

İleri yaş erkeklerde görülen testis tümörleri

Testicular tumors in elderly men

Dr. Deniz Bolat, Dr. Tevfik Haktanır, Dr. Mehmet Ali Ergül

Kayseri Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Üroloji Kliniği, Kayseri

ÖZET

Testis tümörleri nadir görülen bir hastalıktır ve erkeklerde görülen tüm kanserlerin %1-1.5'ini oluşturmaktadır. Testis kanseri 15-35 yaş erkekler arasında en sık görülen kanser olup, diğer kanserlerden farklı olarak yaşla birlikte insidans artmamaktadır.

İleri yaş erkek hastalarda testisin ve testiküler adnekslerin neoplazmları genç hastalarda gözlenenlerden histolojik ve prognostik olarak farklıdır. Bu derlemede, ileri yaş erkeklerde gözlenen testis ve paratestiküler neoplazmların klinik ve patolojik özellikleri ile tanı ve tedavileri gözden geçirilmiştir.

Anahtar kelimeler: Testiküler tümörler, ileri yaş, spermatositik seminom, testiküler lenfoma, paratestiküler doku sarkomları.

ABSTRACT

Testicular tumors are relatively rare and represents 1-1.5% of all male cancers. However, testicular cancers are the most common malignancies in 15-35 year old men and different from the other malignancies the incidence of this tumor does not increase with the age.

Testicular and testicular adnexial neoplasms in elderly men are completely different from the neoplasms seen in younger men. In this paper the clinic and pathologic features and diagnosis and treatment of testicular and paratesticular region neoplasms seen frequently in elderly men have been reviewed.

Key words: Testicular tumors, elderly age, spermatocytic seminoma, testicular lymphomas, paratesticular sarcomas.

İletişim (✉): drbolat@hotmail.com

Testiküler neoplazmlar nadir görülürler, tüm erkek kanserlerinin %1-1.5'ini ve ürolojik tümörlerin %5'ini oluştururlar ve majör piki 15-35 yaş arasındadır (1). Primer testiküler tümörlerin %95'i germinal orjinlidir (1,2). Germ hücreli tümörlerin (GHT) insidansı 50 yaşından önce düşerken; spermatositik seminom, primer lenfoma, stromal tümörler (Leydig hücreli tip) ve metastazların insidansları ise artar. Altmış yaş üstü hastalarda GHT insidansı, ayrı bir GHT olan ve çoğunlukla benign davranış gösteren spermatositik seminom hariç, son derece düşüktür (3).

Ek olarak, skrotal kese içerisinde karşılaşılan kitlelerin çoğu testis içerisinde olmasına rağmen, bu tümörlerin %2-3'ü ekstratestikülerdir ve paratestiküler dokudan gelişirler. Paratestiküler bölge karmaşık bir anatomiye sahiptir ve spermatik kord içeriklerini, testiküler tunikaları, epididimi ve körelmiş kalıntıları kapsar (4). Daha sık görülen paratestiküler neoplazm tanısının dışlanması ardından, ilk akla testis primer sarkomu akla gelmelidir (5).

Testis ve eklerinin benign lezyonları

Testis ve eklerini kapsayan benign lezyonlar erkek popülasyonunda sık görülen patolojilerdir. Bu lezyonların çoğu paratestiküler yapılarından kaynaklanır ve genelde kistik yapıya sahiptir. Paratestiküler lezyonlar genelde benign yapıda oldukları halde testiste görülen lezyonlar genelde malign yapıya sahiptirler. Ancak testiste benign ve malign ayrımı yapmak oldukça zordur. Testisteki lezyonlar aksi ispat

edilene kadar malign olarak kabul edilmeli ve testisin çıkarılmasına yönelik agresif tedaviye kadar gidilmelidir. Benign lezyon olasılığı yüksek ise mümkün olduğunca testisi korumaya yönelik cerrahi yapılmalıdır. Ultrasonografi (US) testis ve eklerine ait lezyonlar için sık kullanılan tanı yöntemidir. US ile tanı konulamayan hastalarda Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG) faydalı olmaktadır. Muglia ve ark. yaptıkları çalışmalarında US ile şüphede kalınan vakaların %5'ini MRG ile tespit etmişlerdir (6). MRG'de benign-malign lezyonu ayırtetmekte zorlanıldığında cerrahi eksplorasyon kaçınılmazdır.

“Testiküler neoplazmlar nadir görülürler, tüm erkek kanserlerinin %1-1.5'ini ve ürolojik tümörlerin %5'ini oluştururlar ve majör piki 15-35 yaş arasındadır (1). Primer testiküler tümörlerin %95'i germinal orjinlidir (1,2). Germ hücreli tümörlerin (GHT) insidansı 50 yaşından önce düşerken; spermatositik seminom, primer lenfoma, stromal tümörler (Leydig hücreli tip) ve metastazların insidansları ise artar.”

“Adenomatoid tümör paratestiküler dokuların en sık görülen tümörüdür. Bu tümörlerin çoğunun epididimi tuttuğu ancak testiküler tunika ve spermatik kordu da içine aldığı tespit edilmiştir. Çoğu asemptomatiktir. Benign kabul edilirler. Patolojik tanı cerrahi eksplorasyon sonrasında konur.”

İleri yaş erkeklerde en sık görülen benign patolojiler adenomatoid tümör, spermatosel, tunika albuginea kisti ve intratestiküler kist ile rete testisin tübüler ektazisidir.

Adenomatoid tümörler

Adenomatoid tümör paratestiküler dokuların en sık görülen tümörüdür. Paratestiküler tümörlerin %32'sini oluşturmaktadır (7). Both ve ark. 1968'de 209'u benign (%75) ve bunun da %77'si adenomatoid tümör olan toplam 278 epididimal tümör vakası yayımlamışlardır (8). Bu tümörlerin çoğunun epididimi tuttuğu ancak testiküler tunika ve spermatik kordu da içine aldığı tespit edilmiştir. Jackson ve ark. adenomatoid tümörlerin %82'sinin epididim alt polünden kaynaklandığını saptamışlardır (9).

Hastaların çoğu asemptomatiktir. Bu tümörler fizik muayene sırasında insidental olarak saptanırlar. Yuvarlak ayrı kitleler epididimin herhangi bir yerinde ve testis tunikasına gömülmüş şekilde olabilir. Bazı hastalar ağrı ve nodüle bağlı şişlik şikayeti ile başvurur. Hastaların çoğunluğu 3 ile 5. dekad arasındadır (10). Ancak doğumdan 80'li yaşlara kadar da saptanabilir (9,11). Fizik muayenede ağrısız, sert, düzgün yüzeye sahip lezyon şeklinde ele gelir. Boyutu değişkenlik göstermekle birlikte 1-2.5 cm arasındadır ve genellikle 5 cm'den küçüktür. Ele gelen kitle ilk planda malign tümör varlığını düşündürse de US hipoeoik, hiperekoik ya da bitişik doku ile izoeoik patern görünümü gösterebilir (12). US aynı zamanda kitlenin ekstraparatestiküler, iyi sınırlı ve solid yapıda olduğunu belirler. Kesit yüzeyi uniform olarak beyaz, sarı ya da kahverengi fibröz bir görünümdedir.

Mikroskopik olarak epitelyal hücreler ve fibröz stromadan oluşmaktadır. Adenomatoid hücrelerin belirgin özelliği epitelyum hücreleri içinde vakuollerin olmasıdır (7). Nükleus hacmi ve kromatin dağılımı belirgin bir uniformite gösterir. Nükleus yuvarlak, nükleolus ise tek ve santral yerleşimlidir. Sitolazması asidofiliktir. Stroma gevşek doku ya da hyalinizasyon gösteren yoğun kollajen dokuyla donatılmıştır. Bazı lezyonlar kronik inflamatuvar ve düz kas hücreleri içerebilir. Tümör epididim başından kaynaklanır ancak %50 vakada rete testise ve testiküler parankime uzanım gösterebilir. Bu uzanım invazyon şeklinde olmadığından prognostik önemi yoktur (13). Uzun yıllar adenomatoid tümörlerin mezotelyumdan kaynaklandığı düşünülmüştü (14). Elektron mikroskopu bu tümörlerle mezotelyoma arasında birçok benzerliğin olduğunu ortaya koymuştur (15).

