

TESTİS TÜMÖRLERİ

Erkan ERKAN*, Erdiñç ÜNLÜER*

Testis tümörleri nadir görülmekle birlikte, 15-35 yaş arası erkeklerde en sık görülen malin tümördür. Erkeklerdeki tüm malin tümörlerin %1-2'sini kapsar. Testis tümörlerinin genel insidansı 100000'de 2-3 olarak bildirilmektedir ancak İskandinav ülkelerinde daha belirgin olmak üzere yavaş da olsa artma eğilimindedir (1). Demografik açıdan Afrika ve Asya'da insidans 100000'de 2'nin altındayken Kuzey Amerika ve İskandinav ülkelerinde 100000'de 5'in üzerine çıkmaktadır (2). Erkeklerin tüm yaşamı boyunca testis tümörüne yakalanma ihtimali ise %0.2 düzeyindedir. Tümörlerin %90-95'i germinal dokudan kaynaklanır. Testisin germ hücreli tümörleri; seminom ve seminom dışı germ hücreli tümörler (SDGHT) olarak sınıflandırılırlar. Seminomlar radyoterapiye son derece duyarlıdır. SDGHT ise özellikle sisplatin içeren kemoterapi kombinasyonlarına çok iyi yanıt verir. Son yıllarda ileri görüntüleme yöntemleri ve tümör belirteçlerinin birlikte kullanılması, cerrahi tekniklerdeki değişiklikler ve özellikle 1970'li yıllarda sisplatin içeren çoklu ilaç kemoterapi protokollerinin kullanıma girmesi ile genel sağ kalım oranları belirgin olarak artmıştır. 1950'li yıllarda mortalite oranları %50'ye yakın iken günümüzde bu oran %10'un altına düşmüştür (3).

Epidemiyoloji ve Demografik Özellikler

Testis tümörleri; 20-40 yaşları arasında en sık görülen solid tümördür, erkeklerde 45 yaş altındaki tümörlerin %17'sini oluşturur. Seminomlar daha çok 4. dekatda, seminom dışı tümörler ise 3. dekatda görülür.

Yolk sac tümör ve saf bening teratomlar erken çocukluk döneminde sık görülmekle beraber, bu iki histolojik tip diğer histolojik tiplerle kombine şekilde daha ileri yaşlarda görülür. Malin testiküler lenfomalar 50 yaşından sonra daha sık karşımıza çıkmaktadır. Sağ testiste, yüksek kriptomorfizm insidansına paralellik gösterecek şekilde sola göre biraz daha sık görülür. Primer testis tümörleri %2-3 oranında çift taraflıdır ve bu eş zamanlı veya farklı zaman dilimlerinde ortaya çıkabilmektedir. Bu tümörlerin yaklaşık %50'sinde tek veya çift taraflı inmemiş testis öyküsü bulunmaktadır. Primer çift taraflı vakalarda en sık görülen tip seminomdur fakat yine de testisin en sık görülen çift taraflı tümörü malin lenfomadır (4). Testis kanserinin ilk tanısından sonra

uzun vadede (15-25 yıl) diğer testiste kumulatif tümör riski %1.9-5.2 arasında değişir ve seminomlarda bu risk seminom dışı tümörlere göre daha yüksektir (5,6). İlk önce insitu intratübüler neoplazi gelişir ve sonunda testiküler parankimin bir kısmını veya tamamını kaplar. Tunika albuginea; epididim ve kord tutulumunu engeller. Saf seminom, hastalarının %60-75'inde testise lokalizedir. SDGHT'li hastaların 2/3'ünde ise tanı konulduğunda metastaz vardır. Lenfatik dağılım vasküler dağılımdan önce olmaktadır. Erken vasküler invazyon saf koryokarsinomda görülmektedir. Akciğer, karaciğer ve kemikler vasküler invazyonun sık görüldüğü organlardır. Orşiektomi sonrasında testise lokalize olduğu düşünülen vakalarda %30 organ dışı tutulum vardır (%80 retroperitoneal, %20 uzak organ). Yetişkinlerde rastlanan tüm germinal hücreli tümörler malin olarak kabul edilmeli ve tedavi edilmelidir. Bu hastalıkta spontan gerileme çok nadirdir ve hastalığa bağlı ölümlerin büyük çoğunluğu tanı konulduktan sonraki 3 yıl içerisinde olmaktadır.

Insidans, ırklar ve etnik gruplar arasında belirgin farklılıklar gösterir (2-3).

Sosyoekonomik statü ve beslenme alışkanlıklarının testis tümörü ile ilişkisini araştıran bazı çalışmalarda; yüksek sosyoekonomik statü ile süt ve süt ürünleri kullanımının risk faktörü olabileceği bildirilmiştir (7,8).

Testis tümürlü hastaların %1-3'ünün birinci derece yakınlarında testis tümörüne rastlanması ve ırksal farklılıklar görülmesi, tümör gelişiminde genetik faktörleri rol oynayabileceğini düşündürmekle birlikte, herhangi bir herediter kanser sendromu ile ilişki gösterilememiştir (9).

Etyoloji ve Risk Faktörleri

Testis tümörlerinin bilinen kesin bir nedeni olmamakla beraber, germ hücreli tümörlerin etyolojisinde hem doğumsal hem de edinsel faktörlerin önemli olduğu bilinmektedir. Bu faktörler içinde en güçlü ilişkiyi kriptomorfizm (inmemiş testis) göstermektedir. Testis tümürlü hastaların % 7-10'unda kriptomorfizm hikayesi vardır. Kriptomorfizmi olanlarda ise 5-15 misli daha fazla testis tümörüne yakalanma riski vardır. Tek taraflı kriptomorfizmi ve testis tümörü olanlarda

* İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Üroloji Kliniği

karşı testiste %5-15 tümör görülebilmektedir. Bu hastalarda sıklıkla seminom görülür. Malinite riski en yüksek intra-abdominal testiste olup (1/20), inguinal testiste ise en düşüktür (1/80). İnmemiş testisin skrotum içine indirilmesi (orşiopeksi), muayene ve tümör tanımlanmasının kolaylaştırılmakla beraber malinite potansiyelini değiştirmemektedir. Yine kriptorşidi hikayesi olan hastalarda testiküler intraepitelyal neoplazi (TIN) prevalansı %2-4'dür (10). Son yıllarda kriptorşidizmin kendisinin testiküler tümör için predispozan faktör olmasından ziyade, ortak etyoloji paylaşma olasılığı üzerinde durulmaktadır. Kallman sendromunda kriptorşidizm görülmesine rağmen testis tümörünün nadir olması bu düşüncüyü desteklemektedir (11).

