

# Testis tümörlerinde solid organ tutulumuna yaklaşım nasıl olmalıdır?

Dr. Murat Koşan

Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi, 2. Üroloji Kliniği, Ankara

## ABSTRACT

Testicular cancer is the role model of a curable cancer. About 10% of patients initially present with advanced disease and tumor spread to the lungs. However, even with adverse prognostic parameters these patients experience an impressive survival if treated by a multimodality management of chemotherapy and surgery. The combination of cisplatin, bleomycin, and etoposide has become the gold standard in this disease. Patients can be divided into good, intermediate, and poor prognosis groups. Patients with poor prognosis disease are much more likely to fail conventional chemotherapy and are candidates for dose-intensive protocols or transplants as first-line treatment. Surgery in advanced testicular tumors is an integral part of the multimodality treatment. However, the indications for surgery in testis cancer have changed over the last 10 years. Surgery in metastatic disease may even be beneficial for patients with recurrent tumors, patients with persisting marker elevations during chemotherapy, or patients with late relapse of the disease. Treatment paradigms and follow-up strategies for the different stages of testicular germ cell tumors continue to be defined and refined, as research in these areas continues.

## ÖZET

Testiküler kanser kür sağlanabilen kanserler içinde bir rol-modelidir. Bunların %10 kadarı tanı anında metastatik evrededir ve tümör akciğere yayılmış durumdadır. Kemoterapi ve cerrahi içeren multimodal tedavilerle bu kötü prognozlu hastalarda daha iyi yaşam süreleri sağlanabilir. Bu hastalarda altın standart, sisplatin, bleomisin ve etoposid (BEP) kombinasyonudur. Hastalar iyi, orta ve kötü prognoz gruplarına ayrılabilir. Kötü prognozlu hastalara ek tedaviler ve farklı modaliteler önerilmektedir. Optimum tedavinin ne olması gerektiği konusundaki tartışmalar devam etmektedir. Cerrahi bu tip ileri evre tümörlerde multimodal tedavinin bir parçasıdır. Ancak, bu tedavi ile ilgili yaklaşımlar da son 10 yılda değişmiştir. Cerrahi, rekürrens gösteren, kemoterapi süresince yüksek kalan tümör belirleyicisi olan ve geç relaps gösteren hastalarda fayda sağlamaktadır. Testiküler germ hücreli tümörlerdeki tedavi protokolleri ve takip stratejilerinin tanımlanması ve düzenlenmesi için çalışmalar devam etmektedir.

15-35 yaş grubundaki en yaygın malign tümörler olarak karşılaştığımız testis tümörleri, gelişmekte olan multimodal tedaviler sayesinde yıllar içinde artan bir kür oranına sahiptir (1). Tanı yöntemlerindeki gelişmeler, tümör belirteçlerinin daha etkin olarak kullanılması, kemoterapi rejimlerinde, cerrahi uygulamalarda artan deneyim ve gelişmeler artan yaşam süresini de beraberinde getirmiştir. Testis tümörlerinin çeşitli histolojik tipleri bulunmakla birlikte, %90-95 oranında germ hücreli tümörler gözlenmektedir (2). Sisplatin temelli kemoterapi protokolleri altın standart olarak sunulmakta, ancak toksisiteye yönelik kombinasyon ve doz çalışmaları devam etmektedir (3). Özellikle BEP (Bleomisin, Etoposid, Sisplatin) tedavi protokolünün standart tedavi olmasının ardından risk grupları ve prognostik faktörler üzerinde çalışılmıştır. Primer tümörün lokalizasyonu, histolojik alt gruplar, metastaz bölgesinin akciğer ve akciğer dışı organları kapsamı, alfa-fetoprotein beta-HCG ve Laktat hidrogenaz düzeylerinin tanı ve takip sırasındaki durumu çok merkezli çalışmalarda önemli bulunmuştur (4). Germ hücreli tümörler, International Germ Cell Cancer Collaborative Group (IGCCG); International Germ Cell Consensus Classification adı altında prognoz gruplarına göre sınıflandırılmıştır. Tablo 1'de bu gruplandırma gösterilmektedir. Akciğer dışı organ tutulumunun

varlığı (Karaciğer, beyin, kemik gibi) kötü prognoz göstergeleridir. Bu grupta 5 yıllık toplam sağkalım %48 olarak gözlenmektedir.

Genel olarak yüksek sağkalım oranları beklenen testis tümörlerinde düşük evrelerde bile ortaya konabilen risk faktörlerinin belirlenmesi ve doğru evrelemeye yönelik testlerin titizlikle yürütülmesi önemlidir. Avrupa Üroloji Birliği (EAU) kılavuzlarına göre uygulanan standart tümör belirleyicilerin yanı sıra abdominopelvik bilgisayarlı tomografi, abdominal tomografi sonucu negatif seminomlarda toraks taraması, Non-seminomatöz Germ Hücreli Tümörlerde (NSGHT) toraks bilgisayarlı tomografi ile tarama, gereğinde MRI, özellikle seminomlarda rezidüel kitlenin takibinde PET scan önerilen tanı yöntemleridir (2).

*“En sık tutulan organ akciğerdir. Ayrıca karaciğer, beyin, kemik, böbrek, sürrenal bez, gastrointestinal organlar ve dalak tutulumu bildirilmektedir (5).”*

**Tablo 1.** Metastatik germ hücreli tümörler için prognostik gruplar (International Germ Cell Concensus Classification; IGCCCG)

#### **İyi prognozlu grup**

##### **Non-seminomatöz (%56)**

5 yıllık progresyonsuz sağkalım: %89  
5 yıllık sağkalım: %92

Testis/retroperitoneal tümör  
Akciğer dışı organ tutulumu yok  
AFP < 1000 ng/ml  
hCG < 5000 IU/L  
LDH < 1.5 x ULN

##### **Seminom (%90)**

5 yıllık progresyonsuz sağkalım: %82  
5 yıllık sağkalım: %86

Herhangi bir alanda tümör  
Akciğer dışı organ tutulumu yok  
AFP normal  
hCG herhangi bir değer  
LDH herhangi bir değer

#### **Orta prognozlu grup**

##### **Non-seminomatöz (%28)**

5 yıllık progresyonsuz sağkalım: %75  
5 yıllık sağkalım: %80

Testis/retroperitoneal tümör  
Akciğer dışı organ tutulumu yok  
AFP 1000 - 10000 ng/ml ya da  
hCG 5000 - 50000 IU/L ya da  
LDH 1.5 - 10 x ULN

