



**T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
ANKARA ATATÜRK EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
ÜROLOJİ KLİNİĞİ**

**BOYUTU 3 CM VE KÜÇÜK OLAN TESTİS KİTLELERİNDE,
ORŞİEKTOMİ SONRASI KİTLE PATOLOJİLERİ İLE KİTLE DIŞI
NORMAL PARANKİMDE PREKANSERÖZ VE MALİGN
LEZYONLARIN RETROSPEKTİF OLARAK ARAŞTIRILMASI,
BU KİTLELERDE TESTİS KORUYUCU CERRAHİ UYGULAMANIN
YERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Murat KESKE

Ankara,2015



T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
ANKARA ATATÜRK EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
ÜROLOJİ KLİNİĞİ

**BOYUTU 3 CM VE KÜÇÜK OLAN TESTİS KİTLELERİNDE,
ORŞİEKTOMİ SONRASI KİTLE PATOLOJİLERİ İLE KİTLE DIŞI
NORMAL PARANKİMDE PREKANSERÖZ VE MALİGN
LEZYONLARIN RETROSPEKTİF OLARAK ARAŞTIRILMASI,
BU KİTLELERDE TESTİS KORUYUCU CERRAHİ UYGULAMANIN
YERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Murat KESKE

Tez Danışmanı
Doçent Dr. Abdullah Erdem Canda

Ankara, 2015

ÖNSÖZ

Asistanlığım süresince bilgi hoşgörü ve deneyimlerini esirgemeyen saygıdeğer hocalarım, Prof. Dr. Mevlana Derya Balbay, Prof. Dr. Arslan Ardıçoğlu, Prof. Dr. Önder Kayıgil, Doç. Dr. Ali Fuat Atmaca, Doç. Dr. Ziya Akbulut, Doç. Dr. Abdullah Erdem Canda, Doç. Dr. Koray Ağras, Doç. Dr. Serkan Altınova, Doç. Dr. Mustafa Aldemir, Doç. Dr. Ahmet Tunç Özdemir'e;

Çalışmalarında desteğini ve ilgisini esirgemeyen tez danışmanım Sayın Doç. Dr. Abdullah Erdem Canda ağabeyime;

Kendilerinden çok şey öğrendiğim üroloji uzmanı büyüklerim Op. Dr. Kemal Ener, Op. Dr. Emrah Okulu, Op. Dr. Asım Özayar, Op. Dr. Erem Asil, Op. Dr. Muhammet Fuat Özcan, Op. Dr. Efe Önen, Op. Dr. Ege Can Şerefoğlu, Op. Dr. Metin Kılıç, Op. Dr. Engin Duran, Op. Dr. Bayram Doğan, Op. Dr. Ulaş Taylan Orhan, Op. Dr. Deniz Dehni, Op. Dr. Yusuf Emre Üçgül, Op. Dr. Aslı Öcal, Op. Dr. Yücel Altay, Op. Dr. Evren Işık, Op. Dr. Hacı İbrahim Çimen, Op. Dr. A. Egemen İşören, Op. Dr. Bahri Gök, Op. Dr. Fatih Akdemir, Op. Dr. Ersagun Arslan'a;

İş arkadaşlığından öte, çok şeyler paylaştığım, dostlarım, değerli asistan arkadaşlarım Dr. Özer Ural Çakıcı, Dr. Serdar Çakmak, Dr. Davut Kamacı, Dr. Emre Ürer, Dr. Uygur Miçooğulları, Dr. Amjad Alijla, Dr. Muhammed Hasan, Dr. Orçun Ortaköylü'ye;

Yaşantımın her anında bana destek olan ve her daim borçlu kalacağım anne ve babama; sevgili ablalarım; sevgisi ile desteğini esirgemeyen eşim Aylin Keske'ye ve varlığı bana yaşama sevinci veren kızım Deren'e sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Çok merkezli olan bu çalışmaya kliniklerine ait hastaların verilerini kullanmama izin veren kliniklerin şef ve yöneticilerine de ayrıca teşekkür ederim.

Dr. Murat KESKE

Ankara, 2015

İÇİNDEKİLER

Sayfa No:

ÖNSÖZ	ii
İÇİNDEKİLER	iii
SİMGELER VE KISALTMALAR.....	v
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	vii
TABLolar DİZİNİ	viii
ÖZET.....	ix
ABSTRACT.....	x
1. GİRİŞ ve AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. GERM HÜCRELİ TÜMÖRLER (GHT).....	4
2.1.1. Epidemiyoloji.....	4
2.1.2. Risk Faktörleri.....	4
2.1.3. Germ hücreli tümör gelişimine ilişkin tümörojenik varsayım	5
2.1.4. Histolojik Sınıflama	6
2.1.4.1. İntratubuler Grem Hücre Neoplazisi (ITGHN).....	7
2.1.4.2. Seminom	7
2.1.4.3. Spermatoitik seminom.....	8
2.1.4.4. Embriyonel karsinom (EK).....	8
2.1.4.5. Koryokarsinom.....	8
2.1.4.6. Yolk Sak Tümörü.....	9
2.1.4.7. Teratom	9
2.2. İLK BAŞVURU	11
2.2.1. Semptom ve Belirtiler	11
2.2.2. Fizik Muayene.....	11
2.2.3. Ayırıcı Tanı	12
2.2.4. Tanısal Gecikme.....	12
2.3. TANISAL TESTLER VE İLK YAKLAŞIM	13
2.3.1. Skrotal Ultrasonografi.....	13
2.3.2. Skrotal MRI.....	14
2.3.3. Serum Tümör Belirteçleri	14
2.3.4. Radikal inguinal Orşiektomi	16

2.3.5. Testis Koruyucu Cerrahi	17
2.3.6. Operasyon tekniği	18
2.3.7. Karşı Testisin Biyopsisi	19
2.3.8. Şüpheli Gonad-Dışı GHT.....	20
2.4. KLİNİK EVRELEME.....	21
2.4.1. Abdomen ve Pelvis'in Klinik Evrelemesi	23
2.4.2. Abdomen ve Pelvis'in Patolojik Evrelemesi	24
2.4.3. Toraks Görüntülenmesi.....	25
2.4.4. Serum Tümör Belirteçleri	26
2.4.5. İlerlemiş GHT'de Prognostik Sınıflama.....	26
3. MATERYAL VE METOD	29
3.1. İSTATİSTİKSEL ANALİZLER.....	30
4. BULGULAR.....	31
5. TARTIŞMA	47
6. SONUÇ	51
7. KAYNAKLAR	52

SİMGELER VE KISALTMALAR

%	: Yüzde
mg	: miligram
kg	: kilogram
mm	: milimetre
cm	: santimetre
Mhz	: megahertz
IU/L	: İnternasyonal ünite / litre
Min	: minimum
Maks	: maksimum
ITGHN	: İnatubuler germ hücreli neoplazi
TIN	: Testiküler intraepitelial neoplazi
GHT	: Germ Hücreli Tümörler
SDGHT	: Seminom dışı germ hücreli tümör
EK	: Embriyonel karsinom
PLAP	: Plasental Alkalen Fozfataz
hCG	: İnsan koryonik gonadotropini
AFP	: Alfa fetö protein
LDH	: Laktat dehidrogenaz
KE	: Klinik Evre
LVİ	: Lenfovasküler invazyon
AJCC	: American Joint Committee on Cancer
UICC	: Union Intemationale Centre le Cancer
BT	: Bilgisayarlı Tomografi
FDG	: Flourodeoksiglikoz

FDG-PET : Flourodeoksiglikoz işaretli pozitron emisyon tomografisi

IGCCCG : Uluslararası Germ Hücreli Kanser Ortak Araştırma Grubu

LH : Luteinizan hormon

FSH : Folikül uyarıcı hormon

TSH : Tiroid uyarıcı hormon



ŞEKİLLER DİZİNİ

Sayfa No:

Şekil 2.1.	Testisin germ hücreli tümörlerinde tümörogenetik model	6
Şekil 2.2.	Schiller duval cisimcikleri.....	9
Şekil 2.3.	Parsiyel orşiektomi aşamaları.....	19
Şekil 4.1.	Radikal orşiektomi yapılan hastalarda benign,malign tümör ve ITGHN oranları	35
Şekil 4.2.	Radikal orşiektomi yapılan ve patolojik olarak tekrar değerlendirilen hastalarda benign, malign tümör ve ITGHN oranları	38
Şekil 4.3.	1.5 cm kesim noktası alınarak hesaplanan benign,malign tümör oranları	46
Şekil 4.4.	1.5 cm kesim noktası alınarak hesaplanan ITGHN oranları	46

TABLolar DİZİNİ

Sayfa No:

Tablo 2.1. Dünya Sağlık Örgütü Testis Tümörleri Sınıflandırılması.....	3
Tablo 2.2. Testiküler kanserlerin TNM sınıflaması	21
Tablo 3.1. Çalışmaya katılan merkezlerin isimleri ve hasta sayıları	30
Tablo 4.1. Uygulanan cerrahi işleme göre hasta sayı ve oranları.....	31
Tablo 4.2. Radikal orşiektomi yapılan hastalarda testiküler tümör boyutuna göre hastaların sınıflandırılması ve oranları	34
Tablo 4.3. Radikal orşiektomi yapılan ve patolojik olarak yeniden değerlendirilen hastalarda, testiküler tümör boyutuna göre hastaların sınıflandırılması ve oranları	37
Tablo 4.4. Radikal inguinal orşiektomi yapılan hastalarda ROC analizi ile ITGHN kesim değeri tespiti	40
Tablo 4.5. Tüm hastalarda ROC analizi ile benign tümör kesim değeri tespiti	41
Tablo 4.6. Radikal inguinal orşiektomi yapılan hastalarda ROC analizi ile benign tümör kesim değeri tespiti	42
Tablo 4.7. Tekrar patolojik inceleme yapılan hastalarda ROC analizi ile ITGHN kesim değeri tespiti	43
Tablo 4.8. Tekrar patolojik inceleme yapılan hastalarda ROC analizi ile ITGHN kesim değeri tespiti	44
Tablo 4.9. 1.5 cm kesim noktası alınarak hesaplanan benign,malign ve itghn sayıları ve oranları	45

ÖZET

Amaç: Bilateral testisi olan hastalarda, tek taraf testis tümörü için standart tedavi olan radikal inguinal orşiektominin yerini, özellikle küçük tümörlerde parsiyel orşiektominin alıp alamayacağı konusunda veri elde ederek fikir yürütmek ve ileride yapılacak çalışmalara ışık tutmak amacıyla çok merkezli bir çalışma gerçekleştirdik.

Materyal ve Metod: Mart 2000- Ekim 2014 yılları arasında testiküler cerrahi geçirmiş hastaların, ülkemizden 11 ayrı merkezden toplanan patoloji sonuçları arasından 3 cm ve daha küçük boyuttaki testis kitlesine sahip 291'inin sonuçları derlendi. Tümör boyutu 3 ve altında olan bu hastalar kendi içinde kitle boyutu 0-1 cm (Grup 1, n=44), 1.1-2 cm (Grup 2, n=125), 2.1-3 cm (Grup 3, n=122) olarak 3 ayrı gruba ayrıldı. Hastaların sonuçları arasından benign olarak raporlananlar yanı sıra malign olarak raporlananların tümör çevresindeki normal testis parankiminde eşlik eden intratübüler germ hücreli neoplazi (ITGHN) veya malign tümör varlığı değerlendirildi. Patoloji sonuçlarından 112 tanesi bu merkezlerde bulunan uzman patologlar tarafından tekrar değerlendirildi.

Bulgular: Ortalama hasta yaşı 32.3 (min 1, maks 79) idi. Radikal inguinal orşiektomi yapılan hastalarda tümör dışı testis parankiminde ITGHN saptanma oranı Grup 1'de (%20) Grup 2 (%42.4) ve Grup 3'e (%41.5) oranla anlamlı olarak daha düşük saptanmıştır (sırasıyla, $p=0,031$ ve $p=0,034$). Patolojik olarak tekrar incelenen hastalar arasında, kitle dışı testis parankiminde ITGHN oranlarına bakıldığında, ilk yapılan patolojik incelemede %48 olan ITGHN oranı tekrar yapılan patolojik inceleme sonrasında %55 olarak saptanarak artış saptanmıştır ancak bu fark anlamlı bulunmamıştır. ($p=0.285$). Tüm hastalar içinde, testisteki kitlenin benign tümör saptanma oranı, patolojik boyutu 2 cm ve altında boyuta sahip tümörlerde anlamlı olarak daha yüksek saptanmıştır.

Sonuç: Küçük testiküler kitlelerde, dikkatli seçilmiş hastalarda, testis koruyucu cerrahinin genel kurallara uyularak yapılması gündeme gelebilir.

Anahtar kelimeler: Testis tümörleri; parsiyel orşiektomi; testis koruyucu cerrahi; tümör boyutu.

ABSTRACT

Purpose: The standart treatment of unilateral testicular tumours for patients with bilateral testis is radical inguinal orchiectomy. We aimed to determine if partial orchiectomy could take radical orchiectomy's place in small tumours. For this purpose we performed a multicenter study.

Materials and Methods: Pathology results of the patients were included from 11 different centers in our country who underwent testicular surgery between March 2000 and October 2014. Overall, 291 patients' results were included. Patients with tumor size of 3 cm or less were divided into 3 groups including **0-1 cm (Group 1, n=44)**, **1.1-2 cm (Group 2, n=125)** and **2.1-3 cm (Group 3, n=122)**. In addition to benign pathology results, normal testicular parenchyma surrounding the tumor in malignant testis cancer were investigated for the presence of intratubular germ cell neoplasia (ITGCN) or malignant tumor. 112 of the pathology reports were re-evaluated by the pathologist in these centers.

Results: Mean patient age was 32.3 (min 1, max 79). In patients who underwent radical inguinal orchiectomy, at non-tumoral testis parenchyma, ITGHN detection rate was found significantly lower in Group 1 (20%) than Group 2 (42.4%) and Group 3 (41.5%) ($p=0,031$ and $p=0,034$, respectively). For the patients whose pathological reports were re-evaluated, ITGHN rate at the non-tumor testis parenchyma at first pathologic examination was 48%. After second pathologic examination this rate was found as 55%. ITGHN rate was higher in second examination but it was not statistically significant ($p=0.285$). In all patients, benign tumor detection rate was found significantly higher for 2 cm or smaller tumors.

Conclusion: In carefully selected patients, testis sparing surgery can be performed for small testicular masses by complying general rules.

Key Words: Testis tumors; Partial orchiectomy; testis sparing surgery; tumor size.

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Testis tümörleri morfolojik ve klinik olarak farklı tümör grupları oluşturmaktadır, bunların %95'i germ hücreli tümörlerdir. Germ hücreli tümörler (GHT) doğal öykü ve tedavideki farklılıklarına göre seminom ve seminom dışı olarak sınıflandırılırlar. Germ hücreli tümörler göreceli olarak nadir görülen maligniteler olup, bileşik devletlerde erkeklerde kanserlerin %1-2 sini oluştururlar, insidansı yaklaşık 100 binde 6-11 olgudur.^{1,2} Batı toplumlarında testis tümörleri yıllık 100000'de 3-10 yeni hasta ile tüm neoplazmların %1-1,5 unu, ürolojik neoplazmların %5 ini oluşturur.^{3,4,5} Germ hücreli tümörlerin yaklaşık %90'ı testis, %2-5'i ekstragonadal (retroperiton ve mediasten en sık bölgelerdir) kökenlidir. Sisplatin bazlı kemoterapi ve cerrahideki gelişmeler ile GHT'ler multidisipliner kanser tedavisi için model haline gelmiştir. GHT'ler için uzun dönem sağkalım oranları %80-90'dır. Sisplatin sonrası elde edilen yüksek sağkalım oranları ile birlikte tedavideki amaç yüksek kür oranlarını korumakla birlikte yan etki profilini azaltmaktır.¹

Spermatositik seminom dışında tüm yetişkin invaziv germ hücreli tümörler intratubuler germ hücreli neoplazi (ITGHN)'den kaynaklanmaktadır. Erişkinde testiste kitle saptanması durumunda yapılacak standart uygulama radikal inguinal orşiektomidir. Radikal orşiektomi histolojik tanı koymayı sağlar ve primer T evresini belirler, tümör histolojisinden önemli prognostik bilgiler sağlar ve klinik evre 1 seminomlarda %80-85 oranında, klinik evre 1 dışı SDGHT'de %70-80 oranında küratiftir.

Testis koruyucu cerrahi (veya parsiyel orşiektomi) son derece tartışmalıdır ve kontralateral testisi normal olan, testiküler neoplazmlı hastada şuan için yapılması uygun görülmemektedir. Bununla birlikte, yeterli testiküler androjen üretimi olan ve organ sınırlı, 2 cm'den küçük bilateral eşzamanlı tümörü veya soliter testis tümörü olanlarda düşünülebilir.

Biz bu çalışmamızda testiste kitle nedeni ile radikal inguinal orşiektomi yapılan tümör boyutu 3 cm ve altında olan hastaların patoloji sonuçlarını değerlendirdik ve bu hastalarda tümöre komşu normal testis parankiminde ITGHN veya malign hücre varlığını araştırdık. Bununla birlikte bu çalışmayı, şuan için bilateral testisi olan hastalarda, tek taraf testis tümörü için standart tedavi olan radikal inguinal orşiektominin yerini, küçük tümörlerde parsiyel orşiektominin alıp alamayacağı konusunda fikir yürütmek ve ileride yapılacak çalışmalara ışık tutmak amacıyla gerçekleştirdik.



2. GENEL BİLGİLER

Bütün testis tümörü histolojik tipler için özel bir genetik belirteç (12. kromozomun kısa kolunun bir izokromozomu i12p) tanımlanmıştır. Testiküler intraepitelial neoplazi (TIN) (ITGHN) olgularında da aynı kromozomal değişiklikler gösterilmiştir ve TIN olgularında %66 oranında p53 lokusunda değişiklikler olduğu görülmüştür.²

Germ hücreli tümörler dışında testis neoplazmaları nadirdir. Seks kord stromal tümörler, lenfoid ve hematopoetik tümörler, toplayıcı sistem ve rete testisin tümörleri ve adneksiyal tümörlerden oluşur.¹

Tablo 2.1. Dünya Sağlık Örgütü Testis Tümörleri Sınıflandırılması

Germ Hücreli Tümörler Öncül lezyonlar—intratübüler malign germ hücreleri (karsinoma in situ) Tek histolojik tipli tümörler (saf formlar) Seminoma Varyant—sinsityotrofoblastik hücreli seminoma Spermatositik seminoma Varyant—sarkomla birlikte spermatositik seminoma Embriyonal karsinom Yolk salk tümörü Poliembriyoma Trofoblastik tümörler Koriokarsinom Diğer hücre tipleri ile olan koriokarsinom Plasental trofoblastik tümör Teratom Matür teratom Dermoid kist İmmatür teratom Malin alanlarla birlikte olan teratom Bir histolojik tipten fazla olan tümörler (Mikst tip)-tiplerini belirle ve yüzdelerini hesapla Seks Kord/Gonadal Stromal Tümörler Saf formlar Leydig hücreli tümör Sertoli hücreli tümör Geniş hücreli kalsifiye sertoli hücreli tümörler Lipid yüklü sertoli hücreli tümörler Granüloza hücreli tümör Erişkin tip granüloza hücreli tümör Juvenil tip granüloza hücreli tümör Tekoma/fibroma grubu tümörler İnkomplet diferansiye seks kord/gonadal stromal tümörler Mikst formlar Sınıflandırılmayan Formlar Germ Hücreli ve Seks Kord/Gonadal Stromal Elemanlar İçeren Tümörler Gonadoblastoma Mikst germ hücre-seks kord/gonadal stromal tümörler, sınıflandırılmayan Çeşitli Tümörler Karsinoid tümör Ovaryan epitel tip tümörleri Lenfoid ve Hematopoetik Tümörler Lenfoma Plazmasitoma Lösemi	Toplayıcı Kanal ve Rete Tümörleri Adenom Karsinom Tunika, Epididim, Spermatik Kord, Destek Yapıları ve Appendiks Tümörleri Adenomatoid Tümör Mezotelyoma Benign Malign Adenoma Karsinoma Melanotik nöroektodermal Dermoplastik küçük yuvarlak hücreli tümör Yumuşak Doku Tümörleri Sınıflandırılmamış Tümörler Sekonder Tümörler Tümör Benzeri Lezyonlar İmmatür tübül nodülleri Adrenogenital sendromda testis lezyonları Androjen insensitivite sendromunda testis lezyonları Nodüler prekoksiyöz matürasyon Spesifik orşit Nonspesifik orşit Granulamatöz orşit Malokoplaki Adrenokortikal kalıntı Fibramatöz peritonit Funikülit Mekonyum peritoniti artığı Sperm granülomu Vasitis Nodosa Skleroz lipogranülom Gonado-splenik füzyon Mezonefrik artıklar Endometriozis Epidermal kist Kistik displazi Mezotelyal Kist Diğerleri
--	---

Testis tm sınıflaması Campbell Urology 2014'ten alınmıştır.

