



**T.C. SAĞLIK BAKANLIĞI
ANKARA ETLİK ŞEHİR HASTANESİ**

PATOLOJİ KLİNİĞİ

**TESTİS GERM HÜCRELİ TÜMÖRLERİNDE, TÜMÖR
MİKROÇEVRESİNDEKİ T LENFOİD HÜCRELERİN
DOĞASINI (CD3, CD4, CD8) VE ‘İMMÜN CHECK POINT’
İNHİBİTÖRÜ PD-1 VE LİGANDI PD-L1 EKSPRESYONUNUN
PROGNOSTİK PARAMETRELERLE İLİŞKİSİ**

Dr. Meltem TÜRK

TIPTA UZMANLIK TEZİ

ANKARA/2023



**T.C. SAĞLIK BAKANLIĞI
ANKARA ETİK ŞEHİR HASTANESİ**

PATOLOJİ KLİNİĞİ

**TESTİS GERM HÜCRELİ TÜMÖRLERİNDE, TÜMÖR
MİKROÇEVRESİNDEKİ T LENFOİD HÜCRELERİN DOĞASINI
(CD3, CD4, CD8) VE 'İMMÜN CHECK POINT' İNHİBİTÖRÜ PD-1
VE LİGANDI PD-L1 EKSPRESYONUNUN PROGNOSTİK
PARAMETRELERLE İLİŞKİSİ**

Dr. Meltem TÜRK

Tez Danışmanı

Uzm. Dr. Sehbâl ARSLANKOZ

TIPTA UZMANLIK TEZİ

ANKARA/2023

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim ve tez çalışmam boyunca bilgisi, birikim ve deneyimleri ile bana yol gösterici olan, titiz, disiplinli ve azimli çalışma konusunda çok şey öğrendiğim, eğitim sürecim boyunca bana her zaman destek olan tez danışmanım Sayın Uzm. Dr. Sehbal ARSLANKOZ'a, Patoloji uzmanlık eğitimimde büyük emeği olan anabilimdalı başkanımız Sayın Prof. Dr. Murat ALPER'e,

Patolojinin temel inceliklerini gösteren, eğitimime büyük katkılar sağlayan bilgileri yanında enerjileri ve hayata pozitif bakış açılarıyla kendilerinden çok şey öğrendiğim, aynı zamanda sosyal olarak desteklerini her zaman yakından hissettiğim, patoloji ve hayata dair tecrübelerini paylaşmaktan çekinmeyen, kendime örnek aldığım çok kıymetli hocalarım Sayın Prof. Dr. Olçay KANDEMİR, Doç. Dr. Ata Türker ARIKÖK, Doç. Dr. Evrim ÖNDER, Doç. Dr. Ünsal HAN, Doç. Dr. Aysun GÖKCE, Doç. Dr. E. Şebnem AYVA, Uzm. Dr. Tuğba TAŞKIN TÜRKMENOĞLU, Uzm. Dr. Tolga BAĞLAN'a,

Son olarak, değerli asistan arkadaşlarıma, teknisyenlerimize, sekreterlerimize ve desteklerini hiçbir zaman esirgemeyen sevgili annem, babam, abim ve kardeşime çok teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	i
İÇİNDEKİLER	ii
KISALTMALAR	iv
TABLO LİSTESİ.....	vi
ŞEKİL LİSTESİ.....	vii
ÖZET.....	viii
ABSTRACT.....	ix
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. EMBRİYOLOJİ.....	3
2.2. ANATOMİ.....	5
2.3. HİSTOLOJİ.....	7
2.4. TESTİS TÜMÖRLERİ	14
2.4.1. Sınıflandırma	14
2.4.2. Epidemiyoloji	17
2.4.3. Patogenez.....	17
2.4.4. Germ Hücreli Neoplazi İn Situdan Derive Olan Germ Hücreli Tümörler.....	19
2.4.4.1. Non-invaziv germ hücreli neoplazi.....	19
2.4.4.2. Tek histolojik tip tümörler (Pür Formlar)	21
2.4.4.3. Birden fazla non-seminomatöz germ hücreli tümör histolojik tipli tümörler.....	34
2.5. EVRELEME	35
2.5. TÜMÖR MİKROÇEVRESİ VE KONTROL NOKTASI BLOKAJI	39
2.6. PROGRAMLI ÖLÜM-1 RESEPTÖRÜ (PD-1).....	41
2.7. PROGRAMLI ÖLÜM LİGANDI-1 (PD-L1).....	41
2.8. CD3	41
2.9. CD4.....	42
2.10. CD8.....	42
3. GEREÇ VE YÖNTEM	43

4. BULGULAR.....	47
5. TARTIŞMA	64
6. SONUÇ VE ÖNERİLER.....	72
7. KAYNAKLAR	73
8. ÖZGEÇMİŞ	80



KISALTMALAR

TGHT	: Testis germ hücreli tümör
NSGHT	: Non seminomatöz germ hücreli tümör
TNM	: Tümör/ lenf nodu/ metastaz
IGCCCG	: Uluslararası Germ Hücre Kanseri İşbirliği Grubu
AFP	: α -fetoprotein
HCG	: İnsan koryonik gonadotropin
LDH	: Laktat dehidrojenaz
Tc	: Sitotoksik T hücre
Th	: Yardımcı T hücre
PD-1	: Programlı ölüm-1 reseptörü
PD-L1	: Programlı ölüm ligandı-1
SRY	: Cinsiyet belirleyici bölge Y
MİS	: Müllerian inhibe edici madde
gER	: Granüllü endoplazmik retikulum
aER	: Granülsüz endoplazmik retikulum
H&E	: Hematoksilen-eozin
MGHT	: Mikst germ hücreli tümör
DSÖ	: Dünya Sağlık Örgütü
GHNIS	: Germ hücreli neoplazi in situ
TSYP	: Testis spesifik Y-kodlu protein
SE	: Seminom

EK	: Embriyonel karsinom
TE	: Teratom
YST-POST	: Yolk sak tümör-post pubertal tip
KK	: Koryokarsinom
T-PRE	: Teratom, prepubertal tip
AJCC	: Amerikan Kanser Ortak Komitesi
TİL	: Tümörü infiltre eden lenfositler
MDSH	: Myeloid hücrelerden köken alan süpresör hücreler
TAM	: Tümörü infiltre eden makrofajlar
TcR	: T hücre antijen reseptörü
NK	: Doğal öldürücü hücreler
LVİ	: Lenfovasküler invazyon
Eİ	: Epididim invazyonu
RTİ	: Rete testis invazyonu
SKT	: Spermatik kord tutulumu
TAİ	: Tunika albuginea invazyonu
ETY	: Ekstratestiküler yayılım
TMA	: Doku mikro dizin
Treg	: T düzenleyici lenfositler
GDF3	: Büyüme farklılaşma faktörü-3
ÇAA	: Çeyrekler arası aralık

TABLO LİSTESİ

Tablo 2.1:	Testis tümörlerinin histolojik sınıflandırılması (DSÖ 2022)	15
Tablo 2.2:	Testis tümörlerinde TNM sınıflandırması (DSÖ 2022)	36
Tablo 2.3:	TNM Evreleme sistemi DSÖ (2022).....	37
Tablo 2.4:	IGCCCG'ye göre metastatik testis tümörlerinde prognostik evreleme sistemi	38
Tablo 4.1:	Tümör histolojik alt tiplerinin dağılımı	47
Tablo 4.2:	MGHT'lerde histolojik alt tip komponentlerinin dağılımı.....	47
Tablo 4.3:	Tüm hasta grubunda ve histolojik alt tiplerde ortalama hasta yaşı, ortalama tümör boyutu ve histopatolojik prognostik parametrelerin dağılımı	49
Tablo 4.4:	Tümör boyutu ile histopatolojik prognostik parametreler arasındaki ilişki	51
Tablo 4.5:	Lenfovasküler invazyon ile CD3, CD4, CD8, PD-1 ve PD-L1 ekspresyon düzeyleri arasındaki ilişki.....	53
Tablo 4.6:	Epididim invazyonu ile CD3, CD4, CD8, PD-1 ve PD-L1 ekspresyon düzeyleri arasındaki ilişki.....	54
Tablo 4.7:	Rete testis invazyonu ile CD3, CD4, CD8, PD-1 ve PD-L1 ekspresyon düzeyleri arasındaki ilişki.....	55
Tablo 4.8:	Spermatik kord tutulumu ile CD3, CD4, CD8, PD-1 ve PD-L1 ekspresyon düzeyleri arasındaki ilişki.....	56
Tablo 4.9:	Tunica albuginea invazyonu ile CD3, CD4, CD8, PD-1 ve PD-L1 ekspresyon düzeyleri arasındaki ilişki.....	58
Tablo 4.10:	Ekstratestiküler yayılım ile CD3, CD4, CD8, PD-1 ve PD-L1 ekspresyon düzeyleri arasındaki ilişki.....	59
Tablo 4.11:	pT derecesi ile CD3, CD4, CD8, PD-1 ve PD-L1 ekspresyon düzeyleri arasındaki ilişki.....	60
Tablo 4.12:	Tümör boyutu ile CD3, CD4, CD8, PD-1 ve PD-L1 ekspresyon düzeyleri arasındaki ilişki.....	62
Tablo 4.13:	Histolojik tümör subtipi ile CD3, CD4, CD8, PD-1 ve PD-L1 ekspresyon düzeyleri arasındaki ilişki.....	63

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 2.1: Testis germ hücre tümörlerinin çeşitli alt tiplerinin şematik temsili	18
Şekil 2.2: Germ hücreli neoplazi in-situ (H&E, 100x)	20
Şekil 2.3: Seminom (H&E, 100x)	23
Şekil 2.4: GHNIS ve seminomda OCT3/4 ekspresyonu (OCT3/4, 40x)	24
Şekil 2.5: Embriyonel karsinom (H&E, 100x)	26
Şekil 2.6: Yolk sak tümör (H&E, 40x)	29
Şekil 2.7: Koryokarsinom (H&E)	32
Şekil 2.8: Teratom, postpubertal tip (H&E, 40x)	33
Şekil 2.9: Kanser immünite siklusunda uyarıcı ve inhibitör faktörler	40
Şekil 3.1: CD3 immünohistokimyasal boyasının boyanma paterni	45
Şekil 3.2: CD4 immünohistokimyasal boyasının boyanma paterni	45
Şekil 3.3: CD8 immünohistokimyasal boyasının boyanma paterni	45
Şekil 3.4: PD-1 immünohistokimyasal boyasının boyanma paterni	46
Şekil 3.5: PD-L1 immünohistokimyasal boyasının boyanma paterni	46

ÖZET

Türk M, Testis germ hücreli tümörlerinde, tümör mikroçevresindeki T lenfoid hücrelerin doğasını (CD3, CD4, CD8) ve ‘immün check point’ inhibitörü PD-1 ve ligandı PD-L1 ekspresyonunun prognostik parametrelerle ilişkisi, Ankara Etlik Şehir Hastanesi, Tıbbi Patoloji Tezi, Ankara, 2023. Testiküler germ hücreli tümörler (TGHT), erkeklerde en sık görülen malignitelerden biridir. İyi prognoza rağmen, hastalık nüksü önemli bir klinik zorluk olmaya devam etmektedir. TGHT’si olan erkeklerde 5 yıllık nüks oranları klinik evre 1 non seminomatöz germ hücreli tümör (NSGHT) ve klinik evre 1 seminomlarda sırasıyla yaklaşık %30 ve %15’tir. Çalışmamızda TGHT’lerinde tümör mikroçevresinde yoğun olarak izlenen T lenfoid hücrelerin alt tipleri sitotoksik T hücre (Tc) ve yardımcı T hücre (Th) yanı sıra ‘immün kontrol noktası’ inhibitörü PD1 ile onun ligandı PD-L1 varlığı immünohistokimyasal yöntemler ile araştırılarak bunların TNM evrelemede kullanılan prognostik parametrelerle ilişkisi araştırılıp kötü prognoz gösterebilecek hasta grubunu tanı anında belirleyerek bu hasta grubunda klasik tedavilere ek/alternatif olabilecek immün temelli ilaçların kullanılabilir potansiyelini ortaya koymak amaçlanmaktadır. Çalışmamıza 2013-2022 tarihleri arasında T.C. Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Patoloji Kliniğinde incelenen ve “Testis Germ Hücreli Tümör” tanısı alan 95 olgu dahil edildi. Olguların %51,5’i pür seminom, %48,5’i NSGHT tanılıydı. Çalışma sonucunda tümörü infiltre eden lenfositler arasında CD8+ T hücrelerinin tümörün büyümesini sınırlamada ve CD8+ T hücreleri ile birlikte tümör infiltre lenfositlerde PD-1 ekspresyonunun sistemik tümör yayılımının parçası olan lenfovasküler invazyonu önlemede önemli rol oynadığını gösterdik. Ayrıca tümör hücrelerinde yüksek PD-L1 ekspresyonunun tümör büyümesini destekleyici bir faktör olduğunu bulduk.

Anahtar kelimeler: Testis germ hücreli tümör, tümör mikroçevresi, immün kontrol noktası molekülleri.

ABSTRACT

Türk M, "The Relationship between the Nature of T Lymphoid Cells (CD3, CD4, CD8) and the Expression of Immune Checkpoint Inhibitor PD-1 and its Ligand PD-L1 in the Tumor Microenvironment of Testicular Germ Cell Tumors: A Medical Pathology Thesis at Ankara Etlik City Hospital, Ankara, 2023." Testicular germ cell tumors (TGCT) are common in men, presenting a clinical challenge despite favorable prognoses. In men with TGCT, 5-year recurrence rates for clinical stage 1 non-seminomatous germ cell tumor (NSGCT) and clinical stage 1 seminomas are approximately 30% and 15%, respectively. In Our study at Ankara Etlik City Hospital investigates the correlation between the subtypes of T lymphoid cells, including cytotoxic T cells (Tc) and helper T cells (Th), and the expression of the immune checkpoint inhibitor PD-1 and its ligand PD-L1 in the tumor microenvironment of TGCT. Using immunohistochemical methods, we explored their association with prognostic parameters used in TNM staging, intending to identify, at the time of diagnosis, the patient subgroup with a potential for poor prognosis. This identification could lead to the consideration of immune-based drugs as adjunct or alternative therapies to classical treatments in this specific patient group. The study (2013-2022) at Ankara City Hospital, included 95 cases diagnosed with "Testicular Germ Cell Tumor". Of these cases, 51.5% were diagnosed as pure seminomas, and 48.5% were diagnosed as NSGCT. Our findings indicated that CD8⁺ T cells played a crucial role in limiting tumor growth among infiltrating lymphocytes. Additionally, the expression of PD-1 along with CD8⁺ T cells in tumor-infiltrating lymphocytes was shown to play a significant role in preventing lymphovascular invasion, which is a component of systemic tumor spread. Furthermore, we observed that high PD-L1 expression in tumor cells acted as a supportive factor for tumor growth.

Keywords: Testicular germ cell tumor, tumor microenvironment, immune checkpoint molecules.

1. GİRİŞ

Testiküler germ hücreli tümörler (TGHT), erkeklerde en sık görülen malignitelerden biridir ve genç erkeklerde yeni teşhis edilen kanserlerin %1'ini oluşturmaktadır. Son dönemlerde, TGHT insidansı dünya çapında 100.000 erkekte 1'den azken 9,9'a yükselmiştir. Bununla birlikte, TGHT'li hastalar için genel prognoz iyi, genel sağkalım oranı %95 ve kansere özgü 15 yıllık sağkalım oranı %99'un üzerindedir [1].

İyi prognoza rağmen, hastalık nüksü önemli bir klinik zorluk olmaya devam etmektedir. TGHT'si olan erkeklerde 5 yıllık nüks oranları klinik evre 1 non seminomatöz germ hücreli tümör (NSGHT) ve klinik evre 1 seminomlarda sırasıyla yaklaşık %30 ve %15'tir. TGHT tedavisi için Avrupa Üroloji Birliği kılavuzları, prognostik faktörlerin veya tedavi seçiminin önemini vurgulayan nüks riskine dayalı farklı terapötik şemalar önermektedir. Kriptorşidizm öyküsü, tümör patolojik alt tipi, tümör/ lenf nodu/ metastaz (TNM) evresi, Uluslararası Germ Hücre Kanseri İşbirliği Grubu (IGCCCG) sınıflandırması ve serum α -fetoprotein (AFP), insan koryonik gonadotropin (HCG) ve laktat dehidrojenaz (LDH) düzeyleri gibi klinik özellikler de dahil olmak üzere TGHT'nin nüksetmesi için yüksek ve düşük risklerle ilişkilendirilen ve bize dolaylı yoldan bilgi veren çeşitli faktörler mevcuttur, ancak tümör davranışı hakkında sınırlı bilgi sağlarlar [2].

Tümör immün mikroçevresini karakterize etmek, yeni prognostik/prediktif biyobelirteçlerin tanımlanması, yeni terapötik hedefler, tedavi stratejileri geliştirilmesini ve birinci basamak tedavi algoritmalarına rehberlik etme olanağı sağlayacaktır [2].

Sitotoksik T hücrelerinin (Tc), yardımcı T hücrelerinin (Th) ve ilişkili sitokinlerin bolluğu ile karakterize edilen sağlam bir anti-tümör ortamı, sıklıkla bağışıklık sistemi tarafından tümör baskılanmasını gösterir ve hatta tümörün yok edilmesini sağlar. Son zamanlarda solid tümörlerde tümör mikroçevresinin tümörün davranışını etkilediği gösterilmiştir. Özellikle meme karsinomu, küçük hücreli dışı akciğer kanseri, malign melanom, renal hücreli karsinom ve kolon adenokarsinomlarında ortamdaki lenfoid hücrelerin varlığı ile 'immün kontrol noktası'

inhibitörünün bulunması araştırılmış olup potansiyel terapötik hedefler oldukları gösterilerek bunları hedef alan yeni tedavi rejimleri geliştirilmiştir. Özellikle Programlı ölüm-1 reseptörü (PD-1) ve Programlı ölüm ligandı-1 (PD-L1) eksenini hedefleyen ‘immün kontrol noktası’ inhibitörlerinin kanser tedavilerinde kullanımı umut vericidir. [3].

TGHT’leri de immün hücrelerden zengin bir mikroçevreye sahiptir [2]. Çalışmamızda TGHT’lerinde tümör mikroçevresinde yoğun olarak izlenen T lenfod hücrelerin alt tipleri sitotoksik T hücre (Tc) ve yardımcı T hücre (Th) yanı sıra ‘immün kontrol noktası’ inhibitörü PD1 ile onun ligandı PD-L1 varlığı immünhistokimyasal yöntemler ile araştırılarak bunların TNM evrelemesinde kullanılan prognostik parametreler (makroskopik olarak ölçülen tümör boyutu, lenfovasküler invazyon, tunika albuginea invazyonu, ekstratestiküler yayılım (testiküler hilum invazyonu, epididim invazyonu, tunika vajinalis invazyonu, spermatik kord tutulumu), uzak metastaz) yanı sıra prognozu etkileyebileceği öngörülen; bilateral tutulum, tümör subtip bileşenleri, rete testis invazyonu ve hasta yaşı ile ilişkisi araştırılıp kötü prognoz gösterebilecek hasta grubunu tanı anında belirleyerek bu hasta grubunda klasik tedavilere ek/alternatif olabilecek immün temelli ilaçların kullanılabilme potansiyelini ortaya koymak amaçlanmaktadır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. EMBRİYOLOJİ

Embriyonun kromozal ve genetik cinsiyeti fertilizasyon esnasında belirlense de erkek ve dişi morfolojik nitelikler embriyonik 7. haftaya kadar edinilmez. Gonadlarda erkek veya dişi yönde değişim, süreç gerektirmekte olup farklılaşmanın henüz izlenmediği döneme “seksüel gelişimin farklılanmamış safhası” adı verilir. Gonadlar (over ve testis) üç komponentten meydana gelmektedir: 1) Posterior abdominal duvarın mezotel döşesi (mezodermal epitelyum), 2) Embriyonik bağ doku (mezenşim) ve 3) Primordial germ hücreleridir [4].

Fertilizasyonda meydana gelen XX ve XY seks kromozom çiftleri ile gonadların erkek veya dişi yönde gelişim göstermeleri bir süre gerektirir. Fertilizasyonda meydana gelen embriyo erkekse, primordiyal germ hücreleri XY seks kromozom çiftini taşır. Gonadların farklılaşma sürecinde öncelikle çöломik epitelde proliferasyon olur ve mezenşim de çoğalma meydana gelir. Bu çoğalmayla 5. haftada genital kabartı oluşur ve bu kabartı 6. haftaya kadar primordiyal germ hücresi içermez [5].

Epiblasttan köken alan primordiyal germ hücreleri 4. haftanın başında yolk kesesinin allantoise yakın kısmında, endoderm hücrelerinin arasında belirirler. Büyük ve yuvarlak nükleuslu, belirgin bir veya birkaç nükleollü olup sitoplazmaları glikojenden zengindir. Sitoplazmalarındaki uzantılar sayesinde yaptıkları ameboid hareketlerle 5. haftada hindgut mezenterine ilerleyip oradan primitif gonadlara ulaşırlar. Gonadların farklılaşmasında tetikleyici rolü olan primordiyal germ hücreleri 6. haftada genital kabarıklığı doldururlar. Bu esnada genital katlantı epiteli çoğalarak mezenşime ilerler ve primitif seks kordonları adı verilen düzensiz hücre kordonları meydana gelir [6].

SRY geni (cinsiyet belirleyici bölge Y) Y kromozomunun kısa kolunda yerleşmiştir. Bu gen tarafından düzenlenen SRY proteini testis gelişimini sağlayan temel faktördür. SRY geni ile beraber SOX-9 geni de gonadları testise farklılaşma yönünde uyarır ve müllerian inhibe edici faktörü (MİF) baskılayarak paramезonefrik kanalın gelişimine engel olur. Bu süreçte primitif cinsiyet kordonları çoğalarak

medullaya ilerler, testis ile medüller kordonlar gelişir ve hilusta rete testis tübüllerine dönüşecek ağ şeklini alırlar. Testiküler kordonlarda somatik ve germ hücreleri birbirleriyle sıkı ilişki içinde bulunurlar. Germ hücrelerinden spermatogonialar, somatik hücrelerden sertoli hücreleri gelişir. İlerleyen evrelerde testis kordonlarının yüzey epiteli ile ilişkisi ortadan kalkar ve yoğun fibröz bir katman olan tunica albuginea oluşur [4] [7].

Gelişimi süren seminifer tübülüsler arasına mezenşim girmeye başlar ve bu mezenşimden interstisyel leydig hücreleri oluşur. Leydig hücreleri 8. haftada testosteron hormonu salgılamaya başlar ve bunun etkisiyle genital kanallar farklılaşır. Puberte döneminde seminifer tübüllerin kanalları açılıp rete testis tübülleriyle birleşirler ve duktuli eferenteslere katılırlar. Duktus deferens ise orta parçadan gelişir ve rete testis ile mezonefrik kanal arasındaki ilişkiyi kurar. Ductus ejaculatorius, kanalların son parçası olarak farklılaşır. Leydig hücreleri gebeliğin 4-6. ayında belirgin hale gelir, doğumla birlikte regrese olur ve pubertede tekrar görülmeye başlarlar. Testislerden salınan başlıca androjenik hormon olan testosteron dışında Müllerian inhibe edici madde (MİS) de salgılanır. MİS, sertoli hücrelerinden salgılanır ve paramezonefrik kanalın gerilemesini sağlar [6].

Gebeliğin 8. haftasına kadar testis ürogenital mezenter ile karın arka duvarına asılı durumda olup 8. haftadan sonra bu mezenterde dejenerasyon meydana gelir ve “kaudal genital ligament” meydana gelir. İntrauterin dönemde testisler abdomen içerisinde gelişirken doğuma yakın inguinal kanala doğru göç ederler. Bu göç üzerinde “gubernakulum” olarak adlandırılan testis kaudalindeki yoğun mezenşimal yapının ekstraabdominal parçasının uzamasının, gelişen organlar sonucu artan intraabdominal basıncın ve bunlarla beraber androjenlerin ve MİS’in etkisi olduğu düşünülmektedir. Batın duvarını saran periton, karın ön duvarının her iki yanında cepler oluşturur ve bu ceplere “vajinal proses” adı verilir. Testis göçü sırasında gubernakulumu takip eden vajinal prosesler skrotumda testis çevresini sarar [5] [7].

Testislerin büyüme ve gelişmesi 3 ana fazda olur:

- 1. Statik Faz:** Doğumdan itibaren 4 yaşına kadar süren bu fazda seminifer tübüllerde lümen yapısı olmayıp tübüller küçük, indiferansiye, kuboidal hücreler ile döşelidir. Leydig hücreleri görülebilir.

2. Büyüme Fazı: 4-10 yaş aralığını kapsayan bu fazda seminifer tübüllerde lümen yapısı görülmeye başlayıp tübüllerin boyutlarında artış ve kıvrılmalar görülür. Leydig hücreleri görülmez.

3. Maturasyon Fazı: 10 yaşından sonra izlenen bu fazda idrarda gonodotropinler görülür. Leydig hücreleri luteinize edici hormon seviyesindeki artışla gelişir ve maturasyonu başlamış olur.

11 yaşında primer ve sekonder spermatositler gelişir ve testis maturasyonu 12 yaş civarında tamamlanır [7] [8].

2.2. ANATOMİ

Testisler, skrotum içerisinde ovoid şekilli yaklaşık 30 ml hacminde, 4x3,5x3 cm boyutlarında ve 12-14 gr ağırlığında bir çift gonadal organdır. Genellikle sol testis, sağ testise göre yaklaşık 1 cm aşağıda lokalizedir. Testisin facies medialis/lateralis olmak üzere iki yüzü, margo anterior/posterior olmak üzere iki kenarı ve extremitas superior/inferior olmak üzere iki kutubu bulunmaktadır. Testislerin skrotumdaki pozisyonu oblik şekilde olup üst kısmı öne ve dışa, alt kısmı ise arka ve içe bakar. Testisin arka kenarının medial kısmı hariç diğer bölümleri visseral periton (epiorchium) ile örtülü olup bu kısma epididim tutunur ve buradan damarlar, sinirler ve kanallar geçmektedir [9].

Testisler, intrauterin dönemde karın boşluğunda lokalize olup doğumdan önce skrotuma inerler. Bu iniş sırasında karın ön duvarındaki tabakaları da beraberinde getirirler. Bu tabakaları dıştan içe doğru sıralayacak olursak;

1. Deri
2. Tunica dartos
3. Fascia spermatica eksterna
4. Fascia cremasterica
5. Fascia spermatica interna
6. Tunica vaginalis'tir .

Skrotum yüzeyinde kıvrımlı bir deri ve içte ince düz kas lifleri bulunduran tunica dartos'tan meydana gelmektedir. Yaşlılarda ve sıcakta kaslardaki gevşemeye bağlı olarak skrotum yüzeyinde düzleşme ve genişleme olur, bununla birlikte soğukta

ve gençlerde musculus dartos'un kasılması ile skrotum yüzeyi küçülür ve testisi sarar. Fascia spermatica externa musculus obliquus externus abdominis, fascia cremasterica musculus obliquus abdominis internus, fascia spermatica interna fascia transversalis, tunica vaginalis ise peritonun devamıdır [10].

Testis parankimi dışta tunica vaginalisin visseral tabakası, içte tunica albuginea ve en içte tunica vasculosa olmak üzere 3 tabakadan oluşan kapsülle örtülüdür. Tunica albuginea, kan damarı, lenfatik ve sinirleri içeren mediastinumda kalınlaşıp testis parankimini 250-300 lobüle ayırır. Her testis lobülü uzunluğu yaklaşık 75 cm olan 1-4 adet seminifer tübül içerir. Rete testisten sonra 15-20 adet duktuli eferentes anastomozlaşarak tunica albugineaya penetre olur ve kaput epididim olarak devam eder. Epididim 4-5 cm uzunluğunda bir kanaldır ve arkaya dönerek duktus deferens oluşturur. Duktus deferens spermatik kordun bir üyesi olarak inguinal kanala doğru uzanır [11].

Testislerin innervasyonu renal plexus ve intermezenterik otonom sinir sisteminden olur. Somatik innervasyonu yoktur. Sinirler arterleri takip ederek testise ulaşır. Adrenerjik sinir lifleri, Leydig hücrelerini besleyen kapillerleri innerve eder [12].

