

# **Tümöral ve Nontümöral Testis Hastalıkları Patolojisi**

**Yrd. Doç. Dr. Saba KİREMITCİ**

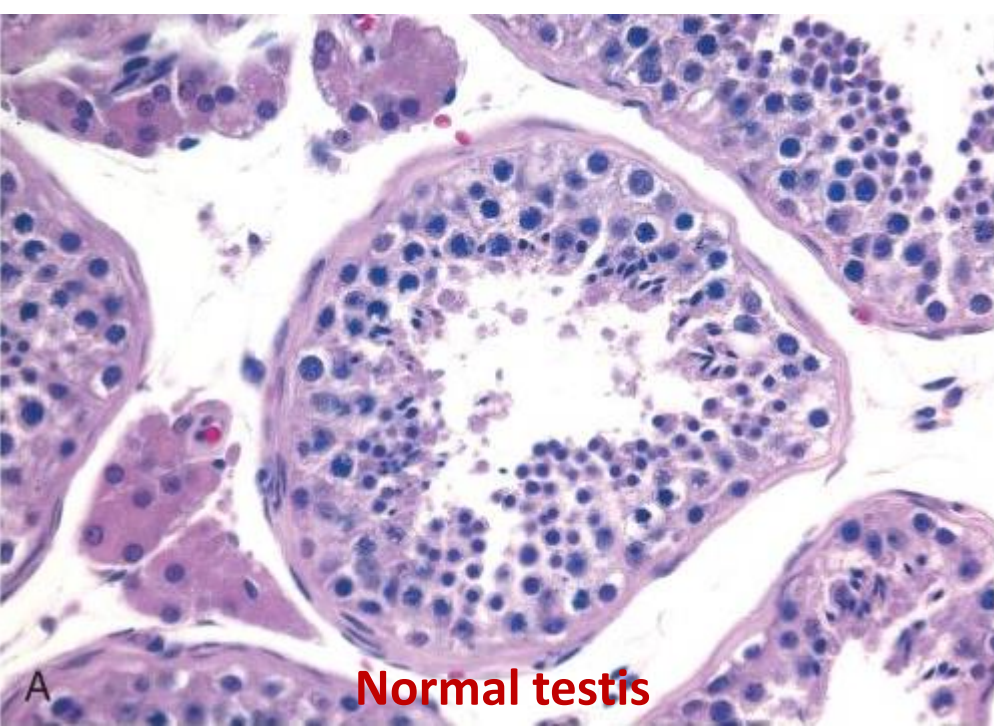
- En önemli ve sık görülen patolojiler  
Epididim → inflamatuvar hastalıklar  
Testis → tümörler
- Konjenital anomaliler:
  - Kriptorşidizm (inmemiş testis)
  - Bir veya iki testisin yokluğu / testis füzyonu-sinoşizm, çok nadir.

# Kriptorşidizm

- İnteraabdominal testislerin komplet veya parsiyel olarak skrotal keseye inmemiş olması (malpozisyone testis)
- 1yaş erkek çocukların yaklaşık %1'inde görülür.
- Genellikle izole bir anomali olarak o.ç.
- Bazen hipospadias gibi diğer genitoüriner trakt malformasyonlarına eşlik edebilir.
- Genellikle unilateraldir, %25 bilateral olur
- Asemptomatiktir. Skrotal kesenin boş olduğunun farkedilmesiyle ortaya çıkar
- Testiküler disfonksiyon (sterilite) ve artmış testis kanser riski ile ilişkili
- Diğer morbidite sebepleri ile de ilişkilidir.
  - Testis inguinal kanalda kaldığında özellikle travmaya çok açıktır.
  - %10-20 hastada inguinal herni eşlik edebilir.

# Kriptorşidizm

- Malpozisyone testisdeki histolojik değişiklikler 2 yaş civarı başlar;
  - germ hücre gelişiminde arrest
  - tubül bazal membranlarında hyalinizasyon ve kalınlaşma
  - tubüller hyalin dens kordlar şeklini alır.
  - intersitisyel stromada da artış vardır; leydig hücreler korunduğu için daha belirgin hale gelirler.
- Progresif tubüler atrofi nedeniyle kriptorşid testis küçük ve serttir.
- Tek taraflı kriptorşidizmi olan hastalarda benzer değişiklikler karşı inmiş olan testiste de görülebilmektedir  
(testis gelişimindeki intrinsik defekt?)



Robbins and Cotran  
Pathologic Basis of Disease, 9th ed.



# Kriptorşidizm

- Hayatın ilk 1 yılında inguinal kriptorşide testislerin büyük kısmı spontan olarak skrotuma iner.
- İnmeyen testislerde özellikle histolojik değişiklikler gelişmeden (2 yaş öncesi) cerrahi müdahale gerektirir.
- **Orşiopeksi** (testis dokusunun skrotal kese içine yerleştirilmesi);
  - sterilite ve kanser riskini azaltır, ancak fertilitiyi garantilemez;
    - \* yetersiz spermatogenez %10-60 bildirilmiştir.
    - \* kanser gelişme riskinin ne kadar azaldığı belirsiz.
  - Risk zamanla değişiyor;
  - Orşiopeksinin son yıllarda mümkün olan en erken zamanda yapılması öneriliyor;  
6-12 ay arası
- Kanser gelişme riski 3-5 kat fazla. Kanser kontrolateral normal testiste de gelişebiliyor

# Testiküler Tümörler

- İki major kategoriye ayrılır.
  - 1. Germ Hücreli Tümörler (GHT)(%95)**
    - Seminomlar
    - Nonseminomatöz tümörler
  - 2. Seks Kord Stromal Tümörler (SKST)**
- GHT lerin çoğu hızlı ve yaygın yayılım gösteren agresif tümörlerdir; güncel tedavilerle kür sağlanabilmesine rağmen !
- SKST ler ise tersine gen benign tümörlerdir.

# Testiküler Tümörler

## Germ Hücreli Tümörler

- 15-34 yaş arası erkeklerde en sık görülen tümörler; kanserden ölümlerin %10 sebebidir.
- ABD; insidans: 6/100.000, 300 ölüm/yıl
- Son yıllarda dünya genelinde bu tümörlerin insidansında artış var; nedeni bilinmiyor?
- Çevresel faktörler:
  - Testiküler GHT ler testiküler disgenезis sendromu (kriptorşidizm, hipospadias ve düşük sperm kalitesi) ile ilişkilendirilir.
  - In utero pestisid ve nonsteroid östrojenlere maruziyet
  - En önemli ilişki kriptorşidizm; TGHT lerin %10'unda görülüyor.
  - Klinefelter sendromu çok yüksek (50 kat) mediastinal germ hücreli tümör geliştirme riski gösterir, ancak bu hastalar testiküler GHT geliştirmezler.
- Genetik faktörler:
  - TGHT ler kuvvetli bir ailesel predispozisyon gösterir.  
Baba ve oğulda 4 kat, erkek kardeşlerde 8-10 kat rölatif risk artışı
  - Ailesel GHT riski ile bir çok genetik loci ilişkilendirilmiştir;  
reseptör tirozin kinaz ligandını kodlayan KIT ve BAK genleri, apoptotik hücre ölümü indüksiyonu