2.1. GERM HÜCRELİ TÜMÖRLER (GHT)

2.1.1. Epidemiyoloji

ABD'de testis kanseri 20-40 yaş arasındaki erkek hastalarda en sık görülen kanserdir ve 15-19 yaş arası gençlerde lösemiden sonra en sık görülen ikinci kanserdir.⁶ Testis tümörleri 3 dönemde pik yapmaktadır: sırasıyla infant, 30-34 yaş arasında ve yaklaşık 60'lı yaşlarda.¹ Bilateral germ hücreli tümör insidansı yaklaşık %2 dir.⁷ Testiküler lenfoma GHT'lerden daha az sıklıkla görülür ancak 50 yaş üstü hastalarda testis tümörlerinin çoğunu oluşturur ve genellikle bilateral olarak karşımıza çıkarlar.¹

Testis tümörlerinin insidansı coğrafi bölgelere göre anlamlı olarak değişmektedir. İskandinavya, İsviçre ve Yeni Zelanda'da en yüksek: ABD ve İngiltere'de orta düzeyde Afrika ve Asya'da en düşüktür.¹

2.1.2. Risk Faktörleri

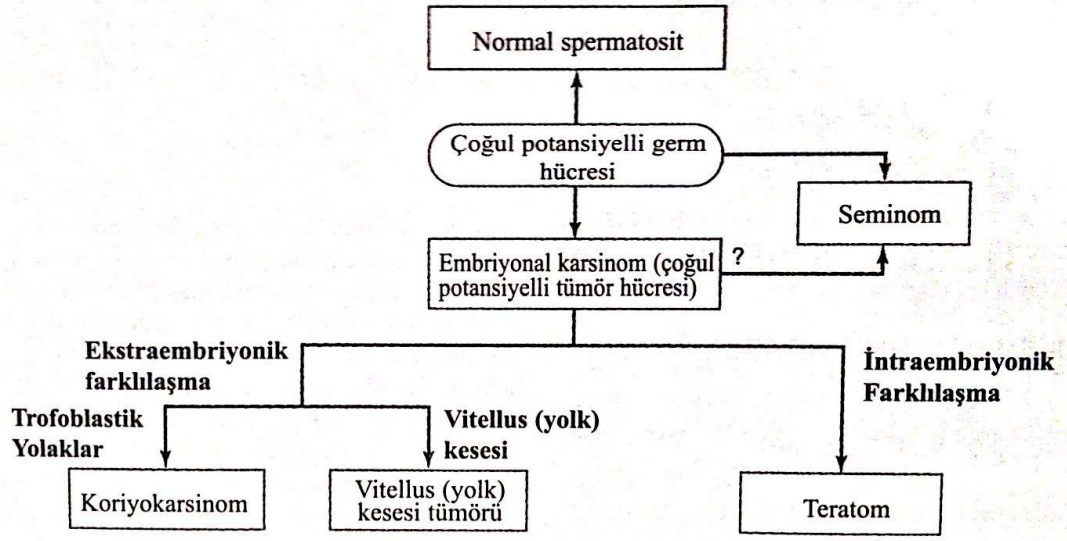
Testis tümörleri için bilinen risk faktörleri kriptorşidizm öyküsü ya da testiküler disgenezis sendromu, Klinefelter sendromu, birinci derece yakınlarda testis tümörü öyküsü (baba veya kardeş) kontralateral testis tümörü veya intratubuler germ hücreli neoplazi varlığı (ITGHN) ve infertilitedir.⁸

Kriptoorşit olan erkeklerde testis kanseri riski 4 ila 6 kat daha fazladır, fakat puberte öncesi orşiopeksi uygulananlarda risk 2 ila 3'e düşmektedir.^{9,10,11} Metaanalizlerde kriptoorşitlerde karşı testiste de hafifçe artmış risk bulunmuştur (RR 1.74[%95 Kİ, 1.01 ila 2.98])¹² Birinci derece yakınlarında testis kanseri olması ciddi olarak riski artırır ve bu erkeklerde tam yaşı normal popülasyondakilerden ortalama 2-3 yıl daha erkendir.¹³ Testis kanseri için bireysel rölatif risk, kardeşi etkilenmişse 8 ila 12 arasında ve babası etkilenmişse 2 ile 4 arasındadır.^{14,15,16} Testis kanseri hikayesi olan erkeklerde, karşı testiste GHT gelişme riski 12 kat artmıştır, fakat 15 yıllık kümülatif insidansı yalnızca %2'dir. Genç yaşta testis kanseri tanısı alanlar ve ilki GHT'si seminom olanlarda risk yüksektir.^{17,7}

GHT'lerin çoğu prekürsör olan intratubuler germ hücre neoplazisinden (ITGHN) gelişir (karsinoma in situ). ITGHN tanısı alan erkeklerde anlamlı olarak invaziv GHT gelişme riski artar. ITGHN, invaziv GHT'lü vakaların %80 ila %90'ında testiküler parankimin yakınında bulunur ve 5 yıl içinde %50 ve 7 yıl içinde %70 oranında GHT riski ile ilişkilendirilir.^{18,19,20} GHT'lü hastaların karşı etkilenmemiş testislerinde, %5 ile %9 arasında ITGHN olmasına rağmen, karşı testisteki ITGHN insidansı, atrofik testisli ve kriptoorşidik erkeklerde %36'ya yükselmektedir.^{20,21}

2.1.3. Germ hücreli tümör gelişimine ilişkin tümörojenik varsayım

Embriyonik gelişim sırasında çoğul potansiyelli germ hücreleri normal gelişme yollarını izler ve spermatositleri oluşturur ancak bu çoğul potansiyelli germ hücreleri normal dışı gelişme yollarını izlerlerse seminom veya embriyonal karsinomlar (çoğul potansiyelli tümör hücreleri) gelişir. Embriyonal hücreler intraembriyonik yolları izleyerek farklılaşmalarını sürdürürlerse teratom oluşacaktır. Embriyonal hücreler ekstraembriyonik yolları izleyerek farklılaşmaya devam ederse koryokarsinom veya vitellus (yolk sac) kesesi tümörleri oluşacaktır. Bu model, neden bazı spesifik histolojik kalıpların belli bazı tümör belirleyicileri ürettiğini açıklamaya yardımcı olur. Normal gelişimde vitellus kesesinde olduğu gibi vitellus kesesi tümörleri de alfa fetoprotein üretir. Aynı şekilde normal plasentanın hCG ürettiği gibi koryokarsinom da insan koryonik gonadotropinleri (hCG) salgılar.²²



Şekil 2.1. Testisin germ hücreli tümörlerinde tümörogenetik model (Smith genel üroloji 17 baskı'dan alınmıştır.)

2.1.4. Histolojik Sınıflama

Tablo 2.2. Germ Hücreli Tümörlerde DSÖ Sınıflaması (Campbell Urology 2014'ten alınmıştır)

Intratubuler Germ Hücre Neoplazisi
Bir histolojik tipte tümörler (saf formlar)
Seminom
Sinsisyotrofobastik hücre içeren Seminom
Spermatositik Seminom
Embriyonel Karsinom
Yolk Sak Tümörü
Trofoblastik Tümörler
Koriyokarsinom
Koriyokarsinomun dışındaki Trofoblastik neoplaziler
Monofazik Koriyokarsinom
Plasental kökenli Trofoblastik tümör
Teratom
Dermoid Kist
Monodermal Teratom
Somatik tip malignensi içeren Teratom (malign transformasyon)
Birden fazla histolojik alt tip içeren tümörler (mix tip)

GHT'ler genel olarak seminom ve seminom dışı germ hücreli tümör (SDGHT) olarak sınıflandırılır. SDGHT'lere embriyonel karsinom (EK), yolk sac

tümörü, teratom, koryokarsinom alt tipleri, tek başına saf formlar ya da seminomun dahil olduğu veya olmadığı mikst GHT gibi kombinasyonlar dahildir.²³ SDGHT'lerin çoğu iki veya daha fazla alt GHT'den oluşan karışık tümörlerdir. Hem SDGHT alt tipi, hem de seminom içeren GHT'ler NSGHT olarak sınıflandırılır (Tablo 3).

2.1.4.1. İntratubuler Grem Hücre Neoplazisi (ITGHN)

Spermatositik seminom dışında tüm yetişkin invaziv germ hücreli tümörler ITGHN'den kaynaklanmaktadır. ITGHN seminifer tübüller içindeki bazalde bulunan seminom görünümüne sahip farklılaşmamış germ hücrelerinden oluşur. Tübüllerde genellikle spermatogenezin azaldığı ya da yok olduğu görülür ve normal bileşenleri ITGHN ile yer değiştirmiştir. Testis kanseri olan erkeklerin orşiektomi spesmeninde ITGHN varlığı, kanserin nüksü ile ilgili herhangi bir prognostik özellik taşımaz.²⁴ ITGHN'e pediatrik germ hücreli tümörler içinde sık rastlanmaz.²⁵

2.1.4.2. Seminom

Seminom germ hücreli tümörlerin en sık görülen tipidir. Ortalama olarak, çoğu dördüncü veya beşinci dekatta tanı alması ile seminomlar NSGHT'lerden daha ileri yaşta ortaya çıkmaktadır.²⁶ Makroskobik olarak seminom beyaz diffüz yumuşak bir şekilde veya nodüler kitledir. Nekroz olabilir ancak genellikle fokaldır ve diğer germ hücreli tümörler kadar belirgin değildir. Saf seminom vakalarının yaklaşık %15'inde insan gonadotropin (hCG) ile pozitif boyanan sinsiyo trofoblastlar bulunur ama net prognostik önemi yoktur.²⁵ Lenfositik infiltrasyon ve granülomatöz reaksiyonlar seminomlarda sık olarak görülür ve artmış sarkoidoz insidansı ile birliktedir. Anaplastik seminomlar önceleri seminomun bir alt tipi olarak tanımlanmaktaydı, ama bu ayrımın biyolojik ve klinik bir önemi yoktur ve artık kullanılmamaktadır. Seminom ITGHN'den oluşmaktadır ve diğer NSGHT alt tipleri için prekürsör olarak kabul edilir.²⁷

2.1.4.3. Spermatozitik seminom

GHT'lerin %1'inden azını oluşturur. Diğer germ hücreli tümörlerin aksine spermatozitik seminom, ITGHN'den kaynaklanmaz, kriptorşidizm öyküsü ve bilateralite ile ilişkili değildir, plasental alkalen fosfataz (PLAP), veya 12p ekspres etmez ve mikst germ hücreli tümörlerin parçası olarak ortaya çıkmaz.²³ Pk insidansı yaşamın 6. dekadının içindedir.^{28,29} Benign bir tümördür ve hemen her zaman orşiektomi ile tedavi edilir.²⁹ Buna bir istisna spermatozitik seminomun nadir bir tipi olan sarkomatöz spermatozitik seminomdur, yaygın metastatik hastalık ve kötü prognoz ile ilişkilidir.

2.1.4.4. Embriyonel karsinom (EK)

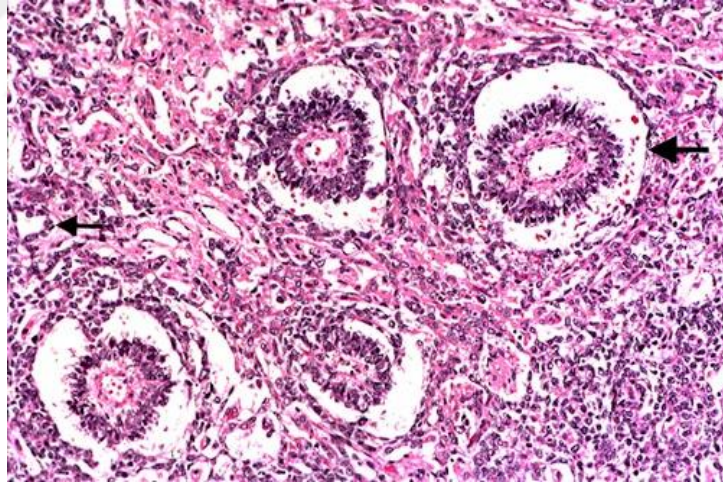
EK, kalabalık pleomorfik nükleus ile erken evre embriyolardan, ilkel epitel hücrelerini andıran, indiferansiye malign hücrelerden oluşur.²³ Genellikle normal serum tümör belirteçleriyle, yüksek metastaz oranlarının olduğu, agresif bir tümördür. SDGHT'de en farklılaşmamış hücre tipi embriyonel karsinomdur, primer tümör içinde veya metastatik alanlarda diğer SDGHT hücre tiplerine (teratom dahil) dönüşebilmesini sağlayan totipotansiyel kapasitesi mevcuttur.

2.1.4.5. Koryokarsinom

Klinik açıdan koryokarsinom erken hematojen yayılımla karakterize agresif davranışlıdır.²² Sık metastaz yerleri akciğer ve beyin olmakla birlikte, göz ve deri metastazları da bildirilmiştir.^{30,31} Mikroskopik olarak sinsityotrofoblastlar ve sitotrofoblastlardan oluşur ve sinsityotrofoblastlar hCG ile pozitif boyanır.²⁵

2.1.4.6. Yolk Sak Tümörü

Saf yolk sak tümörü erişkin tip GHT'lerin küçük bir kısmını temsil eder ama mediastinal ve pediatrik GHT'lerde daha siktir. Miks germ hücreli tümörler genellikle yolk sak tümörü elemanları içerir, bu hücreler stoplazmik ve ekstrastoplazmik eozinofilik hyalin benzeri globülleri içeren retiküler ağ oluşturmuş orta ölçekli kübik hücrelerdir.³² Hyalen globülleri karakteristik bir özelliğidir ve vakaların %84'ünde mevcuttur. Yolk sac tümörleri glandüler, papiller veya mikrokistik paternde büyüyebilir. Karakteristik bir özelliği endodermal sinüs benzeri schiller duval cisimciğidir ve vakaların yarısında görülür. Yolk kesesi tümörleri neredeyse her zaman alfa fetoprotein (AFP) üretir ancak hCG üretmezler. Normal serum tm belirteçlerine sahip KE 1 SDGHT'li erkekler yolk sac tm mevcudiyeti düşük nüks riski ile ilgilidir, ancak bu bulgu bu tip GHT'lerde mikrometastaz saptanmasında yüksek bir duyarlılığa sahip serum tm belirteçlerinin (örn: AFP) bir sonucu da olabilir.³³



Şekil 2.2. Schiller duval cisimcikleri

2.1.4.7. Teratom

Teratomlar tam olarak farklılaşmış ya da farklılaşmamış endoderm, mezoderm ve ektoderm içeren 3 germ tabakasından en az iki tanesini içeren hücrelerden oluşan tümörlerdir. Karakteristik olarak tüm bileşenleri birbiriyle karışmıştır. İyi diferansiye tümörler matür teratomlar olarak nitelendirilir, oysa tam

olarak diferansiye olamayanlara immatür teratomlar denir. Matür teratomlar olgun kemik elemanları, kıkırdak, diş, saç ve yassı epitelyum içerebilir. Teratomun gross görünümü solid ve kistik alanlara sahip olan bu tümörlerin içindeki unsurlara büyük oranda bağlıdır. Teratomlar genellikle normal serum tümör belirteçleriyle ilgilidir ancak hafif yükselmiş AFP seviyelerine de neden olabilirler. Yetişkin miks germ hücreli tümörlerin yaklaşık %47'si teratom içerir fakat saf teratomlar nadirdir. Buna karşılık saf teratomlar pediatrik GHT'lerin oldukça büyük kısmını oluşturur.³²

Yetişkinlerde teratomlar histolojik olarak beningdir fakat sıklıkla ileri evre SDGHT olan hastalarda metastatik alanlarda bulunur. Non teratomatöz elemanların (çoğunlukla EK) matur teratoma dönme yeteneği olduğu ve bu metastazların diferansiasyon öncesi bu elemanlarda olduğu hipotezi varsayılmaktadır. Teratom kemoterapiye dirençlidir. Böylece, ilerlemiş SDGHT'lerin metastatik alanlarında sık rastlanması göz önüne alındığında kemoterapi sonrası rezidü kitlesi olan hastalarda konsolidatif cerrahi rezeksiyon gerektirir, çünkü %40 ile %50 sinde rezidüel teratom olacaktır. Teratomların kemorezistan olması nedeniyle, SDGHT tedavi stratejileri için tek başına kullanılan kemoterapide sınırlamalar olmuştur.

İyi huylu histolojik görünümüne rağmen teratomlar, malign GHT elemanlarında sık bulunan anöploidi (12p) ve yaygın olarak değişken proliferatif kapasiteyi içeren genetik anormallikler bulundurabilir.^{34,35} Yapılan çalışmalar teratomdaki kistik sıvıda sıklıkla hcg ve afp içeriği gösterilmiştir ki bu da teratomda malign potansiyeli doğrulamaktadır.^{35,36} Teratomun genetik instabilitesinin önemli klinik etkileri vardır. Teratomlar kontrolsüz bir şekilde büyüyebilir, çevreleyen yapıları invaze edebilir ve rezeke edilemeyecek hale gelebilirler. (Büyüyen teratom sendromu olarak da bilinir)⁴⁷ Nadir durumlarda teratom, rabdomyosarkom, adenokarsinom ya da primitif nöroektodermal tümör gibi bir somatik maligniteye dönüşebilir.^{38,38,40} Bu tümörler 'somatik tip malignitesi olan teratom 'veya 'malign transformasyon içeren teratom' olarak adlandırılır. Sıklıkla GHT kökenlerini belirten kromozom 12 veya i12p anomalileri vardır. Malign transformasyon göstermesi son derece agresif, konvensiyonel kemoterapiye dirençli ve kötü prognoz ile ilişkili olduğunu gösterir. Son olarak, ilerlemiş SDGHT olan hastalarda, teratomun rezeksiyonu geç nükse neden olabilir.⁴¹

2.2. İLK BAŞVURU

2.2.1. Semptom ve Belirtiler

Testiküler kanserlerin en sık başvuru şekli ağrısız testiküler kitledir.⁴² Akut testiküler ağrı daha seyrek ve tümörün hızlı büyümesine bağlı gelişen infarkt ve tümör içi kanama nedeniyle oluşur. Ağrı daha çok SDGHT ile ilişkilidir çünkü bu tümörler seminomla karşılaştırıldığında daha vasküler ve daha hızlı büyüme gösteren tümörlerdir. Saf seminomların %15'inde ve SDGHT'in üçte ikisinde tanı anında bölgesel ve uzak metastaz vardır ve metastatik hastalığa bağlı semptomlar, hastaların %10 ile %20 sinde başvuru şikayetidir. En sık rastlanılan semptom sırt ağrısıdır (sinir köklerini tutan retroperitoneal metastazlar nedeni). Diğer semptomlar öksürük veya dispne (pulmoner metastaz), anoreksi bulantı veya kusma (retroduodenal metastazlar), kemik ağrısı (iskelet metastazları) ve alt ekstremitte ödemdir (vena kava obstrüksiyonu).

