



T.C.
ONDOKUZ MAYIS ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÜROLOJİ ANABİLİM DALI

**EVRE I GERM HÜCRELİ TESTİS TÜMÖRLERİNDE ADJUVAN
TEDAVİ VE AKTİF İZLEM OLGULARININ KLİNİK VE
LABORATUVAR SONUÇLARININ KARŞILAŞTIRILMASI**

DR. AHAD SAFARALIYEV
TIPTA UZMANLIK TEZİ

SAMSUN / 2023



T.C.
ONDOKUZ MAYIS ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÜROLOJİ ANABİLİM DALI

**EVRE I GERM HÜCRELİ TESTİS TÜMÖRLERİNDE ADJUVAN
TEDAVİ VE AKTİF İZLEM OLGULARININ KLİNİK VE
LABORATUVAR SONUÇLARININ KARŞILAŞTIRILMASI**

Dr. Ahad SAFARALIYEV
TIPTA UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI
Prof.Dr. Yarkın Kamil YAKUPOĞLU

SAMSUN - 2023

TEŞEKKÜR

Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji Anabilim Dalı Kliniği'nde asistanlık eğitimim boyunca her alanda bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım, cerrahi disiplini ve sanatını öğrendiğim tüm hocalarıma, birlikte çalıştığım asistan arkadaşlarıma, servis, poliklinik ve ameliyathane çalışanlarına ve zorlu asistanlık sürecinde yanımda olan ve desteğini esirgemeyen aileme ve nişanlım Melisa Korkmaz'a teşekkür ederim

.

Dr. Ahad Safaraliyev

BEYAN

“Evre I Germ Hücreli Testis Tümörlerinde Adjuvan Tedavi Ve Aktif İzlem Olgularının Klinik Ve Laboratuvar Sonuçlarının Karşılaştırılması” başlıklı tez çalışmasının kendi çalışmam olduğunu, başka bir çalışmadan kopya edilmediğini, tezin planlanmasından yazımına kadar bütün safhalarda etik dışı davranışımın olmadığını, bu tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, bu tez çalışmasıyla elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları da kaynaklar listesine aldığımı, bu tezin çalışılması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığını beyan ederim.



ÖZET

EVRE I GERM HÜCRELİ TESTİS TÜMÖRLERİNDE ADJUVAN TEDAVİ VE AKTİF İZLEM OLGULARININ KLİNİK VE LABORATUVAR SONUÇLARININ KARŞILAŞTIRILMASI

Amaç: Testis kanseri, tüm erkek tümörlerinin %1'inden azını oluşturan, ürolojik tümörlerin ise yaklaşık %5'inden sorumlu olan nadir bir hastalıktır. Germ hücreli tümörler (GHT), bu kanserlerin %95'ten fazlasını oluşturur. Son 40 yılda bu hasta grubunun tedavilerindeki gelişmeler, hastalıksız sağkalım açısından dramatik iyileştirmelere yol açmıştır. Ancak, yüksek riskli hastalar için hala daha yeni tedavilere ihtiyaç duyulmaktadır. Uzun süreli sağkalım gösteren birçok hastanın tedaviye bağlı gelişen toksisiteyi, diğer solid tümörlerle karşılaştırıldığında daha belirgindir. Etkili bir tedavi ile uzun dönem toksisite riski arasında denge sağlamak önemlidir (1).

Klinik evre I seminomda nüks açısından en önemli risk faktörleri, tümör boyutu ve rete testisin stromal invazyonudur. Her iki faktör de yoksa nüks riski düşüktür (%6). Non-Seminom evre I için, primer tümörün lenfovasküler invazyonu (LVI), gizli metastatik hastalığın en güvenilir belirleyicisidir. Bir tümör içindeki embriyonal karsinom yüzdesi, LVI'nın pozitif ve negatif öngörü değerlerini artırabilir, ancak yüzdelik bir prognostik sınır kesin olarak belirlenmemiştir. LVI varlığı ile beş yılda nüks riski %50'ye kadar çıkarken, LVI yokluğunda %15'e düşer (2).

Bu çalışmada Evre I GHT' de adjuvan tedavi verilen ve aktif izleme alınmış hasta gruplarının klinik ve laboratuvar sonuçlarını karşılaştırması amaçlanmıştır.

Olgular ve Yöntem: 2010-2022 yılları arasında Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji Anabilim Dalı'nda testis tümörü ön tanısıyla radikal orşiektomi yapılan hastalara ait veriler retrospektif olarak derlendi. Hastaların cerrahi öncesi demografik özellikleri, ameliyata ilişkin verileri, ameliyat öncesi ve sonrası dönemdeki klinik - laboratuvar bulguları ve cerrahi sonrası rapor edilen histopatolojik bulguları gözden geçirildi. Klinik evre I testis GHT olarak değerlendirilen, adjuvan tedavi ve aktif izleme alınan hastaların onkolojik sonuçları karşılaştırıldı, klinik, radyolojik ve patolojik özelliklerine göre takip sonuçları değerlendirildi.

Hastaların demografik özellikleri, klinik - laboratuvar bulguları, radyolojik (BT, MR, FDG-PET, USG), komorbiditeleri, intraoperatif özellikleri ve postoperatif takipleriyle ilgili bilgilerine hastanemiz veri sistemi ve e-nabız verileri kullanılarak ulaşıldı.

Hastaların son durumlarına ait veriler ise hastalar kontrole çağrılarak, hastane veri / e-nabız sistemi incelenerek ya da hastalara telefonla ulaşarak öğrenildi.

Bulgular: Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji Anabilimdalı'nda klinik evre I GHT tanısı alan ve en az 6 aylık takibi olan 129 hasta çalışmaya dahil edildi. Hastaların ortanca yaş değeri seminom ve NSGHT grubunda sırasıyla 33 ve 25 yıl idi. Ortanca patolojik tümör hacmi seminom ve NSGHT gruplarında sırasıyla 22,5 cm³ ve 19,15 cm³ idi. Takip süresi seminom grubunda ortanca 26 ay, NSGHT grubunda ortanca 36 ay idi.

Evre I seminom grubunda toplam 81 hasta bulunmaktadır. Olgularda kitlelerin 49'u (%60) sağda, 30'u (%37) solda, 2 (%3) olguda ise bilateral idi. Bu hastalar KT, RT ve Aİ olmak üzere farklı tedavi yöntemleriyle takip edilmiştir. Hastaların dağılımı ise şu şekildedir: KT grubunda 9 hasta (%11), RT grubunda 13 hasta (%16) ve Aİ grubunda 59 hasta (%73).

KT, RT ve Aİ alt gruplarında ortanca yaş değerleri sırasıyla 33, 29 ve 35 yıldır.. Radyolojik tümör hacimleri ortanca olarak 12.54 cm³, 35.83 cm³ ve 14.26 cm³ şeklinde hesaplanmıştır. Aynı şekilde, patolojik tümör hacimleri de 44.1 cm³, 27.65 cm³ ve 15 cm³ olarak hesaplanmıştır. Takip süreleri ise sırasıyla 48, 40 ve 24 aydır, her 3 grup arasında, istatistiksel anlamlı farklılık görülmemiştir.

Kemoterapi alan 1 (%11,1) olguda nüks gelişmiş iken, RT ve Aİ alt gruplarında nüks gelişen hasta sayısı sırasıyla 0 ve 7 (%11,8) olduğu görülmüştür. Bu verilerle yapılan istatistiksel analizler sonucunda anlamlı bir farklılık tespit edilmemiştir (p=0,42).

Evre I seminomlarda relaps için risk faktörlerinin univariate lojistik regresyon analizi yapıldı. Risk faktörlerinden LVİ pozitifliği, negatif olanlara kıyasla 2,46 kat, kitle boyutu 4 cm'den büyük olanlar, küçük olanlara nispete 1,28 kat, rete testis invazyonu olanlar ise, invazyon olmayanlara nispete 4,26 kat daha fazla relaps olduğu tespit edildi. Lakin bunların hiçbiri istatistiksel olarak anlamlı değildi.

Evre I NSGHT grubunda 48 hastanın 25'inde (%52) sağ, 23'ünde (%48) ise kitle sol testiste izlendi. Olguların 21'ine (%44) KT verilmiş iken, 27 (%56) olgu ise Aİ protokolüne alınmıştır. KT ve Aİ alt gruplarında, yaş, takip süresi, radyolojik tümör hacmi ve patolojik tümör hacmi ortanca değerleri yaş için 27 ve 24 yıl; takip süresi için 36 ve 36 ay; radyolojik tümör hacmi için 15,84 ve 30,6 cm³; patolojik tümör hacmi

için 10 ve 21,4 cm³'dir. Bu veriler arasında istatistiksel anlamlı farklılık tespit edilmemişken, p değerleri sırasıyla 0,28, 0,5 ve 0,26 olarak hesaplanmıştır.

Kemoterapi alan grupta 2 (%9), Aİ ile takip edilen grupta ise 1 (%3) hastada relaps izlenirken, aradaki fark istatistiksel anlamlı bulunmamıştır (p=0,57).

Evre I NSGT'lerde relaps için risk faktörlerinin univariate lojistik regresyon analizinde relapsı için risk faktörü olarak değerlendirilen özelliklerden hiç birinin anlamlı olmadığı görüldü. Relaps gelişme riski LVİ neaktifliği olanlara göre pozitif olanlarda 1,1 kat, kitle boyutunun 4 cm'den büyük olanlarda, küçük olanlara göre 3,17 kat, embriyonel karsinomun %50'den fazla olduğu olgularda embriyonel karsinom bulunmayanlara nispete 1,63 kat, Tunika albuginea invazyonu olanlarda, invazyon olmayanlara kıyasla 2 kat daha fazla olduğu görüldü.

Bu sonuçlar, evre I seminom ve NSGHT gruplarında farklı tedavi yöntemleri arasında belirgin bir farklılık olmadığını göstermektedir.

Sonuç: Evre I seminom tanılı olgularda KT ve RT yan etkilerinden korunmak için Aİ protokolü ile hastaların takibi tercih edilebilir bir alternatiftir. Aktif izlem takip protokolüne alınan hastaların yakın takip edilmesi gerektiği unutulmamalıdır.

Evre I NSGHT grubunda, RPLND'nin morbidite ve mortalitesi ile KT'nin sistemik yan etkilerinden korunmak için aktif izlem düşünülebilir. Evre I NSGHT hastalarında Aİ seçiminde hastaların yakın aralıklarla takip edilmesi gerektiği unutulmamalıdır.

Anahtar Kelimeler: Testis kanseri, GHT, Seminom, NSGHT, radikal orşiyektomi, Evre I seminom tedavisi, Evre I NSGHT tedavisi

ABSTRACT

COMPARISON OF THE CLINICAL AND LABORATORY OUTCOMES OF PATIENTS WITH STAGE I GERM CELL TUMORS UNDERGOING ADJUVANT TREATMENT AND ACTIVE SURVEILLANCE

Aim: Testicular cancer is a rare disease that constitutes less than 1% of all male tumors and is responsible for approximately 5% of urological tumors. Germ cell tumors (GCT) account for over 95% of these cancers. Advances in the treatment of this patient group over the past 40 years have led to dramatic improvements in disease-free survival. However, there is still a need for new treatments for high-risk patients. The treatment-related toxicities in many patients who show long-term survival are more pronounced compared to other solid tumors. Striking a balance between effective treatment and long-term toxicity risk is important (1).

In clinical stage I seminoma, the most important risk factors for recurrence are tumor size and invasion of the rete testis stroma. If both factors are absent, the risk of recurrence is low (6%). For non-seminomatous stage I, lymphovascular invasion (LVI) of the primary tumor is the most reliable predictor of occult metastatic disease. The percentage of embryonal carcinoma within a tumor can increase the positive and negative predictive values of LVI, but a specific prognostic threshold has not been definitively established. The presence of LVI increases the five-year recurrence risk up to 50%, whereas its absence decreases it to 15% (2).

The aim of this study is to compare the clinical and laboratory outcomes of patient groups with Stage I GCT who received adjuvant therapy and those who underwent active surveillance.

Material and Method: Between 2010 and 2022, data pertaining to patients who underwent radical orchiectomy with a preliminary diagnosis of testicular tumor were retrospectively compiled from the Department of Urology at Ondokuz Mayıs University Faculty of Medicine. The patients' preoperative demographic characteristics, surgical data, clinical and laboratory findings before and after surgery, as well as histopathological findings reported after surgery, were reviewed. The oncological outcomes of patients diagnosed with Clinical Stage I testicular germ cell tumors (GCT) who underwent adjuvant therapy or active surveillance were compared,

and follow-up results were assessed based on clinical, radiological, and pathological features.

Demographic characteristics of the patients, clinical and laboratory findings, radiological imaging (CT, MRI, FDG-PET, ultrasound), comorbidities, intraoperative features, and postoperative follow-up information were accessed using our hospital's data system and e-nabız (personal health records) data. Data regarding the patients' current status were obtained by calling patients for follow-up visits, examining hospital records and e-nabız system, or reaching out to patients via telephone.

Results: A total of 129 patients with a diagnosis of Clinical Stage I GCT (Germ Cell Tumor) who underwent radical orchiectomy and had at least 6 months of follow-up were included in the study out of the 302 cases. The median age of patients in the seminoma and NSGHT groups was 33 and 25 years, respectively. The median pathological tumor size for the seminoma and NSGHT groups was 22.5 cm³ and 19.15 cm³, respectively. The median follow-up duration was 26 months for the seminoma group and 36 months for the NSGHT group.

In the Stage I seminoma group, there were a total of 81 patients. Among the cases, 49 (60%) were on the right side, 30 (37%) were on the left side, and 2 (3%) were bilateral. These patients were monitored using different treatment methods, including CHT, RT and AS. The distribution of patients within subgroups was as follows: 9 patients (11%) in the CHT subgroup, 13 patients (16%) in the RT subgroup, and 59 patients (73%) in the AS subgroup.

The median ages for the CHT, RT, and AS subgroups were 33, 29, and 35 years, respectively. The respective median follow-up durations were 48, 40, and 24 months. Radiological tumor volumes were calculated with median values of 12.54 cm³, 35.83 cm³, and 14.26 cm³. Similarly, pathological tumor volumes were calculated as 44.1 cm³, 27.65 cm³, and 15 cm³. The p-values for these assessments were calculated as 0.09, 0.74, and 0.46, respectively, indicating no statistically significant differences.

In 1 case (11.1%) where chemotherapy was administered, a relapse occurred, while in the subgroups receiving radiation therapy (RT) and active surveillance (AS), the number of patients experiencing relapse was 0 and 7 (11.8%), respectively. Statistical analyses conducted with this data did not reveal a significant difference (p=0.42).

In the univariate logistic regression analysis conducted for the risk factors in Stage I seminomas, it was determined that among these factors, a positive LVI was associated with a 2.46-fold increase in risk compared to those with a negative LVI. Additionally, for individuals with tumor sizes greater than 4 cm, there was a 1.28-fold relative risk compared to those with smaller tumor sizes. Furthermore, individuals with testicular rete testis invasion exhibited a significantly higher relapse risk of 4.26-fold when compared to those without invasion. However, none of these findings reached statistical significance.

In Stage I NSGHT, out of 48 patients, 25 (52%) had a mass on the right testis, while 23 (48%) had a mass on the left testis. Among the cases, 21 (44%) received CT, and 27 (56%) were placed under the active surveillance protocol. In the chemotherapy and AI arms, median values for age were 27 and 24 years, for follow-up duration were 36 and 36 months, for radiological tumor volume were 15.84 and 30.6 cm³, and for pathological tumor volume were 10 and 21.4 cm³, respectively. Upon comparing the two subgroups, no statistically significant differences were observed. The calculated p-values were 0.28, 0.5, and 0.26, respectively.

In the chemotherapy group, 2 (9%) patients experienced relapse, while in the AI-followed group, 1 (3%) patient experienced relapse; however, this difference did not reach statistical significance ($p = 0.57$).

In the univariate logistic regression analysis conducted for the risk factors associated with relapse in Stage I NSGTs, none of the features evaluated as potential risk factors for relapse were found to be statistically significant. The risk of developing relapse was observed to be 1.1-fold higher in individuals with a positive LVI compared to those with a negative LVI. For cases with tumor sizes greater than 4 cm, the risk was 3.17-fold higher relative to those with smaller tumor sizes. In instances where embryonal carcinoma constituted more than 50% of the tumor, the risk was 1.63-fold higher compared to cases without embryonal carcinoma. Furthermore, individuals with tunica albuginea invasion exhibited a 2-fold greater risk of relapse in comparison to those without invasion.

These results indicate that there is no significant difference between different treatment methods in Stage I seminoma and NSGHT groups.

Conclusion: In cases diagnosed with stage I seminoma, AS protocols can be a preferred alternative for monitoring patients to protect them from the side effects of CT and RT. It should be remembered that patients included in the active surveillance protocol require close monitoring.

For stage I NSGCT, AS may be considered to minimize the morbidity and mortality associated with RPLND and to protect against the systemic side effects of CT. When choosing active surveillance for stage I NSGCT patients, it is important to emphasize the need for regular and close follow-up of these patients.

Keywords: Testicular cancer, Germ cell tumors (GCT), Seminoma, Non-seminomatous germ cell tumors (NSGCT), Radical orchiectomy, Stage I seminoma treatment, Stage I NSGCT treatment

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	i
BEYAN.....	ii
ÖZET.....	iii
ABSTRACT	vi
İÇİNDEKİLER	x
SİMGELER VE KISALTMALAR	xii
TABLolar	xiv
ŞEKİLLER	xv
1 GİRİŞ ve AMAÇ	1
2 GENEL BİLGİLER.....	2
2.1 Testis Anatomisi.....	2
2.1.1 Testisler	2
2.1.2 Epididim.....	3
2.1.3 Funikulus Spermatikus.....	3
2.1.4 Seminal Vezikül	3
2.1.5 Skrotum.....	3
2.1.6 Testislerin Damar ve Lemfatik Yapıları	4
2.1.6.1 Testisin Arterleri.....	4
2.1.6.2 Testisin Venleri	4
2.1.6.3 Lenfatikler	5
2.2 Testiküler Embriyoloji	6
2.2.1 Erkek Genital Yapıları Gelişimi.....	6
2.3 Testis Fizyolojisi	7
2.4 Testis Kanseri.....	9
2.4.1 Epidemiyoloji.....	9
2.4.2 Risk Faktörleri.....	10
2.4.3 Klinik Bulgular	11
2.4.4 Fizik Muayene.....	11
2.4.5 Radyolojik İncelemeler	12
2.4.5.1 Ultrasonografi.....	12
2.4.5.2 Bilgisayarlı Tomografi	12
2.4.5.3 Manyetik Rezonans Görüntüleme	13
2.4.5.4 Florodeoksiglukoz Pozitron Emisyon Tomografisi (FDG-PET)	14
2.4.6 Tümör Belirteçleri.....	15
2.4.6.1 Alfafetoprotein	15
2.4.6.2 İnsan Koryonik Gonadotropini.....	15
2.4.6.3 Laktatdehidrogenaz	16
2.4.6.4 Plasental Alkalen Fosfataz	16
2.4.6.5 Mikro RNA'lar	16
2.4.7 Testis Kanseri Patolojik Sınıflandırması.....	17
2.4.7.1 Seminom.....	18
2.4.7.2 Embriyonel Karsinom	19
2.4.7.3 Yolk Sak Tümörü	20
2.4.7.4 Teratom	21
2.4.7.5 Koryokarsinom	21
2.4.8 Testis Kanseriinde TNM Sınıflanması.....	22

2.4.9	Testis Kanserinde Evreleme.....	23
2.4.10	Metastatik Testis Kanserinin Prognostik Risk Grupları.....	24
2.4.11	Testis Kanserinde Prognostik Faktörler	25
2.5	Testis Kanserinde Cerrahi Tedavi.....	27
2.5.1	İnguinal Orşiektomi	27
2.5.2	Organ Koruyucu Cerrahi.....	27
2.5.3	Retroperitoneal Lenf Nodu Disseksiyonu	28
2.5.3.1	Klasik RPLND	28
2.5.3.2	Sağ Modifiye RPLND	29
2.5.3.3	Sol Modifiye RPLND.....	29
2.5.3.4	Laparoskopik RPLND	30
2.6	Germ Hücreli Testis Kanserinde Sistemik Tedavi.....	30
2.6.1	Seminom Tedavisi.....	31
2.6.1.1	Evre I Seminom Tedavisi	31
2.6.1.1.2	Kemoterapi.....	32
2.6.1.1.3	Radyoterapi	32
2.6.1.2	Evre II A/B Seminom Tedavisi	32
2.6.1.3	Evre IIC ve III Seminom Tedavisi	34
2.6.1.4	Seminomlarda KT Sonrası RPLND	34
2.6.2	NSGHT Tedavisi.....	34
2.6.2.1	Evre I NSGHT Tedavisi	35
2.6.2.1.2	Aktif İzlem.....	35
2.6.2.1.3	Adjuvan Kemoterapi.....	35
2.6.2.1.1	Retroperitoneal Lenf Nodu Disseksiyonu.....	36
2.6.2.2	Evre II A/B NSGHT Tedavisi	36
2.6.2.3	Evre II C ve III NSGHT Tedavisi	37
2.6.2.4	NSGHT’de KT Sonrası RPLND	38
2.6.3	Kemoterapi Rejimleri.....	38
2.6.4	Germ Hücreli Testis Kanserinde Takip.....	39
3	OLGULAR VE YÖNTEM.....	40
3.1	Olgu Seçimi.....	40
3.2	Preoperatif Hasta Verilerinin Toplanması	40
3.3	Postoperatif Hasta Verilerinin Toplanması.....	40
3.4.	Cerrahi Yöntem.....	41
3.5.	İstatistiksel Analiz.....	42
4	BULGULAR.....	43
4.1	Evre I Seminom.....	43
4.2	Evre I NSGHT.....	48
5	TARTIŞMA.....	52
5.1	Seminom	52
5.2	NSGHT	54
5.3	Limitasyonlar	56
6	SONUÇLAR VE ÖNERİLER.....	57
7	KAYNAKLAR	58
	EKLER.....	66

SİMGELER VE KISALTMALAR

AFP	: Alfa Feto Protein
AI	: Aktif İzlem
AT	: Aktif Tedavi
BEP	: Bleomisin, Etoposid, Sisplatin
BT	: Bilgisayarlı Tomografi
DSÖ	: Dünya Sağlık Örgütü
DHT	: Dihidrotestosteron
EP	: Etoposid, Sisplatin
EK	: Embriyonel Karsinom
FDG-PET	: Florodeoksiglukoz - Pozitron Emisyon Tomografisi
FSH	: Folikül Stimüle Edici Hormon
GCNIS	: Germ hücreli neoplazi in situ
GHT	: Germ Hücreli Tümör
HCG	: İnsan Koryonik Gonadotropin
IQR	: Interquartile range (Çeyrekler arası aralık (25. ve 75. persantil))
IGCCCG	: The International Germ Cell Cancer Collaborative
İMA	: İnferior Mezenterik Arter
KT	: Kemoterapi
KSS	: Kansere Spesifik Sağkalım
LDH	: Laktatdehidrogonaz
LH	: Lüteinizan Hormon
LHT	: Leydig Hücreli Tümör
M	: Uzak Metastaz
MGHT	: Mix Germ Hücreli Tümör
MRG	: Manyetik rezonans görüntüleme
MIS	: Mullerian-Inhibiting Substance
N	: Bölgesel Lenf Düğümleri
NSGHT	: NonSeminom Germ Hücreli Tümör
PA	: Paraaortik
PFS	: Progresyonsuz Sağkalım
PLAP	: Plasental Alkalen Fosfataz

PO	: Parsiyel Orşiyektomi
PG	: Prognostik Grup
pT	: Primer Tümör
RO	: Radikal Orşiyektomi
RPLND	: Retroperitoneal Lenf Nodu Disseksiyonu
RT	: Radyoterapi
S	: Serum Tümör Belirteçleri
SGHT	: Seminom Germ Hücreli Tümör
SV	: Seminal Vezikül
TSH	: Tiroid Uyarıcı Hormon
TK	: Testis Kanseri
USG	: Ultrasonografi
UICC	: International Union Against Cancer
VKİ	Vena Kava Inferior

TABLÖLAR

Tablo 1. Ürogenital organların embriyogenik kökenleri	7
Tablo 2. Testis Kanserinin TNM sınıflandırılması	23
Tablo 3. Testis Kanseri Evrelemesi	24
Tablo 4. Metastatik germ hücreli kanser için prognostik tabanlı evreleme sistemi...	25
Tablo 5. Evre I testis kanserinde okült metastatik hastalık için patolojik risk faktörleri	26
Tablo 6. Tanı ve Evreleme için EAU kılavuz önerileri	26
Tablo 7. Evre II A/B seminom tedavi şeması	33
Tablo 8. Prognostik grup ve tedavi için kanıt düzeyi	37
Tablo 9. Standart BEP, EP, VIP, TİP, GİP KT protokolü	38
Tablo 10. Evre I Seminom takip protokolü	39
Tablo 11. Evre I NSGHT'lerde takip protokolü	39
Tablo 12. İleri evre GHT'lerde takip protokolü.....	39
Tablo 13. Clavien-Dindo komplikasyon sınıflaması	41
Tablo 14. Olguların yaş, tümör hacmi ve tümör belirteç değerleri.....	43
Tablo 15. Evre I seminomlarda tedavi gruplarına göre demografik, klinik ve laboratuvar verilerinin karşılaştırılması	44
Tablo 16. Evre I seminomlarda tedavi alt gruplarına göre relaps için risk faktörlerinin genel dağılımı.....	45
Tablo 17. Evre I seminomlarda relaps için risk faktörlerinin univariate lojistik regresyon analizi	47
Tablo 18. Evre I seminom grubunda genel sağkalım değerlendirmesi.....	47
Tablo 19. Evre I NSGHT'lerde tedavi gruplarına göre demografik, klinik ve laboratuvar verilerinin karşılaştırılması	49
Tablo 20. Evre I NSGHT olgularının alt gruplara göre relaps için risk faktörlerinin genel dağılımını.....	49
Tablo 21. Evre I NSGT'lerde relaps için risk faktörlerinin univariate lojistik regresyon analizi	51

ŞEKİLLER

Şekil 1: Testisin anatomik yapıları	2
Şekil 2. Testisin arteriyel sistemi.	4
Şekil 3. Testiküler Venöz Sistem	5
Şekil 4. Testislerin lenfatik drenajı	5
Şekil 5. Cinsiyet ayrımı göstermeyen gonadın ve primitif seks kordonlarının yer aldığı 6 haftalık bir embriyonun lomber bölgesindeki transvers kesiti gösteren, bazı primordial germ hücreleri primitif seks kordonu hücreleri tarafından çevrelenmesi	7
Şekil 6. Testis tümörü ultrasonografi görüntüsü	12
Şekil 7. Testis tümörü BT görüntüsü	13
Şekil 8. 29 yaş erkek sağ testis seminomu.	14
Şekil 9. Seminom retroperitoneal lenf nodu tutulumu.....	15
Şekil 10. Seminomun histopatolojik özellikleri.	19
Şekil 11. Embriyonel Karsinom Mikroskopik görüntü	20
Şekil 12. Yolk Sak Tümörü	21
Şekil 13. Teratom	21
Şekil 14. Sitotrofoblastlar ve sinsityotrofoblastlar bir arada görülmüş ve nadir mitotik figürler tespit edilmiştir.....	22
Şekil 15. Radikal İnguinal orşiektomi	27
Şekil 16. Klasik RPLND için cerrahi sınırlar	29
Şekil 17. Sağ (A) ve sol (B) modifiye RPLND'nin anatomik sınırlarının grafiksel görünümü	30
Şekil 18. Evre I seminom olgularının uygulanan tedavi yöntemlerinin dağılımı	44
Şekil 19. Evre I seminomlarda alt gruplara göre hastaların patolojik T evresi dağılımı	46
Şekil 20. Evre I Seminom genel sağkalım eğrisi. (Kaplan-Meier)	48
Şekil 21. Evre I NSGHT olgularında uygulanan tedavi yöntemlerinin dağılımı	48
Şekil 22. Evre I NSGHT'lerde alt gruplara göre hastaların patolojik evre dağılımı.	50

1 GİRİŞ ve AMAÇ

Testis kanseri, tüm erkek tümörlerinin %1'inden ve ürolojik tümörlerin yaklaşık %5'inden sorumlu olan göreceli olarak nadir bir hastalıktır. Germ hücreli tümörler bu kanserlerin %95'ten fazlasını oluşturur. Son 40 yılda bu hasta grubunun tedavilerindeki gelişmeler, hastalıksız sağkalım açısından dramatik iyileştirmelere yol açmıştır. Ancak, yüksek riskli hastalar için hala daha yeni tedavilere ihtiyaç duyulmaktadır. Uzun süreli sağkalım gösteren birçok hastanın tedaviye bağlı gelişen toksisiteleri, diğer solid tümörlerle karşılaştırıldığında daha belirgindir. Etkili bir tedavi ile uzun vadeli toksisite riski arasında denge sağlamak önemlidir (1).

