

Non-Seminamatöz Testis Tümörlerinde Tümör Belirleyicilerin Tanı, Evlendirme ve Tedaviyi İzlemedeki Rolü

Haluk ÖZEN
Atıf AKDAŞ
Uğur ALTUĞ
Doğan REMZİ

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji Anabilim Dalı,
Ankara

THE SIGNIFICANCE OF ALPHA-FETOPROTEIN
AND HUMAN CHORIONIC GONADOTROPIN
INPATIENTS WITH NONSEMINOMATOUS
GERMINAL TESTICULAR TUMORS

Geliş tarihi: 21 Ağustos 1985

ÖZET

Tümör belirleyicileri alfafetoprotein ve human chorionic gonadotropin (AFP ve HCG) testis tümörlerinin tanı, evlendirme, tedaviyi izleme ve prognozu tanımlama yönünden değerlerini ortaya koymak amacı ile yapılan çalışmamıza 74 non-seminomatöz testis tümürlü vaka alındı.

Embriyoner karsinom ve teratokarsinom vakalarında orşiektomi öncesi atman AFP ve/veya HCG, % 84.62 oranında yüksek bulunmuştur. Orşiektomi sonrası tümör belirleyicileri Evre II'de % 73.33 oranında. Evre III'de % 93.75 oranında yüksek saptanmıştır. 6 ay ile 64 ay arasında izlenen vakalarımızın retroperitoneal lenf düğümü disseksiyonu ve/veya kemoterapi öncesi yüksek tümör belirleyicinin düzeylerinin kötü prognoza ilgili olabileceği gözlenmiştir.

Anahtar Kelimeler: Testis tümörleri, AFP, BHCG

T Kİ Tıp Bil Araştırma Dergisi C.3, S.3, 262-265, 1985

SUMMARY

74 patients with non-seminomatous testicular tumors were included in our study. Elevation in the serum estimations of alpha-fetoprotein (AFP) and/or human chorionic gonadotropin (HCG) were detected in 84.62 percent of patients with embryonal carcinoma and teratocarcinoma. Tumor markers were found to be above the normal limits in stage II and stage III, 73.33 percent and 93.75 percent respectively. The follow-up period ranged between 6 to 64 months. Elevated tumor markers before lymph node dissection and/or chemotherapy correlated with poor prognosis.

Key Word*: Testicular tumors, AFP, BHCG

T J Research Meet Ser V.3, N.3, 262-265, 1985

1970'li yıllarda non-seminomatöz testis tümörlerinin hemen her evresinin tedavisinde ve buna bağlı hastaların yaşam sürelerinde dikkate değer gelişmeler olmuştur. Bu konudaki en önemli gelişme Aktinominin ile başlayıp (1), vinblastin ve bleomycin kombinasyonunun bulunması ile devam edip (2), 1977'de Einhorn ve Donohue'nun (3) önerdiği platinum + vinblastin + bleomycin ile doruğa ulaşan etkin kemoterapinin bulunması sürecidir.

Bunun yanısıra duyarlı ve özgün olarak alfa-fetoprotein (AFP) (4) ve human koryonik gonadotropin (HCG)'in (5) saptanmasına yönelik radioimmünosay yöntemlerinin gelişmesi, tanıda, evlendirmede ve tedavinin izleminde büyük kolaylık sağlamıştır.

Doğal olarak bu dönem içinde özellikle retroperitoneal lenfadenektomi yönünden cerrahi tekniğin ge-

üşmesi (6), daha önce sayılan iki gelişme ile birlikte, 1970 yılları öncesi tedavisi adeta olanaksızmış gibi görülen non-seminomatöz testis tümörlerinin tedavisini ve dolayısı ile prognozlarını tüm genitouriner sistem habis tümörlerinin içinde en iyi duruma getirmiştir.

Biz bu çalışmada 1979-1984 yılları arasında kliniğimize başvuran 74 non-seminomatöz testis tümürlü hastanın saptanan tümör belirleyicilerinin tanı, evlendirme ve tedaviyi izlemeye ne ölçüde katkısı olduğunu retrospektif olarak araştırdık.