Bir diğer önemli risk faktörü aile hikayesidir. Hastanın birinci derece akrabasında rölatif risk 3-10'dur. Erkek kardeşinde bu risk biraz daha fazladır (9). Testis tümörlü hastanın karşı testisinde tümör gelişme riski normalden 25 kat artmıştır ve bu hastalarda karşı testiste %5-8 oranında TIN görülür ki, doğal seyirde bunların %50'si 5 yıl içinde invaziv tümöre dönüşür (12).

Gebelik sırasında dietilstilbestrol veya östrojen içeren oral kontraseptif kullanımı, fetusta testis tümörü insidansını artırmaktadır. Bunun yanında anne yaşının 30'un üzerinde olanlarda, annesi meme kanseri olanlarda ve doğum ağırlığı fi2500 g olanlarda tümör riskinin arttığı bildirilmiştir (13). Genetik incelemelerde 12. kromozomun kısa kolunun izokromozomu (12p) önemli bir genetik belirteçtir. Bu belirteç malinite potansiyelini işaret etmekle birlikte, tanı konan hastalarda varlığında kemoterapiye daha iyi cevap alınabileceği bildirilmiştir.

Spesifik olmayan enfeksiyon veya kabakulak enfeksiyonu ile ilişkili testis atrofisi veya travma gibi edinsel faktörlerin lokal hormonal dengesizliklere yol açarak malin transformasyona neden olabileceği iddia edilmiştir. Bunun yanında, bu sebepler nedeni ile yapılan testise yönelik tanısal çalışmalar tümörün erken tanısını sağlamaktadır.

Testiküler mikrolitiazis (TM), intratestiküler çok sayıda küçük kalsifikasyonun olduğu nadir bir fenomendir. Prevalansı toplumlara göre %1-9 arasında değişir. Mikroskopik olarak ekstra ve intratübüler olabilen TM'nin fizyopatolojisi tam olarak bilinmemekle birlikte; seminifer bazal membranında bozulma, glikoprotein birikimi ve dejenere hücrelerin fagositozunda yetersizlik belirlenmiştir. Testisin ultrasonografik görünümünde her görüntü alanında 25 ekojenik odak bulunması klasik TM olarak tanımlanır. Sayı daha az ise sınırlı TM denir. TM ile testis tümörü ve TIN arasındaki ilişki geniş serilerde bildirilmiş olmakla birlikte bu ilişkinin fizyopatolojisi ve TM'nin premalin potansiyeli tam olarak bilinmemektedir. Testis tümörlü hastaların %8-80'inde TM bulunurken, TM'li kişilerin %4-74'ünde testis tümörü saptanmıştır (14). Eldeki prospektif çalışma verileri, TM'nin pre-

kürsor olmadığını düşündürmekle birlikte geniş ve uzun serilere ihtiyaç vardır. Yine de, TM'nin yanı sıra diğer risk faktörleri de olan hastaların yıllık testis ultrasonografisi ile takip edilmesi önerilmektedir (14). Ayrıca bu hastalar kendi kendine muayene için uyarılmalıdır.

Tanı

Tanı konduğunda hastanın şikayetleri lokal ve uzak metastazlara bağlıdır. En sık görülen şikayet, testiste ağrısız büyüme ve şişmedir. Testiste düzensiz yüzeyle sert bir kitlenin ele gelmesi en önemli bulgudur. Bazen ağrı tek bulgu olabilir. Hastaların %10'unda akut testiküler ağrı görülür ve bu kanamaya bağlı olabilir. Daha az sayıdaki hastada ise tanı infertilite nedeni ile yapılan araştırma ve muayene sayesinde konur.

Hastaların %10'unda metastazlara ait bulgular gözlenebilir. Supraklaviküler lenf düğümüne bağlı şişlik, akciğer tutulumuna bağlı öksürük ve dispne, retroperiton tutulumuna bağlı bulantı, kusma, iştahsızlık, bel ve sırt ağrısı, kemik tutulumuna bağlı yaygın veya lokal ağrılar bunlardandır. Jinekometri ve infertilite %5 oranında görülür. Bazen bunlara serum hormon seviyelerindeki değişimler eşlik edebilir.

Fizik muayenede; normalde testis homojen ve mobildir. Testis boyutlarında farklılık, nodül varlığı veya düzensizlik önemli bulgulardır. Mümkünse skrotal ultrasonografi ve illüminasyon testi ile hidrosel veya ek patolojiler saptanmalıdır.

Testis torsiyonu, orşit ve epididimiorşit, testis kanseri ile en sık karışan hastalıklardır. Hidrosel, herni, hematoma, spermatosel ve sfilitik gom da akılda tutulmalıdır. Yine de hastada sert, fikse testiküler kitle saptanmışsa, aksi ispatlanana kadar testis tümörü olarak kabul edilmelidir. Özellikle orşit ve epididimiorşitte 2 haftalık tedavi sonrası tekrar muayene ile kontrol yapılmalıdır. Tanıda gecikme, özellikle 16 haftayı aşarsa, istatistiksel olarak mortalitede belirgin artışa sebep olabilmektedir (15).

Testise yönelik ultrasonografik inceleme 5-10 MHz'lik yüzeyle prob ile yapılmalıdır. Böylece 1-2 mm'ye kadar lezyonlar, solid-kistik ayrımı yapılarak belirlenebilir. Seminom hipoekoiktir, kalsifikasyon ve kistik komponent içermez. Seminom dışı tümörler ise heterojen görünümde; hipo-, hiper- veya izoekoik olabilir. Sınırları daha düzensizdir. Ultrasonografi ile %70 oranında seminom-SDGHT ayrımı yapılabilir. Testiste ele gelen kitlesi olmayan ama retroperitonda metastaz bulguları olan ve tümör belirteçleri yüksek olan hastalara testis ultrasonografisi yapılması önerilmektedir. Skrotumun magnetik rezonans görüntüleme ile incelemesi %100 duyarlılık ve %95-100 özgüllük sağlanmasına rağmen yüksek maliyeti nedeniyle tanı amaçlı kullanılması önerilmez.

Tümör belirleyicileri

b-hCG (human koryonik gonadotropin): Molekül ağırlığı 38 kD olan bir glikoproteindir. Normal yetişkin erkeklerde seviyesi çok düşüktür. Serum yarılanma ömrü 24 ila 48 saat arasındadır. Bazı germ hücreli tümörlerdeki sinsiotrofoblastik dokular bu maddeyi üretirler. Bu nedenle koryokarsinomların tümünde, embriyonal hücreli karsinomlarda %40-60 ve pure seminomlarda %7 oranında tespit edilebilmektedir. Seminomlarda nadiren normalin 2 katının üzerine çıkarlar (16).