Testis tümörleri genellikle ağrısız testiküler kitle olarak ortaya çıkar ve genellikle hasta ya da cinsel partneri tarafından fark edilir. Hastaların yaklaşık %30 ile %40'ı alt abdomen, perianal bölge veya skrotumda ağrı hissi şikayeti ile başvururken, akut ağrı %10'unda ortaya çıkar (3).

Klinik evre I seminomlu testis kanserinde rete testisin stromal invazyonu ve tümör boyutunun 4 cm'den büyük olması relaps için risk faktörleri olarak tanımlanmaktadır. Eğer her iki faktör de mevcut değilse, relaps olasılığı düşük düzeyde seyretmektedir ve bu oran yaklaşık %6 olarak belirlenmiştir. Evre I NSGHT'lerde ise, tümörün LVI göstermesi, gizli metastatik hastalığın en güvenilir belirleyicisi olarak kabul edilmektedir. Tümör içerisindeki embriyonal karsinom oranı, LVI'nın pozitif ve negatif öngörü değerlerini etkileyebilir. Fakat bu oranın kesin bir prognostik sınırı henüz net olarak belirlenmemiştir. Lenfovasküler invazyonun varlığı, beş yıllık bir süreç içinde nüks olasılığını %50'ye kadar çıkarırken, LVI yokluğunda ise nüks riski %15 seviyelerine düşmektedir (2).

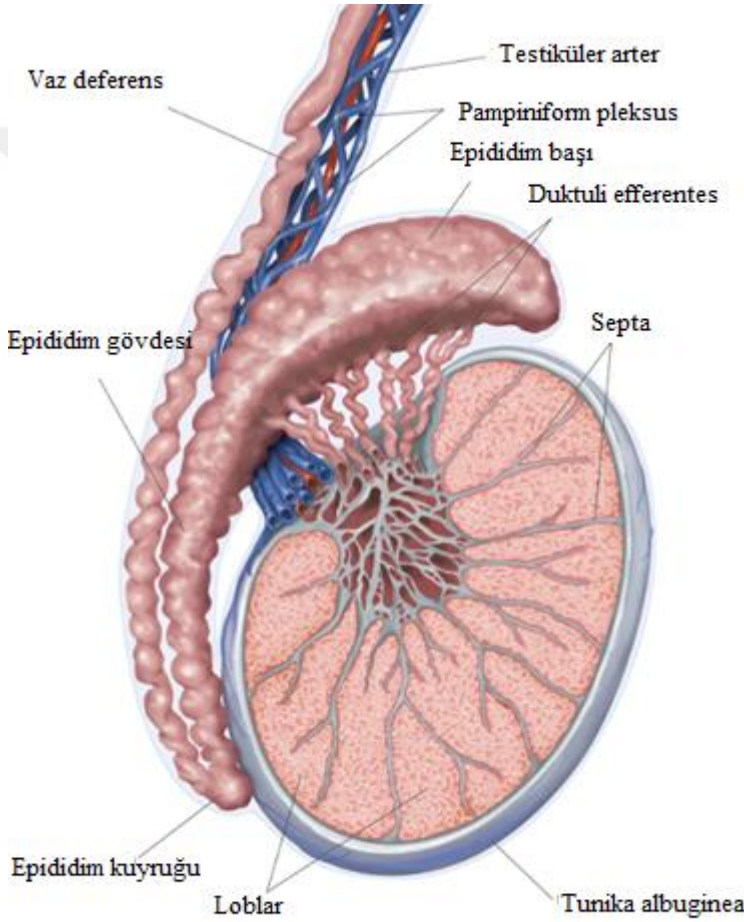
Bu çalışmanın amacı Evre I GHT' de adjuvan tedavi alan (KT ve RT) ve aktif izleme alınmış hasta grupların nüks gelişimini karşılaştırarak aktif izleme alınacak hasta gruplarının belirlenmesini araştırmak olacaktır.

2 GENEL BİLGİLER

2.1 Testis Anatomisi

2.1.1 Testisler

Testisler, ortalama ağırlığı 25-30 gr olan ve 4-5 cm uzunluğunda skrotumda yerleşmiş organlardır. Testisler, tunika vajinalis, tunika albuginea ve tunika vaskülozadan oluşan kapsül ile çevrilidir. Tunika vajinalis, parietal ve visseral olmakla 2 yapraktan oluşur (4). Testis anatomik yapıları şekil 1’de gösterilmiştir (5).



Şekil 1: Testisin anatomik yapıları (5).

Tunika albuginea, posterior-lateral bölgeden içeri doğru ilerleyerek mediastinum testisini meydana getirir. Leydig hücreleri, primordial germ hücreleri ve Sertoli hücreleri, tübül seminiferi konvolütlerinde bulunur. Bu tüpçükler, birleşerek tübül seminiferi kanallarını oluşturur. Septa radiata, mediastenden tunika albugineanın iç

yüzeyine bağlanarak, sayıları 200-300 arasında değişen koni şeklinde seminifer tübülleri oluştururlar. Bu tübüller, mediastende rete testis adı verilen bir yapıyı oluşturur. Bu rete testis yapısından 10-20 adet duktulus efferentes çıkar ve epididim kapsülüne girer (6).

2.1.2 Epididim

Epididim kaputu, korpusu ve kaudası olmak üzere üç bölümden oluşur. Kaput, testisin üst kutbunda yer alırken, alt kutbunda gövde ve kuyruk bulunur. Duktuli efferentes epididim başında lobüller oluşturur ve kıvrımlı duktus epididimisini meydana getirir. Bu kanal, distalde duktus deferens oluşturur. Duktus deferens, çapı 2-3 mm olan ve yaklaşık 30-40 cm uzunluğundaki bir kanaldır. Spermatozoaların epididimde hareketlenmesi sonrasında iletilmesinden sorumlu olan bu yapılar, her iki tarafta başlayarak skrotumdan inguinal kanala doğru yönelerek kanala girerler. Bu noktadan itibaren abdomene doğru yönlendirilirler. Pelviste funikulus spermatikustan ayrılarak duktus deferens pelvise girer. Üreteri çaprazlayarak mesanenin arka yüzünde prostatın tabanına yönelir ve seminal veziküllerle birleşerek ejakülatuar kanalı oluştururlar (7).

2.1.3 Funikulus Spermatikus

Duktus deferens, m. kremaster, testiküler arter, pampiniform pleksus, lenfatikler, ilioinguinal sinir ve deferensiyel arter funikulus spermatikusu oluşturan yapılardır (8).

2.1.4 Seminal Vezikül

Seminal veziküller, mesane posteriorunda yerleşimli, kese şeklinde 4-5 cm uzunluğunda ve 2-3 cm genişliğinde bir çift organdır. Salgıları, spermiumların canlı kalması için önemlidir. Ejakülat volümünün % 50-80'i seminal veziküllerde oluşur. Seminal veziküller duktus deferens ile birleşerek prostatik üretraya boşalırlar (8).

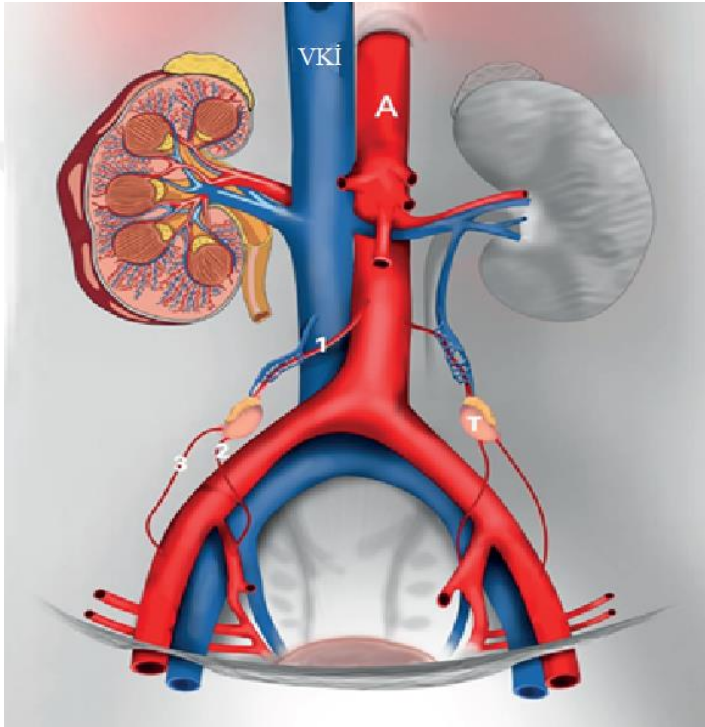
2.1.5 Skrotum

Skrotum, kese görünümlü, içerisinde testis ve spermatik kordun bulunduğu bir organdır. Skrotum yapıları sırasıyla dıştan içe doğru cilt, dartos tabakası, fasya spermatika eksterna, m. kremaster, fasya spermatika interna ve tunika vajinalis şeklindedir (8).

2.1.6 Testislerin Damar ve Lemfatik Yapıları

2.1.6.1 Testisin Arterleri

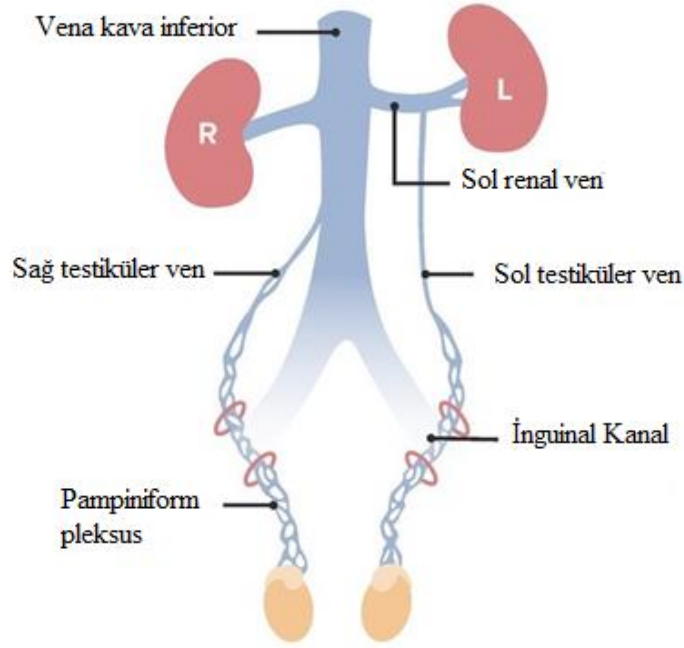
Her iki testis, aortun bir dalı olan testiküler arter (internal spermatik arter), inferior vesikal arterden çıkan ve internal iliak arterin anterior gövdesinden kaynaklanan bir dal olan diferansiyel arter (vasal arter) ve inferior epigastrik arterden ayrılan kremasterik arterlerden (eksternal spermatik arter) oluşan üç arter tarafından kanlanır (Şekil-2) (9).



Şekil 2. Testisin arteriyel sistemi. 1- Testiküler arter, 2- diferansiyel arter, 3- kremasterik arter (9).

2.1.6.2 Testisin Venleri

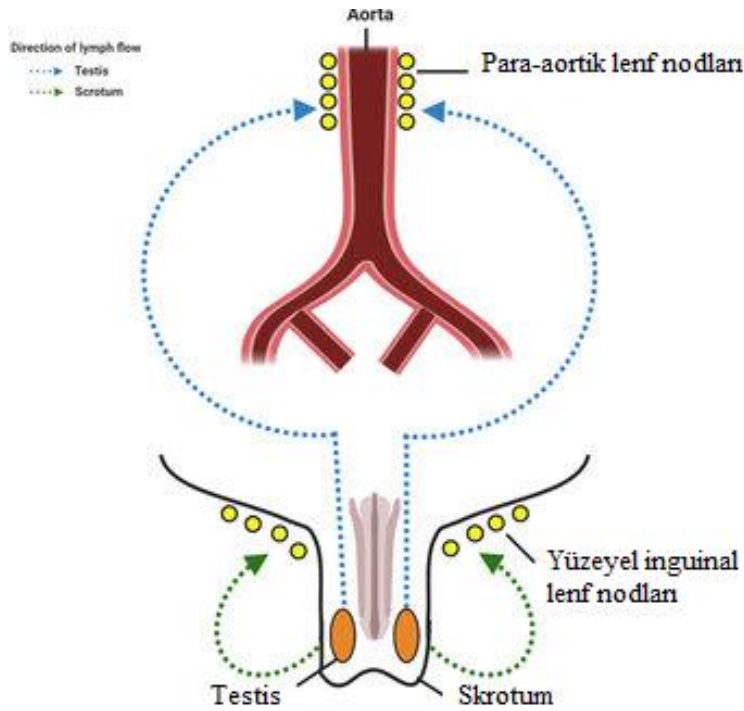
Venler, spermatik kordda bulunan pampiniform pleksusa açılır. Pampiniform pleksus, internal inguinal ring düzeyinde gonodal veni oluşturur. Sağ gonodal ven VKİ'ye sağ renal venin hemen altından açılırken, sol gonodal ven sol renal vene açılır (10).



Şekil 3. Testiküler Venöz Sistem (10)

2.1.6.3 Lenfatikler

Testislerin lenfatik drenajı, para-aortik lenf nodlarına boşalırken, skrotumun lenfatikleri yüzeysel inguinal lenf nodlarına boşalır (11).



Şekil 4. Testislerin lenfatik drenajı (11)

2.2 Testiküler Embriyoloji

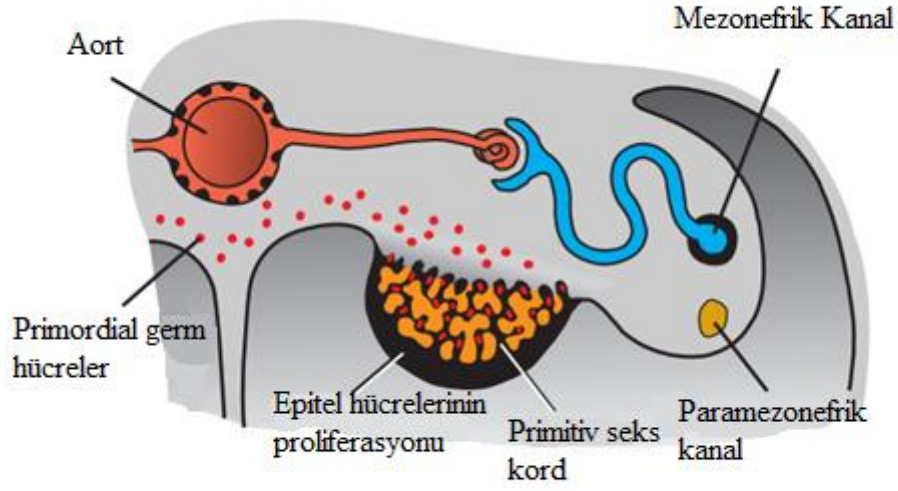
2.2.1 Erkek Genital Yapıları Gelişimi

Erkek ve dişi embriyoların yedinci haftaya kadar olan süreçte gonadlarda cinsiyete özgü farklılaşmalar meydana gelmez. Erkek cinsiyet gelişimi, Y kromozomunun kısa kolu (SRY bölgesi) içerisinde yer alan genlerin kritik rolüne dayanır; bu genler Y-kromozomunun cinsiyet belirleyen bölgesini oluşturur. Eğer embriyo 7. haftada XX kromozom yapısına sahipse, henüz gelişmemiş olan gonadın korteksi overe dönüşürken, medullası gerileme eğilimi gösterir. Ancak, XY kromozom yapısı söz konusu ise, gonadın medullası testise, korteksi ise gerileme eğilimi gösterir.

Seks kord hücreleri, sadece SRY geninin varlığı durumunda sertoli hücrelerine farklılaşır. Sertoli hücreleri, Mullerian-Inhibiting Substance (MIS) adını taşıyan bir glikoprotein hormon üretmeye başlarlar. Bu hormon sayesinde, Mullerian kanalları gerileyerek yok olur. Erkeklerde, mullerian kanal artıkları apendiks testis ve prostatik utriküldür.

Sertoli hücreleri ve spermatogonialar seminifer tübüllerin duvarında, leydig hücreleri ise çevresinde gelişir. Leydig hücrelerinden testosteron, 8. haftada salınmaya başlar. Testisler, yedinci ayda inguinal kanalın abdomen tarafına ulaşır. Daha sonra prosesus vajinalis içerisinde inguinal kanala girerler. Sekizinci ayın sonunda testisler tamamen skrotuma yerleşmiş olur. Testislerin skrotuma 3 aşamada iner;

1. Aşama: testislerin kaudale hareketi (testosteron aktivitesi ile gerçekleşir)
2. Aşama: transabdominal iniş (Leydig hücrelerinden salınan Ins1-3 aktivitesine bağlıdır)
3. Aşama: transinguinal iniş (testosteron aktivitesi ile gerçekleşir) (12).



Şekil 5. Cinsiyet ayrımı göstermeyen gonadın ve primitif seks kordonlarının yer aldığı 6 haftalık bir embriyonun lomber bölgesindeki transvers kesiti gösteren, bazı primordial germ hücreleri primitif seks kordonu hücreleri tarafından çevrelenmesi (13)

Tablo 1. Ürogenital organların embriyojenik kökenleri (10)

EMBRİYONİK YAPI	ERKEK	DİŞİ
Mezonefrik tübüller	Duktuli eferentes, paradidimis	Epooforon, paraooforon
Mezonefrik kanal (Wolf)	Apendiks epididimis, epididimis, duktus deferens, üreter, pelvis, kalisler, toplayıcı kanallar, seminal vesikül	Apendiks over, gartner kanalı, üreter, pelvis, kalisler, toplayıcı kanallar
Paramezonefrik kanal (Mülleryen)	Apendiks testis, prostatik utrikul	Uterin tüpler, uterus, vajen 2/3 üst kısım
Ürogenital sinüs (vezikal)	Mesane	Mesane
Ürogenital sinüs (pelvik)	Prostatik üretra, prostat	Tüm üretra
Ürogenital sinüs (fallik)	Distal (penil) üretra, bulboüretral bezler	Vajen 1/3 distal, vajinal vestibül
Genital tüberkül	Penis	Klitoris
Genital katlantı	Penil üretra tabanı	Labia minor
Genital şişkinlik	Skrotum	Labia major
Genital (gonodal) çıkıntı	Testis	Over
Primordial germ hücre	Spermatozoa	Oosit
Seks kordları	Seminifer tübüller (sertoli hücreleri)	Foliküler (granüloza) hücreleri

2.3 Testis Fizyolojisi

Fetal dönemde, SRY geninin etkinliğinin ortaya çıkmasından sonra, gebeliğin 8-9. haftalarında testosteron üretimi başlar. İlk trimesterde, plasental insan koryonik gonadotropin (HCG) hormonunun uyarması sonrası, androjenlerin etkisiyle genital organların maskülenizasyonu başlar. Testisler anatomik olarak, interstisyel

kompartman ve seminifer tübül kompartmanından oluşan iki bölüme ayrılır. İnterstisyel kompartman, leydig hücreleri tarafından testosteron üretiminin gerçekleştirildiği bölümdür. Bu alanda aynı zamanda peritübüler miyoid hücreler, nörovasküler hücreler, fibroblastlar ve makrofajlar da bulunmaktadır. Seminifer tübüller ise, testiküler dokunun %80'ini oluşturan bölüm olup, inhibin B üreten sertoli hücrelerini ve spermatogenezin çeşitli aşamalarındaki germ hücrelerini içerir. Seminifer tübüllerin ana hücresi olan sertoli hücreleri spermatogenezi, Folikül Stimüle edici Hormon (FSH) etkisi altında düzenler. Ayrıca, kan-testis bariyeri sertoli hücreleri arasında bulunan sıkı bağlantılardan oluşur (14).

Hipotalamo-hipofizo-gonadal aks, üreme fonksiyonlarının hassas bir şekilde düzenlenmesinden sorumludur ve birbiriyle iletişim halinde olan nöroendokrin sistemin humoral bileşenidir. Hipofiz bezi, iki hormon vasıtasıyla testislerin aktivitesi üzerinde etkinliğini oluşturur. Bunlardan lüteinizan hormon (LH) testosteron üretimini düzenlerken, FSH ise seminifer tübüllerden sperm üretimini kontrol eder (15).

Testisler, günlük olarak ortalama 5-10 mg arasında testosteron salgılar ve aynı zamanda yaklaşık 25 mg civarında testosteron depolar. Temel işlevi testosteron üretimi olan testisler, ayrıca Dihidrotestosteron (DHT) ve androstenodion gibi diğer seks steroidlerini de belli miktarlarda üretir (16).

Aynı zamanda, leydig hücreleri dolaşımdaki östrojenlerin yaklaşık %20'sini oluşturan 5-10  g aralığında östrojen sentezleme yeteneğine sahiptirler. Bu sayede leydig hücreleri, sadece testosteron üretimi değil, aynı zamanda vücuttaki hormonal dengenin sağlanması da önemli bir rol oynamaktadırlar (17).

Araştırmalar, testosteronun hipotalamusta DHT ve estradiol metabolize olduğunu ve normal cinsel davranış ve tepkilerini yönetmekte etkinlik gösterdiğini ortaya koymuştur (18).

Testosteron, reproduktif etkilerinin yanı sıra pubertal büyümeyi başlatma, kemik yoğunluğunu artırma, erken dönemde epifiz plaklarının doku büyümesini uyarırken geç ergenlikte kapanmasını sağlama, iskelet kasındaki anabolik süreçleri destekleme ve kas kütlesi gelişimini tetikleme, eritropoezi teşvik ederek erkeklerde kadınlara göre daha yüksek hematokrit seviyelerine ulaşılmasını sağlama gibi çok çeşitli kritik fonksiyonlarıyla da öne çıkar (19).

2.4 Testis Kanseri

Testis kanseri (TK) nispeten nadirdir ve tüm erkek tümörlerinin %1'den azından, ürolojik tümörlerin %5'den sorumludur. GHT, bu kanserlerin %95'ten fazlasını oluşturur (1).

Son 40 yılda bu hasta grubunun tedavilerindeki gelişmeler, hastalıksız sağkalım açısından dramatik iyileştirmelere yol açmıştır. Ancak, yüksek riskli hastalar için hala daha yeni tedavilere ihtiyaç duyulmaktadır. Sağkalımı uzun olan hastaların, tedaviye bağlı toksiteleri diğer solid tümörlerle kıyaslamada daha belirgindir. Bu nedenle de, etkinliği azaltmadan etkili tedavi ile uzun süreli toksisitelerin riski arasındaki dengeyi sağlamak önemlidir (1).

2.4.1 Epidemiyoloji

Testis kanseri dünya genelinde erkeklerde yeni tanı alan kanserlerin %1'inden azını oluşturur ve batı ülkelerinde 14-44 yaş arası erkekler arasında en yaygın kanserdir. Testis kanseri insidansı, Afrika ve Asya'nın büyük bölgelerinde 100.000 erkekte 1'den az etkilenen bireyden, Norveç'te 100.000 erkekte 9,9 etkilenen kişiye, Danimarka'da 100.000 erkekte 9,4 etkilenen bireye ve İsviçre'de 100.000 erkekte 9,2 etkilenen bireye kadar değişmektedir. Testis kanseri insidansı dünya genelinde artmaktadır, ancak bu artışın nedenleri iyi belgelenmemiştir. Amerika Birleşik Devletleri'nde, TK beyaz kişilerde (100000 de 6,9 etkilenen birey) Afrika kökenli Amerikalılardan (100000 de 1,2 etkilenen birey) daha yaygındır (20).

Kuzey Amerika, Yeni Zelanda, Avrupa ve Avustralyada TK'nın en yüksek insidanslarla görülmesine rağmen, bu bölgeler TK, ölümlerin sadece beşte birini oluşturmaktadır. Kuzey Avrupa'da insidans ölüm oranı 26:1 iken, güneydoğu Asya, güney-orta Asya ve Afrika'da bu oran 2:1'dir, bu da bazı ülkelerde tedavi konusunda acil bir ihtiyaç olduğunu göstermektedir. Dünya genelinde TK'li hastaların yaklaşık %50'si seminom tanısı alırken, diğer %50'si çeşitli tiplerdeki non-seminom veya miks tip GHT'ler ile teşhis edilir. Bu iki grup için teşhis yaş ortalamaları sırasıyla 37 ve 30 yıldır. İlk tanıda, hastaların yaklaşık %70'i evre I iken, %30'u metastatik hastalık evresinde tanı alır. Evre I hastalığı olan bireylerde takip sonrası nüks nedeniyle hastaların yaklaşık %50'sinde KT ihtiyacı doğacaktır. Ancak, genel olarak 5 yıllık

sağkalım oranı yaklaşık %95'tir ve evre I hastalığı ile ilk teşhis edilen hastalar için 15 yıllık kansere özgü sağkalım oranı %99'dur (20).

