

Bilateral testis tümörleri

Bilateral testis tumors

Dr. Barbaros Başeskioğlu

Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji Anabilim Dalı, Eskişehir

ÖZET

Testis kanseri genç erkeklerde en sık görülen tümördür. Tüm olguların %5'i bilateral testis kanseridir. Olguların %35'i senkron, %65'i metakron olarak tanı alırlar. Kontralateral testiste testiküler intraepitelyal neoplazi insidansı %4.9'dur ve düşük doz radyoterapi ile tedavi edilebilir. Seçilmiş olgularda testis koruyucu cerrahi bir seçenektir. Bu çalışmada bilateral testiküler germ hücreli tümörler her yönüyle tartışılmıştır.

Anahtar kelimeler: Testis tümörü, bilateral testis tümörü, testiküler germ hücreli tümörler

İletişim (✉): barbaroza@gmail.com

ABSTRACT

Testicular cancer is the most common tumor in young men. Bilateral testicular cancer is %5 of all cases. About %35 of these diagnosed with synchronous tumors and %65 diagnosed with metachronous tumors. The incidence of contralateral testicular intraepithelial neoplasia is 4.9% and can be treated by low dose radiotherapy. Testis sparing surgery is an option only in selected cases. In this study we discussed all aspects of bilateral testicular germ cell tumors.

Key words: Testis tumor, bilateral testis tumor, testicular germ cell tumors

Testis tümörü 2. ve 4. dekatlarda erkeklerde en sık görülen kanserlerdendir. Erkeklerde görülen kanserlerin yaklaşık %1'ini oluşturmaktadır. Tüm primer tümörlerden %90-95'i germ hücreli tümörlerdir. Önceleri genel sağkalım %10'larda iken tümör belirteçleri, görüntüleme yöntemlerindeki ilerlemeler ve sisplatin içeren kemoterapi rejimleri ile sağkalım oranları %90'lara çıkmıştır. Testis kanseri insidansı ırk ve sosyoekonomik düzeye göre farklılık göstermektedir. İskandinav ülkelerinde görülme olasılığı fazla iken Asya ülkelerinde bu oran giderek azalmaktadır. Son yıllarda yapılan değerlendirmelerde 30 yıl öncesine göre insidansında %50'lik bir artış gözlenmiştir (1).

Testis tümörü etiolojisinde en güçlü ilişki inmemiş testis öyküsünün bulunmasıdır. Testis tümörlerinin %7-10'unda inmemiş testis öyküsü vardır ve bu hastalarda sıklıkla görülen testis tümörü seminomdur. İntraabdominal testiste malignite riski daha fazladır. Orşiopeksi cerrahisi kanser riskinde azalmaya yol açmaz. Hamilelikte alınan ekzojen östrojenin rölatif riski arttırdığı öne sürülmüştür. Atrofik testis ve tümör gelişme olasılığı ilişkilendirilmiştir (2).

Testis tümörü inmemiş testis ile uyumlu olarak sağ tarafta sola göre daha fazla görülmektedir. Bilateral testis tümörlerinin yaklaşık %50'sinde inmemiş testis hikâyesi mevcuttur. Kriptorşidizm, testis atrofi ve infertilite bilateral testis tümörü için risk faktörü olarak kabul edilmektedirler (3). Bilateral testis tümörlü hastaların kardeşlerinde testis tümörünün fazla görülmesi genetik bir yatkınlığa işaret eder. 12. kromozomun uzun kolunun telomerik alanındaki izokromozom 12p olarak adlandırılan bölgenin testis tümörü için öneminin gösterilmesi bu teoriyi destekler (4). Kanıta dayalı tıpta, kontralateral testis germ hücreli tümör olması durumunda diğer testis tümör riski **düzye II** (Geniş, homojen sonuçları olan birçok kohort çalışma) ile