Testis dokusunun 100 gramından dakikada 9 ml kan geçer. Sağ testisin kan perfüzyonu, soldan daha fazladır. Testis ve epididimin arter beslenmesi 3 kaynaktan gelir: 1) İnternal spermatik arter, 2) Deferensiyal arter ve 3) Eksternal spermatik (kremasterik) arter. Testisleri besleyen arterler, testise tek (%56), iki (%31), üç ya da daha fazla (%13) sayıda dal halinde girerler. Mediastinum bölgesinden testise girdikten sonra çok sayıda dallara ayrılarak parankim içinde yayılırlar (sentrifugal tip kanlanma). Bunlardan çıkan arterioller sonuçta intertübüler ve peritübüler kapillerleri oluşturarak, buraları beslerler. Testis içerisinde kan akımı, metabolik ihtiyaca bağlı olarak bölgesel farklılıklar gösterir [12], [13].

Testis içerisinde venler karşılık gelen arterlerine eşlik etmezler. Parankimi drene eden venler ya yüzeyel venlere ya da mediastinum yakınındaki ven gruplarından birine boşalırlar. Bu iki grup ven, deferensiyal ven ile birleşerek plexus pampiniformisi oluşturur. Buradan çıkan internal spermatik venler sağda vena cava'ya, solda renal vene açılırlar [12].

Testisin lenf damarları, intertübüler bölgelerden kaynaklanır ve spermatik kord içinde ilerler. Seminifer tübüllerin lenfatik drenajının olmadığı kabul edilmektedir. Bu nedenle lenfatik obstrüksiyon durumunda interstisyumda dilatasyon gözlenirken, seminifer tübüller etkilenmez [12], [13].

2.3. HİSTOLOJİ

Testis, oldukça kalın yoğun bağ dokusu yapısında olan tunika albuginea tarafından çevrilidir. Tunika albuginea testis posterior yüzü boyunca kalınlaşıp içeri doğru mediastinum testis şeklinde uzanır. Vasküler yapılar ve genital boşaltım kanallarının testise giriş/çıkışı mediastinum içinden gerçekleşir. Testisler, kapsülden parankime uzanan septumlar ile yaklaşık 250 lobüle ayrılır ve her lobül 2-4 adet seminifer tübül ve leydig hücrelerini barındıran stromadan oluşur. Sperm üretimi seminifer tübüller içinde gerçekleşir. Seminifer tübüllerin uzunluğu 30-50 cm arasında olup genişliği 150-250 µm çaptadır. Her bir seminifer tübül seminifer epitelden meydana gelmektedir ve çevresinde tunika (lamina) propriya bulunmaktadır. Seminifer epitel iki ana hücre grubundan oluşmaktadır [14].

- 1. Sertoli hücreleri:** Destek/sustentaküler hücreler olarak da bilinmekte olup proliferasyonları puberteye kadar devam eder. Sertoli hücreleri, yoğun apikal ve lateral uzantıları olan prizmatik yapıda hücrelerdir. Bu yapısı ile komşu olduğu spermatogenik hücreleri çevreler, aralarındaki boşlukları doldurur ve seminifer epitel boyunca devamlılık göstererek tübülün yapısal düzenini sağlar [15].
- 2. Spermatogenik hücreler:** Primordiyal germ hücrelerinden oluşurlar. Düzenli proliferasyon gösterip olgun sperme dönüşen hücrelerdir. Sertoli hücrelerinin arasında konumlanırlar ve belirgin olmayan tabakalar şeklinde dizelenirler. En immatür spermatogenik hücreler spermatogonyum olarak isimlendirilir ve bazal laminanın üzerinde bulunurlar. En matür spermatogenik hücreler ise spermatid olarak isimlendirilir ve sertoli hücrelerinin uç kısmına tutunmuşlardır. Bu şekilde tübül lümeninin sınırını oluştururlar [15].

Tunika propriya, tipik fibroblastlardan fakir olup çok katlı bağ doku yapısındadır ve peritübüler doku olarak da isimlendirilmektedir. Tunika propriya, seminifer tübül bazal tabakasının etrafında 3-5 sıra myoid hücreler ile kollajen fibrillerden meydana gelmektedir. Myoid hücreler peritübüler kontraktıl hücreler olarak da isimlendirilmekte olup bazal lamina ve yoğun aktin filamentleri barındırmalarıyla düz kas hücrelerine benzer özellikler gösterirler. Bu hücrelerin yoğun miktarda granüllü endoplazmik retikulum (gER) içermeleri kollajen sentezlediklerini gösteren bir özellik olarak kabul edilir. Ayrıca myoid hücrelerin düzenli kasılmaları testiküler sıvının ve spermatozoanın boşaltım kanal sistemine yöneliminde yardımcı peristaltik hareketler oluşturmaktadır. Myoid tabakanın etrafında vasküler yapılar ve leydig hücreleri yerleşmiştir [14].

Leydig hücreleri; eozinofilik, poligonal ve büyük hücreler olup lipid damlacıkları içerirler. Sitoplazmalarında Reinke kristalleri ve lipofuskin pigmenti bulundururlar. Steroid salgılayan diğer hücrelere benzer şekilde fazla miktarda granülsüz endoplazmik retikulum (aER) içerirler. Kolesterolde testosteron üretimi için gereken enzimler aER ilişkilidir [8].

Fetal dönemde erkek fetusun erken dönemde farklılaşmasında leydig hücreleri aktif rol oynar ve sonrasında da fetal dönemin 5. ayından itibaren inaktif döneme girerler. Puberte döneminde gonadotropin etkisiyle tekrar androjen üretimine başlarlar ve yaşam boyunca aktivasyonları sürer [8].

Spermatogenez, spermatogonyumdan sperm oluşum sürecidir. Gonadotrop hormonların seviyesindeki artış puberteden kısa süre önce meydana gelir ve spermatogenez bu şekilde başlar. Spermatogenez, yaşam boyu devamlılık gösterir ve 3 faza ayrılmaktadır [14]:

1. Spermatogonyal Faz: Spermatogonyumlar, mitoz bölünme ile primer spermatositlere dönüşecek spermatogonyumları oluştururlar. Spermatogonyumlar, rutin hematoxilen-eozin (H&E) boyalı preparatlarda görünen nükleus yapılarına göre 3 grupta sınıflandırılırlar:

I. Tip A koyu (Ad) spermatogonyumlar, oval nükleuslu, ince granüllü kromatinli bazofilik hücrelerdir. Bu hücreler seminifer epitel kök hücreleri olarak düşünülmektedir.

II. Tip A açık (Ap) spermatogonyumlar, oval nükleuslu, ince granüllü kromatinli açık renk boyanan hücrelerdir. Bu hücreler, sperm üretimi için farklılaşma sürecine yönlendirilmişlerdir.

III. Tip B spermatogonyumlar, yuvarlak nükleuslu, koyu yoğun kromatinli hücrelerdir.

Spermatogonyal faz tip A spermatogonyumların birkaç bölünme sonrasında Tip B spermatogonyumlara farklılaşmasıyla son bulur [14].

2. Spermatosit Fazı (Mayoz): Primer spermatositler, Tip B spermatogonyumların mitoz bölünmesi sonrasında oluşurlar ve mayoz bölünme başlamadan önce DNA'larını eşlerler. Bunun sonucunda $2n$ sayıda kromozom ve $4d$ miktarda DNA içerirler [9].

Primer spermatositlerin I. Mayoz bölünmesi 22 gün sürer ve profaz evresinde kromatin kromozomları oluşturacak şekilde yoğunlaşırlar. Primer spermatositler, profaz sonunda 44 otozom kromozom ile 1 X ve 1 Y kromozom içerirler. Metafaz evresinde, metafaz çizgisi boyunca homolog kromozomlar çiftleri dizilir ve “crossing-over” denilen süreç sayesinde genetik materyal değişimi olur. Bu değişim sırasında dört kromatid yeniden düzenlenme ile sinaptomenal karmaşık olarak isimlendirilen üç parçalı yapı meydana getirirler. Bu sayede genetik çeşitlilik sağlanmış olur. Genetik değişim sayesinde her bir spermatositten oluşan spermatid birbirinden farklı olmuş olur. “Crossing-over” sonrası homolog kromozomlar ayrışıp zıt kutuplara yönelirler ve crossing-over sayesinde modifiye olan tetradlar ayrıldıktan sonra diyardları oluştururlar [16].

Mayoz I sonrası oluşan hücreler sekonder spermatosit olarak isimlendirilir. Sekonder spermatositler interfaz evresi olmadan Mayoz II'nin profaz evresine girerler. Her bir sekonder spermatosit 22 otozom ile bir X ya da bir Y kromozom taşırlar ve kromozomlar iki kardeş kromatidden oluşmaktadır. Bununla birlikte sekonder spermatositler $2d$ DNA'ya sahip olup Mayoz II'nin metafaz evresinde kromozomlar metafaz plağında dizelenir ve kardeş kutuplar sonrasında zıt kutuplara ayrılırlar. Mayoz II sonlandığında her biri tek iplikli 23 kromozom ($1n$) ve haploid ($1d$) DNA'ya sahip spermatidler oluşur [14].

3. Spermatid Fazı (Spermiyogenez): Olgun spermi oluşturmak için haploid spermatidler farklılaşma surecine girerler. Bu sure 4 fazdan oluşmaktadır:

I. Golgi fazı: Spermatidlerin golgi aygıtında çok sayıda periyodik asit-Schiff (PAS) pozitif granüllerin olması ile karakterizedir. Proakrozomal granüller, glikoproteinden zengin olup akrozomal vezikül olarak isimlendirilen nükleer zarfa komşu, membranlı bir vezikül meydana getirmek için biraraya gelirler ve bu fazda akrozomal vezikül genişleyip içeriği yoğunlaşır. Akrozomal vezikülün konumu, gelişmekteki spermin anterior kutbunu belirler. Sentriyoller ise jukstankleer bölgeden spermatidin posterior kutbuna giderler. Sentriyol, sperm kuyruğunun aksonemini meydana getiren dokuz periferik mikrotübül ile iki santral mikrotbln bir araya gelmesini başlatır.

II. Kep fazı: Bu fazda, akrozomal vezikülün nükleus n yarısında yayılması ve yeniden şekillenmesiyle akrozomal kep oluşur. Ayrıca nükleer içerik yoğunlaşır ve akrozomal kepin altında bulunan nükleer zarf porlarını kaybeder.

III. Akrozom fazı: Akrozomal vezikül ile granüller nükleusun st kısmında yayılarak akrozom ismini alırlar. Akrozom içerisinde nöraminidaz, hyalüronidaz, tripsin ve asit fosfotaz etkisi gösteren proteaz enzimler bulunmaktadır. Bu içerik, oositlerin çevresindeki korona radyata hücrelerini ayırır ve zona pellusidayı eritir. Sperm oosit ile karşılaştığında, akrozomun membranı hücre zarı ile kaynaşıp enzimler salınır ve akrozomal reaksiyon denir. Akrozomal fazda spermatid ters dönüp alt kısımda bulunan aksonem tübül lümenine doğru uzanır. Sentriyollerden biri uzayarak kamıyı meydana getirir. Mitokondriler ise kamının proksimal ucunda bir araya gelerek spermin boyun kısmını oluştururlar. Bu kısım hareket sırasında spermin enerji ihtiyaını karşılar.

IV. Maturasyon fazı: Bu fazda spermin kalan sitoplazması sertoli hücrelerince fagosite edilir spermiler seminifer tübül lümenine salınırlar [14] [17] [18].

- **Matür Sperm Yapısı**

Matür insan sperm uzunluğu yaklaşık 60 μm 'dir ve sperm başı sivri, yassı şekilli olup 3 μm çapında, 4,5 μm uzunluğunda ve 1 μm kalınlığındadır. Akrozomal kep, nükleusun önde üçte ikilik kısmını sarmakta ve nöraminidaz, hyalüronidaz, akrozin ve asit fosfotaz olarak isimlendirilen protez enzimler içermektedir. Bu enzimler zona pellusidanın eritilmesi için gereklidir [19].

Sperm kuyruğu, boyun, orta, esas ve son parça olacak şekilde 4 bölüme ayrılır. Boyun kısmı sentriyolleri ve kaba fiberlerin başlangıcını içermektedir. Orta kısım yaklaşık olarak 7 μm uzunluğunda olup mitokondriyaları barındırır. Esas kısım, yaklaşık olarak 40 μm uzunluğunda olup kalın fiberler ile aksonemal kompleksin etrafındaki fibröz kılıfı içerir. Son parça ise matür spermde flagellumun yaklaşık 5 μm kadarlık bölümüdür ve sadece aksonemal kompleksi içerir [19].

Yeni salınan sperm hücrelerinin hareket yeteneği yoktur. Bunlar sertoli hücrelerinden salgılanan sıvının içinde seminifer tübüllerden uzaklaştırılırlar ve sonrasında düz tübüllere geçerler. Sıvı ve sperm mediastinum testisten rete testise girer, rete testisten sonra duktuli efferentesin ekstratestiküler bölümüne ve sonrasında duktus epididimisin proksimal kısmına ilerler. Sperm hücreleri burada ilerlerken hareket yeteneği kazanırlar ve bazı maturasyon değişimleri geçirirler. Bu değişimler:

- **Nükleer DNA'nın yoğunlaşması**
- **Sitoplazma miktarının daha da azalması**
- **Plazma membranının proteinlerinde, lipidlerinde değişim ve glikozilasyon**
- **Dış akrozomal zardaki değişimler (dekapasitasyon) [19]**

Epididim distal bölümünün ve daha geniş kanalların çevresini saran düz kasların etkisi ile spermler epididim distal kısmına ulaşır. Burası spermlerin ejakulasyon öncesi depolandığı yerdir [20].

Spermler, erkek boşaltım kanalında birkaç hafta canlı kalabilirken dişi üreme kanalında bu süre 2-3 gün ile sınırlıdır. Dişi üreme kanalında ovumu fertilize etme yeteneği kazanırlar ve bu sürece kapasitasyon adı verilir [19].

- **İntratestiküler Kanallar**

Seminifer tübüller düz tübüller veya tubuli rekti olarak devamlılık gösterirler. Bu terminal kısım sertoli hücreleri ile döşelidir. Son bölüme doğru düz tübüller daralır ve döşeyici epiteli tek katlı kübik epitel halini alır [21].

Testis mediastinumunda düz tübüller rete testis olarak devam ederler. Rete testis döşeyici epiteli apikalinde silya ve kısa birkaç mikrovillus içeren tek katlı kübik ve ya alçak prizmatik epiteldir [21].

- **Boşaltım Kanal Sistemi**

Testis gelişim sürecinde mezonefrik (Wolf) kanal salgılanan testosteron etkisiyle boşaltım kanal sistemine farklılaşır. Bu süreçte testise komşu mezonefrik kanal kısmı kıvrımlı bir şekil alır ve duktus epididimise dönüşür. Bununla birlikte, arta kalan mezonefrik kanallardan bazıları gelişmekteki seminifer kordonlara temas eder ve duktuli efferentese farklılaşırlar. Duktuli efferentesler gelişmekte olan rete testis ile duktus epididimis arasında bağlantı kurar. Duktus deferens, mezonefrik kanalın distal parçasının kalın düz kas tabakası edinmesi ile meydana gelir. Ayrıca distal mezonefrik kanalın ucundan ejakülatuar kanal ile veziküla seminalis oluşur [22].

Testisten çıktıktan sonra duktuli efferentesler kıvrımlı halde olurlar ve koni vasküloza denen 6-10 adet konik yapı oluşturur. Bu yapının bazal kısmı epididimisin baş kısmını oluşturur. Duktuli efferentes, yalancı çok katlı epitel ile döşelidir. Epiteli yüksek ve alçak hücre kümeleri içermektedir. Bu hücrelerin arasında kök hücre niteliğindeki bazal hücreler yer almaktadır. Silya bulunduranlar yüksek prizmatik hücreler olup alçak hücreler ise apikal yüzeylerinde çok sayıda mikrovillus, pinositik veziküller, kanaliküler invajinasyonlar, lizozomlar, membranla sınırlanmış yoğun cisimcikler ile endositik aktiviteli sitoplazmik yapıları barındırırlar. Duktuli efferenteste seminifer tübüllerden salınan sıvının çoğu geri emilir [23].

Düz kas tabakası boşaltım kanalları içinde ilk olarak duktuli efferentesin başlangıç kısmında görülür. Kas hücreleri arasında elastik fiberler gözlenir. Buradaki sperm geçişi silyaların hareketi ve muskuler tabakanın etkisiyle gerçekleşir [23].

Epididim, testis superior ve posterior yüzünde hilal şeklinde uzanan yaklaşık 7,5 cm uzunluğunda yapıdır. Epididim, duktus efferentes, duktus epididim ile ilişkili

düz kaslardan, bağ dokusundan ve damarlardan meydana gelmektedir. Duktus epididimis, 4-6 metre uzunluğunda tubal bir yapıdır. Epididim baş, gövde ve kuyruk kısımlarından oluşmaktadır. Baş bölgesinde duktuli efferentes, gövde ve kuyruk bölgelerinde ise duktus epididimis bulunmaktadır. Testiste üretilen spermiler duktus epididimisten geçiş sürecinde hareket yeteneği ile oositi fertilize etme yeteneği kazanırlar. Duktus epididimis boşaltım kanal sisteminin diğer kısımları gibi yalancı çok katlı prizmatik epitele sahip olup iki tip hücre bulundurmaktadır [8], [14].

- **Esas hücreler**, luminal yüzlerinde çok sayıda stereosilya bulundurlar ve bu yapılar baş kısmında 25 µm, kuyruk kısmında 10 µm kadardır.
- **Bazal hücreler**, kök hücre görevindeki hücreler olup bazal laminanın üzerinde bulunan küçük boyutta yuvarlak hücrelerdir.

Epididimin baş ve gövdesinin büyük bir bölümünde çevre düz kas tabakası ince sirküler bir tabaka olarak gözlenmektedir. Kuyruk kısmında ise iç ve dış longitudinal kas tabakası eklenir. Epididimin baş ve gövde kısımlarında spontan, ritmik peristaltik kasılmalar kanal boyunca spermin taşınmasını sağlar. Olgun spermin depolandığı asıl kısım epididim kuyruğu olup burada daha az peristaltik hareket olur ve ejakülasyon için gerekli nöral stimülasyon sonrası üçlü düz kas tabakası güçlü kasılmalarla spermilerin duktus deferense geçişini sağlarlar [14].

Duktus deferens (vas deferens) epididim kuyruk kısmının devamıdır. Testis posterior hattı boyunca testiküler damar ve sinirlere komşu olarak ilerleyip spermatik kordun komponenti olarak inguinal kanaldan geçer ve abdomene girer. Spermatik korddan ayrıldıktan sonra pelviste mesane seviyesine iner ve bu seviyede distal ucu genişleyip ampulla kısmını oluşturur. Ampulla kısmı veziküla seminalisin duktusları ile birleşerek ejakülatuar kanal (duktus ejakulatoryus) adını alır ve prostatik üretraya açılır. Duktus deferens döşeyici epiteli epididim ile benzer olup farklı olarak lümen sınırı düzgün görünmez. Bunun nedeni ise kalın kas tabakasının fiksasyon esnasında kasılması ve derin longitudinal katlantıların oluşmasıdır [24].

- **Kan-Testis Bariyeri**

Kan-testis bariyeri, sertoli hücreleri arasındaki sıkı bağlar sayesinde oluşur ve kandan testiküler sıvı içine az miktarda madde geçişi olur. Bu sayede spermatozoalar

zararlı ekzojen maddelerden korunur. Seminifer tübül ile genital boşaltım kanallarında bulunan testiküler sıvının karbonhidrat, protein ve iyon içeriği testis lenf sıvısından ve kan plazmasından belirgin olarak farklıdır [25].

2.4. TESTİS TÜMÖRLERİ

2.4.1. Sınıflandırma

Testis tümörleri, geniş bir histolojik yelpazeye sahip olup çoğunluğu (%90'dan fazlası) germ hücrelerinden köken almaktadır. Germ hücreli tümörlerin yaklaşık %50'sini seminomlar oluşturmakta olup geri kalan kısım, p r NSGHT ve mikst germ hücreli tümörlerden (MGHT) meydana gelmektedir. Seminomlar ve NSGHT'lerin doğru sınıflandırılması hastaların tedavi planı ve prognozu açısından hayati öneme sahiptir [26].

Testis tümörleri, histolojik tiplerine göre Dünya Sağlık  rg t  (DSÖ)'n n yaptığı ayırım ile sınıflandırılmaktadır. DSÖ'nün 2022 yılı düzenlemesi sonrası testis tümörleri aşağıda belirtildiği gibi kategorilenmiştir [26].

Tablo 2.1: Testis tümörlerinin histolojik sınıflandırılması (DSÖ 2022)

1- GERM HÜCRELİ NEOPLAZİ İN SİTU'DAN DERİVE OLAN GERM HÜCRELİ TÜMÖRLER

- **Non-invaziv Germ Hücreli Neoplazi**
 - **Germ hücreli neoplazi in situ**
 - **İnatübüler germ hücreli neoplazinin spesifik formları**
 - İnatübüler seminom
 - İnatübüler embriyonel karsinom
 - İnatübüler trofoblast
 - İnatübüler yolk sac tümör
 - İnatübüler teratom
 - **Gonablastom**
- **Tek Histolojik Tip Tümörler (Pür Formlar)**
 - **Seminom**
 - Sinsityotrofoblastik hücrelerin eşlik ettiği seminom
 - **Non-seminamatöz Germ Hücreli Tümörler**
 - Embriyonel karsinom
 - Yolk sac tümör, postpubertal tip
 - Koryokarsinom
 - Teratom, postpubertal tip
 - Somatik tip malignansinin eşlik ettiği teratom
 - Testisin plasental site trofoblastik tümörü
 - Epiteloid trofoblastik tümör
 - Kistik trofoblastik tümör
- **Birden Fazla Non-Seminomatöz Germ Hücreli Tümör Histolojik Tipli Tümörler**
 - **Mikst germ hücreli tümörler**
 - Poliembriyoma
 - Diffüz embriyoma
- **Germ Hücreli Tümörler, Bilinmeyen Tip**
 - **Regrese germ hücreli tümörler**

Tablo 2.1: Testis tümörlerinin histolojik sınıflandırılması (DSÖ 2022) (devam)

2- GERM HÜCRELİ NEOPLAZİ İN SİTU İLİŞKİSİZ GERM HÜCRELİ TÜMÖRLER

- **Spermatositik Tümör**
 - Sarkomatöz differansiyasyonlu spermatositik tümör
- **Teratom, prepubartal tip**
 - Dermoid kist
 - Epidermoid kist
- **Yolk Sac Tümör, Prepubartal Tip**
- **İyi Differansiye Nöroendokrin Tümör (Monodermal Tümör)**
- **Mikst Teratom ve Yolk Sac Tümör, Prepubartal Tip**

3- TESTİSİN SEKS KORD STROMAL TÜMÖRLERİ

- **Leydig Hücreli Tümör**
 - Leydig hücreli tümör
 - Malign leydig hücreli tümör
- **Sertoli Hücreli Tümör**
 - Sertoli hücreli tümör
 - Malign sertoli hücreli tümör
 - Büyük hücreli kalsifiye sertoli hücreli tümör
- **Granüloza Hücreli Tümör**
 - Erişkin granüloza hücreli tümörü
 - Juvenil granüloza hücreli tümörü
- **Fibroma Tekoma Ailesi Tümörleri**
 - Tekoma
 - Fibroma
- **Mikst ve Diğer Seks Kord Stromal Tümörler**
 - Mikst seks kord-stromal tümör
 - Taşlı yüzük stromal tümör
 - Myoid gonadal stromal tümör
 - Seks kord-stromal tümör, NOS

2.4.2. Epidemiyoloji

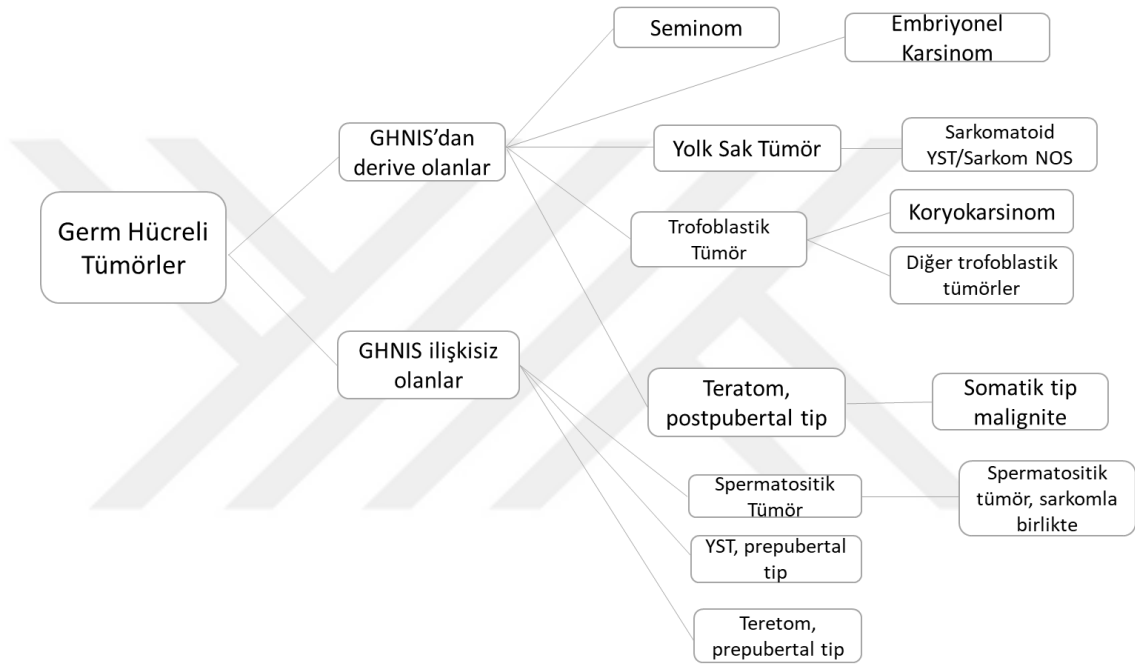
Germ hücre tümörlerin genel insidansı düşük olup sıklıkla 15-45 yaş arası (ortanca yaş seminomlar için 37, NSGHT'ler için 30) genç erkeklerde görülmektedir. Yaşa göre standardize edilmiş insidans oranı coğrafi bölgeye göre değişmekte ve en yüksek oranlar Batı Avrupa, Kuzey Avrupa ve Avustralya'da gözlenmektedir. Etnik farklılıklar da insidans oranını değiştirmektedir. Beyaz nüfusta insidansı düşükken, Maori Yeni Zelandalılarda daha yüksektir. Ayrıca testis germ hücreli tümörler yüksek sosyoekonomik gruplarda, Marfan sendromu, Down sendromu ve Displastik nevüs sendromu olan bireylerde daha sıktır [26].

Tüm dünyada 2020 yılında yaklaşık 75.000 yeni testis kanseri vakası teşhis edilmiş olup 9.300'ü testis kanseri nedeniyle vefat etmiştir. 20. yüzyıl boyunca testis germ hücreli tümör insidansı artış göstermiştir ancak son veriler bir stabilizasyonu işaret etmektedir. Bununla beraber, matematiksel modeller, özellikle görülme sıklığının daha düşük olduğu Doğu Avrupa ülkelerinde insidansın artmaya devam edeceğini öngörmektedir [26].

2.4.3. Patogenez

Germ hücreli neoplazi in situ (GHNIS) hücrelerinin, spertogonyuma diferansiye olamayan primordiyal germ hücrelerinden türediği hipotezi, yapılan çalışmalarda sağlam kanıtlarla desteklenmektedir. Bilinen genetik anomaliler dışında TGHT'lerin nedenleri tam olarak anlaşılamamış olmakla birlikte her iki taraf testisin tutulu olduğu vakalarda KIT mutasyonunun neoplastik süreci başlattığı düşünülmektedir. Ayrıca seminifer tübüllerin santralinden spermatogonyal nişe göç sırasında OCT3/4 ekspresyonunun sonlanmaması, OCT3/4 ve testis spesifik Y-kodlu protein (TSYP)'nin birlikte ifade edildiği bir zaman aralığı oluşmasına neden olur ve GHNIS patogenezinde erken dönemde gerçekleşen bir olay olarak düşünülür. GCNIS'ya ilerleme aşamaları aşağıdaki gibi açıklanabilir [27]:

- 1) Gonositlerde olgunlaşma gecikmesi (6 ayı aşkın süreyle santralde yerleşimli gonositlerde OCT3/4 ifadesi)
- 2) Pre-GCNIS lezyonu (Sertoli hücrelerince ifade edilen KIT ligandına gonositlerden heterojen şekilde ifade edilen OCT3/4 ve TSYP'nin eşlik etmesi)
- 3) GCNIS (atipik gonositlerden kesintisiz OCT3/4 ve TSYP ifade edilmesi ve buna eşlik etmeye devam eden sertoli hücrelerince ifade edilen KIT ligandı).



