

TESTİKÜLER PATOLOJİSİ BİLİNMEYEN 380 OLGUDAN ALINAN TESTİSLERDE CARCİNOMA IN SITU (CIS) VE DİĞER TÜMÖRLERİN PREVALANSININ ARAŞTIRILMASI

Uz. Dr. Şükrü YILDIRIM (*), Doç. Dr. Ergün UÇMAKLI (*), Uz. Dr. Fatih YAVUZ (**), Prof. Dr. Canser ÇAKALIR (**), Prof. Dr. İbrahim ÖZTEK (*), Prof. Dr. Özdemir KOLUSAYIN (**)

ÖZET: Genel popülasyondaki testisin malign ve benign tümörleri ile carsinoma insitu'nun sıklığını tesbit etmek amacı ile, 1989-1993 yılları arasında ölmüş, değişik yaş gruplarındaki (18-74 yaş), 320 olgunun otopsilerinden elde edilen testis örnekleri ile prostatik adenokarsinoma nedeniyle yapılan, 60 orşiektomi materyalini inceledik. Olgulardan 20 tanesinde, tek testis bulunmaktaydı. Bunlardan ikisi testis tümörü nedeni ile, orşiektomi olmuştu. Biri seminom, diğeri de tüberküloz orşit tanısı almıştı. Üç olguda diğer testis inguinal kanaldaydı. Diğer 15 olgunun ayrıntılı hikayesi alınmadı. Otopsiyi yapılan 320 olgunun 13 (%4.06) tanesinde makroskopik olarak hidrosel, 1 olguda tunika vaginalis üzerinde fibrom, 1'inde de spermatocell izlendi. Makroskopik olarak intratestiküler tümör bulunmadı. Gonadların mikroskopik incelenmesinde, hiçbir olguda belirgin malignite bulgusu yoktu. Hematoksilen-eozin ile 15 olguda saptanan ve 7'si PAS (+) olan anormal germ hücrelerinde, immünhistokimyasal olarak da monoklonal plasental alkalın fosfataz ve ferritin sonuçlarının negatif bulunması nedeni ile carsinoma in-situ diyebileceğimiz bir olguya rastlanmadı.

ANAHTAR KELİMELE: Testis, Carcinoma in-situ.

SUMMARY: With the aim of determining the prevalence of malignant and carcinoma in-situ and benign testicular tumours among the general population, we evaluated testicular specimens obtained during the medicolegal autopsy of 320 individuals (18-74 years of age) having died between 1989-1993 with regard to the material submitted to the department of pathology at the GATA H.Paşa Training Hospital by the council of Forensic medicine; no information of testicular pathology was present. We evaluated also 60 orchietomy specimens obtained from individuals with prostatic adenocarcinoma. In 20 cases, only one testis was present. Among them, 2 patients had undergone orchietomy because of testicular tumour. The diagnosis established was seminoma in one and tuberculous orchitis in the other case. Three testes were found in the inguinal channel. In fifteen cases no detailed anemnesic information was available. In 13 of 320 cases (4.06%) in which autopsy had been performed, there was macroscopic evidence of hydrocele in 1 case (0.31%) fibroma of tunica vaginalis, and spermatocell in one case on macroscopic examination. In none of the cases there was any evidence of significant malignant changes on microscopic examination. No case of carcinoma in situ was found among 15 cases which revealed abnormal germ cells with Hematoxyline-eosin stain and 7 of them were PAS (+), as immunohistochemically applied monoclonal placental alkaline phosphatase and ferritin were negative.

KEY WORDS: Testes-Carcinoma In-Situ

GİRİŞ

Spermatositik seminomlar hariç, invaziv testiküler germ hücre tümörlerinin gelişmesinde, carcinoma in-situ'nun (CIS) sorumlu olduğu ileri sürülmektedir (1,14). CIS ve takip

eden tümör gelişimi arasındaki ilişki ilk defa 1972 yılında Skakkebaek tarafından bildirilmiştir (15). Bu tarihten sonra, testiküler malignite riski artmış kişi guruplarında, CIS sıklığını ele alan pek çok bildiri yayınlanmıştır. Unilateral testis kanseri bulunan erkeklerde, karşı taraf testiste, CIS prevalansı %5-6 (4,11), kriptorşidizm'de ise %2-3 olduğu belirtilmektedir (6,19). Genel popülasyonda CIS sıklığı hakkında bilgi olmaması nedeni ile seçilmiş gruplardaki artış riski ve-

* GATA Haydarpaşa Eğt. Hst. Patoloji Servisi

** Adli Tıp Kurumu Enstitüsü

ya genel popülasyonla karşılaştırma yapılamamaktadır. Bu noktadan hareket ederek kaza intihar cinayet ya da bilinmeyen bir nedenle ölmüş kişilere ait adli otopsi materyallerinden elde ettiğimiz gonadlarda CIS ve diğer testis tümörlerini araştırdık.