2.4.2 Risk Faktörleri

Testis kanseri için epidimiyolojik olarak risk faktörleri aşağıdaki gibi sıralanabilir:

- Kriptorşidizm (kontralateral TK riskini de artırır)
- Düşük doğum ağırlığı
- Kısa gebelik yaşı ve ikiz gebelik
- Klinefelter sendromu
- Kontralateral tümör öyküsü
- Birinci derece yakınlarında testis tümörü öyküsü
- İntratübüler germ hücre neoplazisi
- İnfertilite
- Gebelikte annenin dietilstilbestrol/östrojen içeren kontraseptif kullanımı
- Testiküler mikrolitiazis

Orşiopeksinin, TK gelişme riskini mutlaka azaltmadığı, gelişebilecek TK'nın incelemesinin kolaylaştırdığı düşünülmektedir. Tüm GHT'lerde 12. kromozomun kısa kolundaki bir izokromozom (12p) bulunmaktadır. TIN olgularının %66'sında p53 bölgesinde değişimler gösterilmiştir (21).

PTEN tümör baskılayıcı genindeki genetik polimorfizm ile GHT gelişim riski arasındaki ilişki yakın zamanda yapılan çalışmalarda tarif edilmiştir. TIN ve germ hücre neoplazisi gelişiminden, fetal dönemde germ hücrelerinin pluripotent programındaki kontrolsüzlük (M2A, C-KIT ve OCT4/NANOG), muhtemelen sorumludur. Buna paralel olarak yapılan genom boyu ilişkilendirme çalışmaları, özellikle 15q21.3'teki bazı tek nükleotid polimorfizmlerinin artmış GHT riski ile ilişkisini ortaya çıkarmıştır. Bazı atipik seminomlarda saptanan alfa-fetoprotein (AFP) mRNA ve genom analizi seminom ve embriyonel karsinom gelişimini açıklamaktadır (21).

2.4.3 Klinik Bulgular

Testis tümörleri genellikle testislerden birinde ağrısız testiküler kitle olarak ortaya çıkar ve hasta veya cinsel partneri tarafından fark edilir. Nadiren önceden atrofik bir testisli bir erkek, testisinin büyümesini fark edebilir. Hastaların yaklaşık %30 ila %40'ı alt abdomen, perianal bölge veya skrotumda ağrı hissi şikayeti ile başvururken, akut ağrı %10 hastada ortaya çıkar (22).

Testis kanserinin başvuru belirtileri yaklaşık %10'unda metastatik hastalığa bağlıdır. Semptomlar metastazın yerine göre değişir:

- Boyun kitleleri (supraklaviküler lenf nodu metastazı)
- Öksürük veya nefes darlığı (akciğer metastazı)
- İştahsızlık, bulantı, kusma veya gastrointestinal kanama (retroduodenal metastaz)
- Lomber sırt ağrısı (psaos kası veya sinir köklerini içeren büyük retroperitoneal metastaz)
- Kemik ağrısı (iskelet metastazı)
- Santral veya periferik sinir sistemi semptomları (beyin, omurilik veya periferik sinir demetlerinin tutulumu)
- Tek taraflı veya bilateral alt ekstremitte şişmesi (iliak veya kaval venöz tıkanıklık veya tromboz)

GHT olan erkeklerin yaklaşık %5'inde jinekomasti görülür ve bu tümörlerin sistemik endokrin belirtisidir (3).

2.4.4 Fizik Muayene

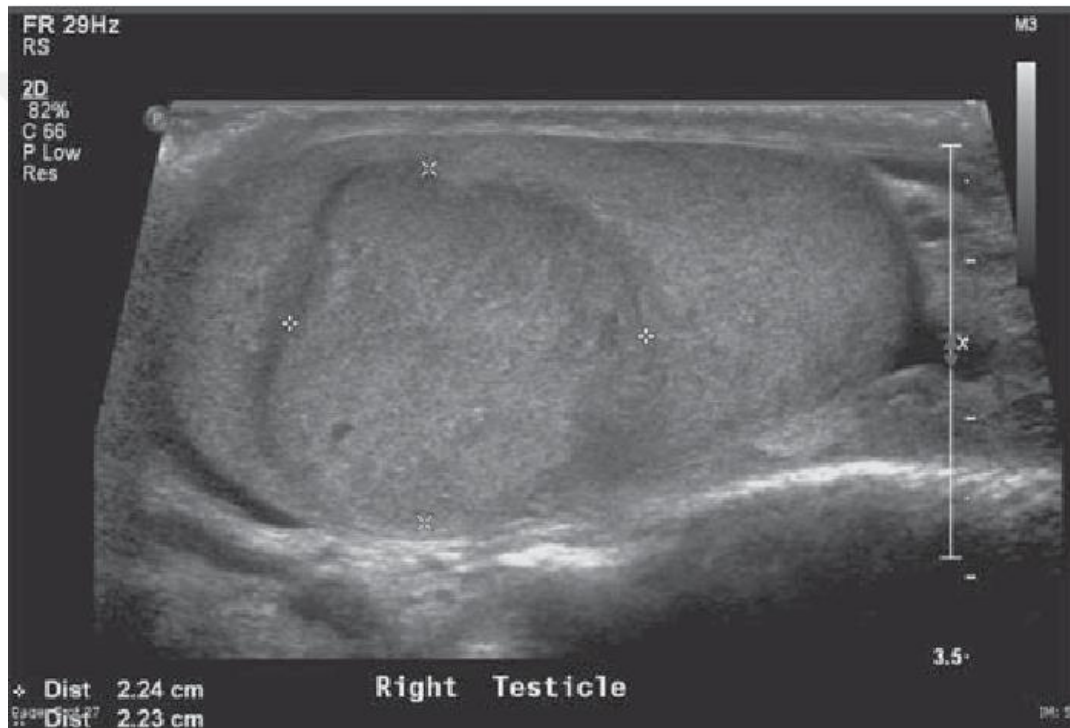
Testis kanseri şüphesi olan hasta ayakta muayene edilmeli, ilk olarak sağlam testis değerlendirilmelidir. Epididim, skrotum, kord ve kord elemanları ayrıca muayene edilmelidir. Tespit edilen patolojiler ve yerleri detaylı bir şekilde kaydedilmelidir. Hidroset gibi testisin muayenesini zorlaştıran durumlarda, ayırıcı tanı için skrotal doppler ultrasonografi kullanılmalıdır. Nodül veya palpe edilen kitlenin saptanması çoğunlukla testis tümörünün belirtisidir. Testis tümörü olan hastaların muayenesinde genel fizik muayene de mutlaka yapılmalı, supraklavikular palpabl lenf nodu varlığı, ele gelen karın kitleleri ve jinekomasti olup olmadığı değerlendirilmelidir (23).

2.4.5 Radyolojik İncelemeler

2.4.5.1 Ultrasonografi

Fizik muayenede testiste kitle tespit edilen veya kitle şüphesi olan olgularda ultrasonografi (USG) ilk tercih edilen görüntüleme yöntemidir. USG, kitlenin varlığını, yerleşim yerini belirleyebilir ve kontralateral testisi kontrol edebilir (24).

Ultrasonografinin özgüllüğü ve duyarlılığı sırasıyla %95 - %99,8 ve %92 - %98 dir. Ultrasonografide testis içerisinde kitle saptanması, cerrahın radikal inguinal orşiektomi kararını destekler (25).

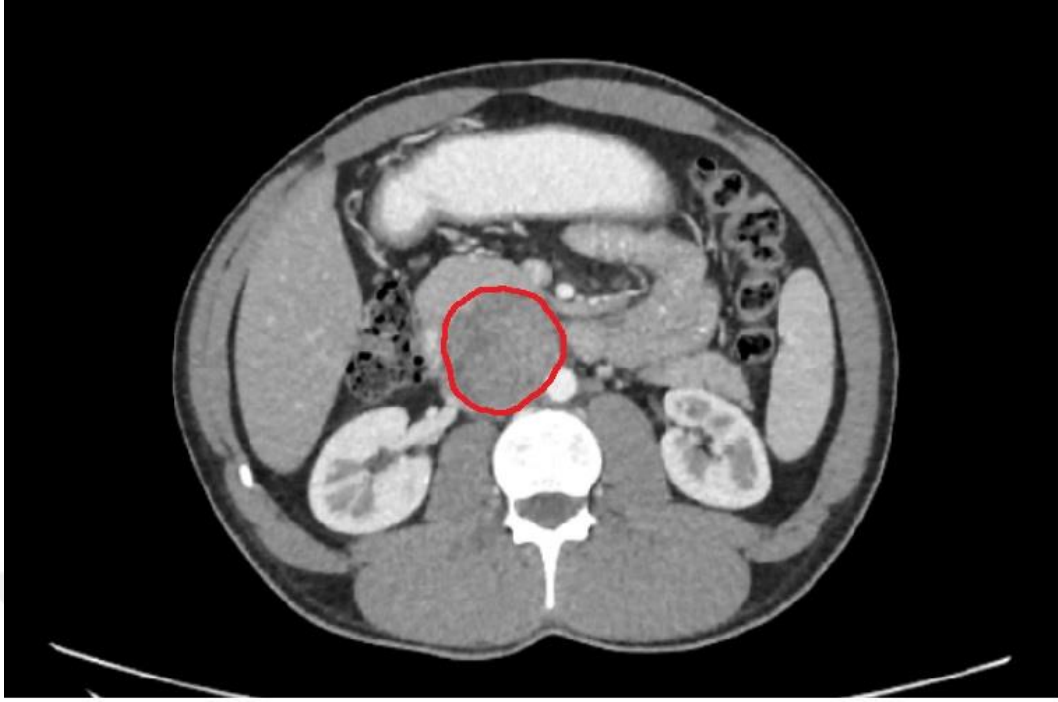


Şekil 6. Testis tümörü ultrasonografi görüntüsü

2.4.5.2 Bilgisayarlı Tomografi

Testis kanseri evrelemesi için torako-abdominopelvik değerlendirmede kontrastlı bilgisayarlı tomografi (BT), en duyarlı görüntüleme yöntemidir (26).

Beyin BT multiple akciğer metastazları olan, yüksek risk grubu olan hastalarda, prognozu kötü olan veya klinik semptomların varlığı gibi durumlarda önerilir (23).



Şekil 7. Testis tümörü BT görüntüsü

2.4.5.3 Manyetik Rezonans Görüntüleme

Yüksek maliyeti nedeniyle, TK şüpheli olgularda skrotal USG'den daha yüksek duyarlılık ve özgüllük sağlamasına rağmen, skrotumun manyetik rezonans görüntülemesi (MRG) rutin kullanılmamaktadır. Ancak, USG ile doğrulanamayan TK şüphesinde, ayırıcı tanı için kullanılabilir (27).

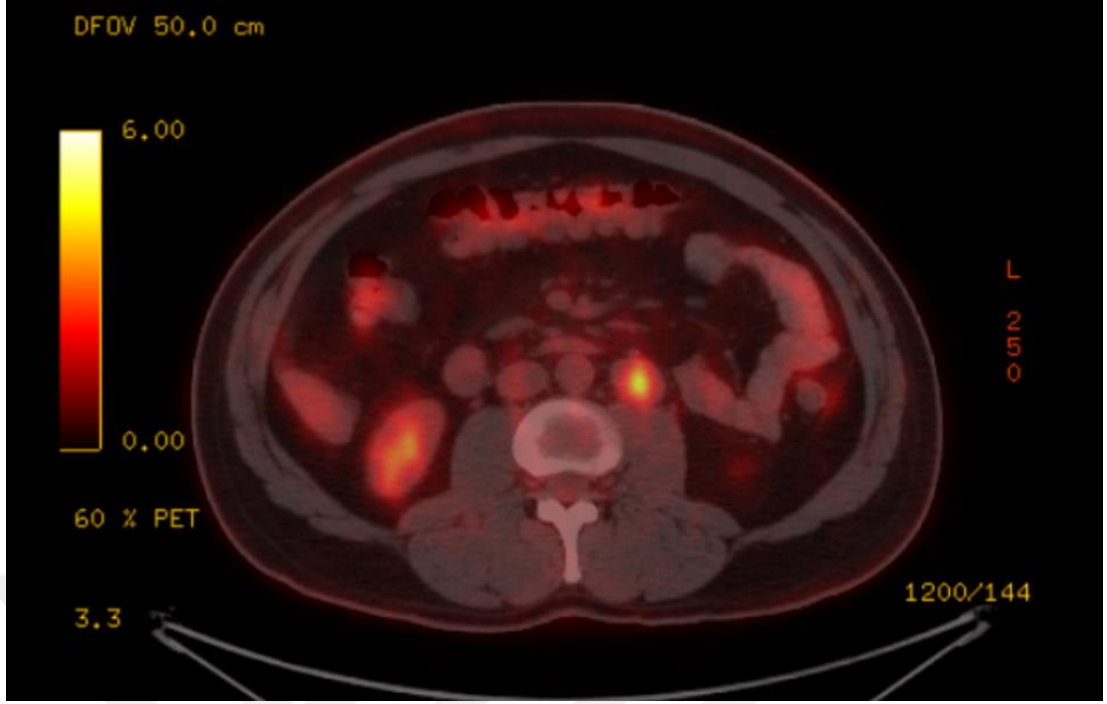
Abdominal evreleme için MRG, retroperitoneal lenf nodlarının görüntülenmesinde BT ile benzer oranda doğruluğa sahiptir. MRG'ın abdominal evrelemede %78- %96'lık duyarlılığa sahip olduğu bildirilmiştir. MRG'de BT'ye kıyasla daha fazla artefaktlar izlenmektedir ve rutin olarak kullanımı önerilmemektedir (26).



Şekil 8. 29 yaş erkek sağ testis seminomu. Sagittal (a) ve koronal (b) T2-ağırlıklı MR görüntüleri, normal testis dokusuna göre düşük sinyal yoğunluğuna sahip multinodüler sağ testiküler lezyonu (ok) gösterir. Gadolinyum uygulamasından önce (c) ve sonra (d) transvers T1-ağırlıklı MR görüntüleri, kütlenin (ok) kontrastlanmasını gösterir (28)

2.4.5.4 Florodeoksiglukoz Pozitron Emisyon Tomografisi (FDG-PET)

Testis tümörlerinde FDG-PET'in evreleme için kullanımını destekleyen hiçbir veri yoktur. FDG-PET sadece KT sonrası rezidüel kitlesi 3 cm den büyük olan seminom olgularında FDG aktivitesini değerlendirmek için kullanılır (29).



Şekil 9. Seminom retroperitoneal lenf nodu tutulumu

2.4.6 Tümör Belirteçleri

Tümör belirteçleri TK'larda rolü çok önemlidir. Belirteçler, hastalığın tanı, evreleme, risk sınıflandırılması ve sağkalım değerlendirilmesinde kullanılmaktadır.

2.4.6.1 Alfafetoprotein

Alfa-fetoprotein (AFP) yolk sak, karaciğer ve bağırsakta sentezlenir. Fizyolojik olarak yüksek seviyeler yaşamın ilk yıllarında, enfektif-dejeneratif karaciğer hastalıklarında ve toksik hasardan sonra karaciğer rejenerasyonu sırasında, yolk sak tümörlerinde, embriyonik karsinomlarda ve aynı zamanda hepatoselüler karsinomda görülür. Yüksek biyobelirteç seviyeleri non-seminomlu hastaların %50-70'inde görülür. Saf seminom ve koryokarsinom AFP üretme potansiyeline sahip değildir. AFP'nin yarı ömrü 5-7 gün olup β -HCG'ye göre yaklaşık 5 kat daha yüksektir (30).

2.4.6.2 İnsan Koryonik Gonadotropini

Trofoblastlar tarafından üretilir. Yarı ömrü 24-48 saattir. Alfa unitesi başka (FSH, LH, TSH) hormonlarla çapraz reaksiyon verdiği için, ölçümlerde beta alt unitesi kullanılmaktadır. İnsan koryonik gonadotropini (β -HCG), pür seminomlu hastalar arasında, ileri evre hastalığı olanların %15 - 20'sinde yükselmiş serum β -HCG görülür.

Serum β -HCG'deki artış, öncelikle daha yüksek tümör yükünü yansıtır, ancak her zaman daha büyük metastatik potansiyeli göstermez. Bu nedenle, evre I seminomlu bir hastada orşiektomi sonrası normal seviyelere dönen yükselmiş serum β -HCG, ileri evre hastalığı işaret etmez (31).

Klinik evre I NSGHT'lerin %10 ila %20'sinde ve ileri evre hastalığı olanların %40'ına kadar serum β -HCG seviyeleri yükselir. Serum β -HCG yükselmeleri genellikle NSGHT'lerde, embriyonik karsinom veya koryokarsinom komponenti bulunduğu durumlarda görülür (32).

2.4.6.3 Laktatdehidrogenaz

Testis kanserli erkeklerin %40 ila 60'ında serum laktat dehidrogenaz (LDH) konsantrasyonları yükselir. Nonseminomatöz GHT'li erkekler için β -HCG veya AFP'den daha az duyarlı ve daha az özgül bir tümör belirteçidir, ancak bazı seminomalarda yüksek olan tek belirteç olabilir. Serum LDH yükselmesi ileri GHT'li erkeklerde prognostik değere sahiptir ve Uluslararası Germ Hücreli Kanseri İşbirliği Grubu (IGCCCG) risk stratifikasyon sistemi içine dahil edilmiştir (33).

2.4.6.4 Plasental Alkalen Fosfataz

Plasental alkalen fosfataz (PLAP) fetal germ hücrelerinde ve bebeklerde fizyolojik olarak üretilir. Plasental alkalen fosfataz ayrıca çeşitli malign tümörlerde ektopik olarak üretilir. Testis kanserli hastaların yaklaşık %80'inde yüksek protein seviyelerinde gözlenir iken bu oran en sık seminomlarda görülmektedir (%60-70). Düşük yanlış pozitif oranlarına (%1.6) sahip olmasına rağmen, sigara içenlerde serum seviyesinin 10 katına kadar artabileceği gerçeği nedeniyle hastalık takibi için kullanımı kısıtlıdır (30).

2.4.6.5 Mikro RNA'lar

Serum mikro RNA GHT alanında keşfedilen en heyecan verici buluşlardan biridir ve muhtemelen klinik ortamda kullanılabilecek sonraki biyobelirteçlerdir. miRNA'lar ilk olarak 1993 yılında Lee ve meslektaşları tarafından tanımlanmıştır.

İlk miRNA raporu GHT'lerde miR-371e373 miRNA kümesinin (kromozomal konum 19q13'te) yüksek ekspresyonu göstermiştir ve LATS2'nin inhibisyonu yoluyla potansiyel bir onkojen olarak işlev görebilir. Ayrıca, miR-302e367 kümesi (miR-302a-

d artı miR-367; 4q25'te) malign GHT'lerde hastanın yaşı (pediyatrik veya erişkin), tümör histolojik alt tipi (yolk sak tümörü, seminom veya embriyonik karsinom) veya anatomik yerden (gonadal veya ekstragonadal) bağımsız olarak overeksprese edilmiştir. Bu belirteçler GHT'ler için özgüdür ve klasik serum belirteçlerimizin (AFP, β -HCG ve LDH) sınırlamasını aşan yüksek duyarlılık ve özgüllüğe sahiptirler. R-371a-3p, AFP, β -HCG ve LDH'nin prognostik performansını açıkça aşarak, en yüksek tanısal duyarlılık (88.7%) ve özgüllüğü (93.4%) olan ve eğri altındaki alanı (0.945) en yüksek olan miRNA'dır. miRNA'nın TK prognozundaki rolü henüz tam belirlenmemiş olsa da sonuçlar umut vericidir. MiRNA, mevcut TK tanısı, prognozu ve hastalık tahmini için mevcut olan belirteçlere kıyasla avantajlar sunar ve son yıllarda testis kanseri alanındaki en heyecan verici bulgular olarak kendilerini konumlandırmışlardır (34).

2.4.7 Testis Kanseri Patolojik Sınıflandırması

Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) 2016 testis tümörü için tavsiye edilen sınıflandırması (35);

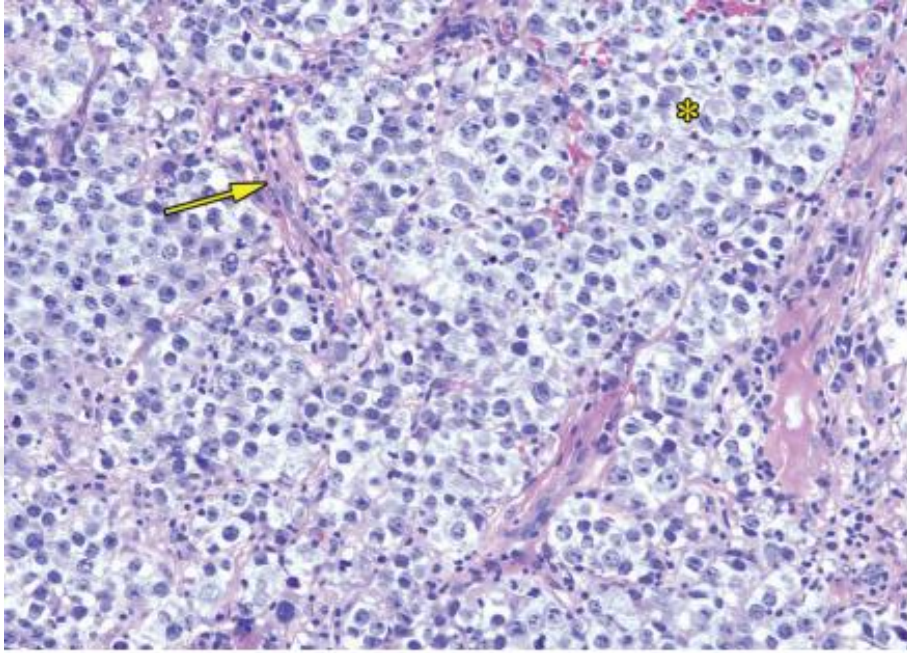
1. Germ hücreli tümörler
 - Germ hücreli neoplazi in situ (GCNIS)
2. Germ hücreli neoplazi in situ dan gelişenler
 - Seminom
 - Embriyonel karsinom
 - Yolk sac tümör, post-pubertal tip
 - Trofoblastik tümörler
 - Teratom, post-pubertal tip
 - Somatik tip malignensiye sahip teratom
 - Mikst germ hücreli tümörler
3. GCNIS ile ilgili olmayan germ hücreli tümörler
 - Spermatositik tümör
 - Yolk sac tümör, pre-pubertal tip
 - Mikst germ hücreli tümör, pre-pubertal tip
4. Seks kord/stromal tümörler
 - Leydig hücreli tümör

- Malign Leydig hücreli tümör
 - Sertoli hücreli tümör
 - Malign Sertoli hücreli tümör
 - Büyük hücreli kalsifiye Sertoli hücreli tümör
 - Intratübüler büyük hücreli hyalinize Sertoli hücreli neoplazi
 - Granulosa hücreli tümör
 - Erişkin tip
 - Juvenil tip
 - Tekoma/fibroma grubu tümörler
 - Diğer seks kord/gonadal stromal tümörler
 - Mikst
 - Unklasifiye
 - Germ hücreli ve seks kord/gonadal stromal içeren tümörler
 - Gonadoblastom
5. Çeşitli spesifik olmayan stromal tümörler
- Ovaryan epitelyal tümörler
 - Toplama kanalları ve rete testis tümörleri
 - Adenom
 - Karsinom
 - Paratestiküler yapıların tümörleri
 - Adenomatoid tümör
 - Mezotelyoma (epiteloid, bifazik)
 - Epididimal tümörler
 - Epididimin kistadenomu
 - Papiller kistadenom
 - Epididimin adenokarsinomu
 - Spermatik kord ve testiküler adneksin mezenşimal tümörleri

2.4.7.1 Seminom

En sık görülen GHT tipidir ve ortalama tanı yaşı 35-39 aralığındadır. Klasik seminom genellikle açık sarıdan soluk sarıya, solid bir görünüme sahiptir. Genellikle iyi sınırlanmış bir kitledir. Sık sık, küçük kanama ve nekroz odakları bulunur. Intratübüler seminomda, belirgin bir kitle görülmeyebilir ve bunun yerine renk veya doku

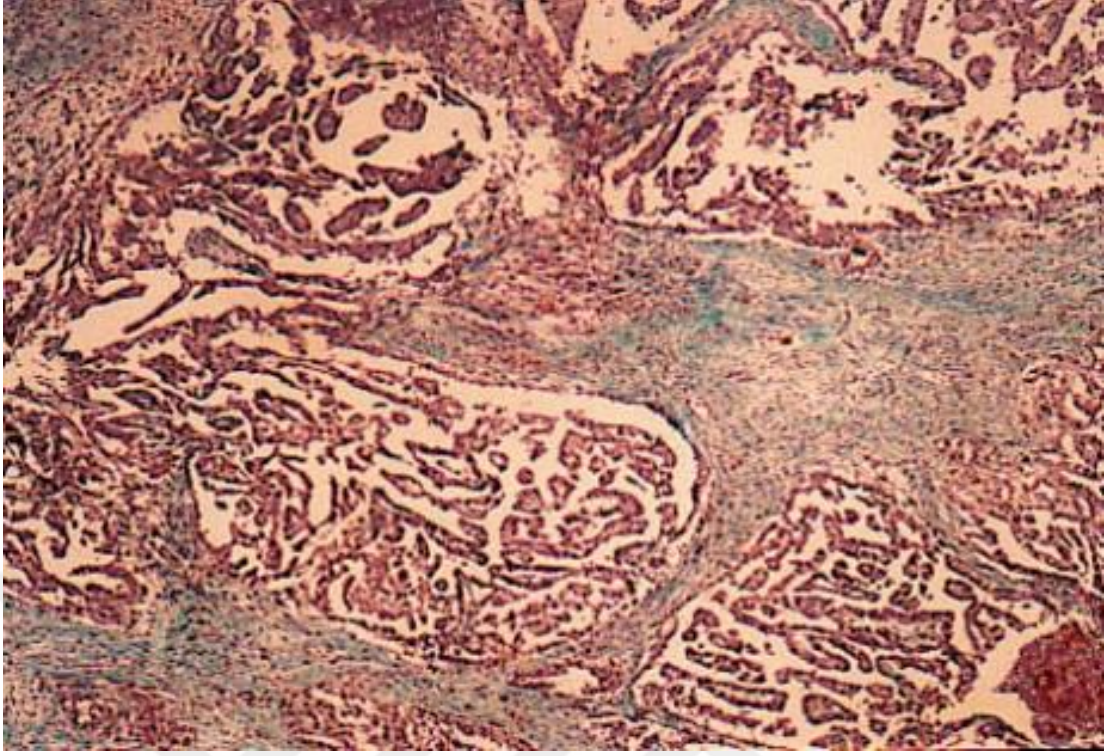
düzensizlikleri sporadik olarak görülür. Seminomda sinsityotrofoblast hücreleri β -HCG yükselmesine neden olan faktördür (36).



