

# Testis tümörlerinde prognozu belirleyen histopatolojik parametreler

## Histopathologic prognostic factors in testicular tumors

Dr. Kutsal Yörükoğlu

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Patoloji Anabilim Dalı, İzmir

### ÖZET

Testisin germ hücreli tümörleri nadirdir ancak etkin olarak tedavi edilebilen malignitelerdir. Tedavi için doğru tanı ve yeterli prognostik göstergelere gereksinim vardır. Patoloji raporu, tümör tipi, mikst germ hücreli tümörlerde tümör türlerinin oranları, tümör çapı, intratubuler germ hücreli neoplazi, nekroz, lenfovasküler invazyon, komşu yapılara invazyon ve lenf düğümü metastazı varlığı bilgilerini içermelidir. Kemoterapi sonrası rezeksiyon materyalinde ise rezidü tümör hücresi varlığının saptanması çok önemlidir.

**Anahtar kelimeler:** testis, germ hücreli tümör, prognoz, patoloji

İletişim (✉): [kutsal.yorukoglu@deu.edu.tr](mailto:kutsal.yorukoglu@deu.edu.tr)

### ABSTRACT

Abstract: Testicular germ cell tumors are rare malignancies that are highly curable. These treatment approaches require a correct diagnosis and adequate prognostic information. Pathology report should include the tumor type, proportion of different types in mixed germ cell tumors, tumor diameter, presence of intratubular germ cell neoplasia, necrosis, lymphovascular invasion, invasion of adjacent structures, and lymph node metastasis. A careful investigation of residual tumor cells in excised residual masses post-chemotherapy is essential.

**Key words:** testis, germ cell neoplasms, prognosis, pathology

**T**estis tümörleri az görülen tümörler olmasına karşın, genç erkeklerin en sık malign tümörlerini oluşturmaktadır. Diğer çoğu malign tümörlere göre tedavi edilebilme oranı yüksek tümörlerdir. Ancak, tedavide doğru tanı çok önemlidir.

Testisin germ hücreli tümörleri, genetik özellikleri, epidemiyolojisi, biyolojik davranışı, histolojisi ve klinik özellikleri açısından 3 grupta toplanır. Puberte öncesi görülen teratomlar ve yolk sak tümörleri ilk grubu oluşturur. Tüm germ hücreli tümörlere göre daha ileri yaşta gözlenen spermatositik seminom ikinci grubu oluşturur. Bu iki grupta yer alan tümörler intratubuler germ hücreli neoplazi (İTGHN) aşaması olmadan gelişirler. Tedavide orşiektomi yeterli olup adjuvan tedavi gerekmez. Diğer grupta ise seminomatöz ve nonseminomatöz olarak ikiye ayrılan, postpubertal dönemde görülen germ hücreli tümörler yer alır. Bu gruptaki tümörler İTGHN aşamasından geçerek gelişirler. En sık görülen germ hücreli testis tümörlerini oluştururlar ve malign seyir gösterirler (1).

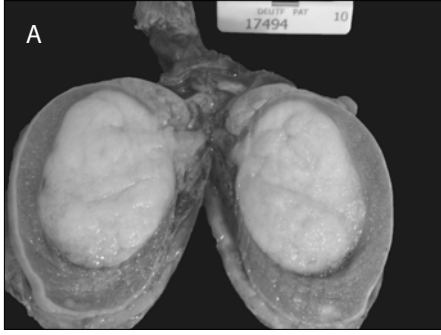
İTGHN'de seminifer tubuluslarda germ hücre aktivitesi izlenmez. Primitif gonositlere benzeyen malign germ hücreleri seminifer tubulusun bazalinde yer alır. Sertoli hücreleri, lümene doğru itilmiştir. Komşu tubuluslarda germ hücre aktivitesi gözlenebilir (2). Leydig hücrelerinde hiperplazi gözlenebilir. Tedavi edilmeyen İTGHN'lerin yaklaşık yarısı 5 yıl içinde germ hücreli tümöre ilerler. 15 yıla kadar progresyon gözlenmeyen İTGHN bildirilmiştir ama spontan regresyon gözlenmez (3).

En sık rastlanan germ hücreli tümör seminomdur. Diğer germ hücreli tümörlerden farklı olarak tedavisinde radyoterapi kullanılır.

