

Prof.Dr.Bülent Soyupak

Dr.Alper Eken

TESTİS TÜMÖRLERİ

Testis tümörleri nadir görülmekle birlikte, 15-35 yaş arası erkeklerde en sık görülen malign tümördür. Erkeklerdeki tüm malign tümörlerin %1-2'sini kapsar. Testis tümörlerinin genel insidansı 100000'de 2-3 olarak bildirilmektedir ancak yavaş da olsa artma eğilimindedir. Erkeklerin tüm yaşamı boyunca testis tümörüne yakalanma insidansı ise %0.2 düzeyindedir. Tümörlerin %90-95'i germinal dokudan kaynaklanır. Testisin germ hücreli tümörleri pure seminom ve nonseminomatöz germ hücreli tümörler olarak sınıflandırılırlar. Seminomlar radyoterapiye son derece duyarlıdır. Nonseminomatöz germ hücreli tümörler (NSGCT) ise özellikle platinum içeren kemoterapi kombinasyonlarına çok iyi yanıt verir. Son yıllarda ileri görüntüleme yöntemleri ve tümör belirteçlerinin birlikte kullanılması, cerrahi tekniklerdeki değişiklikler ayrıca çoklu ilaç kemoterapi protokollerinin kullanılması ile genel sağ kalım oranları artmaktadır. 1950'li yıllarda mortalite oranları %50'ye yakın iken günümüzde bu oran %10'un altına düşmüştür.

Etyoloji

Testis tümörlerinin bilinen kesin bir nedeni olmamakla beraber, germ hücreli tümörlerin etyolojisinde hem konjenital hem de edinsel faktörlerin önemli olduğu bilinmektedir. Bu faktörler içinde de en güçlü ilişkiyi kriptorşidizm (inmemiş testis) göstermektedir. Testis tümürlü hastaların % 7-10'unda kriptorşidizm hikayesi vardır. Kriptorşidizmi olanlarda ise 5-15 misli daha fazla testis tümörüne yakalanma riski vardır. Ünilateral kriptorşidizmi ve testis tümörü olanlarda karşı testiste %5 - 15 tümör görülebilmektedir. Bu hastalarda sıklıkla seminom görülür. Malignite riski en yüksek intraabdominal testiste (1/20), inguinal testiste ise en düşüktür (1/80). İnmemiş testisin skrotum içine indirilmesi (orşiopeksi), muayene ve tümör tanımlanmasının kolaylaştırılmasıyla beraber malignite potansiyelini değiştirmemektedir.

Gebelik sırasında dietilstilbestrol veya östrojen içeren oral kontraseptif kullanımı, fetusta testis tümörü rölatif insidansını %2.8-%5.3 artırmaktadır. Nonspesifik enfeksiyon veya kabakulak enfeksiyonu ile ilişkili testis atrofisi veya travma gibi edinsel faktörlerin lokal hormonal dengesizliklere yol açarak malign transformasyona neden olduğu düşünülmektedir.

Epidemiyoloji

Testis tümörü insidansı ırk, ülke ve sosyoekonomik düzey ile değişiklik göstermektedir. En sık İskandinav ülkelerinde, en az ise Afrika ve Asya'da görülmektedir. 20-40 yaşları arasında en sık görülen solid tümördür. 60 yaş sonrasında ve 10 yaş altında da küçük bir pik yapmaktadırlar. En fazla görülen histolojik tip seminomun pik yaşı 35-39 yaşları arasındadır. Embriyonal karsinom ve teratokarsinom 25-35 yaşları arasında, koryokarsinom ise 20-30 yaşları arasında sık görülmektedir. Yolk sac tümör ve pür benign teratomlar erken çocukluk döneminde sık görülmekle beraber, bu iki histolojik tip diğer histolojik tiplerle kombine şekilde daha ileri yaşlarda görülür. Malign testiküler lenfomalar 50 yaşından sonra daha sık karşımıza çıkmaktadır. Sağ testiste, yüksek kriptomorfizm insidansına paralellik gösterecek şekilde sola göre biraz daha sık görülür.

