

T.C.
GAZİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÜROLOJİ ANABİLİM DALI

**METASTATİK GERM HÜCRELİ TESTİS TÜMÖRLERİNDE SİSTEMİK
KEMOTERAPİ SONRASI REZİDÜEL KİTLE REZEKSİYONLARININ
RETROSPEKTİF ANALİZİ**

UZMANLIK TEZİ
DR.ZAKİR AHISKALI

TEZ DANIŞMANI
PROF.DR.MUSTAFA ÖZGÜR TAN

ANKARA 2015

İÇİNDEKİLER

1.	Giriş	1
2.	Genel Bilgiler	2
2.1	Testis anatomisi	2
2.2	Testis tümörleri	3
2.2.a	Etiyoloji ve risk faktörleri	3
2.2.b	Epidemiyoloji	4
2.2.c	Patoloji ve prognostik faktörler.....	6
2.2.d	Sınıflaması	17
2.2.e	Tanı	20
2.2.f	Tedavi	23
3.	Materyal ve metod	32
4.	Bulgular	34
5.	Tartışma	36
6.	Sonuç	41
7.	Kaynaklar	42
8.	Özet	55
9.	Summary	56
10.	Özgeçmiş	57

TEŞEKKÜR

Asistanlık hayatım boyunca daima büyük bir hoşgörü ve özveri ile tüm tıbbi birikim ve sanatını öğretmeye çalışan, ancak daha da önemlisi bir hekim olmanın yanısıra iyi bir insan olmayı sabırla öğreten, asistan olmaktan gurur duyduğum Anabilim Dalı başkanı Prof. Dr. Üstünel Karaoğlu'na, tez hocam Prof. Dr. Mustafa Özgür Tan'a,. Eğitimime önemli katkıları olan, hiçbir zaman desteklerini esirgemeyen hocam ; Prof. Dr. Tefik Sinan Sözen'e ve tüm hocalarıma, asistanlığım boyunca sorumluluğu ve pekçok bilgiyi paylaştığım değerli asistan arkadaşlarıma, çalışma ortamını dostlukları ile aile ortamına çeviren, servis ve ameliyathanede bir ekip oluşturduğumuz hemşire, teknisyen ve personel arkadaşlara, bu tezin oluşumunda önemli rolü olan hastanemiz Patoloji A.D.' ndaki hocalarım ve hekim arkadaşlarıma, tezimin hazırlığındaki bütün aşamalarda yardımcı olan değerli asistan arkadaşım Dr. Eda Tokat'a sonsuz teşekkürlerimi sunuyorum.

Ayrıca bu günlere gelmemde katkıları büyük olan, desteklerini hep hissettiğim anne ve babama, yardımını ve sabrını benden esirgemeyen sevgili eşim Pelin Ahıskalı ' ya ve hayatıma hayat katan biricik oğlum Can'a da teşekkür ederim.

Zakir Ahıskalı

1. GİRİŞ

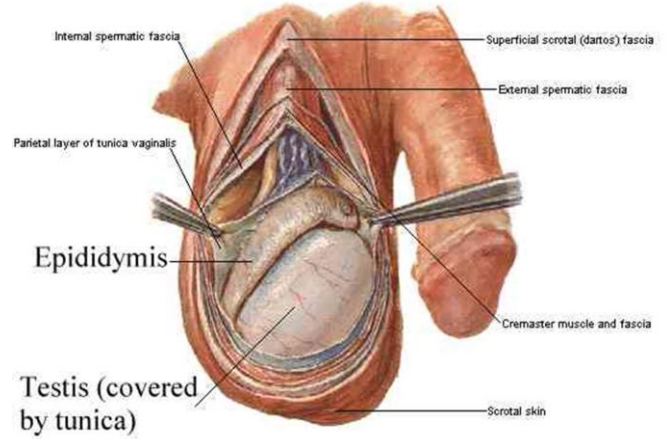
Testis kanseri relatif olarak nadir görülen bir hastalıktır. Erkeklerde görülen tüm kanserlerin yaklaşık olarak %1'ini oluşturmaktadır. Bununla birlikte testis kanseri 45 yaş altındaki erkeklerde en sık görülen kanser olup, bu yaş altındaki tümörlerin de %17'sinden sorumludur. Testis kanserinin insidansı ülkeler, ırklar, sosyoekonomik sınıflar arasında belirgin farklılıklar göstermektedir. Batı ülkelerinin çoğunda son birkaç dekattır insidanda sürekli artış olmasına rağmen , 1970'li yılların ortalarında tedavide sisplatin içeren kemoterapi protokollerinin kullanılmaya başlamasıyla mortalite belirgin olarak azalmıştır. Siyah ırkta testis kanseri insidansı beyaz ırkın yaklaşık olarak 1/4'ü iken, yüksek sosyoekonomik sınıfta bulunan kişilerde de insidans düşük sosyoekonomik sınıfta bulunanların yaklaşık olarak 2 katıdır. Testis kanserinin nedeni bilinmemesine rağmen, hem konjenital hem de edinsel faktörler tümör gelişimiyle ilişkilidir. Testis tümörü için ailesel testis tümörü hikayesi, kontralateral testis tümörü varlığı ve kriptorşidizm kanıtlanmış risk faktörlerdir. 12. kromozomun kısa kolunun izokromozomu, i (12p), testiküler germ hücreli tümörler için spesifik genetik bir belirteçtir.(1,2)

Testiküler mikrolithiazis (TM), intratestiküler çok sayıda küçük kalsifikasyonların olduğu nadir bir fenomendir. TM, testis tümörlü hastalarda yaygın olarak bulunmasına rağmen, TM ile testis tümörü arasındaki ilişki kesin olarak ortaya konulamamıştır. Bundan dolayı takiplerde TM'nin varlığından ziyade testis tümörünün gelişimi için geçerli olan risk faktörlerinin bulunup bulunmadığı dikkate alınmalıdır.(1,2)

2. Genel Bilgiler

2.1. Testis Anatomisi

Testis ortalama 4x4x2,5 cm boyutlarındadır.(şekil 1 - şekil 2). Tunika albuginea denilen kalın bir fasyal örtüye sahiptir. Bu fasyal örtü posteriorda testis dokusu içine bir miktar sokularak mediastinum testisi oluşturur. Bu fibröz mediasten , testis içine fibröz septalar göndererek testisi yaklaşık 250 kadar lobüle ayırır.



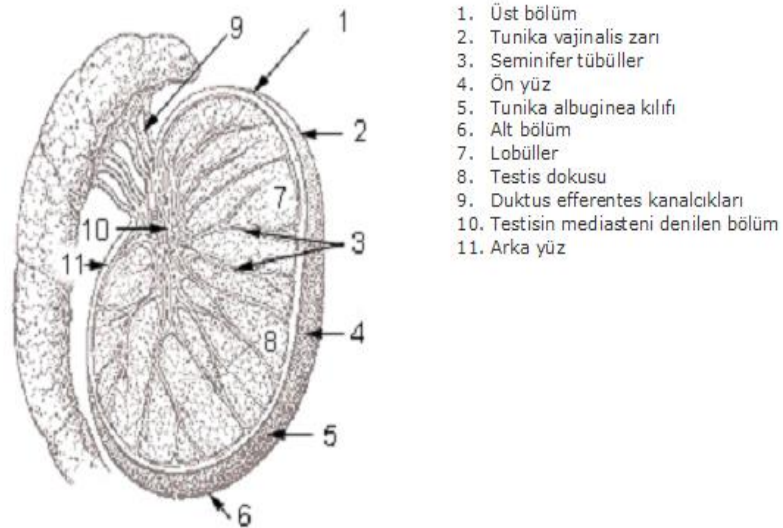
Şekil 1(3)

Testisin ön yüzü ve dış yanı seröz tunika vajinalisin iç yaprağı ile kaplıdır. Bu yaprak daha sonra testisi skrotal duvardan ayıran pariyetal yaprak ile devam eder.(3)

Testis üst kutbunda kolayca parçalanabilen küçük saplı, epididimin apandiksine benzer bir apandiks testis bulunur. Testisin arka dış yandan sıkıca epididimin özellikle üst ve alt kutbuna bağlanır. Histolojik olarak her lobül 1 ile 4 adet belirgin derecede kıvrımlı ve her biri 60cm uzunluğunda seminifer tübüller içerir. Bu tübüller mediastenum testis hizasında birbirlerine yaklaşır ve epididim içine drene olan efferent kanallarla bağlantı kurar. Seminifer tübüllerin bağ dokusu ve elastik dokudan ibaret ve seminifer hücrelere destek sağlayan bir bazal membranı vardır. Bu hücreler 1. Sertoli (destekleyici) ve 2. Spermatogenetik hücreler olmak üzere iki tiptir. Seminifer tübüller arasında interstisyel Leydig hücrelerini içeren bir bağ dokusu bulunur. Testisin arterleri (internal

spermatikler) aorttan renal arterlerin çıkış yerinin hemen altından doğar. Spermatik kordon içinden geçerek testislere ulaşır. Burada internal iliak (hipogastrik) arterden çıkan deferensiyel arterlerle ağızlaşır. Testisin venleri spermatik kordon içindeki pampiniform pleksusa boşalır. İnternal inguinal halka düzeyinde pampiniform pleksus spermatik veni oluşturur. Lenfatik damarları mediasten lenfatiklerine boşalan lomber lenfatiklere drene olur.(3)

Testis anatomisi (3)



Şekil 2

2.2. Testis tümörleri

2.2.a. Etiyoloji ve Risk faktörleri

Kriptorşidizm ile testiküler germ hücreli kanser arasındaki etiyolojik ilişkiden ilk kez 19. Yüzyılın ilk yıllarında şüphelenilmiş olup, İngiliz cerrah Curling 1856' da kasık bölgesinde bulunan testisten gelişen çok sayıda kanser vakası olduğu bildirmiştir. Fakat 20. Yüzyılın başlarında

daha sistematik çalışmalar bildirilmeye başlanmış olup, ilk kontrollü çalışmalar 1940 yılında Gilbert ve Hamilton, 1942 yılında ise Campbell tarafından bildirilmiştir. Bu çalışmalarda kriptorşidizm bulunanlarda testiküler germ hücreli tümör relatif riski ilk kez dokümante edilmiş. Testis tümörlü hastaların yaklaşık olarak %7-10'unda kriptorşidizm bulunmakla birlikte kriptorşidizm öyküsü olan hastaların %5-10'unda da normal olarak skrotuma inme sürecini tamamlamış diğerk testiste tümör gelişebilmektedir. Bilateral kriptorşidizm ile birlikte bir tarafta da testis kanseri bulunan hastaların yaklaşık %25'inde diğerk testiste tümör oluşma riski bulunmaktadır.(5,9)

Bir diğerk risk faktörü de aile öyküsüdür. Testis tümörlü bir hastanın birinci derece akrabasında tümör gelişmesi için relatif risk 3-10'dur. Eğerk birinci derece akraba babadan ziyade, erkek kardeş ise bu risk daha fazladır. Son zamanlarda bu hastalarda kromozom Xq27 zerindeki bazı genlerde değerişiklikler tespit edilmiştir.(9,39)

Skrotal travma, tümör riskini artırmamakla birlikte, travma nedeniyle yapılan tıbbi girişimler, mevcut tümörün erken tanısına olanak sağlamaktadır.

Testiküler mikrolithiazis ile tümör arasındaki ilişki literatürde geniş bir şekilde dökümante edilmiş olmakla birlikte, premalign potansiyeli bilinmemektedir.