# Testiküler Germ Hücreli Tümörler

## Patolojik Klasifikasyonu

### GERM HÜCRELİ TÜMÖRLER

#### Seminomatöz Tümörler

Seminoma

Spermatositik Seminoma

#### Nonseminomatöz Tümörler

Embryonal Karsinoma

Yolk Sak (Endodermal Sinüs) Tümör

Koryokarsinoma

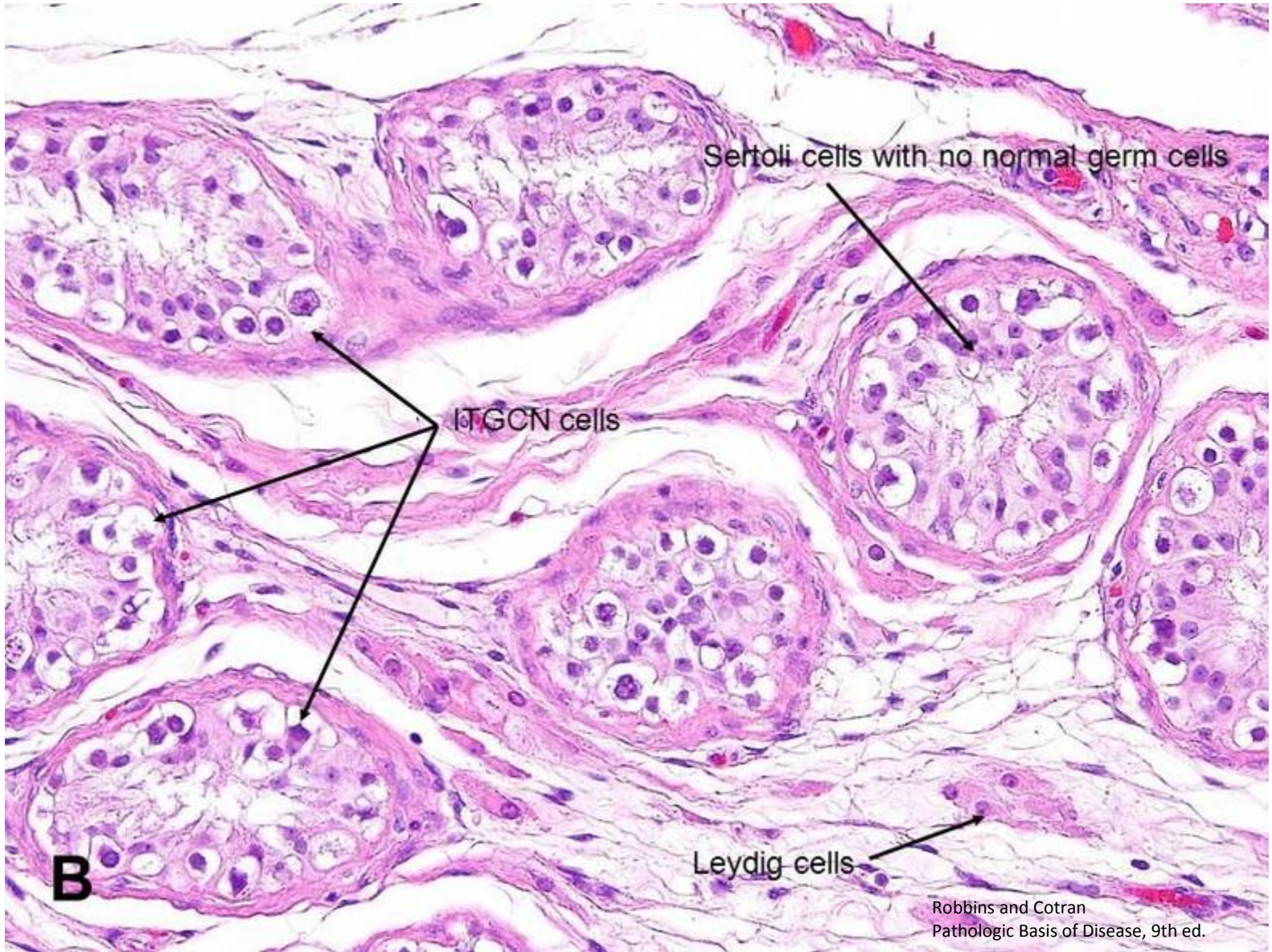
Teratoma

- Seminomatöz tümörler; primordial germ hücreleri veya erken gonositlere benzeyen hücrelerden oluşur,
- Nonseminomatöz tümörler; embryonik kök hücrelere benzeyen undiferansiye hücrelerden oluşabilir (embryonal ca da olduğu gibi) veya yolk sak tümör, koryokarsinom ve teratom gibi diğer hücre serilerine de diferansiye olabilir.
- GHT ler tek doku komponenti içerebilir; sıklıkla (%60) seminomatöz ve nonseminomatöz komponentleri birlikte içerir

# Testiküler Germ Hücreli Tümörler

## Patogenez

- GHT lerin büyük kısmı **intratubuler germ hücreli neoplazi (ITGCN)** olarak isimlendirilen prekürsör lezyondan gelişir.  
Bunun istisnaları:
  - \* pediatrik yolk sak tümörleri /\* teratomlar /\* erişkin spermatositik seminoma
- ITGCN'nin in utero geliştiğine, puberteye kadar uykuda kaldığına ve sonrasında seminom veya nonseminomatöz tümörlere progrese olduğuna inanılır.
- ITGCN anısı alan hastaların yaklaşık yarısı teşhisden 5 sene sonra invaziv GHT geliştirmektedir.  
ITGCN → nihayeti bir gün invaziv GHT gelişimi
- ITGCN'ler GHT'lerde bulunan bir takım genetik alterasyonları da içerir;
  - \* izokromozom 12 i(12p) şeklinde kro 12 nin kısa kolunun (12p) redublikasyonu (histolojik tipten bağımsız olarak invaziv germ hücreli tümörlerde değişken olarak bulunur)
  - \* Seminomlarda görülen KIT reseptor tirozin kinaz kodlayan genlerdeki aktive edici mutasyonlar sıklıkla ITGCN'lerde de görülür.



**ITGCN** → büyük nükleuslu, şeffaf sitoplazmalı, normal germ hücrelerinin en az iki katı büyüklükte atipik primordial germ hücrelerinden oluşur.

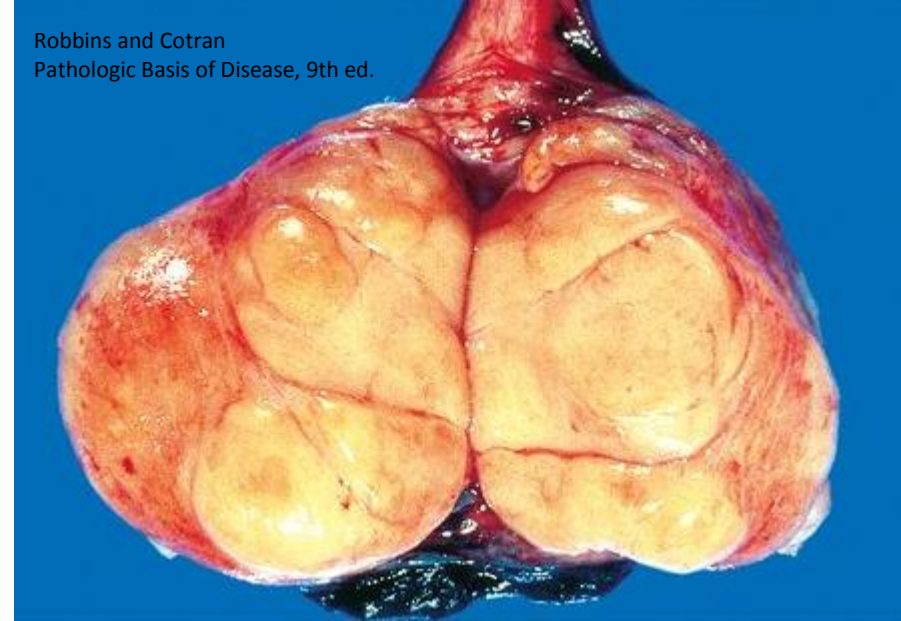
# Seminoma

- En sık görülen germ hücreli tümör; yaklaşık %50'si (Overdeki karşılığı; disgerminom)
- 3. dekat ↑, infantlarda görülmez.
- Yaklaşık %25'i KIT aktive edici mutasyonları içerir.
- İzokromozom 12p içerirler.
- OCT3/4 ve NANOG eksprese ederler (kök hücre maturasyonunda etkili markerlar)