tanımlanır (5). Hastaların kendi kendine muayenesi testisteki fiziksel bozuklukların tanısı için oldukça önemlidir. İlk tümör tanısının daha erken evrede olmasını sağlarken ikincil tümörlerde kendi kendini muayene etme hiç kuşkusuz ki hasta tarafından daha fazla önemseneciktir. Buna paralel olarak, yapılan çalışmalarda ikincil tümör boyutlarının ilk tanı alan tümörden anlamlı olarak daha küçük olduğu gösterilmiştir (6,7). Ülkemizde kendi kendini muayene etme oranının batılı devletlere göre daha düşük olduğu ve halkı bilinçlendirme gerekliliği üroonkoloji derneği çalışması ile ortaya konmuştur (8).

Testis tümörlerinin %90'dan fazlası germ hücrelerden kaynaklanır. Bilateral testis tümörleri genellikle benzer histolojik yapıda olurlar; en sık görülen histolojik tip seminomdur. Ancak unutulmamalıdır ki testisin en sık bilateral tümörü lenfomadır. Bilateral testis tümörlerinin değerlendirildiği belki de ilk çalışma olan ve Gilbert ve ark.'nın 1941 yılında yaptığı çalışmada 1466 hasta değerlendirilmiş; bilateralite %1.6 olarak bulunmuştur (9). Literatürde onbinden fazla hastanın değerlendirildiği bir çalışmada, bilateral testiküler germ hücreli tümör görülme oranı %1-3,6 arasında değişmektedir (10). Bir başka çalışmada onbeş yıllık takip sonucu bilateral tümör görülme olasılığı %1.2'den 5.2'ye çıkmıştır (11). Bu grubun çalışmasında kanser görülme oranları ülkelere göre farklılık göstermektedir. Aynı zamanda orşiyektomi sonrası sisplatin bazlı kemoterapi protokollerinin uygulanmasının metakron kontralateral testis tümör görülme olasılığını azalttığını ve-veya tümör gelişimini geciktirdiği hipotezi öne sürülmüştür. Ülkemizden Akdoğan ve ark. 'nın çalışmasında bilateral testis tümörü görülme olasılığı %3 olarak bulunmuştur (6).

Bilateral testis tümörleri senkron (eş zamanlı) veya metakron (farklı zamanlarda) tanı alabilirler. Tanı anında veya ilk tanıdan iki ay sonrasına kadar geçen zamanda kontralateral testiste tümör olmasına senkron

“Bu bulgular tümör histolojisinin kontralateral rekürrenste etkili olduğunu gösterir.”

testis tümörü adı verilir. Bu süreden daha sonra tanı alan olgular ise metakron olarak adlandırılır. Senkron testis tümörü görülme olasılığı %1-2.8 arasında değişmektedir. Testis kanseri sonrası metakron tümör görülme olasılığı ise %2.4-5.2 arasında değişmektedir (12). 50376 hastanın değerlendirildiği bir kohort çalışmada bilateral testis tümörü %1.82 oranında gözlenirken bu grubun %0.56'sı senkron; %1.26'sı metakron olarak tanı almıştır. Testis tümörü olan hastada metakron tümör görülme olasılığı genel populasyona göre 12.4 kat fazladır. Bu risk orşiyektomi sonrası geçen beş yıldan sonra düşüğe geçer (13).

Yapılan çalışmalarda senkron tümörlerin daha ileri yaşlarda görüldüğü gösterilmiştir. Senkron tümörlerin sıklıkla seminom patolojisi göstermesi ve seminomların nonseminomatöz tümörlere göre daha geç dönemlerde gelişmeye başlaması ile bu yaş farkı açıklanabilir. Ayrıca seminomların büyüme hızının genellikle nonseminomatöz tümörlere göre daha yavaş olduğu bilinmektedir (14). Zequi ve ark. 'nın yaptığı sistematik bir derlemede senkron tümörlerin %52'si bilateral seminom, %16.4'ü bilateral non-seminom; metakron tümörlerin %35.8'i bilateral seminom, %25.6'sı bilateral non-seminom olarak bulunmuştur (13). Bu bulgular tümör histolojisinin kontralateral rekürrenste etkili olduğunu gösterir. Che ve ark.'na göre testis tümörlü hastalarda seminom patolojisi gösterenlerde kontralateral rekürrens riski %1.8 iken nonseminom olan hastalarda bu oran %0.6'ya düşer (3).

