell tumors of the testis: current concepts and controversies. *Urology*, 44: 2, 1994.
- (8) Akdoğan, B., Altan, M.: Post-chemotherapy Retroperitoneal Lymph Node Dissection in Advanced Germ Cell Tumors. In: *Principles and Practice of Urooncology: Springer*, pp. 153-168, 2017.
- (9) Vergouwe, Y., Steyerberg, E. W., Eijkemans, M. J. et al.: Predictors of occult metastasis in clinical stage I nonseminoma: a systematic review. *J Clin Oncol*, 21: 4092, 2003.
- (10) Li, X., Guo, S., Wu, Z. et al.: Surveillance for patients with clinical stage I nonseminomatous testicular germ cell tumors. *World J Urol*, 33: 1351, 2015.
- (11) Tandstad, T., Dahl, O., Cohn-Cedermark, G. et al.: Risk-adapted treatment in clinical stage I nonseminomatous germ cell testicular cancer: the SWENOTECA management program. *J Clin Oncol*, 27: 2122, 2009.
- (12) Nicolai, N., Miceli, R., Artusi, R. et al.: A simple model for predicting nodal metastasis in patients with clinical stage I nonseminomatous germ cell testicular tumors undergoing retroperitoneal lymph node dissection only. *J Urol*, 171: 172, 2004.
- (13) Albers, P., Siener, R., Kroke, S. et 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: AUC trial AH 01/94 by the German Testicular Cancer Study Group. *J Clin Oncol*, 26: 2966, 2008.
- (14) Foster, R. S., Roth, B. J.: Clinical stage I nonseminoma: surgery versus surveillance. *Semin Oncol*, 25: 145, 1998.
- (15) ALTAN, M., HABERAL, H. B., AKDOĞAN, B.: Evre I Germ Hücreli Testis Tümörlerinde Tedavi Yaklaşımları. *Türkiye Klinikleri Urology-Special Topics*, 9: 32, 2016.
- (16) Carver, B. S., Serio, A. M., Bajorin, D. et al.: Improved clinical outcome in recent years for men with metastatic nonseminomatous germ cell tumors. *J Clin Oncol*, 25: 5603, 2007.
- (17) Spiess, P. E., Brown, G. A., Pisters, L. L. et al.: Viable malignant germ cell tumor in the postchemotherapy retroperitoneal lymph node dissection specimen: can it be predicted using clinical parameters? *Cancer*, 107: 1503, 2006.
- (18) Fizazi, K., Oldenburg, J., Dunant, A. et al.: Assessing prognosis and optimizing treatment in patients with postchemotherapy viable nonseminomatous germ-cell tumors (NSGCT): results of the sCR2 international study. *Ann Oncol*, 19: 259, 2008.
- (19) 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*, 19: 2647, 2001.
- (20) Spiess, P. E., Brown, G. A., Liu, P. et al.: Predictors of outcome in patients undergoing postchemotherapy retroperitoneal lymph node dissection for testicular cancer. *Cancer*, 107: 1483, 2006.
- (21) Carver, B. S., Bianco, F. J., Jr., Shayegan, B. et al.: Predicting teratoma in the retroperitoneum in men undergoing post-chemotherapy retroperito-

- neal lymph node dissection. *J Urol*, 176: 100, 2006.
- (22) Andre, F., Fizazi, K., Culine, S. et al.: The growing teratoma syndrome: results of therapy and long-term follow-up of 33 patients. *Eur J Cancer*, 36: 1389, 2000.
- (23) El Mesbahi, O., Terrier-Lacombe, M. J., Rebischung, C. et al.: Chemotherapy in patients with teratoma with malignant transformation. *Eur Urol*, 51: 1306, 2007.
- (24) Donadio, A. C., Motzer, R. J., Bajorin, D. F. et al.: Chemotherapy for teratoma with malignant transformation. *J Clin Oncol*, 21: 4285, 2003.
- (25) Carver, B. S., Shayegan, B., Serio, A. et al.: Long-term clinical outcome after postchemotherapy retroperitoneal lymph node dissection in men with residual teratoma. *J Clin Oncol*, 25: 1033, 2007.
- (26) Toner, G. C., Panicek, D. M., Heelan, R. T. et al.: Adjunctive surgery after chemotherapy for nonseminomatous germ cell tumors: recommendations for patient selection. *J Clin Oncol*, 8: 1683, 1990.
- (27) Stomper, P. C., Kalish, L. A., Garnick, M. B. et al.: CT and pathologic predictive features of residual mass histologic findings after chemotherapy for nonseminomatous germ cell tumors: can residual malignancy or teratoma be excluded? *Radiology*, 180: 711, 1991.
- (28) Oechsle, K., Hartmann, M., Brenner, W. et al.: [18F]Fluorodeoxyglucose positron emission tomography in nonseminomatous germ cell tumors after chemotherapy: the German multicenter positron emission tomography study group. *J Clin Oncol*, 26: 5930, 2008.
- (29) Steyerberg, E. W., Keizer, H. J., Fossa, S. D. et al.: Prediction of residual retroperitoneal mass histology after chemotherapy for metastatic nonseminomatous germ cell tumor: multivariate analysis of individual patient data from six study groups. *J Clin Oncol*, 13: 1177, 1995.
- (30) Vergouwe, Y., Steyerberg, E. W., Foster, R. S. et al.: Predicting retroperitoneal histology in postchemotherapy testicular germ cell cancer: a model update and multicentre validation with more than 1000 patients. *Eur Urol*, 51: 424, 2007.
- (31) Daneshmand, S., Albers, P., Fossa, S. D. et al.: Contemporary management of postchemotherapy testis cancer. *Eur Urol*, 62: 867, 2012.
- (32) Flechon, A., Bompas, E., Biron, P. et al.: Management of post-chemotherapy residual masses in advanced seminoma. *J Urol*, 168: 1975, 2002.
- (33) Puc, H. S., Heelan, R., Mazumdar, M. et al.: Management of residual mass in advanced seminoma: results and recommendations from the Memorial Sloan-Kettering Cancer Center. *J Clin Oncol*, 14: 454, 1996.
- (34) Herr, H. W., Sheinfeld, J., Puc, H. S. et al.: Surgery for a post-chemotherapy residual mass in seminoma. *J Urol*, 157: 860, 1997.
- (35) De Santis, M., Bokemeyer, C., Becherer, A. et al.: Predictive impact of 2-18fluoro-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography for residual postchemotherapy masses in patients with bulky seminoma. *J Clin Oncol*, 19: 3740, 2001.
- (36) De Santis, M., Becherer, A., Bokemeyer, C. et al.: 2-18fluoro-deoxy-D-glucose positron emission tomography is a reliable predictor for viable tumor in postchemotherapy seminoma: an update of the prospective multicentric SEMPET trial. *J Clin Oncol*, 22: 1034, 2004.
- (37) Busch, F. M., Sayegh, E. S.: Roentgenographic visualization of human testicular lymphatics: a preliminary report. *J Urol*, 89: 106, 1963.
- (38) Weissbach, L., Boedefeld, E. A.: Localization of solitary and multiple metastases in stage II nonseminomatous testis tumor as basis for a modified staging lymph node dissection in stage I. *J Urol*, 138: 77, 1987.
- (39) Narayan, P., Lange, P. H., Fraley, E. E.: Ejaculation and fertility after extended retroperitoneal lymph node dissection for testicular cancer. *J Urol*, 127: 685, 1982.
- (40) Heidenreich, A., Pfister, D., Witthuhn, R. et al.: Postchemotherapy retroperitoneal lymph node dissection in advanced testicular cancer: radical or modified template resection. *Eur Urol*, 55: 217, 2009.
- (41) Recker, F., Tscholl, R.: Monitoring of emission as direct intraoperative control for nerve sparing retroperitoneal lymphadenectomy. *J Urol*, 150: 1360, 1993.
- (42) Carver, B. S., Shayegan, B., Eggener, S. et al.: Incidence of metastatic nonseminomatous germ cell tumor outside the boundaries of a modified postchemotherapy retroperitoneal lymph node dissection. *J Clin Oncol*, 25: 4365, 2007.

- (43) Eggener, S. E., Carver, B. S., Sharp, D. S. et al.: Incidence of disease outside modified retroperitoneal lymph node dissection templates in clinical stage I or IIA nonseminomatous germ cell testicular cancer. *J Urol*, 177: 937, 2007.
- (44) Carver, B. S., Cronin, A. M., Eggener, S. et al.: The total number of retroperitoneal lymph nodes resected impacts clinical outcome after chemotherapy for metastatic testicular cancer. *Urology*, 75: 1431, 2010.
- (45) Baniel, J., Foster, R. S., Rowland, R. G. et al.: Complications of post-chemotherapy retroperitoneal lymph node dissection. *J Urol*, 153: 976, 1995.
- (46) Baniel, J., Sella, A.: Complications of retroperitoneal lymph node dissection in testicular cancer: primary and post-chemotherapy. *Semin Surg Oncol*, 17: 263, 1999.
- (47) Beck, S. D., Foster, R. S., Bihrlé, R. et al.: Aortic replacement during post-chemotherapy retroperitoneal lymph node dissection. *J Urol*, 165: 1517, 2001.
- (48) Nash, P. A., Leibovitch, I., Foster, R. S. et al.: En bloc nephrectomy in patients undergoing post-chemotherapy retroperitoneal lymph node dissection for nonseminomatous testis cancer: indications, implications and outcomes. *J Urol*, 159: 707, 1998.
- (49) Cary, C., Masterson, T. A., Bihrlé, R. et al.: Contemporary trends in postchemotherapy retroperitoneal lymph node dissection: Additional procedures and perioperative complications. *Urol Oncol*, 33: 389.e15, 2015.
- (50) Williams, S. B., McDermott, D. W., Dock, W. et al.: Retroperitoneal lymph node dissection in patients with high risk testicular cancer. *J Urol*, 181: 2097, 2009.
- (51) Macleod, L. C., Rajanahally, S., Nayak, J. G. et al.: Characterizing the Morbidity of Postchemotherapy Retroperitoneal Lymph Node Dissection for Testis Cancer in a National Cohort of Privately Insured Patients. *Urology*, 91: 70, 2016.
- (52) Mosharafa, A. A., Foster, R. S., Leibovich, B. C. et al.: Is post-chemotherapy resection of seminomatous elements associated with higher acute morbidity? *J Urol*, 169: 2126, 2003.
- (53) Ravi, R., Ong, J., Oliver, R. T. et al.: The management of residual masses after chemotherapy in metastatic seminoma. *BJU Int*, 83: 649, 1999.
- (54) Çıtamak, B., Akdoğan, B., Mesut, A. et al.: Post-chemotherapy Retroperitoneal Lymph Node Dissection. *Bull Urooncol*, 2014: 169, 2014.
- (55) Yu, H. Y., Hevelone, N. D., Patel, S. et al.: Hospital surgical volume, utilization, costs and outcomes of retroperitoneal lymph node dissection for testis cancer. *Adv Urol*, 2012: 189823, 2012.
- (56) Mosharafa, A. A., Foster, R. S., Koch, M. O. et al.: Complications of post-chemotherapy retroperitoneal lymph node dissection for testis cancer. *J Urol*, 171: 1839, 2004.
- (57) Hendry, W. F., Norman, A. R., Dearnaley, D. P. et al.: Metastatic nonseminomatous germ cell tumors of the testis: results of elective and salvage surgery for patients with residual retroperitoneal masses. *Cancer*, 94: 1668, 2002.
- (58) de Wit, R., Stoter, G., Kaye, S. B. 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*, 15: 1837, 1997.
- (59) Albers, P., Weissbach, L., Krege, S. et al.: Prediction of necrosis after chemotherapy of advanced germ cell tumors: results of a prospective multicenter trial of the German Testicular Cancer Study Group. *J Urol*, 171: 1835, 2004.
- (60) Debono, D. J., Heilman, D. K., Einhorn, L. H. et al.: Decision analysis for avoiding postchemotherapy surgery in patients with disseminated nonseminomatous germ cell tumors. *J Clin Oncol*, 15: 1455, 1997.
- (61) Hartmann, J. T., Candelaria, M., Kuczyk, M. A. et al.: Comparison of histological results from the resection of residual masses at different sites after chemotherapy for metastatic non-seminomatous germ cell tumours. *Eur J Cancer*, 33: 843, 1997.
- (62) Carver, B. S., Sheinfeld, J.: Management of post-chemotherapy extra-retroperitoneal residual masses. *World J Urol*, 27: 489, 2009.
- (63) Gelderman, W. A., Scraffordt Koops, H., Sleijfer, D. T. et al.: Late recurrence of mature teratoma in nonseminomatous testicular tumors after PVB chemotherapy and surgery. *Urology*, 33: 10, 1989.
- (64) Fox, E. P., Weathers, T. D., Williams, S. D. et al.: Outcome analysis for patients with persistent non-teratomatous germ cell tumor in postchemothe-

- rapy retroperitoneal lymph node dissections. *J Clin Oncol*, 11: 1294, 1993.
- (65) Eggener, S. E., Carver, B. S., Loeb, S. et al.: Pathologic findings and clinical outcome of patients undergoing retroperitoneal lymph node dissection after multiple chemotherapy regimens for metastatic testicular germ cell tumors. *Cancer*, 109: 528, 2007.
- (66) Albers, P., Ganz, A., Hannig, E. et al.: Salvage surgery of chemorefractory germ cell tumors with elevated tumor markers. *J Urol*, 164: 381, 2000.
- (67) Beck, S. D., Foster, R. S., Bihrlle, R. et al.: Outcome analysis for patients with elevated serum tumor markers at postchemotherapy retroperitoneal lymph node dissection. *J Clin Oncol*, 23: 6149, 2005.



METASTATİK GERM HÜCRELİ TÜMÖRLERDE GÜNCEL YAKLAŞIM

Dr. Yüksel Ürün, Dr. Pınar Kubilay Tolunay
Ankara Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı

Özet

Testis kanseri genç erişkin erkeklerde görülen en sık solid tümördür. Genellikle germ hücreli olup temel olarak seminom ve nonseminom olarak ikiye ayrılır. Metastatik hastalıkta ya da nüks durumunda bile tedavi ile şifa sağlanabilir. Risk sınıflamasına göre prognoz ve tedavi belirlenir. Kötü prognozlu grupta standart tedavi 4 kür BEP kemoterapisidir, gecikme olmaksızın tedavinin verilebilmesi başarıyı artırır. Hastalar sistemik tedavi sonrası rezidü cerrahisi açısından değerlendirilmelidir. Nüks ya da refrakter hastalıkta olog kök hücre destekli yüksek doz kemoterapi uygulanabilir. Deneyimli merkezlerde multidisipliner yaklaşım ile başarı şansı artar.

Abstract

Testicular cancer is the most common solid tumor in young adult men. It is generally originated from germ cells and divided into two as seminomas and nonseminomas. The primary goal is to achieve a cure even in relapsed or metastatic disease. Prognosis and treatment are determined according to the risk classification. The standard treatment for patients in the poor-risk group is 4 cycles of BEP chemotherapy. Patients with the post-chemotherapy residual disease should be evaluated for surgery. High-dose chemotherapy and autologous stem cell transplantation is a salvage option in selected relapse or refractory disease. Multidisciplinary management of patients, timely and undelayed administration of chemotherapy in combination with surgery in experienced centers play a key role in success.

Giriş

Testis kanseri 15-35 yaş arasındaki erkeklerde en sık görülen malign neoplazmdir. Testis kanserlerinin yaklaşık %90'ı germ hücreli tümörlerdir (GHT). GHT'ler temel olarak seminom ve nonseminomatöz GHT'ler (NSGHT) olarak sınıflandırılmaktadır⁽¹⁾. Batı toplumunda sıklığı yılda 100.000 erkekte 3-4 yeni vakadır ve gelişmiş ülkelerde insidansı giderek artmaktadır⁽²⁾. Sisplatin temelli kombinasyon rejimlerinin kullanılması ile metastatik germ hücreli tümörlerin prognozunda dramatik iyileşmeler görülmüş ve şifa oranları %80'in üzerine çıkmıştır⁽³⁾. Küratif tedavi için sisplatin içeren çoklu ajan kemoterapi ve rezidüel hastalıkta cerrahi uygulanır. Me-

tastatik germ hücreli tümörlerde tedavinin amacı palyasyon değil, şifa sağlamaktır⁽⁴⁾.

Risk Sınıflaması

Uluslararası Germ Hücreli Kanser Ortak Araştırma Grubunun (IGCCCG) sınıflamasına göre GHT'ler seminom ve nonseminom olmak üzere iki büyük gruba ayrılır. Hastalık yaygınlığı (akciğer dışı viseral metastaz varlığı) ve tedavi öncesi tümör belirteçlerinin düzeyi (AFP, bHCG, LDH), primer tümör yerleşim yeri (testiküler, retroperitoneal, mediastinal) bağımsız prognostik faktörlerdir. Hastalar iyi, orta ve kötü prognostik gruplar olarak sınıflandırılır (Tablo 1)⁽⁵⁾.

