

**T.C.
ABANT İZZET BAYSAL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**TESTİS KANSERLİ HASTALARIN RETROSPEKTİF
DEĞERLENDİRMESİ**

Dr. Merve EROL GÜLSEVEN

UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI: Doç. Dr. Ümmügül ÜYETÜRK

ŞUBAT 2016

T.C.
ABANT İZZET BAYSAL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
Tez Onay Belgesi

Tezin Başlığı : Testis Kanseri Hastaların Retrospektif Değerlendirmesi

Tezin Savunma Tarihi : 18.02.2016

Tezin Danışmanı : Doç. Dr. Ümmügül Üyetürk

Adayın Adı Soyadı : Dr. Merve Erol 651sever

Jüri Başkanı Prof. Dr. Haluk Şavlı

Üye Doç. Dr. Ümmügül Üyetürk

Üye Yrd. Doç. Dr. Birgül Öneç

Abant İzzet Baysal Üniversitesi
Yrd. Doç. Dr. Birgül Öneç
Dip. No: 153461
16.02.2016
16.02.2016

DEKANLIK ONAYI

Bu tez Uzmanlık Tezi standartlarına uygun bulunmuştur.

Prof. Dr. Bayrettin ÖZTÜRK

DEKAN

İÇİNDEKİLER

İÇİNDEKİLER	i
ÖZET.....	iii
SUMMARY	v
1.GİRİŞ ve AMAÇ	1
2.GENEL BİLGİLER.....	2
2.1.Testisin Anatomisi.....	2
2.2.Testisin Embriyolojik Gelişimi	6
2.2.1.İnmemiş Testis (Kriptorşidizm).....	8
2.3.Testis Kanseri	8
2.3.1.Epidemiyoloji	8
2.3.2.Etyoloji	8
2.3.3.Patolojik Sınıflama	10
2.3.4.Klinik Bulgular ve Semptomlar	13
2.3.5.Tanı.....	14
2.3.5.1.Fizik Muayene	14
2.3.5.2.Testisin Görüntülemesi	14
2.3.5.3.Serum Tümör Belirteçleri	14
2.3.5.4. Orşiektomi	16
2.3.6.Fertilitenin Korunması	16
2.3.7. Evreleme	16
2.3.8. Tedavi	23
2.3.8.1.Seminomatöz Germ Hücreli Testis Kanseri Tedavisi	23
2.3.8.1.1.Evre I Seminom Tedavisi	23
2.3.8.1.2.Evre IIA / IIB Seminom Tedavisi	24
2.3.8.1.3.Evre IIC / III Seminom Tedavisi	24
2.3.8.1.4.Nüks Eden veya Tedaviye Dirençli Seminomatöz Germ Hücreli Testis Kanseri Tedavisi	25
2.3.8.2.Nonseminomatöz Germ Hücreli Testis Kanseri Tedavisi	25
2.3.8.2.1.Evre IA Nonseminom Tedavisi	26
2.3.8.2.2.Evre IB Nonseminom Tedavisi	26
2.3.8.2.3.Evre IS Nonseminom Tedavisi	27
2.3.8.2.4.Evre IIA Nonseminom Tedavisi	27

2.3.8.2.5.Evre IIB Nonseminom Tedavisi	28
2.3.8.2.6.Evre IIC/III Nonseminnom Tedavisi	28
2.3.8.2.7. Nüks Eden veya Tedaviye Dirençli Nonseminomatöz Germ Hücreli Testis Kanserlerinde Sistemik Kurtarma Tedavis	29
3.GEREÇ ve YÖNTEM.....	31
3.1. İstatiksel Analiz	32
4.BULGULAR.....	33
5.TARTIŞMA	54
6.SONUÇ.....	62
7.KAYNAKLAR	63
8.TABLolar DİZİNİ	74
9.ŞEKİLLER DİZİNİ	75
10.KISALTMALAR ve SİMGELER	76

ÖZET

Testis Kanserli Hastaların Retrospektif Değerlendirmesi

Giriş ve Amaç: Testis kanser (Tca)'leri, 20-35 yaşları arası genç erkeklerin en sık görülen solid malign tümörleridir. Tca insidansında görülen artışa rağmen, prognoz iyileşmekte ve Tca'nden ölüm oranı azalmaktadır. Çalışmamızda, Tca tanısı almış hastaların genel özelliklerini, aldıkları tedavileri, progresyon ve sağkalım durumlarını değerlendirmeyi amaçladık.

Gereç ve yöntem: Bu çalışmaya Ocak 2004–Aralık 2014 tarihleri arasında Okmeydanı Eğitim ve Araştırma Hastanesi ve Abant İzzet Baysal Üniversitesi Tıp Fakültesi'ne Tca tanısı ile başvuru, takip ve tedavisi yapılan hastalar alındı. Hastalara ait bilgiler retrospektif olarak incelendi.

Bulgular: Çalışmamıza Tca tanısı alan 343 hastadan verilerine ulaşılabilen 332'si alındı. Hastaların 324'ü (%96.7) testis germ hücreli tümör, 4'ü (%1.2) seks kord stromal tümör, 4'ü (%1.2) ise özgül olmayan diğer stromal tümörleri olarak saptandı.

Testis germ hücreli tümör tanılı 324 hastanın 150'si (%46.3) seminomatöz, 174'ü (%53.7) nonseminomatöz germ hücreli histolojik alt tipindeydi. Seminom grubundaki hastaların median yaşı 36 (min.18-maks.77) yıl; nonseminom grubundaki hastaların ise 28 (min.18-maks.81) yıldır. Tanı anındaki yaş açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark mevcuttu ($p<0.05$).

Seminom tanılı hastaların 110'unun (%73.3) evre I, nonseminom tanılı hastaların ise 77'sinin (%44.3) evre I olarak tanı aldığı saptandı. Her iki grup arasında tanı anındaki evreler arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($p<0.001$).

Seminom tanılı hastaların 147'si (%98) iyi prognoz, 3'ü (%2) orta prognoz kategorisinde olarak saptandı. Nonseminom tanılı hastaların ise 149'u (%85.6) iyi, 9'u (%5.2) orta, 16'sı (%9.2) ise kötü prognozlu olarak saptandı. Her iki grup arasında prognoz açısından olan fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($p<0.001$).

Evre I seminom tanılı hastaların 90'ında (%81.8) radyoterapi, 11'inde (%10) karboplatin kemoterapisi tercih edilirken, 7 hastada (%6.4) ise gözlem seçeneği tercih edilmişti.

Median takip süresi 60 ay (min.1-maks.178) olan testis germ hücreli kanser tanılı hastaların 312'si (%96.3) sağ, 12'sinin (%3.7) öldüğü görüldü. Genel sağkalım süresi, yeterli takip süresine ulaşılmadığı için hesaplanamadı.

Sonuç: Çalışmamızda, hastaların büyük çoğunluğu erken evrede tanı almış ve çoğunluğu iyi prognoz grubundaydı. Evre I seminom tanılı hastalarda primer adjuvan tedavi olarak radyoterapi literatür verilerine oranla yüksek oranda tercih edilmişti. Hastaların progresyonsuz sağkalım oranı ise yüksek saptandı. Ülkemizde takip süresi daha uzun olan, daha fazla merkez ve hasta katılımıyla yapılacak çalışmalarla insidans ve sağkalım verilerinin elde edilmesi gerektiğini düşünmekteyiz.

Anahtar kelimeler: Testis kanseri, Testis germ hücreli tümör, Sağkalım

SUMMARY

The Retrospective Analysis of Patients With Testicular Cancer

Aim and Background: Testicular cancers (Tca) are the most common solid malignant tumors in young men aged between 20 and 35 years. Despite incidence of Tca increased, it's mortality rate decreased and prognosis improved, in recent years. In present study, we aimed to evaluate general characteristics, treatment, prognosis and survival status of patients with Tca.

Materials and Methods: Patients diagnosed with and treated for Tca in Okmeydanı Training and Research Hospital and Abant İzzet Baysal University Hospital between January 2004 and December 2014. Retrospectively, patient data were obtained from computerized database and medical record system of the institutions.

Results: We included 332 of 343 Tca patients to present study whom data were accessible. Germ cell tumor was observed in 324 patients (96.7%), while 4 (1.2%) had sex cord stromal tumors, and another 4 (1.2%) had non-specific stromal tumors.

Testicular germ cell tumors of 324 patients diagnosed 150 seminomatous (46.3%), 174 nonseminomatous (53.7%) was histologic subtype. The median age of patients was 32 years (min.18-max.81). Median age of seminoma and nonseminoma patients were 36 years (min.18-maks.77), and 28 years (min.18-maks.81), respectively. Age at diagnosis was significantly different between groups ($p < 0.05$).

One hundred and ten (73.3%) seminoma patients were at stage I and 77 (44.3%) nonseminoma patients were at stage I. Stage at diagnosis was significantly different between groups ($p < 0.001$).

One hundred and forty seven patients (98%) with seminoma were classified to have good prognosis, while 3 (2%) were classified as intermediate prognosis. 149 of nonseminoma patients had good prognosis, 9 (5.2%) had intermediate and 16 (9.2%) had poor prognosis. There was a statistically significant difference between groups according to prognosis ($p < 0.001$).

Radiotherapy was treatment of choice in 90 (81.8%) of 110 Stage I seminoma patients, carboplatin chemotherapy was preferred for 11 (10%) and observation was carried out for 7 (6.4%) of them.

The median follow up time was 60 months (min.1-maks.178 days). 12 (3.7%) of 324 patients with testicular germ cell tumor were died during follow up. General survival time could not be calculated for insufficient follow-up period.

Conclusion: Most patients were diagnosed at early stage and were mostly in good prognosis group in present study. Radiotherapy was preferred more than the literature data as primary adjuvant treatment of Stage I seminomas. The detected survival rate of patients was higher than the data in literature. In our country, we consider that the incidence and survival data of patients should be obtained studies with longer follow-up period, more central and participation.

Key Words: Testicular cancer, Testicular germ cell tumor, Survival

TEŞEKKÜR

Tez çalışmamda bana teşvik ve desteklerini hiçbir zaman esirgemeyen, değerli zamanını ayırarak bilimsel bilgi birikimini bana aktaran, nezaketi ve bilgisiyle örnek aldığım çok değerli hocam ve tez danışmanım Doç. Dr. Ümmügöl Üyetürk'e,

Uzmanlık eğitimim süresinde bilgi ve tecrübelerinden faydalandığım, iç hastalıklarının temel ilkelerini öğrendiğim, hiçbir zaman desteklerini esirgemeyen başta Anabilim Dalı Başkanımız çok değerli hocam Prof. Dr. Haluk Şavlı'ya ve çok değerli hocalarım Doç. Dr. Gülali Aktaş, Doç. Dr. Aytekin Alçelik, Doç Dr. Mevlüt Kurt, Doç. Dr. Muhittin Ertılav, Doç. Dr. Hikmet Tekçe, Yrd. Doç. Dr. Esra Nur Ademoğlu Dilekçi, Doç. Dr. Uğur Korkmaz, Uzm. Dr. Güray Can, Uzm. Dr. Nadire Küçüköztaş ve Uzm. Dr. Halil Harman'a,

Okmeydanı Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde birlikte çalışma fırsatı bulduğum, bilgi ve tecrübelerinden faydalandığım, uzmanlık eğitimime büyük katkısı olmuş olan çok değerli hocalarım Prof. Dr. Tufan Tükek, Doç. Dr. Mehmet Küçük ve Doç. Dr. Ayşen Helvacı, Uzm. Dr. Perihan Özkan Gümüşkaya, Uzm. Dr. Semih Kalyon, Uzm. Dr. Cumhuriyet Demir, Uzm. Dr. Şener Cihan ve Uzm. Dr. Çağlayan Geredeli'ye,

Berberer çalışmaktan her zaman mutluluk ve onur duyduğum, asistanlık süresince yükümü paylaşan değerli asistan arkadaşlarıma,

Beni hayata her yönüyle hazırlayan, hayatımın her aşamasında olduğu gibi bu süreçte de bana olan desteklerini esirgemeyen değerli aileme,

Her daim yanımda olan, gösterdiği sabır, ilgi ve destekle her türlü sıkıntımı paylaşan, hayatıma ve eğitimime katkıları halen devam eden çok sevgili eşim ve meslektaşım Dr. Hüseyin Tahsin Gülseven'e teşekkürü borç bilirim.

Dr. Merve Erol Gülseven, 2016

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Testis kanser (Tca)'i, erkeklerde görülen tüm malignitelerin % 1'ini oluşturmalarına rağmen, 20-35 yaş arası genç erkeklerin en sık solid malign tümörleridir (1). Görülme sıklığı ülkeden ülkeye değişebilmekle birlikte, son 20 yılda tüm dünyada Tca insidansında artış izlenmiştir (2). Tca insidansındaki bu artışın kanser biyolojisi, genetik ve çevresel faktörler gibi birçok risk faktör ile ilişkili olabileceğini öne süren hipotezler geliştirilmiştir. Ancak epidemiyolojik veriler herhangi bir risk faktörünün etkisini kesin olarak gösterememiştir (3, 4).

Tca etyolojisinde bazı risk faktörleri tanımlanmıştır. Kriptorşidizm tanımlanan en önemli risk faktörlerinden birisidir. Diğer bazı risk faktörleri aile öyküsü, etnik köken, testiküler feminizasyon sendromu, Down sendromu ve kontralateral testis kanser öyküsüdür (5, 6).

Tca'lerinin % 95'i germinal dokudan köken alır. Bu tümörler seminomatöz ve nonseminomatöz germ hücreli tümörler (embriyonel hücreli karsinom, teratom, koryokarsinom, yolk salk tümör, birden fazla histolojik alt tipi olan 'mikst germ hücreli tümörler') olarak iki gruba ayrılmaktadır (7).

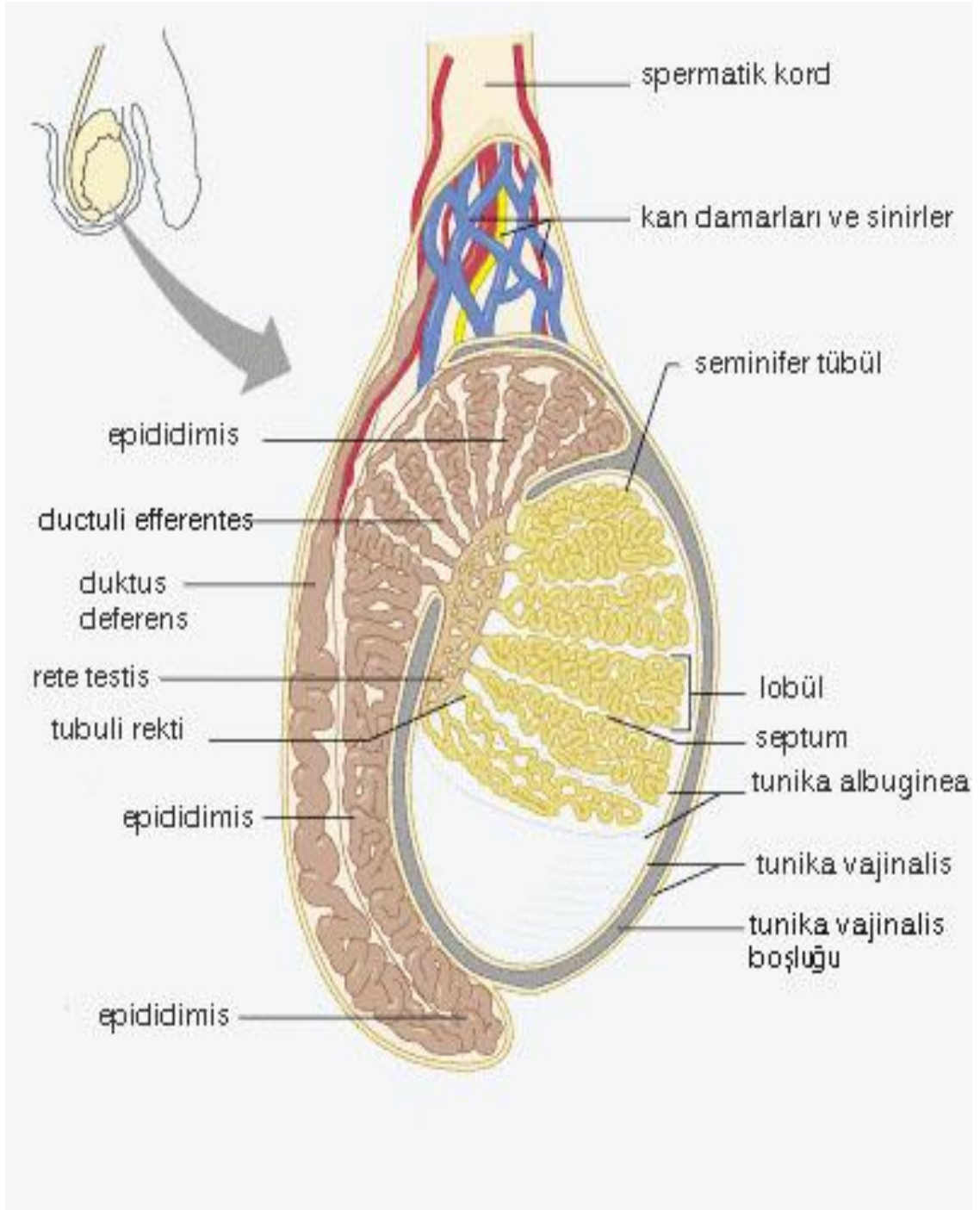
Tca'nde prognoz, tümörün histolojik tipine, evresine, tümör belirteçlerine ve metastaz yerine bağlıdır. Geçmişte metastatik Tca fatal olabilirken, günümüzdeki kemoterapi rejimleri ile kür oranları artmıştır. İyi prognoz kategorisindeki hastalık için sağkalım oranları ise % 90-95'lerdedir (8).

Bu çalışmada, Ocak 2004 – Aralık 2014 tarihleri arasında, Okmeydanı Eğitim ve Araştırma Hastanesi ve Abant İzzet Baysal Üniversitesi Tıp Fakültesi'ne Tca tanısı ile başvurup, takip ve tedavisi yapılan hastalar retrospektif olarak incelendi. Hastaların demografik özellikleri, tümörün histolojik tipleri, serum tümör belirteçlerinin düzeyi, tanı anındaki evreler, risk kategorileri, tedavi seçenekleri, progresyon ve sağkalım durumlarının değerlendirilmesi amaçlandı.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Testisin Anatomisi

Sağlıklı erişkin bir erkekte skrotuma inmiş bir testis, funiculus spermaticusa asılı durumda yaklaşık 4-5 cm uzunluğunda, 2.5 cm genişliğinde, 3 cm kalınlığında, 15 gram ağırlığında ve ovoid yapıdadır. Testis, dıştan içe doğru tunika vaginalis, tunika albuginea ve tunika vasküloza olmak üzere üç örtü ile sarılmış durumdadır. Tunika vaginalisin altında beyaz, kalın fibröz bir örtü olan tunika albuginea yer alır. Tunika albuginea, arkada bir median septum oluşturur. Bu septuma testisin mediasteni denir. Bu yapıdan köken alan daha ince ve narin bağ dokuları parenkimi, içinde seminifer tübüllerin bulunduğu 200-300 bölmeye ayırır. Bu kıvrıntılı tübüller birbirleriyle rete testisi oluşturmak üzere testisin mediasteninde anastomozlar yaparlar. Rete testisten ayrılan 6-12 duktuli efferentis epididimis başına doğru devam ederler. Tunika albuginea altındaki testis parenkimine temas eden örtüye tunica vasküloza denir. Bu örtü kan damarları ve bağ dokusundan yapılıdır (Şekil 2.1) (9-11).



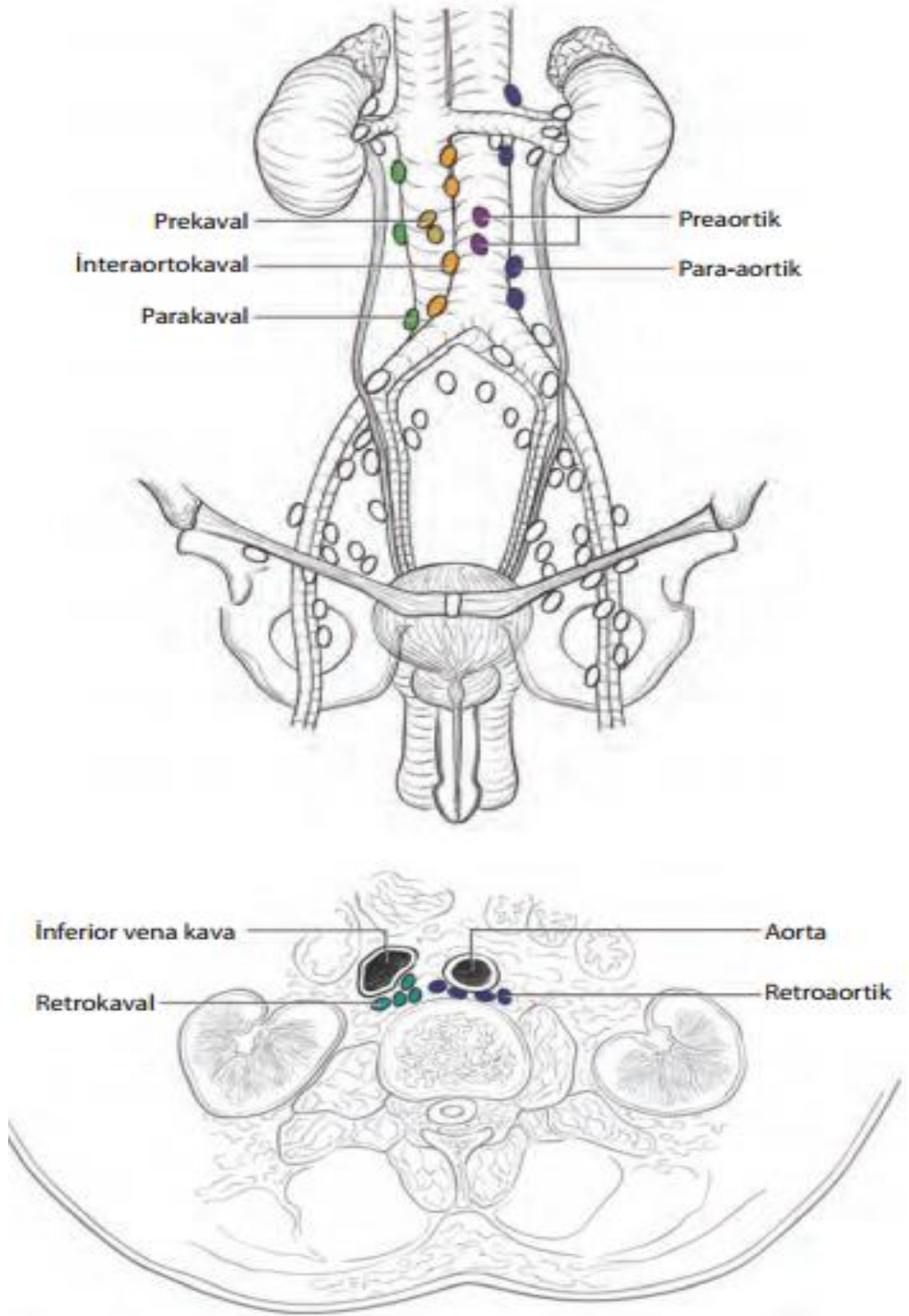
Şekil 2.1: Testisin midsagital kesiti

Testisin arteriyel kanı, abdominal aortada renal arterin hemen altından çıkan, testiküler arterden sağlanır. Ayrıca kremasterik ve deferansiyel arterler de testisin kanlanmasına yardımcı bulunur. Bu arterler birbirleriyle ve testiküler arter ile anastomoz yaparak kollateral dolaşımı oluştururlar (12, 13).

Testis ve epididimisin venleri önce pleksus pampiniformis denilen kıvrıntılı bir ven pleksusunu oluştururlar. Pleksus pampiniformis, spermatik kordun içinde anterior ve posterior gruplara ayrılan 10-12 adet venden meydana gelir. Her grup internal inguinal halkanın proksimalinde 2 ven oluşturacak şekilde 3 veya 4 ven tarafından drene edilir. Bu venler ekstrapéritoneal boşluğa testiküler arterin iki yanında girerler. Sağdaki ven vena cava inferiora, soldaki ise renal vene dökülür (12,13).

Testisin innervasyonu, superior mezenterik ve renal arter bölgesindeki aortik pleksuslar ile ilişkili genel viseral duyu lifleri ve sempatik lifler ile sağlanır. Bu lifler testise testiküler arterler ile birlikte gelirler ve testise sempatik ve duyuşal innervasyon (ağrı) taşırlar. Ağrı iletimi ile ilgili spinal kord seviyeleri torasik splanknik sinirlerin çıktıkları T10-T11'dir (9, 12).

Testisin lenfatik drenajı yüzeysel ve derin olmak üzere iki şekilde olur. Tunika vaginalis yüzeyinde yüzeysel, epididimis ve testis içindeki ise derin olanı yer alır. Bunlar 4-8 damar halinde spermatik kord içinden geçerler. Sol ve sağ testis venöz dolaşımında olduğu gibi farklı primer drenaj özelliklerine sahiptirler. Sol testis primer olarak paraaortik nodlara drene olurken sağ testis interaortokaval nodlara boşalmaktadır. İnteraortokaval, paraaortik, parakaval, preaortik, prekaval, retroaortik, retrokaval lenf nodları testislerin lenfatik drenajının olduğu bölgesel lenf nodlarıdır (9, 12, 14). Testisin bölgesel lenf nodları şekil 2.2'de gösterilmiştir (14).



