

İNMEMİŞ TESTİSLERDE HISTOPATOLOJİK DEĞİŞİKLİKLER

Yrd. Doç. Dr. E. UÇMAKLI (*) • Doç. Dr. İ. ÖZTEK (*) • Uz. Dr. M. AKIN (*)
Dr. Şükrü YILDIRIM (*) • Uz. Dr. Şükrü ÖZDAMAR (*)

ÖZET: İnmemiş testis ve inmemiş testise bağlı ameliyat öyküsü olan erkeklerin, testis tümörleri açısından önemli bir risk gurubu oluşturduğu bilinmektedir. Karsinoma in-situ ve malign tümör arasındaki ilişki 1972'de Skakkebaek tarafından vurgulanmıştır. Bu açıklama bir çok araştırmacı tarafından risk gurubu olarak kabul edilen popülasyonların taranmasına neden olmuştur. Bu düşünceden yola çıkarak GATA Haydarpaşa Eğitim Hastanesi Patoloji Anabilim Dalına gönderilen 1986-1991 yılları arasında inmemiş testis nedeni ile orşiektomi uygulanan, çoğunluğunu 20-23 (% 92) yaş gurubunun oluşturduğu toplam 200 testis olgusu incelenmiştir. Bu olguların parafin kesitlerine Hematoksilen-Eosin, Periyodik Asit Schiff ve Ferritin boyaları uygulanmış ve histopatolojik olarak değerlendirilmiştir.

SUMMARY: Surgically treated or prevalent cryptorchidism is a well-known risk factor in the development of testicular tumours. The relationship between carcinoma in-situ and malignant tumour was emphasized by Skakkebaek in 1972. This statement initiated a number of studies on the group of patients at risk. At this point of view, histological material from 200 patients with undescendent testis, orchiectomy performed in the period of 1986 to 1991, were examined in the Department of Pathology of GATA Haydarpaşa Training Hospital. The average age is 20 to 23 (% 92). The paraffin embedded sections were stained with haematoxylin and eosin, PAS and Ferritin, and histopathologically evaluated.

GİRİŞ

İnmemiş testis ve buna bağlı ameliyat öyküsü bulunanların testis tümörleri açısından bir risk gurubu oluşturduğu bilinmektedir. Karsinoma in-situ (CIS), invaziv karsinomaya dönüşme potansiyeli olan premalign bir lezyondur. Testiste ilk kez 1972'de Skakkebaek tarafından tanımlanmıştır. CIS sıklıkla germ hücre tümürlü testisin rezidüel seminifer tübüllerinde, % 4-5 oranında karşı testiste, infertillerde (% 0,39-

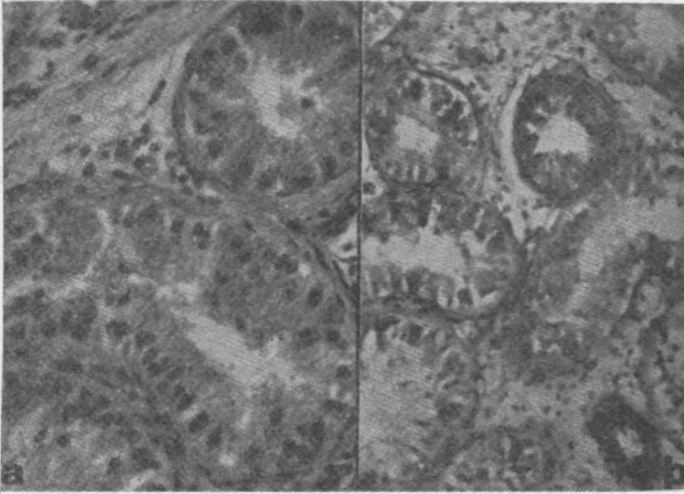
1,1), inmemiş testislerde (% 8), somatoseksüel belirsizliklerde karşılaşılmaktadır (1,5,6,7,10,11).

İnmemiş testisler 2 yaşından önce skrotuma indirilmelidir. Bu uygulamayla fertilizasyon sağlanabilmekte ya da olası bir tümörün tanınabilirliği kolaylaşmaktadır. Puberte sonrasında ise inmemiş testisin fertilitateye hiçbir katkısı olmadığı kabul edilir ve orşiektomi önerilir (7,12). Testiküler biopsi sonucu CIS tanısı konmuş olgularda yapılan araştırmalarda, tedavisiz 5 yıllık bekleme sonucu % 50 olguda invaziv testiküler karsinoma geliştiği bildirilmektedir (7).