Tablo 1: Uluslararası Germ Hücreli Kansere Ortak Araştırma Grubunun Risk Sınıflaması

Prognoz	Nonseminom	Seminom
İyi	<ul style="list-style-type: none"> • Testis veya primer ekstraponadal retroperitoneal tümör • Nonpulmoner viseral metastaz yokluğu • Düşük marker değeri AFP<1000 ng/ml bHCB<5000 IU/l (<1000 ng/ml) LDH<1.5 x normalin üst limiti Herhangi bir primer bölge Herhangi düzeyde tümör marker Ve Nonpulmoner viseral metastaz (karaciğer, beyin, kemik) yokluğu 	<ul style="list-style-type: none"> Herhangi bir primer bölge Herhangi düzeyde tümör marker Ve Nonpulmoner viseral metastaz (karaciğer, beyin, kemik) yokluğu
Orta	<ul style="list-style-type: none"> • Testis veya primer ekstraponadal retroperitoneal tümör • Nonpulmoner viseral metastaz yokluğu • Orta düzeyde marker yüksekliği AFP 1000-10000 ng/ml ve/veya bHCB 5000-50000 IU/l (1000-10000 ng/ml) ve/veya LDH 1.5-10 x normalin üst limiti Herhangi bir primer bölge Herhangi düzeyde tümör marker Ve Nonpulmoner viseral metastaz varlığı 	<ul style="list-style-type: none"> Herhangi bir primer bölge Herhangi düzeyde tümör marker Ve Nonpulmoner viseral metastaz varlığı
Kötü	<ul style="list-style-type: none"> • Primer mediastinal germ hücreli tümör (herhangi marker yüksekliği) • Testis veya primer ekstraponadal retroperitoneal tümör ve nonpulmoner viseral metastaz varlığı Ve/veya • Yüksek marker değeri AFP>10000 ng/ml ve/veya bHCB>50000 IU/l (>10000 ng/ml) ve/veya LDH>10 x normalin üst limiti Kötü prognostik grupta hasta yoktur 	Kötü prognostik grupta hasta yoktur

1975-1990 arasında tedavi edilen hastalardan oluşturulan kohortun sonuçlarına göre metastatik GHT'lerinin %60 kadarı tanıda iyi prognostik gruptadır, 5 yıllık sağkalım %91'dir. Orta prognostik grup tanıda hastaların %26'sını oluşturur ve 5 yıllık sağkalım %79'dur. Kötü prognostik hastalar sadece NSGHT hastalarında tanımlanmıştır, hastaların % 14 kadarını oluşturur ve 5 yıllık sağkalım %48'dir⁽⁵⁾. ESMO 2019'da sunulan, 1990-2013 yıllarında sisplatin ve etoposid temelli birinci basamak tedavi almış metastatik NSGHT olan (ekstraponadal primer dahil ancak primer santral sinir sistemi dışlanmış) 9677 hastayı içeren güncel kohort verilerine göre her üç risk grubunda da 5 yıllık genel sağ kalımda özellikle kötü prognostik grupta iyileşme olduğu görülmüştür (Tablo 2)⁽⁶⁾.

Tablo 2: Uluslararası Germ Hücreli Kansere Ortak Araştırma Grubu Metastatik Nonseminomatöz Germ Hücreli Tümörlerde Güncellenmiş Sağkalım Verileri

IGCCCG	5 yıllık progresyonsuz sağkalım 1997	5 yıllık progresyonsuz sağkalım Güncellenmiş	5 yıllık genel sağkalım 1997	5 yıllık genel sağkalım Güncellenmiş
İyi	%89	%90	%91	%96
Orta	%75	%77	%79	%88
Kötü	%41	%54	%48	%67

İleri evreli GHT tedavi histolojik tipe göre değil (seminom/nonseminom) risk sınıflamasına göre planlanır. Metastatik seminom hastalarının prognostik nonseminom olanlara göre daha iyidir, risk sınıflamasında kötü prognostik grup bulunmamaktadır.

İyi Prognostik GHT

Metastatik GHT'lerin %60 kadarı bu gruptadır. Tedaviye tam yanıt oranı yüzde 90 üzerinde ve 5 yıllık sağkalım %96 civarındadır^(5,6). Bu grupta amaç kemoterapi etkinliğinden vazgeçmeden kemoterapi ilişkili toksisite en aza indirmektir.

70'li yıllarda metastatik GHT'li hastalarda sisplatin, vinblastin ve bleomisin (PVB) kemoterapisi ile %70'e varan tam yanıt oranları elde edilmiştir⁽⁷⁾.

Yapılan bir faz 3 klinik araştırmada 4 uygulama PVB ile 4 uygulama bleomisin, etoposid, sisplatin (BEP) karşılaştırılmış ve sonuçlar özellikle yüksek tümör hacmi olan hastalarda BEP rejimi lehine bulunmuştur. Yan etkiler iki rejimde miyelosupresyon ve pulmoner toksisite açısından benzer bulunmuş ancak BEP rejiminde daha az parestezi, abdominal kramp ve miyalji görülmüştür⁽⁸⁾. Bu çalışmadan sonra BEP rejimi standart tedavi haline gelmiştir. Daha sonraki çalışmalar toksisiteyi azaltmak amacıyla yapılmıştır.

4 siklus BEP ile 3 siklus BEP karşılaştırıldığında etkinliğin iki grupta farklı olmadığı, 4. uygulamanın verilmemesinin toksisite ve maliyeti azalttığı gösterilmiştir⁽⁹⁾.

Başka bir çalışmada 3 veya 4 uygulama BEP kemoterapisi 3 günlük veya 5 günlük uygulama rejimleri ile karşılaştırılmış ve 3 veya 4 uygulama arasında etkinlik açısından fark olmadığı, 3 uygulama alanlarda yaşam kalitesinin daha iyi olduğu gösterilmiştir. 3 günlük veya 5 günlük uygulama şekli arasında sağkalım farkı görülmemiş ancak 3 günlük uygulamada ototoksisite, periferik nöropati, Raynaud fenomeni gibi uzun dönem toksik etkilerin daha fazla olduğu görülmüştür⁽¹⁰⁾.

Bleomisin Raynaud fenomeni ve akciğer fibrozisi gibi yan etkileri olduğu bilinmektedir. İyi prognostik metastatik GHT'li hastalarda bleomisin tedaviden çıkarılması ile ilgili çalışmalar yapılmıştır. 3 uygulama BEP

ile 4 uygulama etoposid sisplatin (EP) karşılaştıran, her iki kolda da uygulama başına toplam 500 mg/m² etoposid verilen çalışmada tedaviye yanıt oranları benzer bulunmuştur ancak sağkalım analizleri için bu çalışmanın gücü yetersizdir⁽¹¹⁾.

3 uygulama BEP veya bleomisin verilemeyen hastalarda 4 uygulama EP (etoposid dozu uygulama başına 500 mg/m²) standart tedavi rejimidir⁽⁴⁾. Bleomisin hipersensitivitesi olanlarda tekrar bleomisin uygulanması kontrendikedir. 40 yaş üzeri olanlarda, DLCO %40'ın altında olan hastalarda, sigara içicilerinde, renal fonksiyon bozukluğu olanlarda, toraksa radyoterapi almış olan veya alabilecek olanlarda, toplam bleomisin dozu 400 ünite üzerine çıkması durumunda, ileride torasik cerrahi yapılabilecek olan akciğer metastazlı veya primer mediastinal germ hücre tümörlü hastalarda bleomisin kullanımında dikkatli olunmalıdır.

Sisplatin ilişkili nefrotoksisite, ototoksisite ve nörotoksisiteyi azaltmak amacıyla karboplatin kullanımını değerlendiren çalışmalar yapılmıştır. 4 uygulama etoposid ile sisplatin veya karboplatinin karşılaştırıldığı araştırmada karboplatin ile miyelosupresyon, nötropenik ateş daha fazla, sisplatin ile periferik nöropati ve ototoksisite daha fazla görülmüştür. Tam yanıt oranları benzerdir ancak karboplatin ile olaysız ve relapsız sağkalım anlamlı olarak daha kötüdür. 22 aylık takipte genel sağkalım benzerdir⁽¹²⁾.

4 uygulama BEP ile 4 uygulama bleomisin, etoposid, karboplatinin (BEC) karşılaştırıldığı çalışmada tam yanıt oranları ve 3 yıllık genel sağkalım BEP ile anlamlı olarak daha iyi bulunmuştur⁽¹³⁾.

Yapılan çalışmalarda sisplatinin etkinliği karboplatine göre daha iyi bulunduğundan zorunlu olmadıkça sisplatin yerine karboplatin kullanılmamalıdır.

Orta ve Kötü Prognozlu GHT

Standart tedavi 30 yılı aşkın süredir 4 uygulama BEP kemoterapisidir⁽⁸⁾. Bleomisin verilemeyen hastalarda 4 uygulama ifosfamid, etoposid, sisplatin (VIP) kemoterapisi alternatiftir. 4 uygulama BEP ile VIP karşılaştırıldığında progresyonsuz sağkalım ve genel sağkalım benzerdir ancak özellikle hematolojik toksisite VIP ile daha fazladır⁽¹⁴⁾.

Sisplatin, etoposid, bleomisin, vinkristin ve ifosfamid; sisplatin, bleomisin, siklofosfamid, doksorubisin ve vinblastin ya da sisplatin, etoposid, bleomisin, karboplatin ve vinkristin ile yapılmış olan kombinasyon kemoterapisi çalışmalarında 4 uygulama BEP'e üstünlük gösterilememiştir⁽¹⁵⁻¹⁷⁾. Birinci basamak tedaviye kök hücre destekli yüksek tedavi ile başlanmasında da üstünlük saptanmamıştır^(18,19).

Bir uygulama BEP kemoterapisi sonrası tümör belirteçlerinde beklenen düşüş olmayan hastaların tedavisinin 4 uygulama BEP'e tamamlanması veya BEP ile kombine paklitaksel ve oksaliplatin ile yoğun tedavi karşılaştırıldığında progresyonsuz sağkalım yoğun tedavi grubunda daha iyidir ancak genel sağkalım farkı saptanmamıştır⁽¹⁸⁾.

Koryokarsinom Baskın Tip veya Saf Koryokarsinom

Metastatik GHT hastalarının küçük bir bölümü koryokarsinom sendromu ile prezente olabilir. Bu hastalarda hızlı progresyon gösteren yaygın hastalık, çok yüksek bHCG seviyeleri (>100.000 ng/ml) saptanır. Kemoterapi yakın gözetim ile verilmeli ve patolojik tanı almak için gecikmeden tedaviye başlanmalıdır. Koryokarsinom sendromunda özellikle akciğer metastazlarından olmak üzere metastaz bölgelerinde hemoraji görülür. Akut respiratuvar distres sendromu (ARDS) tanıda veya tedavi başlanması ile gelişebilir. Bu hastalarda ARDS gelişimini azaltmak için ilk kemoterapi uygulaması 3 günlük sisplatin, etoposid ve kalan 2 günlük tedavinin 15. Günde verilmesi, sonrasında standart BEP uygulanması ile tedavinin 4 küre tamamlanması şeklinde planlama yapılabilir⁽²⁰⁾.

Bu hastalarda 4 uygulama sonrasında bile bHCG hala saptanabilir düzeyde olabilir. bHCG seviyelerinde yükselme görülmesi halinde kurtarma tedavisi için değerlendirilmelidir.

Santral Sinir Sistemi Metastazları

Metastatik germ hücreli tümörü olan hastalar beyin metastazı ile başvurabilir veya nüks sırasında beyin metastazı saptanabilir. Beyin metastazı ile başvuru nadirdir, özellikle kötü prognozlu koryokarsinom hastalarında görülebilir. Bazal beyin görüntülemesi orta-kötü prognozlu ve yüksek volümlü akciğer metastazı olan hastalarda yapılmalıdır. Beyin metastazı olan hastalarda prognoz kötü olsa da şifa sağlanabilir^(21, 22). Multimodal tedavi tanıda beyin metastazı ile başvuran hastalarda uygulanabilir. Asemptomatik beyin metastazlarında tedaviye sisplatin temelli kemoterapi ile başlanarak rezeksiyon veya radyoterapi ile devam edilebilir⁽²³⁾. Özellikle koryokarsinomda intrakranial hemoraji açısından dikkatli olunmalıdır. Kanama ile başvuran soliter beyin metastazlarında cerrahi öncelikli olmalıdır.

Rezidüel Kitle Yönetimi

Kemoterapi sonrasında, tümör belirteçleri normal olan ve standart görüntüleme ile 1 cm'den büyük rezidü varlığında reoperiteoneal lenf nodu diseksiyonu

(RPLND) önerilir. Rezidü kitlenin çıkarılması ile varsa teratomun veya canlı tümör hücrelerinin çıkarılması amaçlanır. Nonseminomda FDG-PET BT'nin rezidüel hastalık rutin değerlendirmesinde önerilen bir yöntem değildir.

Seminomda birinci basamak kemoterapi sonrası 3 cm'den büyük rezidü kitle varlığında FDG-PET BT ile görüntüleme yapılabilir. Kemoterapi tamamlandıktan 6 hafta sonra yapılması önerilmektedir, erken yapılması halinde yanlış pozitiflikler artabilir. PET negatif olan hastalarda nüks ihtimali düşüktür ve gözlem bir seçenek olabilir. PET pozitif olan hastalarda rezidüel lezyonların çıkarılması öncelikli olarak tercih edilebilir⁽²⁴⁾. Takip sonrası lezyonlarda boyut artışı görülmesi ile gecikmiş rezeksiyon veya kurtarma kemoterapisi de seçenek olabilir.

Rezidüel akciğer lezyonları olan hastalarda metastazetomi mümkünse yapılmalıdır, sağkalıma katkı sağlar⁽²⁵⁾. Pulmoner rezeksiyon planlanabilecek hastalarda toksisiteden kaçınmak için bleomisin içeren kemoterapi yerine ifosfamidli rejim tercih edilmelidir.

Karaciğer metastazlarında 10 mm üzerinde lezyonların canlı tümör hücresi içermeye ihtimali nedeniyle rezeksiyonu önerilir⁽²⁶⁾.

Kemik metastazları nadir görülür, çoğunlukla vertebraalarda saptanır. Rezidü tümör ile birlikte vertebra korpusunun çıkarılması kompleks rezidüel tümör eksizyonu olarak adlandırılır. Histolojinin teratom olması veya %80 canlı tümör hücresi varlığında yapılabilir⁽²⁷⁾.

Rezidüel retroperitoneal hastalık ve diğer bölgelerde rezidü birlikte olduğunda öncelikle retroperitoneal cerrahi yapılması tercih edilebilir. Teratom bulunması halinde diğer rezidüelere de cerrahi, canlı tümör hücresi olması halinde kemorefrakter hastalık varlığı nedeniyle multidisipliner olarak değerlendirme yapılarak cerrahi veya kemoterapi seçenekleri değerlendirilmelidir. Farklı anatomik bölgelerde tümör histolojilerinin farklılık gösterebileceği de unutulmamalıdır.

Gecikmiş Orşiektomi

Metastatik hastalıkla başvuran GHT hastalarında klinik uygun olduğunda kemoterapi öncesinde orşiektomi yapılması tercih edilir. Hayatı tehdit eder yaygın hastalık varlığında sistemik kemoterapi ile tedaviye başlanmalıdır. Bu durumda orşiektomi kemoterapi tamamlandıktan sonra yapılır⁽²⁸⁾.

Kurtarma Kemoterapisi

Metastatik GHT hastalarının %20 kadarında ilk basamak sisplatin temelli kemoterapi ile tam yanıt alın-

mayabilir veya nüks görülebilir. Nüksler çoğunlukla ilk basamak tedavi sonrası ilk 2 yılda görülür. Kurtarma kemoterapisi küratif amaçlı verilmelidir. Standart doz kemoterapi veya olog kök hücre destekli yüksek doz kemoterapi uygulanabilir. Standart doz kemoterapi rejimleri olarak etoposid, ifosfamid, sisplatin (VIP); vinblastin, ifosfamid, sisplatin (VeIP) veya paklitaksel, ifosfamid, sisplatin (TIP) kullanılabilir. Tedavi tamamlandıktan sonra bir ay içinde veya 2 basamak sisplatin içeren kemoterapi sonrası nüks olan hastalar platin dirençlidir, bu hastalarda olog kök hücre destekli yüksek doz kemoterapi veya gemsitabin ve paklitaksel içeren standart doz kemoterapi tercih edilmelidir.

Birinci basamak kemoterapi tamamlandıktan 2 yıl sonra ortaya çıkan nüksler geç nüks olarak adlandırılır. Tümör belirteçleri normal olan hastalar öncelikle cerrahi olarak tedavi edilmeli ve büyüyen teratom olabileceği bilinmelidir.

Nüks GHT'lerde tedavide yüksek doz kemoterapi ile standart doz kemoterapiyi karşılaştıran TIGER çalışmasının sonuçları halen beklenmektedir⁽²⁹⁾.