##### **Seminom (%10) (kriterlerin herhangi biri +)**

5 yıllık progresyonsuz sağkalım: %67  
5 yıllık sağkalım: %72

Herhangi bir alanda tümör  
Akciğer dışı organ tutulumu var  
AFP normal  
hCG herhangi bir değer  
LDH herhangi bir değer

#### **Kötü prognozlu grup**

##### **Non-seminomatöz (%16)**

5 yıllık progresyonsuz sağkalım: %41  
5 yıllık sağkalım: %48

Primer mediastinal tümör  
Akciğer dışı organ tutulumu var  
AFP > 1000 ng/ml ya da  
hCG > 50000 IU/L ya da  
LDH > 10 x ULN

##### **Seminom**

Bu grupta hasta tanımlanmamıştır

**Tablo 2.** Testis tümörlerinde metastatik hastalık için prognostik faktörler. (EAU Guidelines 2009)

<b>Seminom</b>	<b>Non- seminom</b>
<b>Patolojik (Evre I için)</b> Histopatolojik tip - Tümör büyüklüğü (>4 cm) - Rete testis invazyonu	- Vasküler/lenfatik, peritümöral invazyon - > %70 proliferasyon hızı - Embriyonal karsinom oranını > %50
<b>Klinik faktörler (Metastatik hastalık)</b> - Primer yerleşim yeri - Tümör belirleyici düzeyleri - Non-pulmoner organ tutulumunun varlığı	

Evre I testis tümörlerinde metastatik hastalık için belirlenen patolojik faktörler ve metastatik hastalık için klinik risk faktörleri de EAU kılavuzlarında Tablo 2'de gösterildiği şekilde sunulmuştur.

Tümör belirteçleri; Germ hücreli tümörlerde tanı aşamasının yanı sıra prognoz ve tedavide önemli yer tutmaktadır. Orşiyektomi sonrası yüksek belirleyici düzeylerinin tespit edilmesi, kemoterapi gerekliliğini ve yüksek evreyi işaret etmektedir. Bu hastalar kötü prognostik grupta iseler daha agresif tedaviler düşünülmelidir.

Metastatik ileri evre testis tümörlerinin değerlendirilmesinde yayılımın bir düzen içinde olduğunun bilinmesi gereklidir. Öncelikle lenfatik yayılım beklenmelidir. Sonra hematojen yayılım ve organ tutulumları gözlenir. %5 oranındaysa retroperitoneal tutulum olmaksızın organ tutulumu bildirilmiştir (5). En sık tutulan organ akciğerdir. Ayrıca karaciğer, beyin, kemik, böbrek, sürrenal bez, gastrointestinal organlar ve dalak tutulumu bildirilmektedir (5).

Metastatik hastalık varlığının değerlendirilmesinde serum tümör belirteçlerinin yarı

ömrü, lenf nodu yayılımı yolunun değerlendirilmesi ve organ tutulumunun olup olmadığı gözden geçirilmelidir;

EAU 2009 kılavuzlarında önerilen kriterler şunlardır;

- Orşiyektomi sonrası serum tümör belirteçlerinin yarı ömrü
- Retroperitoneal, supraklavikular lenf nodlarının ve karaciğerin değerlendirilmesi
- Mediastinal nodal veya akciğer tutulumunun bulunup bulunmadığı
- Şüphelenilirse, kemik ve beyin metastazı yönünden hastanın değerlendirilmesi

Akciğer grafisi rutin toraks değerlendirmesi için kullanılır. Toraks ve mediastenin değerlendirilmesi için tomografi en duyarlı yöntemdir. NSGHT'de özellikle önerilmesinin nedeni, %10 oranında hastaların küçük subpleval nodlarla belirti verebilmesidir (6). Toraks tomografisi NSGHT'li tüm hastalara önerilirken seminomlarda pozitif abdominal tomografi bulgular varsa önerilmektedir. Organ tutulumlarında şüphelenilirse ileri değerlendirmeler olarak beyin ve spinal tomografi, kemik taraması ve karaciğerin ultrasonografik değerlendirilmesi önerilmektedir (7).

#### **Metastatik hastalıkta sistemik tedavi**

İleri evre hastalıkta standart tedavi üç veya dört kür BEP (21 günlük aralıklarda; 1., 5. günlerde 20 mg/m<sup>2</sup> Sisplatin, 10 mg/m<sup>2</sup> Etoposid ve 1., 8. ve 15. günlerde 30 mg Bleomisin) protokoldür. İyi prognozlu grupta ise 3 kür BEP uygulanır. Eğer Bleomisin kontrendike ise 4 kür EP önerilir (8, 9). Hematopoetik yönden hastaların takibi gereklidir.

Orta risk gruplarında 5 yıllık yaşam beklentisi %80'dir. Akciğer dışı organ metastazı bulunmamaktadır ve 4 kür BEP standart tedavidir(8, 10).

Kötü prognostik grup; bu grup seminomlar için tanımlanmamıştır. Bu grupta NSGHT için akciğer dışı organ metastazları bulunur. Yine standart tedavi 4 kür BEP protokoldür.

*“Kötü prognozlu grupta hastalığın hızlı ilerleme riski bulunduğundan kemoterapinin olabildiğince erken başlanması önemlidir (10). Standart BEP protokolünde kür oranları % 60-70 civarında bildirilmektedir.”*

**Tablo 3.** Standart kemoterapi şemaları (EAU Guidelines 2009)

Ajanlar	Doz	Uygulama günleri
<b>PEI/VIP</b>		
Sisplatin	20 mg/m <sup>2</sup>	1-5. günler
Etoposid	75-100 mg/m <sup>2</sup>	1-5. günler
İfosfamid	1.2 g/m <sup>2</sup>	1-5. günler
<b>TIP</b>		
Paklitaksel	250 mg/m <sup>2</sup>	1. gün 24 saatlik infüzyon
İfosfamid	1.5 g/m <sup>2</sup>	2-5. günler
Sisplatin	25 mg/m <sup>2</sup>	2-5. günler
<b>VelP</b>		
Vinblastin	0.11 mg/kg	1 ve 2. günler
İfosfamid	1.2 g/m <sup>2</sup>	1-5. günler
Sisplatin	20 mg/m <sup>2</sup>	1-5. günler

Bu grupta farklı daha toksik kemoterapi rejimleri de önerilmektedir. Bu konudaki çalışmaların ve protokollerin yoğun olarak bulunması uzun süreli sağkalım oranlarının düşük olmasıyla ilişkilendirilebilir ve bu konuda yoğun çalışmaların yapılması ve farklı protokollerin ortaya konmasına neden olmaktadır.