Şekil 2.1: Testis germ hücre tümörlerinin çeşitli alt tiplerinin şematik temsili [26]

GHNIS, seminom ve non-seminomların ortak öncülüdür. GHNIS' in ilerleyişi, intratübüler seminomdan invaziv seminoma kadar devam etmektedir. Non seminomların gelişim süreci ise GHNIS hücrelerinin ya da seminom hücrelerinin embriyonel karsinoma yeniden programlanmasıyla olmaktadır. Neoplastik germ hücrelerinin nasıl farklı histolojik alt tiplere programlandığı henüz net olarak bilinmese de karsinogenez sürecindeki farklı DNA metilasyon modellerinin ve epigenetik değişikliklerin çeşitli tümör subtiplerinin görülmesinde etkili olduğu bildirilmiştir [27].

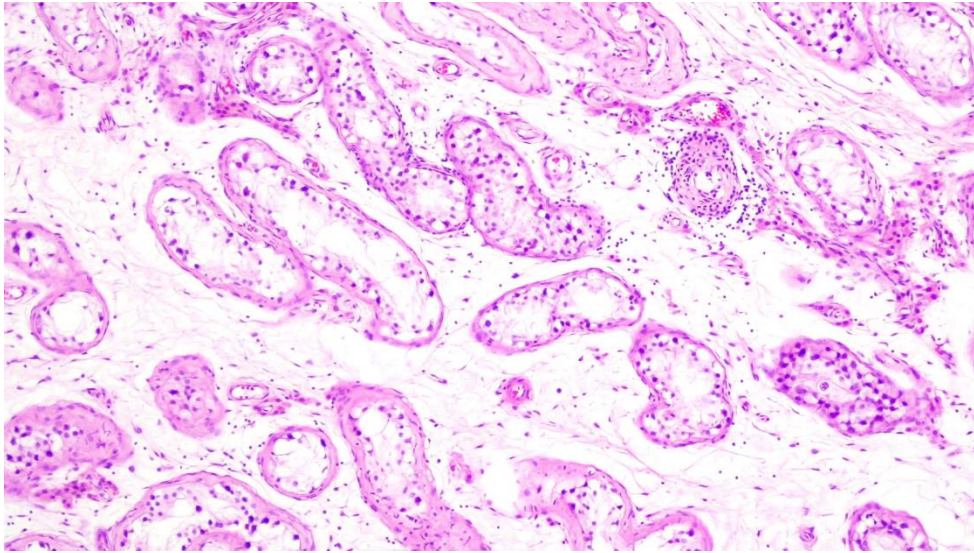
2.4.4. Germ Hücreli Neoplazi İn Situdan Derive Olan Germ Hücreli Tümörler

2.4.4.1. Non-invaziv germ hücreli neoplazi

2.4.4.1.1. Germ hücreli neoplazi in situ

- **Tanım:** GHNIS, şeffaf sitoplazmaya sahip ve iri (10-11 µm), angule nükleuslu, kaba kromatinli gonosit benzeri germ hücrelerinden oluşmaktadır. Bu hücreler, seminifer tübüllerin tabanında konumlanır ve embriyonik germ hücre belirteçlerini eksprese ederler. GHNIS, hastanın yaşı göz önünde bulundurularak intratübüler seminom, intratübüler non-seminom, spermatogenik arrest, pre-GHNIS hücreleri ve fetal/infantil dönem dışındaki persiste kalan olgunlaşması gecikmiş gonositlerden ayrımı yapılmalıdır [28].
- **Epidemiyoloji:** GHNIS, seminomların çoğunda, NSGHT'lerin ise tamamına yakınında komşu testiküler parankimde gözlenmekte olup tek taraflı TGHT'lü hastaların %2-6'sında karşı taraf testiste GHNIS saptanmaktadır. Ekstragonadal germ hücreli tümörlü hastaların ise yaklaşık yarısında GHNIS'ya rastlanmaktadır. Testiküler disgenenezis sendromlarında ve cinsel gelişim bozukluklarında GHNIS prevelansı %70'lere çıkmaktadır [27].
- **Lokalizasyon:** GHNIS hücreleri, erişkin testisinde seminifer tübül içinde sertoli hücreleri ile bazal membran arasında yer alır. İnfant testisinde ise GHNIS hücreleri bazal membrandan ayrılmış olabilir [26].
- **Klinik özellikler:** Yetişkin erkeklerde genellikle asemptomatik olup palpasyonla tespit edilemez, bazen hafif ağrı hissedilebilir. Testisler genellikle küçüktür (6-12 ml) [29]. Vakaların yaklaşık %80'inde, mikrolitiazis nedenli düzensiz/heterojen ultrason bulgusu gözlenmektedir [26].
- **Makroskopi:** Makroskopik incelemede belirgin lezyon gözlenmez [30].

- **Histopatoloji ve İmmünohistokimya:** GHNIS hücreleri genellikle spermatogonia nişinde, tipik olarak tek tabaka halinde bulunur ve tutulan seminifer tübülde çoğunlukla spermatogenez yoktur. Başlangıçta, küçük büyütmede farkedilen sertoli hücrelerinin arasında boncuk dizisi şeklinde nükleusların seçildiği görünüm vardır. Daha sonra, GHNIS hücreleri birkaç tabaka olacak şekilde tübül lümeninde proliferer olur. GHNIS'nin izlendiği tübüllerin çevresindeki testis parankimi morfolojik olarak normal olabilir, ancak genellikle testiküler disgenez belirtileri gösterir [31]. GHNIS hücreleri, berrak sitoplazmalı, geniş hiperkromatik nükleuslu, belirgin nükleollü olup bazal membran boyunca pagetoid şekilde yayılım gösterir. Tutulu seminifer tübüllerin bazal membranlarının kalınlığı artmıştır. Vakaların %20'sinde invaziv tümöre komşu GHNIS içeren seminifer tübüllerde trofoblastik dev hücreler de gözlemlenebilir. GHNIS hücrelerinin immün profili, seminom hücreleri ve embriyonik germ hücrelerinin immün profiline benzer olup PLAP, OCT3/4, D2-40, CD117, SALL4 pozitif, AFP, panCK ve CD30 negatiftir. PAS histokimyasal boyası ile pozitifdir [27], [30], [32].



Şekil 2.2: Germ hücreli neoplazi in-situ (H&E, 100x)

- **Tedavi-Prognoz:** Vakaların yaklaşık %70'inde 7 yıl içinde, %50'sinde ise 5 yıl içinde invaziv germ hücreli tümör görülür. Tedavide radyoterapi veya orşiektomi yapılır[30], [32] .

2.4.4.1.2. Özel formlar

2.4.4.1.2.1. İntratübüler seminom

İntratübüler seminomda, GHNIS'dan farklı olarak tübüller neoplastik hücrelerce tamamen doldurulmuş olarak izlenir. Neoplazmı oluşturan hücreler, seminom hücreleri ile aynı morfolojiye sahip olup olağan seminifer tübül elemanlarını siler. Tutulu tübüller genişlemiş halde olup genelde lenfositlerden zengin mikroçevreye sahiptirler. Seminomların yaklaşık %30'unda, NSGHT'lerin ise %15'inde tümör komşuğunda bulunurlar. İmmüfenotip olarak seminom hücrelerine benzerler [27].

2.4.4.1.2.2. İntratübüler non-seminom

İntratübüler non-seminomların, GHNIS hücrelerinin tübüller mikroçevrede yeniden programlanmasıyla oluştuğu düşünülmektedir ve tamamına yakını pür embriyonel karsinom (EK) hücrelerinden oluşmaktadır. Genellikle, seminifer tübüller normal boyutunu aşar görünümündedir ve memenin yüksek dereceli duktal karsinoma in-situsuna benzer şekilde kalsifikasyon ve nekroza sık rastlanır. Neoplazmı oluşturan hücreler, GHNIS hücrelerinden çok daha pleomorfik olup EK hücreleriyle benzer morfolojidedir. İntratübüler non-seminom, pür seminomlarda görülmeyip yalnızca NSGHT'lere eşlik ederler ve olguların yaklaşık %15'inde bulunurlar. İntratübüler non-seminom invaziv forma geçtiğinde, NSGHT'lerin histolojik alt tiplerine uygun immüfenotip gösterir. İntratübüler non-seminom hücreleri OCT3/4 ve CD30 pozitif olup CD117 negatiftir. CD30, intratübüler EK belirteci olarak kullanılsa da immatür sertoli hücrelerinde de pozitif boyandığı için spesifik bir belirteç değildir. İntratübüler teratom ve intratübüler yolk sak tümörü de bildirilmiş olmakla birlikte oldukça nadirdir [27].

2.4.4.2. Tek histolojik tip tümörler (Pür Formlar)

2.4.4.2.1. Seminom

Epidemiyoloji-Etyoloji: Testis germ hücre tümörlerinin en yaygın görüleni seminomlar olup yaklaşık %50'sini oluşturmaktadırlar. Sıklıkla genç-orta yaş

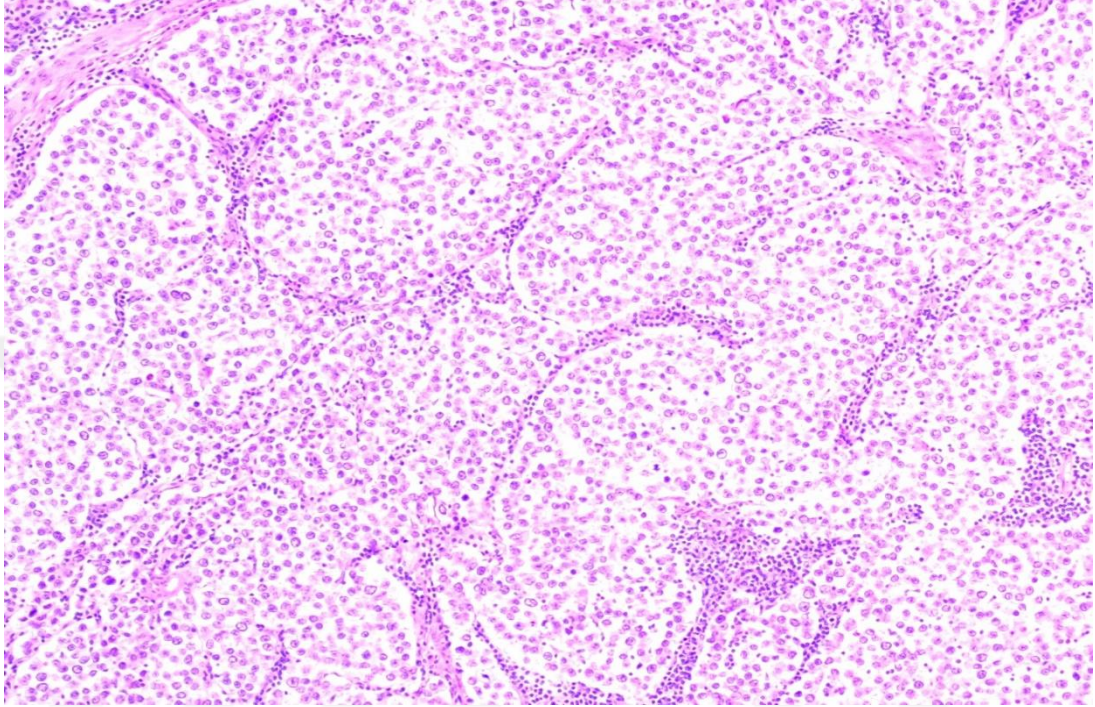
(ortalama yaş 35-45) erkeklerde görülmekte olup 70 yaş üstünde çok nadir rastlanmaktadır. Cinsel gelişim anomalisi olmayan prepubertal bireylerde görülmesi beklenmez [27], [30].

Klinik özellikler: Hastaların çoğu ağrısız testiküler kitle ile başvurmaktadır. Jinekomasti (HCG artışına bağlı), hiperkalsemi, eksoftalmus, polisitemi ve hemolitik anemi gibi metastaz ilişkili bulgu ve semptomlara daha az rastlanır. Genellikle tek taraflı görülmektedir. Öncelikle paraaortik lenf düğümü tutulumu gözlenir sonrasında mediastinal ve supraklaviküler lenf düğümlerine yayılım olur. Hematojen yayılım ilerleyen evrelerde meydana gelir ve en sık olarak karaciğer, akciğer ve kemik tutulumu gözlenir. Diğer organ metastazları daha nadirdir. Lenfojen yayılım dominant olmasına rağmen kemiğe en sık metastaz yapan germ hücre tümörüdür. Laboratuvar bulgusu olarak serum LDH ve HCG düzeyleri yüksek seyredebilirken AFP seviyesinde artış beklenmez [27], [30].

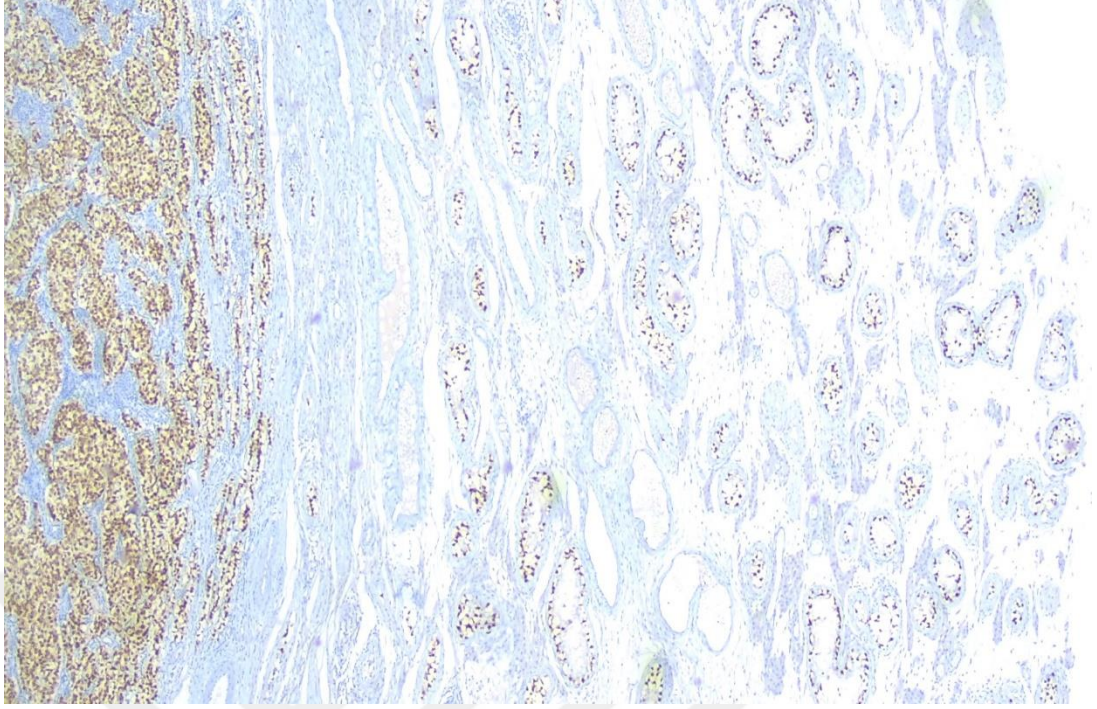
Makroskopi: Genellikle homojen görünümde, solid nitelikte, lobüle konturlu, krem-ten renginde, yumuşak kıvamda, sınırları düzgün kitle izlenir. İnterstisyel büyüme gösteren tümörlerde makroskopik olarak belirgin tümör izlenmeyebilir, bazılarında skar dokusu mevcuttur. Tümör çapı 5 cm'dir. Yaygın olmamakla birlikte kesit yüzünde nekroz ve kanama odakları izlenebilir. Ana kitleden bağımsız solid nodüller izlenebilir. Spermatik kord tutulumu nadirdir [27], [30], [32].

Histopatoloji ve İmmünohistokimya: Seminomlar sıklıkla lenfositlerden zengin mikroçevre içinde fibrovasküler septalarla bölünmüş, kümeler, tabakalar veya kordonlar halinde dağılan, hücre membranları belirgin, şeffaf sitoplazmalı, ince kromatinli nükleusa sahip, santral yerleşimli belirgin nükleol içeren hücrelerden oluşmaktadır. İntertrabeküler büyüme paterni özellikle tümör periferinde baskın olarak izlenir. Sitoplazmadaki şeffaf görünümün nedeni sitoplazmada biriken PAS pozitif glikojen içeriğidir. Nadir olarak plazmasitoid görünüm adı verilen sitoplazmada yoğunlaşma ve kalabalık nükleuslar izlenebilir. Olguların yaklaşık %85-90'a GHNIS eşlik eder. Tümör lenfositik infiltrattan zengin olmakla birlikte bu oran değişkendir. Granülomatöz reaksiyon oldukça sık izlenir ve çoğunlukla epitelooid histiyositlerin küçük grupları halinde gözlenir. Ancak nadiren Langhans tipi dev hücreler de izlenebilir. Bazı olgularda granülomatöz reaksiyon çok abartılı hal alıp tümör

morfolojisini gizleyebilir. Sinsityotrofoblastik dev hücreler vakaların yaklaşık %10-20'sinde izlenebilir. Neoplazmı oluşturan hücreler immünohistokimyasal olarak PLAP, CD117, OCT3/4, SALL4, D2-40, vimentin, SOX17 ve NANOG pozitif olup, EMA, panCK, CD30, HCG, AFP ve inhibin negatiftir [27], [30].



Şekil 2.3: Seminom (H&E, 100x)



Şekil 2.4: GHNIS ve seminomda OCT3/4 ekspresyonu (OCT3/4, 40x)

Tedavi-Prognoz: Evre I/II seminomlarda 5 yıllık sağ kalım %95-98 oranında olup orşiektomi sonrası Evre I hastaların yaklaşık %80'inde ek tedaviye ihtiyaç duyulmaz. İleri evre hastalarda ise sisplatin bazlı kemoterapi protokolü ile hastalıksız sağ kalım yaklaşık %83'tür. Primer tümör boyutunun 4 cm'in üzerinde olması, rete testis ile epididim tutulumu ve lenfovasküler invazyon kötü prognoz ve tümör nüksünü öngören morfolojik bulgulardır. İleri hasta yaşı ve ileri evre hastalarda akciğer hariç visseral organ tutulumu da kötü prognozun göstergesidir [27], [30].

2.4.4.2.2. Non-Seminamatöz germ hücreli tümörler

2.4.4.2.2.1. Embriyonel karsinom

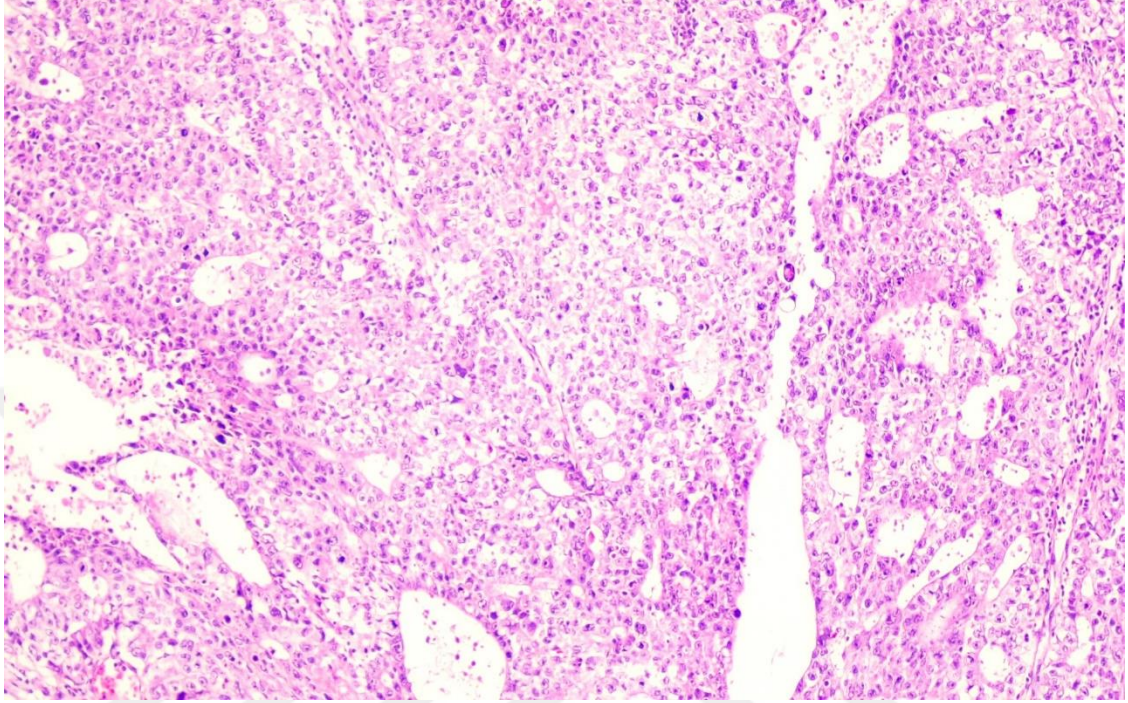
Epidemiyoloji-Etyoloji: NSGHT'lerin en sık görülen alt tipidir. EK, NSGHT'lerin %87'sinde olmasına rağmen pür formu %2-16 oranda izlenir. Genellikle MGHT'lerin komponenti olarak gözlenir. Pür formu genellikle 3. ve 4. dekad hastalarda görülüp ortalama yaş 25-32'dir. Çocukluk çağında cinsel gelişim anomalisi varlığı dışında ve 50 yaş üstü bireylerde nadir görülür [27], [30].

Klinik Özellikler: Hastaların büyük çoğunluğu testiste kitle şikayetiyle başvururlar. Hızlı büyüme bağlı olarak ağrı eşlik edebilir ve yaklaşık %10 kadarında metastatik hastalık kaynaklı semptomlar (öksürük, dispne, sırt ağrısı, nörolojik belirtiler vb.) görülebilir. Retroperitoneal lenf düğümü tutulumuna sık rastlanmakta olup bu durumun MGHT’lerdeki EK oranı ile bağlantılı olduğu düşünülmektedir. Retroperitoneal lenf nodu metastazı olan hastaların %20 kadarında supradiyafragmatik lenf nodu tutulumu da mevcuttur. Pür EK olgularında serum LDH, CA19-9 ve PLAP seviyeleri yükselirken, b-HCG ve AFP değerleri normal seviyede beklenir. Artış gözlenmesi durumunda MGHT açısından farklı tümör komponenti araştırılmalıdır. Radyolojik olarak, sınırları düzensiz, komşu parankimden ayrımı net olarak yapılamayan heterojen kitle şeklinde tarif edilir [27], [30], [32].

Makroskopik: Testiste boyut artışı ve kontur düzensizliği gözlenir. Kesit yüzünde nekroz, kanama ve kistik odaklar içeren, solid, sınırları düzensiz, gri-beyaz renkli kitle izlenir. Tümörün ortalama çapı 2,5 cm’dir. Spermatik kord tutulumu gözlemlenebilir [27], [30].

Histopatolojik bulgular:: Neoplazmi oluşturan hücreler, belirsiz sitoplazmik membranlı, yoğun amfofilik sitoplazmalı, veziküler nükleuslu, tek ya da birden fazla belirgin nükleollü, pleomorfik yapıdadır. Mitotik ve apoptotik aktivite bilirdir. EK için birkaç farklı büyüme paterni tanımlanmış olmakla birlikte en sık görülenler solid, papiller ve glandüler paterndir (şekil 2.5). Daha az sıklıkta ise psödopapiller, mikropapiller, anastomozlaşan/glandüler ve blastokist benzeri patern izlenir. EK’da gözlenen tipik gland yapıları, genellikle küboidal yapıda pleomorfik hücrelerden oluşmakta olup glandüler patern sergileyen EK’ların %20’si çoğunlukla subnükleer sitoplazmik vakuol bulunduran ve endometrioid bir görünüm sergileyen kolumnar hücrelerden oluşur. EK hücreleri bazen de belirgin sitoplazmik membranlı ve berrak sitoplazmalı olup morfolojik olarak seminom hücrelerini taklit edebilir. Blastokist benzeri patern sergileyen EK’lar, eozinofilik sıvı barındıran vezikül benzeri boşluklardan meydana gelir. Çoğunlukla iki veya daha fazla patern beraber görülür. Genellikle GHNIS eşlik eder. Nekroz ve kanama odakları sık görülür. Lenfositik yanıt seminoma göre daha hafiftir. Granülomatöz reaksiyon nadir olarak izlenir. Lenfovasküler invazyon seminoma kıyasla daha siktir. Diğer GHT’lere göre spermatik kord, epididim ve rete testis tutulumu daha siktir. Neoplazmi oluşturan hücreler

immünohistokimyasal olarak CD30, panCK, PLAP, OCT3/4, SALL4, SOX2 pozitif olup CK20, EMA, CEA, glipikan-3, SOX17, kalretinin ve inhibin negatiftir [27], [30], [32].



Şekil 2.5: Embriyonel karsinom (H&E, 100x)

Tedavi-Prognoz: Klinik-patolojik evre en önemli prognostik faktördür. Pür formu agresif seyirli olup MGHT’lerdeki EK yüzdesi prognoz ile doğrudan ilişkilidir. Lenfovasküler invazyon siktır ve öncelikle retroperitoneal sonrasında ise mediastinal lenf düğümlerine yayılım gösterir. Hematojen yayılım sıklıkla akciğere olur. Orşiektomi sonrası tedavi planı evreye göre belirlenir. Yalnızca kombine kemoterapi ya da kemoterapiye ek retroperitoneal lenf nodu diseksiyonu yapılır. Evre I hastaların %95’inde, evre II/III hastaların ise %70-85 kadarında kür sağlanmaktadır [27], [30], [32].

2.4.4.2.2.2. Yolk sak tümörü, postpubertal tip

Epidemiyoloji-Etyoloji: Yolk sak tümör-post pubertal tip (YST-POST)’in tamamına yakını MGHT’lerin bir komponenti olarak görülür ve GHNIS ilişkilidir. Epidemiyolojik ve etyolojik açıdan GHNIS ile benzer özelliklere sahiptir. Hastaların

çoğu 15-40 yaş arasında olmakla birlikte nadir olarak ileri yaş hastalarda da görülebilir [27].

Klinik özellikler: Hastalar genellikle testiste ağrısız kitle ile başvurmaktadır. Diğer germ hücre tümörlü hastaların %40'ı tanı anında klinik evre I hastalığa sahipken YST komponenti bulunan olgularda oran daha yüksek olarak izlenmektedir. Vakaların %98 kadarında serum AFP seviyesi yüksek olup MGHT'lerindeki YST oranının serum AFP düzeyi ile bağlantısı vardır [27].

Makroskopik özellikler: Fokal kistik alanlar ile birlikte mukoid materyal barındıran, yumuşak kıvamda solid kitle halinde gözlenir. Kesit yüzü gri-beyaz ya da ten rengindedir. Tümör çapı ortalama 2-6 cm olup büyük kitlelerde nekroz veya kanama alanları görülebilir [27], [30].