Şekil 10. Seminomun histopatolojik özellikleri. Aralarında ince fibröz septaların (ok işareti) bulunduğu berrak sitoplazmalı ve büyük nükleuslu (*) hücrelerin levhalarını gösterir (H-E boyama.) (36)

2.4.7.2 Embriyonel Karsinom

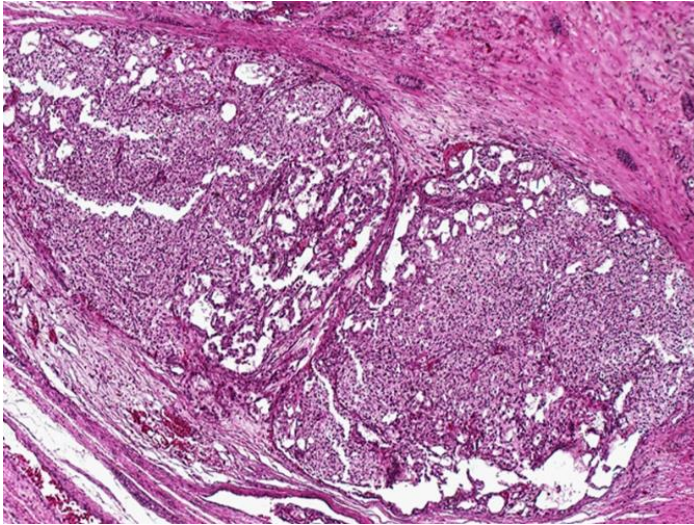
Embriyonel karsinom, pleomorfik çekirdekleri olan erken dönem embriyolardan gelen primitif epitelyal hücrelere benzeyen farklılaşmamış malign hücrelerden oluşur. Embriyonik karsinom NSGHT'lerin yaklaşık %40'ında görülür. Hem AFP hem de β -HCG üretebilir. Embriyonel karsinom, sıklıkla kanama ve nekrozun odakları içeren sarımsı bir tümördür. Embriyonel karsinom, agresif bir tümör tipidir ve hastalar sıklıkla metastazla ilişkili semptomlarla başvururlar (37).



Şekil 11. Embriyonel Karsinom Mikroskopik görüntü (38)

2.4.7.3 Yolk Sak Tümörü

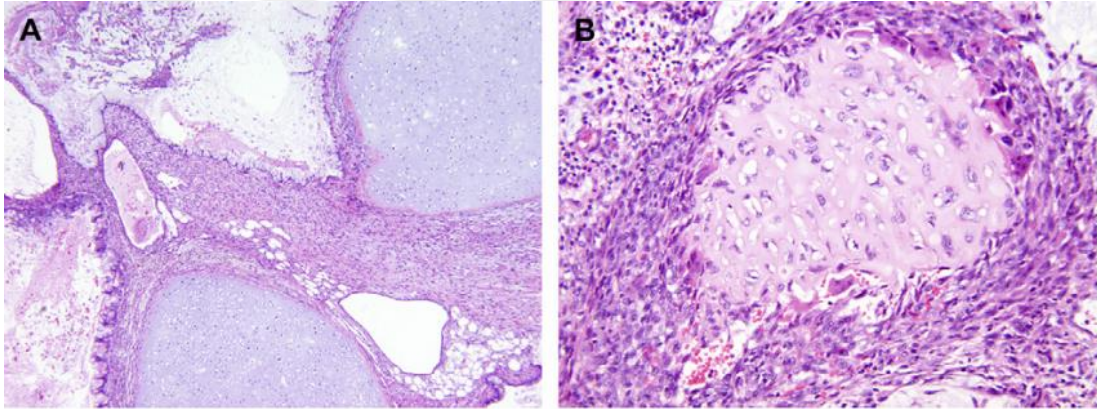
Yolk sac tümörleri (endodermal sinus tümörleri olarak da bilinir), primitif germ hücre tümörleri olarak kabul edilir; histolojik olarak, primitif yolk sak mezoderminine benzerler. Yolk sak tümörleri saf bir formda veya miks GHT'lerin komponenti olarak bulunabilirler. Pediatrik yaş grubunda daha yaygındırlar. Prepubertal dönemde en sık görülen testis tümörüdür (39).



Şekil 12. Lobüle görünümünün merkezinde solid patern ve dış kısımlarda daha tipik paternle birlikte büyüme. Yolk Sak Tümörü (40)

2.4.7.4 Teratom

Testis teratomu, farklı somatik dokulardan oluşan bir germ hücreli neoplazidir ve bir veya daha fazla germinal katmandan (endoderm, mezoderm ve ektoderm) kaynaklanabilir. Yetişkin testis teratomlarının büyük çoğunluğu malign GHT'lerdir. Teratom, NSGHT'nin yaklaşık %3 ila %7'sini oluştururken, miks GHT'lerin yaklaşık %50'sinde görülür. Testis teratomu görünüm açısından oldukça heterojendir. Tümör serttir ve genellikle testisin bir kısmını veya tamamını infiltire eder. Kesilmiş yüzeyi katı veya kistik görünebilir ve saç, diş, yağ dokusu, keratin veya muköz materyalle dolu kistik kitleler gibi farklı heterojen unsurlar sıkça görülebilir. Kıkırdak veya kemikten oluşan sert alanlar görülebilir. Bu görünüm, teratomun tipik histolojik farklılaşmalarına karşılık gelir (41).

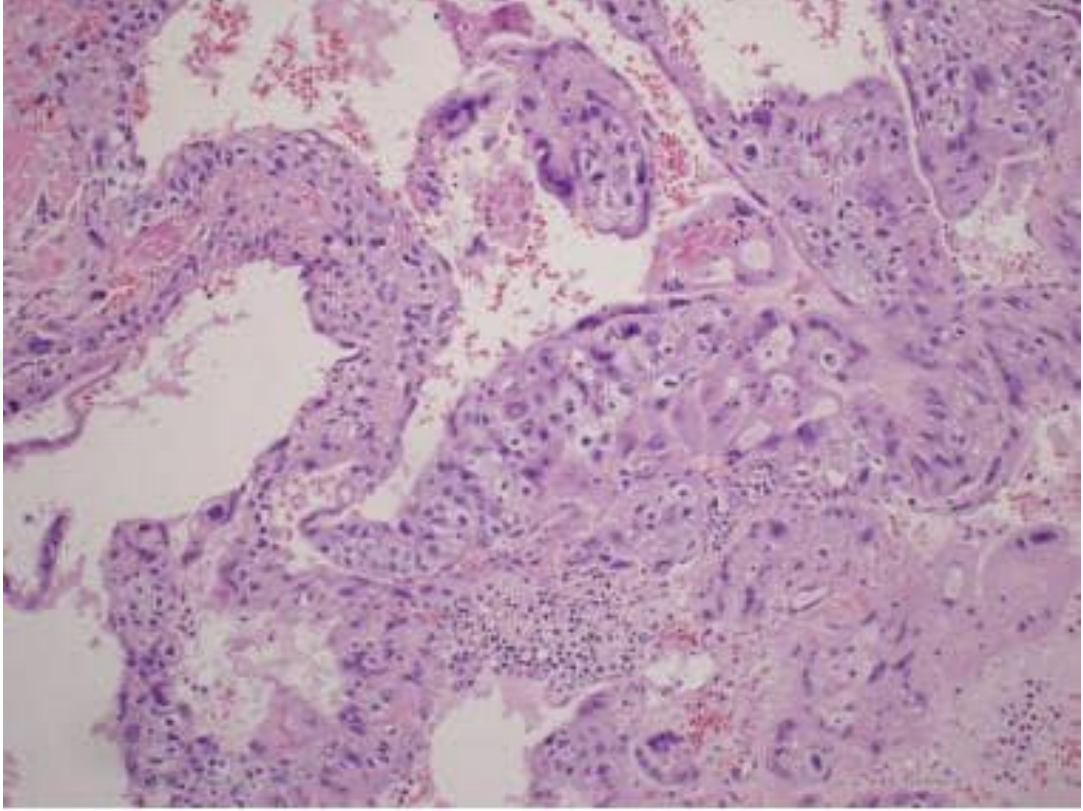


Şekil 13. Çeşitli olgun doku öğelerini içeren teratom, enterik tip epitelyum, kıkırdak, düz kas ve yağ dokusu gibi farklı tiplerde matür dokular içerir (A). Fetal tip kıkırdak ve farklılaşmamış mezodermi andıran olgunlaşmamış doku öğeleri içeren teratom (B) (41)

2.4.7.5 Koryokarsinom

Bu GHT tipi tek başına çok nadir görülür, genellikle mikst GHT'ler içinde saptanan agresif bir tümördür. Saf koryokarsinomlar tüm testis malignitelerinin sadece %1'inde görülürken, miks GHT'lerin %15'ine kadar bileşeni olarak bulunabilirler. Tanı anında yüksek serum β -HCG seviyeleri ve non-pulmoner organ metastazları ile yüksek risklidirler. Diğer NSGHT'lerin aksine, akciğerler, karaciğer ve beyin gibi organlara hematojen yolla yayılabilir. Mikroskopik olarak, tümör hem sinsityotrofoblastlar hem de sitotrofoblastlar içerir ve ilk grubu β -HCG için pozitif boyanır. Hatta β -HCG

seviyeleri oldukça yüksek olabilir ve bu durum erkeklerde jinekomastiye yol açabilir. Testis koryokarsinomları oldukça vasküler olması nedeniyle kanamaya eğilimlidirler. Kanama sıklıkla spontan olarak, bazen de KT başlatıldıktan hemen sonra oluşabilmektedir (37).



Şekil 14. Sitotrofoblastlar ve sinsityotrofoblastlar bir arada görülmüş ve nadir mitotik figürler tespit edilmiştir.

2.4.8 Testis Kanseriinde TNM Sınıflanması

Tümörün anatomik yayılımını değerlendirmek için International Union Against Cancer (UICC) tarafından 2016 yılında yayınlanan Tümör, Lenf Nodu, Metastaz (TNM) sınıflandırması kullanılması tavsiye edilmektedir (Tablo 2).

Tablo 2. Testis Kanserinin TNM sınıflandırılması (42)

Primer Tümör (pT)	
pTx	Primer tümör değerlendirilemiyor.
pT0	Primer tümör varlığına dair bir belirti yok.
pTis	İntratübüler germ hücreli neoplazi (karsinoma in situ).
pT1	Tümör testis ve epididimis içinde sınırlıdır ve vasküler / lenfatik invazyon yapmamıştır; tunica albuginea içine invazyon olabilir fakat tunica vaginalis'e invazyon yoktur.
pT2	Tümör testis ve epididimis içinde sınırlı ve vasküler / lenfatik invazyon yapmıştır veya tunica albuginea'dan devam ederek tunica vaginalis'e invazyon yapmıştır
pT3	Tümör spermatik kord invazyonu yapmıştır; vasküler / lenfatik invazyon var veya yok.
pT4	Tümör skrotuma invazyon yapmıştır; vasküler / lenfatik invazyon var veya yok
Bölgesel Lenf Düğümleri- Klinik (cN)	
Nx	Rejyonel lenf düğümleri değerlendirilemiyor.
N0	Rejyonel lenf düğümlerine metastaz yok.
N1	Çapı 2 cm veya daha küçük, tek veya multipl lenf nodu tutulumu.
N2	Çapı 2 cm'den büyük ancak 5 cm'yi geçmeyen lenf nodu metastazı veya çapı 5 cm'yi geçmeyen 5'den fazla lenf nodu metastazı veya nod dışına yayılım yapan tümör tespit edilmesi.
N3	Çapı 5 cm'den büyük lenf nodu metastazı.
Bölgesel Lenf Düğümleri - Patolojik (pN)	
Nx	Rejyonel lenf düğümleri değerlendirilemiyor
N0	Rejyonel lenf düğümlerine metastaz yok.
N1	Çapı 2 cm veya daha küçük ve sayısı 5'den az lenf nodu metastazı.
N2	Çapı 2 cm'den büyük ancak 5 cm'yi geçmeyen lenf nodu metastazı veya çapı 5 cm'yi geçmeyen 5'den fazla lenf nodu metastazı veya nod dışına yayılım yapan tümör tespit edilmesi.
N3	Çapı 5 cm'den büyük lenf nodu metastazı.
Uzak Metastaz (M)	
Mx	Uzak metastaz değerlendirilemiyor.
M0	Uzak metastaz yok.
M1a	Bölgesel olmayan lenf düğümlerine ya da akciğere metastaz.
M1b	Diğer organlarda uzak metastaz.
Serum Tümör Belirteçleri (S); Postoperatif	
Sx	Tümör belirteçleri bakılmamış ya da sonuçları bulunamıyor.
S0	Tümör belirteçleri normal sınırlarda.
S1	LDH < 1,5 x N ve β -HCG < 5000 mIU/ml ve AFP < 1000 ng/ml.
S2	LDH 1,5-10 x N veya β -HCG 5000-50.000 mIU/ml veya AFP 1000-10.000 ng/ml.
S3	LDH > 10 x N veya β -HCG > 50.000 mIU/ml veya AFP > 10.000 ng/ml.

2.4.9 Testis Kanserinde Evreleme

International Union Against Cancer (UICC) 2016 TNM sınıflamasına göre prognostik gruplar tanımlanmıştır.

Tablo 3. Testis Kanseri Evrelemesi (42)

Evre 0	pTis	N0	M0	S0
Evre I	pT1-T4	N0	M0	Sx
Evre IA	pT1	N0	M0	S0
Evre IB	pT2 - pT4	N0	M0	S0
Evre IS	Herhangi pT/TX	N0	M0	S1-3
Evre II	Herhangi pT/TX	N1-N3	M0	Sx
Evre IIA	Herhangi pT/TX	N1	M0	S0
	Herhangi pT/TX	N1	M0	S1
Evre IIB	Herhangi pT/TX	N2	M0	S0
	Herhangi pT/TX	N2	M0	S1
Evre IIC	Herhangi pT/TX	N3	M0	S0
	Herhangi pT/TX	N3	M0	S1
Evre III	Herhangi pT/TX	Herhangi N	M1a	Sx
Evre IIIA	Herhangi pT/TX	Herhangi N	M1a	S0
	Herhangi pT/TX	Herhangi N	M1a	S1
Evre IIIB	Herhangi pT/TX	N1-N3	M0	S2
	Herhangi pT/TX	Herhangi N	M1a	S2
Evre IIIC	Herhangi pT/TX	N1-N3	M0	S3
	Herhangi pT/TX	Herhangi N	M1a	S3
	Herhangi pT/TX	Herhangi N	M1b	Herhangi S

2.4.10 Metastatik Testis Kanserinin Prognostik Risk Grupları

The International Germ Cell Cancer Collaborative (IGCCCG), klinik olarak bağımsız olumsuz faktörlerin tanımlanmasına dayalı metastatik germ hücreli tümörler (GHT) için prognostik bir risk faktörü sistemi tanımlamıştır.

Tablo 4. Metastatik germ hücreli kanser (IGCCCG) için prognostik tabanlı evreleme sistemi (43)

İyi Prognostik Grup	
Non-seminom 5-yıllık PFS 90% 5-yıllık sağkalım 96%	Bu kriterlerin tümü; Testis/retroperitoneal primer Non-pulmoner visseral metastaz yok AFP < 1,000 ng/mL β -HCG < 5,000 IU/L (1,000 ng/mL) LDH < 1.5 kat
Seminom 5-yıllık PFS 89% 5-yıllık sağkalım 95%	Bu kriterlerin tümü; Herhangi primer odak Non-pulmoner visseral metastaz yok Normal AFP Herhangi β -HCG Herhangi LDH
Orta Prognostik Grup	
Non-seminom 5-yıllık PFS 78% 5-yıllık sağkalım 89%	Bu kriterlerden herhangi biri; Testis/retroperitoneal primer Non-pulmoner visseral metastaz yok AFP 1,000 - 10,000 ng/mL veya β -HCG 5,000 - 50,000 IU/L veya LDH 1.5 - 10 kat
Seminom 5-yıllık PFS 79% 5-yıllık sağkalım 88%	Bu kriterlerin tümü; Herhangi primer odak Non-pulmoner visseral metastaz var Normal AFP Herhangi β -HCG Herhangi LDH
Kötü Prognostik Grup	
Non-seminom 5-yıllık PFS 54% 5-yıllık sağkalım 67%	Bu kriterlerden herhangi biri; Mediasten primer Non-pulmoner visseral metastaz var AFP > 10,000 ng/mL veya β -HCG > 50,000 IU/L (10,000 ng/mL) veya LDH > 10 kat
Seminom	Kötü prognoz kriteri yoktur.
PFS = progresyonsuz sağkalım; AFP = alfa-fetoprotein; β -HCG = insan koryonik gonadotropini; LDH = laktat dehidrogenaz.	

2.4.11 Testis Kanserinde Prognostik Faktörler

Klinik Evre I seminomda relaps için risk faktörleri, tümör boyutu ve rete testisin stromal invazyonu olarak tanımlanmıştır. Her iki faktör de yoksa tekrarlama riski düşüktür (%6). Evre I NSGHT için, primer tümörün lenfovasküler invazyonu (LVI), gizli metastatik hastalığın en güvenilir belirleyicisidir. Testiküler kitlede bulunan embriyonal karsinom yüzdesi, LVI'nın negatif ve pozitif öngörü değerlerini artırabilir, ancak yüzdelik bir prognostik sınır kesin olarak belirlenmemiştir. LVI varlığında beş yılda relaps riski %50'ye kadar çıkarken, LVI negatifliğinde %15'e düşer. Tablo 5'te evre I TK'deki önemli prognostik risk faktörleri listelenmiştir.

Tablo 5. Evre I testis kanserinde okült metastatik hastalık için patolojik risk faktörleri (2)

Histolojik Tip	Seminom	Non-Seminom
Patolojik Risk Faktörleri	• Tümör Boyutu • Rete Testis İnvazyonu	• Peritümöral dokuda lenfovasküler invazyon

Tablo 6. Tanı ve Evreleme için EAU kılavuz önerileri (42)

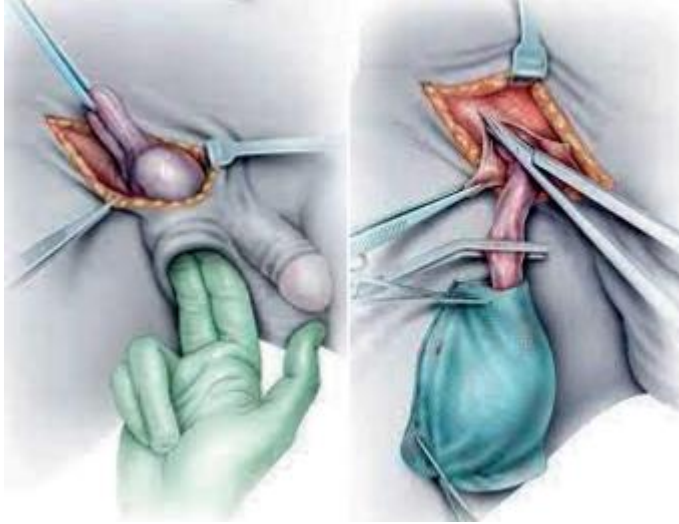
Kanıt Özeti	Kanıt Seviyesi
Düşük sperm kalitesi, TK hastalarında tedaviden önce ve sonra sıklıkla bulunur. Sperm dondurulması, doğurganlığın korunması için en uygun maliyetli stratejidir.	2b
Orşiektomi öncesi ve sonrası serum tümör belirteçleri (AFP, β -HCG ve LDH) belirlenmelidir. Doğru evreleme, risk sınıflandırması, tedaviyi izlemek ve nüksü saptamak için kullanılırlar.	2b
Abdominal evreleme için kontrastlı tomografi, sırasıyla %67, %95, %87, %73 ve %83'lük bir medyan duyarlılık, özgüllük, PPV, NPV ve doğruluk oranlarına sahiptir. Lenf nodu boyutunun artmasıyla duyarlılık azalır ve özgüllük artar.	2a
Göğüs evrelemesi için kontrastlı tomografi, sırasıyla %100, %93, %68, %100 ve %93'lük bir medyan duyarlılık, özgüllük, PPV, NPV ve doğruluk oranlarına sahiptir.	2a
Kontrastlı bilgisayarlı tomografi ve manyetik rezonans görüntüleme beyin metastazının saptanması için temel görüntü modaliteleridir. Manyetik rezonans görüntüleme, uzmanlık gerektirmesine rağmen, kontrastlı bilgisayarlı tomografiden çok daha hassastır.	2b
Florodeoksiglukoz-pozitron emisyon tomografisinin kemoterapi öncesi evreleme için sınırlı bir tanısal doğruluğu vardır.	2b
Tarama programlarını destekleyen üst düzey kanıt çalışmaları yoktur.	2b
Testis koruyucu cerrahide, frozen incelemenin güvenilir olduğu ve nihai histopatoloji ile yüksek düzeyde uyumlu olduğu gösterilmiştir.	1b
Testis lezyonunun güvenle takip edilebilmesi için herhangi bir boyut kriterini destekleyen kanıt yoktur.	2b
Risk faktörü olmayan hastalarda, kontralateral GCNIS ve metakron germ hücreli testis tümörü insidansı düşüktür.	2b

2.5 Testis Kanserinde Cerrahi Tedavi

2.5.1 İnguinal Orşiektomi

Saptanan intratestiküler kitlelerin tamamı aksi doğrulanmayana kadar malign kabul edilmelidir. Testis içerisinde olan kitlelerin tümü için radikal orşiektomi (RO) yapılması önerilir. Bu müdahale sırasında spermatik kordun internal inguinal ring seviyesinde ligasyonu gerçekleştirilir. Bu sayede minimal morbidite ile hem hastalığın erken tanı alması sağlanır, hem de lokal kontrol sağlanarak tümörün evrelemesi ve kategorizasyonu yapılarak uygun tedavi planı oluşturulur (44).

Orşiektomi sırasında testis protezi yerleştirilmesi mümkündür. Yaşamı tehdit eden hastalık durumlarında ise, cerrahi öncesinde KT başlanabilir. Klinik durumun stabil hale gelmesi için orşiektomi ertelenebilir (10).



Şekil 15. Radikal İnguinal orşiektomi (45)

2.5.2 Organ Koruyucu Cerrahi

Malign şüpheli bir testis lezyonu için standart tedavi RO'dir. Böbrek, meme ve karaciğer kanseri gibi diğer birçok solid organ kanserinde organ koruyucu cerrahi kabul edilirken, organ koryucu cerrahi testis kanserinde kabul edilmemiştir. Parsiyel orşiektomi (PO), tek testiste kanser saptanan erkeklerde kontralateral testiste senkron veya metakron lezyon riskinin artması (yaşam boyu insidansı %2 ila %5 olarak tahmin edilmektedir) ve bilateral orşiektomi, bir hastayı anorşik hale getirerek, üreme, androjen üretimi ve psikolojik iyilik üzerinde olumsuz etkileri olan bir sonuç doğurur. Parsiyel orşiektomi ilk kez 1984 yılında Ritchie ve arkadaşları tarafından

tanımlanmıştır ancak bu yöntem yeterince benimsenmemiştir. Parsiyel orşiektomi soliter testisli hastalarda yapılması yaygınlık kazanmıştır. Normal bir karşıt testisin mevcut olduğu ve muayene bulgularının USG ile eşdeğer olduğu durumlarda "gonadal fonksiyonu korumak isteyen ve 2 cm'den küçük kitleler" için PO'nun alternatif olarak düşünülebileceği belirtilmiştir. Tanı anında 10 mm'den küçük lezyonları tanımlayan çalışmalarda da, bu lezyonların % 70'inin benign olduğu gösterilmiş ve PO'nun daha ileri incelenmesi gerekliliği vurgulanmıştır (46).

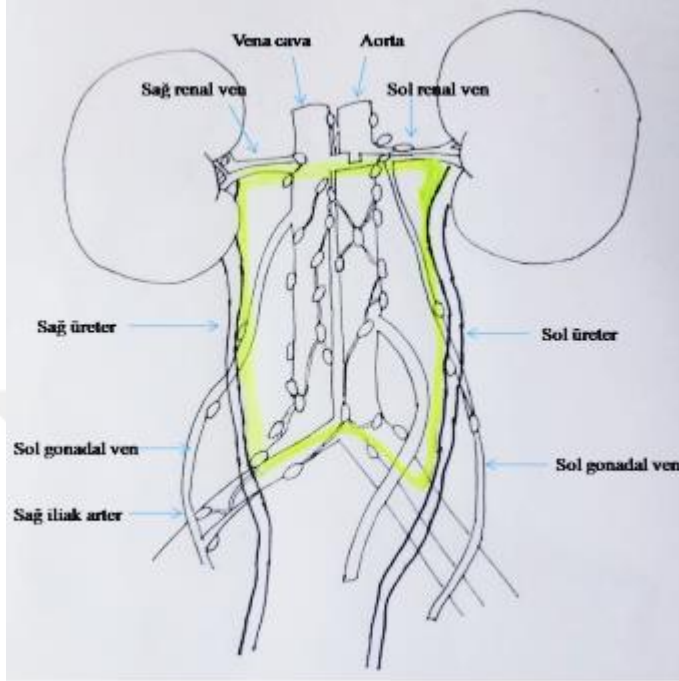
2.5.3 Retroperitoneal Lenf Nodu Disseksiyonu

19. yüzyıldan bu yana testis ve retroperitoneal bölgenin ilişkisi araştırılmaktadır. Retroperitoneal lenf nodu disseksiyonu (RPLND), evre II NSGHT'lerde etkinliği kanıtlanmıştır. RPLND'nin çıkış prensibi, mikroskopik hastalığı olanların tedavi edilebilmesi ve patolojik evrenin %100'e yakın oranda doğru belirlenebilmesidir. Düşük hacimli metastatik hastalığı olan hasta grubunun en iyi şekilde yönetilmesi konusunda klinik bir tartışma devam etmektedir. Ancak, hasta popülasyonu büyük oranda genç olan bu hasta grubunda, mükemmel sağkalım sonuçları elde edilmesi, KT toksitesi önemli bir karar verme unsuru haline gelmiştir. Bu nedenle, KT oluşturduğu toksisite ile RPLND işleminin morbiditesi arasında bir denge sağlanması gerekmektedir. Birçok merkez, işlem morbiditesi nedeniyle primer RPLND'den kaçınmayı tercih etmektedir. Geleneksel açık RPLND, deneyimli cerrahlarla bile ilgili komplikasyon oranı yaklaşık %10-20 olan büyük bir median insizyonla yapılmaktadır ve en az 5 gün yatış gerektirmektedir. Ancak, robotik ve laporoskopik RPLND'nin gelişimi ve erken başarısı, işlem morbiditesini azaltarak mükemmel fonksiyonel ve onkolojik sonuçların elde edilebileceği bir cerrahi seçenek sunmaktadır (47).