Germ hücreli tümörlerin %20-25 kadarında karaciğer, akciğer veya kemik metastazları görülebilmektedir. Bu hastalarda kemoterapi ve residüel hastalık için yapılan cerrahi tedavilerle başarı oranları arttırılabilmektedir (4). İfosfamid ile yapılan çalışmalar bu grup hastalarda yoğunlaşmıştır. Ancak 4 kür Sisplatin, Etoposid ve İfosfamid protokolünün benzer etkinlik oranlarına rağmen yüksek toksisiteye sahip olduğu gösterilmiştir (11). Bir çok randomize çalışmada da kötü prognostik grupta yüksek doz tedavilerin faydasının olmadığı gösterilmiştir (12). Bu grup hastaların tedavisinde tümör belirleyicilerinin serum düzeylerinin önemli olduğu bilinmektedir. Normal belirteç düzeylerinde rezidüel hastalık varlığı araştırılmalı, gereğinde cerrahi prosedürler önerilmelidir. Canlı tümör saptanırsa 2 kür daha EP eklenmeli ve tümör belirteç takibine devam edilmelidir. Tümör belirteçlerinde düşüş sağlanamazsa yeni görüntüleme yöntemlerine geçilmelidir (13). Genel kondisyonu düşük (Karnofsky < %50), geniş karaciğer infiltrasyonu (> %50) ve pulmoner infiltrasyonu olan hastaların tedavisinde henüz bir fikir birliği sağlanamamıştır (2). Çeşitli kemoterapi şemaları Tablo 3'de gösterilmiştir.

Kötü prognozlu grupta hastalığın hızlı ilerleme riski bulunduğundan kemoterapinin olabildiğince erken başlanması önemlidir (10). Standart BEP protokolünde kür oranları %60-70 civarında bildirilmektedir. Kurtarma tedavilerindeki başarısından yola çıkılarak, Vinblastin, İfosfamid ve Cisplatin rejimi (VelP) standart BEP protokolüyle karşılaştırılmış ancak yaşam süreci avantajı olmadığı gibi daha

toksik olduğu gösterilmiştir. (10, 11). Nichols ve ark'ın yüksek doz sisplatinle yaptıkları çalışmada da artan toksisiteye rağmen, yaşam süresi avantajı sağlanamamıştır (14).

Yüksek doz kemoterapi ve olog kemik iliği transplantasyonu yine kötü prognostik grupta denenmiştir. Komplet yanıt oranı %35-45 ve uzun dönem yaşam oranları %25 olarak bildirilmiştir (15). Bu tedavi modalitesinin ilk basamak tedavi olarak denemesi de gündeme gelmiştir, çünkü bu grup yüksek tedavi başarısızlığı ve ölüm oranlarıyla karşılaşmaktadır. Memorial Sloan Kettering grubun çalışmasında, 4 kür BEP sonrasında uygulanan 2 kür Etoposid ve karboplatin ve beraberinde kemik iliği transplantasyonu ile yaklaşık olarak hastaların %50'sinde hastalıklı sağkalım bildirilmiştir (16). Yine kötü prognostik grupta periferik stem-cell uygulaması ile yüksek doz kemoterapi kombinasyonu da denebilecek bir tedavi yöntemidir.

### Sistemik kurtarma tedavileri

Seminomlarda, birinci basamak tedavilerden sonra relaps gözleendiğinde Sisplatin temelli tedavilerde uygulanan kurtarma kemoterapilerinde başarı oranı %50 civarındadır. 4 kür VIP, 4 kür TIP veya 4 kür VelP protokolleri seçilebilir (17). NSGHT'de de aynı protokoller seçilir. Uzun dönem remisyon oranları ise %15-40 oranında bildirilmiştir (18).

Kurtarma tedavilerinde cevap oranlarını belirleyen faktörler;

- Primer tümörün yerleşimi ve histolojik tipi
- Birinci basamak tedaviye verilen yanıt oranları
- Remisyonda kalış süresi
- Tümör belirteç düzeyleridir.

Yüksek doz tedavilerin belirgin avantajı, iyi prognozlu hastalarda gözlenmezken; kötü prognozlu hastalarda yaşam süresine

katkısı olabileceği bildirilmiştir (19, 20). Tedaviye dirençli germ hücreli tümörlerde yeni ajanlarda denenmiştir. Oxaliplatin'le yapılan az sayıda ancak oldukça kötü prognostik özellikler içeren hasta grubunda, göreceli olarak düşük cevap oranı (%13) gözlenmiştir (21). Gemsitabin ve Paklitaksel kombinasyonu, kemoterapi ve cerrahi yünden kür şansı olmayan 30 hastada denenmiş %21,4'ünde cevap alınmış, bunların yarısında komplet yanıt gözlenmiştir (22). Kurtarma tedavilerine eklenen Irinotecan'la yapılan tek ajanlı tedavilerde düşük başarı oranları gözlenmiş olup, Sisplatinle kombine kullanımlarında %50'ye varan yanıt oranları rapor edilmiştir (23, 24).