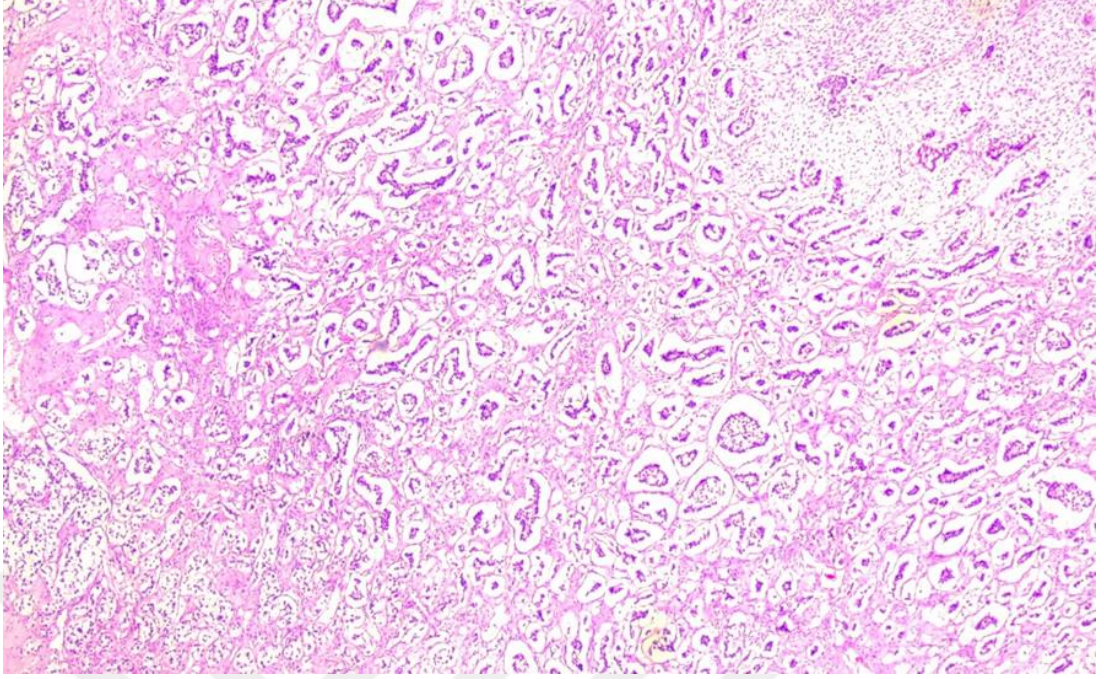
Histopatolojik bulgular: Morfolojik olarak farklı paternlerin kombinasyonu şeklinde izlenebilir. İki ana özellik paternlerin çoğunda görülmekte olup bunlar intrasitoplazmik ve ekstrasitoplazmik eozinofilik hyalin globüllerin varlığı ile parietal farklılaşma olarak isimlendirilen intersellüler yerleşimli bazal membran depozitleridir. 11 ayrı histolojik patern tanımlanmıştır [27]:

- 1) **Mikrokistik/Retiküler patern:** En sık izlenen histolojik paterndir ve tümör hücreleri vakuolize nitelikte olup bal peteği benzeri bir görünüme neden olur ya da mukoid materyal barındıran boşlukları çevreleyen düzleşmiş tümör hücreleri gözlenir. Belirgin vakuolizasyon nedeni ile hücreler lipoblast ya da taşlı yüzük hücrelerine benzer nitelikte olup sıklıkla hyalin globüller izlenir [27].
- 2) **Miksomatöz patern:** Neoplazmi oluşturan hücreler, belirgin miksomatöz ve vasküler yapılardan zengin stroma içinde tek tek, genellikle yıldızsı, bazen ise epiteloid hücreler şeklinde dağılmış halde bulunurlar [27].
- 3) **Makrokistik patern:** Mikrokistlerin birleşmesi ile ya da perivasküler ödem kaynaklı düzensiz, geniş boşluklar izlenir. Bu nedenle çevrede sıklıkla mikrokistik patern izlenir [27].
- 4) **Solid patern:** Neoplazmi oluşturan hücreler tipik olarak belirgin sitoplazmik membranlı, geniş, soluk, eozinofilik ya da berrak sitoplazmalı,

poligonal şekilli, seminoma benzer görünümde tabakalar halinde dağılan nodüller şeklindedir. Seminomun aksine tümör mikroçevresi lenfositik infiltrattan fakirdir ve arada fibröz septalar izlenmez. Pleomorfizm belirgindir [27], [32].

5) Glandüler alveolar patern: Düzensiz alveolar yapılar, gland benzeri boşluk ve tübül formasyonları izlenir. Neoplazmı oluşturan hücreler, yassı, kuboidal ya da poligonal morfolojidedir. Olguların yaklaşık üçte birinde gland yapıları izlenir ve bu yapılanma basit tübülya da kompleks ve birbirleriyle bağlantılı glandüler yapılar şeklinde olabilir. Bazen de sekretuar endometriyal glandlara benzer nitelikte subnükleer vakuoller içerirler. Fibromiksoid stromada apikali fırçamsı kenarlı enterik özellikler gösteren epitel ile çevrili glandlar yer alır. Bu glandlar teratomda görülen glandların aksine çevresinde düz kas bulundurmaz [27], [32].

6) Endodermal sinüs/perivasküler patern: Yolk sak tümörün en karakteristik histolojik alt tipi olup santralde vasküler yapı ve onun etrafını çevreleyen küboidal ya da kolumnar tip hücrelerin izlendiği organize yapılar ile karakterizedir (şekil 2.6). Bu yapılar Schiller duval ya da glomerüloid cisimcik olarak isimlendirilmektedir. Bazen de bu fibroavasküler kor yapısı labirent şeklinde anastomozlaşarak ekstrasellüler boşluklar halinde düzenlenir ve görünüm “perivasküler patern” olarak isimlendirilir [27], [32].



Şekil 2.6: Yolk sak tümör (H&E, 40x)

- 7) **Hepatoid pattern:** Bu patern, vakaların yaklaşık %20 kadarında görülmekte olup neoplazmı oluşturan hücreler, geniş, eozinofilik sitoplazmalı, yuvarla-oval nükleuslu, belirgin nükleollü, poligonal şekilde hepatosit benzeri hücrelerden oluşmaktadır. Solid tabakalar veya trabeküller şeklinde dağılım gösterebilir. Sıklıkla hyalin globüller içerir. Bu paternin dominant olduğu tümörlerde AFP ve diğer hepatosellüler belirteçler ile kuvvetli immün reaksiyon izlenir [27], [32].
- 8) **Papiller pattern:** Bu paternde, belirgin fibröz kor yapıları bulunduran papilla formasyonu izlenir. Bu papiller yapılar kistik boşluklar içerisinde izlenir ve kabara çivisi görünümünde, dar sitoplazmalı, nükleus/sitoplazma oranı artmış hücrelerle döşelidir [27], [32].
- 9) **Sarkomatoid/iğsi pattern:** Miksomatöz paternden progrese olan bu paternde stroma içinde dağılmış iğsi-satellit hücrelerden zengin sarkomatöz alanlar bulunur. Komşuluğunda genellikle miksomatöz ve mikrokistik paterne ait odaklar gözlenir [27], [32].
- 10) **Parietal pattern:** Kalın bir bazal membran sentezi yapan embiyonel yolk sac parietal tabakasından ismini almaktadır. Neoplazmı oluşturan hücreler

arasında bol miktarda, ekstrasellüler, eozinofilik bazal membran depositleri gözlenir. Parietal diferansiyasyon yolk sak tümörün diğer histolojik alt tiplerinde de izlenebilir [27], [32].

11) Poliveziküler vitellin patern: Bu paternde, miksomatöz ya da fibröz stroma içerisinde, iç yüzü kolumnar-kuboidal ve yassı tip hücreler ile döşeli vezikül yapıları izlenir [27], [32].

İmmünohistokimyasal olarak SALL4, PLAP, SOX17, AFP, glipikan-3 ve sitokeratin değişken oranlarda pozitif olup OCT3/4, CD117, CD30, D2-40, inhibin, kalretinin, HCG ve NANOG negatiftir [27], [30].

Tedavi ve Prognoz: YST-POST nadiren pür formda gözlendiğinden prognositik önemini tayin etmek güçtür. Klinik evre I hastalıkları olan 12 vakalık bir çalışmada, metastaz oranları %33 olarak bulunmuştur. Ayrıca başka bir çalışmada YST komponenti bulunduran evre III GHT'li vakaların pür YST-POST hastalarına göre daha kötü prognoza sahip olduğu bulunmuştur. YST'nin bazı histolojik alt tipleri (glandüler dominant, hepatoid, sarkomatoid ve parietal) geç nüks gözlenen olgularda ve kemoterapi dirençli vakalarda orantısız olarak izlenmekle birlikte bunların prognoz ile ilişkisi kanıtlanamamıştır. Tümörün klinik evresi, serum AFP düzeyi ve lenfovasküler invazyon durumu prognostik olarak önemlidir [27], [30].

2.4.4.2.2.3. Koryokarsinom

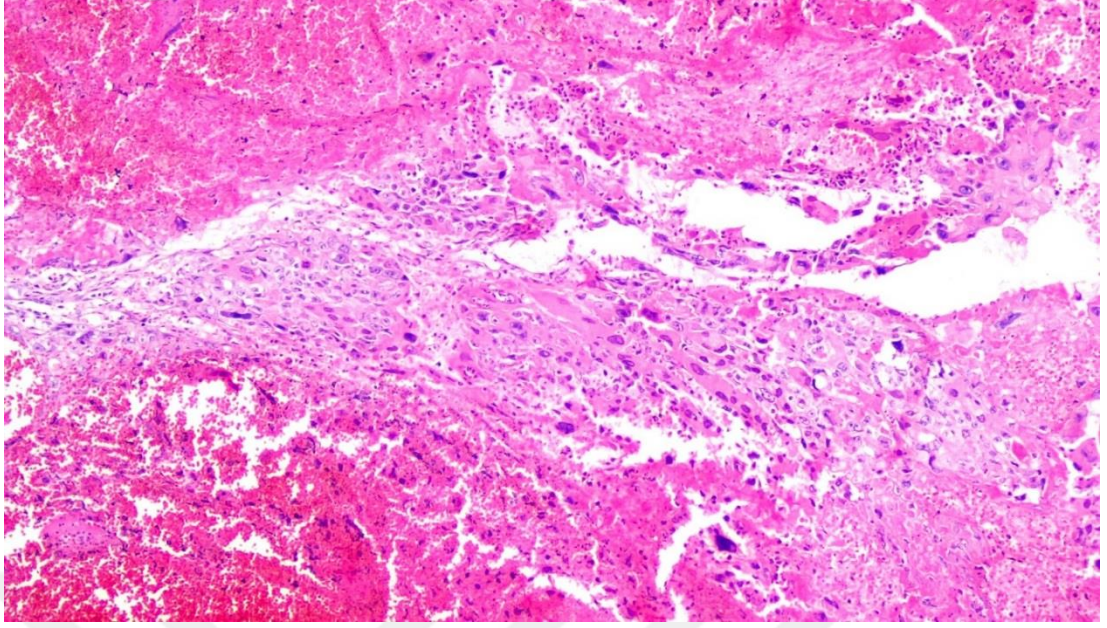
Tanım: Ekstraembriyonik koryonun sitotrofoblastik, sinsityotroblastik ve intermediate trofoblastik hücrelere farklılaştığı malign GHT'dür [27].

Epidemiyoloji-Etyoloji-Klinik: Koryokarsinom MGHT'lerin %6-18'inde görülmektedir. Pür formu nadir izlenmekte olup GHT'lerin yaklaşık %0,3'ünü oluşturmaktadır. Hastaların çoğu 3. ve 4. dekadadır. Primer kitlenin saptanması genellikle uzak metastaz nedenli semptom ve bulguların görülmesiyle olur. Metastaza bağlı bulgular tutulum yerine göre hemoptizi, nörolojik defisitler, anemiveya nadiren kutanöz nodül şeklinde görülebilir. Serum HCG seviyesi genellikle 50.000 IU/L'nin üzerinde seyrederek ve buna bağlı jinekomasti ve tirotoksikozise rastlanabilir. Bazen de yine yüksek HCG seviyesi nedenli hızlı progrese olan çoklu organlarda hemoraji ile

giden “Koryokarsinom Sendromu” olarak isimlendirilen klinik tablo gözlenebilir [27], [30].

Makroskopik özellikler: Makroskopik incelemede, gri-ten renkli, nekroz odakları da bulunduran kanamalı nodül şeklinde izlenir. Kitle genellikle küçük boyutlarda olup testis parankimi normal boyutta ya da atrofik olabilir [27], [32].

Histopatolojik bulgular: Neoplazmı oluşturan hücreler, genellikle kanamalı ve nekrozdaki zengin zeminde tek nükleuslu trofoblastlardan (intermediate ve sitotrofoblastlar) ve multinükleer sinsityotrofoblastlardan meydana gelen bifazik görünüme sahiptir (şekil 2.7). Sitotrofoblastlar, hücre sınırları seçilebilen, hafif eozinofilik sitoplazmalı, hafif düzensiz konturlu nükleusa sahip, bir ya da multiple belirgin nükleol içeren hücrelerdir. Sinsityotrofoblastik hücrelerin sitoplazmaları koyu eozinofilik olup nükleusları çok sayıda, iri boyutta, pleomorfik ve hiperkromatik görünümündedir. Ayrıca sinsityotrofoblastlar, tümör çevresinde iğsi yapıda veya mononükleer morfolojide saçılmış halde görülebilir. Vasküler invazyon sıktır. Yüksek serum HCG seviyelerine bağlı olarak genellikle leydig hücre hiperplazisi izlenir. “Monofazik Koryokarsinom” olarak isimlendirilen paternde sinsityotrofoblastlardan fakir, sitotrofoblastlardan oluşan tabakalar gözlenir ve bu patern daha çok kemoterapi sonrası metastatik odaklarda karşımıza çıkar. İmmünohistokimyasal belirteçler ile sinsityotrofoblastik hücreler HCG, hPL, EMA, inhibin- α ve glipikan-3; intermediate trofoblastik hücreler hPL; sitotrofoblastik hücreler ise büyüme farklılaşma resaptörü-3 (GDF3), SALL4, GATA3, p63 ile pozitif olup CD30, OCT3/4 ve D2-40 negatiftir [27], [30], [32].



Şekil 2.7: Koryokarsinom (H&E) [33]

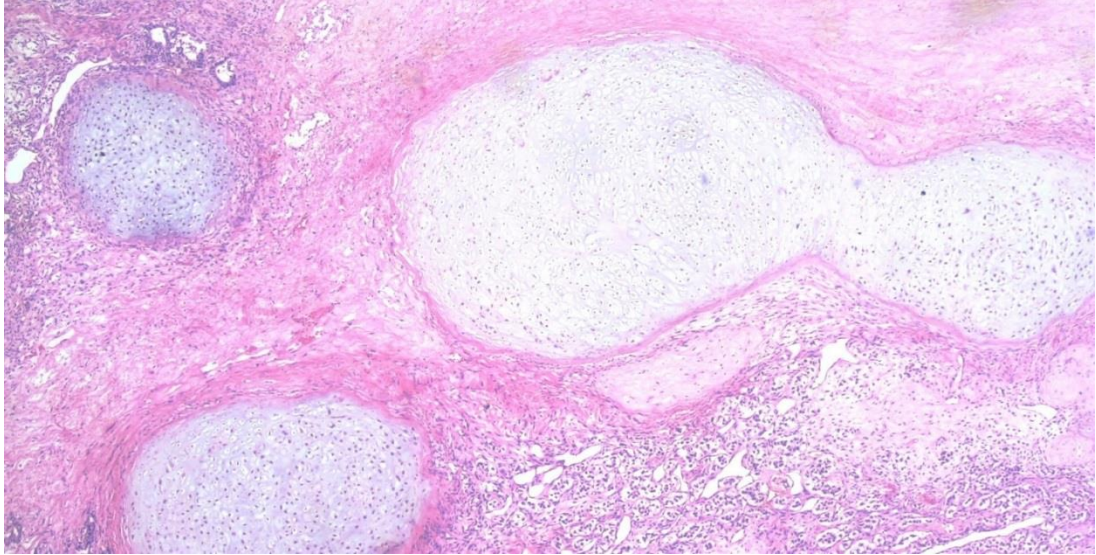
Tedavi-Prognoz: Koryokarsinom, tanı konulduğu anda ileri evre olması, erken hematojen yayılım ve hemorajik komplikasyonların sık izlenmesi sebebiyle GHT'ler içinde en agresif seyir gösterendir. Akciğer, karaciğer, beyin, gastrointestinal sistem, dalak ve adrenal bezler uzak metastazın en sık olduğu bölgelerdir. Özellikle serum HCG düzeyleri yüksek ($50.000 \text{ IU/L} <$) hastalar kötü prognosis göstermekte olup tedaviye yanıtları kötüdür. Kombine kemoterapi ile 3 yıllık sağkalım %21 olarak gözlenmiştir [27], [30], [32].

2.4.4.2.2.4. Teratom, postpubertal tip

Epidemiyoloji-Etyoloji-Klinik: GHNIS ile benzer özelliklere sahiptir. Genellikle genç erişkinlerde görülür. Pür formu tüm GHT'lerin %3-7'sini oluştururken, MGHT komponenti olarak yaklaşık %48-50 oranında görülmektedir. Hastalar genellikle testiste ağrısız, sert kitle şikayetiyle kliniğe başvurur ve tanı anında metastaz gözlenebilir. Serum AFP değerleri, YST'den ayırt edilmesinde yardımcıdır [27], [30].

Makroskopi: Çoğunlukla iyi sınırlı, kistik alanlar da içeren solid, heterojen nodüler kitle şeklinde izlenir. Kıkırdak, diş ve saç gibi matür doku yapıları gözlenebilir. Kistik alanlar içinde mukoid-jelatinöz kıvamda materyal görülebilir [27], [30].

Histopatoloji ve İmmünohistokimya: Tümör, epitelyal veya mezenkimal her çeşit hücreyi içerebilir. Çeşitli sistemlerin organoid düzenlenmeleri izlenebilir ancak prepubertal tip teratomlara (T-PRE) göre daha az sıklıkla bu morfoloji gözlenir. Mevcut olan komponentlerde sitolojik atipi izlenebilir. Sellüler stroma, primitif hücreler ve sık mitoz teratomların ortak bulgusudur. Fetal ya da embriyonik tip endodermal, ektodermal veya mezenkimal doku izlenebilmekle birlikte yaygın olarak primitif nöroektodermal yapılar görülür. Epidermoid ve dermoid kistlerin aksine teratomlarda izlenen kistlerin çevresi çoğunlukla glandüler/skuamöz epitel, yağ doku, kıkırdak doku ve nöroektodermal doku gibi mezenkimal dokular ile kaplıdır. İntra/ekstra testiküler ve paratestiküler invazyon gözlenebilir. Tümör komşuğundaki testis dokusu atrofik olarak izlenir. Olguların yaklaşık %90'ına GHNIS eşlik eder. MGHT'lerde çoğunlukla EK veya YST ile birlikte yer alır. Primer tümörde ve metastatik lenf nodunda teratoma eşlik eden stromal hücreler teratom ile benzer genetik farklılıklara sahip olup bu durum stromanın da germ hücre kökenli olduğunu gösterir. Tümör immünprofili içerdiği doku tiplerine göre değişmekte olup epitelyal dokular EMA, sitokeratin ve CEA, sinsityotrofoblastik hücreler HCG, mezenkimal doku vimentin, bazı glandüler odaklar PLAP pozitif olup diğer germ hücre belirteçleri (OCT3/4, CD30, SOX2) negatiftir [27], [30].



Şekil 2.8: Teratom, postpubertal tip (H&E, 40x)

Tedavi-Prognoz: Tanı anında olguların yaklaşık %23-37'sinde metastaz mevcuttur. Retroperitoneal lenf nodu tutulum riski, klinik evre I hastalarda yaklaşık %17 olup bu oran pür teratomlu ileri evre hastalarda %37'ye çıkmaktadır. Teratomdaki metastazlar tipik olarak senkron görülmekte olup yaklaşık %13'ünde metakron metastaza rastlanmaktadır. Geç dönem tekrarlayan hastalık en sık teratomda görülmekte olup bu nüksler diğer GHT'lerde görülen nükslere göre daha iyi prognozludur. Adjuvan terapi sonrası lenf nodlarında mitotik aktiviteden yoksun geniş eozinofilik sitoplazmalı matür rabdomyositlerin izlenmesi iyi prognoz ile ilişkilendirilmiştir [27].

2.4.4.3. Birden fazla non-seminomatöz germ hücreli tümör histolojik tipli tümörler

2.4.4.3.1. Mikst germ hücreli tümörler

Tanım: Birden fazla germ hücreli tümör komponenti içeren malign tümörler olup seminom bileşeni varlığına bakılmaksızın klinik olarak tümü NSGHT olarak kabul edilir [27].

Epidemiyoloji-Etyoloji-Klinik: NSGHT'lerin büyük çoğunluğundan MGHT'ler sorumludur. En sık EK ile seminom, teratom veya YST'ün oluşturduğu kombinasyonlar halinde izlenir. Ortalama görülme yaşı 30 olup prepubertal dönemde nadir görülürler. AFP ve HCG düzeyleri çoğunlukla yüksek seyreder ve bu YST ve trofoblastik bileşenlerin varlığını gösterir. Farklı komponentlerin tipi ve bulunma oranları klinik seyir açısından önemli etkiye sahip olacağından non-nekrotik alanlardaki tüm tümör komponentlerinin yüzdesi belirtilmelidir. Hastalar, testiste ağrılı veya ağrısız kitle şikayetiyle kliniğe başvurabilir [27], [30].

Makroskopi: Farklı komponentlerin varlığına göre makroskopik görünüm değişmekte olup gri-beyaz renkli solid alanlar seminom alanlarını yansıtabilirken; hemoraji, nekroz ve kistik değişiklikler daha çok non-seminomatöz alanlar ile ilişkilidir [27].

Histopatoloji ve İmmünohistokimya: MGTT'ü oluşturan komponentlerin morfolojik özellikleri pür formlarında gözlenen özellikler ile aynıdır. Özellikle EK ile

YST komponentlerinin iç içe geçtiği görünüm yaygındır ve bu nedenle sıklıkla YST bileşeni gözden kaçırılır. Glipikan-3 immün pozitivitesi YST odaklarının belirlenmesinde koryokarsinom ile sinsityotrofoblastik dev hücreler bulunduran seminomun ayrımının yapılması prognoz ve tedavilerinin farklı olması nedeniyle önemlidir. İmmünohistokimyasal çalışmalar bu ayrım için yardımcıdır. EK’u seminomdan ayırt etmede apoptotik cisimciklerin sık görülmesi ve nükleer pleomorfizm belirginliği gibi özellikler yardımcı olup bazı durumlarda ek immünohistokimyasal çalışmalar da gerekebilir. MGHT’ler içinde 2 özel patern tanımlanmıştır ve bunlar, poliembriyoma ve diffüz embriyomadır [27].

1) **Poliembriyoma:** Bu paternde, küçük embriyoya benzer santral kor bulunduran EK hücreleri ile embriyonik yolk sak’a benzer YST komponenti bulunur. Embriyo benzeri yapılar, embriyonik miksoid bir mezenkim ile çevrilidir [27], [32].

2) **Diffüz Embriyoma:** Bu paternde, YST ve EK komponentleri aynı miktarda izlenir ve EK hücrelerine paralel seyreden ince YST hücreleri gözlenir. Teratomatöz ve trofoblastik komponentler eşlik edebilir [8], [27].

Tedavi-Prognoz: Bulunan tümör komponentlerinin tipi ve oranı prognozu belirler. Evre I tümörlerde, yüksek metastaz riski, rete testis ve vasküler invazyon varlığı EK ile ilişkili bulunmuşken; teratom ve YST bileşenlerinin varlığı daha düşük oranda metastaz ile korelasyon göstermektedir. Klinik evre II/III hastalarda evre I hastalara göre rete testis ve peri hiler yağ doku invazyonu daha sık görülmektedir. Teratom bileşeninin bulunması adjuvan terapi sonrası retroperitoneal lenf düğümünde teratom görülme olasılığı ile ilişkilidir. Koryokarsinom komponentinin dominant görüldüğü MGHT’lerde agresif seyir gözlenir [27].

2.5. EVRELEME

Testis tümörleri için çeşitli evrelendirme sistemleri kullanılmakta olup tümör evresi önemli prognostik belirleyicilerden biridir. TNM sınıflaması en yaygın kullanılan sistem olup 2022’de son şekli verilen güncel TNM sistemi Tablo 2.2’de açıklanmıştır [26].

Tablo 2.2: Testis tümörlerinde TNM sınıflandırması (DSÖ 2022)

pT: Primer Tümör			
pTx	Primer tümör değerlendirilemiyor		
pT0	Primer tümör lehine bulgu yok		
pTis	Germ hücreli neoplazi in situ		
pT1*	Tümör testis ve epididimde sınırlıdır. Tunika albuginea tutulmuş olabilir ancak tunika vaginalis tutulumu yok, lenfatik ve vasküler invazyon yok		
pT2**	Tümör testis ve epididimde sınırlıdır. Tunika albuginea ve tunika vaginalis tutulumu ve/veya lenfatik ve vasküler invazyon mevcuttur		
pT3	Spermatik kord invazyonu mevcuttur. Lenfatik ve vasküler invazyon var ya da yok		
pT4	Skrotum invazyonu mevcuttur. Lenfatik ve vasküler invazyon var ya da yok		
pN: Bölgesel Lenf Nodu			
pNx	Bölgesel lenf nodu belirlenemedi		
pN0	Metastatik bölgesel lenf nodu yok		
pN1	1-5 adet metastatik bölgesel lenf nodu mevcut, en büyük metastatik lenf nodu uzun aksı < 2cm		
pN2	5 adetten fazla metastatik lenf nodu mevcut, en büyük metastatik lenf nodu uzun aksı 2-5cm veya ektranodal tümör invazyonu		
pN3	En büyük metastatik lenf nodu uzun aksı > 5cm		
M: Uzak Metastaz			
Mx	Uzak metastaz değerlendirilemiyor		
M0	Uzak metastaz yok		
M1a	Bölgesel olmayan lenf nodu ve/veya akciğer metastazı mevcut		
M1b	Akciğer dışı organ metastazı mevcut		
S: Serum Tümör Belirteci			
Sx	Serum tümör belirteçleri bilinmiyor		
S0	Serum tümör belirteçleri normal sınırlarda		
	LDH (U/l)	hCG (mIU/mL)	AFP (ng/mL)
S1	< 1,5 x N ve	< 5.000 ve	<1.000
S2	1,5-10 x N ya da	5.000-50.000 ya da	1.000-10.000
S3	> 10 x N ya da	>50.000 ya da	>10.000

* American Joint Committee on Cancer (AJCC) 8. baskısında pür seminomlar için tümör boyutu 3 cm'in altında ise pT1a, 3 cm'in üzerindeyse pT1b olarak sınıflandırılmıştır [34].

** AJCC 8. baskısında hiler yumuşak doku ve epididim invazyonu pT2 olarak kabul edilirken, spermatik kordun devamlılık göstermeyen tutulumu pM1 olarak sınıflandırılmıştır[34].

Tablo 2.3. TNM Evreleme sistemi DSÖ (2022)

TNM sisemine göre evreleme				
Evre 0	Tis	N0	M0	S0
Evre IA	T1	N0	M0	S0
Evre IB	T2-T4	N0	M0	S0
Evre IS	Herhangi pT/Tx	N0	M0	S1-S3
Evre IIA	Herhangi pT/Tx	N1	M0	S0-S1
Evre IIB	Herhangi pT/Tx	N2	M0	S0-S1
Evre IIC	Herhangi pT/Tx	N3	M0	S0-S1
Evre IIIA	Herhangi pT/Tx	Herhangi N	M1a	S0-S1
Evre IIIB	Herhangi pT/Tx	Herhangi N	M0-M1a	S2
Evre IIIC	Herhangi pT/Tx	Herhangi N	M0-M1a	S3
	Herhangi pT/Tx	Herhangi N	M1b	Herhangi S

Bu evreleme sistemi testis dışı germ hücre tümörleri, paratestiküler bölgenin malign neoplazmları, hematolenfoid tümörler ve sarkomlar için kullanılmaz [35].

IGCCCG, 1997’de bazı klinik verileri kullanarak metastatik testis tümörlerinde prognostik parametrelere dayalı evreleme sistemi oluşturmuşlardır. Bu evreleme sistemi Tablo 2.4’te gösterilmiştir [36].

