

**T.C.
HARRAN ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ PATOLOJİ
ANABİLİM DALI**

**TESTİSİN GERM HÜCRELİ TÜMÖRLERİNİN
KLİNİKOPATOLOJİK ÖZELLİKLERİ İLE D2-40, CD 30 VE
ALFA FETOPROTEİN (AFP) PRİMER ANTİKORLARININ
TANI VE AYIRICI TANIDAKİ YERİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Mehmet Hüseyin METİNEREN

**DANIŞMAN
Prof. Dr. Muharrem BİTİREN**

Bu tez, Harran Üniversitesi Araştırma Fon Saymanlığı tarafından 2009/ 076 proje numarası ile desteklenmiştir.

**ŞANLIURFA
2010**

ÖNSÖZ VE TEŞEKKÜR

Patoloji uzmanı olarak yetişmemde büyük emekleri olan, bilgi ve deneyimlerini benimle paylaşan tez hocam Prof. Dr. Muharrem BİTİREN' e sonsuz teşekkürlerimi ve saygılarımı sunarım. Uzmanlık eğitimim süresince her konuda bilgi, deneyim ve hoşgörülerini esirgemeyen sayın hocalarım Doç. Dr. H. İlyas ÖZARDALI ve Yrd. Doç. Dr. M. Emin GÜLDÜR'e teşekkürlerimi ve saygılarımı sunarım.

Birlikte çalışmaktan büyük keyif aldığım sevgili arkadaşlarım Dr. Özgül VURUPALMAZ, Dr. Arzu SİZGEN, Dr. Levent YILDIRIM, Dr. Zeynep TARİNİ ve Dr. Sezen KOÇARSLAN'a desteklerinden dolayı teşekkür ederim. İmmünohistokimyasal boyalarımı uygulayarak bana büyük destek veren teknisyen Fedai AKPOLAT'a, biyolog Dilnur DİNÇOĞLU'na ve laboratuvarımızda çalışan teknisyen arkadaşlarım, İsmail ÇETİNTAŞ, Vedat AKSU'ya, sekreterimiz Ümran DOĞAN'a özverileri ve destekleri için teşekkür ederim.

Ömür boyu benden desteklerini esirgemeyen, beni okutup yetiştiren ve bu günlere gelmeme vesile olan sevgili anne ve babama saygılarımı sunarım.

Tezimin her aşamasında yardımlarını esirgemeyen sevgili eşim Şule METİNEREN'e ve yaşam kaynağımız olan sevgili yavrularımız Zeynep ve Başak METİNEREN'e sonsuz teşekkürler.

İÇİNDEKİLER

	SAYFA
ÖNSÖZ VE TEŞEKKÜR	I
İÇİNDEKİLER	II
ŞEKİL LİSTESİ	V
TABLO LİSTESİ	VIII
KISALTMALAR	IX
ÖZET	X
ABSTRACT	XII
1-GİRİŞ VE AMAÇ	1
2-GENEL BİLGİLER	4
2.1. Embriyoloji	4
2.2. Anatomi	8
2.2.1. Arterler	9
2.2.2. Venler	10
2.2.3. Lenfatikler	10
2.2.4. Sinirler	10
2.3. Histoloji	11

2.3.1. Kan testis bariyeri	18
2.4. Testis Tümörleri	19
2.5. Testisin Germ Hücreli Tümörleri	21
2.5.1. Epidemiyoloji	21
2.5.2. Etyoloji	23
2.5.3. Testis Tümörlerinin Histogenezi	24
2.5.4. Klinik Özellikler	27
2.5.5. Genetik Özellikler	29
2.5.6. Prekürsör Lezyonlar	30
2.5.7. Seminomlar	32
2.5.7.1. Seminomun varyantları	35
2.5.7.2. Spermatositik Seminom	36
2.5.7.3. Sarkom Komponentli Spermatositik Seminom	38
2.5.8. Embriyonal Karsinom	39
2.5.9. Yolk Kesesi Tümörü	41
2.5.10. Koryokarsinom	44
2.5.11. Teratomlar	46
2.5.11.1. Dermoid Kist	48
2.5.11.2. Monodermal Teratom	49

2.5.11. 3. Somatik Tipte Maligniteli Teratom	49
2.5.12. Mikst Germ Hücreli Tümörler	50
2.5.13. Tümör Yayılımı ve Evresi	52
2.6. Alfafetoprotein(AFP)	55
2.7. CD 30	56
2.8. D2-40	56
3. GEREÇ VE YÖNTEM	58
3.1. Değerlendirme	60
3.2. İstatistik	61
4. BULGULAR	62
4.1. Genel Bulgular	62
4.2. İmmünohistokimyasal Bulgular	74
5- TARTIŞMA	79
6- SONUÇ	86
7- KAYNAKLAR	88

ŞEKİL LİSTESİ

	SAYFA
Şekil 2.1. Erkek ve dişi genital sistemlerinin embriyolojik gelişimi	7
Şekil 2.2. Testisin Anatomisi	9
Şekil 2.3. Testis ve epididimisin beslenmesini sağlayan damarların şematik resmi.	11
Şekil 2.4. Seminifer tübülün bir parçasının ve interstisyel dokunun şematik resmi.	14
Şekil 2.5. Spermatogenezin basamakları	15
Şekil 2.6. A, B, C ve D) Seminifer tübüller ve arada interstisyel dokunun izlendiği testis dokusunun normal histolojisi	18
Şekil 2.7. Testis kanserlerinde yıllara göre yaş-standart insidansları	23
Şekil 2.8. Normal insan embriyosunun komponentlerinin şeması: Testiküler germ hücreli tümörler bir veya daha fazla sayıda bu yapılara farklılaşabilmektedir.	26
Şekil 2.9. Germ hücreli tümörler arasındaki onkogenetik ilişkiyi gösteren şematik diyagram.	27
Şekil 2.10. Kistik ve solid alanlar içeren mikst GHT olgusu (oklar).	51
Şekil 4.1. Çalışma serimizi oluşturan 45 vakanın yaş dekadlarına göre dağılımları.	62

Şekil 4.2. A) Seminifer tübül duvarı kalınlaşmış olup hücreler karakteristik olarak yan yana tek sıralı nadiren birden fazla sıralı olabilir (oklar), (H&E,orijinal büyütme x200); B) Testiste tümör komşuluğunda seminifer tübüllerin lümeninde tek sıralı atipik malign germ hücrelerinden oluşan ITGHNU (oklar), (H&E, orijinal büyütme x400); C) D2–40 ile seminifer tübüllerde kuvvetli membran boyanmasının görüldüğü “diffüz boyanma” örneği (İHK, orijinal büyütme x100); D) D2–40 ile seminifer tübüllerde “fokal boyanma” örneği (İHK, orijinal büyütme x200)

66

Şekil 4.3. A ve B) İnce fibröz septumlarla ayrılmış uniform görünümlü tabakalar, kordonlar veya kümeler şeklinde düzenlenmiş hücrelerden oluşan tümör dokusu (oklar), (H&E,orijinal büyütme x200). C) Tümör hücrelerinde sitoplazma iyi sınırlı ve geniş olup içerdiği glikojen miktarına göre berraklaşır. Nükleus büyük, regüler bir veya daha fazla nükleollü olabilir (oklar), (H&E,orijinal büyütme x 400). D) Lenfositler folikül oluşturacak kadar yoğunlaşabilir. Arasına plazma hücreleri ve eozinofiller görülebilir (oklar), (H&E,orijinal büyütme x200). E ve F) Fibröz septumlarla ayrılmış ve tabakalar oluşturmuş seminom hücrelerinde D2–40 ile diffüz, güçlü komplet membran boyanması.(oklar),(İHK, orijinal büyütme x400)

67

Şekil 4.4. A,B,C) Tümöral hücreler solid topluluklar gland benzeri yapılar ve fibrovasküler stroma içeren papiller yapılar oluşturabilir. (oklar) , (H&E,orijinal büyütme x200). D)Veziküler nükleuslu belirgin nükleoluslu, sitoplazma sınırları seçilemeyen atipik hücrelerin oluşturduğu glandüler, solid alanlar ve arada küçük nekroz odakları içeren tümör dokusu (oklar), (H&E,orijinal büyütme x400). E) Embriyonal karsinom hücrelerinde CD 30 ile kuvvetli membran boyanması (oklar), (İHK, orijinal büyütme x400). F) D2–40 primer antikoru ile, tümöral hücrelerin apikal ve lüminal yüzeyleri boyunca fokal membran boyanması izlenmektedir (oklar), (İHK, orijinal büyütme x 400)

69

Şekil 4.5. A) İntra ve ekstrasitoplazmik yerleşmiş PAS pozitif boyalı, yuvarlak görünümlü hiyalin globüller (oklar), (H&E, orijinal büyütme x400). B,C ve D) Solid ve mikrokistik alanların yer aldığı tümör dokusu (oklar), (H&E, orijinal büyütme x400). E ve F) Berrak sitoplazmalı, nükleusu belirgin, küboidal–yassı neoplazik hücrelerle çevrilmiş fibrovasküler bir kor ve çevresinde ekstrasellüler boşluklar olarak şekillenen “Schiller-Duval” cisimciği (oklar), (H&E, orijinal büyütme x200). G ve H) Tümör hücre sitoplazmalarında ve bazı globüllerde AFP immün belirteci ile fokal boyanma alanları izlenmektedir (oklar),(İHK, orijinal büyütme x 400)

71

Şekil 4.6 A ve B) Hemorajik ve nekrotik zeminde çeşitli oranlarda sinsityotrofoblastik, sitotrofoblastik ve intermediate trofoblastik hücrelerin karışımından oluşan tümör dokusu izlenmektedir (oklar), (H&E, orijinal büyütme x 400).

72

Şekil 4.7 A,B ve C) Keratinize ve nonkeratinize skuamöz epitel ile fibröz bağ dokusundan oluşan tümör dokusu (oklar), (H&E, orijinal büyütme x100); D, E ve F) Fibröz stromada kıkırdak adacıkları arasında immatür glandlardan oluşan tümör dokusu. (oklar), (H&E, orijinal büyütme x200).

73

TABLO LİSTESİ

TABLO NO	SAYFA
Tablo 2.1. Testis tümörlerinin histolojik sınıflandırılması (DSÖ 2004)	19
Tablo 2.2. Testis tümörlerinin TNM sınıflaması	53
Tablo 4.1. Toplam 45 hastadan oluşan çalışma grubumuzun histolojik alt tipleri, olgu sayıları ve yüzdelere göre dağılımı.	63
Tablo 4.2. Toplam 45 hastadan oluşan testisin GHT‘ leri çalışma grubumuzun DSÖ’nün 2004 yılı düzenlemesi ışığında histolojik patern sayısına göre şematik dökümü.	63
Tablo 4.3.Çalışmamızdaki 17 adet mikst GHT komponentlerinin yüzde oranlarına göre dağılımı.	64
Tablo 4.4. İTGHNU saptanan 22 olgumuzun histolojik alt tiplere göre dağılımları ve D2–40 immün belirteci ile değerlendirilmesi	74
Tablo 4.5.Tümör komşuluğundaİTGHNU içeren 22 olguda,seminifer tübüllerde D2–40 ekspresyonunun sayı ve yüzde oranlarına göre dağılımı.	75
Tablo 4.6.Tümör tiplerine göre D2–40 ekspresyonu	76
Tablo 4.7. Histolojik tiplere göre testisin GHT’lerinde CD 30 ekspresyonu	77
Tablo 4.8. Testisin GHT’lerinde histolojik tiplere göre AFP ekspresyonu	78

KISALTMALAR

AFP: Alfafetoprotein

CK: Sitokeratin

CEA: Karsinoembriyonik antijen

DNA: Deoksiribonükleik Asit

EMA: Epitelial membran antijen

EK: Embriyonal karsinom

GHT: Germ hücreli tümör

HPL: Human plasental laktojen

HCG: Human koryonik gonadotropin

H-E: Hematoksilen-Eozin

İHK: İmmünohistokimya

İTGHNU: İntratübüler germ hücreli neoplazi sınıflandırılmayan tip

MIS: Müllerian inhibe edici madde

MRG: Manyetik rezonans

PAS: Periodic-Asid-Schiff

PBS: Fosfat Buffer Solüsyon

DSÖ: Dünya Sağlık Örgütü

PLAP: Plasental alkalın fosfataz

TNM: Tümör nod metastaz

UICC: Union International Centre Cancer

YST: Yolk kesesi tümör

ÖZET

TESTİSİN GERM HÜCRELİ TÜMÖRLERİNİN KLİNİKOPATOLOJİK ÖZELLİKLERİ İLE D2-40, CD 30 VE ALFA FETOPROTEİN (AFP) PRİMER ANTİKORLARININ TANI VE AYIRICI TANIDAKİ YERİ

Amaç: Çalışmamızın amacı, testisin germ hücreli tümörlerinin histopatolojik tanı ve ayırıcı tanı kriterlerini belirlemek ve immünohistokimyanın tanı ve ayırıcı tanıdaki yerini araştırmaktır.

Yöntem ve Gereçler: 1995–2010 yılları arasında, Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı’nda germ hücreli testis tümörü tanısı almış 45 vaka çalışıldı. Tüm olgular intratübüler germ hücreli neoplazi varlığı, histolojik tipler ve özellikleri ve D2–40, CD 30 ve Alfafetoprotein primer antikorlarının tanı ve ayırıcı tanıdaki yerleri bakımından değerlendirildi.

Bulgular: Histolojik olarak solid alanlar, diffüz infiltratif alanlar ve glandüler alanlar tanı ve ayırıcı tanıda güçlük oluşturmaktaydı. İntratübüler germ hücreli neoplazi tanısı histopatolojik olarak 5 olguda (% 11), D2–40 primer antikoruyla da 22 olguda (% 48) konuldu ($p=0.001$). 21 seminomun tamamı D2–40 primer antikoruna ile (%100) 5(+) derecesinde boyandı, ve istatistiksel açıdan non-seminomatöz germ hücreli tümörler arasında farklılık anlamlı bulundu ($p=0.001$). 19 adet embriyonal karsinomun 15’inde (% 79) CD 30 antijeni ile yüksek oranda boyanma saptadık ($p=0.001$). 10 adet yolk kesesi tümörünün 8’inde (% 80) Alfafetoprotein onkofetal antijeni ile immün reaktivite saptadık ($p=0.001$). 19 adet teratomun 5’i pür, 14’ü mikst germ hücreli tümörlerin komponenti idi ve yer yer değişik komponentlerde D2–40, CD 30 ve Alfafetoprotein ekspresyonlarını zayıf-fokal boyanma şeklinde gözledik. Bir adet koryokarsinom olgusu mikst germ hücreli tümörlerin komponenti olarak saptandı ve D2–40, CD 30 ve Alfafetoprotein ile immünreaktivite gözlenmedi.

Sonuçlar: Bu bulgulara göre, testisin germ hücreli tümörlerinin tanısını koymada ve ayırıcı tanıları yapmada histopatolojik kriterlere ilave olarak, intratübüler germ hücreli neoplazi ve seminom için D2-40, embriyonal karsinom için CD 30, ve yolk kesesi tümörü için karakteristik fakat nonspesifik olan Alfafetoprotein'in immünpanelde yer almasının yararlı olduğunu, fakat teratom ve koryokarsinomlar için yararlı olmadığı sonucuna vardık.

Anahtar kelimeler: Testis, germ hücreli tümörler, histopatoloji, D2-40, CD 30, AFP.

ABSTRACT

CLINICOPATHOLOGIC CHARACTERISTICS OF THE GERM CELL TUMORS OF THE TESTIS AND THE IMPORTANCE OF D2-40, C D 30 AND ALFA FETOPROTEIN(AFP) PRIMARY ANTIBODIES IN DIAGNOSIS AND THE DIFFERENTIAL DIAGNOSIS

Objective: The objective of the present study is to determine the diagnosis and the differential criteria of germ cell tumors of the testis and to investigate the importance of immunohistochemistry in diagnosis and the differential diagnosis.

Material and methods: In our study 45 cases diagnosed with germ cell tumor of the testis between 1995 and 2010 at Harran University Pathology Department were examined. All of the cases were studied in terms of the presence of intratubuler germ cell neoplasia, histologic types and characteristics, and the place of D2-40, CD 30 and Alphafetoprotein primary antibodies in diagnosis and the differential diagnosis.

Findings: Histologically solid areas, diffuse infiltrative areas and glandular areas posed some difficulty in diagnosis and the differentiating diagnosis. Intratubuler germ cell neoplasia was histopathologically seen in 5 cases (11%) and with D2-40 primary antibody in 22 cases (48 %) ($p=0.001$). All of the 21 seminomas were stained with D2-40 primary antibody (100 %) at 5(+) grade and a statistically significant difference was found between seminomatous germ cell tumors ($p=0.001$). We observed stain with CD 30 antigen at high percentage, in 15 of 19 embryonal carcinoma (79%) ($p=0.001$). In 8 of 10 yolk sac tumors (80%), we found immunoreactivity with Alphafetoprotein oncofetal antigen ($p=0.001$). 19 teratoms, 5 were pure and 14 were component of mixed germ cell tumors and we observed D2-40, CD 30 and Alphafetoprotein expressions in various components as weak-focal staining. One choriocarcinoma case was determined as an component of mixed germ cell tumors and no immunoreactivity was observed with D2-40, CD 30 and Alphafetoprotein.

Conclusions: In the light of these findings, we have come to the conclusion that, in diagnosing and putting differential diagnosis of germ cell tumors of the testis, in addition to histopathologic criteria, for intratubular germ cell neoplasia and seminoma D2-40, for embryonal carcinoma CD 30 and as for Alphafetoprotein, which is characteristic but nonspecific for yolk sac tumor, must hold their importance on immunopanel and that they are not useful for teratomas and choriocarcinomas.

Key words: Testis, germ cell tumors, histopathology, D2-40, CD 30, AFP.

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Testisin germ hücreli tümörleri (GHT) tüm erkek kanserlerinin % 1'ini ve erkeklerdeki testiküler neoplazilerin ise % 95'ini oluşturur (1,2). Primordial germ hücrelerinden köken alırlar ve totipotansiyel diferansiasyon gösterme kapasitesine sahiptirler (3,4). Etyopatogeneizde en önemli faktör kriptorşidizmdir (5-8). Testiküler kitle dışında dikkat çeken yakınmalar bulunmaz (9-11).

Testisin GHT'leri, tek histolojik patern veya birden fazla histolojik patern içermelerine göre saf ve mikst olmak üzere 2 grupta toplanırlar (9). Saf GHT'ler seminom, embriyonal karsinom (EK), yolk kesesi tümörü (YST), trofoblastik tümörler ve teratomlar olarak 5 alt tipe ayrılmıştır (12,13). Sıkça rastlanan mikst GHT'ler teratom, embriyonal karsinom ve yolk kesesi tümörü paternleridir (8,12).

Testisin GHT'leri prognozları ve tedavi protokollerine göre seminomlar ve non-seminomatöz tümörler olarak da 2 kategoriye ayrılmıştır (12). Seminomlarda tedavi seçeneği radyoterapidir. Non-seminomatöz GHT'ler, embriyonal karsinom, yolk kesesi tümörü, trofoblastik tümörler ve teratom olup kemoterapi ile tedavi edilir (9,12,14).

Seminomlar için prognostik açıdan önemli parametreler yaş ve tümör boyutu yanı sıra histolojik olarak mitoz sayısı, sinsityotrofoblastlar, lenfosit yoğunluğu ve nekrozdur (15-21). Mikroskopik olarak tümör, lenfositlerle infiltre alveoler çatı izlenimi veren ince fibröz septumlarla ayrılmış uniform görünümlü, tabakalar ya da kordon ve kümeler şeklinde düzenlenmiş hücrelerden oluşur ve bunların yoğunluk ve dağılımları diğer tiplerden ayırıcı tanı gerektirebilir (10,22). Yapılan çalışmalarda tanıda ve testisin non-seminomatöz germ hücreli tümörlerinden ayırmada, D2-40 primer antikörünün yararlı bir belirteç olduğu ileri sürülmektedir (23,24).

Pür embriyonal karsinom (EK) % 3 oranında, mikst GHT'li testis karsinomlarının ise % 80' inden fazlasında bir komponent olarak bulunur (25). Mikroskopik olarak tümör fibrovasküler stromada solid topluluklar, papiller yapılar ve gland benzeri yapılar

oluşturabilir. Tümör evresi en önemli prognostik faktördür. Saf EK ve damar invazyonu olan çoğu hasta ileri evrededir (26–28). EK'un solid alanları belirgin olduğunda, seminomdan ayrımı güç olabilir (11). Literatürde CD 30 primer antikorunun EK'u diğer tiplerden ayırmada yararlı bir immünohistokimyasal belirteç olduğu ileri sürülmektedir (11,13,23,29).

Yolk kesesi tümörü (YST) infant ve çocuklarda görülen GHT'lerin yaklaşık olarak % 65'ini oluşturur. Mikroskopik olarak YST'lerinin diğer tiplerle tanısal karışıklığa yol açabilen birçok histolojik paterni tanımlanmıştır. İmmünohistokimyasal olarak YST'lerinin hemen hepsinde alfa-fetoprotein (AFP) ile fokal pozitiflik izlenebilmektedir (13,30-33).

Saf koryokarsinomlar testiküler GHT'lerin % 1'inden azını, mikst GHT'lerin ise % 8'ini oluştururlar (9,25). Saf formunda bazen ilk bulgu, metastatik hastalık olabilir. Histolojik olarak çeşitli oranlarda trofoblastik hücrelerin karışımından oluşur. Trofoblastik hücreler başta seminom ve EK olmak üzere çeşitli germ hücreli tümörlerde, özellikle kanama alanları çevresinde olduğu zaman koryokarsinom yönünden dikkatli olunmalıdır (11). Prognozu diğer tiplerden daha kötüdür (34).

Teratom iki veya daha fazla germ yaprağından köken alan somatik hücre tiplerinden oluşur (35). Çocukluk döneminde genellikle saf matür teratom şeklinde ortaya çıkar, YST'den sonra ikinci sıklıkla görülür. Erişkinde ise saf matür teratom formu % 2,7–7 arasında oldukça nadirdir ancak mikst testiküler GHT'lerin % 47-50'sinde komponent olarak bulunur (13,33). Prepubertal testiküler teratomlar benigndir. Postpubertal testiküler teratomlar ise matürite ve immatüritesine bakılmaksızın olguların % 29'unda metastazlar gelişebildiği için potansiyel olarak malign kabul edilir (6,33,36–40).

İnvaziv testiküler germ hücreli tümörlerin prekürsörü olarak kabul edilen intratübüler germ hücre neoplazisi (İTGHNU), Skakkebek tarafından tanımlanmıştır (41,42). Günümüzde bu antite için yaygın olarak kullanılan terim “intratübüler germ hücre neoplazisi, anklasiye tip (İTGHNU)”tir ve bunların testiküler germ hücreli tümörlerin prekürsörü olduklarını destekleyen çeşitli bulgular mevcuttur (43). Bunlar; İTGHNU saptanan hastaların % 50'sinde, eğer orşiektomi uygulanmazsa 5 yıl içinde invaziv karsinom gelişimi, sıklıkla testiküler tümör riski yüksek olan popülasyonda bulunması, ve daima spermatositik seminom ve prepubertal testis tümörleri dışındaki testiküler GHT'lere komşu seminifer tübüllerde bulunmalarıdır. Erişkinlerde spermatositik seminom dışındaki seminomatöz ve nonseminomatöz invaziv GHT'e komşu testiste % 85–100 oranında İTGHNU bulunmaktadır

(44). Ayrıca bazı çocukluk çağının testiküler feminizasyon, gonadal disgeneziler ve kriptoorşidizm gibi çeşitli gelişimsel bozukluklarında da bildirilmiştir (41,45-47). İTGHNU alanları immünohistokimyasal olarak D2-40 primer antikoru ile yaygın olarak pozitif boyanma gösterirler (9,24).

Günümüzde birçok immünohistokimyasal belirteç testis tümörlerinin histolojik tanı ve ayırıcı tanısında kullanılmaktadır. Bunlar içinde başlıcaları D2-40, CD-117 (c-kit), CAM5.2, AFP, CD 30, PLAP gibi antikorlardır. D2-40, CD-117 seminomlarda, CD 30 embriyonal karsinomlarda ve AFP'de yolk kesesi tümörlerinde immünohistokimyasal olarak yüksek pozitiflik gösterir (9,24).

Bu çalışmamızda amaçlarımız, testisin GHT'lerinin histopatolojik tanı ve ayırıcı tanı kriterlerini belirlemek, immünohistokimyasal tekniklerin yeri ve önemini değerlendirerek vurgulamaktır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Embriyoloji

Embriyonun genetik ve kromozomal cinsiyeti, ovumu dölleyen sperm çeşidi ile fertilizasyon sırasında belirleniyorsa da, erkek ve dişi morfolojik karakteristikleri, embriyonik 6. haftaya kadar gelişime başlamazlar. Genital sistem erken dönemde her iki cinste de birbirine benzer, bu nedenle genital sistemin gelişiminin başlangıç periyodu "seksüel gelişimin farklılanmamış safhası" olarak adlandırılır. Gonadlar (testisler ve overler) üç kaynaktan köken alırlar: 1) Posterior abdominal duvarın mezotel döşesi (mezodermal epitelyum), 2)Altındaki mezenşim (embriyonik bağ dokusu), 3)Primordial germ hücreleridir (48).

Fertilizasyonla oluşan XX ve XY seks kromozom kombinasyonları ile gonadların dişi ya da erkek yönde farklılaşması, bir süreç gerektirir. Eğer embriyo erkekse, primordial germ hücreleri XY cinsiyet kromozom kompleksini taşırlar. Gonadlar farklılaşırken başlangıç evresinde çöломik epitel proliferer olur ve alttaki mezenkim çoğalır. Beşinci haftada oluşan bu proliferasyonla genital kabartı meydana gelir. Epitel hücreleri alttaki mezenşim içine girip, primitif cinsiyet kordonları oluştururlar. Genital kabarıklık içinde 6. haftaya kadar primordial germ hücreleri bulunmaz (49).

Primordial germ hücreleri 4. haftanın başında yolk kesesinin allontois'e yakın bölümünde, endoderm hücreleri arasında belirirler. Yuvarlak ve büyük çekirdek, belirgin bir veya birkaç çekirdekçik içerir. Sitoplazmalarında alkalin fosfat aktivitesi yüksek olup, bol glikojen ve lipid damlası içerir. Sitoplazmasındaki yalancı ayak benzeri uzantılarla amöboid hareket yapma yetenekleri vardır. Amöboid hareketlerle 5. haftada son barsağın mezenterine göç edip, primitif gonadlara ulaşır; 6. haftada genital kabarıklıkları doldurur. Primordial germ hücrelerinin gonadların farklılaşmasında, indükleyici etkisi vardır (49,50).

Y kromozomunun kısa kolunda bulunan testis belirleyici faktörün etkisiyle primitif cinsiyet kordonları çoğalıp medullanın içine doğru ilerleyerek testis ve medüller kordonları oluşturur ve bezin hilusunda rete testis tübüllerini oluşturan bir ağ şekline dönüşürler. Testiküler veya seminifer kordonlar birbiriyle sıkı ilişkide somatik ve germ hücreleri içerirler. Germ hücrelerinden spermatogonialar, somatik hücrelerden ise sertoli hücreleri gelişir. Daha sonraki gelişim evrelerinde, testis kordonlarının yüzey epiteli ile ilişkisi kesilir ve yoğun fibröz bir tabaka olan tunica albuginea oluşur (48-50).

Gelişmeye devam eden seminifer tübülsler arasına mezenkim girmeye başlar. İnterstisyel leydig hücreleri işte bu mezenkimden köken alır. Daha 8. haftada leydig hücreleri testosteron salgılamaya başlar. Salınan bu hormonun etkisiyle genital kanallar farklılaşır. Pubertede seminifer tübüllerin kanalları açılır; rete testis tübüllerine katılır ve duktuli eferenteslere girerler. Orta parçadan gelişen duktus deferens, rete testis ve mezonefrik kanal arasında ilişki sağlar. Kanalların son parçası ductus ejakulatorius olarak farklılaşır. Leydig hücreleri, gebeliğin 4. ve 6. ayında belirginleşir, doğumda regrese olur ve pubertede yeniden görülmeye başlar. Testislerden başlıca androjen olan testosteron hormonu dışında Müllarian inhibe edici madde de salgılanır. Sertoli hücrelerinden salınan MIS, paramezonefrik (Müler) kanalının gerilemesini sağlar (49,50).

Gebeliğin ikinci ayından sonra testisin karın arka duvarına bağlandığı mezenter dejenere olup "kaudal genital ligament" adını alır. Testisin kaudalindeki yoğun mezenşimal yapı "gubernakulum" olarak isimlendirilir. Testisler abdomende gelişimini sürdürürken, doğuma yakın, inguinal kanala doğru inmeye başlar. Bu sırada gubernakulumun ekstra abdominal kısmı skrotum tabanına temas eder. Bu aşamada etkili olan hormonlar, fetal androjenler ve MIS'tir. İnguinal kanaldan geçerek skrotuma inen testisler "funiculus spermaticus" ile asılı tutulurlar. Skrotuma inen testislerin dış yüzü, peritonun oluşturduğu iki sıralı vajinal proses ile sarılır (49, 50) (Şekil 2.1).

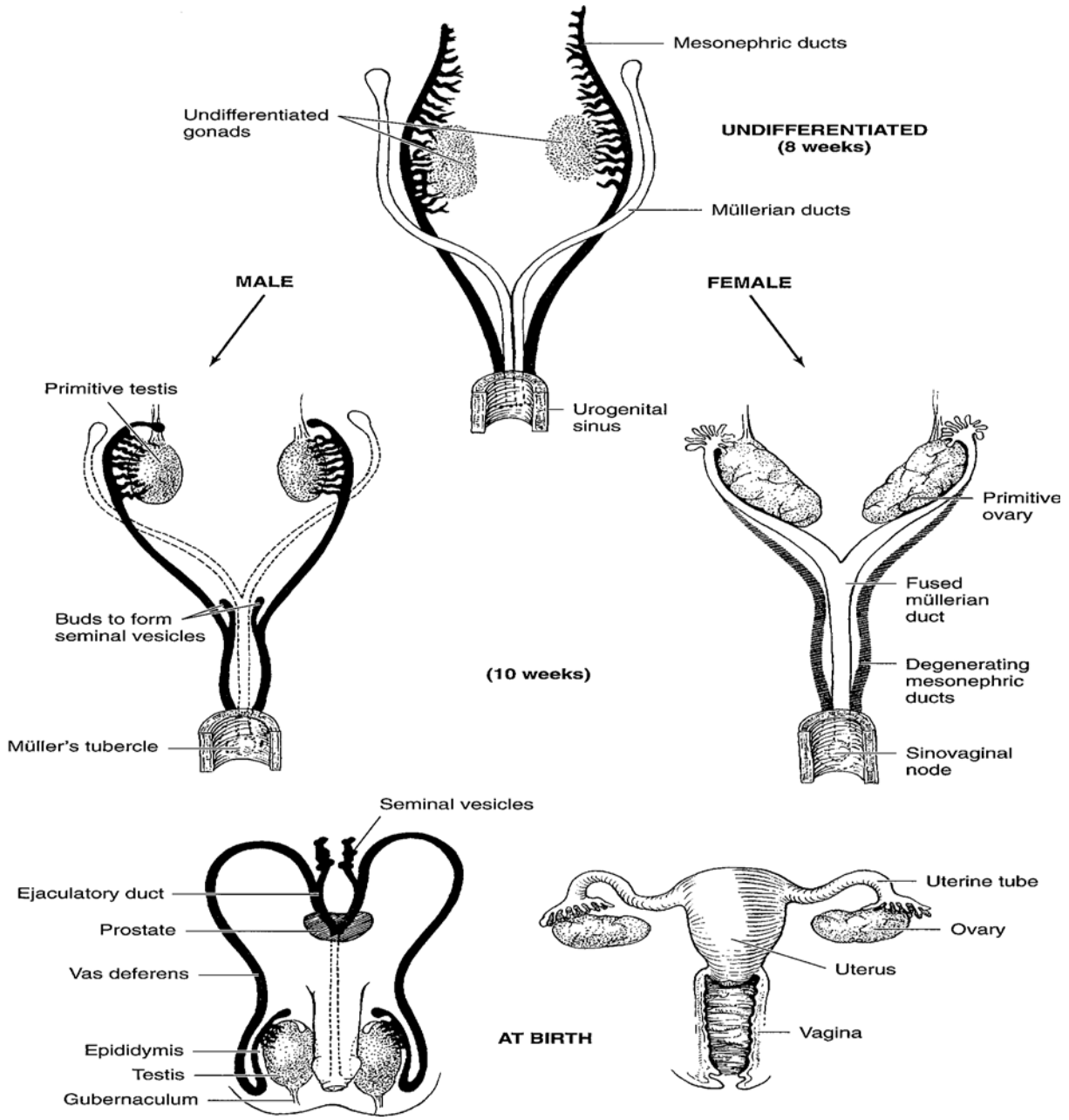
Testisin büyümesi ve gelişmesi üç major faza ayrılır:

1. Statik faz: Doğumdan başlayıp 4 yaşına kadar olan dönemdir. Doğumda seminifer tübüller küçük andiferansiye küboidal hücrelerle döşelidir. Leydig hücreleri doğumda maternal hormonların etkisiyle görülebilir.

2. Büyüme fazı: Bu faz 4-10 yaş arasını kapsar. Tübül boyutlarında yavaş ve dereceli bir artış, bu dönemde fark edilmeye başlar: Tübüller kıvrımlanır, lümen formasyonu kazanmaya başlar fakat leydig hücreleri görülmez.