2.2.b. Epidemiyoloji

Testis tümörü insidansı ırk, ülke ve sosyoekonomik düzey ile değerişiklik göstermektedir. En sık İşkandinav lkelerinde, en az ise Afrika ve Asya'da görülmektedir. 20-40 yaşları arasında en sık görülen solid

tümördür. 60 yaş sonrasında ve 10 yaş altında da küçük bir sıçrama yapmaktadır. En fazla görülen histolojik tip seminomun en sık görülme yaşı 30-35 arasındadır. Embriyonel karsinom ve teratokarsinom 25-35 yaşları arasında, koryokarsinom ise 20-30 yaşları arasında sık görülmektedir. Yolk sac tümör ve pür benign teratomlar erken çocukluk döneminde sık görülmekle beraber, bu iki histolojik tip diğer histolojik tiplerle kombine şekilde daha ileri yaşlarda görülür. Malign testiküler lenfomalar 50 yaşından sonra daha sık karşımıza çıkmaktadır.(1,2)

Primer testis tümörleri yaklaşık %2-3 bilateraldir ve bu eş zamanlı veya farklı zaman dilimlerinde ortaya çıkabilmektedir. Bu tümörlerin yaklaşık %50'sinde tek veya çift taraflı inmemiş testis öyküsü bulunmaktadır. Bilateral testis tümörlerinden en sık görülen germ hücreli tümör seminomdur. Ancak en sık rastlanılan bilateral tümör malign lenfomadır.

İlk önce insitu intratübüler neoplazi gelişir ve sonunda testiküler parankimin bir kısmını veya tamamını kaplar. Tunika albuginea, epididim ve kord tutulumunu engeller. Pür seminom hastalarının 2/3-3/4'ünde testise lokalizedir. Tümör hastalarının 2/3'ünde ise tanı konulduğunda metastaz vardır. Lenfatik dağılım vasküler dağılımdan önce olmaktadır. Erken vasküler invazyon pure koryokarsinomda görülmektedir. Akciğer, karaciğer ve kemikler vasküler invazyonun sık görüldüğü organlardır. Orşiyektomi sonrasında testise lokalize olduğu düşünülen vakalarda %30 organ dışı tutulum vardır (%80 retroperitoneal, %20 uzak organ). Yetişkinlerde rastlanan tüm germinal hücreli tümörler malign olarak kabul edilmeli ve tedavi edilmelidir.(2)

2.2.c. Patoloji ve Prognostik Faktörler

Testis tümörleri, Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) sınıflamasında germ hücreli tümörler; mikst germ hücreli tümörler, seks kord/gonadal tümörler, diğer tümörler, hematopoietik tümörler, toplayıcı duktus ve rete testis tümörleri, paratestiküler tümörler, mezenkimal tümörler ve sekonder tümörler başlıkları altında sınıflandırılmaktadır.(40)

Testis tümörlerinde patoloğun 5 ayrı yerde görevi vardır. Bunlar :

- Biyopsilerde intratübüler germ hücreli neoplazi (İTGHN) tanısı,
- Orşiyektomide histopatolojik germ hücreli tümör (GHT) ayırıcı tanısı, evreleme, ve patolojik prognostik faktörlerin belirlenmesi,
- Primer veya kemoterapi sonrası retroperitoneal lenf nodu disseksiyonu materyalinin değerlendirilmesi,
- GHT tedavisi için uygulanan kemoterapi ve radyoterapiye sekonder gelişen malignitelerin tanısı,
- Tedavi sonrası gelişen bleomisin akciğeri gibi komplikasyonların tanısı.

Testis tümörlerinde Dünya Sağlık Örgütünün Sınıflandırılması;

- Germ Hücreli tümörler:
 - İntratübüler Germ Hücreli tümörler
 - Seminom (klasik, anaplastik, spermatositik)

- Embriyonel karsinom
- Yolk Sak tümörü
- Trofoblastik tümörler (koryokarsinom, monofazik koryokarsinom, plasenta bölgesi trofoblastik tümör)
- Teratom (dermoid kist, monodermal teratom, somatik malignite içeren teratom)
- Mikst Germ Hücreli tümörler (en sık teratokarsinom)

➤ Seks Kord/ Gonadal Stromal tümörler

- Leydig Hücreli tümör
- Malign Leydig Hücreli tümör
- Sertoli Hücreli tümör
- Malign Sertoli Hücreli tümör
- Granüloza Hücreli tümör (erişkin ve juvenil tür)
- Tekoma / Fibroma grubu tümörler
- Mikst Germ Hücreli ve Seks Kord/ Gonadal Stromal tümörler (gonadoblastom)

➤ Diğer tümörler

- Karsinoid tümör
- Ovarian epiteliyum türü tümörler
- Nefroblastom

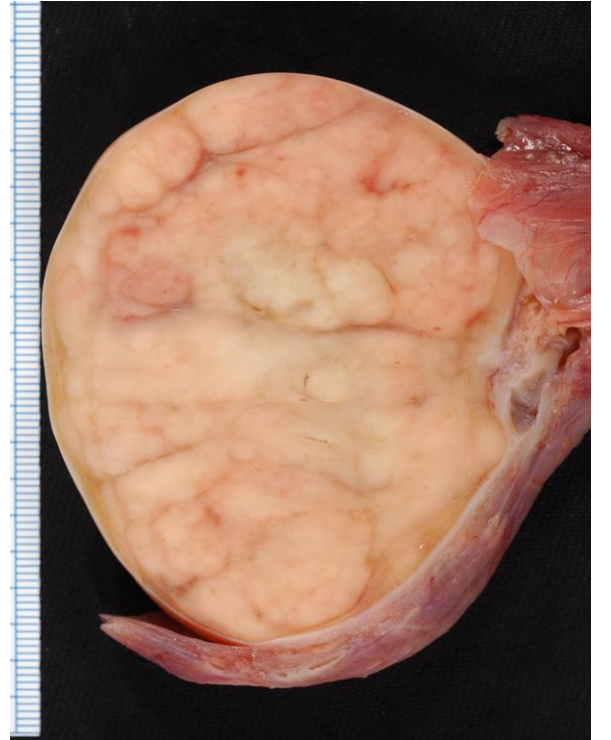
- Paragangliom

- Hematopoietik tümörler
- Toplayıcı duktus ve Rete tümörler
- Paratestiküler tümörler
- Mezenkimal tümörler
- Sekonder tümörler

Seminom

GHT içerisinde en sık görülendir ve yaklaşık 40% oluşturur (Şekil 3). Ağırlıklı olarak 35-39 yaşları arasında görülmektedir.(39,42) Makroskopik olarak testis genellikle büyüktür. Nadiren atrofik olabilir. Hidrosel eşlik edebilir. Seminomun kesit yüzü tipik olarak gri, soluk pembe renklidir. Tümör lobüler homojen bir kitle oluşturur ve kesildiğinde balık eti gibi kabarma gösterir. Sınırları keskindir. Sarı renkli nekroz alanları, kist oluşumu, kanama odakları gözlenebilir.

Bazen tümör, birbirinden bağımsız nodüllerden oluşur. Epididim ve spermatik kordona yayılım nadirdir. Spermatositik seminom, sadece



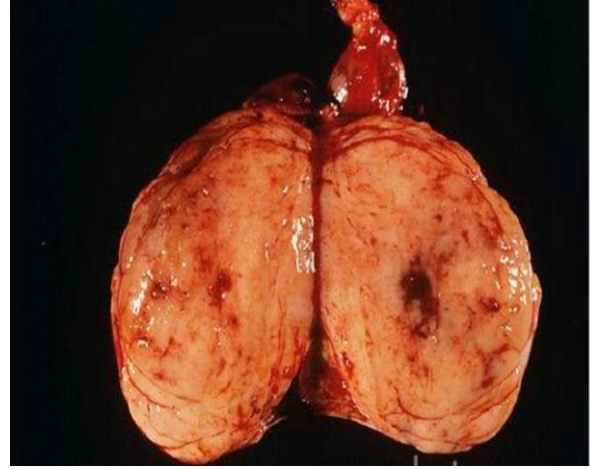
Şekil 3

testiste bulunan bir germ hücreli tümördür. Öncül hücrenin spermatogonium/spermatosit olabileceği belirtilmektedir. Spermatositik seminom nadirdir ve seminoma göre 10 yaş daha yaşlılarda gözlenir. Testis genellikle büyümüştür. Kesit yüzü gri beyaz renkli, yumuşak, mukoid kıvamlıdır. Kistik ve sünger benzeri alanlar içerebilir. Büyük tümörlerde nekroz ve kanama olabilir. Genellikler iyi sınırlı ve kapsüllü görünümündedir. Lobüler veya nodüler olabilir ve bilateralite nispeten sıktır. Mikroskopik olarak 3 farklı hücre bulunur. Geniş sitoplazmalı mononükleer veya multinükleer hücreler, intermedier hücreler ve küçük hiperkromatik nükleuslu hücreler birlikte geniş gruplar oluştururlar.(42,43,49,53)

Embriyonel karsinom

25-35 yaşları arasında görülür. Solid, grandüler ve papiller paternde primitif epiteliyal hücrelerden oluşur (Şekil 4). Nadiren saf olarak (2%) izlenir. NSGHT de sıklıkla (87%) bulunur. Tanı esnasında olguların 2/3'ünde metastaz vardır. Testiste kitle şeklinde veya metastaz ile ilişkili bulgu vererek ortaya çıkar.

Saf Embriyonel karsinomda AFP yükselmez. AFP yüksekliği bildirilen embriyonel karsinom olgularında atlanmış bir yolk sak tümör komponenti vardır. İleri evre hastalıklarda serum LDH yükselebilir. Makroskopik olarak soluk gri renkli, keskin sınırlı olmayan, kanamalı ve nekrotik alanlar içeren genellikle 2-3 cm çapında bir kitle şeklindedir. Olguların 1/5'inde

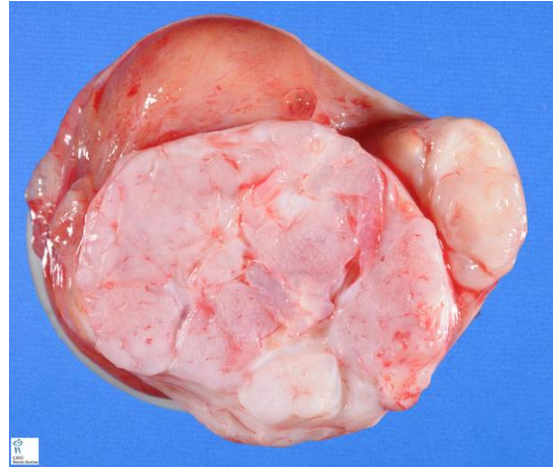


Şekil 4

ekstratestiküler yayılım görülebilir. Mikroskopik olarak nodüler hücre kümeleri ve nekroz odakları tipiktir. Bu nodüllerde stromal çatı içeren papiller yapılar, yarıklar içeren epitelyal kümeler şeklinde paternler gösterebilir.(54,55,57)

Yolk Sak tümörü

İnfant ve çocuklarda en sık görülen testis tümörüdür (Şekil 5). Erişkinlerde sıklıkla diğer histolojik tiplerle kombinasyon halinde bulunur. Postpubertal dönemde genellikle MGHT şeklindedir ve en sık atlanan komponenttir. Bu tümörlerin varlığında serum AFP düzeyi %95-100 oranında yüksek saptanır.