Bazı patologlar adenomatoid tümörlerin travma ya da enflamasyona sekonder meydana geldiğini iddia etmişlerdir. Sonuç olarak, bu tümörler benign kabul edilirler. İnvazyon, rekürrens ve metastaz olasılıkları bildirilmemiştir. Patolojik tanı cerrahi eksplorasyon sonrasında konur.

Spermatosel

Spermatoseller sık görülen ekstraparatestiküler kistik lezyonlardır. Bu lezyonlar epididim başındaki efferent kanalların kistik dilatasyonunu sonucunda oluşurlar. Nadiren rete testis kanallarının ve aberran kanalların dilatasyonuyla meydana gelirler (15). Hastalar epididim komşuluğunda ağrısız kitle yakınması ile başvururlar. Fizik muayenede testis superiorunda kolay ayırt edilebilen yumuşak bir kitle şeklinde palpe edilir. Kistik lezyon ölü spermleri içermektedir. US'de iyi sınırlı, genellikle 1-2 cm posterior eko veren bir lezyon görünümündedir. Bu lezyonlar uniloküler, multiloküler protein içerikli sıvı içeren kistik lezyon şeklinde görüntülenir (16). Kalsifikasyon olması paratestiküler neoplazmlarla karışmasına neden olmaktadır. Spermatoselin patogenezi efferent kanalların dilatasyonunda bir obstrüksiyonun rol oynadığı düşünülmektedir (17). Histolojik incelemede genelde küboidal, nadiren psödostratifye epitelyum ve silya ile çevrelenmiş fibromusküler duvarı mevcuttur (11). Eğer tanı belirsiz ise ya da hastalık semptomatikse cerrahi eksizyon yapılması gerekmektedir.

Tunika albuginea kisti

Tunika albuginea kisti sıklıkla insidental olarak saptanır. Ancak ağrılı, sert ve ele gelen kitle ile de hastayı kliniğe getirebilir (18). Yaşla birlikte kistin boyutu artar. Ortalama 40 yaşında kendini gösterirken 5. ve 6. dekada da ilk olarak görülebilir (19). Hasta palpabl kitle ile başvurduğunda kistin boyutu genelde 5 mm kadardır (20). Hastalarda genelde travma, hemoraji ve enfeksiyon hikayesi mevcuttur. US küçük, subkapsüler, komşu dokuda invazyon yapmayan, solid komponenti olmayan, uniloküler ya da multiloküler kistik yapı şeklinde görüntü verir. Ayrıca tunika albuginea kisti basit kist kriterlerine uyar ve testisin anterior ve lateral yüzeyinde saptanır (19). Bu kist mezotelyal orjinlidir (12). Mikroskopik olarak nonsilyer küboid epitelyum ile döşeli olup içinde sıvı ve hücre artıkları bulunduran benign bir lezyondur (21).

Intratestiküler kist

Boyutları 2 mm'den 2 cm'ye değişen ve genellikle insidental olarak saptanan benign lezyonlardır. Tek ya da birden çok olabilirler. Çoğunluğu 40 yaş sonrası ortaya çıkar. Genelde mediastinum testise komşudur ve ekstraparatestiküler spermatoselle de ilişkilidir. Postenflamatuvar ya da posttravmatik testiküler tübüler sistem obstrüksiyonuna sekonderdir (22). Kistler intratestiküler epitelyal hücrelerin sekresyonu sonucunda oluşur (23). Bu lezyonlar testiküler parankim içerisinde yer alır ve büyüdüğü zaman palpasyonu zorlaşabilir. Fizik muayenede kist, testisten ayrı olarak palpe edilemez. Bazı görüşlere göre bu lezyonların cerrahi olarak çıkarılması gereklidir (24). US'de intratestiküler kist merkezi anekoik olarak gözlenir (16). Mikroskopik olarak nonsilyer küboid epitelyumla döşeli ve içinde hücre artıkları bulunmayan normal testis parankimi ile çevrilidir (25).

Rete testisin tübüler ektazisi

Bu lezyon efferent kanalların parsiyel ya da komplet obstrüksiyonuna sekonder oluşan benign durumlardan biridir. Ağrı, şişlik ya da kitle değerlendirmesi sırasında US ile saptanır. Burrus ve ark. araştırma yapılırken 13 hastanın 12'sinde bu lezyonun saptandığını tespit etmişlerdir (26). Hastaların çoğunluğu 45 yaşından büyüktür. Ortalama tanı yaşı 62'dir. Lezyonlar genellikle spermatosel ya da geçirilmiş skrotal cerrahi ile ilişkilidir (27). Obstrüksiyon, tübüler ektazi gelişiminde temel rolü oynarken Nistal ve ark. iskeminin rolü

oynadığını da iddia etmişlerdir (28). Tübüler ektazinin malign testis tümörlerinden ayırt edilmesi önemlidir. US'de rete testisin tübüler ektazisi mediastinum testis periferinde lokalize, solid komponenti olmayan, kalsifikasyonsuz lezyon şeklindedir (26). Renkli Doppler US'de kan akımının olmadığı gözlenir. MR tübüler yapıları T1'de düşük, T2'de yüksek sinyal yoğunluğunda rete testis içinde dilate olarak görülür (29). Vakaların %29-69'u bilateral olarak görülür (26,27). Ayırıcı tanıda epididimal kistadenom, rete testisin adenokarsinomu, non-Hodgkin Lenfoma ve testis tümörüne sekonder seminifer tübül dilatasyonu akıldta tutulmalıdır.

Testiküler germ hücreli tümörler: seminom ve nonseminom

Epidemiyoloji: Germ hücreli tümörler, testiküler neoplazmların %95'ini oluşturur.

Klinik ve patolojik özellikleri: Testis GHT'leri biyolojik ve klinik olarak üç alt gruba ayrılabilir: (a) Prepubertal teratom-yolk sak tümörler; (b) seminom ve nonseminom; (c) spermatositik seminom (30).

Birinci grupta, tümörler prepubertal yaşta gelişir, oysa seminom ve nonseminom puberteden sonra, spermatositik seminom ise yaşlı erkeklerde gözlenir (31).

Başlangıçta noninvaziv bir neoplazm olan farklılaşmamış intratübüler germ hücreli neoplaziler (FITGHN), puberte dönemi veya sonrasında, seminom veya nonseminom adı altında TGHT'lere dönüşebilir. FITGHN, spermatositik seminomda ve prepubertal TGHT'lerde görülmez (32,33).

Geçmişte, yaşlılarda seminom ve nonseminom sporadik olarak bildirilmiştir. Abell ve Holtz (34), 60 yılı aşkın süre boyunca tanı konulan 12 malign TGHT bildirmiş ancak muhtemelen o dönemde tümör tam olarak tanımlanmadığından, bunların yalnızca biri spermatositik seminom olarak belirtilmiştir. Pugh, GHT'lerle ilgili bir derleme yayınlamış fakat klasik seminom ve spermatositik seminom arasındaki ayrımı belirtmemiştir (35). Yakın zamanda Berney ve ark. (3), 50 olgulu bir testiküler GHT serisi yayınlamış ve bu olguların, genç erkeklerde ortaya çıkanla karşılaştırıldığında daha yüksek evrede olduğunu bildirmiştir. Son olarak Masterson ve ark., en az 50 yaşında olan erkeklerde preoperatif ve postoperatif karakteristiklerin 50 yaşından küçük hastalarını ile benzerlik gösterdiğini saptamışlardır (36).