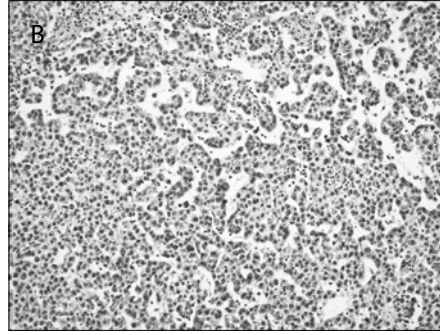
*“... tüm patoloğların testis tümörü ile karşılaştığında doğru tanı koyması, özellikle seminom ve ayırıcı tanısı özelinde önem kazanmaktadır.”*

Radyoterapi, seminom dışı germ hücreli tümörlerin tedavisinde etkisizdir. Yanlış seminom tanısı, gereksiz ve etkisiz radyoterapi yapılmasına, doğru tedavinin gecikmesine, verilen radyoterapinin kemik iliğini baskılması nedeni ile uygulanacak kemoterapide sıkıntılara, yeterli dozun verilememesine neden olacaktır. Buna karşılık seminomun tanınmayıp başka bir tanı konması, kemoterapi uygulanmasına ve dolayısı ile morbiditeye neden olacak, tümörün iyi tolere edilen düşük doz radyoterapi ile tedavi edilebilirliğini engelleyecektir. Bu nedenlerle, seyrek de görülse tüm patoloğların testis tümörü ile karşılaştığında doğru tanı koyması, özellikle seminom ve ayırıcı tanısı özelinde önem kazanmaktadır.

Seminom, GHT'lerin yarısından fazlasını oluşturur (Şekil 1). Mitotik aktivitesi yüksek seminomlar “anaplastik seminom” olarak adlandırılmışlardır. Biyolojik davranışlarının seminomdan farklı olmadığını gösteren ve daha kötü prognozlu olduğunu bildiren çelişkili yayınlar bulunmaktadır. Prognozu ne olursa olsun bu olgularda seminomdan farklı bir tedavi gerekmediği için, “anaplastik seminom” terminolojisi bugün pek tercih edilmemektedir (4, 5).



Şekil 1. Seminomda makroskopik (A) ve mikroskopik (B) görünüm.



Şekil 2. Embryonal karsinomda makroskopik (A) ve mikroskopik (B) görünüm.



Şekil 3. Yolk sak tümöründe mikroskopik görünüm ve Schiller-Duval cismi.

Embryonal karsinom, solid, glandüler ve papiller paternde primitif epitelyal hücrelerden oluşur. Nadiren saf olarak (%2-10) izlenir (Şekil 2). Mikst germ hücreli tümörlerde sıklıkla bulunur. Makroskopik olarak genellikle 2-3 cm çapında, soluk gri renkli, keskin sınırlı olmayan, kanamalı ve nekrotik alanlar içeren bir kitle şeklindedir. Olguların 1/5'inde ekstrapulmoner yayılım görülebilir (1-4).

Yolk sak tümörü, germ hücreli tümörlerin %1'ini oluşturur. Mikroskopik olarak 11 farklı paternin gözlemlendiği bir tümördür. Bunlar endodermal sinüs (perivasküler), retiküler (mikrokistik, balpeteği), makrokistik, papiller, solid, glandüler-alveoler, mikzomatö, sarkomatoid, poliveziküler vitellin, hepatoid ve parietal paternlerdir (Şekil 3) (1-4).

Koryokarsinom, germ hücreli tümörlerin %0,3'ünü oluştururlar. Makroskopik olarak genellikle küçük bir odak şeklindedir. Testis normal veya atrofik olabilir. Tümörün kesit yüzü kanamalı, ortası nekrotiktir (Şekil 4). Etrafında gri-beyaz renkli bir bölge olabilir. Bazı olgularda regresyona ait bir skar dokusu tek bulgu olabilir. Kanama ve nekroz çok yaygın olabilir, tanısal odak bulmakta zorlanılabilir. Genellikle varsa periferde küçük bir odak, İTGHN varlığı veya damar invazyonu görülmesi ipucu olabilir. Damar invazyonu koryokarsinomun önemli bir özelliğidir. Hem hematojen, hem lenfatik yayılım gösterir (6, 7).

