

Bilateral testis tümörlerinde tedavi yaklaşımları

Dr. Barış Kuzgunbay, Dr. Özgür Yayıoğlu

Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji Anabilim Dalı, Adana Uygulama ve Araştırma Merkezi, Adana

ABSTRACT

The incidence of bilateral testicular tumors is 1 to 4% and bilateral tumors may present as synchronous or metachronous disease. The most common histological type is seminoma. Testicular intraepithelial neoplasia (TIN) is accepted as a precursor lesion germ cell tumors. The incidence of contra-lateral TIN during radical orchiectomy is 4.9%. Many studies have shown that the secondary tumors have lower risk and better prognosis than the primary tumor, therefore these tumors can be treated by standard methods similar to the primary tumors. Testis sparing surgery is indicated only in select cases. Patients should receive hormone replacement therapy after bilateral orchiectomy. Additionally, issues such as testicular prosthesis placement and for those who have not fathered children yet or wish to have more sperm banking and assisted reproductive techniques should be discussed before surgery.

ÖZET

Testis tümörleri %1-4 oranında bilateral olarak görülmektedir. Bilateral testis tümörleri eş zamanlı (senkron) ya da farklı zamanlarda (metakron) olarak ortaya çıkabilmektedirler. Bilateral testis tümörlerinde en sık görülen histolojik tip seminomdur. Testiküler intraepitelyal neoplazinin (TIN) testiküler germ hücreli tümörlerin öncül lezyonu olduğu kabul edilmektedir. Testis tümörü nedeni ile radikal orşiyektomi ile beraber kontralateral testis biyopsisi yapılan hastaların %4.9'unda karşı taraf testiste TIN saptanmaktadır. Yapılan çalışmalarda ikincil gelişen tümörlerin histopatolojik açıdan daha düşük risk taşıdıkları, prognozunun daha iyi olduğu tespit edilmiş olup bu nedenle ikincil tümörlerin tedavisinin birincil tümörle aynı şekilde yapılabileceği vurgulanmıştır. Organ koruyucu cerrahi ise sadece kısıtlı durumlarda endike olabilmektedir. Bilateral orşiyektomi geçiren hastalarda testosteron replasman tedavisi gerekmektedir. Ayrıca bu hastalarda testis protezi yerleştirilmesi ve henüz çocuğu olmayan hastalara semen dondurulması ve yardımcı üreme teknikleri hakkında bilgi verilmesi ihmal edilmemesi gereken önemli konulardır.

Testis kanseri nadir görülmeyle birlikte, 15-35 yaş grubu erkeklerde en sık görülen malign tümörlerdendir. Testis kanseri, tüm erkek kanserlerinin %1-%1.5'ini, ürolojik tümörlerin ise %5'ini oluşturmaktadır. Testis tümörleri %1-4 oranında bilateral olarak görülmekte olup bu tümörlerin yaklaşık yarısında tek veya çift taraflı inmemiş testis öyküsü bulunmaktadır. Bilateral testis tümörleri eş zamanlı (senkron) ya da farklı zamanlarda (metakron) olarak ortaya çıkabilmektedirler. Eşzamanlı bilateral testis tümörlerinin görülme sıklığı ise %1 ile %2.8 arasında değişmektedir (1).

Her iki testiste görülen tümör genellikle aynı histolojik tiptedir. Farklı tipte germinal tümör görülme oranı ise %15'tir. Bilateral testis tümörlerinde en sık görülen histolojik tip ise seminomdur (%48). Nonseminom (%15) ve nongerminal (%22) daha az sıklıkla görülmektedir (1). Elli yaşından sonra rastlanan en sık testis tümörü lenfomadır ve lenfoma hastalarının yaklaşık %35'inde testiküler tutulum mevcuttur (2). Tutulum genellikle bilateraldir ve metakron olarak görülmektedir.

Testiküler intraepitelyal neoplazi (TIN), karsinoma insitu testis (CIS) ve intratübüler germ hücreli neoplazi (IGCNU) aynı histolojik oluşumu ifade eden farklı ifadeler olup testiküler germ hücreli tümörlerin öncül lezyonu olduğu genel olarak kabul görmektedir (3, 4, 5, 6). TIN şu gerekçelerle öncül lezyon olarak kabul edilmiştir: (a) testis biyopsisinde tespit edildikten sonraki ortalama 5 yıl içerisinde

“Testis tümörü nedeni ile radikal orşiyektomi ile beraber kontralateral testis biyopsisi yapılan hastaların %4.9'unda (%4 ile %13.5) karşı taraf testiste TIN saptanmıştır (9).”