Şekil-2.2: Testisin bölgesel lenf nodları

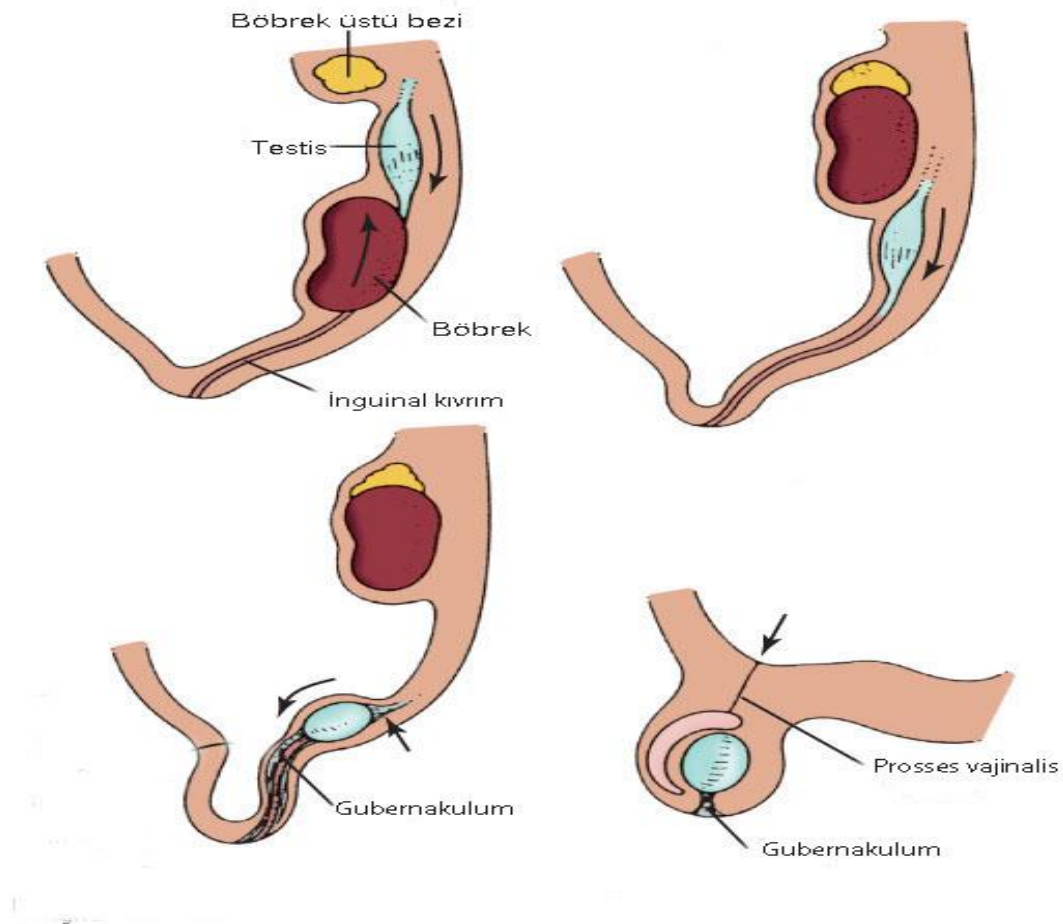
2.2. Testisin Embriyolojik Gelişimi

Embriyonun kromozomal cinsiyeti sekonder oositi dölleyen sperm türüne bağlı olarak fertilizasyonda belirlenir (15). Kromozomal ve genetik cinsiyet, X taşıyan bir oositi, X ya da Y taşıyan bir spermin döllemesine bağlıdır. Gelişen gonadların tipi, embriyonun seks kromozom kompleksi tarafından belirlenir (16). Her ne kadar cinsiyet fertilizasyon esnasında cinsiyet kromozomları ile belirlense de, gelişen gonadlar 7-8. gestasyonel haftaya kadar morfolojik olarak henüz farklılaşma göstermezler. Bu nedenle genital gelişimin başlangıç evresi, seksüel gelişimin ‘farklılaşmamış evresi’ olarak anılır (9, 16).

Embriyonal gonadlar primordial germ hücreleri, mezodermal çölemik epitelyum ve mezenkim olmak üzere üç farklı yapıdan oluşmaktadır. Embriyonal gelişimin 5. haftasında çölemik epitelyum ve altındaki mezenkim mezonefrozun medialinde gelişerek, korteks ve medullası olan bipotansiyel gonadı oluştururlar. Altıncı haftada Y kromozomunun kısa kolundaki, testis belirleyici faktör için SRY (Y kromozomu üzerindeki cinsiyet belirleyici bölge) geni ve SOX9 transkripsiyon faktörü aktivasyonu ile korteks dokusu gerileyerek medüller testiküler yapılar gelişir. Gonadal kordonlar, gonadın hilusunda ince ve daha küçük kordonlara parçalanıp ağ şekline dönüşerek “rete testis”i oluştururlar. Gelişim ilerledikçe testisin üzerinde yer alan fibröz yapıdaki tunika albuginea sayesinde, testis kordonları yüzey epiteliyle olan ilişkilerini kaybederler ve bu dönemde seminifer tübüller belirir. Seminifer tübüller duktuli efferentes ile devam edip duktus deferensi oluştururlar. Sertoli hücreleri 6. haftada, leydig hücreleri ise 8. haftada belirmektedir (9, 10, 16, 17).

Gelişimin 8-12. haftalarında en yüksek düzeye ulaşan beta-human koryonik gonadotropin (β -hCG) tarafından uyarılan androjenik hormonlar ‘testesteron ve androstenedion’ leyding hücrelerinden salgılanır ve mezonefrik kanalların ve dış genital organların erkeklik yönünde farklılaşmasını uyarır. Ayrıca sertoli hücrelerinden salınan anti-müllerian hormon (AMH) uterus ve tuba uterinaları oluşturan paramezonefrik kanalların gelişimini engeller. Embriyonal gelişim başlangıcında retroperitoneal alanda böbreğin yanında yer alan gonadlar, gelişimin 10-15. haftalarında skrotuma doğru inişe başlarlar (18). Testislerin inişinin

transabdominal ve inguinokrotal olmak üzere iki evresi vardır. Transabdominal evrede, testisler abdomen içinde böbreklerin alt polünden inguinal kanal girişine doğru yer değiştirirler. Transabdominal evre AMH etkisinde gerçekleşir ve inrauterin 17. haftada testisler inguinal kanal hizasına gelir. Daha sonra inguinokrotal evre başlayana kadar 28. haftanın sonuna kadar süren bir duraklama olur ve bu dönemde testisler internal halka seviyesinde kalmaya devam ederler. Son evre olan inguinokrotal evrede testisler inguinal kanaldan geçerek skrotuma yerleşirler. Bu evre doğumdan önce 35. hafta sonunda tamamlanmaktadır (9, 16, 19-21). Testislerin inişinde genitofemoral sinir, gubernakulum, epididim, epidermal büyüme faktörü, kalsitonin gen ilişkili peptid, İnsulin Benzeri Faktör-3, androjenler ve karın içi basıncının rol oynadığı düşünülmektedir (18, 20-22). Testisin skrotuma inişi şekil 2.3'te şematik olarak gösterilmiştir (9).



Şekil 2.3: Testisin skrotuma inişi

2.2.1 İnmemiş Testis (Kriptorşidizm)

İntrauterin gelişim esnasında testisin karın içinde ya da karın boşluğu ile skrotum arasında iniş yolunun herhangi bir yerinde takılmasıdır. Testisin en sık takılıp kaldığı bölge inguinal kanaldır (9). Kriptorşidizm erkek bebeklerin % 2-4'ünde görülen, sık rastlanan erkek genital sistem anomalisidir (18).

Karın boşluğu ya da inguinal kanalda kalan skrotuma inememiş testiste, normal vücut sıcaklığı 37 – 38 °C olduğu için spermatogenez önlenir ve eğer durum çift taraflı ise infertilite oluşur. İnmemiş testislerde malignite insidansı belirgin şekilde yüksektir. Genel popülasyona göre inmemiş testislerde Tca görülme sıklığı 35 kat daha fazladır (23).

2.3. Testis Kanseri

2.3.1. Epidemiyoloji

Tca'leri, erkeklerde görülen tüm malignitelerin % 1'i olmasına rağmen, genç erkeklerin en sık görülen solid malignitesidir. Primer Tca'leri, 20-35 yaş arası erişkin erkeklerde sıktır (1, 3). Tca, 10 yıllık sağkalımın % 95'ten daha fazla olduğu en iyi tedavi edilebilen solid tümördür (24, 25).

Görülme sıklığı ülkeden ülkeye değişebilmektedir. Asyalı ve Afrikalı erkeklerde 100.000'de 0.2-1 arasında görülürken, Avrupalı erkeklerde 100.000'de 4-10 oranında görülür (5, 26). Tca insidansı 2011 yılında Amerika Birleşik Devletleri (ABD)'nde ise 100.000 de 5.6 olarak rapor edilmiştir (27).

Bilinmeyen nedenlerden ötürü, son 20 yıl içerisinde bu kanserin görülme sıklığında artış izlenmiştir (1). Son 10 yıl içerisinde Tca insidansı yaklaşık olarak her yıl için % 1.2 oranında artma eğilimindedir (8). İnsidanda görülen bu artış, etyolojide çevresel faktörlerin rolü olduğunu düşündürmektedir. Sperm sayının azalması, inmemiş testis sıklığının artması gibi diğer testis problemlerinin artan sıklıkta görülmesi bu teoriyi desteklemektedir. Gebelik döneminde dietilstilbestrole (DES) maruz kalma, yüksek kalorili diyet ile beslenme ve çevresel ajanlar da dahil olmak

üzere çeşitli faktörlerin bu artışa neden olabileceği öne sürülmüştür. Ancak epidemiyolojik veriler bu faktörlerin etkisini kesin olarak gösterememiştir (2, 5).

2.3.2 Etyoloji

Tca etyolojisinde birçok risk faktörü tanımlanmış olmakla birlikte kesin olarak Tca'ı ile ilişkisi gösterilmiş risk faktörleri şunlardır (5,6).

- Kriptorşidizm
- Aile öyküsü
- Irk
- Kontralateral Tca öyküsü
- Testiküler feminizasyon sendromu
- Down Sendromu
- HIV enfeksiyonu

Kriptorşidizm: İnmemiş testis öyküsü olan erkeklerde Tca görülme riski genel popülasyona göre 10-40 kat fazladır. İnmemiş testis öyküsü olanlarda orşiopeksi 6 yaşından önce yapılır ise, gelişmekte olan Tca rölatif riski azalmaktadır (6).

Aile öyküsü: Hastaların % 1-3 ünde aile hikâyesi vardır. Bazı tahminlere göre, Tca olan erkeklerin erkek kardeşlerinde ve çocuklarında Tca gelişme riski 6-10 kat artmaktadır (5).

Irk: Beyaz ırkta ve kafkaslarda risk yüksek, Asyalılarda ve siyah ırkta ise risk düşüktür. Irklar arasındaki bu farklılığın potansiyel genetik temelleri ve nedenleri ise kesin olarak bilinmemektedir (26).

Kontralateral Tca öyküsü: Tca gelişiminde en önemli risk faktörlerinden biri, diğer testiste primer Tca öyküsü varlığıdır. Primer Tca tanısı alanların karşı testiste kanser gelişme riski 12 kat artmaktadır (28). İlk tanı anında bilateral germ hücreli testis tümörleri, tüm testis tümörlerinin % 2' sini oluşturmaktadır (29).

Testiküler feminizasyon sendromu: Komplet androjen duyarsızlık sendromudur. X'e bağlı resesif kalıtılan bu sendrom androjen reseptör geninde inaktivasyona neden

olan çeşitli mutasyonlar sonucunda oluşmaktadır. 46 XY karyotipine sahip bu hastalarda serum testosteron düzeyleri normal erkek düzeyinde olmasına rağmen, androjenlere reseptör düzeyinde duyarsızlık olduğu için hastalar dişi fenotipindedir ve testisler intraabdominal ya da inguinal kanal yerleşimlidir (30). Bu hastalarda testis kanser riski yaklaşık olarak 40 kat artmaktadır ve genellikle bilateral olarak görülmektedir (6).

Down Sendromu: Down sendromlu hastalarda kriptorşidizm ve Tca riski artmaktadır (5, 31).

HIV enfeksiyonu: HIV pozitif hastalarda seminomatöz germ hücreli tümör gelişme riskinin genel popülasyona göre % 90 oranında artış göstermesi HIV'in de bir risk faktörü olabileceğini göstermiştir (5, 32).

Testis travması, geçirilmiş orşit öyküsü, testiküler mikrolitiazis, bazı kimyasal maddeler ve organik bileşikler Tca ile ilişkili olduğu düşünülen diğer faktörlerdir. Tca ile potansiyel ilişkisi olan başlıca kimyasal maddeler ise klorlu organik bileşikler, poliklor bifenil, polivinil klorür, fitalat ve marijuanadır. Bu ajanların testisin normal gelişim sürecinden sapmasına ve neoplastik karakter kazanmasına yol açtığı yönünde hipotezler mevcuttur. Fakat Tca'ı ile olan ilişkileri kesin olarak gösterilememiştir (6, 33, 34).

2.3.3. Patolojik Sınıflama

En yaygın kullanılan patolojik sınıflamalardan biri Dünya Sağlık Örgütü [World Health Organization (WHO)] 2004 sınıflamasıdır (35). Bu sınıflama 2013 yılında Amerikan Silahlı Kuvvetler Patoloji Enstitüsü [Armed Forces Institute of Pathology (AFIP)] ve WHO tarafından güncellenmiştir (36).

Testis tümörleri histopatolojik sınıflaması (36):

1.Germ hücreli tümörler

- Prekürsör Lezyon
 - İntratubuler germ hücreli neoplazi, tanımlanmamış

- İntratubuler germ hücreli neoplazi, spesifik tip
- Tek tip histolojik komponent içeren germ hücreli tümörler
 - Seminom
 - Seminom, sinsityotrofoblastik hücreler ile birlikte olan varyant
 - Seminom, skar ile birlikte
 - Spermatositik seminom
 - Spermatositik seminom, sarkomatöz komponent ile birlikte olan varyant
 - Embriyonal karsinom
 - Yolk salk tümörü
 - Koryokarsinom
 - Monofazik tipte olan varyant
 - Plasental trofoblastik tümör
 - Trofoblastik tümör, tanımlanmamış
 - Teratom
- Birden fazla histolojik komponent içeren germ hücreli tümörler
 - Mikst germ hücreli tümörler (her tip % olarak belirtilir)
- Testiküler skar, regrese tümör ile uyumlu histoloji

2.Seks kord/gonadal stromal tümörler

- Leyding hücreli tümör
- Sertoli hücreli tümör
 - Kalsifiye büyük hücreli varyant
 - Sklerozan varyant
- Granüloza hücreli tümör
- Mikst/tam diferansiye olmamış seks kord/gonadal stromal tümörler

3. Germ hücreli ve seks kord/gonadal stromal yapıları beraber içeren tümörler

- Gonadoblastoma
- Tanımlanmamış

4. Çeşitli özgül olmayan diğer tümörleri

- Sarkomlar (spesifik tip)

- Lenfoma (spesifik tip)
- Plazmasitoma
- Granülositik sarkom ya da lösemik infiltrasyon
- Rete testisin adenokarsinomu
- Karsinomlar ve ovaryan tipte borderline tümörler
- Malign Mezotelyoma

Tca'lerinin % 95'i germinal dokudan köken alır. Bu tümörler klinikte seminomatöz ve nonseminomatöz germ hücreli tümörler (embriyonel hücreli karsinom, teratom, koryokarsinom, yolk salk tümör, birden fazla histolojik alt tipi olan 'mikst germ hücreli tümörler') olarak iki gruba ayrılmaktadır (7).

Intratübüler germ hücre neoplazisi: Aynı zamanda karsinoma in situ olarak adlandırılır. Komşu seminifer tübül hücrelerinde görülür. Testis germ hücre tümörleri için prekürsör lezyon olarak kabul edilmektedir. Tedavisiz bırakıldığında 5 yıl içinde yarısı invaziv tümör haline gelir (37-39).

Seminom: Tca'leri içerisinde % 50 gibi yüksek görülme oranına sahiptir (5). Klasik, anaplastik ve spermatositik olmak üzere 3 histolojik alt tipi mevcuttur. En sık % 85 oranında klasik tip seminom görülür. Diğer germ hücreli tümörlere göre biraz daha geç yaşta (sıklıkla 30 yaş sonrası) görülür. Seminom, testis tümörleri içerisinde en sık kemiğe metastaz yapan histolojik tiptir (6). Öncelikle lenfojen metastaz yapar. Radyoterapi ve kemoterapiye çok iyi yanıt verir (39).

Embriyonel Karsinom: Bu histolojik tip % 20-25 oranında görülür. Genellikle küçük, sınırları düzensiz ve tunika vajinalisi invaze eden kitle olarak karşımıza çıkar. Makroskopik olarak yaygın kanama ve nekroz odakları görülür. Öncelikle lenfojen yolla metastaz yapar, klinik olarak evre I Tca'nde bile okult olarak retroperitoneal bölgeye metastazı olabilir. Serum alfa-feto protein (AFP) ve β -hCG düzeyi yüksekliği görülebilir (6).

Saf Koryokarsinom: Tca'lerinin % 0.5'den daha azını oluşturur. Tümörde mikroskopik olarak sinsityotrofoblastlar ve sitotrofoblastlar görülür (40). Bu yüzden serum AFP düzeyleri normal iken, serum β -hCG düzeyleri çok yüksek saptanabilir.

Hematojen metastaz yolu ile akciğer, karaciğer beyin ve diğer organlara agresif olarak yayılma eğilimindedir (6).

Teratom: Bu histolojik alt tip % 5-10 oranında görülür. Teratom, pluripotent orijinli olduğu için endodermal, mezodermal ve ektodermal yapılara diferansiye olabilir [6]. Kas, kıkırdak ve kemik dokusu içerebilir. Bir kapsülle sınırlanmıştır. Çocuklarda genellikle benign seyirli olan bu tümörün erişkinlerde malign seyir potansiyeli yüksektir (40).

Yolk Sak Tümör: İnfant ve çocuklarda en sık görülen testis tümörüdür. Erişkinlerde sıklıkla diğer histolojik tiplerle kombinasyon halinde bulunur ve AFP üretimiyle ilişkilidir (6).

Mikst germ hücreli tümörler: Görülme oranı % 40 civarındadır. Mikst germ hücreli tümörlerde en çok bulunan iki histolojik tip, embriyonel karsinom ve teratomdur (40).

Germ hücreli olmayan tümörler: Tüm testis tümörlerinin % 4'ünü oluşturur. En sık görüleni Leydig hücreli tümördür. Çocuklarda prepubertal dönemde 5-9 yaş arası görülürken, erişkinlerde 20-60 yaşları arasında görülür. Çocuklarda benign karakterli iken, erişkinlerde % 10 malign seyirli dirler. Lipid vakuelleri içeren eozinofilik sitoplazması vardır ve kahverengi pigmentasyon görülür. Reinke kristalleri karakteristik inklüzyonlarıdır (40).

2.3.4. Klinik Bulgular ve Semptomlar

En sık görülen başvuru şekli testiste ağrısız büyüme ve şişliktir (39). Hastaların yaklaşık % 90'ı testiste ağrısız ve düzensiz yüzeyle sert bir kitlenin ele gelmesi şikayeti ile başvurabilirler (41). Hastaların yaklaşık % 20'sinde ise ilk semptom skrotal ağrıdır ve tümör içi kanamaya bağlı olarak görülebilir. Seminom dışı germ hücreli kanserlerde serum hormon seviyelerindeki değişikliklere bağlı olarak % 7 oranında jinekomasti görülebilir (38).

Hastaların yaklaşık % 10'unda ise metastazlara ait bulgular gözlenebilir. Akciğer tutulumuna bağlı öksürük ve dispne, retroperiton tutulumuna bağlı bel ve sırt ağrısı, kemik tutulumuna bağlı yaygın veya lokal ağrılar görülebilir (39).

2.3.5. Tanı

2.3.5.1. Fizik Muayene

Tanıda fizik muayene önemlidir. Testiste bir kitle varsa bu aksi ispat edilinceye kadar malign bir hastalık olarak düşünölmelidir. Fizik muayenede normalde testis homojen ve mobildir. Testis boyutlarında farklılık, nodöl varlığı veya düzensizlik önemli bulgulardır. Ayrıca supraklaviküler lenf nodu, batin içi kitle, jinekomasti gibi eşlik edebilecek bulguların saptanabilmesi için testis muayenesi mutlaka genel muayene ile beraber yapılmalıdır (38, 39).

Ayrırcı tanıda testis torsiyonu, orşit, epididimiorşit, hidrosel, herni ve hematom yer almaktadır. Özellikle testis torsiyonu, orşit ve epididimiorşit testis kanseri ile en sık karışan hastalıklardır. Özellikle orşit ve epididimiorşitte 2 haftalık tedavi sonrası tekrar kontrol yapılmalıdır (39).

2.3.5.2. Testisin Görüntölemesi

Günümüzde tanısal ultrason testiküler kitlenin varlığının kesinleştirilmesi ve karşı taraf testisin incelenmesi amacıyla kullanılır. Skrotal ultrasonun tanı koymada duyarlılığı hemen hemen % 100'dür ve kitlenin testisin kendisinden mi yoksa testis dışından mı kaynaklandığının belirlenmesinde önemli rolü vardır (42). Testisteki intraparakimal kitlenin varlığını gösterebilmekte, diğer selim patolojilerden (hidrosel, varikosel, vs. gibi) ayırt edebilmektedir. Ele gelen testiküler kitlesi olmayan ancak retroperitoneal veya organ metastazları olan, serum β -hCG veya AFP düzeyi yükselmiş genç erkeklerde testis ultrasonu yapılmalıdır (43). Riskli hastaların takibinde karşı testisin ultrason ile izlenmesi önerilmektedir (44).

2.3.5.3. Serum Tümör Belirteçleri

Serum tümör belirteçleri prognostik olarak önem taşıdıkları gibi tanı ve evrelemede de kullanılırlar. Genel olarak Tca'lerinin % 51'inde bu belirleyicilerde yükseklik vardır (41).

Testis tümörlerinde kullanılan serum tümör belirteçleri:

- AFP
- β -hCG
- Laktat dehidrogenaz (LDH)

AFP: Yolk kesesi hücrelerince salgılanır. Yarı ömrü 5-7 gündür. Bir onkofetal protein olan AFP, gebelik esnasında, karaciğer, mide, pankreas ve Tca'lerinde yüksek tespit edilebilir. Yolk sak tümörleri, embriyonel karsinom, teratom, teratokarsinom da serum düzeyi yüksek iken, saf seminom ve koryokarsinomlarda yüksekliği beklenmez (38).

β -hCG: Sinsityotrofoblastik hücrelerden salgılanır. Yarılanma ömrü 1-3 gündür (1). Germ hücreli tümörlerdeki sinsityotrofoblastik dokulardan salgılanır. Bu sebeple koryokarsinomlarda % 100 yüksekliği izlenebilir. Ayrıca teratokarsinom, embriyonel karsinom, teratom ve seminomlarda yükselir. Fakat seminomlarda nadiren normalin 2 katı yüksekliği gözlenir (38, 40).

LDH: Testis tümörleri için spesifik değildir. Daha az özgül bir belirleyicidir ve tümör yüküyle doğru orantılıdır. Yarı ömrü 4-4.5 gündür. İleri evre hastaların % 80'inde yükselebilir (28, 38, 40).

Plasental Alkalan Fosfataz (PLAP): Üzerinde çalışılan tümör belirteçleri arasındadır. Saf seminom hastalarının takibinde değerli olabileceği düşünülmektedir (38).

AFP nonseminomatöz germ hücreli Tca'lerinin % 50-70'inde, β -hCG ise % 40-60'ında yüksek bulunur. Seminomatöz germ hücreli Tca'lerinde ise tanı anında veya hastalığın seyri sırasında % 30'a yakın oranlarda β -hCG yüksekliği görülebilir (45). Tca'li hastalarda AFP, β -hCG ve LDH mutlaka, PLAP ise isteğe bağlı olarak ölçülmelidir (38).

2.3.5.4. Orşiektomi

Testiste kitleden şüphelenilen her hastada inguinal eksplorasyon yapılmalı ve testis tunikasıyla birlikte dışarı alınmalıdır. Tümör bulunması durumunda hemen spermatik kord internal inguinal halka seviyesinden ayrılarak orşiektomi yapılmalıdır. Eğer tanı kesin değilse testiküler biyopsi alınarak dondurulmuş kesit histolojik inceleme yapılmalıdır (38, 39).

Nadiren yaşamı tehdit eden metastazların varlığı halinde güncel uygulamada hemen kemoterapi başlanabilir ve orşiektomi hastanın klinik durumu düzelene kadar geciktirilebilir (38).