Yeni Nesil Sekanslama ve Hedefe Yönelik Tedavi

Standart tedavilere dirençli germ hücreli kanserlerde yeni nesil sekanslama ile tedavi hedefleri araştırılabilir. Mikrosatelit instabilitesi olan tümörlerde (MSI-H) kontrol noktası inhibitörleri ile immünoterapi etkinlik gösterebilir⁽³⁰⁾.

Sonsöz

Germ hücreli tümörlerde metastatik hastalık durumunda bile şifa sağlanabilir. Hastaların deneyimli merkezlerde tedavi edilmesi ile başarı ve şifa şansı artar.

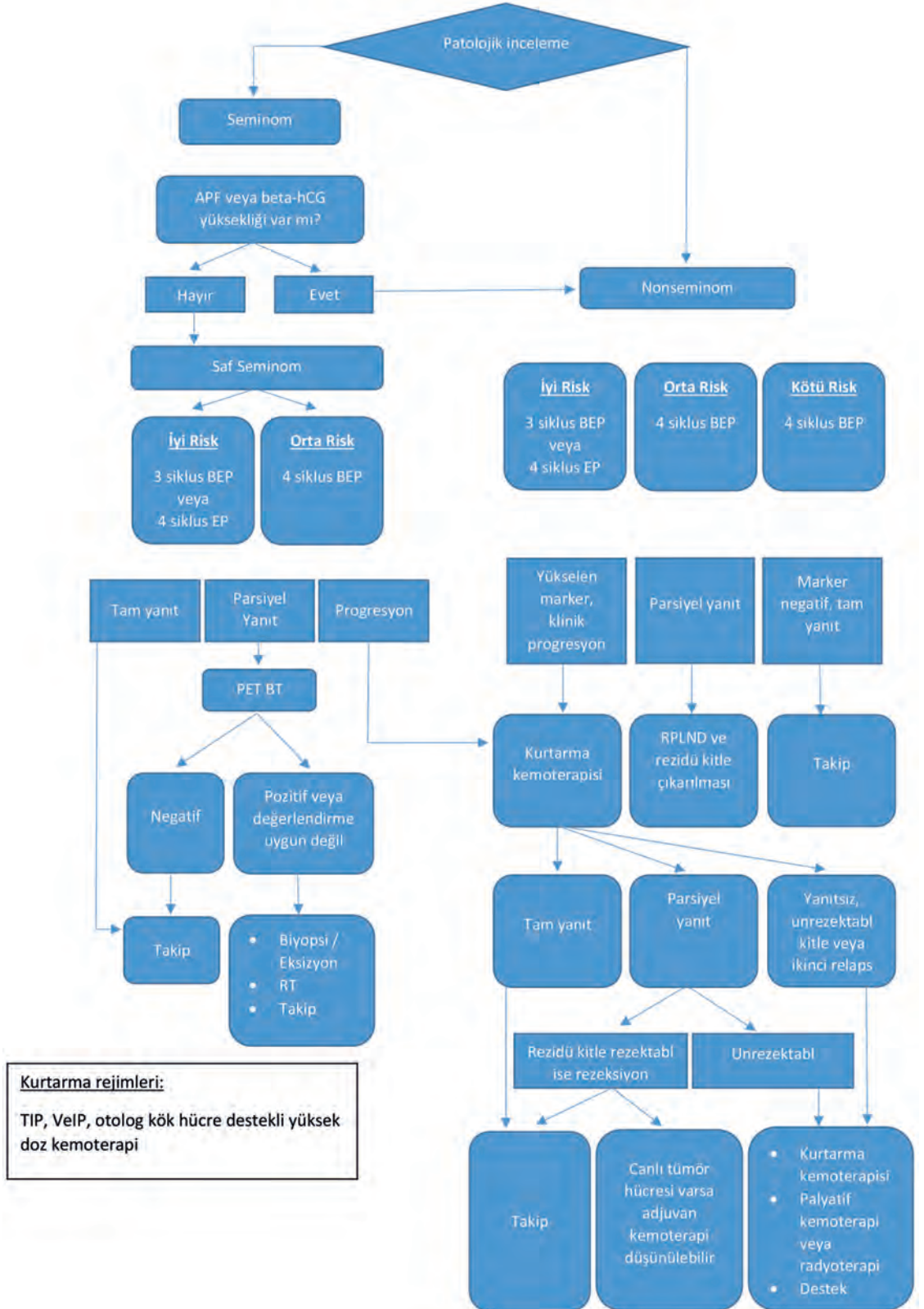
- BEP kemoterapisinin gereğinde G-CSF ve kan ürünü desteği ile planlanan zamanda verilmesi ve geciktirilmemesi tedavi başarısını doğrudan etkiler.

- Sisplatin alabilecek hastalarda sisplatin yerine karboplatin kullanılmamalıdır.

- Hastaların birinci basamak tedavi yanıtı zayıf veya nüks durumunda bile şifa şansı vardır.

- Olog kök hücre destekli yüksek doz kemoterapi ile bazı hastalarda kür veya uzun süreli sağkalım mümkündür.

- Hastalar uzun dönem toksisite açısından yakın takip edilmelidir.



KAYNAKLAR

- (1) DeVita, V. T., Lawrence, T. S., & Rosenberg, S. A. (2019). *DeVita, Hellman, and Rosenbergs cancer: principles & practice of oncology*. Philadelphia: Wolters Kluwer.
- (2) Park JS, Kim J, Elghiatty A, Ham WS. Recent global trends in testicular cancer incidence and mortality. *Med (United States) [Internet]*. 2018 Sep; 97 (37): e12390. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30213007>.
- (3) Einhorn LH. Treatment of testicular cancer: a new and improved model. *J Clin Oncol [Internet]*. 1990 Nov; 8 (11): 1777-81. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1700077>.
- (4) Albers P, Albrecht W, Algaba F, Bokemeyer C, Cohn-Cedermarck G, Fizazi K, et al. European Association of Urology Guidelines. 2018 Edition. In *European Association of Urology Guidelines Office*; 2018. Available from: <http://uroweb.org/guideline/testicular-cancer/>.
- (5) 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 [Internet]*. 1997 Feb 1; 15 (2): 594-603. Available from: <https://doi.org/10.1200/JCO.1997.15.2.594>.
- (6) Gillissen S, Collette L, Daugaard G, de Wit R, Tryakin A, Albany C, et al. Redefining the IGCCCG classification in advanced non-seminoma. *Ann Oncol [Internet]*. 2019 Oct 1; 30 (Supplement_5). Available from: <https://doi.org/10.1093/annonc/mdz249.002>.
- (7) Einhorn LH, Donohue J. Cis-diamminedichloroplatinum, vinblastine, and bleomycin combination chemotherapy in disseminated testicular cancer. *Ann Intern Med*. 1977; 87 (3): 293-8.
- (8) 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 [Internet]*. 1987 Jun 4; 316 (23): 1435-40. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2437455>.
- (9) Einhorn LH, Williams SD, Loehrer PJ, Birch R, Drasga R, Omura G, et al. Evaluation of optimal duration of chemotherapy in favorable-prognosis disseminated germ cell tumors: a Southeastern Cancer Study Group protocol. *J Clin Oncol [Internet]*. 1989 Mar; 7 (3): 387-91. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2465391>.
- (10) De Wit R, Roberts JT, Wilkinson PM, De Mulder PHM, Mead GM, Fosså SD, 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 Mar 15; 19 (6): 1629-40.
- (11) Culine S, Kerbrat P, Kramar A, Théodore C, Chevreau C, Geoffrois L, 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 May; 18 (5): 917-24.
- (12) Bajorin DF, Sarosdy MF, Pfister DG, Mazumdar M, Motzer RJ, Scher HI, et al. Randomized trial of etoposide and cisplatin versus etoposide and carboplatin in patients with good-risk germ cell tumors: a multiinstitutional study. *J Clin Oncol [Internet]*. 1993 Apr; 11 (4): 598-606. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8386751>.
- (13) Horwich A, Sleijfer DT, Fosså SD, Kaye SB, Oliver RTD, Cullen MH, et al. Randomized trial of bleomycin, etoposide, and cisplatin compared with bleomycin, etoposide, and carboplatin in good-prognosis metastatic nonseminomatous germ cell cancer: A multi-institutional Medical Research Council/European Organization for Research and Treatment of Cancer Trial. *J Clin Oncol*. 1997; 15 (5): 1844-52.
- (14) Hinton S, Catalano PJ, Einhorn LH, Nichols CR, Crawford ED, Vogelzang N, 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 Apr 15; 97 (8): 1869-75.
- (15) Culine S, Kramar A, Théodore C, Geoffrois L, Chevreau C, Biron P, 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 nonseminomatous germ cell tumors: Genito-Urinary Group of the French Federation of Cancer Centers Trial T93MP. *J Clin Oncol [Internet]*. 2008 Jan 20; 26 (3): 421-7. Available

from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18202419>.

- (16) Kaye SB, Mead GM, Fossa S, Cullen M, DeWit R, Bodrogi I, 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 (2): 692-701.
- (17) Fosså SD, Paluchowska B, Horwich A, Kaiser G, De Mulder PHM, Koriakine O, et al. Intensive induction chemotherapy with C-BOP/BEP for intermediate- and poor-risk metastatic germ cell tumours (EORTC trial 30948). *Br J Cancer*. 2005 Nov 28; 93 (11): 1209-14.
- (18) Fizazi K, Flechon A, Le Teuff G, Mardiak J, Paggiaro LC, Geoffrois L, et al. Mature results of the GETUG 13 phase III trial in poor-prognosis germ-cell tumors (GCT). *J Clin Oncol*. 2016 May 20; 34 (15_suppl): 4504-4504.
- (19) 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, GTCSSG, and Grupo Germinal (EORTC 30974). *Ann Oncol*. 2011; 22 (5): 1054-61.
- (20) Massard C, Plantade A, Gross-Goupil M, Loriot Y, Besse B, Raynard B, et al. Poor prognosis non-seminomatous germ-cell tumours (NSGCTs): should chemotherapy doses be reduced at first cycle to prevent acute respiratory distress syndrome in patients with multiple lung metastases? *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol [Internet]*. 2010 Aug; 21 (8): 1585-8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20181575>.
- (21) Fossa SD, Bokemeyer C, Gerl A. Treatment outcome of patients with brain metastases from malignant germ cell tumors. *Cancer*. 1999; 85: 988-97.
- (22) Bokemeyer C, Nowak P, Haupt A. Treatment of brain metastases in patients with testicular cancer. *J Clin Oncol*. 1997; 15: 1449-54.
- (23) Feldman DR, Lorch A, Kramar A, Albany C, Einhorn LH, Giannatempo P, 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 [Internet]*. 2016 Feb 1; 34 (4): 345-51. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26460295>.
- (24) 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): 1034-9.
- (25) 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. *Ann Thorac Surg*. 1998; 66 (5): 1709-14.
- (26) Goulet RJ, Hardacre JM, Einhorn LH, Loehrer PJ, Jones JA, Donohue JP, et al. Hepatic resection for disseminated germ cell carcinoma. In: *Annals of Surgery*. 1990. p. 290-4.
- (27) Paffenholz P, Pfister D, Heidenreich A. Postchemotherapy residual tumour resection in complex metastatic sites of advanced testicular germ cell tumours. *Urologe A [Internet]*. 2016 May; 55 (5): 632-40. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26820659>.
- (28) Leibovitch I, Little JS, Foster RS, Rowland RG, Bihle R, Donohue JP. Delayed orchiectomy after chemotherapy for metastatic nonseminomatous germ cell tumors. *J Urol*. 1996; 155 (3): 952-4.
- (29) Feldman DR, Huddart R, Hall E, Beyer J, Powles T. Is high dose therapy superior to conventional dose therapy as initial treatment for relapsed germ cell tumors? The TIGER Trial. *J Cancer [Internet]*. 2011; 2: 374-7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21750688>.
- (39) Necchi A, Bratslavsky G, Corona RJ, Chung JH, Millis SZ, Elvin JA, et al. Genomic Characterization of Testicular Germ Cell Tumors Relapsing After Chemotherapy. *Eur Urol Focus [Internet]*. 2018 Jul 16; Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30025711>.



YÜKSEK DOZ KEMOTERAPİ VE OTOLOG KÖK HÜCRE NAKLI

Dr. Nuri Karadurmuş, Dr. Ramazan Acar

SBÜ Gülhane Eğitim Araştırma Hastanesi, Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı

Özet

Testis kanserinin modern tarihi onkolojik bir başarı öyküsüdür. Relaps hastalığı olan hastaların teşhisinde, prognozunun değerlendirilmesinde ve tedavisinde yapılan ilerlemeler birçok merkezin uyumlu çalışmaları ile sağlanmıştır. Yüksek Doz Kemoterapi (YDKT) ve ardından periferik kök hücre nakli, relaps refrakter germ hücreli tümörler için bu hastalığın dik-kat çekici kemosensitivitesini tanımlayan etkili bir kurtarma tedavisidir. Bununla birlikte, YDKT ve periferik kök hücre nakli ile tedavinin yoğunlaştırılmasına rağmen tedavi edilemeyen hastaların bir kısmı kalmıştır. Biyolojiyi değerlendirmek ve hastalık yanıtı / erken direnç için biyobelirteçleri tanımlamak ve tedavi paradigmasına yeni ajanlar eklemek için daha fazla araştırma yapılması gerekecektir.

Abstract

The modern history of testicular cancer is an oncological success story. Advances in the diagnosis, prognosis, and treatment of patients with relapse disease have been achieved through harmonious studies of many centers. High dose Chemotherapy (HDCT) followed by peripheral stem cell transplantation is an effective rescue treatment for relapse refractory germ cell tumors that describes the remarkable chemosensitivity of this disease. However, some of the patients who could not be treated despite the intensification of treatment with HDCT and peripheral stem cell transplantation remained. More research will be needed to evaluate biology and identify biomarkers for disease response / early resistance and to add new agents to the treatment paradigm.

Giriş:

Germ hücre tümörleri, 15-35 yaş arasındaki erkeklerde en sık görülen kanserlerdir ve insidansı son birkaç on yılda artmıştır⁽¹⁾. Uluslararası Germ Hücre Kanseri İşbirliği Grubu (IGCCCG), metastatik germ hücre tümörlü hastaları belirtilen prognostik kriterleri temel alarak iyi, orta ve düşük riskli hastalığa göre sınıflandırmıştır. IGCCCG'ye göre, iyi risk kategorisi % 60'ı, orta risk % 26'sını ve kötü risk % 14'ü metastatik germ hücre tümör hastalarını temsil eder. Metastatik germ hücre tümörlü hastalar, metastatik hastalık varlığında bile tedavi edilebilir⁽²⁾. Platin bazlı tedaviler ilk olarak tercih edilmektedir. Kurtarma cerrahisi ilk kemoterapiden sonra www.kanservakfi.com

anatomik olarak sınırlı hastalığı olan nüks hastalar için uygundur. Hastaların büyük çoğunluğu kurtarma kemoterapisi ile tedavi edilebilmekle birlikte bu hastalar için en etkili rejim tabiri net değildir. İkinci basamak standart doz kemoterapi seçenekleri arasında etoposid artı ifosfamid artı sisplatin (VIP), vinblastin artı ifosfamid artı sisplatin veya paklitaksel artı ifosfamid artı sisplatin (TIP) bulunur⁽³⁾.

Yüksek Doz Kemoterapi ve Periferik Kök Hücre Nakli

Yüksek doz kemoterapi (YDKT) ardından kemik iliği nakli ilk kez 1986'da Indiana Üniversitesi'nde uygu-

landı. Kemik iliği nakli yerine 1996 yılında periferik kan kök hücre nakli (PKKHT) uygulanmaya başlandı. Bu, daha hızlı bir engraftmana izin verdi ve bu nedenle ikinci bir YDKT kürü verirken engraftmanda daha az gecikme oldu. Metastatik testis kanseri her zaman kemoterapiye karşı duyarlı olmuştur. YDKT ve otolog kök hücre nakli ilk 1970'lerde uygulamaya konduğunda ve multipl miyelom ve lenfomalı hastalarda başarılı testlerden sonra, bu strateji çeşitli solid tümörlerde test edildi. Relaps germ hücre tümörlerin bilinen kemosenesitivitesi, tanıdaki genç yaş, minimal komorbid koşullar ve karboplatin ve etoposid gibi aktif ilaçların myelosupresyon gibi ana toksik yan etkileriyle kök hücre nakli sayesinde daha kolay üstesinden gelinebilmektedir. 1980'lerde yapılan YDKT'nin ilk çalışmalarında, daha önce tedavi edilmiş germ hücre tümürlü hastalarda, tek ajan etoposid veya karboplatin dozunun artırılması ve ardından otolog kök hücre nakli uygulandı⁽⁴⁾. Bu çalışmalar, tek ajan kemoterapinin doz artışının tolere edilebilir toksisite profili ile klinik aktiviteye sahip olduğunu ortaya koymuştur. Yüksek doz siklofosfamid değerlendiren ilk çalışmalar ise başarısız oldu.