hastaların %50'sinde invaziv testis kanseri gelişmektedir, (b) testis kanseri açısından risk taşıyan gruplarda sıklıkla görülmektedir, (c) spermatositik seminoma ve prepübertal germ hücreli tümörler hariç testiküler germ hücreli tümörlere çok yakın komşuluktaki seminifer tübüllerinde bulunmaktadır (3, 7). TIN invaziv bir neoplazm değildir ve asemptomatiktir. Testiküler biyopsilerde mikroskopik bulgu olarak tespit edilir. Testis biyopsileri ile yüksek hassasiyetle tespit edilebilirler. Eğer TIN bir testisin hacim olarak %2'den fazlasını tutmuşsa tek bir biyopsi olguların %50'sini yakalayabilmekte, eğer tutulum %10'un üzerinde ise tüm olgular yakalanabilmektedir. Genel olarak, 3 mm çapında bir veya iki spesmen ile tüm olgular tespit edilebilir. Bilateral TIN oranlarının yüksek olmasından dolayı da bilateral biyopsi önerilmektedir (8). Testis tümörü nedeni ile radikal orşiyektomi ile

beraber kontralateral testis biyopsisi yapılan hastaların %4.9'unda (%4 ile %13.5) karşı taraf testiste TIN saptanmıştır (9). Bu nedenle testis tümörü saptanan hastalara kontralateral biyopsi öneren görüşler vardır. Ancak, kontralateral testis biyopsilerinin %95'inde kanser çıkmayacağı düşünüldüğünde biyopsinin gerekliliği tartışmalıdır. Bu durumla ilgili olarak literatürde bir takım çelişkili bilgiler yer almaktadır. Albers ve arkadaşlarının bilateral germ hücreli testis tümörü tanısı konulan 30 hastayı (25 metakron, 5 senkron) içeren çalışması sonucunda, ikincil tümörlerin histopatolojik açıdan daha düşük risk taşıdıkları, proliferasyon ve vasküler invazyon oranlarının birincil tümöre göre daha düşük olduğu, metastaz oranının çok nadir olduğu ve prognozunun daha iyi olduğu tespit edilmiş ve tüm hastalarda kendi kendine testis muayenesinin ve yakın takibin erken tanıda yeterli olabildiği vurgulanmıştır. Kontralateral biyopsinin de hastayla tartışıldıktan sonra tedavi seçenekleri arasına girebileceği ancak hayati önem taşımadığı belirtilmiştir (4). Ayrıca Münih'ten yapılan bir çalışmada 1979 ile 2003 yılları arasında testiküler germ hücreli tümör tanısı ile takip ve tedavi edilen 1180 hastanın 47 (%4)'ünün bilateral testis tümörü olduğu ve bunların 14'ünün senkron, 33'ünün ise metakron olarak görüldüğü rapor edilmiştir. Ortalama 37 aylık takipte bilateral senkron tümürlü nedeni ile tedavi edilmiş tüm hastaların hastaliksız olarak yaşamakta olduğu bildirilmiştir. Metakron hastalarda ikincil tümörün ortalama 71 ayda ortaya çıktığı, 30 hastada evre I, 1 hastada evre II ve 2 hastada evre III tümör olduğu ve aynı şekilde tedavi edildikten sonra ortalama 41 aylık takiplerinde tüm hastaların hastaliksız olarak hayatlarını sürdürdükleri bildirilmiştir. Bu sonuçlar ışığında araştırmacılar TIN erken tanısı için hastalara rutin kontralateral biyopsi önermemişlerdir (10). Literatürde bu konuyla ilgili en geniş çalışma Holzbeierlein ve arkadaşlarının New York Memorial Sloan Kettering Kanser hastanesinden yapılan 1950 ile 2001 yılları arasında testis tümörü tanısı ile tedavi edilen 3984 hasta kapsayan

“Ayrıca seminom tanısı olan hastalarda, bilateral testis tümörü insidansının nonseminomatöz germ hücreli kanseri olan hastalara göre daha fazla olduğu tespit edilmiştir.”

