

## 5. SINIF DERS NOTLARI

# TESTİS TÜMÖRLERİ

### **Epidemiyoloji:**

Testis tümörleri 100.000 erkekte 6-11 oranında görülen genç erişkin erkeklerde en sık görülen kanserdir. Büyük çoğunluğu (%96) germ hücre tümörleridir. İlk tanı konduğunda genellikle tek taraflı olan bu tümörler nadiren (%1-2 kadar) iki taraflı görülürler. Testis tümörü nedeniyle izlenen hastalarda karşı testiste % 2-4 oranında tümörün gelişebileceği bildirilmiştir.

Hastalık özellikle gelişmiş ülkelerde sık görülür. Asya ve Afrikada daha nadir iken İskandinav ülkeleri ve özellikle İsviçre de daha sık rastlanılır.

Sosyoekonomik durum, çevresel faktörler, geçirilmiş hastalıklar ve etnik faktörler hastalık insidansında farklılıklar oluşturur.

İnmemiş testis öyküsü: normal olan olgulara göre 5-10 kez daha sık görülmektedir.

Yakın aile fertlerinde tümör olması, intrauterin bazı hormonlara maruz kalma durumunda, Klinefelter gibi bazı kromozomal hastalıklarda, daha önce testis tümörü veya intratubuler neoplazisi olanlarda, geçirilmiş orşit ya da testis travması olanlarda bu tümörler daha sıktır. Benzer şekilde 12. kromozomun kısa kolunda gözlenen defektler testis tümörleri ve özellikle de ekstragonadal germ hücre tümörlerinin tanımlanmasında önemlidir.

### **Sınıflama:**

Testis tümörleri Dünya Sağlık Örgütü'nün sınıflamasında:

1. germ hücreli tümörler
2. mikst germ hücreli tümörler
3. seks kord/gonadal tümörler
4. hematopoetik tümörler
5. toplayıcı duktus tümörleri
6. rete testis tümörleri
7. paratestiküler tümörler
8. mezenkimal tümörler
9. sekonder tümörler ve diğer tümörler başlıkları altında sınıflandırılırlar.

Germ hücreli testis tümörleri seminom ve nonseminomatöz germ hücre tümörleri olmak üzere iki temel gruba ayrılırlar. Çünkü bu iki farklı histolojik yapının prognozu, tedavisi ve izlemi birbirinden farklıdır.

A- Seminom 3 farklı histolojik tipten oluşur:

1. Klasik seminom en sık (%85)
2. Anaplastik seminomlar (%10)
3. Spermatozitik seminom (%5)

B- Nonseminomatöz germ hücre tümörleri (NSGHT):

1. Embriyoner karsinom
2. yolk sak tümörü
3. koryokarsinom
4. teratom
  - a. matür
  - b. immatür
  - c. malign teratom

Bu tümörlerden en sık embriyoner karsinom görülür. Germ hücre tümörlerinin % 40 'ı sadece bir hücre tipinden oluşurken geri kalan önemli kısmı ise birden fazla hücresel alt grubu içerir ve bu nedenle mikst tip tümörler olarak isimlendirilirler. Mikst tiplerde en sık embriyoner karsinom (%50) ve seminom (%30-40) izlenir. Seminom ve NSGHT 'ün birlikte görüldüğü mikst tiplerde tümör NSGHT olarak kabul edilerek tedavi edilir. Teratom çoğunlukla çocukluk çağı germ hücre tümörlerinin % 38'ini oluştururken, erişkinde % 3 görülür. Yolk sak veya endodermal sinüs tümörü ise infant ve prepubertal çocuklarda en çok görülen tümörler olup biyolojik davranışı da erişkindekine göre daha iyidir. Tüm testis tümörlerinin %1'inden azını oluşturan koryokarsinom oldukça kötü seyirli bir histolojik alt grup olup erken hematojen metastaz yaparlar.

## Tanı:

Testis kanserinde tanı genellikle fizik muayene ile konur. Genel olarak ağrısız, tek taraflı skrotum içi kitle ile karşımıza çıkar. **Testiste bir kitle şüphesi varsa aksi ispat edilinceye kadar bu malign bir hastalık olarak ele alınır.** Hastaların %20-40'ında kitle dışında ağrı da vardır. Ağrı % 10 olguda tümör içine kanama veya sekonder gelişen epididimite bağlı olabilir.