MATERYAL ve METOD

Ekim 1978 ile Ocak 1985 tarihleri arasında kliniğimize tedavi amacıyla başvuran 74 non-seminomatöz testis tümürlü hasta çalışmamız kapsamına alındı.

Türkiye Klinikleri Tıp Bilimleri ARAŞTIRMA Dergisi C.3, S.3, 1985
Turkish Journal of RESEARCH in Medical Sciences V.3, N.3, 1985

Çalışma grubumuzun yaş dağılımı 3-48 olup, yaş ortalaması 27.65 t 5.14'tür. Gerek kliniğimizde yapılan orşiektomüer, gerekse dışarıda yapılip kliniğimize refere edilen hastaların preparatları H.Ü.T.F. Patoloji Anabilim Dalında tekrar değerlendirilmiş ve Tablo -I'-de sunulduğu oranda non-seminomatöz testis tümörlerinin tipleri çalışmamızın kapsamına girmiştir.

Yüksek orşiektomiden sonra klinik evrelendirme, genel fizik muayene, akciğer tomografisi, ürografi, bipedal lenf anjiyografi, ultrason ve tümör belirleyici değerleri eşliğinde yapılmıştır. Hastalar bu parametrelerle Evre I, II, III olarak sınıflandırılmıştır. Bütün Evre I ve II hastalara (Evre II olarak kabul edilen karında tumoral kitlesi olanlar ve karyokarsinomlar dışında) bilateral retroperitoneal lenfadenektomi uygulanmıştır. Lenfadenektomi sonrası hastaların patolojik evrelendirmesi yapılmış ve lenf bezi kapsülü ile sınırlı metastazlar Evre HA, lenf bezi kapsülü dışına çıkanlar patolojik Evre Hg ve retroperitoneal lenf kitlesi olanlar klinik ve/veya patolojik Evre Uç olarak ayrıca sınıflandırılmıştır (Tablo - II).

Retroperitoneal lenfadenektomi sonucu patolojik Evre I, HA olarak tanımlanan hastalar takip edilmiştir. Evre Iig olanlar klasik Einhorn (3) rejimi ile tedaviye alınmışlar, Evre Iic ve III (yüksek hacimli tümörler) ise epipodophylotoxin ilaveli kemoterapötik protokola (7) alınarak genellikle 4 kür kemoterapiye tabi tutulmuşlardır.

Tablo - 1

Non-Seminomatöz Testis Tümörlerinin Tipleri

	Hasta Sayısı	%
Embriyoner karsinom	30	40.54
Miks germinal tümör	24	32.43
Teratokarsinom	17	22.97
Yolk Sac tümörü	2	2.70
Koryokarsinom	1	1.36

Tablo - II

Orşiektomi Öncesi Tümör Belirleyicilerin Tiplere Göre Dağılımı

Hasta Sayısı	AFP (%)	BHCG (%)	AFP + BHCG (%)	Normal (%)
Emb. Ca 21	57.15	9.52	33.33	15.38
Terato Ca 13	30.77	15.38	38.47	15.38
MiksTm. 14	14.28	14.28	64.30	7.14
Yolk Sac. 1	100.00	-	-	-
Koryo Ca 1	-	100.00	-	-

Tümör belirleyicilerin ölçülmesi: Bu çalışmada sözü edilen AFP ve HCG ölçümleri, çift antikor RIA yöntemi ile yapılmıştır (â).

Hastalarımız 6 ay - 64 ay arasında izlenmiştir (ort. 24.6 t 4.2 ay).

SONUÇLAR

Takip ettiğimiz 74 non-seminomatöz tümürlü hastada ancak 50 olguda orşiektomi öncesi tümör belirleyicisi tespit etmek mümkün olmuştur. Anabilim Dalımız bu konuda referans kliniği olduğundan, diğer olgular orşiektomi sonrası kliniğimize başvurmuştur.

Taniya katkı olarak tümör belirleyiciler incelendiğinde embriyoner karsinomlu olgularda % 84.62 oranında AFP veya HCG ya da AFP + HCG yükselmesi saptanmıştır. Teratokarsinomlarda hiç bir belirleyicinin yükselmediği olgu sayısı 2, miks germinal tümörlerde ise bu sayı 1'dir (Tablo - II).

