

T.C.
SSK İZMİR EĞİTİM HASTANESİ
PATOLOJİ BÖLÜMÜ
Şef: Doç. Dr. Hakan POSTACI

**TESTİKÜLER SEMİNOMLARDA
HİSTOPATOLOJİK PARAMETRELER VE PAS
BOYAMA YÖNTEMİ İLE İNTRATUBULER GERM
HÜCRELİ NEOPLAZİ (ITGCNU) VARLIĞININ
DEĞERLENDİRİLMESİ**

(Uzmanlık Tezi)

Dr. Duygu BÜYÜKKEBABÇI

İZMİR – 2000

T.C.
SSK İZMİR EĞİTİM HASTANESİ
PATOLOJİ BÖLÜMÜ
Şef: Doç. Dr. Hakan POSTACI

**TESTİKÜLER SEMİNOMLARDA
HİSTOPATOLOJİK PARAMETRELER VE PAS
BOYAMA YÖNTEMİ İLE İNTRATUBULER GERM
HÜCRELİ NEOPLAZİ (ITGCNU) VARLIĞININ
DEĞERLENDİRİLMESİ**

(Uzmanlık Tezi)

Dr. Duygu BÜYÜKKEBABÇI

İZMİR-2000

İÇİNDEKİLER

GİRİŞ.....	1
GENEL BİLGİLER.....	2
GEREÇ VE YÖNTEM.....	17
BULGULAR.....	18
TARTIŞMA.....	31
SONUÇLAR.....	37
KAYNAKLAR.....	38

GİRİŞ

Seminom, en sık görülen testiküler germ hücreli tümördür. Klasik ve anaplastik olmak üzere iki ana grupta incelenmektedir. Yakın zamana kadar seminomların 3. ana grubu olarak değerlendirilmiş olan spermatositik seminom ise, son zamanlarda farklı klinik ve histopatolojik özellikleri nedeni ile klasik seminomun iyi diferansiye varyantı olarak kabul edilmektedir.

Çalışmamızda, testiküler seminom tiplerinde klinik ve histopatolojik parametreler değerlendirilmiş ve testiküler germ hücreli tümörlerin prekürsör lezyonu olarak kabul edilen İntratubuler germ hücreli neoplazi (ITGCNU) varlığı ve Periodic-Asid Schiff (PAS) özel boyasının ITGCNU deki yararlılığı araştırılmıştır.

GENEL BİLGİLER

Testis tümörlerinin yaklaşık %95'i germ hücre orijinlidir (1). Baskın olarak genç erkeklerde ve ortalama 30 yaş civarında görülür. Hastaların yaş ortalaması 30'dur. Bilinmeyen nedenlerle, 20. yüzyılda testiküler germ hücre tümörlerinin insidansı progresif olarak artmıştır. Amerika'da beyaz popülasyondaki insidansı her 100.000 erkek için 5-6'dır (2,3). Bazı çalışmalarda in utero östrojene maruz kalma, ailede meme kanseri öyküsü, erken doğumun bazı HLA haplotipleri, Marfan sendromu, Down sendromu ve displastik nevüs sendromu ile birlikteliğe dikkat çekilmiştir. Sigara içimi, alkol alımı, radyasyona maruz kalma ve vazektominin, testiküler germ hücreli tümör gelişimine etkisinin bulunmadığı kesinlik kazanmıştır.

Testiküler germ hücreli tümörlerle ilişkisi iyi tanımlanmış durumlar şunlardır;

- 1-Kriptorşidizm,
- 2-Hastada daha önceki testiküler germ hücreli tümör varlığı,
- 3-Testiküler germ hücreli tümör aile hikayesi,
- 4-Bazı interseks sendromları,
- 5-Oligospermik infertilite (2).

Kriptorşidizm 500 erkekte 1'inde görülür (4). Testiküler germ hücreli tümörler için en iyi bilinen risk faktörüdür. Çoğu seride, vakaların yaklaşık %10'u düzeltilmiş ya da varolan kriptorşidizmle birlikte (4,5). Kriptorşid hastalar arasında testis kanseri riskinin genel popülasyondan 10-14 kat fazla olduğu belirtilmekle birlikte, son yayınlar 4 kat artmış riskten söz etmektedir (6). Malignite insidansı abdominal testislerde, inguinal testislere göre daha fazladır. Bu hastalarda en sık görülen testis tümörü seminomdur (1). Mekanizma açık olmamakla birlikte, kriptorşidizmin, genitoüriner sistemin jeneralize embrional gelişim bozukluğu için bir marker olduğu düşünülmektedir. Kriptorşidizmin diğer genitoüriner sistem anomalileri ile birlikteliği ve unilateral kriptorşidizmli hastalarda bilateral olarak testiküler germ hücreli tümör yüksek riskinin saptanması bu savı destekler (2). Kriptorşidizm tedavisi ile testis tümörü gelişimi arasındaki süre ortalama 20 yıl olarak bulunmuştur. Fakat invaziv tümör, gelişim bulgularından uzun bir süre önce saptanabilir (7). Prekürsör lezyon olan ITGCNU'ü (intratubuler germ hücreli neoplazi-sınıflandırılmayan) değerlendirmek için yapılan testiküler biopsilerin, kriptorşid hastalar için oldukça değerli olduğu görülmektedir. ITGCNU, bu hastaların %2-8'inde saptanır (2). ITGCNU saptanan hastaların izlem çalışmaları ile invaziv testiküler germ hücreli tümör gelişiminin 5 yılda yaklaşık %50 oranında olduğu bildirilmektedir (2,7). Biopsilerin bilateral olarak ve 18-20 yaşları arasında yapılması önerilmektedir (2). Ancak 10 yaşında prepubertal kriptorşid çocukta adult ITGCNU hücrelerine benzer, atipik germ hücreleri saptanmış ve 10 yıllık izlem sonunda invaziv germ hücreli tümör geliştiği bildirilmiştir (7).

Testiküler germ hücreli tümör hikayesi olan hastalarda, rezidüel testiste germ hücreli tümör gelişme riski artmıştır. Bu risk, özellikle rezidüel testis kriptorşid ve atrofik ise belirgindir. Metakron testis tümörleri arasındaki interval 10 yıldan

fazla olabilir. Bazıları senkron olabilirler ve ikinci tümörlerin %50'si 3-5 yıl içinde gelişir. Rezidüel testisten yapılan biopsi, ikinci primer testiküler germ hücreli tümör için riski saptamada yararlı bir metoddur (2).

Bazı testiküler germ hücreli tümörlerin ailesel zemini olduğuna ilişkin kanıtlar vardır. Bu hastaların 1. derecede akrabalarında, testis tümörü insidansı %2 iken, kontrol grubunda %0.4'dür. Aile hikayesinin bulunması, bilateral testis tümörleri için de risk artışına neden olur. Geniş bir seride bu vakaların %8-14'ünde bilateral testis tümörü saptanmıştır (2).

Belirli interseks sendromlarında germ hücreli tümörler için risk artışı tanımlanmıştır. Y kromozomu taşıyan gonadal disgenezisli hastalarda, çoğunluğunu gonadoblastomanın oluşturduğu testiküler germ hücreli tümör gelişimi yüksek orandadır. Testiküler feminizasyon vakalarında daha düşük oranda olsa da risk artışı bildirilmiştir. Bu hastalarda tümörlerin çoğu dişi sekonder seks karakterlerinin gelişiminden sonra oluşur. Gonadal biopsi ITGCNU'yi saptamakta başarılı olabilir (2).

İnfertilite, testis tümörü birlikteliği nadir olarak bildirilmektedir. İlk kez Skakkebaek biopsilerinde ITGCNU saptanan iki infertil erkekte daha sonra germ hücreli tümör gelişimini saptamıştır. Daha sonraki bir çalışmada 826 infertil erkekten alınan biopsilerde, 9 hastada ITGCNU saptanmış (%1.1), bunlardan 4'ünde 5 yıl içinde invaziv tümör gelişmiştir (8). İnfertilitenin testis tümörleri için yüksek risk oluşturduğuna ilişkin kuşku yoktur. Bu hastaların yaklaşık %1'inde ITGCNU belirlenir (2).

GERM HÜCRELİ TÜMÖRLERİN SINIFLANDIRILMASI

Tüm neoplazmlar, davranışı ve gösterdiği farklı paternler açısından geniş bir spektruma sahiptir. Eski sınıflandırmalar morfolojik görünüm temelinde yapılmıştır. Ancak tümörün orijin aldığı dokuya göre yapılan sınıflandırma daha uygundur. Tümör histogenezi, tümör davranışının en önemli göstergesidir. Günümüzde de tümör sınıflandırmaları bu şekilde yapılmaktadır (9).

Testisin germ hücreli tümörleri için yaygın olarak kullanılan 2 klasifikasyon modifiye WHO sınıflandırması ve BTTP (British Testicular Tumour Panel) sınıflandırmasıdır. Tablo 1'de iki sınıflandırma karşılaştırılmaktadır (2).

Germ hücreli tümörlerde ilk ve en önemli ayırım 2 büyük kategori arasındadır. Bunlar, seminom ve nonseminomatöz germ hücreli tümörler (NSGCT) şeklindedir. Her iki gruptaki tümörlerin tümünün testisin germinal (seminifer) epitelinden geliştiği düşüncesi genel fikirdir (1).

Modifiye WHO Klasifikasyonu	BTTP Klasifikasyonu
<u>Bir histolojik tip içeren tümörler</u>	
Seminom	Seminom
Spermatositik seminom	Spermatositik seminom
Embrional karsinom	Malign teratom, indifferansiye (MTU)
Yolk sak tümörü (adult tip)	MTU
Yolk sak tümörü (çocukluk çağında görülen tip)	Yolk sak tümörü
Teratom	Teratom, diferansiye (TD)
Matür	TD
İmmatür	Malign teratom, intermediate (MTI)
Malign komponent içeren tip	-
Koriokarsinom (pür)	-
<u>Mikst germ hücreli tümörler</u>	
Embrional karsinom & Matür ve/veya immatür teratom	MTI
Yolk sak tümörü & Matür ve/veya immatür teratom	MTI
Seminom & teratom	Kombine tümör (seminom & TD)
Seminom & embrional karsinom	Kombine tümör (seminom & MTU)
Koriokarsinom & embrional karsinom	Malign teratom trofoblastik (MTT)
Koriokarsinom & teratom	MTT
Koriokarsinom & seminom	Kombine tümör (MTT & seminom)

Tablo 1: Modifiye WHO sınıflandırması ve BTTP (British Testicular Tumour Panel) sınıflandırmasının karşılaştırılması

İNTRATUBULER GERM HÜCRELİ NEOPLAZİ

Germ hücreli tümörlere komşu intratubuler hücrelerdeki anormallikler ilk kez Wilms tarafından 1896 yılında tanımlanmıştır. 1972 yılında Skakkabeek, daha sonra germ hücreli tümör gelişen infertil erkeklerden alınan biopsilerle, bu atipik hücrelerin premalign olduğunu düşünmüş ve testiste "karsinoma in situ" terimini kullanmıştır (2,10,11,12,13). Ancak testisin germ hücreli tümörleri, gerçek karsinomlar olmadığından bu terim bazı yazarlarca kabul edilmemektedir. Bugün yaygın olarak kullanılan tanımlama "intratubuler germ hücreli neoplazi" şeklindedir (11,13).

Intratubuler germ hücreli neoplazi, testisin preinvaziv bir lezyonu olarak kabul edilmektedir (2,14). Disgenetik testisler, testis kanserli hastalarda kontrlatéral testis, kriptorşid ve subfertil testislerde tanımlanmıştır. Atipik germ hücreleri, puberteden önce ve ekstragonadal germ hücre tümörlü hastaların testislerinde saptanmıştır (2,14,15). ITGCNU, eğer rezidüel seminifer tubul bulunuyorsa, adultlarda spermatositik seminom hariç tüm invaziv germ hücreli tümörlerde görülmektedir (3,16,17,18,19). Testiküler germ hücreli tümörlerin çocukluk formları (pür yolk sak tümörü, matür teratom) ile birlikteliği tartışılmalıdır (1,2,14). İlginç olarak, ITGCNU'nin görünümü invaziv germ hücreli komponentin natürüne bakılmaksızın aynıdır (1,17).

ITGCNU, bazen testiküler bir tümörün yokluğunda bulunabilir. Bu olaya en sık olarak infertilitenin araştırılması ya da kriptorşidizmde uygulanan testis biopsisinde rastlanır (2).

1980 yılında Uluslararası Testiküler Germ Hücreli Tümör Sempozyumunda Dr. R.E.Scully tarafından önerilen ve kabul edilen intratubuler germ hücreli neoplazi sınıflandırması şu şekildedir (1);

I-Sınıflandırılmayan ITGCNU:

Bu seminifer tubullerin tabanında atipik germ hücrelerinin varlığını tanımlar (1). Bu evrede proliferasyon spesifik bir hücre tipini oluşturmadığından "sınıflandırılmayan" tanımlaması tercih edilmiştir. Atipik germ hücrelerinin sitogenetik ve ploidy paterni klasik seminom hücrelerine benzer (1,12). Ancak intratubuler atipik germ hücrelerinin, nonseminomatöz germ hücreli tümörlerin de öncü lezyonu olduğu bilinmektedir. Yaşın ilerlemesi ile birlikte, nonseminomatöz germ hücreleri tümör oluşturma kapasitesi, seminomatöz germ hücreleri tümör oluşturma kapasitesine göre azalmaktadır. Nonseminomatöz germ hücreli tümöre dönüşüm direkt olarak oluşabilir. Skakkabaek tarafından yapılan çalışmada 20'den fazla ITGCNU bulunan nonseminomatöz germ hücreli tümörde seminom içeren geçiş zonu izlenmemiştir. Ancak yaygın ITGCNU vakalarında, aynı testiste seminom ve nonseminomatöz germ hücreli tümör komponentlerinin bir arada oluşu bu bulguyu desteklemektedir. Intratubuler atipik germ hücrelerinin daha primitif embrional hücrelere regrese olma kapasitesi taşıdıklarına inanılmaktadır (12).

Intratubuler neoplazmda atipik germ hücreleri, spermatogonialardan daha büyüktür (ortalama nükleer $\text{çap } 9.7 \mu\text{m}$). İri, yuvarlak-ovoid şekilli nükleusun kromatin paterni kabadır ve birkaç nükleolus bulundurur. Orta miktarda berrak sitoplazma içerir (12,20). Mitoz sıktır. Sertoli hücreleri sıklıkla lümene doğru yer değiştirmiştir. Tubulun etkilenmiş segmentinde spermatogenez yoktur (2). Nadiren atipik germ hücreleri ile aynı tubul içinde görülebilir ve normal seminifer epitelle geçiş zonu oluşturur (12,20). Tipik vakada, tubuller, bazal membran ve normal sertoli hücreleri arasında tek sıralı atipik germ hücrelerinden oluşur. Tubuler bazal membran kalınlaşmıştır. Sertoli ve leydig hücrelerinin morfolojisi normaldir (12). Atipik germ hücre proliferasyonunun artması ile tubul tamamen bu hücrelerle doldurulur (16).