>**Skrotal ultrason:** Tanı koymada duyarlılığı hemen hemen % 100'dür ve kitlenin testisin kendisinden mi yoksa testis dışından mı kaynaklandığının belirlenmesinde önemli rolü vardır.

>**Serum tümör belirleyicileri:** Prognostik olarak önem taşırlar ve tanı ve evrelemede rol alırlar. AFP'nin yarı ömrü 5-7 gün, hCG'nin ise yaklaşık 2-3 gündür.

- AFP (yolk kesesi hücrelerince salgılanırlar)
- hCG (trofoblast ekspresyonunu gösterir)
- laktat dehidrogenaz (LDH) (doku yıkımının belirleyicisidir)

**AFP:** yolk sak hücrelerinden salınır. Fetusta kan düzeyi yüksektir ancak doğumla birlikte serum düzeyi giderek azalır ve 1 yaş sonrası normale döner. Yarı ömrü 5-7 gündür. Yolk sakta %90, embriyoner karsinomda % 70, teratomda % 35, teratokarsinomda %65 yüksekliği söz konusudur. Testis tümörleri dışında normal gebelik, karaciğer, pankreas ve mide tümörlerinde yükselebilir. **Saf seminom ve koryokarsinomda yüksekliği beklenmez.**

**β-HCG:** Sinsityotrofoblastik hücrelerden salınır. **Koryokarsinomlarda %100 yüksektir.** Embriyoner karsinomda %40-60, teratokarsinomda %60, teratomda %25, seminomda % 5-10 yükselir. Ayrıca karaciğer, pankreas, mide, akciğer, meme, böbrek ve mesane kanserinde de yükselebilir. Yarılanma ömrü 24-36 saattir.

**LDH:** Nonspesifik bir belirleyicidir. Özellikle izoenzim 1 ve 2 'si tümör hacmi ve proliferasyonu ile ilintilidir.

Genel olarak testis kanserlerinin %51'inde bu belirleyicilerde yükseklik vardır.

Tümör belirleyicilerin yüksek olmamasının tümör tanısını ortadan kaldırmadığı akılda tutulmalıdır.

**>Metastazların varlığı:** Bazen hastaların % 5-25 'i metastazlara bağlı şikayetlerle başvurabilir. Supraklaviküler lenf metastazına bağlı boyunda şişlik, akciğer metastazlarına bağlı öksürük, dispne, retroperitoneal metastazlara bağlı bulantı, kusma, iştahsızlık, karın ağrısı veya karında ele gelen kitle gibi gastrointestinal şikayetlerle veya retroperitoneal kitlelerin psoas kasını ve sinirleri tutmasıyla bel ağrıları oluşabilir. Benzer şekilde retroperitoneal dev kitlelerin oluşturduğu vena kava basısına bağlı alt ekstremitelerde ödem de gelişebilir. İşte bu hastalarda bu gibi şikayetlerin etyolojisi araştırılırken testis tümörü tanısı konabilir. Jinekomasti %5-7 oranında genellikle seminom dışı tümörlerde görülür.

Bu tip yakınmalarla başvuran hastalarda testis tümörünün tanısı açısından yapılacak skrotal bakı çok önemlidir. Skrotal bakı hasta ayakta ve yatarken yapılmalıdır. Önce normal testis iki el ile bimanüel olarak değerlendirmeli ve patolojinin olduğu testis ile boyut, kıvam ve yüzeyi karşılaştırılarak değerlendirilmelidir. Normal testis dokusu homojendir, sertlik yoktur, sınırları nettir ve epididimden rahatlıkla ayrılabilir. Hidroselin eşlik ettiği olgularda testis değerlendirmesi mümkün olmayacağından mutlaka skrotal ultrasonografi ile muayene tamamlanmalıdır. Testisin yapısı nedeniyle özellikle küçük kitlelerin elle ortaya konması bazen zorluk oluşturduğundan bunların tanımlanmasında skrotal ultrasonografi tamamlayıcı bir tetkik olmaktadır.

**>İnguinal eksplorasyon ve orşiektomi:** Testiste kitle saptanan hastalarda tedavide inguinal orşiektomi yapılır. Eksplorasyonda spermatik kord internal inguinal halka seviyesinden erkenden klemplenir.