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

İlk önce insitu intratübüler neoplazi gelişir ve sonunda testiküler parankimin bir kısmını veya tamamını kaplar. Tunika albuginea, epididim ve kord tutulumunu engeller. Pure seminom hastalarının 2/3-3/4'ünde testise lokalizedir. NSGCT'li hastaların 2/3'ünde ise tanı konulduğunda metastaz vardır. Lenfatik dağılım vasküler dağılımdan önce olmaktadır. Erken vasküler invazyon pure koryokarsinomda görülmektedir. Akciğer, karaciğer ve kemikler vasküler invazyonun sık görüldüğü organlardır. Orşiektomi sonrasında testise lokalize olduğu düşünülen vakalarda % 30 organ dışı tutulum vardır (% 80 retroperitoneal, %20 uzak organ). Yetişkinlerde rastlanan tüm germinal hücreli tümörler malign olarak kabul edilmeli ve tedavi edilmelidir. Bu hastalıkta spontan gerileme çok nadirdir ve hastalığa bağlı ölümlerin büyük çoğunluğu tanı konulduktan sonraki 3 yıl içerisinde olmaktadır.

Patoloji

Farklı testiküler kanser sınıflandırmaları kullanılmaktadır. Bunlardan sıklıkla kullanılan Dixon-Moore sınıflandırmasına göre testiküler kanserler aşağıdaki şekilde sınıflandırılmıştır.

Primer neoplaziler:

1. Germinal neoplaziler (%90 - %95)

- a. Seminom (%40)
 - (1) Klasik (tipik)
 - (2) Anaplastik
 - (3) Spermatositik
 - b. Embriyonal karsinom (%20 - %25)
 - c. Teratom (%5 - %10)
 - (1) Matür
 - (2) İmmatür
 - d. Koryokarsinom (<%1)
 - e. Yolk sak tümörü (endodermal sinüs tümörü)
 - f. Mikst hücre tipi (en sık teratokarsinom) (%40)
2. Nongerminal neoplaziler
 - a. Özel gonadal stromal tümörler
 - (1) Leydig hücreli tümör
 - (2) Diğer gonadal stromal tümörler
 - b. Gonadoblastom
 - c. Diğer neoplaziler
 - (1) Karsinoid
 - (2) Adrenal rest tümör
 - (3) Mezenkimal neoplaziler
 - (4) Rete testisin adenokarsinomu

Sekonder neoplaziler:

1. Retiküloendotelyal neoplaziler
2. Metastaz

Paratestiküler neoplaziler

1. Adenomatoid
2. Epididim kistadenomu
3. Mezenşimal neoplaziler
4. Mezotelyoma
5. Metastaz

Seminom: %40 görölme oranı ile en sık görülen tümördür. 3 histolojik alt tipi tanımlanmıştır ve %85 ile en sık klasik tip seminomlardır. Yuvarlak bir şekli ile sert elastiki yapısı vardır. Kesiti parlayan bir yüzey göstermektedir. Seminomlardaki hCG üretim insidansı içerdiği sinsityotrofoblastik hücrelerle denklik göstermektedir. Öncelikle lenfojen metastaz yapar. Tümör radyoterapi ve kemoterapiye çok iyi cevap verir.

Embriyonel Karsinom: %20-25 oranında görülür. Genellikle küçük, sınırları düzensiz ve tunica vajinalisi invaze eden kitle olarak karşımıza çıkar. Makroskopik olarak yaygın kanama ve nekroz odakları görülür. Öncelikle lenfojen yolla metastaz yapar.

Koryokarsinom: %1'den daha az görülür. Karşımıza paradoksal bir biçimde küçük intratestiküler kitleye rağmen uzak metastazla gelebilir. Histolojik tanısında sinsityotrofoblast ve sitotrofoblastlar gösterilmelidir. Erken safhada hematojen yolla metastaz yaparlar ve agresif davranış gösterirler. Koryonik gonadotropin ürettikleri için beta hCG ile süratle teşhis edilebilirler. Sıklıkla diğer tiplerle kombine edilir.

Teratom: % 5-10 oranında görülür. Birden fazla germ hücre tabakası içeren teratomlar hem çocuk hemde erişkinlerde görülebilir. Sertçe homojen tümör, kas, kıkırdak ve kemik dokusu içerir. Bir kapsülle sınırlanmıştır ve çocuklarda iyi huylu görünürse de erişkinlerde potansiyel malign tümör olarak kabul edilir.

Yolk sac tümör: İnfant ve çocuklarda en sık görülen testis tümörüdür. Erişkinlerde sıklıkla diğer histolojik tiplerle kombinasyon halinde bulunur ve alfa fetoprotein (AFP) üretimiyle ilişkilidir. Homojen, sarımsı ve müsinöz görünümü vardır. Germinal kaynaklı olmayan testis tümörleri çok nadirdir. Leydig hücreli tümörler genelde iyi huyludurlar ve androjen ve östrojen üretirler. % 10 vakada malignite vardır. Sertoli hücreli tümörler de iyi huyludur.

