

# İNMEMİŞ TESTİS OLGULARINDA CARCİNOMA İN SİTU ARAŞTIRILMASI

SCREENING FOR CARCINOMA IN SITU OF THE UNDESCENDED TESTIS

ÇEK, M. (\*), CELASUN, B. (\*\*), DAYANÇ, M. (\*)

(\*) Mareşal Çakmak Askeri Hastanesi Üroloji Uzmanı

(\*\*) Mareşal Çakmak Askeri Hastanesi Patoloji Uzmanı

## ÖZET

Germinal hücreli testis tümörlerinin ortaya çıkması açısından kriptorşid hastalar önemli bir risk grubunu oluşturmaktadır. Öte yandan bu hastalarda yapılan taramalarda klinik olarak tümör ortaya çıkmadan önceki aşamada seminifer tüplerde atipik germ hücrelerinin bulunduğu anlaşılmıştır. Çalışmamızda 20-21 yaş grubundaki 16 kriptorşid hastadan aldığımız testis biyopsi ya da orşiektomi örnekleri atipik germ hücresi yönünden değerlendirildi. 10 hastadan alınan örneklerde bir ya da daha fazla atipik germ hücresi bulunduğunu saptadık. Elde ettiğimiz bulgulara göre risk gruplarında yapılacak histopatolojik incelemeler ile erken tanı koymanın sağlayabileceği kanısına vardık.

## SUMMARY

Testicular biopsies and orchidectomy specimens of 16 cryptorchid patients were examined in an effort to find out atypical germ cells and CIS. Atypical germ cells of varying numbers were detected in 10 cases including a case of severe atypia. The importance of screening of CIS of testis in certain risk groups is stressed.

## GİRİŞ

Son yıllarda, başta infertil hastalardan ve kriptorşid testislerden alınan biyopsi örnekleri olmak üzere malignite kuşkusu olmayan bazı testislerin seminifer tüplerindeki germ hücrelerinde atipik değişiklikler dikkati çekmiştir.<sup>(9)</sup> Benzer değişikliklerin germinal hücreli testis tümörlerinde, tümör dışındaki testis dokusunda da gözlemlenmesi bu konuya olan ilgiyi arttırmış ve görülen bu değişikliklerin germ hücreli tümörlerin en azından

bir bölümünün preneoplastik bir evresini yansıttığı öne sürülmüştür<sup>(5)</sup>. "Carcinoma in situ" adı verilen bu durumun saptandığı 7 hastadan 6'sında 9 yıl içinde tümör gelişmesi<sup>(9)</sup>, daha sonra da carcinoma in situ (CIS)'nin 5 yıl içinde invazif şekle dönüşme olasılığının % 50 olduğunun bildirilmesi<sup>(6)</sup>, konuya ilgi duyanların sayısının artmasına neden olmuştur. Bu görüş ve bulguların ışığında belirli hasta gruplarının testis biyopsilerinin CIS ve atipik germ hücreleri açısından değerlendirilmesiyle bu durumun sıklığının belirlenmesi ve hastaların prognozunun yakından izlenmesi önem kazanmaktadır. Ağırlıklı belirli bir yaş grubuna (20-21 yaş) hizmet veren hastanemizde bu yaş grubundaki kriptorşidizm olgularından alınan testis biyopsilerini ve orşiektomi örneklerini seminifer tüpleri döşeyen germ hücrelerindeki değişiklikler yönünden inceledik.

## YÖNTEM ve GEREÇ

Çalışmamız, 14. Haziran. 1988  
24. Mart. 1989 tarihleri arasında Erzurum Mareşal Çakmak Askeri Hastanesi'nde yapıldı.

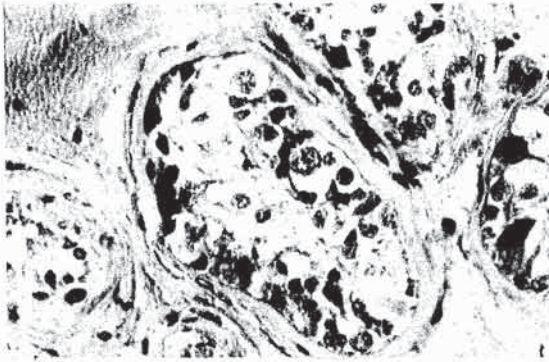
Herpsi inguinal yerleşimli olan 13 testisten alınan en az 3 mm. uzunluğundaki biyopsi örnekleri ile 3 orşiektomi örneği (dilimlenerek) Bouin solüsyonunda en az 16 saat süreyle tesbit edildi. Biyopsi örneklerinin herbirinden 4-5 mikron kalınlığında sekizer kesit, orşiektomi örneklerinin değişik kısımlarından alınan dörder parçanın da herbirinden dörder kesit hazırlandı. Tüm kesitler Hematoksilin-Eosin ile boyanarak ışık mikroskopunda incelendi.

