

DAHİLİ TIP BİLİMLERİ

Üroloji

Testis Tümörlerinin Evrelendirilmesi ve Güncel Tedavisi

*Hakan ÖZKARDEŞ**
*Ali ERGEN**

GENEL BİLGİLER

Testis tümörleri bütün yaşamları boyunca erkeklerin %0.2'sini etkileyen, 100000'de 2-3 gibi düşük bir insidansa sahip olmasına karşılık genç erkek topluluğunu ilgilendirdiği için tanı ve tedavisi üro-onkolojide önemli yer tutan bir neoplazi grubunu oluşturur (1,2). 1970'lerden önce %50 gibi yüksek mortalite görülen bu tümör grubunda gelişen tedavilerle bugün mortalite %10'un altına çekilmeye çalışılmaktadır.

Erişkinlerde primer testis tümörlerinin %90-95'lik kısmını germ hücreli tümörler oluşturur. Çocuk yaş grubunda bu oran non-germinal tümörler lehine değişiklik gösterir. Yine de testis tümörleri sözkonusu olduğunda kastedilen germ hücreli gruptur. Bunlar içerisinde seminomlar %40'lık bir çoğunluğu oluşturur. Sınıflandırma ve görülme sıklıkları Tablo 1'de özetlenmiştir.

Teratoma ve embryonel karsinomun birlikte olduğu teratokarsinoma grubu bu dağılım içerisinde %20-25'lik bir paya sahiptir. Testis tümörleri genç erkek (geç adölesan ve erken erişkin dönemler) grubunun hastalığı hattâ bu yaşlarda ölüm nedenlerinin en başta gelenlerindenidir. Tipik olarak hastalık 20-40 yaşlar arasındadır. Ayrıca 50 yaş üzerinde ve infant döneminde de 2 ayrı tepe gösterir. Seminomlar 35-39 yaşlarda, spermatositik seminom 50 yaş üzerinde, embryonel karsinom ve teratokarsinomlar 25-35 yaşlarda, koryokarsinom 20-30 yaşlarda, pür yol sak ve teratomlar ise infant döneminde en fazladır.

Testis tümörleri beyazlarda siyah ırka göre 3 kat, Musevi toplumda Musevi olmayanlara göre 8

kat fazla görülmektedir. Aile içerisinde artan insidans genetik köken kuşkusunu getirmektedir. Hastalık sağ testiste daha fazla görülmekte ancak bu durum testis tümörü etyolojisinde tartışılmaz olarak etkisi bilinen inmemiş testisin sağda daha fazla görülmesiyle açıklanmaktadır. Testis tümörleri %2-3 sıklıkta ayrı veya eşzamanlı olarak iki taraflı görülebilir, bu durumda çoğunlukla aynı histolojik tip söz konusudur. Testis tümörlü hastaların kontralateral testis biyopsilerinde %5 civarında karsinoma in situ saptanmaktadır (3). Bunların invazif tümöre dönüşmesi kaçınılmazdır fakat primer hastalık için verilen kemoterapiler sonucunda bilateral hastalık bu oranda fazla görülmemektedir.

Testis tümörleri etyolojisi 2 ana grupta toplanır. İnmemiş testis konjenital neden grubunu oluşturur. İnmemiş testiste tümör riski normal popülasyona göre 3-14 defa fazladır. Diğer taraftan tek taraflı inmemiş testis olgularında karşı testiste %5-10 oranında testis tümörü görülebilir (1). Akkiz nedenler içerisinde travma, gebelikte anne tarafından alınan hormonlar ve testis atrofileri suçlanmıştır (4).

Testis tümörlerinin tanı, tedavi ve izlemine kolaylaştıran bir özelliği de tümör belirleyici üretmeleridir. 1930 yıllarında B-HCG (insan koryonik gonadotropini beta subüni), 1970 yıllarında AFP'nin (alfa fetoprotein) testis tümörlerindeki belirleyici özellikleri saptanmıştır (5,6). Tablo 2'de tümör tipleri ve tümör belirleyiciler gösterilmiştir.

EVRELENDİRME

Bugün kemokürabilitesi en yüksek tümörler olarak kabul edilen testis tümörlerinin doğru ev-

* Hacettepe Üniversitesi Tıp Fak. Üroloji Anabilim Dalı.

Tablo 1. Testis Tümörlerinin Sınıflandırılması ve Görülme Sıklıkları

- I. Primer tümörler
- A. Germinal (%90-95)
1. Seminoma (%40)
 - a. Klasik
 - b. Anaplastik
 - c. Spermatoisitik
 2. Embryonel karsinom (%20-25)
 3. Teratome (%5-9)
 - a. Matür
 - b. İmmatür
 4. Koryokarsinom (%1-3)
 5. Yolk sak tümörü (%1)
- B. Non-germinal (%5-10)
1. Gonadal stromal tümörler
 2. Gonadoblastom
 3. Diğerleri
- II. Sekonder tümörler
- A. Retiküloendotelial tümörler
- B. Metastazlar

Tablo 2. Testis Tümörlerinde Belirleyiciler

	AFP	B-HCG	PIAP	GGT
Seminoma	—	+	+	+
Embryonel karsinom	+	+	-	—
Koryokarsinom	—	+	—	—
Yolksak tümör	±	—	—	—
Yeraltı tümörü	—	—	—	—

PIAP: Plasental alkalen fosfat

GGT: Gama glutamil transpeptidaz

Tablo 3. Boden-Gibb Evrelendirme Sistemi

Evre A	Tümör testiste sınırlı Orşiektomi sonrası tümör belirleyiciler normal düzeye iner
Evre B	Diyafragma altı lenfatik yayılım RPLND sonrası belirleyiciler normale iner
Evre C	Diyafragma üzeri lenfatik ve/veya ekstralenfatik metastazlar

RPLND: Retroperitoneal lenf nodu disseksiyonu.