Seminom ve nonseminomlar, 60 yaşından genç hastalarda nadirdir. Bununla birlikte yakın zamanda Berney ve ark. yaptıkları çalışmada, yaşlı hastalarda (ortalama 67 yaş), 41 olgunun seminom olduğu (%82) çok sayıda TGHT değerlendirilmiştir. Mikst tümörlerin (yolk sak, teratom, embriyonel karsinom ve koryokarsinom) 6'sı (%12) nonseminom ve 3'ü (%6) mikst seminom/nonseminom olarak bildirilmiştir. Bu çalışma, 60 yaş üzeri hastalarda bugüne dek yayınlanan en geniş seridir. Tümör boyutu genç erkek tümörlerinden belirgin olarak daha büyük ve daha ileri evrededir. Bunun nedeni, bu yaş grubu hastaların klinisyenlere daha geç dönemde başvurmaları veya testis muayenesindeki eksiklikten kaynaklanan tanısız gecikmedir. Ek olarak, neoplazmin tedavisinde de değişiklikler vardır. Daha yüksek evrede prezente olma eğilimi ve yaşlı hastalarda kemoterapiye daha az tolerans olması bu gruptaki tümörleri daha az tedavi edilebilir kılmaktadır (3).

Seminomlar, destek dokusu içerisinde lenfositik infiltrat ile birlikte organize bir ya da daha fazla nodül ve homojen görünüm gösteren FITGHN'e benzer hücrelerden oluşurlar. Nonseminomlar pür ya da diğer nonseminom elemanları (embriyonel hücreli karsinom, yolk sak tümörü, koryokarsinom, teratom) ile birlikte mikst olabilir (31).

Tedavi ve Prognoz: Tüm seminomlarda ilk tedavi orşiektomidir. Bu tümörler radyosensitif ve kemosenesitif (sisplatinum temelli tedavi daha yüksek bir evrede de kullanılabilir). Nonseminom-TGHT radyasyona daha az duyarlıdır ve metastatik olduğunda sıklıkla hem kemoterapi hem cerrahi gerektirir (37).

Testiküler germ hücreli tümörler: spermatositik seminom

Epidemiyoloji: Spermatositik seminom, yaşlılarda ortaya çıkan nadir bir germ hücreli tümördür ve klasik seminomla karşılaştırıldığında ayırıcı klinik ve patolojik karakteristiklere sahiptir. Spermatositik seminomların çoğu, yaşlı, beyaz erkeklerde, yaşamlarının 6. dekadında ortaya çıkar (38). Seminomlu tüm hastalarda sıklık oranı %1.3-2.3 arasında değişir (38,39). Tüm testiküler germ hücre tümörlerinin %0.6'sını ve seminom grubunun %1.1'ini oluşturur (40).

Klinik ve patolojik özellikler: Spermatositik seminom genellikle tek taraflı, ağrısız, kriptorşidizm öyküsü olmaksızın ortaya çıkan bir kitledir. Tümör marker profili negatiftir (38,39). Neredeyse hiç metastaz yapmaz.

Spermatositik seminomda progenitor hücrelerin orijini ve diğer GHT'lerle ilişkileri tartışmalıdır (41-43). Spermatositik seminom progenitor hücrelerinin en azından spermatogonya-pakiten spermatosit evresine olgunlaşabilme yeteneğine sahip hücrelerden kaynaklandığına inanılmaktadır. Spermatositik seminomlar, normal GH'lerde bu olgunlaşma döngüsüyle ilişkili proteinler eksprese ederler; sinaptonemal kompleks protein 1 (SCP1), kseroderma pigmentosa tipA (XPA) ve X kromozomunda sinoviyal sarkom (SSX) gibi. SSX normal olarak spermatogonya ve primer spermatositlerde gözlenirken SCP1 ve XPA primer ve pakiten spermatosit evrelerinde eksprese edilir. Konvansiyonel seminomlarda bu proteinlerin eksprese edilmemesi, hücre orijini olarak embriyonik germ hücrelerini destekler (44). Lim ve ark.'ın yaptıkları çalışmada insan germ hücre gelişiminde, pre-, A-koyu, A-soluk ve B-spermatogonya ayrımında OCT2, SSX2-4 ve SAGE1 markerlarının yararlı olduğunu bildirmişlerdir (41). SAGE1 daha sıklıkla B spermatogonya olmak üzere bir grup postpubertal germ hücresinde bulunurken OCT2 esas olarak A-koyu spermatogonyada, SSX2-4 A-soluk ve B spermatogonya ve leptoten spermatositlerde eksprese edilmektedir. Yazarlar, OCT2 veya SSX2-4 immünespresyonuyla karakterize iki alt grup spermatositik seminom belirtmiş ve bu üç markerin ekspresyon paterninin spermatositik seminomun spermatogonyadan orijini yansıtmakta olduğunu ve tümörün heterojen bir grup olduğunu bildirmişlerdir. Sonuç olarak 156 mikroRNA'lık ekspresyon profili, spermatositik seminom kümelenmesinin normal testis

Spermatositik seminom yaşlı, beyaz erkeklerde, yaşamlarının 6. dekadında ortaya çıkar. Negatif tümör marker profili mevcuttur. Spermatositik seminomların davranışları genellikle benignedir, yalnızca orşiektomi ile tedavi edilirler. Bazen sarkomatöz farklılaşma ortaya çıkabilir, sarkomatöz elemanların metastaz potansiyeli olduğundan bu durum prognozu kötüleştirir.

“Leydig hücreli tümörlerde, tümör hücreleri sıklıkla testosteron üretir, fakat gerek direkt östradiol üretimi gerekse testosteronun periferale aromatisasyonu sonucu, bu durum östrojen salgılayan tümörlerde hastalar genellikle jinekomasti, impotans, infertilite ve libido kaybı gibi endokrinolojik bozukluklar sergilerken erişkinlerde ve yaşlı hastalarda androjen salgılayan tümörler asemptomatiktir.”

ve teratomlar gibi diferansiyel dokularda ortaya çıktığını, buna zıt olarak seminom ve disgerminomlardaki mikroRNAların embriyonik karsinomlarla kümelenmemekte olduğunu ortaya koymuştur (45).

Bütününe bakıldığında tümör düzgün sınırlı ve kapsüllüdür, nadiren paratestiküler yumuşak dokuya yayılım gösterir. Mikroskopik olarak tümör, farklı boyutlardaki polimorfik hücrelerin diffüz proliferasyonunu içerir: küçük,6-8µm, eozinofilik sitoplazmalı lenfosit benzeri; geniş, 80-100µm, bazen multinükleer; ve ara boyut, 15-20µm, tümörde çoğunlukta ve yuvarlak nükleus ve granüller kromatine sahiptir (38). Anormal formları içeren mitoz sıklığı. Tipik olarak diğer germ hücreli tümörlerle ilişkili intratübüler germ hücreli neoplazi gözlenmemektedir (45).

Spermatositik seminomların yaklaşık %40'ında spermatositik seminom hücreleri genellikle c-Kit immünohistokimyasal ekspresyonu sergiler. Kansere spesifik antijen olan NY-ESO-1, spermatositik seminomların %50'sinde bulunurken diğer germ hücreli tümörlerde bulunmaz (46).

Spermatositik seminomlarda anaplazi, üç hücre tipinde prominent nükleolus varlığıyla karakterizedir, embriyonel karsinomu andıran veziküler nükleus, bizar dev hücreler, nekroz alanları, ve sık mitoz (47). Spermatositik seminomda sarkomatöz değişim, tipik spermatositik seminomla ilişkili

sarkomatöz elemanların varlığıyla karakterizedir. Bu değişimler prognozu belirgin olarak kötüleştirir (48, 49).

Sitogenetik anomaliler, konvensiyonel seminomlardan ve diğer GHT'lerden spermatositik seminomların farklılaşmasına yardım eder: kromozom 9'un varlığı tüm spermatositik seminomlarda mevcut görünmektedir (49). Farklı olarak, klasik seminomlar izokromozom 12p yapısal kromozomal anormallığı sergilerler (50).

