

Testiküler mikrolithiasis'in önemi kalmadı mı?

Dr. Levent Mert Günay, Dr. Cemil Uygur

Yakın Doğu Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji Anabilim Dalı, Lefkoşa, Kuzey Kıbrıs Türk Cumhuriyeti

ÖZET

Testiküler mikrolithiasis sık görülen bir skrotal ultrasonografi bulgusudur. Bir zamanlar testis malignansileri için bir risk faktörü sayılıyordu. Şimdilerde ise mikrolithiasisi olan erkeklerin çoğunda testis kanseri gelişmeyeceğini artık biliyoruz. Bunun yanı sıra testis tümörlü hastaların yarısında mikrolithiasis olduğunu da bilmekteyiz. Bu durum mikrolithiasisli kişilerin takip ve tedavisinde çelişki yaratmaktadır. Bu makale bu tartışmayı kısaca özetlemektedir.

ABSTRACT

Testicular microlithiasis is a common finding in scrotal ultrasonography. At first it was thought to be a risk factor for developing testicular malignancy. But now it is known that most men with microlithiasis will not develop testicular cancer. However approximately half of the men with germ cell tumors also have testicular microlithiasis. This fact causes a conflict for management and follow up of these men. This article is a brief summary of the current debate.

Giriş

Testiküler mikrolithiasis terimi skrotal ultrasonografi sırasında testis parankiminde insidental olarak görülen küçük hiperekojen alanları tanımlamakta kullanılır. Bir çok hastada anksiyete ve hekimlerde kafa karışıklığına yol açan bu odakların klinik önemi günümüzde de net olarak anlaşılabilir. Zira son 3-4 dekattaki anektodal vaka sunumları germ hücreli kanserlerle testiküler mikrolithiasisi ilişkilendirmektedirler (1,2). Ancak TM'nin takip ve tedavi gerektirip gerektirmediği üzerinde fikir birliği henüz oluşmamıştır. Bu derlemede son yıllarda ortaya çıkan veriler ışığında TM tanımı, sıklığı, klinik önemi ve yaklaşımlar tartışılacaktır.

Testiküler mikrolithiasis tanımı ve epidemiyolojisi

Testiküler mikrolithiasis (TM) seminifer tübül lümenlerine dejeneratif lüminal hücrelerin dökülmesi, bu debrisin Sertoli hücrelerince fagosit edilememesi sonucu birikmesi ve kalsifikasyonunun neden olduğu ileri sürülmektedir (3). Bu kristaller hidroksiapatit yapısındadır.

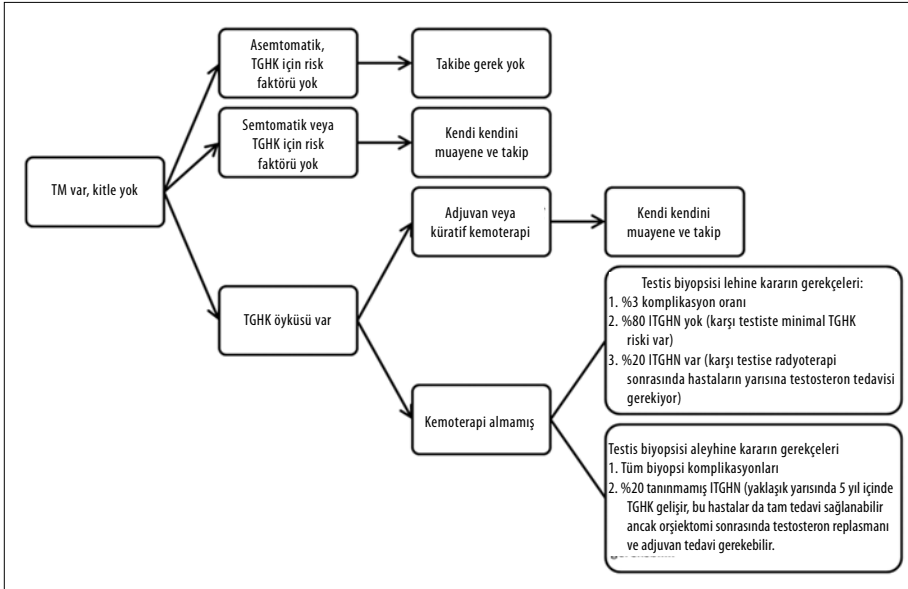
Ultrasonografinin (US) klinik kullanıma girmesiyle birlikte radyologlar testis parankiminde gördükleri kalsifikasyonları rapor etmeye de başladılar. Doherty ve ark 1987 yılında skrotal ultrasonografide gördükleri çok sayıda yaygın ve tekdüze dağılmış küçük parlak hiperekojen alanları "testiküler mikrolithiasis" olarak tanımladılar (4). Janzen ise 1992'de yaptığı tanımlamaya göre ise TM, tek veya her iki testis parankiminde yer alan rastgele dağılmış 1-2 mm çaplı hiperekojen odaklardır (4). TM'nin ultrasonografik olarak rapor edilme yaygınlığı %0,5 ile 6,7 arasında bildirilmiştir. Bazı testis kanseri vaka raporlarında bu hastalarda daha önceden testiküler mikrokalsifikasyonların tespit edildiği bildirilmiş ve TM'nin testis kanseri öncülü olduğu hususunda şüpheler uyanmıştır. Ancak çalışmaların çoğunun retrospektif analizlere dayanması ve testiküler tümörler için görece