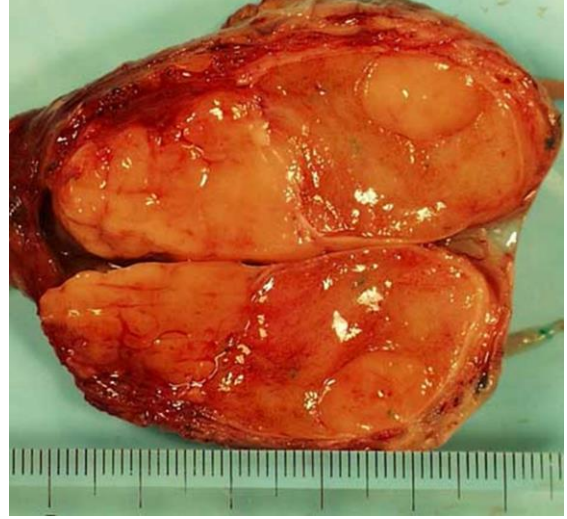


Şekil 5

Allantoik membranlar veya ekstraembriyonik mezenkim yönünde diferansiyasyon gösteren neoplazilerdir. Makroskopik olarak kapsülsüz, gri beyaz-sarı renkli, kistik veya mikzoid görünümlü olabilen kitle şeklindedir. Kanama ve nekroz sıktır. Pediatrik olgular daha homojendir. Mikroskopik olarak 11 farklı patern gözlenebilir (endodermal sinüs, retiküler, makrokistik, papiller, solid, grandüler-alveoler, mikzoid, sarkomatoid, poliveziküler vitellin, hepatoid, parietal).(30,54,55)

Koryokarsinom

Saf olarak nadirdir (%0.3). MGHT' de komponent olarak %16 oranında gözlenir (Şekil 6). Prepubertal olgu bildirilmemiştir. Makroskopik olarak genellikle küçük bir odak şeklindedir. Testis normal veya atrofik olabilir. Tümörün kesit yüzü kanamalı, ortası nekrotiktir. Etrafında gri-beyaz renkli bir bölge olabilir. Bazı olgularda regresyona ait bir skar dokusu tek bulgu olabilir



Şekil 6

("burned-out" tümör). Mikroskopik olarak santralde kanama ve nekroz, çevresinde mononükleer sitotrofoblastlar, intermedier trofoblastlar ve multinükleer sinsityotrofoblastlardan oluşan 3 hücre grubu vardır. Kanama ve nekroz çok yaygın olup, tanısal odak bulmakta zorlanılabilmektedir. Genellikle varsa periferde küçük bir odak, İTGHN varlığı veya damar invazyonu görülmesi ipucu olur. Damar invazyonu koryokarsinomun önemli bir özelliğidir. Hem hematojen, hem lenfatik yayılım gösterir ve en sık akciğer, karaciğer, gastrointestinal kanal, dalak, beyin ve adrenale metastaz yapar.(30,55)

Teratom

Prepubertal dönemde %14 oranında ve saf olarak izlenir (Şekil 7). En sık 2 yaş civarında görülür. 4 yaş üstünde nadirdir. Erişkinlerde ise MGHT'ün komponenti olarak %50 olguda saptanır, saf olarak nadirdir. Makroskopik olarak genellikle nodüler kitle şeklindedir. Serttirler. Kesit yüzleri, bulundurdıkları doku çeşitlerine göre solid ve kistik alanlar içeren heterojen yapıdadır. Mikroskopik olarak skuamöz epitel, nöral ve glandüler yapılar izlenir. Organoid yapılar nadiren gelişebilir. Teratoma komşu testis dokusunda seminifer tübülüslerde atrofi ve genellikle İTGHN görülür.(58,59)



Şekil 7

Mikst Germ Hücreli tümörler

Seminom dışı %69 ila %91' i MGHT şeklinde karşımıza çıkmaktadır. En sık kombinasyonlar sıklık sırasıyla embriyonel karsinom + teratom, embriyonel karsinom + seminom, embriyonel karsinom + yolk sak tümörü + teratom, embriyonel karsinom + teratom + koryokarsinom, embriyonel karsinom + teratom + seminom, teratom + seminom şeklinde gitmektedir. MGHT rapor ederken tanıya MGHT yazılmalı ve tüm komponentler tümör içerisindeki yüzdeleri de kabaca verilerek belirtilmelidir. (54,55)

Sertoli hücreli tümör

Sertoli hücreli tümörler sertoli hücrelerinden köken alır ve çoğunlukla 45 yaş civarı erişkinlerde izlenir. Tümörü oluşturan sertoli hücrelerinin morfolojisi fetal, prepubertal veya erişkin tipte olabilir. Makroskopik olarak yuvarlak, lobüler, iyi sınırlı tümörlerdir. Çapları 1 ile 20 cm arasında değişebilir. Kesit yüzleri gri-sarı renklidir. Kanama odakları görülebilir ama nekroz izlenmez. Mikroskopik olarak spesifik olmayan tür, büyük hücreli kalsifiye, sklerozan ve malign alt gruplarına ayrılır. GHT'lerden ayırimda önemli olan Plasental Alkalen Fosfataz, AFP ve HCG ile boyanmazlar.(54,60,61)

Leydig hücreli tümör

Tüm testis tümörlerinin %1-3'ünü oluşturur. Leydig hücreli tümörlerde steroid hormon üretimi vardır ve bu nedenle jinekomastiye neden olabilirler. Makroskopik olarak iyi sınırlıdır ve 3-5 cm çaptadır. Kesit yüzü tipik olarak sarı-kahve renktedir ve homojen görünümlüdür. Bazı olgularda çevre testis dokusuna yayılım gözlenebilir. Mikroskopik olarak Leydig hücrelerinin gelişimsel dönemlerindeki morfolojik hücre şekilleri gözlenir. Hücreler genellikle diffüz dizilim gösterir. Tümörlerin %10' u maligndir. Malignite kriterleri 5 cm' den büyük çap, sitolojik atipi, mitotik aktivitede artış, nekroz ve vasküler invazyondur.(54,55,56)

Granüloza hücreli tümör

Çok nadir ve yavaş büyüyen tümörlerdir. Jinekomasti yapabilirler. Makroskopik olarak iyi sınırlı kapsüllü tümörlerdir. Çok büyük boyutlara ulaşabilirler. Mikroskopik olarak yuvarlak-oval şekilli hücreler, makrofolliküler, mikrofolliküler, insüler, trabeküler ve solid paternler sergileyebilir. Bazı olgular malign seyir gösterebilir. Juvenil tür 6 aylık bebeklerde görülür. Solid ve kistik yapıdadır. Mikroskopisi çok değişkendir. Yolk Sak tümörü ile karışabilir ve immünohistokimyası ayırimda önemlidir.(62,63)

Tekom/Fibrom

Çok nadir görülen benign tümörlerdir. Makroskopik olarak iyi sınırlıdır. Mikroskopik olarak içsi hücreler demetler oluşturur veya “storiform” yapı gösterir. Hücre yoğunluğu ve stromal kollagen miktarı farklılıklar gösterir. Hücreler vimentin ve aktin ile boyanır, inhibin ile boyanmazlar.(64)

Gonadoblastom

Hem germ hücrelerini, hem de seks kord/stromal hücreleri içeren mikst tümörlerdir. Bazı olgularda mikroskopik boyutta saptanırken, nadiren büyük boyutlara ulaşabilirler. Nodüller halinde immatür sertoli hücreleri ve aralarında germ hücreleri yer alır. Tanı için immünohistokimyasal ayırım önemlidir.(65)

Germ Hücreli tümörlerde Patolojik Prognostik Faktörler

1997' de International Germ Cell Collaborative Group yeni bir sınıflama yayınlayarak GHT' i 3 prognostik gruba ayırmıştır. Seminom dışı GHT'nin %56'sı düşük risk grubunda yer almaktadır ve 5 yıllık nüksüz yaşam oranı %92'dir. İntermedier risk grubuna %28'i yer almakta ve 5 yıllık yaşam %80'dir. Kötü prognostik grupta ise %16'sı yer almakta ve 5 yıllık yaşam oranı %48'dir. İyi ve orta risk gruplarında yaşam beklentisi iyi ve hatta çok iyidir. Dolayısıyla bu gruplarda hedef, tedavi etkinliğini artırmaktan çok, tedaviye bağlı morbiditeyi düşürmek ve bireye özgü tedavi modelleri geliştirebilmektedir. Kötü risk grubunda ise, hala yaşam sonuçlarının iyileştirilmesi gerekmektedir. Seminomlar ise bu sınıflamada akciğer dışı visseral metastazın olup olmamasına göre, iyi ve orta prognostik gruplara ayrılmaktadır. Seminomlar için kötü prognostik grup yoktur.(30,55)

Seminomlarda tümör çapı ve vasküler invazyon patolojik prognostik faktörlerdir. GHT'de embriyonel karsinom varlığı,prognozu kötü yönde etkilemektedir. Yolk Sak tümörü varlığı erken evre ile ilişkilidir ve bu olgularda retroperiton ve akciğer metastazları daha az görülmektedir. Metastazlarda yolk sak tümörü varlığı ise, prognozu kötü yönde etkilemektedir.(30) Koryokarsinom genellikle vasküler invazyon ve dolayısıyla metastaz ile birlikte olduğu için kötü prognostiktir ve koryokarsinom oranı prognozla orantılıdır. Evre 1 seminom dışı GHT'de kan damarı invazyonu,lenf damarı invazyonu,embriyonel karsinom varlığı ve yolk sak tümörü yokluğu bağımsız prognostik faktörlerdir. Yüksek risk grubuna kemoterapi verildiğinde nüks oranı %25-40'dan %5'e düşmektedir.

Lenfovasküler invazyon olan olgularda nüks veya metastaz gelişme oranı %36-88 iken, olmayanlarda bu oran %10-24 civarındadır. Retroperitoneal lenf nodu diseksiyonu yapılan olgularda lenf düğümü tutulumu varsa ve kemoterapi uygulanmazsa nüks riski %50'dir. Metastatik olgularda akciğer dışı visseral metastazlar, AFP> 1000 IU/ml, HCG>10.000 IU/ml, 5 cm'den büyük mediastinal kitle, 20'den fazla akciğer metastazı olması, ileri yaş ve primer tümörde embriyonel karsinom veya fibrozis olmaması kötü prognoz göstergeleridir. Kemoterapi sonrası rezidüel kitle eksizyon materyalinde fibrozis ve nekroz saptanırsa 5 yıllık nüksüz yaşam oranı %93'tür. Eğer embriyonel karsinom,yolk sak tümörü,koryokarsinom veya germ hücre dışı neoplazi varsa bu oran %58'e düşmektedir.(55)

2.2.d. Sınıflaması

Testis tümörlerinde TNM sınıflandırılması;

T	Primer tümör
TX	Primer tümör saptanmamış
T0	Primer tümöre ait kanıt yok (histolojik skar vs.)
Tis	Intratübüler neoplazi (karsinoma i situ)
T1	Testis ve epidime sınırlı, vasküler / lenfatik invazyon yok
T2	Testis ve epidime sınırlı, vasküler / lenfatik invazyon var veya tunika albuginea invazyon var
T3	Spermatik kord invazyonu
T4	Skrotum invazyonu

N	Bölgesel lenf nodları
NX	Bölgesel lenf nodu metastazı yok
N1	2 cm'den küçük lenf nodu metastazı
N2	2 cm'den büyük 5 cm'den küçük lenf nodu metastazı veya multipl lenf nodları
N3	5 cm'den büyük lenf nodu metastazı

M	Uzak metastaz
MX	Uzak metastaz saptanamamış
M1	Uzak metastaz
M1a	Bölgesel olmayan nodlara veya akciğer metastazı
M1b	Bölgesel olmayan nodlara veya akciğer metastazı dışındakiler

S	Serum tümör belirteçleri
SX	Belirteç çalışmaları yapılamadı ve belirlenemedi
S0	Belirteçler normal serum seviyesinde
S1	LDH<1.5* N , HCG<500 mIU/ml , AFP<1000 ng/ml
S2	LDH=1.5-10 * N , HCG=5000-50000 mIU/ml , AFP=1000-10000 ng/ml
S3	LDH>10* N , HCG>50000 mIU/ml , AFP>10000 ng/ml

Testis kanserinde evre klasifikasyonu					
Evre		T	N	M	S
Evre 0		pTis	N0	M0	S0
Evre 1	A	pT1-4	N0	M0	SX
		pT1	N0	M0	S0
	B	pT2-4	N0	M0	S0
	S	herhangi pT/Tx	N0	M0	S1-3
Evre 2	A	herhangi pT/Tx	N1-3	M0	SX
		herhangi pT/Tx	N1	M0	S0-1
	B	herhangi pT/Tx	N2	M0	S0-1
	C	herhangi pT/Tx	N3	M0	S0-1
Evre 3	A	herhangi pT/Tx	herhangi N	M1	SX
		herhangi pT/Tx	herhangi N	M1a	S0-1
	B	herhangi pT/Tx	N1-3	M0	S2
		herhangi pT/Tx	herhangi N	M1a	S2
	C	herhangi pT/Tx	N1-3	M0	S3
		herhangi pT/Tx	herhangi N	M1a	S3
		herhangi pT/Tx	herhangi N	M1a	herhangi S