AFP (alfa fetoprotein): Molekül ağırlığı 70 kD'luk bir onkofetal protein olup testis ve karaciğer tümörlerinde tespit edilirler. Yarı ömrü 5-7 gündür. Trofoblastik hücrelerce üretilen AFP; embriyonel karsinom, teratom, teratokarsinom, yolk sak tümörlerinde yükselir. Saf seminomlarda ve koryokarsinomlarda yükselmezler. Eğer patolojik spesmen saf seminom olarak bildirilmiş ise patoloji ve laboratuvar bulguları yeniden değerlendirilmeli ve AFP yüksekliği devam ediyorsa, tümör seminom dışı kabul edilerek tedavi protokolü belirlenmelidir.

LDH (Laktat dehidrogenaz): LDH normalde 5 izoenzimi olan hücresel bir enzimdir. Tüm vücutta yaygın olmakla birlikte kas dokusunda, karaciğerde, böbrek ve beyinde yüksek seviyede bulunur. Testis tümörü için spesifik değildir ancak tümörün büyüklüğü hakkında ve prognozu belirlemede yardımcıdır. Klinik evre arttıkça LDH seviyesinde artış gözlenir (16). İleri evre saf seminomların ve tümör belirleyicileri yükselmeyen persistan SDHGT takibinde yararlı olabileceği düşünülmektedir.

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

Gama Glutamil Transpeptidaz: Hepatoselüler enzimdir ve sıklıkla karaciğerin benin ve malin hastalıklarında yükseltilmektedir. Seminomlarda değeri yükseltilmektedir. Sonuç olarak tüm evreler göz önüne alındığında, seminom dışı tümörlerin %90'ında tümör belirleyicilerin biri veya ikisi yükseltilmektedir. %50-70 hastada AFP, %40-60 hastada ise β -hCG yükseltilmektedir. Evre 1'deki hastaların üçte ikisinde bunlardan biri veya ikisi yükseltilmektedir. Tedavi sonrası tümör belirleyicilerinin seviyesi yarılanma ömürlerine göre düşüş gösterirler. Seviyenin yüksek kalması veya düşmedeki yavaşlık rezidüel hastalığı düşündürmelidir. Seviyenin normale düşmesi hastalığın tedavisinde kür sağlandığı anlamına gelmemektedir. Tablo 1'de histopatolojik tipe göre tümör belirleyicilerin arttığı tümörlerin oranları gösterilmektedir.

Patoloji

Germ hücreli testis tümörleri tek bir kök hücrelerinden köken alır ve invaziv kanser gelişmeden önce karsinoma in situ halini alır. İnvaziv formda belirleyici kromozom 12p'ye sahip

Tablo 1: Testis kanserinin histolojik tiplerinde tümör belirleyicilerinin artışı (%)

	hCG (%)	AFP (%)
Seminom	7	0
Teratom	25	38
Teratokarsinom	57	64
Embriyonel Karsinom	60	70
Koryokarsinom	100	0

Tablo 2. Testis tümörleri için Avrupa Üroloji Birliğince önerilen patolojik sınıflandırma (Dünya Sağlık Örgütü 2004 sınıflamasının değiştirilmesi ile oluşturulmuştur)

1. Germ hücreli tümörler

- İntratübüler germ hücreli neoplazi
- Seminom (sinsiyotrofoblastik hücreli olgular dahil)
- Spermatositik seminom (sarkomatoz içerik varsa belirtilir)
- Embriyonel karsinom
- Yol sak tümörü
- Koryokarsinom
- Teratom (matür, immatür, malin içerikli)
- Birden fazla histolojik tipi olan tümörler (her tip % olarak belirtilir)

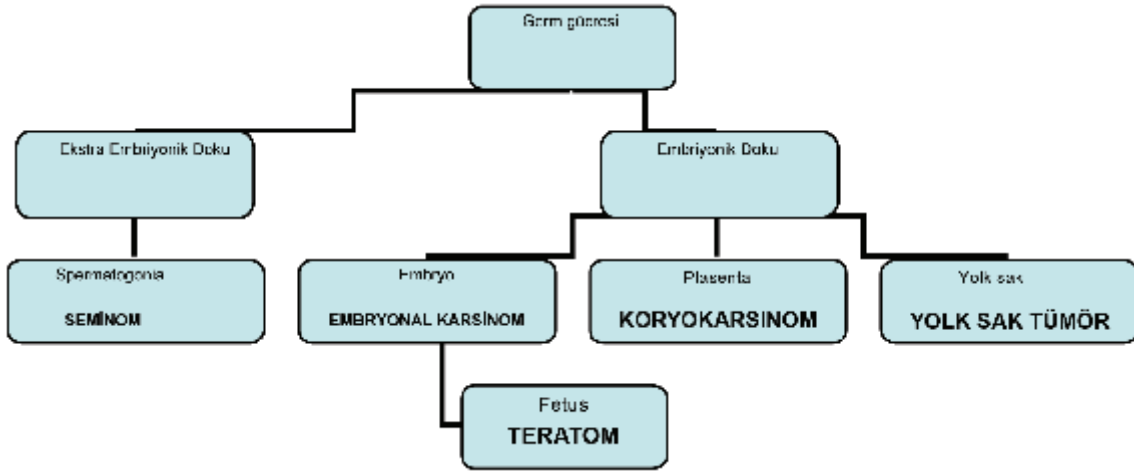
2. Seks kord/gonadal stromal tümörler

- Leyding hücreli tümör
- Malin Leyding hücreli tümör
- Sertoli hücreli tümör
- lipidden zengin tip
- sklerozan
- kalsifiye büyük hücreli
- Malin Sertoli hücreli tümör
- Granüloza hücreli tümör
- erişkin tip
- juvenil tip
- Tekoma/fibroma grubu tümörler
- Diğer seks kord/gonadal stromal tümörler
- tam diferansiye olmamış
- karışık
- Germ hücreli ve seks kord/gonadal stromal yapıları beraber içeren tümörler (gonadoblastoma)

3. Çeşitli özgül olmayan stromal tümörler

- Ovaryan epitelyal tümörler
- Toplayıcı duktuslar ve rete testis tümörleri
- Özgül olmayan stroma tümörleri (benin veya malin)

Tablo 3: Testis tümörlerinin histolojik tip ve kökenleri



olur. Son dönemde karsinoma in situ yani TIN de intratübüler germ hücreli neoplazi adıyla ayrı bir grup olarak sınıflandırmaya dahil edilmiştir (Tablo 2). Testis tümörleri köken aldıkları doku (Tablo3) ve histopatolojik tiplerine göre çeşitli davranışsal özellikler gösterir.

İnatrütübüler Germ Hücreli Neoplazi (İTGHN): Eski tanımlamada testiküler intraepitelyal neoplazi (TIN) olarak adlandırılan bu tümör komşu seminifer tübüllerde görülür. Kriptorşidide %4, germ hücreli tümörlü hastaların diğer testisinde %5, infertiliteye yönelik yapılan testis biyopsilerinde %1 oranında rastlanır. Hücreler Periodik Asit Schiff ve Plasental Alkalan Fosfat boyamasında pozitifdir. Tedavisiz bıraktığında 5 yıl içinde yarısı invaziv tümör haline gelir (13).