"...risk faktörleri taşıyanlarda sınırlı ve tek taraflı TM varsa kişinin kendini muayene etmesini, bilateral klasik TM varsa yıllık ürolojik ve ultrasonografik muayenelerinin yapılmasını tavsiye etmişlerdir."

daha riskli hasta guruplarında yapıldığı unutulmamalıdır. Bu bulgunun farkındalığı her ne kadar ilgili branş hekimleri arasında yüksekse de net bir etiyolojik faktör tanımı da yapılamamıştır.

Son 10 yıla kadar da prospektif çalışmalarda ortaya konulan veriler TM'nin yaygınlığı ve doğal seyri hakkında yeterli kanıtları sağlamamaktaydı. 2001 yılında 1504 Amerikan askeri personeli üzerindeki bir araştırmada katılımcıların fizik muayeneleri ve testiküler ultrasonografileri yapılmış ve 84 (%5,6) askerde TM'ye rastlanmıştır (5). Ultrasonografide her testis parankiminde 5 ila 25 arasında mikrokalsifikasyon görülen olgular çoğunluktadır. TM'li gurubun %66,7'sinde kalsifikasyonlar bilateraldir. Zenci askerlerde TM daha fazla görülmüştür. Amerikalı zencilerde testis kanserinin yaygınlığının beyazlara göre daha nadir olduğu bilinmektedir (0,9:100000 vs 7:100000). Ayrıca bu çalışmada Amerika'nın güneydoğusundan gelenlerde TM daha sık iken, epidemiyolojik çalışmalarda bu bölge testis tümörlerinin en az rastlandığı coğrafyadır. Sonuçta bu geniş çaplı tarama TM'nin testiküler germ hücreli kanserlerin (TGHK) öncülü olabileceği tezine karşı güçlü bir argümandır.

Asemptomatik çocuklardaki TM oranını gösteren bir çalışma henüz yoktur. Başka nedenlerle ultrasonografi yapılanlarda ise %1-2 arasında TM'ye rastlanmıştır (6).



Şekil 1. Testiküler mikrolithiasis hastaları için önerilen tedavi ve takip algoritması (15).

TM ultrasonografide görülen alandaki mikrolit sayısına göre "sınırlı" (<5 adet mikrolit) ve "klasik" (>5 mikrolit) olarak sınıflandırılmıştır. Ancak bu sınıflama malignite öngörüsünde herhangi bir fayda sağlamamaktadır (7). Yine de klasik TM olgularında %21,7, sınırlı TM olgularında ise %1,1 oranında testis kanseriyle karşılaşınca yazarlar testis kanseri için risk faktörleri taşıyanlarda sınırlı ve tek taraflı TM varsa kişinin kendini muayene etmesini, bilateral klasik TM varsa yıllık ürolojik ve ultrasonografik muayenelerinin yapılmasını tavsiye etmişlerdir.

TM'nin enfeksiyon ve travma nedeniyle oluştuğu ileri sürülmüştür. 2009 yılında van Casteren ve arkadaşları skrotal travma ve enfeksiyon öyküsü olmayanların ultrasonografilerindeki hiperekojen ve akustik gölgesi olmayan 3 mm'den küçük tüm parankimal odakların TM olarak adlandırılmasını önermişlerdir (8).

"Raymond Costabile'in 2007 yılında yayımlanan derlemesinde TM saptanan erkeklerde günümüz bilgileri ışığında ileri araştırmaların gerekmediğini ve kişilerin kendi testis muayenelerini yapmalarının takipte yeterli olacağı görüşünü savunmuştur (14)."