2.2.e. Tanı

Testiküler germ hücreli tümör gelişimi, bir erkeğin yaşamında başına gelebilecek en dramatik hastalıklardan biridir. Görüntüleme tekniklerindeki ilerlemeler, tümör belirleyiciler, cerrahi teknikler ve bunlardan daha önemlisi sisplatine dayalı kemoterapötik rejimler bu hastalıkta mortalite ve morbiditeyi ciddi oranda olumlu etkilemiştir. Genel sağkalım 1970'li yıllarda %10 iken, günümüzde %90'lara ulaşmıştır. Bu ilerlemelere rağmen metastazları olan hastaların %20'si günümüzde bu hastalığa yenik düşmektedir.(6,7,11)

Belirtiler ; Testis kanserinde tanı konulduğu zaman hastanın şikayetleri, hastalığın lokal veya uzak metastazlarına aittir. Bu hastalıkta en sık görülen şikayet, testiste ağrısız büyüme veya şişmedir. Bu durum kişinin veya eşinin tesadüfen hissetmesiyle ortaya çıkabilir. Klasik tanımlamada testiste düzensiz yüzeyli sert bir kitlenin ele gelmesi en önemli bulgudur. Bazı durumlarda ağrı tek başına bir bulgu olabilir. Hastaların %30-40'ında skrotumda, inguinal veya anal bölgede ağrı vardır. Ağrı %10 hastada akut olabilir. Bu durum epididimit veya testis içerisine kanama ile birlikte olabilir. Hastaların %10'unda metastazlara ait semptomlar gözlenebilir. Jinekomasti ve infertilite, testis kanserlerin yaklaşık %5'inde gözlenebilen belirtilerdendir.(7)

Fizik Muayene ; Testis kanserli bir hastanın muayenesini yapan doktorun deneyimi, hastalığı tanımada ve ayırıcı tanı yapmada önemli olmaktadır. Testisin fizik muayenesinde hasta ayakta olmalı, öncelikle sağlam olan testisten başlamalı ve bimanuel muayene ile tüm skrotumu içermelidir. Testisin tüm anatomik yapıları gözden geçirilmeli.(7,12)

Ayırıcı Tanı ; Testis torsiyonu, epididimit veya epididimoorşit testis kanseri ile en sık karışan hastalıklardır. Hidrozel, inguinal herni, hematoma, spermatosel ve sifilitik güm daha az oranda testis kanseri ile karışıklığa neden olmaktadır. Hastanın testisinde solid, sert, intratestiküler kitle varsa, aksi ispatlanan kadar testis tümörü olarak düşünülmelidir. Testis kanserinin tanısındaki gecikmeyi önlemek için halk eğitim programları düzenlenmeli, kişilere kendi kendini muayene etme yöntemleri öğretilmeli, şüpheli bir durumda derhal doktora müracaat etmeleri önerilmeli ve bu hastalıkta erken tanıda tam şifa olabileceği öğretilmelidir.

Serum tümör belirleyicileri ; Testiküler germ hücreli tümörde üç serum tümör belirleyicisi esas role sahiptir. Bunlar alfa-fetoprotein (AFP), beta-korionik gonadotropin (HCG) ve laktik dehidrogenazdır (LDH).(10,11)

Alfa-fetoprotein (AFP). Molekül ağırlığı 70 kD olan glikoproteindir. İlk kez 1954 yılında Bergstrand ve Czar tarafından normal insan fetal serumunda olduğu gösterilmiştir. Hamileliğin 12 ve 14. haftasında en yüksek kan konsantrasyon seviyesindedir ve doğumdan bir yıl sonra normal seviyeye iner (40 ng/ml). Klinik araştırmalar hepatoma ve testis kanserinde yükseldiğini tesbit etmiştir. AFP'nin yarılanma ömrü 5-7 gün arasındadır ve tedaviye alınan cevabın belirlenmesinde kullanılmaktadır. Tromboplastik hücreler tarafından üretilen AFP embriyonel karsinoma, teratokarsinoma ve yolk sak tümöründe kanda yüksek seviyede bulunur. Bu belirleyici saf koryokarsinom ve seminomda hiçbir zaman yükselmez. AFP yüksekliği pankreas, karaciğer, gastrik, akciğer kanserleri gibi tümörlerde görülebilir. Testis tümörlerinin, klinik görünümü nedeni ile, bu tümörlerden ayırımında sorun olmayacaktır.(7)

Beta-Human Korionik Gonadotropin (HCG). Molekül ağırlığı 38 kD olan bir glikoproteindir. Hamilelik boyunca HCG, korpus luteumun devamından sorumlu olan ve plasental sinsityotrofoblastlardan salgılanan biyolojik olarak aktif bir hormondur. Karaciğer, pankreas, mide, akciğer, meme, böbrek, mesane tümörlerinde ve multiple miyelomada kan seviyesinde yükselme gözlenir. Serum yarılanma zamanı 24-48 saat arasındadır. Alfa formu 20 dakikada, beta formu ise 45 dakikada serumda yarılanır. Tüm koryokarsinom hastalarında ve embriyonel karsinomlu hastaların %40-60'ında serumda HCG'nin seviyesi yükselir. Saf seminomu olan hastaların %5-10'unda HCG seviyesi 500 ng/ml altındadır. Bunun nedeni bazı seminom hastalarında sinsityotrofoblast benzeri dev hücreler tarafından HCG'nin salınmasıdır.(7)

Laktik asit Dehidrogenaz (LDH) vücutta her yerde bulunabilen ve molekül ağırlığı 13.4 kD olan bir enzimdir. Mide, kalp, çizgili kaslar, karaciğer ve böbreklerde yüksek seviyelerde bulunur. LDH'nin yüksekliği geniş bir hasta grubunda ve testis tümöründe görülebilir. Bu nedenle testis tümörünün tanısındaki değeri sınırlıdır. Fakat LDH tümörün büyüklüğü ile yakın ilişkili ve prognozu belirleyici önemli bir faktördür. Hastanın klinik evresi arttıkça LDH'nin seviyesinde yükselme gözlenmektedir. İleri evre seminom ve büyük hacimlere ulaşmış kitlelerde daha sıklıkla yükselme gözlenir.(7,11)

Testiküler görüntüleme: Skrotal US fizik muayenenin devamıdır. Skrotumun anormal dokuların ayırımında doğruluk oranı %100'e yakındır. US ile kist ve solid kitle ayırımı %100 oranda yapılabilmektedir. Seminomun görünümü hipoekoiktir, kalsifikasyon, ksitik komponent içermemektedir.

Non- seminomatöz testis tümörlerinde testisin homojenitesi bozulmuş bir eko görüntüsü vardır.(13)

Manyetik rezonans görüntüleme (MRG), Bilgisayar tomografi, Lenfanjiyografi, Akciğerin görüntülenmesi, Pozitron Emisyon Tomografisi (PET) gibi teknolojiler testis tümörü tanısında önemli bir yere sahiptirler.(22,23)

2.2.f. Tedavi

Inguinal orşiyektomi : Testis dışında bir yere lokalize edilemeyen intraskrotal bir kitle varlığı inguinal yaklaşımla yapılacak bir cerrahi müdahale için yeterli bir endikasyondur. Testis tümörü saptanan olgulara müdahale için hızlı davranmak uygun olmakla birlikte, radikal inguinal orşiyektominin acil bir durum olarak kabul edilmesine gerek olmadığı ve tanı sonrası 24-48 saat içinde müdahale edilebileceği öne sürülmektedir. Hastalığa cerrahi müdahalenin mantığı; tanıda gecikmenin önlenmesi için dikkatli bir değerlendirme, histopatolojik tanının doğru ve hızlı bir şekilde yapılması ve tanı doğrulandıktan sonra klinik evreleme ile uygun tedavinin gerçekleştirilmesidir.(4)

Cerrahi teknik : Hasta supine pozisyonunda iken göbekten diz kapağına kadar olan bölge, cerrahi kurallara uygun şekilde hazırlanır ve sterilizasyonu sağlanır. Kitlenin hangi testiste olduğu tekrar kontrol edilir ve kitlenin saptandığı taraf inguinal bölge ve skrotum açıkta kalacak şekilde örtülür. Sonra inguinal ligamentin iç tarafında ve ona paralel olmak üzere internal ringden başlayan ve pubik kemiğin üst köşesine doğru uzanan bir kesi yapılır. Bu kesinin büyüklüğü testisteki kitlenin büyüklüğü ile orantılı

olmalıdır. Cilt altına ilerlenir ve Camper ve Scarpa fasyaları açılarak eksternal oblik fasyaya ulaşılır. Cilt altı dokuları ekartör ile sağa sola itilir takiben eksternal oblik fasya net olarak görüldükten sonra kesilir ve açılır. Takiben metzenbaum makası ile fasya yukarı ve aşağı şeklinde kesilerek genişletilir. İnguinal sinir künt olarak korddan ayrılır. Kord, künt diseksiyon ile dikkatlice diseke edilerek işaret ve baş parmakla kaldırılarak penröz drenle askıya alınır. Daha sonra internal ringe doğru künt diseksiyon devam edilir. Kord distale doğru gerdirilir ve güçlü bir klemple internal ring hizasından klempe edilir. Testis korddan çekilerek ve skrotum evert edilerek insizyon yerine getirilir. Testisin alt kutbunda yer alan gubernakulum skrotum cildi açılmadan dikkatle sıyrılır ve klempe edilip bağlanır. Skrotum cildine hemostaz yapılır ve tekrar normal pozisyonu verilir. İnternal ring hizasında ilk koyduğumuz klempin yanına iki adet klemp daha konulur ve 2 ile 3 klemp arasından kord kesilir ve cerrahi materyal çıkartılır. Daha sonra kord güdüğü emilmeyen suturele bağlanır. Distalde kalan klemp hizasında ise dikiş geçilerek bağlanır ve klemp alınır. Kanama kontrolünü takiben katlar tekrar anatomiye uygun şekilde kapatılır ve işleme son verilir.(4)

Testis koruyucu cerrahi : Gerek testisin epidermoid kistleri, gerekse başta Leydig hücreli tümör olmak üzere, intraparankimal basit testis kistleri, dermoid kistler, adenomatoid tümör, enflamatuar psödotümör, post enflamatuar fibrozis ve Sertoli hücreli tümörleri, testis koruyucu cerrahi için birinci sıradaki endikasyonlardır. Bu konuda en deneyimli kabul edilen German Testicular Cancer Study Group'a göre malign testis tümörlerinde testis koruyucu cerrahi endikasyonları şu şekilde sıralanmıştır:

- Soliter testis tümörü

- Bilateral tümörler
- Tümör çapının < 2 cm olması
- Rete testis invazyonu olmaması
- Tümör tabanından yapılan multipl biyopsilerde tümöre rastlanmaması
- Konkomitan in situ olasılığını ekarte etmek için geri kalan testis dokusuna radyoterapi yapılması
- Ameliyat öncesi LH ve testosteron seviyelerinin normal olması
- Hasta uyumu

Grup, bu endikasyonlara uyularak yapılan testis koruyucu cerrahi ile kansere bağlı sağkalımın %100, lokal rekkürens oranının da %4 olduğunu, hastaların %83'ünde testosteron seviyelerinin normal kaldığını bildirmiştir.(4)

Retroperitoneal Lenf Nodu Diseksiyonu. Germ hücreli tümörlerin tedavisindeki gelişmeler, kanser tedavisinde ideal bir örnek olarak kabul edilmelidirler.(12,17). Tıbbi ve cerrahi girişimlerin etkin entegrasyonu sayesinde hastalık kontrolü ve sağkalımda son 30 yılda şaşırtıcı ilerlemeler sağlanmıştır. Bu başarının önemli ayaklarından birisi de retroperitoneal lenf bezi diseksiyonu (RPLND) alanındaki gelişmelerdir. Günümüzde, medikal onkologlar ve ürologlar, farklı ancak benzer etkinlikteki yaklaşımlarla hastalığı tedavi edilebilmektedirler ve kemoterapi her ne kadar hastalığın tedavisinde gittikçe artan bir yer tutmaktaysa da, RPLND, bu hastaların evreleme ve tedavisindeki önemli yerini ve tüm diğer tedavilerin

kıyaslandığı bir standart olma özelliğini korumaktadır. RPLND açık ve Laporoskopik olarak uygulanabilir. Cerrahi, torakoabdominal ve transabdominal olmak üzere iki yolla yapılabilmektedir.(26)