GEREÇ VE YÖNTEM

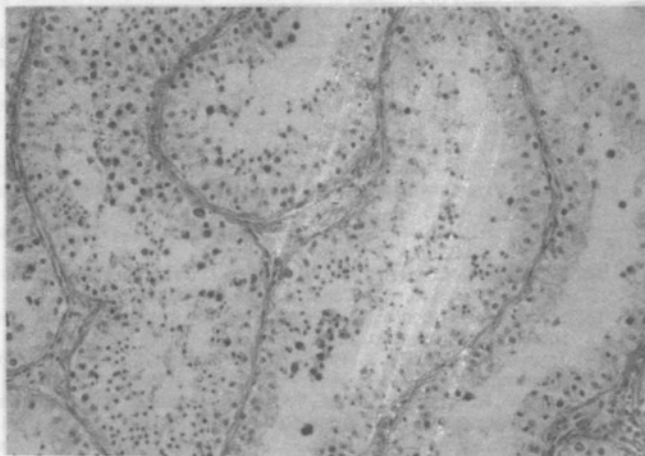
Çalışmamıza; 1989-1993 yılları arasında, Adli Tıp Kurumunda, her hangi bir sebeple otopsi yapılan, testiküler bir patolojisi bilinmeyen, 7-74 yaşlarında 320 erkek cesetten çıkarılan 564 adet ve GATA Haydarpasa Eğitim Hastanesi Üroloji Bölümünde prostatik adenokarsinoma nedeniyle orşiektomi yapılan, 54-70 yaşlarındaki 42 olgudan çıkarılan, 83 adet testis alındı.

Otopsi sırasında testisler, kılıfları ile birlikte, üzerinde 3-5 cm uzunluğunda spermatik kordon bulunacak şekilde çıkarıldı. Hastanemizde yapılan orşiektomi materyalleri ise kılıfları sıyrılarak çıkarılmıştı. Testislerin 3mm'lik seri kesitlerle makroskopik incelemesi yapıp, 15x10x3mm boyutlarında ikiye kesit alındı. Kesitler tesbit için 6 saat süre ile, Bouin solusyonuna kondu.

Tesbit olmuş olan dokular, hızlı akan çeşme suyunda 4 saat, %70'lik seri alkoller içinde yarım saat yıkandı. %95'lik etil alkol, aseton, ksilen ve sıcak parafinden oluşan uzun takibe alınıp parafin bloklar hazırlandı. Dört mikron kalınlığında kesitler alındı.

Olguların hepsi önce hematokseilen eozin (H.E.) ve periodic acid-schiff (PAS) boyaları ile boyandı. HE ile boyanmış preparatlar, ışık mikroskopunda diğer büyütmelemler yanısıra, 400x'lük ve 1000x'lik büyütmelemler ile anormal germ hücresi ve carcinoma in-situ hücresi araştırıldı. Her olguda 2000±200, seminifer tübül kesiti görüldü. Sonra bütün olguların PAS ile boyanmış preparatlarında atipik hücrelerin glikojen içeriğine bakıldı. CIS yönünden şüpheli görülen olgular, yeni parçalar ve seri kesitler alınarak tekrar incelendi. Ayrıca bu olgularda, immünohistokimyasal olarak, streptavidin biotin-peroksidaz yöntemiyle, monoklonal ferritin (Biogenex Lab. San Ramon USA) ve monoklonal plasental alkaline fosfataz (Dako A/SCopenhagen Denmark) ekspresyonu arandı.

Ayrıca tek testisli olgular retrospektif olarak da incelenip yapılmışsa orşiektominin sebebi ve patolojik tanısı öğrenildi.



Resim 1: Bazal membran üzerinde iri çekirdekli, geniş berrak sitoplazmalı anormal germ hücreleri (HE:x100).