Örnekler seminifer tüplerin sayısı, duvar kalınlığı, çapı ve içerdiği hücrelerin cinsi yönünden incelendi. Nüesch-Bachmann ve Shakkebaek tarafından bildirilen ölçütlere<sup>(7, 10)</sup> uygun olarak

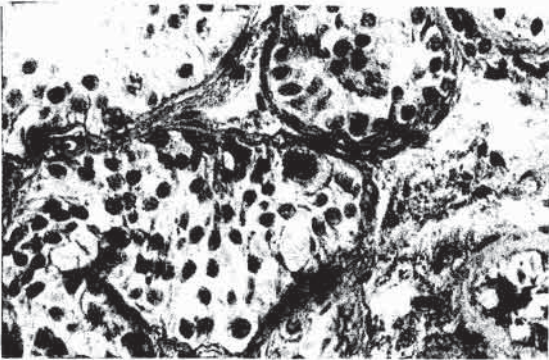
saptanan atipik germ hücrelerinin sayısı ve bunlarla aynı tüpte bulunan diğer hücrelerin cinsleri de kaydedildi. Ayrıca, interstisyum ve Leydig hücreleri ile orşiektomi örneklerindeki reteler ve spermatik kordunu oluşturan yapılar da değerlendirildi. Yanlışlıkla tuzlu formalin solüsyonunda tesbit edilen bir orşiektomi örneği, sitolojik ayrıntıları değerlendirmeye elverişli bulunmadığı için çalışma dışı bırakıldı.

## BULGULAR

Elde edilen bulgular Tablo 1'de gösterilmiştir. Ayrıca atipik germ hücresi olarak tanımlanan hücrelere bir örnek Resim 1'de, şiddetli displazi olarak tanımlanan Olgu 15 ise Resim 2'de gösterilmiştir.



Resim 1: Seminer tüpte atipik germ hücresi.



Resim 2: Şiddetli displazi (Olgu 15).

## İRDELEME

Uzun zamandan beri, germinal hücreli testis tümörlerinde tümöre komşu seminifer tüplerdeki spermatogonyumların anormal yapıda oluşu dikkat çekmiştir. Başlangıçta reaktif ya da rejeneratif olarak değerlendirilen bu hücrelerin DNA içe-

riklerinin aneuploid olduğunun ve ultrastrüktürel olarak seminom hücrelerine benzediklerinin gösterilmesiyle<sup>(10)</sup> en azından preneoplastik olabilecekleri düşünülmüş ve bu durum "carcinoma in situ" olarak adlandırılmıştır<sup>(9)</sup>. Shakkebaek'in 1972'de testis biyopsilerinde CIS saptanan iki infertil hastada daha sonra germ hücreli tümör geliştiğini yayınlamasıyla risk gruplarında erken tanı olasılığı ve kanser profilaksisi umudu ortaya çıkmıştır.

Histopatolojik olarak CIS tanısına varabilmek için bu antitenin bilinmesi gerekmektedir. Nitekim bu konudaki bilgiler arttıkça yapılan retrospektif incelemelerde önceden böyle bir patolojinin farkedilmediği birçok olguda CIS bulunduğu anlaşılmıştır.<sup>(5, 7, 9)</sup>