# Seminoma

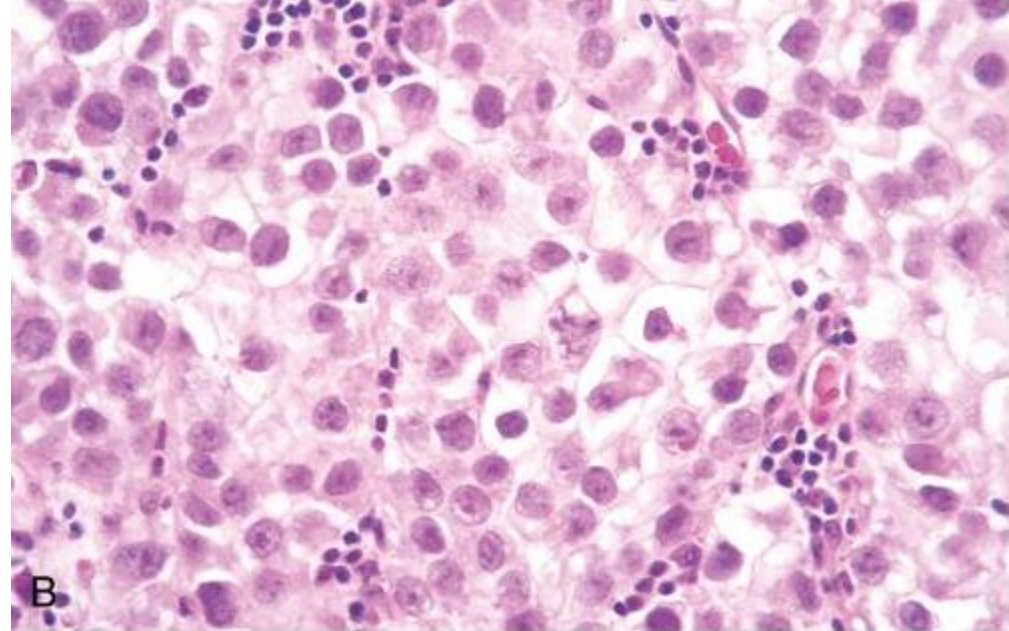
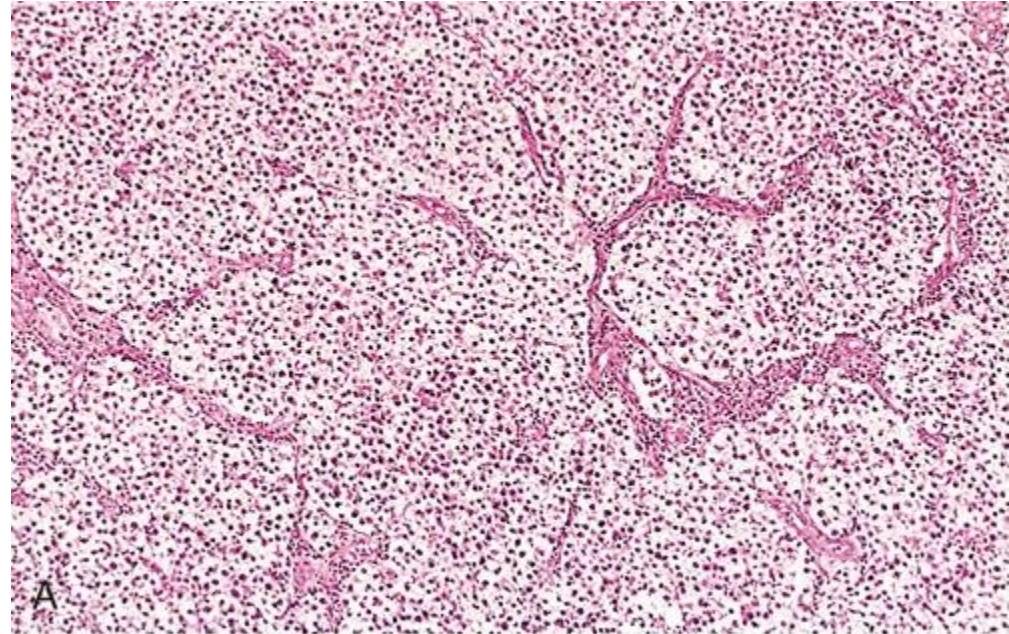
- Spesifiye edilmediyse “seminoma” terimi “**klasik**” veya “**tipik**” seminomayı refere eder.  
→ **Spermatositik seminoma** benzer isimlendirmeye rağmen farklı bir tümördür.



- ❖ Testisin 10 katı olabilen çok büyük kitle şeklinde prezente olabilir.
- ❖ Homojen, gri-beyaz, lobüle kesit yüzü / genellikle kanama ve nekroz alanı olmaz
- ❖ Genellikle t.albuginea penetre değildir, nadiren epididim, spermatik kord veya skrotal keseye invazyon olur.

# Seminoma

- Lenfosit içeren ince fibröz septalar ile tam oluşmamış lobüllere ayrılan uniform hücre gruplarından oluşur.
- Sitoplazmik sınırları belirgin, şeffaf veya köpüksü sitoplazmalı, tek veya multiple belirgin nükleollü büyük santral nükleusu olan büyük yuvarlak-köşeli hücreler
- Mitoz sıklığı değişkendir.
- Sitoplazma glikojen içerir.
- Bazısı anaplastik değişiklikler içerir (sık tümör dev hücreleri ve sık mitoz gibi) ve anaplastik seminoma olarak adlandırılır. Ancak prognoz farklı değildir.
- Tam oluşmamış granülomatöz inflamasyon eşlik edebilir.
- %15 kadarı sinsityotrofoblast içerebilir; (serum HCG düzeyleri ↑)
- IHK: KIT, OCT4, PLAP +