## **>Evreleme:**

Evreleme uygun tedavinin planlanması ve prognoz hakkında bilgi edinilmesi yönünden çok önemlidir. Günümüzde önerilen evreleme sistemi TNM sistemidir. Saptanabilir bir hastalık olmasa da orşiektomi sonrasında serum tümör belirleyicilerinin yüksek seyretmesi metastaz veya rezidü hastalığı akla getirmelidir. Tümör belirleyicilerinin orşiektomi sonrasında normal düzeye inmiş olması da tümör metastazının olmadığını göstermemektedir.

Lenf nodlarının incelenmesi en iyi olarak bilgisayarlı tomografi (BT) ile yapılır. BT'nin lenf nodu tutulumunu göstermedeki duyarlılığı % 70-80 'dir. Manyetik rezonans görüntüleme yönteminin bu aşamada BT 'den üstünlüğü yoktur.

Akciğer grafisi önemli metastaz yeri olan akciğerlerin değerlendirilmesinde kullanılır. Retroperitoneal ve pelvik BT'nin negatif olduğu seminomlu olgularda 2 yönlü akciğer grafisi tek başına yeterli olabilir. Ancak torakal BT akciğer ve mediastinal lenflerin incelenmesinde en duyarlı yöntemdir.

NSGHT 'lerinde % 10 'a varan oranlarda akciğer grafisi ile saptanması mümkün olmayan küçük subplevral nodüller BT ile ortaya konabilir. NSGHT 'lerin hepsinde ve batında metastaz saptanan seminomlarda toraks BT incelemesi mutlaka yapılmalıdır.

Testis kanserlerinde evrelemede florodeoksiglukoz-pozitron emisyon tomografisi (FDG-PET) kullanımını destekliyecek yeterli kanıt yoktur. Beyin ya da spinal BT ise metastaz şüphesi varsa yapılmalıdır.

### TNM Sınıflandırması (2002)

<b>pT</b>	<b>Primer tümörü</b>
pTx	Primer tümör değerlendirilemiyor
pT0	Primer tümör bulgusu yok (örneğin testiste histolojik skar)
pTis	İntratübüler germ hücreli neoplazi (carcinoma in situ)
pT1	Tümör testis ve epididime sınırlı vasküler/lenfatik yayılım yok: tümör tunika albuginea'ya yayılmış olabilir ancak tunika vaginalise yayılım yok.
pT2	Tümör testis ve epididime sınırlı vasküler/lenfatik yayılım var veya tunika albuginea'yı aşmış ve tunika vaginalise tutulumu oluşmuş.
pT3	Tümör spermatik korda yayılmıştır (vasküler/lenfatik yayılım var veya yok)
pT4	Tümör skrotuma yayılmıştır (vasküler/lenfatik yayılım var veya yok)
<b>N</b>	<b>Bölgesel lenf düğümleri klinik</b>
Nx	Bölgesel lenf düğümleri değerlendirilemiyor
N0	Bölgesel lenf düğümlerinde metastaz yok
N1	En büyük boyutu 2 cm veya daha az tek lenf düğümü veya hiçbirinin en büyük boyutu 2 cm'den büyük olmayan birden çok lenf düğümü metastazı
N2	En büyük boyutu 2 ile 5 cm arası tek lenf düğümü metastazı veya en az biri 2 cm'den büyük ancak 5 cm'den küçük birden çok lenf düğümü metastazı
N3	En büyük çapı 5 cm'den büyük lenf düğümü metastazı
<b>M</b>	<b>Uzak metastaz</b>
Mx	Uzak metastaz değerlendirilemiyor
M0	Uzak metastaz yok
M1	Uzak metastaz var
M1a	Bölgesel olmayan lenf düğümleri yada akciğer metastazı
M1b	Diğer bölgeler

<b>S</b>	<b>Serum tümör belirleyicileri</b>				
Sx	Serum tümör belirleyici sonuçları elde yok veya çalışılmamış				
S0	Serum tümör belirleyicileri normal sınırlarda				
	<b>LDH (U/l)</b>		<b>hCG (mIU/ml)</b>		<b>AFP (ng/ml)</b>
<b>S1</b>	<1,5 x N	ve	<5000	ve	<1000
<b>S2</b>	1,5 - 10	veya	5000- 50000	veya	1000- 10000
<b>S3</b>	>10 x N	veya	>50000	veya	>10000