Bilateral testis tümörleri çoğunlukla iyi prognozlu dururlar ve daha erken evrede tanı alırlar.

“TIN, karsinoma in situ (CIS) ve intratübüler germ hücreli neoplazi, testis tümörlerinin öncül lezyonunu tanımlayan aynı histolojik yapı için kullanılan terimlerdir.”

Literatür bilgilerinin derlendiği Zequi ve ark. çalışmasında, senkron tümörlerin %49.8'inin ve metakron tümörlerin %73.3'ünün klinik olarak evre I olduğu görülmektedir. Yine aynı çalışmada yapılan sağkalım analiz sonuçlarına göre 5 yıllık sağkalım senkron tümörlerde %88, metakron tümörlerde ise %95 olarak bulunmuştur. Metakron tümörlerde ileri evre, ikincil tümörün 60 aydan daha uzun süre sonrası tanı alması, bilateral benzer histoloji göstermesi (özellikle seminomatöz histoloji) genel ve hastalığa bağlı sağkalımı negatif etkileyen faktörlerdir. Seminomatöz histoloji, ikincil tümörün 60 aydan daha kısa sürede görüldüğü olgularda %66.4 oranında; bu intervalin daha uzun olduğu olgularda ise %48.6 oranında gözlenmiştir (13). Seminomatöz tümörlerde oldukça iyi prognoz gözlenirken metakron seminom/seminom olguları neden kötü prognozlu dururlar? Bu durum ilk tanı alan seminom tümörlerine daha az agresif tedavi yaklaşımlarının uygulanmasının bir sonucu olabilir. Kemoterapi alan olgularda metakron tümör görülme olasılığının azaldığı ve ikincil tümör görülme zamanının daha uzun olduğunu öne süren çalışmalar bu hipotezi destekler. 1447 hastada yapılan çalışmada tek doz adjuvan karboplatin alan grupta kontralateral testis tümörü görülme riskinin azaldığı gösterilmiştir (15).

Testiküler intraepitelyal neoplazi

Bilateral testis tümörlerinin değerlendirilmesinde önemli olan bir başka konu testiküler intraepitelyal neoplazidir (TIN). TIN, karsinoma in situ (CIS) ve intratübüler germ hücreli neoplazi, testis tümörlerinin öncül lezyonunu tanımlayan aynı histolojik yapı için kullanılan terimlerdir. Embriyonel hayatın 7-9. haftalarında tümöral gelişimin başladığına inanılır. Bu gelişmeler karsinoma in situ başlangıcı olarak adlandırılır (16). Doğumda görülen TIN'den hastaların yarısında invaziv kanser geliştiği öne sürülmüştür. Testis kanseri için risk grubu içinde değerlendirilen hastalarda sıklıkla bulunmaktadır ve germ hücreli tümörlerin komşuluğunda görülürler (17). Bu asemptomatik histolojik yapıların testis hacminin %2'sinden fazlasını tuttuğunda tek biyopsi ile ancak %50'si tanı alır. Bu sebepten iki kor biyopsi yapılması tanı sensitivitesini arttırmak için daha uygun olacaktır. Bazı ülkelerde testis tümörlü hastalarda kontralateral biyopsi TIN varlığını göstermek açısından önerilir. TIN varlığının tüm testis tümörlü hastalarda %5-9'un altında olduğu düşünüldüğünde ve kontralateral tümör gelişiminin düşük bir oran olarak bilindiğinde morbid bir işlem gibi durmaktadır. Biyopsinin önerilebileceği grup atrofik testise sahip olan (12ml'in altı),