Evrelendirilmesi hastalıklı sağkalım yüzdesini arttırmak üzere yapılacak tedavilerin planlanması açısından çok önemlidir. Evrelendirme sistemleri kısıtlı tetkik yöntemlerinin var olduğu dönemlerde cerrahi evrelendirme ağırlıklı olarak başlamış bugünün ayrıntılı ve noninvazif yöntemleri ile birlikte son derece definitif formlara ulaşmıştır.

Boden ve Gibb'in 1951 yılında önerdikleri evrelendirme sistemi bugün de geçerliliğini korumak-

Tablo 4. Memorial Sloan Kettering Kanser Merkezi Evrelendirme Sistemi

Evre A	Tümör testiste sınırlı
Evre B	Diyafragma altı lenfatik metastazlar B1: 5 cm'den küçük lenf nodları B2: 5-10 cm lenf nodları B3: 10 cm'den büyük lenf nodları
Evre C	Diyafragma üzeri lenfatik ve/veya ekstralenfatik metastazlar

Tablo 5. M.D. Anderson Hastanesi Evrelendirme Sistemi

Evre I	Tümör testiste sınırlı
Evre IIA	I.A.G negatif, fakat RPLND spesimeninde pozitif nodlar var
IID	IAIG pozitif
Evre IHA	Supraklaviküler lenf nodu tutulumu
IIIB1	Jinekoma var
IIB2	Minimal akciğer tutulumu
IIB3	İlerlemiş akciğer tutulumu
IIB4	Palpabl abdominal kitle
IIB5	Akciğer dışında organ tutulumu

LAG: Lenfanjiografi.

ta ve tüm sistemlerin temelini oluşturmaktadır (7). Bu sistem Tablo 3'de gösterilmiştir.

Daha sonra geliştirilen Memorial Sloan Kettering Kanser Merkezinin evrelendirme sistemi karıncı metastazları daha ayrıntılı olarak tanımlamıştır (Tablo 4) (1).

M.D. Anderson Hastanesi Boden ve Gibb'in ana sınıflandırmasından biraz farklı olarak ayrıntılı bir evrelendirme sistemi oluşturmuş, palpabl abdominal kitleleri evre 3 olarak belirlemiştir (Tablo 5) (1).

Diğer bütün tümörlerde olduğu gibi TNM sistemi testis tümörleri için de uygulanmıştır, ancak gerek hastalığı tam tanımlamakta, gerekse tedavi planında elverişli olmadığı için pek kullanılmamaktadır.

Testis tümörlerinin prognozunda kesin olarak etkisi bilinen 2 faktör vardır. Bunlardan birincisi tümör hacmi, diğeri genellikle hacim ile orantılı olan yüksek tümör belirleyici düzeyleridir. Bu nedenle tümör hacminin ayrıntılı olarak belirlenmesi gereği ortaya çıkmıştır. 1979 yılında Peckham böyle bir evrelendirme sistemini oluşturmuştur. Bu sınıflandırma Royal Marsden Hospital sistemi

Tablo 6. Royal Marsden Hastanesi Evrelendirme Sistemi

Evre I	Testis dışında metastaz yok
Evre IM	Orşiektomi sonrası yükselmeye devam eden tümör belirleyiciler
Evre II	Diyafragma-altr lenfatik tutulum
A	2 cm'den küçük
B	2-5 cm
C	5 cm'den büyük
Evre III	Diyafragma üzeri lenfatik tutulum
o	Abdominal lenfatik tutulum yok
A,B,C	Evre H'deki gibi
Evre IV	Ekstralenfatik metastazlar
Akciğer	
L1	2 cm'den küçük ve 3'den az sayıda metastaz
L2	2 cm'den küçük fakat 3 ve 3'den fazla sayıda metastaz
L3	En az 1 tanesi 2 cm'den büyük ve 3'den fazla sayıda metastaz
H +	Karaciğer metastazı
CNS +	Santral sinir sistemi metastazı (Abdominal metastazlar evre H'deki gibi)

olarak bilinmektedir (Tablo 6) (8). Bu sistem ile lenfatik ve ekstralenfatik metastazlar ayrı olarak ve detaylı belirtilebilmektedir. Buna göre karın içinde 1.5 cm kitlesi, 3 adet 2 cm'den küçük akciğer metastazları ve karaciğer metastazı olan bir hasta evre IVL2H+ olarak, karın içinde 6 cm kitlesi, 2 cm'den küçük 1 akciğer metastazı olan bir hasta ise evre IVCL1 olarak belirtilecektir. Böylece karın içinde büyük tümör kitlesi olanlarda evre düşük prognoz kötü, küçük karın içi tümör ve az sayıda diyafragma üzeri metastazı olanlarda evre yüksek fakat prognoz iyi olarak beliren paradoks ortadan kalkacaktır. Bu sisteme göre evre IIC, INC, IVCL1, IVCL2, L3 akciğer metastazlı, karaciğer, kemik ve santral sinir sistemi metastazlı hastalar yüksek hacimli hastalık ve dolayısıyla kötü prognozlu hasta grubunu oluştururlar (9). Tümör belirleyicilerle birlikte değerlendirildiğinde Royal Marsden sistemi tedaviye yönelik en yararlı evrelendirme olmaktadır.

