

# TESTİS TÜMÖRLERİNDE VASKÜLER TUTULMANIN

## PROGNOSTİK ÖNEMİ

### PROGNOSTIC IMPLICATION OF VASCULAR INVASION IN TESTICULAR TUMORS

ESEN, T., ÖZCAN, F., ERDOĞRU, T., ANDER, H., TELLALOĞLU, S.

İstanbul Tıp Fakültesi Üroloji Anabilim Dalı

#### ÖZET

1985-1990 yılları arasında testis tümörü nedeniyle anabilim dalımızca izlenen ve çalışma kriterlerini yerine getiren toplam 37 olgu, yaş, tanıya kadar geçen süre, travma ve operasyon anamnezi, preoperatif marker düzeyleri, çevre dokulardaki invazyon, tümör büyüklüğü ve histopatolojik yapı açısından değerlendirilmiştir. 37 olgudan 13'ünde seminomatöz, 24'ünde ise nonseminomatöz tümör saptanmıştır. Seminom'lu 13 olgudan ortalama 24.2 aylık takipte gözlenen 5 progresyon olgusunun tümünde (% 100), non-seminomatöz testis tümürlü 24 hastanın ise viseral metastaz ile prezante olan ya da progresyon gösteren 16'sının 13'ünde (% 81.5) vasküler tutulum mevcuttur. Seminomlu hastalarda adjuvan RT yapılan 5 olgunun 4'ünde vasküler tutulum olmasına rağmen progresyon görülmemiştir. Buna karşılık bekle-gör politikası ile izlenen ve progresyon göstermeyen 3 olgunun hiçbirinde vasküler tutulum olmadığı dikkati çekmiştir. Non-seminomatöz tümürlü hastalar içinde vasküler tutulum ya da viseral metastaz nedeniyle adjuvan radyo ve / veya kemoterapi yapılan 13 hastanın 8'inde ortalama 30 aylık takip sonunda komplet remisyon saptanmış ya da progresyon görülmemiştir. Buna karşılık bu gruptaki diğer 5 hastanın 4'ünde vasküler tutulumla ilaveten çok yüksek marker düzeyleri (2 kez > 2000 beta HCG, > 80AFP) dikkati çekmiştir. Non-seminomatöz tümürlü hastalar içinde de vasküler tutulum ya da yüksek marker düzeyleri görülmediği için adjuvan terapi uygulanmayan evre I 2 hastada progresyon gözlenmemiştir. Bu sonuçlarla evre I testis tümörlerinde, özellikle vasküler tutulum, yüksek marker düzeylerinin risk faktörleri olarak kabul edilerek adjuvan tedavinin uygulanması ile progresyonun önlenmesinin mümkün olabileceği düşünülmüştür.

#### SUMMARY

37 patients with testicular tumors seen between 1985-1990 in our department, have been evaluated with age, time elapsing until the diagnosis, trauma and operation history, preoperative tumor markers, tumor invasion in adjacent tissue, tumor size and histopathology. 13 of 37 patients had seminomatous and the rest non-seminomatous tumors. Vascular invasion was seen in all 5 cases who developed progression of their seminomatous tumors after an avg. of 24.2 months follow-up. In 24 patients with nonseminomatous tumors 16 developed progression or visceral metastases. 13 of these 16 had also vascular invasion (81.5 %). 5 patients with seminomatous tumors who received adjuvant radiotherapy showed no progression although 4 had vascular invasion initially. On the other hand 3 patients with no vascular invasion who were follow-up with a wait-and-see strategy developed no progression. Similarly in 8 of 13 patients with nonseminomatous tumors who received adjuvant radio and/ or chemotherapy for vascular invasion or visceral metastases, none developed progression and/or complete remission was achieved in all (follow-up 30 months). In 4 of the other 5 patients very high marker levels (2 patients with > 2000 beta HCG, 2 patients with > 80AFP) in addition to vascular invasion was present. In 2 other patients with non-seminomatous tumors who had stage I tumors without any vascular invasion, the wait-and-see strategy developed no progression. In conclusion vascular invasion and very high serum marker levels should be considered as major risk factors in stage I testis tumours and an adjuvant radio and / or chemotherapy or retroperitoneal lymph node dissection should be performed.

## GİRİŞ

Düşük evreli testis kanserinde prognostik faktörlerin tanımlanması orşiektomi sonrası adjuvan tedavinin gerektiği hastaların seçiminin hassas biçimde yapılabilmesi için büyük önem taşır. Böylece, güvenlikten ödün vermeksizin adjuvan tedavinin potansiyel yan etkilerinden korunabilecek bir hasta grubu oluşturulacaktır. Testis tümöründe son yıllarda evrelemede sağlanan gelişmeler, tümör histolojisinin prognoza olan etkisinin daha iyi anlaşılması ve kemoterapötik rejimlerle elde edilen yüksek klinik başarı morbid bir girişim olan retroperitoneal lenfadenektomi endikasyonunu kısıtlamıştır. Ancak özellikle düşük evre tümörlerde progresyon riski olan hastaların belirlenmesi bu girişimin küratif amaçla kullanılabilmesine olanak sağlayacaktır. Bu düşünceden hareketle son 5 yılda testis tümörü nedeniyle radikal orşiektomi yapılan hastalar, özellikle progresyondan sorumlu tutulabilecek risk faktörleri açısından analiz edilmişlerdir.