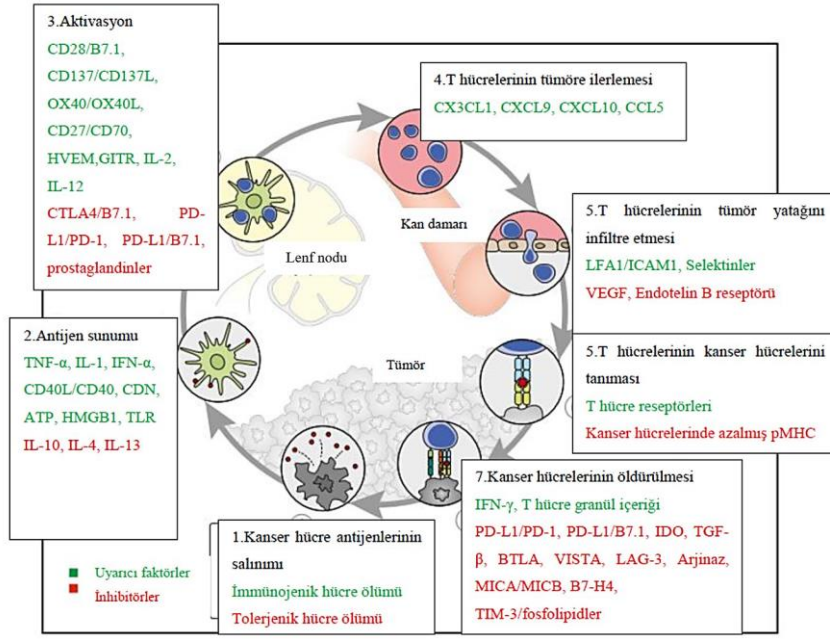
Tablo 2.4: IGCCCG'ye göre metastatik testis tümörlerinde prognostik evreleme sistemi

İyi Prognoz Grubu	
<u>Seminom dışı</u> Hastaların yaklaşık %56'sı 5 yıllık progresyonsuz sağkalım: %89 5 yıllık genel sağkalım: %92	<u>Tüm kriterler sağlanmalı</u> Primer testis veya retroperitoneal bölge Akciğer dışı organ tutulumu olmayacak AFP düzeyi < 1000 ng/ml hCG düzeyi < 5000 mIU/l LDH düzeyi < 1,5xN
<u>Seminom</u> Hastaların yaklaşık %90'ı 5 yıllık progresyonsuz sağkalım: %82 5 yıllık genel sağkalım: %86	<u>Tüm kriterler sağlanmalı</u> Primer herhangi bir bölge Akciğer dışı organ tutulumu olmayacak AFP düzeyi normal sınırlarda Herhangi bir hCG düzeyi Herhangi bir LDH düzeyi
Orta Prognoz Grubu	
<u>Seminom dışı</u> Hastaların yaklaşık %28'i 5 yıllık progresyonsuz sağkalım: %75 5 yıllık genel sağkalım: %80	<u>Tüm kriterler sağlanmalı</u> Primer testis veya retroperitoneal bölge Akciğer dışı organ tutulumu olmayacak 1000 < AFP düzeyi < 10000 ng/ml veya 5000 < hCG düzeyi < 50000 mIU/ml veya 1,5xN < LDH düzeyi < 10xN
<u>Seminom</u> Hastaların yaklaşık %10'u 5 yıllık progresyonsuz sağkalım: %67 5 yıllık genel sağkalım: %72	<u>Tüm kriterler sağlanmalı</u> Primer herhangi bir bölge Akciğer dışı organ tutulumu olacak AFP düzeyi normal sınırlarda Herhangi bir hCG düzeyi Herhangi bir LDH düzeyi
Kötü Prognoz Grubu	
<u>Seminom dışı</u> Hastaların yaklaşık %16'sı 5 yıllık progresyonsuz sağkalım: %41 5 yıllık genel sağkalım: %48	<u>Tüm kriterler sağlanmalı</u> Primer mediastinal bölge Akciğer dışı organ tutulumu olacak AFP düzeyi > 10000 ng/ml veya hCG düzeyi > 50000 mIU/ml veya LDH > 10xN
<u>Seminom</u> Seminom vakalarının hiçbirisi kötü prognozlu kategorisine alınmamıştır	

2.5. TÜMÖR M KRO EVRES  VE KONTROL NOKTASI BLOKAJI

Tümör mikroçevresini oluşturan elemanlar; tümörü infiltrate eden lenfositler (T L), tümörü baskılayan M1 makrofajlar, tümörü destekleyen M2 makrofajlar ile myeloid hücrelerden köken alan süpresör hücrelerdir (MDSH). MDSH'ler, immatür myeloid seriyi kapsayan hetarojen bir hücre popülasyonudur ve malign neoplazmlarda T hücre defektine neden olan ana immunsupresif h crelerdendir [37], [38]. Tümörü infiltrate eden makrofajlar (TAM), tümör mikroçevresinin ana bileşenlerinden olup neoplazmın büyümesini engelleyen immün regülatör faktörler ve enzimler salgırlar. Tümör hücrelerinden olumsuz etkilendiklerinde ise inflamatuvar ve matriks düzenleyici faktörleri salgılayıp antitümör immün cevabı inhibe edebilirler. TAM'lar, fonksiyonel açıdan M1 ve M2 olmak üzere iki alt tipte sınıflandırılmıştır. Bu hücrelerin oranı tümöre karşı yanıtta önemli rol almaktadır [39]. M2 makrofajlar, PD-1 ve PD-L1'i de kapsayan immün cevabı baskılayan, neoplastik hücrelerin antitümör immün cevaptan kaçmasına neden olan immün kontrol noktası elemanlarını eksprese edebilirler [40].

Imm n sistem elemanlarının tümör hücrelerine verdiği yanıt temelde 7 adımda incelenebilir. İlk adım, tümör hücrelerinden antijen salınması ve bu antijenlerin dentritik hücreler tarafından tanınmasıdır. Bu süreçte proinflamatuvar sitokinlerin önemli rolü vardır. İkinci adımda, dendritik hücreler tarafından MHC I ve II molekülleri aracılığı ile T hücrelerine antijen sunumu gerçekleşir. Sonrasında, tümör spesifik antijenlere karşı efektör T hücre cevabı ve aktivasyonu başlar. Bu adımda regülatör ve efektör T hücrelerinin oranına göre oluşacak immün cevabın çeşidi belirlenir. Dördüncü adımda, aktive olmuş efektör T hücreleri tümör yatağına g   eder ve beşinci adımda T hücre g    tamamlanır. Altıncı adımda ise T hücre reseptörü ve MHC I bağlanması ile tümör hücre-T hücre bağlantısı gerçekleşir. Son adımda, hedef tümör hücreleri  ld r l r ve bunun sonucunda salınan tümör ilişkili antijenler siklusu tekrar ilk basamağa döndürür. Bu döngü şekil 2.9'da özetlenmiştir [41].



Şekil 2.9: Kanser immünite siklusunda uyarıcı ve inhibitör faktörler [41]

T hücrelerinin, bellek ya da efektör T hücrelerine farklılaşabilmeleri için temel iki basamak gereklidir. İlk basamak, antijen sunan hücrelerin yüzeyinde bulunan MHC molekülleri ile T hücre reseptörünün etkileşimi olup bu basamakta T hücrelerinin antijen tanınması gerçekleşir. İkinci basamakta, T hücreleri antijene karşı vereceği cevabın belirlenmesini sağlayan doğrulama sinyallerini alır. Bu sinyaller, farklı koreseptörlerce oluşturulmuş kostimülatör sinyaller olup yokluğunda antijene özgü lenfositler etkili yanıt veremezler, non fonksiyonel hal alırlar ya da anerjik duruma geçip yeniden antijen ile karşılaşma halinde aktivasyona dirençli olurlar [42].

Kontrol noktası molekülleri, T lenfositlerini aktive edici sinyalleri düzenleyen inhibitör reseptörlerdir. Başlıca görevleri, iltihap ve kronik inflamasyon sırasında yıkıcı immün cevabı baskılamak ve bununla birlikte otoimmün hasarı engellemektedir [43]. Bu kontrol noktası koreseptörlerden biri de PD-1'dir ve çeşitli çalışmalarda antijen tanıma esnasında T lenfosit fonksiyonunu “down-regüle” edici inhibitör sinyal gönderdiği saptanmıştır [44].

İmmün kontrol noktaları, immün cevabın olağan seyrinde devam etmesinde önemli role sahip olsa da tümörler için de immüniteden kaçma olanağı yaratırlar. Neoplastik hücreler, kontrol noktası reseptörlerinin ligandlarını fazla eksprese edip T hücre yanıtını engelleyerek ya da T hücrelerini tüketerek immün sistemden kaçabilirler

[43]. Kaçış mekanizmalarının anlaşılmasıyla birlikte bu yolların farklı bölgelerini hedefleyen ve neoplastik hücrelerin immün sistemden kaçmasını önleyecek terapötik monoklonal antikorlar geliştirilmektedir [45]. Kontrol noktası inhibisyonu tedavisi; renal hücreli karsinom, melanom, akciğer kanseri gibi birçok malignitede başarılı sonuçlar vermiş olup tedavi sürecinde olumlu değişiklikler sağlamıştır [46].

2.6. PROGRAMLI ÖLÜM-1 RESEPTÖRÜ (PD-1)

PD-1 molekülü, 50-55 kDa büyüklüğünde olan Tip I transmembran glikoproteindir. Timusta lokalize immünglobulin süper ailesi üyesi olan T hücre, aktive CD4+ T hücre, CD8+ T hücre, Naturel Killer (NK) hücreleri, B lenfosit ve makrofaj yüzeyinde bulunmaktadır [47]. PD-1'in temel fonksiyonu, perifer dokularda PD-L1 ve PD-L2 ile etkileşime girip aktive T ve B lenfositleri negatif olarak modüle etmektedir [48]. Normal şartlarda PD-1 molekülü hücrelerde immün sistem aktivasyonu sonrasında immün cevabın aşırı olup otoimmün aktivasyon gerçekleşmemesi için immün sistemin "kontrol noktası" işlevi görmektedir [49].

2.7. PROGRAMLI ÖLÜM LİGANDI-1 (PD-L1)

PD-L1, tip I transmembran glikoprotein yapısında olup plasenta, akciğer, kalp ve karaciğerde yüksek oranda; timüs, lenf nodları ve dalakta düşük oranda sentezlenmektedir [50]. PD-L1 ligandı, olağan dokularda ekprese olduğu gibi neoplastik hücre yüzeylerinde de ekprese edilir ve lenfosit aktivasyonunu baskılayarak tümör hücrelerine karşı immün yanıtı engeller [51]. Yapılan çalışmalarda, PD-1 ve PD-L1 etkileşiminin engellenmesi sonucu lenfosit ömrünün arttığı gösterilmiştir [52]. Anti-PD-1 içerikli ilaçlarla PD-1 ile PD-L1 arasındaki etkileşiminin baskılanmasına yönelik yeni nesil tedavi yaklaşımı; malign melanoma [53], kolorektal adenokarsinom [54], akciğer kanseri [55], meme kanseri [56] ve renal hücreli karsinomda [53] araştırılmış olup bu tedavi yaklaşımı kanser tedavisinde yeni umut sağlamıştır [57].

2.8. CD3

İlk olarak timusta izlenen timosit grubu pro-T hücrelerinin sitoplazmasında, CD7 ve CD2 yüzey antijenlerinin ardından CD3 epsilon proteini üretilmeye başlanır.

Kortikal alanda T hücre yüzey antijen reseptörlerinin sentezlenmesiyle birlikte protein zincirinin sentezinin tamamlayan CD3 antijeni T hücre antijen reseptörü (TcR) ile birleşir [58]. Yapılan çalışmalar göstermiştir ki CD3 antijeni, immün cevabın oluşması esnasında MHC doku antijenlerine bağlı proteinlerin tanınmasında rol almaktadır. Erişkin T lenfositlerinin yaklaşık %65-75'i CD3+ olup bu oran çocuklarda düşük düzeylerde [59].

2.9. CD4

Monomerik yapıda, molekül ağırlığı 62 kDa olan transmembran bir glikoproteindir. Th lenfositlerin yüzeyinde eksprese olur. CD4 pozitif T lenfositler timositlerin yaklaşık %80'inde, diğer lenfositlerin ise yaklaşık %45 kadarının yüzeyinde bulunmakta olup monositlerin ve bazı nötrofillerin yüzeyinde de eksprese edilmektedir. CD4 pozitif lenfositler bağışık hücrelerinin birbirleriyle bağlantılarında önemli rol oynar [60]. CD4 antijeni, TcR kompleksi ile MHC II arasındaki bağı stabilize ederek T lenfositlerin aktivasyonunu sağlamada rol oynar [61].

2.10. CD8

Yaklaşık 30-34 kDa molekül ağırlığına sahip iki alt üniteden oluşan dimerik yapıda membran proteinidir ve Tc lenfositlerin yüzeyinde bulunur. Daha düşük yoğunlukta ise doğal öldürücü (NK) hücrelerin bazılarının yüzeyinde de görülmektedir. Timositlerin yaklaşık %80'inde, periferdeki lenfositlerin yaklaşık %25'inde ve kemik iliğinde yaklaşık %15-25 kadar hücrede CD4 antijeni bulunmaktadır. CD8 antijeni, MHC tip I ile TcR arasındaki bağın oluşumunda görev alır [62].

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamıza 2013-2022 tarihleri arasında T.C. Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Patoloji Kliniğinde incelenen ve “Testis Germ Hücreli Tümör” tanısı alan olgular dahil edildi. Olgular içinde ilk tanısını testis dışı lokalizasyondan almış vakalar çalışma dışı bırakıldı.

Yukarıda belirtilen kriterleri karşılayan 95 olgu tespit edilerek çalışmamıza dahil edildi.

Hastalara ait klinik ve genel sağ kalım hakkında veri toplamak için T.C. Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim ve Araştırma Hastanesi Bilgisayar Ağı Veri Giriş Sisteminden yararlanıldı. Hastalara ait; doğum tarihi, metastaz durumu ve genel sağ kalım bilgileri kaydedildi.

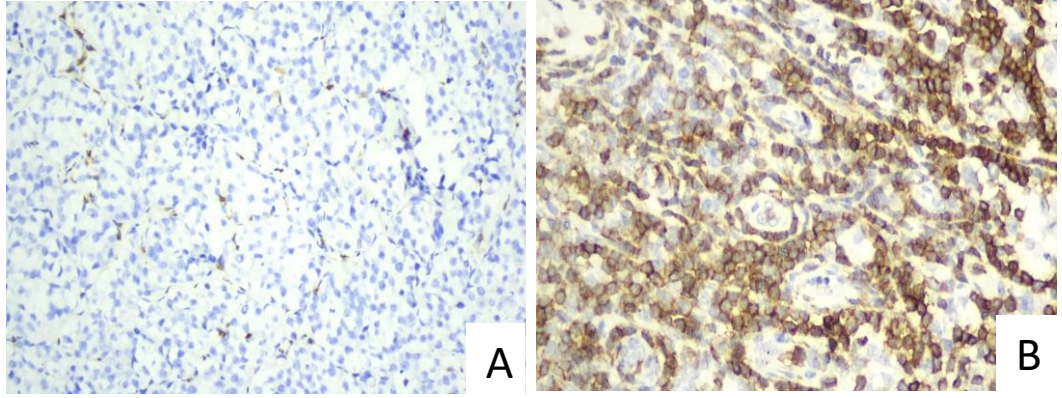
Çalışmaya dahil edilen olgulara ait H&E boyalı preparatlar tekrar incelenerek tümör tipi, subtip bileşenleri, germ hücreli neoplazi in situ varlığı, lenfovasküler invazyon, tunika albuginea invazyonu, rete testis tutulumu, testiküler hilus invazyonu, epididim invazyonu, tunika vajinalis invazyonu, spermatik kord tutulumu ve skrotum invazyonu değerlendirildi ve prognoz ile ilişkili hasta yaşı, pT derecesi, bilateral tutulum, metastaz durumu ve hasta sağ kalımı not edildi. Tümör histolojik tiplendirilmesi ve pT derecesi DSÖ 2022 sınıflamasına göre yapıldı.

95 hastanın dahil edildiği çalışmamızda 34 olgu mikst germ hücreli tümör tanılıydı. İmmünohistokimyasal çalışma amacıyla vakalara ait parafin bloklardan nekrozdan uzak, lenfoid yanıtın en yoğun olduğu tümöral alanları yansıtan ve her hastaya ait tüm tümör subtiplerini kapsayan toplam 124 materyalden mikro dizin blokları hazırlandı. İncelenen H&E boyalı kesitlerde tümörü temsil eden bölgeler işaretlenerek parafin bloklarında karşılık gelen alanlardan 0,2 mm çapta dokular elde edilip manuel doku mikrodizin aracı Advanced Tissue Arrayer (ATA100), CTR scientific) ile 3 adet doku mikro dizin (TMA) bloğu elde edildi.

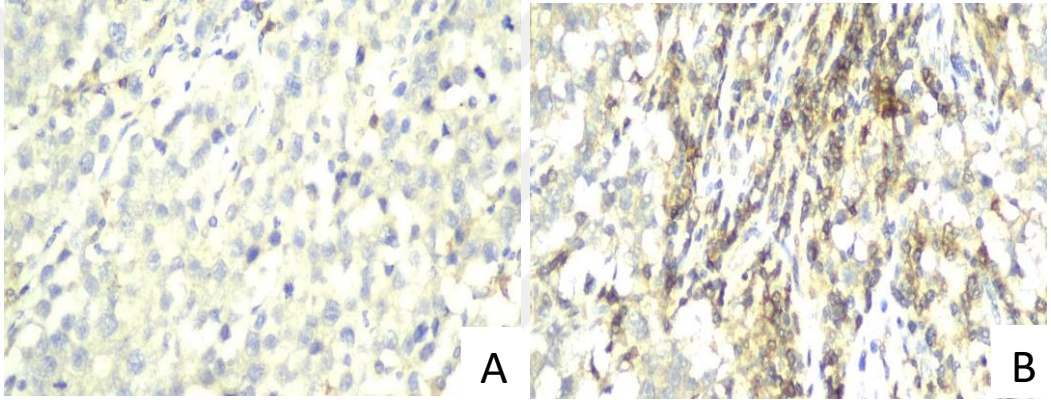
%10luk formolde gelen dokular 24 saat bekletildikten sonra takip işlemine alındı (Leica ASP300). Parafine gömülen dokulardan mikrotom cihazında (Leica 2125RT) 3 mikronluk kesitler alındı. Leica marka Bond Max cihazında etüv ve deparafinizasyonu yapıldı. Dokular retrieval solüsyonu olarak edta 30 dk

kaynatıldı. Kullanıma hazır antikorlar için 60 dk inkübasyon süresi uygulandı. Sekonder elemanlar için Leica marka HRP conjugate polimer detection kit kullanıldı (DS9800, New Castle, United Kingdom). Kesitler hidrojen peroksitte 10 dk, post polimerde 8 dk, polimerde 8 dk, dabda 8dk ve hematoksilende 10 dk bekletilip her basamakta yıkama solusyonuyla yıkandıktan sonra dehidre edilip entellanla kapatıldı. Çalışmamızda kullandığımız; CD3 Rabbit monoklonal antikor (RBT CD35385 Hollister Avenue, Building 8, #108 Santa Barbara, CA 93111 U.S.A.), CD4 MMab (BSB-179, 5385 Hollister Avenue Building 8, #108 Santa Barbara, CA 93111, U.S.A.), CD8 RMab (EP334 5385 Hollister Avenue Building 8, #108 Santa Barbara, CA 93111, U.S.A.), PD-1/CD279 Mmab (NAT-105, 5385 Hollister Avenue Building 8, #108 Santa Barbara, CA 93111, U.S.A.) ve PD-L1 (22C3, Dako, Danimarka) primer antikorları kullanıma hazır formdadır. Pozitif kontrol olarak tonsil dokusu kullanıldı.

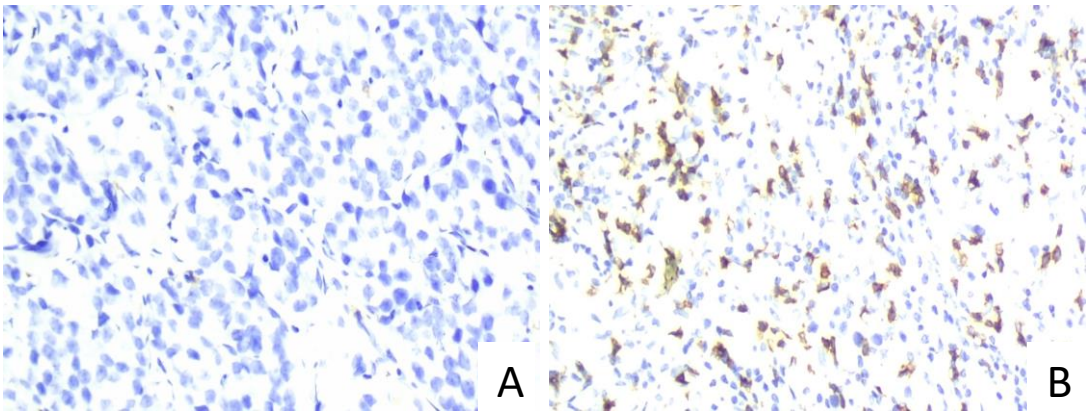
İmmünohistokimyasal çalışmaların tümü Nikon Eclipse ci-L model ışık mikroskopu altında 40x objektif kullanılarak değerlendirildi. Her belirteç için uygun boyanma paterni (membranöz) göz önüne alındı. Lenfoid yanıtın en yoğun olduğu alanda CD3, CD4, CD8 ve PD-1 eksprese eden lenfoid hücreler sayıldı. CD3 için 0-300, CD4 için 0-250, CD8 için 0-250 ve PD-1 için 0-100 aralığında hücrede membranöz boyanma izlendi ve bu değerler not edildi. PD-L1 ekspresyonu değerlendirilirken tümör hücrelerindeki membranöz boyanmanın en yoğun olduğu alan seçildi ve pozitif reaksiyon gözlenen tümör hücrelerinin toplam tümör hücrelerine oranı yüzdesel olarak hesaplandı. Tümör hücrelerinde PD-L1 ekspresyonu %0-%70 arasında izlendi. CD3, CD4, CD8 ve PD-1 ekspresyon düzeylerinin derecelendirilmesi; 40x büyük büyütme alanındaki tümörü infiltre lenfositlerde 50'den az hücrede membranöz boyanma düşük, 50 ve daha fazla hücrede yüksek olarak kaydedildi. PD-L1 ekspresyonu için pozitif hücre oranı yüzde olarak belirlenip derecelendirilmesi; 40x büyük büyütme alanında %1'den az membranöz boyanma düşük, %1 ile %49 arasında pozitif hücre varlığında orta ve %50'den fazla hücrede pozitif boyanma yüksek olarak not edildi. İmmünohistokimyasal belirteçlerin boyanma paternleri Şekil 3.1, Şekil 3.2, Şekil 3.3, Şekil 3.4 ve Şekil 3.5'te gösterilmiştir.



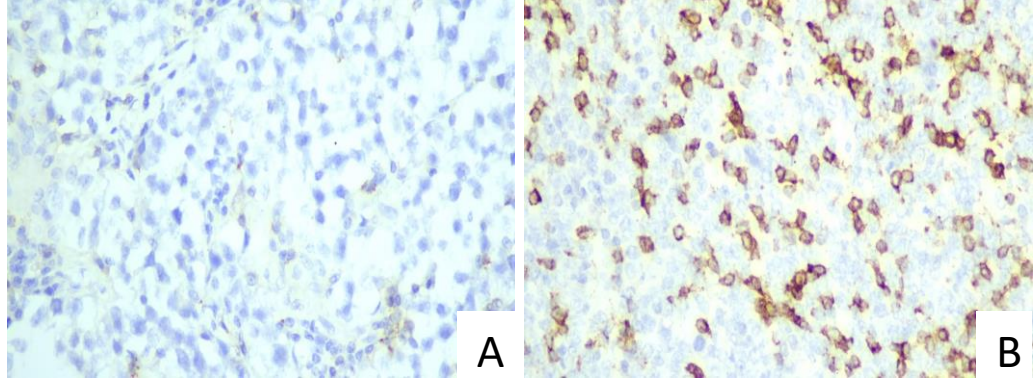
Şekil 3.1: CD3 immünohistokimyasal boyasının boyanma paterni A) Düşük CD3 ekspresyon düzeyi (immünohistokimya, anti CD3 Ab, 40x0). B) Yüksek CD3 ekspresyon düzeyi (immünohistokimya, anti CD3 Ab, 400x)



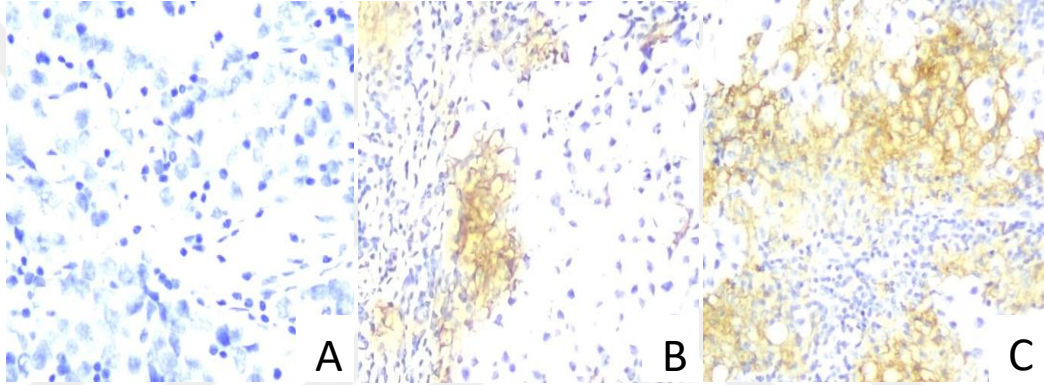
Şekil 3.2: CD4 immünohistokimyasal boyasının boyanma paterni A) Düşük CD4 ekspresyon düzeyi (immünohistokimya, anti CD4 Ab, 400x). B) Yüksek CD4 ekspresyon düzeyi (immünohistokimya, anti CD4 Ab, 400x).



Şekil 3.3: CD8 immünohistokimyasal boyasının boyanma paterni A) Düşük CD8 ekspresyon düzeyi (immünohistokimya, anti CD8 Ab, 400x). B) Yüksek CD8 ekspresyon düzeyi (immünohistokimya, anti CD8 Ab, 400x).



Şekil 3.4: PD-1 immünohistokimyasal boyasının boyanma paterni A) Düşük PD-1 ekspresyon düzeyi (immünohistokimya, anti PD-1 Ab, 400x). B) Yüksek PD-1 ekspresyon düzeyi (immünohistokimya, anti PD-1 Ab, 400x).



Şekil 3.5: PD-L1 immünohistokimyasal boyasının boyanma paterni A) Düşük PD-L1 ekspresyon düzeyi (immünohistokimya, anti PD-L1 Ab, 400x). B) Orta PD-L1 ekspresyon düzeyi (immünohistokimya, anti PD-L1 Ab, 400x). C) Yüksek PD-L1 ekspresyon düzeyi (immünohistokimya, anti PD-L1 Ab, 400x).

İstatistiksel analizde parametrik varsayımlar sağlandığında iki grup için bağımsız gruplar değerlendirildiğinde *t*-testi, grup sayısı ikiden fazla olan bağımsız gruplar değerlendirildiğinde ise tek yönlü varyans analizi kullanılmıştır. Parametrik varsayımlar sağlanmadığında ise iki grup olduğunda Mann Whitney U-testi, grup sayısı ikiden fazla olduğunda ise Kruskal- Wallis testi kullanılmıştır. Nitel değişkenler arasındaki ilişki incelenirken Pearson ki-kare ve Fisher'in kesin testi kullanılmıştır. Çok değişkenli analizler için ise lojistik regresyon ve Cox regresyon yöntemleri kullanılmıştır. Çok değişkenli analizlerdeki değişken seçiminde adımsal regresyon yöntemi kullanılmıştır. Anlamlılık düzeyi tek değişkenli analizler için 0,05 olarak belirlenmiştir. İstatistiksel analiz için IBM SPSS 15 paket programı kullanılmıştır.