İyi bir evrelendirme yapabilmek için bugün elimizde küçük metastatik odakları bile belirleyebilecek olanlar mevcuttur. Abdominal ultrasonografi (USG), abdominal, torakal ve gerektiğinde serebral bilgisayarlı tomografi (BT) ve bipedal lenfanjiyografi tümör belirleyiciler ile birlikte evrelendirmenin esasını oluştururlar. Testis tümörlerinin iyi bilinen metastaz paterni dolayısıyla

Yüksek inguinal _____ Histolojik tanı ve orşiektomi evre I için tedavi

Orşiektomi öncesi ve sonrasında TB saptanması

Akciğer grafisi Abdominal USG

Abdominal ve torakal BT ± Bipedal L A G

Gerekirse BBT ve/veya Kemik sintigrafisi

TB: Tümör belirleyicisi
USG: Ultrasonografi
BT: Bilgisayarlı tomografi
L A G: Lenfanjiyografi
BBT: Bilgisayarlı beyin tomografisi

Şekil 1. Testis tümörlerinde tanı ve evrelendirme basamakları.

bu tetkikler yalnız veya kombine olarak genellikle yeterlidir. Ancak gerektiğinde direkt radyogram ve radyotomogramlar, kemik sintigrafileri çok gerekli ve yararlı olabilir. Sonuçta görüldüğü gibi artık bugün orşiektomi dışında cerrahi yöntemler evrelendirmenin rutin parçası olmaktan çıkmıştır. Şekil 1'de tanı ve evrelendirme basamakları özetlenmiştir.

TEDAVİ

Doğru evrelendirmeyi takiben tedavinin planlanması başlar. Testis tümörlerinin tanı ve tedavisiyle uğraşanları başarılı kılan 6 etmen sayılabilir:

1. Germ hücre kökeni; radyo ve kemoterapilere yüksek duyarlılık
2. Spontan veya indüklenerek daha selim histolojik tiplere farklılaşabilme özelliği; embryonel karsinomun teratoma dönüşmesi gibi
3. Tahmin edilebilen sistematik yayılım paterni
4. Hızlı bölünme ve büyüme; radyo ve kemoterapilere cevabı arttıran ikinci özellik

5. Çok sık olarak tanı, tedavi ve izlemi kolaylaştıran tümör belirleyici üretimi

6. Başka yönlerden hemen her zaman tam sağlıklı, verilecek herhangi bir tedavi şeklini iyi tolere edebilen genç hastalarda görülmesi.

Non-germ hücreli tümörler konusunda tedavi protokolleri bakımından yeterli deneyim yoktur. Bu grupta olgu sayısının az olması germ hücreli gruptaki gibi kontrollü çalışmaları yapılabilmesine olanak sağlayamamıştır. Bu tümörlerin tedavisinde germ hücreli tümörler için uygulanan tedavilerle birlikte antibiyotikler de (Leydig hücreli tümörlerde tetrasiklin gibi) dahil olmak üzere çeşitli rejimler denenmektedir (1).

Germ hücreli tümörlerin tedavisini iki grupta toplamak gereklidir. Bu iki grup seminoma ve non-seminoma olarak belirlenir. Bu ayrımın yapılmasında histopatolojik tanının yanında tümör belirleyiciler çok önemlidir. Seminomaların %5-10'luk bir kısmında B-HCG yüksekliği saptanmaktadır. Bu hastalarda spesimenlerin non-seminomatöz elemanlar yönünden bir kez daha incelenmesi, immunohistokimyasal boyama ile doku düzeyinde B-HCG ve AFP aranması gereklidir. Doku düzeyinde non-seminomatöz eleman ve/veya AFP saptanmayan B-HCG'si yüksek seminomalar yine seminoma olarak takip ve tedavi edilebilirler. Bunun yanında AFP yüksekliği saptanan seminoma olgularında doku düzeyinde non-seminomatöz eleman varlığı gösterilemese de bunlar non-seminoma olarak takip ve tedavi edilmelidirler (9,10,11,12).

Bütün tedavilerin başlangıcını hem tanı hem de evre I için tedavi olabilen yüksek inguinal orşiektomi oluşturur. Testis tümörü şüphesi olan hastalarda cerrahi eksplorasyon daima inguinal olarak yapılmalıdır. Testis tümörü şüphesi olan hastalarda cerrahi eksplorasyon daima inguinal olarak yapılmalıdır. Testis tümörlerinin retroperitoneal lenfatik yaydım şekli skrotal girişimlerden sonra inguinal lenfatikleri de içerecek şekilde değişiklik gösterebilir ve bu durum tedavi planını değiştirebilir. Buna rağmen skrotal girişimi olan hastalarda prognozun sadece bu nedene bağlı olarak pek fazla değişmediği de bilinmektedir (13).