İlk çalışmalarda umut vaat eden sonuçlar göz önüne alındığında, Yüksek doz kemoterapinin kısa dönemde toksisitesi azalırken, etkinliği artırmıştır. Periferik kan kök hücre nakline geçişle birlikte, nötropeni ve transfüzyon bağımlılığının daha kısa sürmesine ve dolayısıyla yüksek doz kemoterapinin sonraki döngüsünün verilmesinde daha kısa gecikmelere izin verdi. Ek olarak, granülosit koloni uyarıcı faktörün ve uygun antibiyotiklerin uygulanmasını da içeren destekleyici bakım ile ilk çalışmalarda tedaviyle ilişkili mortalite %21'den %2-3'e kadar düştü⁽⁵⁾. Hastalığın seyri sırasında yüksek doz kemoterapi ve periferik kan kök hücre naklinin daha önce uygulanması, morbiditeyi azaltmada ve kür oranlarını iyileştirmede önemli bir etkiye sahiptir. Indiana Üniversitesi'nde periferik kan kök hücre nakli ile yüksek doz karboplatin (2100 mg / m²) ve etoposid (2250 mg / m²) ile tedavi edilen ilk 184 hasta arasında, nakil 2. Hat tedavi olarak uygulananlarda %70 ve üçüncü hat olarak uygulananlarda % 45 kür sağladı⁽⁶⁾. Çeşitli çalışmalar, karboplatin-etoposid omurgasına üçüncü bir ilaç ekleyerek bu başarıları elde etmeye çalıştı. Indiana Üniversitesi'nde ifosfamid, karboplatin ve etoposid kombinasyonunu değerlendiren bir çalışma, en düşük doz seviyesinde tedavi edilen ilk 7 hastanın 4'ünde yaşanan nefrotoksisite nedeniyle erken kapatıldı. Memorial Sloan Kettering Cancer Center'daki (MSKCC) araştırmacılar, Germ hücre tümürlü birinci basamak kemoterapiye veya salvage kemoterapisine tam cevap vermeden ilerleyen 58 hastada yüksek doz karboplatin ve etoposide içeren

bir rejimi yüksek doz tedavi olarak kullandı. Hastaların % 40'ı tam bir yanıt aldı ve % 21'inde 28 aylık kalıcı bir remisyon sağlandı⁽⁷⁾.

Tekrarlayan testis kanseri için ilk kurtarma kemoterapi seçimi tartışmalıdır. Zorluklardan biri, hangi hastaların yüksek doz kemoterapiye karşı salvage standart doz kemoterapisi ile tedavi edileceğini belirlemektir. Sekansiyel tedavi ile tek seans YDKT'yi karşılaştıran randomize bir faz III çalışmada, Sekansiyel tedavi sonrası YDKT alan kolda üstün overall survival (OS) gösterdi⁽⁸⁾. Indiana Üniversitesi'nden güncellenmiş analizde, nüks germ hücreli tümürlü ile 364 hasta 2004 ve 2014 yılları arasında YDKT ve otolog kök hücre nakli ile tedavi edildi. Medyan 3.3 yıllık takip süresiyle 2 yıllık progresyonsuz sağkalım (PFS)% 60 ve 2 yıllık OS% 66 idi⁽⁹⁾.

Nüks Germ Hücreli Tümörlerde Prognostik Faktörler

Birinci basamak sisplatin bazlı kombinasyon kemoterapisinden sonra tedavi başarısızlığı yaşayan ve bu nedenle kurtarma tedavileri gerektiren hastalar, heterojen bir gruba temsil eder. Kurtarma tedavileri ile olumlu sonuçlarla tutarlı bir şekilde ilişkili olan faktörler arasında gonadal primer tümör bölgesi, birinci basamak kemoterapiye tam cevap ve kurtarma tedavisinin başlangıcında normal veya düşük serum tümör markırları bulunur. Uluslararası Prognostik Faktör Çalışma Grubu, nüksemeden ve standart doz kemoterapi veya YDKT ile tedavi edilecek hastalar için prognostik bir model geliştirmek üzere kuruldu. Prognostik modelin oluşturulmasında birinci basamak kemoterapi sonrası gelişen ve sisplatin bazlı konvansiyonel doz veya karboplatin bazlı YDKT ile tedavi edilen nüks eden germ hücreli tümürlü 1984 hastadan elde edilen veriler kullanılmıştır⁽¹⁰⁾. Risk faktörleri; Primer tümör bölgesi, Birinci basamak kemoterapiye önceki cevap, Birinci basamak kemoterapiden sonra progresyonsuz aralık, Kurtarma terapisinde AFP seviyesi, kurtarma terapisinde hCG seviyesi ve karaciğer, beyin veya kemik metastazlarının varlığı olarak belirlendi. Her bir risk faktörüne prognostik önemine dayanarak sayısal bir değer verilmiştir. Toplam skor, hastaları 5 risk gruba sınıflandırmak için kullanıldı: çok düşük, düşük, orta, yüksek ve çok yüksek risk. Bu prognostik kategoriler 2 yıllık PFS'ye göre anlamlı farklılık gösterdi. Hastaların % 75'i çok düşük riskte, % 51'i düşük riskte, %40 'ı orta riskte, %26 'sı yüksek riskte ve % 6'sı çok yüksek riskte olarak değerlendirildi.

Yüksek Doz Kemoterapi ve Periferik Kök Hücre Nakli Tedavisi Esnasında Tümör Markırlarının Tedavi Yanıtı Değerlendirilmesindeki Rolü

Birinci basamak standart doz kemoterapi sırasında AFP ve hCG de dahil olmak üzere yeterli serum tümör markerinde azalma, tedavinin başarıya ulaşması açısından prognostik değer taşımaktadır. Ayrıca, yeterli serum tümör markır düşüşü, salvage kemoterapisi alan hastalarda iyi yanıt alınacağını öngörmektedir. Serum tümör belirteçlerinin önemi YDKT ve periferik kök hücre nakli, MSKCC'de araştırmacılar tarafından TI-CE rejimini kullanarak çalışılmıştır. YDKT sırasında yeterli serum tümör markır düşüşü, çoğunlukla hCG tarafından yönlendirilen olumlu PFS ve OS'yi öngördü. Indiana Üniversitesi'nden, YDKT 'nin ikinci döngüsünün başlangıcında artan tümör belirteçleri olduğunu bildiren 25 hastadan oluşan bir seri, artan markırların, olumsuz bir prognostik işareti göstermiştir. Ancak bu hastaların küçük bir alt grubunda tedavi hala mümkün olmuştur⁽¹¹⁾.

Yüksek Doz Kemoterapi ve Periferik Kan Kök Hücre Naklinden Sonra Rezidü Tümör Rezeksiyonunun Rolü

Mümkünse YDKT ve periferik kök hücre naklinden sonra tespit edilebilir tüm rezidü kitlelerin tam rezeksiyonu, uzun süreli remisyonlar elde etmek için klinik öneme sahiptir. Bildirilen retrospektif serilerde, YDKT sonrası rezeke edilen örneklerde nekroz veya teratomlu veya nekroz olmayan canlı kanser hastalarının oranı%46 kadardı⁽¹²⁾.

Testis Kanserinden Kurtulan Hastaların Karşılaştığı Riskler

Testiküler kanserden kurtulanlar, risk faktörü olarak, metabolik sendrom, kardiyovasküler hastalık, hipertansiyon, kısırlık, nörotoksosite, nefrotoksosite, pulmoner toksisite, hipogonadizm, psikososyal bozukluklar ve sekonder maligniteler dahil kümülatif morbidite yüküne katkıda bulunan tedavinin geç sonuçlarıyla karşı karşıya kalmaktadır⁽¹³⁾. Testiküler kanserden kurtulanlarda, kümülatif etoposid dozları nedeniyle kromozomal translokasyon (11q23 ve 21q22) sergileyen ikincil lösemi gelişme riski ve karışık soy Lösemi geninin yeniden dü-

zenlenmesi ile ilişkilendirilmiştir. Yayınlanmış veriler ikincil lösemi riskinin doza bağlı olduğunu ve YDKT ile tedavi edilen nüks hastalarda hemen hemen her zaman karşılaşılan 2 g / m²'den fazla olan etoposid ile tedavi riskinin yaklaşık %2 ila %3 olduğunu göstermektedir⁽¹⁴⁾. Bu nedenle YDKT ve periferik kök hücre nakli ile tedavi edilen, hayatta kalanlarda rutin hematolojik değerlendirme ile dikkatli takip önemlidir. Uzun vadeli sisplatin toksisitelerinin genetik yatkınlığını değerlendiren, bu toksisitelere bağlı tek nükleotid polimorfizmlerini belirleyen ve testis kanseri sağ kalanlarında çeşitli kardiyovasküler risk faktörleri ile ilgili veri toplayan multisen-trik bir çalışma halen devam etmektedir⁽¹⁵⁾. YDKT ile tedavi edilen testis kanseri sağ kalanlarında uzun süreli olumsuz sağlık sonuçları ile ilgili veriler eksiktir. Bu hasta popülasyonunda gelecekteki araştırmalar çok önemlidir.

Sonuç

Testis kanserinin modern tarihi onkolojik bir başarı öyküsüdür. Relaps hastalığı olan hastaların teşhisinde, prognozunun değerlendirilmesinde ve tedavisinde yapılan ilerlemeler birçok merkezin uyumlu çalışmaları ile sağlanmıştır. YDKT ve ardından periferik kök hücre nakli, relaps refrakter germ hücreli tümörler için bu hastalığın dikkat çekici kemosenitivitesini tanımlayan etkili bir kurtarma tedavisidir. Bizde Sağlık Bilimleri Üniversitesi Gülhane Tıp Fakültesi Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı olarak güncel veriler ışığında yüksek doz kemoterapi rejimi olarak 700 mg / m² Karboplatin artı 750mg/m² Etoposid 1,2 ve 3. gün ardından 48 saat sonra periferik kök hücre nakli uygulayarak son 3 yıl içinde yaklaşık 60 germ hücreli tümör hastanın tedavisini yapmış bulunmaktayız. Literatürlerde sunulan tedavi yanıt oranlarıyla benzer sonuçları elde etmiş bulunmaktayız. En kısa sürede Tıp Dünyası ile tecrübelerimizi bir makale şeklinde paylaşmayı planlanmaktadır. Bununla birlikte, YDKT ve periferik kök hücre nakli ile tedavinin yoğunlaştırılmasına rağmen tedavi edilemeyen hastaların bir kısmı kalmıştır. Biyolojiyi değerlendirmek ve hastalık yanıtı / erken direnç için biyobelirteçleri tanımlamak ve tedavi paradigmasına yeni ajanlar eklemek için daha fazla araştırma yapılması gerekecektir.

KAYNAKLAR

- (1) Nigam, M., Aschebrook-Kilfoy, B., Shikanov, S., & Eggener, S. (2015). Increasing incidence of testicular cancer in the United States and Europe between 1992 and 2009. *World Journal of Urology*, 33(5), 623-63.
- (2) Hanna, N. H., & Einhorn, L. H. (2014). Testicular cancer—discoveries and updates. *New England Journal of Medicine*, 371(21), 2005-2016.
- (3) Kondagunta, G. Varuni, et al. "Combination of paclitaxel, ifosfamide, and cisplatin is an effective second-line therapy for patients with relapsed testicular germ cell tumors." *J Clin Oncol* 23.27 (2005): 6549-55.
- (4) Shea, T. C., Flaherty, M., Elias, A., Eder, J. P., Antman, K., Begg, C., ... & Henner, W. D. (1989). A phase I clinical and pharmacokinetic study of carboplatin and autologous bone marrow support. *Journal of Clinical Oncology*, 7(8), 1177-1177.
- (5) Adra, N., Althouse, S. K., Liu, H., Brames, M. J., Hanna, N. H., Einhorn, L. H., & Albany, C. (2016). Prognostic factors in patients with poor-risk germ-cell tumors: a retrospective analysis of the Indiana University experience from 1990 to 2014. *Annals of Oncology*, 27(5), 875-879.
- (6) Einhorn, L. H., Williams, S. D., Chamness, A., Brames, M. J., Perkins, S. M., & Abonour, R. (2007). High-dose chemotherapy and stem-cell rescue for metastatic germ-cell tumors. *New England Journal of Medicine*, 357(4), 340-348.
- (7) Motzer, R. J., Mazumdar, M., Bosl, G. J., Bajorin, D. F., Amsterdam, A., & Vlamis, V. (1996). High-dose carboplatin, etoposide, and cyclophosphamide for patients with refractory germ cell tumors: treatment results and prognostic factors for survival and toxicity. *Journal of clinical oncology*, 14(4), 1098-1105.
- (8) Lorch, A., Kleinhans, A., Kramar, A., Kollmannsberger, C. K., Hartmann, J. T., Bokemeyer, C., ... & Beyer, J. (2012). Sequential versus single high-dose chemotherapy in patients with relapsed or refractory germ cell tumors: long-term results of a prospective randomized trial. *J Clin Oncol*, 30(8), 800-5.
- (9) 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* 2016;35(10):1096–102.
- (10) International Prognostic Factors Study Group. (2010). Prognostic factors in patients with metastatic germ cell tumors who experienced treatment failure with cisplatin-based first-line chemotherapy. *Journal of Clinical Oncology*, 28(33), 4906-4911.
- (11) Pant-Purohit, M., Brames, M. J., Abonour, R., & Einhorn, L. H. (2011). Tumor marker rise during second course high-dose chemotherapy in recurrent testicular cancer: Outcome analysis. *Journal of Clinical Oncology*, 29(15_suppl), 4612-4612.
- (12) Cary, C., Pedrosa, J. A., Jacob, J., Beck, S. D., Rice, K. R., Einhorn, L. H., & Foster, R. S. (2015). Outcomes of postchemotherapy retroperitoneal lymph node dissection following high-dose chemotherapy with stem cell transplantation. *Cancer*, 121(24), 4369-4375.
- (13) Kerns, S. L., Fung, C., Monahan, P. O., Ardeshir-Rouhani-Fard, S., Abu, M. Z., Williams, A. M., ... & Vaughn, D. J. (2018). Cumulative Burden of Morbidity Among Testicular Cancer Survivors After Standard Cisplatin-Based Chemotherapy: A Multi-Institutional Study. *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology*, 36(15), 1505-1512.
- (14) Houck, W., Abonour, R., Vance, G., & Einhorn, L. H. (2004). Secondary leukemias in refractory germ cell tumor patients undergoing autologous stem-cell transplantation using high-dose etoposide. *Journal of clinical oncology*, 22(11), 2155-2158.
- (15) Adra, N., & Abonour, R. (2019). High-Dose Chemotherapy and Autologous Stem Cell Transplant. *Urologic Clinics*.



TESTİS KANSERİ VE İNFERTİLİTE

Dr. Murat Tuğrul Eren⁽¹⁾, Dr. Hakan Özveri⁽²⁾

⁽¹⁾ Acıbadem Üniversitesi, Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksek Okulu

⁽²⁾ Acıbadem Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Üroloji Anabilim Dalı

Özet

Testis kanseri sık görülen bir kanser olmasına karşılık, hastalığın farklı evrelerinde yapılan uygun tedavilerle yüksek sağkalım oranları elde edilen bir kanserdir. Diğer taraftan bu tedavilerden sonraki dönemde hastanın hayatında görülebilecek olumsuzluklar da unutulmamalıdır. Bunlardan en önemlisi de uygulanan kemoterapi, radyoterapi gibi tedaviler nedeni ile meydana gelebilecek olumsuz etkilerdir. Özellikle Fertilitenin bu tedaviler sonrası olumsuz etkilendiği bilinmektedir. Fertilitenin korunması ve korunamadığı öngörülen durumlarda da cerrahi olarak testis koruyucu cerrahi işlemler (Parsiyel Orşiyektomi), Mikro-Onko-TESE gibi yaklaşımlar ya da Kriyoprezervasyon gibi sperm saklamaya yönelik işlemler gerekli olabilir. Bu makalede testis Kanseri-Fertilite ilişkisi bu açılardan ele alınarak tartışılacaktır.

Abstract

Although testicular cancer is a common cancer in male, high survival rates can be obtained due to highly effective treatment modalities available. On the other hand, adverse effects of treatment modalities should be always be kept in mind in patient's life after these treatments. The most important of these will be due to the treatments such as chemotherapy and radiotherapy. Especially, Fertility is known to be negatively affected after these treatments. In cases where fertility is expected to be preserved or predicted not to be preserved, surgical procedures such as testicular sparing surgery (Partial Orchidectomy), Micro-Onco-TESE or sperm storage procedures such as cryopreservation may be required. In this article, testicular cancer-fertility relationship will be discussed from this perspective.

