

ASSESSMENT RESEARCH OF CARCINOMA IN-SITU IN PATIENTS WITH UNDESCENDED TESTIS

GÜL, O., POLAT, Ö., DEMİREL, A., BAYRAKTAR, Y., OKYAR, G.

ÖZET

İnmemiş testisli hastalarda testis tümörü gelişme riskinin yüksek olduğu uzun zamandan beri bilinmektedir. Testis tümörlerinin yaklaşık %10'u inmemiş testislerden kaynaklanmaktadır. Malignite riski, abdominal testislerde, ingüinal testislere göre 4 kat daha fazladır. Orşiopeksi, malignite riskini azaltmamaktadır.

İnmemiş testislerden alınacak biyopsilerde karsinoma in-situ (CIS) tesbit edilmesi, erken önlem alınmasına imkan sağlar. Çünkü, CIS evresinden, invaziv testis tümörü gelişmesine kadar 5-15 yıl geçmektedir.

Kasım-1992 ile Mart 1994 tarihleri arasında inmemiş testis nedeniyle kliniğimize başvuran 60 hastanın 44'üne orşiopeksi ile birlikte testis biyopsisi, 16'sına ingüinal orşiektomi yapılarak CIS araştırıldı. Hiçbir hastada CIS tesbit edilmedi.

SUMMARY

For many years, it has been recognized that patients with undescended testis have an increased risk of testicular cancer. Approximately 10% of men with testicular cancer have a history of undescended testis. The abdominal testis is 4 times more likely to become malignant than is an inguinal testis. There are no data showing that orchiopexy diminishes the potential for malignancy.

The early diagnosis of the carcinoma in-situ (CIS) with biopsies is important in preventing invasive tumor development. Because CIS of the testis develops invasive tumor within 5-15 years.

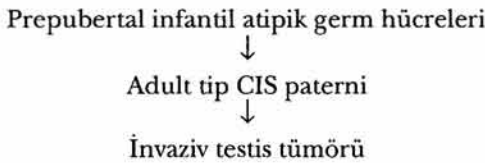
Sixty patients with undescended testis were admitted to our department between November 1992 - March 1994. CIS was investigated in these patients by testis biopsies plus orchiopexy in 44 patients and inguinal orchiectomy in 16 patients. No CIS was detected in any cases.

ANAHTAR KELİMELER: İnmemiş testis, Karsinoma in-situ

KEY WORDS: Undescended testis, Carcinoma in-situ

GİRİŞ

İnmemiş testisli hastalarda testis tümörü gelişme riski, normal popülasyona göre 5-10 daha fazladır. İnvaziv testis tümörü gelişmeden, erken dönemde alınacak testis biyopsilerinde karsinoma in-situ (CIS) tesbit edilmesi, orşiektomi yapılmasına ve önlem alınmasına imkan sağlar. Çünkü, CIS evresinden, invaziv tümör evresine kadar 5-15 yıl geçmektedir (1,2,3,4). Bu süreç şöyle gerçekleşmektedir;



CIS; seminifer tubulusların içinde atipik germ hücrelerinin varlığıyla karakterize bir patolojik paterndir. CIS, invaziv testis tümörünün premalign bir evresi olarak kabul edilmektedir. Atipik germ hücrelerinin özellikleri şunlardır;

- Normal spermatogonyumdan daha geniş, daha büyük ve yoğun kromatin ağı içeren, birden çok ve büyük nükleolusları olan hücrelerdir.
- Sitoplazmalarında vakuolüzyasyon artışı vardır.
- Tubulus bazal membranlarında kalınlaşma vardır.
- Ferritin içermezler.

MATERYAL VE METOD

Kasım 1992 ile Mart 1994 tarihleri arasında inmemiş testis nedeniyle kliniğimize yatırılarak tedavi edilen 60 hasta çalışmaya alındı. Hastaların yaş ortalaması 14.5 (3-42) idi. 50 hasta pre-pubertal, 10 hasta ise post-pubertal dönemde idi. Pre-pubertal 50 hastanın 39'unda unilateral (26 sağ, 24 sol), 11'i bilateral inmemiş testisli idi. Post-pubertal 10 hastanın hepsi unilateral (4 sağ, 6 sol) idi. 44 hastaya, orşiopeksi ile birlikte testis biyopsisi, 16 hastaya ingüinal orşiektomi yapıldı. Pre-pubertal ve post-pubertal dönemde testis biyopsisi ve orşiektomi yapılan hasta sayısı Tablo-I'de gösterilmiştir.