ITGCNU vakalarının büyük çoğunluğunda atipik germ hücreleri PAS (+), diastaz sensitiftir. Fakat benzer pozitiflik nonneoplastik spermatogonia ve sertoli hücrelerinde saptanabilir (2,12). Daha spesifik olan metod placent al alkaline phosphatase (PLAP) karşı olan antikorla immunohistokimyasal boyamadır (2). PLAP, gebeliğin ilk trimestrinde trofoblastlarca salgılanan fetal bir izoenzimdir. Bir yaşına kadar bazı normal infantil germ hücrelerinde saptanabilir (1). İlk kez 1953 yılında McKay ve arkadaşlarınca germ hücreleri için bir marker olarak tanımlanmıştır. Son zamanlarda seminom ve nonseminomatöz germ hücre tümörlü hastaların serumlarında saptanmıştır. İntratubuler germ hücreli neoplazide, PLAP immunoreaktivitesi %90-100 arasında bulunmuştur (15). PLAP pozitifliği membranöz patern gösterir (14). PAS'ın aksine PLAP pozitifliği nonneoplastik spermatogonialarda bulunmaz ancak çok nadir vakada, spermatositlerde fokal PLAP pozitifliği görülmüştür (2).

II-Ekstratubuler yayım gösteren ITGCNU:

Bu kategoride, atipik germ hücrelerinin interstisyel komponenti mevcuttur. Hücreler tubullerde görülen atipik germ hücrelerine benzer (1). Stromal invazyon, testiküler tümör patogenezinde önemli bir basamaktır. Atipik germ hücrelerinin klinik olarak saptanabilen tümör oluşmadan önce, uzun yıllar tubuller içinde kalabildikleri düşünülmektedir. Ancak çoğu hızlı büyüyen tümörlerdir ve bu süre nadiren bir yıldan uzundur (13). Tümör hücreleri, seminifer tubullerin duvarını invaze ederek interstisyuma geçerler. Mikroinvazyon, testisin değişik alanlarında multifokal olarak meydana gelir ve lenfositik reaksiyonun başlangıç noktasıdır.

Testis biopsi materyallerinin Bouin solusyonu ile fikse edilmesi intratubuler ve mikroinvaziv germ hücreli neoplazinin histolojik tanısı için büyük önem taşımaktadır. Yavaş penetrasyonu ve büyük bloklara sertleştirici etkisi nedeniyle, orşiektomi materyallerinde Bouin solusyonu formalinle kombine edilebilir. PLAP la belirgin immunohistokimyasal boyanma, mikroinvazyonun saptanmasında yararlıdır (13,21).

III-Intratubuler seminom:

Seminom hücrelerinden ayırt edilemeyen atipik germ hücreleri tubulleri doldurmuş ve normal germ hücreleri ile sertoli hücrelerinin tamamen yerini

almıştır (1). ITGCNU'da neoplastik hücreler dilate olmayan ya da atrofik tubullerin bazalinde yer alır. İntratubuler seminomda ise tubullerde distansiyon ve tümör hücrelerince total bir tutulum vardır (3).

Bu grup neoplazi klasik, spermatositik veya trofoblastik dev hücreli olarak subgruplara ayrılabilir (1).

IV-Intratubuler embriyonal karsinom:

Tubuller, embriyonal karsinomdakine benzer, anaplastik tümör hücreleriyle doldurulmuştur. Bu lezyonda santral nekroz foküsleri yaygındır (1).

V-Diğer formlar:

Mostofi tarafından Yolk sak tümörü ve koriokarsinomun intratubuler evresi tanımlanmıştır (3).

SEMİNOM

Seminom, testiküler germ hücreli tümörlerin en yaygın formudur ve tüm vakaların yaklaşık %30-50'sini oluşturur (22). Nonseminomatöz tümörlere göre daha yaşlı popülasyonda görülür. Hastaların yaş ortalaması yaklaşık 40'dır (2,3). Çoğunluğu testiste görülmekle birlikte, bu tümörler, vücudun orta hattı boyunca mediasten, retroperiton, sakrokoksigeal bölge ve pineal gland gibi diğer lokalizasyonlarda da gelişebilir (22). Hastaların %80-90'ında ilk semptom, testiste büyümedir. Testiküler ağrı, vakaların %10-20'sinde bulunur. Ara sıra retroperitoneal metastaza bağlı bel ağrısı görülür (1,2).

Klinik evre I seminomlu hastaların %10'unda, metastaz bulunan hastaların %25'inde serum human chorionic gonadotropin (HCG) seviyesi hafif-orta düzeyde yükselmiştir. Testiküler ven HCG düzeyi, hastaların daha büyük bölümünde yüksektir. Serum HCG yüksekliği, tümörde trofoblastik hücrelerin varlığı ile koreledir. Alpha fetoprotein (AFP), seminom hücrelerince oluşturulmaz. Pür seminomlarda, yüksek serum AFP düzeylerinin varlığı, genellikle non seminomatöz komponentin göstergesidir. Bununla birlikte hafif AFP yüksekliği, metastatik hepatik tutulumu içeren karaciğer hastalığını yansıtabilir (2).

Seminomlar iki ana formda incelenir (1);

1. KLASİK SEMİNOM:

Seminom vakalarının %93'ünü oluşturur (1). Makroskopik olarak, gri-beyazdan sarı renge değişen multinodüler ya da solid kitle şeklindedir. Nekroz genellikle fokaldır fakat yaygın da olabilir (1,2,3). Kistik değişiklik ve kanama genellikle görülmez. Bunların varlığında nonseminomatöz komponentten şüphelenilmeli ve tümörün tamamı örneklenmelidir (1). Tunica albuginea ve epididime yayım vakaların %10'undan azında görülür (2). Karakteristik histolojik özellikler, lenfoid infiltrat içeren fibröz trabeküllerle ayrılmış diffüz hücre tabakalarının varlığıdır (1,2,3). Bazı seminomlar kordon benzeri patern oluştururlar. Sıklıkla tümörün periferinde, seminifer tubulleri çevreleyen fakat tahrip etmeyen neoplastik hücreler şeklinde interstisyel patern vardır. Bazı vakalarda tubuler kanama neoplazmin periferinde devam eder. Tümörde interstisyel fibrozis, seminom hücrelerinin küçük yuvalar oluşturmaya yol açar (2). Tümör hücreleri, uniform, bol berrak, soluk eozinofilik sitoplazmalı ve sitoplazmik membranları iyi sınırlıdır (3,18). Hücreler birbirine yakın yerleşirler. Bol sitoplazmalı olduklarından nükleoluslar üst üste binmez (2). Nükleolusları büyüktür, santralde lokalizedir ve kümelenmiş kromatin paterni seçilir. Nükleolus belirginliği, eozinofilik boyanma paterni, elonge şekilleri ve irregüler konturları nedeniyle karakteristik bir görünüme sahiptir (1). Seminom hücresindeki berrak sitoplazma, bol miktardaki glikojen partiküllerinin sonucudur (3). Lenfoid infiltrasyon tüm seminomlarda bulunur ve fibröz trabeküllerin içinde ve/veya çevresinde en yoğundur (1,2,3,23). Fakat neoplastik hücrelerle iç içe olarak da görülür (2). Germinal merkez oluşumu bazı vakalarda bulunabilir (2,3). Bazı araştırmalar, tümörlerde mononükleer hücre infiltrasyonu

yoğunluğunun bu hastaların prognozu ile korele olduğunu göstermiştir. Yapılan çalışmalar, seminom vakalarının çoğunda tümör lobülleri arasındaki ve içindeki baskın infiltrate hücrelerin T₈ lenfositleri olduğunu göstermiştir. T₈ lenfositleri hem supresör, hem de sitotoksik fenotip içerdiğinden bunların seminomdaki fonksiyonel önemini saptamak güçtür. Wei ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, bazı lenfositler intakt tümör hücreleri ile direkt ilişkili iken, lenfositlerle ilişkili diğer tümör hücrelerinde değişik derecelerde hasar gösterilmiştir. Tümör hücrelerindeki erken hasarın sıklıkla lenfositlerle ilişkili alanlarda olduğu, lenfositlerle ilişkili stromal hücrelerde ise herhangi bir değişiklik görülmediği belirtilmiştir. Bu çalışmadaki morfolojik bulgular, seminomda infiltratif lenfositlerin, tümör hücrelerine karşı sitotoksik olabileceğini düşündürmektedir (23).

İnsan malign tümörlerinde, granümatöz reaksiyon nadir bir bulgudur (23). Ancak bu gibi granümatöz reaksiyon seminomların %30-50'sinde saptanabilir (2,3,23). Saçılmış epiteloid histiosit kümelerinden, karakteristik Langhans dev hücreleriyle birlikte granülomlara kadar değişir. Yoğun granümatöz reaksiyon, nadir vakalarda, alttaki neoplazmın hemen tüm kanıtlarını silerek granümatöz orşit yanlış tanısına yol açabilir (2,3). Vakayı granümatöz orşit olarak kabul etmeden önce, rezidüel seminom hücreleri için yoğun granümatöz orşitli testisin tüm alanlarını dikkatli incelemek gerekir. Bu durumda, rezidüel seminom hücrelerini saptamak için PLAP boyası yardımcı olabilir (2).

Ödem, seminomlarda ortaya çıkabilir. Bu patern yolk sak tümörünün mikroskopik paternine benzer. Ayırım genellikle, tümörün paterninin tipik seminomatöz görünümü temelinde konulabilir. Ödematöz seminomda kistik alanlar daha irregüler görünümündedir. İntrakistik olarak seminomatöz hücreler ve ödem sıvısı vardır (2,3).

Tüm seminomların %10-20'sinde trofoblastik komponentlere doğru fokal diferansiyasyon görülür (1,2,3). Bazen bu hücreler multinükleasyon ve/veya intrasitoplazmik lakün özellikleri ile açıkça sinsitiotrofoblastik görünüme sahiptir (2). Bu dev hücreler izole ya da sinsityal kitleler oluştururlar. Sıklıkla kan damarları ile ilişkilidirler ve çevrelerinde hemoraji odakları bulunur (1). Diğer vakalarda, mononükleer hücreler olarak çevre seminom hücrelerinden daha büyüktürler. Sitotrofoblastların yokluğu yanında, nodüler proliferasyon oluşturmamaları ile koriokarsinomdan ayrılır (2). Bu hücrelerin HCG içerdikleri gösterilmiştir. Bazı seminomlu hastalarda, koriokarsinomatöz komponentin yokluğunda yüksek serum HCG düzeylerine sahip olmalarını da açıklar (1,3). Sinsitiotrofoblastik hücrelerin varlığının, seminomun prognozuna etkisi tartışmalıdır. Bazı çalışmalarda yüksek serum HCG düzeyi veya morfolojik olarak sinsitiotrofoblastik hücrelerinin varlığının sağ kalım oranını düşürdüğü gösterilmiştir. Ancak bunu desteklemeyen çalışmalar da vardır (24). Herhangi bir etkisi bulunsa da nispeten küçük düzeydedir ve terapötik yaklaşımı değiştirmez (3).

Seminom hücreleri, immunohistokimyasal olarak PLAP, vimentin ve ferritin ile reaktivite gösterirler (1,25,26). PLAP ile boyanma büyük oranda membranözdür (2). Bununla birlikte intrasitoplazmik veya perinükleer boyanma ara sıra görülür (27). Bazı tümör hücrelerinde keratin 8 ve 18 için immunreaktivite tanımlanmaktadır (3). HCG immunreaktivitesi trofoblastik hücreleri açığa çıkarır (28). Sitoplazmik glikojen içeriği nedeniyle PAS ile pozitif boyanma elde edilir (1).

2.ANAPLASTİK SEMİNOM:

İlk kez 1973 yılında Mostofi, her büyük büyütme alanında (BBA) 3 veya daha fazla mitoz içeren, klasik tipin özelliklerine sahip ve daha agresif klinik gidiş gösteren seminomları bu grup altında toplamıştır (1,3,29,30,31). Diğer kriterlerin ise daha subjektif tespit ve takipten kolayca etkilenebilir olduğunu belirtmiştir (31).

Anaplastik seminomlar, tüm seminom vakalarının %5-15'ini oluşturur. Makroskopik olarak klasik seminomdan ayırdedici bir özelliği yoktur. Hücreler, klasik seminomdaki hücrelere göre daha büyük ve veziküler nükleus bulundurulur (30). Ultrastrüktürel düzeyde ise bu iki gruptaki hücreler benzerdir (31).

Anaplastik seminomun prognozu, klasik seminoma göre daha kötüdür. Marier ve Sulak, 10 yıllık sağ kalım oranını klasik seminom için %90, anaplastik seminom için ise %70 olarak bildirmişlerdir. Ancak bazı yazarlar, aynı klinik evredeki klasik ve anaplastik seminomlu hastaların sağ kalım oranlarının birbirine yakın olduğunu belirtmektedirler (1,32).

Tüm seminomların %80'inden fazlası, her BBA'da 3 veya daha fazla mitozla sahiptir. Bu nedenle anaplastik seminom tanısı için, bu mitotik eşiğin her büyük büyütme alanında 6 veya fazlasına çıkarılması ve nükleer hiperkromazi, nükleer boyut, pleomorfizm ve nekroz yoğunluğu gibi morfolojik kriterlerle kombine edilmesi gerekliliği savunulmaktadır (1,29,33).

SPERMATOSİTİK SEMİNOM

Spermatoitik seminom ilk olarak, 1946 yılında Masson tarafından, yaygın olarak görülen klasik tipten farklı histolojik bir varyant olarak tanımlanmıştır (2,34,35,36). Literatürde farklı serilerde insidansı %1.7-12 arasında değişir (1,2,34,35). Birçok özelliği ile klasik seminomdan farklıdır (Tablo 2). Klasik seminoma göre daha ileri yaşta görülür. Hastaların büyük çoğunluğu 45 yaşın üzerindedir (37) ve ortalama görülme yaşı 50-60 arası olarak saptanmıştır (2,34,35,37,38). Çocuk ve adolesanlarda bildirilmemiştir (36). Klasik seminomun aksine ekstratestiküler alanlarda görülmez (1,2,34,35,37). Daima pür formda saptanır (34). Çoğu hastada birkaç yıldır varolan ağrısız testiküler büyüme mevcuttur (2,34). Klasik seminoma göre semptomları daha az ve uzun sürelidir (39). AFP ve HCG yüksekliği, spermatoitik seminomda görülmez

(34,36). Bilateral tutulum vakaların %9'unda saptanır. Genellikle senkron değildir. Kriptorşidizmle ilişkisi görülmemektedir (2,34).

Masson, spermatositik seminomun spermatogonia ve primer spermatositlere benzer hücrelerden oluştuğunu belirtmiştir (34,37,40). Son çalışmalar da Masson'un bulgularını destekler nitelikte olup, patolojik ve klinik olarak klasik seminomdan farklı ve onun iyi diferansiye varyantı olduğunu ortaya koymuştur (34). Spermatositik seminom makroskopisi karakteristik olup, soluk, grimsi beyaz renkte, yumuşak, ödematöz ve bazen jelatinöz kıvamdadır (1,2,3,36,38).

Tümörlerin çoğu oldukça büyüktür. Çapı 10 cm'den büyük tümörler nadir değildir. Tümörler genellikle iyi sınırlıdır, ara sıra kapsül görülebilir (34,36). Nodülerite yaygın olarak görülen bir özelliktir (2,36). Bazı tümörler, testis içinde multifokaldır (34). Santral süngerimsi alanlar, hatta kavite oluşumu bulunabilir (36). Nekroz ve hemoraji odakları, büyük tümörlerde ara sıra saptanabilir (2,36,39). Tunica albuginea invazyonu sıktır (34,36). Birkaç büyük tümörde epididim infiltrasyonu bildirilmiştir (34).