Giriş

Testis kanseri tüm kanserlerin %1'inden daha azını oluştursa da, üreme çağındaki erkeklerde en sık görülen solid kanser olup, insidansı 20-34 yaş arasında zirve yapan ve son yıllarda da giderek artan oranda görülen bir kanser türüdür^(1,2). En iyi tedavi edilebilen kanserlerden olan testis kanserlerinin, modern tedaviler sayesinde uzun dönem genel sağ-kalım oranlarının %95'in üzerinde olması, hastalığın teşhisi ve tedavisi kadar, hastanın yaşadığı tedavi süreçlerinin ve sonrasında takip dönemindeki hayatlarında yaşam kalitesinin artırılmasını da tedavi kadar odaklanılan bir parametre haline getirmiştir. Fertilitenin korunması ve paternite, çocuk sahibi olma

açısından henüz istekleri gerçekleşmemiş çoğu testis tümörlü hastada, yaşam kalitesinin önemli bir parçasıdır. Nitekim, kanser tedavisi tamamlanan hastaların %77 kadarı daha sonradan paterniteyi önemsediklerini rapor etmişlerdir⁽³⁾. Testis tümörlü hastaların tanı sırasında %50'ye yakınında sperm parametrelerinde bozukluk^(4,5) ve %15-24 oranında azospermi bildirilmiştir^(6,7,8,9). Bu oranlar normal popülasyonla karşılaştırıldığında, testis tümörlü hastalardaki subfertilitenin normal popülasyondan yüksek olduğu görülmektedir⁽¹⁰⁾. Toplumdaki anormal semen analizine sahip infertil hastaların da genel popülasyona göre 20 kat daha fazla testis tümörü insidansına sahip olmaları testis tümörü-infertilite ilişkisini desteklemektedir^(11,12). Tüm bunların yanında orşiyek-

tomi ve gonadotoksik tedavi ajanlarının spermatogenezde daha ileri bozukluklara da yol açması⁽¹³⁾, bu hasta grubunun teşhis ve tedavisinin her aşamasında, yaşam kalitesi açısından fertilitiyi koruyucu önlemlerin alınmasının gerekliliğini ortaya koymaktadır.

Bu derlemede, testis kanserleri hastalardaki infertilitenin nedenleri, teşhis ve tedavi sırasındaki fertilitenin korunması ve bunun yöntemlerindeki son gelişmeler değerlendirilmiştir.

TESTİS KANSERİNİN FERTİLİTE ÜZERİNE ETKİSİ

Tümörün Yer Kaplayıcı Etkisi

Testis kanserinin spermatogenezini intrinsik olarak etkilediği ve fertilitiyi azalttığı çalışmalarda gösterilmiştir^(4, 14). Bunun başlıca nedeni, tümör invazyonuna bağlı normal testisin dokusunun kaybı olarak düşünülebilir. Testis tümörlü hastaların patoloji spesimenleri incelendiğinde, hastaların üçte ikisinde tümör yakınında spermatogenez tespit edilirken, tümörden uzak alanlarda bu oran %95'e kadar yükselmektedir⁽¹⁵⁾. Yine aynı çalışmada tümör testisin %50'sinden fazla ise sağlıklı bir spermatogenez tespit etme şansı %50'nin altına düştüğü gösterilmiştir. Seminom ve seminom olmayan tümörlerde, tümör çapı 4 cm. üzerinde olan hastalara göre, tümör çapı 4 cm. altı olan hastalarda önemli oranda spermatogenezin daha iyi olduğu da rapor edilmiştir⁽¹⁶⁾. Bu bulgular, habistümörlerin yer kaplayıcı etkisinin olduğunu kanıtlar niteliktedir. Ama selimtestis tümörlerinde bu etkilerin tespit edilememesi ve hastalısız diğer testiste de unilateral spermatogenezin bozulduğunun gösterilmiş olması tümörün sistemik etkisinin olma olasılığı açısından önemli bulgular^(17, 18, 19, 20).

Tümörün Sistemik ve Endokrin Etkisi

Tümörle tetiklenen subfertilite için önerilen mekanizmalar; tümörün salgıladığı βHCG, AFP ve LDH'nin testis içindeki östrojeni artırması, testisten fazla veya az hormon salınarak hipotalamik-pitüiter aksın bozulması ve tümörün tetiklediği anti-sperm antikollarının testis kan bariyerine verdiği hasardır^(21, 22). Örneğin, Delouya ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışma, sperm sayısı ile tümör belirteçlerinin artışı arasında negatif bir korelasyon göstermiştir⁽²³⁾. Ancak, başka çalışmalarda bunun teyit edilememesi tümör belirteçlerinin bozulmuş spermatogenezini öngörmesi açısından güvenilir olmadığını düşündürmektedir⁽²⁴⁾. Yine vücudun kansere karşı stres yanıtı interleukin-1, interleukin-6, tümörnekrozisfaktöre ve interferon-g gibi sitokinlerin üretimine etki ederek bu sitokinlerin kan-beyin bariyerine geçmesine ve orada santral kinaz sistemlerini aktive ederek anoreksi-kaşeksi

sendromundaki gibi hipotalamik-pitüiter aksın bozulmasına neden olabilir⁽²⁵⁾. Aslında vücudun kansere yanıtı tam olarak anlaşılmalı bir fenomen değildir ve başka kanser türlerinin de testis kanseri kadar olmasa da spermatogenezini azalttığına gösterilmesi, testis kanserlerinin spermatogenez üzerinde sistemik etkilerinin olması gerektiğini düşündürmektedir^(3, 26). Ayrıca kan-testis bariyerinin yıkılması da spermaların vücudun immün sistemine karşı korunmasını ortadan kaldırılabılır. Nitekim, infertilite ile ilişkisi henüz tam olarak anlaşılammış ve bu bariyerin bozulması nedeniyle aktive olma olasılığı bulunan anti-sperm antikolları ile testis kanseri arasında korelasyon saptamış çalışmalar mevcuttur^(27, 28).

Sonuç olarak testis kanserinin sistemik etki ile spermatogenezini etkilediği oldukça açık olmakla birlikte bunun tam olarak aydınlatılabilmesi için halen daha ileri bilimsel araştırmalar gerekmektedir.

Tümör ve Testiküler Disjenezi

Testis kanserindeki intrinsik subfertilitenin, çevresel faktörler, genetik yatkınlık ve intra-uterin büyüme bozukluklarına bağlı olarak geliştiği düşünülen ve aynı etimolojiyi paylaşan, ama aynı sendromun farklı klinik tabloları olarak kabul edilen ve hipospadyas, kriptorşidizm, anormal spermatogenezini içeren testiküler disjenezi sendromundan kaynaklandığı düşünülmektedir⁽²⁹⁾. Örneğin, bu sendromlardan kriptorşidizmin, testis kanserli hastalarda düşük sperm sayılarıyla ilişkili olduğu gösterilmiştir⁽¹⁶⁾. Ayrıca, sendromun şiddeti arttıkça testis kanseri görülme riski de artması⁽³⁰⁾, germ hücreli tümörlerde diğer testis kanseri tiplerine göre spermatogenezin daha bozuk olduğunun gösterilmesi gibi bulgular, testis kanserine yatkınlık sağlayan bu sendromların, testis kanserli hastalarda spermatogenezin bozulmasına yol açabileceğini kanıtlamaktadır⁽²⁹⁾. İnmemiş testis ve hipospadiaslı hastalarda testiküler germ hücreli tümörlerin prekürsörü olan artmış karsinoma in situ (CIS) riski vardır ve CIS bulunan hastalarda testiküler disjenezinin diğer bulguları olan diferansiyel olmamış seminifer tübül adacıkları, mikrolitler, Sertoli-cell only tübülleri ve Leydig hücre mikronodülleri de vardır⁽²⁹⁾.

İnfertilite, CIS ve testiküler kanser ilişkisi genetik olarak da araştırılmıştır. 12. kromozom üzerindeki HIWI geni gametogenez, kök hücre yenilemesi ve RNA enterferansı düzenleyicisidir ve ayrıca CIS-testiküler germ hücre tümör transformasyonu ile ilişkili olması testis tümörü-infertilite ilişkisinin genetik bir ortaklığının olduğuna örnek teşkil etmektedir⁽³¹⁾. Yine DNA uyumsuzluğu tamiri için gerekli genler olan genlerden Pms2 ve Mlh1 genlerindeki mutasyonların, mayozda arrestle karakterize infertiliteye neden olmakla birlikte farelerde testis kanserine de neden olduğu gösterilmiş olup, çevresel

etkilerle birlikte aynı genetik faktörlerin hem infertiliteye hem de testis kanserine neden olabileceğinin başka bir örneğidir⁽³²⁾.

Testiküler Mikrolitiazis

Etiyolojisi bilinmeyen ve testis tübüllerinde kalsifikasyonlarla karakterize testiküler mikrolitiazis, asemptomatik olup insidental tanı konan ve hem infertilite, hem de testis kanseri ile ilişkisi literatürde tartışmalı olan bir fenomendir⁽³³⁾. Testiküler mikrolitiazis testis kanserlerinde ve infertilitede istatistiksel olarak daha da sık görülmektedir^(34, 35).

Testis Kanserinin Psikolojik Etkisi

Tedavi olmuş testis kanserli hastaların yaklaşık yarısında vücut görüntü algısında negatif değişiklikler saptanmıştır⁽³⁶⁾. Bu da hastaların %43'üne varan oranında azalmış cinsel istek ve aktiviteye neden olmaktadır⁽³⁷⁾. Testis kanserlilerde bildirilmiş depresyon ve kaygının da cinsel aktivite üzerine etkisinin olacağı aşıkardır^(38, 39).

Testis Kanserinin Tedavisinin İnfertiliteye Etkisi Orşiyektomi

Testis kanserinin tanı ve tedavisinin ilk basamağı tutulan testisin cerrahi olarak çıkarılmasıdır. Orşiyektomi, tümörle birlikte boyutuna göre spermatogenezin devam ettiği sağlıklı testis dokusunu da alınmasına neden olur. Yukarıda bahsedilen testis tümörlerinin hipotalamik-pitüiter hattı bozmak gibi spermatogenez üzerine sistemik etkileri düşünüldüğünde, bu etkiler tümörün çıkarılmasıyla ortadan kalkacağı için spermatogenezin artması gerektiği düşünülebilir. Ancak, yapılan bir çalışmada 1158 hastanın unilateral orşiyektomi önce ve sonrasındaki sperm konsantrasyonunda önemli derecede azalma tespit edilirken, başka bir çalışmada post-orşiyektomi 2-3 yıl içinde düzelmeye gözükmese de %40 hastada ilk 2-3 haftada oligozoospermi veya azospermi gözlenmiştir^(5, 40). Spermatogenezin önce bozulup, daha sonra ilerleyen zamanda düzelmesinin nedeni, kontralateral testiste bir kompensatuar mekanizmanın varolması olabilir. Preoperatif yüksek FSH değere sahip hastalarda ise bu düzelmeye daha az oranda gözükmektedir^(41, 42).

Aslında üreme çağındaki testis tümörlü hastalarda tedavi öncesi fertilitate araştırması için rutin olarak FSH, LH, testosteron ve semen analizi tetkiklerinin yapılması, kriyoprezervasyon ve fertilitate korunması açısından en efektif maliyetli yaklaşım olması açısından Avrupa Üroloji Birliği tarafından da önerilse de^(43, 44), pratik uygulamalarda bu rutinin sıklıkla uygulanmayışı, orşiyektomi sonrası spermatogenezdeki bu işleyişin kompleks mekanizmasını aydınlatmak üzere yapılacak çalışmalar için yeterli data olmayışının temel nedenidir.

RPLND (Retroperitoneal Lenf Modu Diseksiyonu)

Vas deferensin ampullası, seminal vezikül, periüretal bezler, internal sfinkter, bulboüretal ve periüretal kaslar, aorta üzerinde seyreden ve pelviste hipogastrik sinir ağına katılan retroperitoneal postganglionik sempatik sinirler tarafından innerve edilirler ve bu sinirlerde oluşan hasar retrograd- veya anejekülasyonla sonlanabilir. RPLND'nunda, bu sinirlerin bulunduğu bölgede diseksiyon yapıldığı için, testis kanserli hastalarda bir komplikasyon olarak bu sinirlerin zarar görmesi sonucunda ejakülasyon bozukluğuna bağlı postoperatif infertilite gelişebilir. RPLND anejekülasyonun %90 oranla en sık nedenidir⁽⁴⁵⁾. Bunun üstesinden gelebilmek için RPLND'de sinir koruyucu teknik geliştirilmiş ve bu teknikte yapılan operasyonlarda %100'e varan ejakülatuar fonksiyon korunması bildirilmiştir⁽⁴⁶⁾. Steiner ve ark. ise sinir koruyucu teknik uygulanmasına rağmen %14 ejakülasyon bozukluğu oluştuğunu söylemişlerdir. Eğer hastada operasyon öncesi radyoterapiye veya başka nedenlere bağlı fibrozis varsa, siniri görebilmek zor olduğundan cerrahlar sinir koruyucu teknikten vazgeçebilmekte⁽⁴⁷⁾, bu da daha yüksek oranlarda kalıcı retrograd ejakülasyona veya antegrad ejakülasyon kaybına yol açmaktadır⁽⁴⁸⁾. Kemoterapi sonrası yapılan RPLND'ü zor bir cerrahi olup, bir çalışmada post-kemoterapi bilateral RPLND hastalarında, sinir koruyucu cerrahi yapılan ve yapılmayan grupta antegrad ejakülasyon ve anejekülasyon sırasıyla %89-%11 ve %7-%75 bulunmuştur⁽⁴⁹⁾. Tüm bu bulgular fertilitateyi korumak açısından sinir koruyucu cerrahinin çok önemli olduğunu göstermektedir. Daha az invaziv bir yöntem olan laparoskopik RPLND (LRPLND) ilk defa 1992'de yapılmış olup⁽⁵⁰⁾, günümüze kadar literatürde sunulan serilerde sinir koruyucu cerrahi sonrası ejakülasyon korunma oranları açık ameliyatla yaklaşık aynı oranlardadır. Daha küçük seriler olarak yayınlanan robotik RPLN'de de ejakülasyon korunması, sinir koruyucu yapıldığı takdirde açık cerrahi ile aynıdır⁽⁵¹⁾. Laparoskopik ve robotik yaklaşımın karşılaştırıldığı küçük bir seride ise laparoskopi grubunda ejakülatuar bozukluk %11 bulunurken robotik grupta %0 saptanmıştır⁽⁵²⁾. Robotik RPLND ile ilgili deneyim ve karşılaştırmalı yayınlar arttıkça, belki de daha yakından ve daha iyi vizyon sağlama olasılığı yüzünden RPLND'deki ejakülasyonun korunma oranına, bu daha az invaziv yöntemin daha çok katkı sağlaması olasıdır.

Kemoterapi

Kemoterapi ajanları hızlı bölünen tümör hücreleri üzerinde yıkıcı etki gösterirken, yine hızlı bölünen bir hücre olan spermatozite de aynı yıkıcı etkisini gösterebilmektedir⁽⁵³⁾. Ancak, bu etki farklı hücrelere farklı bo-

yutlarda olabilmektedir. Örneğin, testis tümörü için kemoterapi gören hastalarda bu yıkıcı etkiye karşı, bazen daha çok mitotik bölünüp kendi kendine yenilenebilme özelliği olan ve matür sperme dönüşen tip B spermatoisitleri oluşturan tip A spermatoisitlerinin, diğer hücrelere göre daha dayanıklı oldukları ve canlı kalabildikleri gösterilmiştir⁽⁵⁴⁾. Ancak, bu sağ kalan hücreler kemoterapi sonrası spermatogenezi yeniden başlatabilirken, oluşan spermelerde kemoterapi görmemiş hastalara göre daha fazla DNA hasarı da gözlenmiştir^(55,56).

Kemoterapinin spermatogenez üzerine etkisi, bu etkinin geri dönüşümlü veya kalıcı olması ve geri dönüşümlüysen ne kadar süre sonra bunun gerçekleşeceği, kullanılan kemoterapötik ajanın cinsine, dozuna ve uygulanan siklüs sayısına göre değişmektedir^(13,57,58).