Post-pubertal dönemdeki iki hastamız orşiektomi

Tablo I: Pre-pubertal ve post-pubertal hastalara uygulanan testis biyopsisi ve orşiektomi sayısı.

	<u>Testis Biyopsisi</u>	<u>Orşiektomi</u>
Pre-pubertal	42	7
Post-pubertal	2	9

ektomiyi kabul etmedikleri için orşiopeksi ve testis biyopsisi yaptık.

Testis biyopsileri ve orşiektomi materyalleri, "Bouin Solusyonu"na konularak Patoloji Laboratuvarına iletildi. Fikse edilen materyaller, parafin bloklarına yatırıldı. 7-8 mikronluk kesitler hazırlanarak, H.E. ile boyandı ve ışık mikroskopunda X400 büyütmeyle incelendi. İncelemede şu parametrelere bakıldı;

- Seminifer tubulusların bazal membranlarında kalınlaşma var mı?
- Germ hücrelerinin sayısı, matürasyon ve morfolojisi nasıl? (atipik germ hücreleri CIS için patognomonik)
- Leydig ve Sertoli hücrelerinin durumu

BULGULAR

Testis biyopsileri ve orşiektomi materyallerinin incelenmesi sonucu 4 tip patern tesbit edildi;

- 1- Atrofik testis dokusu (n=28)
- 2- İmmatür testis dokusu (n=17)
- 3- Prepubertal testis dokusu (n=6)
- 4- Yaşa uygun normal testis dokusu (n=9)

Bu paternlerin pre-pubertal ve post-pubertal dönemlerde kaç hastada görüldüğü Tablo-II'de gösterilmiştir.

Bazı atrofik testis preparatlarında gözle-

Tablo II: Patolojik inceleme sonuçlarının pre-pubertal ve post-pubertal dağılımı.

	<u>Pre-pubertal</u>	<u>Post-pubertal</u>
Yaşa uygun normal testis dokusu	7	2
Pre-pubertal testis dokusu	6	-
İmmatür testis dokusu	17	-
Atrofik testis dokusu	19	9

nen seminifer tubulus bazal membran kalınlaşması dışında hiçbir hastada CIS belirleyicisi

olan atipik germ hücreleri görülmüştür.

TARTIŞMA

İnmemiş testisli hastalarda, fizik ve termik travma, testis striktürünün konjenital olarak hatalı olması, testiküler kanlanmanın bozulması, endokrin bozukluk ve gonadal disgenезis nedeniyle testis tümörü gelişme riski, normal popülasyona göre 5-10 kat daha fazla olur (3).

Yetişkin testis tümörlerinin pre-pubertal CIS ile önceden belirlenmesine ilişkin bilgiler çok sınırlıdır (5,6). Bu konuda inmemiş testisli 6980 ve 2043 hasta sayısı ile yapılan iki geniş kapsamlı çalışmada CIS oranı %0.28 ve %0.39 olarak bulunmuştur (7,8). Çok daha düşük popülasyonlarda yapılan diğer çalışmalarda %6-8 arasında CIS oranı bildirilmektedir (9,10,11). Buna karşılık Özen ve arkadaşlarının yetişkin grubu kapsayan 73 olgulu bir çalışmada spesmenlerin hiçbirisinde CIS paterni tesbit edilememiştir (12). Yine kliniğimizde yapılan daha önceki bir çalışmada orşiektomi uygulanan 24 yetişkin hastamızda CIS bulgusu görülmemiştir (13). Eryılmaz ve arkadaşları da çalışmalarında benzer sonuçlar bulmuşlardır (14).

Pratikte inmemiş testisin yetişkin germ hücreli tümörlerin gelişiminde risk faktörü olduğu düşüncesiyle, karsinoma in-situyu ekarte etmek için biyopsilerin genelde çocukluk çağında yapılan orşiopeksi sırasında alındığı bilinmektedir (15). Nitekim bizim çalışmamızda da hastalarımızın %81'ine pre-pubertal dönemde uygulanan orşiopeksi işlemi esnasında biyopsi yapılmıştır.