Tedavi ve prognoz: Spermatositik seminomların davranışları genellikle benignedir, tedavise orşiektomi yeterlidir. Bazen sarkomatöz farklılaşma ortaya çıkabilir. Sarkomatöz elemanların metastaz potansiyeli olduğundan bu durum prognozu kötüleştirir (48).

Stromal Testiküler Neoplazm: Leydig hücreli tümörler

Epidemiyoloji: Leydig hücreli tümörler (LHT), tüm testiküler malignitelerin %1-3'ünü oluşturan nadir tümörlerdir. 5-10 yaşları arasında ve 30-82 yaşları arasında olmak üzere iki insidans piki mevcuttur.

Malign LHT'ler olguların %10'unu kapsar ve sıklıkla yaşlılarda gözlenir. Genellikle tanıdan sonra ilk iki yıl içinde retroperitoneal lenf nodlarına (%70), karaciğere (%45), akciğere (%40) ve kemiğe (%25) metastaz yapar (51).

Klinik ve patolojik özellikler: LHT'ler, seminifer tübüller arasındaki mezenkimden gelişen stromal tümörlerin en sık tipini oluşturur.

LHT'de tümör hücreleri sıklıkla testosteron üretir, fakat gerek direkt östradiol üretimi gerekse testosteronun periferale aromatisasyonu sonucu, bu durum östrojen salgılayan tümörlerde hastalar genellikle jinekomasti, impotans, infertilite ve libido kaybı gibi endokrinolojik bozukluklar sergilerken erişkinlerde ve yaşlı hastalarda androjen salgılayan tümörler asemptomatiktir (51). Klinik olarak sıklıkla ağrısız testiküler genişleme veya palpabl bir kitle mevcuttur. Bazı olgularda, palpe edilemeyen kitle US'de küçük, solid ve hipoeoik nodül olarak görüntülenir (53).

Bir tümör, pür ya da GHT ya da diğer seks kord stromal tümörlerle ilişkili olarak mikst olabilir (54). Histolojik olarak, hücreler sıklıkla infiltrasyonun solid paternini işaret eder, buna rağmen fibröz septa psödötübüler ya da trabeküler bir görünüme yol açabilir. Dört tip hücre sayılabilir: (a) yoğun

“LHT’ de büyük tümör boyutu (>5 cm), sınır infiltrasyonları, nekroz odağı, tümörde hormonal aktivite belirtilerinin (jinekomasti) olmaması, vazal ya da lenfatik invazyon, nükleer atipi, mitotik sayımın 3/10 HPF’den fazla olması, artmış MIB-1 aktivitesi ve DNA anöploidisi malignensinin özellikleridir bu durumda önerilen tedavi radikal orşiektomi ve retroperitoneal lenf nodu diseksiyonudur.”

eozinofilik-granüler sitoplazmalı, oval nükleuslu ve hücre sınırları belirsiz büyük poligonal hücreler; (b) hücreler tip 1'e benzer fakat hücre sınırları belirgindir ve nükleus daha küçüktür; (c) oluklu nükleuslu küçük hücreler; (d) iğsi şekilli hücreler. Sitoplazma daha az sıklıkla, yoğun lipid ve lipofuskin depolandığı için berraktır (52). Reinke kristalleri olarak adlandırılan refraktil silindirik yapılar olguların %25'inde bulunur, fakat bunların önemi belirsiz kalmıştır. Bunların sitolojik muayenesi tanı konulmasına yardımcı olabilir.

Büyük tümör boyutu (>5 cm), sınır infiltrasyonları, nekroz odağı, tümörde hormonal aktivite belirtilerinin (jinekomasti) olmaması, vazal ya da lenfatik invazyon, nükleer atipi, mitotik sayımın 3/10 HPF'den fazla olması, artmış MIB-1 aktivitesi ve DNA anöploidisi malignensinin özellikleridir (55).

LHT'ler için immünohistokimyasal pozitif belirteçler inhibin, vimentin, Melan-A ve kalretinindir (56).

Tedavi ve prognoz: Benign tümörler orşiektomi ya da nodül enükleasyonu gibi cerrahilerle kür olabilirler. Bu olgularda testiküler disfonksiyon ve infertilite sonraki komplikasyonlar olabilir.

Malign LHT'lerin gözlenebildiği erişkinlerde ve yaşlı hastalarda önerilen tedavi radikal orşiektomi ve retroperitoneal lenf nodu diseksiyonudur. Malign LHT'ler kemoterapi

“Vücudun geri kalan kısmında başka tümör kitleleri yoksa ya da bu tümörler testiküler tümör kitlesinden volüm olarak daha küçükse o zaman primer testiküler lenfoma (PTL) göz önünde bulundurulmalıdır. HIV pozitif hastalarda, PTL insidansı artmıştır ve daha genç yaşlarda gözlenmiştir.”

ve radyoterapiye yeterli yanıt vermezler ve prognoz kötüdür (ortanca 2 yıl) (57).

Primer lenfomalar

Epidemiyoloji: Primer testiküler lenfoma (PTL) yaygın olmayan bir hastalıktır ve testiküler neoplazmların %1-9'unu oluşturur (50). Bununla birlikte, 50 yaş üstü erkeklerdeki en sık malignensidir ve olguların %85'i 6. dekattan sonra tanı alır. Güncel literatüre göre, vücudun geri kalan kısmında başka tümör kitleleri yoksa ya da bu tümörler testiküler tümör kitlesinden volüm olarak daha küçükse o zaman PTL göz önünde bulundurulmalıdır (58). HIV pozitif hastalarda, PTL insidansı artmıştır ve daha genç yaşlarda gözlenmiştir. Bu durum kötü prognoz ile ilişkilidir (59). Erişkin testisinde, primer diffüz büyük B hücreli lenfoma (DBBHL) en sık gözlenen lenfoma (%80-90) iken çocuklardaki testiküler lenfomaların çoğu Burkitt lenfomaya, DBBHL'ye ya da lenfoblastik lenfomaya sekonder tutulum gösterir (60).

Klinik ve patolojik özellikler: Tek taraflı ağrısız skrotal şişlik testiküler lenfomanın en yaygın bulgusudur. Ateş, gece terlemesi ve kilo kaybı ileri evredeki hastaların %25-41'inde sıklıkla gözlenir (58,61,62). Retroperitoneal lenf nodlarının tutulumu sıklıkla ağrı ve asite sebep olur (56). Klinik muayenede, testiküler lenfoma sert bir kitle şeklinde belirti verir. Bilateral testiküler tutulum tanı anında senkron olarak ya da daha sıklıkla asenkron olarak hastaların %35 kadarında bildirilmiştir (58,62).

Lokal lenfoma epididim ve spermatik kord boyunca oldukça sık yayılırken, karşı testis,

merkezi sinir sistemi (%6-16), cilt (%0-35), Waldeyer halkası (%5), akciğer, plevra ve yumuşak doku gibi ciddi ektranodal tutulum bölgelerine yayılım daha az sık görülür. Testiküler lenfomanın tanısını koymak için orşiektomi örnekleri ince iğne biyopsi örneklerine göre daha iyidir. Buna ek olarak, orşiektomi iyi lokal tümör kontrolü sağlar ve bir sığınak bölgesinin uzaklaştırılmasını hızlandırır, çünkü kan-testis bariyeri, testis tümörünü bir kemoterapi sığınağı yapar (61-65). Çoğu testiküler lenfoma B hücreli lenfomadır. DBBHL tüm olguların %80-90'ını oluşturur. Burkitt ve Burkitt benzeri lenfomalar olguların yalnızca %10-20'sinde bulunur ve bunlar genelde HIV pozitif hastalardır. B hücreli lenfoma sınıfsızdır ve DBBHL ile Burkitt lenfoma arasında bir özelliğe sahiptir. Hem DBBHL hem de Burkitt lenfomanın morfolojik ve genetik özelliklerini paylaşan agresif bir varyanttır (66). Nadiren T hücreli ya da foliküler lenfomalar da bildirilmiştir (67,68).