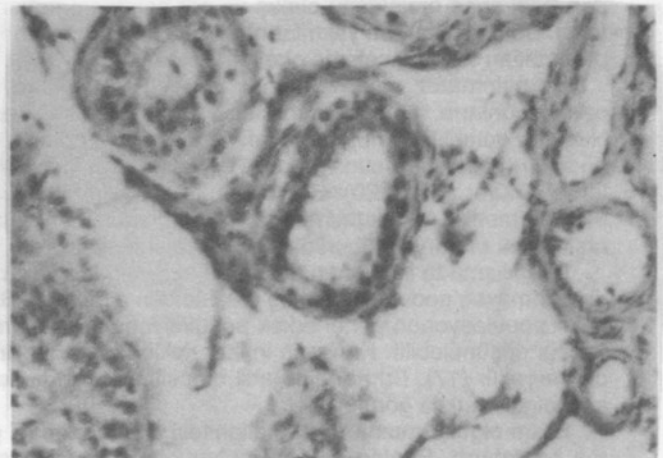
BULGULAR

İncelenen 362 olgudan sadece 20 tanesinde tek testis bulunuyordu. Bunlardan üçünde diğer testis inguinal kanaldı. Geriye kalan tek testisli 57 olgunun diğer testisi, ezilme, parçalanma, tesbit yetersizliği nedeniyle çalışmaya alınmadı. Tek testisli olgulardan sadece ikisinin testis tümörü nedeniyle opere edildiğini birinin seminom, diğerinin tüberküloz tanısı aldığını öğrenebildik. 10 olgunun geçmiş ile ilgili hiç bir şey öğrenemedik. Yedi olguda tunika vaginalisin pariyetal ve visseral tabakaları arasında, değişik oranlarda berrak seröz sıvı birikimi gözledik. İki ya da üç milimetre aralıklarla incelenen testis dokusunda, makroskopik olarak tümör görülmedi. Tüm olguların mikroskopik incelemelerinde bazı tubuluslarda tek tek anormal germ hücreleri ya da anormal soluk spermatogonyalar görüldü. Multinükleer spermatogonyalar ise sıkça izlendi. Bu olgular, seri kesit ve yeni parçalar alınarak tekrar incelendi. Ayrıca bunlarda, monoklonal ferritin ve monoklonal plasental alkaline fosfataz immün reaktivitesi gösteren hücreler arandı, ancak pozitif reaksiyon alınmadı. Olgularımızda, carcinoma in-situ saptanmadı (Resim-1,2).

TARTIŞMA

Testisin CIS'su, bol geniş, berrak, vakuole sitoplazmalı hücrelerin, tübüler bazal membran boyunca tek ya da bir kaç sıra halinde dizilimlerinden oluşan karakteristik bir lezyondur. Bazen birkaç CIS hücresini lümen içinde serbest halde görmek mümkündür. Çekirdek sıklıkla siferik ya da biraz irregüler şekillidir, hafif genişçe nükleusun ortasında kromatinin irregüler kümelenmeleri izlenir. CIS hücresinin ortalama çapı 10 mikrondur, bu değer normal spermatogonyumdan (7 mikron) hatırı sayılır derecede büyüktür. Mitotik figürler sıklıkla görülür. DNA içeriği, seminomatöz ve nonseminomatöz tümörlerde olduğu gibi, anoploid dağılım paterni gösterir (16).

Günümüzde semenin, flow cytometri ile analizi sonucu (5), CIS tanısı konulabileceğine dair ümit verici çalışmalar olsa da, tatmin edici tanı, cerrahi biopsinin histolojik incelenmesi sonucu konur (11,16). Bizim çalışmamızda histolojik tanı, 3 cm. karelik bir doku örnekleme sinin incelenmesi-



Resim 2: Carcinoma in-situ izlenen seminifer tüpte hücrelerde plasental alkaline fosfataz aktivitesi (Biotin streptavidin yöntemi:x100).

ne dayandı. Cerrahi olarak alınan bir testis biopsisinin CIS ve diğer histopatolojik bulgular açısından, bütün organı temsil edebileceği bildirilmiştir (6,19). Bu 100-200 tubulus kesiti demektir. Biz her testiste 2000+200 tubulus kesiti gördüğümüzden, incelediğimiz doku miktarının örnekleme açısından fazlasıyla yeterli olduğunu düşünüyoruz.