2.2.2. Fizik Muayene

Doktor, dikkatli bir şekilde etkilenen ve normal kontralateral testisi muayene etmeli, göreceli boyutu, uyumluluğu, palpe edilen testiküler ve ekstratestiküler kitleleri not etmelidir. Özellikle kriptorşidizm hikayesi olan hastalarda etkilenen testisin ya da kontralateral tarafın atrofisi sıktır. Testis bölgesindeki sert yapılar maligniteyi düşündürür ve hemen ileri tetkiklerin yapılması sağlanmalıdır. Testiküler kanserlere hidrosel eşlik edebilir ve muayene edenin testisi değerlendirebilmesini olumsuz yönde etkiler. Bu durumda testisi değerlendirmek için skrotal ultrasonografi yapmak gerekmektedir. Ayrıca hasta, palpabl karın içi kitle veya gerginlik, inguinal lenfadenopati (özellikle önceden inguinal veya skrotal cerrahi geçirmişse), jinekomasti, supraklaviküler lenfadenopati açısından muayene edilmeli ve intratorasik hastalık araştırılması için oskültasyonu yapılmalıdır.

2.2.3. Ayırıcı Tanı

Testis tümörlü hastaların %25 kadarına ilk muayenede yanlış tanı konmaktadır.²² Testiküler kitlenin ayırıcı tanısında epididimorşit, torsiyon, hematoma veya paratestiküler neoplazmlar (benign ya da malign) yer almaktadır. Diğer olasılıklar, herni, varikosel veya spermatoseli içermekle birlikte fizik muayene ile birlikte testiküler kitleden kolaylıkla ayırt edilebilirler. Sert testiküler kitleler aksi kanıtlanana kadar kanser olarak düşünölmeli ve skrotal ultrasonografi ile değerlendirilmelidir. Olası epididimoorşit tanısı olan bir hastada 2 ile 4 haftalık uygun oral antibiyotik tedavisinin tamamlanmasından sonra tekrar değerlendirilme yapılmalıdır. Kalıcı kitle veya ağrı ileri tetkik olarak skrotal ultrasonografi ile incelenmelidir.

2.2.4. Tanısal Gecikme

Testiküler kanser genç erişkin erkeklerde çok yaygın bir hastalık olsa da tanı gecikmesi bu hastalığın iyi bilinen bir hadisesidir. Bu gecikmeye hem doktorlar hem de hastalar katkıda bulunur. Testiküler kanser hastaları tipik olarak gençtir ve umursamazlık, inkar etme veya sağlık hizmetine sınırlı erişim nedeniyle semptomlarının değerlendirilmesine daha az meyillilerdir. Tanısal gecikme olan olgularda en uzun gecikme periyodu olguların üçte ikisinde doktorlar nedeniyle olmuştur. Önceki çalışmalar testiküler tümörlerin üçte birinin başlangıçta epididimit ve hidrosel gibi yanlış tanıları aldıklarını göstermiştir.⁴³ Metastatik GHT semptomları veya bulgularına sahip hastalarda klinisyen bu semptomlara odaklanıp tanıyı atlayabilir. Bu hastalar uygunsuz tedavi, tanısal testler ve gereksiz cerrahiye tâbi tutulabilir ve küratif tedavi gecikebilir. Olgu raporlarında, akla gelmemiş GHT metastazı nedeniyle tanısal laparotomi, boyun disseksiyonu veya mastektomi uygulanmış hastalar bildirilmiştir. Gecikme süresi klinik evrenin ilerlemesi, kemoterapiye suboptimal cevap ve azalmış sağ kalımla ilişkilidir. Moul ve arkadaşları (1990), 1970 ile 1987 arasında GHT nedeniyle tedavi ettikleri 16 haftadan fazla tanısal gecikmesi olan hastalarda sağ kalımın azaldığını ancak sisplatin çağında anlamlı bir farkın gözlemlenmediğini bildirmişlerdir. Stephenson ve arkadaşları, (2004) yoğun kemoterapi ihtiyacı (birden çok rejim, yüksek doz ve

kurtarma kemoterapisi) olup gereksiz tanısal laparotomi nedeniyle tedavisinde 30 günden fazla gecikme yaşanan yüksek hasta oranları raporlamıştır.

Tanısal gecikme hasta ve klinisyenin eğitimini artırıcı çabalarla önlenabilir. Doktor, sert testiküler kitlesi, orta hatta retroperitoneal kitlesi veya sol supraklaviküler fossada lenfadenopatisi olan 15-50 yaşında erkek hastada GHT tanısını düşünmelidir. Fizik muayene sonrası uygun serolojik (Serum AFP, hCG, laktat dehidrogenaz [LDH]) ve radyolojik değerlendirme (Testiküler Ultrasonografi) doğru tanıya götürecektir.

2.3. TANISAL TESTLER VE İLK YAKLAŞIM

2.3.1. Skrotal Ultrasonografi

Testiküler kitlesi, hidroseli veya açıklanamayan skrotal semptomları olan erkeklerde, ulaşılması kolay, ucuz ve non-invaziv olması nedeniyle fizik muayenenin bir uzantısı olarak skrotal ultrasonografi düşünülmalıdır.^{44,45} Yüksek frekanslı transduserler (5-10 Mhz) ile testis içindeki birkaç milimetre kadar küçük lezyonlar tanınabilir, kolaylıkla testis dışı patolojik oluşumlardan ayırt edebilir. Ultrasonografide GHT tipik olarak hipoekoik görünür ve iki veya daha fazla ayrı lezyon tanımlanabilir. Lezyondaki heterojen ekotekstür genellikle NSGHT ile ilişkilidir; çünkü seminomalar daha çok homojen ekotekstüre sahiptir. Renkli doppler ultrasonografide artmış akım varlığı maligniteyi düşündürür ancak yokluğu GHT'yi dışlamaz. Testiküler mikrolitiazisi ile GHT arasında ilişki tam olarak tanımlanmamıştır ve yalnızca bu bulgu tek başına ileri tetkiki gerektirmemelidir.⁴⁶ Bilateral GHT insidansı %2 ve tanı anında bilateral tümör tanısı nadir (tüm GHT'lerin %0.5'i) olsa da, iki testis de ultrasonografik olarak değerlendirilmelidir ve metakron presentasyon daha sıktır.⁷

İlerlemiş GHT'li ve testiküler muayenesi normal bir erkekte, "sönmüş" primer testis tümörü ekarte etmek için, bu olasılığı düşündüren, palpe edilemeyecek küçük skar ve kalsifikasyonları saptamak adına skrotal ultrasonografi yapılmalıdır,

İntratestiküler lezyonun ultrasonografik kanıtıyla bu hastalara radikal orşiektomi uygulanmalıdır. İlerlemiş GHT'si ile birlikte fizik muayenesi ve ultrasonografisi normal olan erkek hastalarda primer gonad dışı GHT varlığı düşünülmelidir.

Yaygın GHT'nin yokluğunda veya serum tümör belirteçlerinin yükselmemesinde, küçük (<10mm), palpe edilemeyen lezyon varlığı tanısız çıkmaz oluşturmaktadır. Bu lezyonların çoğu benign (testiküler kist, küçük infarktlar, Leyding hücre nodülleri veya Leyding veya Sertoli hücreli tümör) olmakla birlikte yaklaşık %20-40'luk kısmı küçük GHT (genellikle seminoma) olarak ortaya çıkmaktadır.^{47,48,49} Değerlendirmede seçenekler, inguinal orşiektomi, inguinal eksplorasyon ve eksizyon (GHT'yi ekarte etmek için frozen kesit alınmalı) ve seri ultrasonografik değerlendirme ile sıkı takiptir (büyüyen lezyonları takip). İntraoperatif ultrasonografi cerrahi sırasında lezyonun yerini göstermede faydalıdır. Lezyonun boyutu ile birlikte, malignite riski artar.⁵⁰

2.3.2. Skrotal MRI

MRI ultrasonografiye göre tümörleri saptamada yüksek sensitivite ve spesifiteye sahiptir.^{44,51}

Skrotumda MRI %100 sensitivite ve %95-100 spesifiteye sahiptir⁵² ancak yüksek maliyeti nedeniyle kullanımını sınırlıdır.

2.3.3. Serum Tümör Belirteçleri

Testiküler kanserler, doğru tümör belirteçleriyle (LDH, AFP ve hCG) ilişkili nadir malignitelere dendir; bu belirteçler tanı, prognoz, tedavi ve takipte faydalı birer bulgudur.⁵³ Serum tümör belirteç seviyeleri tanıda, orşiektomi sonrasında, kemoterapiye yanıtın takibinde ve sağ kalımda nüksün takibinde ve tedavinin sonlandırılmasında elde edilmelidir.

Tanı anında AFP seviyeleri, düşük evreli SDGHT'lerin %50-70'inde (KE I, IIA, IIB), ileri evre SDGHT'lerin %60-80'inde (KE IIC, III) yükselmiştir. EK ve yolk sak tümörleri AFP salgılar. Koriokarsinoma ve seminomlar AFP üretmez. Primer tümöründe saf seminomu ile yükselmiş AFP değerleri olan hastaların SDGHT'si olduğu düşünülür. AFP yarı ömrü 5-7 gündür. AFP seviyeleri hepatoselüler karsinoma, mide, pankreas, safra yolu ve akciğer kanserlerinde de artabilir. Malignite dışı karaciğer hastalığı bulunan hastalarda (infeksiyöz, ilaç ilişkili, alkolle indüklenmiş, otoimmün) AFP yüksek bulunabilir. Artmış AFP seviyeleri aynı zamanda ataksi telenjektazi ve herediter tirozineminin de bir özelliğidir.

hCC seviyeleri düşük evre SDGHT'lerin %20-40'ında, ilerlemiş SDGHT'lerin %40-60'ında artar. Seminomaların yaklaşık %15'i hCG sekrete eder. hCG ayrıca koryokarsinoma ve EK tarafından da sekrete edilir. 5000IU/L üzeri hCG seviyeleri genellikle SDGHT ile ilişkilidir. hCG'nin yarı ömrü 24-36 saattir. hCG seviyeleri karaciğer, safra kanalı, pankreas, akciğer, meme, böbrek ve mesane kanserlerinde artar. hCG'nin alfa subuniti luteinizan hormon (LH), folikül uyarıcı hormon (FSH) ve tiroid uyarıcı hormon (TSH) alt ünitelerine benzer beta subuniti bu hormonların her birinin aktivitesini sağlar bu nedenle, immunoassay ölçümler hCG'nin beta subunitine yöneltilmiştir.²² Primer hipogonadizm'li hastalarda artan luteinizan hormon ile çapraz reaksiyon göstermesi nedeniyle hCG yanlış pozitifliği oluşabilir. Hipogonadizm nedeniyle oluşmuş, artmış serum hCG yükselmesi testosteron verilmesinden 48-72 saat sonra normalleşir ve bu gerçek ve yalan pozitif hCG sonuçlarını ayırmada kullanılabilir. Marihuana kullanımı yanlış hCG pozitifliği sonucuna neden olabilir.¹

LDH seviyeleri düşük evre GHT'lerin yaklaşık %20'sinde, yüksek evre GHT'lerin ise %20-60'ında yükselir. LDH düz, kalp ve iskelet kasında ekspres olur. Lenfomalar da LDH yükselmesine neden olur. LDH'm 5 izoenziminden biri olan LDH-1 GHT'de en sık artan izoenzimdir. LDH-1 seviyeleri GHT'de sıklıkla artan kromozom kolu 12p'nin kopya sayısı artışıyla ilişkilidir. LDH yüksekliği hastalık yükü ile koreledir. GHT'nin non-spesifik bir belirteci olmakla beraber GHT

tanı anında prognozu belirlemede kullanılan esas belirteçtir. LDH'nın serum yarı ömrü 24 saattir.¹

GHT olduğu şüphelenilen hastanın kanında serum AFP, LDH, hCG seviyeleri bakılmalıdır bu; orşiektomiden önce tanı koymaya yardım eder ve orşiektomi sonrası tümör belirteçlerinin yorumlanmasını sağlar. Orşiektomi öncesi ve sonrası tümör belirteç seviyelerinin azalması, azalmışsa ne kadar çabuk olduğunun bilinmesi evreleme ile ilişkilidir. Serum tümör belirteç sonuçları radikal orşiektomi kararının verilmesinde bir kılavuz olarak kullanılmamalı çünkü AFP ve hCG seviyelerinin normal aralıkta olması GHT'yi dışlamaz. Histopatolojik tanısı saf seminom olan hastada, anlamlı olarak artmış AFP seviyesi mevcutsa SDGHT tanısını ortaya koyabilir çünkü seminomlar AFP üretmezler. Bununla birlikte sınırda yükselmiş AFP seviyeleri ise dikkatlice yorumlanmalıdır. Testiküler, retroperitoneal veya mediastinal primer tümörü ile prezente olan ve hastalık yükü acil tedavi başlanmasını gerektiren, oldukça yüksek AFP/veya hCG seviyeleri olan nadir hastalarda, bulgular GHT tanısı için yeterlidir. Medikal olarak stabil olmayan hastalığı olan nadir hastalarda tedavi, histolojik sonuçlar çıkıncaya kadar bekletilir. Bununla birlikte bu hastalara, kemoterapiden sonra radikal orşiektomi yapılmalıdır çünkü; kan testis bariyeri yüzünden GHT için testis bir barınak yeridir ve çünkü testis, rezidüel invaziv GHT, teratom ve/veya ITGHN içerir.⁵⁴

2.3.4. Radikal inguinal Orşiektomi

Testiküler neoplazm düşünülen hastalara, tümör içeren testis ve spermatik kordun internal inguinal ring seviyesinde çıkarılmasını içeren radikal orşiektomi yapılmalıdır. Transskrotal orşiektomi veya biyopsi kontraendikedir çünkü bu işlem ile spermatik kordun inguinal parçası intakt kalmakta ve testisin lenfatik drenajı bozulabilmekte, lokal nüks ve pelvik veya inguinal lenf nodu metastaz riski artmaktadır. GHT'nin hızlı büyümesi nedeniyle orşiektomi zamanında yapılmalı 1-2 haftadan fazla gecikmeden kaçınılmalıdır.

Radikal orşiektomi histolojik tanı koymayı sağlar ve primer T evresini belirler, tümör histolojisinden önemli prognostik bilgiler sağlar ve KE-1 seminomlarda %80-85 oranında, KE-I SDGHT'de %70-80 oranında küratiftir.

Histopatolojik testis incelemesi; histolojik tümör tipini,⁵⁵ tümör boyutunu, multifokalitesini, lokal tümör invazyonunu (rete testis, tunika albuginea, tunica vaginalis, epididimis, spermatik kord, skrotum) primer T evresini^{55,56} ITGCN I varlığını, kan veya lenfatik damar (*lenfovasküler invazyon* [LVİ]) invazyonunu ve cerrahi sınır seviyesini belirlemelidir. Mikst GHT'si olan hastalarda her bir tümör tipi ve rölatif oranları tanımlanmalıdır. GHT'in rölatif olarak nadir oluşu ve primer tümör histolojisinin tedavi kararı verilmesinde önemli olmasından, tümör spesmenlerinin deneyimli bir patolog tarafından gözden geçirilmesi önerilir.⁵⁷ Yakın zamanda yapılmış, randomize, çok merkezli bir klinik çalışmada, 382 SDGHT spesmeninin patolojik olarak tekrar incelenip sınıflandırmasıyla beraber 5'inde (%1.3) seminom tanımlanmıştır.⁵⁸

2.3.5. Testis Koruyucu Cerrahi

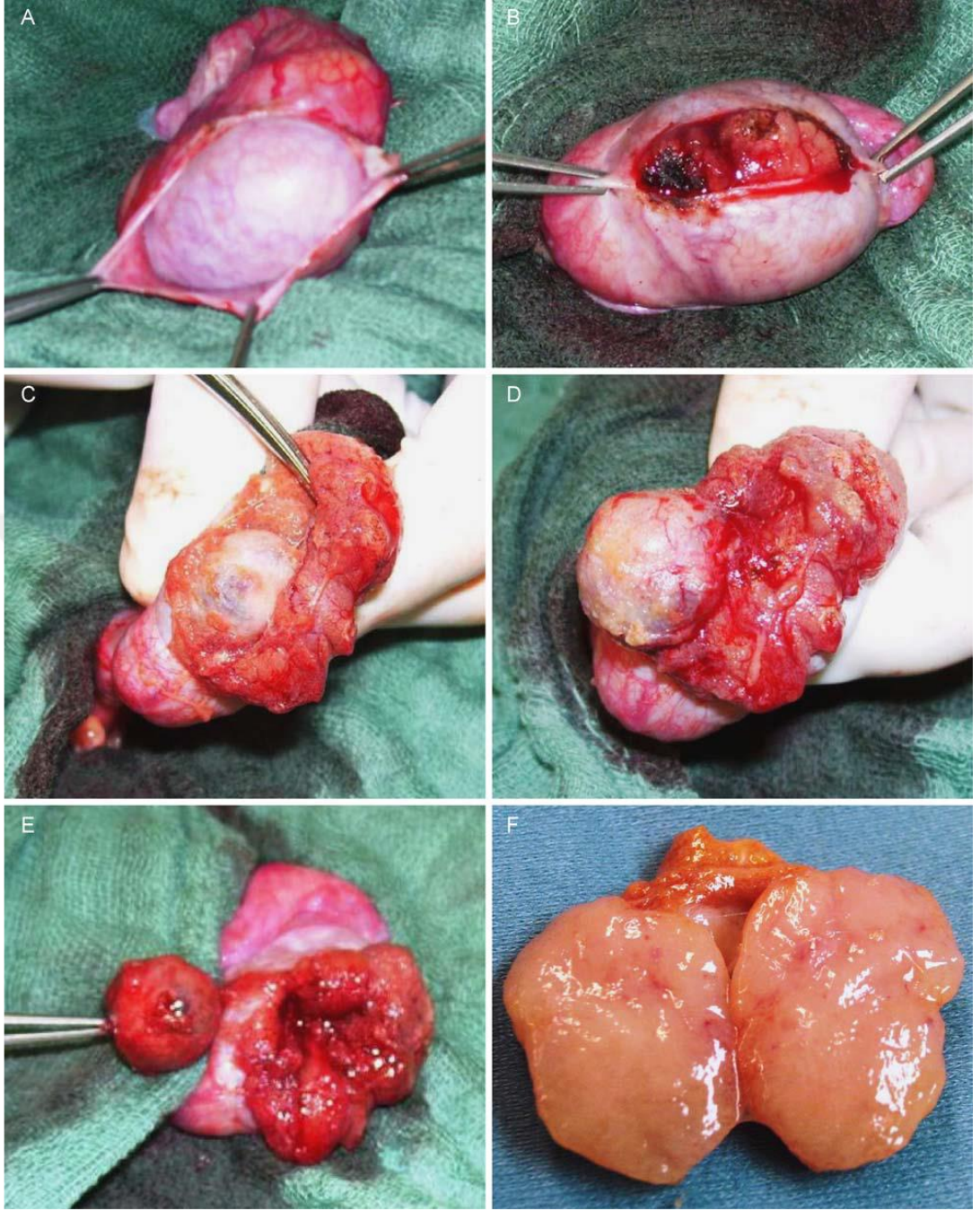
Testis koruyucu cerrahi (veya parsiyel orşiektomi) son derece tartışmalıdır ve kontralateral testisi normal olan, testiküler neoplazmlı hastada bir önemi yoktur. Bununla birlikte, yeterli testiküler androjen üretimi olan ve organa sınırlı, 2 cm'den küçük bilateral eşzamanlı tümörü veya soliter testis tümörü olanlarda düşünülebilir. Benign tümörden şüphelenilen veya şüpheli lezyonla birlikte serum AFP, hCG ve LDH değerleri normal olan hastalarda testis koruyucu cerrahi düşünülebilir. Testis koruyucu cerrahi nadiren büyük tümörler (>2 cm) için olanaklıdır çünkü komplet eksizyon sıklıkla, yeterli korunacak rezidüel testiküler parankim bırakmaz. Testis koruyucu cerrahi yapıldıktan sonra bitişik testiküler dokudan biyopsi yapılarak ITGHN varlığı ekarte edilmelidir. GHT olgularının %80-90'ında bitişik testiküler parankimde ITGHN saptanır ve bu 5 yıllık %50 GHT riski ve 7 yıllık %70 GHT riski ile ilişkilidir.^{18,19,20} Rezidüel testis parankimde GHT gelişimini önlemek için 20 Gy veya daha yüksek doz adjuvan radyoterapi sıklıkla yeterlidir. Alman Testiküler Kanser Çalışma Grubu; küçük organ-sınırlı tümörü nedeniyle testis koruyucu cerrahi

uygulanan ve ITGHN için adjuvan radyoterapi alan 96 ay takipli 46 hastanın hiç birinde lokal nüks görülmediğini raporlamıştır.⁵⁹

2.3.6. Operasyon tekniği

Parsiyel orşiektomi tekniği ilk olarak Stoll ve arkadaşları tarafından yüksek frekanslı ultrason eşliğinde nonpalpabl leydig hücreli tümör enukleasyonu sırasında tarif edilmiştir.⁶⁰

Kural olarak standart inguinal insizyondan testis doğurtulur ve kord radikal orşiektomi yapılacak gibi yalınlaştırılır. Ardından vaz deferens korunarak spermatik kord ezmez klemp veya turnike yardımıyla klemlenir. Bazı otörler tarafından soğuk iskemi önerilmekte olup^{59,61} bazıları ise soğuk iskeminin gereksiz hatta tehlikeli olabileceğini bildirmişlerdir.⁶² Soğutma testisin buz içerisinde 10 dakika kord klempli iken kalması ve prosedür boyunca bu şekilde tutulması ile sağlanır. Testis bu şekilde 15 ila 19 derece arasında sıcaklıkta tutulmaya çalışılır. Ardından tunika vajinalis açılır ve testis inspekte edilir. 6-25 büyütmelik ameliyathane mikroskobu veya optik loop kullanılması faydalı olacaktır. İntraoperatif ultrasonografi ile kitle tespit edilir bunun için küçük bir iğne yön gösterici olarak kullanılabilir. Tümör üzerindeki tunika albugenia insize edilir ve kitle normal parankimden dikkatli bir şekilde ayırt edilir. Tümör normal paramkim ile arada güvenli bir sınır bırakılarak enükle edilir. Eksizyon sonrası ultrasonografi tümörün tam olarak çıkarıldığını anlamak amacıyla kullanılabilir. Eğer frozen sonucu benign olarak gelir ise testis ve yara steril su ile yıkanarak spermatik kord klempini açılır ve hemostaz sağlanmasını takiben tunika albugenia devamlı absorbe edilen sütürle kapatılır. Frozen sonucu pozitif olarak gelir ise bazı otörler eşlik eden malign tümör veya ITGHN varlığını dışlamak için tümör dışı testis parankiminden çoklu biyopsi alınmasını önermektedir.