Testiküler lenfomaların immünofenotipik özellikleri, diğer bölgelerdeki aynı histolojik kategoriler için bildirilenlerle aynıdır. DBBHL'ler B immünofenotipli büyük hücrelerle karakterize olurlar ve Burkitt lenfomalar B immünofenotipli ve yaklaşık %100 proliferatif indeksli orta büyüklükteki hücrelerle karakterizedir (64). Ekspresyon edilen en sık belirteçler CD19, CD20, CD22 ve CD79a (B hücre belirteci) iken CD10 ve MUM1 olguların %30-65'inde bulunur ve BCL6'nın nükleer ekspresyonu olguların %60-90'ında bildirilmiştir (69,70). Dahası, CD10, BCL 6 ve MUM1 DBBHL'yi iki alt sınıfa ayırmak için kullanılır: germinal merkez B hücre benzeri ve non-germinal merkez B hücre benzeri. Germinal merkez B hücre benzeri lenfomalar bu bölgedeki en sıktır (71,72).

Ek olarak, diğer ektranodal lenfomalarda olduğu gibi, testiküler lenfomalarda da, antijenle yürütülen olası bir stimülasyonu işaret eden immünooglobulin ağır zincir gen somatik mutasyonu gözlenir (73). Testiküler lenfomaların tanımlanmasındaki tanısız hatalar, özellikle genç hastalarda, fatal sonuçlara sebep olabilir. Çünkü testiküler lenfomaların tedavisi GHT'lerden farklıdır. Bazı olgularda seminomalardan ayırıcı tanısı çok kolay olmayabilir ve doğru tanımlama için yalnızca immünohistokimya yardımcı olabilir (39). Testiküler lenfomalı tüm hastaların %50-60'ı tek taraflı ya da bilateral testis tutulumundan oluşan evre-IE hastalıkla prezente olurlar.

Tedavi ve prognoz: Bu agresif malignensinin prognozu çok kötüdür ve sıklıkla hastalar evre I/II hastalıkta, takiplerinin ilk 2 yılı

“Yumuşak doku sarkomlarının %2.1'i genitoüriner traktan ortaya çıkar ve bunların neredeyse %44'ü paratestikülerdir. Tedavilerinde cerrahi ile radyoterapi kombine edilebilir, çünkü özellikle spermatik kord liposarkomu tüm sarkomlar içerisinde en radyosensitif sarkom gibi görünmektedir.”

içerisinde relaps gösterirler (64). Nadiren 2 yıldan sonra da relapslar bildirilebilir (74). Evre-I PTL'li hastalar için 5 ve 10 yıllık total sağkalım, sırasıyla, %58 ve %29 ve evre-II PTL'li hastalar için ise yine sırasıyla %46 ve %29'dur (75). Evre-IV hastalar %90'dan fazla relaps oranı gösterirler ve 5 yıllık sağkalım %20-25'tir. PTL'li hastalarda prognostik faktör olarak, yaş, performans durumu, sistemik semptomlar, tümör yükünün 9 cm'den fazla olması, spermatik kord tutulumu, serum laktat dehidrogenaz seviyesi, histolojik derece, vasküler invazyon, skleroz derecesi ve hastalığın evresi gibi bazı klinik ve patolojik parametreler önerilmiştir (58, 76-78). 373 PTL hastasının IELSG serisinde, uzun total sağkalım süresi ile ilişkili parametreler, Uluslararası Prognostik İndekse göre düşük/düşük-orta risk, B semptomlarının yokluğu, antrasiklin bazlı kemoterapi ve proflaktik skrotal radyoterapidir (75).

Paratestiküler sarkomlar

Paratestiküler sarkomlar son derece nadirdir. Aslında, bu tümörlerin doğal seyri ve tedavi sonuçlarını doküman edebilmek için yeteri kadar olgu serisi elde etmek güçtür (79). Memorial Sloan Kettering Kanser Merkezi'nin geniş olgu serilerine göre, yumuşak doku sarkomlarının %2.1'i genitoüriner traktan ortaya çıkar ve bunların neredeyse %44'ü paratestikülerdir (80,81).

Paratestiküler bölgede oluşan tümörler, primer testis tümörlerinden klinik olarak ayırtedilemez ve ilk tanı tartışmalı olabilir. Kesin tanı yalnızca histolojik değerlendirme ile yapılır. Sıklıkla, paratestiküler bir tümör bazen hidroselle ilişkili skrotal kitle şeklinde

görüntü verir. Tüm olguların %70'i benign, %30'u maligndir. En sık benign tümörler lipomlar, adenomatoid tümörler ve leiomyomlardır (82). Paratestiküler sarkomlar arasında ise liposarkom en sık görüleni olup bunu leiomyosarkom takip eder ve her ikisi de yaşlılarda görülür (83).

Paratestiküler liposarkom

Epidemioloji: Liposarkom, yumuşak doku sarkomlarının en yaygın tipi, tüm mezenkimal tümörlerin %30'udur ve %3-7'si paratestiküler bölgede görülür.

Yaşlı hastalarda, 6-7. dekatlarda gözlenirken ortalama yaş 55'tir (84).

Klinik ve patolojik özellikler: Paratestiküler liposarkomlar, düşük dereceli malignensilerdir. Olguların %6'dan azında skrotal cerrahi ya da travma öyküsü vardır (85).

Liposarkom ağrısız, fluktuasyon veren, yavaş büyüyen, maksimum çapı 5-10 cm olan kitle şeklindedir (84). Hızlı büyüme, büyük boyut ve ağrı daha agresif histotipleri işaret eder.

En sık orjin yeri spermatik korddur, bunu testiküler tunikalar takip eder. Preoperatif tanı zordur ve yanlışlıkla ingüinal herni, hidrosel, spermatik kord lipomu ve epididimit olarak yorumlanırlar (86).

Dünya Sağlık Örgütü Yumuşak Doku Tümörleri Sınıflama Komitesi'nin 2002'de önerdiği şekilde histolojik olarak beş kategori içerisinde sınıflandırılır: iyi diferansiyeli, dediferansiyeli, miksoid, pleomorfik ve mikst (87).

Paratestiküler bölgedeki en sık histotip; iyi diferansiyeli varyanttır. Metastatik potansiyeli bulunmayan düşük dereceli bir tümördür, fakat sıklıkla lokal uzanımına yayılır (87). Fibröz septa içerisinde lipoblastların varlığı ile ilişkili diffüz matür lipomatöz diferansiyasyon ile karakterizedir. Dediferansiyasyon olabilir ve bu, nonlipojenik sarkomun değişik değişik histolojik derecelerinin sıklıkla histolojik olarak ani bir geçişi ile ve potansiyel hematojen ya da lenfatik yayılım ile ilişkili iyi diferansiyeli liposarkomla ilişkilidir (88). İyi diferansiyeli liposarkomda dediferansiyasyon nadiren bildirilmiştir ve bu uzun bir süreçte gelişebilir, fakat paratestiküler sahanın tümörleri diğer lokalizasyonlardakilerle karşılaştırıldığında daha erken belirgin hale gelebilir (89).

Miksoid liposarkomlar yaşlı hastalarda nadiren bildirilmiştir ve lipomatöz tümörler içerisinde yoğun miksomatöz matriksle karakterizedir (90). Sonuç olarak, pleomorfik lipoblastların varlığı ile karakterize pleomorfik

sarkom, başlıca yaşlılarda gözlenen ve bu bölgede gözlenen nadir bir neoplazmdir (91).

Tedavi ve prognoz: Prognoz, lokal relapslı olgularda iyidir. İyi diferansiyeli liposarkomlar için 5 ve 10 yıllık sağkalımlar sırasıyla %75 ve %55'tir. Yüksek relaps oranı ve metastazın gözlemlendiği yüksek dereceli liposarkomlar prognoz belirgin olarak kötüdür (92).