Seminom: %40 ile en sık görülen tümördür. Üç histolojik alt tipi tanımlanmıştır. En sık tip %85 ile klasik tip seminomdur. Yuvarlak bir şekli ile sert elastik yapıya sahiptir. Seminomlardaki hCG üretim insidansı içerdiği sinsityotrofoblastik hücre miktarı ile orantılıdır. Öncelikle lenfojen metastaz yapar. Radyoterapi ve kemoterapiye çok iyi cevap verir.

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

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

Teratom: % 5-10 oranında görülür. Birden fazla germ hücre

tabakası içeren teratomlar hem çocuk hemde erişkinlerde görülebilir. Sertçe, homojen tümör; kas, kıkırdak ve kemik dokusu içerir. Bir kapsülle sınırlanmıştır ve çocuklarda iyi huylu görünürse de erişkinlerde potansiyel malin tümör olarak kabul edilir.

Yolk sak tümörü: İnfant ve çocuklarda en sık görülen testis tümörüdür. Erişkinlerde sıklıkla diğer histolojik tiplerle kombinasyon halinde bulunur ve alfa fetoprotein (AFP) üretimiyle ilişkilidir. Homojen, sarımsı ve müsinoz görünümü vardır.

Mikst Germ Hücreli Tümörler: %40 oranında rastlanır. SDGHT'nin %69-91'ini oluşturur. En sık kombinasyonlar sıklıkla sırasıyla embriyonel karsinom + teratom, embriyonel karsinom + seminom, embriyonel karsinom + yolk sak tümörü + teratom, embriyonel karsinom + teratom + koryokarsinom şeklinde görülür.

Germ hücreli olmayan tümörler: Tüm testis tümörlerinin %4'ünü oluşturur. En sık görüleni Leydig hücreli tümörlerdir ve bu tümör tüm testis tümörlerinin %1-2'sini oluşturur. Daha sıklıkla 1. ve 4. dekatda görülür. Prepubertal dönemde virilizasyona, erişkin dönemde ise endokrin dengesizliğe bağlı olarak feminizasyon, empotans, azalmış libido ve jinekometriye neden olabilir. Çocuklarda benin karakterdedir ancak erişkinlerde %10 malindir.

Sertoli hücreli tümörler infant dönemi dahil tüm yaş gruplarında görülebilir. Gonadoblastomlar, sıklıkla gonadal disgenезisi olan hastalarda görülürler ve tüm testis tümörlerinin yaklaşık %0.5'ini oluşturur. Daha çok 30 yaş altında görülürler. Hastaların büyük kısmı fenotipik olarak dişidir ve bu hastalar primer amenore veya alt abdomende kitle nedeniyle karşımıza çıkabilirler. Erkek fenotipi olan hastalar daha çok kriptorşidizm veya hipospadias şikayeti ile başvururlar. Çift taraflı olma olasılığı yüksek olduğundan (%50) hastala-

ra bilateral orşiektomi yapılmalıdır. Prognoz mükemmeldir.

Testisin Sekonder Tümörleri: Tüm testis tümörlerinin %5'ini oluşturan lenfomalar, daha çok 50 yaş üzeri hastalarda görülür. Hastaların dörtte biri generalize semptomlarla (halsizlik, kilo kaybı, iştahsızlık) karşımıza çıkmasına rağmen, çoğunlukla testiste ağrısız büyüme ile kliniğe başvururlar. Vakaların yarısı çift taraflıdır. Çift taraflı hastalıkta ve testis dışında da lenfoma varlığında prognoz kötüdür.

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

İnguinal eksplorasyon ve orşiektomi

Testiste kitleden şüphelenilen her hastada inguinal eksplorasyon yapılmalı ve testis tunikasıyla birlikte dışarı alınmalıdır. Tümör bulunması durumunda hemen spermatik kord internal inguinal halka seviyesinden ayrılarak orşiektomi yapılmalıdır. Eğer tanı kesin değilse testiküler biyopsi alınarak dondurulmuş kesit histolojik inceleme yapılmalıdır. Yaygın hastalıkta ve yaşamı tehdit eden metastazların varlığı halinde güncel uygulamada hemen kemoterapi başlanabilir ve orşiektomi hastanın klinik durumu düzeline kadar geciktirilebilir.

Organ koruyucu cerrahi

Karşı testiste tümör olmayan olgularda organ koruyucu cerrahi endikasyonu olmamasına rağmen, gerekli önlemler alınmak şartıyla bazı özel olgularda uygulanabilir. Eş zamanlı çift taraflı testis tümörlerinde, farklı zamanlı karşı taraf tümörlerde ve tek testisli kişilerin testis tümöründe ameliyat öncesi serum testosteron düzeyi normalse ve bu olgularda tümör hacmi testiküler hacmin %30'undan daha az ise cerrahi prensiplere uyularak organ koruyucu cerrahi uygulanabilir. Bu olgularda ilişkili TİN oranları yüksek olması nedeniyle (%82'ye ulaşan oranlarda) geride kalan testis dokusu 20 Gy dozda adjuvan radyoterapi ile tedavi edilmelidir. Radyoterapi sonrası infertilite gelişecektir ve tek testisin radyoterapisi sonrası uzun dönemde Leydig hücre yetmezliği riski de artmıştır (17). Baba olmak isteyen fertil hastalarda radyoterapi geciktirilebilir. Organ koruyucu cerrahi seçeneği hasta ile dikkatli şekilde tartışılmalı ve deneyimli bir merkezde uygulanmalıdır. Bunun yanında tedavi öncesinde sperm dondurma da giderek daha çok tercih edilmekte olan önemli bir alternatiftir.

Karsinoma in situ (Testiküler İntraepitelyal Neoplazi=TIN) tanı ve tedavisi

Testis tümürlü hastalarda karşı testiste TİN olmadığının gösterilmesi için kimi otorler karşı testis biyopsisini önermektedir (18). Bu bazı ülkelerde rutin uygulanmasına rağmen, TIN insidansının ve karşı taraf testiste eş zamanlı tümör insidansının düşük olması (sırasıyla %9'a kadar ve yak-

laşık %2.5) (19,20), TIN tedavisinin morbiditesi ve eş zamanlı tümörlerin çoğunun tanı anında düşük evrede oluşları karşı testis biyopsilerinin rutin uygulanması önerisini tartışır kılmaktadır (21).