Karşı testiste tümör olmayan olgularda organ koruyucu cerrahi endikasyonu olmamasına rağmen, bazı özel olgularda uygulanabilir. Senkron bilateral testis tümörlerinde, metakron karşı taraf tümörlerde ve soliter testis tümöründe ameliyat öncesi serum testosteron düzeyi normal olup tümör hacmi testis hacmin % 30'undan daha az olan hastalarda organ koruyucu cerrahi uygulanabilir. Bu olgularda intratübüler germ hücreli neoplazi oranları yüksek olması nedeniyle (% 82'ye ulaşan oranlarda) geride kalan testis dokusuna adjuvan radyoterapi önerilmektedir (38, 46).

2.3.6. Fertilitenin Korunması

Tca'li hastalarda sperm bozukluğu sık görülmektedir. Uygulanacak kemoterapi de fertiliteye zarar verebilir. Üreme çağındaki hastalara adjuvan tedavi öncesi, hatta orşiektomi öncesi fertilité değerlendirmesi ve sperm analizi ile birlikte sperm dondurulması teklif edilmelidir. Sperm dondurulması orşiektomi öncesi veya sonrasında olabilir ancak kemoterapi öncesi yapılmalıdır (38, 47, 48).

2.3.7. Evreleme

Tca'li hastalarda orşiektomi tedavinin yanı sıra, tanı ve evreleme için bilgi sağlar. Orşiektomiyi takiben hastalığın evrelendirilmesi için, tümörün histolojik yapısı ve özellikleri belirlenir. Metastatik ya da okült yayılımın saptanması için serum tümör belirteçlerinin yarı ömürlerine göre serum düzeylerindeki değişiklikler

hesaplanmalıdır. Orşiektomi sonrası serum tümör belirteçlerinde düşme gözlenmez ise rezidü tümör ya da metastaz açısından hasta değerlendirilmelidir. Ayrıca, izlem sırasında operasyon sonrası artma eğiliminde olan serum tümör belirteçleri, karşı testisi metakron primer tümör açısından tetkik etmeyi gerektirir (14).

Evreleme için tanı sonrası lenf nodları lenf yolları boyunca taranmalı ve organ metastazları araştırılmalıdır. Tca'lerinin primer olarak metastaz yaptığı lenf nodları T1- L4 arasında yer alan paraaortik lenf nodlarıdır. Metastazlar önce bu bölgede oluşur daha sonra mediastinal, supraklaviküler ve iliak lenf nodlarına yayılım gerçekleşir. İleri evrelerde akciğer, karaciğer, kemik ve beyin metastazları görülebilir (14).

Retroperitoneal ve mediastinal lenf nodları en iyi bilgisayarlı tomografi (BT) ile değerlendirilir. BT retroperitondaki lenf nodları için % 70-80 duyarlılığa sahiptir (49).

Manyetik rezonans görüntüleme (MRG), retroperitoneal lenf nodlarındaki büyümenin belirlenmesinde BT ile benzer sonuç vermesine rağmen, maliyetinin BT'ye göre daha yüksek olması dezavantajdır. Yine de MRG, BT veya ultrasonun kesin sonuç veremediği durumlarda kullanılabilir. MRG'ın Tca'lerinin evrelemesinde sistematik olarak kullanım endikasyonu yoktur (50).

Tca evrelemesinde florodeoksiglukoz-pozitron emisyon tomografisi (FDG-PET) kullanımını destekleyecek yeterli kanıt yoktur. Ancak seminomlarda kemoterapiden 6 hafta sonra rezidüel kitlesi olan hastalarda izlem ya da tedavi kararı verilmesi amacıyla önerilmektedir (38, 51-53).

Bu yüzden evreleme için (38);

- Orşiektomi sonrası tümör belirteçlerinin düzeyi ölçülmeli,
- Retroperitoneal ve supraklaviküler lenf nodlarının ve karaciğerin durumu,
- Mediastinal lenf nodu tutulumu ve akciğer metastazlarının varlığı veya yokluğu,
- Şüpheli semptom varlığında beyin ve kemiklerin durumunun değerlendirilmesi yapılmalıdır.

Avrupa Üroloji Derneği Testis Kanseri kılavuzu 2015 güncellemesinde tanı anında evrelemeye yönelik önerilen tetkikler tablo 2.1’de sunulmuştur (38).

Tablo 2.1. Avrupa Üroloji Derneği Testis Kanseri kılavuzu 2015 güncellemesinde tanı anında evrelemeye yönelik önerilen tetkikler şunlardır:

TEST	ÖNERİ	KANIT DÜZEYİ
Serum tümör belirteçleri	AFP β-hCG LDH	A
Abdominopelvik BT	Tüm hastalar	A
Toraks BT	Tüm hastalar	A
Testis Ultrasonu (bilateral)	Tüm hastalar	A
Kemik Taraması ve Vertebral MRG	Semptom varlığında	
Beyin Görüntüleme (BT/MRG)	Semptom varlığında ve multipl akciğer metastazı olan hastalar ve/veya yüksek β-hCG düzeyleri	
Diğer Tetkikler: Sperm Dondurma-Saklama	Önerilmeli	A
Semen Analizi Total Testosteron FSH LH		B

AFP: Alfa-feto protein, β-hCG: Beta-Human koryonik gonadotropin, LDH: Laktat dehidrogenaz, BT: Bilgisayarlı tomografi, MRG: Manyetik rezonans görüntüleme, FSH: Folikül Stimülant Hormon, LH: Luteinizan Hormon

American Joint Committee on Cancer (AJCC)’nin Tca’i için önerdiği TNM evrelemesi tablo 2.2’de sunulmuştur (1).

Tablo 2.2 American Joint Committee on Cancer (AJCC)

Testis kanseri için TNM evrelemesi (7. Ed. 2010)

Primer Tümör (T)* Primer tümörün derecesi genellikle radikal orşiektomi sonrası sınıflandırılır, bu yüzden patolojik evredir.	
pTx	Primer tümör değerlendirilemiyor
pT0	Primer tümör bulgusu yok (örneğin testiste histolojik skar)
pTis	İntratübüler germ hücreli neoplazi (karsinoma in situ)
pT1	Tümör testis ve epididime sınırlı vasküler/lenfatik yayılım yok: tümör tunika albugineaya yayılmış olabilir ancak tunika vaginalise yayılım yok.
pT2	Tümör testis ve epididime sınırlı vasküler/lenfatik yayılım var veya tunika albugineayı aşmış ve tunika vaginalis tutulumu oluşmuş.
pT3	Tümör spermatik korda yayılmıştır. (vasküler/lenfatik yayılım var veya yok)
pT4	Tümör skrotuma yayılmıştır. (vasküler/lenfatik yayılım var veya yok)
Bölgesel Lenf Nodları (N)	
Klinik	
Nx	Bölgesel lenf nodları değerlendirilemiyor
N0	Bölgesel lenf nodlarında metastaz yok
N1	En büyük boyutu 2 cm veya daha az tek lenf nodu veya hiçbirinin en büyük boyutu 2 cm'den büyük olmayan birden çok lenf nodu metastazı
N2	En büyük boyutu 2 ile 5 cm arası tek lenf nodu metastazı veya en az biri 2 cm'den büyük ancak 5 cm'den küçük birden çok lenf nodu metastazı
N3	En büyük çapı 5 cm'den büyük lenf nodu metastazı
Patolojik (pN)	
pNx	Bölgesel lenf nodları değerlendirilemiyor
pN0	Bölgesel lenf nodlarında metastaz yok
pN1	En büyük boyutu 2 cm veya daha küçük ve 5 veya daha az sayıda hiçbirinin en büyük boyutu 2 cm'den fazla olmayan lenf nodu metastazı

pN2	En büyük boyutu 2 cm'den büyük ancak 5 cm'den küçük veya hiçbiri 5 cm'den büyük olmayan 5 adetten daha fazla sayıda lenf nodu metastazı, veya tümörün lenf nodu dışına uzanım gösterdiğine dair bulgu olması
pN3	En büyük boyutu 5 cm'den büyük lenf nodu metastazı
Uzak Metastaz (M)	
M0	Uzak metastaz yok
M1	Uzak metastaz var
M1a	Bölgesel olmayan lenf düğümleri yada akciğer metastazı
M1b	Diğer bölgeler
Serum tümör Belirteçleri (S)	
SX	Serum tümör belirteci sonuçları elde yok veya çalışılmamış
S0	Serum tümör belirteçleri normal sınırlarda
S1	LDH (U/l) < 1.5 x N** ve, β-hCG (mIU/ml) < 5.000 ve, AFP (ng/ml) < 1.000
S2	LDH (U/l) 1.5-10 x N veya, β-hCG (mIU/ml) 5.000- 50.000 veya, AFP (ng/ml) 1.000-10.000
S3	LDH (U/l) >10 x N veya, β-hCG (mIU/ml) > 50.000 veya, AFP (ng/ml) >10.000

*pTis ve pT4 gibi sınıflandırma için radikal orşiektominin her zaman gerekli olmadığı durumlar hariç, primer tümörün uzanımı radikal orşiektomi sonrası sınıflandırılır. Diğer durumlarda radikal orşiektomi yapılmamışsa Tx kullanılır.

**N: LDH için normalin üst sınırını gösterir.

LDH: Laktat dehidrogenaz

β-hCG: Beta-Human koryonik gonadotropin

AFP: Alfa-feto protein

AJCC'nin Tca'i için TNM evrelemesine göre önerdiği anatomik evre ve prognostik gruplar sınıflaması tablo 2.3'te gösterilmiştir (1).

Tablo 2.3. AJCC Testis kanseri için TNM evrelemesi (7. Ed. 2010)**Anatomik Evre /Prognostik Gruplar**

Grup	T	N	M	S (serum tümör belirteçleri)
Evre 0	pTis	N0	M0	S0
Evre I	pT1-4	N0	M0	SX
Evre IA	pT1	N0	M0	S0
Evre IB	pT2	N0	M0	S0
	pT3	N0	M0	S0
	pT4	N0	M0	S0
Evre IS	Herhangi pT/Tx	N0	M0	S1-3
Evre II	Herhangi pT/Tx	N1-3	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	M1	SX
Evre IIIA	Herhangi pT/Tx	Herhangi N	M1a	S0
	Herhangi pT/Tx	Herhangi N	M1a	S1
Evre IIIB	Herhangi pT/Tx	N1-3	M0	S2
	Herhangi pT/Tx	Herhangi N	M1a	S2
Evre IIIC	Herhangi pT/Tx	N1-3	M0	S3
	Herhangi pT/Tx	Herhangi N	M1a	S3
	Herhangi pT/Tx	Herhangi N	M1b	Herhangi S

2.3.7. Metastatik Germ Hücreli Tümörlerde Risk Sınıflaması

1997 yılında, International Germ Cell Cancer Collaborative Group (IGCCCG) metastatik Tca'nda bazı bağımsız klinik olumsuz faktörleri kullanarak prognostik faktörlere dayalı bir evreleme sistemi tanımladı. Orşiektomi sonrası serum tümör belirteçleri ve hastalığın yayılımı dikkate alınarak risk sınıflaması yapılmış. Bu klasifikasyonda germ hücreli testis tümörleri saf seminom ve nonseminom kategorisinde iyi-orta-kötü prognozlu olarak sınıflandırılmış (Tablo 2.4) (1, 54).

**Tablo 2.4. Metastatik germ hücreli tümörlerde risk sınıflaması (IGCCCG)
(post-orşiektomi)¹**

Risk Sınıfı	Nonseminom	Seminom
İyi Prognoz	Testis veya retroperitoneal primer tümör ve Akciğer dışı organ tutulumu yok ve <u>Post-orşiektomi serum tümör belirteçleri-aşağıdakilerin</u> hepsi; AFP < 1.000 ng/ml β- hCG < 5.000 IU/l LDH<1.5 x normal üst sınırının	Herhangi bir primer yerleşim alanı ve Akciğer dışı organ tutulumu yok ve Normal AFP Herhangi bir β-hCG değeri Herhangi bir LDH değeri
Orta Prognoz	Testis veya retroperitoneal primer tümör ve Akciğer dışı organ tutulumu yok ve <u>Post-orşiektomi serum tümör belirteçleri-aşağıdakilerin</u> herhangi biri; AFP < 1.000-10.000 ng/ml β-hCG < 5.000-50.000 IU/l LDH<1.5-10 x normal üst sınırının	Herhangi bir primer yerleşim alanı ve Akciğer dışı organ metastazı var ve Normal AFP Herhangi bir β-hCG değeri Herhangi bir LDH değeri
Kötü Prognoz	Mediastinal primer tümör veya Akciğer dışı organ metastazı var veya <u>Post-orşiektomi serum tümör belirteçleri-aşağıdakilerin</u> herhangi biri; AFP > 10.000 ng/ml β-hCG > 50.000 IU/l LDH> 10 x normal üst sınırının	Hiçbir seminom kötü prognozlu olarak sınıflandırılmamıştır.

¹Risk sınıflaması için kullanılan serum tümör belirteçleri, orşiektomi sonrası ölçülen değerlerdir.

LDH: Laktat dehidrogenaz, β-hCG: Beta-Human koryonik gonadotropin, AFP: Alfa-feto protein

2.3.8. Tedavi

2.3.8.1 Seminomatöz Germ Hücreli Testis Kanserlerinin Tedavisi

2.3.8.1.1. Evre I Seminom Tedavisi

Evre I saf seminom tanılı hastalarda orşiektomi sonrası standart tedavi seçenekleri; izlem, radyoterapi ve 1-2 kür karboplatin ile kemoterapidir. Sürveyans çalışmalarında, bu hastaların % 15-20'sinde hastalık nüks etmektedir. Primer tedavi sonrası nüks gelişmiş olsa bile hemen hemen tüm hastalar kurtarma tedavileri ile tedavi edilebilir. Evre I seminom için hastalığa özgü sağkalım, tercih edilen tedavi seçeneğine bakılmaksızın % 99'dur (1, 55).

National Comprehensive Cancer Network (NCCN) 2016 testis kanser kılavuzunda izlem tedavi seçeneğinin, saf seminom pT1 ve pT3 olan hastalarda tercih edilmesi "Sınıf I" düzeyinde önerilmektedir. Eğer izlem seçeneği uygulanabilir değil ise, adjuvan kemoterapi (öneri: sınıf IIA) veya radyoterapiden (öneri: sınıf IIA) biri alternatif olarak tercih edilebilir (1).

NCCN 2016 testis kanser kılavuzu evre I seminom tanılı hastalarda, tümör boyutu>4 cm ve rete testis invazyonu mevcut ise izlem yerine tedaviye yönlendirilmesini desteklemektedir (1, 56).

Modern radyoterapi yaklaşımında, geçmişte kullanılan aksine daha küçük alan ve daha düşük doz (intradiyaframik alanda yer alan paraaortik lenf nodlarına günlük 2.0 Gy ile 10 gün toplam 20 Gy dozunda) tedavi önerilmektedir (1). Evre I seminom tanılı hastalara uygulanan orta doz infradiyafragmatik adjuvan radyoterapinin, uygulanan bölgede radyasyona bağlı ikincil germ hücre dışı malignite gelişme riskinin artması ile ilişkili olabileceği öne sürülmüştür. Radyoterapi gibi, platinüm içeren kemoterapi rejimlerinin de sekonder kanser gelişimi ve kalp hastalığı riskinde artış ile ilişkili olabileceği belirtilmiştir (57).

Evre I seminom tanılı hastalarda adjuvan tedavinin olası yan etkileri göz önüne alındığında rekürrens riski düşük hastalarda rutin kullanımı önerilmemektedir. Tüm adjuvan tedavi seçeneklerinin avantaj ve dezavantajları vardır. Klinisyenler

tedavi seçeneklerinin avantaj ve dezavantajlarını, hasta ve hasta yakınları ile görüşmeli ve vaka bazında tercih yapılmalıdır (1).

2.3.8.1.2. Evre IIA / IIB Seminom Tedavisi

Evre IIA ve IIB hastalıkta, radyoterapi standart tedavi olarak kabul edilmektedir. Radyoterapi, düşük hacimli metastatik evre IIA ve evre IIB seminomlu hastalarda tedavinin temelini oluşturmaktadır (1, 58, 59).

NCCN 2016 testis kanser kılavuzu, evre IIA seminom tanılı hastalarda, kemoterapiden daha fazla radyoterapiyi önermektedir (1). Evre IIA için relaps oranı ortalama % 5-6 ve sağkalım neredeyse % 100'dür (58, 59).

Standart radyasyon alanı evre IIA ve evre IIB'de, evre I seminom tedavisine göre genişletilerek paraaotik alana ek olarak aynı taraf iliak alanda dahil edilmektedir (modifiye dog-leg alanı ve aşağı koni) (1, 60, 61).

Üç cm'den büyük lenfadenopatisi olan evre IIB seminomlu hastalarda tedavide 3 kür bleomisin, etoposid, sisplatin (BEP) veya 4 kür etoposid, sisplatin (EP) şeklinde kemoterapi, radyoterapiye alternatif olarak tercih edilebilir. Multipl metastatik lenf nodları olan evre IIA hastalarda da 3 kür BEP ya da 4 kür EP kemoterapi tedavisi bir seçenek olabilir (1, 62, 63).

2.3.8.1.3. Evre IIC / III Seminom Tedavisi

Evre IIC ve evre III seminom tanılı hastalar iyi ya da orta risk kategorisinde kabul edilirler. Her iki grup için de önerilen tedavi seçeneği kemoterapidir. İyi risk kategorisindeki hastalar için 3 kür BEP ya da 4 kür EP tedavisi önerilirken, orta risk kategorisindeki hastalar için daha yoğun tedavi (4 kür BEP tedavisi) önerilmektedir (64-67). Bu kemoterapi önerileri, NCCN 2016 testis kanser kılavuzunda 'sınıf I düzeyinde öneri' olarak sunulmuştur (1).

2.3.8.1.4. Nüks Eden veya Tedaviye Dirençli Seminomatöz Germ Hücreli Testis Kanserlerinde Sistemik Kurtarma Tedavisi

Seminom tanılı hastalar primer tedavi sonrası, serum tümör belirteçlerinin düzeyi ve toraks, abdomen, pelvik BT görüntüleme ile değerlendirilir. Hastalar serum tümör belirteçlerinin düzeyi ve rezidüel kitle varlığına göre sınıflandırılırlar. Serum tümör belirteçleri normal ve rezidüel kitlesi olmayan veya 3 cm ve altında rezidüel kitlesi olanlarda ek tedaviye ihtiyaç yoktur (1).

Üç cm'den büyük rezidü kitlesi olan hastalarda bu rezidü kitlelerin canlılığı ile ilgili daha fazla bilgi edinebilmek amacıyla PET yapılması önerilmektedir. Rezidüel canlı tümör dokusu varlığında PET görüntülemenin öngörü niteliği yüksektir. Yanlış pozitiflik insidansını azaltmak için, PET görüntüleme kemoterapiden en az 6 hafta sonra yapılmalıdır (1, 68).

PET görüntülemeye rezidüel aktif tümörü olan hastalara rezeksiyon önerilmelidir. Bu nedenle, teknik olarak mümkün olursa retroperitoneal lenf nodu diseksiyonu (RPLND) yapılabilir (öneri düzeyi sınıf IIA) (1).

Eğer rezeksiyon mümkün değil ise diğer seçenek, ikinci basamak kemoterapidir (öneri düzeyi sınıf IIA) (1). İkinci basamak kemoterapide, sisplatin tabanlı kombinasyon kemoterapisi kullanılmaktadır (69, 70). Tercih edilen rejimler; 4 kür paklitaksel, ifosfamid, sisplatin (TIP) ya da 4 kür vinblastin, ifosfamid, sisplatin (VeIP)'dir (70).

2.3.8.2. Nonseminomatöz Germ Hücreli Testis Kanserlerinin Tedavisi

Nonseminomatöz germ hücreli Tca'i tespit edildiğinde, abdomen ve pelvik BT lüzum halinde ise toraks BT ile tetkik edilmelidir. Klinik olarak semptom varlığında, beyin MRG ve kemik görüntüleme de istenmelidir. Orşiektomi sonrası serum tümör belirteçleri ve TNM evrelemesi nonseminomatöz germ hücreli Tca'li hastaları IGCCCG risk sınıflamasına göre iyi – orta - kötü prognozlu olarak sınıflandırma açısından önemlidir (38, 54).

Nonseminomatöz germ hücreli kanserlerde orşiektomi sonrası tedavi seçenekleri izlem, kemoterapi ve RPLND olarak evreye göre değişmektedir (1).

2.3.8.2.1. Evre IA Nonseminom Tedavisi

NCCN 2016 testis kanser kılavuzuna göre evre IA nonseminomatöz germ hücreli Tca'li hastalarda orşiektomi sonrası izlem ve sinir koruyucu RPLND olmak üzere 2 tedavi seçeneği mevcuttur. Her iki yaklaşımda da kür oranı % 95'in üzerindedir (1).

İzlem kararı verilen hastalarda, hastanın takip aralıklarına uyumu esastır. İzlem ile yüksek kür oranları, periyodik olarak yakın takibe ve % 20-30 oranında nüks görülen hastaların kemoterapi ile tedavisine bağlıdır (1).

RPLND yapılan hastalarda bilateral diseksiyon sonrası majör morbidite retrograd ejükülasyondur. Uygun şekilde yapılmış sinir koruyucu RPLND sonrasında ejakülasyon bozuklukları veya diğer ciddi yan etkilerin görülme oranı oldukça az ve nüks oranı oldukça düşüktür (% 2'den az) (38).

RPLND sonrası rezeke edilen lenf nodlarında tümör metastazı saptanmaz ise (pN0) adjuvan kemoterapi önerilmez, hastalar takibe alınır. Eğer rezeke edilen lenf nodlarında tümör metastazı mevcut ise, adjuvan kemoterapi kararı lenf nodu tutulumunun derecesine bağlıdır. pN1 metastatik hastalıkta izlem kararı, adjuvan kemoterapiye tercih edilir. Kemoterapi pN2 ve pN3 metastatik hastalıkta tercih edilmelidir. pN2'de de izlem bir seçenek olabilirken, pN3'te tercih edilmemelidir. 2 kür EP ya da BEP tedavi rejimleri pN1 ve pN2 hastalık için önerilir. pN3 metastatik hastalıkta daha yoğun kemoterapi rejimleri (4 kür EP ya da 3 kür BEP) önerilmektedir (1).

2.3.8.2.2. Evre IB Nonseminom Tedavisi

Evre IB nonseminom hastalarında orşiektomi sonrası nüks ihtimalini azaltmak için sinir koruyucu RPLND ve adjuvan kemoterapi tedavi seçenekleridir (1).

Yapılan çalışmalarda, evre IB nonseminom hastalarında orşiektomi sonrası primer tedavi olarak 2 kür BEP tedavisi ile nüksüz sağkalım oranları % 95'in üzerinde

saptanmıştır. İki kür BEP kemoterapisini tolere edemeyen hastalarda 1 kür BEP kemoterapisi de kür sağlamaktadır. BEP kemoterapisi ile tedavide, RPLND ile tedaviye göre nüks ihtimali daha azdır (71-73).

NCCN 2016 testis kanser kılavuzu 1-2 kür BEP ile primer kemoterapiyi tedavi seçeneği olarak önermektedir (1).

Evre IB nonseminomatöz germ hücreli Tca tanılı hastalarda orşiektomi sonrası izlem seçeneği nadiren seçilmiş bazı hastalarda önerilebilir. Orşiektomi sonrası izlemde kalınan hastalarda nüksün en önemli belirleyicisi vasküler invazyondur. Vasküler invazyonun olduğu T2 hastalıkta izlem seçeneği, nüks ihtimali %50 olması sebebiyle önerilmemektedir (1).

2.3.8.2.3. Evre IS Nonseminom Tedavisi

Evre IS, orşiektomi sonrası serum tümör belirteçlerinin devam eden yüksekliğine karşı radyolojik olarak metastazın gösterilemediği hastalardır. Orşiektomi sonrası serum tümör belirteçlerinin yüksekliğinin sebebi ortaya konulmalıdır. Serum tümör belirteçlerinin yüksekliğinin sebebi dissemine nonseminom dışında marijuana kullanımına, karaciğer hastalığı ya da hipogonadizm gibi başka sebeplere bağlı olabilir (38).

NCCN 2016 testis kanser kılavuzu evre IS nonseminom germ hücreli kanserlerin 4 kür EP ya da 3 kür BEP standart kemoterapisi ile tedavisini önermektedir (öneri sınıf I) (1).

2.3.8.2.4. Evre IIA Nonseminom Tedavisi

Evre IIA nonseminom hastalarının tedavisi, orşiektomi sonrası serum tümör belirteçlerinin düzeylerine bağlıdır. Orşiektomi sonrası serum tümör markırları normal olan evre IIA nonseminom hastalarında primer RPLND (öneri sınıf IIA) ya da kemoterapi (öneri sınıf IIB) tedavi seçeneği olarak önerilmektedir. Kemoterapi rejimleri 4 kür EP ya da 3 kür BEP şeklinde verilebilir. Kemoterapi multifokal hastalıkta ve serum tümör belirteçlerinin yüksekliğinde daha uygun tercihtir (1).