“...lezyon boyutunun 2 cm'den küçük ya da tümörün testis hacminin %30'dan az olması, testis koruyucu cerrahi ile ilgili deneyimi olan bir cerrahi ekip olması önemlidir.”

kriptorşidizm hikâyesi olan ve kötü spermatogenezin görüldüğü hastalardır. 2318 testis tümörlü hastada yapılan bir çalışmada TIN pozitifliği infertilite, testiküler atrofi ve kötü spermatogenez ile istatistiksel olarak korele bulunmuştur (18). Testis tümörlü hastalarda yapılan bir başka çalışmada karşı testisten biyopsi alınmış ve ancak %4.9'unda kontralateral testiste TIN saptanmıştır (19). Bu iki çalışmaya göre 40 yaş üstünde biyopsi önerilmez. Biyopsi esnasında dikkat edilmesi gereken hususlar: 1) Testiküler kanlanmaya dikkat edilmeli 2) Yeteri büyüklükte spesmen eksize edilmeli ve spesmenin ezilmemesine dikkat edilmelidir. Biyopsi için önerilen tekniğe göre, kranial kutba yakın bir bölgeden yaklaşık 2cm'lik bir kesi yapılmalıdır. Testisin kanlanması kaudalden başladığı için kaudal kutuptan uzak durulmalıdır. Tunika albuginea açılıp testis dokusunun protrude olması sağlanmalıdır. Optimal biyopsi spesmeni 3-4mm olmalıdır. Spesmen için formalin yerine Bouin solüsyonu daha uygun olacaktır. Yanlış negatif sonuçların büyük oranda işlem sırasında alınan spesmenin hasarına bağlı olduğu unutulmamalıdır (20). TIN tedavisinde 16-20 Gy radyoterapi yeterlidir (21). Radyoterapi sonrası beş yıllık takip sonucu hem TIN hem de testis tümörü nüksedebilir (22).

Testis koruyucu cerrahi

Avrupa germ hücreli kanser konsensus grubuna göre bilateral testis tümöründe (senkron veya metakron) testis koruyucu cerrahi uygulanabilir (23,21). Bu gruba göre lezyon boyutunun 2 cm'den küçük ya da tümörün testis hacminin %30'dan az olması, testis koruyucu cerrahi ile ilgili deneyimi olan bir cerrahi ekip olması önemlidir. Hastalığın testis dışına doğru yayılım göstermesiyle ilgili en ufak bir şüphede testis koruyucu cerrahi terk edilmelidir. Aynı zamanda bir başka temel problem testis tümörü komşuluğunda %85'lere varan oranda TIN odakları görülmesidir. Altın standart TIN varlığında orşiyektominin tamamlanmasıdır. Cerrahi

sonrası adjuvan radyoterapi uygulanması yönünde görüşler mevcuttur (24). Fizyolojik androjen üretimi ve fertilitenin devamının sağlanması parsiyel orşiyektominin çıkış noktasıdır. Ancak postoperatif verilecek olan radyoterapinin negatif etkisi olacağı kuşkusuzdur (hastaların %25'ine yakın bölümünde androjen yetmezliğine yol açar) ve aynı zamanda parsiyel orşiyektomi bir nüks riski taşımaktadır. Bu nedenle hasta cerrahi öncesi bu hususlar konusunda bilgilendirilmelidir.

Parsiyel orşiyektomi ilk olarak Ritchie ve ark. tarafından 1984 yılında tanımlanmıştır (25). En son tanımlanmış şekliyle teknik, standart inguinal insizyon ve turnike ile spermatik kordu klempe edilmesiyle başlar. Testis doğurtulur, kitle normal testis dokusu sınırı (minimum 5mm) olacak şekilde eksize edilir. Frozen kesitlerinin sonucu beklenir. Rezidüel testiküler dokudan biyopsi alınması tartışmalıdır (7). Tümör kapsülüne zarar vermemek lokal nüks açısından önem taşır. Küçük kitleler için cerrahi sırasında