# Spermatositik Seminoma

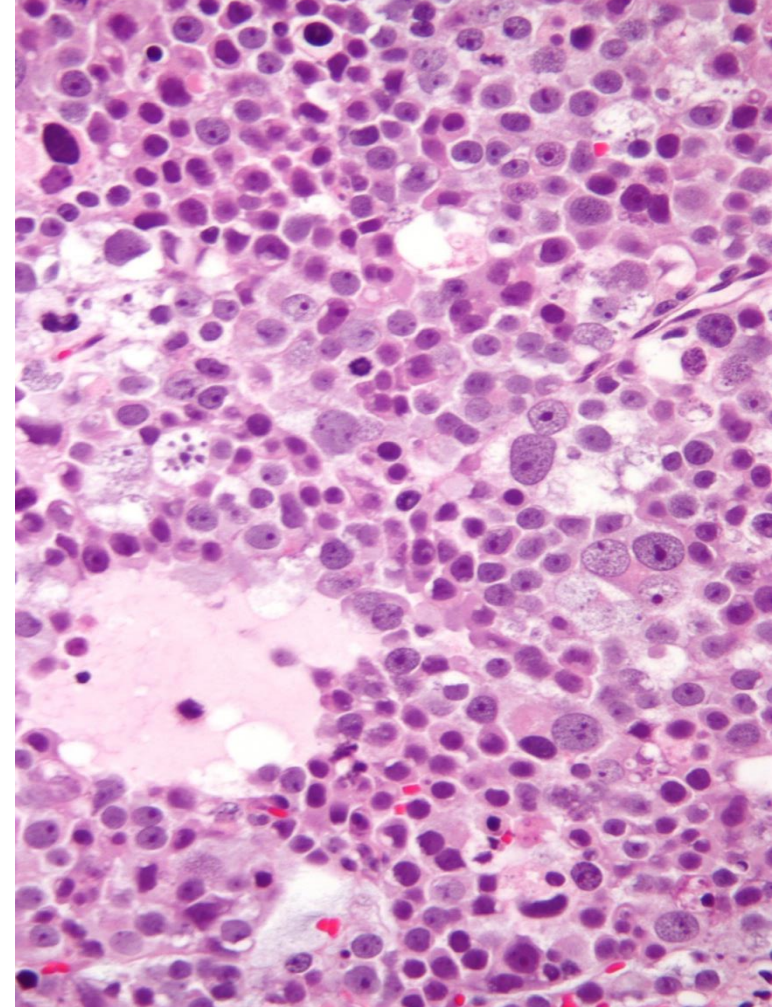
- **Klasik seminom'dan farklı olarak;**
  - Nadir (TGHT lerin %1-2'si)
  - yaşlı populasyon (diğer testiküler tümörlere göre ileri yaşta prezente olur; >65 yaş)
  - yavaş büyüyen bir germ hücreli tümördür.
    - ➔ yavaş büyüdüğü ve metastaz yapmadığı için mükemmel prognoz gösterir.
- **İsimplendirme seminom olsa da hem klinik hem de histolojik olarak farklı bir tümördür.**



# Spermatositik Seminoma

Robbins and Cotran  
Pathologic Basis of Disease, 9th ed.

- Karışık olarak izlenen 3 hücre popülasyonu içerir;
  1. orta boyutlu hücreler; yuvarlak nükleus, eozinofilik sitoplazmalı ve en çok sayıda olan hücreler,
  2. sekonder spermatositlere benzeyen dar eozinofilik sitoplazmalı daha küçük hücreler
  3. multinükleer olabilen dağınık dev hücreler.

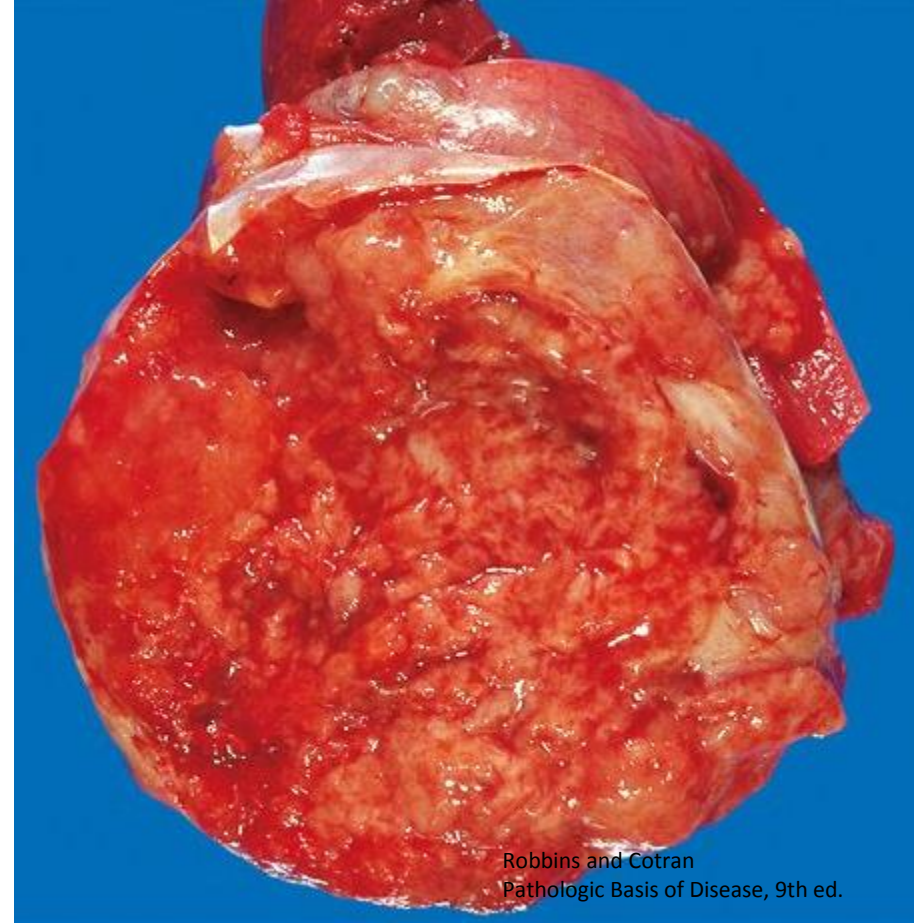


**Klasik seminomalardan farklı olarak lenfosit, granülom, sinsiyo trofoblast içermezler, diğer germ hücreli tümörler ile kombine görülmezler ve ITGCN ile ilişkili değildir.**



# Embryonal Karsinoma

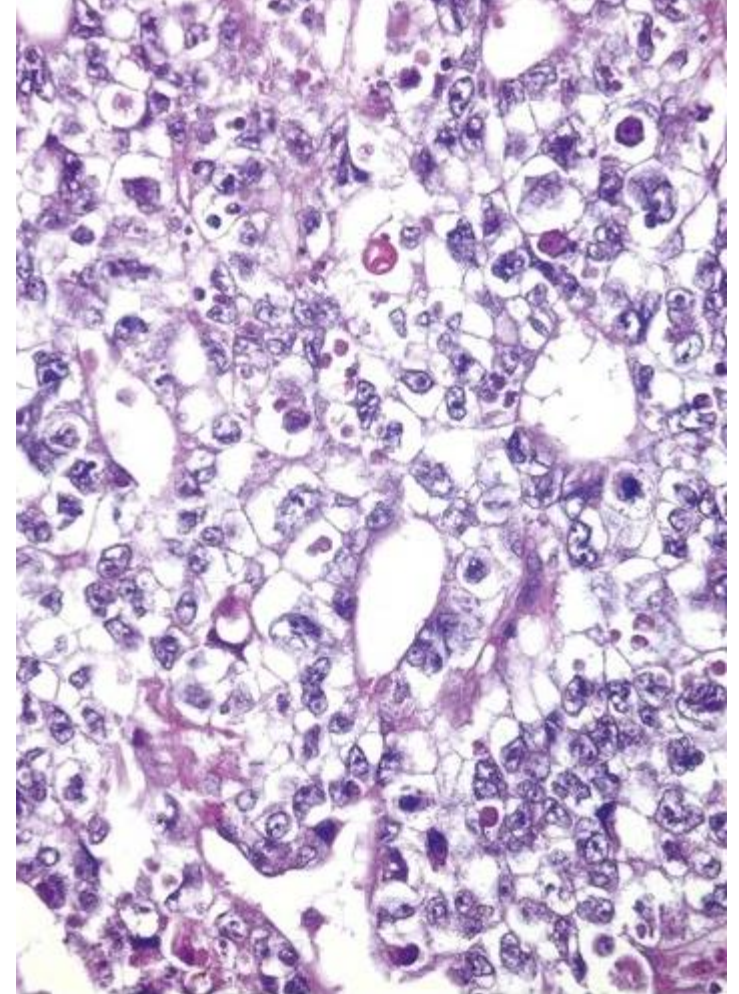
- 20-30 lu yaş grubunda
- Seminomlardan daha agresif tümörlerdir.
- Seminomlardan daha küçüktür ve genellikle tüm testisi kaplamazlar, ancak t.albuginea, epididim ve kord invazyonu sıktır.
- Kesit yüzü heterojendir, sınırları belirsizdir, hemoraji ve nekroz alanları içerir.