Teratomlar germ hücreli tümörlerin %4'ünü oluştururlar. Genellikle nodüler kitle şeklindedir. Serttirler. Kesit yüzleri, bulundukları doku çeşitlerine göre solid, kistik alanlar içeren heterojen yapıdadır (Şekil 5). Mikroskopik olarak hemen tüm dokular izlenebilir. Skuamöz epitel, nöral ve glandüler yapılar sıktır ancak nadiren organoid yapılar gelişebilir. Erişkinlerde mikroskopide matür dokularda atipi izlenebilir. Bu, aneuploidinin bir yansımasıdır ve immatürite olarak kabul edilmemelidir. Bu atipiyi düşük ve yüksek dereceli olarak derecelendirenler olmakla birlikte klinik bir anlamı yoktur ve rapor edilmesi gerekmez. İmmatür teratom,

## “Seminomlarda tümör çapı ve vasküler invazyon patolojik prognostik faktörlerdir”

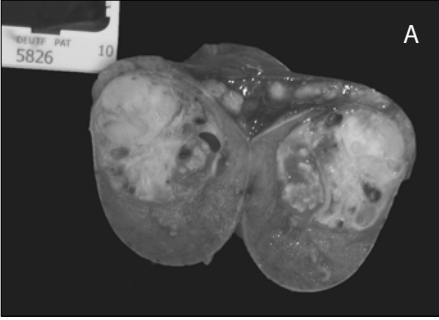
embryonik-fetal gelişimde görülen dokuları içeren teratomlara verilen isimdir. En sık nöroepitel, nöroblast tipinde dokular, blastematöz dokular, immatür iskelet kası, immatür stromal dokular izlenir. Yaygınlığı (fokal-multifokal-diffüz), sellülaritesi ve mitotik aktivitesi yanısıra komponentleri de yüksek ve düşük dereceli olarak derecelendirilebilir. Ancak bu derecelendirmelerin klinik anlamı yoktur. İmmatür teratomların prognozu ve genetik yapısının matür teratomlar ile aynı olduğu anlaşıldığı için daha önce ayrı bir antite olarak kabul edilirken, 2004 Dünya Sağlık Örgütü sınıflamasında kaldırılmıştır (1, 8).

International Germ Cell Collaborative Group 1997'de yeni bir sınıflama yayınlayarak GHT'yi 3 prognostik gruba ayırmıştır (9). Seminom dışı GHT'in %56'sı düşük risk grubunda yer almaktadır ve 5 yıllık nüksüz yaşam oranı %92 dir. İntermedier risk grubunda %28 i yer almakta olup 5 yıllık yaşam %80'dir. Kötü prognostik grupta ise %16 sı yer almaktadır ve 5 yıllık yaşam oranı %48'dir. İyi ve intermedier risk gruplarında yaşam beklentisi iyi, hatta çok iyidir. Dolayısıyla bu gruplarda hedef, tedavi etkinliğini artırmaktan çok, tedaviye bağlı morbiditeyi düşürmek ve bireye özgü tedavi modelleri geliştirebilmektedir. Kötü risk grubunda ise hâlâ yaşam sonuçlarının iyileştirilmesi gerekmektedir. Bu sınıflamada seminomlar ise nonpulmoner visseral metastazın olup olmasına göre iyi ve intermedier prognostik gruplara ayrılmaktadır. Seminomlar için kötü prognostik grup yoktur.

Seminomlarda tümör çapı ve vasküler invazyon patolojik prognostik faktörlerdir (10). GHT'de embryonal karsinom varlığı prognozu kötü yönde etkilemektedir. Embryonal karsinom 2 ml den fazla ise lenf nodu metastaz şansı yükselmektedir. Embryonal karsinom 2 ml'den az, MIB-1 indeksi %90'dan az, retroperitoneal lenf nodları 10 mm'den küçükse olguların evre 1 olma şansı daha yüksektir. Embryonal karsinom 2 ml'den fazla, MIB-1 indeksi %80'den yüksek ve lenf nodları 3 mm'den büyükse evre 2 olma şansı daha fazladır (11-13). Yolk sak tümörü varlığı erken evre ile ilişkilidir. Bu olgularda retroperitoneal ve pulmoner metastazlar daha az görülmektedir (14, 15). Metastazlarda yolk



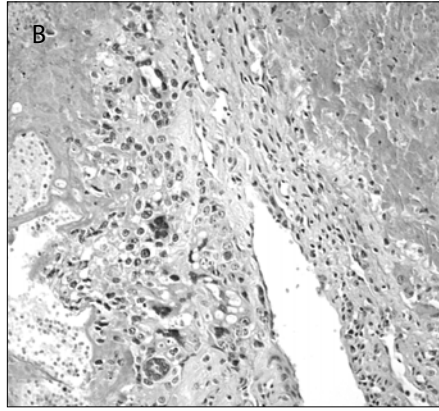
Şekil 4. Koryokarsinomda makroskopik (A) ve mikroskopik (B) görünüm.