Yüksek inguinal orşiektomi sonrasında tedavi tüm tümörlerde olduğu gibi radyoterapi, kemoterapi ve cerrahinin değişik sıra ve kombinasyonlarla uygulanmasından oluşur.

SEMİNOMALARDA TEDAVİ

Evre I

Retroperitoneal (periaortik) ve ipsilateral inguino-pelvik irradiasyon profilaktik olarak uygulanır çünkü bu hastalarda mikrometastazlara bağlı olarak yüksek oranda retroperitoneal relaps olasılığı saptanmıştır. Bu hastalar radyoterapi sonrasında 3-12 aylık aralarla en az 5, ideal olarak 10 yıl izlenirler.

Evre II

Terapötik retroperitoneal radyoterapi bu evredeki seminomaların klasik tedavisini oluşturur. Buna profilaktik torakal radyoterapi de eklenebilir. Seminomaların radyosensitivitesi yakın zamana kadar radyoterapinin tedavideki birincil yerini korumasını sağlamıştır. Bugün ise seminomaların kemoterapiye duyarlılıklarının en az diğer testis tümörleri kadar fazla olduğu belirlenmiştir. Böylece pirmer kemoterapi evre II seminoma için de ilk seçenek durumuna gelmektedir (14,15).

Evre III ve IV

Sistemik kemoterapi tedaviyi oluşturur. Bu hastalarda radyoterapiyi adjuvan olarak kemoterapi ile birlikte veya sonrasında parsiyel remisyonları komplet remisyona çevirmek amacıyla uygulayanlar vardır (16).

Evre İM sözkonusu ise, yüksek tümör belirleyicinin AFP olması durumunda takip ve tedaviye non-seminoma olarak devam edilecektir, yüksek olan B-HCG ise biyokimyasal metastaz olarak değerlendirilip radyoterapiden çok, daha az sayıda kürden oluşan kemoterapi verilmesi en akıllıca seçim olacaktır.

Yüksek hacimli tümörü olanlarda kemoterapiler sonrasında kitleler kalabilir. Seminomalarda bu kitlelerin hem daima nekroz ve fibrozdan oluştuğu bilinir. Bu nedenle seminomalarda post-kemoterapi rezidüel kitleler için sitoredüktif cerrahi mutlak gerekli değildir, ancak bu konu hâlen tartışmalıdır (17).

NON-SEMİNOMALARDA TEDAVİ

Evre I

Eski yaklaşım orşiektomi sonrasında retroperitoneal lenf nodu disseksiyon (RPLND) yapılması ve spesimenin histopatolojik inceleme sonucuna göre tedavi veya izleme devam edilmesiydi. 1979 yılından başlayarak ise, bu hastalarda "izem" (surveillance) politikası işlerlik

kazanmıştır. Bugün için RPLND'nin morbiditesi azalarak da olsa devam etmekte ve RPLND sonrasında %60 civarında cerrahi evre I saptanmaktadır. Retroperitoneal metastazların erken dönemde gelişen duyarlı görüntüleme yöntemleri ile saptanabilmesi, düşük hacimli hastalığın kemoterapiye çok iyi cevap vermesi non-semi-nomatöz testis tümörlerinde (NSTT) "bekle ve gör" yaklaşımını desteklemektedir (18,19). Bugüne kadar bildirilen serilerde izlem sırasında %17-40 arasında relaps görülmüş, bu olgularda sağkalım ise %100 olarak belirlenmiştir (20). İzleme alınacak hastaların tümör belirleyicileri normal olmalı, torakoabdominal BT metastaz yönünden negatif olmalı, orşiektomi spesimeninde spermatik kord ucunda tümör omamalı ve hastalar yakın izlem için istekli ve uygun koşullara sahip olmalıdırlar. Bu hastalar ilk yıl aylık, ikinci yıl 2 aylık, sonra 3 aylık aralarla izlenirler. Her başvuruda tümör belirleyiciler saptanır, akciğer grafisi ve abdominal USG yapılır. Son iki tetkikte şüphe söz konusu ise bölgenin BT'si tekrarlanır. İzlem sırasında relaps kemoterapi gerektirir. RPLND sonrası %40 civarında fertilité sağlanabilmektedir. Sempatik zincirin disseksiyon sırasında devamlılığını kaybetmesi kuru-ejakülasyon ve dolayısıyla infertilité nedenidir. Tek taraflı ve modifiye RPLND ile belki de kanser cerrahisinden ödün verilerek %40 fertilité elde edilmektedir (21). Kemoterapi sonrasında ise sitoredüktif cerrahi yapılanları da içermek üzere elde edilen fertilité %50-60 civarındadır ve hastalığa ödün verilmesi söz konusu değildir (22).

Evre IM

Kısa süreli kemoterapi verilir.

Evre II

Bu evre NSTT'nin tedavisinde eski yaklaşım RPLND yapılması, tetkiklerde evre II tanısını getiren şüpheli nodlar histopatolojik olarak metastaz yönünden pozitif ise adjuvan kemoterapi veya radyoterapi verilmesiydi. Bugün ise RPLND'nin yerni primer kemoterapi almıştır. Bu evre için cerrahi, kemoterapi sonrası sebat eden kitlelerin çıkarılması için sitoredüktif cerrahi (dekuiking surgery) olarak uygulanır. Sitoredüktif cerrahi spesimeninde %3-35 rezidüel kanser, %27-52 nekroz ve fibroz, %38-50 matür teratom saptanmıştır. Rezidüel kanseri olan olgularda 2 kür daha kemoterapi verilmesi gerekecektir (17,23,24,25,26).