ultrasonografiden faydalanılabilir. Bir başka tartışmalı konu sıcak-soğuk iskemidir (26). İşlem sonrası takip tümör tipine bağlı olarak değişmektedir (27). Yukarıdaki çalışmaların ortak sonucu parsiyel orşiyektominin güvenilir olduğu ve yeterli kanser kontrolü sağladığıdır. Ama tüm çalışmaların vurguladığı bir nokta bu işlemin deneyimli bir klinikte yapılmasıdır. Lokal rekürrens olduğu zaman orşiyektomi endikedir. Testis tümöründe minimal invaziv cerrahi olarak tanımlanan ve parsiyel orşiyektomi yerine transkütanöz HIFU veya radyoterapi uygulayan çalışmalar da mevcuttur (28,29).

Hormon replasmanı

Testosteron replasman tedavisi bilateral orşiyektomi ve parsiyel orşiyektomi yapılan hastaların bir kısmında gereklidir. Kullanımı en kolay olan oral testosteron preparatları serum testosteron düzeylerinde dalgalanmalara yol açtığı için önerilmemektedir.

Intramüsküler ajanlarda ise yan etkilerin artmasına yol açabilecek serum pikleri gözlemlenmektedir. Günümüzde en uygun preparatlar cilde uygulanan yamalar gibi gözükmemektedir. Serum düzeyi daha stabildir. (30). Ciltaltı testosteron implantları bir başka tedavi seçeneği olarak kullanılabilir. Tedavi sırasında testosteron seviyeleri düzenli olarak kontrol edilmelidir. Testosteron replasman tedavisi polisitemi, insülin direnç bozuklukları ve kardiyak açıdan risk artışı taşımaktadır.

Bilateral testis tümörlü hastalarda cerrahi öncesi hastanın bilgilendirilmesi gereken en önemli konulardan biri sperm dondurma ve yardımcı üreme tekniklerinin anlatılmasıdır. Hiç kuşkusuz ki çocuk sahibi olmak isteyen hastaların şu an için tek şansı gibi gözükmemektedir. Testis protezleri hastalara tedavi öncesi veya sonrasında önerilebilir. Psikolojik olarak kozmetik görüntüden rahatsız olan hastalarda testis protezi yerleştirilmesinin yaşam kalitesine pozitif etkisi vardır.