Robbins and Cotran  
Pathologic Basis of Disease, 9th ed.

# Embryonal Karsinoma

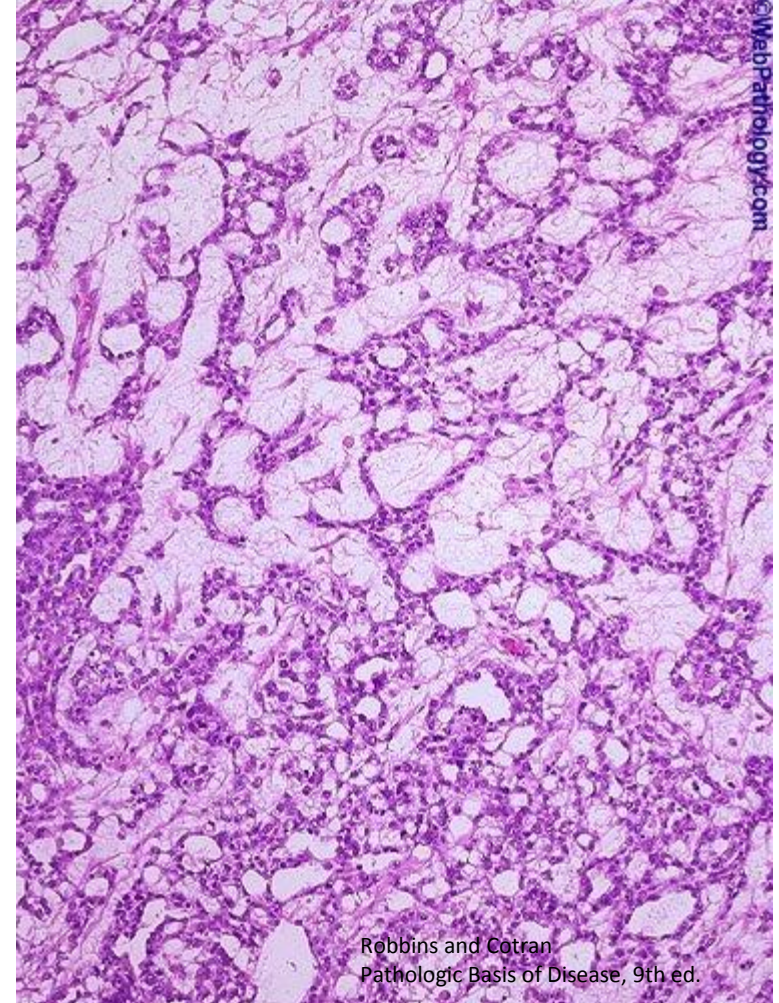
- Epitelyal tümör hücreleri;
  - \* belirgin nükleollü hiperkromatik nükleuslu büyük anaplastik hücreler
  - \*pleomorfizm belirgindir.
  - \*hücre sınırları belirsiz
  - \*mitoz ve dev hücreler sık
- Alveoler veya tubüler patern, bazen papiller patern
- Daha undiferansiye olanlar hücre tabakaları şeklinde patern gösterir.
- İyi oluşmuş glandlar olmaz.
- Seminomlardan Sitokeratin ve CD30 pozitifliği ve KIT negatifliği ile ayrılır (OCT4 ve PLAP pozitifliği ortak)





# Yolk Sak Tümör (Endodermal Sinüs Tümörü)

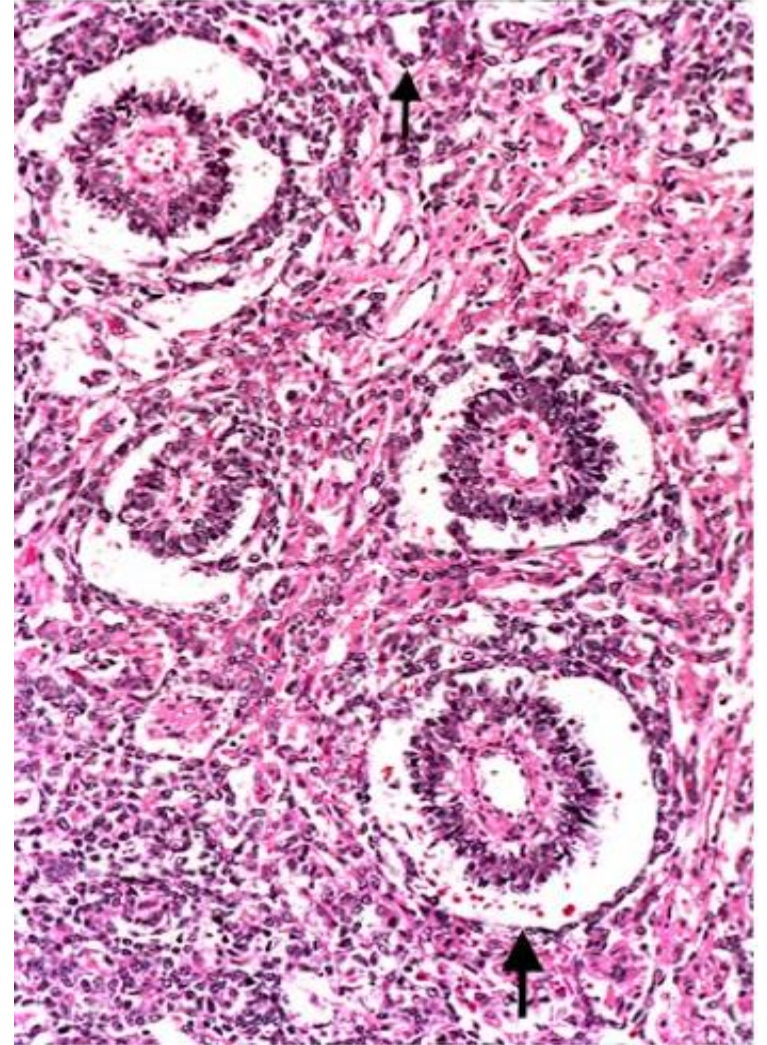
- İnfant ve 3 yaşa kadar olan çocuklarda en sık görülen testis tümörüdür.  
→ Bu yaş grubunda prognozu çok iyidir.
  - Erişkinde pür formu çok nadir olup sıklıkla embriyal karsinoma ile kombine görülür.
  - Tümör hücrelerindeki AFP pozitifliği tipiktir.
  - Kapsülsüz, homojen sarı-beyaz ve müsinöz kesit yüzüne sahiptir.
- \* Kübik ve basıklaşmış hücrelerin oluşturduğu **retiküler patern**
  - \* papiller yapılar
  - \* solid hücre kordonları
  - \* daha nadir paternler



# Yolk Sak Tumor (Endodermal Sinüs Tumorü)

\* %50 vakada endodermal sinüse benzeyen **yapılar-schiller duval cisimcikleri** görülür (santral kapiller içeren mesodermal kor ve visseral ve parietal hücre tabakaları içerir; pirimitif glomerüle benzer)