Orşiektomi sonrası serum AFP ya da β -hCG düzeyleri yüksek olan hastalarda, nüks oranı yüksektir (74). Bu hastalarda ise indüksiyon kemoterapisi önerilmektedir (1). Kemoterapi sonrası hastalığın yönetimi ise serum tümör belirteçlerinin düzeyi ve BT görüntülemeye rezidüel kitleye bağlıdır. Evre IIA nonseminom hastaların yönetiminde primer kemoterapiden sonra sinir koruyucu RPLND ya da izlem seçenekleri tercih edilebilir. NCCN 2016 testis kanser kılavuzu, 1 cm ve üzerinde rezidüel kitlesi olan hastalarda sinir koruyucu RPLND'yi sınıf IIA, 1 cm'den küçük rezidüel kitlesi olanlarda ise sınıf IIB düzeyinde önermektedir. Kemoterapi sonrası rezidüel kitlesi <1 cm ve serum tümör belirteçleri normal olan seçilmiş bazı hastalarda ise izlem seçeneği tercih edilebilir (75).

Primer RPLND sonrası ise pN0 olan hastalara izlem seçeneği, pN1 ve pN2 için 2 kür EP ya da 2 kür BEP kemoterapileri önerilirken, pN3 için ise 4 kür EP ya da 3 kür BEP kemoterapisi önerilmektedir (1, 76, 77).

2.3.8.2.5. Evre IIB Nonseminom Tedavisi

Evre IIB nonseminom hastalarının da tedavisi, orşiektomi sonrası serum tümör belirteçlerinin düzeylerine ve radyografik bulgulara bağlıdır. Serum tümör belirteçleri normal olup radyografik tetkiklerde retroperitoneal alanda lenf nodu tutulumu olan hastalarda RPLND ve 4 kür EP ya da 3 kür BEP kemoterapisi ile tedavi olmak üzere iki tedavi seçeneği mevcuttur. Her iki tedavi seçeneği sonrası hastaların yönetimi evre IIA nonseminom hastalarında olduğu gibidir. Hem primer kemoterapide hem de primer RPLND'de nüksüz sağkalım % 98'e yakındır (78, 79).

2.3.8.2.6. Evre IIC / Evre III Nonseminomatöz Germ Hücreli Testis Kanserlerinin Tedavisi

Hastalar IGCCCG risk sınıflandırmasına göre iyi, orta ve kötü prognozlu olarak sınıflandırılır ve kemoterapi rejimleri bu risk kategorilerine göre belirlenir (1, 54).

İyi risk grubundaki hastalarda 4 kür EP ya da 3 kür BEP ile kemoterapi olmak üzere iki tedavi seçeneği mevcuttur. Her iki tedavi rejiminde iyi risk grubundaki hastalarda % 90 kür sağlar ve iyi tolere edilebilir (1).

Orta prognozlu grupta ise kür oranı yaklaşık olarak % 70'dir ve standart kemoterapi rejimi 4 kür BEP ile tedavidir (80).

Kötü prognozlu grupta da standart kemoterapi rejimi 4 kür BEP ile tedavidir. Etoposid, ifosfamid, sisplatin (VIP) içeren tedavi rejimi BEP tedavisi ile kıyaslandığında benzer etkinlikte olmasına rağmen daha toksiktir. Bundan dolayı 4 kür VIP tedavisi bleomisinini tolere edemeyen hastalarda denenebilir (1).

İndüksiyon kemoterapisinden sonra tüm hastalara abdomen ve pelvik BT görüntüleme yapılmalı ve serum tümör belirteçlerine bakılmalıdır. Primer kemoterapi sonrası serum tümör belirteçleri negatif ve radyografik görüntülemelerde kemoterapiye tam yanıt izlendi ise, NCCN 2016 kılavuzu hastalığın ilk evresine göre tedavi yönetimini önermektedir (1).

Primer kemoterapi sonrası, kemoterapiye kısmi yanıt alınan hastalarda ya da rezidü kitlesi olup tümör belirteçleri normal olan hastalarda, rezidü alanın rezeke edilmesi önerilmektedir (81). Eğer rezidü doku nekrotik debris ya da matür teratom ise ek tedaviye gerek yoktur, bu hastalar takibe alınmalıdır. Eğer rezidü kitlerde embriyonel karsinom, yolk sak tümör, koryokarsinom ya da seminom tespit edilir ise, bu hastalara ek olarak 2 kür daha kemoterapi (EP, VeIP, VIP, TIP) önerilmektedir (1).

2.3.8.2.7. Nüks Eden veya Tedaviye Dirençli Nonseminomatöz Germ Hücreli Testis Kanserlerinde Sistemik Kurtarma Tedavisi

Nüks eden veya tedaviye dirençli hastalıkta tedavide standart doz kemoterapi ve yüksek doz kemoterapi olmak üzere iki tedavi seçeneği mevcuttur. İlk kemoterapi sonrası standart kurtarma tedavisi 4 kür VIP, 4 kür TIP veya 4 kür VeIP şeklinde uygulanabilir. Standart dozda kurtarma kemoterapisi hastaların % 15-40'ında risk faktörlerine de bağlı olarak, uzun dönem remisyon sağlar. Kurtarma tedavisine cevapta prognostik göstergeler; primer tümörün yeri ve histolojisi, ilk tedaviye cevap, remisyonun süresi, nüks sonrası serum tümör belirteçlerinin düzeyleridir. Prognostik faktörler hastanın kurtarma tedavisinde standart doz kemoterapiye yada yüksek doz kemoterapiyi takiben kök hücre transplantasyonuna aday olup olmadığının kararının verilmesinde kullanılır (82).

Kötü prognostik faktörler, primer kemoterapiye kısmi yanıt, serum tümör belirteçlerinin devam eden yüksekliği, yüksek hacimli hastalık, testis dışı primer tümör varlığıdır. Primeri testis olup orşiektomi sonrası primer kemoterapi sırasında serum tümör belirteçlerinin yüksekliği devam eden hastalarda yüksek doz kemoterapi düşünülmelidir. Kötü prognostik faktörleri olan hastalarda standart doz kemoterapi ve yüksek doz kemoterapiye alternatif olarak palyatif kemoterapi ya da mümkünse kurtarma cerrahisi yapılabilir. Yüksek doz kemoterapi rejimleri, karboplatin ve etoposidi takiben otolog kemik iliği transplantasyonu ya da paklitaksel ve ifosfamidi takiben karboplatin ve etoposid ile kök hücre desteğidir (83, 84).

Geç nüks, herhangi bir hastanın metastatik hastalık nedeniyle kemoterapi uygulanmasından 2 yıldan daha fazla bir süre sonra nüks etmesi şeklinde tanımlanır. Teknik olarak mümkün olması durumunda geç nükslü hastalar cerrahi ile tedavi edilmelidir. Eğer tüm lezyonların rezeksiyonu mümkün olamıyorsa, kurtarma kemoterapisi de bu hastalar için bir diğer seçenektir (85).

Kötü prognozlu ve geç nüks olan ikincil yüksek doz kemoterapiye tam yanıt alınamayan hastalarda diğer tedavi seçenekleri ise palyatif kemoterapi ya da radyoterapidir. Daha öncesinde yoğun kemoterapi tedavisi alan, sisplatin rezistan ya da refrakter germ hücreli tümörlerde gemsitabin ile paklitaksel ve/veya oxaliplatin veya oral etoposid kombinasyonlarıdır. Gemsitabin ve oksaliplatin (GEMOX) tedavi önerisi faz II çalışmasına dayandırılmaktadır. Çalışmanın sonuçları GEMOX tedavisinin sisplatin refrakter germ hücreli Tca'lerinde güvenli olduğunu ve sağkalımı arttırdığını göstermiştir (86, 87).

Beyin metastazlarının tedavisi: Beyin metastazları sistemik nüks veya nadiren izole nüks olarak görülür. İlk tanıda beyin metastazı olan hastalarda uzun süreli sağkalım kötüdür (% 30-40), fakat nüks olarak beyin metastazı gelişen hastalarda daha da kötüdür (5 yıllık sağkalım % 2-5). Kemoterapi bu durumlarda ilk tedavidir ve kemoterapiye tam cevap olsa bile pekiştirme radyoterapisinin uygulanmasını destekleyen bazı veriler vardır. Tek odak metastazlarda sistemik duruma, primer tümörün histolojisine ve metastazın yerine bağlı olarak cerrahi yapılabilir (88).

3. GEREÇ ve YÖNTEM

Bu çalışmaya Ocak 2004 – Aralık 2014 tarihleri arasında, Okmeydanı Eğitim ve Araştırma Hastanesi ve Abant İzzet Baysal Üniversitesi Tıp Fakültesi'ne Tca tanısı ile başvurup, takip ve tedavisi yapılan 18 yaş ve üstü hastalar alındı. Abant İzzet Baysal Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu'dan çalışma için 13.08.2015 tarihli ve 2015/86 karar no ile onay alındı.

Hastalara ait veriler bilgisayar kayıtları ve hasta dosyaları üzerinden retrospektif olarak incelendi. Hastaların inmemiş testis öyküsü olup olmadığı, tanı yaşı, primer tümörün yerleşim yeri, histopatolojik tanıları, tanı tarihleri, tümör boyutu (T), lenf nodu tutulumu (N), metastaz (M) varlığı, serum tümör belirteçlerinin düzeyi, tanı anındaki evre, risk kategorileri, primer tedavi şekli ve tarihi, RPLND öyküsü, kemoterapi ve kür sayıları, progresyon yeri ve tarihi, son kontrol tarihi ile son durumları kaydedildi.

Hastaların klinik evrelemesi, American Joint Committee on Cancer (AJCC) Testis Kanseri TNM Evrelemesi (7. Ed. 2010)' ne göre yapıldı. Metastatik germ hücreli testis tümörlerinde risk sınıflaması ise 'IGCCCG'ye göre hastalar iyi, orta ve kötü prognozlu olarak sınıflandırıldı.

Testis germ hücreli tümörleri, seminom ve nonseminom olarak epidemiyolojik, klinik ve prognostik özellikleri ile aldıkları primer tedaviler ve sağ kalım durumları kıyaslanarak incelendi.

3.1. İstatiksel Analiz

Toplanan veriler SPSS 15.0 programına bilgisayar ortamında kaydedilerek değerlendirme yapıldı. Değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu görsel (histogram ve olasılık grafikleri) ve analitik yöntemler (Kolmogorov-Smirnov testi) kullanılarak incelendi. Homojen dağılım gösteren değerler 'ortalama± standart sapma' şeklinde kaydedilirken; non-homojen dağılım gösteren parametreler 'ortanca (minimum-maksimum)' şeklinde kaydedildi. Bağımsız gruplar arası farklılığın tespitinde normal

dağılım olmayanlarda ‘Mann Whitney U’ testi kullanılırken, normal dağılım olanlarda ‘Student-t’ testi kullanıldı. $P < 0.05$ düzeyi istatistiksel anlamlı kabul edildi.

Testis germ hücreli tümörleri olan seminom ve nonseminom gruplarının verileri arasındaki farklılıklar, homojen dağılım gösteren sayısal parametreler için ‘Student-t’ testi, homojen dağılım göstermeyen parametreler için ‘Mann Whitney U’ testi kullanılarak değerlendirildi. Seminom ve nonseminom bağımsız grupları arasında primer tümörün yerleşim yeri, inmemiş testis öyküsü, tanı anındaki evre gibi nominal verilerin karşılaştırılmasında ‘Ki-kare-Fisher’ testi kullanıldı. Tümörün evresi ile serum tümör markırlarının düzeyi arasındaki korelasyon spearman ve pearson korelasyon testleri ile değerlendirildi.

4. BULGULAR

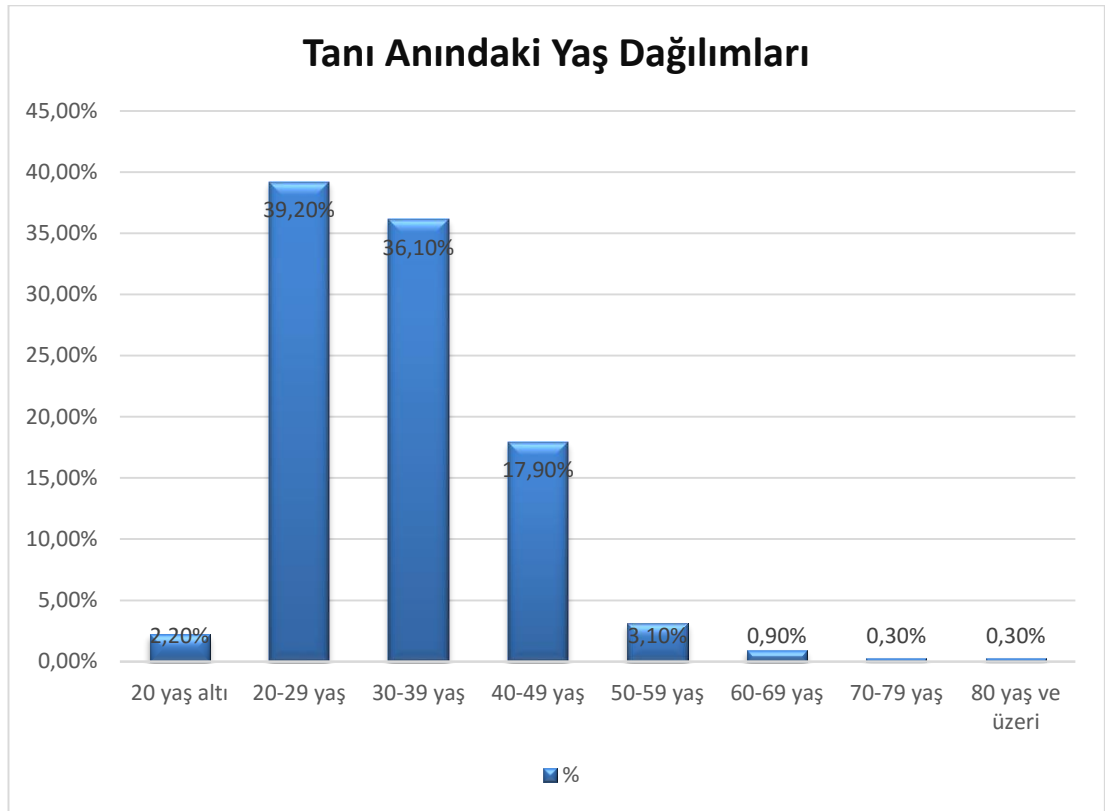
Çalışmamızda Ocak 2004 – Aralık 2014 tarihleri arasında, iki merkeze Tca tanısı ile başvurup, tedavi ve takibi yapılan 343 hasta olduğu tespit edildi. Bu hastalardan 8 tanesi tanı yaşının 18 yaşından küçük olması, 3 hasta ise histopatolojik verilerinin eksik olması sebebi ile çalışma dışı bırakıldı. Geriye kalan Tca tanılı 332 hasta çalışmaya dahil edildi.

Hastaların 324'ü (% 96.7) testis germ hücreli tümör [150 hasta (% 46.3) seminomatöz, 174 hasta (% 53.7) nonseminomatöz], 4'ü (% 1.2) seks kord stromal tümör [2'si (% 0.6) leyding hücreli tümör, 2'si (% 0.6) sertoli hücreli tümör], 4'ü ise özgül olmayan diğer stromal tümörler [1'i (% 0.3) diffüz büyük B hücreli lenfoma, 1'i (% 0.3) rabdomyosarkom, 1'i (% 0.3) leiomyosarkom, 1'i (% 0.3) liposarkom] olarak saptandı (Tablo 4.1).

Tablo 4.1. Testis kanserli hastaların histolojik alt tiplerine göre dağılımı

	Hasta sayısı	
	N	%
Testis germ hücreli tümörleri	<u>324</u>	<u>97.6</u>
--seminomatöz	150	
--nonseminomatöz	174	
Seks kord stromal tümör	<u>4</u>	<u>1.2</u>
--leyding hücreli tümör	2	
--sertoli hücreli tümör	2	
Özgül olmayan diğer stromal tümörleri	<u>4</u>	<u>1.2</u>
--diffüz büyük B hücreli lenfoma	1	
--leiomyosarkom	1	
--liposarkom	1	
--rabdomyosarkom	1	
Toplam	<u>332</u>	<u>100</u>

Testis germ hücreli tümör tanılı 324 hastanın median yaşı 32 (min. 18-maks. 81) yıl idi. Hastaların 7'si (% 2.2) 20 yaş altı, 127'si (% 39.2) 20-29 yaş grubunda, 117'si (% 36.1) 30-39 yaş grubunda, 59'u (% 18.2) 40-49 yaş grubunda, 10'unun (% 3.1) 50-59 yaş grubunda, 3'ü (% 0.9) 60-69 yaş grubunda, 1'i (% 0.3) ise 80 yaş üzerinde tanı almıştı. Hastaların yaş gruplarına göre dağılımı Şekil 4.1'de gösterilmiştir.



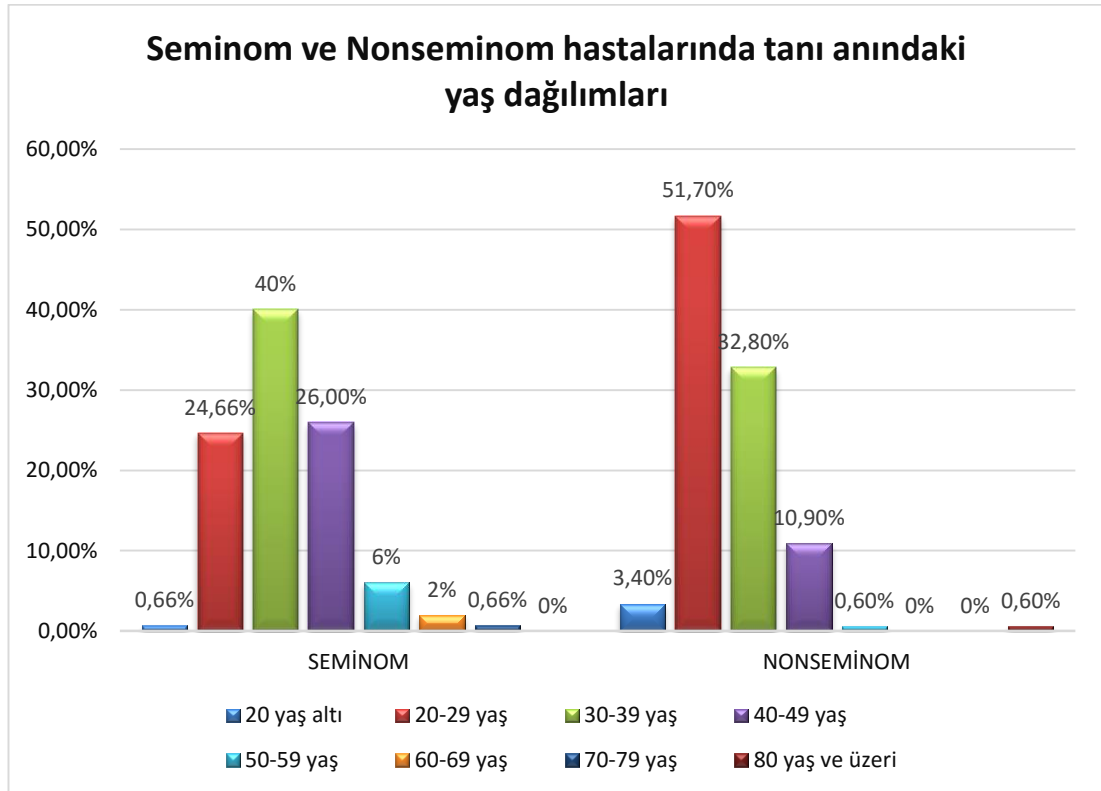
Şekil 4.1. Testis germ hücre tümörlü hastaların tanı anındaki yaş dağılımları

Seminom tanılı hastaların median yaşı 36 (min. 18- maks. 77) yıl; nonseminom tanılı hastaların ise 28 (min. 18- maks. 81) yıl idi. Seminom tanılı 150 hastadan 1'i (% 0.67) 20 yaş altında tanı alırken, 37'si (% 24.66) 20-29 yaş grubunda, 60'ı (% 40) 30-39 yaş grubunda, 39'u (% 26) 40-49 yaş grubunda, 9'u (% 6) 50-59 yaş grubunda, 3'ü (% 2) 60-69 yaş grubunda, 1'i (% 0.67) 70-79 yaş grubunda tanı almıştı. Seminom tanılı hasta grubunda 80 yaş ve üzeri tanı alan hasta yoktu.

Nonseminom tanılı 174 hastadan ise 6'sı (% 3.4) 20 yaş altında, 90'ı (% 51.7) 20-29 yaş grubunda, 57'si (% 32.8) 30-39 yaş grubunda, 19'u (% 10.9) 40-49 yaş grubunda, 1'i (% 0.6) 50-59 yaş grubunda, 1'i (% 0.6) ise 80 yaş üzerinde tanı almıştı.

Her iki grup arasında tanı anındaki yaş gruplarının dağılım farkı istatistiksel olarak anlamlıydı ($p<0.05$).

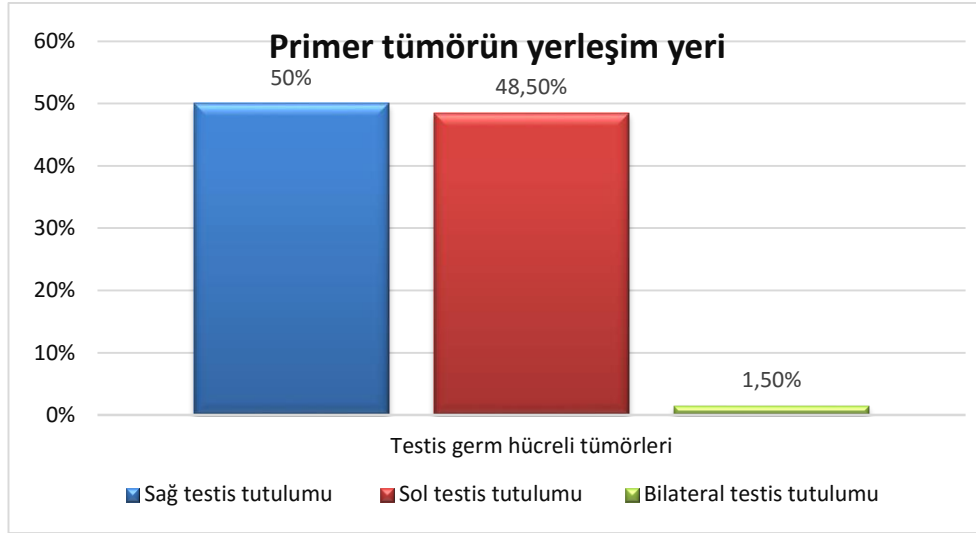
Seminom ve nonseminom hastalarının yaş gruplarına göre dağılımları Şekil 4.2'de gösterilmiştir.



Şekil 4.2. Seminom ve nonseminom gruplarının tanı anındaki yaş dağılımları

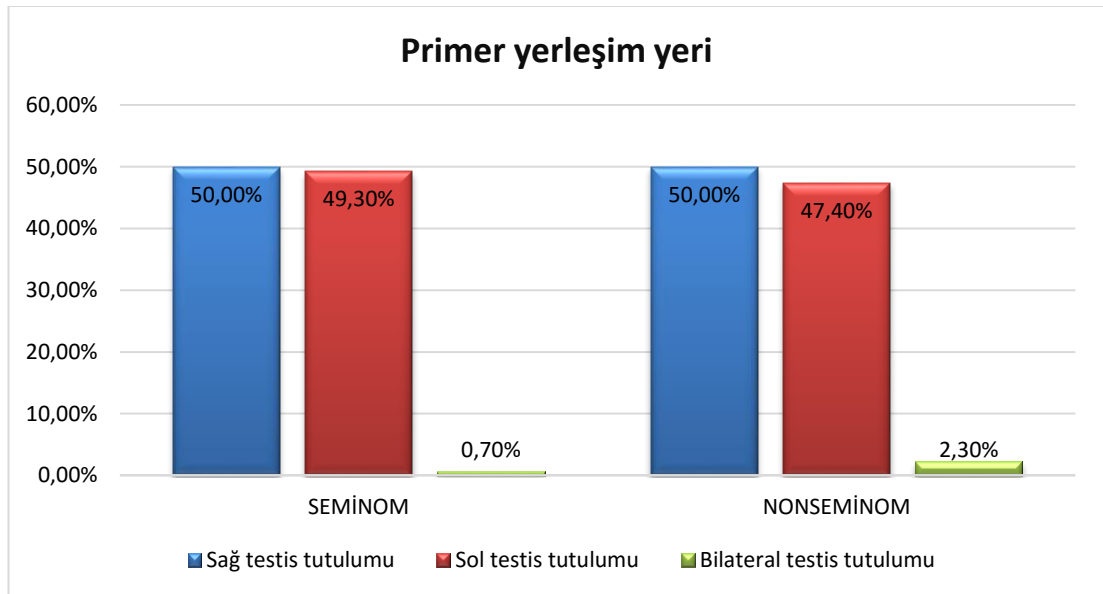
Testis germ hücreli tümör tanılı hastaların 24'ünde (% 7.4) inmemiş testis öyküsü saptandı. Seminom tanılı hastaların 12'sinde (% 8), nonseminom tanılı hastalarında 12'sinde (% 6.9) inmemiş testis öyküsü mevcuttu. Gruplar arasında karşılaştırma yapıldığında inmemiş testis öyküsü açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p>0.05$).

Testis germ hücreli tümörlerin 162'si (% 50) sağ testis, 157'si (% 48.5) sol testis, 5'i (% 1.5) ise bilateral yerleşimliydi (Şekil 4.3).