Kaynaklar

- Greenlee RT, Hill-Harmonn MB, Murray T et al. Cancer statistics. CA Cancer J Clin 2001;51: 15
- McGlynn KA, Devasa SS, Sigurdson AJ et al. Trends in the incidence of testicular germ cell tumors in the United States. Cancer 2003;97:63-70
- Che M, Tamboli P, Ro JY et al. Bilateral testicular germ cell tumors: twenty-year experience at M.D. Anderson Cancer Centre. Cancer 2002; 95: 1228-1233
- VanEchten J, Oosterhuis JW, Looijenga LHJ et al. No recurrent structural abnormalities apart from i(12p) in primary germ cell tumors of the adult testis. Genes Chromosomes Cancer 1995;14:133
- Dieckmann KP, Pichlmeier U. Clinical epidemiology of testicular germ cell tumors. World J of Urol 2004;22: 2-14
- Akdogan B, Divrik RT, Tombul T, Yazıcı S, Tasar Ç, Zorlu F, Ozen H. Bilateral Testicular germ cell tumors in Turkey: Increase in incidence in last decade and evaluation of risk factors in 30 patients. J Urol 2007;178:129
- Heidenrich A, Weissbach L, Holtl W et al. Organ sparing surgery for malignant germ cell tumors of the testis. J Urol 2001;166:2161
- Kuzgunbay B, Yaycioglu O, Soyupak B et al. Turkish Study Group of Public Awareness in Testicular Cancer. Public awareness of testicular cancer and self-examination in Turkey: A multicenter study of Turkish Urooncology Society. Urol Oncol. 2011 Mar 22
- Gilbert JB, Hamilton JB. Studies in malignant tumor of the testis. IV. Bilateral testicular cancer Cancer Res 1942;21:125
- Yossepowitch O, Baniel J. Role of organ-sparing surgery in germ cell tumors of the testis. Urology 2004;63:421
- Taberner J, Paz-Ares L, Salazar R et al. Incidence of contralateral germ cell testicular tumors in South Europe: report of the experience at two Spanish University hospitals and review of the literature. J Urol 2004;171:164
- Alan J Wein, Kavoussi LR, Novick AC, Partin Aw, Peters CA. Campbell-Walsh Urology. 9th ed. Philadelphia, Saunders Elsevier, 2007;893-958
- Zequi SC, DeCosta WH, Santana TBM et al. Bilateral testicular germ cell tumors: a systematic review. BJUI 2012; mar 19 doi: 10.1111/j.1464-410x.2012.11056.x
- Martinazzi M, Zampieri A, Martinazzi S et al. Proliferative activity of stage I testicular neoplasms: evaluation by image analysis of immunoreactive MIB-1. Pathologica 1998;90:783-787
- Oliver RT, Mead GM, Rustin GJ et al. Randomized trial of carboplatin versus radiotherapy for stage I seminoma: mature results on relapse and contralateral testis cancer rates in MRC TE19/EORTC 30982 study. J Clin Oncol 2011; 29: 957
- Oosterhuis JW, Looijenga LH. Current views on the pathogenesis of testicular germ cell tumors and perspectives for future research: highlights of the 5th Copenhagen workshop on carcinoma in situ and cancer of the testis. APMIS 2003;111:280
- Montironi R. Intratubular germ cell neoplasia of the testis: testicular intraepithelial neoplasia. Eur Urol 2002;41:651
- Dieckmann KP, Kulejewski M, Pichlmeier U et al. Diagnosis of contralateral testicular intraepithelial neoplasia in patients with testicular germ cell cancer: systematic two-site biopsies are more sensitive than a single random biopsy. Eur Urol 2007;51:175
- Loy V, Dieckmann KP. Prevalence of contralateral testicular intraepithelial neoplasia (carcinoma in situ) in patients with testicular germ cell tumor. Eur Urol 1993;23:120
- Dieckmann KP, Kulejewski M, Heinemann Y et al. Testicular biopsy for early cancer detection- objectives, technique and controversies. Int J Androl 2011;34:7-13
- Albers P, Albrecht W, Algaba F et al.EAU Guidelines on Testicular Update:2011 update. Eur Urol 2011;60:304
- Dieckmann KP, Lauke H, Michl U et al. Testicular germ cell cancer despite previous local radiotherapy to the testis. Eur Urol 2002; 41: 643
- Schmoll HJ, Souchon R, Krega S et al. European Germ Cell Cancer Consensus Group. European consensus on diagnosis and treatment of germ cell cancer: a report of the European Germ Cell Cancer Consensus Group (EGCCCG). Ann Oncol. 2004 Sep;15(9):1377-99.
- Dieckmann KP, Skakkebaek NE. Carcinoma in situ of the testis: review of biological and clinical features. Int J Cancer 1999; 83:815
- Ritchie J. Simultaneous bilateral tumors with unorthodox management. World J Urol 1984;5:74
- Billmire DF. Germ cell tumors. Surg Clin North Am 2006;86:489
- Lawrentschuk N, Zuniga A, Grabowski A et al. Partial orchiectomy for presumed malignancy in patients with a solitary testis due to a prior germ cell tumor: A large North American Experience. J Urol 2011;185: 508
- Chung PW, Jewett MA, Warde P. Testicular radiation for primary seminoma in a solitary testis. Can J Urol 2006;13: 2975
- Kratzic C, Schatzl G, Lackner J et al. Transcutaneous high intensity focused ultrasonography can cure testicular cancer in solitary testis. Urology 2006;67:1269
- Parker S, Armitage M. Experience with transdermal testosterone replacement for hypogonadal men. Clin Endoc 1999;50: 57