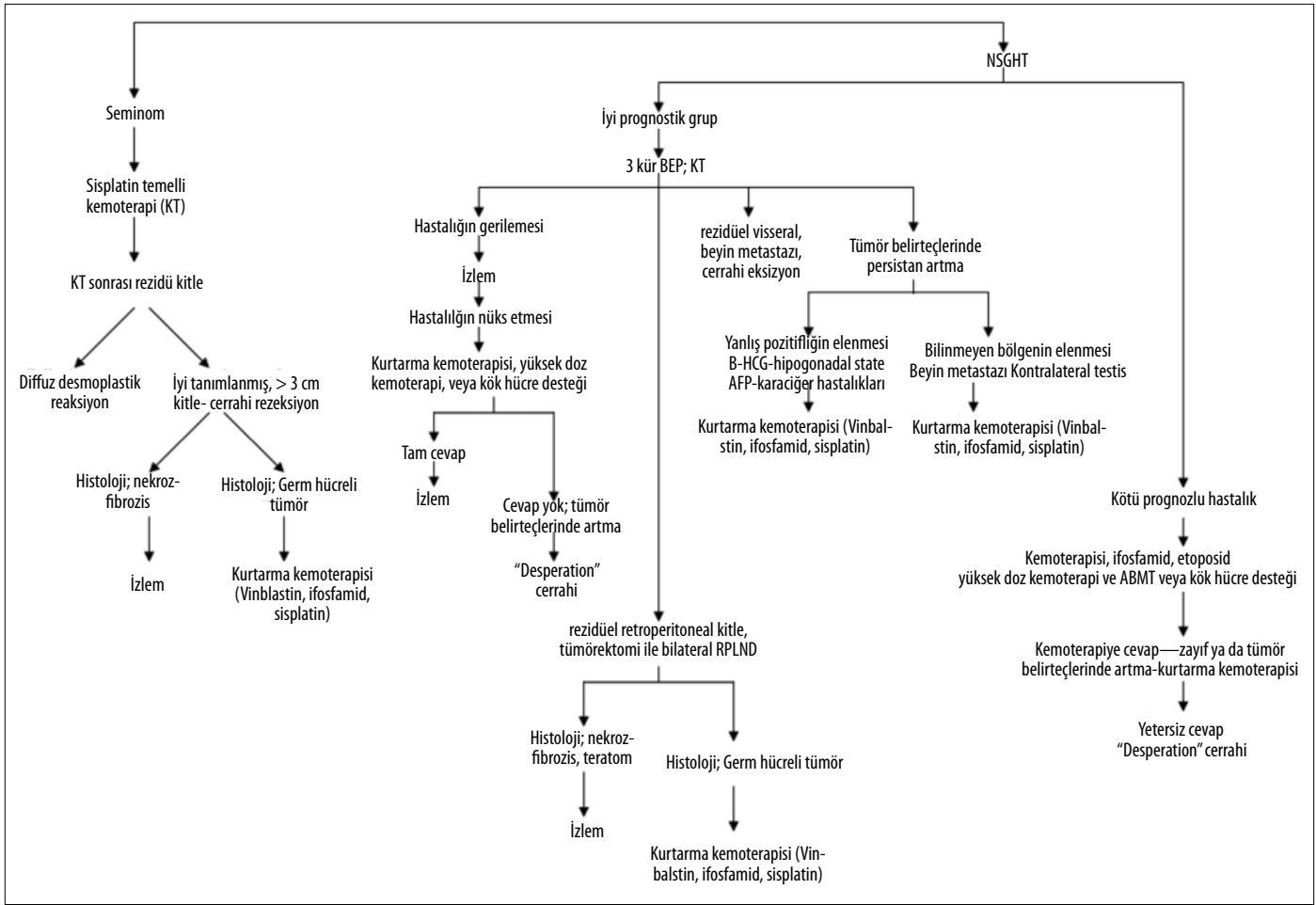
### Cerrahi yaklaşım

Metastatik testis tümörlerinde - hem seminomatöz hem de non-seminomatöz tümörlerde - standart tedavi sisplatin temelli kemoterapidir. Serum tümör belirteçleri normal düzeye inince saptanan rezidü kitlenin cerrahi olarak çıkarılması NSGHT'de standart tedavidir (25). Multimodal yaklaşımlarla kür oranları da artmaktadır. Bu kitlenin kurtarma cerrahisi sonucu belirlenen histopatolojik tabloda, %10 oranında nekrotik-fibrotik doku, %40 teratom, %50 canlı tümör bildirilmektedir (1, 26). Canlı tümör ve immatür teratom bildirilen hastalara ikincil kemoterapiler önerilmektedir. Teratom'un çıkarılmasının belirgin faydaları bulunur; kitlenin ortadan kaldırılması, %6-8 oranında beklenen malign transformasyon riskinin ve kemoterapiden fayda görmeyecek olan tümörde %70 tekrarlama riskinin ortadan kaldırılması cerrahi yaklaşım sayesinde mümkün olmaktadır (26).

Seminomatöz tümörlerde ise bu artık kitlere yaklaşım tartışmalıdır. Bir çok hastada rezidüel kitle fibrozis ve nekroz olarak bildirilmektedir ve cerrahi prosedür oldukça zor olmaktadır. Cerrahi tedavi ve radyosensitif olan bu tümörlerde radyoterapinin sistemik tedavinin yetersiz kaldığı durumlar için saklanması önerilmektedir. İyi sınırlı kitlelerde 3 cm'den büyük ve cerrahiye uygun vakalarda bu önerinin istisnaları olarak sunulmaktadır (1). Yüksek evreli, metastatik testis tümörlerinde önerilen tedavi algoritması Şekil 1'de gösterilmiştir (1).

### Akciğer tutulumu

Testis tümörlerine bağlı metastazların en sık görüldüğü solid organ akciğerdir (5, 8). Erken metastazlar çok sayıda küçük ve periferik yerleşimli depozitler şeklinde gözlenir. Genellikle kemoterapiye komplet yanıt verdikleri görülür. (27). Metastatik hastalık için



**Şekil 1.** İleri evre metastatik testis tümörlerinde tedavi algoritmi

uygulanan kemoterapiden en az 2 yıl sonra gözlenen relapslar geç relapslardır ve retroperitondan sonra ikinci sıklıkta gözleendiği bölge akciğerdir (olguların yaklaşık %21'i) (28). Geç metastazlar erken metastazlara benzer ancak atipik görünümde de olabilirler. Daha merkezde, daha büyük, daha az sayıda olabilirler (27).

Akciğer metastazlarına yaklaşımda önerilen, kemoterapi sonrası rezidüel mediastinal ve akciğerdeki kitlenin, normal tümör belirteçleri düzeylerinde, cerrahi olarak çıkarılmasıdır (25, 27). Primer kemoterapi sonrasında

*“Sonuç olarak, yukarıda belirtilen faktörler göz önünde bulundurulursa, akciğer ve mediastende bulunan metastatik ve rezidü kitlelerin çıkarılması önerilmektedir. Cerrahi prosedürlerin düşük morbidite ve mortalite oranları vardır.”*

rezidüel akciğer metastazı bulunan geniş bir hasta serisinde, spesmenin incelenmesi ile %49'unun teratom, %32'sinin nekroz, %11'nin canlı germ hücreli tümör ve %8'nin non-germ hücreli tümör içerdiği gösterilmiştir (28). Bu çalışmada, primer kemoterapiden sonra cerrahi rezeksiyonun, kurtarma tedavisi uygulandıktan sonra uygulanana göre daha uzun yaşam süreleri sağladığı bildirilmiştir (en az 1 yıllık takiplerde %88 yaşam süresine karşılık %54). Retroperitoneal lenf nodu diseksiyonu (RPLND) torakotomiden önce yapılmasını öneren araştırmalarda bulunmaktadır. Benign retroperitoneal sonucun torakstaki kitle hakkında öngörü sağlayabileceği düşünülmüştür (29, 30). Steyerburg ve ark. 215 hastalık NSGHT'ü inceledikleri seride primer tümörün histolojisi, prekemoterapötik HCG düzeyi, rezidüel nod sayısı ve RPLND'deki patolojisini, rezidü kitlerdeki nekrozu öngörebileceğini belirtmiştir (30). Ancak bir çok çalışma bu alandaki histopatolojik farklılığın %50'lere ulaşabileceğini göstermiştir (31, 32).