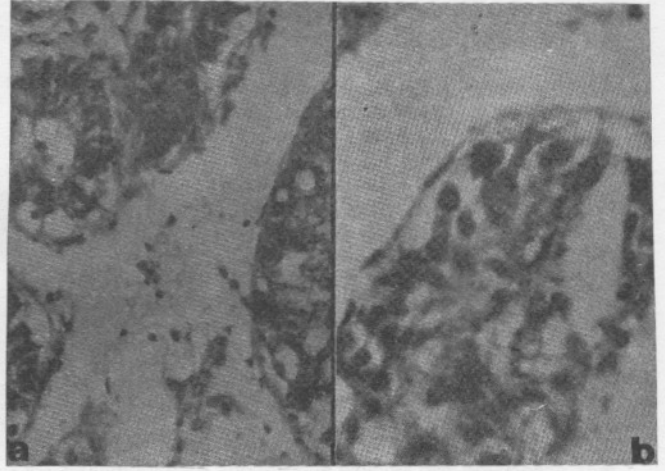
İnmemiş testisli olgularda testiste gelişen tümörlerin çoğu seminomdur. Buna bağlı atipik hücrelerin sitoplazmalarında glikojen birikimi oldukça sık gözlenir ve PAS özel boyasıyla olumlu boyanma görülür (4,8,9). İmmunhistokimyasal olarak bu hücrelerden CIS olanların sitoplazmaları ferri-

* GATA Haydarpaşa Eğitim Hastanesi Patoloji ABD.

** Bu makale IX Ulusal Patoloji Kongresinde sözel ön çalışma olarak sunulmuştur (İZMİR 1990).



Resim 1: a: Seminifer tübülde granüle sitoplazmalı hücreler (H&E x 200).
b: Seminifer tübülde granüle sitoplazmalı PAS pozitif hücreler (H&E x 100).

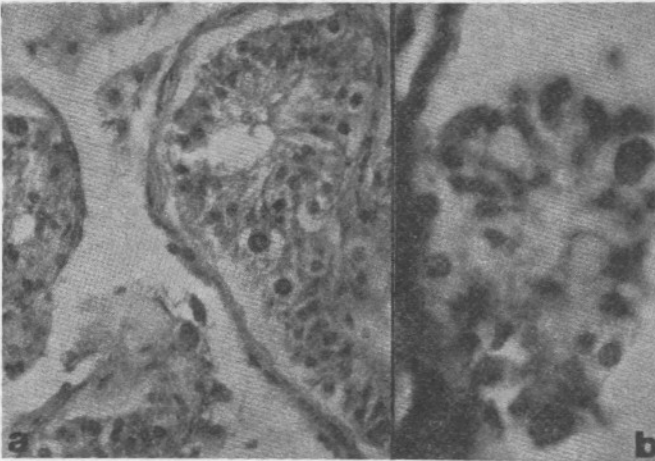


Resim 2: CIS tanılı bir olguda Ferritin pozitif hücreler
a: Ferritin x 100, b: Ferritin x 400.

tin pozitif boyanmaktadır (2,6).

MATERYAL VE METOD

GATA Haydarpaşa Eğitim Hastanesi Patoloji Anabilim Dalında 1986-1991 yılları arasında tanı almış 200 inmemiş testis olgusunu retrospektif olarak inceledik. Bunların parafin bloklarından tekrarlanan kesitlerine hematoxilen-eosin (HE) ve periodik asit schiff (PAS) boyası uyguladık. PAS pozitif olgulara immunhistokimyasal olarak ferritin uygulandı. Immunhistokimyasal çalışma için biotin-streptoavidin immun peroksidaz tekniği ile monoklonal ferritin antikoru (Biogenex Lab. San Ramon USA) pozitif ve negatif kontrol kesitleri kullanıldı. Bulgular ışık mikroskopunda değerlendirildi.



Resim 3: a: Normalden 2-3 kat iri, berrak sitoplazmalı displazik hücreler (H&E x 200).
b: PAS negatif displazik hücreler (PAS x 400).

BULGULAR

Olguların 147'si inguinal kanalda, 33'ü abdomende yer almaktaydı. 20'sinin ise yerleşimini belirleyemedik. En büyük olgumuz 37, en küçük olgumuz ise 12 yaşında olup 20-23 yaş gurubunda 180 olgu bulunmaktaydı. Yaş ortalaması 21,4 olarak tespit edildi. Olguların 35'inde PAS ile olumlu boyanma saptadık (Resim 1). PAS pozitif olguları, sitoplazmalarında izlenen granüllere göre kaba ve ince granüllü diye iki bölüme ayırdık. PAS pozitif olgulara immunhistokimyasal olarak ferritin uyguladık. Ferritin pozitif boyanan 13 olguyu CIS olarak değerlendirdik (Resim 2). Bunun yanı sıra PAS ile olumlu boyanmayan, iri, koyu, kaba kromatinize ve düzensiz konturlu nükleuslu, dar sitoplazmalı displazik görünümde hücreler izledik (Resim 3). Ayrıca yaşları 20 ila 21 arasında olan 12 olguda bazı tübüllerde spermatogenezis gözledik. Hemen tüm testislerin tübül basal membranlarında değişik derecelerde kalınlaşma görüldü. Diğer histopatolojik değişikliklerin yıllara göre dağılımı Tablo 1'de verilmiştir.