Başlangıç tedavisi ingüinal kanalda spermatik kordun yüksek ligasyonu ile birlikte ingüinal orşiektomi içerir. Cerrahi tedavi radyasyon tedavisi ile kombine edilebilir, çünkü spermatik kord liposarkomu tüm sarkomlar içerisinde en radyosensitif sarkomdur. Bu tedavi orta ve yüksek dereceli lezyonları relapsında özellikle endikedir.

Retroperitoneal lenf nodu diseksiyonun rolü belirsizdir ve bilgisayarlı tomografi taramasında lenf nodu tutulumu kanıtlanmış olan orta ve yüksek dereceli sadece birkaç olguda önerilmiştir (93).

Yüksek dereceli liposarkomların adjuvan tedavisi, kombine kemoterapinin (vinkristin, siklofosamid ve doksorubisin) kullanımı ile bildirilmiştir (94).

Paratestiküler leiomyosarkom

Epidemioloji: Paratestiküler leiomyosarkom için bildirilen ortalama yaş 60'tır ve olguların çoğu 40-70 yaş grubundadır (95). Nadiren, saf intratestiküler leiomyosarkomlar tek olgu sunumları şeklinde, ortalama 50 yaşta bildirilmiştir (96).

Klinik ve patolojik özellikleri: Paratestiküler leiomyosarkomun preoperatif tanısı zordur ve kesin tanı rezeke edilen spesmenin düz kas hücre diferansiyasyonunun morfolojik ve immünohistokimyasal gözlemi için histolojik muayenesini gerektirir (97).

Büyük çoğunluğu spermatik kord içerisinde olur. Epididimal yerleşim son derece nadirdir (98,99).

Genellikle ağırlı kitle ya da şişlik şeklinde görülür, sıklıkla spermatik kordun yanındadır ve bazen küçük bir hidrosel eşlik edebilir. Doppler US kan akımı ile birlikte solid kitleyi gösterir (100).

Çoğunlukla, leiomyosarkomlar kompakt kitle lezyonu şeklindedir. Histolojik olarak, leiomyosarkom, salkımlı arşitektür, sitolojik atipi odakları ve mitoz gibi iyi hücre neoplazmlarının tipik özelliklerine sahiptir. Yüksek dereceli tümörlerde genellikle büyük miktarda nekroz gözlenir (101,102). Neoplastik

hücreler düz kas aktin, kas-spesifik aktin ve desminle immün boyanırlar; dahası h-kaldesmon düz kas diferansiyasyonunu doğrulamak için ve myogenin iğsi hücreli rabdomyosarkomu dışlamak için kullanılabilir. Malignensinin tanısı özellikle mitoz sayısı belirler (103).

Tedavi ve prognoz: Paratestiküler leiomyosarkomun klinik ve biyolojik davranışı öngörülemez. Leiomyosarkom için ana prognostik faktörler yer, boyut, primitif tümörün derecesi ve nodal ya da uzak metastazdır (103).

Bu tümörler için optimum lokal ve sistemik tedavi tartışmalıdır, fakat spermatik kordun yüksek ligasyonunu içeren radikal ingüinal orşiektomi primer tedavi olarak kabul edilmiştir.

Paratestiküler bölgede geniş rezeksiyon sınırlarını elde etmek zor olabileceği için tümör lokal rekürrens göstermeye yatkındır. Gerçekte, orşiektomiden sonra lokal relaps oranı %25-37'dir (82).

Fagundas ve ark. orşiektomi sonrası adjuvan radyoterapi alanlarda, yalnızca orşiektomi yapılanlarla karşılaştırıldığında (%37), lokal rekürrens bildirmemişlerdir (103). Bu sonuç, basit ekzizyonun yetersiz olduğunu ve cerrahi sonrası adjuvan lokorejyonel radyasyonun önerilebileceğini göstermiştir.

Sonuçlar

Testisin germ hücreli tümörlerinin insidansı 50 yaşından önce düşerken, spermatositik seminom, primer lenfoma, stromal tümörler, genellikle Leydig hücreli tip ve metastazların insidansları progresif olarak artar. Tek taraflı ağrısız skrotal şişlik bu tümörlerin hekime ortak başvuru nedenidir. Östrojen salgılayan LHT'de jinekometri, impotans ve libido kaybı, lenfomalarda ise ateş, gece terlemesi gibi semptomlar görülebilmektedir. Spermatositik seminomların davranışları genellikle benign olup yalnızca orşiektomi ile tedavi edilebilirken, malign LHT'de retroperitoneal lenf nodu diseksiyonu, lenfomalarda antrasiklin bazlı kemoterapötikler, sarkomlarda ise radyoterapi kombinasyonları gündeme gelebilmektedir.