CIS ve takip eden tümör gelişimi arasındaki ilişki ilk defa 1972 yılında Skakkebaek tarafından bildirilmiştir (15). Daha sonra, unilateral testis kanseri bulunan erkeklerde, karşı taraf testiste, CIS prevalansı %5-6 (4,11), kriptorşidizm'de ise %2-3 olduğu belirtilmektedir (6,19). Genel popülasyonda CIS sıklığı hakkında geniş serilere ait verilerin olmaması nedeni ile bu özel gruplardaki oran genel popülasyonla karşılaştırılamamaktadır. Spermatositik seminomalar hariç, tüm malign germ hücreli tümörlerinde komşu dokuda CIS hemen daima görülmektedir (1). CIS'dan, tedavi edilmezse invaziv tümör gelişmesi riskinin, bazı araştırmacılara göre 5 yılda %50 (12), bazılarına göre ise %100 olduğu bildirilmektedir (11,16).

Bazı testislerde Holstein'in tanımladığı gibi (9), bazal membran üzerinde spermatogonyalar ile aynı seviyede, grup ya da dizi oluşturmayan, tek tek izlenen, iri çekirdekli (15-17 mikron çapında) berrak sitoplazmalı anormal germ hücreleri gördük. Bu hücrelerin glikojen ve immünohistokimyasal olarak plasental alkalın fosfataz ile ferritin içeriğine baktık. Çeşitli araştırmacılar tarafından CIS hücrelerinin sitoplazmalarında PAS (+) kaba granüller ve bu hücrelerde, immünohistokimyasal olarak ferritin pozitifliği tanımlandı (19). Son yıllarda germ hücre tümörlerinde ve intra tübüler germ hücreli neoplazilerde (ITGCN) tanıyı destekleyici bir bulgu olarak, plasental alkalın fosfataz immün boyası sıkça kullanılmaktadır. Alkalın fosfataz, biyolojik fonksiyonu iyi anlaşılmamış bir enzimdir. Muhtemelen metabolizma ve gen transkripsiyonu düzenlemesinde, proliferasyon ve diferansiasyonda, hücrel transportta rol oynar. Değişik neoplazmlarda, alkalın fosfataz aktiviteli izoenzimler bildirildi (2,3,10,13). İntratübüler germ hücre neoplazilerinde veya CIS hücrelerinde %98 oranında plasental alkalın fosfataz tutulumu gösterildi (10). Bizim olguların hiçbirinde immünohistokimyasal olarak, plasental alkalın fosfataz ve ferritin ile boyanma olmadı.

Seminoma genellikle genç erişkinlerde 2/100 000 oranında görülen, testis neoplazilerinin %40'ını oluşturan malign germ hücreli bir tümördür. Olgularımızdan biri ölümünden 3 yıl önce orşiektomi olmuş ve pür seminom tanısı almıştı. Bu bilgi olgunun yakınlarından alındı, tanının konduğu preparatları tekrar inceleme olanağımız olmadı.

Granulomatöz orşit'in yayınlarda, testiste büyüme yapan lezyonların %2'sinden sorumlu olduğu bildirilmektedir. Hastalık genellikle kriptorşidi, infertilite ya da herhangi bir endokrin bozukluğu olmayan 50-70 yaşları arasındaki kişilerde görülür (11,18,20). Biz olgularımızda, granulomatöz orşit görmedik. Ancak tek testisi bulunan olgulardan birinin orşiektomi materyali tüberküloz orşit tanısı almıştı.

Bu çalışmada incelenen dokular, kaza intihar cinayet ya da bilinmeyen nedenlerle ölmüş erkeklerden alınmıştır. Böyle bir popülasyonun genel erkek popülasyonunu yansıtmayacağı düşünülebilir. Kanser intihar riskini artırdığı bilinen bir gerçektir (17). Bu nedenle adli otopsiler arasında, kanserli olgular sıkça görülür.

Bizim olgularımızdan 6'sı malignitesi olan ve tedavi gören hastalardı. Bunlardan üçü intihar etmişti. Hiç birinde ölüm anında testiküler bir malignite yoktu. Literatür taramasında çalışmamıza benzeyen tek bir yayın bulabildik. Testi-

sin malign tümörlerinin sık görüldüğü Danimarka'da yapılan bu çalışmada, 399 erkek gonadının hiçbirinde CIS görülmemişti (7).

Genel erkek popülasyondaki, gerçek yaşam boyu testis kanseri riski belirsizdir. Bu risk, bilinen testis tümörlü insanlar ile testiküler sorunu saptanmamış insanlardaki CIS oranının toplamına eşittir. Sonuç olarak; normal erişkin insan testisinde CIS'nun hangi oranda bulunduğu veya bulunabileceği 300-400 olguluk serilerde ortaya konamamıştır. Belki daha geniş serilerle yapılacak çalışmalar bu konuyu aydınlatılabilir.