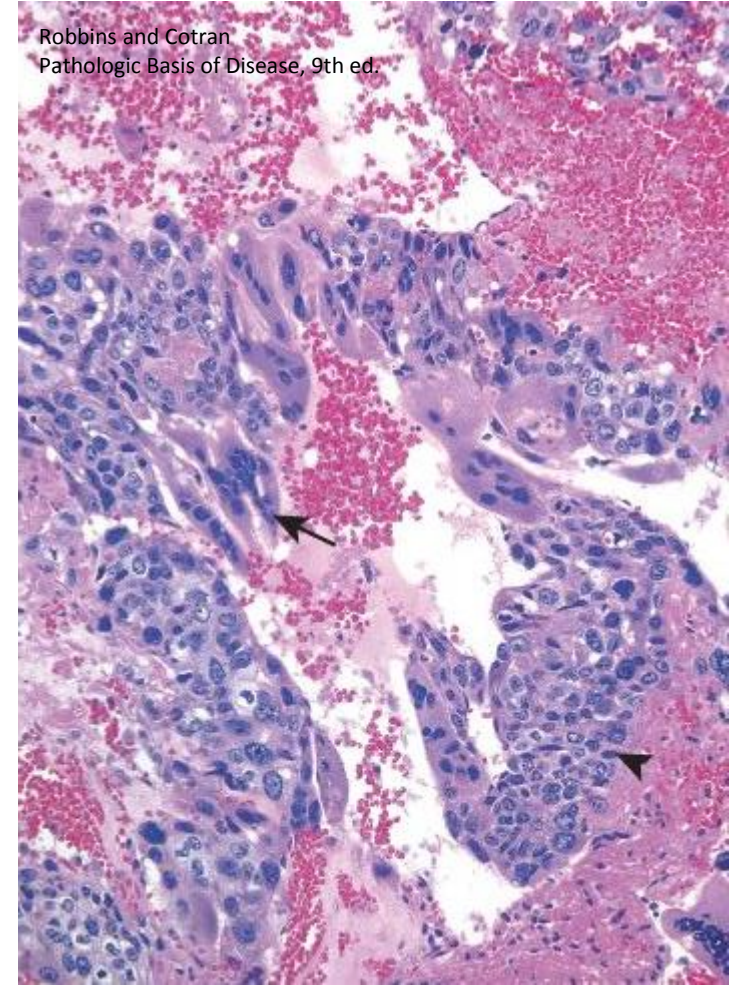
\* Sitoplazmik veya ekstraselüler eozinofilik hyalin benzeri globüller görülür;  
➔ AFP ve Alfa1 antitripsin ile pozitif boyanma (immünohistokimya)





# Koryokarsinom

- En malign testis tümörü
- Saf formu çok nadir; <%1
- Genellikle testiküler büyümeye neden olmaz ve küçük palpable nodül şeklinde tespit edilir.
- Tipik olarak küçük, nadiren 5cm'den büyük olabilen tümörlerdir.
- Hemoraji ve nekroz çok yaygındır. Histolojik olarak 2 hücre tipi içerir; sinsiyo trofoblastlar ve sitotrofoblastlar.



**Sinsiyo trofoblastlar** ; geniş eozinofilik vakuole sitoplazmalı büyük multinükleer hücreler / HCG içerirler.

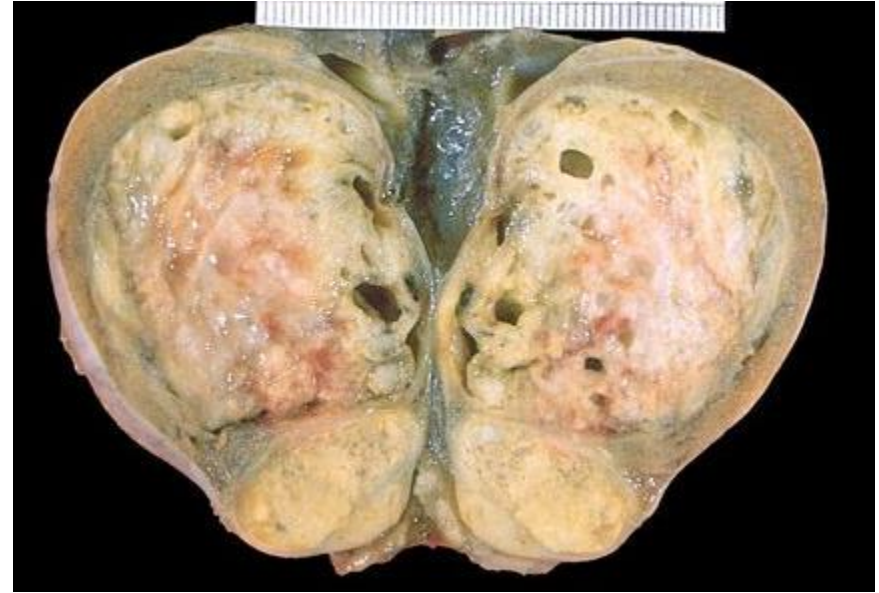
**Sitotrofoblastlar**; daha muntazam, poligonal, sınırları belirgin şeffaf sitoplazmalı, tek uniform nükleus içeren hücreler; kordonlar ve solid kitleler oluştururlar

# Teratoma

- Birden fazla germ hücre yaprağından köken alan normal hücre ve organ komponentlerini içeren testiküler tümördür.
- Herhangi bir yaşta görülebilir.
- Saf formları infant ve çocuklarda oldukça sıktır, yolk sak tm den sonra ikinci sıklıkta.
- Erişkinde pür teratom nadir; GHT'lerin %2-3'ü diğer GHT'ler ile mikst izlendiği durum ise %45 olup sıktır.
- Çocuklarda diferansiye matür teratomlar benign seyir gösterir.
- Postpubertal erkeklerde ise tüm teratomlar malign kabul edilir (matür veya immatür olmasının önemi yok); metastaz potansiyeli !

# Teratoma

- Gros olarak gen büyük (5-10 cm) kitlelerdir.
- Birçok farklı doku içerebildiği için kesit yüzü heterojendir; solid, bazen kıkırdaksı ve kistik alanlar içerebilir
- Kanama ve nekroz olması gen embryonal karsinom veya koryokarsinom ile birlikteliği düşündürür.