2.5.3.1 Klasik RPLND

Donohue tarafından geliştirilen klasik RPLND tekniğinde, orta hattın kesisini takiben, arka peritonun Winslow açığından başlayarak çekum etrafında dönülerek inferior mezenterik arter (İMA) seviyesine kadar disseke edilir. İMA'nın da kesilmesiyle, sağ kolon ve ince bağırsaklar göğüs kafesi üzerine doğru ekarte edilir. Aort ve vena cava, retroperitoneal dokulardan böl ve çevir (split and roll) hareketiyle lomber arter ve venlerin bağlanıp kesilmesiyle ayrıştırılır. Böbrek damarları da benzer şekilde serbestleştirilir ve tüm damarlar lenfatiklerden ayrılır, böylece karın arka duvarına

bağlı olarak parakaval, interaortokaval, paraaortik ve interiliak olmak üzere 4 lenf paketi bırakılır. Son aşamada, lomber damarlar ve sempatik zincirler kontrol edilerek bu lenf paketleri karın arka duvarından ayrılıp çıkarılır (48).



Şekil 16. Klasik RPLND için cerrahi sınırlar

2.5.3.2 Sağ Modifiye RPLND

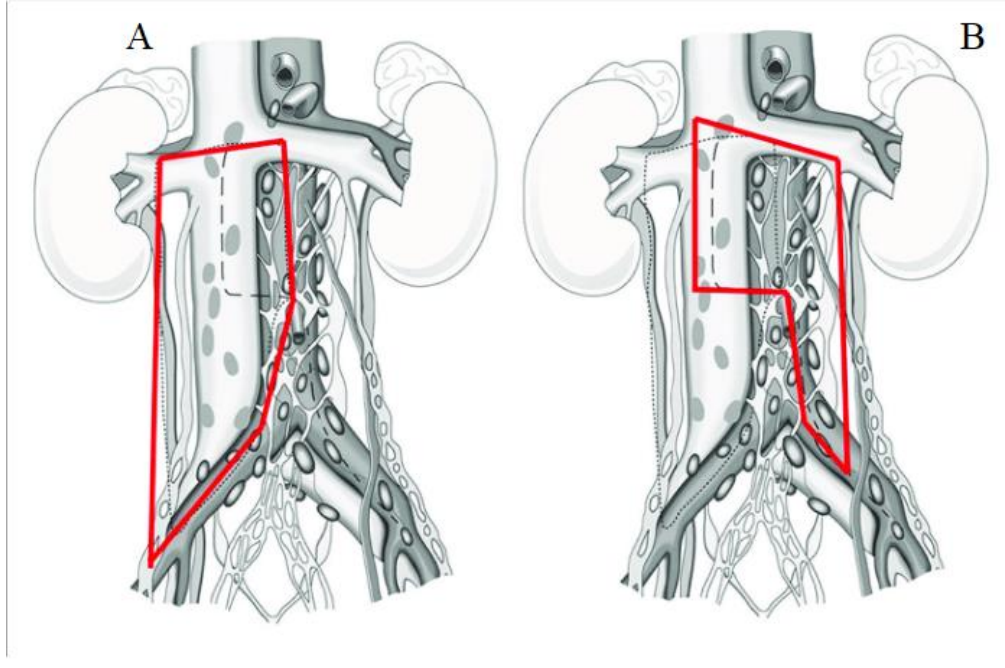
Modifiye yöntemi, başlangıçta düşük evreli hastalarda ejakülasyonun korunması amacıyla geliştirilmiş bir tekniktir. Ancak günümüzde ileri evre hastalıklarda yaygın olarak kabul görmemektedir. Bu yöntemde, İMA altında karşı taraf disseksiyonunu sınırlayarak, postganglionik sempatik liflerin korunması ve antegrad ejakülasyonun devamı amaçlanmaktadır. Sağ modifiye RPLND'de, sağ common iliak, parakaval, prekaval, retrokaval ve interaortokaval lenf nodları çıkarılmaktadır. Bu yöntemde cerrahi alan sınırlanmış ve bu da çıkarılan lenf nodu sayısını azaltmıştır (49).

2.5.3.3 Sol Modifiye RPLND

Sol modifiye RPLND'de, posterior periton inen kolonun lateralinde insize edilerek medialize edilir. Efferent sinirler aort üzerinden iliak bölgeye kadar disseke edilir. Sinirlerin kontrolünü takiben, aort etrafındaki dokular bölünerek sol renal arter serbestlenir ve paraaortik, preaortik ve üst bölgedeki interaortokaval lenf dokuları çıkartılır (50).

2.5.3.4 Laparoskopik RPLND

Cerrahi teknik, merkezlere göre biraz farklılık göstermektedir. Genel yaklaşım, 4 trokar yerleştirilmesini içerir. Tüm trokarlar 10/12 mm genişliğinde olması önerilir, böylece kamera, klips veya dikişlerin herhangi bir erişim noktasından kolayca sokulabilmesine olanak tanır. Laparoskopik RPLND'nin disseksiyon sınırları, açık yaklaşım için önerilenlere benzer; sağda sınırlar üreter, renal vasküler yapılar, aorta ve kommon iliak arterdir. Solda sınırlar üreter, vena kava, kommon iliak arter ve renal vasküler yapılardır. Her iki şablonda da inferior mezenterik arter korunur. Not olarak, gerektiğinde alan genişletilebilir. Terapötik formunda laparoskopik RPLND, minimal invaziv bir yaklaşımla açık RPLND'yi taklit edebilir. Laparoskopik RPLND, geleneksel tedavi seçenekleri için etkili bir alternatiftir (51).



Şekil 17. Sağ (A) ve sol (B) modifiye RPLND'nin anatomik sınırlarının grafiksel görünümü (52)

2.6 Germ Hücreli Testis Kanseriinde Sistemik Tedavi

Germ hücreli tümörler, seminom ve non-seminomatöz germ hücreli tümörler olarak sınıflandırılır. Uluslararası Germ Hücreli Kanseri Ortak Araştırma Grubu'nun (IGCCCG) geliştirdiği risk sınıflandırmasında seminoma ait kötü prognostik grup olmaması, bu iki grubun arasındaki önemli bir farktır. Bu nedenle, her iki grubun tedavi seçenekleri farklılık gösterir. Özellikle platin bazlı kemoterapinin testis

tümörlerinin tedavisinde kullanılmasıyla birlikte, multimodal tedavi ile bilateral tümörler ve ileri evre tümörlerde bile çok iyi sağkalım oranları elde edilmektedir.

Radyoterapi (RT) genellikle nüks durumunda sistemik KT'ye uygun olmayan yüksek seçici bir hasta grubuna ayrılmalıdır. Bu, RT toksisitesi ve özellikle radyasyon alanındaki non-germ hücreli malignitelerin uzun vadeli riski ile ilgilidir (53).

2.6.1 Seminom Tedavisi

Seminomlar, NSGHT'lere kıyasla daha düşük oranda ileri evre tanısı alan ve daha az agresif tümörlerdir. Bu nedenle, hastalığın evresine bağlı olarak farklı tedavi seçenekleri mevcuttur.

2.6.1.1 Evre I Seminom Tedavisi

Testis kanseri hastalarının yaklaşık %50'si seminomdur ve seminomların da %80-85'i evre I hastalıkla karşımıza çıkar, bu nedenle en sık karşılaşılan klinik durumudur. Evre I seminom hastaları için üç tedavi yaklaşımı mevcuttur (aktif izlem, adjuvan karboplatin ve profilaktik radyasyon tedavisi) ve benzer, mükemmel sonuçlara sahiptirler. Hemen hemen tüm hastalar uzun süreli sağkalıma sahiptir ve bu nedenle herhangi bir tedavinin geç etkileri son derece önemlidir. Nüks için güvenilir prognostik faktörlerin bulunması, tedavinin kişiselleştirilmesi ve yan etkilerin azaltılması açısından önemlidir (54).

Aktif İzlem

Orşiektomi, TK hastaların yaklaşık %80-85'inde tek başına yeterli bir tedavi seçeneği olması ve adjuvan KT'nin yan etkilerinden korunulabilmesi, aktif izlemin en önemli dayanak noktaları arasında yer almaktadır.

Son on yılda, birçok prospektif çalışma yapılmıştır. Bu çalışmalar, seçilmemiş evre I hastalarda beş yıllık bir takip sürecinde genel nüks riskinin %12-20 arasında olduğunu göstermiştir. En büyük seride (1500'den fazla hastada) ise %17 nüks oranı tespit edilmiştir. Evre I seminomada aktif izlem için kanser özgül sağkalım (KÖS) oranı %99'un üzerindedir (55). Evre I seminomlarda aktif izlem protokolü tablo 10' da gösterilmiştir.

2.6.1.1.2 Kemoterapi

Seminom, radyosensitif bir tümördür ancak RT'nin yan etkilerinden kaçınmak için KT de tercih edilebilir. 2005 yılında gerçekleştirilen randomize faz 3 çalışmada, toplam 1.477 hastaya 904 hastaya RT, 573 hastaya tek doz karboplatin verilmiştir. Bu çalışmada, seminom hastalarında karboplatin tedavisinin etkinliği, rekürrensiz sağkalım oranları arasında fark olmadığı ve ayrıca takiplerinde gelişecek kontralateral TK riskini azaltabileceğini göstermiştir. Tek doz karboplatin RT'ye alternatif bir seçenek olduğu gösterilmiştir. Adjuvan karboplatin sonrası nüks yaşayan hastaların çoğu, standart, evre uyumlu sisplatin temelli KT ile başarıyla tedavi edilebilirler (56).

2.6.1.1.3 Radyoterapi

Seminomlar oldukça radyosensitif tümörlerdir. Düşük riskli hastalıkta paraaortik (PA), yüksek riskli hastalıkta PA ve ipsilateral iliyak lenf nodlarına toplam 20-24 Gy uygulanır. RT sonrası nüks oranının %4,4 olduğunu gösterilmiştir. Çalışmalar, bu hastaların yaklaşık %18-20'sinin subklinik lenf nodu metastazlarına sahip olduğunu, dolayısıyla adjuvan RT'den fayda gördüğünü göstermektedir. Çoğu hastada, radyasyonun ikincil kanser etkisinden ve diğer olası geç radyasyon etkilerinden endişe duyulmaktadır (57).

İkincil malignitelerin riskini artırdığından, son yıllarda, evre I seminom tedavisinde RT'nin rolü önemli ölçüde azalmıştır. RT, evre IB ve IIA için kanser özgü sağkalımı (KSS) iyileştirirken, IA evresi için daha az fayda sağladığı ve diğer KSS'i kötüleştirdiği görülmüştür (58).

2.6.1.2 Evre II A/B Seminom Tedavisi

Evre IIA/B seminomun standart tarihsel tedavisi RT'dir ve bildirilen nüks oranları %9-24'tür. Evre IIA/B 'de önerilen radyasyon dozu sırasıyla 30 Gy ve 36 Gy'dır ve standart alan PA ve ipsilateral iliyak lenf nodlarını kapsar. Bu tedaviyle Evre IIA/B'de 5 yıllık nüksüz yaşam oranları sırasıyla %92 ve %90'dır (59).

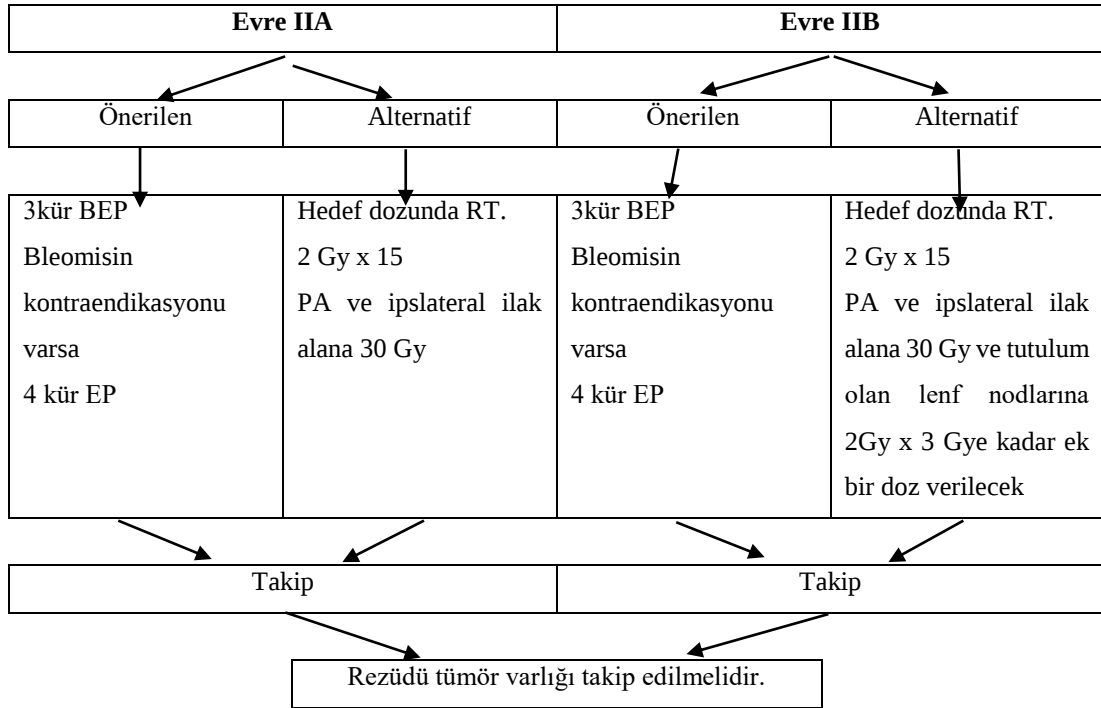
Normal tümör belirteçleri olan ve en geniş çapı 2 cm'den küçük olan retroperitoneal lenf nodları olan hastalar, tedaviye başlamadan önce 6 ila 8 hafta boyunca tekrarlanan görüntüleme ile gözlem altında tutulabilir, çünkü bunlar metastatik olmayabilir. Tedavi yalnızca biyopsi, artan lenf nodu boyutu/sayısı veya sonraki tümör

belirteçlerindeki artışına dayanarak metastatik hastalıktan emin olduğunda başlatılmalıdır (60).

Evre IIA/B seminomda alternatif seçenek KT'dir. Orta riskli seminomda standart rejim 3 kür Bleomisin, Etoposid, Sisplatin (BEP) veya bleomisin kontrendike ise 4 kür Etoposid, Sisplatin (EP) formatındadır. Radyoterapi ve KT'yi etkinlik ve toksisite açısından karşılaştıran hiçbir randomize çalışma yoktur. Akut toksisite neredeyse sadece KT'den sonra rapor edilirken, uzun vadeli toksisite genellikle RT'den sonra görülmektedir. Bu hasar çoğunlukla, ışınlanmış alanda bağırsak toksisitesi ve ikincil kanserleri içermektedir. Radyoterpinin uzun vadeli etkileri ve ikinci malignite ile ilgili endişeler nedeniyle, sisplatin tercih edilen seçenektir. Radyoterapi eşit bir seçenek olarak durur, ancak sistemik KT'yi tolere etme konusunda zorluk çeken veya kontrendikasyonları olan yaşlı hastalar için daha uygun bir tedavi olarak kabul edilir (61).

Primer RPLND, evre II seminom için de bildirilmiştir. Ulusal Kanser Veri Tabanı'ndan elde edilen veriler, evre II A/B için primer RPLND geçiren 155 erkeğin 5 yıllık genel sağkalımının %92 olduğunu bildirmektedir. Bu veriler evre II seminomda primer RPLND'yi önermek için yetersizdir (62).

Tablo 7. Evre II A/B seminom tedavi şeması (53)



2.6.1.3 Evre IIC ve III Seminom Tedavisi

Metastatik seminomlarda, sisplatin bazlı bir tedavi planı kullanılmalıdır. Sisplatin bazlı kombinasyon KT'si, karboplatin bazlı tedavilere göre üstün etkinlik göstermiştir (63). Düşük riskli seminomda standart tedavi 3 kür BEP'dir. Alternatif olarak, bleomisin kontrendike olduğunda, 4 kür etoposid, sisplatin (EP) düşünülebilir. Benzer yanıt oranlarına sahip olmasına rağmen EP'de biraz daha yüksek nüks riski olabilir (64).

Orta riskli seminomlu hastalar için standart rejim 4 kür BEP'dir. Bleomisin kontrendike ise, etoposid, cisplatin, ifosfamid (VIP) tercih edilmelidir (65).

2.6.1.4 Seminomlarda KT Sonrası RPLND

Seminom hastalarında KT sonrası rezüduel kitle varlığı, öncelikle görüntüleme ve tümör belirteçleriyle takip edilmelidir. Seminomlarda önemli bir avantaj görüntüleme çalışmalarıdır (66). En büyük çapı 3 cm'den büyük olan rezüdü kitlesi olan hastalarda FDG-PET canlı hücre varlığı hakkında daha fazla bilgi sağlamak için düşünülmelidir. KT'nin neden olduğu inflamasyon ve desmoplastik reaksiyon nedeniyle, en az iki ay sonra yapılmalıdır ve yanlış pozitif sonuçlara neden olabileceği için dikkatli olunmalıdır (67).

First-Line KT'den sonra β -HCG seviyesi yüksek olması veya artan bir düzlemde yükselme görülen hastalar, kurtarma KT'sine geçmelidirler. β -HCG seviyesinde yükselme olmadığı halde hastalığı ilerleyen hastalar ise, kurtarma KT'sine başlamadan önce histolojik doğrulama (perkütan veya cerrahi biyopsi yoluyla) yapılması gerekmektedir. RPLND gerektiğinde, artık seminoma kitleleri yoğun fibroz nedeniyle çıkarılması son derece zor olduğundan, bu işlem sadece tecrübeli merkezlerde gerçekleştirilmelidir (68).

2.6.2 NSGHT Tedavisi

Bu tümörler seminomlardan farklı olarak radyosensitif olmamakla birlikte, ileri evre testis tümörlerinin çoğunu NSGHT'ler oluştururlar. Bu tümörlerin tanı anında yaklaşık %33'ü evre 1, %33'ü evre 2 ve %33'ü evre 3'tür (69).

2.6.2.1 Evre I NSGHT Tedavisi

Eldeki veriler doğrultusunda, evre I NSGHT'lerin tedavisinde kullanılabilecek yöntemler Aİ ve adjuvan KT bulunmaktadır. Ancak, seçilmiş vakalarda RPLND'nin rolü sınırlıdır. İstatistiklere göre, evre I NSGHT'lerin yaklaşık %70'i sadece orşiektomi ile tedavi edilerek iyileştirilebilir. LVI pozitifliği gibi yüksek riskli özelliklere sahip olanlarda nüks olasılığının %50 olduğu görülmüştür. Bu nedenle, tedavi seçeneklerinin potansiyel faydaları ve dezavantajları, komorbiditeler, hastalık özellikleri, risk faktörleri ve kişisel tercihler gibi faktörler dikkate alınarak hastalar ile detaylı bir şekilde konuşulmalıdır (53).

2.6.2.1.2 Aktif İzlem

Dünya genelinde 20 ila 39 yaş arası erkeklerde GHT'ler artan bir insidansa sahip olan, bu yaş aralığında en yaygın görülen kanser türüdür. Yaklaşık %70'i testislere sınırlı (klinik evre I) hastalıkla birlikte gelir ve yarısında NSGHT'ler bulunur.

Klinik evre I NSGHT'lerin yaklaşık %30'unun takiplerinde nüks gelişeceği gösterilmiştir. LVI, rete testis invazyonu ve orşiektomi örneğinde embriyonel karsinom varlığı gibi faktörler, nüks risk tahminini %50'ye kadar çıkarmaktadır. LVI negatif olan grup için aktif izlem yaygın olarak tercih edilirken, LVI-pozitif için tedavi farklılık göstermektedir. Özellikle %50'sinin nüks yaşayacağı LVI pozitifliği için Aİ'e karşı olan argüman, nüks yaşayanların daha yoğun tedavi gerektireceğidir. Aİ'de nüks tedavi seçenekleri, ilk tanıda olduğu gibi; KT (tipik olarak üç veya dört kür BEP) veya RPLND'dir. Aİ'de nüks yaşayan hastaların en az %95'i KT ile tedavi edilmektedir (70).

2.6.2.1.3 Adjuvan Kemoterapi

Evre I-NSGHT'de hem 1 hem de 2 kür BEP ile adjuvan KT değerlendirilmiştir. 1996'dan beri birçok çalışma, yüksek riskli hastalarda (LVI pozitif) 2 kür BEP kullandı. Bu serilerde, 200 hastayı içeren bazı çalışmalarda, neredeyse ortalama 7.9 yıllık takibi olan grupta nüks oranı %2.7 olarak rapor edilmiş olup uzun dönem toksisite minimaldir. İki kür sisplatin temelli adjuvan kemoterapi, fertilitiyi veya cinsel aktiviteyi olumsuz etkilemez (71).

Adjuvan tek kür BEP alan 490 evre I-NSGHT'li hastanın olduğu prospektif bir çalışmada, LVI pozitif ve LVI negatif hastalar için beş yıllık nüks oranlarının sırasıyla

%3 ve %2 olduğunu gösterilmiştir. Ortanca 8 yıllık takip sonrası bu oranlar sürdürülmüştür ve 3.3 yıldan sonraki nüksler gözlenmemiştir. Bu sayılar, tek kür BEP'in %90'dan yüksek oranında nüksleri önlediğini göstermektedir ve eğer adjuvan KT düşünülüyorsa, bu önerilen stratejidir. Adjuvan KT çok uzun vadeli (> 20 yıl) yan etkileri, özellikle kardiyovasküler açıdan, henüz tam olarak tanımlanmamıştır ve bu karar verilirken dikkate alınmalıdır (72).

2.6.2.1.1 Retroperitoneal Lenf Nodu Disseksiyonu

Seçilmiş evre I NSGHT hastalarına, diğer seçeneklere alternatif olarak RPLND seçenek olarak sunulabilir. Şu anda, bu hastalarda önerilen yaklaşım, aktif izlem ve 1 ya da 2 kür BEP'den oluşan adjuvan KT'dir. RPLND, artık ilk tercih olarak önerilmemektedir (73).

2.6.2.2 Evre II A/B NSGHT Tedavisi

Tümör belirteçleri normal olan ve lenf nodları boyutu 2 cm'den küçük hastalarda, başlangıçta izleme seçeneği düşünülebilir ve altı hafta sonra erken bir değerlendirme gereklidir. Çünkü bunlar metastatik olmayabilir. Bununla birlikte, lezyon ilerlemesi veya nedeninin çözülmemesi durumunda, evre II olarak ele alınmalı ve tedavi edilmelidir (53).

Tanıda veya nüks durumunda tümör belirteçleri yüksek olan ve radyolojik olarak evre IIA/B olan hastalar, IGCCCG risk grubuna göre iyi ve orta olan gruplar sırasıyla 3 kür BEP veya 4 kür EP / 4 kür BEP veya 4 kür VIP KT protokolü ile tedavi edilmelidir. Tümör belirteçleri pozitif olan evre II hastalarda ilk tercih olarak RPLND önerilmez (74).

Klinik evre IIA NSGHT hastalığı olan normal veya normalleştirilmiş tümör belirteçlerine sahip hastalar için, önerilen ilk tedavi seçeneği özel bir merkezde deneyimli bir cerrah tarafından yapılan sinir koruyucu RPLND'dir. Bu tedavi yöntemi, hastaların %20'sinde patolojik evre I'e indirgenebileceği ve ek tedaviye gerek kalmayabileceği anlamına gelir. Ayrıca, matür teratomu olan hastalar yalnızca cerrahi müdahale ile tedavi edilebilir ve gereksiz kemoterapi uygulamalarından kaçınılabilir (75).

2.6.2.3 Evre II C ve III NSGHT Tedavisi

İleri evre NSGHT için IGCCCG risk sınıflamasına göre karar verilir. İyi risk sınıflamasında olan hasta grubu için maksimum etki minimum toksisite prensibi dikkate alınmalıdır. Önerilen tedavi protokolü 3 kür BEP ve ya 4 kür EP'dir (64).

Orta risk grubunda olan hastalar için, 4 kür BEP standart kemoterapi rejimiyle yaklaşık %70 oranında tedavi başarısı elde edilebilir. Bleomisin kaynaklı komplikasyon riski yüksek olan hastalar için ise, 4 kür VIP kemoterapi rejimi önerilebilir (VIP'in miyelotoksik etkisi unutulmamalı) (76).

Kötü risk grubunda olan hastalar için önerilen standart tedavi 4 kür BEP'dir. Bleomisin kontraendikasyonu durumunda 4 kür VIP'in de tedavi etkinliği benzerdir (76). Standart doz BEP'e karşı yüksek doz BEP tedavisi verilen 253 hastayı kapsayan bir çalışmada doz yükseltme rejimi uygulanan hastaların, standart doz uygulanan hastalara göre daha yüksek oranda tam yanıt elde ettikleri ve KSS oranlarının daha yüksek olduğu görülmüştür. Ayrıca, hastalara uygulanan ilaç dozları ve infüzyon zamanlamaları genellikle planlanan şekilde uygulanmıştır. Ancak bazı hastalarda özellikle ilk tedavi küründe ilaç dozlarının %20 veya daha fazla düşürülme ihtiyacı görülmüştür.

Sonuç olarak, çalışma standart BEP ve doz yükseltilmiş rejimlerinin testis kanseri tedavisinde benzer etkilere sahip olduğunu göstermiştir. Ancak doz yükseltilme rejiminin sağkalım oranlarını artırdığı görülmüştür (77).

Tablo 8. Prognostik grup ve tedavi için kanıt düzeyi (53)

Prognostik Grup IGCCCG	Tedavi	Kanıt Düzeyi
İyi (SGHT ve NSGHT)	BEPx3 veya EPx4	1b
Orta (SGHT ve NSGHT)	BEPx4 veya VIPx4	1b
Kötü (NSGHT)	BEPx4 veya VIPx4 tümör belirteçlerinde anlamlı düşüş varsa	1b
	Yetersiz serum tümör belirteci düşüşü olan seçilmiş durumlarda doz artırımı	1b

2.6.2.4 NSGHT’de KT Sonrası RPLND

Metastatik NSGHT'lerin birincil tedavisi KT'dir. KT rejimleri, IGCCCG risk sınıflamasına göre belirlenmiştir. KT sonrası 1 cm üzerinde rezidüel kitleleri olan hastalarda cerrahi olarak kitle eksizyonu gerekmektedir, çünkü bu kitlelerin %45'inde teratom %10'unda canlı kanser bulunmaktadır. Normal serum tümör belirteçleri olan, 1 cm'den küçük rezidüel kitlelere sahip olgular için optimal yönetim konusunda tartışmalar vardır. Bir santimetreden küçük kitleler genellikle malign değildir ve nekroz/fibrosis oranları %70'e kadar çıkar. Ancak teratomun çıkarılmaması veya canlı germ hücre varlığı, tümörün geç dönem nüksüne, gecikmiş tedavinin daha büyük morbiditesine ve muhtemelen ölüme yol açabileceği endişesi devam etmektedir (78). Kemoterapi sonrası 1 cm'den büyük rezidüel kitleleri olan hastalara RPLND deneyimli merkezlerde ve deneyimli cerrahlar tarafından için yapılmalıdır (79).