3. Matürasyon fazı: Büyüme fazından yani 10 yaşından sonra olan, idrarda gonadotropinlerin ve 17-ketosteroidlerin görüldüğü dönemdir. İnterstisiyumda tanımlanan leydig hücre ve tübül hücrelerinde mitotik figürler görülür. Mitotik aktivite 11 yaşında belirginleşir ve primer, sekonder spermatositler görülür (50, 51).

Primordial germ hücrelerinin farklılaşması erkeklerde pubertede başlar. Puberteden önce seks kordonları içinde lumenizasyon başlar ve seminifer tübüller oluşur. Eş zamanlı olarak primordial germ hücreleri, spermatogoniumlara farklılanırlar. Daha sonra mitoz bölünme ile bir spermatogoniumdan önce primer spermatosit, daha sonra mayoz bölünme ile spermatid oluşur. Spermatidler olgun spermatozoonlara dönüşürken spermiyogenez denen bir dizi değişime uğrar (49,50).



Şekil 2.1. Erkek ve dişi Genital sistemlerinin embriyolojik gelişimi (Tanagho EA, Mcaninch JW. Smith's General Urology. Newyork: The Mc Graw- Hill Company. 17. ed. 2008; 24'den alınmıştır).

2.2. Anatomi

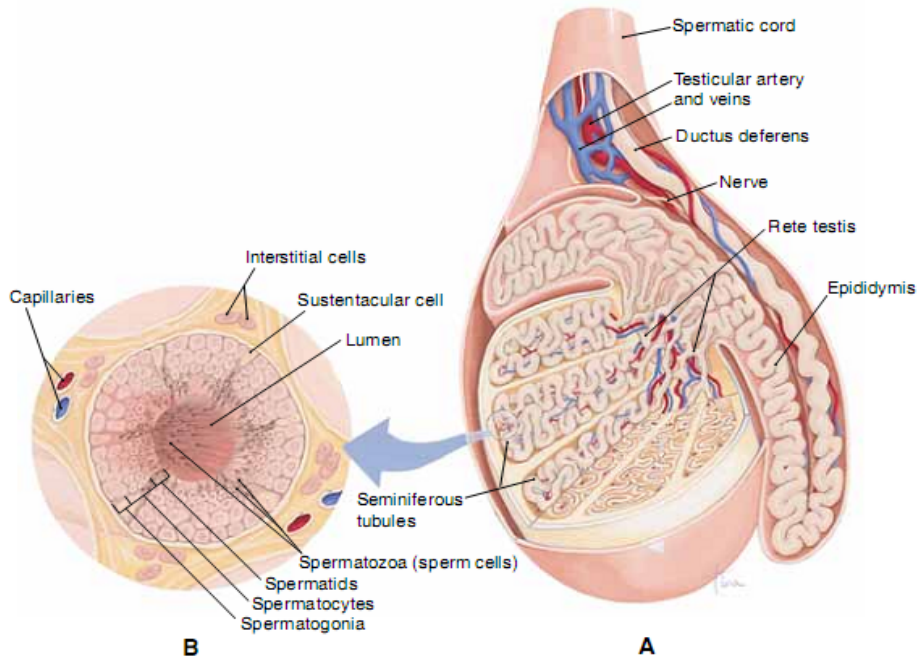
Genç sağlıklı erkeklerde testis, ovoid şekilli olup, funikulus spermatikus ile asılı olarak skrotum içinde bulunan eşey hücresi (spermium) ve erkeklik hormonu (testosteron) üreten bir çift bezdir. Erişkinde yaklaşık 4.5x3x2.5 cm boyutlarında, ortalama 10-15 gr ağırlığındadır (52,53). Fetal hayatta karın boşluğunda olan testisler doğumdan önce kanalis inguinalisten geçerek skrotuma inerler. Bu sırada karın ön duvar tabakalarını da aşağı iterler. Bu tabakalar dıştan içe doğru sırasıyla:

- 1- Deri,
- 2- Tunica dartos,
- 3- Fascia spermatica eksterna,
- 4- Fascia cremasterica,
- 5- Fascia spermatica interna ve
- 6- Tunica vaginalis' dir.

Skrotum kıvrımlı bir deri ve içte ince düz kas lifleri içeren tunica dartos'tan oluşur. Daha içte fascia superficialis, ortada bir septum yapar; testisler için iki boşluk oluşturur. Sol testis genellikle 1 cm kadar daha aşağıda bulunur. Fascia spermatica externa Gallaudet fasciasının, kremaster tabakası musculus obliquus abdominis internusun, fascia spermatica interna fascia transversalisin, tunica vaginalis ise peritonun devamıdır (54).

Testis parankimi üç tabakadan oluşan kapsül ile sarılıdır. Dışta tunica vaginalisin visseral tabakası, içte tunica albuginea, en içte tunica vasculosa yer alır. Tunica albuginea, kollajenöz zeminde birbiriyle köprüleşen çok sayıda düz kas lifi içerir. Elastikiyeti ve genişleme özelliği yoktur. Mediastinumda kalınlaşır ve ışınsal olarak uzanarak her bir testis parankimini yaklaşık 250-300 kadar lobüllere ayırır. Mediastinumda kan damarı, lenfatik ve sinirler bulunur. Her bir testis lobülü 1-4 adet seminifer tübüle sahiptir. Bir seminifer tübülün uzunluğu ortalama 75 cm dir. Seminifer tübüller terminal kısımda tübüli recti içine boşalır; testiküler hilumda rete testisin tübülleri ile birleşir. Rete testisten sonra 15-20 adet duktuli eferentes anastomozlaşıp, tunica albugineaya penetre olup, kaput epididim olarak devam eder. Epididim 4-5m uzunluğunda bir kanal olup, arkaya dönerek duktus deferensi oluşturur. Duktus deferens spermatik kordun bir üyesi olarak inguinal kanala doğru uzanır (53).

Testisin gelişimiyle ilgili bazı tübüler kalıntılar olan mülleryan duktus gerilerken apendiks testisi, mezonefrik duktusun kranial kısmından gelişen apendiks epididimi, mezonefrik kalıntılardan gelişen duktuli aberantesleri, mezonefrik tübüllerin kaudalinden gelişen paradidimi içerebilir (53) (Şekil 2.2).



Şekil 2.2. Testisin Anatomisi (Scanlon VC, Sanders T.Essentials of Anatomy and Physiology. Philadelphia. F.A. Davis company 2007; 460’den alınmıştır).

2.2.1.Arterler

Testisi besleyen arter testiküler arterdir; çoğunlukla aortadan daha az olarak inferior renal arterden köken alır. Böbreklerin alt tarafından başlayarak Musculus psoas major ‘un ön yüzünde seyrederek aşağıya doğru iner, Anulus inguinalis profundustan geçerek Funiculus spermaticus içindeki yerini alır ve torba içine kadar uzanır. Arter seyri boyunca kıvrımlar yapar. Mediastinum testiste birçok dallar verir. Bu dallar septumlar ile tüm beze dağılır (55) (Şekil 2.3).

2.2.2.Venler

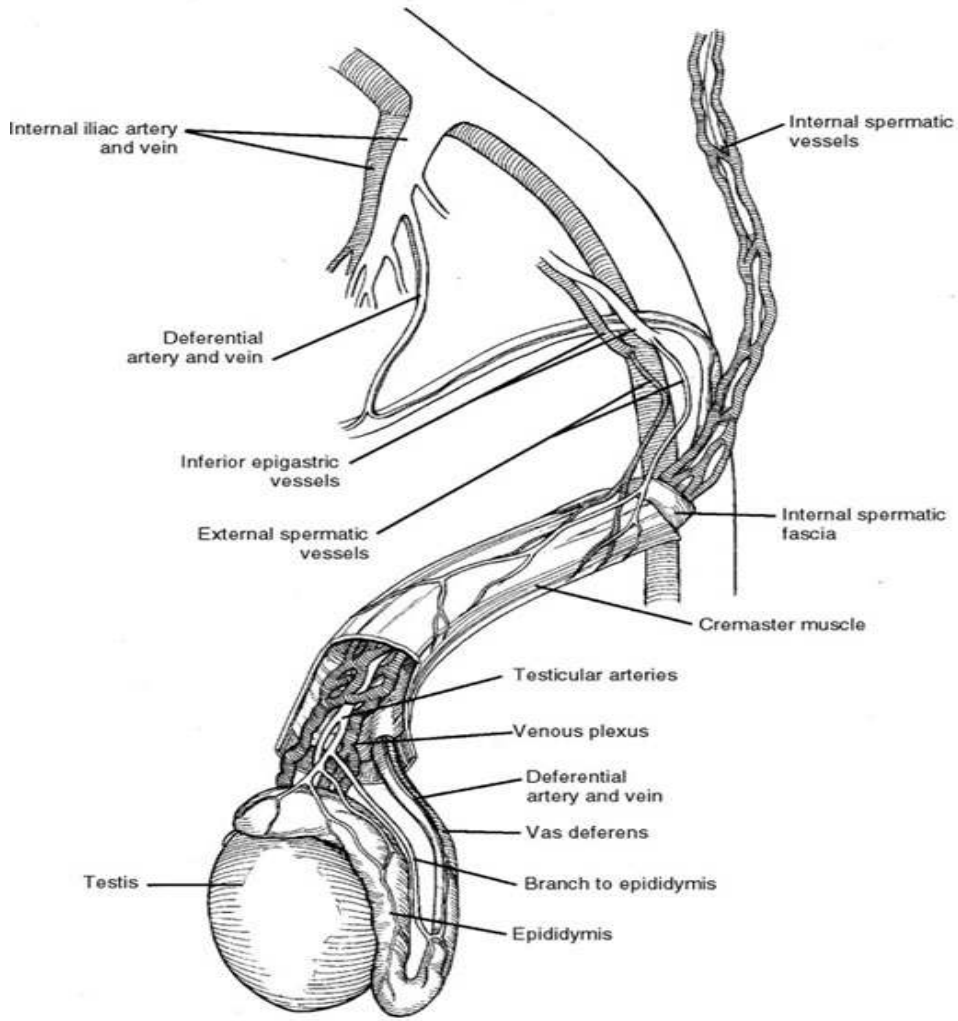
Testisin ana venöz drenajını, plexus pampiniformis sağlar. Bu venöz ağ ters yönde çalışan ısı düzenleyici bir sistemdir. Testis ısısının vücut ısısından daha düşük olmasını ayarlar. Bu ağdan vena testikularis oluşur. Vena testikularis sağda vena cava inferiora, solda vena renalis sinistraya dökülür (55) (Şekil 2.3).

2.2.3. Lenfatikler

Testisin lenfatikleri funiculus spermaticus'tan yükselip, paraortik lenf bezine ulaşır. Bu nedenle testis kökenli kanser olgularının karın içindeki retroperitoneal olguların metastazları hızlı gelişir. Epididimin lenfatikleri ise internal ve eksternal iliak lenf bezine drene olur (55).

2.2.4. Sinirler

Testisi innerve eden sinirler torakal 9-12. spinal segmentlerden çıkar. Bu dallar plexus aortikus ve plexus renalisten ayrılarak plexus testikularisi oluşturur (55, 56).



Şekil 2.3. Testis ve epididimisin beslenmesini sağlayan damarların şematik resmi. (Ferner H., Staubesand J. Urogenital System In: Sobotta, Urban & Schwarzenberg. München-Wien-Baltimore 1985; 190'dan alınmıştır).

2.3. Histoloji

Testisler erkek üreme sisteminin temel fonksiyonel organıdır. Başlıca görevi spermatozoon ve hormon üretmektir. Tübül sistemi spermin üretimini ve transportunu sağlarken, leydig hücreleri androjen üretir (57).

Testiküler lobüller içinde gevşek bağ dokusu ile sarılı 1-4 adet seminifer tübül yer alır. Seminifer tübüller fibröz bağ dokusu kılıfı, belirgin bazal lamina ve germinal veya seminifer epitelden oluşur. Seminifer tübülü, fibroblastlardan oluşan fibröz yapıdaki tunica propria sarar. Her bir seminifer tübül yaklaşık 150–250 mikrometre çaplı ve 30–75 cm uzunluktadır. Bazal laminanın en içindeki tabaka kontraksiyon yapabilen 3–5 sıralı yassılaştırmış miyoid hücreler içerir (57) (Şekil 2.4).

Seminifer epitel, Sertoli ya da destek hücreleri ve germ hücrelerini içeren iki tip hücreden meydana gelmektedir. Germ hücreleri, bazal lamina ve tübül lümeni arasında 4-8 tabaka halinde düzenlenmişlerdir. Çeşitli evrelerde farklılaşma sürecindeki germ hücrelerini içerir. Bu hücreler birkaç bölünmeden sonra spermatozoonları oluşturur. Spermatogenez olarak tanımlanan bu süreçte spermatositogenez ve spermiyogenez gerçekleşir. Spermatositogenez olarak isimlendirilen evrede spermatogonyumlardan spermatositler gelişir, spermatositlerin mayoz bölünme geçirmesi ile spermatidler gelişir. Spermiyogenez ise spermatidlerin farklılaşarak spermiyum veya spermatozoon oluşturduğu safhadır (57) (Şekil 2.5).

Spermatogenezi başlatan ilk hücre, seminifer tübülün bazal membranına yerleşmiş olan spermatogonyumlardır. Tip A ve B olarak iki tip spermatogonyum tanımlanmıştır. Spermatogonyumlar gelişim sürecinde birçok mitoz bölünme geçirerek iki yol izleyebilir; bir ya da birkaç bölünmeden sonra farklılaşmamış kök hücre olan tip A spermatogonyumları veya mitoz boyunca farklılaşarak tip B spermatogonyumları oluştururlar (57).

Tip A spermatogonyumlar spermatogenezde kök hücreler olup oval çekirdekli, nükleer membran yanında bir-iki nükleol içeren, ince granüler kromatin dağılımına sahip, soluk sitoplazmalı hücrelerdir.

Tip B spermatogonyumlar mitoz bölünme ile primer spermatositlere farklılaşan kök hücrelerdir. Tip A spermatogonyumlardan daha büyük, daha yuvarlak nükleuslu, kromatini nükleusun periferine birikmiş olup, tek santral nükleolus içerir. Oluşan primer spermatositler daha sonra mayoz bölünmenin profazına girerler. Bu aşamada primer spermatositin 46 (44+XY) kromozomu ve 4N DNA'sı vardır (N, haploid kromozom sayısıdır). Profaza giren hücreler leptoten, zigoten, pakiten ve diploten fazlarından geçer, sonuçta kromozomlar ayrılır. Profazdan sonra metafaza girerler, anafazda kromozomlar kutuplara ayrılır. Bazaldan lümene doğru gelişim gösteren primer spermatositler spermatogenezin en büyük hücreleridir (57).

Primer spermatositlerin geçirdiği birinci mayoz bölünmeden sonra, sekonder spermatositler oluşur. Sekonder spermatositler 23 (22+X veya 22+Y) kromozom ve 2N DNA içeren daha küçük hücrelerdir. İnterfazda kısa bir süre kalıp, hemen ikinci mayoz bölünmeye girdiği için biyopsilerde görülmesi zordur. Sekonder spermatidler 23 kromozom içeren, birbirleriyle sinsityal bağlantı gösteren spermatidleri oluştururlar. Primer, sekonder spermatosit ve spermatidler arasında sitoplazmik köprüler spermatogenezi düzenler. İnsanda spermatogenez 64 gün sürer (57,58).

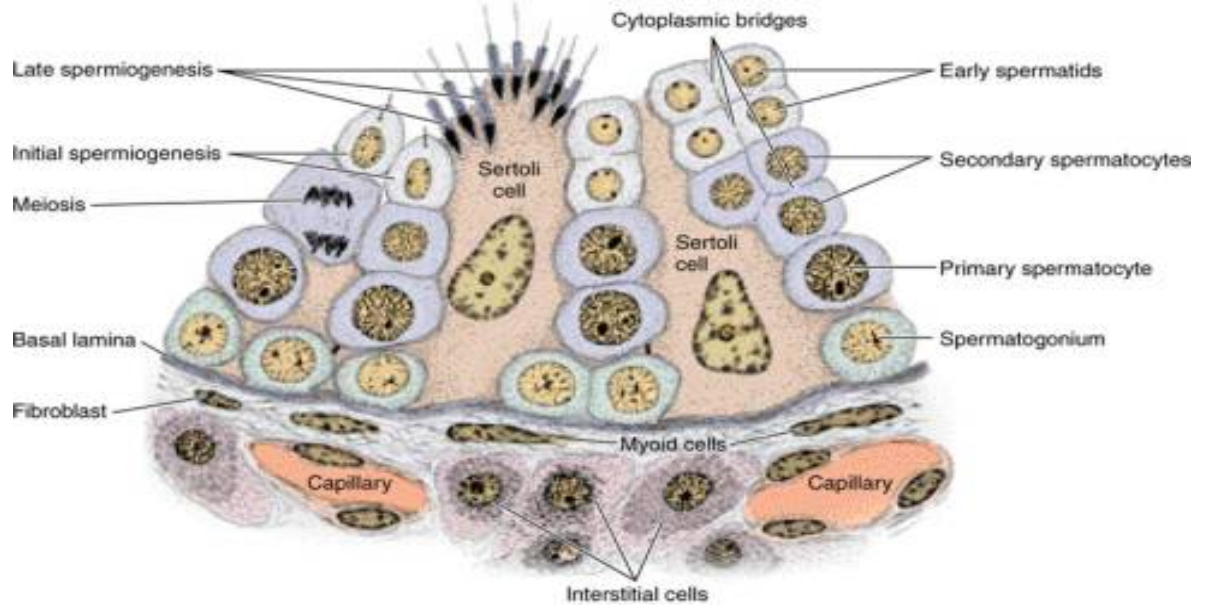
Spermatidler nükleer kromatini yoğun, oval ya da küre şekilli, seminifer tübül lümenine yakın seyrederek. Sitoplazmalarında iyi gelişmiş golgi kompleksi, bol miktarda mitokondri ve bir çift sentriyol içerir.

Spermatidlerin olgun spermatozoaya dönüşümü sırasında geçirdikleri bir dizi farklılaşma sürecine spermiyogenez denir. Bu süreçte akrozom oluşur, nükleus şekillenir, sitoplazmanın büyük kısmı kaybolur, flagellum gelişir Spermiyogenez üç fazda gerçekleşir (57,58).

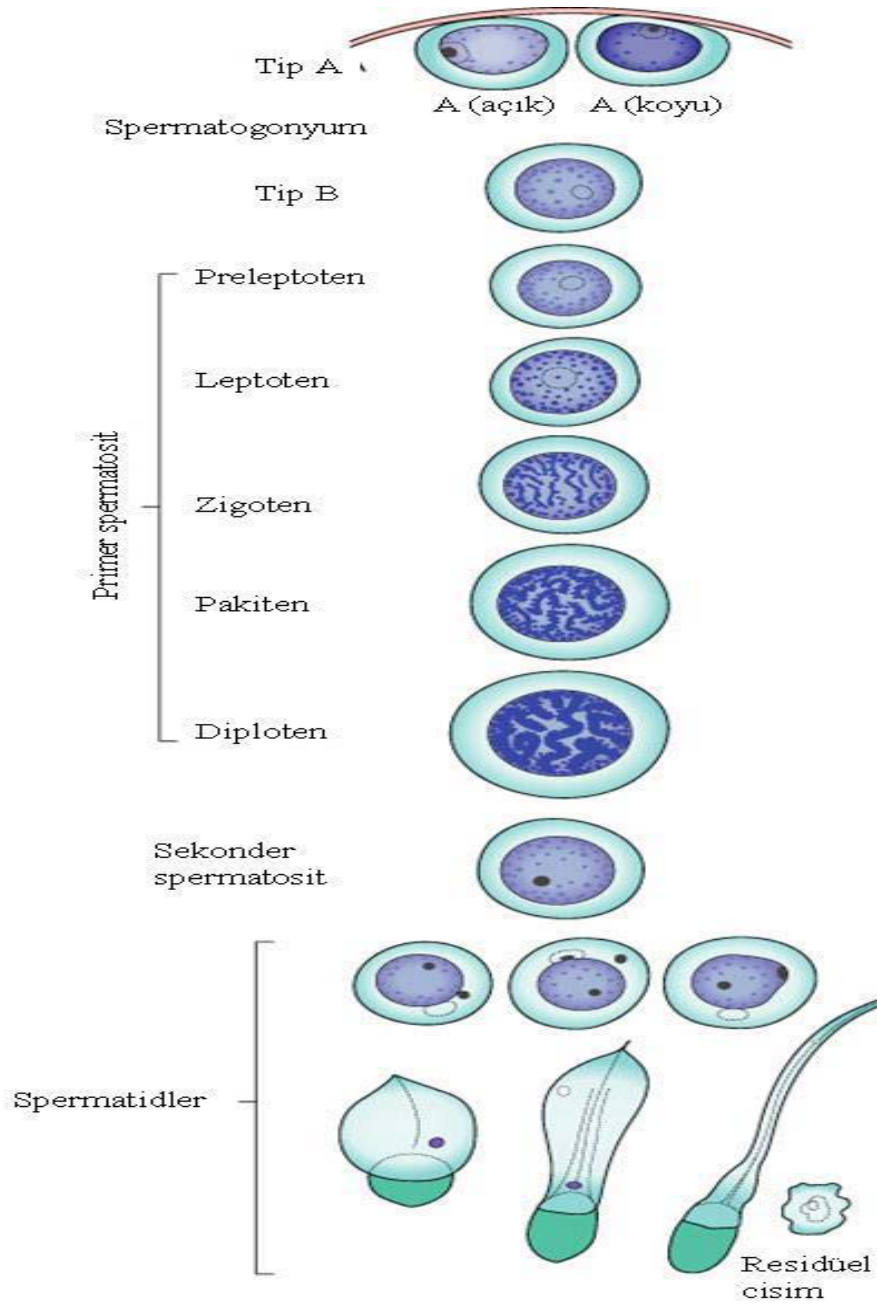
1) Golgi fazı: PAS pozitif, küçük proakrozomal granüller Golgi kompleksinde birikirler. Daha sonra bunlar birleşerek akrozomal granülü oluştururlar. Akrozomun oluştuğu bölgenin karşı tarafında yer alan sentriyoller hücre yüzeyine yakın bir konuma gelirler. Flagellar aksonemanın oluşmasını sağlar.

2) Akrozomal faz: Akrozomal vezikül ve granül yoğunlaşan çekirdeğin büyük kısmını kaplar. Bu aşamada akrozom olarak isimlendirilir. Çekirdek uzar ve kromatini yoğunlaşır. Mitokondri flagellum etrafında yerleşir. Akrozomda hiyaluronidaz, nörominidaz, asit fosfataz gibi enzimler bulunur. Spermatozoonlar bu enzimler sayesinde ovumla karşılaştığında, plazma membranı ile kaynaşır. Bu işlem fertilizasyonun ilk aşamasıdır. Sentriyollerden biri gelişerek flagelluma farklılaşır, mitokondrilerde flagellumun proksimalinde birikerek orta parçayı oluştururlar. Bu parça spermatozoonların hareket yeteneğine enerji sağlar.

3) Olgunlaşma fazı: Spermatidlerden spermatozoa gelişirken kalan az miktarda kalan sitoplazma parçası Sertoli hücreleri tarafından fagosite edilir. Spermatozoonlar tübül lümeninde olgun değildir. Olgunlaşma epididimde devam eder, en son ejakülasyonla tamamlanır (57-59).



Şekil 2.4. Seminifer tübülün bir parçasının ve interstisyel dokunun şematik resmi (Junqueira LC, Corneiro J. Basis Histology. 10 th Ed. Çeviri Editörleri: Aytekin Y. Solakoğlu S. Temel Histoloji. Nobel Tıp Kitapevleri İstanbul 2003; 431–443’den alınmıştır).



Şekil 2.5. Spermatogenezin basamakları (Rosai J. Ackerman's Surgical Pathology. Ninth Ed. St. Louis. Mosby 2004; 1413'den alınmıştır).

Olgun bir sperm hücresi olan spermatozoonlar memelilerde baş, boyun ve kuyruk kısımlarından oluşur. Baş kısmı kromatini yoğunlaşmış nükleus içerir, 2/3'lük ön kısmı akrozom denilen bir kılıfla örtülmüştür. Boyun bölgesi, baş ile kuyruk orta bölgesi arasında yer alır. Kuyruk bölgesi orta, esas ve son parça olarak 3'e ayrılır; erkekte gametlerin hareketini sağlar. Kuyruğun orta parçasında bulunan bol miktarda mitokondriyum, esas ve

son parçada bulunmaz ve fibröz bir kılıfla çevrilidir. Mikrotübüluslarda bulunan ATP aktivitesi ve dynein proteini sayesinde kuyruk hareketi sağlanmış olur (57,58).

Sertoli hücreleri bazal membrandan luminal yüzeye kadar seminifer epitelin tüm kalınlığı boyunca uzanan piramidal, kolumnar veya elonge şekilli hücrelerdir. Sitoplazmaları iyi sınırlı, hafif eozinofilik, nükleusları ince kromatinli, orta büyüklükte olup yuvarlak nükleolus içerirler. Sertoli hücrelerinin tabanları bazal laminaya tutunurlar, apikal uçları ise sıklıkla seminifer tübülün lümenine bakar. Spermatogenetik serideki hücreleri kısmi olarak sararlar. Sertoli hücreleri spermatogonyumlar komşuluğunda sıkı bağlantılarla bağlanmışlardır. Spermatogonyumlar bazal kompartmanda yerleşirler; spermatogenez esnasında adluminal kompartmana çıkarlar. Daha ileriki aşamalarda Sertoli hücreleri arasındaki bağlantılarla oluşan kan-testis bariyeri ile immünolojik reaksiyondan korunurlar. Spermatositlerin sahip oldukları flagellar kuyrukları uzadıkça sertoli hücreleri arasında püsküller şeklinde çıkıntı oluştururlar (57) (Şekil 2.6).

Sertoli hücrelerinin dört fonksiyonu vardır:

1) Beslenme, korunma ve destek fonksiyonu: Gelişen spermatozoonların beslenme, korunma ve desteklenmesini sağlarlar. Kan-testis bariyeri nedeniyle kandan beslenemeyen spermatositler, spermatidler ve spermatozoonlar beslenme ve metabolit alışverişinde Sertoli hücrelerine ihtiyaç duyarlar. Ayrıca Sertoli hücreleri sperm hücrelerini immünolojik saldırıdan korurlar.

2) Fagositoz: Spermatidin olgun spermatozoaya dönüşümü sırasında fazla sitoplazma Sertoli hücreleri tarafından önce fagosit ediliş, sonra lizozomları ile sindirilir.

3) Sekresyon: Sertoli hücreleri FSH ve testosteron kontrolü altında gerçekleşen androjen bağlayıcı protein salgılar. Bu protein seminifer tübül içinde testosteronun artmasını sağlar. Ayrıca İnhibin diye bilinen ve ön hipofizden FSH salınımını baskılayan bir peptid salgılarlar.

4) Antimülleryan hormon üretimi: Embriyonal gelişme sırasında erkek fetüste Müller kanalının gerilemesini sağlar (57).

Testisin seminifer tübülleri arasındaki boşluklar bağ dokusu stromal hücreler, sinirler, kan ve lenfatik damarlar, interstisiyel ya da Leydig hücrelerini içerir. Bağ dokusunda fibroblastlar, mast hücreleri ve makrofajlar bulunur. Pubertede testosteron salgılayan Leydig hücreleri belirginleşir. Bu hücrelerin sitoplâzması yuvarlak, poligonal şekilli, santral nükleuslu, bir ya da iki düzensiz şekilli nükleolus içeren, çok sayıda agranüler endoplazmik

retikulum, tübüler mitokondriyum, lipid damlacıkları ve glikojen partiküllerine sahiptir. Leydig hücreleri testosteron yanı sıra ACTH-MSH, beta-endorfin, metionin-enkefalin, inhibin, aktivin, oksitosin, renin-anjiyotensin, kortikotrop yönlendirici faktör, çeşitli büyüme faktörlerinin salınım ürünlerinden de sorumludur. Ayrıca 'rod' şeklinde intrasitoplazmik Reinke kristalleri izlenebilir. Protein ve lipid içeren bu kristaller bazı Leydig hücrelerinde tanımlanmakla birlikte, fonksiyonel önemi henüz açıklanamamıştır (57-59).

Her bir seminifer tübül iyi sınırlı bazal membran ve onun çevresinde testisin interstisyumuna kadar yayılan ince fibröz doku ile çevrilmiştir. Lamina propriada üç-beş sıralı düz kas özelliğinde kontraktıl miyoid hücreler bulunur.

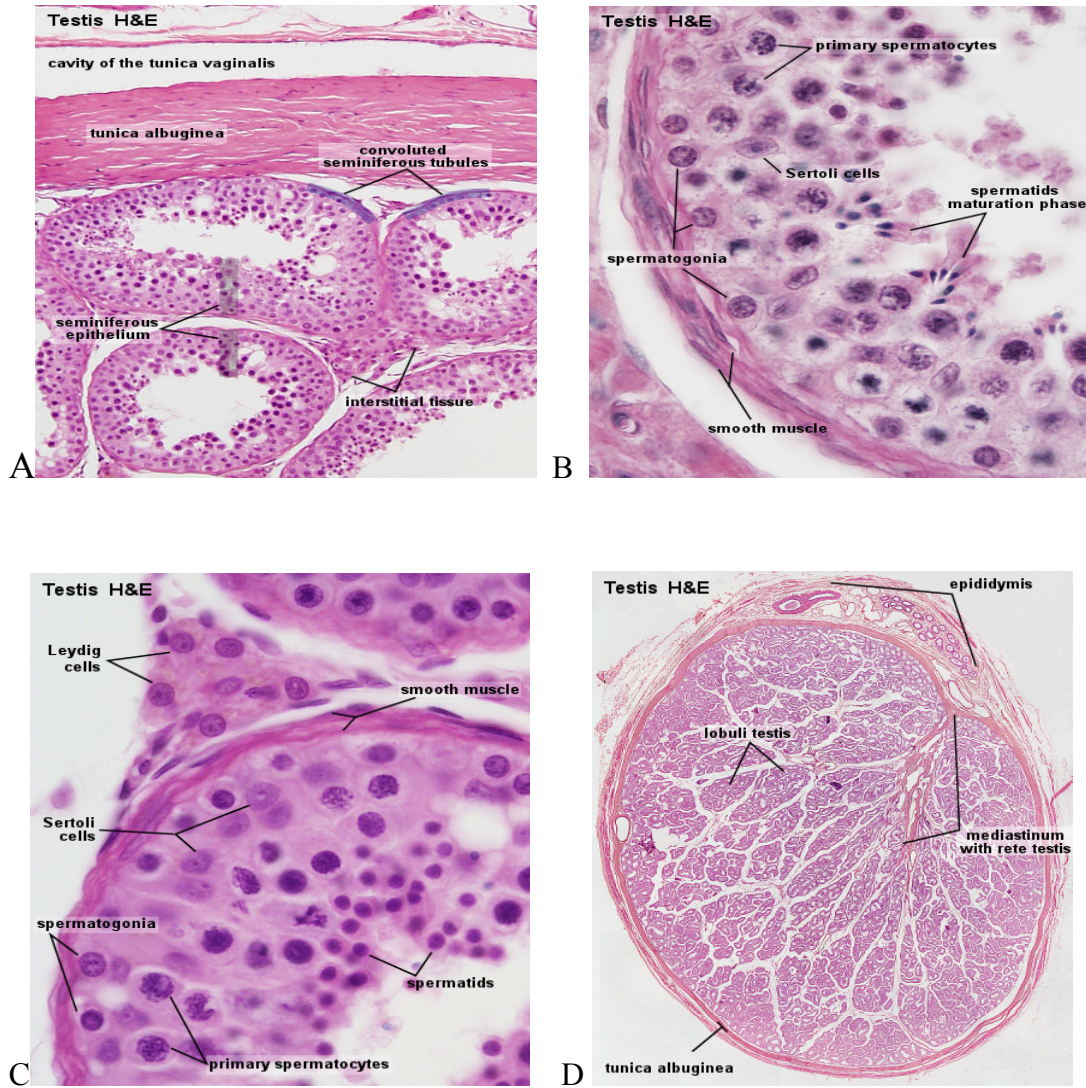
Seminifer tübüller, rete testise tübülü rekti denen yapılarla bağlanır. Tübülü rekti kuboidal epitelle döşelidir; çevresinde karakteristik olarak Sertoli hücreleri izlenmez. Tübülü rektiden sonra rete testisin tübülleri mediastinum testis ve bazen seminifer tübüller arasındadır; kübik epitelle döşeli olup, çok fazla anastomozlaşan kanallardan oluşur. Rete testisten 8-12 adet duktuli eferentes çıkar, epididime doğru seyreder ve arada kuboidal epitel odakları içeren psödostratifiye kolumnar epitelten oluşur. Silyasız hücreler sıvı absorpsiyonu yaparken silyalı hücreler spermin epididime iletiminde görev alır. Duktuli eferentesler birleşerek duktus epididimi oluştururlar (57,58) (Şekil 2.6).

Duktus epididimis 4-6m uzunlukta, tek, kıvrıntılı bir tüptür. Kesitlerde multipl epididim tübülleri olarak görülür. Çift sıralı epitel bazalde yuvarlak nükleuslu, küçük hücreler, lüminal yüzeyde uzamış nükleuslu yalancı çok katlı prizmatik epitelle döşelidir. Duktus epididimisin lümeni, duktuli eferentesin tersine düzgün olup, epitelin yüzeyi stereosilya denen uzun, dallanmış mikrovilluslar ile kaplanmıştır. Hücreleri, bağ dokusu, kapiller damarlar ve az miktarda konsantrik düz kas hücreleri ile çevrelenmiştir. PAS (+) intranükleer inklüzyon, sitoplazmik lipofussin granülleri izlenebilir (57,58).