11 yaşında orşiopeksi uygulanan 1 olguda 34 yaşında teratokarsinom, 6 ve 13 yaşlarında bilateral orşiopeksi uygulanan diğer bir olguda da 37 yaşında seminom gelişmiştir. Ayrıca 12 yaşındaki bir olguda inguinal kanalda yerleşmiş seminom saptadık. 20 ve 27 yaşlarında 2 olguda da inguinal kanalda teratokarsinom tespit ettik.

TARTIŞMA

Testisin CIS'ı seminifer epitelin karakteristik bir anomali-sidir. Bir testiste CIS'lı tübüller, birkaç taneden tümünü tutabilen oranlarda değişebilir. CIS'lı testislerde diğer tübüllerde, normal seminifer epitel ya da spermatogenik yetmezliğin değişik dereceleri bulunabilir. Bazen bir tübülde spermatogenezis ve CIS arasında geçiş bölgesi görülebilir (1). Bazı olgularımızda CIS izlenen tübüllerde normal görünümde spermatogoniumlar izlendiği gibi spermatositik arrest gösteren testislerde de CIS'lı tübüller izlenmiştir.

Çeşitli araştırmacılar tarafından CIS'lı olgularda PAS özel boyasıyla immunhistokimyasal olarak HCG, AFP, Ferritin ve Plasental Alkalen Fosfataz boyama teknikleri uygulanmıştır. Bunlardan PAS, Ferritin ve Plasental Alkalen Fosfatazdan olumlu sonuçlar alındığı bildirilmektedir (1,2,6,8,9,11).

Tablo 1: İnmemiş Testislerde Histopatolojik Değişiklikler

	1986 20 Olgu	1987 19 Olgu	1988 25 Olgu	1989 36 Olgu	1990 50 Olgu	1991 50 Olgu
CIS	1	2	2	2	3	3
Displazik hücre	8	9	9	17	16	17
Sertoli cell only sendrom	10	12	15	20	34	35
Spermatositik arrest	10	7	10	16	16	15
Fokal spermatogenez	1	1	-	-	4	6
Karsinom	-	-	1	1	1	2

Bizde araştırmamızın bu aşamasında PAS boyası ve immunhistokimyasal metod olarak Ferritin uyguladık ve olumlu sonuç aldık.

HALM ve arkadaşları abdominal ve inguinal yerleşimli inmemiş testislerin hemen hemen tamamında seminom geliştiğini, orşiopeksi yapılanlarda ise seminom gelişme oranının % 40'a düştüğünü, bunlarda daha çok teratokarsinoma görüldüğünü bildirmişlerdir (4). Orşiopeksi uygulanan 11 yaşlarındaki olgumuzda 34 yaşında teratokarsinom, 6 ve 13 yaşlarında bilateral orşiopeksi uygulanan bir diğer olgumuzda ise 37 yaşında seminom gelişmiştir.

Araştırmacılar inmemiş testislere immun histokimyasal yöntemle ferritin ve PAS özel boyası uygulamışlardır. PAS ile uyumlu boyananlarda sitoplazmada kaba ve ince granüller gözleyerek, bunlara ferritin uygulamışlar, kaba granüllü olanlarda olumlu boyanma, ince granüllü olanlarda ise olumsuz boyanma gözlemişlerdir. Kaba granüllü olanlara CIS tanısı korken, ince granüllülerden ikinci tip germ hücresi olarak bahsetmektedirler (2,6). Bu çalışmada incelenen 200 testis olgusunun 35'inde PAS ile olumlu boyanma gözlemlendi. Tüm PAS pozitif olgulara ferritin uyguladık. Bu olgularımızdan PAS ile kaba granüllü görülenler ferritin pozitif olarak boyandı. Ferritin pozitif 13 olgumuzu CIS olarak değerlendirdik. Genel Popülasyonda CIS'in görülme sıklığının % 1'den az olduğu bildirilmektedir (7). İnmemiş testislerde ise bu oran % 2-8 arasında değişmektedir (1,2,3,7). Biz çalışmamızda, bu oranı 200 olguda 13 vak'a ile % 6,5 bulduk. Bizim çalışmamız, genellikle 20-23 yaş grubunda (% 92) olduğu için genel popülasyonu yansıtmamaktadır.