Kaynaklar

1. Albers P, Albrecht W, Algaba F, et al. Guidelines on testicular cancer. *Eur Urol* 2005;48(6):885-94.
2. Albers P, Albrecht W, Algaba F, et al. EAU guidelines on testicular cancer: 2011 update. *Eur Urol* 2011;60(2):304-19.
3. Berney DM, Warren AY, Verma M et al. Malignant germ cell tumours in the elderly: a histopathological review of 50 cases in men aged 60 years or over. *Mod Pathol* 2008;21(1):54-9.
4. Lioe TF, Biggart JD. Tumours of the spermatic cord and paratesticular tissue. A clinicopathological study. *Br J Urol* 1993;71(5):600-6.
5. Mechri M, Ghozzi S, Khiari R, et al. A rare cause of a scrotal mass: primary leiomyosarcoma of epididymis. *BMJ Case Rep* 2009;2009.
6. Muglia V, Tucci S Jr, Elias J Jr, et al. Magnetic resonance imaging of scrotal diseases: when it makes the difference. *Urology* 2002;59(3):419-23.
7. Mostofi FK, Price EB Jr. Tumors of the testis. Tumors and tumor-like conditions of the testicular adnexal structures. In: *Tumors of the Male Genital System*. 2nd series, fasc 8. Washington, D.C.: Armend Forces Institute of Pathology; 1973. pp. 144-64.
8. Broth G, Bullock WK, Morrow J. Epididymal tumors. 1. Report of 15 new cases including review of literature. 2. Histochemical study of the so-called adenomatoid tumor. *J Urol* 1968;100(4):530-6.
9. Jackson JR. The histogenesis of the adenomatoid tumor of the genital tract. *Cancer* 1958;11(2):337-50.
10. Feuer A, Dewine DM, Foley WD. Ultrasonographic characteristics of testicular adenomatoid tumors. *J Urol* 1996;155(1):174-5.
11. Srigley JR, Hartwick RW. Tumors and cysts of the paratesticular region. *Pathol Annu* 1990;25(2):51-108.
12. Dogra VS, Gottlieb RH, Oka M, et al. Sonography of the scrotum. *Radiology* 2003;227(1):18-36.
13. Miller F, Lieberman MK. Local invasion in adenomatoid tumors. *Cancer* 1968;21(5):933-9.
14. Mackay B, Bennington JL, Skoglund RW. The adenomatoid tumor: fine structural evidence for a mesothelial origin. *Cancer* 1971;27(1):109-15.
15. Oliva E, Young RH. Paratesticular tumor-like lesions. *Semin Diagn Pathol* 2000;17(4):340-58.
16. Rifkin MD, Kurtz AB, Goldberg BB. Epididymis examined by ultrasound. Correlation with pathology. *Radiology* 1984;151(1):187-90.
17. Gooding GA, Leonhart W, Stein R. Testicular cysts: US findings. *Radiology* 1987;163(2):537-8.
18. Tammela TL, Karttunen TJ, Mattila SI, et al. Cysts of the tunica albuginea—more common testicular masses than previously thought? *Br J Urol* 1991;68(3):280-4.
19. Dogra VS, Gottlieb RH, Rubens DJ, et al. Benign intratesticular cystic lesions: US features. *Radiographics* 2001;21:273-81.
20. Martinez-Berganza MT, Sarria L, Cozcolluela R, et al. Cysts of the tunica albuginea: sonographic appearance. *AJR Am J Roentgenol* 1998;170(1):183-5.
21. Warner KE, Noyes DT, Ross JS. Cysts of the tunica albuginea testis: a report of 3 cases with a review of the literature. *J Urol* 1984;132(1):131-2.
22. Yalowitz BR, Eble JN, Wilks DC. Spermatozoa-containing simple cysts of the rete testis. *J Urol* 1989;142(6):1572-3.
23. Tosi SE, Richardson JR Jr. Simple cyst of the testis: case report and review of the literature. *J Urol* 1975;114(3):473-5.
24. Hamm B, Fobbe F, Loy V. Testicular cysts: differentiation with US and clinical findings. *Radiology* 1988;168(1):19-23.
25. Rifkin MD, Jacobs JA. Simple testicular cyst diagnosed preoperatively by ultrasound. *J Urol* 1983;129(5):982-3.
26. Burrus JK, Lockhart ME, Kenney PJ, et al. Cystic ectasia of the rete testis: clinical and radiographic features. *J Urol* 2002;168(4):1436-8.
27. Brown DL, Benson CB, Dohert FJ, et al. Cystic testicular mass caused by dilated rete testis: sonographic findings in 31 cases. *AJR Am J Roentgenol* 1992;158(6):1257-9.
28. Nistal M, Mate A, Paniagua R. Cystic transformation of the rete testis. *Am J Surg Pathol* 1996;20(10):1231-9.
29. al-Otaibi L, Whitman GJ, Chew FS. Fibrous pseudotumor of the epididymis. *AJR Am J Roentgenol* 1997;168(6):1586.
30. Chieffi P, Franco R, Portella G. Molecular and cell biology of testicular germ cell tumors. *Int Rev Cell Mol Biol* 2009;278:277-308.
31. Looijenga LH, Oosterhuis JW. Pathogenesis of testicular germ cell tumours. *Rev Reprod* 1999;4(2):90-100.
32. Horwich A, Shipley J, Huddart R. Testicular germ-cell cancer. *Lancet* 2006;367(9512):754-65.
33. Skakkebaek NE. Possible carcinoma-in-situ of the testis. *Lancet* 1972;2(7776):516-7.
34. Abell MR, Holtz F. Testicular and paratesticular neoplasms in patients 60 years of age and older. *Cancer* 1968;21(5):852-70.
35. Pugh RCB. Testicular tumours—introduction. In: *Pathology of the testis*. 1st edition. Ed: Pugh RCB. Oxford: Blackwell Scientific Publications; 1976. pp. 139-63.
36. Masterson TA, Carver BS, Abel EJ, et al. Impact of age on clinicopathological outcomes and recurrence-free survival after the surgical management of nonseminomatous germ cell tumour. *BJU Int* 2012;110(7):950-5.
37. Feldman DR, Bosl GJ, Sheinfeld J, et al. Medical treatment of advanced testicular cancer. *JAMA* 2008;299(6):672-84.
38. Talerman A. Spermatocytic seminoma: clinicopathological study of 22 cases. *Cancer* 1980;45(8):2169-76.
39. Burke AP, Mostofi FK. Spermatocytic seminoma: a clinicopathologic study of 79 cases. *J Urol Pathol* 1993;1:21-32.
40. Carrière P, Baade P, Fritschi L. Population based incidence and age distribution of spermatocytic seminoma. *J Urol* 2007;178(1):125-8.
41. Lim J, Goriely A, Turner GD, et al. OCT2, SSX and SAGE1 reveal the phenotypic heterogeneity of spermatocytic seminoma reflecting distinct subpopulations of spermatogonia. *J Pathol* 2011;224(4):473-83.
42. Looijenga LH, Hersmus R, Gillis AJ, et al. Genomic and expression profiling of human spermatocytic seminomas: primary spermatocyte as tumorigenic precursor and DMRT1 as candidate chromosome 9 gene. *Cancer Res* 2006;66(1):290-302.
43. Rajpert-De Meyts E, Jacobsen GK, Bartkova J, et al. The immunohistochemical expression pattern of Chk2, p53, p19INK4d, MAGE-A4 and other selected antigens provides new evidence for the premeiotic origin of spermatocytic seminoma. *Histopathology* 2003;42(3):217-26.
44. Stoop H, van Gorp R, de Krijger R, et al. Reactivity of germ cell maturation stage-specific markers in spermatocytic seminoma: diagnostic and etiological implications. *Lab Invest* 2001;81(7):919-28.
45. Gillis AJ, Stoop HJ, Hersmus R, et al. High-throughput microRNAome analysis in human germ cell tumours. *J Pathol* 2007;213(3):319-28.
46. Satie AP, Rajpert-De Meyts E, Spagnoli GC, et al. The cancer-testis gene, NY-ESO-1, is expressed in normal fetal and adult testes and in spermatocytic seminomas and testicular carcinoma in situ. *Lab Invest* 2002;82(6):775-80.
47. Albores-Saavedra J, Huffman H, Alvarado-Cabrero I, et al. Anaplastic variant of spermatocytic seminoma. *Hum Pathol* 1996;27(7):650-5.
48. Floyd C, Ayala AG, Logothetis CJ, et al. Spermatocytic seminoma with associated sarcoma of the testis. *Cancer* 1988;61(2):409-14.
49. Robinson A, Bainbridge T, Kollmannsberger C. A spermatocytic seminoma with rhabdomyosarcoma transformation and extensive metastases. *Am J Clin Oncol* 2007;30(4):440-1.
50. Duncan PR, Checa F, Gowing NF, et al. Extranodal non-Hodgkin's lymphoma presenting in the testicle: a clinical and pathologic study of 24 cases. *Cancer* 1980;45(7):1578-84.
51. Mati W, Lam G, Dahl C, et al. Leydig cell tumour a rare testicular tumour. *Int Urol Nephrol* 2002;33(1):103-5.
52. Al-Agha OM, Axiotis CA. An in-depth look at Leydig cell tumor of the testis. *Arch Pathol Lab Med* 2007;131(2):311-7.
53. Javier Navarro F, Cozar JM, Nistal M, et al. Leydig cell tumor: presentation of 3 new cases with a benign course. *Arch Esp Urol* 1991;44(2):145-50.
54. Kressel K, Hartmann M. Nongerminal, benign testicular tumors—report of experiences. *Urologe A* 1988;27(2):96-8.
55. Chevillat JC, Sebo TJ, Lager DJ, et al. Leydig cell tumor of the testis: a clinicopathologic, DNA content, and MIB-1 comparison of non metastasizing and metastasizing tumors. *Am J Surg Pathol* 1998;22(11):1361-7.
56. Sengupta S, Chatterjee U, Sarkar K, et al. Leydig cell tumor: a report of two cases with unusual presentation. *Indian J Pathol Microbiol* 2010;53(4):796-8.
57. Bertram KA, Bratlof B, Hodges GF, et al. Treatment of malignant Leydig cell tumor. *Cancer* 1991;68(10):2324-9.
58. Shahab N, Doll DC. Testicular lymphoma. *Semin Oncol* 1999;26(3):259-69.
59. Zucca E, Roggero E, Bertoni F, et al. Primary extranodal non-Hodgkin's lymphomas. Part 1. Gastrointestinal, cutaneous and genitourinary lymphomas. *Ann Oncol* 1997;8(8):727-37.
60. Horne MJ, Adeniran AJ. Primary diffuse large B-cell lymphoma of the testis. *Arch Pathol Lab Med* 2011;135(10):1363-7.
61. Doll DC, Weiss RB. Malignant lymphoma of the testis. *Am J Med* 1986;81(3):515-24.
62. Moller MB, d'Amore F, Christensen BE. Testicular lymphoma: a populationbased study of incidence, clinicopathological correlations and prognosis. The Danish Lymphoma Study Group, LYFO. *Eur J Cancer* 1994;30A(12):1760-4.
63. Sampat MB, Sirsat MV, Kamat MR. Malignant lymphoma of the testis in Indians. *Br J Urol* 1974;46(5):569-75.
64. Vitolo U, Ferreri AJ, Zucca E. Primary testicular lymphoma. *Crit Rev Oncol Hematol* 2008;65(2):183-9.
65. Salem YH, Miller HC. Lymphoma of genitourinary tract. *J Urol* 1994;151(5):1162-70.
66. Tondini G, Ferreri AJ, Siracusano L, et al. Diffuse large-cell lymphoma of the testis. *J Clin Oncol* 1999;17(9):2854-8.