Mikroskopik olarak, yuvarlak hücrelerden oluşmuş diffüz tabakalar, ödematöz alanlarla ayrılmıştır (2,3,36). Ödem yoğunsa küçük yuvalar oluşturan hücre grupları psödoglanduler veya trabeküler patern gelişebilir (2,3,34,36). Ödem sıvısı, küçük kistik alanlar veya büyük gölcükler oluşturabilir (34). Seminom için karakteristik olan lenfositler zengin fibrovasküler septasyon bulunmaz ancak az miktarda perivasküler lenfoid infiltrasyon izlenebilir (2,34,36). Granülomatöz reaksiyon görülmez (1,2,3,35,39,41). Vasküler invazyon ara sıra saptanır (34).

Spermatositik seminomun en ayırt edici özelliği belirgin pleomorfizmdir. Hücreler genelde uniform olarak yuvarlak nükleusludur. Fakat çapları 6-100 µm arasında değişir (1,2,3). Tümörde 3 hücre popülasyonu tanımlanmıştır;

- 1-Küçük lenfosit benzeri hücreler,
- 2-Orta büyüklükte hücreler,
- 3-Dev hücreler.

Küçük hücrelerin kromatini diffüz ve yoğundur. Sitoplazması lenfositlerden daha belirgindir (2,3,36,40). Kromatin karakteri hücre dejenerasyonunu düşündürür (2).

Orta büyüklükteki hücreler, baskın hücre popülasyonunu oluşturur. Sitoplazması H&E ile amfofilik görünümündedir (36,39).

Dev hücreler sıklıkla multipl nükleusludur (3,36). Orta büyüklükteki ve dev hücrelerdeki bazı nükleuslar, mitotik ayrılmanın erken dönemlerini düşündüren filamentöz görünüme sahiptirler (1,2,3,36,39,40). Nükleus belirginliği özellikle büyük hücrelerde görülür (36). Mitotik figürler çok sayıda olabilir (2,3,31,36).

	Spermatositik seminom	Klasik seminom
<u>Klinik:</u>		
Orijin alanı	Sadece testis	Testis, over, retroperiton, medisten, santral sinir sistemi
Kriptorşidizm ile birliktelik	Yok	%10
Yaş	54 (25-87)	41 (çocukluk çağı-85 (+))
Tüm testis tümörleri içinde yüzdesi	%2	%40
Klinik davranış	Sadece 1 vakada metastaz	Metastazlar yaygın
Diğer germ hücreli tümörlerle birliktelik	Yok	Yaygın
Testis sarkomu ile birliktelik	%5	Yok
<u>Mikroskopik:</u>		
Hücre boyutu	Küçük, orta, büyük	Orta
Nukleus	Sferik	İrregüler
Sitoplazma	Eozinofilik-amfofilik	Soluk eozinofilik-berrak
Sitoplazmik glikojen	Yok	Bol
Ödem	Sık	Yok
Lenfositik infiltrat	Kıt veya yok	Belirgin
Sinsitiotrofoblast	Yok	Ara sıra
Granulom	Yok	Ara sıra
PLAP	Nadir hücrelerde	Güçlü diffüz
ITGCNU ile birliktelik	Yok	Yaygın

Tablo 2: Klasik seminom ve spermatositik seminomun karşılaştırılması

İnterstisyel infiltrasyon paterni tümörün periferinde değişmez bir şekilde görülür (36). İntratubuler spermatositik seminom yaygın olarak saptanır (1,2,3,36). Bu odaklar muhtemelen tümörün ayrı nodüllerden meydana gelmesinde temel teşkil eder (1). Klasik seminomda yaygın olarak saptanan ITGCNU, spermatositik seminoma komşu tubullerde saptanmamıştır. Bu da spermatositik seminomun, diğer germ hücreli tümörlerden farklı bir hücre orijini olduğunu düşündürmektedir (1,3,35,36,37).

İmmunohistokimyasal olarak, tümör hücreleri PLAP reaktivitesi göstermez (34,35,36,37). Tümörde az sayıdaki hücrede görülebilen PLAP pozitifliğinin önemi ise açık değildir (35). Seminifer tubuller içinde gelişen spermatositik seminomda benzer boyanma paterni görülür (36). Spermatositik seminom hücreleri AFP, HCG, LCA, aktin ve desmin ile reaksiyon vermez (2,34,35,36). Düşük moleküler ağırlıklı keratinle bazı tümör hücrelerinde, inklüzyona benzer boyanma izlenir (35,36). Bu nonseminomatöz germ hücreli tümörlerde görülen diffüz güçlü sitoplazmik boyanmadan farklıdır (35).

Malign histolojik görünümüne rağmen, birkaç spermatositik seminom vakası hariç, metastatik yayım bildirilmemiştir. Metastaz saptanan birkaç vakada, primer tümör sarkomatöz komponent içermekteydi (1,2,41).

Spermatositik seminomun ayırıcı tanısı, testisi diffüz olarak tutan seminom, malign lenfoma, yolk sak tümörünün solid varyantı ve embrional karsinomu içerir. Seminomla ayırıcı tanısında yararlı histolojik özellikler Tablo 2'de gösterilmiştir (2,36).

Malign lenfoma, yaşlı erkeklerde testiste en sık görülen malignite olması nedeniyle önemlidir. Uniform, tek hücre popülasyonu spermatositik seminom tanısından uzaklaştırır. Spermatositik seminomda yaygın olan intratubuler gelişim, ödem ve multipl nükleus, lenfomanın genel özelliği değildir (36).

Adultlarda yolk sak tümörü genellikle mikst germ hücreli tümörün bir komponentidir. Endodermal sinüs, papiller, retiküler, glanduler gibi birkaç patern gösterir. Yolk sak tümöründe immunohistokimyasal olarak AFP ve sitokeratin (+)'dir (40).

Embrional karsinom, solid alanlara ek olarak glanduler ve papiller alanlar bulundurur. Tümör hücreleri oldukça uniform görünümündedir. Hücreler, büyük, amfofilik ya da vakuole sitoplazmalı, veziküler nüveli, makro nükleolusludur. Embrional karsinom ve klasik seminom, spermatositik seminomun aksine PLAP (+)'dir (1,2,3,40).

Talerman ve arkadaşları, flow sitometrik analizlerle, spermatositik seminomdaki küçük hücrelerin diploid olduklarını göstermişlerdir (29). Normal spermatogonia ve sekonder spermatositler diploid, primer spermatositler tetraploiddir. Bu sonuçlar, spermatositik seminomların birkaç farklı hücre düzeyinden köken aldığını düşündürmüştür (37).

Spermatositik seminom, prognozu en iyi olan tiptir. 5 yıllık sağ kalım oranı %100'e yakındır (31). Sadece orşiektomi ile tedavi edilen 200'den fazla spermatositik seminom vakasından sadece 1'inde metastaz görülmüştür. Tedavide sadece orşiektominin yeterli olduğu belirtilmektedir (34,35,36). Bu da spermatositik seminomu diğer germ hücreli tümörlerden ayırmanın önemini gösterir (35).

TESTİS TÜMÖRLERİNDE EVRELEME

Testis tümörlerinin klinikopatolojik önemi, testis tümörlerinin evrelendirilmesinin anlaşılması temeline dayanır. Ancak değişik merkezlerde, farklı evreleme sistemleri kullanılmaktadır. Bunlardan yaygın olarak kullanılan TNM sistemi Tablo 3'de görülmektedir. Bu sistemler klinik olarak testise sınırlı tümörleri Evre I, metastazları retroperitona sınırlı olan erken yayılım evresindeki tümörleri Evre II, diafragma üzerinde metastazları bulunan tümörleri Evre III olarak tanımlarlar.

TNM SİSTEMİ

T _{is}	İntratubuler tümör, invazyon yok				
T ₁	Tümör sadece testis ve epididimi tutmuş, vasküler invazyon ve tunica albuginea penetrasyonu yok				
T ₂	Vasküler invazyonla birlikte testis ve epididim tutulumu ya da tunica vaginalis tutulumu				
T ₃	Spermatik kordon tutulumu				
T ₄	Skrotuma invazyon				
N _x	Lenf nodlarının durumu bilinmiyor				
N ₀	Rejional lenf nodu tutulumu yok				
N ₁	Nod kitlesi ya da tek bir nod ≤ 2 cm, Tutulan nod sayısı ≤ 5				
N ₂	Tek nod 2-5 cm veya multipl nodlar ≤ 5 cm, Tutulan nod sayısı >5				
N ₃	Nod kitlesi >5				
M _x	Uzak metastaz olup olmadığı bilinmiyor				
M ₀	Uzak metastaz yok				
M _{1a}	Rejional olmayan nodal veya akciğer metastazı				
M _{1b}	Nonrejional nodal ya da akciğer dışı uzak metastazlar				
S _x	Marker çalışmaları mevcut değil				
S ₀	Tüm marker düzeyleri normal				
S ₁	LDH N ₁ <1.5 x N(normal)	+	HCG (mIU/ml) <5.000	+	AFP (ng/ml) <1.000
S ₂	1.5-10 x N	veya	5.000-50.000	veya	1.000-10.000
S ₂	>10 x N	veya	>50.000	veya	>10.000

Tablo 3: TNM evreleme sistemi

EVRELEME

Evre O	T_{1s}, N_o, M_o, S_o
Evre 1 A	T_1, N_o, M_o, S_o
Evre 1 B	T_2-T_4, N_o, M_o, S_o
Evre 1 S	$T_{1-4}, N_o, M_o, S_1-S_3$
Evre II A	$T_{1-4}, N_1, M_1, S_o-S_1$
Evre II B	$T_{1-4}, N_2, M_o, S_o-S_1$
Evre II C	$T_{1-4}, N_3, M_o, S_o-S_1$
Evre III A	$T_{1-4}, N_{1-3}, M_{1a}, S_o-S_1$
Evre III B	$T_{1-4}, N_{1-3}, M_o-M_{1a}, S_2$
Evre III C	$T_{1-4}, N_{1-3}, M_o-M_{1a}, S_3, T_{1-4}, N_{1-3}, M_{1b}, S_{1-3}$

GEREÇ VE YÖNTEM

SSK İzmir Eğitim Hastanesi Patoloji Bölümü'nde, 1989-1999 yılları arasında tanı almış 34 seminom olgusu H&E kesitlerde yeniden gözden geçirilerek tiplendirme yapılmıştır. Her olguda hastanın yaşı, tümörün boyutu ve tümörün testisteki yerleşim yeri not edilmiştir. Tümörde kistik değişiklik ve ödem, tümör periferinde interstisyel gelişim paterni, intratubuler germ hücreli neoplazi (ITGCNU), intratubuler tümör gelişimi, tümöre komşu olağan testis dokusunda normal spermatogenez ve leydig hücre hiperplazisi, kapsül, spermatik kordon, epididim ve rete invazyonu, damar ve sinir invazyonu varlığı araştırılmıştır.

İnterstisyel gelişim paterni, tümör periferinde, normal spermatogenezin izlendiği ya da sadece sertoli hücreleri bulunduran salim seminifer tubullerin, seminom hücreleri ile çevrenmesi varlığında tanımlanır.

Intratubuler tümör gelişimi ise tümör periferinde, normal germ hücreleri ve sertoli hücrelerini içermeyen belirgin olarak genişlemiş tubul yapılarının tamamen seminom hücreleri ile doldurulması şeklindedir.

Tüm olgularda tümörün glikojen içeriğini değerlendirmek için PAS ve diastazlı PAS boyaları uygulanmıştır. Ayrıca non tümöral testis dokusu içeren kesitlere ITGCNU varlığını araştırmak için PAS uygulanmış ve bu boyanın tanıdaki yararlılığı değerlendirilmiştir.

Tümörü lobüllere ayıran fibröz bandlar üzerindeki ya da tümör hücreleri arasındaki lenfositik infiltrasyon, lenfoid folliküller ve nekroz 1+'den 3+'e kadar değerlendirilmiştir. Ayrıca 50 büyük büyütme alanındaki (BBA) mitoz sayılarak kaydedilmiştir.

BULGULAR

Olgularımızın 31'i (%91) klasik seminom, 2'si (%6) anaplastik seminom, 1'i (%3) spermatositik seminom olarak değerlendirilmiştir. En genci 16, en yaşlısı 72 yaşında olan olgularımızda ortalama yaş 40.1 olarak bulunmuştur. Olguların dekadlara göre yaş dağılımı Tablo 4'te gösterilmiştir.

Yaş	Adet	Yüzde (%)
10-19	1	2.9
20-29	5	14.7
30-39	15	44.1
40-49	7	20.6
50-59	2	5.9
60-69	2	5.9
70-79	2	5.9

Olguların sadece 20'sine ait klinik bilgilere ulaşılabilmiş olup 1 hastanın infertilite nedeniyle takip edildiği saptanmıştır. İki olguda aynı testiste hidrosel hikayesi mevcutken, olguların hiçbirinde kriptorşidizme ilişkin anamnez alınmamıştır.

Olguların tümüne orşiektomi uygulanmıştır.

Tümör, olguların 21'inde sağ, 11'inde sol testis yerleşimli iken, 2 olguda tümörün hangi testise yerleştiği bilinmiyordu.

En büyük tümör boyutu 15 cm, en küçük tümör boyutu 1.1 cm olup, ortalama tümör boyutu 6.4 cm olarak bulunmuştur.

Olguların 6'sında tümör testisi tümüyle infiltre etmiş, makroskopik olarak salim testis dokusu izlenmemiştir. Bu tümörlerin tümü klasik seminom tipinde ve ortalama tümör boyutu 7.5 cm olarak saptanmıştır. Olguların tipleri ve histolojik parametreleri Tablo 5'te görülmektedir.

Olguların 9'unda lenfositik infiltrasyon 1+, 16'sında 2+, 8'inde 3+ olarak değerlendirilmiştir. İki anaplastik seminom olgusundan birinde lenfositik infiltrasyon 1+, diğerinde 2+ olarak saptanmıştır. Olguların 5'inde lenfositlere eşlik eden eozinofil ve nötrofil lökositler dikkati çekmiştir. Spermatositik seminom olarak değerlendirilen olguda, lenfosit infiltrasyonu bazı alanlarda hiç yok, bazı alanlara ise çok azdı ve bu yüzden (-) olarak kabul edilmiştir.