ANEİROS ve arkadaşları 117 prepubertal inmemiş testis olgusunun 4'ünde CIS'dan farklı görünümde atipik germ hücreleri gözlemişlerdir. Bunların normal germ hücrelerinden 2-3 kez, immatür sertoli hücrelerinden 4-5 kez daha büyük olduğunu, nükleuslarının kaba ya da ince granüle görünümde, kimisinin nükleollerinin belirgin olduğunu, PAS ve ferritin ile olumlu boyanma olmadığını belirlemişler ve bunların yaklaşık 4 yıllık takiple malign potansiel göstermediğini bildirmişlerdir (2). Aynı özellikteki hücrelerden Özen ve arkadaşlarının yaptığı 90 olguluk çalışmada da bahsedilmiş ve 4 olgu izlemişlerdir. Ayrıca bunların displazik ya da matür-

rasyondaki küçük bir bozukluk sonucu gelişebileceği düşünülmektedir (10). Biz de 76 olguda yukarıdaki tanımlanan hücrelerden gözledik. Bunları displazik hücreler olarak değerlendirdik. Bu çalışmada gözlenen displazik hücreli olguların fazla oluşu, bize inmemiş testis yaş grubunun yaş ortalamasının (yaş ortalaması 21,4) yüksek olması nedenini düşündürmektedir.

Sonuç olarak, post pubertal inmemiş testis olgularında karsinom riski yüksek olup bu olguların biopsi ve orşiektomi materyallerine PAS ve mümkünse ferritin ya da plasental alkalen fosfataz özel boyaları uygulanmalı ve CIS yönünden dikkatle değerlendirilmelidir. CIS tanısı konanlara mutlaka orşiektomi yapılmalıdır. Sadece 0-2 yaş gruplarına orşiopeksi uygulanmalı ve kontrol altında tutulmalıdır. Ayrıca displazik hücrelerden karsinom gelişmesi kesinlik kazanmamasına karşın bu tür olguların dikkatli değerlendirilmesi uygun olur.

KAYNAKLAR

- ANDERSON CK: Carcinoma in-situ of the Testis. J. of Pathol vol 155: 3-5 (1988).
- ANEİROS J., ZULUAGA A., LOPEZ J., CARACUEL M., GOMEZ M.: Atypical Germ Cells in Prepubertal Cryptorchid Testes. British Journal of Urology, 60 258-260 (1987).
- GIWERCMAN 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, Vol. 142 (October) 998-1001 (1989).
- HALME A., KELLOKUMPU-LETINEN T., TEPPÖ L.: Morphology of Testicular Germ Cell Tumours in Treated and Untreated Cryptorchidism. British Journal of Urology, 64 78-83 (1989).
- HORGREAVE T.B.: Carcinoma In-situ of the testis. British Medical Journal, 293 1389-90 (1986).
- JACOBSEN G.K., JACOBSEN M., CLAUSEN P.P.: Ferritin as a Possible Marker Protein of Carcinoma In-situ of the Testis. Lancet II, 533-534 (1990).
- JORGENSEN N., MÜLLER J., GIWERCMAN A., SKAKKEBAEK N.E.: Clinical and Biological Significance In-situ of the Testis. Cancer Surveys Vol. 9 (2), 287-302 (1990).
- KOIDE O., IWAI S., BABA K., IRI H.: Identification of Testicular Atypical Germ Cells by an Immunohistochemical Technique for Placental Alkaline Phosphatase. Cancer, 60 1325-1330 (1987).
- LOFTUS B.M., GILMARTIN L.G., O'BRIEN M.J., CARNEY D.N., DARVEN P.A.: Intratubular Germ Cell Neoplasia of the Testis. Human Pathology, Vol 21 (9) 941-948 (1990).
- ÖZEN H., AYHAN A., ESEN A., ERGEN A., DOĞAN A., RUACAN S., REMZİ D.: Histopathological Changes in Adult Cryptorchid Testes. British Journal of Urology, 63 520-521 (1989).
- SKAKKEBAEK N.E., BERTHELSSEN J.G., MÜLLER J.: Carcinoma In-situ of the Undescended Testis. Urology Clinics of North America. 9 (3) 377-385 (1982).
- WALSH P.C., GITTERS R.E., PERLMUTTER A.D., STANEY T.A.: Campbell's Urology, Vol 2, Fifth Ed. Philadelphia, London, Toronto. WB Saunders Comp. P: 1947-68 (1986).