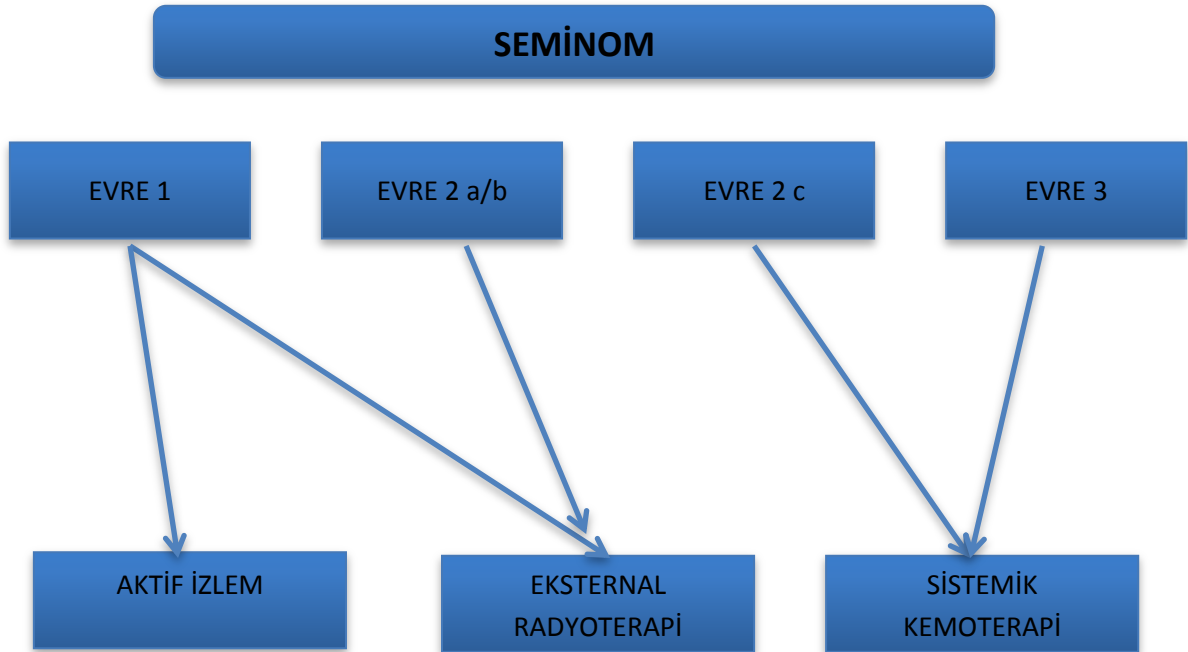
Torakoabdominal yaklaşımın avantajları, suprahiler bölgenin çok iyi görülebilmesi, torakal bir yaklaşımın aynı keşiden yapılabilmesi ve periton açılmadığı için ameliyat sonrası ileusun daha az görülmesidir. Ancak suprahiler bölgede metastazların oldukça nadir olması, ameliyat sonrası atelektazi gelişebilmesi ve uzamış göğüs tüpü drenajına bağlı komplikasyonların sık olması nedeniyle bu yaklaşım, çok taraftar bulmamaktadır.

Transabdominal en sık kullanılan yaklaşım şeklidir. İşlem öncesi nazogastrik tüp ve üretral sonda takılır. Hasta supine pozisyonda yatar. İnsizyon ksifoid altından başlayıp pubik kemiğin 2-3 cm üzerine kadar uzanır. Cilt altı dokular, rektus kası ve fasyası geçilir ve periton açılır. Otomatik ekartör yerleştirilir. Karın için organlar ve retroperitoneal lenf nodları inspeksiyon ve palpasyonla operabilite açısından değerlendirilir. Daha sonra çıkan kolon lateralinde hepatik fleksuradan çekumun alt seviyesine kadar Toldt çizgisi boyunca posterior periton yaprağı insize edilir. Bu peritoneal insizyon çekumun alt seviyesinden kıvrılarak yukarı ve sola, Treitz ligamanına doğru devam ettirilir. Bu aşamada bazı olgularda inferior mezenterik veni bağlayıp keserek, bazılarında da bu vene dokunmadan , onu lateralde bırakarak, sağ kolon ve ince barsaklar künt diseksiyonla yukarıya, toraksa doğru mobilize edilip, sıcak ve ıslak kompreslere sarılır. Pankreas da altına konan bir kompresle dikkatlice kraniale doğru ekarte edilir. Bu şekilde retroperitoneal alanın hem sağ hem de sol tarafına hakim bir görüntü elde edilir ve anavasküler yapılar ve

sinirler korunarak lenfatiklerin klip, koter veya bağlama ile obliterasyonu uygulanıp gereken diseksiyon sağlanır. Barsaklar ve mezenter herhangi bir yaralanma açısından kontrol edilmelidir. Cerrahi saha irriga edilmeli ve dikkatli bir şekilde hemostaz ve lenfostaz yapılmalıdır. Daha sonra bağırsaklar karın içersine yerleştirilerek katlar anatomik planda kapatılır ve işlem sonlandırılır.(66,67,68,69)

Radyoterapi ; Seminom olgularının yaklaşık %80'i klinik evre I hastalıkla doktora başvurmaktadırlar. Bu olguların %15-20'sinde genellikle paraaortik bölgede supklinik hastalık bulunmakta, fakat bu olgular güvenli bir şekilde belirlenememektedir. Günümüzde Evre I-IIa, hatta IIb olgularda yüksek inguinal orşiyektomi ve ameliyat sonrası adjuvan radyoterapi, standart tedavi olarak kabul edilmektedir. Tüm grupta %100'e yaklaşan kür oranı elde etmek için, olguların %80-85'i gereksiz adjuvan tedavi almaktadır. Bu nedenle orşiyektomi sonrası adjuvan tedaviyi en aza indirmek, hatta tamamen kaldırmak amacıyla izlem politikaları, kısa kemoterapi rejimleri gibi alternatifler ortaya atılmıştır.(14)

Testis seminomlarında orşiyektomi sonrası tedavi algoritması:



Kemoterapi ; 1970 öncesi dönemde oldukça öldürücü olan bu kanser türü, sisplatin içerek kombine kemoterapilerin kullanıma girmesiyle, şifa bulan nadir kanserler arsına girmiştir. Yaygın metastazlı ve kötü prognozlu hastalıkta bile, sisplatinli kemoterapilerin etkisiyle %70-80 oranında uzun süreli remisyon ve şifa sağlanmaktadır. Günümüzde ise, tedavi edilebilir kanserle için uygun bir model oluşturmaktadır. Bu kanserlerin tedavisinde önemli bir gelişme yaratan sisplatin, vinblastin ve bleomisinden oluşan kombine kemoterapi şekli (PVB), uzun süre standart tedavi olarak kalmıştır. Bu tedavi ciddi nöromüsküler toksisiteye yol açtığı için, farklı kombinasyonlar araştırılmıştır ve nüks hastalığın tedavisinde epipodofilotoksin derivatifi olan etoposid (VP-16) ve sisplatin ile iyi sonuçlar alınmaya başlanmış ve sinerjistik etkili oldukları anlaşılmıştır. Tedavinin iyi

sonuçlar vermesi ve toksisite profillerinin farklı olması göz önüne alınarak, vinblastin yerine sisplatinle birlikte etoposid kullanılarak (BEP) yeni bir randomize çalışma başlatılmıştır. Yaygın metastazları bulunan 261 hasta üzerine yapılan bu çalışmada, vinblastin yerine etoposid kullanılması ile, hem hastalıksız ve hem de genel sağkalım daha üstün bulunmuştur. Tedaviye bağlı akciğer ve kemik iliği toksisiteleri arasında fark görülmemiş, ancak, etoposid kullananlarda daha az parestezi, kas ağrıları ve karın krampları olmuştur. Bu çalışmalardan sonra, yaygın hastalıklı testis kanserlerinin standart tedavisinde, 4 tur BEP tedavisi, hem daha etkin ve hem de daha az toksik olması nedeniyle, 4 tur PVB'nin yerine, standart tedavi şekli olarak günlük uygulamadaki yerini almıştır.(70,71)

Sık kullanılan kemoterapi şemaları

BEP	BLEOMİSİN	30 U	i.v haftada bir 2,9,16. Günler
	ETOPOSİD	100 mg/m ² /gün	3 haftada bir 2-4 siklus
	SİSPLATİN	20 mg/m ² /gün	i.v X 5 gün

EP	ETOPOSİD	100 mg/m ² /gün	i.v X 5 4 siklus
	SİSPLATİN	20 mg/m ² /gün	i.v X 5 gün

VIP	VEPESİD	75 mg/m ² /gün	i.v X 5 gün
	İFOSFAMİD	1.2 gr/m ² /gün	i.v X 5 gün
	MESNA	400 mg	i.v ifosfamid perfüzyonundan önce ve sonra 1.2 grr/m ² /gün X 5 gün sürekli perfüzyon
	SİSPLATİN	20 mg/m ² /gün	i.v X 5 gün

VeIP	VİNBLASTİN	0.11 mg/kg	i.v 1 ve 2. Günler
	İFOSFAMİD	1.2 gr/m ² /gün	i.v X 5 gün
	MESNA	400 mg	i.v ifosfamid perfüzyonundan önce ve sonra 1.2 grr/m ² /gün X 5 gün sürekli perfüzyon
	SİSPLATİN	20 mg/m ² /gün	i.v X 5 gün

PVB	SİSPLATİN	20 mg/m ² /gün	i.v X 5 gün
	VİNBLASTİN	0.11 mg/kg	i.v 1 ve 2. Günler

TIP	PAKLİTAKSEL	250 mg/m ² /gün	i.v 24 saatlik sürekli perfüzyon
	İFOSFAMİD	1.5 gr/m ² /gün	i.v 2 - 5. günler arası
	MESNA	400 mg	i.v ifosfamid perfüzyonundan önce ve sonra perfüzyonun 4 ve 8. saatlerinde (günlük) i.v 2 - 5 günler arası
	SİSPLATİN	25 mg/m ² /gün	i.v 2 - 5. günler arası

Kemoterapiye bağlı yan etkiler ; Bulantı ve kusma, nefrotoksisite, periferik nöropati, pulmoner toksisite, kemik iliği baskılanması, kardiyovasküler toksisite, infertilite ve ikinci kanserler (akut lösemi) görülebilir.

3. Materyal ve Metod

Kliniğimizde Ocak 2002 ile Ekim 2014 tarihleri arasında metastatik germ hücreli testis tümörü tanısıyla sistemik kemoterapi sonrası retroperitoneal rezidü kitlelerine eksizyon ve retroperitoneal lenf nodu diseksiyonu yapılan, tümör belirteçleri birinci basamak kemoterapi sonrası normal seviyeye inmiş 30 hastanın verileri retrospektif olarak analiz edildi.

Metastatik germ hücreli testiküler kanseri olan ve birinci basamak BEP kemoterapisi uygulanıp markerleri normalleşen, rezidüler retroperitoneal kitlelerine eksizyon + retroperitoneal lenf nodu diseksiyonu uygulanan hastaların özellikleri tablo 1 de gösterilmektedir.