Mikst hücre tipi: %40 oranında görülürler. Çoğu teratom ve embriyonel karsinom karışımından oluşan teratokarsinomlardır.

Germ hücreli olmayan tümörler: Tüm testis tümörlerinin %5-10'unu oluşturur. En sık görüleni Leydig hücreli tümörlerdir ve bu tümör tüm testis tümörlerinin %1-2'sini oluşturur. Prepubertal dönemde 5-9 yaş arası ve 25-35 yaşları arasında olmak üzere iki dönemde pik yapar. Germ hücreli tümörlerin aksine kriptorşidizm ile ilişkili değildir ve nedeni bilinmemektedir. Prepubertal dönemde virilizasyona, erişkin dönemde ise endokrin imbalansa bağlı olarak feminizasyona, empotansa, azalmış libidoya ve jinekomastiye neden olabilir. Çocuklarda bening karakterdedir ancak erişkinlerde %10 maligndir. İdrar 17 ketosteroid atılımı benign ve malign lezyonların ayırt edilmesinde yararlı olabilir. Lipid vakuelleri içeren eozinofilik sitoplazması vardır ve kahverengi pigmentasyon görülür. Karakteristik inklüzyonlar olan Reinke kristalleri görülür.

Sertoli hücreli tümörler infant dönemi dahil tüm yaş gruplarında görülebilir. Genellikle benign karakterde olmalarına rağmen %10'u malign davranış gösterir.

Gonadoblastomlar, sıklıkla gonadal disgenezisi olan hastalarda görülürler ve tüm testis tümörlerinin yaklaşık %0.5'ini oluşturur. Tüm yaş gruplarında görülebilmelerine rağmen özellikle 30 yaş altı görülürler . 20 cm'den daha büyük kitle ile karşımıza gelebilirler. Hastaların büyük kısmı fenotipik olarak dişidir ve bu hastalar primer amenore veya alt abdomende kitle nedeniyle karşımıza çıkabilirler. Erkek fenotipi olan hastalar daha çok kriptorşidizm veya hipospadias şikayeti ile başvururlar. Bilateral olma olasılığı yüksek olduğundan (%50) hastalara bilateral orşiektomi yapılmalıdır. Gonadoblastomlu hastalarda prognoz mükemmeldir.

Testisin Sekonder Tümörleri: Tüm testis tümörlerinin %5'ini oluşturan lenfomalar, 50 yaş üzeri hastalarda en sık görülen tümördür. Ortalama görülme yaşı 60'dır. Hastaların dörtte biri generalize semptomlarla (halsizlik, kilo kaybı, iştahsızlık) karşımıza çıkmasına rağmen, çoğunlukla testiste ağrısız büyüme ile kliniğe başvururlar. %50'si bilateraldir. Bilateral hastalıkta ve diğer odaklarda da lenfoma varsa prognoz kötüdür.

Metastatik testis tümörleri: İnsidental olarak otopsilerde yaygın hastalığın metastazı olarak bulunabilirler. Oldukça nadirdirler. En sık rastlanılan odaklar sırasıyla prostat, akciğer, gastrointestinal sistem, melanom ve böbreklerdir.

EVRELEME

Testis tümörlerinde TNM sınıflandırılması

T – Primer tümör:

- TX: Primer tümör saptanamamış.
- T0: Primer tümör için kanıt yok (histolojik skar v.s)
- Tis: İntratübüler neoplazi (Karsinoma in situ)
- T1: Testis ve epididime sınırlı ancak vasküler veya lenfatik invazyon yok
- T2: Testis ve epididime sınırlı ve beraberinde vasküler ve lenfatik invazyon var veya tunika albuginea invazyonu var.
- T3: Spermatik kord invazyonu

- T4: Skrotum invazyonu

N - Regional Lymph Nodes

- NX: Saptanamamış
- N0: Lenf nodu metastazı yok
- N1: 5 adetten az, 2 cm'den küçük lenf nodu metastazı
- N2: 2-5 cm arası lenf nodu metastazı veya 5 cm'den küçük 5 lenf nodundan daha fazla metastaz veya ektranodal yayılım bulgusu
- N3: 5'cm den büyük lenf nodu metastazı