Histolojik tip	Boyut (cm)	Lenfosit infiltrasyonu	Lenfoid Folikül	Nekroz	Kistik değişiklik, ödem	Mitoz	İnterstitial gelişim paterni	ITGCNU	Granulom	Sinüsit/ötrof oblastik dev hücre	Çevre dokuda spermatogenez	Kapsül invazyonu	Spermatik kordon cerrahi sınırda tümör	Epididim invazyonu	Rete invazyonu	Leydig hücre hiperplazisi	Damar invazyonu	Sinir invazyonu	Pleomorfizm
1 KS	6	++	++	+++	-	10	-	-	+++	-	-	+	-	+	+	-	+	-	++
2 KS	6	++	+	+	-	45	+	-	-	-	-	-	-	+	+	-	-	-	++
3 KS	16	+	-	-	-	16	+	+	-	-	+	-	-	+	+	+	+	-	++
4 KS	6,5	++	+	+++	-	20	-	-	++	-	-	+	-	+	+	-	+	-	++
5 AS	5	+	-	+++	-	156	-	+	-	+	-	-	-	-	+	-	+	-	+++
6 KS	6	+	-	+	-	18	+	-	+	-	+	+	-	-	-	-	+	-	+
7 KS	1,5	+++	+	++	-	15	-	-	-	-	-	+	-	+	+	-	+	-	++
8 KS	6	++	+	-	-	19	-	+	-	-	-	+	-	+	+	+	+	-	++
9 KS	5,5	+	+	+++	-	13	-	-	+	+	-	+	-	-	+	-	-	-	++
10 KS	4	++	-	+++	-	12	+	+	-	-	+	+	-	+	+	-	+	-	++
11 KS	9	++	-	+++	-	15	-	-	+	-	-	+	-	+	+	-	+	-	++
12 KS	5,5	+++	-	+	-	9	+	-	-	-	+	+	-	-	+	-	+	-	++
13 KS	7	+++	+	+++	-	5	+	-	-	-	+	-	-	-	+	+	+	-	++
14 KS	5	++	+	++	-	48	-	-	+	+	-	+	-	+	+	-	+	+	++
15 KS	9	++	++	++	-	8	-	-	+	-	-	-	-	+	+	-	+	-	++
16 KS	7	++	+	++	-	16	-	-	-	-	-	-	-	+	+	-	+	-	++
17 KS	7	+	-	+++	-	12	-	-	+	-	-	-	-	+	+	-	-	-	++
18 KS	7	+	-	+++	-	40	-	-	-	-	-	+	-	+	+	-	+	-	+++
19 KS	10	+	-	+++	-	26	-	-	-	-	-	+	-	+	+	-	+	-	+++
20 KS	14	++	+++	-	-	35	-	+	-	+	-	+	-	+	+	-	+	-	++
21 KS	6	+	-	+++	-	70	+	+	-	+	+	+	-	-	-	-	+	-	++
22 SS	15	-	-	-	+++	40	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	-	+++
23 AS	5,5	++	-	+++	-	160	+	-	-	-	-	+	-	-	+	-	+	-	+++
24 KS	7	+++	++	+	-	26	+	+	-	-	+	+	-	+	+	-	+	-	+++
25 KS	7	+++	++	+++	-	38	-	-	+++	+	-	+	-	+	+	-	+	-	++
26 KS	6	++	+	+++	-	8	+	+	-	+++	+	-	-	+	+	-	+	-	++
27 KS	5,5	+++	-	+++	-	65	+	+	-	-	+	-	+	+	+	-	+	-	++
28 KS	1,1	+++	+	+	-	95	+	+	+	-	+	-	-	+	+	+	-	-	++
29 KS	5	+	-	-	+	33	+	+	-	-	+	-	-	-	+	-	+	-	++
30 KS	5	++	-	-	+	17	+	+	-	-	+	-	-	+	+	+	+	-	++
31 KS	5	+++	++	++	-	60	-	-	+++	-	-	+	-	+	+	-	+	+	++
32 KS	9,5	++	++	+	+	70	-	-	-	+++	-	+	-	+	+	-	+	-	++
33 KS	7	++	-	+++	-	28	+	+	-	-	-	-	-	-	-	-	+	-	++
34 KS	2,5	++	++	++	-	12	-	+	+++	-	-	+	-	+	+	+	+	-	++

Tablo 5: Histolojik Tipler ve Histopatolojik Parametreler

KS: Klasik seminom

AS: Anaplastik seminom

SS: Spermatositik seminom

Lenfoid follikül, 16 olguda izlenmezken, 10 olguda 1+, 7 olguda 2+, 1 olguda 3+ olarak saptanmıştır. Anaplastik seminom ve spermatositik seminom olgularında, lenfoid follikül izlenmemiştir. Lenfoid follikül oluşumu sadece lenfositik infiltrasyonun 2+ ve 3+ olduğu olgularda görülmüştür.

Nekroz 6 olgu dışında tümünde izlenmiştir ve 6 olguda 1+, 6 olguda 2+, 16 olguda 3+ olarak değerlendirilmiştir. Spermatositik seminom olgusunda nekroz izlenmezken, anaplastik seminom kabul edilen tümörlerde nekroz alanlarının geniş olduğu (3+) olduğu dikkati çekmiştir. Nekrozu yaygın (3+) olan klasik seminom olgularında tümörün ortalama boyutu 7 cm, nekrozu 1+ değerlendirilen klasik seminom olgularında tümörün boyutu 5.8 cm bulunmuştur.

Tablo 6: Tümör nekroz yoğunluğunun lenfosit infiltrasyonu ile ilişkisi

LENFOSİTİK İNFİLTRASYON				
NEKROZ		1+	2+	3+
	1+	1	2	3
	2+	-	4	2
	3+	6	7	3

Nekroz yoğunluğu ile lenfositik infiltrasyon arasında ters bir ilişki olduğu dikkati çekmiştir.

Ödem ve kistik değişiklik 3 klasik seminom olgusunda minimal düzeyde bulunmuştur. Spermatositik seminom olgusunda ise ödem, dikkat çekici bir özellik olarak gözlemlenmiştir.

Tüm olgularda 50 büyük büyütme alanı (50 BBA) gözden geçirilerek mitoz sayılmıştır. Anaplastik seminom kabul edilen 2 vakada 156 ve 160 tane atipik görünümde mitoz izlenmiştir (Mikrofoto 1). Klasik seminom olgularında 50 BBA'da mitoz sayısı 5 ile 95 arasında değişmekte olup ortalama mitoz sayısı 29.1 olarak bulunmuştur. Bu 10 BBA'da yaklaşık 6 mitoz karşılık gelmektedir.

İnterstisyel gelişim paterni, vakaların 16'sında saptanmıştır (Mikrofoto 2). Bu olguların 14'ü klasik seminom, 1'i anaplastik seminom, 1'i spermatositik seminom tipinde idi.

Çalışmamızda 13 vakada, tümöre komşu alandan alınan örneklerde, seminifer tubullerde intratubuler germ hücreli neoplazi (ITGCNU) ile uyumlu bulgular izlenmiştir (Mikrofoto 3). Ancak 6 olguda tümör testisi tümüyle infiltre ettiğinden, 3 olguda da olağan testis dokusundan örnekleme yapılmadığından, 25 olguda intratubuler germ hücreli neoplazi için inceleme yapılabilmektedir. Bu olguların 22'si klasik seminom, 2'si anaplastik seminom, 1'i spermatositik seminom tipindeydi. Klasik seminom olgularının 12'sinde, anaplastik seminom

olgularının 1'inde ITGCNU izlenirken, spermatositik seminom olgusunda ITGCNU izlenmedi.

Tümör dokusu içinde ve periferinde genişlemiş seminifer tubullerin tamamen tümör hücreleri ile dolu olarak izlendiği intratubuler gelişim paterni 6 olguda görülmüştür (Mikrofoto 4). Bu bulguların 5'i klasik seminom, 1'i spermatositik seminom görünümünde idi.

Histiosit gruplarından oluşan granulom yapıları, yoğunluklarına göre, olguların 4'ünde 3+, 1 olguda 2+, 6 olguda 1+ olmak üzere toplam 11 olguda izlenmiştir (Mikrofoto 5). Bunların 1'ini anaplastik seminom, 10'unu klasik seminom oluşturuyordu. Granulomlarla ilişkili olarak az sayıda yabancı cisim tipi dev hücre dikkati çekmiştir.

Sinsitiotrofoblast tipinde dev hücreler 2 klasik seminom olgusunda çok sayıda ve gruplar oluşturmuş olduğu görüldü (Mikrofoto 6). Bu dev hücrelerin kan damarları ve kanama alanları ile komşu olduğu dikkati çekti. Klasik seminom tipindeki 5 olguda ve 1 anaplastik seminom olgusunda ise sinsitiotrofoblastik hücreler az sayıda ve tümör hücreleri arasında saçılmış görünümdeydi (Mikrofoto 7).

Olguların 11'inde tümöral olmayan testis dokusundan alınan örneklerde, alandan alana değişmekle birlikte spermatogenetik aktivite izlenmiştir. Diğer olgularda ise seminifer tubulusların tamamıyla hyalinize ya da sadece sertoli hücreleri bulundurdıkları görülmüştür.

Kapsül invazyonu, olguların 21'inde (%61.7) izlenmekte idi. Kapsülün tamamen ortadan kalkmış olduğu ya da tümör hücrelerince bir kısmının infiltre edildiği vakalar bu gruba alınmıştır. Kapsül invazyonu saptanan 20 klasik seminom, 1 spermatositik seminomdan oluşan grupta tümörün ortalama boyutu 6.7 cm olarak bulunmuştur. Olguların 1'inde paratestiküler yumuşak dokunun tümör tarafından infiltre edildiği saptanmıştır.

Çalışmaya alınan olgulardan 1'inde (%3) spermatik kordon cerrahi sınır olarak alınan örnekte, damarda tümör trombu izlenmiştir. İki olguda ise cerrahi sınırda tümör izlenmezken, spermatik kordonun diğer seviyelerinde tümöre rastlanmıştır.

Epididim invazyonu, olguların 18'inde (%53) saptanmıştır (Mikrofoto 8). Tümü klasik seminom tipinde olan bu tümörlerin ortalama boyutları 6.8 cm bulunmuştur. Epididimin invaze olduğu ancak rete testisin izlenmediği olgularda, rete testis tümörle infiltre olarak kabul edilmiştir. Olguların 4'ünde epididim invazyonuna eşlik etmeyen rete testis tutulumu göze çarpmıştır (Mikrofoto 9). İki olguda ise seminom hücrelerinin, rete testis epiteli altına pajetoid yayılımı izlenmiştir (Mikrofoto 10).

Damar invazyonu, olguların 30'unda (88.2) saptanmış olup, 27'sini klasik seminom, 2'sini anaplastik seminom, 1'ini spermatositik seminom oluşturmakta idi (Mikrofoto 11). Sinir invazyonunun, 5 olguda damar invazyonuna eşlik ettiği görüldü.

Nükleer pleomorfizm, olguların 1'inde (%3) 1+, 27'sinde (%79.4) 2+, 6'sında (%17.6) 3+ olarak değerlendirilmiştir. Nükleer pleomorfizmin belirgin (3+) olduğu olguların, 3'ünü klasik seminom, 2'sini anaplastik seminom, 1'ini spermatositik seminom oluşturmakta idi (Mikrofoto 12-13). Klasik seminomların %87'sinde pleomorfizm 2+ olarak değerlendirilmiştir.

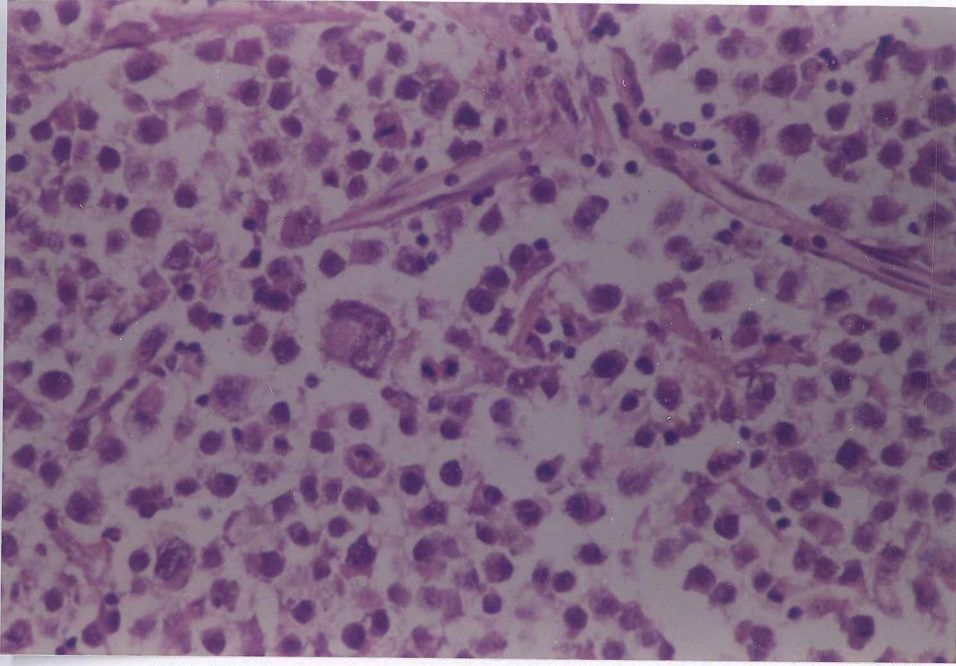
Tüm olgularda, tümörlerden ve nontümöral testis dokusundan alınan birer örneğin kesitlerine PAS özel boyası uygulanmıştır. Klasik seminom ve anaplastik seminom olgularından elde edilen sonuçlar Tablo 7'de gösterilmiştir.

		Klasik seminom	Anaplastik seminom
PAS	1+	11	-
	2+	9	1
	3+	11	1

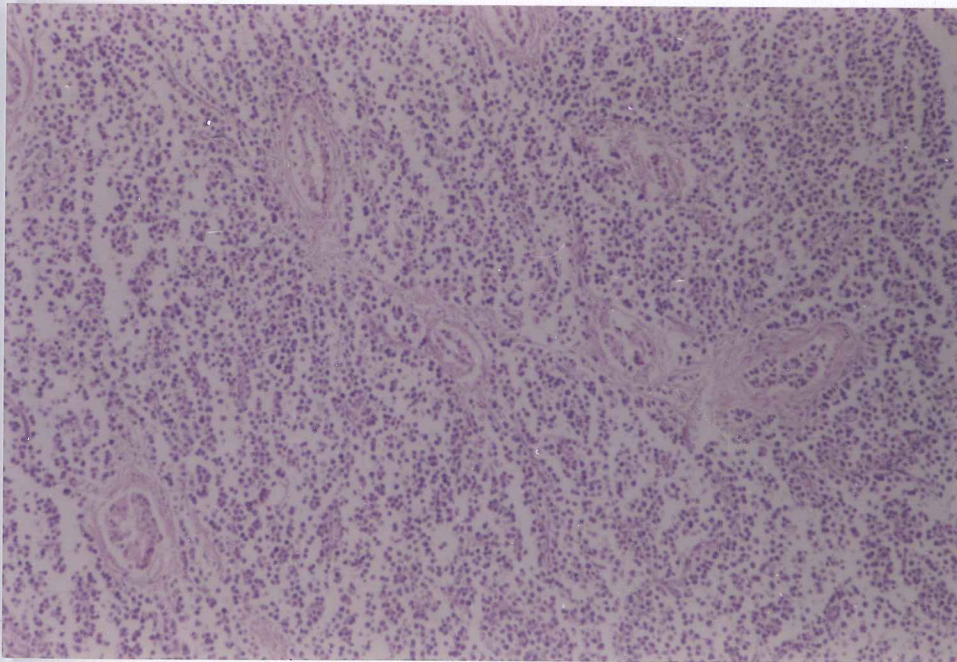
Hücrelerde, sitoplazmik PAS pozitifliğinin diffüz ve granüler özellikte olduğu dikkati çekmiştir (Mikrofoto 14).

Spermatositik seminom olgusunda, tümör hücrelerinin sitoplazmasında PAS ile boyanma izlenmemiştir.