Tablo 1: Hastaların özellikleri

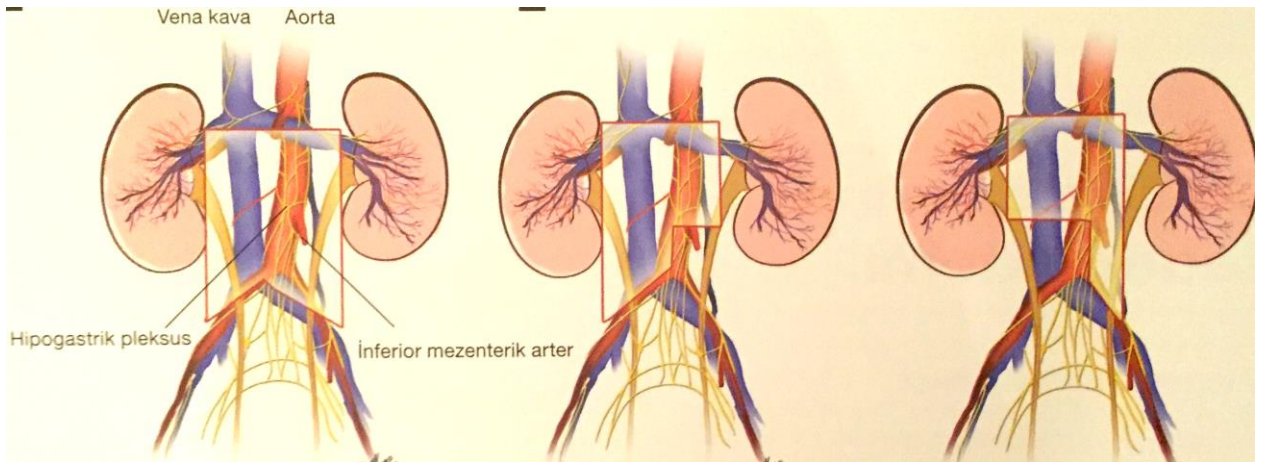
Hasta sayısı		30
Yaş aralığı		35 (22 - 69)
Tümör çapı		4.8 cm (0,6 - 12 cm)
Orşiyektomi Tarafı	Sağ	15
	Sol	14
	Bilateral	1
Orşiyektomi Patoloji	Seminom	5
	Mikst tümör	5
	Embr. Karsinom	3
	Matür teratom	4
	Anaplastik tümör	1
	Non-seminomatöz	12

Tüm hastaların radyolojik sonuçları, patoloji, tümör boyutları ve metastaz lokalizasyonları değerlendirmeye alındı.

Hastalar birinci basamak kemoterapi olarak BEP (bleomisin + etoposid + cisplatin) kemoterapisi uygulanan hastalardı.

Hastalara modifiye bilateral, sağ ve sol template teknikleri ile retroperitoneal lenf nodu diseksiyonu yapıldı.

Modifiye bilateral, sağ ve sol template :



Hastaların kontrolleri sırasında ejakülasyon fonksiyonları sorgulandı. Spesmenlerin histopatolojik değerlendirmeleri yapıldı.

Bu geriye dönük analiz, metastatik germ hücreli testis tümörü olan ve kemoterapi sonrasında rezidüel kitleler için modifiye cerrahi uygulanan 30 hastamıza ait deneyimlerimizi rapor etmek için yapılmıştır.

4. BULGULAR

Rezidüel kitleler 19 hastada sadece retroperitoneal yerleşimli iken, 4 hastada akciğer, 4 hastada akciğer + karaciğer, 2 hastada ise akciğer ve böbrek metastazları mevcuttu.

3 hastada peroperatif ana vasküler girişim gerekmiştir. Ortalama kan kaybı 300 cc' dir. Hastaların peroperatif verileri **tablo 2** de gösterilmiştir.

Tablo 2 : Peroperatif veriler

Kan kaybı		300 cc (100-2800 cc)
KVC konsültasyonu	V.cava onarımı	2
	Aortik-femoral bypass	1
Nefrektomi		2
Karaciğer metastazektomi		3
Operasyon süresi		3,5 saat (2-8 saat)
Çıkartılan lenf nodu sayısı		20 (12-100)
Rezidü kitle (hasta sayısı)		5 (3-30)

Ortalama 36 aylık (2 – 202 ay) postoperatif dönem veriler **tablo 3** de gösterilmiştir. Primer patolojisi seminom olan olguların, rezidü kitle rezeksiyonlarında canlı tümör hücresi saptanmamıştır.

Tablo 3 : Postoperatif veriler

Pataloji sonuçları	Canlı tümör	4 hasta
	Nekroz-fibrozis	16 hasta
	Teratom	10 hasta
Hospitalizasyon süresi		8 gün (4 - 40 gün)
Retrograd ejakülasyon		4 hasta

Hastaların izleminde 2 hastada germ hücreli testis tümörüne bağlı ölüm görüldü. Her iki hastanın da postoperatif patolojisinde canlı tümör hücresi mevcuttu.

5. TARTIŞMA

Testis tümörlerinde kemoterapi sonrası rezidüel kitlelerin cerrahi rezeksiyonu multidisipliner yaklaşımın kemoterapiyle beraber ana parçasını oluşturur. Güvenilir serum belirteçlerinin varlığı yanında, genç hasta grubunda, sisplatin tabanlı etkin kemoterapi ve iyi teknikle uygulanan RPLND ile testis kanserlerinde genel sağkalım oranları %90'ların üzerine ulaşmıştır. Ancak, yaklaşık 30 yıl önce tanımlanmasına rağmen, RPLND endikasyonları hala tartışmalıdır (72,73,74,75,76). Kemoterapi sonrası RPLND'nin kimlere ve nasıl yapılacağını belirleyen, primer tümörün seminom veya seminom dışı olması ve radyolojik tümör çapıdır.

Bir cm'den küçük Non-Seminomatöz Germ Hücreli Tümörler kemoterapiden sonra tam remisyon elde edilen yani hem tümör belirteçleri normal olan hem de gösterilebilen rezidüel kitlesi olmayan NSGHT'li hastalarda cerrahiye gerek yoktur. Ancak bu durumda olan hastalarda bile post-kemo RPLND'nin yararlarını öne çıkaran çalışmalar da vardır. Kemoterapi sonrası <1cm kitlesi kalanlarda uzun dönem nüks oranı %6-9'dur. Fakat geç relaps olan hastaların üçte birinin kaybedileceği unutulmamalıdır. Kemoterapi sonrası 1cm'den küçük rezidüel kitlesi olan hastalarda cerrahi hala tartışılmalıdır (73). Kemoterapi sonrası serolojik ve radyolojik tam cevap veren ve bilgisayarlı tomografide (BT) transvers ve aksiel çapı 1cm'den küçük rezidüel kitlesi olan hastaların, tanıda İnternational Germ Cell Cancer Collaborative Group (İGCCCCG) risk kategorisine bağlı olarak %26-64'ü ileri evre NSGHT'dir.(77,78) Bu hastalar birçok uzman tarafından relaps riski düşük olarak kabul görmüştür. Buna rağmen bazı merkezler, kemoterapi sonrası cevap ne olursa olsun kemoterapi sonrası RPLND yapmaktadır. 10 mm'den küçük ve

görüntülemelerde normal olarak not edilen lenf nodlarının yaklaşık %30'unda teratom veya canlı tümör hücresi olduğu bildirilmektedir. Teratomun “benign” ismine karşın, boyuttan bağımsız olarak tam rezeksiyonu önerilmektedir. Çünkü ufak bir teratom odağı bile Büyüyen teratom sendromu olarak isimlendirilen ve renal obstrüksiyon, mediastinal kompresyon gibi lokal infiltratif büyümeye veya kemoterapi dirençli sarkomatöz veya nongerminal tümör transformasyonu gibi dönüşümlere neden olabilmektedir (79).

Bizim serimizde, rezidü kitle rezeksiyonu patolojisinde %30 oranında teratom görülürken, 4 hastada canlı tümör hücresi saptanmıştır. Testis tümörüne bağlı ölüm görülen 2 hasta da bu grubun içinden olmuştur.

Bir cm'den küçük NSGHT'si olan ve RPLND yapılmayan hastalarda retroperitoneal nüks oranı yaklaşık %5'tir (77,78). Teratom morfolojisindeki retroperitoneal nüksler, cerrahi yapılarak tamamen ortadan kaldırılabilir.

Bir cm'den büyük NSGHT'ler genel kabul gören görüş, kemoterapi sonrası 1cm'den büyük rezidü kitlelerin çıkarılmasıdır (73). Fakat cerrahi sınırların genişletilmiş veya modifiye olması hakkında görüş birliği yoktur.

Kemoterapi sonrasında özellikle rezidüel kitlesi olan tüm hastalarda görüntüleme yöntemleri tedavi planını belirlemek için şarttır. Bu görüntüleme yöntemleri abdomen, göğüs ve pelvisi ve hatta önceki bilinen metastaz lokalizasyonlarını kapsamalıdır. BT en kullanışlı ve yaygın kullanılan yöntemdir. FDG-PET'e gelince, pozitif olması rezidüel hastalığı düşündürür, ancak prospektif çalışmalar yanlış negatifliğin teratomların tümünde, NSGHT'lerin ise %40'ında saptandığı göstermektedir (80).

Retrospektif bir çalışma, metastatik seminomlu hastalarda kemoterapi sonrası 6. haftada yapılan FDG-PET ile %82 duyarlılık ve %90 özgüllük oranı olduğunu göstermiştir (81,82). Rezidüel kitlesi 3cm'den büyük ve saf seminom olan hastalarda canlı tümör varlığı araştırmak için FDG-PET yapılmalıdır. FDG-PET negatif olan hastalar dikkatli takip edilmelidir. 3cm'den küçük seminomlarda ise FDG-PET tercihe bağlıdır. Yanlış pozitiflik oranlarını azaltmak için FDG-PET son kemoterapiden 6-8 hafta sonra çekilmelidir (73).

Bizim serimizdeki primer patolojisi seminom olan 5 hastanın rezidü kitle rezeksiyonlarında canlı tümör hücresi saptanmamıştır.

Post kemoterapi RPLND spesmenindeki histopatolojik bulgular, tedavi tercihleri ve protokolleri açısından önemlidir. NSGHT'lerde kemoterapi sonrası hastaların %40-50'sinde nekroz, %35-40'nda teratom ve %10-15'inde canlı kanser oranları bildirilmektedir (83).

Bu veriler bizim çalışmamızdaki postkemoterapi rezidü kitle rezeksiyon patolojileri ile uyumludur.

IGCCCG'ye göre komplet rezeksiyon yapılmış ve spesimende %10'dan daha az canlı hücre bulunan hastalar iyi prognoza sahip olup kemoterapi almadan izlenebilirler. Canlı kanser oranı %10'dan fazla ise veya komplet rezeksiyon yapılmamışsa, kümülatif doz hesabı yapılarak iki kür sisplatin bazlı kemoterapi verilmelidir (84).

Toner ve ark. RPLND spesimenindeki nekroz oranlarını tespit etmede dört bağımsız prognostik faktör belirlemişlerdir. Bunlar; kitlenin 1.5cm'den küçük olması, kitlede kemoterapi sonrası %90 küçülme, tedavi öncesi AFP ve LDH düzeyleridir. Bu faktörlerle değerlendirildiğinde

hastaların %83'nde nekroz tespit edilmiştir (85). Başka bir çalışmada nekrozu öngören faktörler; orşiyektomide teratom dışı tümör varlığı, kemoterapi öncesi normal belirteç düzeyleri, 20 mm'den küçük rezidüel doku varlığı ve kemoterapi sonrası kitlede %90'dan fazla radyolojik küçülme olarak belirlenmiştir (86).

Cerrahi yaklaşım ise açık ve laparoskopik-robotik yapılmaktadır. Kemoterapi sonrası RPLND'de en üst düzey başarı sağlayabilmek için template'in kraniyel cerrahi sınırlarının bilateral infrahiler bölge olarak tavsiye edilmektedir. Ancak bu yaklaşım sempatik sinirler, postganglionik sinirler ve hipogastrik plexus hasarı nedeni ile ciddi ejakülasyon bozuklukları ile sonuçlanmaktadır. Bunu azaltabilmek amacıyla modifiye tek taraflı RPLND tekniği gündeme gelmiştir. Modifiye template'ler T12-L3'ten çıkan postganglionik sempatik lifleri korumak ve antegrad ejakülasyonun devamını sağlamak için inferior mezenter arterin altında karşı taraf disseksiyonunu kısıtlar. Eğer lezyon düzgün sınırlı 5cm'den küçük ve testisin embriyolojik olarak köken aldığı bölgedeyse modifiye RPLND uygulanabilir. Ancak yüksek volümlü lezyonlarda, düzensiz sınırlı teratomlarda, alan ve lokalizasyondan bağımsız olarak modifiye sınırların dışına çıkılmalıdır. Sağ taraf tümörlerinde inferior mezenter arterin üzerindeki disseksiyon sol üretere kadar genişletilmelidir (87). Sol taraf tümörlerinde ise inferior mezenter arter üzerindeki disseksiyon inferior vena cavanın lateral kenarı ile sınırlanabilir. Retrokaval ve retroaortik disseksiyon her zaman yapılmalıdır. İki yıllık rekkürrensiz sağkalım, >10, >30 ve >50 lenf nodu çıkarıldığında sırasıyla %90, %95 ve %97 olarak ortaya konmuştur (88).