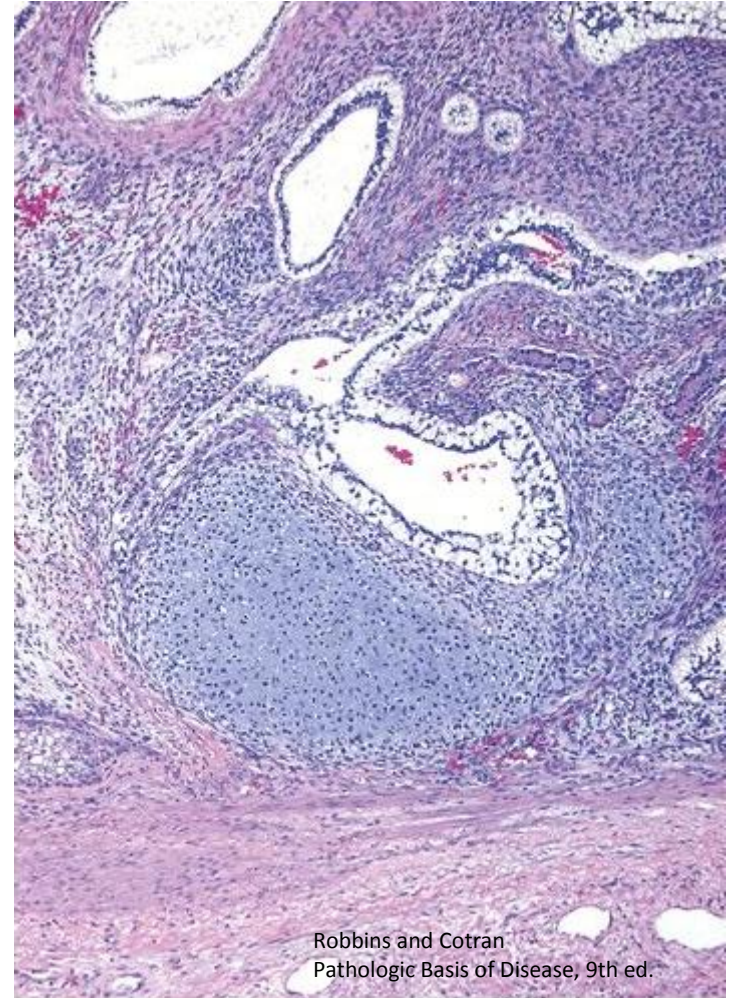


Robbins and Cotran  
Pathologic Basis of Disease, 9th ed.



# Teratoma

- Fibröz ve mikzoid bir stromada karışık organizasyonda diferansiye hücreler ve organoid yapılar;
  - \*nöral doku, \*kas demetleri, \*kıkırdak, \*skuamöz epitel adaları, \*tiroid glandı, \*bronş ve broşiyal epitel, \*barsak duvarı ve \*beyin dokusu gibi.
- ➔ Bu elemanlar erişkin dokulardaki gibi **matür** olabilir, fetal veya embryonal dönemdeki gibi **immatür** olabilir.
- Nadiren malign non-germ hücreli tümörler gelişebilir; “**malign tranformasyon gösteren teratom**” olarak isimlendirilir; skuamöz hücreli karsinoma, adenokarsinoma gibi.
  - \* bu sekonder tümörler kemorezistandır; tek kür yöntemi tümörün çıkarılmasıdır.





# Mikst Germ Hücreli Tümörler

- Testiküler tümörlerin yaklaşık %60 kadarı 1'den fazla tümör komponenti içerir;
- En sık kombinasyonlar; Teratom, embryonel karsinom ve yolk sak tümörü içerir;
  - Seminoma + embryonel karsinoma
  - Embryonel karsinoma + teratom (teratokarsinom)
- Daha agresif olan komponentin varlığı ile prognoz kötüleşir.

# TGHT Klinik Özellikleri

- Ağrısız testis büyümesi karakteristik
- Bütün solid testis kitleleri aksi ispat edilene kadar neoplastik düşünölmelidir.
- Biyopsi uygulaması; tümör yayılımı riski ile ilişkili  
→ orşiektomiye skrotal derinin de eklenmesine neden olur
- Standart yaklaşım radikal orşiektomi

# TGHT Klinik Özellikleri

- **Karakteristik yayılım paterni gösterirler;**
  - ➔ **Testis tümörlerinde lenfatik yayılım sıktır.**
  - ➔ **Retroperitoneal paraaortik nodlar ilk olarak tutulur; takiben yayılım mediasten ve supraklavikuler nodlara olur.**
  - ➔ **Hematojen yayılım primer olarak akciğerlere! Karaciğer, beyin ve kemikler de tutulabilir.**
- **Metastazdaki histoloji testiküler lezyondan farklı olabilir. Örneğin embryonel karsinoma sekonder depozitlerde teratomatöz yapıda görülebilir.**

# TGHT Klinik Özellikleri

## Seminoma

- Uzun süre testiste lokalize kalma eğilimi, %70 evre I'de prezentasyon
- Metastazları tipik olarak lenf nodüllerini tutar. Hematojen yayılım hastalığın ilerlemesi ile ortaya çıkan bir bulgudur.

## Nonseminomatöz GHT'ler

- %60 ileri evrede (evre II ve III) prezentasyon
- Erken metastaz yaparlar; hematojen yolu sık kullanırlar  
→ Pür koryokarsinoma en agresif NSGCT dür. Testis büyümesine neden olmaz ama hematojen yolla çok erken ve hızlı yayılım gösterir. Akciğer ve karaciğer tüm olgularda tutulmuş olur.

# TGHT Biomarkerlar

- GHT'ler sıklıkla kanda tespit edilebilen polipeptid hormonlar ve bazı enzimleri sekrete ederler; bu markerlar hem teşhis hem de tedavide önemlidir.
  - HCG
  - AFP
  - Laktat dehidrogenaz (LDH)
- LDH artışı tümör kitle artışı ile korele; tümör yükünü tahminde!
- **Belirgin** AFP yüksekliği → yolk sak tümör
- **Belirgin** HCG yüksekliği → koryokarsinom

\* Bu markerların yüksekliği NSGCTlerin %80'inde teşhis sırasında yüksek bulunuyor; seminomaların %15'i sinsityotrofoblastik dev hücreler ve hafif HCG düzeylerinde yükseklik gösterebilir; prognozu etkilemez!

# TGHT Biomarkerlar

- Testiküler kitlelerin değerlendirilmesinde
- TGHT'lerin evrelemesinde
  - Orşiektomi sonrası persistan HCG ve AFP yüksekliği; evre II hastalığı işaret eder (görüntülemelerde lenf nodları normal boyutlarda olsa da)
- Tümör yükünü öngörmede
- Tedaviye cevabı takipte
  - Tümör eradikasyonu sonrası AFP ve HCG seviyelerinde hızla düşüş olur. Seri ölçümler ile hasta semptomatik hale gelmeden rekürrensi belirlemek mümkün olabilir.

# Testiküler Tümörler

- İki major kategoriye ayrılır.
  - 1. Germ Hücreli Tümörler (GHT)(%95)**
    - Seminomlar
    - Nonseminomatöz tümörler
  - 2. Seks Kord Stromal Tümörler (SKST)**
- GHT lerin çoğu hızlı ve yaygın yayılım gösteren agresif tümörlerdir; güncel tedavilerle kür sağlanabilmesine rağmen !
- SKST ler ise tersine gen benign tümörlerdir.

# Seks Kord Stromal Tümörler

- Histogenez ve diferansiasyonlarına göre sınıflandırılırlar
  1. Leydig Hücreli Tümör
  2. Sertoli Hücreli Tümör