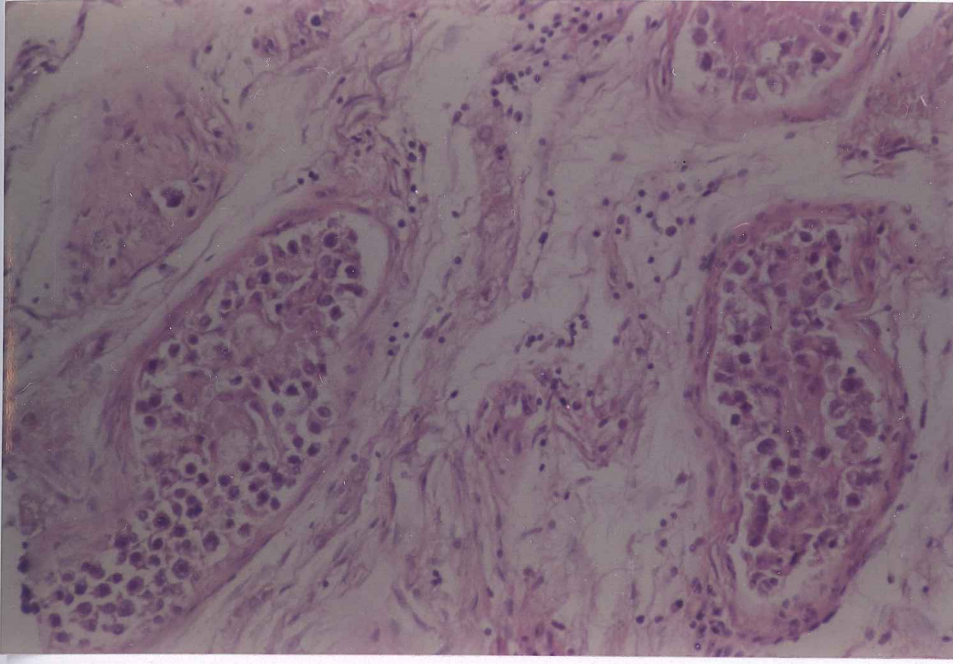
ITGCNU izlenen seminifer tubullerde, bazal membranı döşeyen, iri hiperkromatik nüveli tümöral hücrelerin H&E kesitte berrak gözlenen sitoplazmaları PAS boyası ile yoğun eozinofilik görünümde diffüz ya da granüler olarak boyanmıştır. Bu tubullerde lümene doğru yer değiştirmiş sertoli hücrelerinde ve komşu tubullerdeki normal germ hücrelerinde PAS ile boyanma görülmemiştir (Mikrofoto 15-16-17).



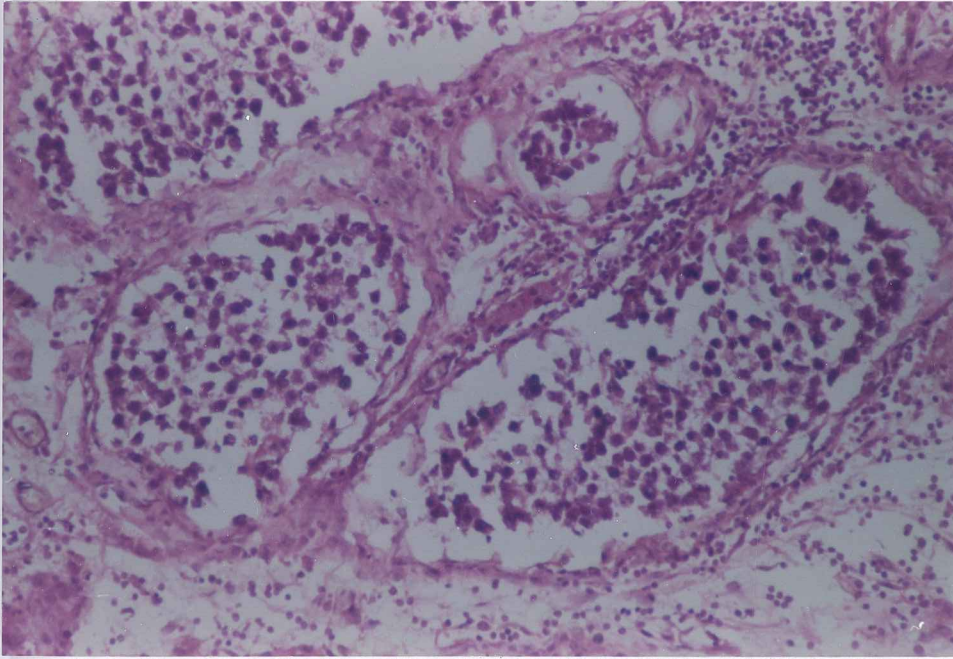
Mikrofoto 1: Anaplastik seminomda pleomorfizm ve atipik mitozlar (H&E X 300).



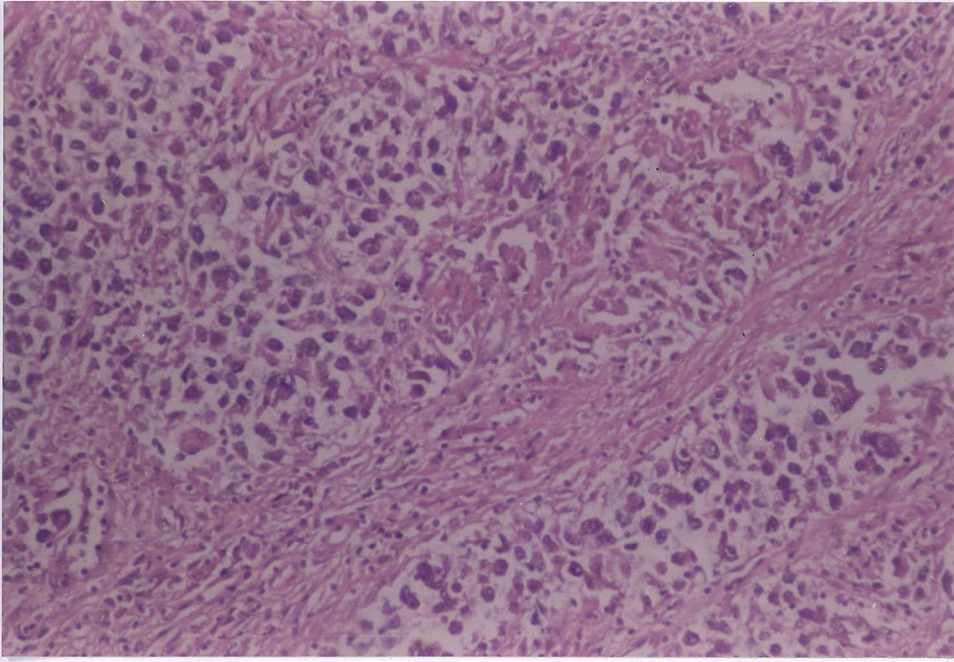
Mikrofoto 2: Seminomda interstisyel gelişim paterni (H&E X 60).



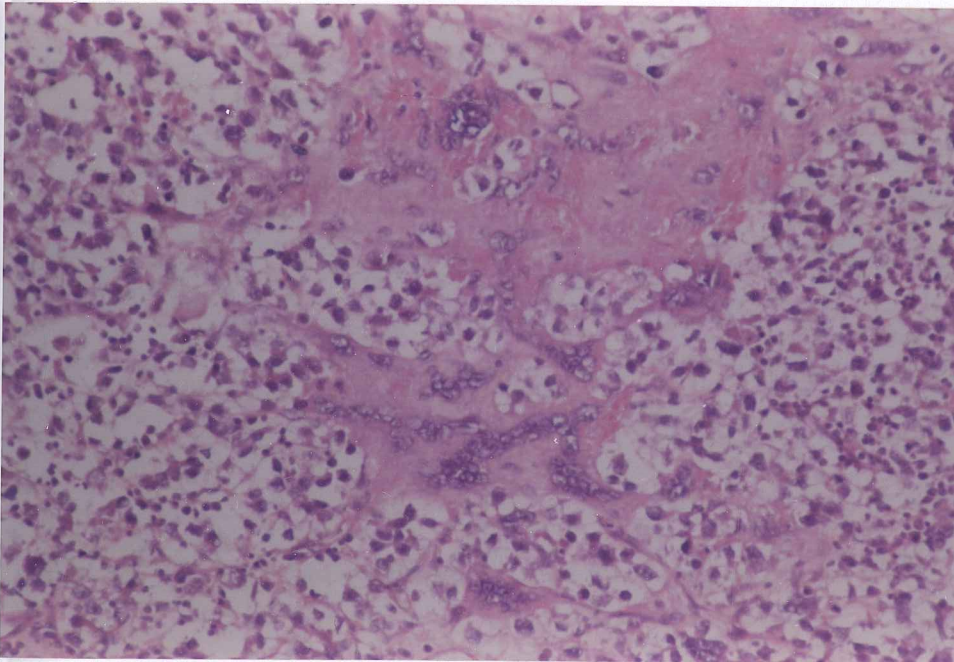
Mikrofoto 3: İntratubuler germ hücreli neoplazi (ITGCNU)
(H&E X 150).



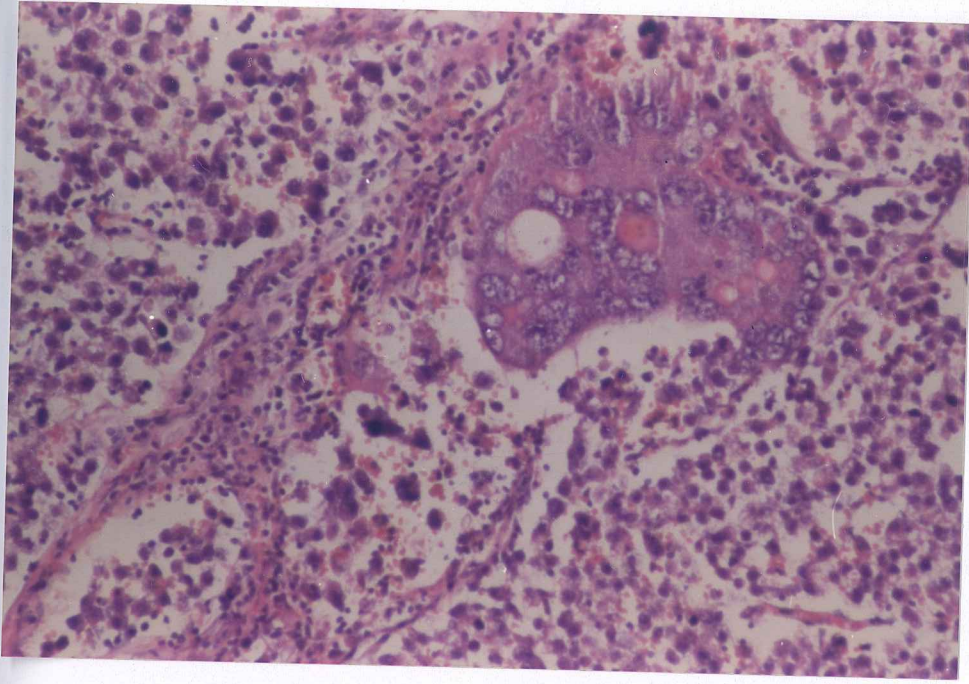
Mikrofoto 4: Seminomda intratubuler gelişim paterni (H&E X 150).



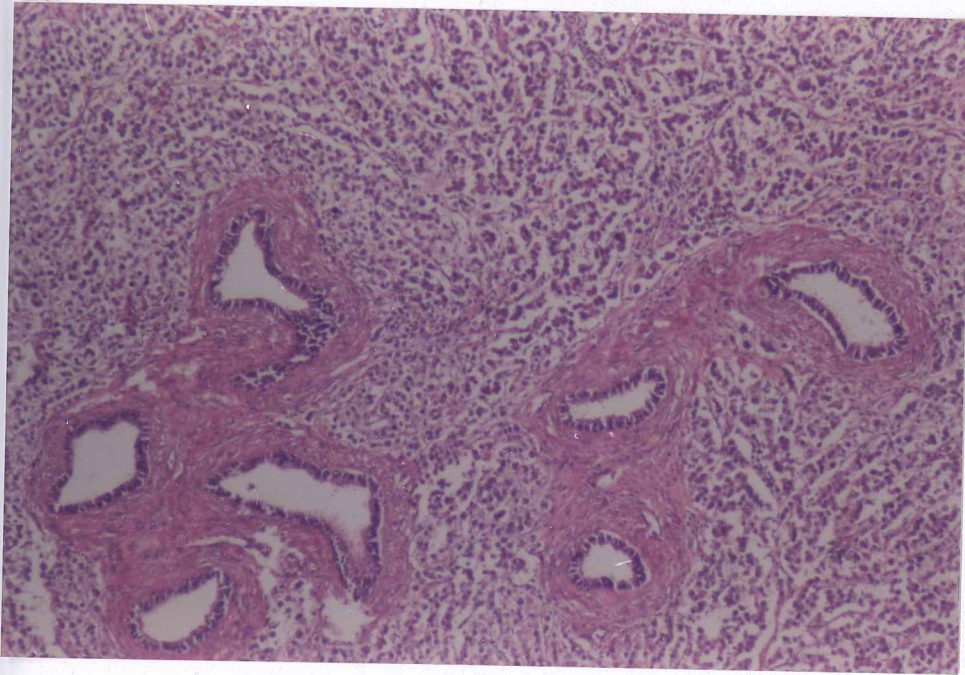
Mikrofoto 5: Seminomda granülatöz reaksiyon (H&E X 150).



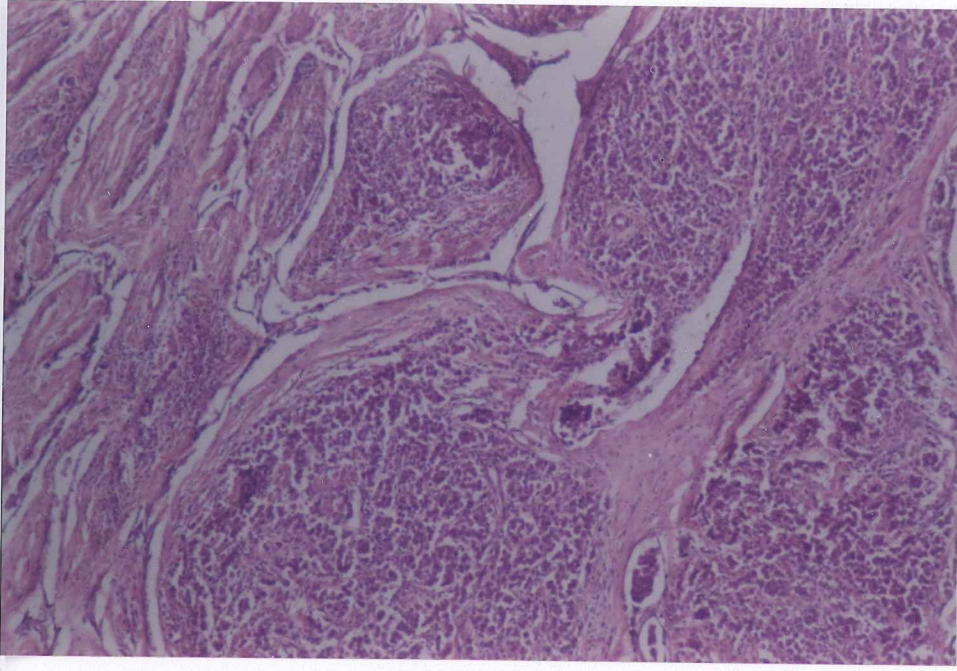
Mikrofoto 6: Seminomda sinsitiotrofoblastik hücreler (H&E X 150).