Bir çalışmada 152 hastadan 5 cm'den küçük kitlesi olan 98'ine modifiye template rezeksiyon, diğerklerine ise bilateral klasik tam rezeksiyon uygulanmış (89). Rekkrens oranı farklı bulunmamıştır (sırasıyla %2 ve %3.2). Halbuki antegrad ejeklasyon oranı sırasıyla; %85 ve %25 olarak bulunmuştur. Bu sonuçlar bize gösteriyor ki, iyi seçilmiş hasta grubunda modifiye template rezeksiyon yapmak, rekrrrens oranlarını arttırmamakta ve daha iyi antegrad ejeklasyon oranları vermektedir.

Çalışmamızdaki hastalara modifiye bilateral, sağ ve sol template retroperitoneal lenf nodu disseksiyonu uygulanmıştır.

Pettus ve ark. bu teknikle 130'dan fazla hastayı değerklendirmiş ve %79 antegrad ejekklasyon, %98 5-yıllık nksszlk oranı bildirmişlerdir (90).

Geç relaps başarılı primer tedaviden 2 yıl sonra gerçekleşen relaps olarak tanımlanır. Seminom ve non-seminomlu hastalarda %1,4 - 3,2 arasında değerişir. Retroperiton %51.8 ile en sık karşılaşılan nüks yeridir (91). Geç relapslar hastaların %50'sinden azında artmış tümör belirteçleri ile, bunun yanında radyolojik bulgularla ya da palpabl kitle ve sırt ağrısı gibi semptomlarla tespit edilebilir. Cerrahi bu hastalarda en önemli tedavi yöntemidir. Somatik diferansiasyon gösteren teratomlarda komplet rezeksiyon yapılmalıdır, çünkü bu hastalarda salvage kemoterapinin yeri yoktur (92).

6. SONUÇ

Günümüzde etkin kemoterapi ile RPLND sonrası canlı tümör oranları azalmış, %10-%15 kadar düşmüştür. Başarıyı arttıran bir diğer sebep ise birçok üroloğun yapmak istemediği bu zor cerrahinin büyük merkezlerde biriken bir deneyime ve tekniğin rafine olmasına ve daha düzgün hasta takip protokollerinin oluşmasına sebep olmasındandır. Tümör hacmi daha küçük olan hastalarda modifiye rezeksiyon ve sinir koruma tekniği, daha az komplikasyon ve daha iyi hayat kalitesi hedefine ulaşmada kritiktir. Daha geniş diseksiyon ve daha çok lenf nodu ile, daha az rekürrense sebep olunacağı unutulmamalıdır. Bu sebeple cerrahi sınırları belirlemede tümörün boyutu ve yerleşimi yanında relaps riski, cerrahin deneyim ve tercihleri ve hastanın yaşam kalitesi beklentilerini de içine alan birçok faktör belirleyici olacaktır. Canlı tümör varlığı durumunda komplet rezeksiyona sebep olan bir cerrahi, ameliyat sonrası kemoterapi vermekten her zaman çok daha iyi sonuç verecektir. Çok iyi bir sağkalım beklentisi vaat eden testis tümörlerinde, özellikle genç hastaların fertilitate beklentisi içinde oldukları da düşünüldüğünde, onkolojik cerrahiyi titizlikle özümseyerek uygulamanın son derece kıymetli olduğu görülmektedir.

Germ hücreli testis tümörleri tedavisinde başarının önemli ayaklarından biri retroperitoneal lenf nodu diseksiyonudur. Kemoterapi, hastalığın tedavisinde her ne kadar gittikçe artan bir yer tutmaktaysa da, RPLND bu hastaların evreleme ve tedavisindeki önemli yerini korumaktadır.

7. KAYNAKLAR

1. Ferlay J, Bray F, Pisani P, Parkin DM. Cancer incidence, mortality, and prevalence worldwide. Version 1.0. IARC Cancer Base No.5 Lyon: IARC Press; 2001
2. Jacobsen R, Moller H, Thoresen SO, et al. Trends in testicular cancer incidence in the Nordic countries, focusing on the recent decrease in Denmark. Int J Androl 2006; 29 (1): 199-204
3. Smith Genel Üroloji, Onaltıncı Baskı Türkçe Edisyon, 2004:13-14
4. Richie JP. Detection and treatment of testicular cancer . CA Cancer J Clin. 1993; 43:151-175.
5. McCaffrey JA, Bojorin DF, Motzer RJ, et al. Risk assessment for metastatic testis cancer. Urol. Clin N Am. 1998; 25 (3): 389-395.
6. Moul JW, Paulson DF, Dodge RK, et al. Delay in diagnosis and survival in testicular cancer: impact of effective therapy and changes during 18 years. J Urol. 1990; 143:520-523.
7. Richie JP, D'Amico AV. Urologic Oncology. In : Jacobson A, and Lange PH. Testis tumors : Diagnosis and Staging. USA Elsevier Saunders Company ; 2005:567-576.
8. Vogelzang NJ, Scardino PT, Shipley WN, Debruyne FMJ, Linehan WM. Comprehensive Textbook of Genitourinary Oncology. 2006:543-545.
9. Kennedy BJ. Clinical signs and symptoms Testis cancer, Section IV, Comprehensive Textbook of Genitourinary Oncology 1996:921.

10. Albrecht W, Bonner E, Jesehke K, et al. PLAP as a marker for germ cell tumors. In Jones NG, Appleyord I, Germ cell tumors IV, London, John Library Ca 1998.
11. Nielsen OS, Muntro AJ, Duncan W, et al. Is placental alkaline phosphatase (PLAP) a useful marker for seminoma? J Cancer 1990;26 (10): 1049-1054.
12. Gross AJ, Dieckmann KP. Neuron –specific endolase: a serum marker in malignant germ-cell tumors? Eur. Urol. 1993;24 (2):277-278.
13. Marth D, Scheidagger J, Studer UE. Ultrasonography of testicular tumors. Urol. Int.1990;45 (4):237-240.
14. Boden G, Gibb R. Radyoterapy and testicular neoplazms. Lancet 1951;2;1195.
15. Donohue JP, Thornhill JA, Foster RS. Retroperitoneal lymphadenectomi of clinical stage a testis cancer (1965-1989):modifications of technique and impact on ejaculation. J Urol. 1993;149:237-243.
16. Fleming ID, Cooper JS, Henson DE, et al. Testis. In American Joint Committee on Cancer Staging Manual, 5th edition. Philadelphia, PA, Lippincott-Raven,1997.
17. Hilton S, Herr HW, Teitcher JB, et al. CT detection of retroperitoneal lymph node metastasis in patients with clinical stage I testicular nonseminomatous germ cell cancer: assessment of size and distribution criteria. Am J Radiol.1997;169 (2):521-525.

18. Leibovitch I, Foster RS, Kopecky KK, et al. Improved accuracy of computerized tomography based clinical staging in low stage nonseminomatous germ cell cancer using size criteria of retroperitoneal lymph nodes. J Urol.1995;154:1759-1763.
19. Bussar –Maatz R, Weissbach L. Retroperitoneal lymph node staging of testicular tumours. Br J Urol.1993;72:234-240.
20. See WA, Hoxie L. Chest staging in testis cancer patients: imaging modality selection based upon risk assessment as determined by abdominal computerized tomography scan results. J Urol.1993,150:874-878.
21. Hain SF, Maisey MN. Positron emission tomography for urological tumours. Br j Urol.2003;92:159-164.
22. Stephens AW, Gonin R, Hutchins GD, Einhorn LH. Positron emission tomography of residual radiological abnormalities in post chemotherapy germ cell tumours patients. J Clin Oncol. 1996,14:1637-41.
23. Cremerius U, Effert PJ, Adam G, et al. FDG PET for detection and therapy control of metastatic germ cell tumour. J Nucl. Med. 1998;39:815-22.
24. Albers P, Siener R, Kliesh S, et al. Risk factors for relapse in clinical stage I nonseminomatous testicular cancer study group trial. J Clin. 2003;21:1505-1512.
25. Hermans BP, Sweeney CJ, Foster RS, et al. Risk of systemic metastases in clinical stage I nonseminomatous germ cell testis

tumour managed by retroperitoneal lymph node dissection. J Urol. 2000;163:1721-1724.

26. Nelson JB, Chen RN, Bishoff JT, et al. Laparoscopic retroperitoneal lymph node dissection for clinical stage I nonseminomatous germ cell testicular tumors. Urology 1999;54:1064-7.
27. Janetschek G, Hobish A, Peschel R, et al. Laparoscopic retroperitoneal lymph node dissection for clinical stage I nonseminomatous testicular carcinoma. J Urol. 2000;163:1793-6.
28. Parkinson MC, Harland SJ, Harnden P, Sandison A. The role of histopathologist in the management of testicular germ cell tumour in adults. Histopathol. 2001;38:183-194.
29. Elert A, Olbert P, Hegele A, et al. Accuracy of dondurulmuş kesi section examination of testicular tumors of uncertain origin. Eur. Urol. 2002;41:290-293.
30. Ulbright TM. Neoplasms of the testis. İn: Bostwick DG, Eble JN (eds.). Urologic Surgical Pathology. Mosby, St. Louis, 1997:567-646.
31. Rorth M, Rajpert- De Meyts E, Andersson L, et al. carcinoma in situ in the testis. Scand J Urol Nephrol Suppl. 2000;205:166-186.
32. Reuter V. Origins and molecular biology of testicular germ cell tumors. Mod Pathol. 2005;18:51-60.

33. Dieckmann KP, Skakkebaek NE. Intratubular germ cell neoplasia of the testis: review of biological and clinical features. *Int J Cancer*. 1999;83:815-822.
34. Burke AP, Mostofi FK. Intratubular malignant germ cells in testicular biopsies: clinical course and identification by staining for placental alkaline phosphatase. *Mod Pathol*. 1988;1:475-479.
35. Giwercman A, Cantell L, Marks A. Placental-like alkaline phosphatase as a marker of carcinoma-in-situ of the testis. Comparison with monoclonal antibodies M2A and 43-9f. *AMJIS* 1991;99:586-594.
36. Marks A, Sutherland DR, Bailey D, et al. Characterization and distribution of an oncofetal antigen (M2A antigen) expressed on testicular germ cell tumours. *Br J Cancer* 1999;80:569-578.
37. Looijenga LH, Stoop H, de Leeuw HP, et al. POU5F1 (OCT3/4) identifies cells with pluripotent potential in human germ cell tumors. *Cancer Res*. 2003;63:2244-2250.
38. Montironi R. Intratubular germ cell neoplasia of the testis: testicular intraepithelial neoplasia. *Eur Urol*. 2002;41:651-654.
39. Ulbright TM. Germ cell neoplasms of the testis. *Am J Surg Pathol*. 1993;17:1075-1091.
40. Cheville JC. Classification and pathology of testicular germ cell and sex-cord stromal tumors. *Urol Clin North Am*. 1999;26:595-609.