# Leydig Hücreli Tümör

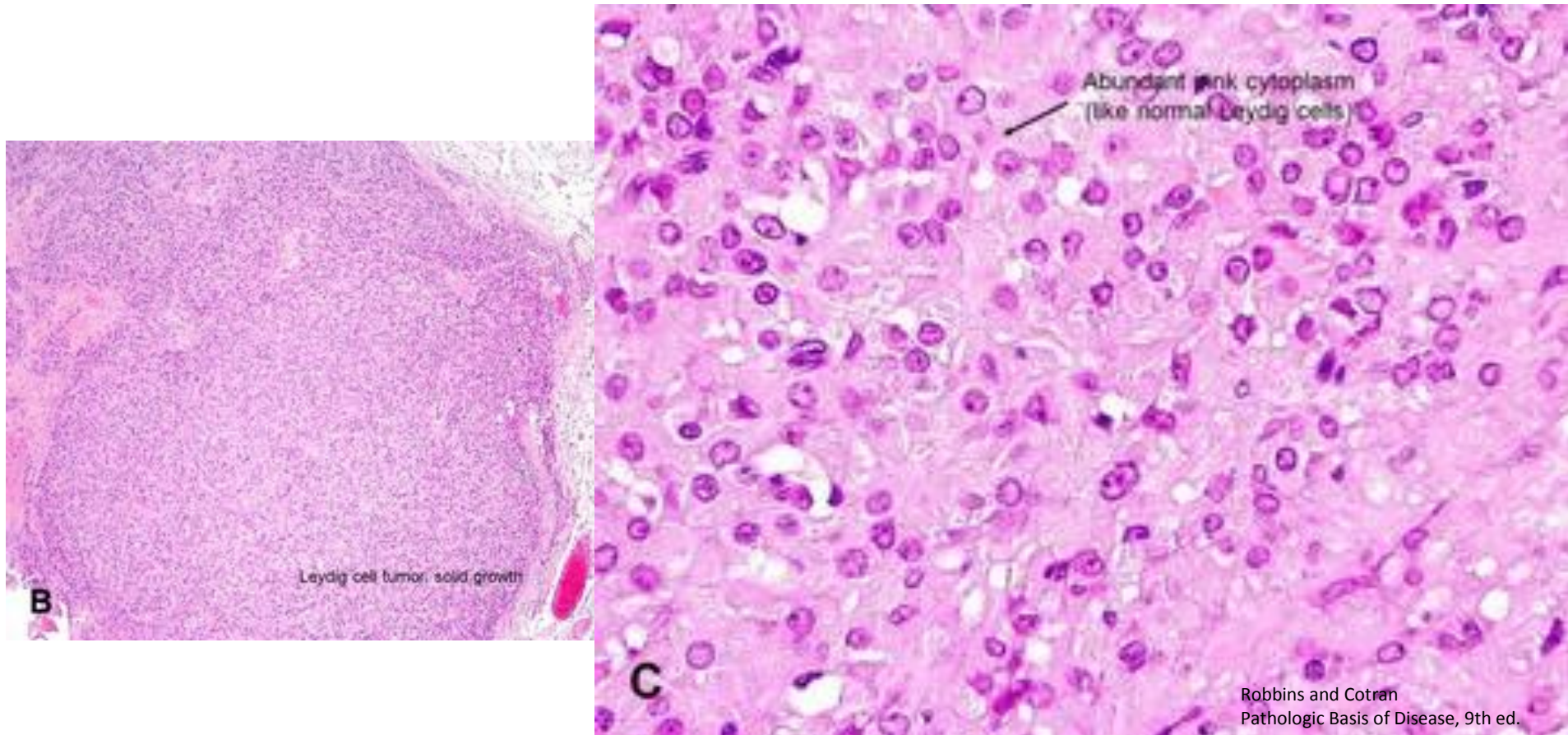
- Androjen / androjen + östrojen / kortikosteroid salınımı
- Herhangi bir yaş (20-60 yaş ↑)
- Testiste büyüme
- Jinekomasti (bazen ilk semptom)
- Çocuklarda; erken seksüel gelişme
- Genellikle benign tümörler
  - Erişkinlerde %10 invaziv ob, metastaz yapabilir.

# Leydig Hücreli Tümör

- <5cm, düzgün sınırlı nodül
- Kesit yüzü homojen, altın sarısı renginde, lobüle solid nodül



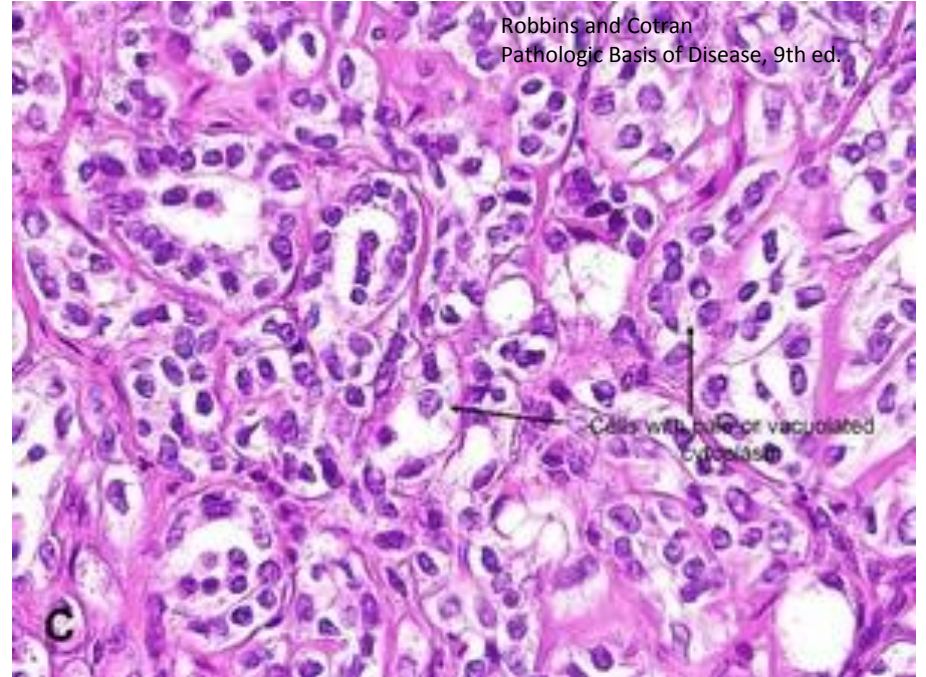
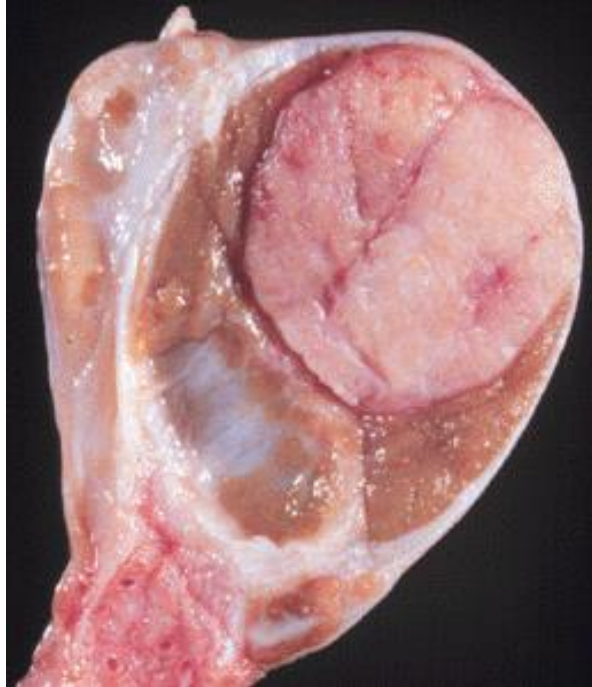
- Neoplastik Leydig hücreleri ~ normal Leydig hücreleri
- Geniş granüler eozinofilik sitoplazmalı, yuvarlak santral nükleuslu, büyük yuvarlak-poligonal hücreler
- Sitoplazmada lipid vakuolleri, lipofusin pigmenti, rod-shaped Reinke kristalleri (en karakteristik) görülebilir.





# Sertoli Hücreli Tümör

- Genellikle hormonal olarak sessiz tümörler
- Testiküler kitle ile prezentasyon
- Homojen gri-beyaz-sarı kesit yüzü, küçük sert nodül
- Mikr: kord benzeri yapılar ve tubüller, trabekül yapısı



**SON**