Şekil 2.3. Parsiyel orşiektomi aşamaları

2.3.7. Karşı Testisin Biyopsisi

GHT olan hastaların %5-9'unun normal olan karşı testisinde ITGHN vardır.¹⁹ Atrofik testisli, kriptorşizim öyküsü olan ve 40 yaşında genç hastaların karşı

testislerinde ITGHN riskinin %36'ya kadar çıktığı raporlanmıştır.²¹ Bu nedenle risk faktörü olan ve operasyon öncesi ultrasonografisinde şüpheli lezyonu olan hastalarda karşı testisten açık inguinal biyopsi alınması düşünülebilir.⁶³

2.3.8. Şüpheli Gonad-Dışı GHT

GHT'lerin %2-5'i gonad-dışı kaynaklıdır.⁶⁴ Testisinden kitle olmayıp metastatik GHT'si olanların yalnız üçte birinde primer gonad dışı GHT vardır çünkü öteki üçte birin testisinde ITGHN mevcut, bir diğer üçte birinde ise ultrasonografik olarak "sönmüş" primer tümör mevcuttur.⁶⁵ Orta hat kitlesi olan her genç erkekte GHT düşünülmelidir. Normal testis ile birlikte artmış AFP ve/veya hCG seviyesi GHT tanısı için yeterlidir ve tedavi başlamadan önce biyopsiyle histolojik olarak doğrulamaya gerek yoktur. Serum tümör belirteçleri normal olduğunda GHT tanısını doğrulamak için kitleye tedaviden önce biyopsi uygulanmalıdır. Bir biyopsi spesmeninde düşük differansiye karsinoma gösterilmekle birlikte, primer tümör alanı gösterilemiyorsa tanıda çıkmaz bir durum oluşur. Bu senaryoda, gonad dışı malign dönüşümlü GHT tanısı düşünülmelidir ve bu durum, 12p ekspresyonunun numunelerde gösterilmesi ile desteklenmelidir.

Retroperitoneal gonad-dışı GHT'den şüphelenen hastalarda sağ veya sol taraflı primer tümörün metastaz paterni ya da ultrasonografide "sönmüş" primer tümörü bulgusu varsa inguinal orşiektomiye gidilmelidir.

Tablo 2.2. Testiküler kanserlerin TNM sınıflaması (Campbell Urology 2014'ten alınmıştır).

Primer Tümör (T)	
Primer tümör boyutu genellikle radikal orşiektomi sonrası sınıflandırılır ve bu nedenle, bir patolojik evre atanır	
pTx	Primer tümör değerlendirilemiyor
pT0	Primer tümör bulgusu yok (örneğin testiste histolojik skar)
pTis	İntratübüler germ hücreli neoplazi (carcinoma in situ)
pT1	Tümör testis ve epididime sınırlı vasküler/lenfatik yayılım yok; tümör tunika 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 Dğümleri (N)	
<i>KLİNİK (Noninvaziv evre tarafından belirlenir)</i>	
Nx	Bölgesel lenf dğümleri değerlendirilemiyor
N0	Bölgesel lenf dğümlerinde metastaz yok
N1	En büyük boyutu 2 cm veya daha az tek lenf dğümü veya hiçbirinin en büyük boyutu 2 cm'den büyük olmayan birden çok lenf dğümü metastazı
N2	En büyük boyutu 2 ile 5 cm arası tek lenf dğümü metastazı veya an az biri 2 cm'den büyük ancak 5 cm'den küçük birden çok lenf dğümü metastazı
N3	En büyük çapı 5 cm'den büyük lenf dğümü metastazı
<i>PATOLOJİK (pN) (öncesinde kemoterapi veya radyoterapi olmadan RPLND'nun patolojik bulgular ile tespit edilen)</i>	
pNx	Bölgesel lenf dğümleri değerlendirilemiyor
pN0	Bölgesel lenf dğümlerinde 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 dğümü metastazı
pN2	En büyük boyutu 2 cm'den büyük ancak 5 cm'den küçük veya hiçbirisi 5 cm'den büyük olmayan 5 adetten daha fazla sayıda lenf dğümü metastazı, veya tümörün lenf dğümü dışına uzanım gösterdiğine dair bulgu olması
pN3	En büyük boyutu 5 cm'den büyük lenf dğümü metastazı
Uzak Metastaz (M)	
Mx	Uzak metastaz değerlendirilemiyor
M0	Uzak metastaz yok
M1	Uzak metastaz var
M1a	Bölgesel olmayan lenf dğümleri yada akciğer metastazı
M1b	Bölgesel olmayan lenf dğümleri yada akciğer metastazı dışındaki uzak metastazlar
Serum Tümör Belirleyicileri (S)	
Sx	Serum tümör belirleyici sonuçları elde yok veya çalışılmamış
S0	Serum tümör belirleyicileri normal sınırlarda LDH (U/l) hCG (mIU/ml) AFP (ng/ml)
S1	LDH (U/l) < 1,5 x N ⁺ ve hCG (mIU/ml) < 5000 ve AFP (ng/ml) < 1000
S2	LDH (U/l) 1,5 - 10 veya hCG (mIU/ml) 5000 - 50000 veya AFP (ng/ml) 1000 - 10000
S3	LDH (U/l) > 10 x N veya hCG (mIU/ml) > 50000 veya AFP (ng/ml) > 10000

2.4. KLİNİK EVRELEME

GHT'nin prognozu ve yönetiminde uygulanacak ilk kararlar, histopatolojik bulgular, primer tümörün patolojik evresi, orşiektomi sonrası serum tümör belirteç seviyeleri, fizik muayene ve evreleme için görüntülemelere olan metastatik hastalığın varlığı veya yayılımı ile elde edilen klinik evresine bağlıdır. 1997'de American Joint Committee on Cancer (AJCC) ve Union Internationale Centre le Cancer (UICC) tarafından GHT için uluslararası konsensus sınıflaması geliştirildi.

(Tablo 4) GHT için AJCC ve UICC evreleme sistemleri bu alanda benzersizdir çünkü bir ilk olarak, orşiektomi sonrası AFP, hCG, LDH seviyelerine dayalı olan serum tümör belirteci kategorisini (S) hastalığın anatomik uzantısıyla tanımlanmış olan prognostik evresine bir ek olarak kullanmıştır. AJCC ve UICC evreleme sistemi 2002’de yenilendi ve sistemde primer tümörün organ sınırlı olması haricinde tümörde LVİ varlığı pT2 olarak değerlendirildi. KE 1 hastalığın klinik olarak testise sınırlı, KE 2 bölgesel (retroperitoneal) lenf nodu metastazı varlığı, KE 3 ise bölgesel olmayan lenf nodu ve/veya visseral metastaz varlığı olarak tanımlanır.

Görüntüleme Çalışmaları GHT’nin öngörülebilir metastatik yayılım paternini takip etmesi başarıyla yönetilmesine katkıda bulunur. Koryokarsinoma dışında, en yaygın yayılım yolu primer tümörün lenfatik kanallar aracılığıyla retroperitoneal lenf nodlarıdır ve daha sonra uzak alanlara doğrudur. Koryokarsinoma ise hematojen yolla yayılmaya meyillidir. Retroperiton, GHT’li hastaların %70-80’inde ilk metastatik yayılım yeridir. Retroperitoneal lenf nodu diseksiyonu (RPLND) serilerinden elde edilen detaylı haritalama çalışmaları, testiküler lenf drenajı ve metastatik yayılım bölgeleriyle ilgili bilgilerimizi artırdı.⁶⁶ Sağ testiküler tümörün primer drenajı, renal damarların altındaki interaorta-kaval lenf nodlarına takiben parakaval ve para-aortik nodlara olur. Sol testiküler tümörlerin primer “iniş alanı” paraaortik lenf nodlarına olur, takiben interaorta-kaval nodlara doğrudur.⁶⁷ Retroperitoneal lenf drenaj paterni sağdan sola doğrudur. Bu nedenle sağdaki primer tümör sola yayılabilir nadiren soldaki de sağa yayılabilmektedir. Bu durum genellikle büyük tümörlerde görülür. Daha kaudale biriken metastatik hastalık genellikle büyük hacimli tümörler nedeniyle, distal iliak ve inguinal lenf nodlarına retrograd akımı yansıtır ve çok daha nadiren de aberan testiküler drenaja sekonder olarak gerçekleşir. Retroperitoneal lenfatikler sağ renal arterin ve sağ diyafram krusu’nun arkasındaki sisterna şili’ye drene olur. Bu nedenle retrokrural lenf nodu metastazı, retroperitoneal hastalığı olan hastalarda görülebilir. Oradan da duktus torasikus ile posterior mediastene ve sol supraklavikuler fossaya yayılır.

2.4.1. Abdomen ve Pelvis'in Klinik Evrelemesi

GHT'li tüm hastalar pelvik ve abdominal evreleme görüntülemelerine tabi tutulmalıdırlar. Oral ve intravenöz kontrast ajanların verilmesinden sonra uygulanan bilgisayarlı tomografi (BT), retroperiton ve pelvisin evrelemesinde en etkili ve non invaziv kullanılan yöntemdir. BT retroperitonun anatomik yapısını detaylarıyla birlikte oldukça iyi göstermektedir, örneğin retrokaval sağ üreter, alt lob renal arter, sirkumoaortik veya retroaortik lenfi ve renal veni gösterebilir. Transaksiyel görüntülemenin mümkün olduğu durumlarda lenfanjiografi'nin bir rolü kalmamaktadır.

BT ile seminomların %10-20'sinde ve SDGHT'lerin %60-70'inde büyümüş retroperitoneal lenf nodu saptanmaktadır. Retroperitoneal bölge doğru klinik evreleme adına hala en zor bölge olmaya devam etmektedir. Son 4 dekattan bu yana BT'deki gelişmelere rağmen, KE I SDGHT'li hastaların "normal" olarak kabul edilen BT taramalarında %25-35 oranında sebat eden patolojik lenf nodu raporlanmıştır.⁶⁸ Normal olarak kabul edilen bir BT taramasında, retroperitoneal lenf nodunun büyüklük kriteri ile ilgili bir fikir birliği yoktur. 10 mm'lik boyut, genellikle eşik değeri olarak kabul edilmekle birlikte, bu değer kullanıldığında büyümüş lenf nodları hakkındaki yanlış negatifliklerin oranının %63'e kadar çıktığı bildirilmiştir. KE IIA ve IIB hastalığı olanlarda BT ile klinik olarak yüksek evrelemenin (örneğin, BT de büyümüş lenf nodları olmasına rağmen retroperitoneal lenf nodu diseksiyonu (RPLND)'nda lenf nodlarının patolojik olarak negatif olması) %12-40 hastada olduğu raporlanmıştır.

Sağ ve sol taraflı tümörlerin primer drenaj bölgelerinin anlaşılması ile, abdominopelvik BT'nin sensitivitesinin artırılması çabalarını doğurmuş ve primer "iniş bölgesindeki" klinik olarak pozitif lenf nodu büyüklüğü kriterinin 4 mm kadar küçük olması önerilmiştir. Leibovitch ve arkadaşları (1995) patolojik evre II hastalık için primer iniş bölgesinde 4 mm ve diğer bölgelerde 10 mm sınır değeri kabul edilmesinin, sensitivite ve spesifite açısından ilişkisinin sırasıyla %91 ve %50 olacağını gösterdiler. Benzer olan bir başka çalışmada, Hilton ve arkadaşları (1997) aortun ikiye ayrıldığı horizontal hattın önünde bulunan primer "iniş bölgesinde" 4

mm lik eşik değerini kullandıklarında sensitiviteyi %93, spesifiteyi %58 olarak raporladılar. Bu kanıtı dayanarak Transaksiyel BT kesitinde büyük damarların önünde, retroperitoneal yerleşimli primer iniş bölgesindeki 5 ile 9 mm'den büyük lenf nodlarının varlığına bölgesel lenf nodu metastazı şüphesi gözüyle bakılmalıdır. GHT'nin hızlı büyümesi nedeniyle tedavinin başlatılmasından sonra ilk 4 hafta içinde yaklaşım kararı vermek için, BT çalışmaları tavsiye edilebilir.

Malign GHT, flourodeoksiglikoz (FDG) kümelenmesine neden olur, bir kaç çalışmada FDG-işaretili pozitron emisyon tomografinin (FDG-PET) GHT evrelemesi, tanı ve kemoterapi sonrası cevabı hesaplamada kullanılabileceği keşfedilmiştir. Bazı küçük pilot çalışmalar, FDG-PET'in düşük evre seminom ve SDGHT'nin retroperitoneal metastazını göstermede BT'den daha hassas olduğunu düşündürmüştür.⁶⁹ FDG-PET çalışmaların prospektif olarak merkezi bir şekilde gözden geçirildiği bir takipte, eş zamanlı 111 CSI NSGHTTi hastanın sağ kalımlarını incelenmiş ve PET'i negatif ve tahmini nüks oranı %63 saptanan 87 hastanın 33'ü nüks ettiği bulunmuştur.⁷⁰ Araştırmacılar FDG-PET'in, KE 1 SDGHT'yi doğru bir şekilde evrelemede yeterli duyarlılığa sahip olmadığı sonucuna vardılar. De Wit ve ark. (2008) benzer olarak FDG-PET'in BT'den düşük evre SDGHT primer evrelemesinde çok az farkla iyi olduğunu raporladılar. Bu nedenle tanı anında FDG-PET'in SDGHT ve seminom rutin değerlendirilmesinde bir rolü yoktur.

KE II bölgesel lenf nodu abdominopelvik görüntüleme ile saptanan büyüklüklerine göre IIA (büyümüş retroperitoneal lenf nodu <2 cm), IIB (büyümüş retroperitoneal 2 cm< lenf nodu <5 cm) ve IIC (büyümüş retroperitoneal lenf nodu >5 cm) alt gruplarına ayrılır.

2.4.2. Abdomen ve Pelvis'in Patolojik Evrelemesi

Seçilmiş Avrupa merkezlerinde KE I veya IIA SDGHT'li hastalarda açık RPLND ve çoğunlukla laparoskopik RPLND tedavi amacı gütmeyen, kemoterapinin

devamını ve bölgesel lenf nodu varlığını belirlemek ve evrelemek amacı ile yapılmıştır.^{58,71,72,73,74,75}

Patolojik N evreleme, tutulan lenf nodu sayısını değerlendirdiği için klinik N evrelemeden farklıdır: pNO: bölgesel lenf noduna metastaz yok pN1: 2 cm küçük, 5 veya daha az lenf nodu tutulmuş, pN2; 2-5 cm, 5'den fazla lenf nodu tutulmuş, pN3; 5 cm'den büyük herhangi bir lenf nodu varlığı.

Patolojik evresi U (herhangi bir pT, pN 1-3, M0) olan hastanda gizli metastaz (ve RPLND'den sonra nüks) bölgesel lenf nodu metastaz yükü ile yakından ilişkilidir (%10-30 pN 1, %50-80 pN2-3). Önceden kemoterapi veya radyoterapi alıp RPLND uygulanmış hastaların spesmenleri, patolojik N evrelemesine tabi tutulamaz.

2.4.3. Toraks Görüntülenmesi

Tüm GHT olgularında, bir tedaviye karar vermeden önce mutlaka toraks görüntülenmesi yapılmalıdır, özellikle seminomlarda retroperitoneal tutulum olmadan ve/veya serum tümör belirteçleri yükselmeden torasik tutulum olması seyrek. Böylelikle, rutin torakal BT kullanımı, tedaviyi komplike hale getirebilecek, yanlış pozitifliklere neden olabilir.⁷⁶ Bu nedenle tanı anında başlangıç evreleme çalışması olarak toraks radyografisi yapılmalı, BT ise orşiektomi sonrası serum tümör belirteçleri yükselen, abdominopelvik BT'de veya fizik muayenede metastaz bulgusu olanlarda veya anormal, şüpheli göğüs radyografik bulgusu olanlarda yapılmalıdır. KE I SDGHT ve LVİ veya EK baskınlığı olan hastalarda torakal BT yapılması mantıklı olabilir çünkü bu hastalara uygulanan BT'de retroperitoneal metastazın saptanmadığı durumlarda, yüksek oranda akciğere hematojen metastazlar saptanmıştır.^{77,78} Retroperitoneal hastalığın olmayıp, mediastinal veya hiler lenfadenopati varlığında lenfoma veya sarkoidozis gibi GHT dışı bir etiyoloji şüphesi artmaktadır ve bu hastalara sistemik tedavi başlamadan önce histolojik doğrulama yapmak için mediastenoskopi ve biyopsi yapılmalıdır.⁷⁹ GHT'de kemiğe ve beyine visseral metastazlar, hastalığa ait semptom ve klinik göstergeler

yokluğunda oldukça seyrek bir durumdur. Bu nedenle tanı anında rutin kemik sintigrafisi veya kranial BT'nin rolü yoktur. Bu durumun bir istisnası çok yüksek hCG değerlerinde (>10,000 IU/L) kranial BT istenmesidir, çünkü bu yüksek değerler genellikle beyin metastazlarına eğilimi olan koryokarsinom metastazlarıyla ilişkilidir.

2.4.4. Serum Tümör Belirteçleri

Orşiektomi sonrası AFP, hCG ve LDH seviyeleri, evreleme, prognoz ve tedavi seçiminde önemlidir. Orşiektomi sonrası tüm hastaların kanları alınıp, orşiektomi öncesi serum belirteç düzeyleri yüksek olanlarda, belirteç yarılanma zamanlarına uygun olarak yeterli azalma sağlanması kontrol edilmelidir. Orşiektomi sonrası yeni yükselmiş ve/veya yükselen belirteç seviyeleri metastatik hastalığı işaret eder ve bu hastalar başlangıç tedavisi olarak indüksiyon kemoterapisi veya tedavisi almalıdır. Metastaz incelemesinin negatif olduğu ve belirteçlerin yavaşça düştüğü (örn., serum yarılanma ömürleri ile uyumsuzluk) hastalar yakından takip edilmeli ve belirteçlerin tamamen normaleştiği ya da yükselmediği gösterilmelidir. Normalin hafifçe üzerinde sebat eden AFP veya hCG seviyeleri dikkatlice yorumlanmak, her hangi bir işlem kararı vermeden önce tümör belirteçlerinin yükselmesine sebep olacak diğer sebepler dışlanmalıdır. Evreleme görüntülemesi çalışmalarında da olduğu gibi, yaklaşım ile ilgili bir karara varmadan önce serum tümör belirteçlerine tedavinin başladığı ilk 4 hafta içinde bakılmalıdır.