Testiküler kanser ilişkisi

Detaylı bir derlemede TM'si olan tüm popülasyonun %1,2'sinde, ek olarak subfertilitesi de olanların %10,8'inde, skrotal yakınmalarla başvuranların ise %18,7'sinin takiplerinde intratübüler germ hücreli neoplazi (ITGHN) geliştiği görülmüştür (8). Yine daha önceden bilinen TM öyküsü olan 16 yaşındaki bir olguda da metastatik testis kanseri geliştiği bildirilmiştir (6).

ITGHN riski bilateral TM'si olan infertil popülasyonda %20 iken TM'si olmayanlarda %0,5'tir (9). Testis kanseri öyküsü olanlarda karşı testiste ITGHN olguların %5'inde görülürken bu oran TM varlığında %22-78 arasında bildirilmiştir (10). Bu raporlar göz önüne alındığında TM'nin testiküler disgenезis sendromunun bir parçası olabileceği ve ITGHN ile ilişkisinin bu nedenle öne çıktığı düşünülmüştür. Öyleyse testiküler disgenезis sendromunun diğer kriterleri olan testis atrofi, kriptorşitizm, kontrateral testis tümörü, hipospadyas, infertilite ve heterojen ultrasonografik görünüm de değerlendirilmelidir (10).

De Castro ve arkadaşlarının çalışmasında 63 asemptomatik TM olgusunda bir hastada 64 ay sonunda evre 1 mikst germ hücreli tümör tespit edilmiştir (%1,6) (11). Ancak testis kanserinin insidansının 5/100000 olması ve bu çalışmada TM için odds oranının 317 (%95 güvenli aralığıyla ,36-2756) bulunması üzerinden yapılan hesaplamada ABD'de yılda 14000-28000 kanser vakasına rastlanması gerekir. Oysa gerçek insidans 2007 yılında 7920 hastadır. Anlaşıyor ki bu çalışmanın sonucunu tüm popülasyona genellemek abartılı bir yoruma yol açacaktır. Ayrıca siyah Amerikalılarda %14 oranında TM bulunması ve bu popülasyonda

testis kanseri insidansının 0,7/100000 olması nedeniyle yazarlar TM'nin testis kanseriyle güçlü bir ilişkisi olmadığına, insidental TM olgularında sıkı bir takip politikasının fazla masraflı olacağına karar vermişlerdir. Zira Amerika Birleşik Devletleri rakamlarına göre TM saptanan tüm erkekler biyopsi veya iki yılda bir US ile değerlendirilse yıllık masraf 7.800.000.000 Amerikan Doları olarak hesaplanmıştır (12). İnsidental TM saptanan hastalara önerileri kendi kendilerini muayene etmeleri olmuştur.

Korde ve arkadaşları en az 2 testis tümörü hastası bulunan 31 aileden 81 erkek üzerinde 5 yıllık takip sonuçlarını yayınladılar (13). Bu gruptaki 48 hasta daha önceden testis kanseri hikayesi olan hastalardır. Bu etkilenmiş hastaların karşı testislerinde TM daha sık görülmüştür (%48 vs %24, p=0,04). Özellikle klasik tip TM bu hastalarda güçlü korelasyon göstermiştir. Bir hastada bilateral klasik tip TM tespit edildikten 26 ay sonra kanser gelişmiştir. Bu hastanın 4 kardeşinden 2'sinde testis kanseri öyküsü ve bunların da birinde kontrateral TM görülmüştür. Familial testis kanseri ve etkilenmemiş bireylerde TM'ye yatkınlık konusu ileriki yıllarda yapılan çalışmalarla teyit edilmelidir.

Raymond Costabile'in 2007 yılında yayımlanan derlemesinde TM saptanan erkeklerde günümüz bilgileri ışığında ileri araştırmaların gerekmediğini ve kişilerin kendi testis muayenelerini yapmalarının takipte yeterli olacağı görüşünü savunmuştur (14). Bu görüşe kısmen karşı çıkan başka otörler ise tüm TM hastaları söz konusu olduğunda riskin düşük olduğunu, ancak özellikle infertil erkeklerde TM insidansının yüksek olduğunu (%0,1-9,5) ve kanser prekürsörü olan ITGHN'nin bilateral TM rastlanan infertil erkeklerde %20 oranında görülebildiğini vurgulamışlardır (12). Bu hastalarda biyopsi ile konulan tanı sonrasında radyoterapi uygulamalarıyla hem invazif tümör oluşumunun engelleneceğine ve testis fonksiyonlarının olguların çoğunda (%60) korunabileceğine dikkat çekmişlerdir (12).