Testis tümörleri için kemoterapi genellikle sisplatin bazlı kombine tedavidir. Sisplatin ya bleomisin ve etoposidle (BEP) veya vinblastin ve bleomisinle verilir^(59,60). Ayrıca seminomlarda ve evre-1 hastalıkta tek siklüs karboplatin de verilebilir⁽⁶¹⁾. Platin bazlı ilaçlar geçici bir azospermi yaparken, spermatogenez 2 yıl sonra %50 hastada, 5 yıl sonra %80 hastada geri dönebilmektedir⁽⁶¹⁾. Ancak, sisplatinin kümülatif dozu bu geri dönüş için önemlidir. Dört doz standart sisplatin bazlı tedavi dozunda (400mg/m² altında) yıkıcı etkiler geçici olup hızlı proliferen olan TipB ve az bir miktarda Tip A hücreler olur. Ancak 400 mg/m² üzerindeki dozlarda parsiyel veya komple Tip A hücre yıkımı olur ve irrversibl spermatogenez kaybı olabilir⁽⁶⁾. Sisplatin tedavisinde kür sayısı da paternite ve tedavi sonrası paterniteye ulaşmak açısından önemlidir. Sisplatin bazlı tedaviden sonra 12 yıl takipli bir çalışmada, doğal gebelik oranı iki ve dört siklus arasında paterniteye tekrar ulaşmak için geçen zamanları önemli derecede fark gösterirken, toplamda %85 paterniteye ulaşma oranı bulunmuştur⁽⁶²⁾. Yine, doz açısından da iki büyük serili çalışmada düşük doz kemoterapi sonrası gebelik oranları %73-%76 iken, yüksek doz kemoterapide bu oranlar %42-%56'ya düşmüştür^(57,58). Cerrahi ile karşılaştırıldığında ise sadece orşiyektomi yapılan hastalarla, iki-üç kür sisplatin almış hastalar arasında paternite açısından fark bulunamamıştır⁽⁶²⁾.

Alkile edici ajanlar ise platinum bazlı ajanlara göre germinal epitel için düşük dozlarda bile çok daha fazla gonadotoksiktir⁽⁵⁴⁾. Karboplatinle yapılan çalışmalar ise azdır. Son yıllarda yapılan bir çalışmada karboplatininin fertilitte ve seks hormonları üzerine etkisinin olmadığını, dolayısıyla da spermatogenezi etkilemeyeceğini söylemiştir⁽⁶¹⁾.

Tedavi öncesi normal sperm analizi olan hastalarda kemoterapinin spermatogenez üzerine etkisinin geri

dönmesinin daha olası olduğu bildirilmesine rağmen⁽⁹⁾, bazı çalışmalar bunu teyit etmemişlerdir^(63,64).

Tüm bu bulgular hastalarda kemoterapinin çoğunlukla geçici, ama nadiren de kalıcı olarak spermatogenezi bozabileceğini, kemoterapi alacak hastaların bu konuda bilgilendirilmeleri ve gerekirse fertilitte için aşağıda yazılı önlemlerin alınmasının doğru olabileceğini göstermektedir.

Radyoterapi

Testisler radyasyona aşırı derecede duyarlı organlardır. Testis tümöründe radyoterapi için hedef bölge çoğunlukla retroperitoneal lenf nodları olsa da, radyasyonun yaklaşık %2'si testislere doğru da yayılmakta ve bu yayılan radyasyonda radyoterapiye bağlı testis yetmezliğinin en sık nedeni olmaktadır⁽⁶⁵⁾. Gonodal koruma yapılırsa yayılan radyasyon %0.28'e kadar düşebilmektedir. Kemoterapide olduğu gibi radyoterapide de testis hasarı doza bağlıdır. 0.5Gy'den düşük dozlar geri-dönüşümlü oligozoospermiye neden olabilirken, 3 Gy'in altı 30 aya kadar sürebilen azospermi oluşturabilir. 5 Gy'e kadar olan dozlar veya 2.5 Gy'den yüksek fraksiyon dozlarında daha uzun süren azospermi görülebilir. 16Gy'in üstü ise kalıcı azospermiye neden olabilir^(15,66).

Ancak bu oranlar radyasyonu uygulama şekline göre de değişebilir. Brydøy ve ark.nın yaptığı çalışmada paraortik bölgeye yapılan radyasyonun, köpek ayağı veya L tipi radyasyon alan hastalara göre daha iyi gebelik oranlarına sahip oldukları (%2) bildirilse de sonraki grubun hasta sayısı az olduğu için bu bulgu genellenemeyebilir⁽⁵⁷⁾. Aynı çalışmada, köpek ayağı veya L-tipi radyasyon alanlarda dozdan bağımsız olarak %63 hasta radyoterapi sonrası paternite sağlamışlardır. Testis tümörleri için uygulanan radyoterapi sonrası çocuk isteyen çiftlerde gebelik oranı tedaviden 11 yıl sonra bile %66 oranındadır⁽⁵⁸⁾.

DNA Hasarı

Testis tümörlerinde kemoterapi ve radyoterapi gibi sitotoksik tedavilerin sperm DNA'sını etkileyerek, tedavi bittikten sonraki gerçekleşen doğumlarda teratojenite ve anomaliler oluşturabileceğine dair bir görüş vardır^(67,68). DNA fragmentasyonu, DNA Fragmentasyon İndeksi (DFI) ile sayısal olarak ölçülebilen bir infertilitte belirteci olup, artması azalmış gebelik oranları ve düşükle sonuçlanan gebelik ile ilişkili bulunmuştur^(83,84). Paoli ve ark. yaptığı bir çalışmada, kemoterapi sonrası 3. ayda DFI'nın 1-2 siklüs BEP alanlarda %28, 3-4 siklüs BEP alanlarda ise %33 gibi önemli bir oranda arttığı, 9. ayda alt sınıra düştüğü, 12. ve 24. aylarda ise önemli derecede düşüş gösterdiği bildirilmiştir. Yakın sonuçlar radyoterapi ile elde edilmiş, ancak herhangi bir teratojenite veya do-

ğumsal defekt saptanmamıştır⁽⁶⁹⁾. DNA fragmantasyonunun teratojenite veya doğumsal defekt oluşturabileceği literatürde kesin olarak kabul edilmemektedir ve bazı yayınlarda ileri testis tümörlü hastaların tedavisi sonrası DNA hasarı çok olmasına rağmen bu hastalarda bile saptanmasa da^(70,9), tedavi sonrası gebelik girişimi için en az altı ay ve hatta 12-18 ay beklenmesini öneren çalışmalar bulunmaktadır^(70,71).

Tedavi Öncesi Fertilitenin Korunması ve Kullanılan Teknikler

Testis kanseri nedeni ile tedavi alan hastalarda sistematik etkisi olan tedavilerin tamamlanması sonrasında spermatogenezin tekrar başlaması teorik olarak mümkündür. Bu nedenle testis kanserli hastalarda ilk basamak, kanser tedavilerinin zararlı etkilerinin önlenmesi ve takibinde spermatogenez için gerekli mümkün olan en fazla canlı dokunun elde tutulabilmesidir.

Günümüzde testis kanseri tedavisinde kullanılan sistemik kemoterapötik ajanların testis dokusu üzerindeki zararlı etkilerinden koruyan bir yöntem bulunmamaktadır. Radyoterapi uygulanan hastalarda diğer testisin radyoprotektif örtüleme ile korunması, sağlam testisin maruz kalacağı radyasyon dozunu düşürmektedir.

Parsiyel Orşiektomi

Uzun dönemde fertilitiyi koruyacak az sayıda cerrahi metod bulunmaktadır. Eğer onkolojik anlamda uygun ise mümkün olan en fazla testis parankim dokusunu korumaya yönelik olarak Parsiyel Orşiektomi düşünülebilir. Fakat bu cerrahi yaklaşım tümör boyutunun 2 cm.den küçük olduğu, işlem sırasında soğuk iskemi gerektirebilecek, testisin kanlanması bozmayacak titizlikte bir diseksiyon gerektiren ve geride kalan testis parankiminde negatif cerrahi sınırların sağlanmasını gerektiren teknik zorlukları olan bir cerrahi işlemdir⁽⁷²⁻⁷³⁾.

Kriyoprezervasyon

Kriyoprezervasyon sperm saklama yöntemi olarak son derece etkili bir yöntemdir⁽⁷⁴⁾. Yöntem postpubertal dönemdeki testis kanserli tüm hastalarla mutlaka konuşulmalı ve bilgilendirme yapılmalıdır.

Testis kanserli 523 erkeğin semen örneklerinin kriyoprezervasyonu ile yapılan bir çalışmada, çalışmaya alınan erkeklerin sadece %5.6'ında normospermi olduğu saptanmıştır⁽⁷⁵⁾.

Yapılan çalışmalarda yardımcı üreme tekniği ile kendi semen örneğini kullanan hasta oranı %3-20 arasında rapor edilmektedir ancak nihai olarak kullanılan semen örneği %10'nun altındadır⁽⁷⁶⁻⁷⁷⁾.

Kriyoprezervasyon spermi kullanarak yardımcı üreme deneyenlerde yaklaşık %55 oranında başarı (paternite) rapor edilmiştir⁽⁷⁸⁾.

Testis kanserli hastalarda, tedavi sonrası çocuk sahibi olanlarda, hayat kalitesi bakımından çocuk sahibi olmayanlara oranla daha yüksek hayat kalitesi skorları olduğuda akılda tutulmalıdır⁽⁷⁹⁻⁸⁰⁾.

Kriyoprezervasyonda Zamanlama

Testis kanserli hastalarda orşiektomi öncesi değerlerle kıyaslandığında, orşiektomi sonrası ortalama sperm konsantrasyonu ve toplam sperm sayısı değerleri anlamlı olarak daha düşüktür. Testis kanserli 1158 hastada yapılan bir çalışmada orşiektomi öncesi sperm konsantrasyonu 32 milyon/ml. iken, orşiektomi sonrası konsantrasyon 24 milyon/ml. rapor edilmiştir⁽⁸¹⁾.

Kriyoprezervasyonda genel yaklaşım, işlemin cerrahi öncesi yapılması şeklindedir. Ancak pekçok merkezde uygulamanın genellikle orşiektomi sonrası veya kemoterapi öncesi yapıldığı görülmektedir⁽⁸¹⁾.

Semen analizi ve takiben kriyoprezervasyonun kemoterapi öncesi yapılması, spermde oluşacak DNA hasarına engel olmaktadır. Orşiektomi öncesi yapılması ise hangi hastanın azospermik ya da şiddetli oligospermik olduğunun tespit edilmesi ve devamında orşiektomi sırasında Onko-Mikro-TESE yapıp yapılmayacağına karar verilmesi açısından önem taşımaktadır. Bu anlamda kriyoprezervasyon azospermik hastalarda infertilite yönetimi bakımından önem kazanmaktadır; zira tanı ve hatta tedavi sonrası hangi hastanın azospermik olacağını öngören faktörler elimizde halen bulunmamaktadır⁽⁸²⁾. Orşiektomiden önceki 1 hafta içinde kriyoprezervasyon yapılması kanser tedavisinde anlamlı bir gecikmeye neden olmayacaktır. İnfertilitenin bu 1 hafta içerisinde değerlendirilip bir anlamda güvene alınması vakaların nerede ise tamamında yapılabilecek bir yaklaşımdır ve hasta açısından onkolojik anlamda zararsız olarak değerlendirilebilir. Diğer taraftan, yaygın hastalığı olan, kötü prognoz grubundaki metastatik hastalar ya da superiorvena obstrüksiyonu gibi daha kritik sorunu olan vakalarda, zaman kaybıönemli bir konu olarak karşımıza çıkmakta ve infertilite yönünden planlanan tedavi ve kriyoprezervasyonun ele alınması ana tedaviyi geciktirebileceğinden, onkolojik tedavi öncelik kazanabilmektedir.

Kriyoprezervasyon Örneklerinde Sperm Kalitesi

Sperm kriyoprezervasyonunun sperm kalitesi üzerine negatif etkileri olabileceği ve bununla yardımcı üremedeki başarıyı etkileyebileceği bilinmektedir. Seminomlu hastalar ve başlangıçta düşük oranda motil spermi olan

hastalarda post-thaw(çözme)da daha az sayıda motil sperm elde edildiği ve bu nedenle daha fazla vial ile kriyo yapılması gerektiği önerilmektedir⁽⁸³⁾. Ayrıca, AFP değeri yüksek olan (özellikle > 1000 ng/ml) ve yüksek tümör volümü olan hastalarda semen kalitesi düşük saptanmakta ve kriyoprezervasyon başarılı olamamaktadır⁽⁸⁴⁾.

Literatürde gonadotoksik tüm tedaviler öncesi hastaların tamamına sperm kriyoprezervasyonu önerilmesine rağmen, testis kanseri hastaların sadece %24-30'ünde kriyoprezervasyon yapıldığı literatürde görülmektedir⁽⁸⁵⁻⁸⁷⁾. Buna sebep olan faktörler incelendiğinde hastaların referans edilmesindeki düşük oran ve hasta bilgilendirilme oranlarındaki düşüklük sorumlu olarak tutulmaktadır. Sperm kriyoprezervasyonun teklif edildiği takdirde hastaların %50 den fazlasından ilgi gördüğü rapor edilmiştir⁽⁷⁸⁾.

Yıllar içerisinde Onkologlar arasında sperm kriyoprezervasyonunun önerme yüzdelerinde artışlar olduğu görülmektedir. 2002 de yapılan bir çalışmada onkologların sadece yarısının hastaların %25'inden azına sperm kriyoprezervasyonunu anlattığı⁽⁸⁸⁾ buna karşılık 2010 yılında yapılan bir çalışmada onkologların %42'inin hastalar ile kriyoprezervasyonu konuştuğu rapor edilmiştir⁽⁸⁹⁾. Aslında literatürde yoğun olarak kanser hastalarında infertilite yönetimi ile ilgili makaleler çıkmasına rağmen, bu durum klinik uygulamalarda çokda karşılığını bulmuş gibi gözükmemektedir. 2015 yılında Sonnenburg ve ark. tarafından yapılan 200 hastalık bir çalışmada hastaların %70'inin muhtelif nedenlerle sperm kriyoprezervasyonuna gitmediği bildirilmiştir⁽⁸⁷⁾. Bu ilgisizliğin bir nedeninde tüm ülkelerde sosyal güvenlik sistemlerinin sperm kriyoprezervasyonunu ödeme kapsamında değerlendirmemeleri olabilir.

Cerrahi Olarak Sperm Elde Etme Teknikleri:

Onko-Mikro-TESE

Onko-Mikro-TESE kavramı eksizye edilen (orşiyektomi) testis dokusu çıkartıldıktan sonra, kanserli doku dışındaki testis parankim dokusundan alınan doku örneklerinin incelenmesi ile sperm elde etmeyi amaçlayan bir prosedürdür. Burada tümör olmayan alanlardan sperm elde edilmesi aslında oldukça mantıklı bir yaklaşım gibi durmaktadır.Çünkü yapılan çeşitli çalışmalarda tümör içermeyen testis parankim alanlarında normal spermatogenezin devam ettiğini rapor eden pekçok çalışma bulunmaktadır⁽⁹⁰⁻⁹²⁾. Onko-TESE kontralateral sağlıklı görünen testis dokusundan örnek alma gerekliliğini ortadan kaldırması ve bir anlamda sağlam testiste koruyucu bir etkisi olması bakımından mantıklı yaklaşım sağlayan bir prosedür olarak gözükmektedir. Bir şe-

kilde soliter testisi olan ve orşiyektomi planlanan hastalarda ya da nadiren olsa da eş zamanlı bilateral testis tümörlü hastalarda daha da önemlibir rolü olacağı açıktır.

Tedavi Sonucu İnfertilite Gelişen Hastalara Yaklaşım

Kemoterapi sonrası kalıcı Azospermi gelişen hastalarda Mikro-TESE yapılabilir. MikroTESE başarısını etkileyen faktörle bakımından yapılan değerlendirmelerde, FSH, Testosteron düzeyleri, yada kemoterapi sonrası geçen süre ya da yaşın daha iyi ya da daha kötü prognoz gösterdiği konusu net değildir ancak alkilleiyici ajan kullanılan hastalarda sperm elde etme yüzdesinin düştüğü bildirilmiştir⁽⁹³⁾. Postkemoterapi hastalarında elde edilen sperm ile yapılan ICSI deki canlı doğum oranlarının, literatürde kanser olmayan hastalardaki canlı doğum oranlarından farklılık göstermediği rapor edilmiştir⁽⁹⁴⁾.

Deneyisel Yaklaşımlar

Testis kanserli hastalarda tedavi sonrası fertilitenin eski haline dönebilmesi amacı ile yapılacak çalışmalar önemli bir ilgi alanı oluşturmaktadır. Spermatogonyal kök hücrelerin kullanılması, gonadotoksik tedaviler öncesinde alınacak testis dokusunun, kriyoprezervasyonu ve tedavi sonrası hastaya re-transplantasyonu gibi yöntemler bu alanda özgün bir bakış açısı ve yaklaşım olarak değer kazanabilir. Bu tip hastalar daha ziyade kriyoprezervasyonun mümkün olmadığı pre-pubertal çocuklar ya da mikroTESE yapılan ancak sperm elde edilemeyen hastalar olarak karşımıza çıkmaktadır. Özellikle bu grup hastalarda yukarıda bahsedilen yaklaşımlar bir umut olabilir. Dünyada çeşitli merkezlerde spermatogonyal kök hücre dondurma ve doku kriyoprezervasyonu gibi uygulamalar halihazırda zaten yapılmaktadır. Bu amaçla bu hücrelerden hangi şekilde tekrar spermatozoa elde edilebileceği ile ilgili değişik yaklaşımlar mevcuttur. Bu çalışmalarda in vitro hücre kültürlerinde bu hücre serilerinin saklanan testis dokusundan tekrar üretilmesi ve testise re-transplante edilerek oluşacak spermatozoa ile yardımcı üreme yapılması çalışmaları halen devam etmektedir. Spermatogonyal hücre serilerinin hücre suspansiyonları halinde testis dokusuna verilip, gonadotrop hormonlarla desteklenerek doğal spermatogenezin tekrar başlatılması ve fertilitenin in-vivo olarak sağlanması da denenen bir diğer metottür.