Şekil 4.3. Testis germ hücreli tümörlerinin primer yerleşim yeri

Seminom hastalarının 75'inde (% 50) tümör sağ testis yerleşimli, 74'ünde (% 49.3) sol testis, 1'inde (% 0.7) ise bilateral yerleşimliydi. Nonseminom hastalarında 87 hastada (% 50) sağ testis, 83 hastada (% 47.7) sol testis, 4 hastada (% 2.3) ise bilateral testiste tümör mevcuttu (Şekil 4.4). Gruplar arasında karşılaştırma yapıldığında tümörün primer yerleşim yeri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p>0.05$).



Şekil 4.4. Seminom ve nonseminom grubunda testis tümörlerinin primer yerleşim yeri

Nonseminomatöz germ hücreli testis tümör tanılı 174 hastadan, 28'i (% 16.1) sadece embriyonel karsinom histolojisine, 6'sı (% 3.45) teratom histolojisine, 3'ü (% 1.7) yolk sak tümör histolojisine, 2'si (% 1.15) koryokarsinom histolojisine ve 135 hasta (% 77.6) ise mikst komponentte germ hücreli tümör histolojisine sahipti (Tablo 4.2).

Tablo 4.2. Testis germ hücreli tümörlerin histolojik alt tiplerine göre dağılımları

Tümör histolojik alt tipleri	Hasta sayısı	
	n	%
Seminomatöz germ hücreli tümör	<u>150</u>	<u>46.3</u>
--Seminom	150	46.3
Nonseminomatöz germ hücreli tümör	<u>174</u>	<u>53.7</u>
--Embriyonel karsinom	28	8.6
--Teratom	6	1.9
--Yolk sak tümör	3	0.9
--Koryokarsinom	2	0.6
--Mikst germ hücreli tümör	135	41.7
Toplam	<u>324</u>	<u>100</u>

Mikst germ hücreli tümör histolojisine sahip 135 hastadan 111'i (% 82.2) embriyonal karsinom, 72'si (% 53.3) teratom, 67'si (% 49.6) yolk sak tümör, 51'i (% 37.8) seminom, 8'i (% 5.9) koryokarsinom histolojik komponenti içermekteydi. En fazla görülen kombinasyon, 26 hastada (% 19.3) görülen embriyonel karsinom/teratom, ikinci sıklıkta ise 19 hastada (% 14) görülen embriyonel karsinom/seminom histolojisinin birlikte olduğu mikst germ hücreli tümörlerdi. Mikst germ hücreli tümör histolojik alt tipleri 'Tablo 4.3'te detaylı olarak verilmiştir.

Tablo 4.3. Mikst germ hücreli testis tümörlerinin histolojik alt tiplerine göre dağılımları

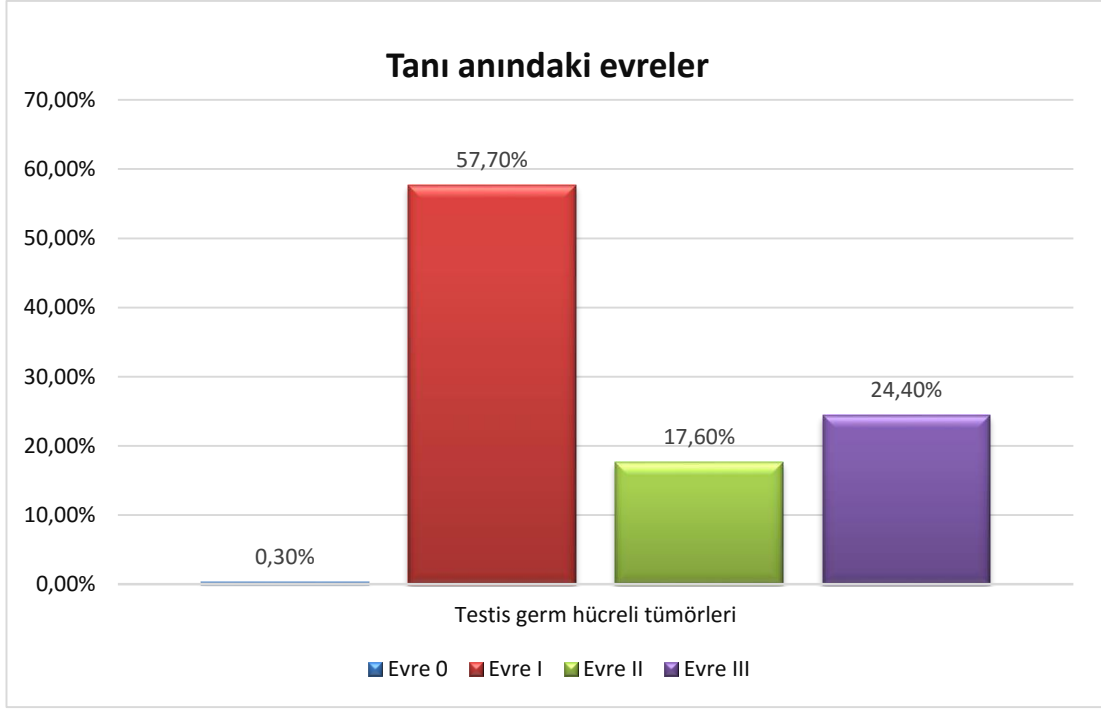
Tümör Histolojik Alt Tipleri	Hasta Sayısı	
	n	%
Embriyonel karsinom/teratom	26	19.3
Embriyonel karsinom/seminom	19	14.1
Embriyonel karsinom/yolk sak tümör	14	10.4
Embriyonel karsinom/teratom/seminom	6	4.4
Embriyonel karsinom/teratom/yolk sak tümör	16	11.9
Embriyonel karsinom/seminom/yolk sak tümör	10	7.4
Embriyonel karsinom/yolk sak tümör/koryokarsinom	3	2.2
Embriyonel karsinom/teratom/koryokarsinom	2	1.5
Teratom/seminom/yolk sak tümör	1	0.7
Embriyonel karsinom/teratom/yolk sak tümör/koryokarsinom	3	2.2
Embriyonel karsinom/teratom/seminom/yolk sak tümör	11	8.1
Embriyonel karsinom/teratom/seminom/yolk sak tümör/ koryokarsinom	1	0.7
Seminom/yolk sak tümör	4	3
Teratom/yolk sak tümör	5	3.7
Teratom/seminom	1	0.7
Matür teratom/İmmatür teratom	3	2.2
Histolojik alt tiplendirme tam yapılamamış	10	7.4
Toplam	135	100

Testis germ hücreli tümör tanılı 324 hastanın 128'inde (% 39.5) tanı anında lenf nodu tutulumu, 62'sinde (% 19.1) ise metastaz mevcuttu. Hastaların TNM evreleme sistemine göre primer tümörün patolojik evresi, lenf nodu tutulumu ve metastaz varlığı değişkenlerine göre dağılımları 'Tablo 4.4'te gösterilmiştir.

Tablo 4.4. Hastaların Tümör Boyutu, Lenf Nodu, Metastaza göre dağılımları

	Seminom		Nonseminom	
	Hasta sayısı		Hasta sayısı	
	n	%	n	%
pT				
pTis	1	0.7	0	0
pT1	105	70.0	87	50.0
pT2	35	23.3	60	34.5
pT3	8	5.3	23	13.2
pT4	1	0.7	3	1.7
pTx	0	0	1	0.6
N				
N0	112	74.7	82	47.1
N1	15	10.0	39	22.4
N2	10	6.6	32	18.4
N3	12	8.0	20	11.5
Nx	1	0.7	1	0.6
M				
M0	145	96.7	117	67.2
M1a	0	0	46	26.5
M1b	5	3.3	11	6.3
Mx	0	0	0	0
S				
S0	75	50.0	33	19.0
S1	24	16.0	71	40.8
S2	9	6.0	34	19.5
S3	1	0.7	7	4.0
SX	41	27.3	29	16.7

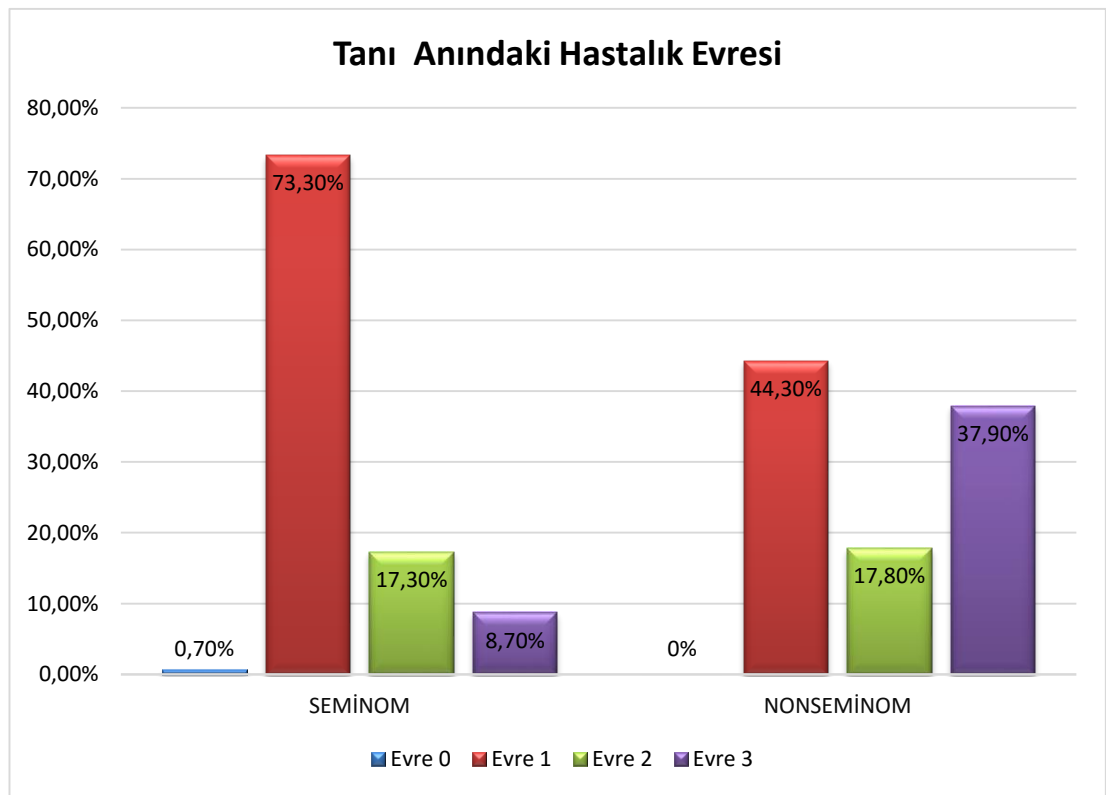
Testis germ hücreli tümör tanısı alan hastaların 1'i (% 0.3) tanı anında evre 0, 187'si (% 57.7) evre I, 57'si (% 17.6) evre II, 79'u (% 24.4) ise tanı anında evre III olarak tespit edildi (Şekil 4.5).



Şekil 4.5. Testis germ hücreli tümör tanılı hastaların tanı anındaki hastalık evreleri

Yüzelli seminom tanıılı hastanın 1'i (% 0.7) evre 0, 110'u (% 73.3) evre I, 26'sı (% 17.3) evre II, 13'ü (% 8.7) evre III olarak tanı aldığı; 174 nonseminom tanıılı hastaların ise 77'sinin (% 44.3) evre I, 31'inin (% 17.8) evre II, 66'sının (% 37.9) evre III olarak tanı aldığı saptandı. (Şekil 4.6).

Her iki grup arasında tanı anındaki evreler arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($p<0.001$).



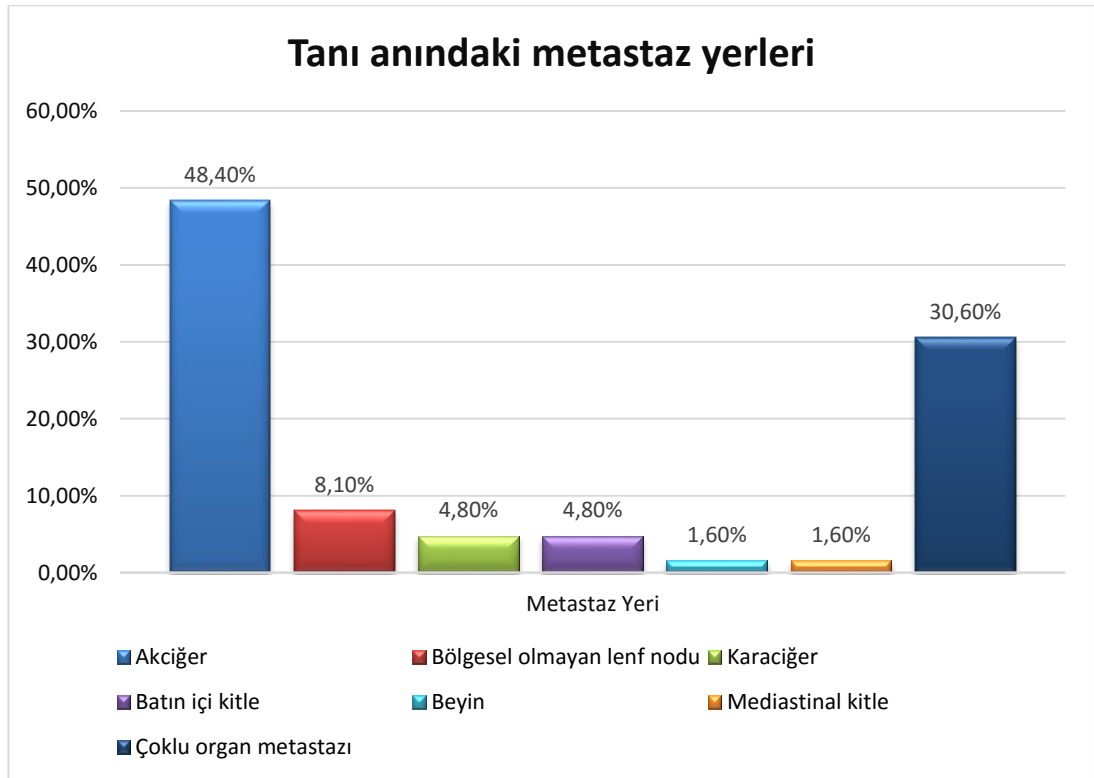
Şekil 4.6. Seminom ve nonseminom hastalarında tanı anındaki evreleri

Seminom ve nonseminom tanıılı hastaların tanı anındaki hastalık evreleri 'Tablo 4.5'te detayları ile gösterilmiştir.

Tablo 4.5. Seminom ve nonseminom hastalarında tanı anındaki hastalık evresinin dağılımı

Evre	Seminom		Nonseminom	
	Hasta sayısı		Hasta sayısı	
	n	%	n	%
Evre 0	1	0.7	0	0
Evre I	33	22	14	8
Evre IA	49	32.7	15	8.6
Evre IB	11	7.3	6	3.4
Evre IS	17	11.3	42	24.1
Evre II	5	3.3	6	3.4
Evre IIA	9	6.0	13	7.5
Evre IIB	7	4.7	10	5.7
Evre IIC	5	3.3	2	1.1
Evre III	0	0	8	4.6
Evre IIIA	1	0.7	21	12.1
Evre IIIB	7	4.7	22	12.6
Evre IIIC	5	3.3	15	8.6
Toplam	150	100	174	100

Testis germ hücreli tümör tanılı hastaların 62'sinde tanı anında uzak metastaz mevcuttu. Hastaların 30'unda (% 48.4) akciğer, 5'inde (% 8.1) bölgesel olmayan lenf nodu, 3'ünde karaciğer (% 4.8), 3'ünde (% 4.8) batın içi kitle, 1'inde (% 1.6) beyin, 1'inde (% 1.6) mediastinal kitle, 19'unda (% 30.6) çoklu organ metastazı mevcuttu (Şekil 4.7).



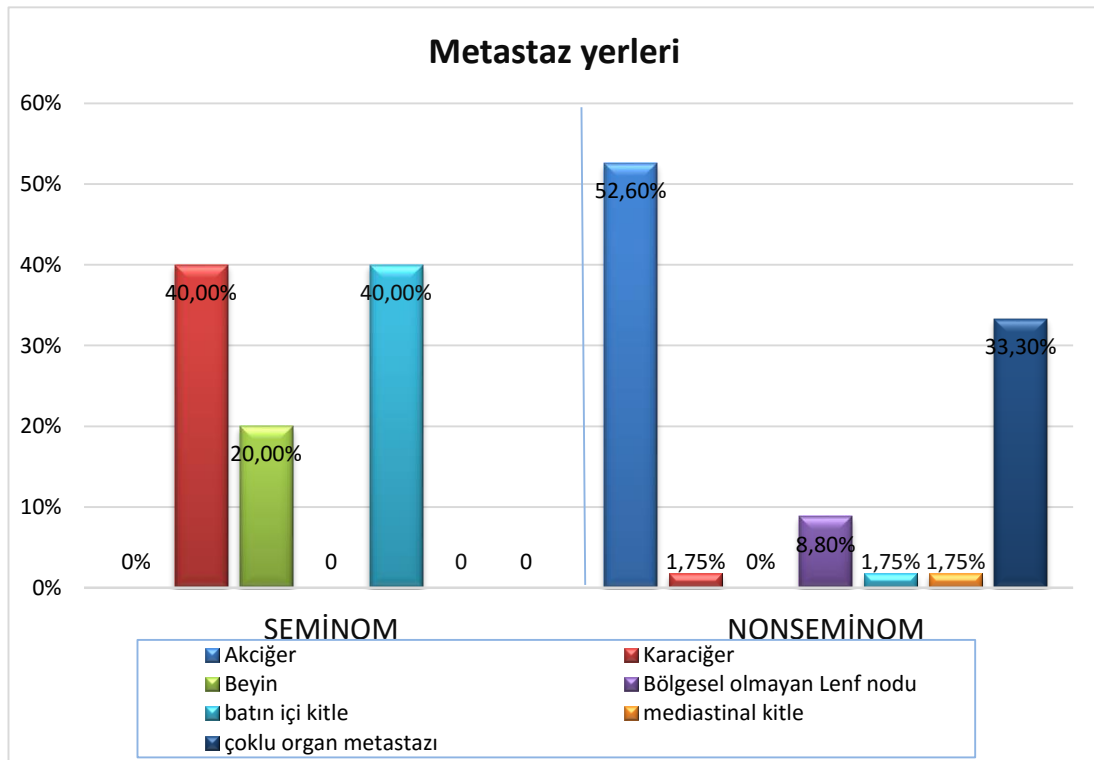
Şekil 4.7. Testis germ hücreli tümör tanılı hastalarda tanı anındaki metastaz yerleri

Seminomatöz ve nonseminomatöz germ hücreli tümör tanıli hasta grupları tanı anında mevcut uzak metastazlar açısından incelendi.

Seminom tanıli hastaların 5'inde tanı anında uzak metastaz mevcuttu. Beş hastanın 2'sinde (% 40) karaciğer, 2'sinde (% 40) batin içi kitle, 1'inde (% 20) ise beyin metastazı mevcuttu. Hastaların hiçbirinde tanı anında çoklu organ metastazı yoktu.

Nonseminomatöz germ hücre tümör tanıli grupta ise 174 hastanın 57'sinde tanı anında uzak metastaz mevcuttu. Hastaların 30'unda (% 52.6) akciğer metastazı, 5'inde (% 8.8) bölgesel olmayan lenf nodu metastazı, 1'inde (% 1.75) karaciğer, 1'inde (% 1.75) mediastinal kitle, 1'inde (% 1.75) batin içi kitle şeklinde, 19'unda (% 33.3) ise tanı anında çoklu organ metastazı mevcuttu (Şekil 4.8).

Her iki grup arasında tanı anında uzak metastaz varlığı açısından farklılık istatistiksel olarak anlamlıydı ($p<0.001$).

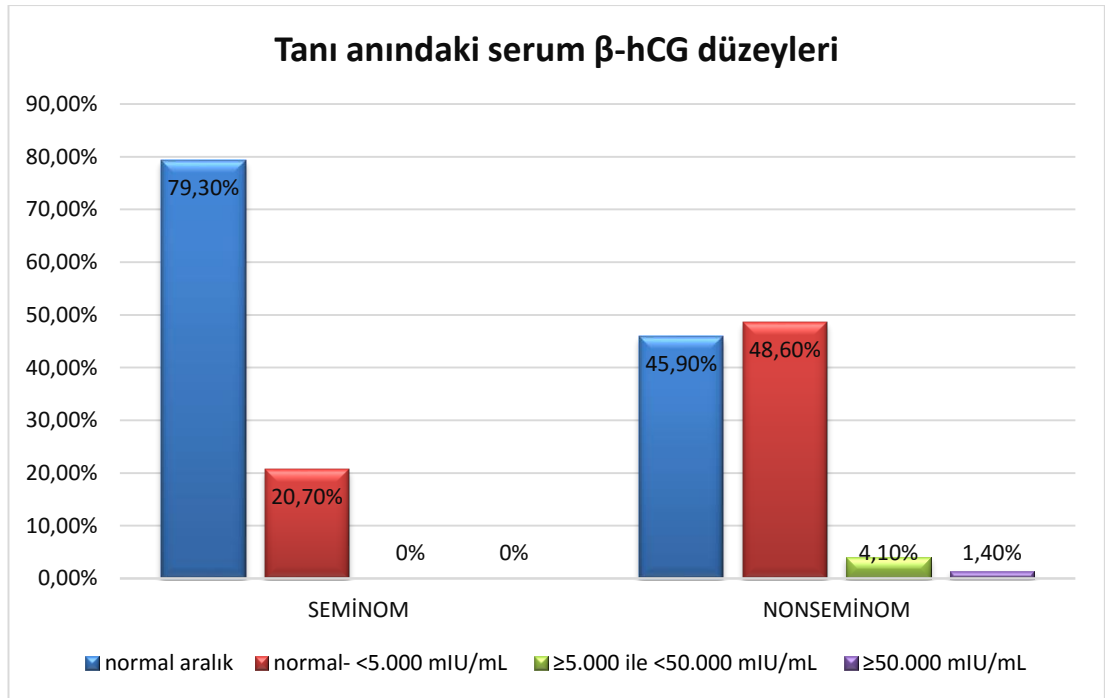


Şekil 4.8. Tanı anında gruplara göre metastaz yerlerinin dağılımları

Serum β -hCG düzeyleri açısından değerlendirildiğinde, seminom tanılı 150 hastanın 111'inde (% 74) serum β -hCG düzeylerine ulaşılabilirken, 39 hastanın (% 26) ulaşamadı. Tanı anındaki serum β -hCG düzeylerinin median değeri 0.72 mIU/mL (min. 0.10- maks. 4283) olarak tespit edildi. Hastaların 88'nin (% 79.3) serum β -hCG değerleri normal aralıkta iken, 23 hastanın (% 20.7) serum β -hCG düzeyleri normal ile <5.000 mIU/mL aşmayan yükseklikteydi.

Nonseminom tanılı 174 hastanın 146'sının (% 84) serum β -hCG düzeylerine ulaşılabilirken, 28 hastanın (% 16) ulaşamadı. Hastaların tanı anındaki serum β -hCG düzeylerinin median değeri 5.01 mIU/mL (min. 0.10- maks. 129969) olarak tespit edildi. Hastaların 67'sinin (% 45.9) serum β -hCG düzeyleri normal aralıkta iken, 71'inin (% 48.6) normal ile < 5.000 mIU/mL düzeyinde, 6'sının (% 4.1) ≥ 5.000 ile <50.000 mIU/mL düzeyinde, 2'sinin (% 1.4) ise ≥ 50.000 mIU/mL düzeyindeydi (Şekil 4.9).

Her iki grup arasında tanı anındaki serum β -hCG düzeyleri açısından fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($p < 0.05$).

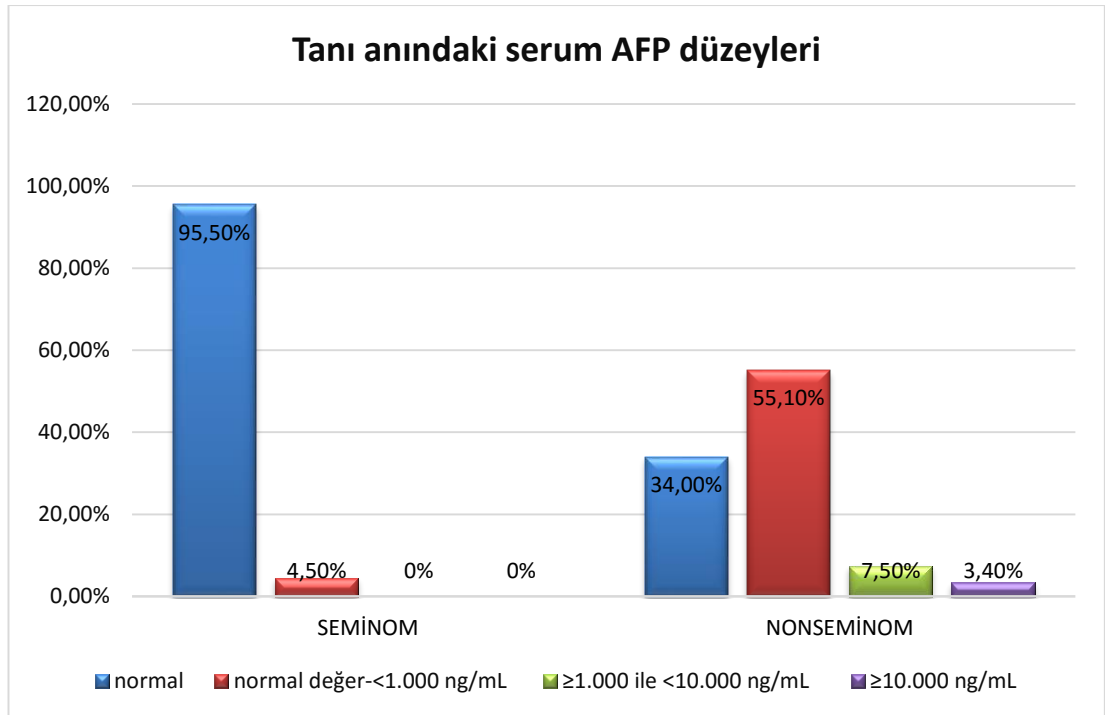


Şekil 4.9. İlk tanı anındaki serum β -hCG düzeylerinin gruplara göre dağılımları

Tanı anındaki serum AFP düzeyleri açısından değerlendirildiğinde seminom tanılı 150 hastanın 110'unun (% 73.3) tanı anındaki serum AFP düzeylerine ulaşılabilirken, 40 hastanın (% 26.7) ise ulaşamadı. AFP düzeylerinin median değeri 2.13 ng/mL (min. 0.50- maks. 280) olarak tespit edildi. Bu hastalardan 105'nin (% 95.5) serum AFP düzeyleri normal aralıkta iken, 5 hastanın (% 4.5) ise serum AFP düzeyleri normal ile <1.000 ng/mL aralığındaydı.