4. BULGULAR

Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim ve Araştırma Hastanesi Tıbbi Patoloji Kliniğinde incelenen ve “Testis Germ Hücreli Tümör” tanısı almış 95 hasta çalışmaya dahil edilip tekrar değerlendirildi. Hastaların, 49’u pür seminom (%51,6), 34’ü MGHT (%35,8), 7’si pür embriyonel karsinom (%7,4), 2’si pür yolk sak (%2,1), 3’ü pür teratom (%3,2)’du. MGHT’lü hastaların 5’i (%14,7) SE+TE, 2’si (%5,9) EK+SE, 2’si (%5,9) SE+YST, 2’si (%5,9) EK+TE, 1’i (%2,9) KK+TE, 2’si (%5,9) SE+YST+TE, 4’ü (%11,8) EK+SE+YST, 6’sı (%17,6) EK+YST+TE, 1’i (%2,9) EK+KK+TE, 2’si (%5,9) EK+SE+TE ve 7’si (%20,6) EK+SE+YST+TE tümör kombinasyonlarından oluşmaktaydı. Tümör histolojik alt tiplerinin dağılımı Tablo 4.1’de ve MGHT histolojik alt tip kombinasyonlarının dağılımı tablo 4.2’de gösterilmiştir.

Tablo 4.1: Tümör histolojik alt tiplerinin dağılımı

Tanı	N	%
Pür Seminom	49	51,6
Pür Embriyonel Karsinom	7	7,4
Pür Yolk Sac	2	2,1
Pür Teratom	3	3,1
Mikst Germ Hücreli Tümör	34	35,8
Toplam	95	100

Tablo 4.2: MGHT’lerde histolojik alt tip komponentlerinin dağılımı

Tanı	N	%
Seminom+Teratom	5	14,7
Embriyonel+seminom	2	5,9
Seminom+Yolk Sak	2	5,9
Embriyonel+Teratom	2	5,9
Koryokarsinom+Teratom	1	2,9
Seminom+Yolk Sak+Teratom	2	5,9
Embriyonel+Seminom+Yolk Sak	4	11,7
Embriyonel+Yolk Sak+Teratom	6	17,6
Embriyonel+Koryokarsinom+Teratom	1	2,9
Embriyonel+Seminom+Teratom	2	5,9
Embriyonel+Seminom+Yolk Sak+Teratom	7	20,7
Toplam	34	100

Genel hasta grubunda tanı anındaki ortalama yaş 34,65 (min:20 max:53 ss: $\pm 8,2$), ortalama tümör boyutu 4,78 cm'di (min: 0,8 max: 14 cm ss: $\pm 2,58$). Pür seminom ve NSGHT tanılı hasta gruplarına baktığımızda; pür seminom tanılı hastalarda ortalama yaş 36 (min: 22 max: 53 ÇAA: ± 10), ortalama tümör boyutu 4,3 cm (min: 0,9 cm, max: 11 cm, ÇAA: ± 2); NSGHT'lü hastalarda ortalama yaş 33,5 (min: 20, max: 53, ÇAA: ± 13), ortalama tümör boyutu 5,3 cm'di (min: 0,8 cm, max: 14 cm, ÇAA: ± 3).

Hastaların tamamında lenfovasküler invazyon, epididim invazyonu, spermatik kord tutulumu, tunika albuginea invazyonu, ekstratestisküler yayılım durumu kaydedildi ancak incelenen kesitlerde 1 olguda rete testis temsil edilmediğinden değerlendirilemedi. Lenfovasküler invazyon, tüm hasta grubunun 46'sında (%48,42); pür seminom olgularının 19'unda (%38,7) ve NSGHT vakalarının 27'sinde (%58,7) görüldü. Epididim invazyonu, tüm hasta grubunun 10'unda (%10,52); pür seminom olgularının 4'ünde ve NSGHT olgularının 6'sında (%13) izlendi. Rete testis invazyonu tüm hasta grubunun 37'sinde (%39,36); pür seminom tanılı olguların 16'sında (%32,65) ve NSGHT vakalarının 21'inde (%45,65) görüldü. Spermatik kord tutulumu tüm hasta grubunun 7'sinde (%7,36); pür seminom tanılı olguların 1'inde (%2,04) ve NSGHT vakalarının 6'sında (%13) izlendi. Tunika albuginea invazyonu tüm hasta grubunun 25'inde (%26,31); pür seminom tanılı olguların 10'unda (%20,4) ve NSGHT vakalarının 15'inde (%32,6) görüldü. Ekstratestiküler yayılım tüm hasta grubunun 28'inde (%29,47); pür seminom tanılı olguların 10'unda (%20,4) ve NSGHT vakalarının 18'inde (%39,1) izlendi. Bu parametreler Tablo 4.3'te özetlenmiştir.

Tablo 4.3: Tüm hasta grubunda ve histolojik alt tiplerde ortalama hasta yaşı, ortalama tümör boyutu ve histopatolojik prognostik parametrelerin dağılımı

Değişken	Pür Seminom	Non Seminomatöz Germ Hücreli Tümör	Tüm Hastalar
Hasta yaşı			
Ortalama (min-max, ÇAA)	36 (22-53, ±10)	33,5 (20-53, ±13)	34,65 (20-53, ±8,2)
Tümör boyutu (cm)			
Ortalama (min-max, ÇAA)	4,3(0,9-11, ±2)	5,3 (0,8-14, ±3)	4,78 (0,8-14, ±2,58)
Lenfovasküler invazyon			
var/yok (%)	19/30 (%38,7)	27/19 (%58,7)	46/49 (%48,42)
Epididim invazyonu			
var/yok (%)	4/45 (%8,16)	6/40 (%13)	10/85 (%10,52)
Rete testis invazyonu*			
var/yok (%)	16/33 (%32,65)	21/24 (% 45,65)	37/57 (%39,36)
Spermatik kord tutulumu			
var/yok (%)	1/48 (%2,04)	6/40 (%13)	7/88 (%7,36)
Tunika abuginea invazyonu			
var/yok (%)	10/39 (%20,4)	15/31 (%32,6)	25/70 (%26,31)
Ekstratestiküler yayılım			
var/yok (%)	10/39 (%20,4)	18/28 (%39,1)	28/67 (%29,47)

* MGHT tanılı hastaların 1'inde rete testis invazyonu değerlendirilememiştir. ÇAA: Çeyrekler arası aralık

Olguların biri hariç tamamında GHNIS izlenmiş olup 1 olguda tümör testisin tamamını infiltre ettiğinden GHNIS değerlendirilemedi.

Çalışmaya dahil edilen olgularda hastalığa bağlı ölüm kaydedilmedi. Olguların 3'ünde (%3,2) tümör bilateral di.

Olgular DSÖ 2022 TNM evrine göre değerlendirildi ve hastaların 42'si (%44,2) pT1, 46'sı (%48,4) pT2, 7'si (%7,4) pT3'tü.

Lenfovasküler invazyon bulunan hasta grubunda median tümör boyutu 5 cm (min:2 cm, max: 14 cm, ÇAA: ±3), lenfovasküler invazyon bulunmayan hastalarda median tümör boyutu 3,9 cm (min: 1 cm, max: 13cm, ÇAA: ±3)'di ve tümör boyutu ile lenfovasküler invazyon arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptandı (p=0,003). Epididim invazyonu olan hasta grubunda median tümör boyutu 5,5 cm (min: 3 cm, max: 14 cm, ÇAA: ±7), epididim invazyonu olmayan hastalarda median tümör boyutu

4 cm (min: 1 cm, max: 13 cm, ÇAA: ± 3)’di. Tümör boyutu ile epididim invazyon varlığı arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı ($p=0,112$). Rete testis invazyonu bulunan hasta grubunda median tümör boyutu 4,5 cm (min: 2 cm, max: 14 cm, ÇAA: ± 4), rete testis invazyonu bulunmayan hastalarda median tümör boyutu 4 cm’di (min: 1 cm, max: 13 cm, ÇAA: ± 3) ve tümör boyutu ile rete testis invazyonu arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptandı ($p=0,040$). Spermatik kord tutulumu bulunan hasta grubunda median tümör boyutu 4 cm (min: 3 cm, max: 14 cm, ÇAA: ± 8), spermatik kord tutulumu bulunmayan hastalarda median tümör boyutu 4,15 cm (min: 1 cm, max: 13 cm, ÇAA: ± 3) bulundu. Tümör boyutu ve spermatik kord tutulum durumu arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı ($p=0,315$). Tunika albuginea invazyonu gösteren hasta grubunda median tümör boyutu 4 cm (min: 2 cm, max: 14 cm, ÇAA: ± 3), tunika albuginea invazyonu bulunmayan grupta median tümör boyutu 4,15 cm (min: 1 cm, max: 13 cm, ÇAA: ± 3) bulundu. Tümör boyutu ile tunika albuginea invazyon durumu arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı ($p=0,973$). Ekstratestiküler yayılım bulunan hasta grubunda median tümör boyutu 4,40 cm (min: 1 cm, max: 14 cm, ÇAA: ± 4), ekstratestiküler yayılım bulunmayan hastalarda median tümör boyutu 4 cm (min: 1 cm, max: 13 cm, ÇAA: ± 3) bulundu. Tümör boyutu ve ekstratestiküler yayılım durumu arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı ($p=0,315$). Derece pT1 tümöre sahip hasta grubunda median tümör boyutu 3,9 cm (min: 1 cm, max: 13 cm, ÇAA: ± 8), pT2 tümörlü hastalarda median tümör boyutu 5 cm (min: 2 cm, max: 12 cm, ÇAA: ± 3) ve pT3 tümöre sahip grupta median tümör boyutu 4 cm (min: 3 cm, max: 14 cm, ÇAA: ± 3) olup tümör boyutu ile pT derecesi arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptadık ($p=0,013$). Tümör boyutu ile histopatolojik prognostik parametreler arasındaki ilişki Tablo 4.4’te gösterildi.

Tablo 4.4: Tümör boyutu ile histopatolojik prognostik parametreler arasındaki ilişki

Prognostik parametre	Tümör boyutu			
	Median (cm)	Min/Max (cm)	ÇAA(±)	p değeri
Lenfovasküler invazyon				
var/yok	5/3,9	2-14/1-13	3/3	0,003*
Epididim invazyonu				
var/yok	5,5/4	3-14/1-13	7/3	0,112
Rete invazyonu				
var/yok	4,5/4	2-14/1-13	4/3	0,040*
Spermatik kord tutulumu				
var/yok	4/4,15	3-14/1-13	8/3	0,315
Tunika albuginea invazyonu				
var/yok	4/4,15	2-14/1-13	3/3	0,973
Ekstratestiküler yayılım				
var/yok	4,40/4	1-14/1-13	4/3	0,296
pT derecesi				
3/2/1	4/5/3,9	3-14/2-12/1-13	8/3/3	0,013*

Çalışmamızda lenfovasküler invazyon, epididim invazyonu, rete testis invazyonu, spermatik kord tutulumu, tunika albuginea invazyonu, ekstratestiküler yayılım, tümör boyutu ve pT derecesi ile tümör mikroçevresindeki T lenfosit varlığı (CD3) ve T lenfoid hücre alt tipleri (CD4 ve CD8) ile immün kontrol noktası molekülleri (PD-1 ve PD-L1) arasındaki ilişki immünohistokimyasal yöntemler kullanılarak değerlendirildi. Hazırlanan TMA bloklarından elde edilen kesitlere CD3, CD4, CD8, PD-1 ve PD-L1 immünohistokimyasal boyamaları uygulandı ve değerlendirildi. TMA bloklarından elde edilen örneklerde dokulardan bir kısmı döküldüğü, bir kısmında ise temsili tümör kalmadığı için değerlendirme CD3

boyamasında 94, CD4'te 89, CD8'de 85, PD-1'de 87 ve PD-L1'de 84 hasta üzerinden yapılabildi.

Lenfovasküler invazyon bulunmayan hastaların 26'sında (%53,1) düşük, 23'ünde (%46,9) yüksek CD3 ekspresyonu görülürken; lenfovasküler invazyon bulunan hastaların 35'inde (%77,8) düşük, 10'unda (%22,2) yüksek CD3 ekspresyonu gözlemledik ve lenfovasküler invazyon ile CD3 ekspresyon düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptadık ($p=0,012$). Lenfovasküler invazyon bulunmayan olguların 19'unda (%40,4) düşük, 28'inde (%59,6) yüksek CD4 ekspresyonu görülürken; lenfovasküler invazyon bulunan olguların 22'sinde (%52,4) düşük, 20'sinde (%47,6) yüksek CD4 ekspresyonu gözlemledik. CD4 ekspresyon düzeyi ile lenfovasküler invazyon arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki yoktu ($p=0,259$). Lenfovasküler invazyon bulunmayan hastaların 31'inde (%70,5) düşük, 13'ünde (%29,5) yüksek CD8 ekspresyonu gözlenirken; lenfovasküler invazyon bulunan hastaların 37'sinde (%90,2) düşük, 4'ünde (%9,8) yüksek CD8 ekspresyonu izledik ve lenfovasküler invazyon ile CD8 ekspresyon düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptadık ($p=0,020$). Lenfovasküler invazyon bulunmayan hastaların 17'sinde (%37) düşük, 29'unda (%63) yüksek PD-1 ekspresyonu izlenirken; lenfovasküler invazyon bulunan hastaların 25'inde (%61) düşük, 16'sında (%39) yüksek PD-1 ekspresyonu gözlemledik ve lenfovasküler invazyon ile PD-1 ekspresyon düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptadık ($p=0,025$). Lenfovasküler invazyon bulunmayan olguların 13'ünde (%30,2) düşük, 27'sinde (%62,8) orta, 3'ünde (%7) yüksek PD-L1 ekspresyonu görülürken; lenfovasküler invazyon bulunan olguların 14'ünde (%34,1) düşük, 26'sında (%63,4) orta, 1'inde (%2,4) yüksek PD-L1 ekspresyonu gözlemledik. PD-L1 ekspresyon düzeyi ile lenfovasküler invazyon arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptamadık ($p=0,590$). Lenfovasküler invazyon ile CD3, CD4, CD8, PD-1 ve PD-L1 ekspresyon düzeyleri arasındaki ilişki Tablo 4.5'te gösterilmiştir.

Tablo 4.5: Lenfovasküler invazyon ile CD3, CD4, CD8, PD-1 ve PD-L1 ekspresyon düzeyleri arasındaki ilişki

İmmünohistokimyasal Belirteç	Lenfovasküler İnvazyon		
	Yok	Var	p değeri
CD3			
Düşük(%) /Yüksek(%)	26(%53,1)/23(%46,9)	35(%77,8)/10(%22,2)	0,012*
CD4			
Düşük(%) /Yüksek(%)	19(%40,4)/28(%59,6)	22(%52,4)/20(%47,6)	0,259
CD8			
Düşük(%) /Yüksek(%)	31(%70,5)/13(%29,5)	37(%90,2)/4(%9,8)	0,020*
PD-1			
Düşük(%) /Yüksek(%)	17(%37)/29(%63)	25(%61)/16(%39)	0,025*
PD-L1			
Düşük(%) /Orta(%) /Yüksek(%)	13(%30,2)/27(%62,8)/3(%7)	14(%34,1)/26(%63,4)/1(%2,4)	0,590

Epididim invazyonu bulunmayan hastaların 52'sinde (%61,9) düşük, 32'sinde (%38,1) yüksek CD3 ekspresyonu izlenirken; epididim invazyonu bulunan hastaların 9'unda (%90) düşük, 1'inde (%10) yüksek CD3 ekspresyonu gözlemledik ve istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulmadık (p=0,054). Epididim invazyonu bulunmayan hastaların 35'inde (%43,8) düşük, 45'inde (%56,3) yüksek CD4 ekspresyonu izlenirken; epididim invazyonu bulunan hastaların 6'sında (%66,7) düşük, 3'ünde (%33,3) yüksek CD4 ekspresyonu gözlemledik ve istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulmadık (p=0,189). Epididim invazyonu bulunmayan hastaların 61'inde (%79,2) düşük, 16'sında (%20,8) yüksek CD8 ekspresyonu izlenirken; epididim invazyonu bulunan hastaların 7'sinde (%87,5) düşük, 1'inde (%12,5) yüksek CD8 ekspresyonu gözlemledik ve istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulmadık (p=0,558). Epididim invazyonu bulunmayan hastaların 38'inde (%47,5) düşük, 42'sinde (%52,5) yüksek PD-1 ekspresyonu izlenirken; epididim invazyonu bulunan hastaların 4'ünde (%57,1) düşük, 3'ünde (%42,9) yüksek PD-1 ekspresyonu gözlemledik ve istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulmadık (p=0,624). Epididim invazyonu bulunmayan hastaların 23'ünde (%30,3) düşük, 49'unda (%64,5) orta, 4'ünde (%5,3) yüksek PD-L1

ekspresyonu izlenirken; epididim invazyonu bulunan hastaların 4'ünde (%50) düşük, 4'ünde (%50) orta yoğunlukta PD-L1 ekspresyonu gözlemledik ve istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulmadık ($p=0,402$). Epididim invazyonu bulunan hastaların hiçbirinde yüksek PD-L1 ekspresyonu saptamadık. Epididim invazyonu ile CD3, CD4, CD8, PD-1 ve PD-L1 ekspresyon düzeyleri arasında ilişki Tablo 4.6'da gösterilmiştir.

Tablo 4.6: Epididim invazyonu ile CD3, CD4, CD8, PD-1 ve PD-L1 ekspresyon düzeyleri arasındaki ilişki

İmmünohistokimyasal Belirteç	Epididim İnvazyonu		
	Yok	Var	p değeri
CD3			
Düşük(%) / Yüksek(%)	52(%61,9) / 32(%38,1)	9(%90) / 1(%10)	0,054
CD4			
Düşük(%) / Yüksek(%)	35(%43,8) / 45(%56,3)	6(%66,7) / 3(%33,3)	0,189
CD8			
Düşük(%) / Yüksek(%)	61(%79,2) / 16(%20,8)	7(%87,5) / 1(%12,5)	0,558
PD-1			
Düşük(%) / Yüksek(%)	38(%47,5) / 42(%52,5)	4(%57,1) / 3(%42,9)	0,624
PD-L1			
Düşük(%) / Orta(%) / Yüksek(%)	23(%30,3) / 49(%64,5) / 4(%5,3)	4(%50) / 4(%50) / 0(%0)	0,402

Rete testis invazyonu bulunmayan hastaların 34'ünde (%60,7) düşük, 22'sinde (%39,3) yüksek CD3 ekspresyonu görülürken; rete testis invazyonu bulunan hastaların 26'sında (%70,3) düşük, 11'inde (%29,7) yüksek CD3 ekspresyonu gözlemledik ve istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulmadık ($p=0,346$). Rete testis invazyonu bulunmayan hastaların 26'sında (%48,1) düşük, 28'inde (%51,9) yüksek CD4 ekspresyonu izlenirken; rete testis invazyonu bulunan hastaların 15'inde (%42,9) düşük, 20'sinde (%57,1) yüksek CD4 ekspresyonu gözlemledik ve istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulmadık ($p=0,625$). Rete testis invazyonu bulunmayan hastaların 45'inde (%86,5) düşük, 7'sinde (%13,5) yüksek CD8 ekspresyonu izlenirken; rete

testis invazyonu bulunan hastaların 23'ünde (%69,7) düşük, 10'unda (%30,3) yüksek CD8 ekspresyonu gözlemledik ve istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulmadık ($p=0,059$). Rete testis invazyonu bulunmayan hastaların 26'sında (%49,1) düşük, 27'sinde (%50,9) yüksek PD-1 ekspresyonu izlenirken; rete testis invazyonu bulunan hastaların 15'inde (%45,5) düşük, 18'inde (%54,5) yüksek PD-1 ekspresyonu gözlemledik ve istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulmadık ($p=0,745$). Rete testis invazyonu bulunmayan hastaların 18'inde (%34,6) düşük, 32'sinde (%61,5) orta, 2'sinde (%3,8) yüksek PD-L1 ekspresyonu izlenirken; rete testis invazyonu bulunan hastaların 9'unda (%28,1) düşük, 21'inde (%65,6) orta 2'sinde (%6,3) yüksek PD-L1 ekspresyonu gözlemledik ve istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulmadık ($p=0,760$). Rete testis invazyonu ile CD3, CD4, CD8, PD-1 ve PD-L1 ekspresyon düzeyleri arasında ilişki Tablo 4.7'de gösterildi.

Tablo 4.7: Rete testis invazyonu ile CD3, CD4, CD8, PD-1 ve PD-L1 ekspresyon düzeyleri arasındaki ilişki

İmmünohistokimyasal Belirteç	Rete Testis İnvazyonu		
	Yok	Var	p değeri
CD3			
Düşük(%) / Yüksek(%)	34(%60,7) / 22(%39,3)	26(%70,3) / 11(%29,7)	0,346
CD4			
Düşük(%) / Yüksek(%)	26(%48,1) / 28(%51,9)	15(%42,9) / 20(%57,1)	0,625
CD8			
Düşük(%) / Yüksek(%)	45(%86,5) / 7(%13,5)	23(%69,7) / 10(%30,3)	0,059
PD-1			
Düşük(%) / Yüksek(%)	26(%49,1) / 27(%50,9)	15(%45,5) / 18(%54,5)	0,745
PD-L1			
Düşük(%) / Orta(%) / Yüksek(%)	18(%34,6) / 32(%61,5) / 2(%3,8)	9(%28,1) / 21(%65,6) / 2(%6,3)	0,760

Spermatik kord tutulumu bulunmayan hastaların 56'sında (%64,4) düşük, 31'inde (%35,6) yüksek CD3 ekspresyonu görülürken; spermatik kord tutulumu bulunan hastaların 5'inde (%71,4) düşük, 2'sinde (%28,6) yüksek CD3 ekspresyonu gözlemledik ve istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulmadık ($p=0,702$). Spermatik kord

tutulumu bulunmayan hastaların 39’unda (%46,4) düşük, 45’inde (%53,6) yüksek CD4 ekspresyonu görülürken; spermatik kord tutulumu bulunan hastaların 2’sinde (%40) düşük, 3’ünde (%60) yüksek CD4 ekspresyonu gözlemledik ve istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulmadık ($p=0,778$). Spermatik kord tutulumu bulunmayan hastaların 64’ünde (%80) düşük, 16’sında (%20) yüksek CD8 ekspresyonu görülürken; spermatik kord tutulumu bulunan hastaların 4’ünde (%80) düşük, 1’inde (%20) yüksek CD8 ekspresyonu gözlemledik ve istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulmadık ($p=1,000$). Spermatik kord tutulumu bulunmayan hastaların 40’ında (%48,8) düşük, 42’sinde (%51,2) yüksek PD-1 ekspresyonu görülürken; spermatik kord tutulumu bulunan hastaların 2’sinde (%40) düşük, 3’ünde (%60) yüksek PD-1 ekspresyonu gözlemledik ve istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulmadık ($p=0,702$). Spermatik kord tutulumu bulunmayan hastaların 24’ünde (%30,4) düşük, 51’inde (%64,6) orta, 4’ünde (%5,1) yüksek PD-L1 ekspresyonu izlenirken; spermatik kord tutulumu bulunan hastaların 3’ünde (%60) düşük, 2’sinde (%40) orta yoğunlukta PD-L1 ekspresyonu gözlemledik ve istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulmadık ($p=0,360$). Epididim invazyonu bulunan hastaların hiçbirinde yüksek PD-L1 ekspresyonu saptamadık. Spermatik kord tutulumu ile CD3, CD4, CD8, PD-1 ve PD-L1 ekspresyon düzeyleri arasında ilişki Tablo 4.8’de gösterildi.

Tablo 4.8: Spermatik kord tutulumu ile CD3, CD4, CD8, PD-1 ve PD-L1 ekspresyon düzeyleri arasındaki ilişki

İmmünohistokimyasal Belirteç	Spermatik Kord Tutulumu		
	Yok	Var	p değeri
CD3			
Düşük(%) / Yüksek(%)	56(%64,4) / 31(%35,6)	5(%71,4) / 2(%28,6)	0,702
CD4			
Düşük(%) / Yüksek(%)	39(%46,4) / 45(%53,6)	2(%40) / 3(%60)	0,778
CD8			
Düşük(%) / Yüksek(%)	64(%80) / 16(%20)	4(%80) / 1(%20)	1,000
PD-1			
Düşük(%) / Yüksek(%)	40(%48,8) / 42(%51,2)	2(%40) / 3(%60)	0,702
PD-L1			
Düşük(%) / Orta(%) / Yüksek(%)	24(%30,4) / 51(%64,6) / 4(%5,1)	3(%60) / 2(%40) / 0(%0)	0,360

Tunika albuginea invazyonu bulunmayan hastaların 43'ünde (%61,4) düşük, 27'sinde (%38,6) yüksek CD3 ekspresyonu görülürken; tunika albuginea invazyonu bulunan hastaların 18'inde (%75) düşük, 6'sında (%25) yüksek CD3 ekspresyonu gözlemledik ve istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulmadık ($p=0,229$). Tunika albuginea invazyonu bulunmayan hastaların 31'inde (%47) düşük, 35'inde (%53) yüksek CD4 ekspresyonu görülürken; tunika albuginea invazyonu bulunan hastaların 10'unda (%43,5) düşük, 13'ünde (%56,5) yüksek CD4 ekspresyonu gözlemledik ve istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulmadık ($p=0,778$). Tunika albuginea invazyonu bulunmayan hastaların 47'sinde (%75,8) düşük, 15'inde (%24,2) yüksek CD8 ekspresyonu görülürken; tunika albuginea invazyonu bulunan hastaların 21'inde (%913) düşük, 2'sinde (%8,7) yüksek CD8 ekspresyonu gözlemledik ve istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulmadık ($p=0,090$). Tunika albuginea invazyonu bulunmayan hastaların 30'unda (%46,9) düşük, 34'ünde (%53,1) yüksek PD-1 ekspresyonu görülürken; tunika albuginea invazyonu bulunan hastaların 12'sinde (%52,2) düşük, 11'inde (%47,8) yüksek PD-1 ekspresyonu gözlemledik ve istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulmadık ($p=0,663$). Tunika albuginea invazyonu bulunmayan hastaların 19'unda (%30,6) düşük, 39'unda (%62,9) orta, 4'ünde (%6,5) yüksek PD-L1 ekspresyonu izlenirken; tunika albuginea invazyonu bulunan hastaların 8'inde (%36,4) düşük, 14'ünde (%63,6) orta yoğunlukta PD-L1 ekspresyonu gözlemledik ve istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulmadık ($p=0,274$). Tunika albuginea invazyonu bulunan hastaların hiçbirinde yüksek PD-L1 ekspresyonu saptamadık. Tunika albuginea invazyonu ile CD3, CD4, CD8, PD-1 ve PD-L1 ekspresyon düzeyleri arasında ilişki Tablo 4.9'da gösterildi.

Tablo 4.9: Tunika albuginea invazyonu ile CD3, CD4, CD8, PD-1 ve PD-L1 ekspresyon düzeyleri arasındaki ilişki

İmmünohistokimyasal Belirteç	Tunika Albuginea İnvazyonu		
	Yok	Var	p değeri
CD3			
Düşük(%) /Yüksek(%)	43(%61,4)/27(%38,6)	18(%75)/6(%25)	0,229
CD4			
Düşük(%) /Yüksek(%)	31(%47)/35(%53)	10(%43,5)/13(%56,5)	0,778
CD8			
Düşük(%) /Yüksek(%)	47(%75,8)/15(%24,2)	21(%91,3)/2(%8,7)	0,090
PD-1			
Düşük(%) /Yüksek(%)	30(%46,9)/34(%53,1)	12(%52,2)/11(%47,8)	0,663
PD-L1			
Düşük(%) /Orta(%) /Yüksek(%)	19(%30,6)/39(%62,9)/4(%6,5)	8(%36,4)/14(%63,6)/0(%0)	0,274

Ekstratestiküler yayılım bulunmayan hastaların 41'inde (%62,1) düşük, 25'inde (%37,9) yüksek CD3 ekspresyonu görülürken; ekstratestiküler yayılım bulunan hastaların 20'sinde (%71,4) düşük, 8'inde (%28,6) yüksek CD3 ekspresyonu gözlemledik ve istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulmadık (p=0,387). Ekstratestiküler yayılım bulunmayan hastaların 30'unda (%46,9) düşük, 34'ünde (%53,1) yüksek CD4 ekspresyonu görülürken; ekstratestiküler yayılım bulunan hastaların 11'inde (%44) düşük, 14'ünde (%56) yüksek CD4 ekspresyonu gözlemledik ve istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulmadık (p=0,807). Ekstratestiküler yayılım bulunmayan hastaların 49'unda (%80,3) düşük, 12'sinde (%19,7) yüksek CD8 ekspresyonu görülürken; ekstratestiküler yayılım bulunan hastaların 19'unda (%79,2) düşük, 5'inde (%20,8) yüksek CD8 ekspresyonu gözlemledik ve istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulmadık (p=0,904). Ekstratestiküler yayılım bulunmayan hastaların 29'unda (%46) düşük, 34'ünde (%54) yüksek PD-1 ekspresyonu görülürken; ekstratestiküler yayılım bulunan hastaların 13'ünde (%54,2) düşük, 11'inde (%45,8) yüksek PD-1 ekspresyonu gözlemledik ve istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulmadık (p=0,497). Ekstratestiküler

yayılım bulunmayan hastaların 16'sında (%26,7) düşük, 41'inde (%68,3) orta, 3'ünde (%5) yüksek PD-L1 ekspresyonu görülürken; ekstrapatiküler yayılım bulunan hastaların 11'inde (%45,8) düşük, 12'sinde (%50) orta, 1'inde (%4,2) yüksek PD-L1 ekspresyonu gözlemledik ve istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulmadık ($p=0,245$). Ekstrapatiküler yayılım ile CD3, CD4, CD8, PD-1 ve PD-L1 ekspresyon düzeyleri arasında ilişki Tablo 4.10'da gösterildi.