RPLND öncesi tümör belirleyici düzeyleri ile patolojik evreler Tablo -IH'te gösterilmiştir. Tablo-III'te görüldüğü gibi Evre I'de yalancı pozitiflik oranı % 7.15, Evre II ve IH'te ise yalancı negatiflik oranları sırası ile % 26.67 ve % 6.25'tir.

Ancak patolojik Evre II olup orşiektomi sonrası tümör belirleyicileri negatif olan 8 olgu tek tek incelendiğinde bu olguların % 62.5'inin minimal retroperitoneal hastalık olduğu ve Evre Iic olan olguların hiç birinin tümör belirleyicilerinin negatif olmadığı gözlenmektedir.

Çalışmamıza giren olgulardan Evre II ve III olanı veya Evre I olup daha sonra metastaz gelişen 44 olgu daha önce belirtilen kemoterapi programına alındı. Tablo - IV'te kemoterapi öncesi ve sonrası tümör belirleyici düzeyleri ile kemoterapiye yanıt arasındaki ilişki gösterilmiştir. Buradan görüldüğü gibi, kemoterapi sonrası tam remisyona giren hastalarda, kemoterapi öncesi % 42.85 olan belirleyici yüksekliği, tedavi sonrasında % 0'a inmiştir. Buna karşın, tümör belirleyici oranları persistan veya rekürren hastalık olan grupta % 100'den % 60'a, ölenlerde ise % 94.11'den ancak % 82.35'e inmiştir.

Tablo - III

Orşiektomi Sonrası Tümör Belirleyicilerinin Evrelere Göre Dağılımı

	Hasta Sayısı	AFP ve/veya BHCG		Yordama Değeri (%)
		Yüksek	Normal	
Patolojik Evre I	28	2	26	92.85
Patolojik Evre II	30	22	8	73.33
Patolojik Evre III	16	15	1	93.75

Tablo - IV
Kemoterapi Öncesi ve Sonrası
Tümör Belirleyicilerinin Klinik Yanıtla İlişkisi

	Hasta Sayısı	Kemoterapi Öncesi Yüksek Belirleyici (%)	Kemoterapi Sonrası Yüksek Belirleyici (%)
Tam remisyon	22	42.85	0
Persistan veya rekürren hastalık	5	100.00	60.00
Ölenler	17	94.11	82.35

Ayrıca tümör belirleyicileri ile hastalığın prognoz ve rekürrensi arasındaki yakın ilişki, 2 hasta örneğinde, Şekil -1 ve 2'de gösterilmiştir.

TARTIŞMA

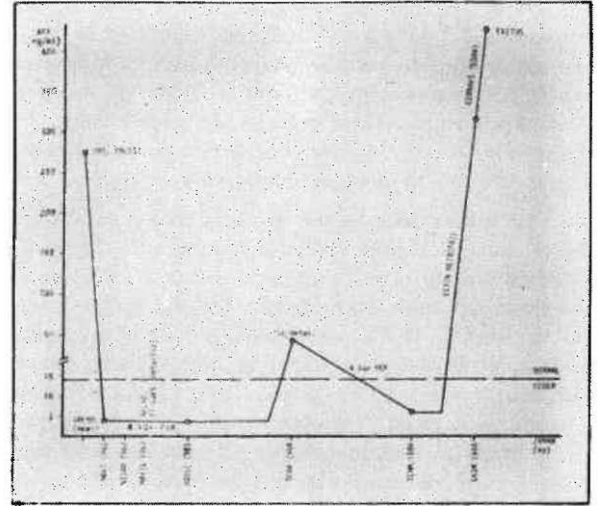
Özgün ve duyarlı RIA yöntemleri ile saptanan AFP ve BCG düzeyleri ile testis tümörlerinin tanı, evrelendirme ve tedaviyi izleminde çok önemli aşamalar kaydedilmiştir. Klasik olarak embriyoner karsinomlu ve teratokarsinomlu olgularda AFP yüksekliği % 85.87 oranında görülmektedir (8). Aynı şekilde, sözü edilen tümörlerde HCG düzeyleri de % 57.60 oranında yükselmektedir. Ancak bu iki belirleyiciden herhangi birinin yükselmesi göz önüne alınacak olursa, elbette tanıda değerleri daha da artmaktadır (9).