Yıllardır biriken verilerin değerlendirildiği ilk sistematik meta-analiz bu yıl Tan ve ark tarafından yayınlanmıştır (15). Literatürdeki 33 çalışmanın verileri uygun bulunarak sistematik analizi yapılmıştır. Asemptomatik hastaların değerlendirildiği 4 çalışmada toplam 3982 hastanın 146'sında (%3,6) TM tespit edilmiş ve bunların sadece 2'sinde eşzamanlı (%1,4) testiküler germ hücreli kanser (TGHK) gelişmiştir. Hastada veya ailede TGHK öyküsü, skrotal belirtiler, subfertilite gibi TGHK için risk faktörleri tanımlandığında 21 çalışma değerlendirilmeye uygun bulunmuş, 33323 TM negatif vakanın 637'sinde

(%1,9) eş zamanlı TGHK'ye rastlanırken, 1347 TM pozitif hastanın 254'ünde TGHK (%18,9) görülmüştür. Buna göre insidental TM'si olanlarda eş zamanlı kanser görülmesi için risk oranı (pooled risk ratio) 8,5 (%95 güven aralığı, 4,5-16,1;p<0.0001) olarak hesaplanmıştır. Bu veriler ışığında yazarlar tedavi protokollerinde değişiklikler önermektedirler.

Testiküler mikrolithiaziste takip önerileri

TM'nin takibinde hastanın kendi kendini muayene etmesi, düzenli ürolog muayenesi ve özellikle ITGHN veya TGHK öyküsü olanlarda skrotal US sık kullanılan yöntemlerdir. Ancak ne yöntem, ne de takibin süresi ve aralıkları üzerinde kesin uzlaşma yoktur.

Son dönemlerde yayınlanan bir kılavuzda TM tanısı almış erkekler bilateralite, infertilite, inmemiş testis ve karşı testiste kanser gibi ITGHN ve TGHK için risk faktörlerinin taşıyıp taşıyamalarına göre takip edilmeleri önerilmiştir (8). Eğer bir veya daha fazla risk faktörü mevcutsa ve hasta 50 yaşından küçükse yazarlar testiküler biyopsi yapılmasını önermektedirler. Risk faktörü bulunmayan ve 50 yaşın üzerindeki hastalarda ve biyopsinin negatif olduğu risk gurubundaki hastalarda kendi kendini muayene tek önerilen takip metodudur. Aslında aylık düzenli kendi kendini muayene her türlü takip şemasında

temel incelemidir. Bu yöntemin her ne kadar erken tanı için değeri çok bilinmese de geç kalınmasına engel olacaktır. Ancak aynı durum düzenli skrotal US takipleri için söz konusu değildir. Skrotal US ile muayenede ele gelmeyen kitleler tespit edilebilir fakat ITGHN tanısını koymak mümkün değildir. Testiküler kanserin tedavi stratejisinde de bu yöntemle ekstra bir değişiklik olmayacaktır. Bu masraflı takip aracının prospektif çalışmalarda faydası kanıtlanana kadar sadece kendini muayene edemeyecek durumda olan erkekler için kullanılması önerilmektedir.

Testiküler kanserlerin takibinde kullanılan serum tümör belirteçleri, BT ve MRI gibi ileri görüntüleme tekniklerinin yararı da kanıtlanmamıştır.

Ekonomik yük, işlemin invazif olması, komplikasyon olasılığı ve bu erkeklerin çoğunda testiküler kanser gelişmeyeceğinin bilinmesi biyopsi için yüksek riskli doğru hasta seçimi yapılması önemli kılacaktır (11). Biyopsi sonuçlarında yanlış-negatiflik oranları çok düşük olduğundan, ITGHN ve TGHK açısından negatif çıkan biyopsi sonuçları sonrası üroloğun aktif takibi önerilmektedir (8).

Singapur kökenli tek metatanzinin sonuçlarına göre yazarlar Şekil 1'de gösterilen algoritmayı önermektedirler (15). Bu algoritmada testis kanserlerinde adjuvan

kemoterapinin ikinci primer testiküler kanser riskini azalttığı ve ITGHN olgularında da etkili olduğu göz önünde bulundurulmuştur. Biyopsi kararı verilirken ödem, hematoma ve enfeksiyon risklerinin de akılda tutulması gerektiği vurgulanmıştır. Biyopsi karşıtı yorumlarda da TM ve TGHK'nin beraber olduğu hastaların %80'ine gereksiz biyopsi yapılacağı vurgulanmıştır.