Epididim, duktus veya vas deferens olarak devam edip prostatik üretraya açılır. Duktus deferens içte ve dışta longitudinal, ortada sirküler tabakalardan oluşan kalın müsküler duvarlı, dar lümenli bir kanaldır. Çoğu yerde stereosilya içeren yalancı çok katlı prizmatik epitele sahiptir (57-59).

2.3.1. Kan-Testis Bariyeri

Sertoli hücreleri arasındaki sıkı bağlantılar vasıtasıyla, kan-testis bariyeri kurulmuştur. Testiküler sıvı içine kandan çok az madde geçer. Bu, spermatozoonların eksojen zararlı maddelerden korunması için gereklidir. Seminifer tübül ve genital boşaltım yollarında bulunan testis sıvısının, iyon, protein, karbonhidrat içeriği bakımından kan plazması ve testisin lenf sıvısından belirgin olarak farklı olduğu gösterilmiştir. Kanda bulunan birçok protein ve immünoglobulinler testiküler sıvıda bulunmaz (57-59).



Şekil 2.6. A, B, C ve D) Seminifer tübüller ve arada interstisyel dokunun izlendiği testis dokusunun normal histolojisi (Junqueira LC, Corneiro J. Basic Histology. 10 th Ed. Çeviri Editörleri: Aytekin Y. Solakoğlu S. Temel Histoloji. Nobel Tıp Kitapevleri İstanbul 2003; 431–443’den alınmıştır).

2.4. Testis Tümörleri

Testis tümörleri en yaygın olarak Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ)'nün histolojik tiplerine göre yaptığı ayırıma göre sınıflandırılırlar. DSÖ'nün 2004 yılı düzenlemesinde, testis tümörleri aşağıda belirtildiği üzere sekiz kategoriye ayrılmıştır (12).

Tablo 2.1. Testis tümörlerinin histolojik sınıflandırılması (DSÖ 2004)

1-GERM HÜCRELİ TÜMÖRLER

- İnatübüler germ hücre neoplazisi, nonklasifiye

- Diğer tipler.

A-Tek histolojik tip tümörler (Saf formlar)

- Seminom

- Sinsityotrofoblastik hücreli seminom

- Spermatositik seminom

- Spermatositik seminom, sarkom birlikteliği

- Embriyonal karsinom

- Yolk sac tümörü

- Trofoblastik tümörler

- Koryokarsinom

- Koryokarsinomdan farklı diğer trofoblastik neoplazmlar

- Plasental site trofoblastik tümör

- Monofazik koryokarsinom

- Teratom

- Dermoid kist

- Monodermal teratom

- Somatik tipte maligniteli teratom

B- Birden fazla histolojik tipli tümörler (Mikst formlar)

- Mikst embriyonal karsinom ve teratom

- Mikst teratom ve seminom

- Koryokarsinom ve teratom / embriyonal karsinom

- Diğerleri

2-SEX KORD / GONADAL STROMAL TÜMÖRLER

A) Saf formlar

- Leydig hücreleri tümör
- Malign leydig hücreli tümör
- Sertoli hücreli tümör
 - Lipidden zengin varyantlı Sertoli hücreli tümör
 - Sklerozan Sertoli hücreli tümör
 - Büyük hücreli kalsifiye Sertoli hücreli tümör
 - Malign Sertoli hücreli tümör
- Granuloza hücreli tümör
 - Erişkin tip granuloza hücreli tümör
 - Jüvenil tip granuloza hücreli tümör
- Tekom / fibrom grubu tümörler
 - Tekom
 - Fibrom
- Sex kord / gonadal stromal tümör
-  nkomplet diferensiasyonlu
- Sex kord / gonadal stromal tümörler, mikst formlar
- Malign sex kord /gonadal stromal tümörler
- Germ hücresi ve sex kord / gonadal stromal elementlerin her ikisini de içeren tümörler
 - Gonadoblastom
 - Germ hücre-sex kord /gonadal stromal tümör (Sınıflandırılmayan)

3-TESTİSİN SINIFLANDIRILAMAYAN TÜMÖRLERİ

- Karsinoid tümör
- Ovaryan tipte epitelyal tümörler
 - Borderline maligniteli seröz tümör
 - Seröz karsinom
 -  yi diferansiye endometrioid karsinom
 - Müsinöz kistadenom
 - Müsinöz kistadenokarsinom
 - Brenner tümör
- Nefroblastoma
- Paraganglioma

4-HEMATOPOETİK TÜMÖRLER

5-RETE VE KOLLEKTİNG DUKTUS TÜMÖRLERİ

-Adenom

-Karsinom

6-PARATESTİKÜLER YAPILARIN TÜMÖRLERİ

-Adenomatoid tümör

-Malign mezotelyoma

-Benign mezotelyoma

-İyi diferansiye papiller mezotelyoma

-Kistik mezotelyoma

-Epididim adenokarsinomu

-Epididim papiller kistadenomu

-Melanotik nöroektodermal tümör

-Dezmoplastik küçük yuvarlak hücreli tümör

7-SPERMATİK KORD VE TESTİKÜLER ADNEKSLERİN MEZENKİMAL TÜMÖRLERİ

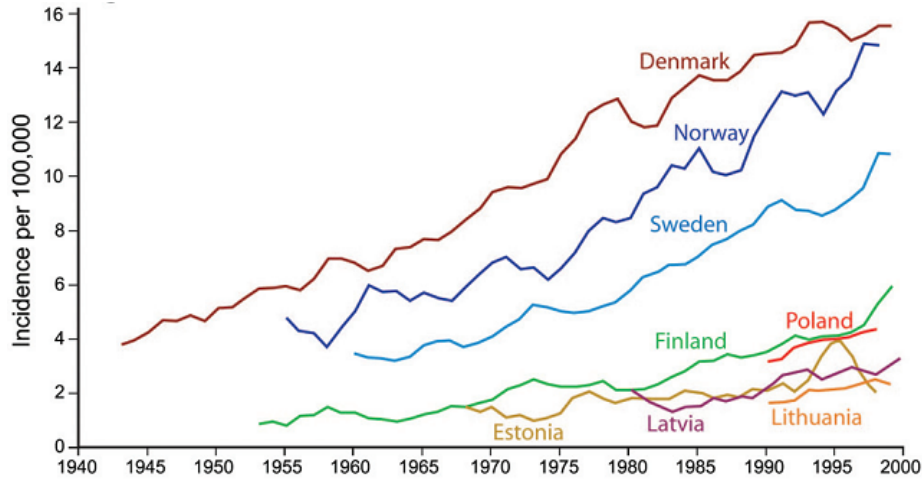
8-TESTİSİN SEKONDER TÜMÖRLERİ

2.5. Testisin Germ Hücreli Tümörleri

2.5.1. Epidemiyoloji: Testisin germ hücreli tümörlerinin sıklığı, belirgin coğrafi farklılıklar gösterir. En yüksek insidans seviyesi 100.000'de 8–10 oranıyla Danimarka, Norveç, İsveç ve Finlandiya'da gözlenir (60) (Şekil 2.7). Avrupa kökenli olmayan nüfuslar da benzer yüksek insidans 100.000'de 7 oranıyla Yeni Zelanda'nın Maori popülasyonunda izlenmektedir (60). Afrika, Karayipler ve Asya'daki insidans seviyesi ise genellikle 100.000'de 2' den daha azdır. Genel olarak testisin GHT'lerinin görülme sıklığı Avrupa

kökenli nüfusta son yıllarda giderek artmaktadır (60). Testiküler GHT'lerin insidansı puberte döneminde artar, yirmili ve otuzlu yaşlardaki erkeklerde maksimuma ulaşır, altmışlı ve daha ileri yaşlı erkeklerde ise insidansı çok düşük seviyelere iner. Yaş insidans eğrileri seminomatöz ve nonseminomatöz tümörlerde benzerlikler gösterir, fakat tipik olarak modal yaş dağılımı nonseminomatöz tümörlerde seminomlara göre 10 yıl daha erkendir. Bu durum muhtemelen nonseminomatöz tümörlerdeki hematojen yayılım ve metastaz kapasitesinin fazla olmasını yansıtmaktadır. Danimarka, Norveç ve İsveç'te genellikle artan GHT insidansı ikinci dünya savaşı sırasında kesintiye uğramıştır. Bu durumun nedenleri bilinmemekle birlikte bazı önemli özellikler göstermektedir. İlk olarak yüksek risk popülasyonundaki erkeklerde testis kanseri gelişim insidansı giderek artmakla beraber bu oran sabit değildir. Fakat insidans seviyesinin çevresel etkenlere maruz kalma derecesinin azalmasına son derece duyarlı olduğu görülmektedir. İkincisi, testis tümörlerine yakalanma riskinin sosyo ekonomik koşullara ve beslenme alışkanlıklarına bağlı olmasıdır (60,61).

Testisin GHT'leri, intratübüler germ hücreli neoplazi (İTGHNU) ile yakından ilişkilidir. Danimarka'daki normal erkek bireylerde yaşam boyu testiküler kansere yakalanma oranı İTGHNU'lu popülasyona göre % 1'den daha azdır. Bu oran kriptorşidizm öyküsü olanlarda yaklaşık % 2-3'tür. Bir taraf testisinde germ hücreli tümör bulunanlarda karşı taraf testiste tümör görülme oranı % 5 dolayındadır (60-61). İTGHNU'lar özellikle testiküler GHT çevresinde bulunur ve primordial germ hücrelerinin anormal farklılaşması sonucu invaziv kansere progresyon gösterirler (61).



Şekil 2.7. Testis kanserlerinde yıllara göre yaş-standart insidansları (Richiardi et al. Cancer Epidemiol Biom&Prev. 2004; 13: 2157–2166’den alınmıştır).

2.5.2. Etiyoloji

Testisin GHT’leri bir hipoteze göre fetal hayatta primordial germ hücrelerinin anormal diferansiasyonu sonucu oluşmaktadır. Buna göre fetal hayattaki koşullar ile testiküler GHT gelişimi arasında güçlü bir ilişki vardır (62).

Erkek genitalyasındaki kongenital malformasyonlarla ilişkisi: Kriptorşidizm

(inmemiş testis) ile testisin germ hücreli tümörleri arasında anlamlı bir ilişki vardır. Kriptorşidizm hikayesi olan erkeklerde insidans 3-5 kat artmıştır. Unilateral kriptorşidizm olgularında hem inmemiş testiste hemde karşı taraf normal testiste testiküler kanser riski artmıştır. Testiküler kanser insidansı hipospadiasi ve inguinal hernisi olan erkeklerde de artmıştır, fakat bu oran kriptorşidizmden daha azdır. Atrofi de germ hücreli tümör riski artmıştır ve karşı taraf normal testiste de kanser riski vardır (62).

Prenatal risk faktörleri: Vaka kontrol çalışmalarında düşük doğum ağırlığı, küçük gestasyonel yaş ve intrauterin gelişme geriliği ile testiküler kanser arasında ilişki gösterilmiştir (62). Benzer ilişki kriptorşidizm ve hipospadiasi arasında da bulunmaktadır.

Testis kanseri ile ilgili daha az ilişkili olan faktörlerden bazıları yüksek anne yaşı ve yenidoğan sarılığıdır (63).

Erişkinlerde etkileyici faktörler: Erişkinlerde testiküler kanser gelişiminde güçlü ve kesinliği belirlenmiş risk faktörleri yoktur. Olası etyolojik faktörler düşük fiziksel aktivite ve yüksek sosyo ekonomik düzeydir. AIDS hastalarında immünsüpresif hastalarda ve renal transplant hastalarında da artan oranda testiküler kanser riski mevcuttur (64).

Erkek infertilitesi: Subfertil ve infertil erkeklerde testiküler kanser gelişim riski artmıştır. Testiküler neoplazi gelişiminde hem prenatal faktörler hemde infertilite ortak bir faktör olabilir (65,66).

Özel faktörler: Brian Henderson'un 20 yılı aşkın bir çalışmasında endojen maternal östrojenlerin testiküler kanser gelişiminde etkili olduğu gösterilmiştir. Son zamanlarda bundan uzaklaşılarak endojen östrojenlerden çok eksojen östrojenik ve antiandrojenik madde maruziyetinin kanser gelişimini etkilediği kanısına varılmıştır (67,68). Yapılan çalışmalarda testisin seminomatöz ve nonseminomatöz germ hücreli tümör gelişimi etyolojisinde hiçbir anlamlı farklılık ortaya çıkmamıştır. Büyük olasılıkla da bu iki klinik subtip de etyolojik faktörler aynıdır (68) .

2.5.3. Testis Tümörlerinin Histogenezi

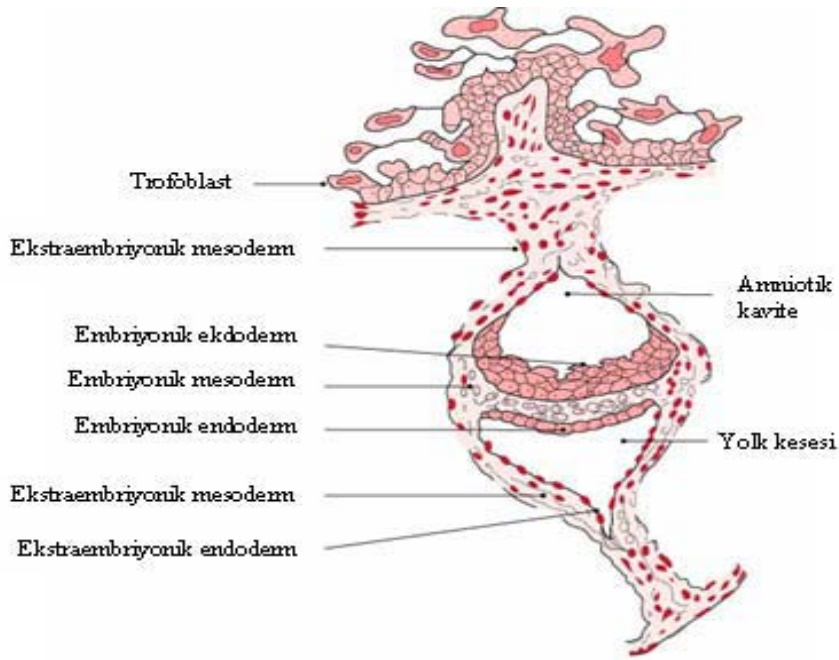
Morfolojik ve genetik çalışmalara göre testisin germ hücreli tümörleri ister seminomatöz ister non-seminomatöz olsun, seminifer tübülün primitif germ hücrelerinden geliştiği düşünülmektedir. Tahmin edilebileceği gibi germ hücreleri multipotansiyellidir ve kanserleştiklerinde diferansiyasyonları engellenemez. Non-seminomatöz GHT'ler klonal orjine sahip olmakla birlikte, embriyogeneze uygun olarak diferansiasyon paterni embriyo ve/veya embriyo ile ilişkili yapıların bir veya daha fazla komponentinin oluşumu yönünde gelişebilir. Testisin GHT'leri, tek histolojik patern veya birden fazla patern içermelerine göre iki gruba ayrılırlar. Tek histolojik patern içerenler tüm testis tümörlerinin yaklaşık % 40'ını

oluşturur. Tümörlerin yaklaşık % 60'ı iki veya daha fazla histolojik paternin karışımından oluşur (69) (Şekil 2.8 ve Şekil 2.9) .

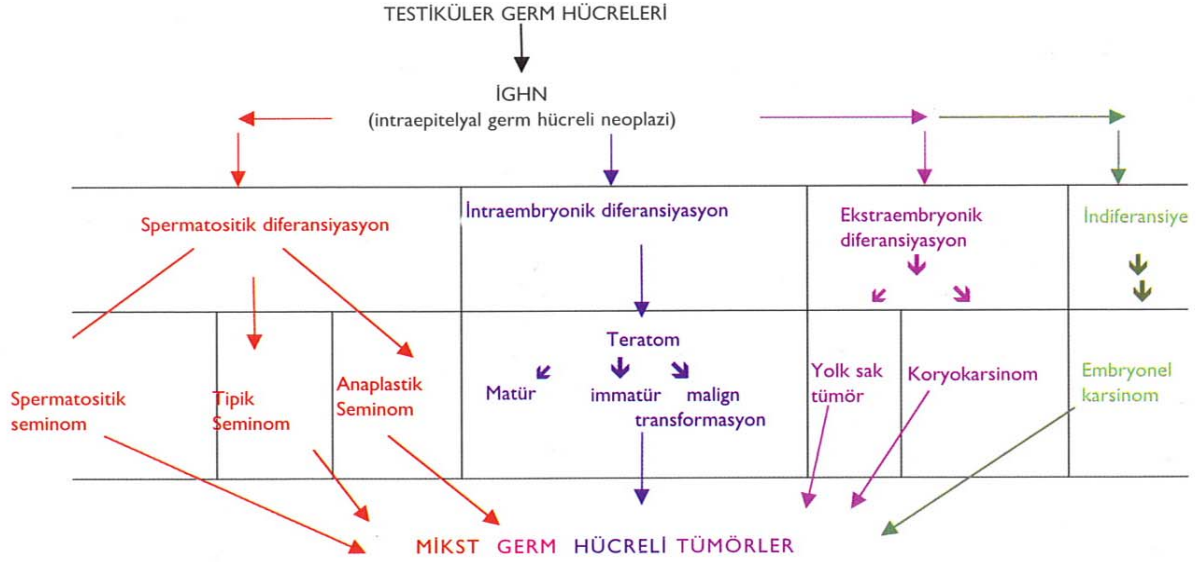
Germ hücreli tümörlerin çevresinde çoğu kez rastlanan karsinoma insitu ya da intratübüler germ hücre neoplazisinin (İTGHNU), preinvaziv prekürsörler olduğu düşünülmektedir. İTGHNU spermatositik seminom, epidermoid ve dermoid kistler dışında tüm erişkin GHT'lere komşu alanlarda gözlenir. Nadir istisnalar dışında, pediatrik tümörlerde (teratomlar, yolk sak tümörleri) görülmezler. Bu bulgu erişkin testislerinin seminom ve non-seminomatöz germ hücreli tümörlerinin patojenezinin ayrı olduğunu düşündürür. Ancak çocukluk çağı germ hücreli tümörlerinde aynı biçimde geliştiği hakkında bildirilerde vardır. İTGHNU'de risk artışı sırasıyla kriptorşidizm, daha önce GHT tanısı almış olgular, ailede öyküsü, androjen duyarsızlık sendromu ve gonadal disgenezi sendromu durumlarıdır (69). Tedavi edilmeyen İTGHNU olgularının % 50'si 5 yılı aşan gözlemlerde invaziv GHT'e ilerler. İTGHNU tanısı konduğunda, germ hücrelerini yok eden ama leydig hücrelerinin androjen üretiminin korunduğu düşük doz ışın tedavisi ile tedavi edilir. Erişkin bir erkekte tümör gelişimi sırasında İTGHNU ve mikroinvaziv GHT'ün hücreleri ile prespermatogonya arasında histolojik ve histokimyasal benzerlik izlenmektedir. Bu primitif hücreler ya gonadal yönde farklılaşarak seminomları oluşturur ya da seminom-dışı germ hücreli tümörleri oluşturmak üzere totipotent hücre popülasyonuna değişim gösterirler. Bu totipotent hücreler büyük çoğunlukla hiçbir yönde farklılaşmadan kalarak embriyonal karsinomları, ekstraembriyonik yönde farklılaşarak yolk kesesi tümörlerini ve koryokarsinomları oluştururlar. Eğer bu aktif hücreler daha fazla diferansiyasyon göstermeden prolifer olursa spermatositik seminom gelişebilir; ya da teratomları oluşturmak üzere somatik hücreler yönünde farklılaşırlar (69,70). Seminom-dışı germ hücreli tümörler arasında farklı histolojik tiplerin oldukça sıklıkla bir arada bulunması önerilen bu histogenezi desteklemektedir. Bazı çalışmalar, seminomların son aşama tümörler olmadıklarını düşündürmektedir. Embriyonal karsinom gibi seminomlarda diğer germ hücreli tümörlerin oluşumu için prekürsör olarak rol alabilir. Bu görüşü İTGHNU (tüm germ hücreli tümörlerin prekürsörü kabul edilir) hücrelerinin seminom hücreleri ile benzer morfolojik ve moleküler özelliklere sahip olmasıyla da desteklenmektedir. Karsinoma insitu (İTGHNU) hücreleri tetraploid buna karşılık GHT hücreleri hiperploiddir (69-71).

Bazı çalışmalarda İTGHNU'nin intermediyer seminom evresinden geçerek EK'a dönüştüğü ileri sürülmüştür. Ancak İTGHNU'dan doğrudan embriyonal karsinom geliştiği

durumlarda vardır. Geniş testis tümör serilerinde, olguların yaklaşık % 10'unda kriptorşidizm vardır. Testis ne kadar yukarıda kaldıysa kanser gelişme riski o kadar yüksektir (84). Testiküler feminizasyon ve Klinefelter sendromunda da testisin germ hücreli tümör gelişme riski artmaktadır. Risk en yüksek testiküler feminizasyondadır. Kriptorşidik ve disgenetik testislerde, invaziv tümör gelişmeden önce İTGHNU odakları yüksek sıklıkla saptanabilirler. Tüm tümörlerde olduğu gibi, testis kanserlerinin patojenezinde de genomik değişiklikler çok önemlidir. Histolojik türüne bakılmaksızın 12.kromozomun kısa kolunda bir izokromozom i(12p) neredeyse tüm germ hücreli tümörlerde bulunur. Olguların yaklaşık % 10'unda i(12p) saptanmaz ama diğer kromozomlarda 12p kökenli ekstrasgenetik madde bulunur. Açıkcası 12p'de bulunan genlerin miktarı germ hücreli tümör patojenezinde kritik öneme sahiptir ve apoptozu önleyen DAP-R adı verilen yeni bir genide içeren birçok sorumlu gen saptanmıştır (69–71).



Şekil 2.8. Normal insan embriyosunun komponentlerinin şeması: Testiküler germ hücreli tümörler bir veya daha fazla sayıda bu yapılara farklılaşabilmektedir (Rosai J. Ackerman's Surgical Pathology. Ninth Ed. St. Louis. Mosby 2004; 1418'den alınmıştır).



Şekil 2.9. Germ hücreli tümörler arasındaki ontogenetik ilişkiyi gösteren şematik diyagram (Kuzey GM. Temel patoloji. 1.baskı, Ankara; Öncü basımevi. 2007; 622'den alınmıştır).

2.5.4. Klinik Özellikler

Semptom ve bulgular:

Testis tümörlerinin en yaygın klinik bulgusu nodül varlığı veya ağrısız testis büyümesidir. Hastaların üçte birinde şikayet skrotumda veya alt abdomende ağrı veya ağırlık hissidir. Bu hastalar nadiren epididimit tanısı alırlar. Bu durumda ultrason kullanımı faydalı olabilir. Yaklaşık % 10 hastada metastaz görülebilir ve bu hastalarda sırt ya da karın ağrısı, mide barsak problemleri ve öksürük veya dispne gözlenebilir. % 5 vakada ise jinekomasti bildirilmiştir (9,11).

Görüntüleme yöntemleri:

a. Ultrasound: Skrotal patolojiyi değerlendirmede primer görüntüleme metodudur. Kolayca uygulanabilir ve skrotal kitleleri tespit etmede % 100 duyarlı olduğu gösterilmiştir. Ekstratestiküler patolojilerde de % 98–100 duyarlılığı bulunur (72). Normal testis dokusu ultrasonda orta seviyede homojen granüler bir eko gösterir. Epididimis testise göre hafifçe hiperekoikdir. Epididimis yaklaşık 10–12 mm uzunluğundadır ve en iyi boyuna düzlemde görülür. Biraz yuvarlak ve üçgen gibi görünür ve testisin üst polü üzerine yerleşmiştir. Testiste hidrosel mevcudiyetinde epididimisin görülmesi kolaylaşır. Ultrasonda palpabl bir kitlenin primer lokalizasyon yeri (intra veya ekstra testiküler) ve özellikleri (solid veya kistik) değerlendirilebilir. İstisnalar hariç katı testiküler kitleler malign olarak düşünülmelidir. Sonografik görünüm testiküler tümörün makroskopik morfolojisini ve altta yatan histolojisini yansıtır. Çoğu tümör çevresindeki parankime göre daha hipoekoikdir. Bazı tümörler ise daha ekojen olup, kalsifiye ve kistik alanlar içerebilir (73). Büyük tümörler küçük tümörlere göre daha vasküler olmaya eğilimlidir. Renkli dopler özellikle bu amaç için kullanılmaz ancak solid tümörlerin özelliğini daha iyi gösterebilir. Epididimal kitleler genellikle benigndir fakat bir kitlenin epididimal, spermatik kord veya diğer paratestiküler dokulardan ayrımı zor olabilir (73).

b. Manyetik rezonans (MRG): Kolayca uygulanabilen ucuz bir yöntem olan ultrason haricinde seyrek olarak son derece duyarlı bir yöntem olan manyetik rezonans (MRG) görüntüleme yöntemi tanı amaçlı kullanılabilir. MRG görüntüleme yöntemi özellikle ekstratestiküler solid kitleleri daha iyi karakterize etmede faydalı bir görüntüleme yöntemidir (73,74).

c. Bilgisayarlı tomografi: Skrotal patolojiyi değerlendirmede yararlı değildir ancak tümör evrelemesinde primer görüntüleme yöntemidir (74).

2.5.5. Genetik Özellikler

Epidemiyoloji, klinik davranış, histoloji ve kromozomal yapı testisin germ hücreli tümörleri için 3 önemli antitedir. Teratomlar ve yolk sac tümörleri yeni doğanlar ve infantlarda, seminomlar ve non-seminomatöz tümörler adölesanlarda ve genç erişkinlerde, spermatositik seminomlar ise yaşlılarda görülen testiküler germ hücreli tümörlerdir. Teratomlar ve YST'leri overlerde ve ekstragonadal bölgelerde özellikle vücudun orta hattında bulunabilirler. GHT'ler deki genomik değişiklikler nispeten daha az bilinmektedir (75-76).

Genetik duyarlılık (Familyal tümörler):

Adölesan ve erişkinlerdeki familyal testiküler neoplaziler tüm GHT'lerin % 1,5-2'sini oluşturur. Testiküler tümörlerde artmış familyal risk babalar için 3,8 kat kardeşler için 8,3 kat ve oğullar için 3,9 kat dolayındadır (77). Pek çok baba-oğuldaki testiküler GHT'lerin erken yaşta ve bilateral olarak görülmesinden genetik yatkınlık sorumludur (78). Son zamanlarda kanserin çevresel ve kalıtsal nedenleri analiz edilmiştir (77). Yetişkinlerdeki TGHT'ler de genetik etkenlere bağlı kanser duyarlılık oranı % 25 idi. Çocuklarda ise çevresel etmenlerin rolü % 17 olarak bulundu. TGHT'lerde ki kromozomal değişikliklerde familyal, bilateralite ve sporadik görülen vakalarda herhangi bir fark tespit edilemedi (79). Uluslararası testiküler kanser konsorsiyumu tarafından inmemiş testis vakalarında TGHT duyarlılığına neden olan kromozom xq27 varlığı tespit edilmiştir. Her ne kadar TGHT etyolojisinin de genetik faktörler önemli olsada tek bir genin rolü tartışmalıdır. Büyük olasılıkla genetik yatkınlıkla beraber intrauterin çevresel etmenlerde TGHT'lerin moleküler patojenezin de önemli rol oynamaktadır (77-79).

Diğer faktörler: Y kromozomu kaybı olan gonadal disgenezili erkeklerde GHT gelişme riski yaklaşık % 30'dur. Bunlarda en sık gelişen tümör tipi gonadoblastomdur; invaziv tümörlerden ise en sık seminom gelişir. Androjen insensitivite sendromunda ise GHT gelişme riski % 5-10 artar. Aile hikayesi olan ve karşı testiste germ hücreli tümör bulunan hastalarda tümör gelişme riski yine artar (80,81). Testisin germ hücreli tümörlerinde çeşitli sitogenetik ve moleküler anormallikler tanımlanmıştır. Onikinci kromozomun kısa kolunda

izokromozom [i(12p)] ve uzun kolunda delesyon [del(12q)] en sık karşılaşılan anomalilerdir. Bu delesyonların bir ya da daha fazla sayıda tümör baskılayıcı gen kaybına neden olduğu ileri sürülmüştür (82).

Moleküler genetik değişiklikler: Çok sayıda çalışmada tümör baskılayıcı genlerin inaktivasyonunun proto-onkogenleri harekete geçirdiği ve TGHT gelişimine neden olduğu rapor edilmiştir. Genom metilasyonunda seminomlar (hipometilasyon) ve non-seminomatöz (hipermetilasyon) tümörler arasında farklılıklar gözlenmiştir (83,84).

2.5.6 Prekürsör Lezyonlar

Testisin germ hücreli tümörlerinin en sık prekürsör lezyonu intratübüler germ hücreli neoplazinin sınıflandırılmayan tiptir. İntratübüler germ hücreli neoplazi tipleri şu şekilde klasifiye edilmiştir:

- 1-İnatübüler germ hücreli neoplazi, sınıflandırılmayan tip
- 2-İnatübüler germ hücreli neoplazi, sınıflandırılmayan, ekstratübüler yayımlı (erken seminom)
- 3-İnatübüler seminom
 - Klasik
 - Spermatositik
- 4-İnatübüler embriyonal karsinom
- 5-İnatübüler yolk kesesi tümörü
- 6-İnatübüler germ hücreli neoplazi, diğer formları

İnatübüler Germ Hücreli Neoplazi Sınıflandırılmayan Tip (İTGHNU):

Tanımı: Testisin seminifer tübüllerinde lokalize atipik germ hücrelerinin bulunmasına denir. ICD O code 9064/2

Diğer isimleri: Karsinoma insitu, intratübüler preinvaziv tümör, gonositoma insitu, testiküler intraepitelyal neoplazi, intratübüler malign germ hücreleri, diğer isimleridir.

Epidemiyoloji: Kriptorşidizm hikâyesi olan erişkinlerde İTGHNU oranı yaklaşık olarak % 2–4 ‘tür (85). Bu oran çocuklarda % 0,5'tir (86). İnfertil hastalarda ise yaklaşık olarak % 0,5–1'dir. Testisin germ hücreli tümörleri ortalama olarak % 82,4 oranında İTGHNU içerirler. Karşı taraf testiste tümör gelişimi yaklaşık 25-30 kat artmıştır (87). İTGHNU retroperitoneal germ hücreli tümörlerde % 42 oranında bulunur (88). Fakat mediastinal germ hücreli tümörlerde nadir görülür. Yetişkinlerin aksine puberte öncesi İTGHNU nadir görülür. Yolk kesesi tümörü ve teratomda İTGHNU çok düşük oranda izlenmektedir. Gonadal disgenezi, testiküler feminizasyon sendromu ve interseks sendromu bulunan erkeklerde İTGHNU oranı artmaktadır. İTGHNU'nin morfolojik ve immünohistokimyasal özellikleri normal prepubertal germ hücrelerine benzer. 12p izokromozomunun yokluğu çocuklarda germ hücreli tümör patojenezinin yetişkinlerden farklı olduğunu göstermektedir (89,90).

Klinik özellikler: Semptom ve bulgular atrofik testis, infertilite ve inmemiş testisle ilişkilidir.

Makroskopi: Makroskopik olarak görülebilir özellikli bir lezyon yoktur.

Mikroskopi:

- (1) Malign germ hücreleri normal spermatogonyumlardan daha büyüktür.
- (2) Sitoplazmaları geniş, glikojenden zengin, PAS+, berrak ve vakuollüdür.
- (3) Nükleus büyük ve irregüler olup bazen hiperkromatik boyanır. Bir veya daha fazla belirgin nükleol içerebilir. Mitoz sıktır.
- (4) Hücreler genellikle bazalde lokalize olup sertoli hücreleri arasında bulunurlar.
- (5) Spermatogenez genellikle yoktur ve normal spermatosit, spermatid ve spermatozoa görülmez.
- (6) Lezyon testisin tübüllerini fokal veya difüz olarak tutabilir.
- (7) Malign germ hücreleri rete testis hatta epididim kanallarında bile izlenebilir.
- (8) İzole malign germ hücreleri intersitisyum içerisinde veya lenfatiklerde görülebilir.
- (9) Lezyonda lenfosit ve plazma hücre infiltrasyonu olabilir.

(10) Tübül duvarı kalınlaşmış olup hücreler karakteristik olarak yan yana tek sıralı nadiren birden fazla sıralı olabilir (44).

İmmünprofil: İTGHNU vakalarının % 83-99'unda D2-40 ve PLAP ile kuvvetli membranöz boyanma gözlenir. CD-117 (c-kit) ile de membranöz boyanma görülebilir (9).

Elektron mikroskopi: Elektron mikroskobu ile İTGHNU hücreleri prespermatojenik germ hücrelerine benzer (12).

Ayırıcı tanı: İTGHNU spermatojenik arrestteki spermatogonya evresinden ayrılmalıdır. Bunlarda İTGHNU 'daki nükleer özellikler ile D2-40 ve PLAP reaktivitesi yoktur. Dev spermatogonyalar da nükleus yuvarlak ve kromatin dağınık halde bulunur. İTGHNU 'de ise tübül lümeni genişlemiş ve tamamen oblitere görünümde olup nükleus daha büyük ve multipl nükleollüdür (44).