Çalışmamızda embriyoner karsinomda AFP % 57.14 ve her iki belirleyici % 33.33 oranında yükselmiştir. Aynı şekilde teratokarsinom olgularında tek başına AFP % 30.37, her ikisi birden % 38.46 artmıştır. Diğer bir deyişle embriyoner karsinom ve teratokarsinomda sadece % 15.38 olguda belirleyiciler yükselmemektedir.

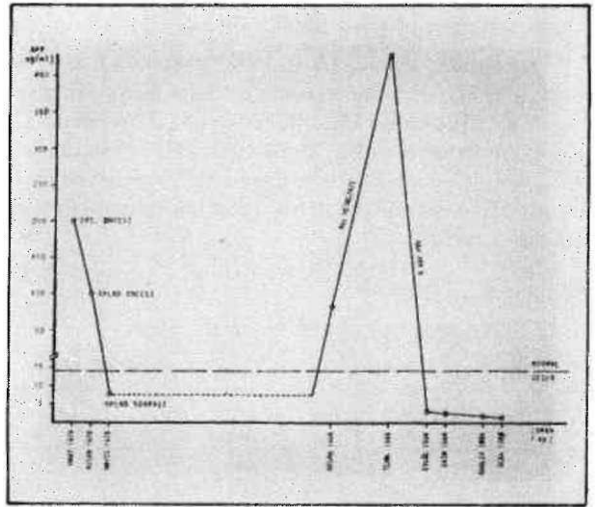
Bu çalışma, bundan önceki çalışmalar gibi her iki belirleyicinin birden değerlendirilmesinin tanıda önemini vurgulamaktadır.

Testis tümörlerinde tedavinin bu kadar gelişmesinin en önemli nedenlerinden biri de, tümör belirleyicilerin yardımı ile doğru evrelendirme yapılabilmesidir. Daha önce kullanılan birçok yöntem, klinik uygulamaya yaygın olarak katılan bilgisayarlı tomografi de eklenmesine karşın klinik ve patolojik evrelendirme arasındaki uyum % 91'in üzerine çıkmamıştır (10).

Evre T'de yalancı pozitif tümör belirleyici saptanma oranı % 0-10 arasında değişmektedir (11, 12). Bizim çalışmamızda bu oran % 7.15 olarak saptanmıştır. Ancak bu değeri tamamen yalancı pozitiflik olarak kabul etmek olanaksızdır. Çünkü bu yükseklik şu anda kullanılan tanı yöntemleri ile ortaya konulamayan okült metastazlara işaret edebilir.



Şekil 1.



Şekil 2.

Evre II testis tümörlerinde ise tümör belirleyicilerin evrelendirmedeki rolü daha az ümit vericidir. Yapılan çalışmalarda bu evredeki tümörlerde lenfadenektomi öncesi belirleyicileri (11,13) yükseklik oranı / 44-81 arasında değişmektedir. Çalışmamızda Evre H'de tümör belirleyicilerin yüksek bulunma olasılığı % 77-33 olarak saptanmış, yani % 22.67'sinde retroperitonda tümör olmasına karşın belirleyiciler normal olarak bulunmuştur.

Evre H'de belirleyici pozitifliği ile tümör büyüklüğü arasındaki ilişki daha önceden ortaya konulmuştur. Evre IIr'de % 100 oranında pozitiflik olmasına karşın HA ve IIB'de bu oranlar % 50-43 arasında değişmektedir (12, 14). Bizim çalışmamızda da Evre Hc'de pozitiflik % 100 olmasına karşın, yalancı negatiflerin % 62.5'i retroperitoneal birkaç lenf bezi tutulumu patolojik olarak saptanan olgulardır. Bu yalancı

negatifliklerin nedeni, sözü edilen tümörlerin belirleyici salmamaları veya elimizdeki tekniklerle gözlenemeyecek kadar az salmaları olabileceği daha önce bildirilmiştir (11).