Evre III ve IV

Primer kemoterapiden başka seçenek yoktur. Daha önceleri kullanılan idame kemoterapileri bugün uygulanmaktadır. Post-kemoterapi persistan kitlelerin eksizyonu gerekebilir.

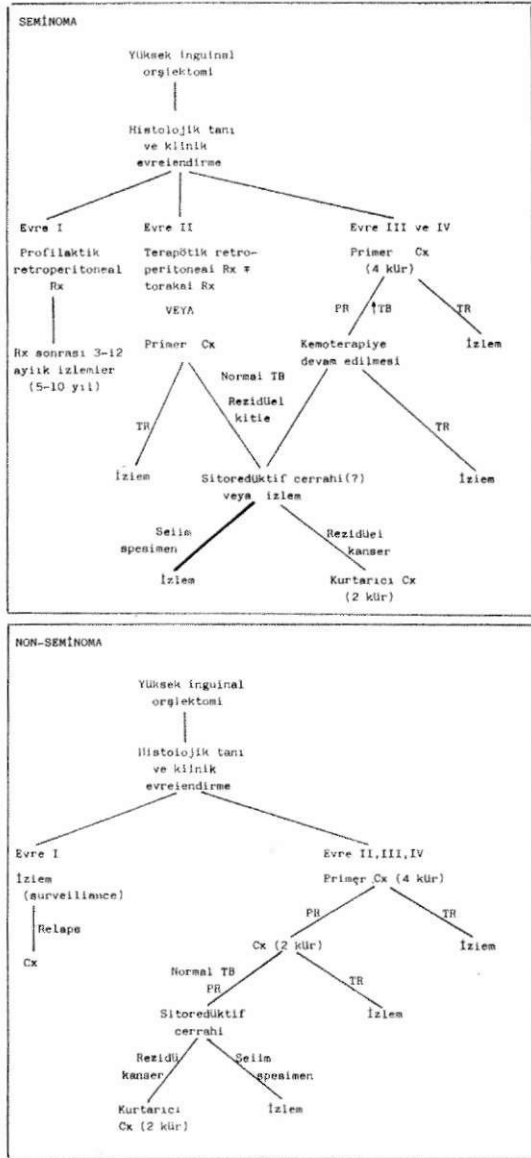
Şekil 2'de testis tümörlerine güncel tedavi yaklaşımı özetlenmiştir.

Kullanılan Kemoterapi Protokolleri

Uzun tedavi süreleri gerektiren kronik hastalıklarda antibiyotik kombinasyonlarının sinerjistik ve rezistansı en aza indiren etkilerinin saptanması, kanser tedavisinde buldukça tek ajan halinde kullanılan kemoterapötiklerin kombine kullanılma fikrini ortaya çıkarmıştır. Bu olay lenfoproliferatif hastalıklar ve çeşitli solid tümörlerde kombine kemoterapiyi başlatmıştır. Testis tümörlerinin yüksek oranda öldürücü potansiyeli Memorial Sloan Kettering Kanser Merkezinde (MSKCC-USA) VAB-1 adıyla kullanıma giren vinblastin ve bleomisin kemoterapisi ile birden düşüş göstermiş ve kombine kemoterapi protokolleri birbirini izlemiştir (27). 1977 yılında Einhorn ve Donohue'nün önerdikleri FVB (platin, vinblastin, bleomisin) protokolü (Tablo 7) o güne kadar elde edilen başarıyı neredeyse iki katına yükseltmiş ve bir anlamda sis-platinin testis tümörü kemoterapi protokollerinin bazı olarak tes-cil edilmesini sağlamıştır (28). 1983 yılında Peckham'ın vinblastin yerine daha az toksik etoposidi (VP 16-213) yerleştirmesiyle BEP protokolü oluşmuştur ve bugünün en iyi tedavi kombinasyonlarından birisidir (Tablo 8) (29).

Memorial Sloan Kettering Kanser Merkezinde ise VAB-2 ile birlikte sisplatin protokollere eklenmiş, uygulamalar bugünün 5 ajandan oluşan VAB-6 protokolüne kadar uzanmıştır (Tablo 9) (15,27).

Buraya kadar belirtilen ana protokoller dışında pek çok kombinasyon testis tümörü kemoterapisinde yer almıştır. Bunlar içerisinde VACUM (vinkristin, adriamisin, siklofosamid, aktinomisin-D ve medroksiprogesteron asetat), BeVIP (sis-platin, etoposid, vinblastin, bleomisin), PEV (sisplatin, etoposid, vinblastin), CisCA (sisplatin, siklofosfamid, adriamisin) ve ifosfamidli rejimler sayılabilir (Tablo 10 ve 11) (30,31,32,16). Kombine kemoterapilerle testis tümörlerinde sağkalım oranları bütün evreler birlikte düşünüldüğünde %80'in üzerine çıkmıştır. Ancak yüksek hacimli hastalıkta sağkalım ve ölüm oranları



Şekil 2. Testis tümörlerinin tedavisi.