Genetik: İTGHNU 'nun kromozomal yapısı invaziv testiküler germ hücreli neoplazi 'ye benzemekle beraber 12p kromozomunun olmayışı aralarında ki en büyük farktır. İTGHNU invaziv tümör gelişiminde sadece bir aşamadır. İTGHNU'da görülen kromozom 4,13 ve 2p delesyonu invaziv tümöre göre daha nadirdir (91).

Prognoz: Vakaların yaklaşık % 50'si 5 yıl içinde invaziv GHT'e ilerler. Nadiren bazı vakalar progresyon göstermez (41,92).

2.5.7.Seminomlar

Seminomlar glikojenden zengin clear sitoplazmalı bir veya daha çok nükleol içeren büyük düzenli görünümlü nükleusa sahip uniform hücrelerden oluşur.

ICD-O code 9061/3

Epidemiyoloji: Seminomlar ve non-seminomatöz GHT'lerin insidansı beyaz insanlarda giderek artmaktadır ve bu artış oranı her 30 yılda bir ikiye katlanmaktadır. Beyazların dışındaki nüfuslarda ise (Singapur, Çin, Yeni Zelanda ve Japonya vb.) insidansı azalmaktadır. GHT'lerin % 40'ını seminomlar oluşturur. Seminomlar; klasik, anaplastik ve

spermatositik olarak klasifiye edilir ve bunların görülme sıklığı sırasıyla % 85, % 10 ve % 5'dir. Seminomlar genç-orta yaşlı erkeklerde, ortalama 40 yaşında görülür (10,12).

Klinik özellikler: Çoğu kliniğe testiküler kitle şikâyeti ile gelir, çok az bir kısmı ise (% 5) metastazla ilgili bulgu ve semptomlar verir. En sık belirti sıklıkla ağrısız testis büyümesidir. Hidrosel görülebilir. En önemli etyolojik faktör kriptorşidizmdir (12).

Görüntüleme: Seminom ultrasound da uniform, hipoekoik ve iyi sınırlı olarak izlenir. Lobüle veya multinodüler olabilirler. Büyük tümörler daha heterojen görünümlü olup tamamen normal parankimin yerini alabilirler (73).

Tümör yayılımı: Seminomlar öncelikle paraaortik lenf nodlarına sonra ise mediastinal ve supraklavikular lenf nodlarına yayılırlar. Hematojen yayılım daha sonraları ortaya çıkar ve en sık karaciğer, akciğer, kemik ve diğer organlara metastaz yaparlar (9).

Makroskopik: Etkilenen testis genellikle büyüktür fakat bazı gonadlarda tam tersine atrofi gözlenebilir. Klasik seminomların kesit yüzeyi gri beyaz dan soluk pembe ve hatta kanama olursa kırmızıya kadar değişen renkte, yumuşak kıvamlı iyi sınırlı kitle şeklindedir. Tümörün ana kitlesinden ayrı nodüller görülebilir ve bazen makroskopik olarak ayrı çok sayıda nodüllerden meydana gelir ve multinodüler bir görünüm verebilir. Nekroz genellikle fokaldır, fakat yaygında olabilir. Kist formasyonu ve kanama gibi, epididim ve spermatik kord içine yayılımda nadirdir (10,21).

Histopatoloji:

(1) Mikroskopide tipik olarak “ince fibröz septum” larla ayrılmış uniform görünümlü tabakalar, kordonlar veya kümeler şeklinde düzenlenmiş hücrelerden oluşur.

(2) Lenfositler folikül oluşturacak kadar yoğunlaşabilir. Arasına plazma hücreleri ve eozinofiller görülebilir.

(3) Daha az olarakta yoğun fibröz bantlar ve tümör içindeki ödeme bağlı olarak kistik boşluklar izlenebilir. Granümatöz reaksiyon ve fibrozis yaygındır hatta bazen çok yaygın olup tümörü gizleyebilir.

(4) Tümör hücrelerinde sitoplazma iyi sınırlı ve geniş olup içerdiği glikojen miktarına göre berraklaşır.

(5) Nükleus büyük, regüler bir veya daha fazla nükleollüdür. Bazen mikrokistik ya da kribriform yapıda gelişirse YST'ne benzetilebilir. Mitoz sayısı değişkendir. Seminomun başka büyüme paternleride izlenmektedir (10,22).

a) İnterstisyel invazyon: Palpabl veya makroskopik kitle meydana getirecek kadar büyük olmayan veya büyük tümörlerin kenarında satellit gibi;

b) İntratübüler infiltrasyon;

c) Rete testisde pagetoid yayılım

İmmünprofil: İmmünohistokimyasal boyamada seminom hücrelerinde D2-40 ve PLAP ile % 85–100 oranında membranöz veya perinükleer boyanma görülür. Bununla birlikte nekrotik alanlarda da boyanma korunmuştur (10,93). CD-117(c-kit) ile de benzer boyanma görülür. VASA yaygın pozitifdir. Anjiotensin 1-konverting enzim (CD-143), PLAP ve CD-117 gibi boyanır fakat tanıda yaygın olarak kullanılmamaktadır. Tam tersine pansitokeratin (cam 5,2 ve AE1/3) ve CD 30 daha az sıklıkla genellikle de fokal boyanır. Seminomun tersine EK, CD-117 ile negatif ve CD 30 ile pozitif boyanır, ayrıca Pansitokeratin, CK8 veya CK19 ile de yaygın pozitif boyanır. Bu durum ayırıcı tanıda EK'ü destekler. Klasik seminomun tersine spermatositik seminom PLAP ile daha zayıf boyanır (10,12,93).

Ayırıcı tanı: Seminomlar bazen yanlış tanı alırlar. Seminom ve embriyonal karsinom arasında tümör içinde bir alanda veya tümörün tamamında ayırım yapmak zor olabilir. Her iki tümör içinde morfolojik olarak ayırıcı özellikler şunlardır :

(1) Seminomlarda görülebilen interstisyel büyüme paterni seminomların lenfoma tanısı almasına yol açabilmektedir. Seminomda ek olarak İTGHNU bulunması en önemli histopatolojik bulgulardandır. Ancak lenfomada da intratübüler büyümenin olabilmesi ayırıcı tanı yapılmasını zorunlu kılar.

(2) Saf olarak görülen EK solid yapıda olduğunda klasik tipte seminom ile karışabilmektedir. Uniform hücreler seminomda gözlenirken EK'da ise pleomorfik ve overlapping yapmış hücreler görülür. Lenfositik ve granümatöz yanıt seminomda gözlenirken EK'da nadirdir. D2-40, PLAP ve CD-117 seminomda difüz olarak boyanırken EK'da CD 30 ve Pansitokeratin yaygın olarak boyanır.

(3) Seminomlarda seyrek olarak gelişebilecek interstisyel ödem, mikrokistik bir görünüme yol açarak yolk kesesi tümörü ile karışabilir.

(4) Ayrı bir histopatolojik antite olan tüm testis tümörlerinin % 1-2'sini oluşturan spermatositik seminom, her zaman saf formda izlenmesi, çevre testis dokusunda İTGHNU bulunmaması ile ayırıcı tanıda önemlidir.

(5) Seminomlarda sinsityotrofoblastların bulunması bazen koryokarsinom yanılıgısına yol açabilmektedir. Özellikle kanama alanı içeren, sinsisyal hücreleri bol olan ve nekroz gözlenen vakalarda koryokarsinom odağı ekarte edilmelidir.

(6) Seminomlarda % 50 oranına kadar görülebilen granülomatöz yapılar bazen o kadar belirgin olurki, idiopatik granülomatöz orşit veya diğer granülomatöz orşitlerle karışabilir (21,94,95).

Bazen Spermatositik seminom, leydig hücreli tümörler, sertoli hücreli tümörler ve melanom metastazı klasik seminomla karıştırılabilir. Ancak bu neoplazmlarda İTGHNU ve seminomun tipik immünofenotipik veya immünohistokimyasal özellikleri gözlenmez (21,96).

Prognoz ve prediktif faktörler: Primer tümörün boyutu, nekroz, vasküler ve tunikal invazyon klinik evre ile yakından ilişkilidir. Retrospektif çalışmalar da primer tümör boyutu ve rete testis invazyonu tümör nüksünde bağımsız faktörlerdir. 4 yıllık relaps oranı <3cm, 3–6cm ve >6 cm çapındaki tümörler için sırasıyla % 64, 82 ve 94' tür. Kan ve lenfatik damar invazyonu tümör nüksü ile yakından ilişkilidir fakat istatistiksel olarak önemi yoktur (9-12).

2.5.7.1. Seminomun Varyantları:

1) Kribriform, pseudoglandüler ve tübüler varyantları: Fibrovasküler septumunda az sayıda lenfosit bulunur; seminom hücreleri pseudoglandüler/alveoler adalar veya kribriform yapılar oluşturur (12). Tübüler patern görülebilir ve sertoli hücreli tümöre benzer. Pür seminomlar D2–40, PLAP ve CD-117 (c-kit) ile pozitif AFP, CD 30 ve İnhibin ile negatif boyanırlar (12).

2) Yüksek mitotik hızlı seminom: Seminomlardan daha çok sellüler pleomorfizm gösteren yüksek mitotik aktiviteli ve az sayıda stromal lenfositler içeren atipik veya anaplastik seminom adıyla bilinen tümörlerdir. Anaplastik seminomlar 3 veya daha fazla sayıda mitoz gösteren klasik seminomlara göre daha saldırgan seyirli tümörlerdir. Klasik seminomdan klinik sonuçları benzer olduğu için ayrılmamıştır (9,12). Bazı çalışmalarda seminomlarda yüksek mitotik aktivite, artan nükleer hacim ve aneuploidinin kötü prognoz, yüksek metastaz insidansı ve ileri klinik evreyle ilişkili olduğu gösterilmiştir (9,12). Buna rağmen bu özelliklerin prognostik önemi tartışmalıdır (12).

3) Sinsityotrofoblastik hücreli seminom: Sinsityotrofoblastik hücreler sıklıkla multinükleer geniş açık bazofilik sitoplazmalı, intrasitoplazmik lakünlere sahip olup seminom benzeri, çift nükleuslu hücrelere kadar çok değişik yapıda olabilirler. Lokal alanlar hemoraji odakları ile çevrilidir. Koryokarsinomdan farklı olarak sitotrofoblastik hücre içermezler. Hücreler hCG ve sitokeratinlerle pozitif boyanırlar (12). Klasik seminomların yaklaşık % 7'sinde sinsityotrofoblastik hücreler bulunur ve buna ek olarak bazı vakalarda bu hücreler hCG için yapılan immünohistokimyasal boyama ile % 2 oranında tanımlanabilir (9-11). Sıklıkla serumda hCG seviyesi yükselmiştir (12). Aynı hacim ya da evredeki seminomdan daha kötü prognozludur (12). Ayrıca seminomun bu varyantında sıklıkla inflamatuvar cevap ile birlikte nonneoplastik langhans tipi dev hücreler de görülebilir.

2.5.7.2. Spermatositik Seminom

Tanımı: Bu germ hücreli tümör değişken boyutta lenfosit benzeri yaklaşık 100 mikrometre çapında dev hücreler ile orta büyüklükte hücrelerden oluşur.

Epidemiyoloji: Spermatositik seminomun sıklığı nadir olup 1,2–4,5 persentil arasında değişir. Bir epidemiyolojik çalışmada 79 olguluk bir serinin hiçbirinde kriptorşidizm öyküsüne rastlanmadı (97).

Klinik özellikler: Tümörler daha çok yaşlı erkeklerde ortalama 52 yaşında gözlenirler ancak yaşamın 3. dekatında da izlenebilmektedir. Spermatositik seminom sadece testiste

görülürken diğer germ hücreli tümörler ise overler ve başka organlarda gözlenebilir. Tümörler genellikle unilateraldır. Genellikle bulgusu ağrısız şişliktir. Serum tümör markerleri normaldir (97).

Makroskopi: Ortalama büyüklüğü 7 cm'dir. Tümör genellikle yumuşak iyi sınırlı olup kesit yüzü mukoiddir. Tümörde ayrıca lobüle, kistik, hemorajik ve hatta nekrotik alanlarda tarif edilmiştir. Paratestiküler dokulara yayılım nadiren bildirilmiştir (12).

Histopatoloji: Mikroskopik incelemede koheziv olmayan hücrelerin oluşturduğu solid tabakalardan oluşur. Arada hemen hiç stroma bulunmaz veya çok az ve ödemli stroma vardır. Ödem psödoglandüler bir görünüme neden olabilir. Kollajen bantları tümörü bölmelere ayırabilir. Lenfositik infiltrasyon ve granüloamatöz stromal reaksiyon nadiren görülebilir. Tümör genellikle 3 temel hücre tipinden oluşur.

(1) Baskın hücre tipi değişken miktarda eozinofilik yada amfofilik sitoplazmalı yuvarlak nükleuslu hücrelerdir. Glikojen yoktur nükleus yuvarlak ve spermatosite benzer şekilde ince kromatinlidir.

(2) İkinci hücre tipi dar eozinofilik sitoplazmalı lenfosit benzer hiperkromatik nükleuslu hücrelerdir.

(3) Üçüncü hücre tipi multinükleer hücreleride içeren büyük çaplı poligonal hücrelerdir. Bu hücrelerin çoğunun kromatin dağılımı sperm hücresine benzer. Mitoz anormal formlar dahil sıktır. Tunikal, vasküler ve epididimal invazyon görülebilir. Komşu seminifer tübüllerde intratübüler büyüme sıklıkla gözlenir. Diğer germ hücreli tümörlerde bulunan ITGHNU komşu seminifer tübüllerde tipik olarak mevcut değildir (97).

İmmünprofil: Spermatositik seminomlar diğer kombine germ hücreli tümörlerde kullanılan immün belirteçler ile genellikle negatif boyanırlar. Ancak VASA ile diffüz reaktivite gösterirler. PLAP ile izole hücrelerde ve küçük kümeler halinde pozitiflik izlenmiştir. CD-117 (c-kit) immünreaktivitesi görülebilir. AFP ve HCG negatiftir. Sitokeratin ile pozitiflik görülebilir (98).

Elektron mikroskopi: Tümörde spermatositler arasındaki köprülere benzer hücreler arası yapılar mevcuttur. Kromatin dağılımı homojen dağınık veya yoğundur ve nükleol ağ benzeri bir nükleolemmaya sahiptir (12).

Ayırıcı tanı: Spermatositik seminom ensik lenfoma ve klasik seminomla karıştırılır. Ancak seminomda fibröz bir stroma vardır. Lenfositik infiltrasyon ve granülatöz stromal reaksiyon mevcuttur. Hücreler bol glikojen içerirler. Ayrıca klasik seminomlar D2-40 ve PLAP ile pozitif boyanır ve İTGHNU komponenti içerirler. Lenfomalarda ise interstisyel büyüme paterni mevcut olup kromatin dağılımı sperm hücresi gibi değildir (13).

Prognoz: Sadece 1 adet saf spermatositik seminom vakasında metastaz bildirilmiştir (12).

2.5.7.3. Sarkom Komponentli Spermatositik Seminom

Tanımı: Andiferansiye veya daha az olarak diferansiye sarkom ile birlikte olan spermatositik seminomdur.

Klinik özellikler: En sık 34–68 yaşları arasında görülür. Etiyolojisinde hiçbir ailesel ve çevresel ajan tespit edilememiştir. Hastalarda yavaş büyüyen veya aylar içinde hızla büyüyen kitle gelişir. Hastaların % 5’inin tanı anında metastazı vardır. Serum AFP ve HCG seviyeleri normaldir (9,12).

Makroskopi: Tümör tipik olarak büyüktür ve çapı 25 cm’nin üzerindedir. Kesit yüzeyi nekroz ve fokal miksoid alanlar içerir (9,12).

Histopatoloji: Mikroskopik olarak sıklıkla belirgin pleomorfizm odakları görülür. Histolojik olarak sarkom komponenti mevcuttur. Sarkom komponenti rabdomyosarkom, spindle hücreli sarkom ve kondrosarkom gibi çeşitli desenler sergileyebilir (98).

Ayırıcı tanı: Primer ayırıcı tanısı testiküler GHT’lerdeki sarkomatöz transformasyon dan yapılmalıdır. Ayrıca sarkomatöz komponentin ayrımı örneğin testisin primer sarkomu, paratestiküler sarkom, metastatik sarkom veya sarkomatoid karsinom ile yapılmalıdır (99).

Tümör yayılımı ve prognoz: Tümörün sarkomatöz komponenti metastaza yatkındır. Ortalama yaşam 1 yıl olup çoğu hasta metastaz nedeni ile ölür. Sistemik tedavinin etkisi yoktur (97,98).

2.5.8.Embriyonal Karsinom:

Tanımı: Tümör hücreleri andiferansiye epitelyal veya embriyonal görünümlü hücrelerden oluşur. ICD-O code 9070/3

Epidemiyoloji: Embriyonal karsinomun seyrek olarak görülen saf formu germ hücrelerinin % 2-10'unu oluşturur. Genellikle mikst germ hücreli tümörlerin bir komponenti olarak ortaya çıkan EK bu tümörlerin % 80'den fazlasında bulunur (9,12).

Klinik özellikleri: En sık görülme yaşı 30'dur. Klinik bulgusu testiste ağrısız şişliktir. Bazı hastalar metastaz veya jinekomasti ile başvurabilirler (13).

Görüntüleme yöntemleri: EK ultrasonda sıklıkla seminomdan daha küçük ve daha heterojen görülür. Ayrıca tümörün sınırları belirsiz olarak izlenir ve tunika albuginea veya komşu yapılara invazyon izlenebilir (73).

Makroskopi: Testiste hafif veya orta derecede büyüme ve kontur düzensizliği izlenir. Tümörün ortalama çapı 4 cm 'dir. Rete testis ve epididim içine lokal yayılım olabilir veya bu yapılar komşuluğunda tümör gelişimi sıktır. Tümör dokusu yumuşak, granüler, düzensiz sınırlı, gri-beyaz renkli kanama ve nekroz alanları içeren solid kitle görünümündedir. Bazen iyi sınırlı kist ve yarıklar içerebilir (11-13).

Histopatoloji:

(1) Tümöral hücreler solid topluluklar gland benzeri yapılar ve fibrovasküler stroma içeren papiller yapılar oluşturabilir.

(2) Tümör hücreleri andiferansiye epitelyal veya embriyonel görünümlüdür.

(3) Bunlar büyük poligonal veya bazen kolumnar şekilli, büyük irregüler çoğunlukla veziküler, bazende hiperkromatik nükleuslu olabilir.

(4) Bir veya daha fazla sayıda büyük irregüler nükleol vardır ve nükleer membran düzgündür.

(5) Sitoplazma geniş, ince granüler görünümde; fakat berrak olabilir. Hücre sınırları belirsiz olup sıklıkla üst üste binme mevcuttur. Mitoz sıktır.

(6) Solid formunda stroma değişkendir; tümörün periferinde daha yoğundur; sıklıkla fibröz yapıdadır. Arada dejenere görünümde hücreler bulunur. Solid paternde bu hücreler yanlışlıkla sinsityotrofoblast olarak değerlendirilir ve koryokarsinomla karışabilir.

(7) Komşu testis dokusunda intratübüler EK sıklıkla mevcuttur. Tümör çevresi dokularda vasküler ve lenfatik invazyon yaygındır (12).

İmmünprofil: Embriyonal karsinomda tümör hücreleri birçok vakada CD 30 ile pozitif boyanır. Sitokeratinle hücrelerde pozitiflik gözlenirken EMA, CEA ve Vimentin ile reaktivite izlenmez. PLAP ile fokal membranöz ve/veya sitoplazmik boyanma görülebilir. AFP dağınık hücrelerde pozitifdir. HPL arasına fokal boyanma gösterir (11,13,23,29).

Elektron mikroskopi: Bu çalışmalar EK ve seminomu ayırd etmede yararlı değildir (12).

Ayırıcı tanı: Ayırıcı tanısı seminom, yolk sak tümörü ve koryokarsinomdan yapılmalıdır. Diğer germ hücreli olmayan tümörlerden anaplastik büyük hücreli lenfoma, malign sertoli hücreli tümör ve metastazdan da ayrılmalıdırlar. Hasta yaşı, mikroskopik bulgular, tümörün büyüme paterni ve immünohistokimyasal panel vakaların çoğunda ayırıcı tanıya yardımcı olur (12).

Prognoz: En önemli prognostik faktör tümörün klinik evresidir. Tümör genel olarak lenfatikler ile ilk olarak retroperitoneal sonrada mediastinal lenf nodlarına yayılır. Hematojen yayılım akciğere olur. Saf EK ve damar invazyonu olan hastalar da tümör progresyonu hızlı olduğu için genellikle tanı aldıklarında ileri evrede yakalanırlar. Saf tümörde ve mikst tümörde EK komponenti belirgin olan hastalarla teratomlu ve/veya vasküler /lenfatik invazyonlu, ileri evredeki hastaların yüksek risk grubunu oluşturduğunu gösteren araştırmalar, bunu desteklemektedir (23,29).

2.9.5. Yolk Kesesi Tümörü:

Tanımı: Yetişkinlerde çok nadir görülmesine ve mikst germ hücreli tümörlerin bir parçası olmasına rağmen, çocuklarda en sık görülen testiküler GHT saf YST'leri dir. Prepubertal testiküler GHT'lerin % 70'ini oluştururlar. Tümör karakteristik olarak yolk kesesi allantois ve ekstraembriyonik mezenkimden köken alan çok sayıda patern içerir (30,31).

ICD-O code 9071/3

Sinonimleri: Endodermal sinüs tümörü, orşioblastom

Epidemiyoloji: Yolk kesesi tümörü erişkinlerde nadirdir. Tümör infantlarda genç çocuklarda ve postpubertal erkeklerde görülür. Tüm ırklarda çocuk yaş grubunda en yaygın testis tümörüdür. Yetişkinlerde mikst germ hücreli tümörün komponenti olarak ortaya çıkar ve non-seminomatöz germ hücreli tümörlerin % 40'ını oluşturur. Yaş insidansı testisin mikst germ hücreli tümörlerine karşılık gelir (100).

Klinik özellikler: Ortalama görülme yaşı 16-17 aydır (101). Vakaların % 90'ında asemptomatik skrotal kitle olarak ortaya çıkar. Hastalarda AFP seviyesi yükselmiştir. Ultrasonik incelemede testis dokusundan farklı ekojenitede solid bir kitle olarak izlenir (102).

Tümör yayılımı: Çocukların % 10-20'sinde metastaz mevcuttur. Nodal yayılım retroperitona olur. Hematojen yayılım % 40 oranındadır. Yaklaşık % 20-26 oranında ilk klinik tutulum yeri akciğerlerdir. Erişkinlerde ise yayılım paterni NSGCT'lere benzer (103).

Makroskopi: Saf yolk kesesi tümörleri solid, yumuşak ve kesit yüzleri tipik olarak soluk gri veya gri-beyaz ve bazen jelatinöz veya mukoiddir. Büyük tümörlerde hemoraji veya nekroz görülebilir (100).

Histopatoloji: Yolk kesesi tümörünün endodermal sinüs (perivasküler), retiküler, mikrokistik, balpeteği, papiller, solid, glandüler/alveoler, miksomatöz, sarkomatoid, makrokistik, poliveziküler vitellin, hepatoid ve paryetal olmak üzere çok sayıda mikroskobik tipi tanımlanmıştır (12).

Histolojik Paternleri:

(1) **Mikrokistik veya retiküler patern:** Miksomatöz bir stromada tek tek ince kordonlar ve trabeküller oluşturmuş vakuollü hücreler vardır. Yıldız şeklinde veya iğsi hücreler epitelden vasküler stroma içerisine uzantılar yapar. Tümör hücreleri küçük sıkıştırılmış görünümde olup vakuolleri eozinofilik sekresyon içerir. Nükleus değişken boyutta fakat genellikle küçüktür. Mitotik aktivite fazladır. Hiyalin globüller sıklıkla bulunur (104).

(2) **Makrokistik patern:** Bu patern değişik boyutta ince duvarlı boşluklardan oluşur.

(3) **Solid patern:** Solid patern nodüler koleksiyonlardan veya mitotik olarak aktif, belirgin nükleollü, clear sitoplazmalı poligonal şekilli tümör agregatlarından oluşur. Sıklıkla periferik mikrokistik patern seminom ve embriyonal karsinom ayırımında kullanılmaktadır. Bazen hücrelerde daha çok pleomorfizm ve dev hücreler mevcut olabilir.

(4) **Glandüler alveolar patern:** Bu patern düzensiz alveolar, gland benzeri boşluklar ve tübüler yapıları döşeyen yassı kuboidal veya poligonal hücrelerden oluşur. Bu gland benzeri boşluklar veya kleftlerin oluşturduğu kavite veya kanallar arasında bazen miksomatöz doku izlenebilir.

(5) **Endodermal sinüs paterni:** Yolk kesesi tümörünün en karakteristik olanıdır. Endodermal sinüs benzeri yapılar, glomeruloid cisimcik veya Schiller-Duval cisimciği olarak adlandırılır. Bu yapılar bazı kesit düzlemlerinde malign hücrelerle çevrilmiş fibrovasküler bir kor ile labirent tarzında anastomozlaşan ekstrasellüler boşluklar olarak şekillenir; buna “perivasküler patern” de denir. Hücreler berrak sitoplazmalı nükleusu belirgin, küboidal-yassı endotele benzer görünür. Mitoz genellikle yaygındır (104).

(6) **Papiller patern:** Bu paternde ince çok sayıda papillalar mevcuttur. Bu papiller yapılar kistik boşluklar içerisine doğru uzanırlar. Bu papiller yapılarda fibrovasküler korları belirgin nükleuslu ve mitotik olarak aktif hücreler döşer.

(7) **Miksomatöz patern:** Bu patern miksomatöz doku içeren seyrek kordlar, iplikçikler veya mitotik aktif belirgin nükleollü hücrelerden oluşur (104).

(8) **Poliveziküler vitellin patern:** Nadir görülen bu patern değişik miktarda sellüler, ödematöz veya fibröz bir stromayla çevrili veziküller veya kistlerden oluşur. Bu vezikülleri

kolumnar-yassı hücreler döşer. Bazen bu küçük veziküller birbirlerine bağlanarak kum saati şeklini alabilir (104).

(9) Hepatoid patern: Sıklıkla postpubertal hastalarda görülür ve eozinofilik sitoplâzmalı, yuvarlak veziküler nükleuslu, belirgin nükleollü pligonal şekilli hepatoid hücre topluluklarından oluşur. Hiyalin globüller sıklıkla gözlenir (104). Genellikle küçük olan bu hücreler bazen çok sayıda ve oldukça büyük olabilirler.

(10) Enterik patern: İmmatür glandların tek tek veya topluluklarından oluşur (104). Genellikle allantois, enterik veya endometrioid glandlara benzerler. Bunlar bazen teratomdaki glandları hatırlatır fakat musküler tabakanın olmayışı ile onlardan ayrılırlar. Hiyalin globüller çok sayıda gözlenir.

İmmünprofil: AFP immünboyası tanıya yardımcı olabilir fakat bu reaktivite değişken olup bazen zayıf boyanma izlenebilir. AFP ile negatif boyanma olduğunda Yolk kesesi tümörü tanısı dışlanmamalıdır. Yolk kesesi tümörü düşük molekül ağırlıklı sitokeratin ile kuvvetli pozitif boyanır. Fetal karaciğerde yapılan alfa-1 antitripsin, albumin ve ferritin gibi proteinlerle de pozitif boyanma gösterirler (9,12).

Genetik: Testisin infantil yolk kesesi tümöründe 1.kromozomun kısa kolunda (özellikle p36 bölgesinde) delesyon izlenmiştir. Ayrıca kromozom 16 ve 20'nin uzun kolunda ve kromozom 22'nin tamamında delesyonlar gösterilmiştir (44).

Klinik kriterler: Yaş prognostik olarak önemli değildir (101). Tümörün klinik evresi ve serum AFP seviyesinin yüksekliği prognostik olarak önemlidir (101).

Morfolojik kriter: Lenfovasküler invazyon prognostik kriter olarak değerlidir. Bunlardan aşağıda saydığımız özelliklerin histolojik ayırıcı tanıda diğer tümörler ile karışma ihtimali hatırlanmalıdır.

(1) Yolk kesesi tümörünün solid varyantı seminom ile karışabilir.

(2) Embriyonel karsinom hücreleri düzensiz şekilli, pleomorfik yığılmalar oluşturan, belirgin makronükleollü veziküler çekirdekli, sınırları belirsiz geniş sitoplazmalı hücreler olmaları ile yolk kesesi tümöründen ayrılırlar.

(3) Hiyalin globüller intersellüler bazal membran ve AFP pozitifliği yolk kesesi tümöründe saptanan özelliklerdir.

(4) Monofazik koryokarsinomların yolk kesesi tümörünün solid paterninden ayırdedilmesi gerekebilir (13,30-33).

2.5.10. Koryokarsinom:

Tanımı: Koryokarsinom sinsityotrofoblastik, sitotrofoblastik ve intermediate trofoblastik hücrelerin karışımından oluşan malign neoplazmdır.

ICD-O codes 9100/3

Epidemiyoloji: Koryokarsinom vakalarının % 1'inden daha azı testisin saf germ hücreli tümörü olarak, % 8'i ise mikst germ hücreli tümörlerin bir komponenti olarak görülür (9,12).

Klinik özellikler: Koryokarsinomlu hastalar genellikle 25–30 yaşları arasında gençlerdir. En yaygın bulgusu metastazdır. Hematojen metastazın dağılım yerine bağlı olarak hastalarda hemoptizi, dispne, hematemez, melena hipotansiyon ve anemi gibi belirtiler ortaya çıkar. Pek çok organda hemorajinin gözlenmesine “koryokarsinom sendromu” adı verilir. Hastalarda tipik olarak HCG seviyesi çok yükselmiştir. Leydig hücre hiperplazisi, jinekomasti ve hipertroidizm gelişebilir. Klinik muayenede testiste kitle olabilir veya olmayabilir. Bunun nedeni primer tümörün küçük olmasıdır (11,34).

Görüntüleme yöntemleri: Koryokarsinomu diğer non-seminomatöz tümörlerden ayırt edici bir görüntüleme yöntemi yoktur. Görünümleri hiperekoik veya hipoekoikdir. Tunika albuginea invazyonu mevcut olabilir (73).

Makroskopi: Makroskopik olarak tipik görünümü hemorajik nodül şeklindedir. Küçük çaplı neoplazmlardır ve testisi büyütmezler. Genellikle kanamalı ve kısmen nekrotiktirler. Nadiren primer tümör tam regrese olarak geriye sadece hemosiderin pigmenti içeren skar bırakabilir (12).

Tümör yayılımı: Koryokarsinom hem hematojen hemde lenfojen yolla yayılır. Retroperitoneal lenf nodu tutulumu yaygındır. Bazen lenf nodu metastazı olmadan visseral

metastaz izlenebilir. Ayrıca otopsi çalışmalarında akciğere % 100, karaciğere % 86, gastrointestinal sisteme % 71, dalak, beyin ve adrenal bezlere % 56 oranında metastaz gösterilmiştir (9,25).

Histopatoloji:

(1) Mikroskopik olarak çeşitli oranlarda sinsityotrofoblastik, sitotrofoblastik ve intermediate trofoblastik hücrelerin karışımından oluşur.

(2) Bu hücreler çeşitli paternlerde organize olur. Sıklıkla hemorajik ve nekrotik zemini vardır.

(3) Sinsityotrofoblastik hücreler sıklıkla multinükleer koyu eozinofilik yada amfofilik sitoplazmalı tipik olarak birkaç büyük irregüler şekilli hiperkromatik ve sıklıkla benekli görünümlü nükleus içerirler. Sitoplâzmalarında sıklıkla eritrosit veya pembe sekresyon içeren bir lakün bulunur.

(4) Sitotrofoblastik hücreler soluk berrak sitoplâzmalı tek irregüler nükleuslu olup bunlar sitotrofoblastik hücrelerden büyüktürler. Bazı örneklerde sinsityotrofoblastik “cap” içinde sitotrofoblastlardan oluşan yapı immatür plasental villuslara benzer. Kan damarı invazyonu tüm paternlerde gözlenir (105).

İmmün profil: Sinsityotrofoblastik hücreler HCG, inhibinin alfa subüni ve EMA ile pozitif boyanırlar. Intermediate trofoblastik hücreler HPL ile pozitif boyanır. Tüm hücre tipleri sitokeratin ve PLAP ile pozitif boyanırlar (106).

Prognoz: Koryokarsinomun prognozu, muhtemelen subklinik evrede gerçekleşen sistemik yayılımdan dolayı diğer germ hücreli testis tümörlerinin prognozuna göre daha kötüdür. Yüksek HCG seviyesi olan hastalar daha kötü prognozludur (9,25).

Ayırıcı tanı: Bunlardan aşağıda saydığımız özelliklerin histolojik ayırıcı tanıda diğer tümörler ile karışma ihtimali hatırlanmalıdır.

(1) Testiste travma, torsiyon ya da pıhtılaşma bozukluklarına bağlı olarak gelişen hemorajik nekrozun koryokarsinomdan ayırt edilmesi gereklidir.

(2) Sinsityotrofoblastik hücreler içeren seminomu, koryokarsinom içeren seminomdan ayırmak için sitotrofoblastların olmayışı ve nekroz görülmemesi önemli bir bulgudur.

(3) Embriyonal karsinom hücreleri içinde karışık olarak izlenen dejenere hücreler sinsityotrofoblast olarak değerlendirilip yanlış koryokarsinom tanısı verilebilir.

(4) Yolk kesesi tümörünün solid paterni koryokarsinomun monofazik paterni ile karışabilmektedir (30-32).