2.6.3 Kemoterapi Rejimleri

Tablo 9. Standart BEP, EP, VİP, TİP, GİP KT protokolü (21 günde bir) (53)

KT Rejimi	Kemoterapötik ajan	Doz	Tedavi Süresi
BEP	Sisplatin	20 mg/m ²	1-5 gün
	Etoposid	100 mg/m ²	1-5 gün
	Bleomisin	30 mg	1. 8. ve 15. günler
EP	Etoposid	100 mg/m ²	1-5 gün
	Sisplatin	20 mg/m ²	1. 8. ve 15. günler
VİP	Sisplatin	20 mg/m ²	1-5 gün
	Etoposid	75-100 mg/m ²	1-5 gün
	İfosfamid	1.2 g/m ²	1-5 gün
TİP	Paklitaksel	250 mg/m ² xx	24 saat infüzyon
	İfosfamid	1.5 g/ m ²	2-5 gün
	Sisplatin	25 mg/m ²	2-5 gün
	Alternatif		
	Paklitaksel	175 mg/m ²	1.gün
GİP	İfosfamid	1.2 g/m ²	1-5 gün
	Sisplatin*	20 mg/m ²	1-5 gün
	Gemsitabin	1000 mg/m ²	1+5 gün
	İfosfamid	1200 mg/m ²	1-5 gün
	Sisplatin	20 mg/m ²	1-5 gün

2.6.4 Germ Hücreli Testis Kanserinde Takip

Tablo 10. Evre I Seminom takip protokolü (80)

İşlem	1. Yıl	2. Yıl	3. Yıl	4-5. Yıllar	5 yıldan sonra
Fizik muayene	2 kere	2 kere	2 kere	1 kere	Hastanın takip ve tedavi planına göre ayarlanmalıdır.
Tümör belirteçleri	2 kere	2 kere	2 kere	1 kere	
Akciğer grafisi	-	-	-	-	
Abdominopelvik BT/MRG	2 kere	2 kere	36 ayda 1	60 ayda 1	

Tablo 11. Evre I NSGHT'lerde takip protokolü (80)

İşlem	1. Yıl	2. Yıl	3. Yıl	4-5. Yıllar	5 yıldan sonra
Fizik muayene	4 kere	4 kere	2 kere	1-2 kere	Hastanın takip ve tedavi planına göre ayarlanmalıdır.
Tümör belirteçleri	4 kere	4 kere	2 kere	1-2 kere	
Akciğer grafisi	2 kere	2 kere	LVI+ 1 kere	LVI+ 60 ayda 1 kere	
Abdominopelvik BT/MRG	2 kere	24 ayda 1	36 ayda 1	60 ayda 1	

Tablo 12. İleri evre GHT'lerde takip protokolü (Kötü prognozlu ve kür sağlanmayan hastalar hariç) (80)

İşlem	1. Yıl	2. Yıl	3. Yıl	4-5. Yıllar	5 yıldan sonra
Fizik muayene	4 kere	4 kere	2 kere	2 kere	Hastanın takip ve tedavi planına göre ayarlanmalıdır.
Tümör belirteçleri	4 kere	4 kere	2 kere	2 kere	
Akciğer grafisi	1-2 kere	kere	1 kere	1 kere	
Abdominopelvik BT/MRG	1-2 kere	24 ayda 1	36 ayda 1	60 ayda 1	
Toraks BT	1-2 kere	24 ayda 1	36 ayda 1	60 ayda 1	

3 OLGULAR VE YÖNTEM

Ondokuz Mayıs Üniversitesi (OMÜ) Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nun (KAEK) 2023/220 sayılı kararı ile alınan, kurul izni ile gerçekleştirilmiştir.

3.1 Olgu Seçimi

OMU Üroloji Kliniği'ne 2010-2022 yılları arasında testis GHT nedeniyle tedavi alan hastaların verilerine OMÜ Tıp Fakültesi Hastanesi kayıtlarından ulaşıldı. Ocak 2010 ile Aralık 2022 tarihleri arasında orşiektomi yapılan 302 hastadan, patolojisi GHT olmayan 73 (enfektif proçes 35, leydig hücreli tümör 9, sertoli hücreli tümör 7, granulamatoz hücreli tümör 2, atrofik testis 20) ve klinik takiplere uymayan ve evrelendirilemeyen 26 GHT olgu, evre II 40 olgu ve evre III olan 34 olgu çalışma dışı bırakıldı ve çalışmaya 129 hasta ile dahil edildi.

3.2 Preoperatif Hasta Verilerinin Toplanması

Hastaların demografik verileri, tıbbi özgeçmişi ve fizik muayane bulguları kaydedildi. Preoperatif kitle yönü, boyutları ve hacmi, fizik muayene ve radyolojik görüntüleme yöntemleri (MR, skrotal USG) kullanılarak belirlendi. Ayrıca, tümör belirteçleri (AFP, β -HCG ve LDH) her hasta için çalışıldı.

3.3 Postoperatif Hasta Verilerinin Toplanması

Postoperatif 1. hafta tümör belirteçlerindeki değişimler kontrol edildi. Postoperatif dönemdeki komplikasyonlar Clavien-Dindo (tablo 13) (81) komplikasyon sınıflaması kullanılarak derecelendirildi. Postoperatif dönemde metastaz taraması için kesitsel görüntüleme yöntemleri (BT, MR, FDG-PET, USG) kullanıldı. Hastalar belirlenen aralıklarla tümör belirteçleri ve kesitsel radyolojik görüntülemeler ile takip edildi. Takip süreleri, operasyon tarihinden son kontrol tarihine kadar olan süre olarak kaydedildi ve aylar cinsinden ifade edildi.

Orşiektomi materyallerinin patolojik değerlendirmesi Ondokuz Mayıs Üniversitesi Patoloji Anabilim Dalı'nda üropatoloji konusunda uzman bir patolog tarafından WHO 2020 derecelendirme sistemine göre yapıldı. Patoloji raporundan tümörün seminomatöz/non-seminomatöz orjini, tümör hacmi, LVİ, rete testis invazyonu, tunika albugenia invazyonu, tunika vajinalis invazyonu, nekroz varlığı, epididim invazyonu,

PNİ ve cerrahi sınır parametreleri kaydedildi. Postoperatif evreleme ise TNM sınıflaması ile yapıldı.

Tablo 13. Clavien-Dindo komplikasyon sınıflaması (81)

Derece	Tanım
1	Medikal tedavi, cerrahi, endoskopik ve radyolojik girişime gerek duyulmayan normal postoperatif izlemde meydana gelen herhangi bir değişiklik. Kabul edilen tedavi rejimleri diüretikler, antiemetikler, antipiretikler, analjezikler ve elektrolitler gibi ilaçlar ve fizyoterapidir. Ayrıca bu grup yatak başında açılarak tedavi edilebilen yara yeri enfeksiyonunu içermektedir.
2	Derece 1 komplikasyonlarda kullanılmasına izin verilen ilaçlar dışındaki diğer ilaçların kullanılmasını gerektiren durumlardır. Total parenteral nutrisyon ve kan transfüzyonları bu grubun içinde yer alır.
3	Cerrahi, endoskopik ve radyolojik girişim gereksinimi vardır.
3a	Genel anestezi gerektirmeyen girişimler
3b	Genel anestezi gerektiren girişimler
4	Ara yoğun bakım ya da yoğun bakım ünitesinde tedavi gerektiren hayatı tehdit eden komplikasyonlar (Santral sinir sistemi komplikasyonlarından transiyent iskemik atak dışındaki beyin hemorajisi, iskemik inme ve subaraknoid kanama gibi durumlar)
4a	Tek organ disfonksiyonu (Diyaliz dahil)
4b	Çoklu organ disfonksiyonu
5	Hastanın ölümü

3.4. Cerrahi Yöntem

Tüm olgular, operasyon öncesi hazırlıkların ardından ameliyata alındı. Hastaların komorbidite durumlarına bağlı olarak spinal/genel anestezi altında cerrahi işlem gerçekleştirildi. İnguinal ligamana paralel olarak ligamanın yaklaşık 2 cm medialinden, Langerhans cilt çizgileri boyunca, kitlenin boyutuna bağlı olarak 3-10 cm uzunluğunda bir insizyon yapıldı. Camper ve skarpa fasiyaları, eksternal oblik aponevroz hizasına kadar insize edilerek inguinal kanala ulaşıldı. Fasyal liflere paralel bir insizyonla inguinal kanalın üst kısmı açıldı. İleoinguinal sinir bulunarak serbestleştirildi ve yaralanmayı önlemek için cerrahi alandan uzaklaştırıldı.

İnguinal kanal açıldıktan sonra spermatik korda ulaşıldı. Kord, künt diseksiyonlarla internal inguinal ring seviyesine kadar serbestleştirildi. Takipen penröz dren yardımıyla askıya alındı. Ardından internal ring hizasından kord, ezmez klemp yardımıyla tutuldu. Bu işlemleri takipen sonra testis dikkatlice doğurtuldu,

gubernakular bağlantıları kesilerek skrotum cildi yukarı doğru itilerek testisin cerrahi saha içerisine mobilizasyonu sağlandı.

Ardından çevre dokulardan serbestleştirilmiş kord, inguinal ring seviyesinde iki adet Kelly veya right angle klemp yardımıyla tutuldu. Penröz drenin distaline daha bir klemp yerleştirildi. Spermatik kord kesilerek testis cerrahi alanın dışına çıkarılarak orşiektomi tamamlandı. 0 numaralı dikişli ve serbest ipek sütür ile kord ligate edilerek klempler açıldı. Kanama kontrolünün ardından inguinal kanal 2/0 vicryl ile kapatıldı. Cilt altı 2/0 vicryl ve cilt 3/0 prolene ile kapatıldı.

3.5. İstatistiksel Analiz

Veriler IBM SPSS V25 ile analiz edildi. Normal dağılıma uygunluk Kolmogorov-Smirnov ve Shapiro-Wilk testleri ile incelendi. Gruplara göre kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında Ki-Kare ve Fisher's Exact testleri kullanıldı. İkili gruplara göre nicel değişkenlerin karşılaştırılmasında normal dağılmayan veriler için de Mann-Whitney U testi kullanıldı. Relaps gelişimine etki eden risk faktörlerinin incelenmesinde binary lojistik regresyon analizi kullanılarak %95 güven aralığı ve "Odds ratio" hesaplandı. Sağkalım analizi için Kaplan-Meier yöntemi kullanıldı. Analiz sonuçları nicel veriler ortanca, IQR ("Interquartile range" (Çeyrekler arası aralık (25. ve 75. persantil)) şeklinde, kategorik veriler için frekans (yüzde) olarak sunuldu. Önem düzeyi $p < 0,05$ olarak alındı.

4 BULGULAR

Çalışmaya dahil edilen 129 hastadan, 81'i Seminom ve 48'i NSGHT olan 2 ana gruba ayrıldı. Seminom grubu KT, RT ve Aİ olmak üzere 3, NSGHT grubu ise KT ve Aİ olarak 2 alt gruba ayrıldı.

Tablo 14. Olguların yaş, tümör hacmi ve tümör belirteç değerleri

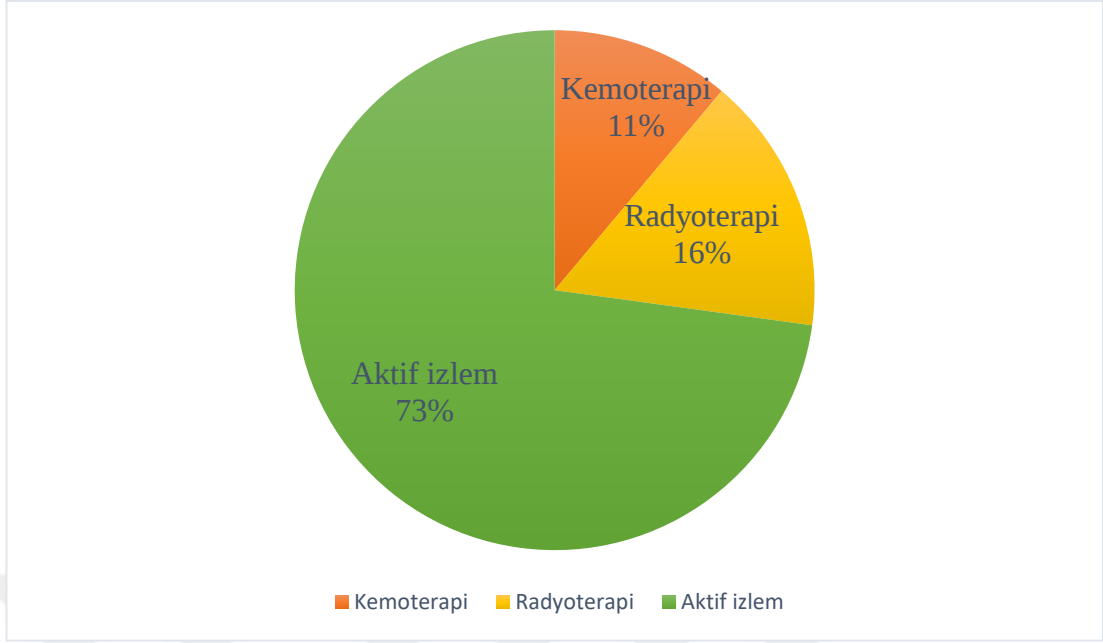
	Seminom	NSGHT
Yaş (yıl) Median (Q1-Q3)	33 (28-40)	25 (22-30)
Radyolojik Tümör hacmi (cm ³) Median (Q1-Q3)	18,48 (4,2- 56)	24,25 (4,11-102,82)
Preoperatif AFP (IU/mL) Median (Q1-Q3)	1,47 (1,08- 1,91)	28 (3,07- 192)
Preoperatif β -HCG (mIU/mL) Median (Q1-Q3)	0,1 (0,1-5,25)	8,98 (0,1-71)
Preoperatif LDH (U/L) Median (Q1-Q3)	233,5 (182-286)	228 (185-343)
Patolojik Tümör Hacmi (cm ³) Median (Q1-Q3)	22,5 (7,5- 58,51)	119,159,15 (4,26-84)
Postoperatif AFP (IU/mL) Median (Q1-Q3)	1,56 (1,05- 1,87)	2,48 (1,59-7,86)
Postoperatif β -HCG (mIU/mL) Median (Q1-Q3)	0,1 (0,1- 0,1)	0,1 (0,1-0,1)
Postoperatif LDH (U/L) Median (Q1-Q3)	185,5 (165-224)	187 (169- 237)
Takip süresi (ay) Median (Q1-Q3)	26 (12-70)	36 (16-53)

Tablo 14'te Evre I GHT tanısı alan hastaların seminom ve NSGHT alt gruplarında yaş, radyolojik tümör hacmi, preoperative ve postoperative tümör belirteçleri, patolojik tümör hacmi, ve takip süresi ortanca değerleri yer almaktadır. Seminom alt grubunda yaş ortanca değeri 33 yıl, ve radyolojik tümör hacmi 18.48cm³, patolojik tümör hacmi 22,5cm³ ve takip süresi ortanca değeri 26 ay bulunmuştur. Nonseminomatoz germ hücreli tümör alt grubunda ise yaş ortanca değeri 25 yıl, radyolojik tümör hacmi 24.25 cm³, patolojik tümör hacmi 19,15 cm³ ve takip süresi ortanca değeri 36 ay olarak tespit edildi. Ayrıca, tabloda her iki grup için preoperatif ve postoperatif tümör belirteçlerinin ortanca değeri verilmiştir.

4.1 Evre I Seminom

Tespit edilen kitlelerin 49'u (%60) sağ, 30'u (%37) sol ve 2 (%3) olguda ise bilateral yerleşimli idi.

Evre I Seminom tanılı 81 olgudan 9'u (%11) KT, 13'ü (%16) RT almış, 59 (%73) olgu ise aktif izlem protokolüne alınmıştır.



Şekil 18. Evre I seminom olgularının uygulanan tedavi yöntemlerinin dağılımı

Tablo 15. Evre I seminomlarda tedavi gruplarına göre demografik, klinik ve laboratuvar verilerinin karşılaştırılması

	KT	RT	Aİ	P
Yaş (yıl) Median (Q1-Q3)	33 (29-34)	29 (26-33)	35 (29-41)	0,099
Radyolojik tümör hacmi (cm ³) Median (Q1-Q3)	12,54 (3,52-43,47)	35,83 (13,26-48)	14,26 (4,2-76,86)	0,741
Preoperatif AFP (IU/mL) Median (Q1-Q3)	1,76 (1,25-8,1)	1,21 (1,15- 1,61)	1,48 (1,05-1,9)	0,478
Preoperatif β -HCG (mIU/mL) Median (Q1-Q3)	1,4 (0,1-5,9)	0,1 (0,1-8,76)	0,1 (0,1-2,68)	0,334
Preoperatif LDH (U/L) Median (Q1-Q3)	249 (204-360)	286 (172-356)	225,5 (194-273)	0,712
Patolojik tümör hacmi (cm ³) Median (Q1-Q3)	44,1 (17,98-57,6)	27,65 (12,5-44,4)	15 (5,52-72)	0,463
Postoperatif AFP (IU/mL) Median (Q1-Q3)	1,27 (0,94-1,77)	1,28 (1,05-1,43)	1,58 (1,35-1,87)	0,458
Postoperatif β -HCG (mIU/mL) Median (Q1-Q3)	0,1 (0,1-0,1)	0,1 (0,1-0,1)	0,1 (0,1-0,1)	0,342
Postoperatif LDH (U/L) Median (Q1-Q3)	184 (148-200)	174 (157-220)	189 (167-226,5)	0,415
Takip süresi (ay) Median (Q1-Q3)	48 (19-66)	40 (21-101)	24 (11-52)	0,084

Tablo 15'te, evre 1 seminom olgularıyla ilgili demografik, radyolojik ve patolojik tümör hacimleri ile tümör belirteçlerine dair veriler sunulmuştur. Kemoterapi, RT ve Aİ alt gruplarında yaş ortanca değerleri sırasıyla 33, 29 ve 35 yıl olarak belirlenmiştir. Radyolojik tümör hacimleri, ortalama olarak 12.54 cm³, 35.83 cm³ ve 14.26 cm³ şeklinde hesaplanmıştır. Aynı şekilde, patolojik tümör hacimleri de 44.1 cm³, 27.65

cm³ ve 15 cm³ olarak saptanmıştır. Takip süreleri ise sırasıyla 48, 40 ve 24 aydır. Yapılan istatistiksel analizler sonucunda, veriler arasında anlamlı bir fark tespit edilmemiştir. P değerleri sırasıyla 0,28, 0,5 ve 0,26 olarak hesaplanmıştır. Ek olarak preoperatif tümör belirteçleri ortanca değerler KT alt grubunda AFP 1,76; β -HCG 1,4; LDH 249, RT alt grubunda AFP 1,21; β -HCG 0,1; LDH, 286 Aİ alt grubunda AFP 1,48; β -HCG 0,1; LDH 245 olarak hesaplandı. Postoperatif ortanca değerler KT alt grubunda AFP 1,27; β -HCG 0,1; LDH 184, RT alt grubunda AFP 1,28; β -HCG 0,1; LDH 174, Aİ alt grubunda AFP 1,58; β -HCG 0,1; LDH 189 olduğu görüldü. Tümör belirteçleri arasında da istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık gözlenmedi.

Tablo 16. Evre 1 seminomlarda tedavi alt gruplarına göre relaps için risk faktörlerinin genel dağılımı

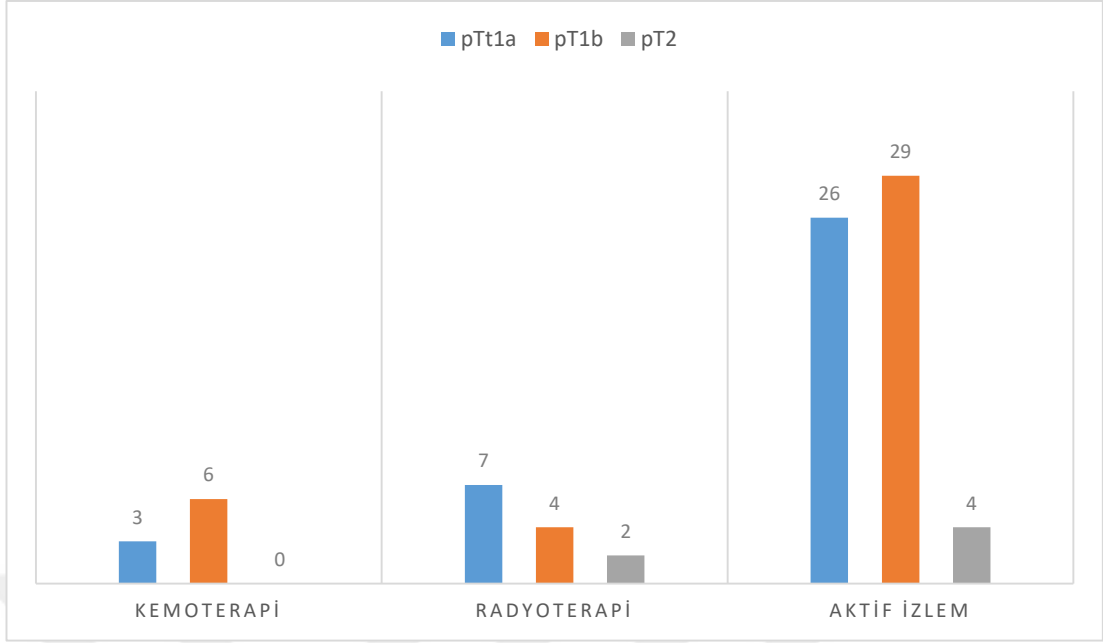
	KT (n=9)	RT (n=13)	Aİ (n=59)	P
LVİ n (%)	0	2 (15,4)	3 (5)	0,270
Kitle boyutunun 4cm'den büyük olması n (%)	5 (55,5)	6 (46)	25 (42)	0,753
Rete Testis İnvazyonu n (%)	3 (33,3)	2 (15,4)	7 (11,8)	0,240

Tablo 16'da, Evre I seminom grubundaki hastalarda, KT, RT ve Aİ alt gruplarında gözlenen bazı önemli bulgular belirtilmiştir. Kemoterapi alt grubunda, LVİ izlenmemekteydi. Olguların %55,5'inde (5 hasta) tümör boyutunun 4 cm'den büyük olduğu tespit edilmiştir ve rete testis invazyonu ise 3 (%33,3) olguda izlenmiştir.

Radyoterapi alt grubunda ise 2 hastada (%15,4) LVİ saptanmış, 6 hastada (%46) tümör boyutunun 4 cm üzerinde olduğu belirlenmiştir. Ayrıca, 2 hastada (%15,4) rete testis invazyonu izlenmiştir.

Aktif izlem alt grubunda ise, LVİ 3 olguda (%5) görülürken, 25 olguda (%42) tümör boyutunun 4 cm'den büyük olduğu tespit edilmiştir ve rete testis invazyonu 7 olguda (%11,8) gözlenmiştir.

Yapılan istatistiksel analiz sonuçlarına göre, alt gruplar arasında anlamlı farklılık tespit edilmemiştir. Ayrıca, hiçbir olguda tunica vaginalis invazyonu gözlemlenmemiştir.



Şekil 19. Evre I seminomlarda alt gruplara göre hastaların patolojik T evresi dağılımı

Şekil 18, Evre I seminom grubundaki olguların patolojik evre dağılımını göstermektedir. Kemoterapi alt grubunda, hastaların %33,4'ünde (n=3) pT1a ve %66,6'sında (n=6) pT1b saptanmıştır. Radyoterapi alt grubunda ise, hastaların %53,8'inde (n=7) pT1a, %30,8'inde (n=4) pT1b ve %15,4'ünde (n=2) pT2 tespit edilmiştir. Ayrıca, Aİ alt grubunda hastaların %44'ünde (n=26) pT1a, %49,1'inde (n=29) pT1b ve %6,9'unda (n=4) pT2 belirlenmiştir. Bu analizde, her üç alt grup için pT3 patolojik T evresi izlenmemiştir.

Evre I seminom hastalarında KT, RT ve Aİ izlem alt gruplarında relaps gelişimi hakkında verilere baktığımızda, KT alan 9 olgudan 1'inde (%11,1) relaps gelişimi izlendi. Radyoterapi alt grubundaki 13 hastadan hiçbirinde relaps görülmedi. Aktif izlem alt grubunda ise 59 olgudan 7'sinde (%11,8) takiplerinde relaps gelişti.

Yapılan istatistiksel analiz sonuçlarına göre KT, RT ve Aİ izlem alt gruplar arasında relaps gelişimi açısından farklılık saptanmamıştır. Ortalama relaps gelişme süreleri de değerlendirildiğinde, KT alt grubunda ortalama relaps gelişme süresi 7 ay iken, Aİ alt grubunda ise 14 ay olarak hesaplanmıştır.

Tablo 17. Evre I seminomlarda relaps için risk faktörlerinin univariate lojistik regresyon analizi

Risk faktörü	Beta	OR (% 95 GA)	P
LVİ (ref: yok)	0,902	2,46 (0,24-20,20)	0,447
Kitle boyutunun 4cm'den büyük olması (ref: yok)	0,248	1,28 (0,29-5,52)	0,740
Rete Testis İnvazyonu (ref: yok)	1,451	4,26 (0,86-20,97)	0,074

GA: Güven aralığı Ref: Referans

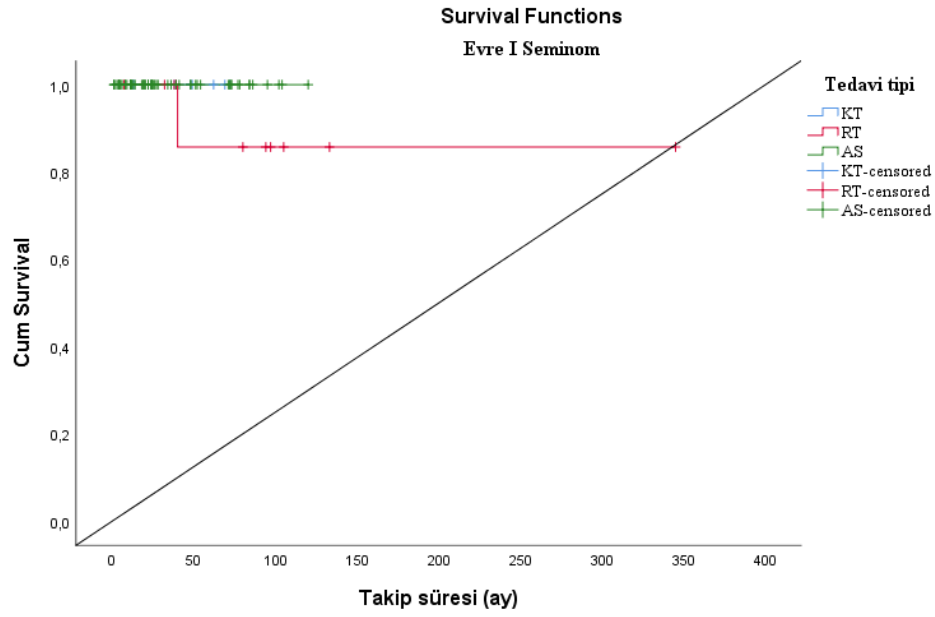
Tablo 18 incelendiğinde, Evre I seminomlarda relaps için risk faktörlerinin univariate lojistik regresyon analizi yapılmıştır. Bu risk faktörlerinden LVİ pozitifliği, negatif olanlara kıyasla 2,46 kat, kitle boyutu 4 cm'den büyük olanlar, küçük olanlara nispete 1,28 kat, rete testis invazyonu olanlar ise, invazyon olmayanlara nispete 4,26 kat daha fazla relaps olduğu tespit edildi. Lakin bunların hiçbirisi istatistiksel olarak anlamlı değildi.