Tablo 4.10: Ekstrapatiküler yayılım ile CD3, CD4, CD8, PD-1 ve PD-L1 ekspresyon düzeyleri arasındaki ilişki

İmmünohistokimyasal Belirteç	Ekstrapatiküler Yayılım		
	Yok	Var	p değeri
CD3			
Düşük(%) / Yüksek(%)	41(%62,1) / 25(%37,9)	20(%71,4) / 8(%28,6)	0,387
CD4			
Düşük(%) / Yüksek(%)	30(%46,9) / 34(%53,1)	11(%44) / 14(%56)	0,807
CD8			
Düşük(%) / Yüksek(%)	49(%80,3) / 12(%19,7)	19(%79,2) / 5(%20,8)	0,904
PD-1			
Düşük(%) / Yüksek(%)	29(%46) / 34(%54)	13(%54,2) / 11(%45,8)	0,497
PD-L1			
Düşük(%) / Orta(%) / Yüksek(%)	16(%26,7) / 41(%68,3) / 3(%5)	11(%45,8) / 12(%50) / 1(%4,2)	0,245

Derece pT1, pT2 ve pT3 olan gruplarda düşük CD3 ekspresyonu sırasıyla 30 (%60), 26 (%70,3) ve 5 (%71,4) hastada gözlenirken; yüksek CD3 ekspresyonu yine sırasıyla 20 (%40), 11 (%29,7) ve 2 (%28,6) hastada bulundu ve istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulmadık ($p=0,567$). Derece pT1, pT2 ve pT3 olan gruplarda düşük CD4 ekspresyonu sırasıyla 21 (%43,8), 18 (%50) ve 2 (%40) hastada gözlenirken; yüksek CD4 ekspresyonu yine sırasıyla 27 (%56,3), 18 (%50) ve 3 (%60) hastada bulundu ve istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulmadık ($p=0,818$). Derece pT1, pT2 ve pT3 olan gruplarda düşük CD8 ekspresyonu sırasıyla 35 (%77,8), 29 (%82,9) ve 4 (%80)

hastada gözlenirken; yüksek CD8 ekspresyonu yine sırasıyla 10 (%22,2), 6 (%17,1) ve 12 (%20) hastada bulundu ve istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulmadık ($p=0,852$). Derece pT1, pT2 ve pT3 olan gruplarda düşük PD-1 ekspresyonu sırasıyla 18 (%37,5), 22 (%64,7) ve 2 (%40) hastada gözlenirken; yüksek PD-1 ekspresyonu yine sırasıyla 30 (%62,5), 12 (%35,3) ve 3 (%60) hastada bulundu ve pT derecesi ile PD-1 ekspresyon düzeyi arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptadık ($p=0,047$). Derece pT1, pT2 ve pT3 olan gruplarda düşük PD-L1 ekspresyonu sırasıyla 15 (%34,1), 9 (%25,7) ve 3 (%60) hastada; orta yoğunlukta PD-L1 ekspresyonu sırasıyla 26 (%59,1), 25 (%71,4), 2 (%40) hastada gözlenirken; yüksek PD-L1 ekspresyonu pT1 hastaların 3'ünde (%6,8) ve pT2 hastaların sadece 1'inde saptanmış olup pT3 hasta grubunda yüksek PD-L1 ekspresyonu izlenmedi ve istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulmadık ve istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulmadık ($p=0,463$). pT derecesi ile CD3, CD4, CD8, PD-1 ve PD-L1 ekspresyon düzeyleri arasındaki ilişki Tablo 4.11'de gösterildi.

Tablo 4.11: pT derecesi ile CD3, CD4, CD8, PD-1 ve PD-L1 ekspresyon düzeyleri arasındaki ilişki

İmmünohistokimyasal Belirteç	pT Derecesi			
	1	2	3	p değeri
CD3				
Düşük(%) / Yüksek(%)	30(%60) / 20(%40)	26(%70,3) / 11(%29,7)	5(%71,4) / 2(%28,6)	0,567
CD4				
Düşük(%) / Yüksek(%)	21(%43,8) / 27(%56,3)	18(%50) / 18(%50)	2(%40) / 3(%60)	0,818
CD8				
Düşük(%) / Yüksek(%)	35(%77,8) / 10(%22,2)	29(%82,9) / 6(%17,1)	4(%80) / 1(%20)	0,852
PD-1				
Düşük(%) / Yüksek(%)	18(%37,5) / 30(%62,5)	22(%64,7) / 12(%35,3)	2(%40) / 3(%60)	0,047 *
PD-L1				
Düşük(%) / Orta(%) / Yüksek(%)	15(%34,1) / 26(%59,1) / 3(%6,8)	9(%25,7) / 25(%71,4) / 1(%2,9)	3(%60) / 2(%40) / 0(%0)	0,463

Düşük CD3 ekspresyonu gösteren hasta grubunda median tümör boyutu 4,5 cm (min:1 cm, max: 14 cm, ± 3),yüksek CD3 ekspresyonu gözlenen hastalarda median tümör boyutu 3,5 cm'di (min: 1cm, max: 11cm, ± 3) ve tümör boyutu ile CD3 ekspresyon düzeyi arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlıydı ($p=0,021$). Düşük CD4 ekspresyonu gösteren hasta grubunda median tümör boyutu 4,5 cm (min: 2 cm, max: 14 cm, ± 4),yüksek CD4 ekspresyonu gözlenen hastalarda median tümör boyutu 4 cm'di (min: 1cm, max: 13cm, ± 2). CD4 ekspresyon düzeyi ile tümör boyutu arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı ($p=0,119$). Düşük CD8 ekspresyonu gösteren hasta grubunda median tümör boyutu 4,5 cm (min: 1 cm, max: 14 cm, ± 3),yüksek CD8 ekspresyonu gözlenen hastalarda median tümör boyutu 3 cm (min: 1 cm, max: 11 cm, ± 2) bulundu ve tümör boyutu ile CD8 ekspresyon düzeyi arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptadık ($p=0,016$). Düşük PD-1 ekspresyonu gösteren hasta grubunda median tümör boyutu 5 cm (min: 2 cm, max: 14 cm, ± 4),yüksek PD-1 ekspresyonu gözlenen hastalarda median tümör boyutu 4 cm (min: 1 cm, max: 13 cm, ± 3) bulundu. Tümör boyutu ve PD-1 ekspresyon düzeyi arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı ($p=0,074$). Düşük PD-L1 ekspresyonu gösteren hasta grubunda median tümör boyutu 4 cm (min: 2 cm, max: 14 cm, ± 3), orta PD-L1 ekspresyonu gözlenen grupta median tümör boyutu 4 cm (min: 1 cm, max: 13 cm, ± 3); yüksek PD-L1 ekspresyonu izlenen hastalarda median tümör boyutu 5,4 cm (min: 1 cm, max: 9 cm, ± 6) bulundu ve tümör boyutu ile PD-L1 ekspresyon düzeyi arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptandı ($p=0,016$). Tümör boyutu ile CD3, CD4, CD8, PD-1 ve PD-L1 ekspresyon düzeyleri arasındaki ilişki Tablo 4.12'de gösterildi.

Tablo 4.12: Tümör boyutu ile CD3, CD4, CD8, PD-1 ve PD-L1 ekspresyon düzeyleri arasındaki ilişki

İmmünohistokimyasal Belirteç	Tümör Boyutu			
	Min-Max (cm)	Median (cm)	CAA (±)	p değeri
CD3				
Düşük/Yüksek	1-14/1-11	4,5/3,5	3/3	0,021*
CD4				
Düşük/Yüksek	2-14/1-13	4,5/4	4/2	0,119
CD8				
Düşük/Yüksek	1-14/1-11	4,5/3	3/2	0,016*
PD-1				
Düşük/Yüksek	2-14/1-13	5/4	4/3	0,074
PD-L1				
Düşük/Orta/Yüksek	2-14/1-13/1-9	4/4/5,4	3/3/6	0,016*

Seminom tanılı hastaların 27'sinde (%55,1) düşük, 22'sinde (%44,9) yüksek CD3 ekspresyonu görülürken; non seminomatöz vakaların 34'ünde (%75,6) düşük, 11'inde (%24,4) yüksek CD3 ekspresyonu bulundu ve aradaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı (p=0,038). Seminom tanılı hastaların 24'ünde (%49) düşük, 25'inde (%51) yüksek CD4 ekspresyonu görülürken; non seminomatöz vakaların 17'sinde (%42,5) düşük, 23'ünde (%57,5) yüksek CD4 ekspresyonu izlendi. Seminomatöz ve nonseminomatöz tümörler ile CD4 ekspresyon düzeyi arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı (p=0,542). Seminom tanılı hastaların 35'inde (%76,1) düşük, 11'inde (%23,9) yüksek CD8 ekspresyonu görülürken; non seminomatöz vakaların 33'ünde (%84,6) düşük, 6'sında (%15,4) yüksek CD8 ekspresyonu izlendi. Seminomatöz ve nonseminomatöz tümörler ile CD8 ekspresyon düzeyi arasında istatistiksel olarak ilişki saptanmadı (p=0,327). Seminom tanılı hastaların 17'sinde (%37) düşük, 29'unda (%63) yüksek PD-1 ekspresyonu görülürken; non seminomatöz vakaların 25'inde (%61) düşük, 16'sında (%39) yüksek PD-1 ekspresyonu bulundu ve

aradaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($p=0,025$). Seminom tanılı hastaların 10'unda (%22,7) düşük, 32'sinde (%72,7) orta, 3'ünde (%4,5) yüksek PD-L1 ekspresyonu görülürken; non seminomatöz vakaların 17'sinde (%42,5) düşük, 21'inde (%52,5) orta, 2'sinde (%5) yüksek PD-L1 ekspresyonu izlendi. Seminomatöz ve nonseminomatöz tümörler ile PD-L1 ekspresyon düzeyi arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı ($p=0,139$). Histolojik tümör subtipi ile CD3, CD4, CD8, PD-1 ve PD-L1 ekspresyon düzeyleri arasındaki ilişki Tablo 4.13'te gösterildi.

Tablo 4.13: Histolojik tümör subtipi ile CD3, CD4, CD8, PD-1 ve PD-L1 ekspresyon düzeyleri arasındaki ilişki

İmmünohistokimyasal Belirteç	Histolojik Tümör Subtip		
	Seminom	Non Seminom	p değeri
CD3			
Düşük(%) / Yüksek(%)	27(%55,1) / 22(%44,9)	34(%75,6) / 11(%24,4)	0,038*
CD4			
Düşük(%) / Yüksek(%)	24(%49) / 25(%51)	17(%42,5) / 23(%57,5)	0,542
CD8			
Düşük(%) / Yüksek(%)	35(%76,1) / 11(%23,9)	33(%84,6) / 6(%15,4)	0,327
PD-1			
Düşük(%) / Yüksek(%)	17(%37) / 29(%63)	25(%61) / 16(%39)	0,025*
PD-L1			
Düşük(%) / Orta(%) / Yüksek(%)	10(%22,7) / 32(%72,7) / 3(%4,5)	17(%42,5) / 21(%52,5) / 2(%5)	0,139

5. TARTIŞMA

Testiküler germ hücreli tümörler (TGHT), erkeklerde en sık görülen malignitelerden biridir ve genç erkeklerde yeni teşhis edilen kanserlerin %1'ini oluşturmaktadır [63]. İyi prognoza rağmen, hastalık nüksü önemli bir klinik zorluk olmaya devam etmektedir. TGHT'leri de immün hücrelerden zengin bir mikroçevreye sahiptir ve tümör immün mikroçevresini karakterize etmek, yeni prognostik/prediktif biyobelirteçlerin tanımlanması, yeni terapötik hedefler, tedavi stratejileri geliştirilmesini ve birinci basamak tedavi algoritmalarına rehberlik etme olanağı sağlayacaktır [2].

Dünya sağlık örgütünün verilerine göre TGHT'lerin yaşa göre izlenme dağılımı çan eğrisi şeklinde olup pür seminomlar için median yaş 35, non-seminomatöz tümörler için 25 ve seminom komponenti içeren mikst germ hücreli tümörler için 30 olarak belirtilmiştir [27]. Bizim çalışmamızda da hasta yaşı literatür verileriyle uyumlu olup ortalama yaş pür seminom olgularında 36 (min-max: 22-53), non seminomatöz tümörlerde 33 (min-max: 20-53) olup pür embiyonel karsinomlarda 32 (min-max: 22-48), pür yolk sak tümörlerde 32 (min-max: 22-42), pür teratomlarda 33 (min-max: 25-43), MGHT'lerde 34 (min-max: 20-53) ve tüm olgular değerlendirildiğinde 34,7 (min-max: 20-53) olarak bulundu.

TGHT'lerde primer tümör boyutunun prognozdeki rolü tam olarak anlaşılamamış olmakla birlikte retrospektif çalışmaların analizi sonucunda özellikle pür seminom olgularında tümör boyutunun, Evre I olgularda nüks açısından öngörücü parametrelerden biri olduğu sonucuna varılmıştır [64] [65]. 2022 tümör evreleme sisteminde tümör boyutu evreyi etkileyen bir parametre olarak kabul edilmese bile AJCC 8. baskısında yer alan tümör evreleme sistemine baktığımızda pür seminomlar için tümör boyutu evreyi etkileyen bir parametre olarak kabul edilmiş ve tümör boyutu 3 cm'in altında ise pT1a, 3 cm'in üzerindeyse pT1b olarak sınıflandırılmıştır [34]. Klaus-Peter D. ve arkadaşları, 641 hastayla yaptıkları retrospektif çalışmada tümör boyutunun prognozla ilişkisini incelemişlerdir. Bu çalışmada medyan tümör boyutları sırasıyla benign tümörlerde, seminomlarda ve non seminomlarda 10 mm, 30 mm ve 35 mm olarak bulunmuş olup istatistiksel analizler sonucunda tümör boyutunun,

histoloji, klinik evre ve serum tümör belirteçlerinin düzeyi ile anlamlı ilişkisi olduğunu bildirmişlerdir [64]. Biz de çalışmamızda pür seminomlarda ortalama tümör boyutunu 4,3 cm (min-max: 0,9 cm-11 cm) ve non seminomatöz tümörlerde 5,3 cm (min-max: 0,8 cm-14 cm) olarak bulduk. Bu veriler literatürdeki tümör boyutları ile kıyaslandığında bir miktar daha büyük bulunmuştur. Tümör boyutunun histopatolojik parametreler ile ilişkisine baktığımızda tümör median boyutunun lenfovasküler invazyon ve rete testis invazyonu izlenen hastalarda invazyon izlenmeyen hastalara kıyasla daha büyük (sırasıyla 5/3,9 cm, 4,5/4 cm) saptadık ve bu fark istatistiksel olarak anlamlıydı (sırasıyla $p=0,003$, $p=0,040$). Ayrıca tümör boyutu ile pT derecesi arasındaki ilişkiye baktığımızda pT1 tümörlerin median tümör boyutu (3,9 cm) pT2 tümörlerin median tümör boyutuna (5 cm) kıyasla daha küçüktü ve aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0,013$). Bu bulgular doğrultusunda literatürdeki verilerle uyumlu olarak tümör boyutu ile kötü prognoz ilişkili parametreler (lenfovasküler invazyon ve rete testis invazyonu) arasında pozitif korelasyon gözlemiş olduk ve tümör boyut artışının sistemik ve lokal yayılımın bir parçası olduğunu gösterdik.

TGHT'leri genç erkeklerde en sık izlenen kanser türü olup yüksek kür ve düşük mortalite oranıyla prognozu genellikle iyi seyretse de hastalık nüksü halen önemli bir klinik zorluktur [67]. Klinisyenlere tedavi kararında yardımcı olabilecek prognoz hakkında bilgi verebilecek çoğunlukla klinik ve serum belirteçlerinden türetilen birkaç parametre tanımlanmış olsa da bu parametreler tümör davranışı açısından sınırlı bilgi sağlamaktadır [2]. Günümüzde, tümöre karşı vücutta doğal bağışıklık tepkisi gözde bir konudur ve çeşitli solid organ tümörlerinin tedavi yaklaşımında olumlu sonuçlar bildirilmiştir. Literatürde, testis tümörlerinde PD-1/PD-L1 ekspresyon dereceleri, bunların sağkalım ve prognoz ile ilişkisinin araştırıldığı sınırlı çalışma vardır [1], [68].

Yapılan çalışmalarda çeşitli solid tümörlerde PD-L1 ekspresyonunun immünohistokimyasal yöntemle değerlendirilmesi, anti-PD-1/PD-L1 immünoterapisinden fayda görecektir hastaları belirlemek için potansiyel öngörücü olarak kabul edilse de PD-L1 pozitif hastaların tümü bu tedaviye iyi yanıt vermemektedir [69]–[71] ve çeşitli solid tümör tiplerinde (berrak hücreli renal hücreli karsinom, küçük hücreli dışı akciğer karsinomu, malign melanom gibi) PD-1/PD-L1 eksenini hedef alan immünoterapilere yanıt değişkenlik göstermektedir. Tedaviye

yanıttaki bu değişkenliğin sebebinin tümör mikroçevresinin çeşitliliği olabileceği düşünölmektedir [72]. Tümör mikroçevresi bileşenlerini hücre dışı matriks, endotel hücreleri, fibroblastlar, adipositler, bağışıklık sistemi hücreleri ve makrofajlar oluşturmaktadır. Bağışıklık sistemi hücre komponentini CD8 + sitotoksik T lenfositler, T düzenleyici lenfositler (Treg), CD4 + yardımcı T lenfositler ile B lenfositler oluşturmaktadır. Tümör hücrelerince eksprese edilen antijenlere özğü proliferen olan CD8 + T lenfositler, tümör hücrelerini doğrudan tanır ve öldürür. Treg lenfositler, tümör mikroçevresinde abartılı aktivasyonu önleyerek bağışıklık yanıtını düzenleme rolünü üstlenir; ancak aşırı Treg aktivasyonunda immün sistem “down-regüle” olup tümör hücrelerinin bağışıklık hücrelerinden kaçışına neden olabilir. Yardımcı T lenfositler, çeşitli sitokinler aracılığıyla sitotoksik T lenfositler, B lenfositler ve diğer bağışıklık sistemi hücreleri ile etkileşime girerek immün yanıtı yönlendirir. Tümör mikroçevresinde izlenen B lenfositler ise antikor üretimi, doğal öldürücü hücreleri veya diğer bağışıklık sistemi hücrelerini aktive etmede görev alırlar [73]. Shalin Shah ve arkadaşlarının 134 hasta ile yaptığı bir çalışmada IFN γ ilişkili gen seti kullanarak TGHT’de T hücresi ile inflame tümör mikroçevresinin varlığı/yokluğu analiz edilmiş olup genel olarak TGHT’nin %47’sini T hücresi ile inflame; %32’si ise T hücresi içermeyen tümör mikroçevresine sahip olduğu gösterilmiştir. Ayrıca bu çalışmada T hücresinden zengin tümör mikroçevresinin seminomlarda daha sık rastlandığı bildirilmiştir [74]. Aynı araştırmacılar farklı bir çalışmada Kanser Genom Atlası verilerinden yararlanarak farklı solid tümör tiplerinde mikroçevredeki T hücre yanıtını değerlendirmişlerdir ve berrak hücreli renal hücreli karsinom ve akciğer adenokarsinomu dahil olmak üzere PD-1 blokajına yanıt veren diğer kanserlerde olduğu gibi TGHT’lerinde de yüksek T hücre yoğunluğu gözlemlemişlerdir [75]. Chan-Young Ock. ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada ise Kanser Genom Atlası’nın verileri kullanılarak CD8A ekspresyonu değerlendirilip TGHT mikroçevresindeki CD8+ sitotoksik T lenfositlerin oranı gözlenmiştir ve %48 hastada yüksek CD8A ekspresyonu bildirilmiştir [76]. Literatürde tümör mikroçevresinin immünprofillemesinin yapıldığı çalışmalar olsa da bu bağışıklık hücrelerinin yoğunluğunun histopatolojik prognostik parametrelerle ilişkisinin değerlendirildiği yayın kısıtlıdır. João Lobo ve arkadaşlarının 162 hasta ile yaptığı çalışmada tümör mikroçevresinde düşük B ve T hücre infiltrasyonunun kötü prognostik parametrelerle

(rete testis invazyonu, pT derecesi ve TNM evresi) ilişkili olduğunu bulmuşlardır [77]. Ancak bu çalışmada T lenfositlerin CD4+ veya CD8+ olarak alt tiplendirilmesi yapılmamıştır. Biz de çalışmamızda TGHT'lerde CD3, CD4 ve CD8 immüno belirteçler kullanarak tümör mikroçevresindeki T hücre oranının histopatolojik prognostik parametreler ile ilişkisini değerlendirdik. Histolojik tümör subtiplerini vaka sayımız sınırlı olduğu için seminom ve non seminom olarak ikiye ayırdık. CD3, CD4 ve CD8 ekspresyon derecelerini bu iki grup arasında karşılaştırdık. Literatürdeki bulgulara benzer olarak pür seminom tanılı hastalarda non seminom olgularına göre daha yüksek CD3 ekspresyonu saptadık (%44,9) iki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($p=0,038$). Lenfovasküler invazyon izlenen hasta grubunda düşük yoğunlukta CD3 ve CD8 ekspresyonu (sırasıyla %77,8 ve %90,2 oranında) saptanırken; yüksek ekspresyon oranı CD3 için %22,2 ve CD8 için ise hastaların sadece %9,8'inde izlendi. Lenfovasküler invazyon izlenen hasta grubunda CD3 ve CD8 yüksek ekspresyonu belirgin olarak azdı ve lenfovasküler invazyon saptanmayan hasta grubu ile karşılaştırıldığında aradaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı (sırasıyla $p=0,012$, $p=0,020$). Serimizde lenfovasküler invazyon ile CD4 ekspresyon oranı arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı ($p=0,259$). CD3 ve CD8 eksprese eden hücrelerin oranının tümör boyutu ile olan ilişkisine baktığımızda yüksek CD3 ve CD8 eksprese eden olgularda tümör boyutu daha küçük olup (sırasıyla 3,5 cm, 3 cm) tümör boyutu ile CD3 ve CD8 ekspresyon oranı arasında negatif korelasyon saptadık. Aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu (sırasıyla $p=0,021$, $p=0,016$) CD4 ekspresyon derecesi ile tümör boyutu arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki ($p=0,119$) saptamadık. Bu bulgular T lenfositlerden zengin mikroçevreyi iyi prognozla ilişkilendiren önceki çalışmalarla uyumlu olup özellikle CD8+ sitotoksik T lenfositlerin tümörün büyümesini sınırlamada ve sistemik tümör yayılımının parçası olan lenfovasküler invazyonu önlemede önemli rol oynadığına işaret etmektedir. Epididim invazyonu görülmeyen 84 hastanın 32'sinde (%38,1) yüksek CD3 ekspresyonu gözlenirken; epididim invazyonu görülen 10 hastanın sadece 1'inde (%10) yüksek CD3 ekspresyonu izlendi. Tunika albuginea invazyonu görülmeyen 62 hastanın ise 15'inde (%24,2) yüksek CD8 ekspresyonu izlenirken; invazyon görülen 23 olgunun yalnızca 2'sinde (%8,7) yüksek CD8 ekspresyonu gözlemlendi. Aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı (sırasıyla $p=0,054$, $p=0,090$)

olmamakla birlikte çalışmamızda epididim invazyonu ve tunika albuginea invazyonu saptanan hasta sayısı az olduğundan daha geniş hasta gruplarında değerlendirmeye ihtiyaç vardır. Rete testis invazyonu, spermatik kord tutulumu, ekstratestiküler yayılım ve tümör pT derecesi ile tümör mikroçevresindeki lenfositlerin CD3, CD4 ve CD8 ekspresyonları arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki (CD3 için p değerleri sırasıyla: $p=0,346$, $p=0,702$, $p=0,387$, $p=0,567$; CD4 için p değerleri sırasıyla: $p=0,625$, $p=0,778$, $p=0,807$, $p=0,818$; CD8 için p değerleri sırasıyla: $p=0,059$, $p=1,000$, $p=0,904$, $p=0,852$) saptamadık.

Programlı ölüm-1 reseptörü (PD-1; CD279), immünglobulin süper ailesinin bir üyesidir ve timusta CD4-/CD8- T hücrelerinde, aktive CD4+ T hücrelerinde, CD8+ T hücrelerinde, doğal öldürücü hücrelerde, B hücrelerinde ve monositlerde eksprese edilir [47]. TİL'de yüksek PD-1 ekspresyonunun iyi prognozla ilişkisi; meme karsinomu [78], kolorektal adenokarsinom [79], ve diffüz büyük B hücreli lenfoma [80] gibi tümörlerde gösterilmiş olmakla birlikte TGHT'lerle ilgili İngilizce literatürde sadece Michal Chovanec ve arkadaşlarının yaptığı çalışma mevcuttur. Bu çalışmaya primer TGHT tanılı 240 hasta dahil edilmiş olup PD-1 ve PD-L1 eksprese eden TİL'in klinikopatolojik parametreler (IGCCCG risk grubu, metastatik bölge sayısı, retroperitoneal ve mediastinal lenf nodu metastazı, akciğer metastazı, non pulmoner visseral organ metastazı ve serum tümör belirteci seviyesi) ile ilişkisi değerlendirilmiş ve PD-1 ekspresyon derecesi ile bu parametreler arasında anlamlı ilişki bulunmamıştır [81]. Çalışmamızda, TGHT'lerde TİL'de PD-1 ekspresyon düzeylerinin seminom ve non seminomatöz tümörlerde görülme sıklığını ve histopatolojik prognostik parametrelerle ilişkisini araştırdık. Pür seminomların %63'ünde yüksek PD-1 ekspresyonu tespit edilirken NSGHT olgularında bu oran %39'du ve aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0,025$). Pür seminomların NSGHT'ye göre daha iyi prognoz sahip olduğu DSÖ verilerinde ve yapılan birçok çalışmada gösterilmiştir [26], [68]. Bu bulgu yüksek PD-1 ekspresyonunun pür seminomların daha iyi prognoz göstermesinde etkin rol alabileceğini düşündürmektedir. Lenfovasküler invazyonu olan hasta grubunda yüksek PD-1 ekspresyon oranı düşükken (%39), lenfovasküler invazyon izlenmeyen grup arasında yüksek PD-1 ekspresyon oranı önemli ölçüde daha yüksekti (%63) ve aradaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($p=0,025$). Tümör pT derecesi ile TİL'de PD-1 ekspresyon derecesi

arasındaki ilişkiye baktığımızda pT1 tümörlerin çoğunluğu yüksek PD-1 ekspresyonu gösterirken (%62,5); pT2 tümörlerin daha azında (%35,3) yüksek PD-1 ekspresyonu saptadık ve aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0,047$). Bu bulgular doğrultusunda TİL’de yüksek PD-1 ekspresyon oranının sistemik tümör yayılımının bir parçası olan lenfovasküler invazyonu önlemede önemli rol oynadığını düşündürmektedir. Düşük PD-1 ekspresyonu gözlenen vakalarda median tümör boyutu 5 cm (min: 2 cm, max:14 cm), yüksek ekspresyon izlenen hastaların median tümör boyutu 4 cm’dir (min: 1 cm, max:13 cm); aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamış olsa da ($p=0,074$) TİL’deki PD-1 ekspresyonunun tümör büyümesini engelleyici bir faktör olabileceğini düşündürmektedir ve daha geniş hasta grubunda araştırılması gerekmektedir. PD-1 ekspresyonu ile diğer histopatolojik prognostik parametreler arasında ilişki saptamadık.