Primer tanıda veya RPLND sonucu teratom varlığı yeterli bir öngörü sağlayamadığı için bu hastalara cerrahi önerilmektedir (31-33). Birçok merkezden, pulmoner rezeksiyonun, düşük morbidite ile uygulanabilen ve

%80'nin üzerinde uzun dönem tam yanıtlar sağlayabilen bir prosedür olduğu bildirilmiştir (34-37). Çıkarılan kitlenin histopatolojisi önemlidir. Canlı tümör varlığı kötü prognozu göstermektedir. Bu nedenle cerrahi sonrası kemoterapi birçok seride uygulanmıştır. Teratom ve fibrozis bildirilen olgularda hastaliksız sağ kalım %88'lere ulaşabilmektedir (38). Canlı bulunanlarda ise bu oran %50 civarında kalmaktadır. (34). Ayrıca teratomlardaki malign transformasyon, non-germ hücreli tümörlerin gözlenebilmesi, bunların yanı sıra, teratomların benign kalsa bile, büyüyerek kitle etkisi oluşturup, obstrüksiyon ve lokal darlıklara neden olabilmesi mümkündür. Bu yüzden erken evrede, komplet rezeksiyon özellikle önemlidir (34, 39). İlave olarak cerrahide temel yaklaşım mümkün olduğu kadar akciğer parankiminin korunmasıdır. Wedge rezeksiyon, koterle eksizyon, lüzumunda lobektomi ve pnömonektomiye kadar çeşitli prosedürler tarif edilmiştir (26). Çalışmalarda uzun dönem sağ kalım için risk faktörleri; çıkarılan dokuda malign hastalık bulunması, inkomplet rezeksiyon ve metastaz sayısı olarak bildirilmektedir (40).

Sonuç olarak, yukarıda belirtilen faktörler göz önünde bulundurulursa, akciğer ve

mediastende bulunan metastatik ve rezidü kitlelerin çıkarılması önerilmektedir. Cerrahi prosedürlerin düşük morbidite ve mortalite oranları vardır. Bunun yanı sıra, prognoza ait daha kesin bilgiler edinilmesi, teratom ve canlı tümör odaklarına yönelik küratif bir yaklaşım olması nedeniyle de önemli faydalar sunmaktadır.

### Karaciğer metastazları

Temel kriterlere göre karaciğer metastazları kötü prognostik faktörlerdendir (1). Uygulanabilecek cerrahi prosedürler daha kompleksdir. Hasta seçimi, ek tedaviler, hatta tedaviden beklenen prognoza yönelik faydalar netlik kazanmamıştır (26). IGCCCG serisinde 5 yıllık prognozun yaşam, KC metastazı olan NSGHT'de %43-49 civarında seyretmektedir (8). Bu analizde metastatik NSGHT olan 5202 hasta ve 660 metastatik seminom olan hasta incelenmiştir. NSGHT'de %6, seminomda ise %4 oranında karaciğer metastazı tespit edilmiştir. Bu metastatik grubun bulguları kötü prognostik özelliklerini desteklemektedir (8). Karaciğer metastazlarında kötü prognozu açıklayan mekanizmalar da net değildir. Kemoterapötik ajanların tümör hücrelerine penetrasyonunun yetersiz olduğu bildirilmiştir (41). Karaciğer metastazı bulunan olgularda kanserin daha agresif seyrettiği ve geç tanı konuyor olmasının da etkili faktörler olabileceği üzerinde durulmaktadır (42).

Sistemik tedavide standart olan BEP protokolünden daha efektif olan bir protokolle ilgili bulgularda da henüz netleşmemiştir (43).

Cerrahi tedavini yeri de tartışmalıdır. Kemoterapi sonrası rezidü kitlenin aktif kanser, malign transformasyon riski taşıyan matür teratom veya nekrotik doku olabileceği bilinmektedir (44). Retroperiton veya mediastinal yerleşimli kitlelere yaklaşımın cerrahi yönü daha net belirlenmemişken; Karaciğer için tartışmalar sürmektedir. Hahn ve ark. hepatik rezidü kitlenin rezeksiyonunun, normal tümör belirteçleri varken, güvenli ve efektif bir tedavi olduğu bildirilmiştir (45). Rivoire ve ark. ise 10-29 mm arasındaki rezidü kitleler için cerrahi önerilmektedir (46). Bu seride 3 cm üstündeki kitlelerde acil cerrahinin faydasının olmadığı, 1 cm'nin altındakilerde ise patolojik olarak sadece nekroz görülebileceği bildirilmiştir (46).

Cerrahi olarak kitlenin çıkarılmasının, matür teratom riski açısından faydalı olduğu görülmektedir (47). Matür teratomun gelişim hızı düşüktür. Rutin incelemelerde de tanı alması güç olmaktadır. PET Scan ile canlı-aktif tümör varlığının gösterilebileceği bildirilmekte ancak çalışmalar devam etmekte

*“Beyin metastazlarına yaklaşımın standartlaştırılması yönünde yeterli veri henüz bulunmamaktadır. Literatürde küçük hasta serileri sunulmuştur. Seçilmiş hastalara uygulanan kombine (kemoterapi + radyoterapi + cerrahi) tedavilerle bile 12 ay üstünde sağkalım oranları %25'i geçmemektedir.”*

tedir (48). Cerrahiye ait komplikasyonların oranı %27-30 civarında iken, bildiren mortallite oranları da %5'in altında bulunmaktadır (45, 46).

Soliter hepatik lezyonlar, retroperitoneal cerrahi sırasında çıkarılabilirler (49). Cerrahinin tipi, lezyon sayısı, lokalizasyonu ve damarlarla olan ilişkisine göre belirlenebilir. Wedge rezeksiyon, segmentektomi ve lobektomi uygulanabilecek yöntemler olarak bildirilmiştir (50).

Sonuç olarak, karaciğer metastazlarına yaklaşım standartlaşmamıştır. Bazı hastalar, diğer prognostik faktörler ve cerrahi uygunluk değerlendirilerek seri bilgisayarlı takipleriyle izlenebilir. Bunun yaşam süresine olumsuz etkisinin olmayacağını bildiren yazarlar vardır (42). Tümör belirteçleri negatifken cerrahi önerilebilir. Pozitif belirleyiciler/belirteçler ile birlikte gözlenen relapslar varsa kurtarma kemoterapileriyle biyokimyasal ve klinik remisyon sağlanabilir.