2.4.5. İlerlemiş GHT'de Prognostik Sınıflama

Platin içeren kemoterapi rejimleri (sisplatin veya karboplatin) ile 1975 ve 1990 yılları arasında tedavi edilmiş ileri evre SDGHT tanılı 5202 hastanın uluslararası retrospektif meta-analizde, kemoterapi başlangıcındaki hCG, AFP ve LDH düzeyleri, akciğer dışı organ metastazı varlığı ve primer mediastinal SDGHT, sağkalım açısından önemli ve bağımsız prognostik faktörler olarak tanımlandı. İleri

evre seminomu olan 660 hastada, sadece akciğer dışı visseral metastaz varlığı, progresyon ve sağkalım için önemli bir prediktör olarak bulunmuştur (Uluslararası Germ Hücreli Konsensüs Sınıflandırması, 1997).

Bu analizlere dayanarak Uluslararası Germ Hücreli Kanseri Ortak Araştırma Grubunun (1997) (IGCCCG) ilerlemiş GHT için risk sınıflaması geliştirilmiştir. Metastatik GHT'lü her hasta için IGCCCG risk grubu belirlenmelidir ve bu da tedavi için kemoterapötik seçiminde kılavuz olarak kullanılmalıdır. Bu sınıflandırma sadece tanı anında ilerlemiş GHT'si olan hastalara uygulanabilir, nüks etmiş GHT hastalarına uygulanamaz. Ayrıca, bu sınıflama orşiektomi sonrası, kemoterapi başlangıcındaki serum tümör belirteç seviyelerine göre yapılmaktadır, orşiektomi öncesindeki seviyelere göre değildir.

IGCCCG kriterine göre ilerlemiş SDGHT'nin yaklaşık olarak %56, %28 ve %16'sı iyi, orta ve kötü risk olarak sınıflandırılmıştır. 5 yıllık progresyonsuz ve genel sağkalım oranları ise, sırasıyla %89 ve 92, %75 ve 80, %41 ve 48'dir. Seminom için kötü risk grubu yoktur. IGCCCG kriterine göre ileri evre seminomların yaklaşık olarak %90'ı iyi, %10'u orta seviyededir; 5 yıl progresyonsuz ve genel sağkalım oranları ise sırasıyla %82 ve 86, %67 ve 72'dir. Van Dijk ve arkadaşları (2006) 1989'dan sonra tedavi almış 1775 SDGHT hastasının meta analizini yayımlamış ve IGCCCG kriterlerine göre 5 yıllık sağ kalım oranlarını iyi, orta ve kötü riskli grupta sırasıyla %94, %83 ve %71 olarak bildirmişlerdir. Bu sonuçlar, sağ kalımın orjinal çalışmayla karşılaştırıldığında anlamlı olarak arttığını göstermekte (özellikle kötü risk olarak sınıflandırılan grupta) bu da daha efektif tedavi stratejilerine ve SDGHT tedavisinde tecrübelerin artmasına bağlanmaktadır.

TNM sistemi, testiküler kanser evrelemesinde belirteç seviyelerini ve akciğer dışı organ metastazını dahil etmektedir. Bununla birlikte, bu sistem, seminomlar ve akciğer dışı organ metastazı olan SDGHT ler arasındaki prognoza ait farkları değerlendirmemektedir. TNM sisteminde her ikisi evre IIIC olarak sınıflandırılacaktır ancak IGCCCG sistemi bunlardan ilkinin orta risk olarak sınıflarken, ikincisini kötü risk olarak sınıflandırmaktadır. Böylelikle, prognozu değerlendirmede ve kemoterapinin seçiminde IGCCCG sistemi tercih edilir.

Sperm Kriyoprezervasyonu; İnfertilite GHT'de nadir bir başvuru şekli olsa da, tanı anında hastaların %52'sinde oligospermi ve %10'unda azospermi vardır.⁸⁰ Germinal epitelyum, platin kökenli kemoterapötiklere ve radyoterapiye oldukça duyarlıdır. Hemen hemen bütün hastalar kemoterapi sonrası azospermik hale gelirler ve tanı anında normal semen parametrelerine sahip hastaların %50'si 2 yıl içerisinde ve %80'i 5 yıl içerisinde normal değerlere dönerler.^{81,82} Seminom için yapılmış radyoterapi sonrası, spermatogenezin iyileşmesi için 2 ila 3 yıl veya daha fazla geçmesi gerekir.⁸³ Tam, bilateral sinir koruyucu olmayan template disseksiyonu uygulanan hastaların %80 veya daha fazlasında RPLND, ejakülasyon disfonksiyonu ile sonuçlanabilir. Testiküler kanser tedavilerinin fertilité üzerindeki etkileri göz önüne alındığında çocuk sahibi olma konusunda henüz karar vermemiş ya da gelecekte planı olan erkeklere tedavi başlamadan önce sperm kriyoprezervasyon yaptırılmaları önerilmelidir. Sperm saklama radikal orşiektomiden önce veya sonra yapılabilir.

3. MATERYAL VE METOD

Bu çalışmamızda testis tümörü ön tanısıyla radikal inguinal orşiektomi yapılmış olan hastaların patoloji sonuçları değerlendirildi. 2000-2014 yılları arasında ülkemizden 11 ayrı merkezden toplanan ve patoloji sonuçları arasından 3 cm ve daha küçük boyuttaki testis kitlesine sahip 291 hastanın sonuçları derlendi. Tümör boyutu 3 cm ve altında olan bu hastalar kendi içinde kitle boyutu 0-1 cm (Grup 1, n=45), 1.1-2 cm (Grup 2, n=125) ve 2.1-3 cm (Grup 3, n=122) olarak 3 ayrı gruba ayrıldı. Hastaların sonuçları arasından benign olarak raporlananlar yanı sıra malign olarak raporlananların tümör çevresindeki testis parankiminde eşlik eden ITGHN veya malign tümör varlığı değerlendirildi.

Patoloji sonuçlarından 112 tanesi bu merkezlerde bulunan uzman patologlar tarafından tekrar değerlendirildi. Patoloji sonuçları tekrar değerlendirilen hastalar ayrı bir grup olarak ele alındı ve tümöre komşu testis parankiminde ITGHN ve malign tümör varlığı patoloji sonucu tekrar değerlendirilmeyen hastalarla karşılaştırıldı.

Ayrıca testiste kitle nedeni ile inguinal yaklaşım ile testisten biyopsi alınan ve frozen sonucuna göre inguinal orşiektomi yapılmayan hastalar ve çeşitli nedenlerle parsiyel orşiektomi yapılan hastalar da ayrı bir grup olarak ele alındı.

Çalışmaya katılan 11 merkezin isimleri ve çalışmamıza alınan hasta sayıları şu şekildedir:

Tablo 3.1. Çalışmaya katılan merkezlerin isimleri ve hasta sayıları

	Merkez İsmi:	Hasta Sayısı:
1.	Ankara Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi	30
2.	Ankara Gülhane Askeri Tıp Akademisi	131
3.	Ankara Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim ve Araştırma Hastanesi	31
4.	İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	29
5.	Dr. Abdurrahman Yurtaslan Ankara Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi	8
6.	İstanbul Bakırköy Dr.Sadi Konuk Eğitim ve Araştırma Hastanesi	21
7.	Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi	15
8.	Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi	14
9.	Ankara Keçiören Eğitim ve Araştırma Hastanesi	6
10.	İstanbul Ümraniye Eğitim ve Araştırma Hastanesi	6
11.	İstanbul Memorial Şişli Hastanesi	

3.1. İSTATİSTİKSEL ANALİZLER

Çalışmamızdaki istatistiksel analizler IBM® SPSS® Statistics Version.22 ve MedCalc®V.11.4.2.0.paket programları ile yapıldı. Verilerin değerlendirilmesinde tanımlayıcı istatistiksel metodların (frekans, ortalama, standart sapma) yanı sıra niteliksel verilerin karşılaştırılmasında Pearson Ki-Kare (χ^2), Yates χ^2 veya Fisher's χ^2 testleri kullanıldı. Çalışmada, normal dağılım gösteren niceliksel verilerde, ikili grupların karşılaştırmasında Independent Samples t test (Bağımsız gruplarda t testi) kullanıldı. Eşik değerlerin saptanmasında ROC analizi yapıldı. İhtimali (P), $\alpha=0,05$ 'ten küçük olan değerler önemli ve gruplar arasında fark vardır, büyük olan değerler önemsiz ve gruplar arasında fark yoktur, şeklinde kabul edildi.

4. BULGULAR

Toplam 291 hastanın 252'sine (%86.6) radikal inguinal orşiektomi, 14'üne (%4.8) parsiyel orşiektomi ve 25'ine (%8.6) kitle eksizyonu uygulanmıştır.

Tablo 4.1. Uygulanan cerrahi işleme göre hasta sayısı ve oranları

CERRAHİ TİP		BENİGN	MALİGN	TOTAL
RADİKAL ORŞIEKTOMİ		N=69	N=183	N=252
	%	%27.4	%72.6	%100.0
PARSİYEL ORŞIEKTOMİ		N=8	N=6	N=14
	%	%57.1	%42.9	%100.0
KİTLE EKSİZYONU		N=23	N=2	N=25
	%	%92.0	%8.0	%100.0
Toplam		N=100	N=191	N=291
	%	%34.4	%65.6	%100.0

Ortalama hasta yaşı 32.3 (min 1, maks 79) idi. **Benign lezyonlar** hastaların %34.4'ünde (n=100) tespit edildi ve lezyonlar matur teratom, adenomatoid tümör, granüloamatöz orşit, kronik orşit, epididimorşit, epididim kisti, leydig hücreli tümör, sertoli hücreli tümör, fibröz psödötümör, tunika albugenia kisti, epidermal kist, leiomyom, fibroma, juvenil granuloza hücreli tümör, granüloamatöz epididimit, atrofi bulguları (sertoli cell only), mikrolitiazis ve epididimal abse idi. **Malign lezyonlar** hastaların 65.6%'sında (n=191) tespit edildi ve bu lezyonlar ITGHN, seminom klasik tip, anaplastik seminom, yolk sac tümörü, malign lenfoma, leiomyosarkom, embriyonel karsinom, teratokarsinom, mikst malign germ hücreli tümör ve malign epitelooid mezotelyoma'yı içermektedir.

Tüm hastalar alınarak (N=291) (radikal inguinal orşiektomi + parsivle orşiektomi + kitle eksizyonu yapılan hastalar) patolojik testiküler kitle boyutlarına göre ≤ 1 cm (Grup-1, n=44), 1.1-2 cm (Grup-2, n=125) ve 2.1-3 cm (Grup-3, n=122) olarak sınıflandırıldığında:

Grup-1 de (n=44), testiste kitlede benign lezyonlar hastaların %61.4 (n=27) ünde, malign lezyonlar %38.6 (n=17) sında tespit edilmiştir. **Tümör dışı rezidü testis dokusunda, sadece ITGHN** hastaların %15.9 (n=7) unda, **eşlik eden malign tümör** %9.1 (n=4) 'inde ve **eşlik eden malign tümör veya ITGHN** %20.4 (n=9) ünde saptanmıştır.

Grup-2 de (n=125), testiste kitlede benign lezyonlar hastaların %42.4 (n=53) ünde, malign lezyonlar %57.6 (n=72) sında tespit edilmiştir. **Tümör dışı rezidü testis dokusunda, sadece ITGHN** hastaların %35.2 (n=44) sında, **eşlik eden malign tümör** %3.2 (n=4) 'sında ve **eşlik eden malign tümör veya ITGHN** %36.8 (n=46) inde saptanmıştır.

Grup-3 de (n=122), testiste kitlede benign lezyonlar hastaların %16.4 (n=20) ünde, malign lezyonlar %83.6 (n=102) sında tespit edilmiştir. **Tümör dışı rezidü testis dokusunda, sadece ITGHN** hastaların %40.2 (n=49) sında, **eşlik eden malign tümör** %0 (n=0) 'ında ve **eşlik eden malign tümör veya ITGHN** %40.2 (n=49) sında saptanmıştır.

Radikal inguinal orşiektomi yapılan grupta tümör dışı rezidü testis dokusu incelendiğinde, eşlik eden ITGHN ve malign tümör saptanmayan hastalar toplam hastaların %61.1'sını (n=154) oluşturmaktadır. Tümör dışı rezidü testis dokusunda sadece ITGHN saptanan hastalar toplam hastaların %38.9'unu (n=98) oluşturmaktadır, tümör dışı rezidü testis dokusunda eşlik eden malign tümör hastaların %3.2'sinde (n=8) tespit edilmiştir. Toplam 4 (%1.6) hastada tümör dışı rezidü testis dokusunda hem ITGHN hem de malign tümör mevcut idi. **Sonuç olarak**, radikal inguinal orşiektomi yapılan hastaların tümör dışı rezidü testis dokusunda eşlik eden malign tümör veya ITGHN hastaların %40.5'inde (n=102) mevcut idi. Tümör dışı rezidü testis dokusunda eşlik eden malign tümör hastaların %100'ünde (n=8) tek sayıda idi.

Yalnızca radikal inguinal orşiektomi yapılan hastalar alınarak (n=252) patolojik testiküler kitle boyutlarına göre ≤ 1 cm (Grup-1, n=35), 1.1-2 cm (Grup-2, n=99) ve 2.1-3 cm (Grup-3, n=118) olarak sınıflandırıldığında:

Grup-1 de (n=35), testisteki kitlede benign lezyonlar hastaların %54.3'ünde (n=19), malign lezyonlar %45.7'sinde (n=16) tespit edilmiştir. **Tümör dışı rezidü testis dokusunda, sadece ITGHN hastaların %20'sinde (n=7), eşlik eden malign tümör %8.6'sında (n=3) ve eşlik eden malign tümör veya ITGHN %22.9'unda (n=8) saptanmıştır.**

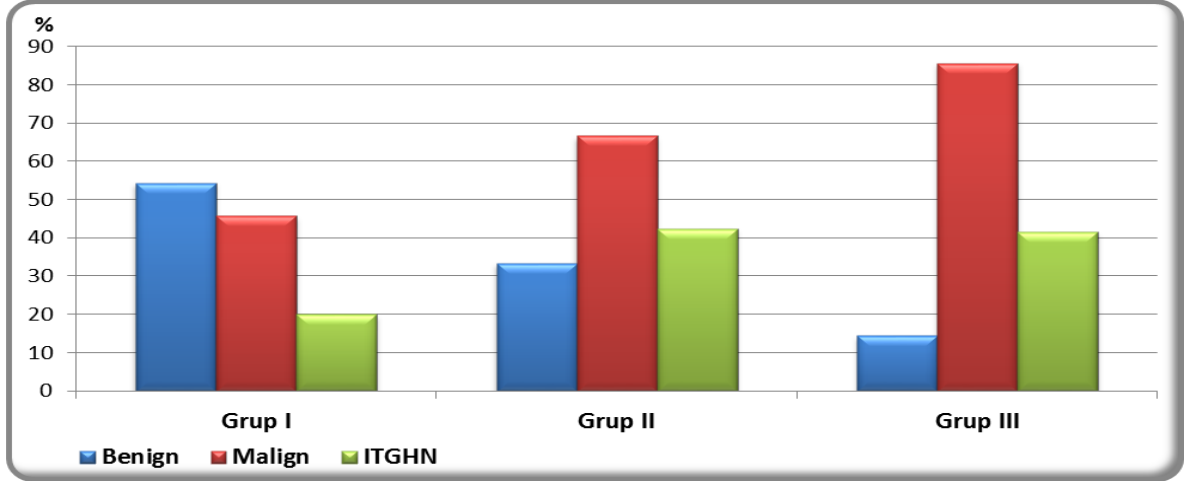
Grup-2 de (n=99), testisteki kitlede benign lezyonlar hastaların %33.3'ünde (n=33), malign lezyonlar %66.7'sinde (n=66) tespit edilmiştir. **Tümör dışı rezidü testis dokusunda, sadece ITGHN hastaların %42.4'ünde (n=42), eşlik eden malign tümör %4'ünde (n=4) ve eşlik eden malign tümör veya ITGHN %44.4'ünde (n=44) saptanmıştır.**

Grup-3 de (n=118), testisteki kitlede benign lezyonlar hastaların %14.4'ünde (n=17), malign lezyonlar %85.6'sında (n=101) tespit edilmiştir. **Tümör dışı rezidü testis dokusunda, sadece ITGHN hastaların %41.5'inde (n=49), eşlik eden malign tümör %0'ında (n=0) ve eşlik eden malign tümör veya ITGHN %41.5'inde (n=49) saptanmıştır.**

Tablo 4.2. Radikal orşiektomi yapılan hastalarda testiküler tümör boyutuna göre hastaların sınıflandırılması ve oranları

	Patolojik testiküler kitle boyutu	Testiküler kitle patolojisi (Radikal orşiektomi)		Eşlik eden normal testis parankimi		
		Benign lezyon	Malign lezyon	ITGHN	Malign Tümör	ITGHN veya Malign Tümör
Grup I (N=35)	≤ 1 cm	19 (%54.3)	16 (%45.7)	7 (%20)	3 (%8.6)	8 (%22.9)
Grup II (N=99)	1.1-2 cm	33 (%33.3)	66 (%66.7)	42 (%42.4)	4 (%4)	44 (%44.4)
Grup III (N=118)	2.1-3 cm	17 (%14.4)	101 (%85.6)	49 (%41.5)	0 (%0)	49 (%41.5)
P		Grup1-Grup2 P=0.047**	Grup1-Grup2 p=0.031**	Grup1-Grup2 p=0.337***	Grup1-Grup2 p=0.040**	Grup1-Grup2 p=0.040**
		Grup1-Grup3 P=0.000**	Grup1-Grup3 p=0.034**	Grup1-Grup3 p=0.011***	Grup1-Grup3 p=0.071**	Grup1-Grup3 p=0.071**
		Grup2-Grup3 P=0.002**	Grup2-Grup3 p=0.894*	Grup2-Grup3 p=0.042 ***	Grup2-Grup3 p=0.665*	Grup2-Grup3 p=0.665*

*Pearson χ^2 ** Yates χ^2 *** Fisher's χ^2



Şekil 4.1. Radikal orşiektomi yapılan hastalarda benign, malign tümör ve ITGHN oranları

Radikal inguinal orşiektomi yapılan hastalar (n=252) tümör boyutuna göre gruplandırıldığında; Grup 1’de benign tümör saptanma oranı grup 2 ve grup 3’e oranla daha az saptanmış olup ve bu değer istatistiksel olarak anlamlı olarak bulunmuştur. Ayrıca Grup 2’de Grup 3’e oranla benign tümör oranı daha az saptanmış olup bu oran da istatistiksel olarak anlamlı tespit edilmiştir. **(Grup 1 – Grup 2, p=0.047), (Grup 1 - Grup 3, p=0.000), (Grup 2 - Grup 3 p=0.002). Benign tümör oranı Grup 1’de %54.3 (n=19), Grup 2’de %33.3 (n=33), Grup 3’de %14.4 (n=17) olarak bulunmuştur.**

Grup 1 de tümör dışı rezidü testis dokusunda sadece ITGHN saptanma oranı grup 2 ve grup 3 ’e oranla daha az saptanmış olup ve bu değer istatistiksel olarak anlamlı olarak bulunmuştur. Grup 2 ve Grup 3 karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmemiştir (Grup 1 – Grup 2, **p=0.031**), (Grup 1 - Grup 3, **p=0.034**), (Grup 2 - Grup 3 **p=0.894**). Bu oran Grup 1’de **%20 (n=7)**, Grup 2’de **%42.4 (n=42)**, Grup 3’de **%41.5 (n=49)** olarak bulunmuştur.