## MATERYAL VE METOD

1985-1990 yılları arasında testis tümörü nedeniyle radikal orşiektomi yapılan, ortalama yaşları 26.3 olan 37 hasta yaş, tanıya kadar geçen süre, travma, operasyon anamnezi, preoperatif tümör marker düzeyleri, çevre dokuya tümör invazyonu, tümör büyüklüğü ve histopatolojisi açısından değerlendirilmiştir. Hastaların aktüel takiplerine göre metastatik evreleri belirlenmiş ve progresyon gösterenlerle muhtemel risk faktörleri arasındaki ilişki incelenmiştir.

## SONUÇLAR

37 hastanın 24'ünde nonseminomatöz, 13'ünde ise seminomatöz tümör tespit edilmiş olup, nonseminomatöz grupta 8 hasta mikst, 7 hasta pür teratokarsinoma, 6 hasta pür embriyonal karsinoma, 3 hasta ise pür choriokarsinoma olarak belirlenmiştir. Seminomatöz tümürlü olgulardan ortalama 24.2 ay içerisinde evre I iken progresyon gösteren 5 olgu saptanmış ve bunların hepsinde orşiektomi spesimeninde vasküler invazyon olduğu görülmüştür. Yine evre I seminom iken adjuvan RT uygulanan 5 olgudan 4'ünde vasküler tu-

tulma olduğu halde progresyon görülmemiştir. Vasküler tutulmanın görülmediği diğer 3 olguda ise adjuvan tedavi uygulanmamasına rağmen progresyon izlenmemiştir. Nonseminomatöz tümürlü 24 hastadan ise progresyon gösteren ya da tanıda metastatik evrede bulunan 16'sının 13'ünde vasküler invazyon varlığı saptanmıştır (% 81.5). Genel olarak vasküler tutulma görülen toplam 13 olgudan 8'inde adjuvan RT/KT sonucu progresyon göstermemiş ya da tam remisyon sağlanmıştır. Diğer 5 hastadan 4'ünde ise vasküler tutulumun yanı sıra > 2000 beta HCG ve > 80 AFP değerleri dikkat çekmiştir. Bu grupta da düşük risk evre I kabul edilip gözleme alınan 2 hastada progresyon görülmemiştir. Olguların analizinde tümör büyüklüğü, tanıya kadar geçen süre ve yaş anlamlı fark oluşturmamıştır. Yine kordon ve epididim tutulması ile progresyon arasında da anlamlı ilişki kurulamamıştır.

## TARTIŞMA

İleri evre testis tümörlerinde prognostik faktörler çok iyi tanımlanmışken<sup>(1, 3)</sup> özellikle düşük evredeki risk faktörleri net olarak ortaya konamamıştır. Bu nedenle evre I'de standart olarak nonseminomatöz tümörlerde retroperitoneal lenfadenektomi, seminomatöz tümörlerde ise radyoterapi adjuvan olarak uygulanmaktadır. Zaman zaman evre I tümörlerde orşiektomi sonrasında sadece takiple getirilmiş ancak risk faktörlerinin iyi belirlenmemesi nedeniyle bu yaklaşım bilimsel temelden yoksun kalmıştır.

Von Eschenbach ve ark.<sup>(8)</sup> bu risk faktörlerini kendi serileri için > 80 AFP, > % 80 embriyonal Ca ve vasküler invazyon olarak belirlemişler ve bu risk faktörlerini içermeyen ve testiste sınırlı hastalıkta progresyon şansını sıfır olarak tanımlamışlardır. Bu nedenle de bu grupta orşiektomi sonrası gözlemlenmesini rasyonel bulmaktadırlar. Buna karşın bu risk faktörlerini içeren düşük evreli tümörlerde rölaps şansını % 50-60 olarak öngören yazarlar, primer tümöründe teratom olanlarda nüks büyük ihtimalle retroperitoneal görüleceğinden orşiektomi sonrası retroperitoneal lenf nodu disseksiyonu, primer tümöründe teratom olmayanlarda ise nüks muhtemelen retroperitoneum dışında görüleceğinden primer kemo-

terapi ya da süper gözlem adını verdikleri aylık takip programları önermektedirler.