çalışmadır. Merkezin 51 yıllık deneyiminin aktarıldığı bu çalışmada, hastaların 58'inde (%1.5) bilateral testis tümörü saptanmıştır. On (%17) hastada testis tümörleri senkronize olarak bulunmuştur. Bu tümörlerde en sık tespit edilen histolojik tip seminomdur. Hastaların 48 (%83)'inde testis tümörleri metakron olarak ortaya çıkmıştır. İkincil tümörler hastaların kendi kendine muayenesi sırasında veya hekimin muayenesi sonucunda saptanmıştır. Birincil ve ikincil tümörlerin tespit edilme aralığı ortalama olarak 50.5 aydır. Metakron tümörlerde de en sık rastlanılan histolojik tip seminomdur. Bu çalışmada da ikincil tümör tespit edildiğinde genelde düşük evrede olduğu ve tedavinin histolojik tip esas alınarak uygulanması gerektiği belirtilmiştir (11). M. D. Anderson Kanser Merkezinin 20 yıllık tecrübelerini aktardığı, 2431 testis tümörü tanısı almış hastaları içeren çalışmasında bilateral testis tümörü insidansı %1 olarak tespit edilmiştir. Ayrıca seminom tanısı olan hastalarda, bilateral testis tümörü insidansının nonseminomatöz germ hücreli kanseri olan hastalara göre daha fazla olduğu tespit edilmiştir. Buna ek olarak genç yaşta (ikinci ve üçüncü dekat) seminom gelişen hastalarda kontralateral tümör gelişme riskinin daha fazla olduğu bildirilmiştir. Bilateral testis tümörü tanısı konulan hastaların uygun tedavi ile sonuçlarının mükemmel olduğu da bildirilmiştir (12). Akdoğan ve arkadaşlarının Türkiye'de yaptığı çalışmada, testis tümörü tanısı ile tedavi edilen 987 hastanın 30'unda (3%) bilateral testis tümörü tespit edilmiştir. Hastaların hiçbirine kontralateral testis biyopsisi yapılmamıştır. Hastaların 6'sında senkron 24'ünde ise metakron olarak bilateral testis tümörü bulunmuştur. Metakron tümörlerde ikincil testis tümörü ortalama 75 ay sonra gelişmiştir. Seminomların bilateral testis tümörü açısından iki kat daha fazla risk taşıdığı da bildirilmiştir. Senkron tümörlerin aynı histolojik tipte olduğu, metakron tümörlerin çoğunun ise evre I olduğu tespit edilmiştir. Uygun tedavi ile sonuçların mükemmel olduğu, hastaların birincil tümörlerine göre 128, ikincil tümörlerine göre 47 aylık takiplerinde hastaliksız olarak hayatlarını sürdürmekte olduğu bildirilmiştir. Bu çalışmada da kontralateral testis biyopsisinin hayati önem taşımadığı vurgulanmıştır (13). TIN tedavisi olarak düşük doz (18-20 Gy) radyoterapi önerilmektedir (14). Bununla beraber 5 yıl içinde hem TIN hem de testis tümörünün tekrar edebileceği unutulmamalıdır (15).

Yapılan çalışmalarda ikincil gelişen tümörlerin histopatolojik açıdan daha düşük risk taşıdıkları, prognozunun daha iyi olduğu tespit edilmiş olup bu nedenle ikincil tümör-

lerin tedavisinin birincil tümörle aynı şekilde yapılabileceği, ayrıca, radyasyon dozlarının kısıtlanabileceği ve hatta birincil tümöre daha önce uygulandıysa ikincil tümöre uygulanmayabileceği vurgulanmıştır (16).

Bilateral testis tümörü tedavisinde radikal orşiektomiye alternatif olarak organ koruyucu cerrahi umut verici sonuçlarına rağmen hala deneysel aşamadır. Senkronize bilateral tümörlerde, metakron kontralateral tümörlerde, operasyon öncesi normal testosteron seviyesine sahip soliter testis tümörlerinde, eğer tümör 20 mm'den küçük veya tümör hacmi testis hacminin %30'undan az ve organa sınırlı ise, tümör tabanından alınan biyopsiler negatif ise ve kalan testis parankiminde TIN mevcut değil ise parsiyel orşiektomi endikasyonu vardır (1,17). Fizyolojik androjen üretimi, vücut görüntüsünü iyi olması ve fertilitenin devam edebilmesi gibi avantajlarına karşın rekürrens riski taşımaktadır. Ayrıca parsiyel orşiektomi yapılan hastalarda %82'ye varan oranlarda TIN beraberliği mevcuttur ve daha sonra adjuvan radyoterapiye (20Gy) gereksinim duyulmaktadır. Radyoterapi sonrası infertilite ve Leydig hücre disfonksiyonu gelişecektir. Bu nedenle bu tedavi seçeneği hasta ile ayrıntılı olarak tartışıldıktan sonra bu konuda tecrübeli merkezlerde yapılması önerilmektedir (17). Bu konuyla yapılmış çalışmaların en geniş Heidenrieck ve arkadaşlarının ortalama tümör çapı 15 mm olan 73 hastayı içeren çalışmasıdır (18). Hastaların %82'sinde beraberinde TIN saptanarak radyoterapi ile tedavi edilmiştir. Parsiyel orşiektomi yapılan hastaların ortalama 7 yıl takipten sonra 72 (%99)'ünün hastaliksız olduğu, birinde sistemik rekürrens geliştiği ve hastanın kaybedildiği bildirilmiştir. Ayrıca TIN olmayan 4 hastada rekürrens geliştiği ve bunların radikal orşiektomi ile başarılı bir şekilde tedavi edildiği bildirilmiştir.