Grup 3 de tümör dışı rezidü testis dokusunda eşlik eden malign tümör oranı grup 1 ve grup 2’e oranla daha az saptanmış olup ve bu değer istatistiksel olarak anlamlı olarak bulunmuştur. Grup 1 ve Grup 2 karşılaştırıldığında

istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmemiştir (Grup 3 –Grup 1 $p=0.011$), (Grup 3 – Grup 2 $p=0.042$), (Grup 1 – Grup 2 $p=0.337$). Bu oran Grup 1’de %8,6 (n=3), Grup 2’de %4 (n=4), Grup 3’de %0 (n=0) olarak bulunmuştur.

Grup 1 de tümör dışı rezidü testis dokusunda eşlik eden malign tümör +ITGHN oranı grup 2 ve grup 3’e oranla anlamlı olarak daha az bulunmuştur. Grup 2 ve Grup 3 karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmemiştir (Grup 1 – Grup 2 $p=0.04$) (Grup 1 – Grup 3 $p=0.071$) (Grup 2 – Grup 3 $p=0.665$). Bu oran Grup 1’de %22.9 (n=8), Grup 2’de %44.4 (n=44), Grup 3’de %41.5 (n=49) olarak bulunmuştur.

Radikal inguinal orşiektomi yapılp, patolojik olarak tekrar incelenen hastalar da (n=112), tümör boyutuna göre gruplandırıldığında;

Grup-1 de (n=7), testisdeki kitlede benign lezyonlar hastaların %71.4 (n=5) sinde, malign lezyonlar %28.6 (n=2) sında tespit edilmiştir. Tümör dışı rezidü testis dokusunda, sadece ITGHN hastaların %28.6 (n=2) unda, eşlik eden malign tümör %14.3 (n=1) ‘inde ve eşlik eden malign tümör veya ITGHN %28.6 (n=2) ünde saptanmıştır.

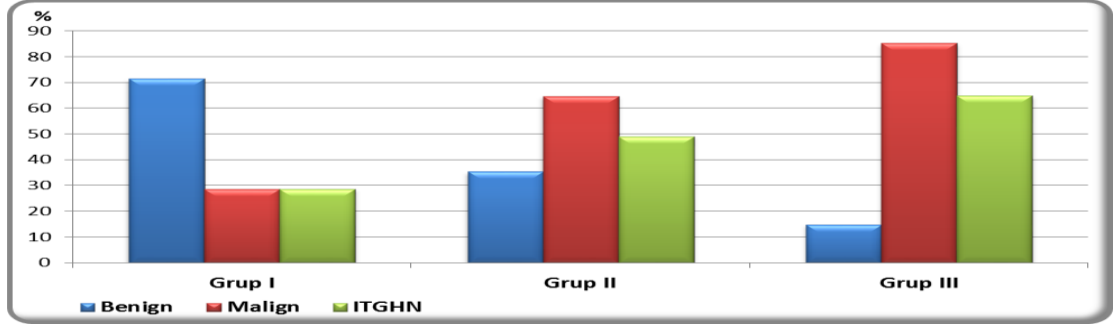
Grup-2 de (n=51), testisdeki kitlede benign lezyonlar hastaların %35.3 (n=18) ünde, malign lezyonlar %64.7 (n=33) sinde tespit edilmiştir. Tümör dışı rezidü testis dokusunda, sadece ITGHN hastaların %49 (n=25) sinde, eşlik eden malign tümör %3.9 (n=2) ‘sinde ve eşlik eden malign tümör veya ITGHN %49 (n=25) inde saptanmıştır.

Grup-3 de (n=54), testisdeki kitlede benign lezyonlar hastaların %14.8 (n=8) ünde, malign lezyonlar %85.2 (n=46) sında tespit edilmiştir. Tümör dışı rezidü testis dokusunda, sadece ITGHN hastaların %64.8 (n=35) sında, eşlik eden malign tümör %0 (n=0) ‘ında ve eşlik eden malign tümör veya ITGHN %64.8 (n=35) sinde saptanmıştır.

Tablo 4.3. Radikal orşiektomi yapılan ve patolojik olarak yeniden değerlendirilen hastalarda, testiküler tümör boyutuna göre hastaların sınıflandırılması ve oranları

Patolojik olarak tekrar değerlendirme yapılan hastalarda							
		Testiküler kitle patolojisi (Tekrar patolojik inceleme yapılan hastalar) (Radikal orşiektomi)		Eşlik eden normal testis parankimi			
	Patolojik testiküler kitle boyutu	Benign lezyon	Malign lezyon	ITGHN	Malign Tümör	ITGHN veya Malign Tümör	
Grup I (N=7)	≤ 1 cm	5 (%71.4)	2 (%28.6)	2 (%28.6)	1 (%14.3)	2 (%28.6)	
Grup II (N=51)	1.1-2 cm	18 (%35.3)	33 (%64.7)	25 (%49)	2 (%3.9)	25 (%49)	
Grup III (N=54)	2.1-3 cm	8 (%14.8)	46 (%85.2)	35 (%64.8)	0 (%0)	35 (%64.8)	
P		Grup1 - Grup2 P=0.102**	Grup1 - Grup3 P=0.004**	Grup2 - Grup3 P=0.028*	Grup1-Grup2 p=0.432**	Grup1-Grup3 p=0.101**	Grup1-Grup2 p=0.432**
					Grup1-Grup3 p=0.115 **	Grup2-Grup3 p=0.234 **	Grup1-Grup3 p=0.101**
							Grup2-Grup3 p=0.151*

* Yates χ^2 ** Fisher's χ^2



Şekil 4.2. Radikal orşiektomi yapılan ve patolojik olarak tekrar değerlendirilen hastalarda benign, malign tümör ve ITGHN oranları

Radikal inguinal orşiektomi yapıp, patolojik olarak tekrar incelenen hastalar da (n=112), tümör boyutuna göre gruplandırıldığında; Grup 1 de benign tümör saptanma oranı grup 2'ye oranla daha az saptanmış olup ve bu değer istatistiksel olarak anlamlı değildir. Grup 1 de benign tümör saptanma oranı grup 3'e oranla daha az saptanmış olup ve bu değer istatistiksel olarak anlamlı olarak bulunmuştur. **Ayrıca Grup 2'de Grup 3'e oranla benign tümör oranı daha az saptanmış olup bu oran da istatistiksel olarak anlamlı tespit edilmiştir (Grup 1 – Grup 2, p=0.102), (Grup 1 - Grup 3, p=0.004), (Grup 2 - Grup 3 p=0.028). Benign tümör oranı Grup 1'de %71.4 (n=5), Grup 2'de %35.3 (n=18), Grup 3'de %14.8 (n=8) olarak saptanmıştır.**

Grup 1 de tümör dışı rezidü testis dokusunda sadece ITGHN saptanma oranı grup 2 ve grup 3'e oranla düşük saptanmış olup, istatistiksel olarak anlamlı değildir. Grup 2 ve grup 3 karşılaştırıldığında da istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır. (Grup 1 – Grup 2 **p=0.432**) (Grup 1- Grup 3 **p=0.101**) (Grup 2 – Grup 3 **p=0.151**) Bu oran Grup 1'de **%28.6** (n=2), Grup 2'de **%49** (n=25), Grup 3'de **%64.8** (n=35) olarak bulunmuştur.

Grup 3 de **tümör dışı** rezidü testis dokusunda eşlik eden malign tümör oranı grup 1 ve grup 2'ye oranla daha az saptanmış olup, istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Grup 1 ve grup 2 karşılaştırıldığında da istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır. (Grup 3 – Grup 1 **p=0.115**), (Grup 3 – Grup 2 **p=0.234**) (Grup

1 – Grup 2 $p=0.325$). Bu oran Grup 1’de %14.3 (n=1), Grup 2’de %3.9 (n=2), Grup 3’de %0 (n=0) olarak bulunmuştur.

Grup 1 de tümör dışı rezidü testis dokusunda eşlik eden malign tümör +ITGHN oranı grup 2 ve grup 3’e oranla daha az saptanmış olup, istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Grup 2 ve grup 3 karşılaştırıldığında da istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır. (Grup 1 – Grup 2 $p=0.432$) (Grup 1 – Grup 3 $p=0.101$) (Grup 2- Grup 3 $p=0.151$). Bu oran Grup 1’de % 28.6 (n=2), Grup 2’de %49 (n=25), Grup 3’de %64.8 (n=35) olarak bulunmuştur.

Bu gruplardan farklı olarak patolojik değerlendirmesi yeniden yapılan 112 hasta ele alındığında; bu hastaların ilk patolojik incelemelerinde ITGHN oranı 48.2 % (n= 54), eşlik eden malign tümör 0% (n=0) ‘sında ve eşlik eden malign tümör veya ITGHN 48.2 % (n=54) sinde saptanmıştır.

Hastalara patolojik olarak yeniden inceleme yapıldığında ise, benign lezyonlar hastaların % 27.7 (n=31) sında, kitle dışı testis parankiminde sadece ITGHN hastaların % 55.4 (n=62) sında, eşlik eden malign tümör % 2.7 (n=3)’sinde, eşlik eden malign tümör veya ITGHN hastaların % 57.1 (n=64) inde tespit edilmiştir.

Patolojik olarak tekrar incelenen hastalar arasında kitle dışı testis parankiminde ITGHN oranlarına bakıldığında ilk yapılan patolojik incelemede %48.2 (n=54) olan ITGHN oranı tekrar yapılan patolojik inceleme sonrasında %55.4 (n=62) olarak saptanarak artış görülmüştür, ancak bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p=0.285$).

Tüm hastalar ile patolojik inceleme tekrar yapılanlar arasında karşılaştırma yapıldığında tümör dışı testis parankiminde sadece ITGHN varlığı oranları tekrar patolojik inceleme yapılanlarda (%55.4, n=62) yapılmayanlara göre (%34.4, n=100) anlamlı olarak daha fazla çıkmıştır ($p=0.000$).

Tüm hastalar ile patolojik inceleme tekrar yapılanlar arasında karşılaştırma yapıldığında tümör dışı testis parankiminde sadece eşlik eden malign tümör varlığı

oranları tekrar patolojik inceleme yapılanlarla (%2.7, n=3) yapılmayanlar (%2.7, n=8) arasında anlamlı fark bulunmamıştır (p=1.000).

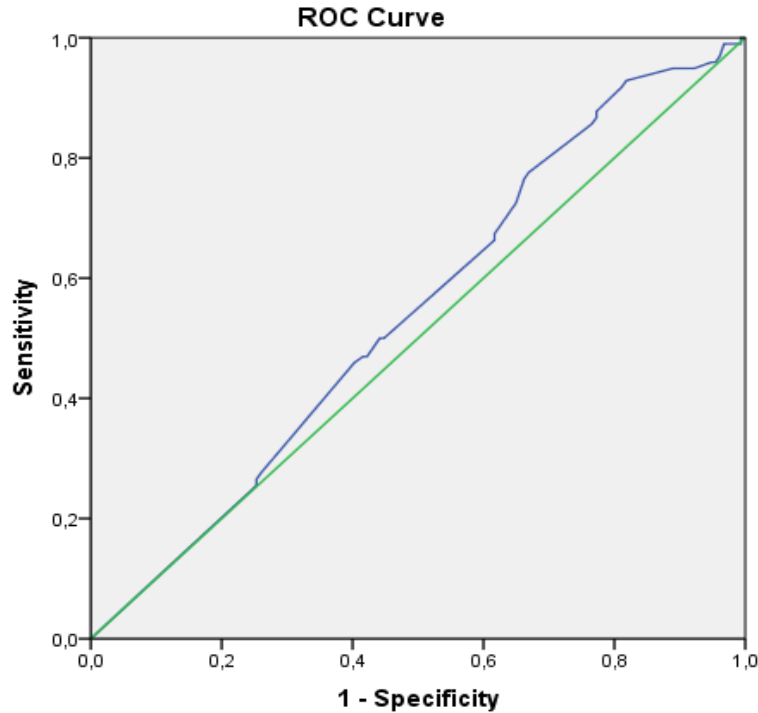
Tüm hastalar ile patolojik inceleme tekrar yapılanlar arasında karşılaştırma yapıldığında tümör dışı parankimde ITGHN veya eşlik eden malign tümör varlığı oranları tekrar inceleme yapılanlarda (%55.4 n=62) yapılmayanlara göre (%36, n=105) anlamlı olarak daha fazla saptanmıştır (p=0.002).

ROC analizi ile yapılan eşik değer tespitlerinde;

1) Radikal inguinal orşiektomi yapılan tüm hastalar baz alındığında; ITGHN varlığına göre, tümör boyutları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığı bulunmuştur (p=0.169).

Tablo 4.4. Radikal inguinal orşiektomi yapılan hastalarda ROC analizi ile ITGHN kesim değeri tespiti

	ITGHN		P
	(0) (n=154)	(1) (n=98)	
Tümör Boyutu	2.0 ± 0.8	2.2 ± 0.7	0.169



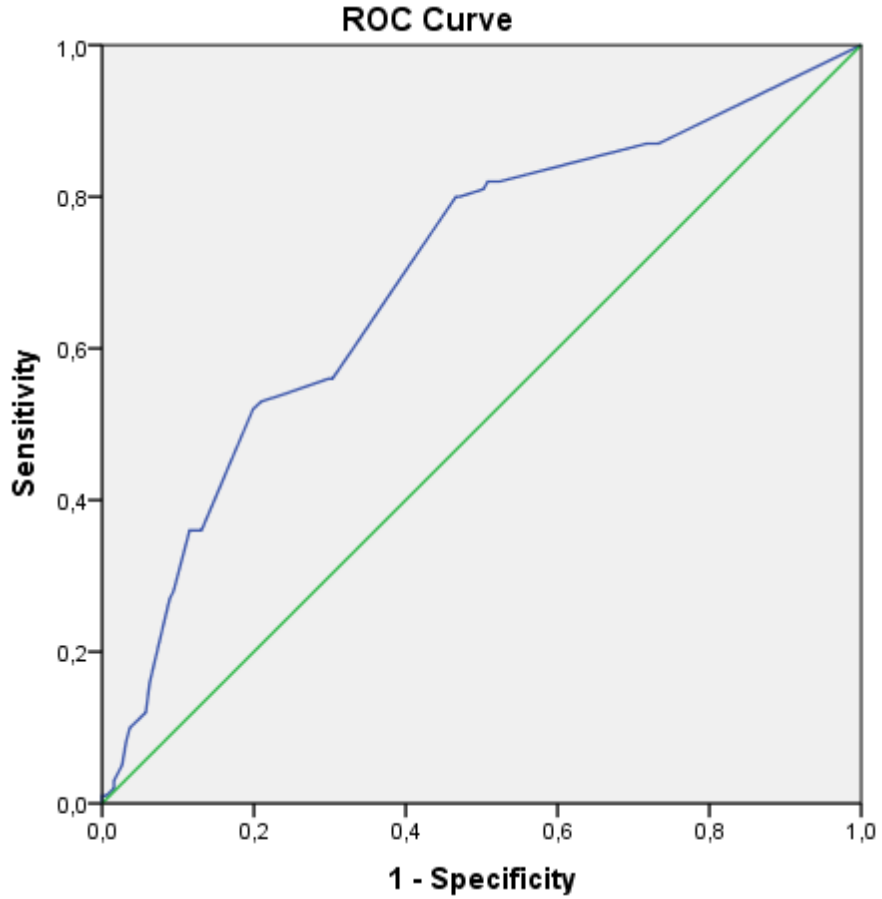
ITGHN için, Tümör Boyutunda ayırıcı bir kesim noktasının istatistiksel olarak anlamlı olmadığı bulunmuştur ($p=0.227$).

(AUC=0.544, $p=0.227$, %95 GA:0.48-0.61, Cut-Off=Tümör Boyutu ≤ 1).

2)Tüm hastalar baz alındığında; Benign tümör varlığına göre, tümör boyutları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olduğu bulunmuştur ($p=0.000$). Benign tümörlerin boyutunun daha küçük olduğu bulunmuştur.

Tablo 4.5. Tüm hastalarda ROC analizi ile benign tümör kesim değeri tespiti

	Benign		P
	(-) (n=191)	(+) (n=100)	
Tümör Boyutu	2.2 ± 0.7	1.7 ± 0.7	0.000



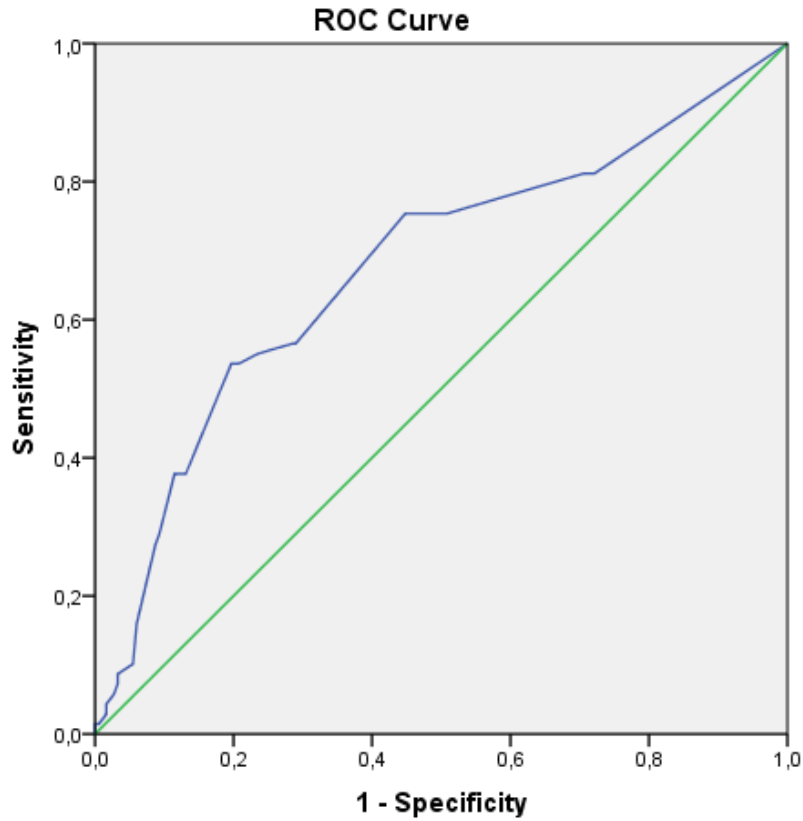
Benign lezyon için, Tümör Boyutu ≤ 2 'nin kesim noktası olduğu bulunmuştur.

(AUC=0.695, $p=0.000$, %95 GA:0.64-0.75, Cut-Off=Tümör Boyutu ≤ 2).

3)Radikal inguinal orşiektomi yapılan tüm hastalar baz alındığında; Benign tümör varlığına göre, tümör boyutları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olduğu bulunmuştur ($p=0.000$). Benign tümörlerin boyutunun daha küçük olduğu bulunmuştur.

Tablo 4.6. Radikal inguinal orşiektomi yapılan hastalarda ROC analizi ile benign tümör kesim değeri tespiti

	Benign		P
	(-) (n=183)	(+) (n=69)	
Tümör Boyutu	2.2 \pm 0.7	1.7 \pm 0.8	0.000



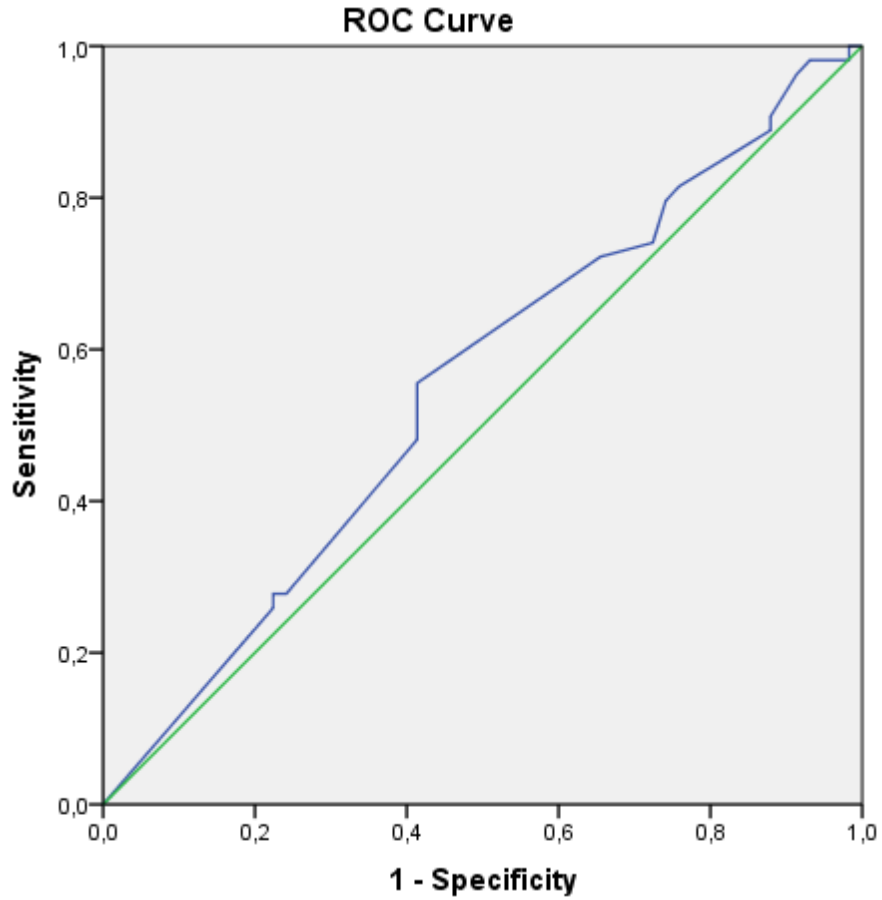
Benign lezyon için, Tümör Boyutu ≤ 1.5 'nin kesim noktası olduğu bulunmuştur.