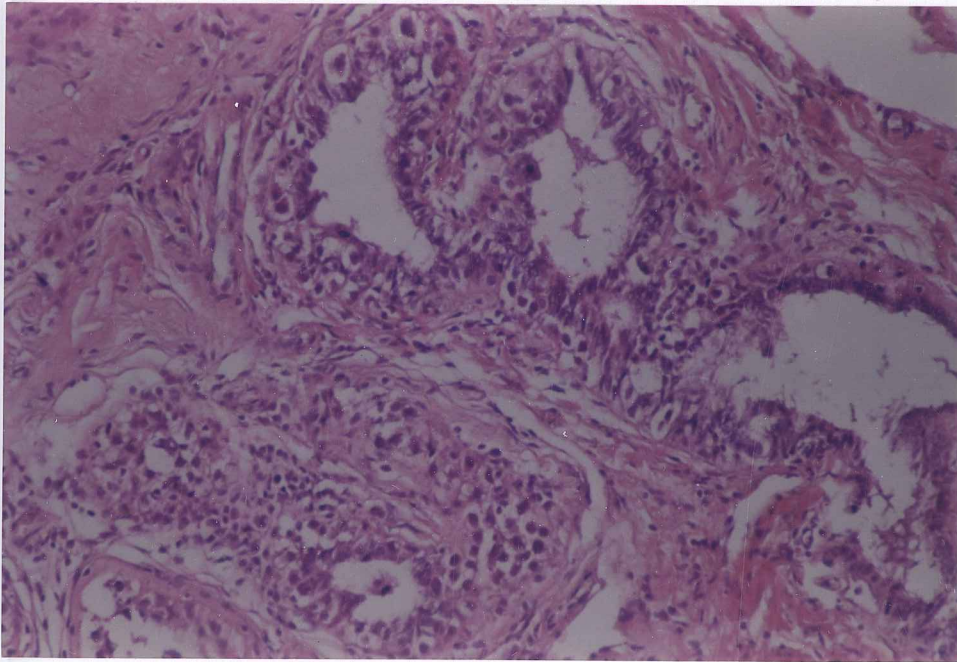
Mikrofoto 7: Seminomda sinsitiotrofoblastik hücre (H&E X 150).



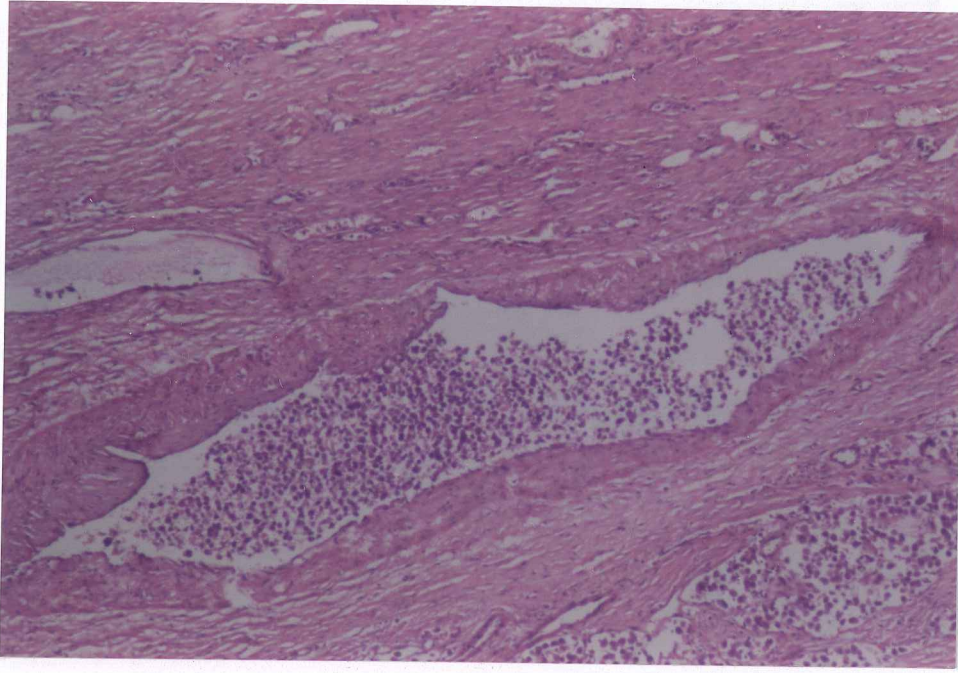
Mikrofoto 8: Seminomda epididim invazyonu (H&E X 60).



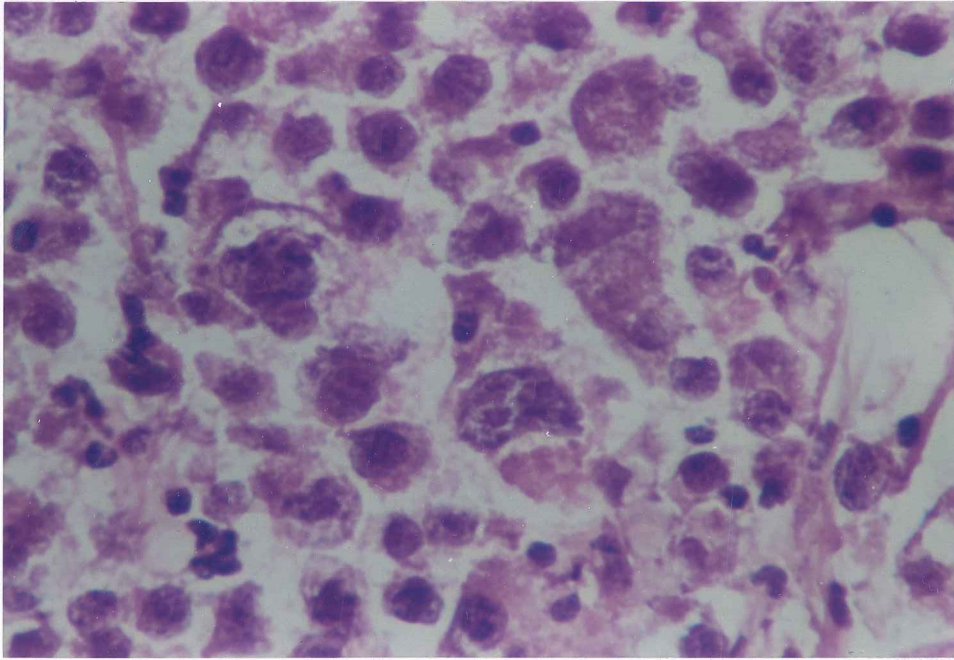
Mikrofoto 9: Seminomda rete testis invazyonu (H&E X 60).



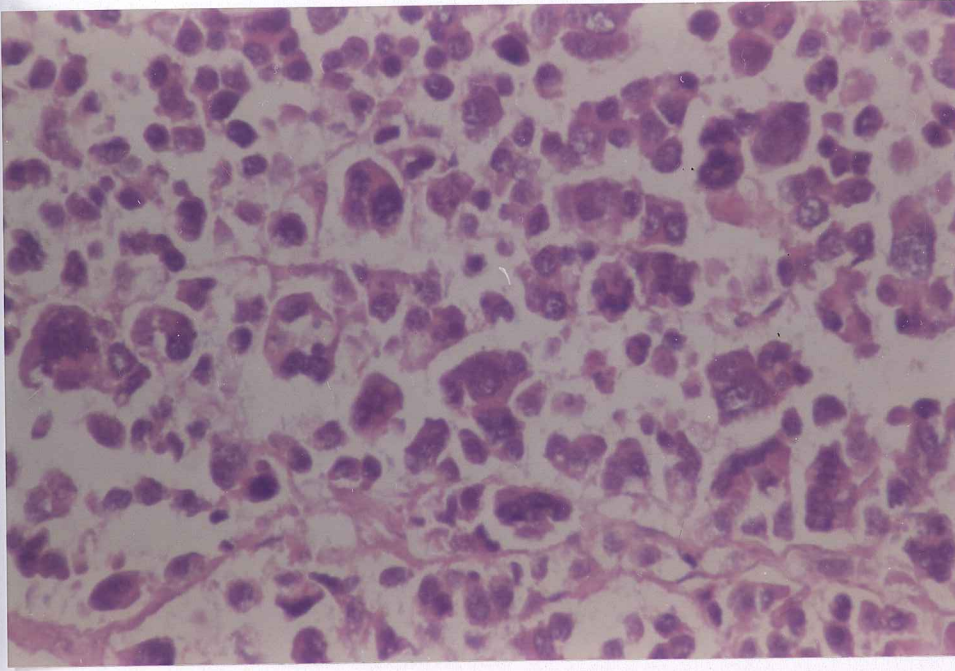
Mikrofoto 10: Rete testiste pajetoid yayım (H&E X 150).



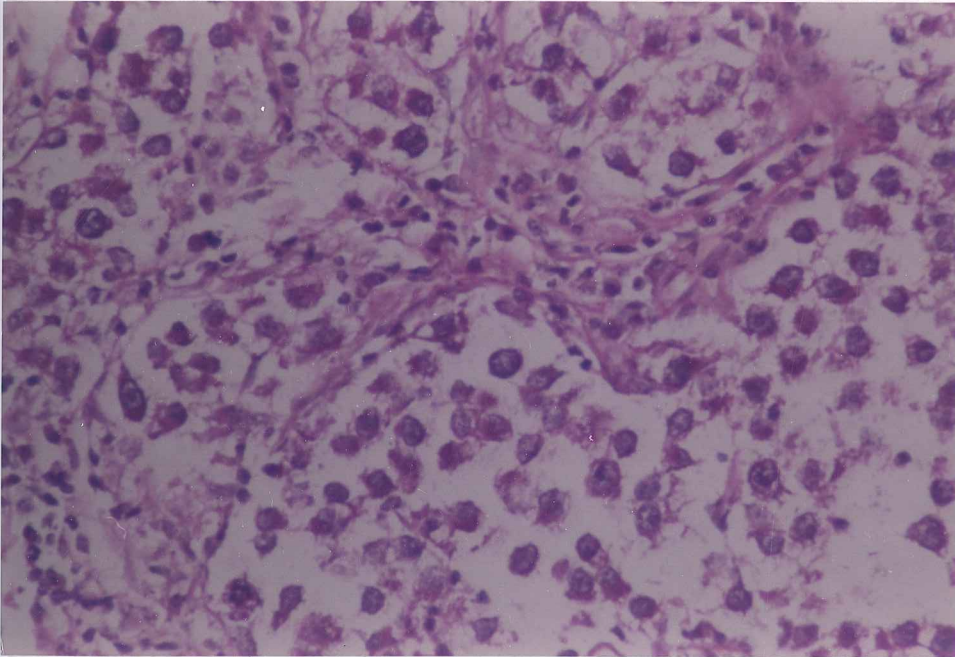
Mikrofoto 11: Seminomda damar invazyonu (H&E X 60).



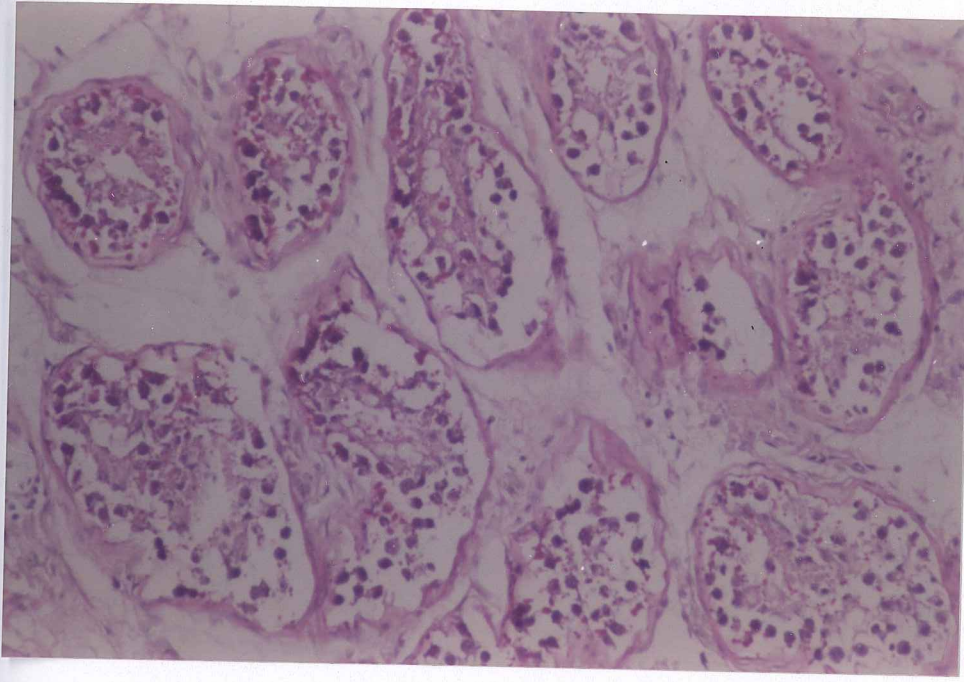
Mikrofoto 12: Anaplastik seminomda tümör dev hücreleri (H&E X 600).



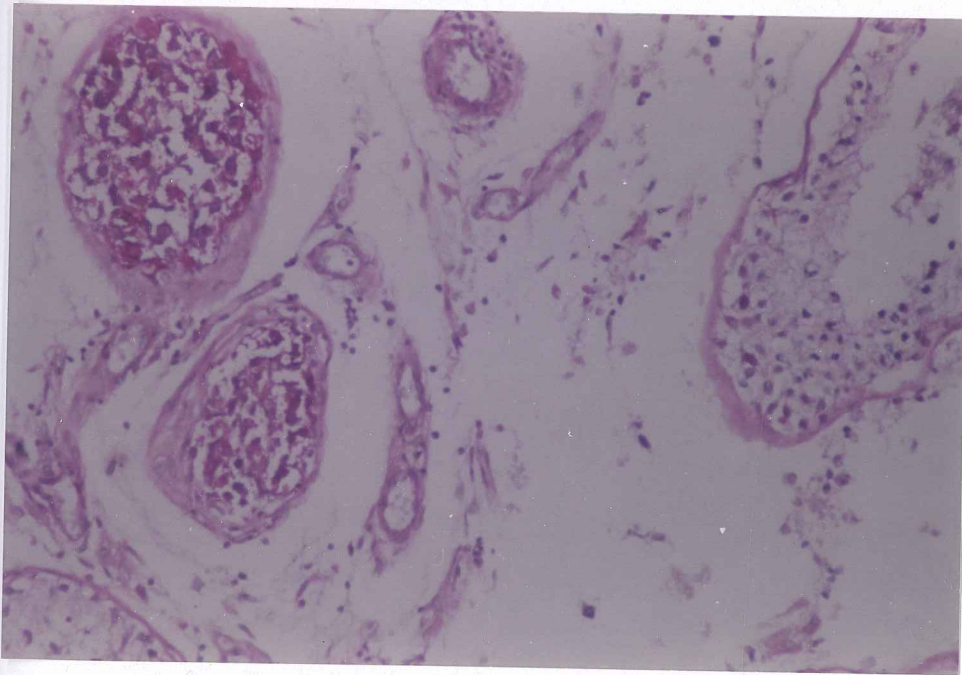
Mikrofoto 13: Spermatositik seminomda hücresel pleomorfizm (H&E X 300).



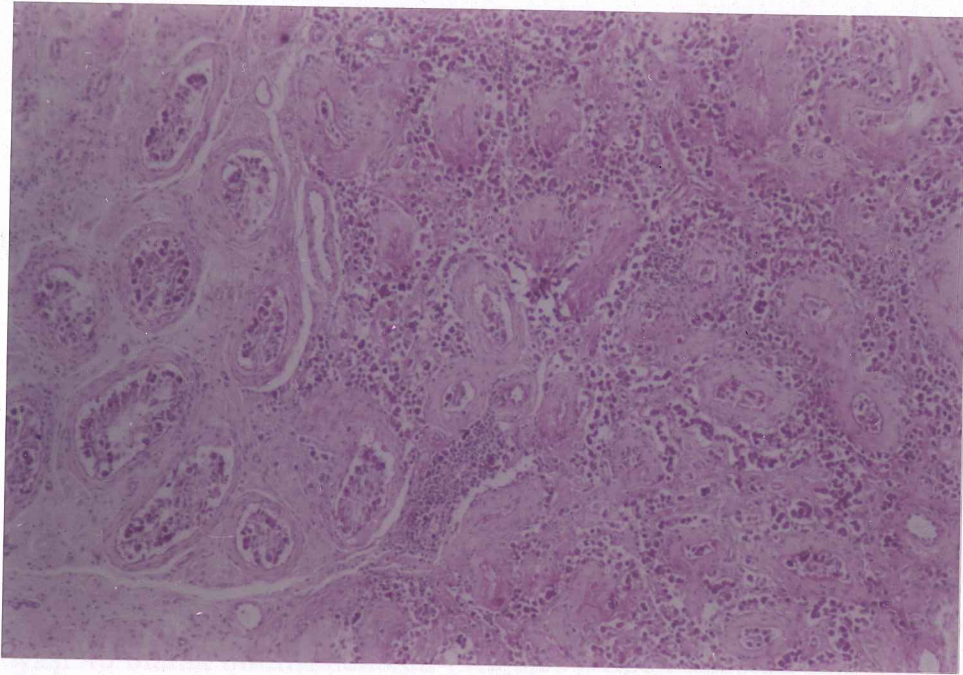
Mikrofoto 14: Tümör hücrelerinde PAS pozitifliği (PAS X 300).