Sonuç

Reproduktif dönemin zirve olduğu yaşlarda en sık görülen solid neoplazm olarak karşımıza çıkan Testis Kanserinde fertilitenin tedavi öncesi değerlendirilmesi ve uygulanacak tedaviler sonrasında da spermatogene-

zin tekrar başlatılabilmesi, hasta ve hekim için endişe verici bir konu olarak karşımıza çıkmaktadır. Hastaların %50'ye yakınında testis kanseri tanısı konduğu anda fertilitite parametrelerinin bozulduğu ve hatta tedavi öncesi %6-24'ünde azospermi olduğu literatürden artık bilinmektedir. Sağkalım oranı günümüzde çok yüksek hale gelen testis kanserli hastalarda, ilerideki yaşamlarında üreme fonksiyonlarında meydana gelecek bozulma ve sonrasında fertilitenin geri kazanılması için yapılması gerekenler, önemli ve endişe yaratan medikal sorunlar olarak klinisyenlerin önünde duran sorunlardır

Fertilitite ile testis kanseri ilişkisi kompleks bir sorun olarak görülmeli ve bu şekilde ele alınarak değerlendirilmelidir. Literatüre bakıldığında hangi testis kanserli hastanın başlangıçta fertilitite yönünden risk altında olduğunu gösteren güvenilir belirteçler ya da prognostik faktörler net değildir. Aynı şekilde tedavi öncesi ya da sonrası azospermik hasta ile ilgili prognostik belirteçlerinde ne olduğu büyük bir kesinlikle söylenemez. Hastada Kriptorşidi öyküsü olması, tümör boyutunun büyük olması ve kanser evresinin ileri olması fertilitite için kötü prognostik faktörler olarak değerlendirilebilir. Tümör

markerlarının düzeyinin hastalarda fertilitite üzerine olan etkisi halen tartışmalı bir durum olarak karşımıza çıkmaktadır.

Testis kanserli hastaların tedavi planlaması bakımından yapılan değerlendirme süreçlerinde bir yaklaşım değişikliğine ihtiyaç olduğu açıktır. Organ fonksiyonunun değerlendirilmesi, o organla ilgili yapılacak bir cerrahi öncesi mutlaka göz önüne alınması gereken bir konudur. Böbrek tümürlü bir hastada böbrek fonksiyonlarının ve hatta sağlam böbreğin değerlendirilmesi nasıl önemli ve gerekli ise, aynı yaklaşımın testis kanserli hastaların tedavi planlamasında da göz önünde bulundurulması gerektiği düşünülmelidir. Üstelik bu kanserin çıktığı organın, üremenin tavan yaptığı yıllarda ortaya çıkan bir kanser olduğu ve bu nedenle de, hastanın üreme fonksiyonunu direk etkileyen tedavilere maruz kalacağı gerçeği de tüm açıklığı ile karşımızdadır. Bu nedenle testis kanseri tedavisi ile uğraşan tüm klinisyenlerin, testis kanserinin fertilitite üzerine olan etkilerini anlaması, fertilitenin korunması yaklaşımlarını akılda tutması ve bu amaçla hastayı kime, nasıl refere edeceğini planlaması gereklidir.

KAYNAKLAR

- (1) *Cancer Research. Testicular Cancer Incidence Statistics [internet], 2016. <http://www.cancerresearchuk.org/health-professional/cancer-statistics/statistics-by-cancer-type/testicular-cancer/incidence#heading-One>.*
- (2) *Motzer RJ, Jonasch E, Agarwal N, Beard C, Bhatnagar S, Bolger GB, et al. Testicular cancer, version 2.2015. J Natl Compr Canc Netw 2015; 13: 772-99.*
- (3) *Williams DH, Karpman E, Sander JC, Spiess PE, Pisters LL, Lipshultz LI. Pre-treatment semen parameters in men with cancer. J Urol 2009; 181: 736-40.*
- (4) *Schover LR, Brey K, Lichtin A, Lipshultz LI, Jeha S. Knowledge and experience regarding cancer, infertility, and sperm banking in younger male survivors. J Clin Oncol 2002; 20: 1880-9.*
- (5) *Rives N, Perdrix A, Hennebicq S, Saïas-Magnan J, Melin MC, Berthaut I, et al. The semen quality of 1158 men with testicular cancer at the time of cryo-preservation: results of the French National CECOS Network. J Androl. 2012; 33: 1394-401.*
- (6) *Pont J, Albrecht W. Fertility after chemotherapy for testicular germ cell cancer. Fertil Steril 1997; 68: 1-5.*
- (7) *Ragni G, Somigliana E, Restelli L, Salvi R, Arnoldi M, Paffoni A. Sperm banking and rate of assisted reproduction treatment: insights from a 15-year cryopreservation program for male cancer patients. Cancer 2003; 97: 1624-9.*
- (8) *Bahadur G, Ozturk O, Muneer A, Wafa R, Ashraf A, Jaman N, et al. Semen quality before and after gonadotoxic treatment. Hum Reprod 2005; 20: 774-81.*
- (9) *Howell SJ, Shalet SM. Spermatogenesis after cancer treatment: damage and recovery. J Natl Cancer Inst Monogr 2005; 2005: 12-7.*
- (10) *Skakkebaek NE, Rajpert-De Meyts E, Main KM. Testicular dysgenesis syndrome: an increasingly common developmental disorder with environmental aspects. Hum Reprod 2001; 16: 972-8.*
- (11) *Jacobsen R, Bostofte E, Engholm G, Hansen J, Olsen JH, Skakkebaek NE, et al. Risk of testicular cancer in men with abnormal semen characteristics: cohort study. BMJ 2000; 321: 789-92.*
- (12) *Raman JD, Nobert CF, Goldstein M. Increased incidence of testicular cancer in men presenting with infertility and abnormal semen analysis. J Urol 2005; 174: 1819-22.*

- (13) Magelssen H, Brydøy M, Fossa SD. The effects of cancer and cancer treatments on male reproductive function. *Nat Clin Pract Urol* 2006; 3: 312-22.
- (14) Petersen PM, Skakkebaek NE, Rorth M, et al. Semen quality and reproductive hormones before and after orchidectomy in men with testicular cancer. *J Urol* 1999; 161(3): 822-6.
- (15) Moody JA, Ahmed K, Horsfield C, et al. Fertility preservation in testicular cancer - predictors of spermatogenesis. *BJU Int* 2018; 122(2): 236-42.
- (16) Shoshany O, Shtabholtz Y, Schreter E et al. Predictors of spermatogenesis in radical orchidectomy specimen and potential implications for patients with testicular cancer. *Fertil Steril* 2016; 106: 70-4.
- (17) Berthelsen JG, Skakkebaek NE. Gonadal function in men with testis cancer. *Fertil Steril* 1983; 39 (1): 68-75.
- (18) Bethelsen J. Testicular cancer and fertility. *Int J Androl* 1987; 10: 371-80.
- (19) Dieckmann KP, Linke J, Pichlmeier U, et al. Spermatogenesis in the contralateral testis of patients with testicular germ cell cancer: histological evaluation of testicular biopsies and comparison with healthy males. *BJU Int* 2007; 99 (5): 1079-85.
- (20) Ho G, Gardner H, Mostofi K, DeWolf WC, Loughlin KR, Morgentaler A. The effect of testicular non germ cell tumors on local spermatogenesis. *Fertil Steril* 1994; 62: 162-6.
- (21) Agarwal A, Allamaneni SS. Disruption of spermatogenesis by the cancer disease process. *J Natl Cancer Inst Monogr* 2005; 44: 9-12.
- (22) Tvrda E, Agarwal A, Alkuhaimi N. Male reproductive cancers and infertility: a mutual relationship. *Int J Mol Sci* 2015; 16: 7230-60.
- (23) 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: 1436-40.
- (24) Choy JT, Wiser HJ, Bell SW, Cashy J, Brannigan RE, Kohler TS. Predictors of spermatogenesis in orchidectomy specimens. *Urology* 2013; 81: 288-92.
- (25) Plata-Salaman CR. Central nervous system mechanisms contributing to the cachexia-anorexia syndrome. *Nutrition* 2000; 16 (10): 1009-12.
- (26) Hotaling JM, Lopushnyan NA, Davenport M, et al. Raw and test-thaw semen parameters after cryo-preservation among men with newly diagnosed cancer. *Fertil Steril* 2013; 99 (2): 464-9.
- (27) Ho'barth K, Klinger HC, Maier U, et al. Incidence of antisperm antibodies in patients with carcinoma of the testis and in subfertile men with normogonadotropic oligoasthenoteratozoospermia. *Urol Int* 1994; 52: 162-5.
- (28) Paoli D, Gilio B, Piroli E, et al. Testicular tumors as a possible cause of antisperm autoimmune response. *Fertil Steril* 2009; 91(2): 414-9.
- (29) Juul A, Almstrup K, Andersson AM et al. Possible fetal determinants of male infertility. *Nat Rev Endocrinol* 2014; 10: 553-62.
- (30) Joensen UN, Jørgensen N, Rajpert-DeMeyts E, Skakkebaek NE. Testicular dysgenesis syndrome and Leydig cell function. *Basic Clin Pharmacol-Toxicol* 2008; 102: 155-61.
- (31) Qiao D, Zeeman AM, Deng W, et al. Molecular characterization of hiwi, a human member of the piwi gene family whose overexpression is correlated to seminomas. *Oncogene* 2002; 21 (25): 3988-99.
- (32) Hotaling JM, Walsh TJ. Male infertility: a risk factor for testicular cancer. *Nat Rev Urol* 2009; 6 (10): 550-6.
- (33) Shanmugasundaram R, Chandra Singh J, Kekre NS. Testicular microlithiasis: is there an agreed protocol? *Indian J Urol* 2007; 23: 234-9.
- (34) Coffey J, Huddart RA, Elliott F et al. Testicular microlithiasis as a familial risk factor for testicular germ cell tumour. *Br J Cancer* 2007; 97: 1701-6.
- (35) Xu C, Liu M, Zhang FF et al. The association between testicular microlithiasis and semen parameters in Chinese adult men with fertility intention: experience of 226 cases. *Urology* 2014; 84: 815-20.
- (36) Gurevich M, Bishop S, Bower J, Malka M, Nyhof-Young J. (Dis)embodying gender and sexuality in testicular cancer. *Soc Sci Med* 2004; 58: 1597-607.
- (37) Rossen P, Pedersen AF, Zachariae R, von der Maase H. Sexuality and body image in long-term survivors of testicular cancer. *Eur J Cancer* 2012; 48: 571-8.
- (38) Dahl AA, Haaland CF, Mykletun A et al. Study of anxiety disorder and depression in long-term sur-

- vivors of testicular cancer. *J Clin Oncol* 2005; 23: 2389-95.
- (39) Jankowska M. Sexual functioning of testicular cancer survivors and their partners - a review of literature. *Reports Pract Oncol Radiother* 2011; 17: 54-62.
- (40) Fossa SD, Aabyholm T, Vespestad S, Norman N, Ous S. Semen quality after treatment for testicular cancer. *Eur Urol* 1993; 23: 172-6.
- (41) Jacobsen KD, Theodorsen L, Fossa SD. Spermatogenesis after unilateral orchidectomy for testicular cancer in patients following surveillance-policy. *J Urol* 2001; 165: 93-6.
- (42) Fossa S, Theodorsen L, Norman N, Aabyholm T. Recovery of impaired pretreatment spermatogenesis in testicular cancer. *Fertil Steril* 1990; 54: 493-6.
- (43) Gilbert, K. ve ark. Fertility preservation for men with testicular cancer: Is sperm cryopreservation cost effective in the era of assisted reproductive technology? *Urol Oncol*, 2018. 36: 92.e1.
- (44) Albers P, Albrecht W, Algaba F et al. EAU guidelines on testicular cancer. *Eur Urol* 2016. <https://uroweb.org/wp-content/uploads/EAU-Guidelines-Male-Infertility-2016-2.pdf>. Accessed January 2018.
- (45) Barazani Y, Stahl PJ, Nagler HM, Stember DS. Management of ejaculatory disorders in infertile men. *Asian J Androl* 2012; 14: 525-9.
- (46) 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: 837-41.
- (47) Luz MA, Kotb AF, Aldousari S et al. Retroperitoneal lymph node dissection for residual masses after chemotherapy in nonseminomatous germ cell testicular tumor. *World J Surg Oncol* 2010; 8: 97.
- (48) Gandini L, Sgro P, Lombardo F et al. Effect of chemo- or radiotherapy on sperm parameters of testicular cancer patients. *Hum Reprod* 2006; 21: 2882-9.
- (49) Jacobsen KD, Ous S, Waehre H, et al. Ejaculation in testicular cancer patients after post-chemotherapy retroperitoneal lymph node dissection. *Br J Cancer* 1999; 80 (1-2): 249-55.
- (50) Rukstalis DB, Chodak GW. Laparoscopic retroperitoneal lymph node dissection in a patient with stage I testicular carcinoma. *J Urol*. 1992; 148: 1907-9.
- (51) Crestani A, Esperto F. Andrological complications following retroperitoneal lymph node dissection for testicular cancer. *Minerva Urol Nefrol*. 2017 Jun; 69 (3): 209-219. doi: 10.23736/S0393-2249.16.02789-2.
- (52) K. T. Harris, M. A. Gorin, M. W. Ball, P. M. Pierorazio, and M. E. Allaf, "A comparative analysis of robotic vs laparoscopic retroperitoneal lymph node dissection for testicular cancer," *BJU International*, vol. 116, no. 6, pp. 920-923, 2015.
- (53) Loren AW, Mangu PB, Beck LN, et al. Fertility preservation for patients with cancer: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline update. *J Clin Oncol* 2013; 31 (19): 2500-10.
- (54) Colpi GM, Contalbi GF, Nerva F, et al. Testicular function following chemo-radiotherapy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2004; 113 (Suppl 1): S2-6.
- (55) Kim C, McGlynn KA, McCorkle R, et al. Fertility among testicular cancer survivors: a case-control study in the U.S. *J Cancer Surviv* 2010; 4(3): 266-73.
- (56) Oktay K, Harvey BE, Partridge AH, et al. Fertility preservation in patients with cancer: ASCO clinical practice guideline update. *J Clin Oncol* 2018; 36(19): 1994-2001.
- (57) Brydøy M, Fossa SD, Klepp O et al. Paternity following treatment for testicular cancer. *J Natl Cancer Inst* 2005; 97: 1580-8.
- (58) Brydøy M, Fossa SD, Klepp O et al. Sperm counts and endocrinological markers of spermatogenesis in long-term survivors of testicular cancer. *Br J Cancer* 2012; 107: 1833-9.
- (59) Brydøy M, Fossa SD, Klepp O et al. Paternity following treatment for testicular cancer. *J Natl Cancer Inst* 2005; 97: 1580-8.
- (60) Albers P, Albrecht W, Algaba F et al. EAU guidelines on testicular cancer. *Eur Urol* 2011; 60: 304-19.
- (61) Ghezzi M, Berretta M, Bottacin A 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.
- (62) Brydøy M, Fossa SD, Klepp O et al. Paternity and testicular function among testicular cancer survivors treated with two to four cycles of cisplatin-based chemotherapy. *Eur Urol* 2010; 58: 134-40.