Nonseminom tanılı 174 hastadan 147'sinin (% 84.5) tanı anındaki serum AFP düzeylerine ulaşıldı, 27 hastanın (% 15.5) ise ulaşamadı. Tanı anındaki serum AFP düzeylerinin median değeri 26.75 ng/mL (min. 0.50- maks. 49790) olarak tespit edildi. Bu hastalardan 50'sinin (% 34) serum AFP düzeyleri normal aralıkta, 81'inin (% 55.1) normal ile <1.000 ng/mL aralığında, 11'inin (% 7.5) ≥ 1.000 ile <10.000 ng/mL aralığında, 5 hastada (% 3.4) ise ≥ 10.000 ng/mL düzeyinde yüksek olduğu tespit edildi (Şekil 4.10).

Her iki grup arasında tanı anındaki serum AFP düzeylerinin yüksekliği açısından farklılık istatistiksel olarak anlamlıydı ($p < 0.001$).

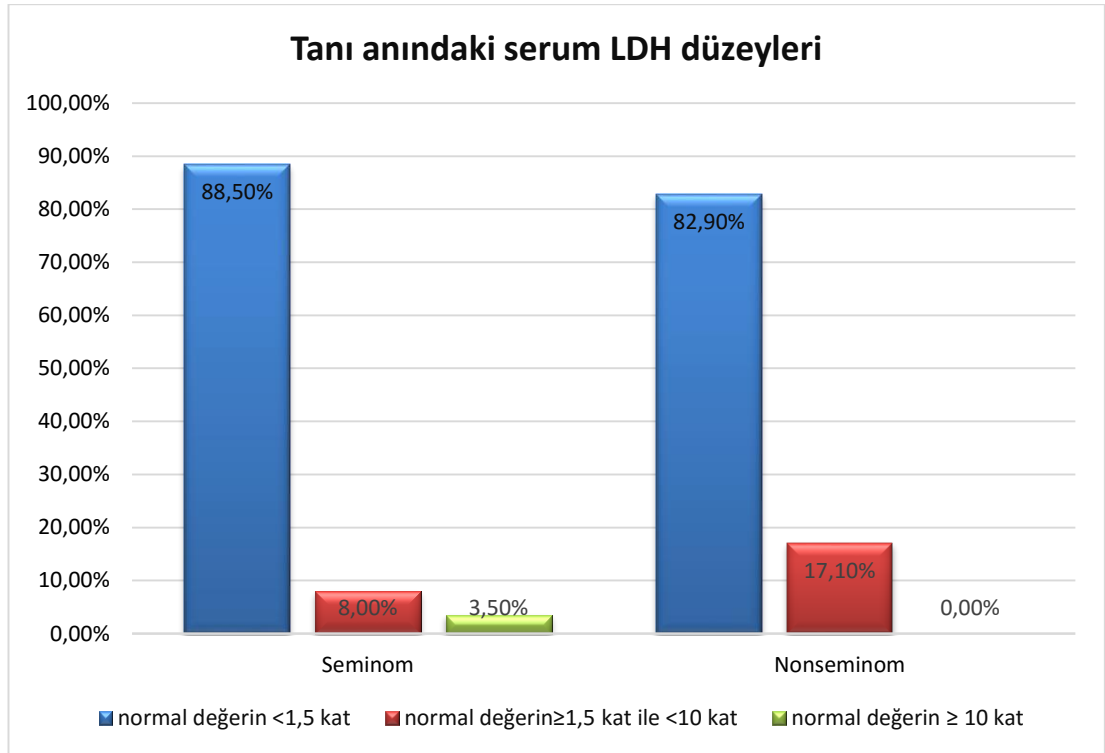


Şekil 4.10. İlk tanı anındaki serum AFP düzeylerinin gruplara göre dağılımları

Serum LDH düzeyleri açısından değerlendirildiğinde seminom tanılı 150 hastanın 113'ünün (% 75.3) verisine ulaşılabilirken, 37 hastanın (% 24.7) verisine ulaşamadı. Bu hastalardan 100'ünde (% 88.5) LDH düzeyleri normalin <1.5 katı düzeyinde, 9'unda (% 8) normalin ≥ 1.5 katı ile <10 katı arasında, 4'ünde (% 3.5) ise normalin ≥ 10 katı düzeyindeydi.

Nonseminom tanılı 174 hastadan 140'nın (% 80.5) serum LDH düzeylerine ulaşılabilirken, 34 hastanın (% 19.5) ise ulaşamadı. Bu hastalardan 116'sında (% 82.9) serum LDH düzeyleri normalin <1.5 katı düzeyinde iken, 24'ünde (% 17.1) ise normalin ≥ 1.5 katı ile < 10 kat düzeyindeydi (Şekil 4.11).

Her iki grup arasında tanı anında serum LDH düzeyleri açısından farklılık istatistiksel olarak anlamlıydı ($p < 0.05$).



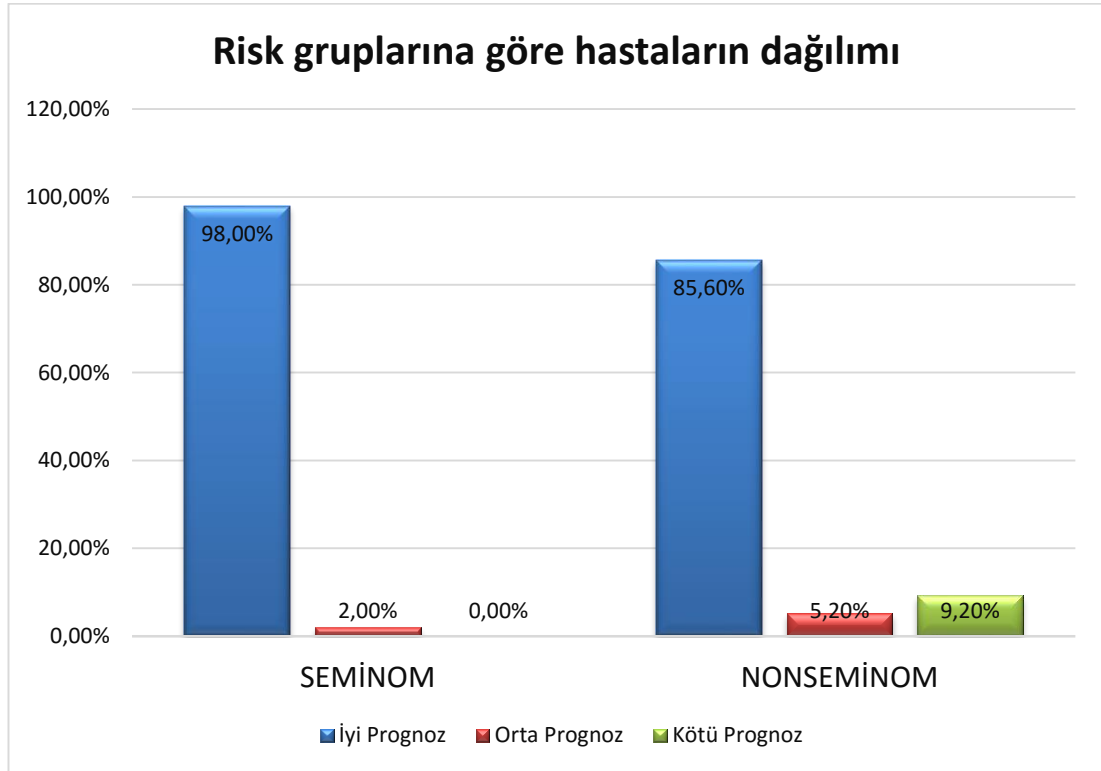
Şekil 4.11. Tanı anındaki serum LDH düzeylerinin her iki grupta dağılımları

Nonseminomatöz germ hücreli tümör tanılı hastalarda tümörün evresi ile serum AFP ve β -hCG düzeyi arasında pozitif yönde korelasyon tespit edildi ($p<0.05$).

Seminom tanılı hastalarda AFP yüksekliği beklenmediği sadece çok hafif bir β -hCG yüksekliği olabileceği için, tümör evresi ile serum β -hCG düzeyi arasındaki korelasyon incelendi ve korelasyon olmadığı görüldü ($p>0.05$).

Seminom tanılı hastaların 147'si (% 98) iyi prognoz, 3'ü (% 2) orta prognoz kategorisinde olarak saptandı. Nonseminom tanılı grupta ise 149 hasta (% 85.6) iyi, 9 hasta (% 5.2) orta, 16 hasta (% 9.2) ise kötü prognozlu olarak saptandı (Şekil 4.12).

Her iki grup arasında prognoz açısından olan fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($p<0.001$).



Şekil 4.12. Hastalarının risk gruplarına göre dağılımları

Evre I seminom tanılı 110 hasta aldıkları primer tedaviler, progresyon ve sağkalım durumları açısından incelendiği zaman;

Hastaların 90'ında (% 81.8) radyoterapi, 11'inde (% 10) karboplatin kemoterapisi (8 hastada 1 kür, 3 hastada 2 kür) tercih edilirken, 7 hastada (% 6.4) ise gözlem seçeneği tercih edilmişti.

İki hasta standart protokollerin dışında tedavi almıştı. Bu 2 hastanın biri tanı anından itibaren son kontrol tarihine kadar olan 39 aylık takip süresince AFP değeri 10-12 IU/L arasında seyreden, tanı anında AFP yüksekliğine sebep olabilecek bir neden bulunamaması dolayısıyla hastaya evre I seminom olmasına rağmen 2 kür BEP kemoterapisi verilmişti.

Diğer hastada ise at nalı böbrek anomalisi mevcut olması sebebi ile hastaya planlanan radyoterapi tedavisi verilememiş ve tümör histolojik alt tipinin anaplastik tipte seminom olması dolayısıyla hastaya 3 kür EP kemoterapisinin verilmişti (Tablo 4.6).

Tablo 4.6. Evre I seminomda primer tedavi seçenekleri

Tedavi	Hasta sayısı	
	n	%
Radyoterapi	90	81.8
Karboplatin kemoterapisi (1-2 kür)	11	10
İzlem	7	6.4
BEP (2kür)	1	0.9
EP (3kür)	1	0.9
Toplam	110	100

Evre I seminom tanılı hastalar aldıkları primer adjuvan tedavi sonrası progresyon oranları açısından karşılaştırıldı.

Hastaların median takip süresi 60 (min. 3- maks. 134) aydı. Tanı anından progresyona kadar geçen süre median 14 (min. 6- maks. 71) aydı.

Radyoterapi alan 90 hastanın 3'ünde (% 3.3), karboplatin kemoterapisi alan 11 hastanın 2'sinde (% 18.2), gözlem tercih edilen 7 hastanın ise 2'sinde (% 28.6) progresyon olduğu görüldü. Gruplar arasında tercih edilen tedavi şekli ile progresyon gelişimi açısından olan fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($p<0.05$).

Radyoterapi sonrası progresyon izlenen 3 hastanın 1'inde progresyon yeri bölgesel lenf nodları iken, 2'sinde bölgesel olmayan lenf nodları idi. Karboplatin sonrası progresyon izlenen 2 hastanın 1'inde progresyon yeri bölgesel lenf nodları iken, 1'inde akciğerdi. Gözlem sonrası progresyon gelişen 2 hastada da progresyon yeri bölgesel lenf nodları idi. Her 3 tedavi seçeneğinde de progresyon yerleri açısından aralarında fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p>0.05$)

Hastaların 109'u (% 99.1) sağ, 1 hastanın (% 0.9) ise adjuvan tedavi olarak radyoterapi aldıktan sonra radyoterapi yan etkisi olarak ileus ve akut batın sonucu öldüğü anlaşıldı.

Evre IIA seminom tanılı 9 hastanın 9'u (% 100) da radyoterapi almıştı.

Evre IIB tanılı 7 hastanın ise 4'ü (% 57.1) 3 kür BEP kemoterapisi alırken, 1 hasta (% 14.3) 4 kür EP kemoterapisi almış, 2 hasta (% 28.6) ise radyoterapi almıştı.

Evre II (SX) seminom tanılı 5 hastanın 4'ü (% 80) radyoterapi alırken, 1 hasta (% 20) 3 kür BEP kemoterapisi almıştı.

Evre IIC seminom tanılı 5 hastanın 2'si (% 40) 4 kür EP kemoterapisi, 2 hasta (% 40) radyoterapi almış, 1 hasta (% 20) ise 2 kür BEP kemoterapisi almıştı. 2 kür BEP kemoterapisi alan hastaya takiben RPLND operasyonu yapılmıştı.

Evre III seminom tanılı 13 hastanın 9'u (% 69.2) BEP (5 hasta 3 kür, 2 hasta 4 kür, 2 hasta 1 kür) kemoterapisi almış, 1 hasta (% 7.7) 4 kür EP kemoterapisi almış, 3 hasta (% 23.1) ise radyoterapi tedavisi almıştı. BEP kemoterapisi verilen 9 hastanın 2'sinin ilk kürün sonunda kemoterapiye bağlı febril nötropeniden öldüğü saptandı.

Nonseminomatöz germ hücreli tümör tanılı hastalar aldıkları primer tedaviler açısından incelendiği zaman; evre I tanılı 77 hastanın 11'i (% 14.3) izlem, 11'i (% 14.3) EP (10 hasta 3 kür, 1 hasta 4 kür) kemoterapisi, 47'si (% 61) BEP (46 hasta 2 kür, 1 hasta 1 kür) kemoterapisi almış, seminom/matür teratom histolojisine sahip mikst germ hücre tanılı 3 (% 3.9) hastaya ise radyoterapi verilmiş, 1 hastaya (% 1.3) RPLND operasyonu yapılmış, 2 hastanın (% 2.6) tedavi bilgilerine ulaşılamazken, 2 hasta (% 2.6) ise kendi isteği ile tedaviyi red etmişti.

Evre I nonseminom tanılı hastalar aldıkları primer adjuvan tedavi sonrası progresyon oranları açısından karşılaştırıldı.

Hastaların median takip süresi 69 (min. 8- maks. 178) aydı. Tanı anından progresyona kadar geçen süre median 65 (min. 3- maks. 137) ay olarak bulundu.

İzlem tercih edilen 11 hastanın 2'sinde, BEP kemoterapisi alan 47 hastanın 2'inde, RPLND yapılan 1 hastada, tedavi bilgilerine ulaşılamayan 2 hastanın 1'inde ve kendi isteği ile tedaviyi red eden 2 hastanın ise 2'sinde progresyon izlendi. Tedavi grupları arasında progresyon açısından fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($p<0.001$).

Progresyon yeri RPLND yapılan hasta ve kendi isteği ile tedaviyi red eden 1 hastada bölgesel olmayan lenf nodları, 2 kür BEP kemoterapisi alan 1 hastada bölgesel lenf nodları, akciğer ve beyin olmak üzere çoklu organ tutulumu iken, diğer hastalarda ise bölgesel lenf nodları idi.

Hastaların 75'i (% 97.4) sağ, 2 hasta (% 2.6) ölü olarak kaydedilmişti. 2 hastada da hastalık progresyonu nedeniyle kaybedilmişti.

Evre IIA nonseminom tanılı 13 hastanın 11'i (% 84.6) 3 kür BEP kemoterapisi alırken, 2'sinde (% 15.4) izlem tercih edilmişti. Evre IIB nonseminom tanılı 10 hastanın hepsi 3 kür BEP kemoterapisi almıştı. Evre IIC olan 2 hastanın 1'i (% 50) 4 kür BEP kemoterapisi alırken, 1 (% 50) hastanın ise tedavi bilgilerine ulaşamadı.

Evre II (SX) tanılı 6 hastanın 5'i (% 83.3) 3kür BEP kemoterapisi alırken, 1'nin (% 16.7) ise tedavi bilgilerine ulaşamadı.

Evre III nonseminom tanılı 66 hastanın 65'i (% 98.5) BEP kemoterapisi alırken, 1'inin (% 1.5) tedavi bilgilerine ulaşamadı. BEP kemoterapisi alan hastaların 52'si (% 78.8) 4 kür, 12'si 3 kür (% 18.2) tedavi almış, 2'si (% 3) ise planlanan 4 kür tedavinin sadece 1 kürünü alabilmişti. Bu 2 hastada 1. kürün sonunda hastalık progresyonu nedeniyle kaybedilmişti.

Hastaların evrelerine göre aldıkları tedaviler tablo 4.7'de detayları ile sunulmuştur.

Tablo 4.7. Testis germ hücreli tümör tanılı hastaların aldıkları primer tedaviler

TESTİS GERM HÜCRELİ TÜMÖRLERİ			PRİMER TEDAVİ								
			İzlem	Karboplatin	EP Kemoterapisi	BEP Kemoterapisi	Radyot-erapi	RPLND	Kendi isteği ile tedaviyi red	Tedavi bilgilerine ulaşlamadı	Toplam
SEMINOM	EVRE	Evre 0	0	0	0	0	1				1
		Evre I	2	4	0	0	27				33
		Evre IA	3	3	0	0	43				49
		Evre IB	0	2	0	0	9				11
		Evre IS	2	2	1	1	11				17
		Evre II	0	0	0	1	4				5
		Evre IIA	0	0	0	0	9				9
		Evre IIB	0	0	1	4	2				7
		Evre IIC	0	0	2	1	2				5
		Evre IIIA	0	0	0	1	0				1
		Evre IIIB	0	0	1	4	2				7
		Evre IIIC	0	0	0	4	1				5
	Toplam		7	11	5	16	111				150
NONSEMINOM	EVRE	Evre I	3		3	6	0	1	0	1	14
		Evre IA	4		3	7	1	0	0	0	15
		Evre IB	0		2	2	0	0	2	0	6
		Evre IS	4		3	32	2	0	0	1	42
		Evre II	0		0	5	0	0	0	1	6
		Evre IIA	2		0	11	0	0	0	0	13
		Evre IIB	0		0	10	0	0	0	0	10
		Evre IIC	0		0	1	0	0	0	1	2
		Evre III	0		0	8	0	0	0	0	8
		Evre IIIA	0		0	20	0	0	0	1	21
		Evre IIIB	0		0	22	0	0	0	0	22
		Evre IIIC	0		0	15	0	0	0	0	15
	Toplam		13		11	139	3	1	2	5	174

Tca tanılı toplam 332 hastanın primer adjuvan tedavi sonrası 318'i (% 95.8) sağ, 14'ü (% 4.2) ise ölmüştü. Testis germ hücreli kanser tanılı 324 hastanın 312'si (% 96.3) sağ, 12'si (% 3.7) ölü olarak kaydedilmişti. Seminom tanılı 150 hastanın 145'inin (% 96.7); nonseminom tanılı 174 hastanın ise 167'sinin (% 96) takip sonucunda sağ olduğu tespit edildi. Her iki grup arasında progresyonsuz sağkalım açısından olan fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p>0.05$).

Tca'li hastalarda uzun sağkalım elde edildiği, bu çalışmada hastaların %96.3'ü sağ olduğu ve genel sağkalım süresi için yeterli takip süresine ulaşılmadığı için hastaların genel sağkalım süreleri hesaplanamadı.

5. TARTIŞMA

Testis germ hücreli kanserleri, özellikle 30-34 yaşlarında pik yaparken, 15 yaş altı ve 60 yaş üstü nadir görülmektedir (89). Bizim çalışmamızda testis germ hücreli kanser tanılı hastaların median yaşı 32 yıl olarak tespit edildi. Hastaların en sık tanı aldıkları yaş aralığı ise 20-29 yaş idi. Bhutani ve arkadaşları (90) tarafından yapılan bir çalışmada bizim çalışmamıza benzer şekilde hastaların median yaşı 30 yıl olarak bulunmuştur. Yine bu konu ile ilgili 2014 yılında yayınlanan başka bir çalışmada benzer şekilde hastaların en sık ikinci dekatta tanı aldıkları saptanmıştır (91).

Seminomatöz germ hücreli Tca'lerinde tanı anında median yaş 35-39 yıl iken, nonseminomatöz germ hücreli Tca'lerinde 10 yaş daha genç olup, median yaş 25-29 yıldır (4). Bizim çalışmamızda da yukarıda bahsedilen literatür bilgileri ile uyumlu olarak seminom tanılı hastaların median yaşı 36 yıl iken, nonseminom tanılı hastaların median yaşı 28 yıl olarak bulundu.

Tca'leri içerisinde en sık görülen histolojik tip % 95 sıklıkta germ hücreli tümörlerdir (1, 2). Bunlar içerisinde de seminom % 50 sıklıkta en sık izlenen histolojik alt tiptir (40).

Çalışmamızda hastalarımızın % 97.6 'sı germ hücreli tümör histolojisinde idi. Fakat germ hücreli tümör tanılı hastaların yukarıda bahsedilen literatür bilgilerinden farklı olarak % 46.3'ü seminomatöz, % 53.7'si ise nonseminomatöz histolojiye sahipti.

Karaçetin ve arkadaşlarının (92) 2008 yılında yayınladıkları çalışmalarında - bizim çalışmamıza benzer şekilde testis germ hücreli tümör tanılı 38 hastanın 18'i (% 46.4) seminomatöz, 20'si (% 53.6) ise nonseminomatöz germ hücreli tümör histolojisinde tespit edilmiştir.

Salako ve arkadaşlarının (93) yaptıkları çalışmada testis germ hücreli tümörler % 30.2 oranında izlenirken, germ hücre tümör histolojisine sahip hastaların % 50'si seminom histolojik alt tipinde izlenmiş. Bizim çalışmamızda testis germ

hücreli tümörlerin oranı bu çalışmaya göre oldukça yüksek iken, seminom tanıli hastalarımızın oranı ise daha düşüktü.

Mikst germ hücreli tümörler % 40 görülme oranıyla nonseminomatöz germ hücreli tümörler içerisinde en sık izlenen histolojik alt tiptir (40). Germ hücreli tümörler içerisinde seminomdan sonra ikinci sıklıkta görülürler (94). Danimarka Testis Kanseri Çalışma Grubunun (7) yaptığı çalışmada mikst germ hücreli tümörlerin % 80'inde embriyonel karsinom, % 50'sinde teratom, % 40'ında yolk salk tümör, % 20'sinde seminom komponenti bulunurken, en sık izlenen kombinasyon ise embriyonel karsinom/teratom olarak saptanmıştır.

Çalışmamızda nonseminomatöz tümörler içerisinde en sık % 41.7 oranıyla mikst germ hücreli tümör histolojisi mevcuttu. Danimarka Testis Kanseri Çalışma Grubunun (7) sonuçlarına benzer şekilde mikst germ hücreli tümörlerde en fazla bulunan komponent % 82.2 oranıyla embriyonel karsinom, en sık görülen histolojik alt tip ise embriyonel karsinom/teratomdu.

İnmemiş testis öyküsü, Tca gelişimi ile ilişkili en önemli risk faktörlerinden biridir. Yapılan çalışmalarda inmemiş testis öyküsü olan hastalarda Tca gelişim riski ile ilgili farklı oranlar elde edilmiştir. Wood ve arkadaşları (95) 2009 yılında yaptıkları bir çalışmada inmemiş testiste kanser gelişme relatif riskinin 2.75-8 arasında olduğu belirtmişlerdir. Chalya ve arkadaşları (91) yaptıkları çalışmada testis kanseri tanıli hastaların % 10.7'sinde kriptorşidizm öyküsü tespit etmişlerdir. Campbell (96) yaptığı bir çalışmada testis kanserinin yaklaşık % 12'sinin inmemiş testislerde geliştiğini ifade etmiştir. Bizim çalışmamızda ise hastalarımızın % 7.4'ünde inmemiş testis öyküsü mevcuttu ve bu oran Chalya ve Campbell'in sonuçlarına göre daha düşüktü.

Tanı anında testis tümörlerinin sadece % 1-2'si bilateral testis yerleşimlidir ve çoğunlukla % 90-95 germ hücreli tümör histolojisindedir (25). Her iki testis arasında lenfatik ve vasküler ilişki olmaması nedeniyle bilateral görülen testis tümörlerinin çoğunun birbirinden bağımsız tümörler oldukları düşünülmektedir (97).