Mikrofoto 15: ITGCNU'da PAS pozitifliği (PAS X 150).



Mikrofoto 16: ITGCNU'da PAS pozitifliği (PAS X 150).



Mikrofoto 17: Seminom ve ITGCNU'da PAS pozitifliği (PAS X 60).

TARTIŞMA

Germ hücreli tümör nedeniyle çıkarılan testislerde, komşu dokudaki intakt seminifer tubullerde saptanan atipik germinal epitel, uzun yıllardır tümörün prekürsör lezyonu olarak kabul edilmektedir (13,17,19). Kriptorşidizm ve infertilite gibi testiküler tümör insidansının normal popülasyona göre yüksek olduğu durumlarda ve testis tümörlü hastalarda kontrateral testiste sık olarak görülmesi bu düşüncüyü destekler (7). Çalışmamızda, testiküler seminom olgularında tümöre komşu dokuda ITGCNU alanları araştırılmış ve tanısında yerini PLAP immunohistokimyasal boyama yöntemine bırakan PAS boyasının yararlılığı gözden geçirilmiştir. Ayrıca seminom histolojik tipleri, histopatolojik parametreler ışığında karşılaştırılmıştır.

En sık görülen testiküler germ hücreli tümör olan seminomun ortalama görülme yaşı 40 olarak bildirilmektedir (1,2,3,39). Spermatositik seminom ise bu yönden farklı olup, ortalama 50-60 yaşlarında görülür. Kırk yaşından genç kişilerde rastlanması nadirdir (2,3,35). Çalışmamızda yer alan olguların yaş ortalaması 40.1 olarak bulunmuş olup, spermatositik seminomlu hastanın tanı aldığı 39 yaşında olduğu saptanmıştır.

Seminomlarda 5:4 şeklindeki oranla sağ testisin sola göre biraz daha sık tutulduğu belirtilmektedir (39). Çalışmamızda bu fark oldukça belirgindir (1.9:1).

Kaynaklarda seminom tipleri arasında tümör boyutu açısından belirgin farklılık olduğuna ilişkin bilgiye rastlanmamıştır. Bizim çalışmamızda da klasik ve anaplastik seminom olgularında tümör boyutu açısından bir özellik dikkati çekmemiştir. Eble ve arkadaşları, spermatositik seminomda tümör boyutunun oldukça değişken olmakla birlikte genellikle tümörün büyük boyutlara ulaştığını belirtmektedir (36). Çalışmamıza aldığımız spermatositik seminom tipindeki tümör, 15 cm'lik boyuta sahip olup olgular içindeki en büyük boyutlu tümörü oluşturmaktadır.

Tüm seminom olgularının %85-90'ını klasik seminom, %5-10'unu anaplastik seminom, %3-7'sini spermatositik seminomun oluşturduğu belirtilmektedir (1,3,38). Çalışmamızda saptadığımız oranlar kaynaklarla uyumludur.

Seminomun karakteristik histolojik görünümü, değişik miktarda lenfositik infiltrat bulunduran fibröz trabeküllerle ayrılmış hücre tabakalarıdır. Fibröz doku bantları çok belirgin olabildiği gibi ince bağ doku lifleri şeklinde tümör nodüllerini ayırabilir (3). Tümöre eşlik eden T kökenli lenfositler, tümör nodüllerini çevreler, yanı sıra tümör hücreleri arasında da az sayıda bulunabilir. Lenfositik infiltrasyon yoğunluğu tümörler arasında ve hatta aynı tümörde farklı alanlarda değişkenlik gösterebilir. Wei ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, lenfositler ve makrofajların tümör hücrelerine karşı sitotoksik olabileceği fikri ortaya konulmuştur (23). Çalışmamızda, lenfositik infiltrasyon değişik

yoğunluklarda izlenirken, klasik ve anaplastik seminom olguları içinde 2+ olarak değerlendirilen orta yoğunluktaki lenfositik infiltrasyon daha sık olarak saptanmıştır. Lenfositik infiltrasyona eşlik eden lenfoid follikül görülme oranı %53 olarak bulunmuş olup direkt olarak lenfositik infiltrasyonun yoğunluğu ile ilişkili görülmüştür. Klasik seminom için tipik olan lenfositik infiltrasyon, spermatositik seminomda bulunmaz ya da son derece kıtır (1,2,3,36). Bizim olgumuzda da lenfositlerin çok az miktarda olduğu ve tümörün kalın hyalinize bağ doku alanları ile nodüllere ayrıldığı dikkati çekmiştir.

Seminomda hücreler, karakteristik olarak uniform, büyük, polihedral ya da yuvarlak şekilli ve sınırları belirgindir. Sitoplazma berrak ya da granüler, nükleus santralde lokalize ve hiperkromatiktir. Bir ya da iki bazofilik nükleolus içerir (39). Mitotik oranın yüksek olarak saptandığı anaplastik varyantta, hücrelerde şekil ve boyut farkı belirgindir, bazı hücreler birden fazla nükleus bulundurabilir. Nükleus daha büyük ve vezikülerdir. Janssen ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, ışık mikroskopik düzeyde saptanan anaplastik seminomlardaki nükleer farklılıkların elektron mikroskopik düzeyde belirgin olmadığı görülmüştür (32). Spermatositik seminomdaki hücresel özellikler, klasik ve anaplastik seminomdan çok farklıdır. Hiperkromatik nüveli küçük hücreler, orta büyüklükteki hücreler ve sıklıkla multinükleer olan dev hücrelerden oluşan polimorfik hücre popülasyonu karakteristiktir. Büyük ve orta büyüklükteki hücrelerin nükleus özellikleri bu tümörü diğer seminomlardan ayırır. Nükleusların filamentöz kromatin dağılımı, normal, primer spermatositlerin mitotik fazına benzer. Ara sıra tek, büyük ve bazofilik nükleolus bulunur (39). Spermatositik seminom olgularında çevre dokudaki seminifer tubullerde ITGCNU paternine rastlanmaması hücre orijininin seminomdan farklı olduğunu akla getirmiştir (36). Dansitometrik ölçümler spermatositik seminom patogenezinin diğer germ hücreli tümörlerden farklı olduğunu desteklemektedir. Talerman ve arkadaşları çalışmalarında, spermatositik seminomu DNA dağılımının klasik seminomdan farklı olduğunu bulmuşlardır. DNA ölçümlerinin sonuçları, bu tümörlerin spermatogenetik hücrelerin birkaç farklı düzeyinden geliştiğini düşündürür. Normal spermatogonia ve sekonder spermatositler diploid, primer spermatositler tetraploid özelliktedir ve Müller çalışmasında, spermatositik seminom olgularında diploid ve tetraploid dağılım gösteren birkaç değişik DNA paternini saptamıştır (37). Bu araştırmalar, spermatositik seminomun diğer germ hücreli tümörlerden farklı orijine sahip olduğu fikrini destekler. Çalışmamızda seminomlarda hücre pleomorfizmi değerlendirilmiş, olguların büyük kısmında (%79.4) orta derecede pleomorfizm (2+) dikkati çekmiştir. Anaplastik seminom olgularında mitotik oranla ilişkili olarak nükleer anaplazi izlenmiştir. Klasik seminom olgularının 2'sinde pleomorfizm 3+ olarak değerlendirilmiş ancak mitoz sayısının orantılı olarak yüksek olmadığı görülmüştür. Spermatositik seminom olgusunda 3 hücre tipinin seçildiği polimorfik hücre popülasyonu izlenmiş ve orta büyüklükteki hücrelerin baskın olduğu dikkati çekmiştir. Seminom hücrelerinde izlenen PAS pozitifliğinin yoğunluğu pleomorfizmle ilişkili bulunmamıştır. Spermatositik seminom olgusunda ise hücrelerde PAS ile boyanma izlenmemiştir.

Seminomlarda nekroz miktarı oldukça değişkenlik gösterir. Nekroz küçük hücre gruplarına sınırlı olabileceği gibi geniş koagulatif nekroz formunda da görülebilir. Tümörün boyutu ve kan akımı durumuna bağlı olarak nekroz alanları küçük veya geniş olabilir. Masif nekroz, vakaların yaklaşık %25'inde görülmektedir (39). Çalışmamızda 3+ olarak değerlendirilen geniş nekroz %47 oranında saptanmıştır. Yaygın nekroz bulunduran klasik seminom olgularında ortalama tümör boyutu (7 cm), küçük alanlarda nekroz bulunduran olguların ortalama tümör boyutuna (5.8 cm) göre yüksek bulunmuştur. Anaplastik seminom olgularında tümör boyutları bu ortalamaların altında olmasına rağmen (5 cm ve 5.5 cm) nekrozun çok geniş olması dikkat çekicidir. Spermatositik seminom, olguların içinde en büyük boyutlu tümör olmasına rağmen, yalnızca bazı alanlarda küçük hücre gruplarına sınırlı nekrotik değişiklikler izlenmiştir.

Ödem, seminomlarda görülebilir ve proteinöz sıvıyla neoplastik hücrelerin seperasyonu sonucu mikrokistik alanlar oluşturabilir. Ödematöz stroma spermatositik seminomda çok belirgindir, çoğu alanda solid tabakaların yerini psödoglanduler patern ve hücre yuvaları almıştır (1,2,3). Çalışmamızda ödem ve kistik değişiklik nadir bir özellik olarak saptanmasına karşın spermatositik seminom olgusunda çok belirgin bir özellik olarak göze çarpmıştır. Ödem sıvısının yoğun olduğu alanlarda, hücrelerin tek tek ya da gruplar şeklinde sıvı içinde yüzer görünüm oluşturduğu izlenmiştir.

Anaplastik veya yüksek mitotik orana sahip seminom olarak adlandırılan varyantın klasik tipe göre daha agresif davrandığı kabul edilmektedir. Klasik ve anaplastik varyantların ayırımında iki temel özellik, mitotik oran ve nükleer anaplazidir. Nükleer anaplazinin değerlendirilmesindeki subjektivitenin, doku fiksasyonu ve kesit kalitesine bağlılığı bilinmektedir. Bu nedenle mitotik oranın daha önemli olduğu ve her büyük büyütme alanında 3 veya daha fazla mitozla sahip tümörlerin anaplastik kategoriye sokulması gerektiği görüşü savunulmuştur (30,31,32,38). Tümör tipleri ve subtipleri arasındaki ayırımı mitotik oranın objektif bir kriter olarak görülmesine rağmen bu ayırımın daima net olamayacağı görülmektedir. Örneğin; tüm monomorfik seminomların yaklaşık %5-10'unu yüksek mitotik orana sahip seminomların oluşturduğuna inanılırken Von Hochstetter 39 pür seminomdan oluşan bir çalışmada, olguların %87.2'sinde anaplastik seminom için diagnostik olan mitotik oranı saptamıştır (33). Bu nedenle, mitoz sayımında değerlendiren kişiye bağlı farklılıklar olabileceğini ve tanı değişikliğine yol açabileceğini düşündürmektedir. Ayrıca doğru tanıyı koyabilmek için kaç büyük büyütme alanının sayılması gerektiği sorusu akla gelmektedir. Zuckman ve arkadaşlarının bir çalışmada 30 büyük büyütme alanının sayılması ile elde edilen mitotik oranın, tümörün gerçek mitotik oranını yansıttığı ortaya konulmuştur (31).

Bazı araştırmacılar tarafından, anaplastik seminomlu hastalarda tanı anında metastaz bulunma insidansının kalasik seminoma göre yüksek olduğu ve bunun da malignite potansiyelinin fazla olmasını işaret ettiğini belirtmişlerdir (28,38). Ancak Percarpio ve arkadaşları klasik ve anaplastik seminom evreleri göz önüne alınarak değerlendirildiğinde prognozlarının benzer olduğunu belirtmişlerdir.

Stage I anaplastik seminomlu hastalardan oluşan grupta 5 yıllık sağ kalım %96 bulunmuştur. Bu, aynı evredeki klasik seminomlu hastalar için bildirilen %93-100 oranına benzerdir. Stage II anaplastik seminomlar için de 5 yıllık sağ kalımın, klasik seminomlar için verilen oranlara yakın olduğu bildirilmiştir (32). Bazı araştırmacılar her büyük büyütmede 3'ten fazla mitoz içeren mitotik olarak aktif seminomların agresif davranmadığını düşünerek, bu kriterin yükseltilmesi gerektiğini savunmuşlardır (33). Çalışmamızda anaplastik seminom olarak sınıflandırılan 2 olguda her büyük büyütme alanında ortalama 3.1 ve 3.2 mitoz mevcuttu. Olgulardan biri 8.5 yıldır sağ ve sağlıklı olarak yaşamını sürdürmektedir. Otuz ay önce tanı almış olan diğer hasta ise hayatta değildir. Klasik seminom olgularından 13'ü 10-82 aydır takip edilmekte olup 9'u sağlıklıdır. Ancak klasik seminom ve anaplastik seminomun prognozlarını karşılaştırmak için olgu sayısı ve takip süresi yeterli değildir.

İnterstisyel gelişim paterni, seminomlarda yaygın olarak saptanan bir bulgudur ve testiküler lenfoma ile karışıklığa yol açabilir (3). Çalışmamızda, bu patern %47 oranında saptanmış olup özellikle tümörün periferinde rastlanmıştır. Tümör hücrelerinin arasındaki intakt seminifer tubuller genellikle sadece sertoli hücreleri bulundurmakta iken ancak küçük bir kısmında spermatogenetik hücreler hatta olgun spermatidler görülmüştür.

Testiste germ hücreli tümöre eşlik eden ITGCNU oranı farklı serilerde %72-100 arasında değişmektedir. Son yıllarda yüksek oranda saptanmasının nedeni ilginin sadece tümöre değil bu konuya da yönlendirilmesidir. ITGCNU, testiste genellikle yama tarzında bulunur. Çevredeki seminifer tubuller normal görünümde bulunabilir. Hatta spermatogenez görülebilir (2,3). Seminifer tubuller arasında interstisyumda atipik germ hücreleri izlenebilir. Seminom hücrelerine benzer atipik germ hücrelerince tubulun tamamen doldurulduğu ve genişlediği durumlarda intratubuler seminom ya da intratubuler gelişim paterni adı verilir. Ulbright'a göre sadece invaziv seminomla birlikte görülür ve yaygın olarak saptanan bir bulgudur (3).