41. Sesterhenn IA, Davis CJ Jr. Pathology of germ cell tumors of the testis. *Cancer Control* 2004;11:374-387.
42. Henley JD, Ulbright TM. Seminoma. A review with emphasis on morphologic patterns and differential diagnosis. *Pathology Case Reviews* 2005;10:167-175.
43. Young RH, Finlayson N, Scully RE. Tubular seminoma. Report of a case. *Arch Pathol. Lab. Med.* 1989;113:414-416.
44. Ulbright TM. Germ cell tumors of the gonads: a selective review emphasizing problems in differential diagnosis, newly appreciated, and controversial issues. *Mod. Pathol.* 2005;18:61-79.
45. Damjanov I, Niejadlik DC, Rabuffo JV, Donadio JA. Cribriform and sclerosing seminoma devoid of lymphoid infiltrates. *Arch. Pathol. Lab. Med.* 1980;104:527-530.
46. Zuckman MH, Williams G, Levin HS. Mitosis counting in seminoma: an exercise of questionable significance. *Hum. Pathol* 1988;19:329-335.
47. Warde P, Gospodarowicz MK, Banerjee D, et al. Prognostic factors for relapse in stage I testicular seminoma treated with surveillance. *J. Urol* 1997;157:1705-1709.
48. Hori K, Uematsu K, Yasoshima H, et al. Contribution of cell proliferative activity to malignancy potential in testicular seminoma. *Pathol Int.* 1997;47:282-287.

49. Weissbach L, Bussar-Maatz R, Lohrs U, et al. Prognostic factors in seminomas with special respect to HCG: results of a prospective multicenter study. Seminoma Study Group. Eur. Urol 1999;36:601-608.
50. Cheville JC, Rao S, Iczkowski KA, et al. Cytokeratin expression in seminoma of the human testis. Am J Clin. Pathol 2000;113:583-588.
51. Tuzel E, Yorukoglu K, Gumus B, Kirkali Z. Testicular microlithiasis associated with teratocarcinoma and intratubuler germ cell neoplasia: A case report. Int. J Urol 1997;4:530-532.
52. Honecker F, Oosterhuis JW, Mayer F, et al. New insights into the pathology and molecular biology of human germ cell tumors. World J Urol 2004;22:15-24.
53. Eble JN. Spermatocytic seminoma. Pathology Case Reviews 2005;10:176-180.
54. Eble JN, Sauter G, Epstein JI, Sesterhenn IA. World Health Organization Classification of Tumours. Pathology and Genetics Of Tumours Of the Urinary system end Male Genital organs. IARC Press: Lyon 2004:217-278.
55. Ulbright TM, Amin MB, Young RH. Tumours of the testis,adnexa,spermatic cord and scrotum. Atlas of tumor pathology Series, Fascicle 25, Armed Forces Institute of Pathology, Washington DC, 1999.

56. Ulbright TM, Roth LM. Testicular and paratesticular tumors. In: Sternberg SS (ed.). *Diagnostic Surgical Pathology*. Lippincott Williams and Wilkins, Philadelphia, 3rd.ed. 1999: 1973-2004.
57. Mostofi FK, Sesterhenn IA, Davis CJ Jr. Developments in histopathology of testicular germ cell tumors. *Semin urol*.1988;6:171-188.
58. Ulbright TM. Gonadal teratomas. A review and speculation. *Adv Anat Pathol* 2004;11:10-23.
59. Manivel JC, Reinberg Y, Niehans GA, Fraley EE. Intratubular germ cell neoplasia in testicular teratomas and epidermid cysts. Correlation with prognosis and possible biologic significance. *Cancer* 1989;64:715-720.
60. Young RH. Sex-cord tumors of the testis. *Pathology Case Reviews* 2005;10:193-205.
61. Young RH. Sex-cord stromal tumors of the ovary and testis: their similarities and differences with consideration of selected problems. *Mod Pthol*. 2005;18:81-89.
62. Rutgers JL, Young RH, Scully RE. The testicular tumor of the androgenic syndrome: a report of six cases and review of the literature and testicular masses in patients with adrenocortical disorders. *Am J Surg. Pathol*.1988;12:503-513.
63. Nistal M, Lazaro R, Garcia J, Paniagua R. Testicular granulosa cell tumors of the adult type. *Arch Pathol Lab Med*.1992;116:284-287.

64. Jones MA, Young RH, Scully RE. Benign fibromatous tumors of the testis and paratestis region: a report of 9 cases with a proposed classification of fibromatous tumors and tumor-like lesions. *Am J Surg Pathol*.1997;21:296-305.
65. Scully RE. Gonadoblastoma. A review of 74 cases. *Cancer* 1970;25:1340-1356.
66. Heidenreich A, Pfister D, Witthuhn R, et al. Postchemotherapy retroperitoneal lymph node dissection in advanced testicular cancer: radical or modified template resection. *Eur Urol* 2009;55:217-226.
67. Wood DP Jr, Herr HW, Heller G, et al. Distribution of retroperitoneal metastases after chemotherapy in patients with nonseminomatous germ cell tumors. *J Urol* 1992;148:1812-1815.
68. Ateş F, Yılmaz Ö, Baykal KV. Testis tümöründe kemoterapi sonrası kitlelere yaklaşım ve cerrahi teknik. *Üroonkoloji bülteni* 2011:68-74.
69. Beck SD, Foster RS, Bihrl R, et al. Is full bilateral retroperitoneal lymph node dissection always necessary for postchemotherapy residual tumor? *Cancer* 2007;110:1235-1240.
70. Bosl GJ, Bajorin DF, Sheinfeld J, et al. Cancer of the testis. In: De Vita VT, Hellman S, Rosenberg SA, eds. *Cancer: Principles and Practice of Oncology*, 7th ed. Philadelphia; A: Lippincott Williams&Wilkins Publishers, 2005:1269-1293.
71. Einhorn LH. Testicular cancer: an oncological success story. *Clin Cancer Res*. 1997;3:2630-2633.

72. Comisarow RH, Grapstald H. Re- exploration for retroperitoneal lymph node metastases from testis tumors. J urol 1976;115:569-571.
73. Albers P, Alprecht W, Algaba F, et al. EAU Guidelines on testicular cancer: 2011 update. Eur Urol 2011;60:304-319.
74. 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 II. Eur Urol 2008;53:497-513.
75. Schmoll HJ, Jordan K, Huddart R, et al. Testicular non-seminoma: ESMO Clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow – up. Ann oncol 2010;21:147-154.
76. Motzer RJ, Bolger GB, Boston B, et al. Testicular cancer. Clinical practice guidelines in oncology. J Natl Compr Canc Netw 2006;4:1038-1058.
77. Ehrlich Y, Brame MJ, Beck SD, et al. Long- term follow- up of cisplatin combination chemotherapy in patients with disseminated nonseminomatous germ cell tumors: is a postchemotherapy retroperitoneal lymph node dissection needed after complete remission? J Clin Oncol 2010;28:531-536.
78. Kollmannsberger C, Daneshmand S, So A, et al. Management of disseminated nonseminomatous germ cell tumors with risk-based chemotherapy followed by response- guided postchemotherapy surgery. J Clin Oncol 2010;28:537-542.

79. Logothetis CJ, Samuels ML, Trindade A, et al. The growing teratoma syndrome. *Cancer* 1982;50:1629-1635.
80. Pfannenberger AC, Oechsle K, Bokemeyer C, et al. The role of (18F) FDG-PET, CT/MRI and tumor marker kinetics in the evaluation of post chemotherapy residual masses in metastatic germ cell tumors- prospect for management. *World J Urol* 2004;22:132-139.
81. Bachner M, Loriot Y, Gross- Goupil M, et al. 2-18 fluoro-deoxy-Dglucose positron emission tomography (FDG-PET) for postchemotherapy seminoma residual lesions: A retrospective validation of the SEMPET trial. *Ann Oncol* 2012;23:59-64.
82. Herr HW, Sheinfeld J, Puc HS, et al. Surgery for a post-chemotherapy residual mass in seminoma. *J Urol* 1997;157:860-862.
83. Sheinfeld J, Bartsch G, Bosl GJ. Surgery of Testicular Tumors. In: Wein Aj, Kavoussi LR, Novick AC, Partin AW, Peters CA, eds. *Campbell-Walsh Urology*. Vol 1.9 ed. Philadelphia: WB saunders 2007:945.
84. Fizazi K, Tjulandin S, Salvioni R, et al. Viable malignant cells after primary chemotherapy for disseminated nonseminomatous germ cell tumors: prognostic factors and role of postsurgery chemotherapy-results from an international study group. *J Clin Oncol* 2001;19:2647-2657.
85. Toner GC, Panicek DM, Heelan RT, et al. Adjunctive surgery after chemotherapy for nonseminomatous germ cell tumors: recommendations for patient selection. *J Clin Oncol* 1990;8:1683-1694.

86. Steyerberg EW, Keizer HJ, Fossa SD, et al. Prediction of residual retroperitoneal mass histology after chemotherapy for metastatic nonseminomatous germ cell tumors: multivariate analysis of individual patient data from six study groups. *J Clin Oncol* 1995;13:1177-1187.
87. Colleselli K, Poisel S, Schachtner W, et al. Nerve-preserving bilateral retroperitoneal lymphadenectomy: anatomical study and operative approach. *J Urol* 1990;144:293-297.
88. Carver BS, Cronin AM, Eggener S, et al. The total number of retroperitoneal lymph nodes resected impacts clinical outcome after chemotherapy for metastatic testicular cancer. *Urology* 2010;75:1431-1435.
89. Heidenreich A, Pfister D, Witthuhn R, et al. Postchemotherapy retroperitoneal lymph node dissection in advanced testicular cancer: radical or modified template resection. *Eur Urol* 2009;55:217-226.
90. Pettus JA, Carver BS, Masterson T, et al. Preservation of ejaculation in patients undergoing nerve –sparing postchemotherapy retroperitoneal lymph node dissection for metastatic testicular cancer. *Urology* 2009;73:328-331.
91. Oldenburg J, Martin JM, Fossa SD. Late relapses of germ cell malignancies : incidence, management, and prognosis. *J Clin Oncol* 2006;24:5503-5511.
92. Lutke Hoizik MF, Hoekstra HJ, Mulder NH, et al. Non-germ cell malignancy in residual or recurrent mass after chemotherapy for

nonseminomatous testicular germ cell tumor. Ann Surg Oncol
2003;10:6990-7004.

8. ÖZET

Kemoterapi sonrası retroperitoneal lenf nodu diseksiyonu, ileri evre testis tümörlerinde fevkaladeye yaklaşan sağkalım sonuçlarına çok büyük katkıda bulunan ancak cerrahi teknik açısından üroonkoloji alanındaki en zorlu cerrahilerden birisidir. Bunun yanında, testis tümörlerinin sadece tedavisi açısından değil, evrelemesi açısından da kritiktir. Kemoterapi ihtiyacını azaltır. Çıkarılacak olan alan (template) her zaman tartışma konusu olmuş: ancak genel anlamda daha geniş template daha iyi evreleme; daha etkin tedavi ancak yüksek retrograd ejakülasyon oranlarına, daha dar modifiye rezeksiyonlar ise daha iyi hayat kalitesi ancak tümörün tam olarak rezeksiyonunda risk oluşturabilmesi açısından tartışmaları davet etmiştir. Minimal invaziv yaklaşımlar, tanı açısından yeterli ancak kemoterapi verilmeksizin kür açısından problemli olabileceği için sadece deneyimli merkezlerde uygulanmalıdır.

9. SUMMARY

Post-chemotherapy retroperitoneal lymph node dissection contributes most important survival results to advanced testicular cancer, however it is one of the most challenging surgeries technically in Uro-oncology. Besides, it is critical not only for treatment but also for staging of testicular cancer. It diminishes the need for chemotherapy. Boundaries of resection (template) is always a debate; wide limits may cause better staging but high rates of retrograde ejaculation, modified templates may cause better quality of life but unresected metastasis in some patients. Minimally invasive approaches are reasonable for diagnosis, although inadequate when performed without chemotherapy for cure, so they should be performed in experienced centers only.

10. ÖZGEÇMİŞ

Adı : Zakir

Soyadı : Fazayev (Ahıskalı)

Doğum yeri ve Tarihi : Kazakistan 23/05/1980

Eğitim :

Saparbayev İlköğretim okulu ve Lise, Kazakistan/ Shymkent (Eylül 1986 – Haziran 1996)

Hoca Ahmet Yesevi Üniversitesi Tıp Fak. Kazakistan/Shymkent (Eylül 1996 – Temmuz 2002)

Gazi Üniversitesi Tıp Fak. Üroloji Kliniği, Ankara (Nisan 2004 -)

Yabancı Dil : Rusça, Kazakça, Özbekçe, Azerice, az İngilizce