### **KLİNİK EVRELEME**

- ▶ Evre I: Tümör Testis İçinde Sınırlı
- ▶ Evre II A: < 2cm Lenf Nodülü
- ▶ Evre II B: > 2cm , < 5 cm lenf Nodülü
- ▶ Evre II C: > 5 cm Lenf Nodülü
- ▶ Evre III: Supraklavikular veya Mediastinal lenf +
- ▶ Evre IV: Organ Metastazı

## Erken Evre Testis Tümörlerinin Tedavisi:

Testis dışında başka bir yerde yayılımı olmayan intraskrotal bir lezyonun varlığında ilk yapılacak tedavi **inguinal radikal orşiektomidir**.

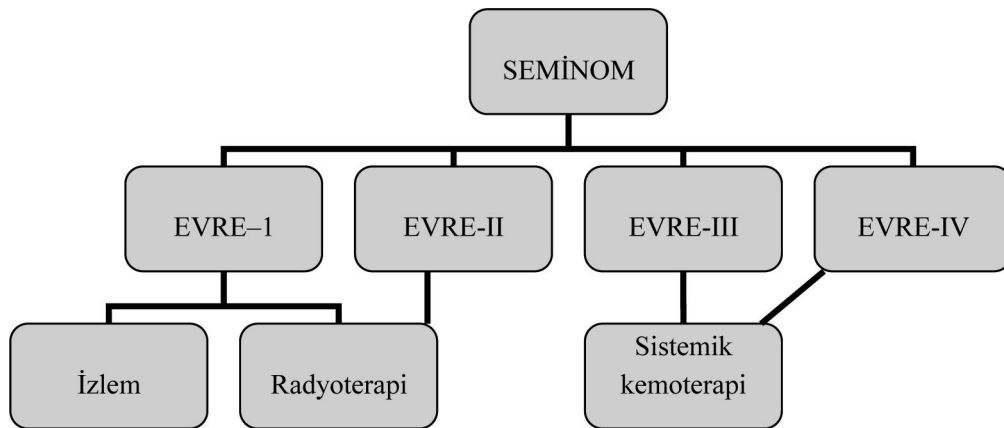
Testis tümörlü olguların %1-5'inde diğer testiste de tümör gelişebilmektedir. Bu tümörler genellikle izleyen yıllarda ortaya çıkmaktadır. İki taraflı testis tümörü olgularında parsiyel orşiektomi bazı özel durumlarda yapılabilir.

1. Tek taraflı testisi olan olgular
2. Testisteki lezyon boyutunun 2 cm'den küçük veya testis hacminin %30'undan az olduğu durumlar
3. Serum testosteron düzeyinin normal olduğu olgular

**A- EVRE-1 SEMİNOM:** Evre-1 seminomlu hastaların yaklaşık %15-20'sinin gerçekte evre-II olduğu bulunmuş. Dolayısıyla radikal orşiektomi tek başına yetersiz bir tedavi seçeneğidir. Cerrahi sonrası tedavi seçeneği izlem, radyoterapi ve kemoterapi şeklindedir.

- a- İzlem:** 5 yıllık hastalısız süre %82,3 olarak bildirilmiştir. İzlem protokolünün en önemli avantajı gereksiz tedaviye bağlı morbiditenin önlenmesidir. En önemli sıkıntısı yakın kontrollerin gerekmesidir.
- b- Adjuvan kemoterapi:** Tek doz Karboplatin ile yapılan adjuvan kemoterapi adjuvan radyoterapi veya izleme alternatif olarak tanımlanmıştır.
- c- Adjuvan Radyoterapi:** Seminomlar radyosensitif tümörlerdir. Para-aortik +/-inguinal radyoterapi (20 Gy). Radyoterapi uygulaması sonrasında hemen hemen tüm nüksler radyoterapi uygulanan alanın dışında (supradifragmatik lenf nodları ve akciğer) ortaya çıkmaktadır.

**B- EVRE-II SEMİNOM:** Hastaların %20'si bu gruptadır. Kitlenin boyutu 2cm'den küçük ise evre-IIA; 2-5 cm ise evre-IIB ve 5 cm'den büyük ise evre-IIC olarak değerlendirilmektedir. Olguların %70'i evre-IIA veya evre-IIB'dir. Bu hastalarda inguinal orşiektomi sonrası mutlak bir tedavi yaklaşımı uygulanmalıdır. Evre II A/B seminomda standart tedavi radyoterapidir. Evre IIA ve IIB de uygulanacak radyasyon dozu sırasıyla 30 Gy ve 36 Gy'dir.