Şekil 5. Teratomda makroskopik (A) ve mikroskopik (B) görünüm.

sak tümörü varlığı ise prognozu kötü yönde etkilemektedir (4). Bu paradoks yolk sak tümörlerinin daha kemorezistan olması ile açıklanmaya çalışılmaktadır. Koryokarsinom genellikle vasküler invazyon ve dolayısıyla metastaz ile birlikte olduğu için kötü prognoza sahiptir ve tümördeki koryokarsinom oranı prognozla orantılıdır. GHT'de primer tümör ile metastatik odaktaki morfoloji farklı olabilir. Testiste matür teratomatöz komponent varlığı okkült metastaz şansını azaltmaktadır (16). Testiste saf matür teratom varken, metastazı teratom dışı GHT özelliğinde olabilir veya tam tersi geçerlidir. Bu nedenle primer matür saf teratomlarda da sıkı takip gereklidir. Seminom dışı GHT'de kemoterapi sonrası saf teratomatöz metastazlar görülebilir. Bunlar cerrahi olarak çıkarıldıklarında %87-94 oranında kür sağlanmaktadır (1).

Evre 1 seminom dışı GHT'de kan damarı invazyonu, lenf damarı invazyonu, embryonal karsinom varlığı ve yolk sak tümörü yokluğu bağımsız prognostik faktörlerdir (17). Yüksek risk grubuna kemoterapi verildiğinde nüks oranı %25-40'dan %5'e düşmektedir (17,18). Embryonal karsinomda proliferatif indeks



*“Evre 1 seminom dışı GHT’de kan damarı invazyonu, lenf damarı invazyonu, embryonal karsinom varlığı ve yolk sak tümörü yokluğu bağımsız prognostik faktörlerdir.”*

düşükse, düşük risk grubuna girmektedir. Lenfovasküler invazyon olan olgularda nüks veya metastaz gelişme olasılığı %36-88 iken, olmayanlarda bu şans %10-24 civarındadır (17, 18). Retroperitoneal lenf nodu diseksiyonu yapılan olgularda lenf düğümü tutulumu varken kemoterapi uygulanmazsa nüks riski %50'dir (17, 18). Nonpulmoner visseral metastazlar, AFP>1000 IU/ml, hCG>10.000 IU/ml, 5 cm'den büyük mediastinal kitle, 20'den fazla pulmoner metastaz, ileri yaş, primer tümörde embryonal karsinom varlığı ve fibrozis olmaması kötü prognoz göstergeleridir (1, 17, 18). Kemoterapi sonrası

rezidüel kitle eksizyon materyalinde fibrozis ve nekroz saptanırsa 5 yıllık nüksüz yaşam oranı %93'tür. Eğer embryonal karsinom, yolk sak tümörü, koryokarsinom veya germ hücre dışı neoplazi varsa bu oran %58'e düşmektedir (17, 18).

Kemoterapi sonrası rezidüel kitlede %45-51 oranında fibrozis ve nekroz, %36-37 oranında matür teratom, %12-17 oranında embryonal karsinom, yolk sak tümörü, koryokarsinom ile germ hücre dışı neoplaziler görülebilir (19). GHT dışı neoplaziler leiomyosarkom, kondrosarkom, osteosarkom, karsinom, nefroblastom, PNET şeklinde olabilir. Bunlar kemoterapiye cevap vermeyen agresif bir seyir gösterirler. Rezidüel kitlede nekroz ve fibrozis varlığını veya diğer bir deyişle embryonal karsinom, yolk sak tümörü veya koryokarsinom olmadığını öngörebilmek gereksiz cerrahiye önlemek açısından önemlidir. Bunun için değişik parametreler ön sürülmüştür. Bu öngörü parametreleri; primer tümörde matür teratom olmaması, kemoterapi öncesi serum AFP ve HCG yüksekliği, kemoterapi sonrası kitlede %90'dan fazla küçülme, kemoterapi öncesi ve sonrası kitle 2 cm'den küçüklük olarak sıralanabilir (4, 19).

Bu öngörü kriterlerinin hiçbiri bugün için tümüyle güvenilir olmadığından seminom dışı GHT'lerde kemoterapi sonrası rezidüel kitlenin büyüklüğüne bakılmaksızın kitle rezeksiyonu uygulanmalıdır (20).