Bu durumda; inmemiş testisli hastalarda post-pubertal invaziv tümör gelişme inşidansı, Karsinoma in-situ'nun tesbiti ile belirlenebilecektir. Buna göre acaba karsinoma in-situ'yu ne oranda tesbit edebiliyoruz sorusu akla gelmektedir. Bu sorunun cevabı bugün için belirsizdir.

Bizim çalışmamızda 60 hastanın hiçbirisinde CIS paterni tesbit edemedik. Ancak bu durum elbetteki bunlarda ileride invaziv tümör gelişme riskini ortadan kaldırmamaktadır. Nitekim Parkinson ve arkadaşlarının serisindeki 2 hastanın 3 testisinde CIS paterni gösterile-

mediği halde takiplerde ileride invaziv tümör gelişmiştir. Bu ve benzeri sonuçların izahı için bazı görüşler ileri sürülmüştür (16).

Germ hücre tümörü nedeniyle orşiektomi yapılmış infertil erkeklerdeki spesmenlerin CIS paterni yönünden araştırılması göstermiştir ki, şayet testiküler volümün %10'undan daha fazlası tümör ile invaze ise, 3 mm kalınlığındaki biyopsilerin tümünde CIS tesbit edilebilir (17). Bu durum alınan biyopsilerin yeterli hacimde olması gerektiğini ortaya koymaktadır.

Bu konudaki diğer bir düşünce, matür testislerdeki CIS görünümü iyi bir şekilde şaptanabilirken, pre-pubertal CIS morfolojisinin çok daha az sıklıkta görülmesi ve gözden kaçabilmesidir. Pre-pubertal karsinoma in-situ da atipik germ hücreleri tübüller arasında yayılmıştır ve yetişkinlerde olduğu gibi belirgin bir periferik ring ile sınırlanmamıştır (18). Bu durum özellikle pre-pubertal dönemde CIS paterninin belirlenmesinde gözönünde tutulmalıdır.

İmmünohistokimyasal çalışmalar, morfolojiye ek olarak CIS konusunda ilave bilgiler verebilmektedir. Yetişkin olgularda Plasental Alkalen Fosfat (PLAP) bulunması veya DNA ölçümleri gibi bilgiler CIS tanısını destekleyebilmektedir (19,20). Bizim çalışmamızda teknik yetersizlikler bu yöntemleri kullanmamıza olanak sağlamamıştır.

Negatif sonuçların bir diğer açıklaması da, inmemiş testisli çocuklarda pre-invaziv malignensinin morfolojik kanıtı ile klinik olarak tümörün ortaya çıkması arasındaki intervalin çok uzun olmamasıdır. CIS tesbit edilen infertil erkeklerde invaziv tümörün genellikle beş yıl içinde gelişmesi bu fikri desteklemektedir (21).

Parkinson ve arkadaşlarının (16) yaptığı çalışmada, sonradan malignleşen üç negatif biyopsiden ikisinin inmatür testis olduğu belirlenmiştir. Bu durumda, testis matürite kazandıkça CIS belirlenme ihtimalinin artacağı düşüncesi akla gelmektedir.

Sonuç olarak, bu literatür bilgilerinin ışığı altında serimizdeki 60 hastanın bulgularını, bunları destekleyen diğer çalışmaların sonuçları ile birlikte değerlendirdiğimizde;

1- Malignleşme riskini taşıyan inmemiş tes-

tislerden alınan biyopsilerin CIS yönünden negatif olarak bulunan sonuçlarının kabul edilebilir olduğu anlaşılmıştır.

2- Alınan biyopsilerin CIS yönünden negatif olması, sonradan bir invaziv germ hücre tümörü gelişme riskini tam olarak ekarte ettirmemelidir. Özellikle pre-pubertal dönemde orşiopeksi uygulanan ve immatür testis dokusu niteliğinde olan olguların yakın takibi yapılmalıdır.

3- Biyopsiler, tekniğine uygun olarak ve yeterli hacimde alınmalıdır.