### C- EVRE-1 NON-SEMİNAMATÖZ GERM HÜCRELİ TESTİS TÜMÖRLERİ (NSGCT):

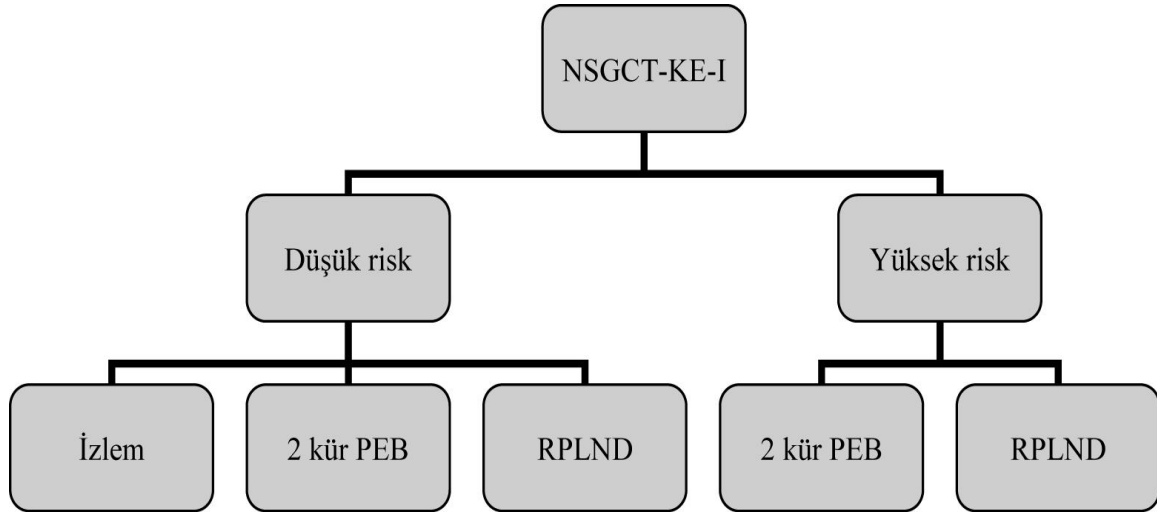
Bu evredeki olguların yaklaşık %30'dan fazlası subklinik metastaza sahiptir ve orşiektomiden sonra sadece izlem yapılırsa nüks izlenir.

a- ABD ve Avrupa'nın bir kısmında iki taraflı RPLND standart tedavi olarak kalmıştır. RPLND ilk olarak nüks ettiği retroperitoneal bölge lenf nodlarını temizlediği için ve pT1 ve düşük volümlü lenf nodu olan pN1 hastaların büyük kısmında tedavi edicidir ve ayrıca retroperitoneal kemoterapiye dirençli teratom risk olmadığı için tercih edilen bir yöntemdir.