Bilateral orşiektomi geçiren hastalarda testosteron replasman tedavisi gerekmektedir. Bu amaçla çeşitli testosteron preparatları geliştirilmiştir. Oral testosteron preparatları kullanım kolaylığı sağlamaktadır ancak serum testosteron düzeyi dalgalanmalar gösterdiği için komplet hipogonadizmde önerilmemektedir (19). İntramüsküler testosteron enjeksiyonlarının 2-3 haftalık aralıklı kullanımını esnasında, serum testosteron düzeyini suprafizyolojik düzeye çıkarma ve buna bağlı da yan etki görülme riski mevcuttur (20). Transdermal yama preparatları serum testosteron düzeyini kontrollü salınımları ile diğer preparatlara göre daha stabil düzeyde tutabilmektedirler. Skrotal cilde yapılandırılan bu preparatların cilt irritasyonu gibi yan etkileri görülebilmektedir (20). Testoste-

“National Institute of Clinical Excellence (NICE) bildirimlerine göre radikal orşiyektomi uygulanacak her hastaya testis protezi önerilmeli ve kabul eden hastalara orşiyektomi esnasında yerleştirilmelidir (21).”

ron implantları cilt altına yerleştirildikten sonra kontrollü şekilde testosteronu dolaşıma salgılar ve yaklaşık 4-6 ayda fizyolojik testosteron seviyesine ulaşılabilir (20). İmplantların enfeksiyon ve yerinden çıkma gibi komplikasyonları mevcuttur. Testosteron replasman tedavisi boyunca serum testos-

teron seviyesi sürekli kontrol edilmelidir. Suboptimal testosteron seviyeleri osteoporozu neden olabileceğinden dolayı hastalara düzenli kemik dansitometri ölçümü yapılması önerilmektedir. Suprafizyolojik testosteron dozlarının prostat kanseri riskini arttırdığını gösteren kanıtları olmasa da yaşlı hastalar prostat kanserini açısından taranmalıdır. Prostat kanseri olan olgularda hormon replasmanı kontraendikedir. Ayrıca polisitemi, artmış kardiyak risk, lipoprotein metabolizması ve insülin direnci bozuklukları gibi yan etkileri de mevcuttur (20). Bu nedenlerden dolayı bilateral orşiyektomi sonrası gelişen hipogonadizm tedavisini ve takibini konusunda endokrinoloji uzmanları ile yakın işbirliği uygun olacaktır.

Bilateral orşiyektomi ile tedavi edilen bilateral testis tümürlü hastalarda tartışılan diğer bir konu da testis protez uygulamalarıdır. National Institute of Clinical Excellence (NICE) bildirimlerine göre radikal orşiyektomi uygulanacak her hastaya testis protezi önerilmeli ve kabul eden hastalara orşiyektomi

enasında yerleştirilmelidir (21). Testis protezi uygulanan hastaların yaşam kalitesi sorgulandığında hastaların %68'inin memnun olduğu, %5-10'unun ise protez takılmasından dolayı pişman olduğu belirlenmiştir. Pişmanlık ifade eden hastaların en sık implantın yüksek ve doğal olmamasından şikayetçi oldukları belirtilmiştir (22, 23). Bilateral orşiyektomi planlanan ve henüz çocuğu olmayan hastalara semen dondurulması ve diğer yardımcı üreme teknikleri hakkında bilgi verilmesi de önerilmektedir (21).

Sonuç olarak tek taraflı testis tümörlerinde uygulanan standart tedavinin bilateral testis tümörlerinin tedavisinde de geçerliliğini korumaktadır. Kontralateral testis biyopsisi hayati önem taşımamaktadır. Organ koruyucu cerrahi ise sadece kısıtlı durumlarda endike olabilmektedir. Ayrıca tümörün tedavisi kadar tedavi sonrası hastanın içinde bulunacağı durumun dikkate alınması ve hastaya fizyolojik, psikolojik ve psikoseksüel destek verilmesi de son derece önemlidir.