Tablo 18. Evre I seminom grubunda genel sağkalım değerlendirmesi

	KT	RT	Aİ
Total olgu sayısı (n)	9	13	59
Ölüm sayısı (n)	0	1	0
Sağkalım oranı %	100	92,3	100

Tablo 19'de Evre I seminom olgularının genel sağkalım değerlendirilmesi verilmiştir. Ortanca 26 ay (interkuartal aralık 12-70 ay) takip süresi boyunca, KT ve Aİ grubunda sağkalım %100 olarak izlenirken, RT grubunda genel sağkalım %92,3 olarak değerlendirilmiştir.

Radyoterapi alt grubunda kaybedilen bir hasta, kansere özgü olmayan nedenlerden (araç içi trafik kazası) eksitus olmuştur.

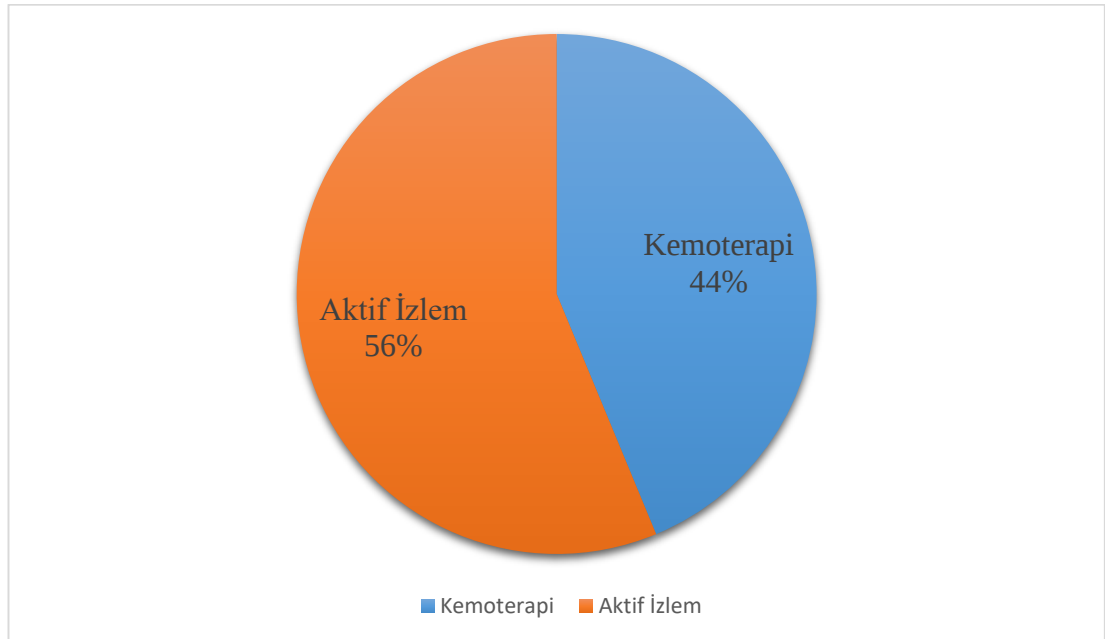


Şekil 20. Evre I Seminom genel sağkalım eğrisi. (Kaplan-Meier)

4.2 Evre I NSGHT

Evre I NSGHT grubunda tespit edilen kitle, olguların 25'inde (%52) sağ, 23'ü (%48) ise sol testis yerleşimliydi.

Evre I NSGHT tanılı 48 olgunun 21'ine (%44) KT verilmiş, 27'si (%56) ise Aİ protokolüne alınmıştır.



Şekil 21. Evre I NSGHT olgularında uygulanan tedavi yöntemlerinin dağılımı

Tablo 19. Evre I NSGHT’lerde tedavi gruplarına göre demografik, klinik ve laboratuvar verilerinin karşılaştırılması

	KT	Aİ	P
Yaş (Yıl) Median (Q1-Q3)	27 (23-30)	24 (22-28)	0,283
Radyolojik tümör hacmi (cm ³) Median (Q1-Q3)	15,84 (3,58-63,84)	30,6 (4,64-158,47)	0,350
Preoperatif AFP (IU/mL) Median (Q1-Q3)	4,27 (2,03-227,5)	37,3 (4,39-114)	0,237
Preoperatif β-HCG (mIU/mL) Median (Q1-Q3)	19,35 (0,1-43,38)	8,07 (0,1-136)	0,752
Preoperatif LDH (U/L) Median (Q1-Q3)	240 (185-379)	216 (181-332)	0,585
Patolojik tümör hacmi (cm ³) Median (Q1-Q3)	10 (4,1-52,5)	21,14 (4,76-162,5)	0,266
Postoperatif AFP (IU/mL) Median (Q1-Q3)	1,82 (1,37-4,45)	2,9 (1,97-10,5)	0,087
Postoperatif β-HCG (mIU/mL) Median (Q1-Q3)	0,1 (0,1-0,1)	0,1 (0,1-0,1)	0,760
Postoperatif LDH (U/L) Median (Q1-Q3)	187 (167-256)	189,5 (171,5-229)	0,707
Takip süresi (ay) Median (Q1-Q3)	36 (17-56)	36 (13-41)	0,693

Evre I NSGHT grubundaki hastaların demografik, patolojik ve tümör belirteçleri Tablo 20’de sunulmuştur. Kemoterapi ve Aİ alt grubunda, yaş, radyolojik tümör hacmi, patolojik tümör hacmi ve takip süresi için sırasıyla ortalanca değerler şu şekildedir: yaş için 27 yıl ve 24 yıl; radyolojik tümör hacmi için 15,84 cm³ ve 30,6 cm³; patolojik tümör hacmi için 10 cm³ ve 21,4 cm³, takip süresi için 36 ay ve 36 aydır. İki tedavi alt grubu arasında yapılan istatistiksel analizde, bu değerler arasında anlamlı farklılık tespit edilmemiştir.

Ayrıca, tümör belirteçleri preoperatif ortalanca değerler KT alt grubunda AFP 4,27; β-HCG 19,35; LDH 240 Aİ alt grubunda ise AFP 37,3; β-HCG 8,07; LDH 216 ve postoperatif ortalanca değerler KT alt grubunda AFP 1,82; β-HCG 0,1; LDH 187, Aİ alt grubunda ise AFP 2,9; β-HCG 0,1; LDH 189,5 olarak hesaplanmış, aralarında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır.

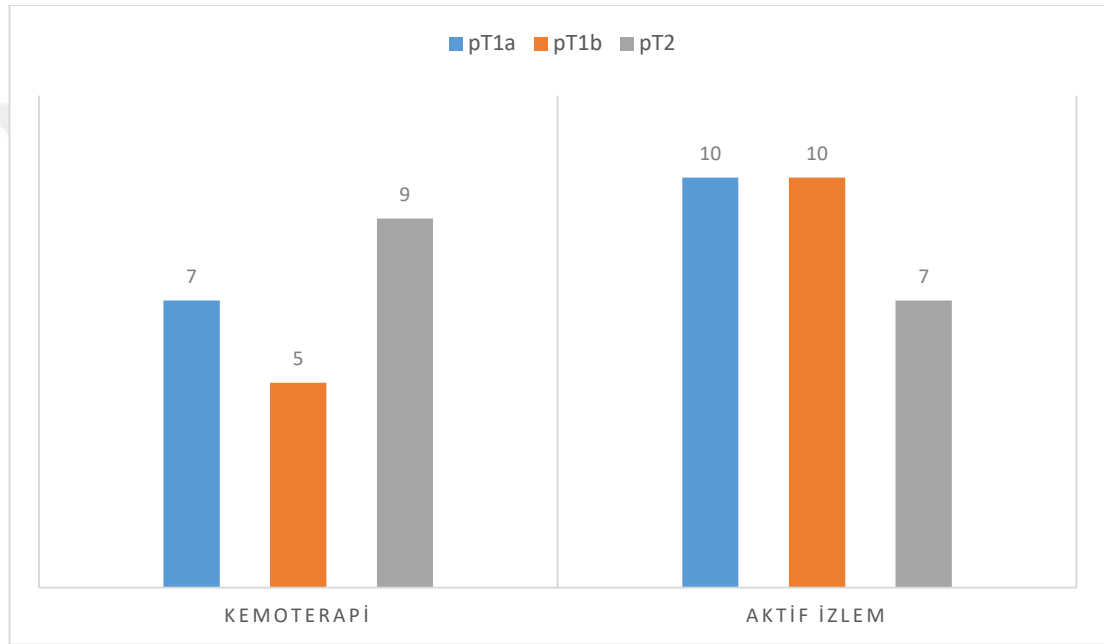
Tablo 20. Evre I NSGHT olgularının alt gruplara göre relaps için risk faktörlerinin genel dağılımını.

Risk faktörü	KT (n=21)	Aİ (n=27)	P
LVİ n (%)	8 (38,1)	7 (25,9)	0,367
Kitle boyutunun 4cm’den büyük olması	9 (42,9)	10 (37)	0,683
Embriyonel karsinom varlığı	20 (95,2)	23 (85,2)	0,369
Tunika Albuginea İnvazyonu	6 (28,6)	4 (14,8)	0,297

Tablo 21, Evre I NSGHT olgularının KT ve Aİ alt gruplarına göre patoloji özelliklerini içermektedir. Kemoterapi alt grubundaki olguların 8’inde (%38,1) LVİ görülürken, 9 (%42,9) olguda kitle boyutunun 4 cm’den büyük olduğu tespit edildi. Embriyonel

karsinom varlığı 20 (%95,2) olguda izlenirken, tunika albugenia invazyonu gözlenen 6 (%28,6) olgu görüldü. Aktif izlem alt grubunda ise 7 (%25,9) olguda LVI, 10 (%37,0) olguda kitle boyutu 4 cm'den büyük olması, 23 (%85,2) olguda embriyonel karsinom varlığı izlenirken, tunica albugenia invazyonu 4 (%14,8) olguda gözlemlendi. Ek olarak, her iki alt gruptaki olgularda tunica vaginalis invazyonu gözlenmedi. Yapılan istatistiksel analizde alt gruplar arasında anlamlı farklılık tespit edilmedi.

Şekil 22. Evre I NSGHT'lerde alt gruplara göre hastaların patolojik evre dağılımı



Evre I NSGHT grubundaki olgularda patolojik evre dağılımı, Şekil 21'de gösterilmiştir. Kemoterapi alt grubunda olguların %33,4'ü (7) pT1a, %23,8'i (5) pT1b ve %42,8'unun (9) ise pT2 patolojik evre olduğu görülmüştür. Aktif izlem alt grubunda ise olguların %37'si (10 olgu) pT1a, %37'si (10) pT1b ve %26'sının (7) ise pT2 evresinde olduğu görülmüştür. Her iki alt grupta da pT3 evresinde hastalık görülmemiştir.

Evre I NSGHT grubundaki olgularda KT alan ve Aİ ile takip edilen hastaların relaps gelişimi karşılaştırmasını incelediğimizde, KT alt grupta toplamda 2 (%9,5) olguda relaps gözlenirken, Aİ ile takip edilen alt grupta ise 1 (%3,7) hastada relaps gelişmiştir. Yapılan istatistiksel çalışmada, relaps gelişimi açısından alt gruplar arasında anlamlı

farklılık saptanmamıştır. Ortanca relaps gelişme süresi KT alt grubunda 21 ay iken, Aİ alt grubunda 13 ay olarak görülmüştür.

Tablo 21. Evre I NSGT’lerde relaps için risk faktörlerinin univariate lojistik regresyon analizi

Risk faktörü	Beta	OR (% 95 GA)	P
LVİ (ref: yok)	0,102	1,10 (0,09-13,24)	0,936
Kitle boyutunun 4cm’den büyük olması (ref: yok)	1,156	3,17 (0,26-37,77)	0,360
Embriyonel karsinom %50’den fazla olması (ref: yok)	0,492	1,63 (0,13-19,54)	0,697
Tunika Albuginea İnvazyonu (ref: yok)	0,693	2,00 (0,16-24,58)	0,588

GA: Güven aralığı Ref: Referans

Tablo 21’de Evre I NSGT’lerde relaps için risk faktörlerinin univariate lojistik regresyon analiz sonuçları verilmektedir. Relapsı için risk faktörü olarak değerlendirilen özelliklerden hiç birinin anlamlı olmadığı görüldü. Relaps gelişme riski LVİ neagtifliği olanlara göre pozitif olanlarda 1,1 kat, kitle boyutunun 4 cm’den büyük olanlarda, küçük olanlara göre 3,17 kat, EK’nın %50’den fazla olduğu olgularda EK bulunmayanlara nispete 1,63 kat, Tunika albuginea invazyonu olanlarda, invazyon olmayanlara kıyasla 2 kat daha fazla olduğu görüldü.

5 TARTIŞMA

Testis kanseri ürolojik malignitelerinin %5'inden sorumlu olmakla birlikte bu kanserin %95'inden fazlasını GHT oluşturmaktadır. Germ hücreli testis tümörlerinin çoğunluğunu oluşturan seminomların %80'ini, NSGHT'lerin ise %50-60' ını evre I olgular oluşturmaktadır (1, 82, 83). Çalışmamızda GHT tanısı almış olguların %63'ü evre I hastalık olup, seminomların %70'i, NSGHT'lerin ise %53'ünün evre I olduğu görülmüştür.

5.1 Seminom

Evre I seminomlarda uygun tedavi ile başarı oranı %100'e yaklaşmaktadır (84). Uzun yıllar, radikal orşiektomi sonrası RT altın standart tedavi olarak kabul edilmiştir. Ancak, gastrointestinal hastalıklar, ikincil kanser gelişimi, kardiyovasküler toksisite veya infertilite gibi geç yan etkiler nedeniyle evre I testis seminomlu hastalar için RT seçeneği, Avrupa kılavuzlarından çıkarılmıştır (85). Buna rağmen RT'nin KT'ye göre daha uygun tedavi olduğunu ve ikincil kanser gelişiminin teknolojinin gelişimiyle azaldığını savunan yayın da mevcuttur (86). Kliniğimizde RT 2014 yılında terk edilmiştir. 2014-2019 yılları arasında Aİ'ye uygun olmayan (düzenli kontrole gelemeyen) ve KT'yi kabul etmeyen 2 hastaya RT uygulanmıştır.

RT etkinliğinin değerlendirildiği çalışmalarda, ışınlamanın alanı veya dozunun azaltılmasıyla elde edilen tedavi etkinliğinin karboplatinli adjuvan KT kadar etkilili olduğunu göstermektedir (82). Ayrıca Aİ çalışmalarının sonuçları, özellikle aktif tedaviye (KT, RT) karşı kontrendikasyonu olan ve prognostik risk faktörleri olmayan hastalarda (tümör boyutunun 4 cm'den büyük olması, rete testis invazyonu varlığı, preoperatif tümör belirteçlerinin yükselmesi gibi durumlarda), aktif tedavilerle 5 yıllık sağkalımının benzer olduğunu ortaya koymuştur(82).

Literatürde evre I seminom tanılı olguların yaklaşık % 20-30'u KT, %8-20'si RT, %50-60'ı Aİ ile takip edilmiştir (83, 87, 88). Çalışmamızda bu oranlar sırasıyla KT, RT, Aİ %11; %16; %73 olup, literatürle benzerdir. KT (tek doz Karboplatin), relaps risk fakörleri olup sosyo-kültürel olarak (takipe uymayacak) Aİ'e uygun olmayan hastalara uygulanmıştır.

Mistretta ve arkadaşlarının 1988-2015 yılları arasında evre I seminom tanılı 11206 hastayı kapsayan çok çalışmalarıda sırasıyla 4434 (%40), 918 (%8) ve 5854 (%52)

hastaya orşiektomi sonrası Aİ, KT veya RT uygulanmıştır. Aİ ve KT oranları zamanla artmış, buna karşılık RT oranları azalmıştır. Aİ ile RT, Aİ ile KT ve RT ile KT karşılaştırmalarına odaklanan diğer tüm analizler, anlamlı farklılıklar göstermemiştir ($P > 0.5$) (89).

Bizim çalışmada tedavi gruplarındaki olgu dağılımı ise, 9'u (%11) KT, 13'ü (%16) RT almış, 59 (%73) olgu da Aİ'e alınmıştır. Radyoterapi oranındaki farklılık çalışmanın yapıldığı dönemde RT'nin halen altın standart olması ve klinikler arası olası farklı yaklaşımlar, olguların Aİ'ye uyumu ve olgu sayıları arasındaki farklılıklar olarak sıralanabilir. Relaps oranları açısından karşılaştırıldığında her iki çalışmada da Aİ ile aktif tedavi (KT, RT) grupları arasında belirgin fark izlenmemiştir.

Bir diğer çalışmada Mrinakova ve arkadaşları, 2011 ile 2020 yılları arasında 139 hastayla yapılan, tek merkezli prospektif çalışmalarında, KT verilen 62 (%44) ve Aİ'ye alınan 77 (%56) hastalarda relaps gelişimini karşılaştırmış ve KT grubunda 5 (%8.1), Aİ grubunda ise 10 (%13.0) hastada nüks izlenirken, progresyonsuz sağkalım açısından herhangi bir fark bulunmamıştır. Median nüks gelişme süreleri KT ve Aİ alt gruplarında sırasıyla 13 ve 14 ay olarak izlenmiştir (85).

Serimiz ile karşılaştırıldığında KT alt grubunda olgu sayının çok olması, RT alt grubunun olmaması düşünülebilir. Median relaps süresinin çalışmamızla (KT alt grubunda 21 ay, Aİ alt grubunda 13 ay) benzer olduğu görülmektedir. Relaps açısından karşılaştırdığımızda iki çalışma da benzer sonuçlar vermektedir.

Warde ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada evre I seminomlarda relaps risk faktörleri değerlendirilmiştir. Dört farklı merkezden Aİ ile takip edilen 638 hastanın dahil edildiği bu çalışmada, hastaların %18.2'sinde ($n=121$) relaps geliştiği tespit edilmiştir. Relaps gelişen hastalarda, LVİ, rete testis invazyonu ve kitle boyutunun 4 cm'den büyük olması gibi risk faktörleri incelenmiştir. Yapılan analizler sonucunda, rete testis invazyonu ve kitle boyutunun 4 cm'den büyük olmasının relaps açısından en önemli risk faktörleri olarak tespit edilmiştir (90).

Çalışmamız Aİ alt grubunda nüks oranı (%11,8) benzer olduğu görülmektedir. Relaps için prognostik faktörler açısından değerlendirdiğimizde ise, çalışmamızın tek merkezli ve sınırlı olguyu kapsamaması, nüks gelişen olgu sayısının az olması, relaps risk faktörleri değerlendirmesi için yetersiz olduğunu göstermektedir. Bu nedenle, daha geniş

katılımlı ve farklı merkezlerin de dahil olduğu çok merkezli çalışmaların yapılması, elde edilen sonuçları daha güvenilir kılacaktır.

5.2 NSGHT

Non-seminomatoz germ hücre tümörlerinin yaklaşık %50'si klinik evre I olup bu hastaların daha ileri yönetimi hala tartışmalıdır (91). Düşük riskli hastalar için aktif izlem önemli bir seçenek olup, kimi yazarlara göre yüksek riskli hastalarda bile (yüksek embriyonel karsinoma bileşeni ve LVİ + olanlar) uygulanabilir. Bununla birlikte, uzun süreli takip gerektirmesi, nüks durumunda yoğun KT'ye ihtiyaç duyulması ve sık yapılan BT taramalarından kaynaklanan radyasyon maruziyeti nedeniyle ikincil malignitelerin ortaya çıkma riski gibi dezavantajları vardır. Bir veya iki kür BEP KT, Aİ'ye iyi bir alternatif olup düşük nüks oranına sahiptir. Ancak çoğu hastanın gereğinden fazla tedavi edilme riski ve bununla birlikte KT'ye bağlı toksisite gibi kayda değer endişeler vardır (91). RPLND, özellikle yüksek riskli hastalarda KT'yi önlemek amaçlı uygulanmıştır. Ancak yüksek cerrahi morbidite ve komplikasyon riski taşımaktadır (92).

Kollmannsberger ve arkadaşlarının 1983-2012 yılları arasında gerçekleştirdiği çok merkezli Aİ ile takip edilen 1139 olguyu kapsayan çalışmasında, olguların 221'inde (%19) nüks meydana geldiği belirtilmiştir. NSGHT grubunda tüm nüks eden olgular için, nüks için geçen süre medyan 6 aydır (1-75 ay). Nükslerin çoğunluğu 2 yıl içinde meydana gelmiştir, 3 yıl boyunca hastalıksız olan 938 olgunun sadece 12'sinde (%1) ilerleyen dönemlerde nüks meydana gelmiştir (93).

Serimizde, Aİ alt grubunda nüks oranı %3 olarak tespit edilmiştir. İki seri karşılaştırıldığında görülen fark çalışmamızın tek merkezli olması ve daha az hastayı kapsamaması ile açıklanabilir. Ek olarak radyolojik görüntüleme yöntemlerinin zamanla gelişmesi, çalışmanın yapıldığı ilk zamanlarda olguların gerçekte olduğu evreden daha düşük evrede tanımlanmasına neden olabilir. Çalışmamızda Aİ alt grubunda sadece 1 olguda nüks geliştiği dikkate alınırsa medyan nüks gelişme süreleri arasındaki fark için yorum yapmak güçtür.

Gümüş ve arkadaşlarının 1999-2013 yılları arasında çok merkezli, 201 olguyu kapsayan çalışmalarında, evre I NSGHT'li 201 hastanın 110'una (%54,7) adjuvan KT uygulanırken, 91 hastaya (%45,3) Aİ uygulanmıştır. Aktif izleme alınan olguların

ortalama takip süresi 34 ay (8-162 ay aralığında) olup, 17 olguda (%18,3) nüks görülmüştür. Adjuvan KT uygulanan grupta sadece bir hastada (%1,2) nüks geliştiği izlenmiştir. Aktif izlem ile takip edilen olgularda, adjuvan KT uygulananlara göre nüks oranı anlamlı derecede yüksek izlenmiştir. Relaps için risk faktörlerine bakıldığında, LVİ varlığı ve rete testis invazyonu istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Embriyonel karsinom varlığı ve tümör boyutu ise relaps gelişimi açısından anlamlı bulunmamıştır (94).

Kemoterapi ve Aİ'e alınan olgu oranları çalışmamız ile benzerdir. Relaps oranları ve relaps için risk faktörleri karşılaştırıldığında ise çalışmalar arasında fark olduğu görülmektedir. Çalışmanın çok merkezli yapılması, daha çok olguyu kapsaması, Aİ'ye alınan olgular arasında relaps için risk faktörleri olan olguların çalışmamıza göre yüksek oranda bulunması, çalışmanın yapıldığı zaman aralığı ve kliniklere göre tercih edilen radyolojik görüntüleme teknikleri arasındaki farklılık (daha yüksek evre hastaların daha düşük evre hesaplanması), farkın oluşmasının nedenleri arasında değerlendirilebilir.

Bir diğer çalışmada Nayan ve arkadaşları evre I NSGHT'lerde relaps risk faktörlerini değerlendirmiş, embriyonel karsinom varlığı relaps için prognostik faktör olduğu, rete testis invazyonunun ise bu açıdan anlamsız olduğu bildirilmiştir (95).

Shinoda ve arkadaşlarının yaptığı 159 olguyu kapsayan çalışmada, adjuvan tedavi alan (n=27) ve Aİ'ye alınan (n=132) gruplar arasında relaps gelişimi açısından herhangi bir farklılık bulunmamıştır (96).

Dieckmann ve arkadaşlarının 2004 ila 2020 yılları arasında 6 avrupa ülkesi ve 33 merkezi kapsayan çalışmasında, evre I NSGHT tanılı 423 hastaya 1 kür BEP uygulanmıştır. Takiplerinde 13 (%3,1) olguda nüks gelişmiştir. Median nüks gelişme süresi 13 ay olarak hesaplanmıştır (97). Çalışmamız KT alt grubu ile karşılaştırıldığında yine benzer sonuçlar görülmüştür.

Hyams ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, evre I NSGT tanılı 91 hastaya laparoskopik RPLND yapılmış ve sonuçları değerlendirilmiş, %4 oranda intraoperatif komplikasyon gelişmiş ve açık cerrahiye geçilmiştir. Postoperatif 9 hastada komplikasyon gelişmiş, bunlardan 2'si Clavien III-IV olarak görülmüştür. Yirmisekiz (%31) hastada histopatolojik olarak lenf nodu metastazı saptanmıştır. Takiplerinde 5

(%5,4) hastada retroperitoneal olmayan nüks izlenmiştir (98). Kliniğimizde evre I NSGHT tanılı olgulara yüksek cerrahi morbidite ve olası komplikasyonlar nedeniyle RPLND tercih edilmemektedir.

5.3 Limitasyonlar

Bu çalışmamızda en önemli kısıtlayıcı faktörler olarak çalışmanın retrospektif dizaynına bağlı olarak, veritabanında verilerin eksik girişi veya kaybı, zamanla değişen takip ve tedavi protokolleri, takibe uymayan ya da farklı merkezlerde takibe alınan hastalar çalışmaya alınacak hasta sayılarını kısıtlamaktadır.

Çalışmamızın diğer bir önemli kısıtlaması ise verilerin yalnızca tek bir merkezden elde edilmiş olmasıdır. Hastanemiz Karadeniz bölgesinin en donanımlı ve kapasitesi en yüksek olan hastanesi olsa da, farklı kliniklerden elde edilen verilerle daha fazla olguyu kapsayan çalışma sonuçları hem relaps hem de replas için prognostik risk faktörlerini belirlemede daha değerli olabilir.

Relaps sayılarının düşük olması nedeniyle çalışmamızın sağkalım analizlerini ve relapsı öngören faktörlerin değerlendirilmesinde gücünü sınırlandıran bir faktördür. Düşük relaps oranları istenen bir sonuç olmasına karşın, istatistiksel olarak anlamlı sonuçlara ulaşmayı zorlaştırmaktadır. Bu durum, belirli faktörlerin relaps riskini tahmin etme yeteneğini doğru bir şekilde değerlendirmemize olanak tanımamaktadır.