### Beyin metastazları

Testis tümörlerinde beyin metastazı görülme oranı %1 civarındadır (8). Bunların çoğu NSGHT'dir. Seminomlarda beyin metastazı çok nadir bildirilmektedir (51, 52). Beyin metastazları sistemik relapsın bir komponenti olarak veya daha nadiren izole relaps olarak gözlenebilir (2). Tanı anında beyin metastazı ile gelen hastalarda uzun dönem yaşam beklentisi kötüdür (%30-40) ancak, rekürren hastalıkta beyin metastazı gelişmiş hastalarda yaşam beklentisi daha da düşmektedir (%2-5, 5 yıllık yaşam beklentisi) (52, 53). Kemoterapi sırasında veya post kemoterapötik erken dönemde metastaz gözlenen hastalarda ise prognoz çok daha kötüdür (52). Beyin metastazı rekürrens sırasında

gözleendiğinde, başlangıç tedavisi kemoterapidir. Kemoterapi ile total yanıt alınan vakalara radyoterapinin eklenmesi önemlidir. Bu grupta 5 yıllık sağ kalım %12'dir. İzole beyin tutulumunda kemo-radyoterapiler ve cerrahi uygulamalarla sağ kalım oranları %39'a çıkabilmektedir (53). EAU kılavuzlarda cerrahi tedavi persistan soliter metastazlar için önerilmektedir. Bunda da belirleyici faktörler, sistematik hastalığın durumu, primer tümörün histolojisi ve cerrahiye uygunluk yönünden metastazın lokalizasyonu olarak bildirilmektedir (2).

Beyin metastazı bulunan hastalarda tedavi başarısında önemli bulunan faktörlerden biri de ilaç duyarlılığıdır (51). Aynı seri de büyük akciğer tutulumlarının bulunması da beyin metastazlarının varlığı yönünden rutin araştırmanın (Bilgisayarlı tomografi veya MRI) yapılması için bir bulgu olarak belirlenmiştir (51).

Beyin metastazlarına yaklaşımın standartlaştırılması yönünde yeterli veri henüz bulunmamaktadır. Literatürde küçük hasta serileri sunulmuştur. Seçilmiş hastalara uygulanan kombine (kemoterapi + radyoterapi + cerrahi) tedavilerle bile 12 ay üstünde sağkalım oranları %25'i geçmemektedir. Metastatik testis tümörleri içinde oldukça kötü prognoza sahip bu grup için uygun hastalarda cerrahinin de eklendiği agresif kombine tedavilerin önerilebileceği görülmektedir.

### Boyun metastazları

Testis tümörlerinde beyin metastazları lenfatik yayılımın bir sonucu olarak gözlenir. %3-5 oranında boyun metastazları bildirilmekte ve bunların çoğu testiküler germ hücreli tümörlerden kaynaklanmaktadır (54).

Bu grup hastalarda da primer tedavi kemoterapi ve boyundaki artık kitleye cerrahi eksizyon uygulanmasıdır. Bu tip hastalarda modifiye boyun diseksiyonu önerenler bulunmaktadır. Edward ve arkadaşlarının 45 hastalık serilerinde 32 aylık takip sonucunda hastaliksız sağ kalım oranları %72 olarak bildirilmiştir (55).

Preoperatif tümör belirteçleri/belirleyicilerin negatif olması çok iyi prognozla ilişkilendirilmektedir. Yine Edward ve ark.'nın bildirdiği seride, pozitif tümör belirleyicileri, germ hücre elemanlarının çıkarılan nodlarda pozitif olması ve hastalığın geç relapsa bağlı oluşu olumsuz faktörler olarak bildirilmiştir. Gereğinde toraks diseksiyonunda yapıldığı daha agresif operasyonlarda önerilmiştir. Göğüs boşluğuna olabilecek bir yayılımın ekarte edilmesi de mümkün olmaktadır (55).

Primer kemoterapi sonrası gözlenen boyun metastazlarının cerrahi olarak çıkarılması, prognoz açısından önerilen yöntem ola-

rak gözlenmektedir. Kitlenin matür teratom veya malign germ hücreli tümöre dönüşme riskini minimal bir morbidite ile ortadan kaldırmak mümkün olmaktadır.

## Diğer metastazlar

Kemik metastazları, akciğer dışı tutulumlar içinde üçüncü sıklıkla görülmektedir. Yaklaşık olarak metastaz oranı NSGHT'de %1, seminomlarda yaklaşık %5 olarak bildirilmiştir (8). Flechon ve ark.'nın serisinde kemik metastazları tanıda %3, relaps gözlenen hastalarda %4,2 civarında bildirilmiştir (56). Kemik metastazları genellikle multipl metastazlarla birlikte görülmektedir (57). Genellikle litik lezyonlar şeklindedir (27). Tedavi olarak sistematik kemoterapi önerilmiştir. Kemik metastazları radyosensitifdir ve kombine tedaviler

kullanılmaktadır. Ancak prognostik özellikleri tam açıklanmamıştır (58).

Dalak tutulumu oldukça nadirdir. Metastatik teratoma bağlı spontan dalak rüptürü bildirilmiştir (59). Sistemik tutulumların bir parçası olarak gözlenen bu tür vakalarda prognoz kötüdür ve uygun tedavi ve net prognostik verilerin teyit edilmesini sağlayacak seriler bulunmamaktadır.

Böbrek sürrenal, soas kası, mide, seminal vezikül, prostat ve perikart tutulumu bildirilmekle beraber çok nadir olarak (< %1) gözlenmektedir (60). Bu nadir olgular ortak karakteristik özellikler göstermemektedir. Yaygın metastatik hastalığın bir komponenti olarak bildirilmekte, standart tedavi prosedürleri önerilememektedir. Multidisipliner yaklaşımın uygun olacağı söylenebilmektedir (26).

Sonuç olarak, solid organ metastazlarıyla karşılaştığımız ileri evre testis tümörlerinin tedavisi bir çok güçlüğü barındırmaktadır. Kombine tedaviler, yüksek toksisite ve buna bağlı yan etkiler klinisyenleri yoğun olarak yeni araştırmalara itmektedir. Kombinasyonlar ve yüksek doz tedavilerle ilgili çalışmalar da bildirilmekte, kemik iliği nakilleri gibi modaliteler denenmektedir. Bu tip hastalarda önerilen cerrahi prosedürler de çeşitli morbiditeleri barındırmakta, üstelik bir çok metastatik tümöre yaklaşımın standart yöntemi küçük serilerin yetersizliği nedeniyle kesinleşmemektedir. Bunlar göz önüne alınırsa, kötü prognostik özellikte, kısa yaşam beklentisi olan solid organ metastazlı testis tümörlerine yaklaşımın deneyimli merkezlerce yürütülmesinde fayda olduğu söylenebilir.