Kaynaklar

1. Alan J.Wein, Kavoussi LR, Novick AC, Partin AW, Peters CA. Campbell-Walsh Urology. 9th ed. Philadelphia, Saunders Elsevier, 2007;893-958.
2. Vitolo U, Ferreri AJ, Zucca E. Primary testicular lymphoma. Crit Rev Oncol Hematol. 2008 Feb;65(2): 183-9.
3. Montironi R. Intratubular germ cell neoplasia of the testis: testicular intraepithelial neoplasia. Eur Urol. 2002 Jun;41(6): 651-4.
4. Albers P, Goll A, Bierhoff E, Schoeneich and Muller SC. Clinical course and histopathological risk factor assessment in patients with bilateral testicular germ cell tumors. Adult Urology 1999;54: 714-8.
5. Hoei-Hansen CE, Rajpert-De Meyts E, Daugaard G, Skakkebaek NE. Carcinoma in situ testis, the progenitor of testicular germ cell tumours: a clinical review. Ann Oncol. 2005 Jun;16(6): 863-8.
6. Dieckmann KP, Skakkebaek NE. Carcinoma in situ of the testis: review of biological and clinical features. Int J Cancer. 1999;83: 815-22.
7. Skakkeback NE, Berthelsen JG, Muller J. Carcinoma-in-situ of the undescended testis. Urol Clin North Am. 1982 Oct;9(3): 377-85.
8. Dieckmann KP, Loy V. The value of the biopsy of the contralateral testis in patients with testicular germ cell cancer: the recent German experience. APMIS. 1998 Jan;106(1): 13-20.
9. Loy V, Dieckmann KP. Prevalence of contralateral testicular intra-epithelial neoplasia (carcinoma in situ) in patients with testicular germ cell tumour. Eur Urol. 1993;23: 120-2.
10. Hentrich M, Weber N, Bergsdorf T, Liedl B, Hartenstein R, Gerl A. Management and outcome of bilateral testicular germ cell tumors: Twenty-five year experience in Munich. Acta Oncol. 2005;44(6): 529-36.
11. Holzbeierlein JM, Sogani PC, Sheinfeld J. Histology and clinical outcomes in patients with bilateral testicular germ cell tumors: the Memorial Sloan Kettering Cancer Center experience 1950 to 2001. J Urol. 2003 Jun;169(6): 2122-5.
12. Che M, Tamboli P, Ro JY, Park DS, Ro JS, Amato RJ, Ayala AG. Bilateral testicular germ cell tumors: twenty-year experience at M. D. Anderson Cancer Center. Cancer. 2002;95: 1228-33.
13. Akdogan B, Divrik RT, Tombul T, Yazici S, Tasar C, Zorlu F, Ozen H. Bilateral testicular germ cell tumors in Turkey: increase in incidence in last decade and evaluation of risk factors in 30 patients. J Urol. 2007 Nov;178(5): 2222-3.
14. Giwercman A, Von der Maase H, Berthelsen JG, Rorth M, Bertelsen A, Skakkebaek NE. Localised irradiation of the testis with carcinoma in situ: effects on Leydig cell function and eradication of malignant germ cells in 20 patients. J Clin Endocrinol Metabolism. 1991;73: 596-603.
15. Dieckmann KP, Lauke H, Michl U, Winter E, Loy V. Testicular germ cell cancer despite previous local radiotherapy to the testis. Eur Urol. 2002;41: 643-50.
16. Barrass BJ, Jones R, Graham JD, Persad RA. Practical management issues in bilateral testicular cancer. BJU Int. 2004 Jun;93(9): 1183-7.
17. Albers P, Albrecht W, Algaba F, Bokemeyer C, Cohn-Cedermark G, Horwich A, Laguna MP. Guidelines on Testicular Cancer. Eur Urol. 2008;53(3): 478-516.
18. Heidenreich A, Weissbach L, Höltl W, Albers P, Kliesch S, Köhrmann KU, Dieckmann KP; German Testicular Cancer Study Group. Organ sparing surgery for malignant germ cell tumour of the testis. J Urol. 2001;166: 2161-5.
19. Parker S, Armitage M. Experience with transdermal testosterone replacement for hypo-gonadal men. Clin Endocrinol. 1999;50: 57-62.
20. Zitzmann M, Nieschlag E. Hormone substitution in male hypo-gonadism. Mol Cellular Endocrinol 2000;161: 73-88.
21. NICE. Improving outcomes in urological UK, National Institute for Clinical Excellence. September 2002.
22. Ashead J, Khoubehl B, Wood J, Rustin G. Testicular implants and patient satisfaction: a questionnaire-based study of men after orchidectomy for testicular cancer. BJU Int. 2001;88: 559-62.
23. Inrocci L, Bosch JL, Slob AK. Testicular prostheses, body image and sexual function. BJU Int. 1999;84: 1043-5.