Karşı tarafta TIN varlığının tüm olgularda belirlenmesinin gerekliliği hakkında bir fikir birliği oluşturmak hala oldukça zordur. Yine de karşı taraf testis biyopsisi; testis hacmi 12 ml'den az, kriptorşidizm öyküsü olan ve 40 yaşın altındaki hastalar gibi karşı taraf testiste TİN için yüksek risk grubunda olan hastalara teklif edilmelidir (22,23). TIN tanısı konulduğunda seçilecek tedavi lokal radyoterapidir (her biri 2 Gy'lik fraksiyonlar halinde toplam 20 Gy). Bu uygulama infertiliteye yol açacağı için tedavi başlamadan önce hastalar dikkatlice aydınlatılmalıdır. İnfertiliteye ek olarak radyoterapi sonrası uzun dönemde Leydig hücre fonksiyonu ve testosteron üretimi de bozulabilir (17). Çocuk sahibi olmak isteyen fertil hastalarda radyoterapi ertelenebilir veya sperm dondurma yoluna gidilebilir.

Tarama

Tarama programlarının avantajını gösteren herhangi bir çalışma bulunmamasına rağmen evre ve prognozun erken tanı ile doğrudan ilişkili olduğu gösterilmiştir (15). Klinik risk faktörlerinin varlığında bunları barındıran kişilerin periyodik olarak kendi kendilerini muayene etmeleri şiddetle önerilir. Testis boyutunda olağandışı artış, fokal sertlik veya testisler arasında hacim farkı, olası bir testis tümörünü akla getirmelidir.

Evreleme

Metastatik yada gizli hastalığın saptanması için serum tümör belirleyicilerin yarı ömürlerine göre serum düzeylerindeki değişiklikler hesaplanmalı, lenf düğümleri lenf yolları boyunca taranmalı ve organ metastazları araştırılmalıdır.

Sonuç olarak yapılması zorunlu değerlendirmeler şunlardır:

- Orşiektomi sonrası tümör belirleyicilerinin yarı-ömür kinetikleri
- Retroperitoneal ve supraklavikuler lenf düğümlerinin ve karaciğerin durumu
- Mediastinal lenf düğümü tutulumu ve akciğer metastazlarının varlığı veya yokluğu
- Şüpheli semptom varlığında beyin ve kemiklerin durumunun değerlendirilmesi.

Evrelemeye yönelik olarak elimizde bulunan mevcut testler şunlardır:

- Ardişık kan (tümör belirleyicileri) örnekleme
- Akciğer filmi (PA AC)
- Abdominopelvik ve toraks bilgisayarlı tomografisi (BT)
- Abdominal ve retroperitoneal ultrasonografi, magnetik rezonans görüntüleme (MRG)
- Pozitron emisyon tomografi (PET) taraması
- Klinik şüpheye göre seçilecek diğer özgül testler

Bu bilgiler kullanılarak testis tümörleri American Joint Committee tarafından 2002'de yayınlanan TNMS sistemi ile evrelendirilir (Tablo 4). Bunu yanında özellikle tedavi gruplarını belirlemede yaygın olarak kullanılan klinikopatolojik evreleme de pratikte sıkça kullanılmaktadır (Tablo 5).

Tablo 4 :Testis tümörlerinin TNMS sınıflandırması

T – Primer tümör:		
• TX: Primer tümör saptanamamış.		
• T0: Primer tümör için kanıt yok (histolojik skar v.s)		
• Tis: İntratübüler neoplazi (Karsinoma in situ)		
• T1: Testis ve epididime sınırlı ancak vasküler veya lenfatik invazyon yok		
• T2: Testis ve epididime sınırlı ve beraberinde vasküler ve lenfatik invazyon var veya tunika albuginea invazyonu var.		
• T3: Spermatik kord invazyonu		
• T4: Skrotum invazyonu		
N - Regional Lymph Nodes		
• NX: Saptanamamış		
• N0: Lenf nodu metastazı yok		
• N1: 5 adetten az, 2 cm'den küçük lenf nodu metastazı		
• N2: 2-5 cm arası lenf nodu metastazı veya 5 cm'den küçük 5 lenf nodundan daha fazla metastaz veya ektranodal yayılım bulgusu		
• N3: 5'cm den büyük lenf nodu metastazı		
M – Uzak Metastaz		
• MX: Saptanamamış		
• M0: Uzak metastaz yok		
• M1a: Bölgesel olmayan nodlara veya akciğere uzak metastaz var		
• M1b: Bölgesel olmayan nod veya akciğere dışındaki uzak metastazlar		
S - Serum Tümör Belirteçleri		
• SX: Laboratuvar testleri yapılmamış		
• S0: Belirteçler normal seviyede		
LDH	hCG(mIU/ml)	AFP (ng/ml)
• S1 <1.5 x N	<5,000	<1,000
• S2 1.5-10 x N veya	5,000-50,000 veya	1,000-10,000
• S3 >10 x N veya	>50,000 veya	>10,000

Tedavi (orşiektomi sonrası)

Testis tümörleri tedavi edilebilir kanser modeli oluşturmaktadır ve tüm evreler düşünüldüğünde kalıcı şifa sağlama oranı %85- 90 düzeyindedir. Prognozu öngörmeye bazı risk faktörleri önemlidir (Tablo 6). Bunlar; Patolojik (Evre 1 için) risk faktörleri;

- histopatolojik tip
- (seminom için) tümör boyutu (4 cm)
- rete testis invazyonu
- (SDGHT için) vasküler /lenfatik invazyon

Klinik risk faktörleri;

İlk tanı anındaki (primer) yerleşim
tümör belirteçlerinin yüksekliği
akciğer dışı visseral metastaz varlığıdır.

Seminomların çoğunluğu lokaldir ve radyoterapiye çok duyarlıdır.

Tablo 5. American Joint Committee'ye göre Testis Kanserinde Evre Sınıflandırması (Stage Group)

Evre				
Evre 0	pTis	N0	M0	S0
Evre 1	pT1-4	N0	M0	SX
Evre 1A	pT1	N0	M0	SX
Evre 1B	pT2-4	N0	M0	SX
Evre 1S	herhangi pT/Tx	N0	M0	S1-3
Evre II	herhangi pT/Tx	N1-3	M0	SX
Evre IIA	herhangi pT/Tx	N1	M0	S0-1
Evre IIB	herhangi pT/Tx	N2	M0	S0-1
Evre IIC	herhangi pT/Tx	N3	M0	S0-1
Evre III	herhangi pT/Tx	herhangi N	M1	SX
Evre IIIA	herhangi pT/Tx	herhangi N	M1a	S0-1
Evre IIIB	herhangi pT/Tx	N1-3	M0	S2
	herhangi pT/Tx	herhangi N	M1a	S2
Evre IIIC	herhangi pT/Tx	N1-3	M0	S3
	herhangi pT/Tx	herhangi N	M1a	S3
	herhangi pT/Tx	herhangi N	M1b	herhangi S

Evre 1 seminomlu hastaların %15-20'sinde retroperitonda metastaz olması itibarıyla radikal orşiektomi sonrası retroperitoneal (bilateral para aortik ve aynı taraf iliak lenf nodlarına) radyoterapi (25-30 Gy) önerilmektedir. Avrupa Üroloji Birliği kılavuzları da bunu desteklemektedir (Tablo 7). Standart haline gelmiş bu tedavi dışında aktif izlem ve kemoterapi (1 veya 2 doz karboplatin) hasta uyumu da göz önüne alınarak alternatif olabilecek tedavi seçenekleridir. Bu üç seçeneğin uzun dönem sonuçları birbirine benzerdir ve son yıllarda tedavi ve takip maliyetleri sebebi ile bu alternatifler yönünde arayışlar artmıştır.