Sonuç

Testiküler mikrolithiazis ultrasonografide sıklıkla karşılaşılan bir durumdur. Bu radyolojik görüntüye hem malign, hem de benign süreçlerde rastlanabilmektedir. TM bulgusu olan erkeklerin çoğunluğunda ileride testiküler kanserler görülmemektedir. Genel kanı asemptomatik ve risk faktörleri bulunmayan erkeklerin ileri takibe ihtiyaçları olmadığıdır. Skrotal belirtileri olan veya TGHK için risk barındıran hastalar içinse kendi kendini muayene birçok yazarın önerilerinde ön plana çıkmaktadır. Kimlere biyopsi yapılması gerektiği konusunda halen bir uzlaşma yoktur. Takip aralıkları ve süresi konusunda literatürdeki kanıtlar, üstünde uzlaşılmış protokoller oluşturmaktan uzaktır.

Kaynaklar

1. Azzopardi JG, Mostofi FK, Theiss EA: Lesions of testes observed in certain patients with widespread choriocarcinoma and related tumors. The significance and genesis of hematoxylin-staining bodies in the human testis. *Am J Pathol* 38:207-25, 1961
2. Holm M, Høe-Hansen CE, Rajpert-De Meyts E, ve ark.: Increased risk of carcinoma in situ in patients with testicular germ cell cancer with ultrasonic microlithiasis in the contralateral testicle. *J Urol* 170:1163-7, 2003
3. De Jong BW, De Gouveia Brazao CA, Stoop H, ve ark.: Raman spectroscopic analysis identifies testicular microlithiasis as intratubular hydroxyapatite. *J Urol* 171:92-6, 2004
4. Doherty FJ, Mullins TL, Sant GR, ve ark.: Testicular microlithiasis. A unique sonographic appearance. *J Ultrasound Med* 6:389-92, 1987
5. Peterson AC, Bauman JM, Light DE, ve ark.: The prevalence of testicular microlithiasis in an asymptomatic population of men 18 to 35 years old. *J Urol* 166:2061-4, 2001
6. Slaughenhoupt B, Kadlec A, Schrepferman C: Testicular microlithiasis preceding metastatic mixed germ cell tumor--first pediatric report and recommended management of testicular microlithiasis in the pediatric population. *Urology* 73:1029-31, 2009
7. Middleton WD, Teefey SA, Santillan CS: Testicular microlithiasis: prospective analysis of prevalence and associated tumor. *Radiology* 224:425-8, 2002
8. van Casteren NJ, Looijenga LH, Dohle GR: Testicular microlithiasis and carcinoma in situ overview and proposed clinical guideline. *Int J Androl* 32:279-87, 2009
9. de Gouveia Brazao CA, Pierik FH, Oosterhuis JW, ve ark.: Bilateral testicular microlithiasis predicts the presence of the precursor of testicular germ cell tumors in subfertile men. *J Urol* 171:158-60, 2004
10. Meissner A, Mamoulakis C, de la Rosette JJ, ve ark.: Clinical update on testicular microlithiasis. *Curr Opin Urol* 19:615-8, 2009
11. DeCastro BJ, Peterson AC, Costabile RA: A 5-year followup study of asymptomatic men with testicular microlithiasis. *J Urol* 179:1420-3; discussion 1423, 2008
12. van Casteren NJ, Dohle GR, Looijenga LH: Testicular microlithiasis is worrisome in a selected patient population. *Curr Opin Urol* 18:436, 2008
13. Korde LA, Premkumar A, Mueller C, ve ark.: Increased prevalence of testicular microlithiasis in men with familial testicular cancer and their relatives. *Br J Cancer* 99:1748-53, 2008
14. Costabile RA: How worrisome is testicular microlithiasis? *Curr Opin Urol* 17:419-23, 2007
15. Tan IB, Ang KK, Ching BC, ve ark.: Testicular microlithiasis predicts concurrent testicular germ cell tumors and intratubular germ cell neoplasia of unclassified type in adults: a meta-analysis and systematic review. *Cancer*, 2010
16. Serter S, Gumus B, Unlu M, ve ark.: Prevalence of testicular microlithiasis in an asymptomatic population. *Scand J Urol Nephrol* 40:212-4, 2006
17. Coffey J, Huddart RA, Elliott F, ve ark.: Testicular microlithiasis as a familial risk factor for testicular germ cell tumour. *Br J Cancer* 97:1701-6, 2007
18. von Eckardstein S, Tsakmakidis G, Kamischke A, ve ark.: Sonographic testicular microlithiasis as an indicator of premalignant conditions in normal and infertile men. *J Androl* 22:818-24, 2001