PD-L1 (PD-L1; B7-H1; CD274), çeşitli organlar, aktive T hücreleri, B hücreleri, dendritik hücreler, makrofajlar ve mezenkimal kök hücreler yanı sıra çeşitli solid tümörlerde eksprese edilmektedir [82]. Olağan dokuda PD-1 ve PD-L1 molekülleri; T hücre aktivasyonu, immün tolerans ve immün aracılı doku hasarı arasındaki dengeyi düzenleyici sinyaller iletilirken tümör hücrelerinde PD-L1 sinyali yoluyla tümör mikroçevresinde antitümör bağışıklığı baskılayıcı rol alabilmektedir [47]. Tümör hücrelerinde PD-L1 ekspresyonunun prognostik önemi küçük hücreli dışı akciğer karsinomu [83], malign melanom [53], renal hücreli karsinom [84], kolorektal karsinom [54] ve meme karsinomunda [56] tanımlanmıştır. Literatürde PD-1 ve PD-L1 ekspresyon derecelerinin TGHT’lerinde prognoza olan etkisinin araştırıldığı sınırlı çalışma mevcuttur. C. D. Fankhause ve arkadaşlarının primer TGHT tanılı 329 olguyla ile yaptıkları çalışmada PD-L1 ekspresyonu seminomların %73’ünde ve non seminomatöz tümörlerin ise %64’ünde gözlenmiş olup en güçlü PD-L1 ekspresyonu seminom (%69) ve embriyonel karsinomlarda (%61) saptanmıştır. 20 GHNIS ve 20 normal testis dokusunda PD-L1 ekspresyonu izlenmemiştir. TGHT’lerde PD-L1’in sık ekspresyonu bu hastaların anti PD-1/PD-L1 immünoterapilerinden yararlanabileceğini düşündürmüştür [63]. Z. Cierna ve arkadaşlarının 140 TGHT olgusu ile yaptığı çalışmada seminomların %76’sında ve non seminomların %89’unda PD-L1 ekspresyonu izlenmiş olup tümör hücrelerinde yüksek PD-L1 ekspresyonunun; yüksek serum tümör belirteci seviyesi, artmış metastatik lenf nodu sayısı ve non pulmoner

visseral organ metastazı varlığı gibi kötü prognostik özelliklerle ilişkili olduğu gösterilmiştir. Ayrıca düşük PD-L1 ekspresyonu gözlenen hastalarda hastalıksız ve genel sağkalım anlamlı derecede daha uzun bulunmuştur. Çalışmalarında non seminomatöz tümörlerde daha yüksek PD-L1 ekspresyonu (seminomlarda %76, non seminomlarda %89) gözlenmiş olup bunun kötü prognozla ilişkili olabileceğini bildirmişlerdir [68]. Joao Lobo ve arkadaşlarının 162 hasta ile yaptıkları çalışmada TGHT'lerinde PD-L1 ekspresyonu değerlendirilmiş olup genel hasta grubunun %24,9'unda yüksek ekspresyon saptanmıştır. PD-L1 pozitif vakaların oranı, seminom ve non seminomatöz tümörler arasında önemli ölçüde farklılık göstermemiş olmakla birlikte histolojik alt tipler arasında değişkenlik göstermiştir. En yüksek PD-L1 ekspresyon seviyesi koryokarsinom vakalarında gözlenirken bunu sırasıyla embriyonel karsinom, seminom, yolk sak tümör izlemiş ve en az oranda ekspresyon teratom olgularında bildirilmiştir. Yüksek PD-L1 ekspresyonu gösteren olgularda istatistiksel olarak anlamlı derecede daha sık lenfovasküler invazyon izlenmiştir; ancak diğer klinikopatolojik parametreler (TNM evresi, metastaz varlığı ve IGCCCG prognostik grup) ile anlamlı ilişki saptamamışlardır [77]. Biz de çalışmamızda TGHT hücrelerindeki PD-L1 ekspresyon düzeylerinin seminom ve non seminomatöz tümörlerde görülme sıklığını ve prognostik parametrelerle ilişkisini değerlendirdik. Joao Lobo ve arkadaşlarının çalışmasında olduğu gibi biz de serimizde seminom ve non seminomatöz tümörler arasında PD-L1 ekspresyon düzeylerinde anlamlı farklılık saptamadık. Vaka sayımızın azlığı nedeniyle diğer tümör tiplerinde ayrıca bir değerlendirme yapmadık. Yüksek PD-L1 ekspresyonu gösteren hasta grubunda (median tümör boyutu: 5,4cm) düşük/orta düzeyde ekspresyon izlenen olgulara (median tümör boyutu: 4cm) kıyasla median tümör boyutunu istatistiksel olarak anlamlı ($p=0,016$) derecede büyük bulduk. Bu bulgu literatürdeki tümör hücrelerinde yüksek PD-L1 ekspresyonunu kötü prognozla ilişkilendiren çalışmaları destekler nitelikte olup PD-L1'in tümör büyümesini destekleyici bir etkisi olduğunu düşündürmüştür. PD-L1 ekspresyon düzeyi ile diğer histopatolojik prognostik parametreler arasında ilişki saptamadık.

Çalışmamızın retrospektif oluşu, ekstragonadal germ hücreli tümörlerin yokluğu, koryokarsinom ve yolk sak tümör tanıli hastaların görece azlığı ve klinik verilerin eksikliği çalışmamızın kısıtlılıkları vardır.

Germ hücreli tümörler, genellikle orşiektomi ve adjuvan radyoterapi/kemoterapiye iyi yanıt verse de hastaların bir kısmında tedaviye direnç ve nüks majör problem olarak görülmektedir. İlk kemoterapiye dirençli hastalık halinde ikinci veya üçüncü basamak kemoterapi rejimlerine geçilmekte olup ilerleyici kemoterapi önemli toksisite ile ilişkilidir. Bu tedavi yönteminin geç yan etkileri arasında sekonder maligniteler, hipogonadizm, infertilite ve kardiyovasküler hastalıklar yer almakta olup yeni tedavi stratejilerine ihtiyaç duyulmaktadır [85]. 95 hastadan oluşan çalışma grubumuzda PD-1 ve PD-L1 ekspresyonu sık gözlenmiş olup bu ekspresyon düzeyleri hastaların anti-PD-1/PD-L1 immünoterapi ajanlarından yararlanabileceğini düşündürmüş olmakla birlikte literatürdeki faz II ilaç çalışmalarından tutarlı sonuçlar alınamamıştır [74], [86], [87]. Bu alanda daha kesin verilere ihtiyaç vardır ve çalışmalar devam etmelidir.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

- 1- TGHT'leri T lenfositlerden zengin tümör mikroçevresine sahiptir.
- 2- Non seminomatöz tümörlere kıyasla pür seminomların tümör mikroçevresinde T lenfosit yoğunluğu ve yüksek PD-1 ekspresyonu daha fazladır ve bu iyi prognozla ilişkilendirilebilir.
- 3- Tümör mikroçevresindeki CD8+ sitotoksik T hücreleri, tümörün büyümesini sınırlamada ve sistemik tümör yayılımının parçası olan lenfovasküler invazyonu önlemede önemli rol oynar.
- 4- Büyük tümör çapı lenfovasküler invazyon ve rete testis invazyonu ile ilişkili olup pT1 tümörlerde tümör çapı daha küçüktür.
- 5- Tümör mikroçevresindeki PD-1 eksprese eden lenfoid hücrelerin yoğun olarak bulunması lenfovasküler invazyonu önlemede etkin rol oynar.
- 6- Tümör hücrelerinde yüksek PD-L1 ekspresyonu tümör büyümesini destekleyici bir faktördür.

7. KAYNAKLAR

- [1] C. D. Fankhauser *et al.*, “Frequent PD-L1 expression in testicular germ cell tumors,” *Br. J. Cancer*, vol. 113, no. 3, pp. 411–413, 2015, doi: 10.1038/bjc.2015.244.
- [2] Y. Wang, C. Ji, J. Liu, Y. Wang, N. Song, and P. Cao, “A model based on tumor-infiltrating immune cells for predicting the relapse rates of patients with testicular germ cell tumors,” *Int. Immunopharmacol.*, vol. 86, no. March, p. 106710, 2020, doi: 10.1016/j.intimp.2020.106710.
- [3] J. M. Taube *et al.*, “Implications of the tumor immune microenvironment for staging and therapeutics,” *Mod. Pathol.*, vol. 31, no. 2, pp. 214–234, 2018, doi: 10.1038/modpathol.2017.156.
- [4] E. M., “Embriyoloji,” in *Embriyoloji*, İstanbul: İstanbul Tıp Kitabevleri, 2016, pp. 131–136.
- [5] K. E. Gürsoy E., “No Title,” in *Embriyoloji atlası*, Ankara: Esnaf Ofset Matbaacılık, 1997, pp. 140–164.
- [6] J. A. Mäkelä, J. J. Koskenniemi, H. E. Virtanen, and J. Toppari, “Testis Development,” *Endocr. Rev.*, vol. 40, no. 4, pp. 857–905, 2019, doi: 10.1210/er.2018-00140.
- [7] S. TW, “No Title,” in *Langman Medical Embryology*, Ankara: Palme Yayıncılık, 2011, pp. 246–263.
- [8] K. Yörükoğlu, “Üropatoloji,” in *Üropatoloji*, İzmir: Kongre Kitapevi, 2016, pp. 475–613.
- [9] P. C. Ovalle, W.K., Nahirney, *Netter’s Essential Histology*. Ankara: Güneş Tıp Kitabevleri, 2009.
- [10] D. F., *Nöroanotomi Fonksiyonel Nöroloji Atlası ve Ders Kitabı*. Adana: Nobel Tıp Kitapevi, 2000.
- [11] H. Ozan, *Ozan Anatomi*. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri, 2004.
- [12] C. M. Sancak B, *Fonksiyonel Anatomi Baş-Boyun ve iç Organlar*, 4. baskı. Ankara: ODTÜ Yayıncılık, 2008.
- [13] E. A. Arıncı K, *Anatomi I.Cilt*. Ankara: Güneş Kitapevi Ltd.Şti, 1997.
- [14] C. J. Junqueira LC, *Basic Histology*. İstanbul: Nobel Tıp Kitapevleri, 2003.

- [15] M. H. R. Wojciech Pawlina, *Histology: A Text and Atlas: With Correlated Cell and Molecular Biology*, 8. Baskı. Wolters Kluwer Health, 2019.
- [16] F. Da Ni, S. L. Hao, and W. X. Yang, "Multiple signaling pathways in Sertoli cells: recent findings in spermatogenesis," *Cell Death Dis.*, vol. 10, no. 8, 2019, doi: 10.1038/s41419-019-1782-z.
- [17] I. C. Erdoğan D, Hatiboğlu MT, Görgün M, *Özel Histoloji*. Ankara: SBAD Yayınları, 1996.
- [18] Y. R. Ulbright TM, Amin MB, *Tumors of the Testis, Adnexa, Spermatic Cord and Scrotum. Atlas of Tumor Pathology*. Washington DC: Third Series Fascicle 25 AFİP, 1999.
- [19] A. N. Anafarta K, Bedük Y, *Temel Üroloji*, 3. Baskı. Güneş Kitabevi, 2007.
- [20] O. İ. Kadioğlu A.Çayan S, Semerci B, *Erkek Reprodüktif Sistem hastalıkları ve Tedavisi*. İstanbul: İstanbul Medikal Yayıncılık, 2004.
- [21] Gökmen FG, *Sistematik Anatomi*. İzmir: Güven Kitabevi, 2003.
- [22] "Male Reproductive System." <https://training.seer.cancer.gov/anatomy/reproductive/male/>
- [23] A. El-Mazny, *Male Reproductive System Clinical Anatomy and Physiology*. CreateSpace Independent Publishing Platform, 2016.
- [24] "Male Reproductive System." <http://histologyguide.com/slideview/MH-181-ductus-deferens/19-slide-1.html>
- [25] C. Mao, Baiping, Yan, Ming, Li, Linxi, Yan Cheng, "Blood-testis barrier," *Encycl. Reprod.*, pp. 152–160, 2018.
- [26] W. C. of T. E. Board, Ed., *Urinary and Male Genital Tumours (WHO Classification of Tumours)*, 8, 5. Baskı. World Health Organization, 2022.
- [27] et al. Moch H, Humphrey PA, Ulbright TM, *WHO Classification of Tumours of the Urinary System and Male Genital Organs*, Fourth Edi. 2016.
- [28] S. NE, "Possible carcinoma- in-situ of the testis.," *Lancet*, no. 2, 1972.
- [29] R.-D. M. Rud CN, Daugaard G, J. E, Ska?kabrek NE, Pelersen JH, and N, "Sperm concentration, testicular volume and age predict risk of carcinoma In silu in conlateral testis of men with testicular germ cell cancer J Ural.," 2013.

- [30] et al. Amin MB, Tickoo SK, McKenney J K, “Diagnostic Pathology: Genitourinary.,” *Second Ed. AMIRSYS Elsevier*, pp. 748–905, 2016.
- [31] R.-D. Hoei-Hansen CE, Holm M and S. N. Meyts E, “Histological evidence of testicular dysgenesis in contralateral biopsies from 218 patients with testicular germ cell cancer,” *J Pathol*, vol. 200, pp. 370–4, 2003.
- [32] B. D. Ulbright TM, *Sternberg’s Diagnostic Surgical Pathology*, 6th ed. İzmir: O’Tıp Kitabevi, 2016.
- [33] “No Title.” <https://www.pathologyoutlines.com/topic/testischorio.html>
- [34] et al. Amin, M.B., *AJCC Cancer Staging Manual*, 8th ed. 2017.
- [35] “CAP Cancer Protocol Templates, Protocol for the Examination of Specimens From Patients With Malignant Germ Cell and Sex Cord-Stromal Tumors of the Testis (Çevrimiçi).” <http://www.cap.org/ShowProperty?nodePath=/UCMCon/ContributionFolders/Web%0AContent/pdf/cp-testis-17protocol-4000.pdf> 08.08.2017%0A
- [36] R. G. Wilkinson PM, “International Germ Cell Consensus Classification: a prognostic factor-based staging system for metastatic germ cell cancers. International Germ Cell Cancer Collaborative Group.,” *J. Clin. Oncol.*, 1997.
- [37] P. M. et al. Mitteldorf C, Berisha A, *Tumor Microenvironment and Checkpoint Molecules in Primary Cutaneous Diffuse Large B-Cell Lymphoma-New Therapeutic Targets. Am J Surg Pathol*. 2017.
- [38] C. D. et al. Lim HX, Hong HJ, *IL-18 enhances immunosuppressive responses by promoting differentiation into monocytic myeloid-derived suppressor cells. J Immunol*. 2014.
- [39] Y. P. et al. Chen JJ, Lin YC, *Tumor-associated macrophages: the double-edged sword in cancer progression. J Clin Oncol*, 2005.
- [40] F. R. . Pham LV, Pogue E, *The Role of Macrophage/B-Cell Interactions in the Pathophysiology of B-Cell Lymphomas. Front Oncol*, 2018.
- [41] M. I. Chen DS, *Oncology meets immunology: the cancer-immunity cycle. Immunity*. 2013.
- [42] F. G. et al. Keir ME, Butte MJ, *PD-1 and its ligands in tolerance and immunityv. Annu Rev Immunol*, 2008.
- [43] E. A. et al. Hude I, Sasse S, *The emerging role of immune checkpoint inhibition*. 2017.

- [44] S. A. Francisco LM, Sage PT, *The PD-1 pathway in tolerance and autoimmunity*. Immunol Rev, 2010.
- [45] A. P., *Checkpoint blockade in lymphoma*. Hematology Am Soc Hematol Educ Program, 2015.
- [46] C. T. Harshman LC, Drake CG, *PD-1 blockade in renal cell carcinoma: to equilibrium and beyond*. Cancer Immunol Res, 2014.
- [47] H. T. Okazaki T, . *PD-1 and PD-1 ligands: from discovery to clinical application*. International immunology, 2007.
- [48] P. M. Kyi C, *Checkpoint blocking antibodies in cancer immunotherapy*. FEBS letters, 2014.
- [49] et al. Borghaei H, Paz-Ares L, Horn L, Spigel DR, Steins M, Ready NE, *Nivolumab versus docetaxel in advanced nonsquamous non-small-cell lung cancer*. New England Journal of Medicine., 2015.
- [50] et al . Cheng X, Veverka V, Radhakrishnan A, Waters LC, Muskett FW, Morgan SH, *Structure and interactions of the human programmed cell death 1 receptor*. Journal of Biological Chemistry, 2013.
- [51] et al. Dong H, Strome SE, Salomao DR, Tamura H, Hirano F, Flies DB, “Tumor-associated B7-H1 promotes T-cell apoptosis: a potential mechanism of immune evasion,” *Nat. Med.*, pp. 8(8):793-800., 2002.
- [52] C. L. Dong H, “B7-H1 pathway and its role in the evasion of tumor immunity.,” *J. Mol. Med.*, pp. 81(5):281–7, 2003.
- [53] R. Hino *et al.*, “Tumor cell expression of programmed cell death-1 ligand 1 is a prognostic factor for malignant melanoma,” *Cancer*, vol. 116, no. 7, pp. 1757–1766, 2010, doi: 10.1002/cncr.24899.
- [54] S. J. Shi *et al.*, “B7-H1 Expression Is Associated with Poor Prognosis in Colorectal Carcinoma and Regulates the Proliferation and Invasion of HCT116 Colorectal Cancer Cells,” *PLoS One*, vol. 8, no. 10, pp. 1–11, 2013, doi: 10.1371/journal.pone.0076012.
- [55] K. Azuma *et al.*, “Association of PD-L1 overexpression with activating EGFR mutations in surgically resected nonsmall-cell lung cancer,” *Ann. Oncol.*, vol. 25, no. 10, pp. 1935–1940, 2014, doi: 10.1093/annonc/mdu242.

- [56] S. Muenst *et al.*, “Expression of programmed death ligand 1 (PD-L1) is associated with poor prognosis in human breast cancer,” *Breast Cancer Res. Treat.*, vol. 146, no. 1, pp. 15–24, 2014, doi: 10.1007/s10549-014-2988-5.
- [57] X. Cheng, H. Dai, N. Wan, Y. Moore, R. Vankayalapati, and Z. Dai, “Interaction of programmed death-1 and programmed death-1 ligand-1 contributes to testicular immune privilege,” *Transplantation*, vol. 87, no. 12, pp. 1778–1786, 2009, doi: 10.1097/TP.0b013e3181a75633.
- [58] P. B. G Thibault 1, “Compared TCR and CD3 epsilon expression on alpha beta and gamma delta T cells. Evidence for the association of two TCR heterodimers with three CD3 epsilon chains in the TCR/CD3 complex,” *J Immunol*, pp. 154(8):3814–20, 1995.
- [59] I. Hannet, F. Erkeller-Yuksel, P. Lydyard, V. Deneys, and M. DeBruyère, “Developmental and maturational changes in human blood lymphocyte subpopulations,” *Immunol. Today*, vol. 13, no. 6, pp. 215–218, 1992, doi: 10.1016/0167-5699(92)90157-3.
- [60] Sprent J., “T lymphocytes and the thymus,” in *In Fundamental Immunology*, Second edi., P. WE, Ed. New York, 1989, pp. 69–93.
- [61] F. AS, *The human immunodeficiency virus; infectivity and mechanism of pathogenesis*. Sciences, 19888.
- [62] M. U., *Lymphocyte subsets in normal bone marrow*. London, 1989.
- [63] C. D. Fankhauser *et al.*, “Frequent PD-L1 expression in testicular germ cell tumors,” *Br. J. Cancer*, vol. 113, no. 3, pp. 411–413, Jul. 2015, doi: 10.1038/bjc.2015.244.
- [64] K. P. Dieckmann *et al.*, “Testicular Neoplasms: Primary Tumour Size Is Closely Interrelated with Histology, Clinical Staging, and Tumour Marker Expression Rates—A Comprehensive Statistical Analysis,” *Cancers (Basel)*, vol. 14, no. 21, 2022, doi: 10.3390/cancers14215447.
- [65] P. Warde *et al.*, “Prognostic Factors for Relapse in Stage I Seminoma Managed by Surveillance: A Pooled Analysis,” *J. Clin. Oncol.*, vol. 20, no. 22, pp. 4448–4452, Nov. 2002, doi: 10.1200/JCO.2002.01.038.
- [66] A. Stang, C. Rusner, B. Trabert, J. W. Oosterhuis, K. A. McGlynn, and O. Heidinger, “Incidence of testicular tumor subtypes according to the updated WHO classification, North Rhine-Westphalia, Germany, 2008-2013,” *Andrology*, vol. 7, no. 4, pp. 402–407, Jul. 2019, doi: 10.1111/andr.12565.

- [67] L. Cheng *et al.*, “Testicular cancer,” *Nat. Rev. Dis. Prim.*, vol. 4, no. 1, p. 29, Oct. 2018, doi: 10.1038/s41572-018-0029-0.
- [68] Z. Cierna *et al.*, “Prognostic value of programmed-death-1 receptor (PD-1) and its ligand 1 (PD-L1) in testicular germ cell tumors,” *Ann. Oncol.*, vol. 27, no. 2, pp. 300–305, Feb. 2016, doi: 10.1093/annonc/mdv574.
- [69] L. Nayak *et al.*, “PD-1 blockade with nivolumab in relapsed/refractory primary central nervous system and testicular lymphoma,” *Blood*, vol. 129, no. 23, pp. 3071–3073, Jun. 2017, doi: 10.1182/blood-2017-01-764209.
- [70] E. B. Garon *et al.*, “Pembrolizumab for the treatment of non-small-cell lung cancer,” *N. Engl. J. Med.*, vol. 372, no. 21, pp. 2018–28, May 2015, doi: 10.1056/NEJMoa1501824.
- [71] R. S. Herbst *et al.*, “Predictive correlates of response to the anti-PD-L1 antibody MPDL3280A in cancer patients,” *Nature*, vol. 515, no. 7528, pp. 563–7, Nov. 2014, doi: 10.1038/nature14011.
- [72] A. Armstrong, “Affective Therapy,” *Ethics and Self-Cultivation*, vol. 24, no. 5, pp. 30–46, 2018, doi: 10.4324/9781315102269-3.
- [73] P. I. Ribeiro Franco, A. P. Rodrigues, L. B. de Menezes, and M. Pacheco Miguel, “Tumor microenvironment components: Allies of cancer progression,” *Pathol. Res. Pract.*, vol. 216, no. 1, p. 152729, Jan. 2020, doi: 10.1016/j.prp.2019.152729.
- [74] S. Shah, J. E. Ward, R. Bao, C. R. Hall, B. E. Brockstein, and J. J. Luke, “Clinical Response of a Patient to Anti-PD-1 Immunotherapy and the Immune Landscape of Testicular Germ Cell Tumors,” *Cancer Immunol. Res.*, vol. 4, no. 11, pp. 903–909, Nov. 2016, doi: 10.1158/2326-6066.CIR-16-0087.
- [75] J. J. Luke, S. Spranger, R. Bao, J. Andrade, and T. F. Gajewski, “The genetic landscape of the T cell non-inflamed tumor microenvironment in human solid tumors,” *J. Immunother. Cancer*, vol. 3, no. S2, p. P97, Dec. 2015, doi: 10.1186/2051-1426-3-S2-P97.
- [76] C. Y. Ock *et al.*, “Pan-Cancer Immunogenomic Perspective on the Tumor Microenvironment Based on PD-L1 and CD8 T-Cell Infiltration,” *Clin. Cancer Res.*, vol. 22, no. 9, pp. 2261–2270, 2016, doi: 10.1158/1078-0432.CCR-15-2834.
- [77] M. M. R. Proteins, “Detailed Characterization of Immune Cell Infiltrate,” pp. 1–25, 2019.

- [78] Q. Liu, R. Cheng, X. Kong, Z. Wang, Y. Fang, and J. Wang, "Molecular and Clinical Characterization of PD-1 in Breast Cancer Using Large-Scale Transcriptome Data.," *Front. Immunol.*, vol. 11, p. 558757, 2020, doi: 10.3389/fimmu.2020.558757.
- [79] Y. Li *et al.*, "Prognostic impact of programmed cell death-1 (PD-1) and PD-ligand 1 (PD-L1) expression in cancer cells and tumor infiltrating lymphocytes in colorectal cancer.," *Mol. Cancer*, vol. 15, no. 1, p. 55, Aug. 2016, doi: 10.1186/s12943-016-0539-x.
- [80] M. Xie, X. Huang, X. Ye, and W. Qian, "Prognostic and clinicopathological significance of PD-1/PD-L1 expression in the tumor microenvironment and neoplastic cells for lymphoma.," *Int. Immunopharmacol.*, vol. 77, p. 105999, Dec. 2019, doi: 10.1016/j.intimp.2019.105999.
- [81] M. Chovanec *et al.*, "Prognostic role of programmed-death ligand 1 (PD-L1) expressing tumor infiltrating lymphocytes in testicular germ cell tumors," *Oncotarget*, vol. 8, no. 13, pp. 21794–21805, 2017, doi: 10.18632/oncotarget.15585.
- [82] X. Cheng *et al.*, "Structure and Interactions of the Human Programmed Cell Death 1 Receptor," *J. Biol. Chem.*, vol. 288, no. 17, pp. 11771–11785, Apr. 2013, doi: 10.1074/jbc.M112.448126.
- [83] K. Azuma *et al.*, "Association of PD-L1 overexpression with activating EGFR mutations in surgically resected nonsmall-cell lung cancer.," *Ann. Oncol. Off. J. Eur. Soc. Med. Oncol.*, vol. 25, no. 10, pp. 1935–1940, Oct. 2014, doi: 10.1093/annonc/mdu242.
- [84] R. H. Thompson *et al.*, "Tumor B7-H1 is associated with poor prognosis in renal cell carcinoma patients with long-term follow-up.," *Cancer Res.*, vol. 66, no. 7, pp. 3381–5, Apr. 2006, doi: 10.1158/0008-5472.CAN-05-4303.
- [85] R. Abouassaly *et al.*, "Sequelae of treatment in long-term survivors of testis cancer.," *Eur. Urol.*, vol. 60, no. 3, pp. 516–26, Sep. 2011, doi: 10.1016/j.eururo.2011.05.055.
- [86] S. Zschäbitz, F. Lasitschka, D. Jäger, and C. Grüllich, "Activity of immune checkpoint inhibition in platinum refractory germ-cell tumors.," *Ann. Oncol. Off. J. Eur. Soc. Med. Oncol.*, vol. 27, no. 7, pp. 1356–60, Jul. 2016, doi: 10.1093/annonc/mdw146.
- [87] N. Adra *et al.*, "Phase II trial of pembrolizumab in patients with platinum refractory germ-cell tumors: A Hoosier Cancer Research Network Study GU14-206," *Ann. Oncol.*, vol. 29, no. 1, pp. 209–214, 2018, doi: 10.1093/annonc/mdx680.

8. ÖZGEÇMİŞ

A. KİŞİSEL BİLGİLER

Adı soyadı: Meltem TÜRK

Doğum tarihi ve yeri:

Yabancı dil bilgisi: İNGİLİZCE

Görev yeri: Tıbbi Patoloji

İletişim bilgileri (e-posta adresi / telefon):

B. EĞİTİM BİLGİLERİ

Mezun olduğu üniversite / fakülteyi lütfen belirtiniz:

ANKARA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ

Mezuniyet tarihini lütfen belirtiniz (yıl olarak): 2018

C. İŞ TECRÜBESİNE AİT BİLGİLER

Bugüne kadar çalıştığı kurum / kuruluşları lütfen belirtiniz:

Ünye Toplum Sağlığı Merkezi, Pratisyen Hekim

Ankara Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Patoloji Bölümü

D. KLİNİK ARAŞTIRMALARLA İLGİLİ GENEL BİLGİLER