(AUC=0.676, **p=0.000**, %95 GA:0.61-0.73, Cut-Off= Tümör Boyutu ≤ 1.5).

4)Tekrar patolojik inceleme yapılan hastalar baz alındığında; ITGHN varlığına göre, tümör boyutları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığı bulunmuştur (p=0.308).

Tablo 4.7. Tekrar patolojik inceleme yapılan hastalarda ROC analizi ile ITGHN kesim değeri tespiti

	ITGHN		P
	(-) (n=58)	(+) (n=54)	
Tümör Boyutu	2.1 \pm 0.7	2.2 \pm 0.6	0.308



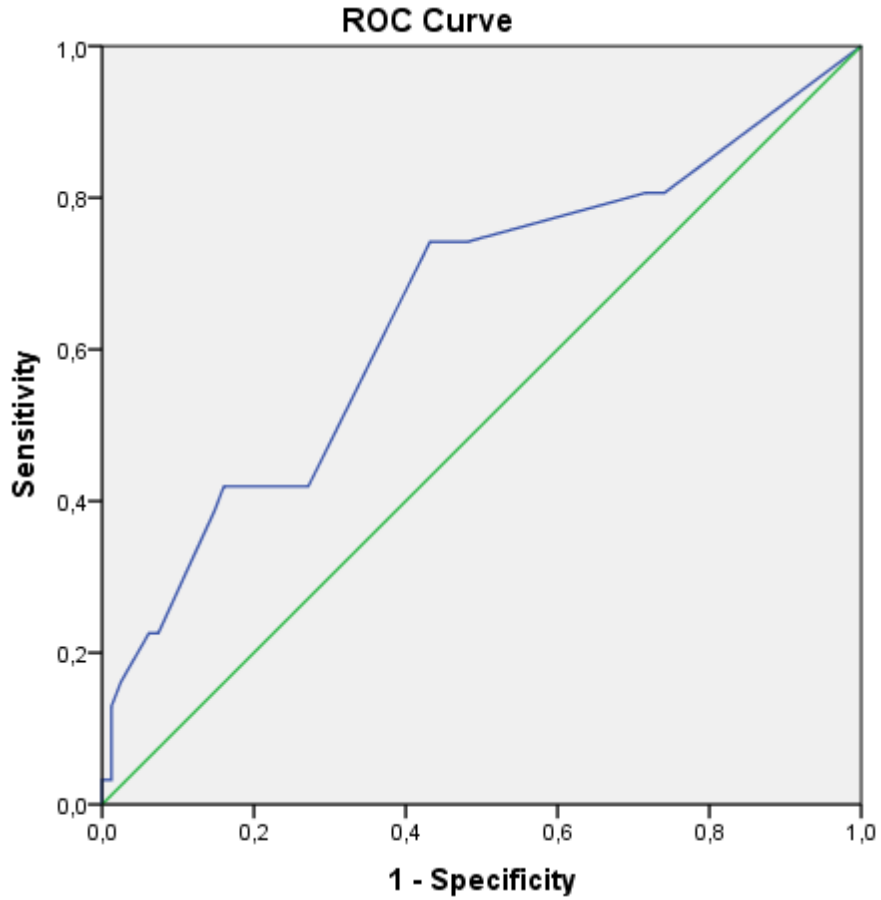
ITGHN için, tümör boyutunda ayırıcı bir kesim noktasının istatistiksel olarak anlamlı olmadığı bulunmuştur ($p=0,346$).

(AUC=0.551, $p=0.346$, %95 GA:0.46-0.65,).

5)Tekrar patolojik inceleme yapılan hastalar baz alındığında; Benign tümör varlığına göre, tümör boyutları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olduğu bulunmuştur ($p=0.004$). Benign tümörlerin boyutunun daha küçük olduğu bulunmuştur.

Tablo 4.8. Tekrar patolojik inceleme yapılan hastalarda ROC analizi ile ITGHN kesim değeri tespiti

	Benign		P
	(-) (n=81)	(+) (n=31)	
Tümör Boyutu	2.3 ± 0.6	1.9 ± 0.8	0.004



Benign lezyon için, Tümör Boyutu ≤ 2 'nin kesim noktası olduğu bulunmuştur.

(AUC=0.652, **p=0.013**, %95 GA:0.56-0.74, Cut-Off= Tümör Boyutu ≤ 2).

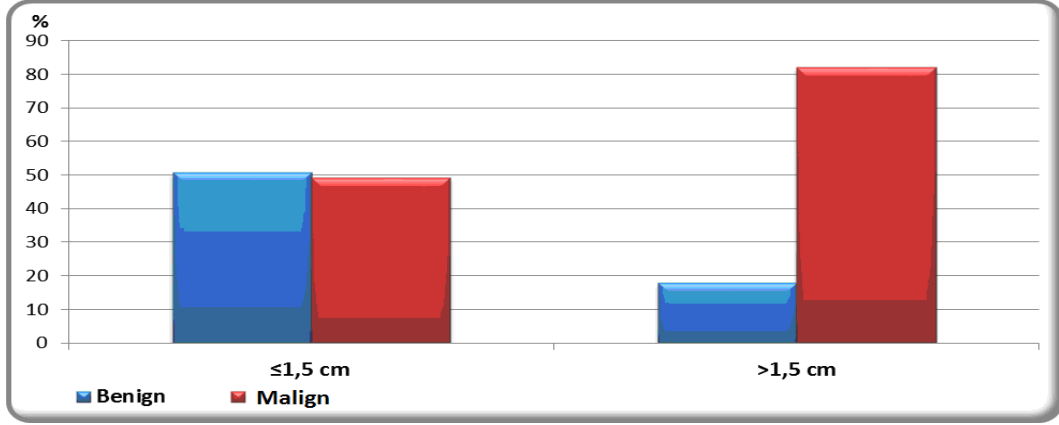
ROC analizi sonrası radikal inguinal orşiektomi yapılan hastalarda bulunan benign lezyonlar için ≤ 1.5 cm kesim değerine göre yapılan analizde ise;

≤ 1.5 cm Grup A, 1.6-3 cm Grup B olarak belirlendiğinde; Radikal orşiektomi yapılan hastalarda (n=252) Grup A da **benign tümör saptanma oranı Grup B'ye oranla daha az saptanmış olup, bu değer istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur** (p=0,000). Grup A da ITGHN saptanma oranı Grup B'ye oranla daha az saptanmıştır ancak bu değer istatistiksel olarak anlamlı tespit edilmemiştir. (p=0,069) Benign tümör oranı Grup A'da **%50.7** (n=37), Grup B'de **%17.9** (n=32), ITGHN saptanma oranı Grup A'da %30.1 (n=22) Grup B'de %42.4 (n=76) olarak bulunmuştur.

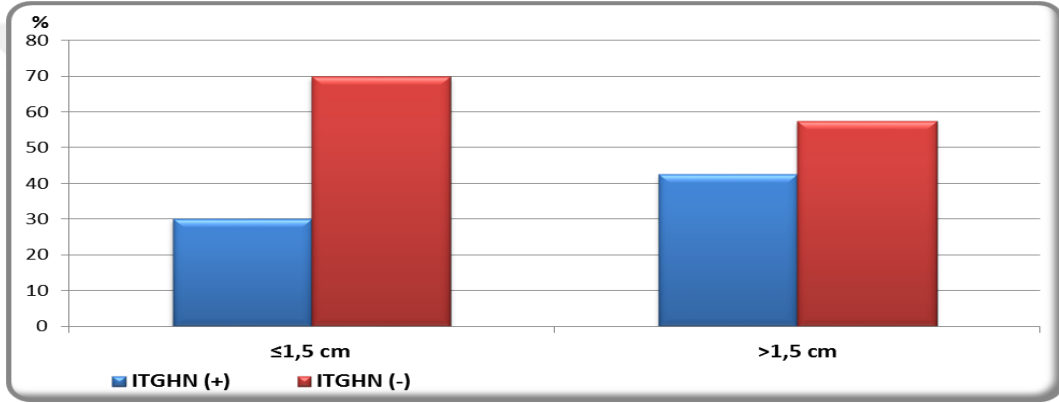
Tablo 4.9. 1.5 cm kesim noktası alınarak hesaplanan benign,malign ve itghn sayıları ve oranları

	Testicular mass size	Benign lesions	Malignant lesions	ITGHN
Group A (N=73)	≤ 1.5 cm	37 (50.7%)	36 (49.3%)	22 (30.1%)
Group B (N=179)	1.6-3 cm	32 (17.9%)	147 (82.1%)	76 (42.4%)
P		Group A vs Group B, p=0,000*		Group Avs Group B, p=0,069**

* Yates χ^2 **Pearson χ^2



Şekil 4.3. 1.5 cm kesim noktası alınarak hesaplanan benign,malign tümör oranları



Şekil 4.4. 1.5 cm kesim noktası alınarak hesaplanan ITGHN oranları

5. TARTIŞMA

Klasik olarak testis tümörlerinde organ koruyucu cerrahi, senkron bilateral testis tümörü, metakron karşı testis tümörleri ya da soliter testiste tümör saptanması halinde serum testosteron seviyeleri normal ise önerilmektedir.⁸⁴

Ancak radikal inguinal orşiektomi sonrası hastalarda kozmetik, psikolojik, hormonal sorunlar yaşanabilmekte olup parsiyel orşiektomi bu açıdan avantajlı olarak görülmektedir ve karşı testisi normal olan hastalara da bu tedavi uygulanabilmektedir.

Böbrek tümörlerinde olduğu gibi son zamanlarda testis tümörlerinde de organ koruyucu cerrahi önem kazanmıştır. Böbrek tümörlerinde eski yıllarda parsiyel nefrektomi yapılabilecek hastalara tümör dışı böbrek parankiminde renal intraepitelyal neoplazi varlığı düşünülerek yapılan radikal nefrektomiler sonradan yerini nefron koruyucu cerrahiye bırakmıştır.

Çalışmamızda da görüldüğü üzere parsiyel orşiektominin bazı kısıtlılıkları vardır. Tümör dışındaki testisküler parankimde ITGHN varlığı ileride nüks germ hücreli tümör gelişme riski açısından önem taşımaktadır.

Alman testis kanseri çalışma grubunun testis koruyucu cerrahi uygulaması için önerileri; 1-tümör 2 cm den daha küçük olmalı, 2- tümör rete testise uzak yerleşimli olmalı, 3-soğuk iskemi altında spermatik kord klemplenmeli, 4- İntraoperatif tümör yatak biyopsileri alınmalı, 5- Olası ITGHN ihtimaline karşı post operatif lokal radyoterapi rezidü testis dokusuna uygulanmalı, 6- Hastalar yakın takip altında olmalı şeklindedir.⁵⁹

Testiküler kitlelerde inguinal yaklaşımla tümör eksizyonu yapmak ve tümör tabanından biyopsi almak, bunun sonucuna göre operasyona devam veya testis koruyucu cerrahi kararı vermek küçük, şüpheli testiküler kitlelerde göze alınabilecek bir yaklaşım olabilir. Gianluca Gianniarini ve ark.⁸⁵ leydig hücreli tümörlerde elektif

testis koruyucu cerrahi uygulanan uzun dönem takiplerini yayınlamışlar ve lokal rekürrens ve uzak metastaz olmaksızın 91 aylık hasta sağkalım oranı yakalamışlardır.

Yapılan literatür taramaları asemptomatik palpabl olmayan ultrasonografi ile saptanan testis tümörlerinde de gösterilmiştir ki bu tümörlerin %80 'yakınında benign histolojik bulgular vardır.⁸⁶ Carmignani ve ark⁸⁷ 27 hastalık seride, ultrasonografi ile tespit edilmiş testis tümörü saptanan hastalarda %52 benign tümör saptamıştır, nonpalpabl tümörü olan hastalarda bu oran %80'e ulaşmıştır. Sheynkin ve ark⁸⁸ nonpalpabl tümörü olan 8 hastanın %75 inde benign tümöre rastlamışlardır. Özellikle 2 cm ve altındaki tümörlerin benign karakterde olma ihtimalinin yüksek olduğu gösterilmiştir.⁸⁹

Bizim çalışmamızda özellikle tüm hastalar baz alındığında bulunan 2 cm ve altında tümörlerdeki yüksek benign tümör oranı ile tümör boyutu küçüldükçe benign tümör saptama oranının arttığını söyleyebiliriz. Çalışmamızda da görüldüğü gibi preoperatif benign histolojiye sahip olduğu düşünülen ve inguinal yaklaşımla kitle eksizyonu yapılan hastalarda %92'lik oranla benign bulgular saptanmıştır. Bu da küçük tümörlerde karşı testis sağlam olduğu durumlarda, gereksiz radikal orşiektomi yapmanın önüne geçilmesi açısından önem taşıyabilir.

Radikal inguinal orşiektomi yapılan hastalarda 1.5 cm altındaki tümörlerde benign tümör oranının çokluğu bu hastalara adjuvan tedavi verilmesi gerekmeden testiküler fonksiyonların korunmasında yardımcı olabilir. Böylece korunan testiste hem spermatogenez hem de hormonal aktivite devam edecektir.

Radikal orşiektomi ile tedavi edilmiş hastalarda karşı testisin kontrolü amacıyla yapılan ultrasonografiler ile küçük boyutlu testis tümörü saptanma oranları artmış olup bu da testis koruyucu cerrahi yapılabilme ihtimalini arttırmaktadır.⁹⁰ Şuan için tek taraflı testis tümörü saptamak için tüm popülasyona rutin ultrasonografik tarama yapmak maliyet açısından uygun gibi görülmesi de risk grubundaki hastalara rutin ultrasonografi taraması ile birlikte testis koruyucu cerrahi yapılabilme ihtimalini artırabiliriz.

Testiküler frozen section analizi testiküler kitle karakteristiğini belirlemede güvenilir bir yöntemdir. Tokuç ve Elert ve ark. 26 ve 354 hastalık serilerinde frozen section analizin tüm benign ve malign lezyonları saptamayı başardığını bildirmişlerdir. Benzer şekilde Lery ve ark 15 hastada benign lezyonlar için %81 malign lezyonlar için %100'lük bir sensitivitesi olduğunu bildirmişlerdir. Connolly ve ark. frozen ile 80 hastada malignite için %94.2 lik pozitif prediktif değer ve %92.6 lik negatif predikif değer tespit etmişlerdir.

Malign tümörler için yapılan testis koruyucu cerrahi de uygun hastalarda güvenilir bir yöntem olabilir, Alman testiküler kanser çalışma grubunun serisinde⁹¹ malignite nedenli, soliter testisi olan veya bilateral testis tümörü saptanan tümör volümü testis volümünün %75 inden az olan 8 ayrı merkezden 101 hastaya testis koruyucu cerrahi uygulanmıştır. Ortalama tümör boyutu 15 mm saptanmış cerrahi sırasında eşlik eden TIN ihtimaline karşı tümör yatağı biyopsileri alınmıştır. TIN saptanan hastaların hepsine lokal adjuvan RT önerilmiştir. 85 hastada TIN saptanmış olup 80 hastaya RT uygulanmıştır. 80 aylık takip sonrası kanser spesifik yaşam süresi (101 hastanın 100'ü) oldukça tatminkar tespit edilmiştir. 101 hastanın 6 sında lokal rekürrens tespit edilmiş olup bunların 4'ü adjuvan tedaviyi reddeden hastalardır.

Bunun dışında Steiner ve ark. 11 hastalık serilerinde malignite nedenli yapılan parsiyel orşiektomi sonrası ortalama tümör boyutu 17 mm saptanmış ve tümör yatağından alınan biyopsilerde TIN saptanan 10 hastaya lokal adjuvan RT önerilmiş, adjuvan tedaviyi kabul eden 8 hasta adjuvan RT almış, 60 aylık takiplerde tüm hastaların hayatta olduğu ve hiçbir hastada hastalık bulgusu saptanmadığı gözlenmiştir. Adjuvan tedaviyi kabul etmeyen sadece 1 hastada lokal rekürrens saptanmıştır.

Vincenzo Favilla ve ark yaptıkları çalışmada 126 hastanın orşiektomi spesmenlerini incelemiş ve 45 hastada (%35) TIN ve 33 hastada (%26.1) multifokal tümör tespit etmişlerdir. Ayrıca TIN ve multifokalitenin tümör boyutu 1 cm ve altında olanlarda düşük, tümör boyutu 1.1 cm ve daha yukarıya çıktıkça yükseldiğini tespit etmişlerdir. ⁹² Çalışmamızda radikal inguinal orşiektomi yapılan hastalarda

tümöre komşu testis parankiminde ITGHN saptanma oranı ilk değerlendirmede 1 cm ve altındaki tümörlerde anlamlı olarak daha az bulunmuşken, patolojik inceleme yeniden yapıldığında komşu parankimde ITGHN saptanma ihtimalinin arttığı görülmüştür. 1 cm altındaki tümörlerde anlamlılığın ortadan kalktığı görülmüştür. Bu durum radikal orşiektomi spesmenlerinde tümöre komşu alanda var olan ITGHN alanlarının yeterince dikkate alınmadığının göstergesidir. Çalışmamızda tespit ettiğimiz ITGHN oranı %55 (tekrar inceleme daha güvenilir olduğu düşünülerek) olarak tespit edilmiş olup bu oran Vincenzo Favilla ve ark yaptıkları çalışmaya göre daha yüksek saptanmıştır.

Çalışmamızda bazı kısıtlılıklar mevcut olup bunlardan ilki retrospektif olarak tasarlanmasına bağlı hasta takibi ve postoperatif ek tedavi, serum tümör belirteçleri gibi parametrelerin kontrol edilememiş olmasıdır. Bunun dışında bizim çalışmamızda hastalar karışık olarak radikal orşiektomi yapılmış 3 cm ve altında tümörü olan hastalardan oluşmaktadır ancak testis koruyucu cerrahi için dikkatli bir şekilde seçilmiş normal testis parankiminde eşlik eden malignitesi olmayan soliter tümör fokusu olan hastalardan oluşmalıdır.

Ayrıca çalışmamızda patolojik tümör boyutları göz önüne alınmış olup preoperatif yapılacak ultrasonografi ile tümör boyutu tespiti yanıltıcı olabilir. Testisteki kitlenin preoperatif ultrasonografi ile saptanan boyutu testis koruyucu cerrahi için yön gösterici olacaktır ancak patolojik boyutla aralarında farklılık olabilir bu da verilen sınır değerlerin üzerinde parsiyel orşiektomiye veya testis koruyucu cerrahi yapabilecekken radikal cerrahiye neden olabilir. Bu kısıtlamalara rağmen çalışma sonuçlarımız testis koruyucu cerrahi için aday hastaları belirlemede yön gösterici olabilir.