M – Uzak Metastaz

- MX: Saptanamamış
- M0: Uzak metastaz yok
- M1: Uzak metastaz var

S - Serum Tümör Markerları

- SX: Laboratuvar testleri yapılmamış

	LDH		hCG(mIU/ml)		AFP (ng/ml)
• S1	<1.5 x N	Ve	<5,000	Ve	<1,000
• S2	1.5-10 x N	veya	5,000-50,000	veya	1,000-10,000
• S3	>10 x N	veya	>50,000	veya	>10,000

Klinik bulgular ve semptomlar

Testis tümörleri çoğunlukla nodül veya gonadlarda büyüme ile sağlık kuruluşuna başvururlar. Bu, hasta veya cinsel partneri tarafından insidental olarak tespit edilir. Tipik olarak kitle serttir ve hassas değildir. Kolayca epididimden ayırt edilir. Hastaların %30-40'ı alt abdominal bölgede, anal bölgede veya skrotumda hafif sızlama

yada ağırlık hissi ile başvurabilir. Hastaların %10'u testis içi kanama veya tümörle ilişkili epididimit nedeniyle akut ağrı ile başvururlar. Metastatik hastalığa bağlı olarak %10 hasta boyunda kitle (supraklaviküler lenf nodu metastazı), dispne gibi solunum problemleri, gastrointestinal metastazlara bağlı anoreksi ve bulantı-kusma, kemik ağrıları, santral ve periferel sinir sistemi bulguları ve hatta iliak veya vena kava obstruksiyonuna bağlı olarak tek taraflı yada bilateral alt ekstremitte ödemi ile karşımıza gelebilir. Retroperitoneal hastalığı gözden kaçırmamak için batın muayenesi dikkatli bir biçimde yapılmalıdır. Özellikle Leydig hücreli ve Sertoli hücreli tümörlerde olmak üzere diğer germ hücreli tümörlerde de jinekomasti olabileceği akılda tutulmalıdır.

Teşhis

Solid, sert intratestiküler kitlelere aksi ispat edilene kadar testis tümörü gibi yaklaşılmalıdır. Genç popülasyon daha çok etkilendiğinden ayırıcı tanı mutlaka düşünülmelidir. Hastaların %5-25'inde başlangıçta yanlış tanı konulup epididimit olarak tedavi edilebilmektedir.

Tanıda temel görüntüleme yöntemi olarak kullanılan transskrotal ultrasonografi testisteki intraparenkimal kitlenin varlığını gösterebilmekte ve diğer selim süreçlerden (hidrosel ve epididimit) ayırt edebilmektedir ve aynı anda diğer testiste incelenebilmektedir.

İnguinal (radikal) orşiektomi: Primer lezyonun en iyi şekilde çıkarılması, spermatik kordun internal ringe yakın yerden klemlenip testisin tümünün çıkarılmasıyla olmaktadır. Nadir vakalarda eksplozyon ve frozen biopsi gerekebilmektedir. İnguinal lenfatiklerin kontaminasyonu açısından skrotal yaklaşımdan kaçınılmalıdır.

Tanı konulduktan sonra olası metastaz alanları göz önünde bulundurularak standart AC grafisi ve retroperitoneal bölge CT'si çekilmelidir.

Tümör belirleyicileri:

β -hCG (human koryonik gonadotropin): Normal yetişkin erkeklerde seviyesi çok düşüktür. Bazı germ hücreli tümörlerdeki syncytiotrophoblastic dokular bu maddeyi üretirler. Bu nedenle koryokarsinomların tümünde, embriyonal hücreli karsinomlarda %40-60 ve pure seminomlarda %7 oranında tespit edilebilmektedir. Seminomlarda nadiren normalin 2 katının üzerine çıkarlar.

AFP (alpha fetoprotein): Bir onkofetal protein olup testis ve KC tümörlerinde tespit edilirler. Yarı ömrü 5-7 gündür. Embriyonel karsinom, teratom, teratokarsinom, yolk sak tümörlerde yükselir. Pure seminomlarda ve koryokarsinomlarda yükselmezler.

LDH (Laktat dehidrogenaz): LDH normalde 5 izoenzimi olan hücresel bir enzimdir. Kas dokusunda, karaciğerde, böbrek ve beyinde bulunur. Testis tümörü için spesifik değildir ancak tümörün büyüklüğü hakkında fikir verebilmektedir. İleri evre seminomların ve tümör belirleyicileri yükselmeyen persistan nonseminomların takibinde rolü olabileceği düşünülmektedir.