KAYNAKLAR

- Burke, A.P., Mostofi, K.: Intratubular malignant germ cells in testicular biopsies: Clinical course and identification by staining for placental alkaline phosphatase mod. Pathology, 1:475-480, 1988.
- Coburn, M., Wheeler, T., Lipshultz, L.I.: Testicular biopsy (Its use and limitations). Urology Clinics Of North America, 14:551-561, 1987.
- Culling, C.F.A., Allison, R.T., Barr, W.T.: Cellular Pathology Technique. Fourth edition, London, Boston, Durban, Singapore, Sydney, Wellington, Mid-County Press, 1985, 27-515.
- Giwerzman, A., Berthelsen, G.J., Müller, J., Maase H., Skakkebaek, N.E.: Screening for carcinoma-in-situ of the testis. Int. Journal Of Andrology, 10:173-180, 1987.
- Giwerzman, a., Clausen, O.P.F., Skakkebaek, N.E.: Carcinoma in situ of the testis: Aneuploid cells in semen. British Medical Journal, 296:1762-1764, 1988.
- Giwerzman, A., Bruun, E., Frimodt-Moller, 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, 142:998-1001, 1989.
- Giwerzman, A., Müller, J., Skakkebaek, N.E.: Prevalence of carcinoma in situ and other histopathological abnormalities in testes from 399 men who died suddenly and unexpectedly. The Journal Of Urology, 145:77-80, 1990.
- Hustun, I., Collette, J., Franchimont, P.: Immunohistochemical demonstration of placental alkaline phosphatase in various states of testicular development and in germ cell tumours. Int. Journal Of Andrology, 10:29-35, 1987.
- Holstein, A.F., Schütte, B., Becker, H., Hartman, M.: Morphology of normal and malignant germ cells. International Journal of Andrology, 10:1-18, 1987.
- Koshida, K., Nishino, A., Yamamoto, H., Uchibayashi, T., Naito, K., Hisazumi, H., Hirano, K., Hayashi, Y., Wahren, B., Andersson, L.: The role of alkaline phosphatase isoenzymes as tumor markers for testicular germ cell tumors. The Journal Of Urology, 146: 57-60, 1991.
- Maase, H.V.D., Rorth, M., Jorgensen, S.W., Sorensen, B.L., Christopher, I.S., Hald, T., Jacobsen, G.K., Berthelsen, J.G., Skakkebaek, N.E.: Carcinoma in situ of contralateral testis in patients with testicular germ cancer: Study of 27 cases in 500 patients. British Medical Journal, 293: 1398-1404, 1986.
- Maase, H.V.D., Giwerzman, A., Müller, J., Skakkebaek, N.E.: Management of carcinoma-in-situ of the testis. International Journal of Andrology, 10:209-220, 1987.
- Manivel, J.C., Jessurun, J., Wick, M.R., P.L., Denher, P.: Placental alkaline phosphatase immunoreactivity testicular germ cell neoplasms. The American Journal of Surgical Pathology, 21:29-38, 1987.
- Müller, J., Skakkebaek, N.E., Parkinson, M.C.: The spermatocytic seminoma: Views on pathogenesis, International Journal of Andrology, 10:147-156, 1987.
- Skakkebaek, N.E.: Possible carcinoma-in-situ of the testis. The Lancet, 9:516-517, 1972.
- Skakkebaek, N.E., Bertelsen, J.G., Müller, J.: Carcinoma in-situ of the undescended testis. Urology Clinics of North America, 9:377-384, 1982.
- Stensman, R., Sundqvist, B.: Physical disease and disability among 416 suicide cases in Sweden. Scand J Soc Med., 16:149-153, 1988.
- Townell, N.H., Giedhill, A., Robinson, T., Hopewell, P.: Juvenile xanthogranuloma of the testis. The Journal Of Urology, 133:1054-1055 1984.
- Uçmaklı, E., Öztekin, İ., Akın, M., Yıldırım, P., Özdamar, Ş.: İnmemiş testislerde histopatolojik değişiklikler. Türk Patoloji Dergisi 8-2:15-17 1992.
- Uysal, V., Ağan M., Dizdaroğlu, F., Yenerman M.: İdiyopatik granulomatöz orşit: 21 vaka üzerinde histopatolojik çalışma. İstanbul Tıp Fakültesi Mecmuası, 52:635-644 1989.