Testis tümörlerinde belirleyicilerin prognozla ilgisi en çok tartışmalı olan konulardan biridir. Scardino ve arkadaşları RPLND öncesi belirleyicileri yüksek olanlarda rekürren tümörlerin daha sık olarak gözlendiğini belirtmiştir (16). Yine benzer bir çalışmada RPLND öncesi belirleyicileri yüksek olanlarda rekürren hastalık % 67 nisbetinde gözlenmesine karşılık, normal olanlarda bu oran % 4 olarak saptanmıştır (16). Ancak belirleyici yüksekliği ile daha sonraki hastalığın gidişinin ilişkisi olmadığı da rapor edilmiştir (12).

Bizim çalışmamızda tam remisyonda olan gruptaki 22 hastanın hiç birinin kemoterapi sonrası

belirleyicileri yüksek olmamasına karşın, ölen gruptaki olguların % 82.35'inde belirleyiciler tüm tedavilere karşın yüksek seyretmekteydi.

Sonuç olarak:

1. Testis tümörlerinin tanısında AFP ve BHCg'nin önemli yeri vardır ve değerleri ikisi birarada bakıldığında daha da artmaktadır.

2. Tümör belirleyicilerin evrelemede Evre I'de % 7.15, Evre H'de % 26.67, Evre IU'de % 6.25 yanılma payı vardır.

3. Tümör belirleyicisi düzeyi ile tümör dokusu hacmi arasında bir ilişki vardır.

4. Kesin tedaviye (RPLND veya kemoterapi) başlamadan önce normal düzeyde gözlenen belirleyicileri iyi prognozu ifade etmektedir.

KAYNAKLAR

1. Mackenzie AR: Chemotherapy of metastatic testis cancer: Results in 154 patients. *Cancer*, 19:1369.
2. Samuels ML, DE Johnson, PY Holoye: The treatment of stage C metastatic germinal cell neoplasia of the testis with bleomycin combination therapy. *Proc. Amer. Ass. Cancer. Res.*, 1423, 1973.
3. Einhorn LI, JP Donohue: Improved chemotherapy in disseminated testicular cancer. *J. Urol.* 117:67, 1977.
4. Waldmann TA, KR McIntire: The use of RIA for AFP in the diagnosis of malignancy. *Cancer*, 34:1510, 1974.
5. Vaitukaitis JL: HCG as a tumor marker. *Ann. Clin. Lab. Sci.* 4:276, 1974.
6. Kaswich J, S Bloomberg, DG Skinner: Radical retroperitoneal lymph node dissection: How effective in removal of all retroperitoneal nodes? *J. Urol.* 115:70, 1976.
7. Williams SD, LH Einhorn, FA Greco, R Oldham, and R Fletcher: VPT6-213 salvage therapy for germinal neoplasms. *Cancer*, 46:2154, 1980.
8. Javadpour N: The role of biologic tumor markers in testicular cancer. *Cancer*, 45:1755, 1980.
9. Narayana AS, S Loening, G Weimar, and DA Culp. Serum markers in testicular tumors. *J. Urol.* 121:51, 1979.
10. Williams RD, SB Feinberg, LC Knight, and EE Fraley: Abdominal staging of testicular tumors using ultrasonography and computed tomography. *J. Urol.* 123.. 872, 1980.
11. Rofler JE, G Taylor, J Lilom, and RE Stutzman. Experience with serum AFP and HCG in non-seminomatous testicular tumors. *J. Urol.* 124:365, 1980.
12. Skinner DG and PT Scardino: Relevance of biochemical tumor markers and lymphadenectomy in management of NSST: Current perspective. *J. Urol.* 123:378, 1980.
13. White RV, S Karian, WK Hong, and CA Olsson: Testis tumor markers: How accurate are they? *J. Urol.* 125: 661, 1981.
14. Lange PH, and EE Fraley: Serum AFP and HCG in the treatment of patients with testicular tumor. *Urol. Clin. N. Amer.* 4:393, 1977.
15. Scardino PT, DH Cox, TA Waldman, KR McIntire, B Mittemeyer, and N Javadpour: The value of serum tumor markers in the staging and prognosis of germ cell tumors of the testis. *J. Urol.* 118:994, 1977.