- (63) Suzuki K, Yumura Y, Ogawa T, Saito K, Kinoshita Y, Noguchi K. Regeneration of spermatogenesis after testicular cancer chemotherapy. *Urol Int* 2013; 91: 445-50.
- (64) Paoli D, Gallo M, Rizzo F et al. Testicular cancer and sperm DNA damage: short- and long-term effects of antineoplastic treatment. *Andrology* 2015; 3: 122-8.
- (65) Singhal MK, Kapoor A, Singh D 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: 99-101.
- (66) Trottmann M, Becker AJ, Stadler T et al. Semen quality in men with malignant diseases before and after therapy and the role of cryopreservation. *Eur Urol* 2007; 52: 355-67.
- (67) Puscheck E, Philip PA, Jeyendran RS. Male fertility preservation and cancer treatment. *Cancer Treat Rev* 2004; 30: 173-80.
- (68) Williams DH. Sperm banking and the cancer patient. *Ther Adv Urol* 2010; 2: 19-34.
- (69) Marchlewska K, Filipiak E, Walczak-Jedrzejowska R et al. Sperm DNA fragmentation index and hyaluronan binding ability in men from infertile couples and men with testicular germ cell tumor. *Biomed Res Int [Internet]*. 2016; 2016: 1-8. Internet: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27999814> <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=PMC5143696> <https://www.hindawi.com/journals/bmri/2016/7893961/>.
- (70) Brannigan RE, Sandlow JI. Cryopreservation of sperm after chemotherapy. *J Androl* 2008; 29: e1-2.
- (71) Shin D, Lo KC, Lipshultz LI. Treatment options for the infertile male with cancer. *J Natl Cancer Inst Monogr* 2005; 34: 48-50.
- (72) Weissbach L. Organ preserving surgery for malignant germ cell tumors. *J Urol* 1995; 153(1): 90-3.
- (73) Heidenreich A., Bonfig R., Derschum W ve ark. A conservative approach to bilateral testicular germ cell tumors. *J Urol* 1995 Jan; 153(1): 10-3.
- (74) Loren AW, Mangu PB, Beck LN ve ark. Fertility preservation for patients with cancer. American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline update. *J Clin Oncol* 2013; 31(19): 2500-10.
- (75) Zakova J., Lousova E., Ventruba P ve ark. Sperm cryopreservation before testicular cancer treatment and subsequent utilisation for the treatment of infertility. *Sci World J (internet)* 2014; 2014; 1-8. Available at <https://www.hindawi.com/journals/tswj/2014/575978/>.
- (76) Adank MC, Van Dorp W, Smit M ve ark. Electroejaculation as a method of fertility preservation in boys diagnosed with cancer: a single-center experience and review of the literature. *Fertil Steril* 2014; 102: 199-205.
- (77) Molnar Z, Berta E, Benyo M ve ark. Fertility of testicular cancer patients after anticancer treatment experience of 11 years. *Pharmazie* 2014; 69: 437-41.
- (78) Magelsen H, Haugen TB, von Düring V, Melve KK, Sanstad B, Fossa SD. Twenty years experience with semen cryopreservation in testicular cancer patients: who needs it? *Eur Urol* 2005; 48: 779-85.
- (79) Rudberg L, Nilsson S, Wikblad K. Health-related quality of life in survivors of testicular cancer 3 to 13 years after treatment. *J Psychosoc Oncol* 2000; 18: 19-3.
- (80) Stoehr B, Schachtner L, Pichler R ve ark. Influence of achieved paternity on quality of life in testicular cancer survivors. *BJU Int (Internet)* 2013; 111: E207-11. Available at: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1111/j.1464-410X.2012.11579.x>
- (81) Rives N, Perdrix A., Hennebicq S ve ark. The semen quality of 1158 men with testicular cancer at the time of cryopreservation: results of the French National CECOS Network. *J Androl* 2012; 16: 972-8.
- (82) Brydoy M., Fossa SD, Klepp O ve ark. Sperm counts endocrinological markers of spermatogenesis in long term survivors of testicular cancer. *Br J Cancer* 2012; 107: 1833-9.
- (83) Hotaling JM, Patel DP, Vendryes C ve ark. Predictors of sperm cryopreservation in testicular cancer. *Asian J Androl* 2016; 18: 35-8.
- (84) Pong Y, Kao M, Lu Y ve ark. The biochemical and pathological correlates of successful semen cryopreservation from patients with testicular cancer: a single tertiary center experience. *Urology* 2016; 88: 76-80.
- (85) Ping P, Gu B-H, Li P, Huang Y-R, Li Z. Fertility outcome of patients with testicular tumor: before and after treatment. *Asian J Androl* 2014; 16: 107-11.

- (86) Fraietta R, Spaine DM, Bertolla RP, Ortiz V, Cadenho AP. Individual and seminal characteristics of patients with testicular germ cell tumors. *Fertil Steril* 2010; 94; 2107-12.
- (87) Sonnenburg DW, Brames MJ, Case-Eads S, Einhorn LN. Utilization of sperm banking and barriers to its use in testicular cancer patients. *Support Care Cancer* 2015; 23: 2763-8.
- (88) Schover LR, Brey K, Lichtin A, Lipshultz LI, Jeha S. Knowledge and experience regarding cancer, infertility, and sperm banking in younger male survivors. *J Clin Oncol* 2002; 20; 1880-9.
- (89) Rabah DM; Wahdan IH, Merdawy A, Abourafe B, Arafa MA. Oncologists' knowledge and practice towards sperm cryopreservation in Arabic communities. *J Cancer Surviv* 2010; 4; 279-83.
- (90) Delouya G, Baazeem A, Boman JM, Violette P, Saad F, Zini A. Identification of spermatozoa in archived testicular cancer specimens. *Urology* 2010; 75: 1436-40.
- (91) Choy JT, Wiser HJ, Bell SW, Cashy J, Brannigan RE, Köhler TS. Predictors of spermatogenesis in orchidectomy specimens. *Urology* 2013; 81: 288-92.
- (92) Shoshany O, Shtabholtz Y, Schreter E ve ark. Predictors of spermatogenesis in radical orchidectomy specimen and potential implications for patients with testicular cancer. *Fertil Steril* 2016; 106: 70-4.
- (93) Hsiao W, Stahl PJ, Osterberg EC ve ark. Successful treatment of postchemotherapy azospermia with microsurgical testicular sperm extraction. The Weill Cornell experience. *J Clin Oncol* 2011; 29: 1607-11.
- (94) Esteves SC, Prudencio C, Seol B, Verza S, Knoedler C, Agarwal A. Comparison of sperm retrieval and reproductive outcome in azospermic men with testicular failure and obstructive azospermia treated for infertility. *Asian J Androl* 2014; 16; 602-6.



TESTİS KANSERİ VE COVID19 PANDEMİSİ

Dr. İlker Tinay

Marmara Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Üroloji Anabilim Dalı

Özet

COVID19 pandemisinin dünyada ve ülkemizde de en önemli sağlık durumu haline geldiği bu günlerde, salgın ve testis kanseri konusunda karşı karşıya olduğumuz salgının yarattığı ortamın oluşturduğu kısıtlı imkanlar çerçevesinde kâr zarar hesaplamalarını yaparak, hastaya verilecek kararın olası sonuçları anlatılarak hasta ile birlikte karar vermek en doğru yaklaşım olacaktır.

Anahtar Kelimeler: COVID-19 pandemisi, testis kanseri

Abstract

The COVID19 pandemic has become the most important health condition in the world and in our country. It will be the best approach to make a decision together with the patient by explaining the possible consequences of the treatment decision within the framework of the limited resources created by the pandemic.

Key words: COVID-19 pandemic, testicular cancer

COVID19 pandemisinin dünyada ve ülkemizde de en önemli sağlık durumu haline geldiği bu günlerde, kanıta dayalı tıp açısından çalışmalar son derece az olup, önerilerin büyük kısmını gözlemler ve uzmanların/hastane/derneklerin kişisel deneyimlerine dayanan görüşler oluşturmaktadır. Ülkemiz açısından salgının ilk dalgasının etkilerinin hafiflediği bu günlerde, bu özel sayıda salgın ve testis kanseri konusuna da değinmenin uygun olacağını düşündük.

Hepimizin kabul edeceği üzere, konu kanser olunca hepimizin amacı, hastayı hastalığına uygun en güncel tedavi yöntemleri ile tedavi etmek ve hayat kalitesini en az derecede etkileyerek normal gündelik hayatına sağlıklı bir şekilde geri döndürebilmektir. Bu açıdan bakıldığında karşı karşıya olduğumuz salgının yarattığı ortamın oluşturduğu kısıtlı imkanlar çerçevesinde kâr zarar hesaplamalarını yaparak, hastaya verilecek kararın olası sonuçları anlatılarak hasta ile birlikte karar vermek en doğru yaklaşım olacaktır. Hastanın psikolojik durumu ve stres yönetimi bu dönemde çok daha fazla önem ka-

zanmıştır. Tedavi ertelenmesi gibi kararlar alınırken hasta ile beraber ve gerekirse psikiyatri uzman görüşü alınarak yapılmalıdır.

a) Testis Kitleleri ile Başvuran Hastalar

Bu hastalarda yapılacak radikal orşiektomi ameliyatı günübirlik cerrahi kapsamında olduğu için, eğer hastanın başvurduğu merkezin şartları salgın açısından uygunsuzsa bu işlemin ertelenmemesi önerilir⁽¹⁾.

b) Evre I Seminom Tanısı Alan Hastalar

Orşiektomi materyalinin patolojik değerlendirmesinde risk faktörü saptanmayan hastalarda öncelikle aktif izlem seçeneğinin tercih edilmesi uygun olacaktır. Risk faktörleri olan hastalarda tek doz adjuvant kemoterapi uygulamasına, hasta ile yapılacak görüşme ile birlikte karar verilmesi uygun olacaktır. Kemoterapi uygulamalarının olası immünsupresif etkileri nedeniyle, risk faktörleri olan hastalarda retroperitoneal bölgeye yönelik radyoterapi uygulaması, güncel rehberlerde artık fazlaca

önerilmese de salgın şartları altında uygun bir alternatif olacaktır.

c) Evre I Non-Seminom Tanısı Alan Hastalar

Orşiektomi materyalinin patolojik değerlendirmesinde risk faktörü olmayan hastalarda öncelikle aktif izlem seçeneğinin tercih edilmesi uygun olacaktır. Risk faktörleri olan hastalarda adjuvant kemoterapi uygulamasına, hasta ile yapılacak görüşme ile birlikte karar verilmesi uygun olacaktır. Eğer adjuvan kemoterapi uygulamasına karar verilirse, bleomisin'in olası pulmoner toksisitesi göz önüne alınarak bu tedavinin düzenlenmesi uygun olacaktır. Bu hasta grubunda retroperitoneal lenf nodu disseksiyonu seçeneği, mevcut pandemi şartlarında olası postoperatif komplikasyonlar nedeniyle önerilmemektedir.

KAYNAKLAR

- (1) Huyghe E, Muller A, Mieusset R, Bujan L, Bachaud J-M, Chevreau C, et al. Impact of diagnostic delay in testis cancer: results of a large population-based study. *Eur Urol* 2007; 52: 1710-6. 2.
- (2) Bourgade V, Drouin SJ, Yates DR, Parra J, Bitker M-O, Cussenot O, et al. Impact of the length of ti-

d) Metastatik Germ Hücreli Tümör Tanısı Alan Hasta

Bu hastalarda uygulanacak kemoterapi planlamasında, bleomisin'in olası pulmoner toksisitesi göz önüne alınarak bu tedavinin düzenlenmesi uygun olacaktır.

e) Kemoterapi Sonrası Rezidüel Retroperitoneal Kitle Cerrahisi

Bu hastalarda yapılacak retroperitoneal kitle eksizyonu ve lenfadenektomi ameliyatının, eğer hastanın başvurduğu merkezin şartları salgın açısından uygunsa bu işlemin ertelenmemesi önerilir⁽²⁾.

me between diagnosis and surgical removal of urologic neoplasms on survival. World J Urol 2014; 32: 475-9.



YAZIM KURALLARI

Kanser Gündemi Türkiye Kanserle Savaş Vakfı'nın yayın organı olup, 4 ayda bir, yılda 3 kez (Ocak, Mayıs, Eylül) yayınlanır.

Sayılar tematiktir ve konu ile ilgili derlemelerden oluşur. TKSVM Bilim Kurulu tarafından her sayı için bir konu ve sayı editörü saptanır.

Sayı editörü, sayının bölüm başlıkları ve yazarlarını belirler ve Bilim Kurulu'na sunar.

Derginin yayın dili Türkçe'dir. Yazıların Türk Dil Kurumunun Türkçe Sözlüğü'ne ve Yeni Yazım Kılavuzu'na uygun olması gerekir. Teknik terimler Türk Tıp Terminolojisi'nde kullanılan şekli, metinde adı geçen ilaçlar ise farmakolojik adlarıyla Türkçe olarak yazılmaktadır.

Yazılar, 100 kelimeyi aşmayacak birer Türkçe ve İngilizce özet içermelidir.

Dergide, sayı editörlerinin belirledikleri dışında sunulacak makaleler, Bilimsel Kurul ve sayı editörü tarafından uygun görülürse, değerlendirilmeye alınır.

Gönderilen yazıların daha önce başka bir yerde yayımlanmamış olması gerekir. Daha önce kongrelerde sunulmuş ve özeti yayımlanmış çalışmalar, bu husus belirtilmek üzere kabul edilir.

Yazılar 4.000 kelimeyi aşmamalı; sayfanın sağ ve sol yanlarından ikişer santimetre boşluk bırakarak, 11 punto, "Times New Roman" yazı karakterinde, iki satır aralıkla ve her bir sayfa 200 kelimeyi aşmadan yazılmalıdır.

Şekil, tablo, fotoğraf ve grafikler, metin içinde ilgili yerlere yerleştirilmeli; metin içinde atfları yapılmalı; ve gerekiyorsa, altyazıları altlarında bulunmalıdır. Başka herhangi bir yayın içinde kullanılmış bulunan şekil, tablo, fotoğraf ve grafiklerde kaynak belirtilmeli, gerekli telif izinleri yazarlar tarafından alınmış olmalıdır. Fotoğraflar yüksek çözünürlükte basıma uygun şekilleri ayrıca yollanmalıdır.

Kaynaklar, makale içinde yapılan atfı sırasına göre dizilmelidir.

Kaynak sayısı 60'ı aşmamalıdır.

Türkçe yayınların da kaynak gösterilmesi önerilir.

Referanslar (kaynaklar) aşağıda gösterilen şekilde belirtilmelidir:

KİTAP

Konu yazarı: Konu başlığı, In(Eds), kitap ismi, baskı, şehir, basımevi, yıl, sayfa.

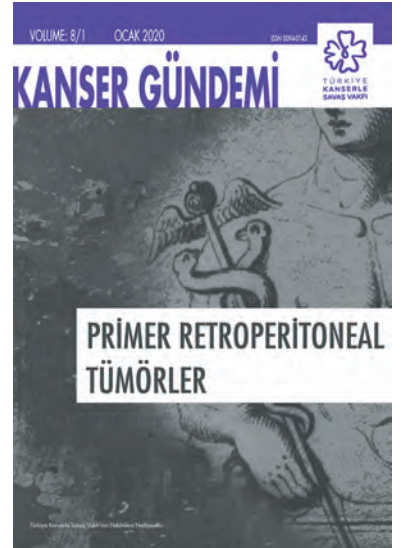
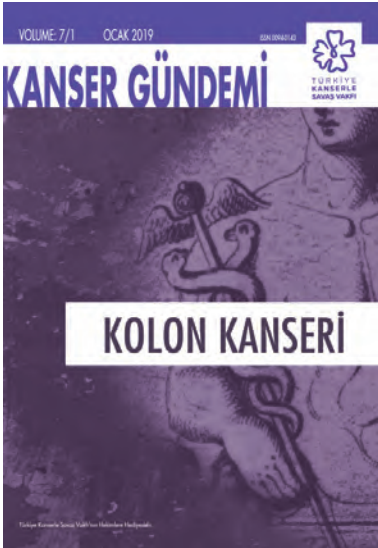
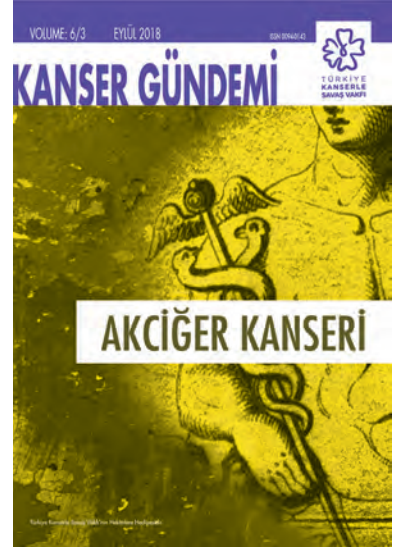
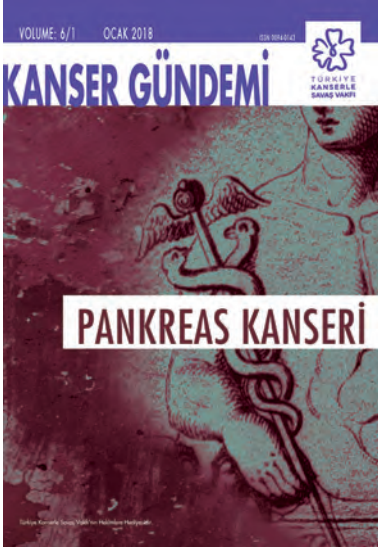
ÇEVİRİ KİTAP

Konu yazarı: Konu başlığı (TR), çeviri ed, kitap ismi (TR), şehir (TR), Basımevi (TR), yıl, sayfa.

MAKALE

Konu yazarı: Makale başlığı, dergi adı, yıl, volume: sayfa.

www.kanservakfi.com



*Dergileri vakıf adresinden temin edebilirsiniz.
ayrıca www.kanservakfi.com adresinden
pdf formatında okuyabilirsiniz.*

www.kanservakfi.com



TÜRKİYE
KANSELERLE
SAVAŞ VAKFI



www.facebook.com/TurkiyeKanserleSavasVakfi