Dieckmann ve arkadaşları (98) Tca'lerinin % 2.5'unun bilateral olduğunu ve tümör nedeniyle opere olanlarda karşı tarafta tümör gelişme riskinin 1000 kat arttığını ifade etmişlerdir.

Akdoğan ve arkadaşlarının (99) yaptıkları çalışmada ise bilateral Tca oranının % 3 olduğu, seminom tanılı hastalarda kontralateral testiste kanser görülme sıklığının 2 kat arttığı ve senkron tümörlerin çoğu zaman benzer histopatolojik özellik gösterdiği belirtilmiştir.

Bizim çalışmamızda da yukarıdaki çalışmalarla uyumlu olarak % 1.5 oranında bilateral testis tümörü mevcuttu. Bilateral yerleşimli testis tümörlerinin % 60'ı metakron tümör iken, % 40'ı senkron tümördü. Akdoğan ve arkadaşlarının (99) çalışmalarında belirttikleri gibi bizim çalışmamızda da senkron tümörü olan hastalarımızda benzer histopatolojik patern mevcuttu.

Serum tümör belirteçleri, hastalığın tanı, takip ve prognoz tayininde kullanılmaktadırlar. AFP nonseminomatöz tümör tanısı almış hastaların % 60'ında, β -hCG hastaların % 50'sinde yükselir. Saf seminomatöz Tca tanısı olan hastaların % 25'inde β -hCG de artış görülürken AFP de ise bir yükselme olmaz (45). LDH ise hastaların % 50'sinde artış gösterir. Bazı seminomlarda tek yükselen marker olmasına rağmen AFP ve β -hCG'ye göre daha az spesifiktir (100).

Bizim çalışmamızda yukarıda bahsedilen literatür verilerine yakın oranda nonseminomatöz germ hücreli tümör tanılı hastalarımızın % 55.2'sinde serum AFP düzeyi, % 45.4'ünde ise serum β -hCG düzeyi tanı anında yüksek iken; seminom tanılı hastaların ise % 20.7'sinde serum β -hCG düzeyi yüksek saptanmıştı. Nonseminomatöz germ hücreli tümör tanılı hastalarda ise tümörün evresi ile serum AFP ve β -hCG düzeyi arasında pozitif yönde korelasyon mevcuttu.

Testis kanserinde evre ve prognozun erken tanı ile doğrudan ilişkili olduğu gösterilmiştir (38). Gelişmiş ülkelerde sağlık hizmetlerine ulaşım kolaylığı, eğitim düzeyinin yüksek olması ve hastaların kendi kendine muayene konusunda bilgilendirilmesi ile erken evre hastalık ile başvuru oranı yüksektir. Gelişmemiş ülkelerde ise hastaların büyük çoğunluğu sağlık hizmetlerine ulaşım güçlüğü, geleneksel tıbbi inançlar, eğitim ve sosyoekonomik düzey düşüklüğü gibi birçok sebepten ötürü ileri evre metastatik hastalık ile başvurmaktadır (101).

Amerika Ulusal Kanser Enstitüsünün verilerine (SEER 18 2005-2011) göre hastaların % 68'i erken evrede hastalık ile başvurmaktadır (102).

Opot ve arkadaşlarının (101) 2000 yılında Kenya’da yaptıkları çalışmada testis kanser tanılı hastaların % 64.1’inin ileri evre metastatik hastalık ile başvurduğunu bildirmişlerdir.

Ugwumba ve arkadaşlarının (103) Nijerya’da yaptıkları çalışmada da Opot ve arkadaşlarının çalışmasına benzer şekilde hastaların % 62.5’inin ileri evre metastatik hastalık ile başvurduğu bildirilmiştir.

Çalışmamızda testis germ hücreli kanser tanılı hastalarımızın % 57.7’si evre I hastalık olarak tanı almışlardı. Erken evrede tanı alan hastalarımızın oranı Amerika Ulusal Kanser Enstitüsünün verilerine yakın oranda iken, Kenya ve Nijerya’da yapılan çalışmalara göre daha yüksekti (101- 103).

Testis tümörlerinin standart tedavisinde ilk basamak orşiektomidir. Evre I seminom tanılı hastalarda orşiektomi sonrası radyoterapi, 1-2 doz karboplatin ile kemoterapi ve izlem standart tedavi seçenekleridir (1).

Oliver ve arkadaşlarının yaptığı 1477 evre I seminom tanılı hastanın dahil edildiği 1 kür karboplatin kemoterapisi ile adjuvan radyoterapinin karşılaştırıldığı çalışmada, median 5 yıllık takip sonrası nüks oranı, nükse kadar geçen süre ve sağkalım oranları açısından tedaviler arasında fark olmadığı gösterilmiştir (104).

Petrelli ve arkadaşlarının (105) 13 çalışmayla yaptıkları metaanalizde, toplam 12.075 evre I tanılı hasta orşiektomi sonrası adjuvan tedaviler açısından değerlendirilmiş. Hastaların 7351’i radyoterapi, 908’i karboplatin kemoterapisi alırken, 3816 hastada ise izlem seçeneği tercih edilmiş. Median 6.5 yıl takip süresince nüksüz sağkalım oranı karboplatin alan hastalarda % 94.7 saptanırken, radyoterapi alan hastalarda % 96 oranıyla benzer bulunmuş. Ayrıca orşiektomi sonrası 1 doz adjuvan karboplatin tedavisinin, daha az toksik ve hastalık rekürrensinden korumada adjuvan radyoterapi kadar etkili olduğu saptanmış. Radyoterapi ve karboplatin kemoterapisi gözlem seçeneğine göre nüks ihtimalini azaltsa da her üç tedavi seçeneğinde de kümülatif sağkalım oranları benzer bulunmuştur.

Warde ve arkadaşlarının (106) çalışmalarında evre I seminom hastalarından adjuvan radyoterapi tedavisi almış ya da gözlem tercih edilmiş olan her iki grupta da nükse rağmen kansere özgü sağkalım oranı neredeyse % 100 olarak bildirilmiştir.

Evre I seminom hastalarında izlem protokolünün en önemli dezavantajı nüks ihtimali nedeniyle daha yoğun takip ihtiyacıdır. Orşiektomi sonrası gözlem kararı alınan hastalara yönelik son yıllarda yapılan çeşitli prospektif randomize olmayan çalışmalarda 5 yıllık izlemde nüks oranı % 15-20'dir (55-57). Özellikle retroperitoneal bölge orşiektomi sonrası en az 5 yıl boyunca sık tekrarlanan görüntüleme yöntemleriyle incelenmelidir (38, 106).

Bizim çalışmamızda ise evre I seminom tanılı hastalarımızın % 81.8'i radyoterapi, % 10'u karboplatin kemoterapisi, % 6.4 hasta ise gözlem seçeneğini tercih etmişti.

1990'lı yıllarda evre I seminom hastalarında adjuvan tedavi olarak sadece, % 95 başarı oranı ile retroperitoneal ve ipsilateral pelvisteki lenf nodlarına yönelik radyoterapi önerilmekteydi (107). 2010 yılından itibaren ise; adjuvan radyoterapi ve tek doz karboplatin bazlı adjuvan kemoterapi ön planda olmak üzere, aktif izlem de kılavuzlarda yer bulmuştur (108). Ardından radyoterapinin ve platin bazlı kemoterapinin yapılan çalışmalarda geç dönem kardiyovasküler toksisite ve sekonder malign neoplazm gelişme riski ile ilişkilendirilmesi ile aktif izlem seçeneği popüler olmaya başlamıştır. Geniş serili çalışmaların sonucunda adjuvan radyoterapi, kemoterapi veya aktif izlem seçeneklerinden hangisi olursa olsun %100'e varan kür oranlarının yakalanması ile izlem seçeneği kılavuzlarda 'sınıf I' düzeyinde, adjuvan radyoterapi veya karboplatin kemoterapisi ise 'sınıf IIA' düzeyinde öneri olarak yer almıştır (1, 108-110). Kılavuzlarda son 20 yılda meydana gelen bu değişikliklerin tedavi tercihlerini etkileyen en önemli unsur olduğu kanaatindeyiz.

Çalışmamızda, gözlem seçeneğinin radyoterapi ve kemoterapiye göre daha az tercih edilmiş olmasının sebebi, ilk 5 yılda sık aralıklarla takip gerektirmesi, ülkemiz koşullarında her hasta için her zaman hastaneye ve doktora ulaşımın kolay olmaması, hastalarda daha sık aralıklarla çekilecek olan BT görüntülemeler sonrası

ikincil malignite riskinin artacağı endişesi, nüks ihtimalinin biraz daha fazla olabilmesi ve nüks sonrası kurtarma tedavisine ihtiyaç duyulması olabileceği düşünüldü.

Evre I seminomatöz germ hücreli Tca tanılı hastalarda adjuvan tedavi olarak radyoterapi yüksek oranda tercih edilmiş olmasına rağmen, radyoterapiye ikincil malignite gelişimi gibi uzun dönem yan etkileri gözlemlemek için takip süremiz ise yeterince uzun değildi.

Çalışmamızda evre I seminom tanılı hastalar aldıkları primer adjuvan tedavi sonrası nüks oranları açısından karşılaştırıldığında radyoterapi alan hastaların % 3.3'ünde, karboplatin kemoterapisi alan hastaların % 18.2'sinde, gözlem tercih edilen hastalarda ise % 28.6'sında nüks izlendi. Ama karboplatin tedavisi alan ve gözlem seçeneğini tercih eden hasta sayısının az olması nedeniyle iki grup arasında karşılaştırma yapılamadı.

Radyoterapi seçeneğini tercih etmiş olan hastalarımızda görülen nüks oranı Petrelli ve arkadaşlarının derlemelerinde saptadıkları nüks oranlarına yakinken, karboplatin ile kemoterapi seçeneğini tercih etmiş olan hastalarımızın nüks oranları hem Petrelli'nin hem de Oliver'in çalışmasında belirtilen nüks oranlarına göre oldukça yüksekti (104, 105).

Gözlem kararı ile takip edilen hastalarımızda da nüks oranı yukarıda bahsedilen çalışmalara göre daha fazlaydı. Bu durum gözlem seçeneğini tercih eden hastaların azlığı ile takip ve tedaviye uyumsuzluğu ile ilgili olabilir.

Takip süresi sonunda progresyonsuz sağkalım oranı yukarıda bahsedilen literatür verileri ile uyumlu olarak % 99.1 olarak kaydedildi.

Nonseminomatöz germ hücreli Tca'lerinde ise orşiektomi sonrası tedavi seçenekleri izlem, kemoterapi ve RPLND olarak evreye göre değişmektedir (1). Nonseminomatöz evre I kanserli hastaların patolojisinde embriyonel karsinom komponentinin baskın olması ve/veya lenfovasküler invazyon görülmesi izlenecek tedavi yöntemini değiştirir. Tanı sırasında bunların olmadığı hastalarda aktif gözlem yeterlidir. Ancak bu faktörlerden birinin olması durumunda aktif gözlemin yanı sıra kemoterapi ve retroperitoneal lenf nodu diseksiyonu (RPLND) da düşünülebilir (111).

Bizim çalışmamızda nonseminomatöz evre I Tca tanılı hastalarımızda % 75.3 oranıyla en sık sisplatin bazlı kemoterapi tercih edilmişken, % 14.3 hastada izlem, % 1.3 hastada ise RPLND operasyonu tercih edilmişti. Seminom/teratom histolojisine sahip mikst germ hücreli tümör tanılı 3 hasta (% 3.9) ise istisnai olarak orşiektomi sonrası adjuvan tedavi olarak radyoterapi almıştı.

Tıbbi Araştırma Konseyi Testis Tümörleri Çalışma Grubu'nun (112) yaptığı çalışmaya göre, izlem seçeneğinin tercih edildiği evre I nonseminomatöz Tca'li hastalarda % 30 oranında nüks izlenmesine rağmen sağkalım oranı % 98 olarak saptanmıştır. Çalışmamızda izlem seçeneğinin tercih edildiği hastalarımızda, yukarıdaki çalışmadan farklı olarak nüks oranı daha düşük, sağkalım oranı ise benzerdi. Bu durum izlem seçeneğini tercih eden hasta sayımızın azlığı ile ilişkili olabileceği düşünüldü.

2015 Avrupa testis kanser kılavuzunun verilerine göre, seminom grubundaki hastaların % 90'ı iyi prognozlu iken, % 10'u ise orta prognozlu; nonseminom hastalarının ise % 56'sı iyi prognozlu, % 28'i orta prognozlu, % 16'sı kötü prognozlu olarak belirtilmiştir (38).

Bizim çalışmamızda ise, seminom grubundaki hastalarımızın % 98'i iyi prognozlu, % 2'si orta prognozlu; nonseminom grubundaki hastaların ise % 85.6'sı iyi prognozlu, % 5.2'si orta prognozlu, % 9.2'si ise kötü prognozluydu. Çalışmamız yukarıda bahsedilen kılavuz verileri ile kıyaslandığında iyi prognoz grubundaki hastalarımızın oranı oldukça fazlaydı.

Tca'nde erken tanı konulması, tedavi modalitelerinin gelişmesi, sık aralıklar ile takip sayesinde prognoz iyileşmekte ve testis kanserinden ölüm oranı ise azalmaktadır (113). 2015 Avrupa testis kanser kılavuzunun verilerine göre, iyi prognoz grubundaki nonseminomatöz germ hücre tümörlü hastalarda 5 yıllık sağkalım oranı % 92 iken, seminomatöz germ hücreli tümör grubunda ise 5 yıllık sağkalım oranı % 86 olarak bildirilmektedir (38). İleri evre hastalıkta bile sağkalım tanı ve tedavide elde edilen gelişmeler ile birlikte artmaktadır. Sisplatin bazlı kemoterapi, radyoterapi ve ileri cerrahi teknikler sayesinde testis germ hücreli tümörlerde sağkalım oranı % 80-90 gibi yüksek oranlardadır (114).

Amerika Ulusal Kanser Enstitüsünün verilerine (SEER 18 2005-2011) göre Tca'li hastaların 5 yıllık kümülatif sağkalım oranı % 95.3 olarak bildirilirken, metastatik olmayan erken evrede sağkalım oranı % 99.2 olarak bildirilmiştir (102).

Chalya ve arkadaşların (91) çalışmasında 5 yıllık takip süresinde hastaların sağkalım oranı % 22.2 olarak bildirilmiştir. Opat ve arkadaşlarının (101) çalışmasında ise sağkalım oranı % 38.89 olarak bildirilmiş. Gelişmekte olan bu iki ülkede testis kanserli hastaların sağkalım oranının bu derece düşük olmasında en önemli faktör olarak hastaların ileri evre hastalık aşamasındayken sağlık kuruluşuna başvurmaları olarak bildirilmektedir (91, 101).

Bizim çalışmamızda ise, median 60 ay takip süresinde Tca tanılı hastaların sağkalım oranı % 95.8 iken; testis germ hücreli kanser tanılı hastaların sağkalım oranı % 96.3 idi. Seminomatöz germ hücreli tümör tanılı hastaların % 96.7'si, nonseminomatöz germ hücreli tümör tanılı hastaların ise % 96'sı takip sonucunda sağdı. Çalışmamızda Tca'li hastaların sağkalım oranı Amerika Ulusal Kanser Enstitüsü'nün verilerine benzer şekilde yüksek olarak saptandı.

6. SONUÇ

Tca insidansı son yıllarda dünya üzerinde artmasına rağmen, hastalığa bağlı sağkalım oranı dünya genelinde artış eğilimi göstermektedir. Gelişmemiş ve bazı gelişmekte olan ülkelerde ise ileri evre metastatik hastalık ile başvuru oranı hala yüksek ve sağkalım oranı ise hala düşük seyretmektedir. Bizim çalışmamızda, hastalarımızın büyük çoğunluğu erken evrede tanı almış ve çoğunluğu iyi prognoz grubundaydı. Çalışmamızda progresyonsuz sağkalım oranı, literatür verileri ile kıyaslandığında yüksek orandaydı.

Çalışmamızda evre I seminom tanılı hastalarda primer adjuvan tedavi olarak radyoterapi yüksek oranda tercih edilmişti. Son yıllarda güncellenen kılavuzlar ise evre I seminomatöz germ hücreli Tca'lerinde adjuvan tedavinin uzun dönemli yan etkileri dolayısıyla izlem tedavi seçeneğinin tercih edilmesini ön planda önermektedir.

Çalışmamızın eksik kalan yanı, evre I seminomatöz germ hücreli Tca tanılı hastalarda adjuvan tedavi olarak radyoterapi tercih edilmiş olmasına rağmen, adjuvan tedaviye ikincil malignite gelişimi gibi uzun dönem yan etkileri gözlemlemek için takip süremizin yeterince uzun olmamasıydı.

Tca'li hastalarda uzun sağkalım elde edildiği, bu çalışmada hastaların %96.3'ü sağ olduğu ve genel sağkalım süresi için yeterli takip süresine ulaşılmadığı için hastaların genel sağkalım süreleri ve sağkalıma etki eden faktörler hesaplanamadı.

Ülkemizde takip süresi daha uzun olan, daha fazla merkez ve hasta katılımıyla yapılacak çalışmalarla insidans ve sağkalım verilerinin elde edilmesi gerektiğini düşünmekteyiz.

7. KAYNAKLAR

1. Motzer RJ, Jonasch E, Agarwal N, Beard C, Bhayani S, Chang SS, Choueiri TK, Costello BA, Derweesh I H, Gilligan T, Hancock SL, Kuzel TM, LaGrange C, Lam ET, Lau C, Levine EG, Lin DW, Michaelson MD, Olencki T, Plimack ER, Rampsaud EN, Redman BG, Ryan CJ, Somer B. Testicular Cancer. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology 2016. Version 1.2016: 1-62.
2. Shanmugalingam T, Soultati A, Chowdhury S, Rudman S, Hemelrijck M V. Global incidence and outcome of testicular cancer. Clinical epidemiology, 2013; 5: 417.
3. Purdue MP, Devesa SS, Sigurdson AJ, McGlynn KA. International patterns and trends in testis cancer incidence. Int J Cancer, 2005; 115(5): 822-7.
4. Chia VM, Quraishi SM, Devesa SS, Purdue MP, Cook MB, McGlynn KA. International trends in the incidence of testicular cancer, 1973-2002. Cancer Epidemiology Biomarkers & Prevention, 2010; 19(5): 1151-1159.
5. Khan O, Protheroe A. Testis cancer. Postgraduate medical journal, 2007; 83(984): 624-632.
6. Casciato DA, Territo MC. Manual of Clinical Oncology. 7th Ed. Lippincott William and Wilkins, Philadelphia, 2012: P 365-395.
7. Jacobsen GK, Barlebo H, Olsen J, Schultz HP, Starklink H, Sogaard H, Vaeth M. Testicular Germ Cell Tumours in Denmark 1976-1980 Pathology of 1058 Consecutive Cases. Acta Oncologica, 1984; 23(4): 239-247.
8. Sachdeva K. Testicular Cancer. Medscape, 2015; 1-7.
9. Skandalakis JE, Colborn GL, Weidman TA, Foster RS, Kingsnorth AN, Skandalakis LJ, Skandalakis PN, Mirilas PS. Skandalakis' Surgical Anatomy: The Embryologic and Anatomic Basis of Modern Surgery. Paschalidis Medical Publications, 2004; P:1379-1475.
10. Ovalle WK, Nahirney PC. Netter's Essential Histology. Saunders Elsevier, Philadelphia, 2008: P 377-399.
11. Marieb EN. Human Anatomy and Physiology. 5th Ed. Pearson Higher Education & Professional Group, 2001.
12. Yıldırım M. İnsan Anatomisi. 7th Ed., Nobel Tıp Kitabevi, İstanbul, 2012; S: 247-258.
13. Tunalı S, Başar R. Testisin Vasküler Anatomisi. Türkiye Klinikleri Journal of Urology Special Topics, 2012; 5(3): 1-5.

14. Compton CC, Byrd DR, Aguilar GJ, Kurtzman SH, Olawaiye A, Washington MK. AJCC Cancer Staging Atlas. 2nd Ed., Springer, 2012; P: 547-557.
15. Şeftalioğlu A. Genel ve Özel İnsan Embriyolojisi. 3. Baskı, Tıp Teknik Yayıncılık, Ankara, 1998; S:1-653.
16. Moore KL, Persaud TVN. Before We are Born: Essential of Embriyology and Birth Defects. 7th Ed., Saunders Elsevier, Philadelphia, 2007; P: 162-189.
17. Burgu B, Telli O. Testiküler Embriyoloji ve Testiküler İniş Mekanizmalarına Dair Hipotezler. Turk Urol Sem 2010; 1: 47-51.
18. Hutson JM, Southwell BR, Li R, Lie G, Ismail K, Harisis G, Chen N. The regulation of testicular descent and the effects of cryptorchidism. Endocr Rev, 2013; 34(5): 725-52.
19. Ağras K. İnmemiş Testiste Embriyoloji ve Testiküler İniş Mekanizmaları Turk Urol Sem, 2012; 3: 17-22.
20. Hutson JM, Hasthorpe S, Heyns CF. Anatomical and Functional Aspects of Testicular Descent and Cryptorchidism 1. Endocrine Reviews, 1997; 18(2): 259-280.
21. Abe T, Hutson JM. Calcitonin gene-related peptide injected ectopically alters gubernacular migration in the flutamide-treated rat with cryptorchidism. Pediatr Surg İnt, 1994; 9(8): 551-554.
22. Hutson JM, Sasaki Y, Huynh J, Yong E, Ting A. The gubernaculum in testicular descent and cryptorchidism. Turk J Pediatr, 2004; 46 Suppl: 3-6.
23. Martin DC. Germinal cell tumors of the testis after orchiopexy. J Urol, 1979; 121(4): 422-424.
24. Travis LB, Beard C, Allan JM, Dahl AA, Feldman DR, Oldenburg J, Daugaard G, Kelly JL, Dolan ME, Hannigan R, Constine LS, Oeffinger KC, Okunieff P, Armstrong G, Wiljer D, Miller RC, Gietema JA, Leeuwen FE, Williams JP, Nichols CR, Einhorn LH, Fossa SD. Testicular cancer survivorship: research strategies and recommendations. J Natl Cancer Inst, 2010; 102(15): 1114-1130.
25. Jemal A, Siegel R, Ward E, Hao Y, Xu J, Thun MJ. Cancer statistics, 2009. CA: a cancer journal for clinicians, 2009; 59(4): 225-249.
26. Garner MJ, Turner MC, Ghadirian P, Krewski D. Epidemiology of testicular cancer: an overview. Int J Cancer, 2005; 116(3): 331-339.
27. Sui W, Morrow DC, Bermejo CE, Hellenthal NJ. Trends in Testicular Cancer Survival: A Large Population-based Analysis. Urology, 2015; 85(6): 1394-1398.

28. Stevenson SM, Lowrance WT. Epidemiology and Diagnosis of Testis Cancer. *Urol Clin North Am*, 2015; 42(3): 269-275.
29. Fossa SD, Aass N, Harvei S, Tretli S. Increased mortality rates in young and middle-aged patients with malignant germ cell tumours. *Br J Cancer*, 2004; 90(3): 607-612.
30. Pizzo A, Lagana AS, Borrielli I, Dugo N. Complete androgen insensitivity syndrome: a rare case of disorder of sex development. *Case reports in obstetrics and gynecology*, 2013; 232696: 1-3.
31. Dieckmann KP, Rube C, Henke RP. Association of Down's syndrome and testicular cancer. *J Urol*, 1997; 157(5): 1701-1704.
32. Goedert JJ, Purdue MP, McNeel TS, McGlynn KA, Engels EA. Risk of germ cell tumors among men with HIV/acquired immunodeficiency syndrome. *Cancer Epidemiology Biomarkers & Prevention*, 2007; 16(6): 1266-1269.
33. Marcus DM, Jani AB, Rossi PJ. Population-based case-control study of recreational drug use and testis cancer risk confirms an association between marijuana use and nonseminoma risk. *Cancer*, 2013; 119(6): 1284-1284.
34. Tan IB, Ang KK, Boon CC, Mohan C, Toh CK, Tan MH. Testicular microlithiasis predicts concurrent testicular germ cell tumors and intratubular germ cell neoplasia of unclassified type in adults. *Cancer*, 2010; 116(19): 4520-4532.
35. Eble JN, Sauter G, Epstein JI, Sesterhenn IA. WHO histological classification of testis tumours. *Pathology & Genetics. Tumours of the urinary system and male genital organs*, 2004; 218: 250-262.
36. Tickoo SK, Reuter VE, Amin MB, Chang SS, Humprey PA, Mckiernan J, Srigley JR, Ulbright TM, Zhou M. Testis and epididymis, Testicular neoplasms, Classification. Modified Armed Forces Institute of Pathology (AFIP) and World Health Organization (WHO) Histologic Classification of Testicular Tumors. *College of American Pathologists*, 2013; 10-11.
37. Pan CC. Histopathology and Biology of Testicular Germ Cell Tumor. *Urol Sci*, 2010; 21(1): 55-57.
38. Albers P, Albrecht W, Algaba F, Bokemeyer C, Cohn-Cedermark G, Fizazi K, Horwich A, Laguna MP, Nicolai N, Oldenburg J. Guidelines on Testicular Cancer: 2015 Update. *European Association of Urology*, 2015: 5-36.
39. Erkan E, Ünlüer E. Testis Tümörleri. *Klinik Gelişim Dergisi Üroloji Özel Sayısı* 2008; 3(21): 142-151.