Bu bulgular Hoeltl<sup>(2)</sup> ve arkadaşlarının sonuçları ile kısmen uyum içindedir. Bu çalışma da koriokarsinom haricinde diğer patolojik yapıların prognostik önemi olmadığı<sup>(6)</sup> ve yine büyüklüğünün de nükle korele etmediğine değinilmekte<sup>(6)</sup> ayrıca preoperatif alfa fetoprotein ve beta HCG düzeylerinin tümörle korele ettiklerine ancak ileri evre tümörlere kıyasla lokalize hastalıkta prognoz açısından önem taşımadıklarına dikkat çekilmiştir. Tüm pT-1 tümörlerden % 40'ı marker (-) olgulardır<sup>(2)</sup>. Hoeltl ve ark.<sup>(2)</sup> prognoz açısından en değerli risk faktörünün tümör büyüklüğü ile korele etmemekle birlikte vasküler invazyon olduğunu belirlemişlerdir. Vasküler invazyon muhtemel kompleks hematojen yayılma sürecinin ilk aşamasıdır. Benzer bulgular Pugh ve Cameron<sup>(5)</sup> 'un çalışmasında da yer almıştır. Bu yazarlar vasküler invazyon varlığında pT-1 nonseminomatöz tümörlerde 3 yıllık sürevinin % 65'den % 36'ya düştüğünü göstermişlerdir. Moriyama ve ark.<sup>(4)</sup> ile Sandeman ve Mattheus'da<sup>(7)</sup> pT evreleme sistemine vasküler invazyonun da bir sınıflama kriteri olarak ilave edilmesini önermişlerdir.

Bizim bulgularımız yukarıdaki literatür verileri ile uyum içindedir. Seminomatöz tümörlü hastalarda vasküler invazyonun prognostik önemi görülmekle birlikte düşük sayı kesin sonuçlar için yetersizdir. Buna karşılık nonseminomatöz tümörlü olgularda vasküler invazyon, progresyonu belirleyen en önemli risk faktörü olarak ortaya çıkmakta ve bu nedenle evre I hastalıkta adjuvan alınanlarda nüksün görülmemesi ile prognostik önemi kanıtlanmaktadır. Serimizde tümör büyüklüğünün prognostik önemi olmadığı görülmüş, adjuvan tedaviye rağmen progresyon gösteren 4 olgudaki anormal marker oranları bu konuda şüpheler uyandırmaktadır. Bununla birlikte sayının az olması nedeniyle kesin hükme olanak tanımamaktadır.

Sonuç olarak, vasküler invazyon özellikle düşük evre testis tümörlerinde en önemli prognostik faktör olarak ortaya çıkmakta ve adjuvan tedavi-gözlem ayrımının yapılabilmesinde en sağlıklı kriteri oluşturmaktadır. Daha geniş serilerde yapılacak multivaryant analizler vasküler invazyon ile birlikte başka risk faktörlerinin de tanımlanması açısından gereklidir.

## KAYNAKLAR

- 1- Bosl, G.L., Geller, N.L., Gircincione, G., Voeg Izang, N.V., Kennedy, B.J.: Multivariate analysis of prognostic variables in patients with metastatic testicular cancer. *Cancer Res.*, 43:3403, 1983.
- 2- Hoeltl, W., Kosak, D., Pont, T., Hawel, R., Machacek, E. et al.: Testicular cancer: Prognostic implications of vascular invasion. *J. Urol.*, 137: 683, 1987.
- 3- Medical Research Council Working Party on Testicular Tumors: Prognostic factors in advanced non-seminomatous germ-cell testicular tumors. Result of a multicentre study, *Lancet*, 1:8, 1985.
- 4- Moriyama, N., Daly, J.J., Keating, M.A., Lin, C.U., Prout, G.R., Jr.: Vascular invasion as a prognostic factor of metastatic disease in nonseminomatous germ-cell tumours of the testis: Importance in surveillance protocols. *Cancer* 56: 2492, 1985.
- 5- Pugh, R.C.B., Cameron, K.M.: Teratoma: In: Pathology of the testis R.C.B. Pugh, Oxford, Blackwell Scientific chapt. 6, p.199, 1976.
- 6- Raghawan, D., Peckham, M.J., Heyderman, E., Tobias, J.S., Austin, D.E.: Prognostic factors in clinical stage I non-seminomatous germ-cell tumours of the testis. *Brit. J. Cancer*, 45: 167, 1982.
- 7- Sandeman, T.I., Matthews, J.P.: The staging of testicular tumors. *Cancer*, 43: 2514, 1979.
- 8- Von Eschenbach, A., Swanson, D.A., Johnson, D.E., Wishnow, K.I., Stephenson, R.A., Babaian, R.V.: Preservation of retroperitoneal lymph nodes in patients with loco-regional nonseminomatous germ cell tumors: Surveillance and primary chemotherapy. EORTC Genitourinary Group Monograph 10: 386, 1991.