2.5.11. Teratomlar

Tanımı: Bu tümör farklı germinal dokuların karışımından oluşur (mezoderm, endoderm ve ektoderm). Bunlar iyi diferansiye matür dokular veya immatür fetal benzeri dokulardan oluşur. Çocuklarda görülen teratomlar ve dermoid kistler benigndir (35).

ICD-O codes

Teratom: 9080/3 Dermoid kist: 9084/0 Monodermal Teratom ve somatik tip maliniteli teratom: 9084/3

Sinonimleri: Matür teratom, İmmatür teratom

Epidemiyoloji: Teratomlar % 2,7-7 oranında saf tümörler olarak bulunmalarına karşın % 47-50 oranında mikst GHT'lerinin bir komponentini oluştururlar. Çocuklarda insidansı % 24-36 oranındadır. Teratomlar pek çok genitoüriner sistem anomalisiyle birlikte (36-40).

Klinik özellikleri: Teratomlar çocuklarda % 65 oranında gözlenir ve hayatın birinci ve ikinci yıllarında, ortalama yirminci ayında sık olarak izlenirler. Genç erişkinlerde ise 20–40 yaşları arasında görülürler. Bulguları testiküler şişkinlik veya metastazdır. Ara sıra serum AFP ve HCG seviyeleri yükselebilir (165). Testisdeki kitle genellikle sert, düzensiz veya nodülerdir, transilüminasyon izlenmez. Prepubertal dönemdeki hastaların yaklaşık % 2-3'ünde tümör özellikle kistik komponent içeriyorsa, yanlışlıkla hidrosel tanısı konulabilir. Hormonal olarak aktif tümörlü hastalarda erken püberte bulguları izlenmez. Serum AFP seviyesi teratom ve yolk kesesi tümörünü ayırmada yardımcıdır (13,33,107).

Görüntüleme: Teratomlar genellikle iyi sınırlı karmaşık kitleler olarak izlenirler. Kıkırdak, kalsifikasyon, fibrozis ve skar oluşumu ekojenik odaklar olarak izlenir. Teratomlarda kist oluşumu sıklıkla görülür (73).

Epidermoid Kist: Ultrasoundda ayırt edici görünümü laminalı morfolojisidir. Keskin sınırlı, oval-yuvarlak görünümlü kitlelerdir. Lezyonda düzgün bir kapsül mevcuttur. Kitle ultrasoundda hipoekoik olarak izlenir, fakat laminasyonlar mevcut ise soğan zarı veya targetoid görünümünde mevcut olabilir. Teratomlar ve diğer malign tümörler benzer görünüme sahiptir ve düzensiz sınırlı kitlelerin malign olabileceği düşünülerek dikkatli olunmalıdır (12).

Makroskopi: Tümör nodüler ve serttir. Kesit yüzeyi gelişen doku tipine bağlı olarak solid ve kistik alanlar ile heterojen görünümündedir. Kıkırdak kemik ve pigmente alanlar tanımlanabilir (12).

Tümör yayılımı: Prepubertal çocuklarda metastatik yayılım teratomlarda bildirilmemiştir. Ancak puberte sonrası dönemde metastazlar izlenebilmektedir (12).

Histopatoloji:

(1) Keratinize ve nonkeratinize skuamöz epitelyum, nöral ve glandüler yapıları içeren iyi diferansiye matür doku tiplerinden oluşur.

(2) Organoid yapılar nadir değildir. Özellikle solunum, deri, gastrointestinal ve genitoüriner sistemin gelişimi izlenebilir. Tiroid dokusu nadiren gözlenir .

(3) En yaygın komponent mezodermal dokular ve kas dokusudur. Hemen her doku tipi mevcut olabilir.

(4) Fetal tip doku; ektoderm, endoderm ve /veya mezodermal dokular içerir. Bunlar organoid gelişim gösteren pirimitif renal veya pulmoner dokuya benzer.

(5) Mikroskopik olarak germinal tabakanın endoderm, ektoderm, mezoderm olmak üzere farklı elemanlarından gelişen birkaç doku içerir.

(6) Matür teratomlar erişkinde diferansiye somatik tip dokulardan oluşur, fakat epitelyal ve mezenkimal komponentin de sıklıkla belirgin sitolojik atipi vardır.

(7) Erişkinde tümörde düzensiz gelişim, sitolojik atipi, yaygın mitoz, tümör komşuluğunda yaklaşık % 90 oranında ITGHNU yanı sıra testiküler atrofi sık olarak gözlenir.

(8) İmmatür elemanlar nöro-epitel, blastematöz dokular, embriyonik tübüller ya da rabdomiyoblastik hücreler gibi yüksek dereceli immatür dokulardan oluştuğunda kolayca tanınabilmektedir.

(9) Düşük gradeli immatür elemanlar hipersellüler ya da miksomatöz hiposellüler mezenkimden oluşmaktadır.

(10) Saf kartilajinöz teratom ve epidermoid kist monodermal teratomlar olarak tanımlanmıştır.

(11) Teratomlar paratestiküler dokuya ve intra ve ekstra testiküler damarlara invazyon gösterebilir (6,33,36-40,108).

İmmün profil: İntestinal ve hepatoid alanlarda AFP % 19–36 oranında pozitif boyanır (109). Alfa -1 antitripsin, CEA ve ferritin ile de boyanma izlenebilir (110). Sinsityotrofoblastik hücreler HCG ile boyanırlar. PLAP ise glandüler yapıları göstermede kullanılır (109-111).

Genetik: Çocuklarda sitogenetik bakımdan diploiddirler. 46XY normal karyotipe sahiptirler. Erişkinde ise hiperdiploid veya hipotriploiddir. Sitogenetik anomali i(12p) sıklıkla bulunur (112).

Prognoz: Prepubertal testiküler teratomlar benignidir. Benzer morfolojiye sahip postpubertal testiküler teratomlar ise vakaların % 22-37 'sinde metastaz gösterir. Teratomlar paratestiküler dokuya ve intra ve ekstratestiküler damarlara invazyon gösterebilir. Metastazlardaki hücrel kompozisyon primer tümörden farklı olabilir (113).

2.5.11.1. Dermoid Kist

Tanımı: Deri eklerini içeren keratinize skuamöz epitelle döşeli bir veya daha fazla kist içeren matür bir teratomdur. Diğer teratomatöz elemanları da içerebilir. Overde yaygın olarak izlenen benign kistik teratomun analogudur (38). En sık genç erişkinlerde gözlenen kitlelerdir, fakat ara sıra çocuklarda da izlenebilir.

Makroskopik: İçinde kıllarla karışık camcı macunu kıvamında amorf materyal bulunan tek bir kist olarak görülür (12).

Histopatoloji: Keratinize çok katlı yassı epitelle döşeli kist duvarında ter bezi, silyalı ya da goblet hücresi içeren epitel, düz kas lifleri, kemik, kıkırdak, tiroid, yağ dokusu, intestinal doku, mide epitel, tükrük bezi, fibroz doku, nöral doku ve pankreas bulunabilir.

Spermatogenez sıklıkla normal devam eder ve ITGHNU izlenmez. Pek çok vakada testis parenkiminde lipogranümatöz reaksiyon vardır (9,30-33).

2.5.11.2. Monodermal Teratomlar

Tanımı: Tek bir germ yaprağından gelişir. Primitif nöroektodermal tümör olarak bilinen formu saf olarak bulunabilir veya mikst germ hücreli tümörlerin bir komponenti olabilir. PNET, metastazla yakından ilişkilidir ve prognozu oldukça kötüdür. Saf kartilajinöz teratom ve epidermal kistde monodermal teratom olarak tanımlanmıştır (114).

2.5.11.3. Somatik Tipte Maligniteli Teratom:

Tanımı: Tipik olarak diğer doku ve organlarda karşılaşılan karsinom ve sarkomların malign komponentini içeren teratomlardır (12).

Klinik özellikleri: Metastatik germ hücreli testis tümörlü hastaların yaklaşık % 3-6'sında izlenirler. Primer veya metastatik germ hücreli tümörlerde oluşabilir ve en sık teratomlardan gelişir (115).

Histopatoloji: Germ hücreli tümör çevresinde ileri derecede atipi gösteren somatik hücrelerin solid veya invaziv büyümesiyle karakterizedir. En sık gelişen somatik tip malignite kondrosarkom, osteosarkom gibi sarkomlardır. Daha az oranda adenokarsinom skuamöz hücreli karsinom nöro-endokrin karsinom gibi karsinomlar görülür (12,115).

Somatik genetik: Pek çok vakada non-germ hücreli tümörlerde tanımlanan i(12p) kromozomal anomalisi mevcuttur (116).

Prognoz: Tümörün testise sınırlı olması pragnozu etkilemez. Metastatik yerlerde gelişenler kötü pragnozludur (116). Kemoterapiye yanıt iyi değildir. Cerrahi rezeksiyon tercih edilen tedavi yöntemidir.

Ayırıcı tanı: Aşağıda saydığımız özelliklerin histolojik ayırıcı tanıda diğer tümörler ile karışma ihtimali hatırlanmalıdır.

(1) Dermoid ve epidermoid kistlerin teratomlardan ayırdedilmesi son derece önemlidir. Çünkü teratomlar metastaz yaptığı halde bu kistler benign davranış gösterirler.

(2) Teratomların epitelinde atipi görülür iken bu kistlerin epitelinde atipi görülmez.

(3) Ayrıca önemli bir özellikte teratom komşuluğundaki seminifer tübüllerde İTGHNU izlenmesidir.

(4) Malign transformasyon gösteren teratomlardaki somatik tip karsinomların embriyonal karsinom ya da yolk kesesi tümöründen ayrımı güçlük oluşturabilir (9,12).

2.5.12. Mikst Germ Hücreli Tümörler

Tanımı: Birden fazla germ hücreli tümörün farklı kombinasyonlarından meydana gelen tümörlerdir (12).

İnsidans: Tüm germ hücreli testis tümörlerinin % 32-54' ünü oluştururlar. Hemen her kombinasyon teorik olarak mümkündür. Yalnız spermatositik seminomlar diğer germ hücreli tümörler ile birlikte görülmez (12).

Klinik özellikler: Mikst hücreli tümörler prepubertal çocuklarda nadiren görülürler. Ortalama görülme yaşı 30'dur. Hastalarda ağrılı veya ağrısız testiküler şişlik mevcuttur. Metastatik hastalığın belirtileri abdominal kitle, akciğer rahatsızlıkları ve gastrointestinal sistem bozukluklarıdır. Serum AFP ve HCG seviyeleri sıklıkla yüksektir (9-12).

Makroskopi: Testis makroskopik olarak büyümüştür, kesit yüzeyi heterojendir. Solid alanlar kanama ve nekroz içerir. Kistik alanlar teratomatöz yapılara karşılık gelir (9,11,12) (Şekil 2.8).



Şekil 2.10. Kistik ve solid alanlar içeren mikst GHT olgusu (oklar).

Tümör yayılımı: Tümör retroperitoneal lenf nodları yoluyla visseral organlara yayılır. Fokal koryokarsinom odakları veya pek çok sinsityotrofoblastik hücreler karaciğer ve/veya beyinde bile izlenebilir (9).

Histopatoloji:

(1) Mikroskopik olarak germ hücreli tümörlerin çeşitli kombinasyonlarından oluşur. Tanıda tüm komponentlerin varlığı ve miktarı belirtilmelidir.

(2) Vakaların % 47'sini embriyonal karsinom ve teratom, % 41'ini yolk kesesi tümörü içerirken % 40'ında ise sinsityotrofoblastik hücreler bulunur.

(3) En sık görülen kombinasyonlar embriyonal karsinom ve teratom (%26) embriyonal karsinom ve seminom (%16) ve embriyonal karsinom, yolk kesesi tümörü ve teratomdur (%11).

(4) Vakaların % 88'inde metastazların histolojisi primer tümörü yansıtır (117).

İmmünprofil: Yolk kesesi elementleri teratomatöz glandlar ve hepatoid hücreler AFP ile reaktiftir. Serum AFP seviyesi ile yolk kesesi tümörü arasında güçlü bir ilişki vardır. Koryokarsinom odaklarında sinsityotrofoblastik hücreler HCG ve diğer plesantal glikoproteinlerle pozitif boyanırlar (93).

Prognoz:

Klinik kriter: Mikst germ hücreli tümörlerde büyük seminom alanları içeren tümörler tedaviye iyi yanıt verirler (12).

Morfolojik kriterler: Mikst germ hücreli tümörlerde vasküler/lenfatik invazyon ve nodal metastaz relaps riskini artırır. Primer tümörlerde embriyonal karsinom varlığı ve yüzdesi evre II hastalığı gösterir. Buna karşın orşiektomiden sonra evre I hastalarda teratom ve yolk kesesi tümörü varlığı ise metastaz riskini azaltmaktadır (9,12).

2.5.13. Tümör Yayılımı ve Evresi

Testis tümörlerinin değerlendirilmesinde farklı evrelendirme sistemleri kullanılmıştır. Temel olarak testis kanserlerinin tedavisini içeren birçok düzenlemeler yapılmıştır. Evrelendirme testis tümörlerinin prognozunu belirlemede önemli parametrelerden biridir. Günümüzde en yaygın olarak TNM sınıflaması kullanılmaktadır ve 2004'de en son şekli verilen günümüz TNM sistemi aşağıda verilmektedir (12,59).

Tablo.2.2. Testis tümörlerinin TNM sınıflaması

T: Primer tümörün özelliklerini,

N: Lenf bezi tutulumunu,

M: Uzak metastazları temsil etmektedir. Ayrıca,

S: Orşiektomiden sonra serum tümör marker'ı olan AFP, LDH ve HCG seviyelerini ifade etmektedir

pT: Primer tümör

pTx: Primer tümör testiste belirlenemiyor

pT0: Primer tümör izlenmiyor, histolojik skar var

pTis: İntratübüler tümör, invazyon yok

pT1: Tümör testis ve epididime sınırlı, vasküler ve lenfatik invazyon yok, tunika albuginea tutulmuş, ama tunica vaginalis intakt

pT2: Tümör testis ve epididime sınırlı, vasküler ve lenfatik invazyon var, tunika albuginea doğru yayılım ile, tunica vaginalisin tutulumu

pT3: Spermatik kord invazyonu, vasküler ve lenfatik invazyon var/ yok

pT4: Skrotum invazyonu, vasküler ve lenfatik invazyon var/ yok

N: Bölgesel lenf bezi (klinik)

Nx: Bölgesel lenf bezi belirlenemiyor

N0: Bölgesel lenf bezi metastazı yok

N1: Tek veya multipl metastaz, çapı < 2cm

N2: Tek veya multipl metastaz, çapı 2-5 cm arasında

N3: Metastatik lenf nodu >5cm

pN: Bölgesel lenf bezi (Patolojik)

pNx: Bölgesel lenf bezi belirlenemiyor

pN0: Bölgesel lenf bezi metastazı yok

pN1: 1-5 lenf nodunda metastaz var, en büyüğü <2cm

pN2: Metastatik lenf nodu 2-5cm veya >5 nodda metastaz, <5cm veya tümörün ektranodal yayılımı

pN3: Metastatik lenf nodu >5cm

M: Uzak metastaz

Mx: Uzak metastaz belirlenemiyor

M0: Uzak metastaz yok

M1: Uzak metastaz var

M1a: Bölgesel lenf bezi veya akciğer metastazı

M1b: Bölgesel lenf bezi veya akciğer metastazı dışında metastaz

S: Serum tümör belirteçleri

Sx: Serum tümör belirteçleri belirlenemiyor

S0: Tümör belirteçleri normal normal seviyede

LDH** HCG (mlU/ml) AFP (ng/ml)

S1: <1.5X N +<5,000 +<1,000

S2: 1.5-10X N 5,000–50,000 1,000–10,000

S3: >10 X N 50,000 >10.000

TNM sistemine göre evreleme:

Evre 0- Tis, N0, M0, S0

Evre IA- T1, N0, M0, S0

Evre IB- T2-T4, N0, M0, S0

Evre IS- pT/T4, N0, M0, S1-S3

Evre IIA- pT/T4, N1, M0, S0-S1

Evre IIB- pT/T4, N2, M0, S0-S1

Evre IIC- pT/T4, N3, M0, S0-S1

Evre IIIA- pT/T4, pN/N3, M1a,S0-S1

Evre IIIB- pT/T4, PN/N3, M0-M1a, S0-S1

Evre IIIC- pT/T4, pN/N3,M0-M1a, S0-S1

pT/T4, PN/N3,M1b,S/S3

2.6. Alfafetoprotein

İnsan fetusunda yolk kesesi, karaciğer ve gastrointestinal traktus tarafından sentez edilen AFP, molekül ağırlığı 70kDa'luk bir onkofetal protein olup glikoprotein yapısındadır, erişkinlerdeki temel plazma proteini olan albuminin fonksiyonlarının pek çoğunu fetal hayatta yapar ve bu dönemin önemli bir proteinidir. İlk olarak Abelev tarafından 1936'da transplant hepatosellüler karsinomlu fare plazmalarında gösterilmiştir. Yarı ömrü 5-7 gündür. Karaciğer ve yolk kesesinin visseral endoderminde üretilen AFP; EK, teratom, teratokarsinom, YST'lerinde serum seviyesi yükselir. Saf seminomlarda ve koryokarsinomlarda yükselmezler. YST'de % 95-100 oranında serum seviyeleri yükseldiği için bu tümörde yararlı bir belirleyicidir. Ayrıca hepatositik ve hepatoid neoplazmlarda ve pankreatik tümörlerde de seviyesi artmaktadır. Pek çok YST, AFP ile pozitif boyanır, fakat boyanma değişken ve sıklıkla yama tarzındadır. Boyanma paterni sitoplazmik olup intersellüler aralıklarda ve hiyalin globüllerde de AFP ile boyanma gösterilmiştir. AFP'nin negatif boyanması YST tanısını dışlamaz. Bazen nadir olarak metastatik alanlarda ki YST negatif olan vakalarda primer tümörde pozitiflik izlenebilir. AFP bazı EK olgularında fokal olarak reaktiftir (93).

2.7. CD 30

Ki-1(Ber-H2) klonuna ait olup 120 kDa ağırlığında ve hücre membranında lokalizedir. Anaplastik büyük hücreli lenfoma (Ki-1 lenfoma) ve Hodgkin hastalığı tanısında kullanılır. Bazı non-hematopoetik malignansiler de CD 30 ile güçlü boyanma izlenebilir. Normal erişkin, neonatal ve fetal testisler negatif boyanma gösterirler. Testisin non-seminomatöz germ hücreleri tümörlerinden olan embriyonal karsinom CD 30 ile güçlü membranöz boyanma gösterir. Diğer non-seminomatöz GHT'ler de ise negatif boyanma gösterirler. Seminomlar ise fokal olarak zayıf boyanma gösterirler. CD 30 spermatositik seminomda negatif boyanır. İTGHNU'lerde aynı şekilde CD 30 ile negatif boyanırlar (9,29).

2.8. D2-40

Son yıllarda kullanılmaya başlanılan immünohistokimyasal belirteçlerdendir. Müsin tip transmembran glikoprotein yapısında 40kDa ağırlığında monoklonal bir antikordur. M2A klonuna ait olup hücre membranına lokalizedir. Onkofetal membran antijeni olup, embriyonik dönemdeki testis ve overian germ hücreli tümörlerden salınır. Embriyonik dönemden puberteye kadar testiste immatür sertoli hücrelerinden salınımı olurken erişkin testis dokusunda bulunmaz. D2-40 antikoru, müsin tipinde transmembran proteini olan ve lenfatik epitelyumdan yoğun bir şekilde salınan podoplanine bağlanır (23) .

D2-40 erişkin ve prepubertal dönemdeki erkeklerin testisindeki lenfatiklerin endoteli, rete epitelyumu ve tunikadaki mezotel hücrelerinde identifiye edilir. Epididimal hücrelerde bulunmaz. Prepubertal testislerde sertoli hücreleri güçlü pozitifler. Prepubertal ve erişkin testisindeki benign germ hücreleri negatif boyanır. İntratübüler germ hücreli neoplazi (İTGHNU)'de ve tüm klasik seminomlarda güçlü olarak pozitif boyanırlar. Embriyonal karsinom vakalarının % 25'inden azında genellikle fokal pozitifdir. Koryokarsinomlar

genellikle negatif boyanırken diğ er germ hücreli tümörlerdeki izole sinsityotrofoblastik hücrelerde zayıf pozitiflik izlenebilir. Spermatositik seminomlarda genellikle negatif boyanırlar. D2-40 antikoru ayrıca oral kavite, akciğ er ve derinin skuamöz hücreli karsinomunda, granüloza hücreli tümörde ve mezotelyomada exprese edilir. D2-40 seminomlarda membranöz boyanma paterni gösterirken, embriyonal karsinomlarda ise daima fokal olarak tümör hücrelerinin apikal veya luminal yüzeylerini boyar. D2-40 antikoru seminomu testisin non-seminomatöz germ hücreli tümörlerinden ayırmada yararlı bir belirteçtir (23,24).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Şanlıurfa ilinde 2002–2010 yılları arasında testiste germ hücreli tümör tanısı almış, Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi ve Şanlıurfa Eğitim ve Araştırma Hastanesi Patoloji arşivinde bulunan tümü orşiektomi materyali 45 olgu çalışma kapsamına alındı.

Arşiv taraması yapılarak bu olgulara ait blok ve camlar arşivden çıkarıldı ve gerekli görülen bloklardan yeniden kesitler alındı. Elde edilen Hematoksilen-Eozin (H&E) boyalı preparatlar, retrospektif olarak histolojik tip, ve primer tümör evrelemesi yapmak için yeniden incelendi. Tümörün histolojik tiplendirilmesi 2004 yılı WHO sınıflandırmasına göre yapıldı. Mikst GHT'lerin saptanan komponentleri yüzde olarak oranlandı. Her bir olgunun histolojik tipi tanısal mikroskopik kriterlere göre ayrı ayrı tespit edildi. Ayırıcı tanı gerektiren özellikler vurgulandı. İHK çalışmasının tanı ve ayırıcı tanıdaki yeri tartışıldı.

İmmünohistokimyasal inceleme amacıyla, her bir olgunun histolojik değerlendirmesini en iyi yansıtan, nekrozsuz, tümör komşuluğunda İTGHNU varlığı ve seminifer tübül içeren preparatlar tercih edildi. Bu preparatların parafin bloklarından 4 mikrometre kalınlıkta kesitler yapılarak polilizin-L ile kaplı lamlara alındı. Çalışmamızda kullandığımız D2–40 (DakoCytomation, klon D2–40, N1607), CD 30 (DakoCytomation, klon Ber-H2, N1558) ve Alfafetoprotein (DakoCytomation, poliklonal, N1501) primer antikorları kullanıma hazır formdadır. Pozitif kontrol olarak D2–40 için lenfanjiom, CD 30 için Hodgkin Lenfoma ve Alfafetoprotein için ise karaciğer dokusu kesitleri kullanıldı. Her olgu için ayrılmış olan bu materyallere CD 30, D2–40 ve AFP'nin immunhistokimyasal yöntemle boyanması aşağıdaki yöntemle yapıldı:

(1) Tüm olgulardan İHK'sal çalışma için parafin bloklardan Poly-L-lysine ile kaplanmış lamlara “rotary mikrotom” ile 4 mikrometre kalınlıkta kesitler alındı. İHK boyama sistemi olarak “Avidin-biyotin yöntemi” kullanıldı.

(2) Kesitlerin alındığı lamalar 30 dakika süreyle 80°C derece etüvde deparafinize edildi.

(3) Kesitler üç seri ksilolde 15'er dakika ve yoğunlukları % 90 ile % 70 arasında değişen üç ayrı alkolde 5'er dakika bekletilerek deparafinizasyon tamamlandı. Alkolden çıkan kesitler distile suya alınıp 10 dakika yıkandı.

(4) Rehidrate edilen kesitler 5 dakika süreyle hidrojen peroksitte bekletildi ve distile suda yıkandı.

(5) 100 cc Sitrat Buffer solüsyonuna 1000 cc distile su ilave edilerek PH:6'lık sitrat buffer hazırlandı. CD 30 boyası için hazırlanan lamlar sitrat buffer içine alındı.

(6) Sitrat buffer içindeki lamlar mikrodalga sporuna yerleştirilerek mikrodalgada 850 watta 5 dakika, 500 watta 15 dakika bekletildi.

(7) Mikrodalgadan alınan lamlar sitrat buffer içinde soğumaya bırakıldı.

(8) Bir paket fosfat buffer (PBS) 1000cc distile su içinde PH=7 de eritildi.

(9) Soğuyan lamlar sitrat bufferden alınıp distile suda yıkandı. D2-40 ve AFP boyaları için distile suda bekleyen lamlar CD 30 için hazırlanan lamlarla birlikte PBS içine alındı.

(10) Lamlar iki seri halinde PBS içinde beşer dakika bekletildi.

(11) Lamların üzerindeki dokuların çevreleri "PAP Pen" kalemle çizildi,.

(12) Kurutma kâğıdı ile doku ve çevresi kurutuldu.

(13) Lamlar humidity chambere (kapaklı-nemli ortam) alındı.

(14) D2-40, CD 30 ve AFP boyası yapılacak dokuya Large Volum V Block solüsyonu damlatılarak ve 5 dakika bekletildi.

(15) Blok solüsyonundan çıkan lamlar tekrar PBS solüsyonunda 5 dakika bekletildi.

(16) Lamların üzerine CD 30, D2-40 ve AFP antikorlarından ikişer damla damlatıldı.

(17) 30-60 dakika bekletilip antikorlar kurutma kağıdına süzildükten sonra beşer dakika bekletilmek üzere 2 seri PBS içine alındı.

(18) PBS den alınan lamlar kurutma kâğıdı ile kurulandı.

(19) Lamların üzerine biotinylated link for streptavidin-HRP/AP (sarı renkli) damlatılarak 10-15 dakika bekletildi.

(20) Biotinylated link solüsyonu süzildükten sonra PBS de iki seri halinde beşer dakika bekletildi.

- (21) Lamlar kurutma kâğıdı ile kurutuldu.
- (22) Streptavidin-HRP solüsyonu (pembe renkli) damlatılıp 10-15 dakika bekletildi.
- (23) Streptavidin-HRP solüsyonu süzildükten sonra PBS de beşer dakika bekletildi.
- (24) DAB- substrat buffer solüsyonundan 1cc kapaklı kromojen şişesine alınıp üzerine bir damla DAB-kromojenden damlatıldı.
- (25) PBS içinden çıkarılan lamlar kurutulduktan sonra üzerine hazırlanan DAB+ kromojen solüsyonu damlatılıp 5-7 dakika bekletildi.
- (26) Kromojen lamlar üzerinden süzülüp hızlıca distile su ile yıkandı.
- (27) Mayer hematoxilen (H) içine alınan lamlar 1 dakika bekletildi.
- (28) H içinden çıkarılan lamlar distile su ile yıkandı.
- (29) Alkol serilerinden geçirilen lamlar etüvde kurutuldu.
- (30) Etüvden çıkarılan lamlar ksilolde bekletildikten sonra entellan damlatılıp lamelle kapatıldı.

3.1.Değerlendirme:

D2–40 ekspresyonunu değerlendirirken membranöz ve sitoplazmik boyanma esas alındı. Tümör hücrelerinde boyanma yoksa (-), % 5’inden az boyanma varsa 1 (+), % 5–25 arası boyanma varsa 2 (+), % 26–50 arası boyanma varsa 3(+), % 51–75 arası boyanma varsa 4 (+), % 76–100 arası boyanma varsa 5 (+) olarak kabul edildi (24).

CD 30 ekspresyonu değerlendirirken membranöz ve stoplazmik boyanma esas alındı. Tümör hücrelerinde boyanma yoksa (-), % 1–10 arasında boyanma varsa (+), % 11–50 arasında boyanma varsa (++) , % 50’den fazla boyanma varsa (+++) olarak kabul edildi (29).

AFP ekspresyonunu değerlendirirken tümör hücrelerinde sitoplazmik boyanmanın yoğunluğu ve miktarı esas alındı. Buna göre tümör hücrelerinde boyanma yoksa (-), % 1–10 arasında boyanma varsa (+), % 11–50 arasında boyanma varsa (++) , % 50’den fazla boyanma varsa (+++) olarak kabul edildi (118).

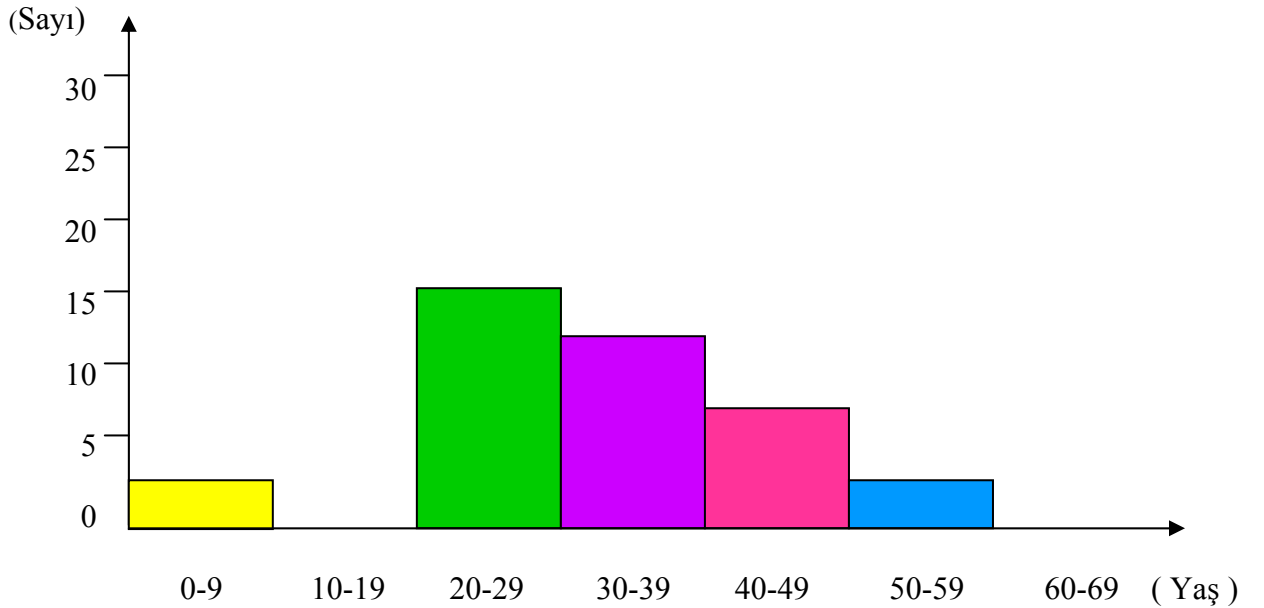
3.2.İstatistik:

Elde edilen immünohistokimyasal bulgulardan tanısal belirleyiciler olan D2-40, CD 30 ve AFP, ITGCNU ve tümörlerin histolojik tipleri ile karşılaştırıldı. Çalışmanın verileri SPSS (versiyon 11.0) paket programında Khi-kare testi kullanılarak değerlendirildi. Veriler tablolarda aritmetik ortalama, $\pm$ standart sapma, denek sayısı ve yüzdesi şeklinde belirtilip, $p < 0.05$ değerler anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

4.1. Genel Bulgular:

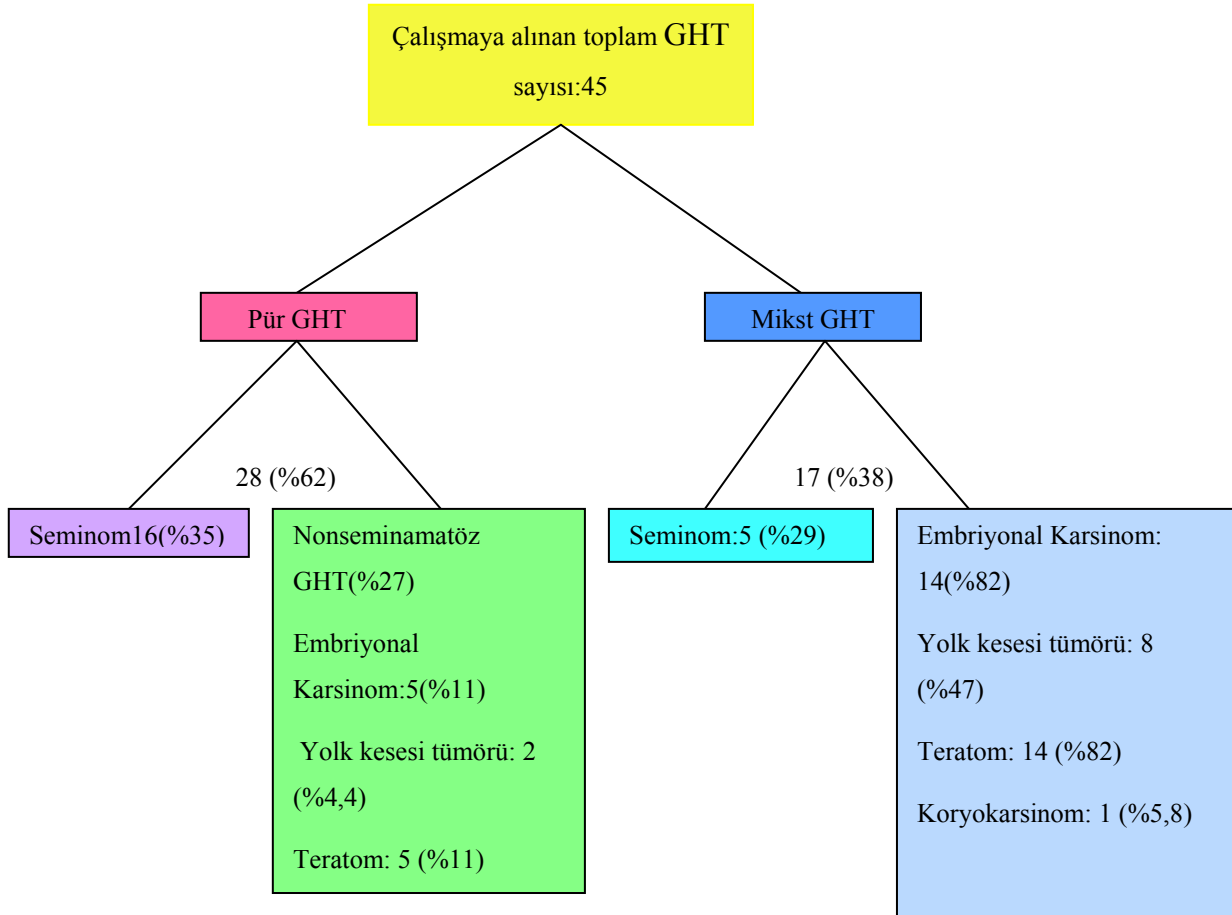
Çalışmaya alınan 45 germ hücreli tümör olgusunun yaşları 3–55 arasında olup yaş ortalaması $31,0 \pm 11,5$ yaş olarak bulunmuştur. Şekil 4.1’de olgularımızın yaş gruplarına göre dağılımı gösterilmiştir. Buna göre germ hücreli tümörlerin görülme yaşı 20–29 yaş arasında en sık 0–9 yaş grubunda ise en az sıklıkla izlenmiştir. Serimizdeki toplam 45 hastanın, 28’i (% 62) saf germ hücreli tümör, 17’si (% 38) ise mikst germ hücreli tümördü. Saf germ hücreli tümörlerin 16’sı seminom (% 35), 5’i embriyonal karsinom (% 11), 2’si yolk kesesi tümörü (% 4.4) ve 5’i teratom (% 11) dan oluşmaktaydı. Tümör komşuluğunda İTGHNU 22 (% 49) olguda izlendi. Saf ve mikst tümörler birlikte incelendiğinde seminom 21 (%46), embriyonal karsinom 19 (% 42) yolk kesesi tümörü 10 (% 22), teratom 19 (% 42) ve koryokarsinom 1 (% 2) olguda tespit edildi (Tablo 4.1 ve 4.2).