CIS'nun bulunması açısından riskli sayılan hastalar, semen kalitesi çok düşük olan infertil hastalar başta olmak üzere atrofik testisliler, kriptorşidizm öyküsü olanlar, Y kromozomu bulunmak kaydıyla cinsel farklılaşma bozuklukları olanlar ve diğer testisinde germ hücreli tümör bulunanlardır<sup>(6)</sup>. İnfertil olgularda CIS bulunma sıklığı değişik araştırmalarda % 0.4, % 0.55 ve % 1.1 olarak bildirilmiştir<sup>(1)</sup>. Kriptorşidizm öyküsü olanlarda bu oran % 2-3 dolayındadır<sup>(1, 8)</sup>. Bütün bu oranların popülasyonun testis tümörü sıklığı ile ilişkili olduğu ve fazla testis tümörü görülen ülkelerde CIS sıklığının da yüksek olmasının beklenmesi gerektiği bilinmektedir. Buna karşılık genel popülasyondaki CIS sıklığı bilinmemektedir<sup>(10)</sup>. Kriptorşidizm öyküsü olanlarda rastlanan CIS oranının yüksekliği karşısında rutin testis biyopsisi alınması yararlı olacaktır. Ancak testis tümörlerinin 20 yaş altında sık olmadığı düşünülerek biyopsi ile taramanın 18-20 yaşlarında yapılması önerilmektedir<sup>(1)</sup>. Bunun bir nedeni de puberte öncesindeki testiste CIS yönünden güvenilir bir değerlendirme yapmanın güçlüğüdür<sup>(10)</sup>. Öte yandan ülkemizde yapılan bir çalışmada 13 yaşındaki bir kriptorşid hastanın bu testisinde CIS saptanarak orşiektomi uygulanmıştır<sup>(3)</sup>. Skakkebaek ve ark.<sup>(2)</sup>, CIS'nun büyük bir olasılıkla doğumdan önce de var olduğunu ve başlangıçta testisin daha küçük bir alanını tutuyor olsa bile CIS'nun teorik olarak çok daha küçük yaşlarda bile tanınabileceğini de belirtmektedirler. Seminifer tüplerdeki germ hücrelerinin CIS olarak adlandırılan tablo-

Tablo 1: (Bulgular)

Olgu	Prot. No.	Seminifer tüp sayısı	Atipik germ hücreleri sayısı	Histopatolojik tanı
1	180/88	150	3	Hipospermatogenez
2	286/88	250	-	Hipospermatogenez
3	290/88	150	-	Sertoli cell only
4	291/88	200	-	Sertoli cell only
5	418/88	180	3	Hipospermatogenez
6	450/88	200	-	Sertoli cell only
7	470/88	250	-	Sertoli cell only
8	514/88	200	2	Spermatositik duraklama
9	5/89	75	1	Spermatositik duraklama
10	6/89	orşiektomi	3	Hipospermatogenez
11	17/89	120	10	Hipospermatogenez
12	41/89	180	1	Hipospermatogenez
13	82/89	120	-	Sertoli cell only
14	92/89	110	3	Hipospermatogenez
15	176/89	orşiektomi	100'den çok	Hipospermatogenez
16	194/89	orşiektomi	12	Hipospermatogenez

dan hormonal etkenlerinde de olası etkisiyle invaziv tümör haline gelmeleri için hastaların puberte dönemini geçirmeleri gerektiği düşünülmektedir<sup>(2)</sup>. İncelediğimiz serideki tüm hastalar 20-21 yaşında olduğu için taranması önerilen gruba yaş açısından uygunluk göstermektedir.

Kriptorşid olgularda, olanaklar kısıtlı değilse karşı testisten de biyopsi alınması yararlıdır, ancak zorunlu değildir. Bununla birlikte bir testiste CIS saptanırsa mutlaka diğerlerinden de biyopsi almak gerekmektedir<sup>(1)</sup>. Olgularımızda yalnızca kriptorşid testislerin histopatolojik incelemesi yapılmıştır. Öte yandan postpubertal dönemdeki bir testiste CIS saptanmazsa bu testiste 10 yıl içinde tümör gelişme olasılığı ihmal edilebilecek denli az olduğundan<sup>(1)</sup>, hiç CIS içermeyen serimizdeki hastalar için önümüzdeki 10 yıl için böyle bir riskin bulunmadığı söylenebilir.

İnfertil olgularda testis biyopsisi ile rutin taranma önerilmekle birlikte semen kalitesinin çok düşük oluşu bir endikasyon sayılmaktadır. Ayrıca küçük ve kıvamı yumuşak testislerden biyopsi alınmasının yararsız olduğu şeklindeki görüşün de değişmesi gerekmektedir, çünkü böyle testislerde CIS bulunması olasılığı daha yüksektir<sup>(1,9)</sup>. CIS'da gonadotropin ve klomifen kullanımı kontrendike olduğu için<sup>(9)</sup> konunun bu açıdan da

gözönünde bulundurulması ve CIS olasılığı kesinlikle dışlanmadan hastalara bu tür ilaçlar vermekten kaçınılması gerekmektedir.