Adjuvan tedavi olarak verilen RT nin gerekliliği yapılan çalışmalarla şüphe götürmez olup çalışmamızda karşı testisi sağlam olan hastalarda da parsiyel orşiektomi yapılabileceğini vurgulamış olmamız nedeniyle gerektiği hallerde verilecek RT den karşı testisin iyi korunması gerekmektedir. Bununla ilgili görüş bildirebilmek için prospektif ve RT nin karşı testise olan zararını minimal tutulabileceğine dair çalışmalara ihtiyaç vardır.

6. SONUÇ

Küçük testiküler kitlelerde dikkatli seçilmiş hastalarda testis koruyucu cerrahi genel kurallara uyularak güvenli bir şekilde yapılabilir. Karşı testisi sağlam olup, benign bulgular saptanan lezyonlarda ek tedavi gereksinimi olmadan testis koruyucu cerrahi yapılması oldukça avantajlı görülmekle birlikte, malign tespit edilen lezyonlarda da adjuvan verilecek tedaviler ile sağlanan hastalıksız yaşam süreleri testis koruyucu cerrahi yapabilmek için cesareti artırmaktadır.



7. KAYNAKLAR

- 1- Stephenson AJ, Gilligan TD, Testis Tumorleri Campbell Urology Bölüm 31,s:837-870.
- 2- Akdoğan B, Kara Ö, Özen H, Testis tümörleri. Temel Üroloji Anafarta K. Arıkan N. Bedük Y. (Ed) 4. Baskı Güneş Tıp Kitabevi, 2011, Bölüm 16 s:820-832.
- 3- La Vecchia C, Bosetti C, Lucchini F, et al. Cancer Mortality in Europe, 2000-2004, and an overview of trends since 1995. Ann Oncol 2010 Jun; 21 (6):1323-60.
- 4- Curado MP, Edwards B, Shin R, et al eds. Cancer Incidence in Five Continents, Vol IX. IARC Scientific Publication 2007, No. 160.
- 5- Engholm G, Ferlay J, Christensen N, et al. NORDCAN Nordic tool for cancer information, planning, quality control and research. Acta Oncol 2010 Jun;49 (5):725-36.
- 6- Horner MJ, Ries LAG, Krapcho M, et al: SEER Cancer Statistics Review, 1975–2006. Bethesda (MD), National Cancer Institute, 2009.
- 7- Fossa SD, Chen J, Schonfeld SJ, et al: Risk of contralateral testicular cancer: a population-based study of 29,515 U.S. men. J Natl Cancer Inst 2005; 97:1056-1066.
- 8- Osterlind A, Berthelsen JG, Abildgaard N, et al. Risk of bilateral testicular germ cell tumours in Denmark: 1960-1984. J Natl Cancer Inst 1991 Oct;83 (19):1391-5.
- 9- Peng X, Zeng Z, Peng S, et al. The Association risk of male subfertility and testicular cancer: A systematic review. PLoS ONE 4 (5):e5591.

- 10- Dieckmann KP, Pichlmeier U: Clinical epidemiology of testicular germ cell tumors. *World J Urol* 2004; 22:2-14.
- 11- Wood HM, Elder JS: Cryptorchidism and testicular cancer: separating fact from fiction. *J Urol* 2009; 181:452-461.
- 12- Akre O, Pettersson A, Richiardi L: Risk of contralateral testicular cancer among men with unilaterally undescended testis: a meta-analysis. *Int J Cancer* 2009; 124 (3):687-689.
- 13- Mai PL, Chen BE, Tucker K, et al: Younger age-at-diagnosis for familial malignant testicular germ cell tumor. *Fam Cancer* 2009; 8:451-456.
- 14- Westergaard T, Olsen JH, Frisch M, et al: Cancer risk in fathers and brothers of testicular cancer patients in Denmark: a population-based study. *Int J Cancer* 1996; 66:627-631.
- 15- Sonneveld DJ, Sleijfer DT, Schrafford Koops H, et al: Familial testicular cancer in a single-centre population. *Eur J Cancer* 1999; 35:1368-1373.
- 16- Hemminki K, Chen B: Familial risks in testicular cancer as aetiological clues. *Int J Androl* 2006; 29:205-210.
- 17- Theodore C, Terrier-Lacombe MJ, Laplanche A, et al: Bilateral germ-cell tumours: 22-year experience at the Institut Gustave Roussy. *Br J Cancer* 2004; 90:55-59.
- 18- Skakkebaek NE, Berthelsen JG, Muller J: Carcinoma-in-situ of the undescended testis. *Urol Clin North Am* 1982; 9:377-385.
- 19- Dieckmann KP, Skakkebaek NE: Carcinoma in situ of the testis: review of biological and clinical features. *Int J Cancer* 1999; 83:815-822.

- 20- Montironi R: Intratubular germ cell neoplasia of the testis: testicular intraepithelial neoplasia. *Eur Urol* 2002; 41:651-654.
- 21- Dieckmann KP, Loy V: Prevalence of contralateral testicular intraepithelial neoplasia in patients with testicular germ cell neoplasms. *J Clin Oncol* 1996; 14:3126-3132.
- 22- Joseph C. Presti, Genital Tümörler, Smith Genel Üroloji, Emil A. Tanagho, Jack W. McAninch 17. Baskı Nobel Tıp Kitapevi 2009 s:375-378.
- 23- Ulbright TM: Germ cell tumors of the gonads: a selective review emphasizing problems in differential diagnosis, newly appreciated, and controversial issues. *Mod Pathol* 2005; 18 (Suppl. 2):S61S79.
- 24- Von Eyben FE, Jacobsen GK, Rorth M, et al: Microinvasive germ cell tumour (MGCT) adjacent to testicular germ cell tumours. *Histopathology* 2004; 44:547-554.
- 25- Cheville JC: Classification and pathology of testicular germ cell and sex cord–stromal tumors. *Urol Clin North Am* 1999; 26:595-609.
- 26- Rayson D, Burch PA, Richardson RL: Sarcoidosis and testicular carcinoma. *Cancer* 1998; 83:337-343.
- 27- Ulbright TM: Testicular and paratesticular tumors. In: Mills SE, Greenson JK, Oberman HA, et al ed. *Sternberg's diagnostic surgical pathology*, 4th ed. Philadelphia: Lippincott Williams &Wilkins;2004:2168-2190.
- 28- Eble JN: Spermatocytic seminoma. *Hum Pathol* 1994; 25:1035-1042.
- 29- Chung PW, Bayley AJ, Sweet J, et al: Spermatocytic seminoma: a review. *Eur Urol* 2004;45:495-498.

- 30- Tinkle LL, Graham BS, Spillane TJ, et al: Testicular choriocarcinoma metastatic to the skin: an additional case and literature review. *Cutis* 2001; 67:117-120.
- 31- Osada K, Iijima H, Imasawa M, et al: Metastatic uveal tumor secondary to testicular choriocarcinoma. *Jpn J Ophthalmol* 2004; 48:85-87.
- 32- Epstein JI: The lower urinary tract and male genital system. In: Kumar V, Abbas AK, Fausto N, et al ed. *Robbins and Cotran pathologic basis of disease*, 8th professional ed. Philadelphia: Elsevier; 2010.
- 33- Read G, Stenning SP, Cullen MH, et al: Medical Research Council prospective study of surveillance for stage I testicular teratoma. Medical Research Council Testicular Tumors Working Party. *J Clin Oncol* 1992; 10:1762-1768.
- 34- Castedo SM, de Jong B, Oosterhuis JW, et al: Chromosomal changes in human primary testicular nonseminomatous germ cell tumors. *Cancer Res* 1989; 49:5696-5701.
- 35- Sella A, el Naggar A, Ro JY, et al: Evidence of malignant features in histologically mature teratoma. *J Urol* 1991; 146:1025-1028.
- 36- Beck SD, Patel MI, Sheinfeld J: Tumor marker levels in post-chemotherapy cystic masses: clinical implications for patients with germ cell tumors. *J Urol* 2004; 171:168-171.
- 37- Logothetis CJ, Samuels ML, Trindade A, et al: The growing teratoma syndrome. *Cancer* 1982; 50:1629-1635.
- 38- Little Jr JS, Foster RS, Ulbright TM, et al: Unusual neoplasms detected in testis cancer patients undergoing post-chemotherapy retroperitoneal lymphadenectomy. *J Urol* 1994; 152:1144-1149.

- 39- Comiter CV, Kibel AS, Richie JP, et al: Prognostic features of teratomas with malignant transformation: a clinicopathological study of 21 cases. *J Urol* 1998; 159:859-863.
- 40- Motzer RJ, Amsterdam A, Prieto V, et al: Teratoma with malignant transformation: diverse malignant histologies arising in men with germ cell tumors. *J Urol* 1998; 159:133-138.
- 41- Sheinfeld J: Risks of the uncontrolled retroperitoneum. *Ann Surg Oncol* 2003; 10:100-101.
- 42- Germa-Lluch JR, Garcia del Muro X, Maroto P, et al. Spanish Germ-Cell Cancer Group (GG). Clinical pattern and therapeutic results achieved in 1490 patients with germ-cell tumours of the testis: the experience of the Spanish Germ-Cell Cancer Group (GG). *Eur Urol* 2002 Dec;42 (6):553-62.
- 43- Bosl GJ, Vogelzang NJ, Goldman A, et al: Impact of delay in diagnosis on clinical stage of testicular cancer. *Lancet* 1981; 2:970-973.
- 44- Kim W, Rosen MA, Langer JE, et al. US-MR Imaging correlation in pathologic conditions of the scrotum. *Radiographics* 2007 Sep-Oct;27 (5):1239-53.
- 45- Shaw J. Diagnosis and treatment of testicular cancer. *Am Fam Physician* 2008 Feb;77 (4):469-74.
- 46- DeCastro, Peterson, Costabile, 2008. DeCastro BJ, Peterson AC, Costabile RA: A 5-year followup study of asymptomatic men with testicular microlithiasis. *J Urol* 2008; 179:1420-1423.discussion 1423.
- 47- Hindley RG, Chandra A, Saunders A, et al: Impalpable testis cancer. *BJU Int* 2003; 92:572-574.

- 48- Connolly SS, D'Arcy FT, Gough N, et al: Carefully selected intratesticular lesions can be safely managed with serial ultrasonography. *BJU Int* 2006; 98:1005-1007.discussion 1007.
- 49- Muller T, Gozzi C, Akkad T, et al: Management of incidental impalpable intratesticular masses of ≤ 5 mm in diameter. *BJU Int* 2006; 98:1001-1004.
- 50- Carmignani L, Morabito A, Gadda F, et al: Prognostic parameters in adult impalpable ultrasonographic lesions of the testicle. *J Urol* 2005; 174:1035-1038.
- 51- Cassidy FH, Ishioka KM, McMahon CJ, et al. MR imaging of scrotal tumors and pseudotumors. *Radiographics* 2010 May;30 (3):665-83.
- 52- Johnson JO, Mattrey RF, Phillipson J. Differentiation of seminomatous from nonseminomatous testicular tumours with MR imaging. *AJR Am J Roentgenol* 1990 Mar;154 (3):539-43.
- 53- Klein EA. Tumour markers in testis cancer. *Urol Clin North Am* 1993 Feb;20 (1):67-73.
- 54- Geldart TR, Simmonds PD, Mead GM: Orchidectomy after chemotherapy for patients with metastatic testicular germ cell cancer. *BJU Int* 2002; 90:451-455.
- 55- Sobin LH, Wittekind CH: UICC: TNM classificaiton of malignant tumors. 6th ed. New York, Wiley-Liss, 2002.
- 56- Greene FL, Page DL, Fleming ID, et al: AJCC cancer staging manual. 6th ed. New York, Springer-Verlag, 2002.
- 57- Krege S, Beyer J, Souchon R, et al: European Consensus Conference on Diagnosis and Treatment of Germ Cell Cancer: a report of the second meeting of the European Germ Cell Cancer Consensus Group (EGCCCG): I. *Eur Urol* 2008; 53:478-496).

- 58- Albers P, Siener R, Krege S, et al: Randomized phase III trial comparing retroperitoneal lymph node dissection with one course of bleomycin and etoposide plus cisplatin chemotherapy in the adjuvant treatment of clinical stage I nonseminomatous testicular germ cell tumors: AUO trial AH 01/94 by the German Testicular Cancer Study Group. *J Clin Oncol* 2008; 26:2966-2972).
- 59- Heidenreich A, Weissbach L, Holtl W, et al: Organ sparing surgery for malignant germ cell tumor of the testis. *J Urol* 2001; 166:2161-2165.)
- 60- Stoll S, Goldfinger M, Rothberg R, Buckspan MB, Fernandes BJ, Bain J. Incidental detection of impalpable testicular neoplasm by sonography. *Am J Roentgenol* 1986;146:349–50.
- 61- Hallak G, Cocuzza M, Sarkis AS, Athayde KS, Cerri GG, Srougi M. Organ-sparing microsurgical resection of incidental testicular tumors plus microdissection for sperm extraction and cryopreservation in azoospermic patients: surgical aspects and technical refinements. *Urology* 2009;73:887–92.
- 62- Albers P. Organ-sparing surgery for testicular lesions. *Eur Urol Suppl* 2006;5:522–4.
- 63- Motzer RJ, Bolger GB, Boston B, et al: Testicular cancer: clinical practice guidelines in oncology. *J Natl Compr Canc Netw* 2006; 4:1038-1058.
- 64- Bokemeyer C, Nichols CR, Droz JP, et al: Extragonadal germ cell tumors of the mediastinum and retroperitoneum: results from an international analysis. *J Clin Oncol* 2002; 20:1864-1873.
- 65- Scholz M, Zehender M, Thalmann GN, et al: Extragonadal retroperitoneal germ cell tumor: evidence of origin in the testis. *Ann Oncol* 2002; 13:121-124.
- 66- Sheinfeld J: Nonseminomatous germ cell tumors of the testis: current concepts and controversies. *Urology* 1994; 44:2-14.

- 67- Donohue JP, Zachary JM, Maynard BR: Distribution of nodal metastases in nonseminomatous testis cancer. *J Urol* 1982; 128:315-320.
- 68- Fernandez EB, Moul JW, Foley JP, et al: Retroperitoneal imaging with third and fourth generation computed axial tomography in clinical stage I nonseminomatous germ cell tumors. *Urology* 1994; 44:548-552.
- 69- Albers P, Bender H, Yilmaz H, et al: Positron emission tomography in the clinical staging of patients with stage I and II testicular germ cell tumors. *Urology* 1999; 53:808-811.
- 70- Huddart RA, O'Doherty MJ, Padhani A, et al: 18Fluorodeoxyglucose positron emission tomography in the prediction of relapse in patients with high-risk, clinical stage I nonseminomatous germ cell tumors: preliminary report of MRC Trial TE22—the NCRI Testis Tumour Clinical Study Group. *J Clin Oncol* 2007; 25:3090-3095.
- 71- Nelson JB, Chen RN, Bishoff JT, et al: Laparoscopic retroperitoneal lymph node dissection for clinical stage I nonseminomatous germ cell testicular tumors. *Urology* 1999; 54:1064-1067.
- 72- Janetschek G, Hobisch A, Peschel R, et al: Laparoscopic retroperitoneal lymph node dissection for clinical stage I nonseminomatous testicular carcinoma: long-term outcome. *J Urol* 2000;163:1793-1796.
- 73- Albers P, Siener R, Kliesch S, et al: Risk factors for relapse in clinical stage I nonseminomatous testicular germ cell tumors: results of the German Testicular Cancer Study Group Trial. *J Clin Oncol* 2003; 21:1505-1512.
- 74- Bhayani SB, Ong A, Oh WK, et al: Laparoscopic retroperitoneal lymph node dissection for clinical stage I nonseminomatous germ cell testicular cancer: a long-term update. *Urology* 2003; 62:324-327.

- 75- Nielsen ME, Lima G, Schaeffer EM, et al: Oncologic efficacy of laparoscopic RPLND in treatment of clinical stage I nonseminomatous germ cell testicular cancer. *Urology* 2007; 70:1168-1172).
- 76- Horan G, Rafique A, Robson J, et al: CT of the chest can hinder the management of seminoma of the testis; it detects irrelevant abnormalities. *Br J Cancer* 2007; 96:882-885.
- 77- Hermans BP, Sweeney CJ, Foster RS, et al: Risk of systemic metastases in clinical stage I nonseminoma germ cell testis tumor managed by retroperitoneal lymph node dissection. *J Urol* 2000; 163:1721-1724.
- 78- Sweeney CJ, Hermans BP, Heilman DK, et al: Results and outcome of retroperitoneal lymph node dissection for clinical stage I embryonal carcinoma—predominant testis cancer. *J Clin Oncol* 2000; 18:358-362.
- 79- Hunt BM, Vallieres E, Buduhan G, et al: Sarcoidosis as a benign cause of lymphadenopathy in cancer patients. *Am J Surg* 2009; 197:629-632.discussion 632.
- 80- Williams DH, Karpman E, Sander JC, et al: Pretreatment semen parameters in men with cancer. *J Urol* 2009; 181:736-740.
- 81- Bokemeyer C, Berger CC, Kuczyk MA, et al: Evaluation of long-term toxicity after chemotherapy for testicular cancer. *J Clin Oncol* 1996; 14:2923-2932.
- 82- Feldman DR, Bosl GJ, Sheinfeld J, et al: Medical treatment of advanced testicular cancer. *Jama* 2008; 299:672-684.
- 83- Fossa SD, Horwich A, Russell JM, et al: Optimal planning target volume for stage I testicular seminoma: a Medical Research Council randomized trial. Medical Research Council Testicular Tumor Working Group. *J Clin Oncol* 1999; 17:1146.

- 84- Favilla V, Russo GI, Spitaleri F, Urzì D, Madonia M, La Vignera S, Condorelli R, Calogero AE, Cimino S, Morgia G. Prevalence of Intratubular Germ Cell Neoplasia and Multifocality in Testicular Germ Cell Tumors ≤ 2 cm: Relationship With Other Pathological Features. *Clin Genitourin Cancer*. 2015 Feb;13 (1):e31-5.
- 85- Giannarini G, Mogorovich A, Menchini Fabris F, Morelli G, De Maria M, Manassero F, Loggini B, Pingitore R, Cavazzana A, Selli C. Long-term followup after elective testis sparing surgery for Leydig cell tumors: a single center experience. *J Urol*. 2007 Sep;178 (3 Pt 1):872-6; quiz 1129. Epub 2007 Jul 16.
- 86- Gianluca Giannarini, Klaus-Peter Dieckmann, Peter Albers, Axel Heidenreich, Giorgio Pizzocaro Organ-Sparing Surgery for Adult Testicular Tumours: A Systematic Review of the Literature *European Urology*. Published May 1, 2010. Volume 57, Issue 5. Pages 780-790.
- 87- Carmignani L, Gadda F, Gazzano G, Nerva F, Mancini M, Ferruti M, Bulfamante G, Bosari S, Coggi G, Rocco F, Colpi GM High incidence of benign testicular neoplasms diagnosed by ultrasound.. *J Urol*. 2003 Nov;170 (5):1783-6.
- 88- Sheynkin YR, Sukkarieh T, Lipke M, Cohen HL, Schulsinger DA. Management of nonpalpable testicular tumors. *Urology*. 2004 Jun;63 (6):1163-7; discussion 1167.
- 89- Connolly SS, D'Arcy FT, Bredin HC, Callaghan J, Corcoran MO. Value of frozen section analysis with suspected testicular malignancy. *Urology*. 2006 Jan;67 (1):162-5.
- 90- Stoehr B, Zangerl F, Steiner E, et al. Routine scrotal ultrasonography during the follow-up of patients with testicular cancer leads to earlier detection of asynchronous tumours and a high rate of organ preservation. *BJU Int*. In press. doi:10.1111/j.1464-410X.2009.08906.x.

- 91- Heidenreich A, Albers P, Krege S. Management of bilateral testicular germ cell tumours – experience of the German Testicular Cancer Study Group (GTCSG) [abstract 299]. Eur Urol Suppl 2006;5:97.
- 92- Favilla V, Russo GI, Spitaleri F, Urzì D, Madonia M, La Vignera S, Condorelli R, Calogero AE, Cimino S, Morgia G. Prevalence of Intratubular Germ Cell Neoplasia and Multifocality in Testicular Germ Cell Tumors ≤ 2 cm: Relationship With Other Pathological Features. Clin Genitourin Cancer. 2015