Tablo 7. PVB Kemoterapi Protokolü

Platin	20 mg/m ²	IV infüzyon	1-5. günler
Vinblastin	0.15 mg/kg	IV	1,2. günler
Bleomisin	30 mg	IV	2,9,16. günler

Kürler 3 haftada bir tekrarlanır.

hâlen sırasıyla %58 ve %25 civarındadır (27,33). Bu durum daha agresif kemoterapi protokollerinin ortaya çıkmasına yol açmış, 1980 yılında Newlands tarafından önerilen ve 1986 yılına kadar geliştirilen POMB/ACE protokolü belirlenmiştir (Tablo 12). Yedi ajandan oluşan ve çok etkili olan bu protokol yüksek hacimli hastalığı olan kötü-risk grubu için bir seçenek durumundadır. Toksik yan

Tablo 8. BEP Kemoterapi Protokolü

Platin	20mg/m ²	IV infüzyon	1-5. günler
Etoposid	100mg/m ²	IV infüzyon	1-3. günler
Bleomisin	30 mg	IV	2,9,16. günler

Kürler 3 haftada bir tekrarlanır.

Tablo 9. VAB-6 Kemoterapi Protokolü

1.gün	Siklofosamid	600 mg/m ²	IV
	Vinblastin	4 mg/m ²	IV
	Aktinomisin-D	1 mg/m ²	IV
1-3. günler	Bleomisin	20 mg/m ² gün	24 saat IV infüzyon
4. gün	Sis-platin	120 mg/ra	IV infüzyon (mannitol diüzezi ile)

Kürler 3-4 haftada bir tekrarlanır.

Tablo 10. Testis Tümöründe Çeşitli Kemoterapi Protokolleri

Be VIP			
Sis-platin	20 mg/m ²	IV infüzyon	1-5. günler
Etoposid	100 mg/m ²	IV infüzyon	1-3. günler
Vinblastin	6 mg/m ²	IV	1,2. günler
Bleomisin	30 mg	IV	21 günde bir
PEV			
Sis-platin	20 mg/m ²	IV infüzyon	1-5. günler
Etoposid	100mg/m ²	IV infüzyon	1-3. günler
Vinblastin	10 mg	IV	1,2. günler
CisCA	1 gm/m ² (toplam)	IV infüzyon	1,2. günler
Adriamisin	80-90 mg/m ² (toplam)	IV	1,2. günler
Sis-platin	100-120 mg/m ²	IV infüzyon	3. gün (mannitolle)

Kürler 3 haftada bir tekrarlanır.

Tablo 11. İfosamidli Protokoller

İfosamid	60-80mg/kg	IV	1-5. günler
İfosamid	40-50 mg/kg	IV	1-5. günler
Etoposid	100-120 mg/m ²	IV	1,3,5. günler
İfosamid	40-50 mg/kg	IV	1-5. günler
Sis-platin	20 mg/m ²	IV	1-5. günler

Kürler 3-4 haftada bir tekrarlanır.

etki ve komplikasyonlar yönünden çok dikkatli kullanılmalıdır (34,35).

Görüldüğü gibi günümüzde testis tümörü kemoterapisinde pek çok seçenek vardır. Her hasta için yan etkiler de göz önünde bulundurularak uygun seçim yapılmalıdır. Yüksek hacimli hastalıkta hemen daima kemoterapi sonrası rezidüel kitleler saptanmaktadır. Uygun ve etkili

Tablo 12. POMB/ACE Kemoterapi Protokolü

Platin	120 mg/m ²	IV hızlı infüzyon (mannitol ile)	4. gün
OncovinR (vinkristin)	1 mg/m ²	IV	1.gün
Metotreksat	100 mg/m ²	IV puşeyi takiben	
	200 mg/m ²	IV infüzyon	1.gün
Bleomisin	15 mg	IV infüzyon	2,3. günler
Metotreksat infüzyon başlangıcından 24 saat sonra 6 saate bir 15 mg folinik asit toplam 4 doz olarak verilir. Platin infüzyonu öncesinde 3gm magnezyum sülfat hidrasyon sıvısına eklenir.			
Aktinomi-sin-D	0.5 mg	IV	3,4,5. günler
Siklofos-famid	500 mg/m ²	IV	.gun
Etoposid	100 mg/m ²	IV infüzyon	1-5. günler

Kürler 9-14 gün aralarla devam eder. Başlangıçta 2 POMB verilir, daha sonra 1 POMB 1 ACE olarak devam edilir. Tekrar değerlendirme öncesi ortalama kür sayısı 5POMB/4ACE olmaktadır.

kemoterapiler ile sağkalım süreleri uzadığı için bu kitlelere post-kemoterapi cerrahi uygulanması da gittikçe artmaktadır. Verilen kemoterapi kür sayısı ile orantılı olarak kemoterapi sonrasında rezeke edilen kitlelerde rezidü kanser olasılığı azalmıştır. Bu hastalara cerrahi sonrası ek kemoterapi gereklidir. Rezidüel kütle patolojisi teratom olanlarda yapılan post-kemoterapi cerrahinin gereksiz olduğu düşünülebilir, ancak bu şekilde bırakılan kitlelerde özellikle malign mezankimal tümörler gelişebilmektedir. Rezidü kanser ve teratom grubu birlikte post-kemoterap cerrahinin gerekliliğini belirleyecek oranda çoğunluk oluşturmaktadır (26,36).