ITGCNU tanısı özel boyaların uygulanması ile kolaylaşabilir. Berrak sitoplazmalı atipik germ hücreleri glikojen içerirler, tüm vakalarda PAS (+) diastaza duyarlı materyel bulunur. Fakat glikojen nonneoplastik spermatogonia ve sertoli hücrelerinde bulunabileceğinden bu bulgunun nonspesifik olduğu, PLAP ile immunohistokimyasal boyamanın daha yararlı sonuç vereceği öne sürülmüştür (3). Ancak Osamu ve arkadaşlarının bir çalışmasında, 59 hastanın 2'sinde H&E kesitlerde gözden kaçan atipik germ hücreleri, PAS ve PLAP boyaları ile saptanmıştır. Bu çalışmada normal germ hücrelerinin orta ya da çok miktarda kaba granüler glikojen içermediği belirtilmiştir. Çalışmamızda non-tümoral testis dokusundan örneklemeye yapılan 25 olgunun 13'ünde (%52) ITGCNU izlenmiştir. Bu oranın literatürde verilen oranlara göre düşük olmasının nedeninin örneklemeye yetersizliği olduğu düşünülmektedir. ITGCNU, fokal olarak küçük odaklarda görülmüştür. Lezyonu bulunduran seminifer tubul bazal membranlarında belirgin kalınlaşma dikkati çekerken, bazı tubullerin tamamen hyalinize olduğu ve lümenlerinde birkaç adet atipik hücre içerdikleri

görülmüştür. Bazı tubullerin çevresinde lenfosit infiltrasyonu dikkati çekmiştir. Olguların 5'inde tubul içinde psammom benzeri kalsifikasyon izlenmiş olup atrofiye mi yoksa intratubuler neoplaziye mi bağlı olduğu bilinmemektedir. ITGCNU bulunduran olguların 7'sinde çevredeki seminifer tubuller değişen derecelerde atrofi ve hyalinizasyon bulguları gösteriyordu. Diğer olgularda spermatogenetik aktivite minimal düzeyde izlenmiştir. Olguların 2'sinde, atipik germ hücrelerinin rete testise pajetoid yayımı görülmüştür.

H&E kesitlerde ITGCNU düşünülen tüm olgularda, PAS boyası uygulanarak tanı desteklenmiştir. Atipik germ hücrelerinin H&E ile berrak görülen geniş sitoplazmaları PAS ile yoğun şekilde diffüz ve granüler olarak boyanmıştır. Sertoli hücreleri ve spermatogonialarda boyanma izlenmediğinden, tanı koymada zorluk yaşanmamıştır. Aynı kesitlerde diastazlı PAS uygulandığında boyanma ortadan kalkmıştır. Bazı yayınlarda belirtilenin aksine, PAS boyasının H&E kesitlerle desteklendiğinde ITGCNU tanısında spesifik ve yararlı olduğu görülmüştür.

Granüloamatöz reaksiyon seminom olgularında yaklaşık %30-50 oranında saptanır ancak %20'sinde çok belirgindir ve ara sıra rezidüel seminom alanını saptamak güç olabilir. Fibroblastik ve histiositik reaksiyondan oluşur, lenfositler ve yabancı cisim tipi dev hücreler eşlik eder (3,39). Granüloamatöz reaksiyon, çalışmamıza alınan olgularda %32 oranında bulunmuştur. Hiçbirinde tümörün tanınmasını zorlaştıracak yoğunlukta izlenmemiştir.

Seminomların %10-20'si sinsitiotrofoblastik dev hücreler içerirler. Morfolojik olarak plasentada görülenlerle aynıdır. Çok sayıda koyu boyanan nükleus ve vakuoller içeren eozinofilik sitoplazmaya sahiptirler. Pleomorfik seminom hücrelerinden ve granüloamatöz reaksiyonundaki dev hücrelerden ayırt edilmelidir (1,3,39). Çalışmamızda sinsitiotrofoblastik dev hücre içeren olguların oranı %23 olarak saptanmıştır. Olguların 2'sinde dev hücreler sinsitial yapılar oluşturmuş olup kan damarları ve kanama alanlarıyla ilişkili olduğu görülmüştür.

Seminomlarda kapsül (tunica albuginea) ve epididim invazyonu, değişik yayınlarda %8-10 oranında bildirilmiştir (2,39). Bizim çalışmamızda kapsül invazyonu %61.7, epididim invazyonu %53 oranında saptanmıştır. Oranların yüksekliği, hastaların geç dönemde başvurmaları ve ileri evrede olmalarına bağlanmıştır. Damar invazyonu saptanan olguların oranı %88.2 olup, seminom tipleri ve tümör boyutları ile ilişkili olmadığı görülmüştür.

İnfertilite ile testiküler germ hücreli tümör arasındaki ilişki bilinmektedir. Birkaç çalışmada, infertil erkeklere yapılan testis biopsilerinde, ITGCNU'ya %0.39-1 oranında rastlanmıştır. Bilateral biopsi uygulanan, ITGCNU bulunduran 17 infertil erkekten 3'ünde her iki testisin tutulduğu görülmüştür. Germ hücre tümörlü tüm hastaların %3-5'inde diğer testiste tümör saptanmaktadır (19). Patoloji raporlarında, tümoral olmayan testis dokusundaki normal spermatogenez varlığının belirtilmesi, kontrateral tümör gelişimi için

nispeten azalmış riski düşündürebilir. Epididimde matür spermlerin bulunmasının testiste spermatogenez varlığını desteklemek için kolay bir yol olduğu bildirilmiştir (42). Çalışmamızda, olguların 11'inde (%32) tümöre komşu testis dokusunda spermatogenetik aktivite izlenmiştir. Ancak bunların hepsinde seminifer tubulus bazal membranlarında kalınlaşma şeklindeki değişiklikler farklı oranlarda gözlenmiştir. Geri kalan 23 olgunun 9'unda seminifer tubuller tamamen hyalinizasyon gösterirken 14'ünde tubulus bazal membranlarında belirgin kalınlaşma ve lümende sadece sertoli hücreleri dikkati çekmiştir. Saptanan bulguların tümörün bası etkisine bağlı olarak da oluşabileceği düşünülmektedir.

SONUÇLAR

Testiküler seminomda, histolojik tiplendirme yapılarak histopatolojik parametreler incelenmiş, ITGCNU ile birliktelik PAS ve d-PAS boyaları uygulanarak araştırılmıştır. Elde edilen sonuçlar şu şekildedir:

Histolojik tipler ve oranları şöyle değerlendirilmiştir; klasik seminom (%91), anaplastik seminom (%6), spermatositik seminom (%3).

Ortalama yaş 40.1 olarak bulunmuştur.

Sağ testiste yerleşen tümör sayısı daha yüksek ve oran sağ/sol:1.9/1 şeklindedir.

Ortalama tümör boyutu 6.4 cm olarak saptanmıştır.

Klasik ve anaplastik seminom olgularında değişik yoğunlukta izlenen lenfositik infiltrasyon spermatositik seminom olgusunda izlenmemiştir.

Lenfoid follikül lenfositik infiltrasyonun orta miktarda ve yoğun olduğu olgularda görülmüştür.

Nekroz yoğunluğunun lenfositik infiltrasyonla ters orantılı olduğu dikkati çekmiştir.

Ödem, spermatositik seminom olgusunda göze çarpan özelliklerden biri olarak saptanmıştır.

Seminomlarda tümöre eşlik eden ITGCNU oranı %52 olarak bulunmuştur.

Tümöral olmayan testis dokusundaki seminifer tubuluslarda, değişen oranlarda hyalinizasyona sık olarak rastlanmıştır.

Kapsül, epididim ve damar invazyonu yüksek oranlarda bulunmuştur.

Nükleer pleomorfizm, klasik seminom olgularının büyük bölümünde orta derecede iken anaplastik ve spermatositik seminom olgularında çok belirgin olarak izlenmiştir.

Spermatositik seminom olgusunda hücrelerde PAS ile boyanma izlenmemiştir.

Klasik ve anaplastik seminom tipleri arasında, hücrelerin PAS ile boyanma yoğunluğu açısından bir farklılık görülmemiştir.

H&E kesitlerde ITGCNU saptanan seminifer tubullerde, PAS boyası ile atipik germ hücrelerinin yoğun şekilde boyandığı ve tanıya yardımcı olduğu görülmüştür.

KAYNAKLAR

1. Rosai J: Male reproductive system. In; Rosai J. Ackerman's Surgical Pathology. Eighth edition, St Louis; Mosby. 1996: 1699-710.
2. Ulbrigt TM, Roth LM: Testicular and paratesticular neoplasm. In: Sternberg SS, Antonioli DA, Carter D, Mills SE eds. Diagnostis Surgical Pathology. Second edition, New York, Roven Press. 1994: 1886-99.
3. Ulbright TM: Germ cell neoplasm of testis: The American Journal of Surgical Pathology 1993; 17 (1): 1075-91.
4. Cortan RS, Kumar V, Robbins SL: Male genital system. In: Robbins pathologic basis of disease. Fifth edition, Pennsylvania. WB Saunders Company, 1994: 1015-7.
5. Batata M, Chu FCH, Hilaris BS, Whitmore WF, Golbey RB: Testicular cancer in cryptorchids. Cancer 1982; 49: 1023-30.
6. Swerdlow AJ, Higgins CD, Pike MC: Risk of testicular cancer in cohort of boys with cryptorchidism. BMJ 1997; 314: 1507-11.
7. Müller J, Skakkebaek NE, Neilsen OH, Graem N: Cryptorchidism and testis cancer, atypical infantile germ cells followed by carcinoma in situ and invazive carcinoma in adulthood. Cancer 1984; 54: 629-34.
8. Pryor JP, Cameron KM, Chilton CP; Ford TF, Conctance N et al: Carcinoma in situ in testicular biopsies from men presenting with infertility. British Journal of Urology 1983; 55: 780-4.
9. Grigor KM: A new classification of germ cell tumours of testis: Eur Urol 1993; 23: 93-103.
10. Chen KT, Cheng Ac: Retroperitoneal seminoma and intratubular germ cell neoplasia. Human Pathology 1989; 20 (5): 493-5.
11. Nistal M, Codesal J, Paniagua R: Carsinoma in situ of the testis in infertile men: A histological, immunocytochemical, and cytophotometric study of DNA content. J Pathol 1989; 159; 205-10.
12. Skakbaek NE, Berthelsen JG, Gıwercman A, Müller J: Carcinoma in situ of testis: possible origin from gonocytes and precursor of all types of germ cell tumours except spermatocytoma: International Journal of Andrology 1987; 10: 19-28.
13. Mikulowski P, Oldbring J: Microinvaziv germ cell neoplasia of the testis. Cancer 1992; 70 (3): 659-64.

14. Soosay GN, Bobrow L, Happerfield L, Parkinson MC: Morphology and immunohistochemistry of carcinoma in situ adjacent to testicular germ cell tumours in adults and children: implications for histogenesis. *Histopathology* 1991; 19: 537-44.
15. Loftus BM, Gilmartin LG, O'Brien MJ, Carney DN, Dervan PA: Intratubular germ cell neoplasia of the testis: Identification by Placental Alkaline Phosphatase immunostaining and Argyrophilic Nukleoler Organizer Region quantification. *Human Pathology* 1990; 21 (9): 941-8.
16. Akhtar M, Sıdıkı Y: Undifferentiated intratubular germ cell tumor of the testis. *Cancer* 1979; 43: 2332-39.
17. Jacobsen GK, Henriksen OB, Der Maase HV: Carcinoma in situ of testicular tissue adjacent to malign germ cell tumors. *Cancer* 1981; 47: 2660-2.
18. Mostofi FK: Pathology of germ cell tumors of testis. *Cancer* 1980; 45: 1735-54.
19. Klein FA, Melamed MR, Whitmore WF: Intratubular malignant germ cells (carcinoma in situ) accompanying invaziv testicular germ cell tumors. *Journal of Urology* 1985; 133: 413-5.
20. Schulze C, Holstein F: On the histology of human seminoma. *Cancer* 1977; 39: 1090-100.
21. Osamu K, Shigetoshi I, Kensuke B, Hisami I: Identification of testicular atypical germ cells by an immunohistochemical technique for Placental Alkaline Phosphatase. *Cancer* 1987; 60: 1325-30.
22. Perry A, Wiley L, Albores-Saavedra J: Pagetoid spread of intratubular germ cell neoplasia into rete testis. *Human Pathology* 1994; 25(3): 235-9.
23. Wei Y, Hang ZB, Liu KF: In situ observation of inflammatory cell - tumor cell interaction in human seminomas (germinomas). *Human Pathology* 1992; 23(4): 421-8.
24. Javadpour N: Human Chorionic Gonadotrophin in seminoma. *J Urol* 1984; 131: 407.
25. Caraway NP, Fanning CV, Amato RJ, Sneige N: Fine-needle aspiration cytology of seminoma: A review of 16 cases. *Diagnostic Cytopatology* 1995; 12(4): 327-33.
26. Uchida T, Shimoda T, Miyata H, et al: Immunoperoxidase study of Alkaline Phosphatase in testicular tumor. *Cancer* 1981; 48: 1455-62.

27. Burke A, Mostofi FK: Placental Alkaline Phosphatase immunohistochemistry of intratubular malignant germ cells and associated testicular germ cell tumors. *Human Pathology* 1988; 19(6): 663-9.
28. Kademian M, Bosch A, Caldwell WL, Jaeschke W: Anaplastic seminoma. *Cancer* 1977; 40: 3082-6.
29. Von Hochstetter AR, Heinger CE: The differential diagnosis of testicular germ cell tumors in theory and practice. *Virchows Arch (A)* 1982; 396: 247-77.
30. Janssen M, Johnston WH: Anaplastic seminoma of the testis. *Cancer* 1978; 41: 538-44.
31. Zuckman MH, Williams G, Levin HS: Mitosis counting in seminoma, an exercise of questionable significance. *Human Pathology* 1988; 19(3): 329-35.
32. Percarpio B, Clemenis JC, McLeod DG, Sorgen SD, Cardinale FS: Anaplastic seminoma. *Cancer* 1979; 43: 2510-3.
33. Von Hochstetter AR: Mitotic count in seminomas - an unreliable criterion for distinguishing between classical and anaplastic types. *Virchows Arch (Pathol Anat)* 1981; 390: 63-9.
34. Cummings OW, Ulbright TM, Eble JN, Roth LM: Spermatocytic seminoma, an immunohistochemical study. *Human Pathology* 1994; 25(1): 54-9.
35. Talerman A: Spermatocytic seminoma, clinicopathological study of 22 cases. *Cancer* 1980; 45: 2169-76.
36. Eble JN: Spermatocytic seminoma. *Human Pathology* 1994; 25(10): 1035-42.
37. Müller J, Skakkebaek NE, Parkinson MC: The spermatocytic seminoma, views on pathogenesis. *International Journal of Andrology* 1987; 10: 147-56.
38. Cocburn AG, Vugrin D, Batata M, Hajdu S, Whitmore WF: Poorly differentiated (anaplastic) seminoma of the testis. *Vancer* 1984; 53: 1991-4.
39. Mostofi FK, Price EB: Tumors of testis. In: *Atlas of Tumor Pathology, Tumors of the Male Genital System. Second series, Fascicle eighth*, Armed Forces Institute of Pathology 1973: 21-39.
40. Albores-Saavedra J, Huffman H, Alvarado-Cabrero I, Ayala AG: Anaplastic variant of spermatocytic seminoma. *Human pathology* 1996; 22(7): 650-5.

41. Matoska J, Ondrus D, Hornak M: Metastatic spermatocytic seminoma, a case report with light microscopic, ultrastructural, and immunohistochemical findings. *Cancer* 1988; 62: 1197-201.
42. Brodsky GL: Pathology of testicular germ cell tumors. *Hematol-Oncol-Clin-North-Am* 1991; 5(6): 1095-126.