Evre II Seminomlarda uzun süredir tedavi protokolü değişmemiştir ve radyoterapi (30-36 Gy) etkin bir tedavidir. Bu tedavi sırasında paraaortik alanlar biraz genişletilir ve aynı taraftaki iliak bölge dahil edilir (hokey sopası). Bu tedavi Evre IIA ve B'de sırasıyla 6 yılda % 95 ve %96 nüksüz sağ kalım sağlar (24). Radyoterapi görmek istemeyen hastalarda 3 kür PEB veya 4 kür EP (iyi prognozda) şeklinde kemoterapi de bir seçenektir (Tablo 8).

Evre 1 SDGHT'nin %30'unda subklinik metastaz vardır ve bu hastalarda sadece izlem durumunda nüks gelişecektir. Bu hastalarda retroperitoneal lenf düğümü diseksiyonu (RPLDD) , kemoterapi ve yakın izlem seçenekleri arasındadır. Fakat özellikle ABD'de standart haline gelen RPLDD ile

Tablo 6: Testis Tümörlerinde Prognostik Gruplar

SDGHT	SEMİNOM
İyi Prognoz	
Primer testis/retroperitoneal ve akciğer dışı visseral metastaz yok ve iyi belirteç düzeyleri (S1)	Herhangi primer bölge ve akciğer dışı metastaz yok ve normal AFP, herhangi hCG, herhangi LDH
5 yıl PFS %89 5 yıllık yaşam %92	5 yıl PFS %82 5 yıllık yaşam %86
Orta Prognoz	
Primer testis/retroperitoneal ve akciğer dışı visseral metastaz yok ve Arada belirteç düzeyleri (S2)	Herhangi primer bölge ve akciğer dışı visseral metastaz var ve normal AFP, herhangi hCG, herhangi LDH
5 yıl PFS %75 5 yıllık yaşam %80	5 yıl PFS 67 5 yıllık yaşam %72
Kötü Prognoz	
Primer mediastanel veya akciğer dışı visseral metastaz veya kötü belirteç düzeyleri (S3) 5 yıl PFS %41 5 yıllık yaşam %48	Yok

Tablo 7: Avrupa Üroloji Birliği Evre 1 Seminom Tedavi önerileri

1. İzlem (uygun imkanlar varsa ve hasta uyumluysa) (Öneri derecesi: B)
2. Karboplatin tabanlı kemoterapi(1 kür, AUC 7) radyoterapiye ve izleme alternatif olarak önerilebilir. (A derece öneri)
3. Toplam 20 Gy dozda paraaortik bölgeye veya hokey sopası şeklinde adjuvan radyoterapi (A derece öneri)

hastaların %70'ine fazladan tedavi yapılmaktadır. Ayrıca bu hastalarda cerrahi sonrası lenf nodu pozitif saptanırsa tedaviye 2 kür BEP eklenir. Fakat bu tedavi ile hem gerçek klinik evrelendirme yapılabilmekte hem de tedavi sonrası takip maliyetleri azaltılabilmektedir. Dolayısıyla bu gruptaki hastalarda özellikle risk faktörleri göz önüne alınarak tedaviye karar verilmelidir (Tablo 9).

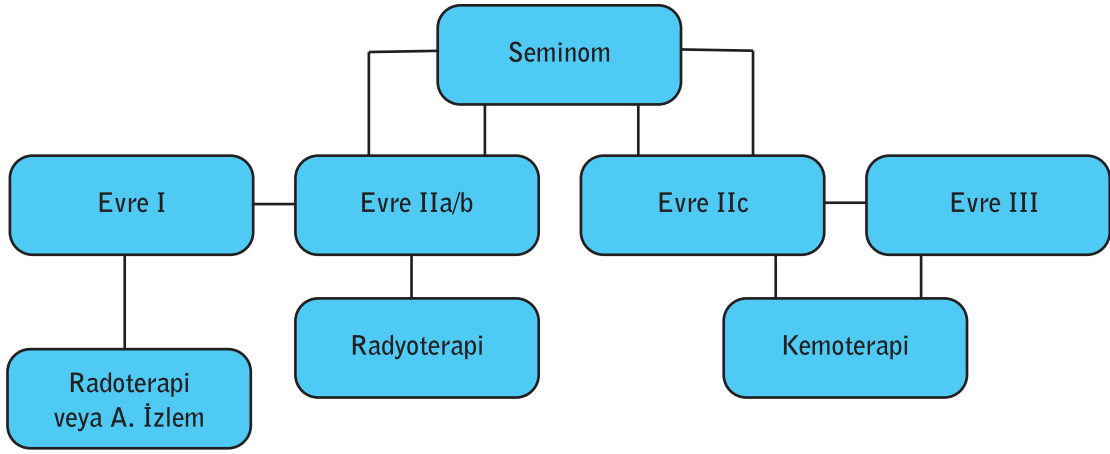
Evre II SDGHT'de öncelikli seçenek kemoterapi olmakla birlikte, RPLDD serum tümör belirleyicileri yüksek olmayan hasta grubunda göz önüne alınabilir. Bazı hasta gruplarında risk faktörlerine göre adjuvan kemoterapi sonrası RPLDD bir diğer alternatiftir.

İleri evre hastalarda birincil tedavi seçeneği prognostik risk sınıflandırması göz önünde bulundurularak 3 yada 4 kür

PEB kemoterapisidir. İyi prognozlu hastalarda standart tedavi 3 kür PEB veya bleomisin kontrendike olduğu durumlarda 4 kür PE uygulamasıdır (25). Tedavi doz azaltılması olmadan 22 günlük aralıklarla verilmelidir. Kötü prognozlu hastalar için standart tedavi 4 kür PEB uygulamasıdır. Dört kür PEI (sisplatin, etoposid, ifosfamid) tedavisi de aynı etkiye sahiptir ancak daha toksiktir. İki kür kemoterapinin bitiminden sonra görüntüleme çalışmaları ve tümör belirleyicilerinin bakılması ile yeniden değerlendirme yapılır. Belirleyicinin düşmesi ve tümörün sabit ya da geriliyor olması durumunda halinde kemoterapi tamamlanır (başlangıç evresine göre 3 veya 4 kür) (25,26).