Şekil 4.1. Çalışma serimizi oluşturan 45 vakanın yaş dekadlarına göre dağılımları.

Tümör Tipi	Hasta Sayısı	Yüzdesi(%)
Seminom	16	% 35
Embriyonal Karsinom	5	% 11
Yolk Kesesi Tümörü	2	% 4,4
Teratom	5	% 11
Mikst Germ Hücreli Tümör	17	% 38

Tablo 4.1. Toplam 45 hastadan oluşan çalışma grubumuzun histolojik alt tipleri, olgu sayıları ve yüzdelere göre dağılımı.



Tablo 4.2. Toplam 45 hastadan oluşan testisin GHT' leri çalışma grubumuzun DSÖ'nün 2004 yılı düzenlemesi ışığında histolojik patern sayısına göre şematik dökümü.

Çalışma serimizdeki 17 vakada mikst GHT komponentleri incelendiğinde seminomlar 5 olguda % 10-90 oranında, embriyonal karsinom 14 olguda % 5-95 oranında, yolk kesesi tümörü 10 olguda % 5-40 oranında, teratomlar, 14 olguda % 5-80 oranında ve koryokarsinom 1 olguda % 90 oranında izlendi (Tablo 4.3).

Olgular	Seminom	Embriyonal karsinom	Yolk kesesi tümörü	Teratom	Koryokarsinom
1	% 10	% 90	-	-	-
2	-	-	% 40	% 60	-
3	-	% 60	% 15	% 25	-
4	% 30	% 40	% 30	-	-
5	% 90	-	-	% 10	-
6	-	% 30	-	% 70	-
7	-	% 60	% 40	-	-
8	% 15	% 70	-	% 15	-
9	-	% 30	% 40	% 30	-
10	-	-	-	% 10	% 90
11	-	% 90	-	% 10	-
12	-	% 70	-	% 30	-
13	-	% 95	-	% 5	-
14	% 35	% 25	% 15	% 25	-
15	-	%95	-	% 5	-
16	-	% 5	% 15	% 80	-
17	-	% 95	% 5	-	-

Tablo 4.3. Çalışmamızdaki 17 adet mikst GHT komponentlerinin yüzde oranlarına göre dağılımı.

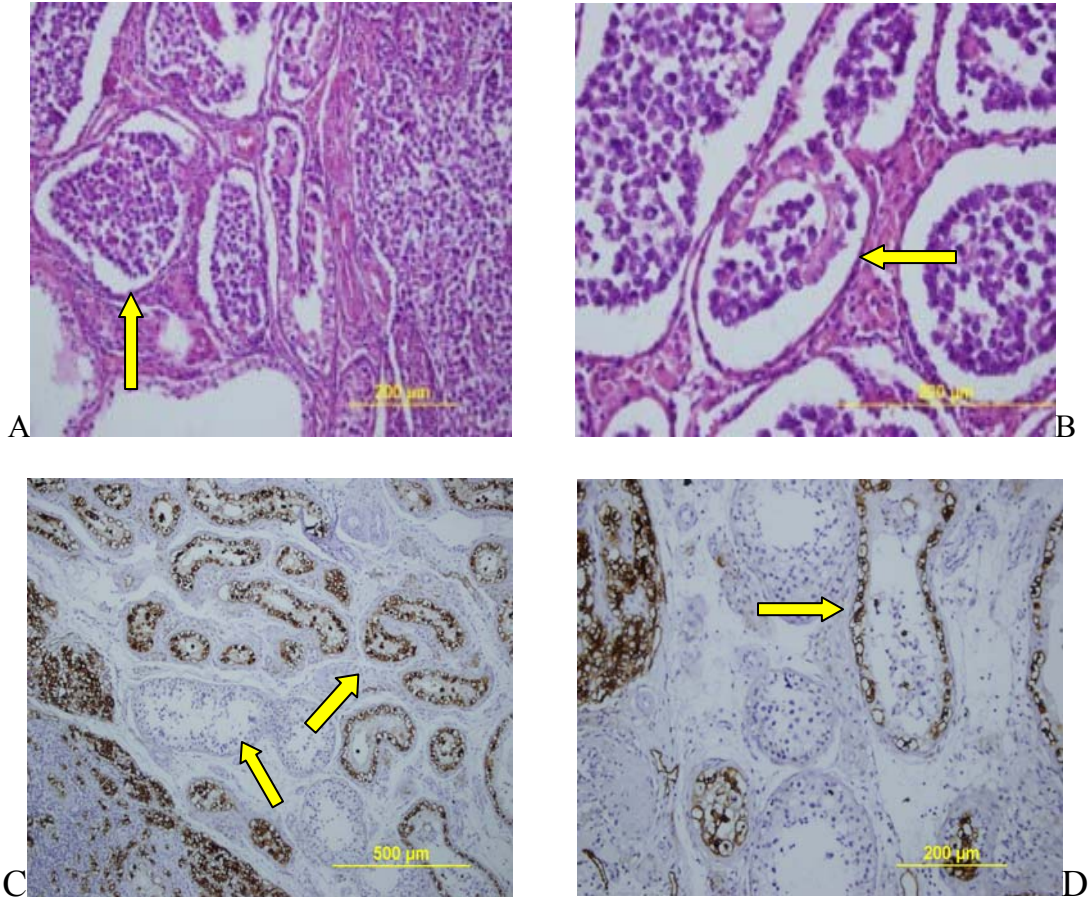
1. İntratübüler Germ Hücreli Neoplazi (İTGHNU) :

Çalışmamızda, 45 olgudan 22 (% 48)'inde tümör komşuluğunda İTGHNU saptandı. Diffüz ve fokal İTGHNU pür seminom olgularının 5'inde, embriyonal karsinom olgularının 4'ünde, teratomların 2'sinde mikst GHT'lerin 11'inde izlendi (Tablo 5).

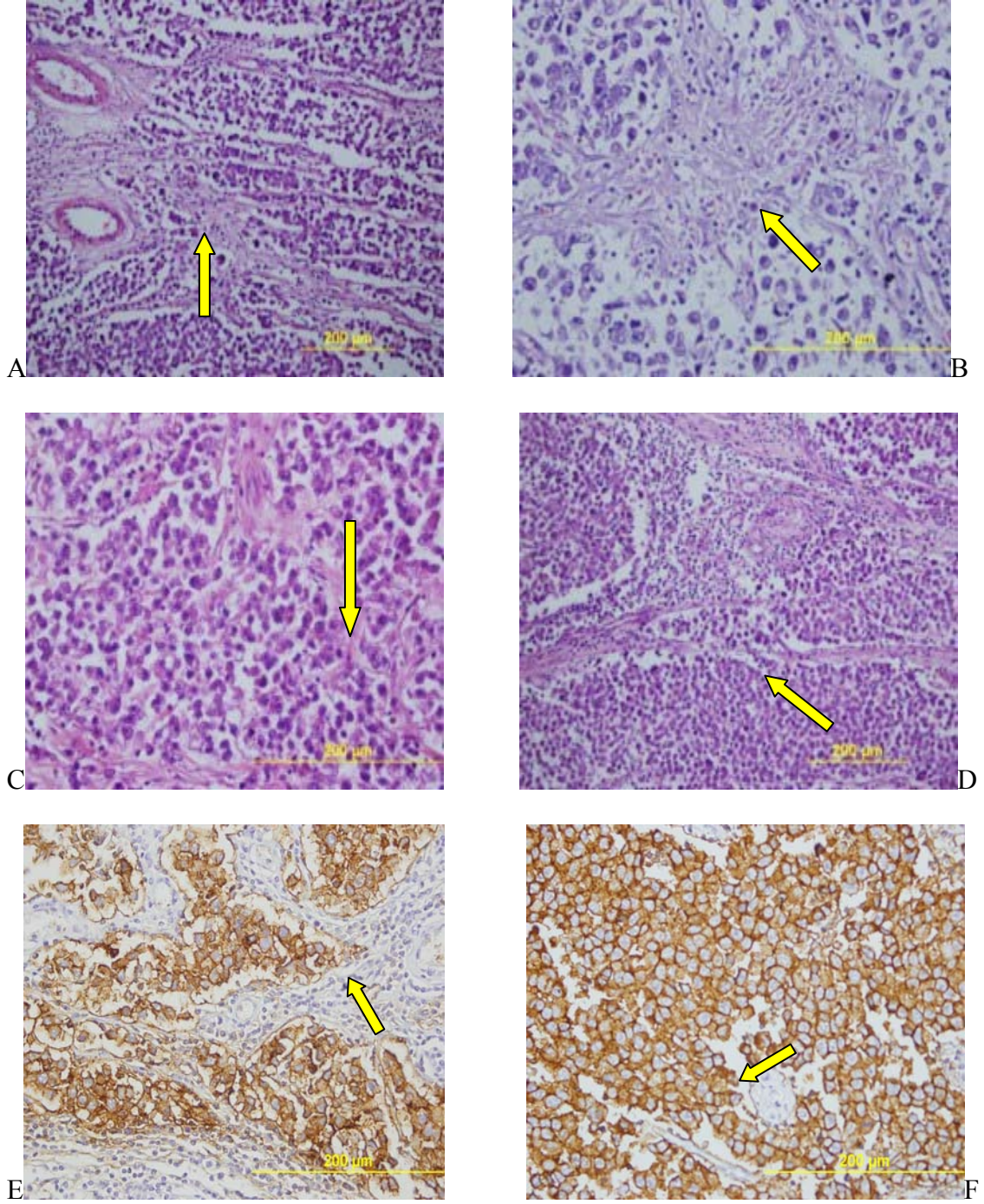
Olgular histopatolojik olarak incelendiğinde aşağıdaki mikroskopik bulgular dikkati çekti: **(a)** Testiste tümör komşuluğunda seminifer tübüllerin lümeninde tek sıralı atipik malign germ hücreleri izlendi. Malign germ hücreleri, normal spermatogonyumlardan daha büyüktü. **(b)** Nükleuslar hiperkromatik boyalı, büyük ve irregüler olup, bazılarında bir veya daha fazla belirgin nükleol mevcuttu. **(c)** Sitoplazmaları geniş, glikojenden zengin, PAS (+) ,berrak ve vakuollü idi. **(d)** Seminifer tübüllerin duvarı kalınlaşmış olup, hücreler karakteristik olarak yan yana tek sıralı nadiren bir den fazla sıralı idi. **(e)** Lezyon testisin tübüllerini diffüz veya fokal olarak tutmuştu. **(f)** Hücreler genellikle bazalde lokalize olup sertoli hücreleri arasında bulunmaktaydı. Lezyonlarda yer yer lenfosit ve plazma hücre infiltrasyonu izlendi. **(g)** Seminifer tübüllerde spermatogenez genellikle izlenmedi ve normal spermatosit, spermatid ve spermatozoa görülmedi (Şekil 4.1, A ve B). **(h)** Seminifer tübüllerde diffüz ve fokal İTGHNU içeren alanlarda D2–40 ile kuvvetli hücre membran boyanması izlendi (Şekil 4.2, C ve D).

2.Seminom:

Serimizde toplam 21 olgunun tümü klasik seminom olup, 16'sı pür, 5'i ise % 10 ile % 90 arasında değişen oranlarda mikst GHT komponenti idi. Olgularımız histopatolojik olarak incelendiğinde sıklık ve önem sırasına göre aşağıdaki mikroskopik bulgular dikkati çekti: **(a)** İnce fibröz septumlarla ayrılmış uniform görünümlü tabakalar, kordonlar veya kümeler şeklinde düzenlenmiş hücrelerden oluşan tümör dokusu izlendi (Şekil 4.3, A ve B). **(b)** Tümör hücre nükleusları büyük, regüler bir veya daha fazla nükleollü idi. Tümör hücrelerinde sitoplazma iyi sınırlı ve geniş olup yer yer berrak görünümde idi (Şekil 4.3, B ve C). **(c)** Mitoz sayısı değişkenlik göstermekte idi. **(d)** Lenfositlerin fibrovasküler septumdaki yerleşimine bağlı olarak tümör hücre grupları alveolar agregatlar, yuvalanmalar, kümeler şeklinde izlendi (Şekil 4.3, D). **(e)** Olgularımızdan 2 tanesinde solid alanların baskınlığı nedeniyle non-seminomatöz GHT'lerle ayırıcı tanı gerektirmiş ve immünohistokimyasal olarak D2–40 immün belirteciyle ayırım yapılmıştır. **(f)** D2–40 ile tümöral hücrelerde diffüz, güçlü komplet membran boyanması izlendi (Şekil 4.3, E ve F).



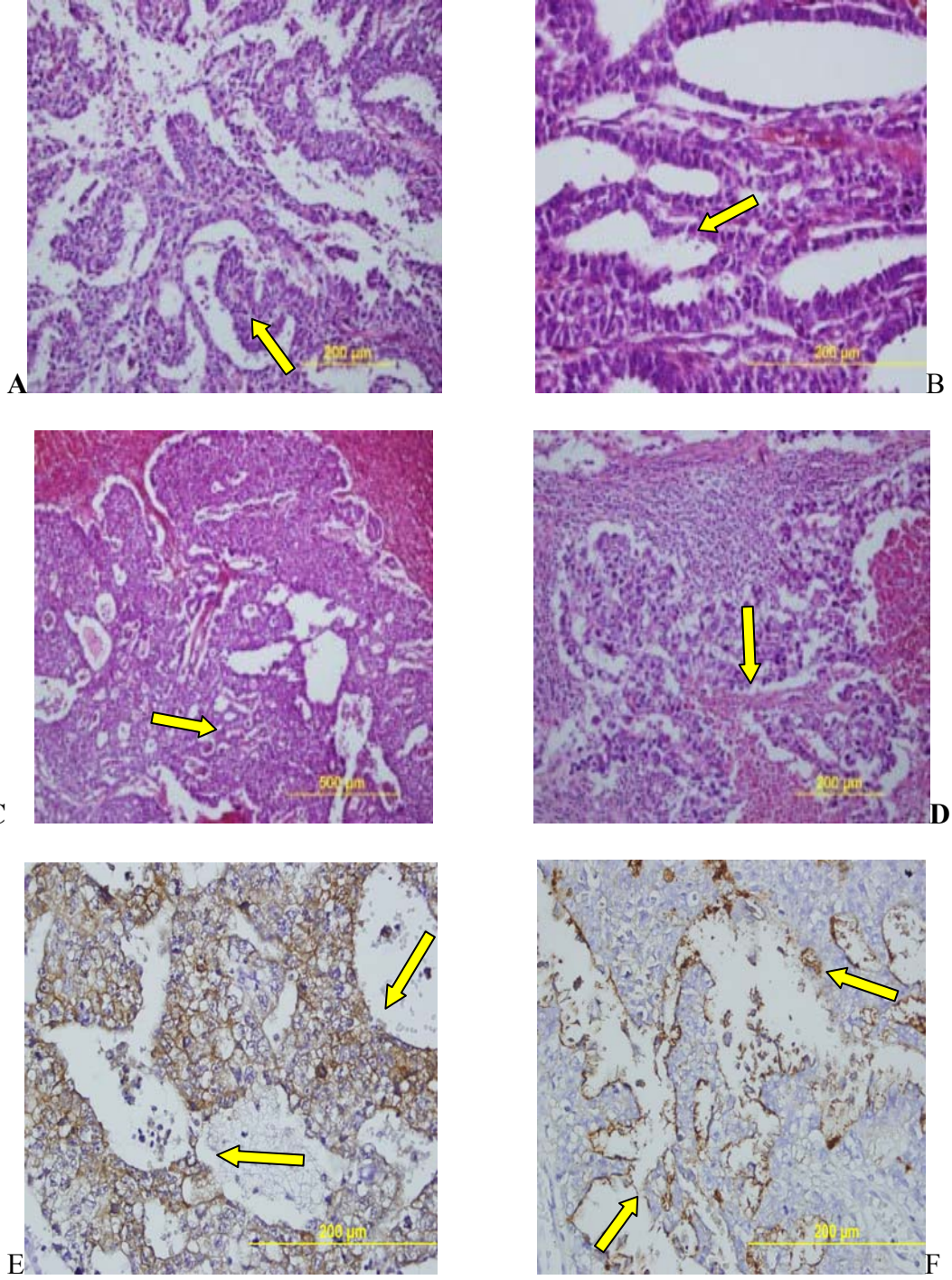
Şekil 4.2. A) Seminifer tübül duvarı kalınlaşmış olup hücreler karakteristik olarak yan yana tek sıralı nadiren birden fazla sıralı olabilir (oklar), (H&E, orijinal büyütme x200); B) Testiste tümör komşuluğunda seminifer tübüllerin lümeninde tek sıralı atipik malign germ hücrelerinden oluşan ITGHNU (oklar), (H&E, orijinal büyütme x400); C) D2–40 ile seminifer tübüllerde kuvvetli membran boyanmasının görüldüğü “diffüz boyanma” örneği (İHK, orijinal büyütme x100); D) D2–40 ile seminifer tübüllerde “fokal boyanma” örneği (İHK, orijinal büyütme x200).



Şekil 4.3. A ve B) İnce fibröz septumlarla ayrılmış uniform görünümlü tabakalar, kordonlar veya kümeler şeklinde düzenlenmiş hücrelerden oluşan tümör dokusu (oklar), (H&E,orijinal büyütme x200). **C)** Tümör hücrelerinde sitoplazma iyi sınırlı ve geniş olup içerdiği glikojen miktarına göre berraklaşır. Nükleus büyük, regüler bir veya daha fazla nükleollü olabilir (oklar), (H&E,orijinal büyütme x 400). **D)** Lenfositler folikül oluşturacak kadar yoğunlaşabilir. Arasında plazma hücreleri ve eozinofiller görülebilir (oklar), (H&E,orijinal büyütme x200). **E ve F)** Fibröz septumlarla ayrılmış ve tabakalar oluşturmuş seminom hücrelerinde D2-40 ile diffüz, güçlü komplet membran boyanması (oklar), (İHK, orijinal büyütme x400).

3.Embriyonal Karsinom:

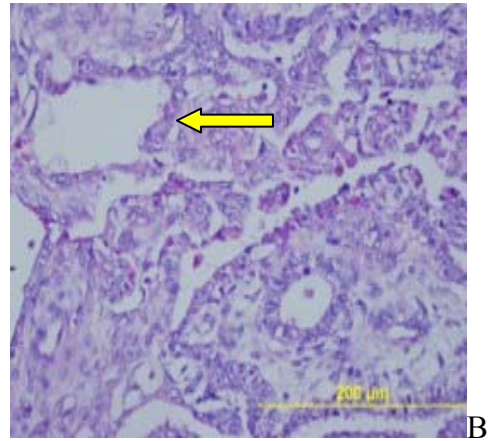
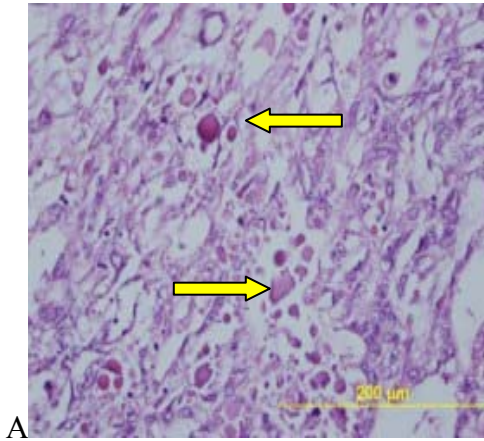
Serimizde 5'i pür GHT'lerden ve 14'ü mikst GHT'lerden gelen toplam 19 embriyonal karsinom olgusu mevcuttur. Mikst GHT'lerden gelen embriyonal karsinom komponenti oranları % 5 ile % 90 arasında değişmekte idi. Olgular histopatolojik olarak incelendiğinde sıklık ve önem sırasına göre aşağıdaki mikroskopik bulgular dikkati çekti: **(a)** Tümöral hücreler solid topluluklar gland benzeri yapılar ve fibrovasküler stroma içeren papiller yapılar oluşturmuyordu (Şekil 4.4, A ve B). **(b)** Tümör hücreleri büyük poligonal veya bazen kolumnar şekilli, büyük irregüler çoğunlukla veziküler, bazende hiperkromatik nükleuslu idi. Sitoplazma geniş, ince granüler yapıda ve yer yer berrak görünümde olup, arada küçük nekroz odakları mevcuttu (Şekil 4.4, C ve D). **(c)** Hücre sınırları belirsiz olup sıklıkla üst üste binme mevcuttu. Mitoz sıklığı. Bir veya daha fazla sayıda büyük irregüler nükleol mevcuttu ve nükleer membran düzgündü. **(d)** CD 30 immün belirteci ile yapılan çalışmada embriyonal karsinom hücrelerinde kuvvetli membran boyanması izlendi (Şekil 4.4, E). **(e)** D2–40 primer antikoru ile tümöral hücrelerin apikal ve lüminal yüzeyleri boyunca fokal membran boyanması görüldü (Şekil 4.4, F).

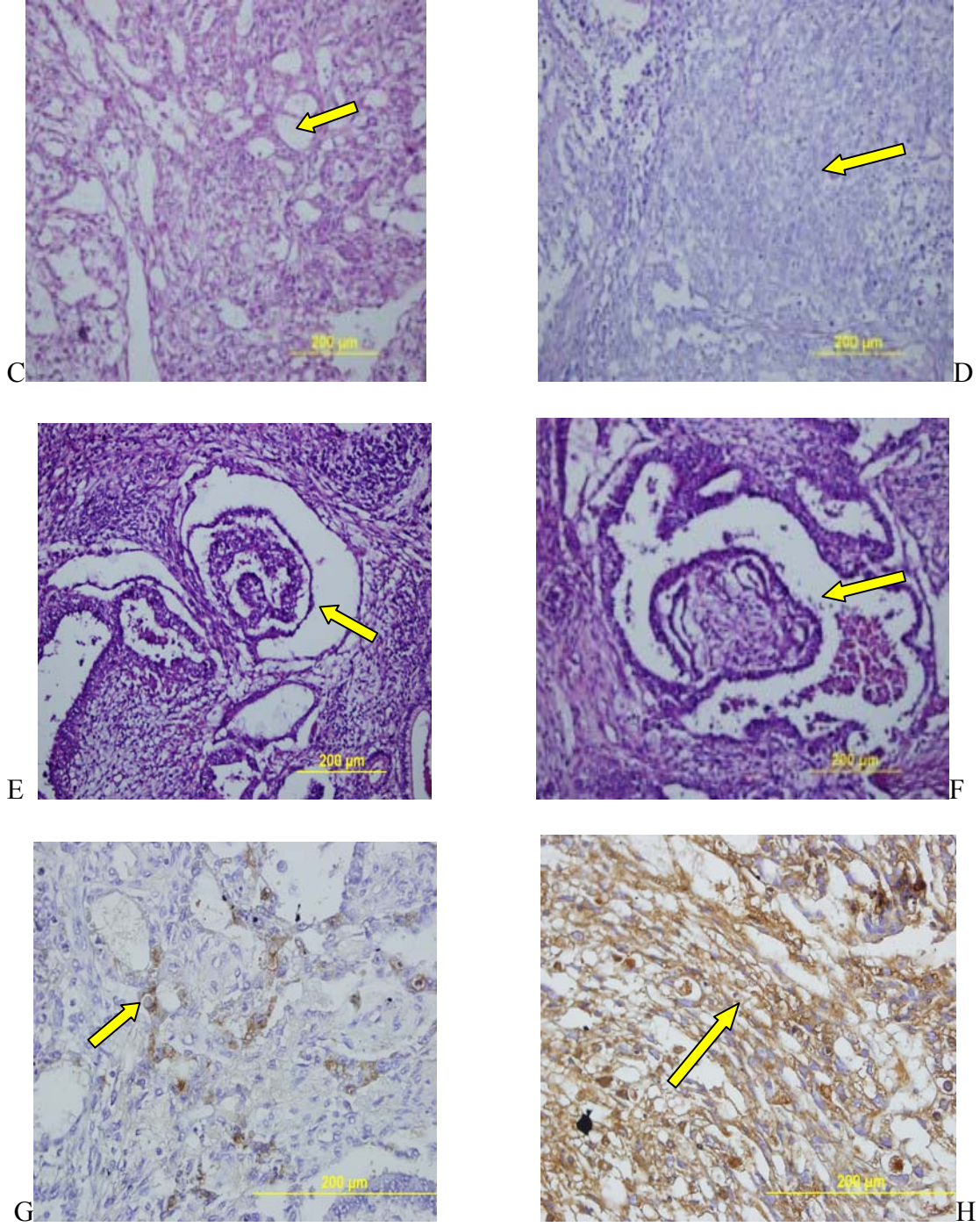


Şekil 4.4. A, B, C) Tümöral hücreler solid topluluklar gland benzeri yapılar ve fibrovasküler stroma içeren papiller yapılar oluşturabilir. (oklar), (H&E,orijinal büyütme x200). D)Veziküler nükleuslu belirgin nükleoluslu, sitoplazma sınırları seçilemeyen atipik hücrelerin oluşturduğu glandüler, solid alanlar ve arada küçük nekroz odakları içeren tümör dokusu (oklar), (H&E,orijinal büyütme x400). E) Embriyonal karsinom hücrelerinde CD 30 ile kuvvetli hücre membran boyanması (oklar), (İHK, orijinal büyütme x400). F) D2–40 primer antikorı ile, tümöral hücrelerin apikal ve lümenal yüzeyleri boyunca fokal membran boyanması izlenmektedir (oklar), (İHK, orijinal büyütme x 400).

4.Yolk Kesesi Tümörü:

Serimizdeki saf germ hücreli tümörlerin 2'si pür yolk kesesi tümörü olgularından oluşmaktaydı. Mikst GHT'lerin ise 8'inde oranları % 5 ile % 40 arasında değişen yolk kesesi tümörü komponenti mevcuttu. Olgular histopatolojik olarak incelendiğinde sıklık ve önem sırasına göre, aşağıdaki mikroskopik bulgular dikkati çekti: **(a)** Miksomatöz bir stromada tek tek ince kordonlar ve trabeküller oluşturmuş vakuollü hücreler mevcuttu. İntra ve ekstrasitoplazmik yerleşmiş PAS pozitif boyalı, yuvarlak görünümli hiyalin globüller izlendi (Şekil 4.5, A ve B). Solid ve mikrokistik yapıların yer aldığı tümör dokusu alanları gözlemlendi (Şekil 4.5, C-D). **(b)** Tümör hücreleri küçük sıkıştırılmış görünümde olup vakuollerini eozinofilik sekresyon içeriyordu. Berrak sitoplazmalı, nükleusu belirgin, küboidal–yassı neoplazik hücrelerle çevrilmiş fibrovasküler bir kor ve çevresinde ekstrasellüler boşluklar olarak şekillenen “Schiller-Duval” cisimciği dikkati çekti (Şekil 4.5, E-F). **(c)** İmmünohistokimyasal olarak tümör hücre sitoplazmalarında ve bazı hiyalin globüllerde AFP ile fokal olarak reaktivite gözlemlendi (Şekil 4.5, G ve H).

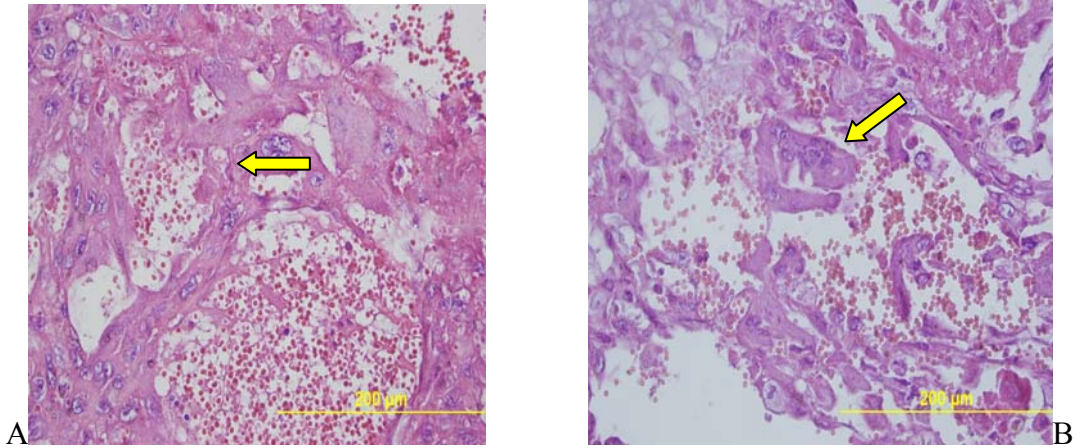




Şekil 4.5. **A)** İntra ve ekstrasitoplazmik yerleşmiş PAS pozitif boyalı, yuvarlak görünümlü hiyalin globüller (oklar), (H&E, orijinal büyütme x400). **B, C, D)** Solid ve mikrokistik alanların yer aldığı tümör dokusu (oklar), (H&E, orijinal büyütme x400). **E, F)** Berrak sitoplazmalı, nükleusu belirgin, küboidal–yassı neoplazik hücrelerle çevrilmiş fibrovasküler bir kor ve çevresinde ekstrasellüler boşluklar olarak şekillenen “Schiller-Duval” cisimciği (oklar), (H&E, orijinal büyütme x200). **G ve H)** Tümör hücre sitoplazmalarında ve bazı globüllerde AFP immün belirteci ile fokal boyanma alanları izlenmektedir (oklar), (İHK, orijinal büyütme x 400).