Plasental alkalin fosfataz: İleri evre tümörlerde yükseklenmektedir. Yoğun sigara içenlerde de yükseldiği bilinmektedir.

Gama Glutamil Transpeptidaz: Hepatoselüler enzimdir ve sıklıkla karaciğerin benign ve malign hastalıklarında yükselmektedir. Seminomlarda değeri yükseklenmektedir.

Sonuç olarak tüm evreler göz önüne alındığında, nonseminomatöz tümörlerin %90'ında tümör belirleyicilerin biri veya ikisi yükselmektedir. %50-70 hastada AFP, %40-60 hastada ise β -hCG yükselmektedir. Evre 1 deki hastaların üçte ikisinde bunlardan biri veya ikisi yükselmektedir. Tedavi sonrası tümör belirleyicilerinin seviyesi yarılanma ömürlerine göre düşüş gösterirler. Seviyenin yüksek kalması veya düşmedeki yavaşlık rezidüel hastalığı düşündürmelidir. Seviyenin normale düşmesi hastalığın tedavisinde kür sağlandığı anlamına gelmemektedir.

Tedavi (orşiektomi sonrası)

Seminom: Seminomların çoğunluğu lokaldir ve radyoterapiye çok duyarlıdır. Evre 1 seminomlu hastalarda radikal orşiektomi sonrası retroperitoneal radyoterapi (2500-3000 cGy) önerilmektedir. Düşük evreli hastalarda kür oranı % 99'a ulaşmaktadır. Seminom ayrıca platinum içeren kemoterapi kombinasyonlarına da duyarlıdır ve radyoterapi sonrası kurtarma tedavisi olarak kemoterapi uygulanmalıdır.. Daha ileri evrelerde ve AFP yükselmesine neden olan büyük kitlelerde öncelikle kemoterapi uygulanmalıdır. Sıklıkla kemoterapi sonrası kitleler fibrozise uğrar . Ancak halen rezidüel kitle varsa cerrahi tedavi yapılmalıdır. Halen günümüzde seminomların tümüne 3 kür BEP veya 4 kür sisplatin + etoposid verilmektedir.

Nonseminomatöz germ hücreli tümör: Evre 1 hastalığı olanlarda standart ve en iyi tedavi RPLND 'dur. Erken evre hastalıkta hastaların %75'i yalnızca orşiektomi ile iyileşir. RPLND transabdominal veya torakoabdominal yaklaşımla olabilmektedir. Bu şekilde tedavi edilen hastaların sadece %10'unda nüks görülmektedir ve bunların tamamı yakını takibi ve tedavisi kolay olan akciğerdedir. Bu yaklaşımla kür oranı %99 dur. Orşiektomi sonrası başka bir tedavi yapılmaksızın yoğun takip edilen hastalarda 4 yıl içinde nüks oranı %30 dur (akciğer ve retroperiton). RPLND'nin uzun dönemdeki

major komplikasyonu sempatik sinir liflerinin zedelenmesine bağlı olarak ejakülasyon problemleri ve infertilitedir. Geliştirilen cerrahi tekniklerle morbidite oranının minimuma indirilmesine çalışılmaktadır. Yüksek evreli büyük retroperitoneal kitlesi olan hastalarda Platinum içeren kemoterapi kombinasyonları bu tümörlerin tedavisinde çığır açmıştır. Kullanılan tedavi protokolleri sisplatin + vinkristin + bleomisin (PVB) veya vinblastin + siklofosamid + daktinomisin + bleomisin + sisplatin (VAB-6) şeklindedir. Kemoterapi sonrası rezidüel kitleye yönelik cerrahi yapılmalıdır.

İzlem

Hastaların tümü düzenli takip altında tutulmalıdır. Hastalar olası lenf nodu metastazları ve nüks intraabdominal kitle nedeniyle dikkatli fizik muayeneye tabi tutulmalıdırlar. Laboratuar araştırmaları içinde tam kan sayımı ve tümör marker düzeylerine (AFP, β HCG, LDH) bakılmalıdır. Akciğer metastazına yönelik akciğer radyogramı çekilmeli ve daha seyrek olarakta abdominal BT ile batın içi nüks araştırılmalıdır.

Kaynaklar

1. **Smith Genel Üroloji, Onaltıncı Baskı Türkçe Edisyon, 2004:386-394**
2. **Campbell' s Urology, Eighth Edition, 2002:2411-2447**