67. Ferry JA, Harris NL, Young RH, et al. Malignant lymphoma of the testis, epididymis, and spermatic cord. A clinicopathologic study of 69 cases with immunophenotypic analysis. *Am J Surg Pathol* 1994;18(4):376-90.
68. Moertel CL, Watterson J, McCormick SR, et al. Follicular large cell lymphoma of the testis in a child. *Cancer* 1995;75(5):1182-6.
69. Berglund M, Thunberg U, Amini RM, et al. Evaluation of immunophenotype in diffuse large B-cell lymphoma and its impact on prognosis. *Mod Pathol* 2005;18(8):1113-20.
70. Colomo L, Lopez-Guillermo A, Perales M, et al. Clinical impact of the differentiation profile assessed by immunophenotyping in patients with diffuse large B-cell lymphoma. *Blood* 2003;101(1):78-84.
71. Rosenwald A, Wright G, Chan WC, et al. The use of molecular profiling to predict survival after chemotherapy for diffuse large-B-cell lymphoma. *N Engl J Med* 2002;346(25):1937-47.
72. Al-Abbadi MA, Hattab EM, Tarawneh MS, et al. Primary diffuse large-B-cell lymphoma belongs to nongerminal center B-cell like subgroup: a study of 18 cases. *Mod Pathol* 2006;19(12):1521-7.
73. Hyland J, Lasota J, Jasinski M, et al. Molecular pathological analysis of testicular diffuse large cell lymphomas. *Hum Pathol* 1998;29(11):1231-9.
74. Ikeda Y, Nakazawa S, Kudo M. Intracranial malignant lymphoma developing 20 years after total removal of testicular malignant lymphoma case report. *Neurol Med Chir (Tokyo)* 1986;26(1):68-70.
75. Zucca E, Conconi A, Mughal TI, et al. Patterns of outcome and prognostic factors in primary large-cell lymphoma of the testis in a survey by the International Extranodal Lymphoma Study Group. *J Clin Oncol* 2003;21(1):20-7.
76. Sussman EB, Hajdu SI, Lieberman PH, et al. Malignant lymphoma of the testis: a clinicopathologic study of 37 cases. *J Urol* 1977;118(6):1004-7.
77. Fickers MM, Koudstaal J, van de Weijer FP, et al. Malignant lymphoma of the testis. *Neth J Med* 1991;39(1-2):92-100.
78. Paladugu RR, Bearman RM, Rappaport H. Malignant lymphoma with primary manifestation in the gonad: a clinicopathologic study of 38 patients. *Cancer* 1980;45(3):561-71.
79. Fisher C, Goldblum JR, Epstein JI, et al. Leiomyosarcoma of the paratesticular region: a clinicopathologic study. *Am J Surg Pathol* 2001;25(9):1143-9.
80. Stojadinovic A, Leung DH, Allen P, et al. Primary adult soft tissue sarcoma: time-dependent influence of prognostic variables. *J Clin Oncol* 2002;20(21):4344-52.
81. Dotan ZA, Tal R, Golijanin D, et al. Adult genitourinary sarcoma: the 25-year Memorial Sloan-Kettering experience. *J Urol* 2006;176(5):2033-8; discussion 2038-9.
82. Khoubehi B, Mishra V, Ali M, et al. Adult paratesticular tumours. *BJU Int* 2002;90(7):707-15.
83. Varzaneh FE, Verghese M, Shmookler BM. Paratesticular leiomyosarcoma in an elderly man. *Urology* 2002;60(6):1112.
84. Pergel A, Yucel AF, Aydin I, et al. Paratesticular liposarcoma: a radiologic pathologic correlation. *J Clin Imaging Sci* 2011;1:57.
85. Blitzer PH, Dosoretz DE, Proppe KH, et al. Treatment of malignant tumors of the spermatic cord: a study of 10 cases and a review of the literature. *J Urol* 1981;126(5):611-4.
86. Hinman F, Gibson TE. Tumors of the epididymus, spermatic cord and testicular tunics: a review of the literature and report of three new cases. *Arch Surg* 1924;8:100-37.
87. Christopher D, Unni K, Mertens F. Adipocytic tumors. In: WHO Classification of Tumors. Pathology and genetics of tumours of soft tissue and bone. Eds: Fletcher CDM, Unni KK, Mertens F. Lyon: IARC press; 2002. pp. 19-46.
88. McCormick D, Mentzel T, Beham A, et al. Dedifferentiated liposarcoma. Clinicopathologic analysis of 32 cases suggesting a better prognostic subgroup among pleomorphic sarcomas. *Am J Surg Pathol* 1994;18(12):1213-23.
89. Ghosh A, Swami R, Sen PK, et al. Unusual presentation of dedifferentiated liposarcoma as paratesticular mass. *Indian J Pathol Microbiol* 2008;51(1):42-4.
90. Montgomery E, Fischer C. Paratesticular liposarcoma: a clinicopathologic study. *Am J Surg Pathol* 2003;27(1):40-7.
91. Downes KA, Goldblum JR, Montgomery EA, et al. Pleomorphic liposarcoma: a clinicopathologic analysis of 19 cases. *Mod Pathol* 2001;14(3):179-84.
92. Coleman J, Brennan MF, Alektiaret K, et al. Adult spermatic cord sarcomas: management and results. *Ann Surg Oncol* 2003;10(6):669-75.
93. Littles JF Jr, Matter RC, Herman G. Paratesticular liposarcoma: a report of two cases and review of the literature. *J Natl Med Assoc* 1992;84(11):951-5.
94. Kalyvas K, Kotakidou R, Trantos A, et al. Paratesticular well-differentiated, adipocytic type liposarcoma presenting as inguinal hernia. *Urol Int* 2004;72(3):264-8.
95. Rushworth GF. Leiomyosarcoma of the epididymis. *Proc R Soc Med* 1971;64(9):999.
96. Raspollini MR, Stomaci N, Ringressi A, et al. Primitive testicular leiomyosarcoma. *Pathol Oncol Res* 2010;16(2):177-9.
97. Evans HL, Shipley J. Smooth muscle tumors. In: Pathology and genetics of tumours of soft tissue and bone. Eds: Fletcher CDM, Unni KK, Mertens F. Lyon: World Health Organization; 2002. pp. 131-4.
98. Catton CN, Cummings BJ, Fornasier V, et al. Adult paratesticular sarcomas: a review of 21 cases. *J Urol* 1991;146(2):342-5.
99. Soosay GN, Parkinson MC, Paradinas J. Paratesticular sarcoma revisited: a review of cases in the British Testicular Tumor Panel and Registry. *Br J Urol* 1996;77(1):143-6.
100. Hashimoto H, Daimaru Y, Tsuneyoshi M, et al. Leiomyosarcoma of the external soft tissues. A clinicopathologic, immunohistochemical, and electron microscopic study. *Cancer* 1986;57(10):2077-88.
101. Wile AG, Evans HL, Romsdahl MM. Leiomyosarcoma of soft tissue: a clinicopathologic study. *Cancer* 1981;48(4):1022-32.
102. Folpe AL, Weiss SW. Paratesticular soft tissue neoplasms. *Semin Diagn Pathol* 2000;17(4):307-18.
103. Fagundes MA, Zietman AL, Althausen AF, et al. The management of spermatic cord sarcoma. *Cancer* 1996;77(9):1873-6.