40. Kumar V, Abbas AK, Aster JC. Pathologic Basis of Disease. 9th Ed. The lower Urinary Tract and Male Genital System, Elsevier Saunders, Canada, 2015; P 1-1345.
41. Germa-Lluch JR, Garcia del Muro X, Maroto P, Paz-Ares L, Arranz JA, Guma J, Alba E, Sastre J, Aparicio J, Fernandez A, Barnadas A, Terrassa J, Saenz A, Almenar D, Lopez-Brea M, Climent MA, Sanchez MA, Lasso de la Vega R, Berenguer G, Perez X. Clinical pattern and therapeutic results achieved in 1490 patients with germ-cell tumours of the testis: the experience of the Spanish Germ-Cell Cancer Group (GG). *European urology*, 2002; 42(6): 553-563.
42. Doherty FJ. Ultrasound of the nonacute scrotum. *Semin Ultrasound CT MR*, 1991; 12(2): 131-156.
43. Friedrich M, Claussen CD, Felix R. Immersion ultrasound of testicular pathology. *Radiology*, 1981; 141(1): 235-7.
44. Lenz S, Givercman A. Ultrasound in detection of early neoplasia of the testis. *Int J Androl*, 1987; 10(1): 187-190.
45. Javadpour N. The role of biologic tumor markers in testicular cancer. *Cancer*, 1980; 45(7 Suppl): 1755-1761.
46. Göktaş S, Zorba OÜ. Testis tümörlerinde organ koruyucu cerrahi. *Üroonkoloji Bülteni*, 2009; 3: 52-58.
47. Brydøy M, Fosså SD, Klepp O, Bremnes RM, Wist EA, Wentzel-Larsen T, Dahl O. Paternity following treatment for testicular cancer. *Journal of the National Cancer Institute*, 2005; 97(21): 1580-1588.
48. DeSantis M, Albrecht W, Hörtl W, Pont J. Impact of cytotoxic treatment on long-term fertility in patients with germ-cell cancer. *International Journal of Cancer*, 1999; 83(6): 864-865.
49. Leibovitch I, Foster RS, Kopecky KK, Donohue JP. Improved accuracy of computerized tomography based clinical staging in low stage nonseminomatous germ cell cancer using size criteria of retroperitoneal lymph nodes. *The Journal of urology*, 1995; 154(5): 1759-1763.
50. Ellis JH, Bies JR, Kopecky, Kenyon K, Klatte EC, Rowland RG, Donohue JP. Comparison of MR and CT imaging in the evaluation of metastatic retroperitoneal lymphadenopathy from testicular carcinoma. *Journal of computer assisted tomography*, 1984; 8(4): 709-719.
51. Cremerius U, Wildberger JE, Borchers H, Zimny M, Jakse G, Günther RW, Buell U. Does positron emission tomography using 18-fluoro-2-deoxyglucose improve clinical staging of testicular cancer? Results of a study in 50 patients. *Urology*, 1999; 54(5): 900-904.

52. Albers P, Bender H, Yilmaz H, Schoeneich G, Biersack HJ, Mueller SC. Positron emission tomography in the clinical staging of patients with stage I and II testicular germ cell tumors. *Urology*, 1999; 53(4): 808-811.
53. De Santis M, Becherer A, Bokemeyer C, Stoiber F, Oechsle K, Sellner F, Lang A, Kletter K, Dohmen BM, Dittrich C, Pont J. 2-18fluoro-deoxy-D-glucose positron emission tomography is a reliable predictor for viable tumor in postchemotherapy seminoma: an update of the prospective multicentric SEMPET trial. *Journal of Clinical Oncology*, 2004; 22(6): 1034-1039.
54. Wilkinson PM, Read G. International Germ Cell Consensus Classification: a prognostic factor-based staging system for metastatic germ cell cancers. International Germ Cell Cancer Collaborative Group. *Journal of Clinical Oncology*, 1997.
55. Mead GM, Fossa SD, Oliver RTD, Joffe JK, Huddart RA, Roberts JT, Pollock P, Gabe R, Stenning SP. Randomized trials in 2466 patients with stage I seminoma: patterns of relapse and follow-up. *J Natl Cancer Inst*, 2011; 103(3): 241-249.
56. Warde P, Specht L, Horwich A, Oliver T, Panzarella T, Gospodarowicz M, von der Maase H. Prognostic factors for relapse in stage I seminoma managed by surveillance: a pooled analysis. *Journal of clinical oncology*, 2002; 20(22): 4448-4452.
57. Garnezy B, Pagliaro LC. Choosing treatment for stage I seminoma: who should get what? *Oncology*, 2009; 23(9): 753-759.
58. Classen J, Schmidberger H, Meisner C, Souchon R, Sautter-Bühl ML, Weinknecht SS, U K, Bamberg KM. Radiotherapy for stages IIA/B testicular seminoma: final report of a prospective multicenter clinical trial. *Journal of clinical oncology*, 2003; 21(6): 1101-1106.
59. Schmidberger H, Bamberg M, Meisner C, Classen J, Winkler C, Hartmann M, Templin R, Wiegel T, Dornoff W, Ross D, Thiel HJ, Martini C, Haase W. Radiotherapy in stage IIA and IIB testicular seminoma with reduced portals: a prospective multicenter study. *International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics*, 1997; 39(2): 321-326.
60. Choo R, Sandler H, Warde P, Hruby G, DeBoer G. Survey of radiation oncologists: practice patterns of the management of stage I seminoma of testis in Canada and a selected group in the United States. *The Can J Urol*, 2002; 9(2): 1479-1485.
61. Gospodarowicz M, Sturgeon J, Jewett M. Early stage and advanced seminoma: role of radiation therapy, surgery, and chemotherapy. *Seminars in oncology*, 1998; 25(2): 160-173
62. Garcia-del-Muro X, Maroto P, Gumà J, Sastre J, López Brea M, Arranz JA, Lainez N, Soto de Prado D, Aparicio J, Piulats JM, Pérez X, Germà-Lluch JR. Chemotherapy as an alternative

- to radiotherapy in the treatment of stage IIA and IIB testicular seminoma: a Spanish Germ Cell Cancer Group Study. *Journal of Clinical Oncology*, 2008; 26(33): 5416-5421.
63. Domont J, Massard C, Patrikidou A, Bossi A, Crevoisier R, Rose M, Wibault P, Fizazi K. A risk-adapted strategy of radiotherapy or cisplatin-based chemotherapy in stage II seminoma. in *Urologic Oncology: Seminars and Original Investigations*. 2013; 31(5): 697-705.
 64. Wit R, Roberts JT, Wilkinson PW, Mulder PHM, Graham M, Mead, Fosså SD, Cook P, Prijck L, Stenning S, Collette L. Equivalence of three or four cycles of bleomycin, etoposide, and cisplatin chemotherapy and of a 3-or 5-day schedule in good-prognosis germ cell cancer: a randomized study of the European Organization for Research and Treatment of Cancer Genitourinary Tract Cancer Cooperative Group and the Medical Research Council. *Journal of Clinical Oncology*, 2001; 19(6): 1629-1640.
 65. Loehrer Sr PJ, Johnson D, Elson P, Einhorn LH, Trump D. Importance of bleomycin in favorable-prognosis disseminated germ cell tumors: an Eastern Cooperative Oncology Group trial. *Journal of Clinical Oncology*, 1995; 13(2): 470-476.
 66. Bajorin DF, Sarosdy MF, Pfister DG, Mazumdar M, Motzer RJ, Scher HI, Geller NL, Fair WR, Herr H, Sogani P. Randomized trial of etoposide and cisplatin versus etoposide and carboplatin in patients with good-risk germ cell tumors: a multiinstitutional study. *Journal of Clinical Oncology*, 1993; 11(4): 598-606.
 67. Tjan-Heijnen VCG, Oosterhof GON, de Wit R, De Mulder PHM. Treatment in germ cell tumours: state of the art. *European Jour Surg Oncol*, 1997; 23(2): 110-117.
 68. Becherer A, De Santis M, Karanikas G, Szabó M, Bokemeyer C, Dohmen BM, Pont J, Dudczak R, Dittrich C, Kletter K. FDG PET is superior to CT in the prediction of viable tumour in post-chemotherapy seminoma residuals. *Eur J Radiol*, 2005; 54(2): 284-288.
 69. Kondagunta GV, Bacik J, Sheinfeld J, Bajorin D, Bains M, Reich L, Deluca J, Budnick A, Ishill N, Mazumdar M, Bosl G, Motzer RJ. Paclitaxel plus Ifosfamide followed by high-dose carboplatin plus etoposide in previously treated germ cell tumors. *Journal of Clinical Oncology*, 2006; 25(1): 85-90.
 70. Loehrer Sr PJ, Lauer R, Roth BJ, Williams SD, Kalasinski LA, Einhorn LH. Salvage therapy in recurrent germ cell cancer: ifosfamide and cisplatin plus either vinblastine or etoposide. *Annals of internal medicine*, 1988; 109(7): 540-546.
 71. Oliver RTD, Ong J, Shamash J, Ravi R, Nagund V, Harper P, Ostrowski MJ, Sizer B, Levay J, Robinson A, Neal DE, Williams M. Long-term follow-up of Anglian Germ Cell Cancer Group surveillance versus patients with Stage 1 nonseminoma treated with adjuvant chemotherapy. *Urology*, 2004; 63(3): 556-561.

72. Sharir S, Foster RS, Donohue JP, Jewett MA. What is the appropriate follow-up after treatment? *Seminars in urologic oncology*. 1996; 14(1):45-53.
73. Albers P, Siener R, Krege S, Schmelz HU, Dieckmann KP, Heidenreich A, Kwasny P, Pechoel M, Lehmann J, Kliesch S, Köhrmann KU, Fimmers R, Weißbach L, Loy V, Wittekind C, Hartmann M. Randomized phase III trial comparing retroperitoneal lymph node dissection with one course of bleomycin and etoposide plus cisplatin chemotherapy in the adjuvant treatment of clinical stage I Nonseminomatous testicular germ cell tumors: AUO trial AH 01/94 by the German Testicular Cancer Study Group. *Journal of Clinical Oncology*, 2008; 26(18): 2966-2972.
74. Rabbani F, Sheinfeld J, Farivar-Mohseni H, Leon A, Rentzepis MJ, Reuter VE, Herr HW, McCaffrey JA, Motzer RJ, Bajorin DF, Bosl GJ. Low-volume nodal metastases detected at retroperitoneal lymphadenectomy for testicular cancer: pattern and prognostic factors for relapse. *Journal of Clinical Oncology*, 2001; 19(7): 2020-2025.
75. Carver BS, Shayegan B, Eggener S, Stasi J, Motzer RJ, Bosl GJ, Sheinfeld J. Incidence of metastatic nonseminomatous germ cell tumor outside the boundaries of a modified postchemotherapy retroperitoneal lymph node dissection. *Journal of Clinical Oncology*, 2007; 25(28): 4365-4369.
76. Stephenson AJ, Bosl GJ, Bajorin DF, Stasi J, Motzer RJ, Sheinfeld J. Retroperitoneal lymph node dissection in patients with low stage testicular cancer with embryonal carcinoma predominance and/or lymphovascular invasion. *J Urol*, 2005; 174(2): 557-560.
77. Williams SD, Stablein DM, Einhorn LH, Muggia FM, Weiss RB, Donohue JP, Paulson, Brunner KW, Jacobs EM, Spaulding JT, DeWys WD, Crawford ED. Immediate adjuvant chemotherapy versus observation with treatment at relapse in pathological stage II testicular cancer. *New England Journal of Medicine*, 1987; 317(23): 1433-1438.
78. Donohue JP, Thornhill JA, Foster RS, Bihrlé R, Rowland RG, Einhorn LH, Richie JP. The role of retroperitoneal lymphadenectomy in clinical stage B testis cancer: the Indiana University experience (1965 to 1989). *J Urol*, 1995; 153(1): 85-89.
79. Weissbach L, Bussar-Maatz R, Flechtner H, Pichlmeier U, Hartmann M, Keller L. RPLND or Primary Chemotherapy in Clinical Stage IIA/B Nonseminomatous Germ Cell Tumors? *European urology*, 2000; 37(5): 582-594.
80. de Wit R, Stoter G, Sleijfer DT, Neijt JP, ten Bokkel Huinink WW, de Prieck L, Collette L, Sylvester R. 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.

81. Kuczyk M, Machtens S, Stief C, Jonas U. Management of the post-chemotherapy residual mass in patients with advanced stage non-seminomatous germ cell tumors (nsgct). *International journal of cancer*, 1999; 83(6): 852-855.
82. Motzer RJ, Geller NL, C.-Y. Tan C, Herr H, Morse M, Fair W, Sheinfeld J, Sogani P, Russo P, Bosl GJ. Salvage chemotherapy for patients with germ cell tumors. The memorial sloan-kettering cancer center experience (1979–1989). *Cancer*, 1991; 67(5): 1305-1310.
83. Feldman DR, Sheinfeld J, Bajorin DF, Fischer P, Turkula S, Ishill N, Patil S, Bains M, Reich LM, Bosl GJ, Motzer RJ. TI-CE high-dose chemotherapy for patients with previously treated germ cell tumors: results and prognostic factor analysis. *Journal of Clinical Oncology*, 2010; 28(10): 1706-1713.
84. Einhorn LH, Williams SD, Chamness A, Brames MJ, Perkins SM, Abonour R. High-dose chemotherapy and stem-cell rescue for metastatic germ-cell tumors. *New England Journal of Medicine*, 2007; 357(4): 340-348.
85. Wood Jr. DP, Herr HW, Motzer RJ, Reuter V, Sogani, Morse MJ, Bod GJ. Surgical resection of solitary metastases after chemotherapy in patients with nonseminomatous germ cell tumors and elevated serum tumor markers. *Cancer*, 1992; 70(9): 2354-2357.
86. Pectasides D, Pectasides M, Farmakis D, Aravantinos G, Nikolaou M, Koumpou M, Gaglia A, Kostopoulou V, Mylonakis N, Skarlos D. Gemcitabine and oxaliplatin (GEMOX) in patients with cisplatin-refractory germ cell tumors: a phase II study. *Annals of oncology*, 2004; 15(3): 493-497.
87. Miller JC, Einhorn LH, Phase II study of daily oral etoposide in refractory germ cell tumors. *Semin Oncol*, 1990; 17(1 Suppl 2): 36-39.
88. Bokemeyer C, Nowak P, Haupt A, Metzner B, Köhne H, Hartmann JT, Kanzand L, Schmoll HJ. Treatment of brain metastases in patients with testicular cancer. *Journal of Clinical Oncology*, 1997; 15(4): 1449-1454.
89. Holmes Jr L, Escalante C, Garrison O, Foldi BX, Ogungbade GO, Essien EJ, Ward D. Testicular cancer incidence trends in the USA (1975–2004): plateau or shifting racial paradigm? *Public Health*, 2008; 122(9): 862-872.
90. Bhutani M, Kumar L, Seth A, Thulkar S, Vijayaraghavan M, Kochupillai V. Germ cell tumours of the testis: clinical features, treatment outcome and prognostic factors. *National Medical Journal of India*, 2002; 15(1): 18-21.

91. Chalya PL, Simbila S, Rambau PF. Ten-year experience with testicular cancer at a tertiary care hospital in a resource-limited setting: a single centre experience in Tanzania. *World journal of surgical oncology*, 2014; 12(1): 1-8.
92. Karaçetin D, Maral Ö, Ökten B, Yalçın B, İncekara O. Testis tümörlü hastalarımızda prognostik faktörler ve tedavi sonuçlarımız. *Şişli Etfal Hastanesi Tıp Bülteni*, 2008; 42(2): 22.
93. Salako AA, Onakpoya UU, Osasan SA, Omoniyi-Esan GO. Testicular and para-testicular tumors in south western Nigeria. *African health sciences*, 2010; 10(1): 14.
94. Bahrami A, Ayala AG. An overview of testicular germ cell tumors. *Archives of Pathology and Laboratory Medicine*, 2007; 131(8): 1267.
95. Wood H.M, Elder JS. Cryptorchidism and testicular cancer: separating fact from fiction. *J Urol*, 2009; 181(2): 452-461.
96. Campbell HE. Incidence of malignant growth of the undescended testicle: a critical and statistical study. *Archives of Surgery*, 1942; 44(2): 353-369.
97. Coli A, Bigotti G, Dell'Isola C, Castri F, Rulli F, Massi G. Synchronous bilateral testicular germ cell tumor with different histology. *Urologia internationalis*, 2003; 71(4): 412-417.
98. Dieckmann KP, Boeckmann W, Brosig W, Jonas D, Bauer HW. Bilateral testicular germ cell tumors. Report of nine cases and review of the literature. *Cancer*, 1986; 57(6): 1254-1258.
99. Akdogan B, Divrik RT, Tombul T, Yazici S, Tasar C, Zorlu F, Ozen H. Bilateral testicular germ cell tumors in Turkey: increase in incidence in last decade and evaluation of risk factors in 30 patients. *J Urol*, 2007; 178(1): 129-133.
100. Mencil PJ, Motzer RJ, Mazumdar M, Vlamis V, Bajorin DF, Bosl GJ. Advanced seminoma: treatment results, survival, and prognostic factors in 142 patients. *Journal of Clinical Oncology*, 1994; 12(1): 120-126.
101. Opot EN, Magoha GAO. Testicular cancer at Kenyatta National Hospital, Nairobi. *East African medical journal*, 2000; 77(2): 80-85.
102. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2015. *CA: a cancer journal for clinicians*, 2015; 65(1): 5-29.
103. Ugwumba F, Aghaji A. Testicular cancer: management challenges in an African developing country. *SAMJ*, 2010; 100(7): 452-455.
104. Oliver RTD, Mead GM, Rustin GJS, Joffe JK, Aass N, Coleman R, Gabe R, Pollock P, Stenning SP. 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. *Journal of Clinical Oncology*, 2011; 29(8): 957-962.
105. Petrelli F, Coinu A, Cabiddu M, Ghilardi M, Borgonovo K, Lonati V, Barni S. Surveillance or Adjuvant Treatment With Chemotherapy or Radiotherapy in Stage I Seminoma: A Systematic Review and Meta-Analysis of 13 Studies. *Clinical genitourinary cancer*, 2015; 13(5): 428-434.
 106. Warde P, Jewett MA. Surveillance for Stage I Testicular Seminoma: Is It A Good Option? *Urologic Clinics of North America*, 1998; 25(3): 425-433.
 107. Alan JW, Kavoussi LR, Novick AC, Partin AW, Peters CA. Neoplasm of the Testis. In: *Campbell-Walsh Urology*. 6th Ed., SaunderElseiver, Philadelphia, 1992; P 1222-1263.
 108. Kuzgunbay B. Evre 1 Seminomda Tedavi Seçenekleri; Son Beş Yılda Değişiklikler. *Bulletin of Urooncology*, 2015; 14: 228-231.
 109. Aparicio J, Germa` JR, García del Muro X, Maroto P, Arranz JA, Sa`enz A, Barnadas A, Dorca J, Guma` J, Olmos D, Bastu`s R, Carles J, Almenar D, Sa`nchez M, Paz-Ares L, Satru`stegui JJ, Mellado B, Balil A, Lo`pez-Brea M, Sa`nchez A. Risk-adapted management for patients with clinical stage I seminoma: the Second Spanish Germ Cell Cancer Cooperative Group study. *Journal of Clinical Oncology*, 2005; 23(34): 8717-8723.
 110. Aparicio J, García del Muro X, Maroto P, Paz-Ares L, Alba E, Sáenz A, Terrasa J, Barnadas A, Almenar D, Arranz JA, Sánchez M, Fernández A, Sastre J, Carles J, Dorca J, Gumà J, Yuste AL, Germà JR. Multicenter study evaluating a dual policy of postorchietomy surveillance and selective adjuvant single-agent carboplatin for patients with clinical stage I seminoma. *Annals of oncology*, 2003; 14(6): 867-872.
 111. Sturgeon JF, Moore MJ, Kakiashvili DM, Duran I, Anson-Cartwright LC, Berthold DR, Warde PR, Gospodarowicz MK, Alison RE, Liu J, Ma C, Pond GR, Jewett MA. Non-risk-adapted surveillance in clinical stage I nonseminomatous germ cell tumors: the Princess Margaret Hospital's experience. *European urology*, 2011; 59(4): 556-562.
 112. Read G, Stenning SP, Cullen MH, Parkinson MC, Horwich A, Kaye SB, Cook PA. Medical Research Council prospective study of surveillance for stage I testicular teratoma. Medical Research Council Testicular Tumors Working Party. *Journal of Clinical Oncology*, 1992; 10(11): 1762-1768.
 113. Trabert B, Chen J, Devesa SS, Bray F, McGlynn KA. International patterns and trends in testicular cancer incidence, overall and by histologic subtype, 1973–2007. *Andrology*, 2015; 3(1): 4-12.

114. McCaffrey JA, Bajorin DF, Motzer RJ, Risk assessment for metastatic testis cancer. *Urologic Clinics of North America*, 1998; 25(3): 389-395.

8. TABLOLAR DİZİNİ

Tablo 2.1. Avrupa Üroloji Derneği Testis Kanseri kılavuzu 2015 güncellemesinde tanı anında evrelemeye yönelik önerilen tetkikler

Tablo 2.2 American Joint Committee on Cancer (AJCC), Testis kanseri için TNM evrelemesi (7. Ed. 2010)

Tablo 2.3. AJCC Testis kanseri için TNM evrelemesi (7. Ed. 2010), Anatomik Evre /Prognostik Gruplar

Tablo 2.4. Metastatik germ hücreli tümörlerde risk sınıflaması (IGCCCG)

Tablo 4.1. Testis tümörlü hastaların histopatolojik sınıflamaya göre hasta dağılımları

Tablo 4.2. Testis germ hücreli tümörlerin histolojik alt tiplerine göre dağılımları

Tablo 4.3. Mikst germ hücreli testis tümörlerinin histolojik alt tiplerine göre dağılımları

Tablo 4.4. Hastaların Tümör Boyutu, Lenf Nodu, Metastaza göre dağılımları

Tablo 4.5. Seminom ve nonseminom hastalarında tanı anındaki hastalık evresinin dağılımı

Tablo 4.6. Evre I seminomda primer tedavi seçenekleri

Tablo 4.7. Testis germ hücreli tümör tanılı hastaların aldıkları primer tedaviler

9. ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 2.1: Testisin midsagital kesiti

Şekil-2.2: Testisin bölgesel lenf nodları

Şekil 2.3: Testisin skrotuma inişi

Şekil 4.1. Testis germ hücreli kanser tanılı hastaların tanı anındaki yaş dağılımları

Şekil 4.2. Seminom ve nonseminom gruplarının tanı anındaki yaş dağılımları

Şekil 4.3. Testis germ hücreli tümörlerinin primer yerleşim yeri

Şekil 4.4. Seminom ve nonseminom grubunda testis tümörlerinin primer yerleşim yeri

Şekil 4.5. Testis germ hücreli tümör tanılı hastaların tanı anındaki hastalık evreleri

Şekil 4.6. Seminom ve nonseminom testis kanserli hastalarının tanı anındaki evreleri

Şekil 4.7. Testis germ hücreli tümör tanılı hastalarda tanı anındaki metastaz yerleri

Şekil 4.8. Tanı anında gruplara göre metastaz yerlerinin dağılımları

Şekil 4.9. İlk tanı anındaki serum β -hCG düzeylerinin gruplara göre dağılımları

Şekil 4.10. İlk tanı anındaki serum AFP düzeylerinin gruplara göre dağılımları

Şekil 4.11. Tanı anındaki serum LDH düzeylerinin her iki grupta dağılımları

Şekil 4.12. Hastalarının risk gruplarına göre dağılımları

10. SİMGELER VE KISALTMALAR

AFIP:	Armed Forces Institute of Pathology
AFP:	Alfa-Feto Protein
AJCC:	American Joint Committee on Cancer
AMH:	Anti-Müllerian Hormon
BEP:	Bleomisin, Etoposid, Sisplatin
β-hCG:	Beta-human koryonik gonadotropin
BT:	Bilgisayarlı Tomografi
DES:	Dietilstilbestrol
EP:	Etoposid, Sisplatin
FDG-PET:	Florodeoksiglukoz-Pozitron Emisyon Tomografisi
FSH:	Folikül Stimulan Hormon
GEMOX:	Gemsitabin, Oksaliplatin
IGCCCG:	International Germ Cell Cancer Collaborative Group
LDH:	Laktat dehidrogenaz
LH:	Luteinizan Hormon
M:	Uzak metastaz
MRG:	Manyetik Rezonans Görüntüleme
N:	Lenf nodu
NCCN:	National Comprehensive Cancer Network
p:	Patolojik
PLAP:	Plasental Alkalın Fosfataz
RPLND:	Retroperitoneal Lenf Nodu Diseksiyonu
S:	Serum tümör belirteçleri
T:	Tümör
Tca:	Testis kanser
TIP:	Paklitaksel, Ifosfamid, Sisplatin
Tis:	İntratübüler germ hücreli neoplazi (karsinoma in situ)
TNM:	Tümör, Lenf Nodu, Metastaz
VeIP:	Vinblastin, Ifosfamid, Sisplatin
VIP:	Etoposid, Ifosfamid, Sisplatin
WHO:	World Health Organization