6 SONUÇLAR VE ÖNERİLER

Evre I seminom tanılı olgular, KT ve RT yan etkilerinden korunmak için Aİ tercih edilebilir bir alternatiftir. Aktif izleme alınacak hastaların seçiminde, takip protokollerine uyum sağlayacak olguların seçilmesi gelişecek nükslerin daha erken bulunmasına ve tedavi morbiditesinin daha az olmasına olanak sağlayacaktır.

Evre I NSGHT grubunda ise, RPLND, invaziv bir girişim olduğundan beraberinde ciddi komplikasyonları da getirebilirken, KT'nin ciddi sistemik yan etkileri de bulunmaktadır. Bu nedenle, evre I NSGHT tanılı uygun hastalarda Aİ seçimi yapılmalı ve hastalar düzenli bir şekilde yakın takip altında tutulmalıdır. Böylelikle olası relaps veya metastaz durumlarının erken tespit edilmesi ve gerekli tedavi yöntemlerinin zamanında uygulanması sağlanabilir. Sonuç olarak, her iki durumda da hastaların takip ve tedavi süreçleri ve hastanın özellikleri göz önünde bulundurularak bireyselleştirilmelidir.

Testis tümörlerinin görülme oranı düşük olsa da, çok merkezli ve daha çok olguyu kapsayan çalışmaların yapılması adjuvan tedavi ve Aİ için uygun olguların belirlenmesinde ve bu bağlamda olguları gereksiz adjuvan tedavilere bağlı yan etkilerinden korumakta daha değerli bilgiler sunacaktır.

7 KAYNAKLAR

1. Khan O, Protheroe A. Testis cancer. *Postgrad Med J*. 2007;83(984):624-32.
2. Boormans JL, Mayor de Castro J, Marconi L, Yuan Y, Laguna Pes MP, Bokemeyer C, et al. Testicular Tumour Size and Rete Testis Invasion as Prognostic Factors for the Risk of Relapse of Clinical Stage I Seminoma Testis Patients Under Surveillance: a Systematic Review by the Testicular Cancer Guidelines Panel. *Eur Urol*. 2018;73(3):394-405.
3. Gabrilove JL, Nicolis GL, Mitty HA, Sohval AR. Feminizing interstitial cell tumor of the testis: personal observations and a review of the literature. *Cancer*. 1975;35(4):1184-202.
4. Sobotta J. Sobotta: atlas de anatomía humana: Ed. Médica Panamericana; 2006.
5. Utiger, Robert D.. "testis". *Encyclopedia Britannica*, 18 Feb. 2023, <https://www.britannica.com/science/testis>. Accessed 20 March 2023.
6. Tanagho EA, Lue TF. *Anatomy of genitourinary tract*, Smith and Tanagho's General Urology, 19th edition, Jack W. McAninch and Tom F. Lue, USA; 2020. p. 1-17.
7. Sam D. Graham TEK. *Anatomy of e Bladder*. Glenn's Urologic Surgery, Seventh Edition. 2010:85-91.
8. Gray H. *Anatomy of the Human Body* 1918.
9. Benzi TC, Logsdon NT, Sampaio FJB, Favorito LA. Testicular arteries anatomy applied to fowler-stephens surgery in high undescended testis - a narrative review. *Int Braz J Urol*. 2022;48(1):8-17.
10. Güncel Üroloji Genişletilmiş ve Güncellenmiş 3. Baskı (pp.30-45) Publisher: Türk Üroloji Akademisi.
11. Yeh SD, Morse MJ, Grando R, Kleinert EL, Whitmore WF, Jr. Lymphoscintigraphic studies of lymphatic drainage from the testes. *Clin Nucl Med*. 1986;11(12):823-7.
12. John M Park. Chapter 122: Embriology of Genital Tract. *Campbell –Wash Urology* 12 th edition, Editor: Alan J. Wein, 2016;2823-2848. 21/03/2023
13. Embryology, Human—Textbooks. 2. Abnormalities, Human—Textbooks. I. Langman, Jan. Medical embryology. II. Title. III. Title: Medical embryology. [DNLM: 1. Embryology. 2. Congenital Abnormalities. QS 604] QM601.L35 2012.
14. Neto FTL, Bach PV, Najari BB, Li PS, Goldstein M. Spermatogenesis in humans and its aecting factors. *Semin Cell Dev Biol*. 2016 Nov;59:10–26.
15. Fink G. 60 YEARS OF NEUROENDOCRINOLOGY: MEMOIR: Harris' neuroendocrine revolution: of portal vessels and self-priming. *J Endocrinol*. 2015 Aug;226(2):T13-24. .

16. Miller WL, Auchus RJ. e molecular biology, biochemistry, and physiology of human steroidogenesis and its disorders. *Endocr Rev.* 2011 Feb;32(1):81–151.
17. Rochira V, Carani C. Aromatase deficiency in men: a clinical perspective. *Nat Rev Endocrinol.* 2009 Oct;5(10):559–68. .
18. Mawhinney MG, Neubauer BL. Actions of estrogen in the male. *Invest Urol.* 1979 May;16(6):409–20.
19. Nassar GN, Leslie SW. Physiology, Testosterone. In *Treasure Island (FL)*; 2021.
20. Cheng L, Albers P, Berney DM, Feldman DR, Daugaard G, Gilligan T, et al. Testicular cancer. *Nat Rev Dis Primers.* 2018;4(1):29.
21. Park JS, Kim J, Elghiaty A, Ham WS. Recent global trends in testicular cancer incidence and mortality. *Medicine (Baltimore).* 2018 Sep;97(37):e12390. doi:10.1097/MD.00000000000012390
22. Bosl GJ, Motzer RJ. Testicular germ-cell cancer. *N Engl J Med.* 1997;337(4):242-53.
23. Laguna MP, Albers P, Algaba F et al. EAU Guidelines on Testicular Cancer. EAU Guidelines Oice, Arnhem, e Netherlands. <https://uroweb.org/guideline/testicular-cancer/> 2021. Acsesed 23/03/2023
24. Baird DC, Meyers GJ, Hu JS. Testicular Cancer: Diagnosis and Treatment. *Am Fam Physician.* 2018 Feb15;97(4):261-268.
25. Coursey Moreno C, Small WC, Camacho JC, Master V, Kokabi N, Lewis M, et al. Testicular tumors: what radiologists need to know--differential diagnosis, staging, and management. *Radiographics.* 2015;35(2):400-15.
26. Pierorazio PM, Cheaib JG, Tema G, Patel HD, Gupta M, Sharma R, et al. Performance Characteristics of Clinical Staging Modalities for Early Stage Testicular Germ Cell Tumors: A Systematic Review. *J Urol.* 2020;203(5):894-901.
27. Cassidy FH, Ishioka KM, McMahon CJ, et al. MR imaging of scrotal tumors and pseudotumors. *Radiographics.* 2010;30(3):665-683. .
28. Laspas FD. CT and MRI Findings in Testicular Cancer. In: Gouliamos AD, Andreou JA, Kosmidis PA, editors. *Imaging in Clinical Oncology.* Cham: Springer International Publishing; 2018. p. 553-6.
29. Oechsle K, Hartmann M, Brenner W, Venz S, Weissbach L, Franzius C, et al. [18F]Fluorodeoxyglucose positron emission tomography in nonseminomatous germ cell tumors after chemotherapy: the German multicenter positron emission tomography study group. *J Clin Oncol.* 2008;26(36):5930-5.
30. Hires M, Jane E, Mego M, Chovanec M, Kasak P, Tkac J. Glycan Analysis as Biomarkers for Testicular Cancer. *Diagnostics (Basel).* 2019;9(4).
31. Hori K, Uematsu K, Yasoshima H, Yamada A, Sakurai K, Ohya M. Testicular seminoma with human chorionic gonadotropin production. *Pathol Int.* 1997;47(9):592-9.

32. Gilligan TD, Seidenfeld J, Basch EM, Einhorn LH, Fancher T, Smith DC, 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(20):3388-404.
33. Mencil PJ, Motzer RJ, Mazumdar M, Vlamis V, Bajorin DF, Bosl GJ. Advanced seminoma: treatment results, survival, and prognostic factors in 142 patients. *J Clin Oncol*. 1994;12(1):120-6.
34. Leão R, Ahmad AE, Hamilton RJ. Testicular Cancer Biomarkers: A Role for Precision Medicine in Testicular Cancer. *Clin Genitourin Cancer*. 2019;17(1):e176-e83.
35. Williamson SR, Delahunt B, Magi-Galluzzi C, Algaba F, Egevad L, Ulbright TM, 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(3):335-46.
36. Marko J, Wolfman DJ, Aubin AL, Sesterhenn IA. Testicular Seminoma and Its Mimics: From the Radiologic Pathology Archives. *Radiographics*. 2017;37(4):1085-98.
37. Nauman M, Leslie SW. Nonseminomatous Testicular Tumors. StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing Copyright © 2023, StatPearls Publishing LLC.; 2023.
38. Cruz Guerra NA, Mayayo Dehesa T, Cuesta Roca C, Arias Fúnez F, Sánchez Encinas M, Escudero Barrilero A. [Testicular embryonal carcinoma with contralateral synchronous intratubular germ cell neoplasia: analysis of a case]. *Actas Urol Esp*. 2000;24(6):491-5.
39. Kattuo ML, Dunton CJ. Yolk Sac Tumors. StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing Copyright © 2023, StatPearls Publishing LLC.; 2023.
40. Cornejo KM, Frazier L, Lee RS, Kozakewich HP, Young RH. Yolk Sac Tumor of the Testis in Infants and Children: A Clinicopathologic Analysis of 33 Cases. *Am J Surg Pathol*. 2015;39(8):1121-31.
41. Farci F, Shamsudeen S. Testicular Teratoma. StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing Copyright © 2023, StatPearls Publishing LLC.; 2023.
42. EAU Guidelines Office, Arnhem, The Netherlands. <http://uroweb.org/guidelines/compilations-of-all-guidelines/testicular-cancer/chapter/staging-amp-classification-systems>. Accessed 24/03/2023
43. Beyer J, Collette L, Daugaard G, et al. Prognostic factors in advanced seminoma: An analysis from the IGCCCG Update Consortium. *Journal of Clinical Oncology*, 2020. 38: 386. .
44. Koschel SG, Wong LM. Radical inguinal orchidectomy: the gold standard for initial management of testicular cancer. *Transl Androl Urol*. 2020;9(6):3094-102.
45. Surgery Illustrated – Surgical Atlas Inguinal orchidectomy for testicular cancer. JOURNAL COMPILATION © 2009 BJU INTERNATIONAL, <https://bjui-journals.onlinelibrary.wiley.com/doi/pdf/10.1111/j.1464-410X.2009.08434.x> (04.04.2023).

46. Nason GJ, Aditya I, Leao R, Anson-Cartwright L, Jewett MAS, O'Malley M, et al. Partial orchiectomy: The Princess Margaret cancer centre experience. *Urol Oncol*. 2020;38(6):605.e19-.e24.
47. Nason GJ, Hamilton RJ. Robotic RPLND for stage IIA/B nonseminoma: the Princess Margaret Experience. *World J Urol*. 2022;40(2):335-42.
48. Donohue JP, Thornhill JA, Foster RS, Rowland RG, Bihrl R. Retroperitoneal lymphadenectomy for clinical stage A testis cancer (1965 to 1989): modifications of technique and impact on ejaculation. *J Urol*. 1993;149(2):237-43.
49. Pearce S, Steinberg Z, Eggener S. Critical evaluation of modified templates and current trends in retroperitoneal lymph node dissection. *Curr Urol Rep*. 2013;14(5):511-7.
50. Weissbach L, Boedefeld EA. 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*. 1987;138(1):77-82.
51. Bhayani SB, Allaf ME, Kavoussi LR. Laparoscopic RPLND for clinical stage I nonseminomatous germ cell testicular cancer: current status. *Urol Oncol*. 2004;22(2):145-8.
52. Hiester A, Nini A, Fingerhut A, Siemer R, Winter C, Albers P, et al. Preservation of Ejaculatory Function After Postchemotherapy Retroperitoneal Lymph Node Dissection (PC-RPLND) in Patients With Testicular Cancer: Template vs. Bilateral Resection. *Frontiers in Surgery*. 2019;5.
53. EAU Guidelines Office, Arnhem, The Netherlands. <http://uroweb.org/guidelines/compilations-of-all-guidelines/testicular-cancer/chapter/disease-management>. 05.04.2023.
54. Alexander EJ, White IM, Horwich A. Update on management of seminoma. *Indian J Urol*. 2010;26(1):82-91.
55. Groll RJ, Warde P, Jewett MA. A comprehensive systematic review of testicular germ cell tumor surveillance. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2007;64(3):182-97.
56. Oliver RT, Mead GM, Rustin GJ, Joffe JK, Aass N, Coleman R, et al. Randomized trial of carboplatin versus radiotherapy for stage I seminoma: mature results on relapse and contralateral testis cancer rates in MRC TE19/EORTC 30982 study (ISRCTN27163214). *J Clin Oncol*. 2011;29(8):957-62.
57. Horwich A, Fossa SD, Huddart R, Dearnaley DP, Stenning S, Aresu M, et al. Second cancer risk and mortality in men treated with radiotherapy for stage I seminoma. *Br J Cancer*. 2014;110(1):256-63.
58. Patel HD, Srivastava A, Alam R, Joice GA, Schwen ZR, Semerjian A, et al. Radiotherapy for stage I and II testicular seminomas: Secondary malignancies and survival. *Urol Oncol*. 2017;35(10):606.e1-.e7.
59. Classen J, Schmidberger H, Meisner C, Souchon R, Sautter-Bihl ML, Sauer R, et al. Radiotherapy for stages IIA/B testicular seminoma: final report of a prospective multicenter clinical trial. *J Clin Oncol*. 2003;21(6):1101-6.

60. Chung PW, Gospodarowicz MK, Panzarella T, Jewett MA, Sturgeon JF, Tew-George B, et al. Stage II testicular seminoma: patterns of recurrence and outcome of treatment. *Eur Urol.* 2004;45(6):754-59; discussion 9-60.
61. Giannatempo P, Greco T, Mariani L, Nicolai N, Tana S, Farè E, et al. Radiotherapy or chemotherapy for clinical stage IIA and IIB seminoma: a systematic review and meta-analysis of patient outcomes. *Ann Oncol.* 2015;26(4):657-68.
62. Hu B, Shah S, Shojaei S, Daneshmand S. Retroperitoneal Lymph Node Dissection as First-Line Treatment of Node-Positive Seminoma. *Clin Genitourin Cancer.* 2015;13(4):e265-e9.
63. Bokemeyer C, Kollmannsberger C, Stenning S, Hartmann JT, Horwich A, Clemm C, et al. Metastatic seminoma treated with either single agent carboplatin or cisplatin-based combination chemotherapy: a pooled analysis of two randomised trials. *Br J Cancer.* 2004;91(4):683-7.
64. de Wit R, Stoter G, Kaye SB, Sleijfer DT, Jones WG, ten Bokkel Huinink WW, et al. Importance of bleomycin in combination chemotherapy for good-prognosis testicular nonseminoma: a randomized study of the European Organization for Research and Treatment of Cancer Genitourinary Tract Cancer Cooperative Group. *J Clin Oncol.* 1997;15(5):1837-43.
65. Fizazi K, Delva R, Caty A, Chevreau C, Kerbrat P, Rolland F, et al. A risk-adapted study of cisplatin and etoposide, with or without ifosfamide, in patients with metastatic seminoma: results of the GETUG S99 multicenter prospective study. *Eur Urol.* 2014;65(2):381-6.
66. Hofmockel G, Gruss A, Theiss M. Chemotherapy in advanced seminoma and the role of postcytostatic retroperitoneal lymph node dissection. *Urol Int.* 1996;57(1):38-42.
67. 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.
68. Mosharafa AA, Foster RS, Leibovich BC, Bihrlé R, Johnson C, Donohue JP. Is post-chemotherapy resection of seminomatous elements associated with higher acute morbidity? *J Urol.* 2003;169(6):2126-8.
69. Powles TB, Bhardwa J, Shamash J, Mandalia S, Oliver T. The changing presentation of germ cell tumours of the testis between 1983 and 2002. *BJU Int.* 2005;95(9):1197-200.
70. Hamilton RJ, Nayan M, Anson-Cartwright L, Atenafu EG, Bedard PL, Hansen A, et al. Treatment of Relapse of Clinical Stage I Nonseminomatous Germ Cell Tumors on Surveillance. *J Clin Oncol.* 2019;37(22):1919-26.
71. Chevreau C, Mazerolles C, Soulié M, Gaspard MH, Mourey L, Bujan L, 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; discussion 14-5.

72. Tandstad T, Dahl O, Cohn-Cedermark G, Cavallin-Stahl E, Stierner U, Solberg A, et al. Risk-adapted treatment in clinical stage I nonseminomatous germ cell testicular cancer: the SWENOTECA management program. *J Clin Oncol*. 2009;27(13):2122-8.
73. Nicolai N, Tarabelloni N, Gasperoni F, Catanzaro M, Stagni S, Torelli T, et al. Laparoscopic Retroperitoneal Lymph Node Dissection for Clinical Stage I Nonseminomatous Germ Cell Tumors of the Testis: Safety and Efficacy Analyses at a High Volume Center. *J Urol*. 2018;199(3):741-7.
74. Stephenson AJ, Bosl GJ, Motzer RJ, Bajorin DF, Stasi JP, Sheinfeld J. Nonrandomized comparison of primary chemotherapy and retroperitoneal lymph node dissection for clinical stage IIA and IIB nonseminomatous germ cell testicular cancer. *J Clin Oncol*. 2007;25(35):5597-602.
75. Neuenschwander A, Lonati C, Antonelli L, Papachristofilou A, Cathomas R, Rothermundt C, et al. Treatment Outcomes for Men with Clinical Stage II Nonseminomatous Germ Cell Tumours Treated with Primary Retroperitoneal Lymph Node Dissection: A Systematic Review. *Eur Urol Focus*. 2022.
76. de Wit R, Stoter G, Sleijfer DT, Neijt JP, ten Bokkel Huinink WW, de Prijck L, et al. Four cycles of BEP vs four cycles of VIP in patients with intermediate-prognosis metastatic testicular non-seminoma: a randomized study of the EORTC Genitourinary Tract Cancer Cooperative Group. European Organization for Research and Treatment of Cancer. *Br J Cancer*. 1998;78(6):828-32.
77. Fizazi K, Pagliaro L, Laplanche A, Fléchon A, Mardiak J, Geoffrois L, et al. Personalised chemotherapy based on tumour marker decline in poor prognosis germ-cell tumours (GETUG 13): a phase 3, multicentre, randomised trial. *Lancet Oncol*. 2014;15(13):1442-50.
78. Nason GJ, Jewett MAS, Bostrom PJ, Goldberg H, Hansen AR, Bedard PL, et al. Long-term Surveillance of Patients with Complete Response Following Chemotherapy for Metastatic Nonseminomatous Germ Cell Tumor. *Eur Urol Oncol*. 2021;4(2):289-96.
79. Nicolai N, Cattaneo F, Biasoni D, Catanzaro M, Torelli T, Zazzara M, et al. Laparoscopic Postchemotherapy Retroperitoneal Lymph-Node Dissection Can Be a Standard Option in Defined Nonseminomatous Germ Cell Tumor Patients. *J Endourol*. 2016;30(10):1112-9.
80. EAU Guidelines Office, Arnhem, The Netherlands. <http://uroweb.org/guidelines/compilations-of-all-guidelines/testicular-cancer/chapter/followup-after-curative-therapy> 06.04.2023
81. Clavien PA, Barkun J, de Oliveira ML, Vauthey JN, Dindo D, Schulick RD, et al. The Clavien-Dindo classification of surgical complications: five-year experience. *Ann Surg*. 2009;250(2):187-96.
82. Vyskocil J, Poprach A, Petráková K, Lakomý R, Vyzula R, Coupek P. [Treatment of seminoma I stage disease]. *Klin Onkol*. 2008;21(3):86-92.
83. Huang MM, Su ZT, Cheaib JG, Biles MJ, Allaf ME, Patel HD, et al. Cost-effectiveness Analysis of Non-risk-adapted Active Surveillance for

- Postorchiectomy Management of Clinical Stage I Seminoma. *Eur Urol Focus*. 2021;7(6):1409-17.
84. Bumbasirevic U, Zivkovic M, Petrovic M, Coric V, Lisicic N, Bojanic N. Treatment options in stage I seminoma. *Oncol Res*. 2022;30(3):117-28.
 85. Mrinakova B, Kajo K, Lehotska V, Ondrusova M, Balogova S, Pinakova Z, et al. Stage I testicular seminoma risk-adapted therapeutic management. *Neoplasma*. 2021;68(3):613-20.
 86. Yathiraj PH, Sharan K, Fernandes DJ, Vidyasagar MS. Adjuvant treatment for Stage I seminoma: Why radiotherapy is better than carboplatin. *J Cancer Res Ther*. 2016;12(4):1216-9.
 87. Petrelli F, Coinu A, Cabiddu M, Ghilardi M, Borgonovo K, Lonati V, 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.
 88. Frankel JK, Caumont F, DeBerg HA, Flores JP, Porter CR. Contemporary trends in management of stage 1 seminoma. *Urol Oncol*. 2021;39(4):240.e1-e8.
 89. Mistretta FA, Mazzone E, Palumbo C, Knipper S, Tian Z, Nazzani S, et al. Contemporary Assessment of Survival Rates in Stage I Testicular Seminoma: A Population-Based Comparison Between Surveillance and Active Treatment After Orchiectomy. *Clin Genitourin Cancer*. 2019;17(4):e793-e801.
 90. Warde P, Specht L, Horwich A, Oliver T, Panzarella T, Gospodarowicz M, et al. Prognostic factors for relapse in stage I seminoma managed by surveillance: a pooled analysis. *J Clin Oncol*. 2002;20(22):4448-52.
 91. Ahluwalia P, Gautam G. Current Concepts in Management of Stage I NSGCT. *Indian J Surg Oncol*. 2017;8(1):51-8.
 92. Winter C, Hiester A. Treatment of clinical stage I non-seminoma. *Asian J Urol*. 2021;8(2):161-9.
 93. Kollmannsberger C, Tandstad T, Bedard PL, Cohn-Cedermark G, Chung PW, Jewett MA, et al. Patterns of relapse in patients with clinical stage I testicular cancer managed with active surveillance. *J Clin Oncol*. 2015;33(1):51-7.
 94. Gumus M, Bilici A, Odabas H, Ustaalioglu BBO, Kandemir N, Demirci U, et al. Outcomes of surveillance versus adjuvant chemotherapy for patients with stage IA and IB nonseminomatous testicular germ cell tumors. *World J Urol*. 2017;35(7):1103-10.
 95. Nayan M, Jewett MA, Hosni A, Anson-Cartwright L, Bedard PL, Moore M, et al. Conditional Risk of Relapse in Surveillance for Clinical Stage I Testicular Cancer. *Eur Urol*. 2017;71(1):120-7.
 96. Shinoda Y, Matsui Y, Fujimoto H. Outcomes of active surveillance of clinical stage I non-seminomatous germ cell tumors: sub-analysis of the multi-institutional nationwide case series of the Japanese Urological Association. *Jpn J Clin Oncol*. 2018;48(6):565-9.

97. Dieckmann KP, Pokrivcak T, Geczi L, Niehaus D, Dralle-Filiz I, Matthies C, et al. Single-course bleomycin, etoposide, and cisplatin (1xBEP) as adjuvant treatment in testicular nonseminoma clinical stage 1: outcome, safety, and risk factors for relapse in a population-based study. *Ther Adv Med Oncol.* 2022;14:17588359221086813.
98. Hyams ES, Pierorazio P, Proteek O, Sroka M, Kavoussi LR, Allaf ME. Laparoscopic retroperitoneal lymph node dissection for clinical stage I nonseminomatous germ cell tumor: a large single institution experience. *J Urol.* 2012;187(2):487-92.



EKLER

Ek 1: Klinik Araştırmalar Etik Kurulu



T.C.
ONDOKUZ MAYIS ÜNİVERSİTESİ
KLİNİK ARAşTIRMALAR ETİK KURULU

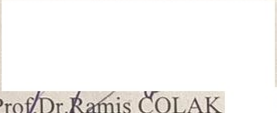
Sayı: B.30.2.ODM.0.20.08/ 344

27.07.2023

Sayın Prof.Dr.Yarkin Kamil Yakupoğlu

Etik Kurulumuza sunmuş olduğunuz Evre I Germ Hücreli Testis Tümörlerinde Adjuvan Tedavi Ve Aktif İzlem Olgularının Klinik Ve Labaratuvar Sonuçlarının Karşılaştırılması başlıklı OMÜ KAEK 2023/220 Karar nolu Dosya taraması nitelikli araştırma projeniz amaç, gerekçe, yaklaşım ve yöntemle ilgili açıklamaları açısından Klinik Araştırmalar Etik Kurulu yönergesine göre incelenmiş ve etik açıdan bir sakınca olmadığına, çalışmanın süresi 6 ayı geçerse 6 aylık bildirimlerinin yapılmasına, çalışma tamamlandıktan sonra sonucunun tarafımıza en geç üç(3) ay içerisinde bildirilmesine 26.07.2023 tarihli Etik kurulumuzda oy birliği ile karar verilmiştir.

Bilgilerinize arz/rica ederim.


Prof.Dr.Ramis ÇOLAK
Klinik Araştırmalar Etik Kurulu Başkanı

Ek 2: Orjinallik Raporu

%7 BENZERLİK ENDEKSİ	%7 İNTERNET KAYNAKLARI	%1 YAYINLAR	% ÖĞRENCİ ÖDEVLERİ
BİRİNCİL KAYNAKLAR			
1	www.uroturk.org.tr İnternet Kaynağı		%4
2	uroturk.org.tr İnternet Kaynağı		%1
3	acikerisim.omu.edu.tr İnternet Kaynağı		%1
4	İsmail SELVİ, Halil BAŞAR. "Testiküler kitleyle başvuran hastaların demografik ve klinik verileri ve genel sağkalıma etki eden faktörler", Yeni Üroloji Dergisi, 2020 Yayın		<%1
5	HAMİDİ, Nurullah, SÜER, Evren, GÖKÇE, Mehmet İlker and BEDÜK, Yaşar. "Testis Tümörlü Hastalarda Ameliyat Öncesi Bakılan", Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi, 2017. Yayın		<%1
6	vs1.doczz.cz İnternet Kaynağı		<%1
7	paperzz.com İnternet Kaynağı		<%1

8	docplayer.biz.tr internet Kaynağı	<% 1
9	ghs.asyod.org internet Kaynağı	<% 1
10	coek.info internet Kaynağı	<% 1
11	acikbilim.yok.gov.tr internet Kaynağı	<% 1
12	dergipark.org.tr internet Kaynağı	<% 1
13	www.acarindex.com internet Kaynağı	<% 1