SDGHT'de belirleyicilerin düşmesi, fakat metastazların büyümesi halinde, lokal tümör büyümesine bağlı bir aciliyet olmadıkça başlangıç tedavisinin sonlanması sonrası tümörün rezeksiyonu zorunludur. Seminomda, rezidü kitleler hemen rezeke edilmez ancak görüntüleme araştırmaları ve tümör belirleyicileri ile kontrol edilir. FDG-PET, seminom tedavisi sonrası rezidü kitlelerde yüksek prognostik değer taşır. Üç cm'den büyük rezidü kitlesi olan hastalarda bu rezidü kitlelerin canlılığı ile ilgili daha fazla bilgi edinebilmek amacıyla FDG-PET yapılmalıdır. İlerleme durumunda kurtarma kemoterapisi yapılır ve gerekirse buna cerrahi ve radyoterapi eklenir. Görüntülenebilen herhangi bir rezidü kitle varsa ve belirleyiciler normale düşmüşse cerrahi rezeksiyon indikasyonu vardır. Bir cm'den küçük rezidü kitlesi olan hastalarda dahi rezidü kanser veya teratom riski vardır. Retroperitoneal hastalığın ısrar ettiği durumlarda kemoterapinin ta-

Tablo 8: Testis seminomlarında orsiyektomi sonrasında tedavi algoritması.



Tablo 9. Avrupa Üroloji Birliği Evre I SDGHT Tedavi Kılavuzu

Klinik Evre 1 (KE1)

Vasküler yayılıma dayandırılan riske göre tedaviler veya izlem önerilen tedavi seçenekleridir (Öneri derecesi: B)

KE1A (pT1, vasküler tutulum yok); düşük risk

1. Eğer hasta istekli ve uyumlu olabileceyse, uzun dönem (en az 5 yıl) yakın izlem önerilmelidir (B derece öneri)
2. Düşük riskli hasta eğer izleme istekli değilse adjuvan kemoterapi veya sinir koruyucu RPLDD diğer seçeneklerdir. Eğer RPLDD nodal tutulum (PN+) gösterirse iki kür PEB kemoterapi verilmelidir (A derece öneri)

KE1B (pT2-pT4); yüksek risk

1. İki kür birincil BEP kemoterapisi önerilmektedir (B Derecesinde öneri) Hasta adjuvan kemoterapi istemiyorsa izlem veya sinir koruyucu RPLDD diğer seçeneklerdir. Eğer RPLDD sonrası patolojik evre II hastalık bulunursa ek kemoterapi düşünülmelidir (A derece öneri)

mamlanmasından itibaren 4-6 hafta içinde tüm birincil metastaz alanları tamamen rezeke edilmelidir. Eğer teknik olarak mümkün ise sinir koruyucu işlem yapılmalıdır. PEB tedavisi sonrası rezidüel kitlelerin ancak %10'nu canlı kanser dokusu, %50'si matür teratom ve %40'ı nekrotik-fibrotik doku içerir. Henüz PET dahil hiçbir görüntüleme yöntemi veya prognostik model seminom dışı tümörlerde rezidü kitlenin histolojik yapısını öngörememektedir. Bu nedenle rezidüel kitle rezeksiyonu zorunludur (26-28). Cerrahinin sınırı hastanın nüks riski ve yaşam kalitesi konuları ile ilişkilidir (27). Mümkün olduğunca tüm kitle rezeke edilmelidir, çünkü yaşayan tümör varlığı halinde tam rezeksiyon, post-operatif kemoterapiden daha yararlıdır (28). Değişik organlarda histoloji farklılık gösterebilir (26).

Metastatik <N3M1seminomda radyoterapi; gerekirse prog-

nostik gruplara göre kemoterapi verilir. İlerlemiş seminom (N3 yada M1) SDGHT ile aynı prensiplere bağlı kalınarak birincil kemoterapi ile tedavi edilmelidir. Bu hastalarda rezidüel kitlenin rezeksiyonu kesin gerekli olmamakla birlikte 3 cm'den büyük kitlelerde %30 oranında canlı tümör ihtimali olduğundan kitle eksizyonu önerilir. Eğer canlı tümör dokusu gelirse kurtarma kemoterapisi uygulanır.

RPLDD'nin uzun dönemdeki major komplikasyonu sempatik sinir liflerinin zedelenmesine bağlı olarak ejakülasyon problemleri ve infertilitedir. Fakat özellikle son yıllarda ejakulasyondan sorumlu paraaortik sempatik sinirlerin korunmasını sağlayan sinir koruyucu RPLND ile retrograd ejakulasyon %90 oranlarında azalmıştır. Bunun yanında gelişen teknolojik imkanlarla RPLDD'nin laparoskopik olarak yapılabilir hale gelmesi hasta konforu ve psikolojisi açısından testis tümörünün cerrahi tedavisinde önemli bir kilometre taşıdır.

İzlem

Tedavi sonrası nükslerin büyük çoğunluğu ilk 2 yıl içinde olur; bu nedenle izlem bu dönemde daha sıkı ve yoğun olmalıdır. Geç nüksler 5 yıldan sonra da gelişebilir, bu nedenle yaşam boyu yıllık takip savunulabilir. RPLDD sonrası retroperitonda nüks nadirdir, en sık nüks yeri ise göğüs bölgesidir. Yaygın hastalığın tam remisyonundan sonra hastaların izlenmesinde göğüs grafisinden ziyade göğüs BT'si tercih edilebilir. Kemoterapi veya radyoterapi sonrası uzun dönemde ikincil kanser gelişimi riski unutulmamalıdır

Bu kapsamda hastaların tümü düzenli takip altında tutulmalıdır. Hastalar olası lenf düğümü metastazları ve nüks intra-abdominal kitle nedeniyle dikkatli fizik muayene yapılmalıdır. Laboratuvar araştırmaları içinde tam kan sayımı ve tümör belirleyicileri düzeylerine (AFP, HCG, LDH) bakılmalıdır. Akciğer metastazına yönelik akciğer radyogramı çekilmeli ve daha seyrek olarak da abdominal BT ile batin içi nüks araştırılmalıdır (Tablo 10 ve 11).

Tablo 10 . Klinik Evre I Seminom Radyoterapi Sonrası İzlem Protokolü

İşlem	1. yıl	2. yıl	3. yıl	4.-5. yıl	6.-10. yıl
Öykü, Fizik inceleme, Tümör Belirleyicileri, Akciğer Grafisi	2-3 ayda bir	2-3 ayda bir	2-3 ayda bir	2-3 ayda bir	2-3 ayda bir
Abdominal BT	Yılda bir	Yılda bir	Yılda bir	Gerektiğinde	Gerektiğinde

Tablo 11 . Klinik Evre I SDGHT'de RPLDD veya Kemoterapi Sonrası İzlem Protokolü

İşlem	1. yıl	2. yıl	3.-5. yıl	6.-10. yıl
Öykü, Fizik inceleme, Tümör Belirleyicileri, Akciğer Grafisi	2 ayda bir	3-4 ayda bir	4-6 ayda bir	Yılda bir
Abdominal BT	6 ayda bir	Yılda bir	Gerektiğinde	Gerektiğinde
Abdominal USG *(BT ile değişmeli olarak)	*6 ayda bir	*6 ayda bir	6 ayda bir	Yılda bir

Orşiektomi ve radyoterapi ile tedavi edilen seminomda 5 yıllık hastalısız sağkalım evre I'de %99, evre IIA'da %94 düzeyindedir. Evre I SDGHT'de tedavi seçimi ne olursa olsun %97-99 oranlarında sağkalım sağlanır. İleri evrelerde ise bu oran özellikle kötü prognostik faktörlerin etkisi ile Evre II'de %86, Evre III'de ise %50'lere kadar inebilmektedir.