Kemoterapi süresince hastaların uygun şekilde izlemleri çok önemlidir. Kemoterap kürler sırasında hastaların hospitalizasyonu gereklidir. Bu süre içerisinde hastaların kemik iliği fonksiyonu ve kan biyokimyası yönünden çok iyi monitorizasyonu gerekir. Testis tümörü kemoterapi protokollerinin

Tablo 13. Testis Tümörü Kemoterapötiklerinin Toksik Yan Etkileri ve Önlemler

Kemoterapötik ajan	Toksik yan etkiler	Önlemler
Sis-platin	Nefropati Noropati Gonad disfonksiyonu	Hidrasyon ve iyi diürez sağlanması
Vinblastin	Hipomagnezemi Myelosupresyon Noropati Gonad disfonksiyonu	IV MgSo4 verilmesi Doz ayarlanması ve uygun kür aralan
Etoposid	Myelosupresyon Noropati Diffüz myalji	Doz ayarlanması ve uygun kür aralan
Bleomisin	Derma! hiperpigmentasyon Oral ulserasyon İnterstitiyel pulmoneer fibrosis (fatal pnomoni)	Toplam doz 200 mg/m ² yi geçmemeli
Siklofosfamid	Myelosupresyon Gonad disfonksiyonu	Doz ayarlaması
Aktinomisin-D	Oral ulserasyon	
Adriamisin (oksorubisin)	Kardiyopati Gonad disfonksiyonu	EKG kontrolü ve ilaç kesilmesi
Vinkristin	Noropati	Doz ayarlaması

MgSÜ4 = Magnezyum sülfat

esas ajanı sis-platin olduğu için kemoterapi öncesinde ve tedavi süresince iyi hidrasyon sağlanması önemlidir, zorlu diürez oluşturulması gerekebilir. Toksik yan etkiler, komplikasyonlar ve önlemler Tablo 13'de gösterilmiştir (37).

Tedavide Çözüm Bekleyen Sorunlar

1. Seminomlarda kemoterapi sonrası rezidüel kitlelerin cerrahi olarak çıkarılma gerekliliği
2. Biyokimyasal olarak aktif, diğer bir deyişle tümör belirleyicileri yüksek olan, hastalıkta sitoredüktif cerrahinin uygulanabilirliği
3. Sistemik ek hastalığı olanlarda (kronik böbrek yetmezliği, kronik karaciğer hastalığı gibi) tedavinin yönlendirilmesi.

KAYNAKLAR

1. Morse, M.J. and Whitmore, W.F.: Neoplasms of the testis. In Campbell's Urology, Walsh, P.C., Gittes, R.F., Perlmutter, A.D. and Stamey, T.A. (Ed.s), pp. 1535-1582, W.B. Saunders Company, Philadelphia, 1986.
2. Johnson, D.E., Swanson, D.A. and Eschenbach, A.C.: Tumours of the genitourinary tract. In Smith's General Urology, Tanagho, E.A. and McAninch, J. W. (Ed.s), pp. 385-394, Appleton and Lange, USA, 1988.
3. Berthelsen, J.G., Skakkebaek, N.B., Maase, H. et al.: Screening for carcinoma in situ of the contralateral testis in patients with germinal testis cancer. Br. Med. J. 285: 1683, 1982.
4. Schottenfeld, D., Warshauer, M.E., Sherlock, S. et al.: The epidemiology, of testicular cancer in young adults. Am. J. Epidemiol., 112: 232,1980.
5. Zondek, B.: Versuch einer biologischen (hormonalen) diagnostik beim malignen hodentumor. Chirurg. 2:1072, 1930.
6. Teilum, G., Albrechtsen, R. and Norgaard-Pederson, B.: The histogenetic embryologic basis for re-appearance of alpha fetoprotein in endodermal sinus tumors (yolk sac tumors) and teratoma. Acta Pathol. Microbiol. Scand., 83: 80, 1975.