## Kaynaklar

1. Richie JP, Steele GS. Neoplasms of the testis. In: Kavaoussi LR, Novick AC, Partin AW and Peters CA eds. Campbell-Walsh Urology. 9th ed. Philadelphia, Saunders, 2007; 893-935.
2. Albers F, Albrecht F, Algaba F et al. Guidelines on testicular cancer. European Association of Urology Guidelines 2009 edition.
3. Mannuel HD, Hussain A. Update on testicular germ cell tumors. *Curr Opin Oncol.* 2009; 21(3): 254-259. Review.
4. Mandel NM. Germ hücreli testis tümörlerinde kemoterapi. Editörler: Özen H, Türkeri L. 1. baskı. Ankara, Ertem Basın Yayın, 2007; 1165-1176.
5. Presti JC, Jr. Genital tumors. In: Tanagho EA, McAninch JW; eds. Smith's General Urology. 16th ed. New York; McGraw-Hill, 2004; 386-399.
6. Richie JP. Neoplasms of the testis. In Walsh PC et al eds. Campbell-Walsh Urology. 7th ed. Philadelphia, Saunders, 1997; 2411-2452.
7. See WA, Hoxie L. Chest staging in testis cancer patients: imaging modality selection based upon risk assessment as determined by abdominal computerized tomography scan results. *J Urol.* 1993;150(3): 874-878.
8. International Germ Cell Consensus Classification: a prognostic factor-based staging system for metastatic germ cell cancers. International Germ Cell Cancer Collaborative Group. *J Clin Oncol.* 1997;15(2): 594-603.
9. Culine S, Kerbrat P, Kramar A et al. Refining the optimal chemotherapy regimen for good-risk metastatic nonseminomatous germ-cell tumors: a randomized trial of the Genito-Urinary Group of the French Federation of Cancer Centers (GETUG T93BP). *Ann Oncol.* 2007;18(5): 917-924.
10. de Wit R, Stoter G, Sleijfer DT et al. Four cycles of BEP vs four cycles of VIP in patients with intermediate-prognosis metastatic testicular non-seminoma: a randomized study of the EORTC Genitourinary Tract Cancer Cooperative Group. European Organization for Research and Treatment of Cancer. *Br J Cancer.* 1998;78(6): 828-832.
11. Nichols CR, Catalano PJ, Crawford ED et al. Randomized comparison of cisplatin and etoposide and either bleomycin or ifosfamide in treatment of advanced disseminated germ cell tumors: an Eastern Cooperative Oncology Group, Southwest Oncology Group, and Cancer and Leukemia Group B Study. *J Clin Oncol.* 1998;16(4):1287-1293.
12. Lorch A, Kollmannsberger C, Hartmann JT et al. Single versus sequential high-dose chemotherapy in patients with relapsed or refractory germ cell tumors: a prospective randomized multicenter trial of the German Testicular Cancer Study Group. *J Clin Oncol.* 2007; 25(19): 2778-2784.
13. Kaye SB, Mead GM, Fossa S et al. Intensive induction-sequential chemotherapy with BOP/VIP-B compared with treatment with BEP/EP for poor-prognosis metastatic nonseminomatous germ cell tumor: a Randomized Medical Research Council/European Organization for Research and Treatment of Cancer study. *J Clin Oncol.* 1998;16(2): 692-701.
14. Nichols CR, Williams SD, Loehrer PJ et al. Randomized study of cisplatin dose intensity in poor-risk germ cell tumors: a Southeastern Cancer Study Group and Southwest Oncology Group protocol. *J Clin Oncol.* 1991;9(7): 1163-1172.
15. Lotz JP, Izrael V. Phase I study of high-dose ifosfamide, carboplatin and etoposide with autologous hematopoietic stem cell support. *Bone Marrow Transplant.* 1995;16(6): 858-859.
16. Motzer RJ, Mazumdar M, Bajorin DF et al. High-dose carboplatin, etoposide, and cyclophosphamide with autologous bone marrow transplantation in first-line therapy for patients with poor-risk germ cell tumors. *J Clin Oncol.* 1997;15(7):2546-2552.
17. Miller KD, Loehrer PJ, Gonin R et al. Salvage chemotherapy with vinblastine, ifosfamide, and cisplatin in recurrent seminoma. *J Clin Oncol.* 1997;15(4):1427-1431.
18. Loehrer PJ Sr, Gonin R, Nichols CR et al. Vinblastine plus ifosfamide plus cisplatin as initial salvage therapy in recurrent germ cell tumor. *J Clin Oncol.* 1998;16(7):2500-2504.
19. Beyer J, Rick O, Siegert W et al. Salvage chemotherapy in relapsed germ cell tumors. *World J Urol.* 2001;19(2):90-93. Review.
20. Lorch A, Kollmannsberger C, Hartmann JT et al. Single versus sequential high-dose chemotherapy in patients with relapsed or refractory germ cell tumors: a prospective randomized multicenter trial of the German Testicular Cancer Study Group. *J Clin Oncol.* 2007;25(19): 2778-2784.
21. Kollmannsberger C, Rick O, Derigs HG, et al. Activity oxaliplatin in patients with relapsed or cisplatin-refractory germ cell cancer: a study of german testicular cancer study group. *J Clin Oncol.* 2002; 20: 2031-2037.
22. Hinton S, Catalano P, Einhorn L H, et al. Phase II study of paclitaxel plus gemcitabine in refractory germ cell tumor (E9897): a trial of Eastern Cooperative Oncology Group. *J Clin Oncol.* 2002; 20: 1859-1863.
23. Kollmannsberger C, Rick O, Klapproth H, et al. Irinotecan in patients with relapsed or cisplatin-refractory germ cell cancer: a phase II study of the German Testicular Cancer Study Group. *Br J Cancer.* 2002; 87:729-732.
24. Miki T, Mizutani Y, Nonomura N, et al. Irinotecan plus cisplatin has substantial antitumor effect as salvage chemotherapy against germ cell tumors. *Cancer.* 2002; 95(9):1879-1885.
25. Schmoll HJ, Souchon R, Kreges S et al. European consensus on diagnosis and treatment of germ cell cancer: a report of the European Germ Cell Cancer Consensus Group (EGCCCG). *Ann Oncol.* 2004;15(9):1377-1399. Review.
26. Can C. Testis tümörlerinde metastaz cerrahisi. Editörler: Özen H, Türkeri L. 1. baskı. Ankara, Ertem Basın Yayın, 2007; 1153-1163.
27. Rutherford EE, Ferguson JL, Geldart TR, et al. Late relapse of metastatic non-seminomatous testicular germ cell tumours. *Clin Radiol.* 2006; 61: 907-915.
28. Lipphardt ME, Albert P. Late relapse of testicular cancer. *World J Urol.* 2004; 22: 47-54.