Bazen, retroperitoneal lenf düğümlerinde veya mediastendeki metastatik teratom büyümeye devam ederek yaşamsal organlara baskı yapar. Bu duruma “büyüyen teratom sendromu” denmektedir ve eksizyonu gerekmektedir (4). Germ hücreli tümörlerde primer tümörde olduğu gibi metastatik odaklarda da karsinom veya sarkom gelişimi söz konusu olabilir. Daha çok rabdomyosarkom, leiomyosarkom, kondrosarkom, osteosarkom, nefroblastom, primitif nöroektodermal tümör ve karsinomlar görülmektedir. Bu tümörlerin gelişimi için kemoterapi gerekli değildir. Ancak, kemoterapi uygulanan olgularda, kemoterapiye duyarlı germ hücreli tümörün küçülmesi ile bu tümörler daha baskın hale geçiyor olabilir. Bunlar daha agresif seyir gösterirler, kemoterapiye cevap vermezler. Nüks ve yaşam süresinde azalma ile ilişkilidirler. Tedavileri cerrahidir (1, 21).

## Kaynaklar

1. Eble JN, Sauter G, Epstein JI, Sesterhenn IA (Eds.): World Health Organization Classification of Tumours. Pathology And Genetics of Tumours of the Urinary System and Male Genital Organs. IARC Press: Lyon 2004: 217-278.
2. Reuter V. Origins and molecular biology of testicular germ cell tumors. *Mod Pathol* 2005; 18: S51-S60.
3. Ulbright TM, Emerson RE. Neoplasms of the Testis. In: Bostwick DG, Cheng L, eds. *Urologic Surgical Pathology*. 2nd Ed. Elsevier; 2008. p. 757-862.
4. Sesterhenn IA, Davis CJ Jr. Pathology of germ cell tumors of the testis. *Cancer Control* 2004; 11: 374-87.
5. Henley JD, Ulbright TM. Seminoma. A review with emphasis on morphologic patterns and differential diagnosis. *Pathology Case Reviews* 2005; 10: 167-75.
6. Ulbright TM. Germ cell tumors of the gonads: a selective review emphasizing problems in differential diagnosis, newly appreciated, and controversial issues. *Mod Pathol* 2005; 18: S61-S79.
7. 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;21:282-8.
8. Ulbright TM. Gonadal teratomas. A review and speculation. *Adv Anat Pathol* 2004;11:10-23.
9. International Germ Cell Collaborative Group. International germ cell consensus classification: a prognostic factor-based staging system for metastatic germ cell cancers. *J Clin Oncol* 1997;15: 594-603.
10. Ulbright TM. Neoplasms of the testis. In: Bostwick DG, Eble JN (eds.). *Urologic Surgical Pathology*. Mosby, St. Louis, 567-646, 1997.
11. Albers P, Miller GA, Orazi A, et al. Immunohistochemical assessment of tumor proliferation and volume of embryonal carcinoma identify patients with clinical stage A nonseminomatous testicular germ cell tumor at low risk for occult metastasis. *Cancer* 1995; 75: 844-850.
12. Sturgeon JF, Jewett MA, Alison RE, et al. Surveillance after orchidectomy for patients with clinical stage I nonseminomatous testis tumors. *J Clin Oncol*. 1992; 10: 564-568.
13. Moul JW, McCarthy WF, Fernandez EB, Sesterhenn IA. Percentage of embryonal carcinoma and vascular invasion predicts pathological stage in clinical stage I nonseminomatous testicular cancer. *Cancer Res* 1994; 54: 362-364.
14. de Riese WT, Albers P, Walker EB, et al. Predictive parameters of biologic behavior of early stage nonseminomatous testicular germ cell tumors. *Cancer* 1994; 74: 1335-1341.
15. Castedo SM, de Jong B, Oosterhuis JW, et al. Chromosomal changes in human primary testicular nonseminomatous germ cell tumors. *Cancer Res* 1989; 49: 5696-5701.
16. Fung CY, Kalish LA, Brodsky GL, et al. Stage I nonseminomatous germ cell testicular tumor: prediction of metastatic potential by primary histopathology. *J Clin Oncol* 1988; 6: 1467-1473.
17. Freedman LS, Parkinson Mc, Jones WG, et al. Histopathology in the prediction of relapse of patients with stage I testicular teratoma treated by orchidectomy alone. *Lancet* 1987; 2: 294-298.
18. Ulbright TM. Testis risk and prognostic factors. The pathologist's perspective. *Urol Clin North Am* 26: 611-626, 1999.
19. Witjes JA, Spermon JR. Prognostic factors in clinical stage 1 non-seminomatous testicular tumours. *Curr Opin Urol* 11: 531-534, 2001.
20. Oldenburg J, Alfsen GC, Lien HH, et al. Postchemotherapy retroperitoneal surgery remains necessary in patients with nonseminomatous testicular cancer and minimal residual tumor masses. *J Clin Oncol* 2003; 21: 3310-3317.
21. Michael H. Somatic neoplasms arising in germ cell tumors. *Pathology Case Reviews* 2005;10:181-185.