KAYNAKLAR

- 1- Aneiros, J., Zuluaga, A., Lopez, J., Carecuel, M., Gomez, M.: Atypical germ cells in prepubertal cryptorchid testes. *Br. J. Urol.* 60: 258-260, 1987.
- 2- Huff, D.S., Hadziselimovic, F., Synder, H., Duckett, J.W.: Postnatal testicular maldevelopment in unilateral cryptorchidism. *J. Urol.* 56: 734-739, 1989.
- 3- Müller, J., Skakkebaek, J.G., Nielsen, O.H., Graem, N.: Cryptorchidism and testis cancer. *J. Urol.* 54: 629-634, 1984.
- 4- Nagler, H.M., Kaufman, D.G., O'toole, K.M., Sawozuk, I.S.: Carcinoma in situ of the testis. *The Journal of Urology*, 143: 359-361, 1990.
- 5- Jorgensen, N., Müller, J., Giwercman, A., Skakkebaek, N.E.: Clinical and biological significance of carcinoma in-situ of the testis. *Cancer Surv.*, 9: 287-302, 1990.
- 6- Giwercmann, A., Burnn, e., Primodt, M.C., Skakkebaek, N.E.: Prevalence of carcinoma in-situ and other histopathological abnormalities in testes of men with a history of cryptorchidism. *The Journal of Urology*, 142: 998-1002, 1989.
- 7- Farrer, J.H., Walker, A.H., Rajfer, J.: Management of the postpubertal cryptorchid testis; a statistical review. *The Journal of Urology*, 134: 1071-1076, 1985.
- 8- Pryor, J.P., Cameron, K.M., Chilton, C.P.: Carcinoma in-situ in testicular biopsies from men presenting with infertility. *Br. Journal of Urology*, 55: 780-784, 1983.
- 9- Krabbe, S., Berthelsen, J.G., Volsted, P. et. al.: High incidence of undetected neoplasia in maldescended testes. *The lancet*, 12 May 1979, 999-1000.
- 10- Jacobsen, G.K., Henriksen, O.B., Maase, H.V.D.: Intratubuler malignant germ cell tumours; a study of 105 cases. *Cancer*, 47: 2660-2662, 1981.
- 11- Klein, F.A., Relamend, M.R., Whitmore, W.F.: Intratubuler malignant germ cells accompanying invasive testicular germ cell tumours. *J. Urol*, 133: 413-415, 1985.
- 12- Özen, H., Ayhan, A., Esen, A., Ruacan, S., Remzi, D.: Histopathological changes in adult cryptorchid testes. *Br. J. Urol*, 63: 520-521, 1989.
- 13- Demirel, A., Polat, Ö., Özer, K., Bayraktar, Y.: Klinikimizde son beş yıllık inmemiş testis olgularının değerlendirilmesi. *Karadeniz Tıp Dergisi*, 6: 1, 1993.
- 14- Eryılmaz, C.D.: İnmemiş testis olgularının yetişkinlerde değerlendirilmesi. *Dirim Dergisi*, 5-6: 213-215, 1992.
- 15- Swerdlow, A.J., Huttly, S.R.A., Smith, P.G.: Testicular cancer and antecedent diseases. *Br. Journal Cancer*, 55: 97-103, 1987.
- 16- Parkinson, M.C., Swerdlow, A.J., Pike, M.c.: Carcinoma in-situ in boys with cryptorchidism: When can it be detected? *Br. J. Urol*, 73: 431-435, 1994.
- 17- Berthelsen, J.G., Skakkebaek, N.E.: Distribution of carcinoma in-situ in testes from infertile men. *Int. J. Androl*, suppl. 4: 172-184, 1981.
- 18- Skakkebaek, N.e., Berthelsen, J.G., Müller, J.: Carcinoma in-situ of the undescended testis. *Urol. Clin. North. Am.*, 9: 377-385, 1982.
- 19- Hustin, J., Gillerot, Y., Collette, F., Frandrimont, P.: Placental alkaline phosphatase in developing normal and abnormal gonads and in germ cell tumours. *Virchows Archiv A Pathol anat*, 417: 67-72, 1990.
- 20- Müller, J., Skakkebaek, N.E.: Abnormal germ cells density, nuclear size and deoxyribonucleic acid content in testicular biopsies from 50 boys. *J. Urol*, 131: 730-733, 1984.
- 21- Skakkebaek, N.E., Berthelsen, J.G., Visfeldt, J.: Clinical aspect of testicular carcinoma in-situ. *Int. J. Androl*, suppl. 4: 153-162, 1981.