Araştırmacılar, normal erkeklerde seminifer tüplerde tek tüp atipik germ hücreleri bulunabileceğini, bunun patolojik sayılmaması gerektiğini ileri sürmektedir<sup>(9)</sup>. Bizim serimizde de görüldüğü gibi bu bulguya oldukça sık olarak (10/16) rastlanmaktadır. Bu tür olgular henüz uzun sürelerle izlenip değerlendirilmediği için şimdilik tek tüp atipik germ hücrelerinin anlam ve önlemlerinin ileride yeniden değerlendirilmesi için patoloji raporlarında yer almasının yararlı olacağı kanısındayız. Önümüzdeki yıllarda tüm CIS olgularının doğumsal ya da prepubertal olduğu doğrulanırsa, ileri yaşlarda izlenen az sayıdaki atipik germ hücrelerinin prognostik öneminin olmadığı kesinleşebilir. Diğer yandan, şiddetli atipi olarak tanımlanan ve CIS tanısı için gerekli koşullardan bazılarını sağlamayan olguların da prognozu açık değildir. Serimizde 1 olguda gözlenen bu durumun da yakın izleme gerektirdiği düşüncesindeyiz.

Tek testiste CIS saptanması halinde önerilen tedavi orşiektomidir, ancak bilateral hastalıkla lokalize ışın tedavisi uygulanarak Leydig hücrelerinin işlevi korunabilmektedir<sup>(6)</sup>.

Sonuç olarak testisin germ hücreli tümörlerinin etyolojisini aydınlatma umudu veren ve kanser profilaksisini olanaklı kılabilen olan CIS kavramının bilinmesinin çok yararlı olacağı düşüncesindeyiz. Bu amaçla kriptorşidizm öyküsü olan postpubertal hastalarda ve semen kalitesi çok düşük olan infertil hastalarda bir kez testis biyopsisi yapılması önerilir. Böylece CIS sapmadığı takdirde bu hastalar germ hücreli testis tümörü risk grubundan çıkmış kabul edilebilirler.

### KAYNAKLAR

- 1- Giweroman, A., Berthelsen, J.G., Müller, J. von der Maase, H., Shakkebaek, N.E.: Screening for carcinoma-in-situ of the testis, *Int. J. of Andrology*, 10:173-180, 1987.
- 2- Hargreave, T.B.: General discussion on CIS, *Int. J. of Andrology*, 10:221-224, 1987.
- 3- İşyeri, C., Finci, R., Celasun, B., Seçkin, B., Akça, S.: İnmemiş testis ve karsinoma in situ, *Gülhane Askeri Tıp Akademisi Bülteni*, 31:79-83, 1989.
- 4- Jacobsen, G.K., Henriksen, O.B. von der Maase, H.: Carcinoma in situ of testicular tissue adjacent to malignant germ-cell tumors, *Cancer*, 47:2660-2662, 1981.
- 5- Klein, F.A., Melamed, M.R., Whitmore, W.F. Jr.: Intratubuler malignant germ cells (carcinoma in situ) accompanying invasive testicular germ cell tumors, *J. Urol.*, 133:413-415, 1985.
- 6- V. der Maase, H., Giweroman, A., Müller, J., Shakkebaek, N.E.: Management of carcinoma-in-situ of the testis, *Int. J. of Andrology*, 10:209-220, 1987.
- 7- Nüesch-Bachmann, I.N., Hedinger, Chr.: Atypische Spermatogenien als Prankanzeroze, *Schweiz. med. Wscht.*, 107, Nr. 23, 1977.
- 8- Pederson, K.V., Boiesen, P., Zetter, C.G.: Experience of screening for carcinoma-in-situ of the testis among young men with surgically corrected maldescended testes, *Int. J. of Andrology*, 10:181-185, 1987.
- 9- Pryor, J.P., Cameron, K.M., Chilton, C.P., Ford, T.F., Constance Parkinson, M., Sinokrot, J., Westwood, C.A.: Carcinoma in situ in testicular biopsies from men presenting with infertility, *Brit. J. Urol*, 55:780-784, 1983.
- 10- Shakkebaek, N.E., Berthelsen, J.G., Müller, J.: Carcinoma-in-situ of the undescended testis, *Urologic Clinics of North America*, Vol. 9, No. 3, 377-385, October 1982.