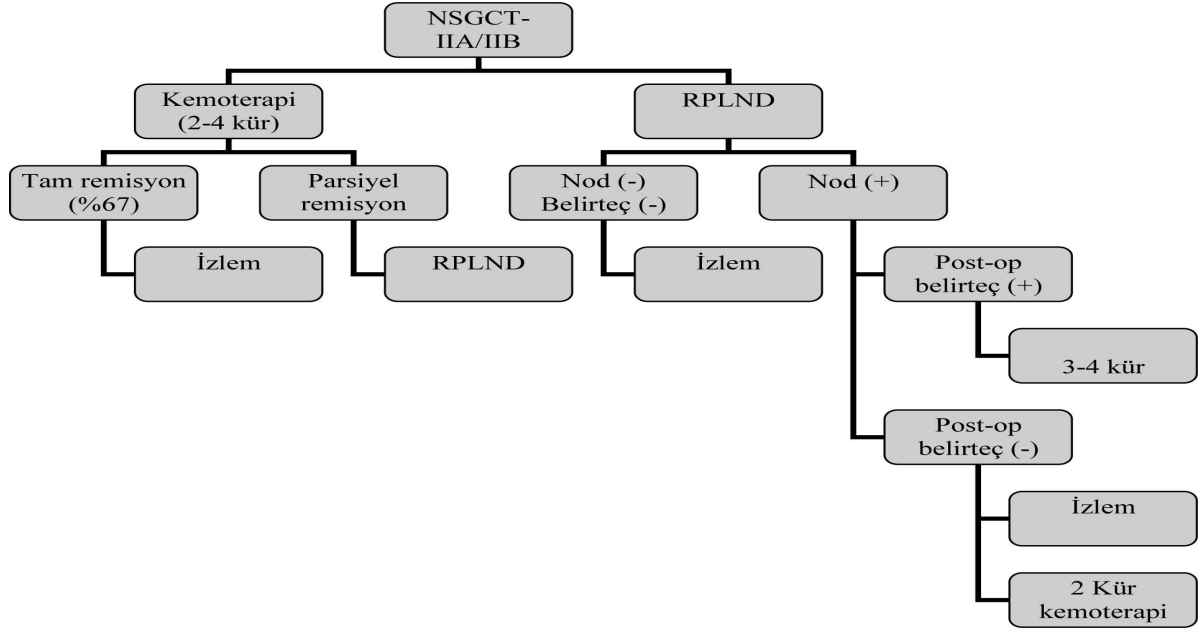
b- **İzlem:** yapılan çalışmalarda yakın takibe rağmen nüks %30 olarak bildirilmiştir. Bu nüksün %80'i ilk 1 yıl içinde; %12'si ikinci yılda; %6'sı 3. yılda ve %1'i 4-5 yıllar ve sonrasında ortaya çıkmaktadır. Nükslerin %60'ı retroperitonda olur.

- ✓ pT1 tümör olanlar
- ✓ Serum tümör belirteçleri normal olan veya radikal orşiektomi sonrası normale dönen olgular
- ✓ Embriyonel Ca örneği %40'dan az olanlar
- ✓ Teratom ve Koriyokarsinom örneği olmayanlar
- ✓ Lenf nodu ve metastazı olmayan olgular

c- **Kemoterapi:** Pek çok çalışmada yüksek risk grubu olgularda 2 kür PEB tedavisi standart tedavi olarak tanımlanmıştır.



#### D- EVRE-II NSGCT:



#### E- İLERİ EVRE TESTİS TÜMÖRLERİNİN TEDAVİSİ:

Metastatik germ hücreli tümörlerde prognoza bağlı evreleme sistemi	
<b>İyi prognoz grubu</b>	
Seminom dışı Hastaların %56'sı 5 yıllık ilerlemesiz sağkalım: %89 5 yıllık sağkalım: %92	Aşağıdaki kriterlerin hepsi sağlanmalı: ⌚ Testis veya retroperitoneal primer ⌚ Akciğer dışı organ tutulumu yok ⌚ AFP < 1000 ng/ml ⌚ hCG < 5000 mIU/l ⌚ LDH < 1,5 x normal
Seminom Hastaların %90'ı 5 yıllık ilerlemesiz sağkalım: %82 5 yıllık sağkalım: %86	Aşağıdaki kriterlerin hepsi sağlanmalı: ⌚ Herhangi bir primer yerleşim alanı ⌚ Akciğer dışı organ tutulumu yok ⌚ Normal AFP ⌚ Herhangi bir hCG değeri ⌚ Herhangi bir LDH değeri
<b>Orta prognoz grubu</b>	
Seminom dışı Hastaların %28'i 5 yıllık ilerlemesiz sağkalım: %75 5 yıllık sağkalım: %80	Aşağıdaki kriterlerin hepsi sağlanmalı: ⌚ Testis veya retroperitoneal primer ⌚ Akciğer dışı organ tutulumu yok AFP > 1000 ve <10000 ng/ml ⌚ hCG > 5000 ve <50000 mIU/l ⌚ LDH > 1,5 ve <10 x NÜS
<b>Kötü prognoz grubu</b>	
Seminom dışı Hastaların %16'sı 5 yıllık ilerlemesiz sağkalım: %41	Aşağıdaki kriterlerden herhangi biri: ⌚ Mediastinal primer ⌚ Akciğer dışı organ tutulumu var

İyi prognostik gruba 3 kür, orta ve kötü prognostik gruba 4 kür BEP kemoterapisi verilir.