7. Boden, G. and Gibb, R.: Radiotherapy and testicular neoplasms. *Lancet*, 2:1195,1951.
8. Peckham, M.J., Horwich, A., Easton, D.F. and Hendry, W.F.: The management of advanced testicular teratoma. *Br.J.Urol.*, 62: 63, 1988.
9. Ruber, W., Kratzik, C.H., Schwarz, H.P. et al.: Experience with beta-HCG positive seminoma. *Br.J.Urol.*, 55: 570, 1985.
10. Ford, T.F., Butcher, D.N., Samuel, Ct.T. et al.: Serum and tissue tumour markers in seminomas. *Br.J.Urol.*, 57: 570, 1985.
11. Swartz, D.A., Johnson, D.E. and Hussey, D.H.: Should an elevated human chorionic gonadotropin titer alter therapy for seminoma? *J. Urol.* 131: 63, 1984.
12. Javadpour, N.: Human chorionic gonadotropin in seminoma (commentary). *J. Urol.* 131: 407, 1987.
13. Özen, H.A., Altug, U., Bakaloğlu, M.A. and Remzi, D.: Significance of scrotal violation in the prognosis of patients with testicular tumours. *Br. J. Urol.* 62: 267,1988.
14. Oliver, R.T.D., Hope-Stone, Hp. and Blandy, J.P.: Possible new approaches to the management of seminoma of the testis. *Br.J. Urol.* 56: 729,1984.
15. Vugrin, D. and Whitmore, W.F.: The VAB-6 regimen in the treatment of metastatic seminoma. *Cancer*, 53: 2422, 1984.
16. Schuette, J., Niederle N., Scheulen, ME. et al.: Chemotherapy for metastatic seminoma. *Br. J. Cancer*, 51: 467,1985.
17. Carter, G.E., Lieskovsky, G., Skinner, D.G. and Daniels, J.R.: Reassessment of the role of adjunctive surgical therapy in the treatment of advanced germ cell tumours. *J. Urol.*, 138:1397, 1987.
18. Herr, H.W., Whitmore, W.F., Sogani, P.C. et al.: Selection of testicular tumor patients for omission of retroperitoneal lymph node dissection. *J. Urol.* 135:500,1986.
19. Pizzocaro, S., Zanoni, F., Salvioni, R. et al.: Surveillance or lymph node dissection in clinical stage I non-seminomatous germinal testis cancer? *Br. J. Urol* 57: 759,1985.
20. Özen, H., Özkadeş, H., Ergen, A. et al: Surveillance in clinical stage I non-seminomatous germinal testis cancer. *Kanser, Turk. J. Cancer* 19: 61, 1989.
21. Fossa, S.D., Ous, S., Abyholm, T. and Loeb, M.: Post-treatment fertility in patients with testicular cancer. I. Influence of retroperitoneal lymph node dissection on ejaculatory potency. *Br. j. Urol.* 57: 204,1985.
22. Fossa, S.D., Ous, S., Abyholm, T. et al: Post-treatment fertility in patients with testicular cancer. II. Influence of cis-platin based combination chemotherapy and of retroperitoneal surgery on hormone and sperm cell production. *Br. J. Urol.* 57: 210,1985.
23. Tail, D., Peckham, M.J., Hendry, W.F. and Goldstraw, P.: Post-chemotherapy surgery in advanced non-seminomatous germ = cell testicular tumours: The significance of histology with particular reference to differentiated (mature) teratoma. *Br.J. Cancer*, 50: 601, 1984.
24. Hendry, W.F., Goldstraw, P. and Peckham, M.J.: The role of surgery in the combined management of metastases from malignant teratomas of testis. *Br.J. Urol.* 132: 915, 1984.
26. Özen, H., Özkadeş, H., Ergen, A. et al: Post-chemotherapy surgery in advanced germ-cell testicular tumours. *Kanser, Turk. J. Cancer*, 19:143,1989.
27. Lochrer, P.J., Stephen, D.W. and Einhorn, L.H.: Status of chemotherapy for testis cancer. *Urol. Clin. North Am.* 14: 713,1987.
28. Einhorn, L.H. and Donohue, J.: Cis-diamminedichloroplatinum, vinblastine and bleomycin combination chemotherapy in disseminated testicular cancer. *Ann. int. Med.* 87: 273,1977.
29. Peckham, M.J., Barret, A., Liew, K H. et al.: The treatment of metastatic germ-cell testicular tumours with bleomycin, etoposide and cis-platinum (BEP). *Br.J. Cancer*, 47: 613, 1983.
30. Klepp, O., Fossa, S.D., Ous, S. et al.: Multi-modality treatment of advanced malignant germ cell tumours in males. *Scand. J. Urol. Nephrol.* 18:13,1984.
31. Read, G., Johnson, R.J. and Wilkinson, P.M.: The role of radiotherapy after chemotherapy in the management of persistent para-aortic nodal disease in non-seminomatous germ cell tumours. *Br.J. Cancer*, 53: 623,1986.
32. Logothetis, C.J., Samuels, M.L., Selig, D.E. et al.: Cyclic chemotherapy with cyclophosphamide, doxorubicin and cis-platin plus vinblastin and bleomycin in advanced germinal tumours. Results with 100 patients. *Am. J. Med.* 81:219, 1986.
33. Motzer, R.J. and Bosl, G.J.: Chemotherapy for germ cell tumours. *Urol. Clin. North. Am.* 14:389,1987.
34. Cullen, M.H., Harper, H.G., Woodroffe, C.M.: Chemotherapy for poor risk germ cell tumours. An independent evaluation of the POMB/ACE regime. *Br.J.Urol.* 62: 454,1988.
35. Özen, H., Özkadeş, H., Ergen, A., and Remzi, D.: POMB/ACE chemotherapy for poor prognostic germ-cell testicular tumours. *Kanser, Turk. J. Cancer*, 19:136,1989.
36. Ahlgren, A.D., Simrell, C.R., Triche, T.J. et al.: Sarcoma arising in a residual testicular teratoma after cytoreductive chemotherapy. *Cancer*, 54:2015,1985.
37. Trump, D.L.: Complications of cancer chemotherapeutic agents used in the treatment of genitourinary malignancies. In *Urologic Complications, Medical and Surgical, Adult and Pediatric*, Marshall, F.F. (Ed), pp. 77-89 Year Book Publishers, Inc., Chicago, 1986.