29. Steyerberg EW, Donohue JP, Gerl A et al. Residual masses after chemotherapy for metastatic testicular cancer: the clinical implications of the association between retroperitoneal and pulmonary histology. Re-analysis of Histology in Testicular Cancer (ReHiT) Study Group. *J Urol*. 1997;158(2):474-478. Review.
30. Steyerberg EW, Keizer HJ, Messemer JE et al. Residual pulmonary masses after chemotherapy for metastatic nonseminomatous germ cell tumor. Prediction of histology. ReHiT Study Group. *Cancer*. 1997;79(2):345-355.
31. McGuire MS, Rabbani F, Mohseni H et al. The role of thoracotomy in managing postchemotherapy residual thoracic masses in patients with nonseminomatous germ cell tumours. *BJU Int*. 2003;91(6):469-473.
32. Eskicorapci SY, Ekici S, Atsu MN et al. Resection of pulmonary metastases following chemotherapy for high stage testicular tumors. *Int J Urol*. 2004;11(8):634-639.
33. Sheinfeld J, McKiernan J, Bosl GJ. Surgery of the testicular tumors. In Walsh PC et al eds. *Campbell-Walsh Urology*. 7th ed. Philadelphia, Saunders, 1997; 2920-2944.
34. Horvath LG, McCaughan BC, Stockler M, Boyer MJ. Resection of residual pulmonary masses after chemotherapy in patients with metastatic non-seminomatous germ cell tumors. *Internal Medicine Journal*. 2002; 32(3): 79 – 83.
35. Einhorn LH, Williams SD, Mandelbaum I, Donohue JP. Surgical resection in disseminated testicular cancer following chemotherapeutic cytoreduction. *Cancer*. 1981; 48(4): 904-908.
36. Brenner PC, Herr HW, Morse MJ, et al. Simultaneous retroperitoneal, thoracic, and cervical resection of postchemotherapy residual masses in patients with metastatic nonseminomatous germ cell tumors of the testis. *J Clin Oncol*. 1996;14(6): 1765-1769.
37. Gerl A, Clemm C, Schmeller N, et al. Sequential resection of residual abdominal and thoracic masses after chemotherapy for metastatic non-seminomatous germ cell tumours. *Br J Cancer*. 1994; 70(5): 960-965.
38. Jansen RL, Sylvester R, Sleyfer DT, et al. Long-term follow-up of non-seminomatous testicular cancer patients with mature teratoma or carcinoma at postchemotherapy surgery. *Eur J Cancer*. 1991; 27(6): 695-698.
39. Ahmed T, Bosl GJ, Hajdu SI. Teratoma with malignant transformation in germ cell tumors in men. *Cancer*. 1985; 56(4): 860-863.
40. Cagini L, Nicholson AG, Horwich A et al. Thoracic metastasectomy for germ cell tumours: long term survival and prognostic factors. *Ann Oncol*. 1998; 9(11):1185-1191.
41. James PB, Mead GM. Sanctuary site relapse in chemotherapy- treated testicular cancer. *Ann Oncol* 1992; 3: 41-43.
42. Copson E, McKendrick J, Hennessey N, et al. Liver metastases in germ cell cancer: defining a role for surgery after chemotherapy. *BJU Int*. 2004; 94(4) :552-558.
43. COIN Guidelines. Testicular neoplasms. *Clin Oncol*.2000; 12: S 194-197.
44. Stenning SP, Parkinson MC, Fisher C, et al. Postchemotherapy residual masses in germ cell tumor patients: Content, clinical features, and prognosis. *Cancer*. 1998; 83: 1409-1419.
45. Hahn TL, Jacobson L, Einhorn LH, et al. Hepatic resection of metastatic testicular carcinoma: a further update. *Ann Surg Oncol*. 1999; 6(7): 640-644.
46. Rivoire M, Elias D, De Cian F, et al. Multimodality treatment of patients with liver metastases from germ cell tumors: the role of surgery. *Cancer*. 2001; 92(3): 578-587.
47. Qvist HL, Fosså SD, Ous S, et al. Post-chemotherapy tumor residuals in patients with advanced nonseminomatous testicular cancer. Is it necessary to resect all residual masses? *J Urol*. 199;145 (2):300-303.
48. Stephens AW, Gonin R, Hutchins GD, Einhorn LH. Positron emission tomography evaluation of residual radiographic abnormalities in postchemotherapy germ cell tumor patients. *J Clin Oncol*. 1996; 14(5): 1637-1641.
49. Albers P, Melchior D, Müller SC. Surgery in Metastatic Testicular Cancer. *Eur Urol*. 2003; 44 (2): 233-244 .
50. Goulet, Jr R J, Hardacre J M, Einhorn L H, et al. Hepatic resection for disseminated germ cell carcinoma. *Ann Surg*. 1990; 212(3): 290–294.
51. Mahalati K, Bilen CY, Ozen Het al. The management of brain metastasis in nonseminomatous germ cell tumours. *BJU Int*. 1999; 83(4): 457-461.
52. Bokemeyer C, Nowak P, Haupt A et al. Treatment of brain metastases in patients with testicular cancer. *J Clin Oncol*. 1997; 15(4):1449-1454.
53. Fosså SD, Bokemeyer C, Gerl A et al. Treatment outcome of patients with brain metastases from malignant germ cell tumors. *Cancer*. 1999; 85(4): 988-997.
54. See WA, Laurenzo JF, Dreicer R et al. Incidence and management of testicular carcinoma metastatic to the neck. *J Urol*. 1996; 155(2):590-592.
55. Edward C, Weisberger MD, Lawrence C et al. Modified neck dissection for metastatic nonseminomatous testicular carcinoma. *Laryngoscope*. 1999;109(8):1241-1244.
56. Fléchon A, Culine S, Théodore C, Droz JP. Pattern of relapse after first line treatment of advanced stage germ-cell tumors. *Eur Urol*. 2005;48(6): 957-63.
57. Uygun K, Karagol H, Kocak Z et al. Isolated bone metastasis in testicular germ cell tumors: a case report and review of the literature. *Onkologie*. 2006;29(3):93-95.
58. Benedetti G, Rastelli F, Fedele M et al. Presentation of nonseminomatous germ cell tumor of the testis with symptomatic solitary bone metastasis. A case report with review of the literature. *Tumori*. 2006; 92(5):433-436.
59. Cook AM, Graham JD. Spontaneous rupture of the spleen secondary to metastatic teratoma. *J R Soc Med*. 1996; 89(12): 710.
60. Husband JE, Bellamy EA. Unusual thoracoabdominal sites of metastases in testicular tumors. *AJR Am J Roentgenol*. 1985; 145(6): 1165-1171.