KAYNAKLAR:

1. Ferlay J, Bray F, Pisani P, et al. Cancer Incidence, mortality and prevalence worldwide. Version 1.0. IARC Cancer Base No.5 Lyon: IARC Pres;2001
2. Jacobsen R, Moller H, Thoresen SO, et al. Trends in testicular cancer incidence in the Nordic countries, focusing on the recent decrease in Denmark. Int J Androl. 2006 ;29 (1):199-204
3. Levi F, Lucchini F, Negri E, et al. Cancer mortality in Europe, 1995-1999, and an overview of trends since 1960. Int J Cancer 2004;110 (2):155-169.
4. Richie JP, Steele GS. Neoplasms of the testis. In: Retik AB, Vaughn EDJ, Wein AJ; eds. Campbell's Urology 8. ed . WB Saunders:Philadelphia; 2002: 2876-2919.
5. Biggs ML, Schwartz S. Differences in testis cancer survival by race and ethnicity: a population-based study, 1973-1999 (United states). Cancer Causes Control 2004;15 (5):437-444
6. Fossa SD, Chen J, Schonfeld SJ, et al. Risk of contralateral testicular cancer : a population-based study of 29.515 U.S. men. J Natl Cancer Inst. 2005;97 (14):1056-1066.
7. Mack TM, Henderson BE. Cancer registries for special and general causes. Bethesda, Maryland: U.S. Department of Health and Human Services, National Cancer Institute; 1980
8. Davies TW, Palmer CR, Ruja E, et al. Adolescent milk, dairy product and fruit consumption and testicular cancer. Br J Cancer 1996;74 (4):657-660
9. Dieckmann KP, Pichmeier U. The prevalence of familial testicular cancer. Cancer 1997;80 (10):1954-1960
10. Giwercman A, Bruun E, Frimodt-Moller C, et al. Prevalence of carcinoma insitu and other histopathological abnormalities in testes of men with a history of cryptorchidism. J Urol. 1989;142 (4):998-1002
11. Ginsburg J. Unanswered questions in carcinoma of testis. Lancet 1997;349 (9068): 1785-1786
12. Høe-Hansen CE, Holm M, Rajpert-De Meyts E, et al. Carcinoma in situ testis, the progenitor of testicular germ cell tumours: a clinical review. Ann Oncol. 2005;16(6):863-868
13. Dieckmann KP, Pichmeier U. Clinical Epidemiology of testicular germ cell tumors. World J Urol. 2004;22 (1):2-14
14. Rashid HH, Cos LR, Weinberg E, et al. Testicular microlitiasis: a review and its association with testicular cancer. Urol Oncol. 2004;22 (4):285-289
15. Moul JW, Paulson DF, Dodge RK, et al. Delay in diagnosis and survival in testicular cancer. Impact of effective therapy and changes during 18 years. J Urol. 1990;143:520-523
16. Richie JP, D'Amico AV. Urologic Oncology .In: Jacobson A, Lange PH. Testis Tumors : Diagnosis and Staging. USA Elsevier <saunders Company; 2005:567-576
17. Petersen PM, Giwercman A, Daugaard G, et al. Effect of graded testicular doses of radiotherapy in patients treated for carcinoma-in-situ in the testis. J Clin Oncol 2002;20(6):1537-1543.

18. Dieckmann KP, Loy V. Prevalence of contralateral testicular intraepithelial neoplasia in patients with testicular germ cell neoplasms. *J Clin Oncol* 1996;14(12):3126-3132.
19. Dieckmann KP, Kulejewski M, Pichlmeier U, et al. Diagnosis of contralateral testicular intraepithelial neoplasia (TIN) in patients with testicular germ cell cancer: systematic two-site biopsies are more sensitive than a single random biopsy. *Eur Urol* 2007;51(1):175-183.
20. Kliesch S, Thomaidis T, Schütte B, et al. Update on the diagnostic safety for detection of testicular intraepithelial neoplasia (TIN). *APMIS* 2003;111(1):70-74.
21. Albers P, Goll A, Bierhoff E, et al. Clinical course and histopathologic risk factor assessment in patients with bilateral testicular germ cell tumours. *Urology* 1999;54(4):714-718.
22. Heidenreich A, Moul JW. Contralateral testicular biopsy procedure in patients with unilateral testis cancer: is it indicated? *Sem Urol Oncol* 2002;20(4):234-238.
23. Givercman A, Skakkabaek NE. Carcinoma in situ of the testis: biology, incidence and management. *Eur Urol*. 1993;23 Suppl 2:19-21
24. Classen J, Dieckmann K, Bamberg, et al; German Testicular Cancer Study Group. Radiotherapy with 16 Gy may fail to eradicate testicular intraepithelial neoplasia: preliminary communication of a dose-reduction trial of the German Testicular Cancer Study Group. *Br J Cancer* 2003;88(6):828-831.
25. International Germ Cell Collaborative Group. International Germ Cell Consensus Classification: a prognostic factor-based staging system for metastatic germ cell cancers. *J Clin Oncol* 1997;15(2):594-603.
26. Murphy BA, Motzer RJ, Mazumdar M, et al. Serum tumour markers decline is an early predictor of treatment outcome in germ cell tumour patients treated with cisplatin and ifosfamide salvage chemotherapy. *Cancer* 1994;73(10):2520-2526.
27. Fossa SD, Ous S, Lien HH, et al. Post-chemotherapy lymph node histology in radiologically normal patients with metastatic nonseminomatous testicular cancer. *J Urol* 1989;141(3):557-559.
28. Donohue JP, Rowland RG, Kopecky K, et al. Correlation of computerized tomographic changes and histological findings in 80 patients having radical retroperitoneal lymph node dissection after chemotherapy for testis cancer. *J Urol* 1987;137(6):1176-1179.
29. Steyerberg EW, Keizer HJ, Fossa SD, et al. Prediction of residual retroperitoneal mass histology after chemotherapy for metastatic nonseminomatous germ cell tumour: multivariate analysis of individual patient data from six study groups. *J Clin Oncol* 1995;13(5):1177-1187.