5.Koryokarsinom:

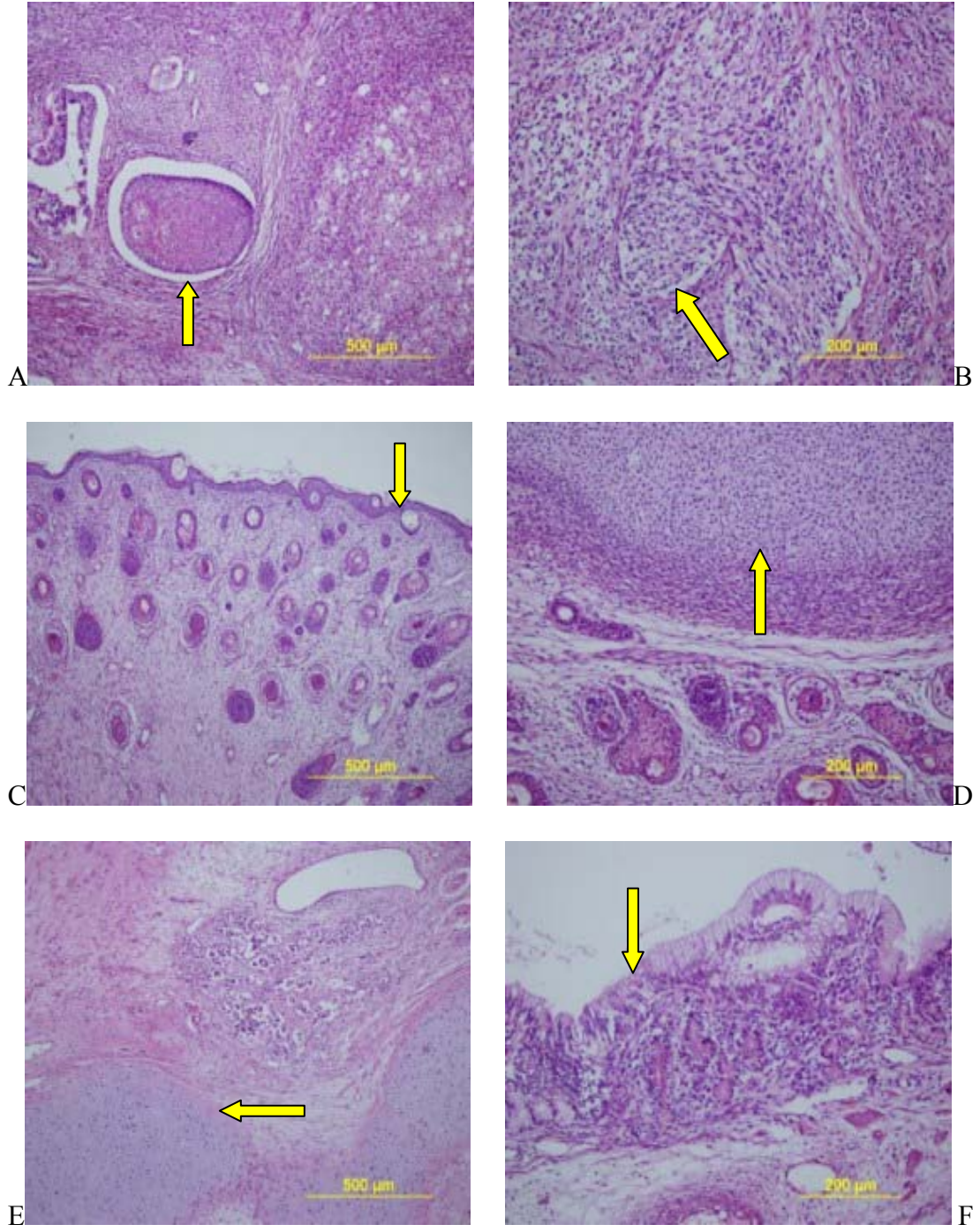
Serimizde saf formda hiç koryokarsinom olgusu izlenmedi. Mikst germ hücreli tümör komponenti olarak ise % 90 oranında koryokarsinom içeren 1 adet olgu mevcuttu. Olgu histopatolojik olarak incelendiğinde aşağıdaki mikroskopik bulgular dikkati çekti: **(a)** Hemorajik ve nekrotik bir zeminde çeşitli oranlarda trofoblastik hücrelerin karışımından oluşan tümör dokusu izlendi. **(b)** Sinsityotrofoblastik hücreler sıklıkla multinükleer koyu eozinofilik yada amfofilik sitoplazmalı tipik olarak birkaç büyük irregüler şekilli hiperkromatik ve sıklıkla benekli görünümlü nükleus içermekte idi. Sitoplâzmalarında sıklıkla eritrosit veya pembe sekresyon içeren bir lakün bulunuyordu (Şekil 4.6, A ve B). **(c)** Sitotrofoblastik hücreler soluk berrak sitoplazmalı tek irregüler nükleuslu, bir veya iki belirgin nükleollü idi. **(d)** Tümör çevresi seminifer tübüllerde yaygın olarak İTGHNU odakları mevcuttu.



Şekil 4.6. A ve B) Hemorajik ve nekrotik zeminde çeşitli oranlarda sinsityotrofoblastik, sitotrofoblastik ve intermediate trofoblastik hücrelerin karışımından oluşan tümör dokusu izlenmektedir (oklar) (H&E, orijinal büyütme x 400).

6) Teratom:

Serimizdeki saf germ hücreli tümörlerin 5'i (% 11) pür teratom olgularından oluşmaktaydı. Mikst GHT'lerin ise 13'ün de (% 76) teratom komponenti mevcuttu. Olgular histopatolojik olarak incelendiğinde aşağıdaki bulgular dikkati çekti: **(a)** Fibröz stromada kıkırdak adacıkları arasında immatür glandlardan oluşan tümör dokusu izlendi; Keratinize ve nonkeratinize skuamöz epitelyum, nöral ve glandüler yapıları içeren iyi diferansiye matür doku tipleri mevcuttu (Şekil 4.7, A, B, C, D) **(b)** En yaygın komponent mezodermal dokular ve kas dokusu idi (Şekil 4.7, E ve F). **(c)** Tümörde düzensiz gelişim, sitolojik atipi, yaygın mitoz, tümör komşuluğunda İTGHNU yanı sıra testiküler atrofi sık olarak gözlemlendi.



Şekil 4.7. A, B, C) Keratinize ve nonkeratinize skuamöz epitel ile fibröz bağ dokusundan oluşan tümör dokusu (oklar), (H&E, orijinal büyütme x100); D, E ve F) Fibröz stromada kıkırdak adacıkları arasında immatür glandlardan oluşan tümör dokusu. (oklar) (H&E, orijinal büyütme x200).

4.2. İmmünohistokimyasal Bulgular:

Tümör komşuluğunda diffüz veya fokal İTGHNU izlenen ya da izlenmeyen seminifer tübüllerde D2–40 ekspresyonu Tablo 4.4, Tablo 4.5 ve Şekil 4.2’de verilmiştir. Buna göre D2–40 ile tümör komşuluğunda difüz İTGHNU içeren seminifer tübüllerde (% 100) (+++++) kuvvetli hücre membran boyanması izlendi. On yedi fokal İTGHNU içeren tümörden 4’ü (% 23) (+), 6’sı (% 35) (++), 7’si (% 41) (+++++) oranında boyandı. Yirmi üç İTGHNU içermeyen seminifer tübülün tamamı (% 100) (negatif) boyandı.

Elde edilen verilere istatistiksel analiz yapıldı. Buna göre, komşu testis dokusunda D2–40 ile (+) boyanma tümöre komşu testis dokusunda fokal İTGHNU alanları içeren tümörle İTGHNU odakları içermeyen tümör arasında farklılık anlamsız bulundu ($p>0.05$). D2–40 ile (++) boyanan difüz ve fokal İTGHNU içeren ve içermeyen tümörler arasındaki farklılık anlamsız bulundu ($p>0.05$). D2–40 ile (+++++) boyanma yönünden difüz İTGHNU içeren ve İTGHNU alanları içermeyen tümörler arasında ve fokal İTGHNU alanları içerenlerle İTGHNU içermeyen tümörler arasında farklılık anlamlı bulundu ($p<0.05$). D2–40 ile boyanmayan tümörlerde, İTGHNU içeren tümörler ile içermeyen tümörler arasında farklılık anlamlı bulundu ($p<0.05$).

İTGHNU tipi	D2–40 ile diffüz boyanma	D2–40 ile fokal boyanma
Seminom	2	3
Embriyonal Karsinom	-	4
Teratom	1	1
Diğerleri	2	9
Toplam	5	17

Tablo 4.4. İTGHNU saptanan 22 olgumuzun histolojik alt tiplere göre dağılımları ve D2–40 immün belirteci ile değerlendirilmesi.

Tümör komşuluğunda ITGCNU varlığı	D2-40					
	Negatif	(+)	(++)	(+++)	(++++)	(+++++)
Diffüz alanlarda n=5	-	-	-	-	-	5(%100)
Fokal alanlarda n=17	-	4(%23)	6(%35)	-	-	7(%41)
Negatif n=23	23(%100)	-	-	-	-	-
TOPLAM n=	23(%51)	4(%8.8)	6(%13)	-	-	12(%26)

Tablo 4.5. Tümör komşuluğunda İTGHNU içeren 22 olguda, seminifer tübüllerde D2-40 ekspresyonunun sayı ve yüzde oranlarına göre dağılımı.

Tümörlerin histolojik tipleri ile D2-40 ekspresyonu değerlendirildi (**Tablo 4.6**). Buna göre D2-40, 21 seminom olgusunun tamamında (% 100) (+++++) boyandı.

On dokuz embriyonal karsinom olgusunun 9'u (% 47) (+), 4'ü (% 21) (++) boyandı; 6'sı (% 31) ise boyanmadı.

On yolk kesesi tümörünün 5'i (% 50) (+), 1'i (++) boyandı; 4'ü (% 40) boyanmadı. (+++), (++++), ve (+++++) boyanma izlenmedi.

On dokuz teratom olgusunun 6'sı (% 31) (+), 2'si (% 10) (++) boyandı; 11'inde (% 57) boyanma izlenmedi. Tümörlerde (+++), (++++), ve (+++++) boyanma görülmedi.

Bir koryokarsinom olgusunda (% 100) D2-40 ile boyanma izlenmedi.

Boyama oranına göre en sık boyanan tümör tipleri karşılaştırıldığında; seminom olgularının tamamında (% 100) (+++++) boyanma en yüksek oranda izlendi.

Elde edilen verilere istatistiksel analiz yapıldığında D2-40 ile (+) boyanan tümörlerde, EK ile YST, EK ile teratom, EK ile koryokarsinom, YST ile koryokarsinom arasında farklılık anlamlı idi ($p=0.002$). D2-40 ile (++) boyanan tümörlerde, EK ile YST, EK ile teratom, EK ile koryokarsinom, YST ile koryokarsinom arasında farklılık anlamlı idi ($p=0.002$).

YST teratom arasında farklılık anlamsız idi ($p=0,350$). D2–40 ile (+++++) boyanma sadece seminomda izlendi. Seminom ile diğer tümörler arasında farklılık anlamlı bulundu ($p=0,002$).

Tümör tipleri	D2–40					
	Negatif	(+)	(++)	(+++)	(++++)	(+++++)
Seminom (n=16+5)	-	-	-	-	-	21(%100)
Embriyonal karsinom (n=5+14)	6 (%31)	9 (%47)	4 (%21)	-	-	-
Yolk kesesi tümörü (n=2+8)	4(%40)	5(%50)	1(%10)	-	-	-
Teratom (n=5+14)	11(%57)	6(%31)	2(%10)	-	-	-
Koryokarsinom (n=1)	1(%100)	-	-	-	-	-

Tablo 4.6.Tümör tiplerine göre D2–40 ekspresyonu

Tümörlerin histolojik tipleri ile CD 30 ekspresyonu değerlendirildi (Tablo 4.7).

Buna göre 21 seminom olgusunun tamamında (% 100) CD 30 ile boyanma izlenmedi.

On dokuz EK olgusunun 3 'ünde (% 15) (+), 8 'inde (% 42) (++) , 4'ü (% 21) (+++) boyandı; 4' ünde (% 21) boyanma izlenmedi.

On YST'nün tamamında (% 100) CD 30 ile boyanma izlenmedi.

On dokuz teratom olgusunun 1'i (% 5.2) (+), 1'i (% 5.2) (++) boyanırken, 17'sinde (% 89) boyanma olmadı.

Bir koryokarsinom olgusunda (% 100) CD 30 ile boyanma izlenmedi.

Boyanma oranına göre en sık boyanan tümör tipleri karşılaştırıldığında; EK olgularının 15'inde (% 78) boyanma en yüksek oranda izlendi.

Elde edilen verilere istatistiksel analiz yapıldığında CD 30 ile (+) boyanan tümörlerde, EK ile YST, EK ile teratom, EK ile koryokarsinom arasında farklılık anlamlı idi ($p=0.001$). YST ile koryokarsinom ve YST ile teratom arasında farklılık anlamsız idi ($p=0,328$). CD 30 ile (++) boyanan tümörlerde, EK ile YST, EK ile teratom, EK ile koryokarsinom arasında farklılık anlamlı idi ($p=0,001$). YST ile koryokarsinom ve YST ile teratom arasında farklılık anlamsız idi ($p=0,221$). CD 30 ile (+++) boyanma sadece EK'da izlendi. EK ile diğer tümörler arasında (+++) boyanma arasında farklılık anlamlı bulundu ($p=0,001$).

Tümör tipleri	CD 30			
	Negatif	(+)	(++)	(+++)
Seminom (n=16+5)	21(%100)	-	-	-
Embriyonal karsinom (n=5+14)	4(%21)	3(%15)	8(%42)	4(%21)
Yolk kesesi tümörü (n=2+8)	10(%100)	-	-	-
Teratom (n=5+14)	17(%89)	1(%5.2)	1(%5.2)	-
Koryokarsinom (n=1)	1(%100)	-	-	-

Tablo 4.7. Histolojik tiplere göre testisin GHT'lerinde CD 30 ekspresyonu.

Tümörlerin histolojik tipleri ile AFP ekspresyonu değerlendirildi (Tablo 4.8).

Buna göre 21 seminom olgusunun tamamında (% 100) AFP ile boyanma izlenmedi.

On dokuz EK olgusunun 3 'ünde (% 15) (+), 1 'inde (% 5) (++) boyanma gözlemlendi; 15' inde (% 78) boyanma izlenmedi.

On YST'nün 4 'ünde (% 40) (+), 3 'ünde (% 30) (++) ve 1 'inde(% 10) boyanma gözlemlendi; 2'sinde (% 20) AFP ile boyanma izlenmedi.

On dokuz teratom olgusunun 6'sı (% 31,5) (+), 2'si (% 10,5) (++) boyanırken, 11'inde (% 57) boyanma olmadı.

Bir koryokarsinom olgusunda (% 100) AFP ile boyanma izlenmedi.

Boyanma oranına göre en sık boyanan tümör tipleri karşılaştırıldığında; yolk kesesi olgularının tamamında 8'inde boyanma en yüksek oranda izlendi.

Elde edilen verilere istatistiksel analiz yapıldığında AFP (+) boyanan tümörlerde EK ile YST, EK ile teratom, YST ile teratom arasında farklılık anlamsız idi ($p=0,382$). AFP (++) boyanan tümörlerde YST ile EK, YST ile teratom arasındaki farklılık anlamlı bulundu ($p=0,002$). AFP ile (+++) boyanma sadece YST'ünde izlendi ve diğer tümörler arasında (+++) boyanma arasında farklılık anlamlı bulundu ($p=0,002$). AFP ile boyanmayan tümörler arasında farklılık anlamsız idi ($p=0,272$).

Tümör tipleri	Alfa fetoprotein			
	Negatif	(+)	(++)	(+++)
Seminom (n=17+5)	21(%100)	-	-	-
Embriyonal karsinom (n=5+19)	15 (%)	3 (%)	1(%)	-
Yolk kesesi tümörü (n=2+8)	2 (%20)	4(%40)	3(%30)	1(%10)
Teratom (n=5+14)	11 (%5.7)	6(%31.5)	2 (%10.5)	-
Koryokarsinom (n=1)	1 (%100)	-	-	-

Tablo 4.8. Testisin GHT'lerinde histolojik tiplere göre AFP ekspresyonu.

5. TARTIŞMA

Testisin malign neoplazileri erkeklerde görülen tüm malign tümörlerin % 1–1,5'ini oluşturur (1). Testisin GHT'leri histogenetik olarak ana fonksiyonel hücre olan germ hücrelerinden köken alır ve tüm testis tümörlerinin % 90-95' ini oluştururlar (1,2).

Testisin seminomatöz ve non-seminomatöz GHT'leri aynı etyolojik faktörlerle değerlendirilmektedir (5). Testis kanserleri etyolojisinde çeşitli çevresel, hormonal ve genetik faktörler suçlanmaktadır (6,7). Kriptorşidizm, düşük doğum ağırlığı, küçük gestasyonel yaş, yüksek anne yaşı, yenidoğan sarılığı ve intrauterin gelişme geriliği eksojen östrojenik ve antiandrojenik madde maruziyeti, immünsüpresif ve renal transplant hastaları ile testiküler kanser arasında değişik düzeylerde ilişkiler gösterilmiştir (5-8). Çalışmamız retrospektif olduğundan ve klinik verilerimizin tamamını patoloji raporlarından elde etmemiz nedeniyle etyolojik faktörler değerlendirilememiştir.

Testis tümörlerinin tümü göz önüne alındığında, ortalama görülme yaşı 30 yaştır (9). Çalışmamızdaki 45 germ hücreli tümör olgusunun yaşları 2–55 arasında olup, yaş ortalaması $31,00 \pm 11,50$ yaş değeri olarak saptandı. Bulgularımız olguların yaşları özelliğinde literatürle uyumludur.

Testisin GHT'lerinin büyük bir kısmı İTGHNU'lerden köken alır. Seminom ve EK olgularında, YST, teratom ve koryokarsinom olgularına göre İTGHNU daha sık görülür (41). Çalışmamızda 45 olguda komşu testis dokusu İTGHNU varlığı yönünden incelendi. Diffüz ve fokal İTGHNU varlığı, serimizdeki 22 olguda izlendi. İTGHNU görülme oranı % 48 olarak bulundu ve histolojik alt tiplere göre dağılımları 5'i pür seminom, 4'ü EK, 2'si teratom ve 11'i mikst GHT'ler şeklinde idi. Mikroskopik olarak İTGHNU hücreleri normal spermatogonyumlardan daha büyük, iri-düzensiz nükleuslu ve multipl nükleollü idi. Hücreler genellikle bazalde lokalize olup sertoli hücreleri arasında bulunmaktaydı (42,43). Yakın zamanlarda yapılan bazı çalışmalarda İTGHNU'lerin saptanmasında D2–40 monoklonal

antikorumun yüksek sensitiviteye sahip olduğu belirtildi (9). Biermann ve ark. (20) 28 metastatik seminom, 2 pineal germinom ve 10 primer testis neoplazmında OCT-3/4, PLAP, D2-40, AP-2gama ve CD-117 dağılımı ile ilgili yaptıkları çalışmada, İTGHNU ve seminomlarda D2-40 ile güçlü pozitiflik görüldü. Buna göre çalışmada D2-40'ın İTGHNU ile primer ve metastatik seminomların tanısında spesifik bir immün belirteç olduğu ileri sürüldü. Marks ve ark. (119) 21 seminom, 1 EK ve 13 mikst GHT olgusunda tümör komşuluğundaki İTGHNU'lerde D2-40 onkofetal antikorumun dağılımını ve ekspresyonunu incelediler ve tamamında (% 100) uniform membran boyanması gözlediler ve D2-40'ın İTGHNU'ların tanısında yararlı bir immün belirteç olduğunu vurguladılar (119). Bizim çalışmamızda da, mikroskopik inceleme ile 5 olguda İTGHNU varlığı saptanırken, İHK'sal olarak D2-40 monoklonal antikor ile 22 olguda İTGHNU varlığı saptandı. Çalışmamızda D2-40 ile 5 diffüz İTGHNU içeren tümörden 5'i (% 100) (+++++) boyandı. On yedi fokal İTGHNU içeren tümörden 4'ü (% 23) (+), 6'sı (% 35) (++), 7'si (% 41) (+++++) oranında hücre membran boyanması gösterdi. İTGHNU içermeyen 23 olgunun seminifer tübülün tamamı (% 100) negatif boyandı. CD 30 ve AFP ile İTGHNU içeren ve içermeyen seminifer tübüllerin hiçbirinde boyanma izlenmedi. Elde edilen verilere istatistiksel analiz yapıldı. Buna göre, istatistiksel olarak tümöre komşu testis dokusunda İTGHNU içeren ve içermeyen seminifer tübüllerin ayrımında D2-40 primer antikorumun boyanma derecesi arasındaki ilişki anlamlı bulundu ($p=0.002$). Buna göre D2-40, İTGHNU varlığını değerlendirmede yaygın olarak histopatolojik bulgularımızı desteklemektedir. Ayrıca H-E ile gözden kaçan alanlarda D2-40 immün belirtecinin pozitifliği bu antikorum tanısındaki önemini vurgulamaktadır.

Testis tümörlerinin sınıflamasında en çok kabul gören, DSÖ tarafından 2004 yılında yeniden düzenlenen sınıflama sistemi olmuştur. Buna göre testisin GHT'leri; (a) tek tip histolojik elemanlardan meydana gelen "pür / saf GHT'ler", ve (b) birden fazla tip histolojik elemanlardan meydana gelen "mikst GHT'ler" olarak 2 gruba ayrılmıştır. Testisin GHT'lerin yaklaşık % 40'ını pür / saf GHT'ler ve % 32-54'ünü mikst GHT'ler oluşturur. Saf GHT'ler 6 alt başlığa ayrılmakta olup bunlar seminom, spermatositik seminom, EK, YSK, koryokarsinom ve teratomdurlar. Mikst GHT'ler ise spermatositik seminom hariç, saf paternlerin tüm kombinasyonlarından meydana gelir (12,13). Serimizdeki 45 olgunun 28'i (% 62) saf, 17'si (% 38) mikst GHT'den oluşmakta olup, dağılım oranlarımız literatürle uyumluluk göstermektedir.

Saf seminom histolojik alt tipi tüm GHT'lerin % 35-50'sini oluşturduğu gibi, ayrıca % 15-59 oranında da mikst GHT'lerin komponenti olarak bulunur. Bu oranlarla seminom, testis tümörleri arasında en sık görülen histolojik alt tipi oluşturur (15). Çalışmamızda seminom 45 vakanın 16'sinde (% 35) saf seminom formunda iken, 5 vakada (% 29) mikst GHT'lerin bir komponenti olarak izlendi, fakat spermatositik seminom olgusu mevcut değildi. Seminomların, özellikle mikst GHT varlığında, diğer alt tiplerin solid alanlarının olması durumunda histolojik tanısını koymada güçlüklerle karşılaşılır. Klasik seminomların ayırıcı tanısında bulunan neoplaziler lenfomalar, EK, YST, koryokarsinom ve seminomdan ayrı bir antite olarak ele alınması gereken spermatositik seminom olup, yalnız idyopatik granülomatöz orşit tümör dışı lezyon olarak bazen yanlışlara yol açabilmektedir (16,17). Seminomlarda bazen görülen interstisyel büyüme paterni, özellikle lenfomayla karışabilir, ve bu durumda ayırım için D2-40 ve lökosit common antigen (LCA) primer antikoru çalışılması gerekebilir. Ayrıca lenfomalarda fibrovasküler septaların ve granülomların olmayışı, tümör hücrelerinin nükleuslarında overlapping bulunmayışı ve sıklıkla spermatik kordun tutulumu, ayırıcı tanıda yararlanılan özelliklerdir. Seminomlarda ek olarak tümör komşuluğunda İTGHNU bulunması, en önemli histopatolojik bulgulardandır (18-21). İmmünohistokimyasal olarak İTGCNU alanlarının ve seminom hücrelerinin D2-40 ile yaygın olarak pozitif boyanma göstermeleri ile lenfomadan ayırıcı tanısı yapılabilir (9,24).

Histolojik olarak solid alanların varlığında klasik tip seminom ile EK arasında ayırıcı tanı yapılması gerekebilir (11). Seminomlarda görülen lobüler dizilim, fibrovasküler septalar, lenfositler ve granülomlar, değişen oranlarda EK'da da görülebilmektedir. Ayırıcı tanıda daha kaba kromatin yapısı, büyük düzensiz nükleolus, sık ve atipik mitozlar, tümör hücrelerinde overlapping, hücre sınırlarının belirgin olmayışı ve amfofilik sitoplazma gibi sitolojik özellikler işe yarar (12). Ayrıca bazen fiksasyon artefaktı nedeniyle seminomda EK'a benzer dizilimler görülebilmektedir (11). Çalışmamızdaki seminom ve EK olgularını ayırmada histopatolojik tanı kriterleri yanında, immünohistokimyadan da yararlandık. D2-40 primer antikoru ile seminomlar % 100 oranında güçlü membranöz, ve EK'ler % 68 oranında zayıf membranöz boyandı. Literatürde seminomlarda D2-40 dağılım ve ekspresyonunu Yu ve ark. (24) % 90 oranında, Lau ve ark. (23) % 100 oranında, Marks ve ark. (119) % 98 oranında, Bailey ve ark. (120) % 100 oranında, Kato ve ark. (121) % 90 oranında bildirmişlerdir. Aynı çalışmalarda EK'lar da D2-40 primer antikoru ile sırası ile % 31 (24), % 29 (23) ve % 69 (119) oranlarında apikal ve lümenal yüzeylerinde fokal pozitif boyanma bildirildi, fakat

Kato ve ark. (121) hiç boyanma gözlenmediğini bildirdi. Bu çalışmalarda D2-40 primer antikoru ile YST, teratom ve koryokarsinomlar için çok daha düşük oranlarda fokal pozitiflik bildirildi (23,24,119,120,121). Elde ettiğimiz bulgularla yapılan istatistiksel değerlendirmede, D2-40 ile (+) ve (++) boyanan tümörlerde, EK ile YST, EK ile teratom, EK ile koryokarsinom, YST ile koryokarsinom arasında farklılık anlamlı ($p<0.05$), fakat yalnız YST ile teratom arasındaki farklılık anlamsız bulundu ($p>0.05$). D2-40 ile (+++++) boyanma sadece seminomlarda izlendi. Seminom ile diğer tümörler arasında farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0,05$). Literatürde seminomların tanı ve ayırıcı tanıların yapılmasında yararlanılan rutin çalışmalarda kullanılan diğer immün belirteçlerden PLAP ile, Niehans ve ark. % 87 (93), Jacobsen GK ve ark. % 95 (122) ve Burke ve ark. % 95 (123) oranında, ve ayrıca CD-117 ile İzquierdo ve ark. % 100 (124) , Leroy ve ark. % 77 (29) ve Bokemeyer ve ark. % 78 (125) oranlarında kuvvetli hücre membran boyanması bildirmişlerdir. Buna göre, çeşitli çalışmalarda seminomların tanı ve ayırıcı tanısı için spesifik bir immün belirteç olarak bildirilen D2-40 primer antikorunun seminomları non-seminomatöz GHT'lerden ayırmada PLAP ve CD-117 primer antikorları gibi faydalı olabileceğini düşünmekteyiz.

Seminomlarda seyrek görülen interstisyel ödem, mikrokistik görünüme yol açtığı için YST ile karışır. Mikrokistik alanların çevresinde seminoma ait tipik hücreler ve kistik alanlarda dökülmüş tümör hücreleri ve proteinöz materyal bulunur. YST'de bu alanlar daha keskin sınırlı ve berraktır. Ayrıca YST'nün solid kısmı da seminom ile karışabilir (13,30-33). Çalışmamızda D2-40 ile YST olgularımızda % 60 oranında zayıf membranöz boyanma, ancak AFP immün belirteci ile toplamda % 80'inde (+), (++) ve (+++) yoğunluklarında boyanma saptadık. Literatürde YST'lerde D2-40 dağılım ve ekspresyonunu Yu ve ark. (24) % 50, Marks ve ark. (119) % 25 oranında bildirdi, fakat Lau ve ark. (23) ve Kato ve ark. (121) D2-40 primer antikoru ile hiç boyanma gözlenmediğini bildirdiler (23,24,119,121).

Seminomların bir kısmında sinsityotrofoblastların bulunması, koryokarsinom yanılıgısına yol açabilmektedir. Ayırıcı tanıda sitotrofoblastların olmayışı ve nekroz görülmemesi işe yarar. Ancak bazen mikst bir tümörde koryokarsinom çok küçük bir odak halinde olabilir ve seminomdaki sinsityotrofoblastlar tanısını alabilir. Özellikle kanama alanı içeren, sinsisyal hücreleri bol olan ve nekroz izlenimi veren vakalarda koryokarsinom odağı ekarte edilmelidir (11,12). Seminomlarda % 50 oranına kadar görülebilen granüloamatöz yapılar, bazen idyopatik granüloamatöz orşit veya diğer granüloamatöz orşitlerle karışabilir (15-21). Literatürde Yu ve ark. (24), Marks ve ark. (119), Lau ve ark. (23), Kato ve ark. (121)

ve Bailey ve ark. (120) koryokarsinomlarda D2–40 primer antikoru ile hiç boyanma gözlenmediğini bildirdiler (23,24,119,120,121). Çalışmamızda D2–40 ile bir koryokarsinom olgumuzda hiç boyanma saptamadık.

Non seminomatöz GHT'lerden EK histolojik alt tipi, saf GHT'lerin küçük bir kısmı olan % 2-10 oranında pür olarak, % 40-80 oranında mikst GHT'lerin bir komponenti olarak görülür (9,12,25). Çalışmamızda 5'i (% 11) saf form, 14'ü mikst GHT komponenti olmak üzere toplam 19 EK olgusu izlendi. EK'nun ayırıcı tanısında seminom, YST, koryokarsinom ve büyük hücreli lenfoma yer alır (25-28). EK'nun YST'ünden ayrımı, EK hücrelerinin daha büyük ve pleomorfik olmasına, ayrıca YST'ünde birçok ayırt ettirici histolojik paternden birinin saptanmasına dayanır. Büyük hücreli lenfomadan ayrımı, epitelyal paternlerin ve eşlik eden İTGHNU olmaması ile yapılır. EK hücreleri ile karışık halde bulunan hiperkromatik görünümlü dejenere hücreler, sinsityotrofoblastik hücreler olarak değerlendirilebilmekte ve yanlışlıkla koryokarsinom tanısına neden olabilmektedir. Ayrıca koryokarsinomun sitotrofoblastik hücrelerinde, EK hücrelerinden farklı olarak sitoplazmik sınırlar daha belirgin olup, sitoplazma berraklaşma eğilimindedir. Ancak bazı EK'larda hCG ile pozitif boyanan sinsityotrofoblastik hücreler ve sitotrofoblastlara benzeyen hücrelerin koheziv geniş gruplar oluşturabilirler. İmmünohistokimyasal olarak ayırıcı tanıda CD 30 ve beta-hCG immün belirteçleri bu durumlarda kullanılabilir (11,13,23,29). Çalışmamızda EK'ların tanı ve ayırıcı tanıları koymada histopatolojik tanı kriterleri yanında, CD 30 immün marker değerlendirmesi de yapıldı. Buna göre EK'ların 15'inde % 79 oranında güçlü membranöz boyanma saptandı. Ayrıca 2 teratomun glandüler komponentinde zayıf-fokal boyanma saptanırken bütün seminom, YST ve koryokarsinom olgularında CD 30 ile boyanma izlenmedi. Literatürde EK'larda CD 30 ekspresyonunu Leroy ve ark. (29) % 78 oranında, Pallesen ve ark. (126) % 80 oranında, Latza ve ark. (127) % 88 oranında, Durkop ve ark.(128) % 93 oranında bildirmişlerdir. Aynı çalışmalarda seminomlar, YST'leri, koryokarsinomlar ve teratomlarda CD 30 primer antikoru ile hiç boyanma izlenmediği bildirildi (29,126-128). Elde ettiğimiz bulgularla yapılan istatistiksel değerlendirmede CD 30 ile (+), (++) ve (+++) boyanma yoğunluğundaki tümörlerde, EK ile diğer tümörler arasında farklılık anlamlı ($p<0.05$), fakat yalnız YST ile koryokarsinom ve YST ile teratom arasında boyama yoğunluklarındaki farklılık anlamsız idi ($p>0.05$). Literatür bilgileri ve elde ettiğimiz bulgular çerçevesinde, testisin GHT'lerinden EK'un tanı ve ayırıcı tanısında CD 30 primer antikorundan yararlanılabileceği sonucuna vardık.

YST'nün pür formu oldukça nadir olup, puberte öncesi çocuklarda görülen testis tümörlerinin büyük çoğunluğunu (% 70) oluşturur. Buna karşılık, erişkinlerde mikst GHT'lerin bir komponenti olarak % 40–42 oranında görülür (13,33). Çalışmamızda da saf YST 45 vakanın yalnız 2'sinde (% 4,4) görülürken, mikst GHT'lerde % 47 olup oranlarımız literatürle uyumluluk göstermektedir. YST'lerin çok sayıda histolojik paternlerinin olması bazı durumlarda diğer tüm testis tümörlerinden ayırıcı tanı gerektirir. YST'ünde geniş gruplar halinde gelişim gösteren hücrelerle karakterize solid patern seminoma benzerlik gösterir, ve bu fibröz septumların ve lenfositik infiltrasyonun olmaması ile seminomdan ayırt edilebilir. Ayrıca YST'nin diğer paternlerinin bir arada bulunması da ayırıcı tanıda önemli bir ipucudur. EK hücreleri düzensiz şekilli, pleomorfik, yığılmalar oluşturan, belirgin makronükleollü, veziküler çekirdekleri olan, sınırları belirsiz geniş sitoplazmalı hücreler olmalarıyla yolk kesesi tümöründen ayrılırlar. Hiyalin globüller, intersellüler bazal membran ve AFP pozitifliği hemen tümüyle YST'ünde saptanan özelliklerdir. Yolk kesesi tümörünün solid paterni, monofazik koryokarsinomun solid paterninden ayrılmalıdır. YST'nin solid paterni genellikle fokal olup, diğer paternler ile birlikte görülür. Teratomlardaki glandlarda oldukça sık görülen düz kas komponentinin görülmemesi ve eşlik eden diğer teratomatöz komponentlerin olmaması YST olgularındaki glandüler yapıları ayırmada yararlı bir özelliktir (33). Çalışmamızdaki YST olgularını ayırmada kullandığımız histopatolojik tanı kriterlerinin yanında AFP immün belirtecinden de yararlandık. AFP primer antikoru ile YST'lerin de % 80 oranında intra ve ekstrasellüler hiyalin globüller ve endodermal sinüs yapılarını döşeyen hücreler de fokal-zayıf sitoplazmik boyanma, EK'ler de % 20 oranında teratomlar da ise % 42 oranında dağınık kümeler halinde ve glandüler yapılar da zayıf sitoplazmik boyanma izlendi. Yirmi iki Seminom ve bir koryokarsinom olgusunda AFP primer antikoru ile hiç boyanma izlenmedi. Literatürde YST'ler de AFP dağılım ve ekspresyonunu Beilby ve ark. (129) % 75 oranında, Niehans ve ark. (93) % 74 oranında Morinaga ve ark. % 100 (130) oranında fokal sitoplazmik boyanma bildirmişlerdir. Aynı çalışmalarda EK'lar da AFP primer antikoru sırası ile % 33 (121) ve % 93 (130) oranlarında dağınık kümeler halinde fokal-zayıf sitoplazmik boyanma bildirildi. Teratomlarda ise Niehans ve ark. (121) % 42 oranında Morinaga ve ark. % 50 (130) oranında glandüler epitelde intrasitoplazmik immünreaktivite bildirdiler. Bu çalışmalarda AFP primer antikoru ile seminom ve koryokarsinom olgularında hiç boyanma gözlenmediği bildirildi (121,130). Elde ettiğimiz bulgularla yapılan istatistiksel değerlendirmede AFP ile (++) ve (+++) boyanan tümörlerde, YST ile diğer tümörler arasında

farklılık anlamlı ($p<0.05$) bulundu. Sadece AFP ile (+) boyanan tümörlerde YST ile diğer tümörler arasında ki farklılık anlamsız idi ($p>0.05$). Literatür bilgileri ve elde ettiğimiz bulgulara göre, testisin GHT'lerinden YST' nin tanı ve ayırıcı tanısında AFP primer antikoru dan yararlanılabileceği sonucuna vardık.

Koryokarsinom saf form olarak % 0,5–1 sıklıkta, mikst GHT'lerde ise % 7–16 arasında görülür (9). Çalışmamızda koryokarsinom 17 adet mikst GHT'nin 1'inde (% 5) izlendi. GHT'lerin diğer tiplerinde trofoblastik hücreler görülebilir. Bunlar tek tek ya da küçük gruplar halinde dağılmış olup, koryokarsinomun tipik bifazik paterni burada görülmez. Bazı koryokarsinomlarda görülebilen farklı boyutlardaki trofoblastlardan oluşan dikkat çekici nodül yapısı ise, diğerlerinde izlenmez. Testiste travma, torsiyon ya da pıhtılaşma bozukluklarına bağlı olarak gelişen hemorajik nekrozun koryokarsinomdan ayırt edilmesi gereklidir. Tümör çevresinde İTGHNU varlığının saptanması ve beta-hCG immün belirteci ile ayırıcı tanı sağlanır (9,25).

Teratomlar testiküler GHT'lerin sadece % 2,7-7'sinde saf tümörler olarak bulunmalarına karşılık, mikst GHT'lerin % 47-50'sinde karşılaşılan bir komponenttir (13,33,36). Çalışmamızda da 45 vakanın sadece 5'i (% 11) saf teratom iken, mikst GHT'de, 14 olguda (% 82) izlendi. Bulgularımız literatürle uyumludur. Dermoid ve epidermoid kistlerin teratomlardan ayırılması son derece önemlidir. Çünkü teratomlar metastaz yaptığı halde bu kistler benign davranış gösterirler. Teratomların epitelinde atipi görülür iken bu kistlerin epitelinde atipi görülmez. Ayrıca önemli bir özellikte teratom komşuluğundaki seminifer tübüllerde İTGHNU izlenmesidir. Malign transformasyon gösteren teratomlardaki somatik tip karsinomların EK ya da YST'nden ayrımı güçlük oluşturabilir. Her bir tümörün kendine özgü histopatolojik özelliklerinin hatırlanması, ve ilaveten epitelyal bir immün belirteç olması nedeniyle, İHK'sal olarak EMA çalışması da ayırıcı tanıda göz önünde bulundurulmalıdır (37-40).

6. SONUÇ

Çalışmamızda testiküler GHT tanısı alan 45 olguya ait H-E boyalı preparatlar, İTGHNU ve GHT'lerin histopatolojik özellikleri yönünden değerlendirildi. Ayrıca tüm olgulara, Avidin-Biotin immünohistokimyasal yöntemi ile D2-40, CD 30 ve AFP primer antikorları, testiküler GHT'lerinde tanı ve ayırıcı tanıya olan etkilerini araştırmak için uygulandı. Buna göre aşağıdaki sonuçlar elde edildi:

(1) İTGHNU tanısı histopatolojik kriterlerle 5 olguda (% 11) konulurken, D2-40 primer antikoruyla 22 olguda (% 48) konuldu. D2-40 primer antikoru ile elde ettiğimiz bu oransal artış, istatistiksel açıdan anlamlı olarak değerlendirildi ($p<0,05$). Bu bulgularla İTGHNU varlığı ve tanısının saptanmasında D2-40 primer antikorumun kullanılması gerektiği sonucuna vardık.

(2) Seminomların başlıca histolojik tanı kriterleri neoplazik germ hücreleri olup, stromasındaki fibröz demetler ve kronik iltihap hücrelerinin miktar ve dağılımları, non-seminomatöz GHT'ler, diğer az diferansiye malign epitelyal tümörlerle ve lenfoid neoplazilerle primer ve metastatik lokalizasyonlarda ayırıcı tanı gerektirebilir. D2-40 primer antikoru ile 21 seminom olgumuzun tamamı (% 100) 5(+) derecesinde membranöz boyandı. Seminom ile non-seminomatöz GHT'ler arasında farklılık istatistiksel açıdan anlamlı bulundu ($p<0,05$). Ayırıcı tanıda kullandığımız histopatolojik kriterlerin yanında D2-40 primer antikorumun seminom tanısı için oldukça sensitif ve spesifik bir immün belirteç olduğu sonucuna vardık.

(3) EK başlıca primitif epitelyal ve embriyonal hücrelerin glandüler ve solid alanlarından oluşur. Solid formun baskın olduğu durumlarda, özellikle seminom ile karışır. Ayrıca diğer GHT'ler ve büyük hücreli lenfomadan ayırmak histopatolojik olarak güç olabilir. Bu durumlarda ayırıcı tanı İHK ile sağlanabilir. Çalışmamızda CD 30 antijeni ile sadece 19 EK olgumuzun 15'inde (% 79) yüksek oranda boyanma saptadık. Buna göre CD 30 antijeninin EK'un seminom ve diğer GHT'lerden ayırıcı tanıda yararlanılabileceği sonucuna vardık ($p<0,05$).

(4) YST'nin belirlenmiş 11 farklı histolojik paterni bulunmakta olup, tanısal açıdan içlerinde endodermal sinüs paterni en özgün olanıdır. Solid ve mikrokistik paternleri seminom, EK ve koryokarsinomlarla ayırıcı tanı gerektirir. Çalışmamızda AFP onkofetal antikoru ile, 10 YST olgumuzun 8'inde (% 80) çeşitli derecelerde immün reaktivite saptadık. Elde ettiğimiz bu bulgularla AFP' in seminom ve diğer GHT'lerden ayırıcı tanıyı sağlayabileceği sonucuna vardık ($p<0,05$).

(5) Teratom olgularımız toplam 19 adet bulunmakta olup, çeşitli diferansiye epitelyal ve mezenkimal tip dokulardan oluşmaktaydı. Ayırıcı tanı tümörde indifferansiye alanların varlığında EK ve YST ile yapılır. Çalışmamızda olgularımızın D2-40, CD 30 ve AFP ekspresyonlarını zayıf-fokal boyanma şeklinde gözledik. Sonuç olarak teratomların ayırıcı tanısında kullandığımız immün panelin bulguların yardımcı olmadığı kanaatine vardık ($p<0,05$).

(6) Koryokarsinomlar histolojik olarak çeşitli oranlarda sito-sinsityo ve intermedier trofoblastik hücre karışımları ile hemoraji ve nekroz alanlarından oluşur. Seminom ve EK'larla özellikle kanama alanları çevresinde olduğunda ayırıcı tanı yapılmalıdır. Çalışmamızdaki 1 koryokarsinom olgumuza yapılan D2-40, CD 30 ve AFP ile immünreaktivite izlemedik. Çalıştığımız immün belirteçlerin koryokarsinomun tanı ve ayırıcı tanısında yardımcı olmadığı sonucuna vardık ($p<0,05$).

7. KAYNAKLAR

1. Jemal A, Siegel R, Ward E, et al. Cancer statistics. *CA Cancer J Clin.* 2007; 57: 43-66.
2. Purdua MP, Devesa SS, Sigurdson AJ, McGlynn KA. International patterns and trends in cancer incidence. *Int. J.Cancer.* 2005; 115: 822-827.
3. Mostofi FK. Pathology of germ cell tumors of testis. *Cancer.* 1980; 45: 1735-1745.
4. Nogales-Fernandez G, Silverberg SG, Blaustein PA, et al. Yolk sac carcinoma (endodermal sinüs tumor). Ultrastructure and histogenesis of gonadal and extragonadal tumors in comparison with normal human yolk sac. *Cancer.* 1977; 39: 1462-1474.
5. Palmer JM. Undesebbed testicle. *Endocrinol. Metab. Clin. Nort Am.* 1991; 20: 231-240.
6. Tanagho EA, Meaninch JW. *Smith's General Urology.* Newyork:The Mc Graw-Hill Company. 17. ed. 2008; 24-26.
7. Batata MA, Chu FCH, Hilaris BS, Whitmore WF, Golbey RB. Testicular cancer in cryptorchids. *Cancer.* 1982; 49: 1023-1030.
8. Yalçinkaya U, Çalışır B, Uğraş N, Filiz G, Erol O. Testis tümörleri: 30 yıllık arşiv tarama sonuçları. *Türk Patoloji Dergisi,* 2007; 24 (2): 100-106.
9. Bahrami A, Ro JY, Ayala AG. An overview of testicular germ cell tumors. *Arch Pathol Lab Med.* 2007; 131: 1267-1280.
10. Arabacı E, Bilir G, Çakır T, Ardıç F, Pak I. 59 seminom olgusunda histopatolojik prognostik faktörlerin analizi. *Acta Oncologica Turcica.* 2003; 26-36.
11. Göze F, Güneş HA, Özbilim G, Düzcan E. Testisin germ hücreli tümörleri. *Turk J Resc Med Sci.* 1991; 9: 298-304.
12. Eble NJ, Sauter G, Epstein JI, Sesterhenn I. Who classification of tumors. Pathology and Genetics. Tumors of the Urinary system and Male genital organs. Lyon: IARC Press. 2004; 218-249.
13. Sesterhenn IA, Davis CJ. Pathology of germ cell tumors of the testis. *Cancer control.* 2004; 11: 374-387.
14. Oliver RT, Hope-Stone HF, Blandy JP. Possible new approaches to the management of seminoma of the testis. *Br J Urol.* 1984; 56: 729-733.
15. Mostofi FK, Testicular tumors: Epidemiologic, etiologic, and pathologic features. *Cancer.* 1973; 32: 1186-1201.

16. Evensen JF, Fossa SD, Kjellevoid, et al. Testicular seminoma: Histological findings and their prognostic significance for stage disease. *Journal of surgical oncology*. 1987; 36: 166-169.
17. Warde P, Gospodarowicz MK, Banerjee D, et al, Prognostic factors for relapse in stage I testicular seminoma treated with surveillance. *Urology*. 1997; 157: 1705-1710.
18. Maase VD, Specht H, Jacobsen L, et al. Surveillance following orchiectomy for stage 1 seminoma of the testis. *Br. J. Cancer*. 1993; 29A: 1931-1934.
19. Horwich A, Alsanjari N, A'Hern R, et al. Surveillance following orchiectomy for stage 1 testicular seminoma. *Brit. J.Cancer*. 1992; 65: 775-778.
20. Biermann K, Klingmuller D, Koch A, et al. Diagnostic value of markers M2A, OCT3/4, AP-2 gamma, PLAP and c-kit in the detection of extragonadal seminomas. *Histopathology*. 2006; 49: 290-297.
21. Lachman MF, Ricci A, Pedersen C, et al. Atypical Seminoma-Histologic features, immunohistochemical characterization, and correlation with survival. *Connecticut Medicine*. 1993; 57: 443-449.
22. Ro JY, Grignon DJ, Amin MB, Ayala AG, *Atlas of Surgical Pathology of the Male Reproductive Tract*. 1 st ed. Philadelphia, Pa: WB Saunders.1997; 115-146
23. Lau SK, Lawrence MW, Chu PG. D2-40 immunohistochemistry in the differential diagnosis of seminoma and embryonal carcinoma: a comparative immunohistochemical study with c-kit (CD117) and CD30. *Modern Pathology*. 2007; 20: 320-325.
24. Yu H, Pinkus GS, Hornick JL. Diffuse membranous immunoreactivity for podoplanin (D2-40) distinguishes primary and metastatic seminomas from other germ cell tumors and metastatic neoplasms. *Am J Clin Pathol*. 2007; 128: 767-775.
25. Krag Jacobsen G, Barlebo H, Olsen J, et al. Testicular germ cell tumors in Denmark 1976-1980: pathology of 1058 consecutive cases. *Acta Radiol Oncol*. 1984; 23: 239-247.
26. Ro JY, Amin MB, Şahin AA, Ayala AG. Tumors and tumorous conditions of the male genital tract. In: Fletcher CDM, ed. *Diagnostic Surgical Pathology*. 2nd ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2004; 2173-2176.
27. Mostofi FK. Pathology of germ cell tumors of testes. *Prog. Clin. Biol. Res*. 1985; 203: 1-34.
28. Sesterhen IA, Weiss RB, Mostofi FK, et al. Prognosis and other clinical correlates of pathologic review in stage I and II testicular carcinoma: A report from the testicular cancer intergroup study. *J. Clin. Oncol*. 1992; 10: 69-78.
29. Leroy X, Augusto D, Leteurtre E, Gosselin B. CD30 and CD117(c-kit) used in combination are useful for distinguishing embryonal carcinoma from seminoma. *J Histochem Cytochem*. 2002; 50: 283-285.
30. Drago JR, Nelson RP, Palmer JM. Childhood embryonal carcinoma of testis. *Urology*. 1978; 12 (5): 499-503.
31. Griffin GC, Ravey RB, Synder HMcC, et al. Yolk sac carcinoma of the testis in children. *J Urol*. 1987; 137: 954-957.

32. Harms D, Janig V. Germ cell tumors of childhood. Report of 170 cases including 59 pure and partial yolk sac tumors. *Virchows Arch. Pathol. Anat.* 1989; 414: 273-277.
33. Cihangiroğlu G, Çobanoğlu B, Pehlivan S, ve ark. Toraks ve boyun metastazı yapan germ hücreli testis tümörü: Olgu sunumu. *Fırat Tıp Dergisi*, 2008; 13 (2): 144-146.
34. McKendrick JJ, Theaker J, Mead GM. Nonseminomatous germ cell tumor with very high serum human chorionic gonadotropin. *Cancer*. 1991; 67: 684-689.
35. Von Hochstetter AR, Hedinger CE. The differential diagnosis of testicular germ cell tumors in theory and practice: a critical analysis of two major systems of classification and review of 389 cases. *Virchows Arch A Pathol Anat Histol.* 1982; 396: 247-277.
36. Weissbach L, Altwein JE, Stiens R. Germinal testicular tumors in childhood: report of observations and literature review. *Eur. Urol.* 1984; 10: 73-85.
37. Leibovitch I, Foster RS, Ulbright TM, Donohue JP. Adult primary pure teratoma of the testis: The Indiana experience. *Cancer*. 1995; 75: 2244-2250.
38. Ulbright TM, Srigley JR. Dermoid cyst of the testis: a study of five postpubertal cases, including a pilomatrixoma-like variant, with evidence supporting its separate classification from mature testicular teratoma. *Am J Surg Pathol.* 2001; 25: 788-793.
39. Mosli HA, Carpenter B, Schillinger JF. Teratoma of the testis in a pubertal child. *J. Urol.* 1985; 133: 105-106.
40. Kuşkonmaz İ, Karagöz F, Alvur Y, Kandemir B, Sarıkoç S. Testiste matür kistik teratom. *Türk Patoloji Dergisi*, 1992; 1: 43-45.
41. Bilir G, Çakır E, Benzer E, Pak I, Kebat T, Ardiç F. Germ hücreli tümörlere eşlik eden intratübüler germ hücre neoplazisi. *Ege Tıp Dergisi*, 2007; 46 (2): 73-77
42. Giwecman A, Muller RJ, Skakkebek NE. Carcinoma insitu of the undescended testis. *Semin. Urol.* 1988; 6: 110-119.
43. Skakkebek NE. Possible carcinoma in situ of the testis. *Lancet.* 1972; 2: 516-517.
44. Coffin CM, Ewing S, Dehner LP. Frequency of intratubular germ cell neoplasia with invasive testicular germ cell tumors. *Arch. Pathol. Lab. Med.* 1985; 109 (6): 555-559.
45. Manivel JC, Simonton S, Wold LE, et al. Absence of intratubular germ cell neoplasia in testicular yolk sac tumors in children. *Arch. Pathol. Lab. Med.* 1988; 112: 641-645.
46. Cassio A, Cacciari E, D'Errico A, et al. Incidence of intratubular germ cell neoplasia in androgen insensitivity syndrome. *Acta Endocrinol.* 1990; 123: 416-422.
47. Müller J, Skakkebek NE, Nielsen OH, et al. Cryptorchidism and testis cancer: atypical infantile germ cells followed by carcinoma in situ and invasive carcinoma in adulthood. *Cancer*. 1984; 54: 629-634.
48. Moore KL, Persaud T.V.N. Klinik yönleri ile insan embriyolojisi. Edit: Polat S. İstanbul; Nobel Tıp Kitabevleri. 2002; 323-325.

49. Gürsoy E, Koptagel E. Embriyoloji Atlası, Ankara; Esnaf Ofset Matbaacılık. 1997; 140-164.
50. Sadler TW. Langman's Medikal Embriyoloji. 7. baskı, Ankara; Palme kitabevi. 1996; 260-297.
51. Rosai J. Rosai and Ackerman's Surgical Pathology. Ninth ed. New York: Elsevier Inc. 2004; 1412-1456.
52. Yıldırım M. Temel Anatomi. İstanbul; Nobel Tıp Kitapevi. 1997; 337-341
53. Reuter V E. AP119 Testicular Tumors: Morphology and Differential Diagnosis. College of American Pathologists. 2007; 1-29.
54. Dere F. Nöroanatomi Fonksiyonel Nöroloji Atlası ve Ders Kitabı, 2. Baskı, Adana; Nobel Tıp Kitapevi. 2000; 1-146.
55. Şenol TH. Metay Anatomi Ders Notları. 1. Baskı, Ankara; Saray Medikal Yayıncılık. 1996; 375-418
56. Ferner H, Staubesand J. Urogenital System In: Sobotta, München-Wien-Baltimore, Urban & Schwarzenberg. 1985; 175-201.
57. Junqueira LC, Carneiro J. Basic Histology. 10 th Ed. Çeviri Editörleri: Aytekin Y. Solakoğlu S. Temel Histoloji. İstanbul; Nobel Tıp Kitapevleri. 2003; 431-443.
58. Erdoğan D, Hatiboğlu MT, Görgün M, Ilgaz C. Özel Histoloji. Ankara; SBAD Yayınları. 1996; 156-170.
59. Ulbright TM, Amin MB, Young RH. Tumors of the Testis, Adnexa, Spermatoc Cord and Scrotum. Atlas of Tumor Pathology. Third Series Fascicle 25 AFİP, Washington DC. 1999; 86-87.
60. Parkin DM, Whelan SL, Ferlay J, Teppo L, Thomas DB. Cancer Incidence in Five Continents. IARC Scientific Publications No155. Lyon: IARC Press. 2003
61. Bergstrom R, Adami HO, Mohnen M, Zatonski W, Storm H, Ekbom A, Tretli S, Teppo L, Akre O, Hakulinen T. Increase in testicular cancer incidence in six European countries: a birth cohort phenomenon. J Natl Cancer Inst. 1996; 88: 727-733.
62. Moller H. Clues to the aetiology of testicular germ cell tumours from descriptive epidemiology. Eur Urol. 1993; 23: 8-13.
63. Akre O, Ekbom A, Hsieh CC, Trichopoulos D, Adami HO. Testicular nonseminoma and seminoma in relation to perinatal characteristics. J Natl Cancer Inst. 1996; 88: 883-889.
64. Goedert JJ, Cote TR, Virgo P, Scoppa SM, Kingma DW, Gail MH, Jaffe ES, Biggar RJ. Spectrum of AIDS-associated malignant disorders. Lancet. 1998; 351: 1833-1839.
65. Jacobsen R, Bostofte E, Engholm G, Hansen J, Olsen JH, Skakkebaek NE, Moller H. Risk of testicular cancer in men with abnormal semen characteristics: cohort study. BMJ. 2000; 321: 789-792.
66. Moller H, Skakkebaek NE. Risk of testicular cancer in subfertile men: case-control study. BMJ. 1999; 318: 559-562.

67. Henderson BE, Benton B, Jing J, Yu MC, Pike MC. Risk factors for cancer of the testis in young men. *Int J Cancer*. 1979; 23: 598-602.
68. Sharpe RM, Skakkebaek NE. Are oestrogens involved in falling sperm counts and disorders of the male reproductive tract? *Lancet*. 1998; 341: 1392-1395.
69. Kumar V, Abbas AK, Fausto N. Alt üriner sistem ve erkek genital sistemi. Robbins ve Cotran Hastalığın Patolojik Temeli. 7. Baskı İstanbul; Nobel Tıp Kitapevleri. 2008; 1040-1046
70. Kuzey GM. Temel Patoloji. 1. Baskı, Ankara; Öncü Basımevi. 2007; 621-624.
71. Von Eyben FE, Jacobsen GK, Skotheim RI. Microinvasive germ cell tumor of the testis, *Virchows Arch*. 2005; 447: 610-625.
72. Benson CB, Doubilet PM, Richie JP. Sonography of the male genital tract. *AJR Am J Roentgenol*. 1989; 153: 705-713.
73. Horstman WG, Melson GL, Middleton WD, Andriole GL. Testicular tumors: findings with color Doppler US. *Radiology*. 1992; 185: 733-737.
74. Serra AD, Hricak H, Coakley FV, Kim B, Dudley A, Morey A, Tschumper B, Carroll PR. Inconclusive clinical and ultrasound evaluation of the scrotum: impact of magnetic resonance imaging on patient management and cost. *Urology*. 1998; 51: 1018-1021.
75. Looijenga LH, Oosterhuis JW. Pathogenesis of testicular germ cell tumours. *Rev Reprod*. 1999; 4: 90-100.
76. Oosterhuis JW, Looijenga LH, van Echten J, de Jong B. Chromosomal constitution and developmental potential of human germ cell tumors and teratomas. *Cancer Genet Cytogenet*. 1997; 95: 96-102.
77. Czene K, Lichtenstein P, Hemminki K. Environmental and heritable causes of cancer among 9,6 million individuals in the Swedish Family-Cancer Database. *Int J Cancer*. 2002; 99: 260-266.
78. Han S, Peschel RE. Father-son testicular tumors: evidence for genetic anticipation? A case report and review of the literature. *Cancer*. 2000; 88: 2319-2325.
79. Skotheim RI, Kraggerud SM, Fossa SD, et al. Familial/bilateral and sporadic testicular germ cell tumors show frequent genetic changes at loci with suggestive linkage evidence. *Neoplasia*. 2001; 3: 196-203.
80. Rutgers JL, Scully RE. Pathology of the testis in intersex syndromes. *Semin Diagn Pathol*. 1987; 4: 275-291.
81. Verp MS, Simpson JL. Abnormal sexual differentiation and neoplasia. *Cancer Genet Cytogenet*. 1987; 25: 191-218.
82. Rosenberg C, Van Gurp RJ, Geelen E, Oosterhuis JW, Looijenga LH. Overrepresentation of the short arm of chromosome 12 is related to invasive growth of human testicular seminomas and nonseminomas. *Oncogene*. 2000; 19: 5858-5862.
83. Gillis AJ, Verkerk AJ, Dekker MC, et al. Methylation similarities of two CpG sites within exon 5 of human H19 between normal tissues and testicular germ cell tumours

of adolescents and adults, without correlation with allelic and total level of expression. *Br J Cancer*. 1997; 76: 725-733.

84. Smiraglia DJ, Szymanska J, Kraggerud SM, et al. Distinct epigenetic phenotypes in seminomatous and nonseminomatous testicular germ cell tumors. *Oncogene*. 2002; 21: 3909-3916.

85. Burke AP, Mostofi FK. Intratubular malignant germ cells in testicular biopsies: clinical course and identification by staining for placental alkaline phosphatase. *Mod Pathol*. 1988; 1: 475-479.

86. Cortes D, Visfeldt J, Moller H, et al. Testicular neoplasia in cryptorchid boys at primary surgery: case series. *BMJ*. 1999; 319: 888-889.

87. Dieckmann KP, Loy V, Buttner P. Prevalence of bilateral testicular germ cell tumours and early detection based on contralateral testicular intra-epithelial neoplasia. *Br J Urol*. 1993; 71: 340-345.

88. Bohle A, Studer UE, Sonntag RW, et al. Primary or secondary extragonadal germ cell tumors? *J Urol*. 1986; 135: 939-943.

89. Hu LM, Phillipson J, Barsky SH. Intratubular germ cell neoplasia in infantile yolk sac tumor. Verification by tandem repeat sequence in situ hybridization. *Diagn Mol Pathol*. 1992; 1: 118-128.

90. Muller J, Skakkebaek NE. Testicular carcinoma in situ in children with the androgen insensitivity (testicular feminisation) syndrome. *Br Med J (Clin Res Ed)*. 1984; 288: 1419-1420.

91. Looijenga LH, Rosenberg C, Van Gurp RJ, et al. Comparative genomic hybridization of microdissected samples from different stages in the development of a seminoma and a non-seminoma. *J Pathol*. 2000; 191: 187-192.

92. Bettocchi C, Coker CB, Deacon J, et al. review of testicular intratubular germ cell neoplasia in infertile men. *J Androl* 15 Suppl. 1994; 145-165.

93. Niehans GA, Manivel J G, Copland G, et al. Immunohistochemistry of Germ Cell and Trophoblastic Neoplasms. *Cancer*. 1988; 62: 1113-1123.

94. Marks LB, Rutgers JL, Shipley WU, Walker TG, Stracher MS, Waltman AC, Geller SC. Testicular seminoma: clinical and pathological features that may predict para-aortic lymph node metastases. *J Urol*. 1990; 143: 524-527.

95. Damjanov I, Niejadlik DC, Rabuffo JV, Donadio JA. Cribriform and sclerosing seminoma devoid of lymphoid infiltrates. *Arch Pathol Lab Med*. 1980; 104: 527-530.

96. Tickoo SK, Hutchinson B, Bacik J, et al. Testicular seminoma: a clinicopathologic and immunohistochemical study of 105 cases with special reference to seminomas with atypical features. *Int J Surg Pathol*. 2002; 10: 23-32.

97. Burke AP, Mostofi FK. Spermatocytic seminoma: A clinicopathologic study of 79 cases. *J Urol Pathol*. 1993; 1: 21- 32.

98. Dekker I, Rozeboom T, Delemarre J, Dam A, Oosterhuis JW. Placental-like alkaline phosphatase and DNA flow cytometry in spermatocytic seminoma. *Cancer*. 1992; 69: 993-996.

99. Floyd C, Ayala AG, Logothetis CJ, Silva EG. Spermatocytic seminoma with associated sarcoma of the testis. *Cancer*. 1988; 61: 409-414.

100. Talerman A. Endodermal sinus (yolk sac) tumor elements in testicular germ-cell tumors in adults: comparison of prospective and retrospective studies. *Cancer*. 1980; 46: 1213-1217.
101. Ross JH, Rybicki L, Kay R. Clinical behavior and a contemporary management algorithm for prepubertal testis tumors: a summary of the prepubertal testis tumor registry. *J Urol*. 2002; 168: 1675-1678.
102. Terenziani M, Piva L, Spreafico F, et al. Clinical stage I nonseminomatous germ cell tumors of the testis in childhood and adolescence: an analysis of 31 cases. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2002; 24: 454-458.
103. Pinkerton CR. Malignant germ cell tumours in childhood. *Eur J Cancer*. 1997; 33: 895-901.
104. Teilum G. Endodermal sinus tumors of the ovary and testis. Comparative morphogenesis of the so-called mesonephroma ovarii (Schiller) and extraembryonic (yolk sac-allantoic) structures of the rat placenta. *Cancer*. 1959; 12: 1092-1105.
105. Ulbright TM, Young RH, Scully RE. Trophoblastic tumors of the testis other than classic choriocarcinoma: "monophasic" choriocarcinoma and placental site trophoblastic tumor: a report of two cases. *Am J Surg Pathol*. 1997; 21: 282-288.
106. Manivel JC, Niehans G, Wick MR, Dehner LP. Intermediate trophoblast in germ cell neoplasms. *Am J Surg Pathol*. 1987; 11: 693-701.
107. Rushton HG, Belman AB, Sesterhenn I, Patterson K, Mostofi FK. Testicular sparing surgery for prepubertal teratoma of the testis: a clinical and pathological study. *J Urol*. 1990; 144:726-730.
108. Singh N, Cumming J, Theaker JM. Pure cartilaginous teratoma differentiated of the testis. *Histopathology*. 1997; 30: 373- 374
109. Kodama T, Kameya T, Hirota T, et al. Production of Alpha-fetoprotein, normal serum proteins, and human chorionic gonadotropin in stomach cancer: Histologic and immunohistochemical analyses of 35 cases. *Cancer*. 1981; 48: 1647-1655.
110. Jacobsen GK, Jacobsen M, Clausen PP. Distribution of tumor-associated antigens in the various histologic components of germ cell tumors of the testis. *Am J Surg Pathol*. 1981; 5: 257-266.
111. Uchida T, Shimoda T, Miyata H, Shikata T, Iino S, Suzuki H, Oda T, Hirano K, Sugiura M. Immunoperoxidase study of alkaline phosphatase in testicular tumor. *Cancer* 1981; 48: 1455-1462.
112. Ro JY, Sella A, el-Naggar A, Ayala AG. Mature growing teratoma: clinicopathologic and DNA flow cytometric analysis. *Lab Invest*. 1990; 62: 83A.
113. Damjanov I. Tumors of the testis and epididymis. In: *Urological Pathology*, WM Murphy, ed. 2nd Edition. Philadelphia: WB Saunders; 1997; 385-386.
114. Singh N, Cumming J, Theaker JM Pure cartilaginous teratoma differentiated of the testis. *Histopathology*. 1997; 30: 373-374.
115. Michael H. Nongerm cell tumors arising in patients with testicular germ cell tumors. *J Urol Pathol*. 1998; 9: 39-60.

116. Motzer RJ, Amsterdam A, Prieto V, et al. Teratoma with malignant transformation: diverse malignant histologies arising in men with germ cell tumors. *J Urol*. 1998; 159: 133-138.
117. Sesterhenn IA, Weiss RB, Mostofi FK, et al. Prognosis and other clinical correlates of pathologic review in stage I and II testicular carcinoma: a report from the Testicular Cancer Intergroup Study. *J Clin Oncol*. 1992; 10: 69-78.
118. Kodama T, Kameya T, Hirota T, et al. Production of Alpha-fetoprotein, normal serum proteins, and human chorionic gonadotropin in stomach cancer: Histologic and immunohistochemical analyses of 35 cases. *Cancer*. 1981; 48: 1647-1655.
119. Marks A, Sutherland DR, Bailey D, et al. Characterization and distribution of an oncofetal antigen (M2A antigen) expressed on testicular germ cell tumours. *Br J Cancer*. 1999; 80: 569-578.
120. Bailey D, Marks A, Stratis M, et al. Immunohistochemical staining of germ cell tumors and intratubular malignant germ cells of the testis using antibody to placental alkaline phosphatase and a monoclonal anti-seminoma antibody. *Mod Pathol*. 1991; 4: 167-171
121. Kato Y, Sasagawa I, Kaneko M, et al. Aggrus: a diagnostic marker that distinguishes seminoma from embryonal carcinoma in testicular germ cell tumors. *Oncogene*. 2004; 23: 8552-8556.
122. Jacobsen GK, Norgaard PD. Placental Alkaline Phosphatase in Testicular Germ Cell Tumors and in Carcinoma In situ of the Testis. An Immunohistochemistry Study. *Acta Pathol (Abstr.)* 1984 Sep; 92 (5): 323-329.
123. Burke AP, Mostofi FK. Placental Alkaline Phosphatase Immunohistochemistry of Intratubular Malignant Germ Cells and Associated Testicular Germ Cell Tumors. *Human Pathology*. 1988; 19 (6) : 663-670.
124. Izquierdo MA, Van der VP, Van Ark-Otte J et al. Differential Expression of the C-kit Proto-oncogene in Germ Cell Tumours. *J Pathol*. 1995; 177 (3): 253-258.
125. Bokemeyer C, Kuczyk MA, Dunn T et al. Expression of Stem Cell Factor and its receptor C-kit Protein in Normal Testicular Tissue and Malignant Testicular Germ Cell Tumours. *J Cancer Res Clin Oncol*. 1996; 122 (5): 301-306.
126. Pallesen G, Hamilton-Dutoit SJ. Ki-1 (CD 30) antigen is regularly expressed by tumor cells of embryonal carcinoma. *American journal of pathology*. 1988; 133: 446-450.
127. Latza U, Foss HD, Durkop H, et al. CD 30 antigen in embryonal carcinoma and soluble molecule. *Am j pathol*. 1995; 146: 463-471.
128. Durkop H, Foss HD, Eitelbach F, et al. Expression of the CD 30 antigen in non-lymphoid tissues and cells. *J Pathol*. 2000; 190: 613-618.
129. Beilby J, Home CHW, Milne GD, et al. Alpha-fetoprotein, alpha-1 -antitrypsin, and transferrin in gonadal yolk-sac tumours. *J Clin Pathol*. 1979; 32: 455-461.
130. Morinaga S, Ojima M, Sasano N. Human chorionic gonadotropin and Alpha-fetoprotein in testicular germ cell tumors an immunohistochemical study in comparison with tissue concentrations. *Cancer*. 1983; 52: 1281-1289.