

Erişkin yaş testis tümörlerinin inmemiş testisle ilişkisi üzerine bir çalışma

Evin BÜYÜKÜNAL*, S.N. Cenk BÜYÜKÜNAL**

*İ.Ü Cerrahpaşa Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Medikal Onkoloji Bilim Dalı, İstanbul

**İ.Ü Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Çocuk Cerrahisi Anabilim Dalı, Çocuk Ürolojisi Bilim Dalı, İstanbul

Öz

Amaç: Bu çalışmanın amacı geniş bir erişkin testis tümörü serisinde, inmemiş testis öyküsü ile ilgili sıklığın saptanması ve bazı pratik çıkarımların elde edilmesidir.

Gereç ve Yöntem: Retrospektif olarak dosta taramasına dayanan bu çalışmada, büyük çoğunluğu erişkin yaş grubunda olan testis tümürlü hastalarda, inmemiş testis öyküsü bulunup bulunmadığı araştırılmıştır. Bunun yanı sıra orkidopeksi yaşı, testis ile ilgili ek sorunların bulunup bulunmadığı, hastanın testis tümörü gözleendiğindeki yaşı, testis tümörünün histopatolojisi, tümörün klinik evresi ve sağkalım oranları incelenmiştir.

Bulgular: Yaşları 15 ile 70 arasında saptanan (median yaş: 27) 137 hasta incelenmiştir. Bu olguların 6'sında inmemiş testis öyküsü belirlenmiştir. Beş olgunun oldukça geç yaşlarda (7-25 yaş arası) orkidopeksi ameliyatı geçirdikleri belirlenmiştir. Altıncı olgu, 67 yaşına kadar inmemiş testis nedeni ile ilgili bir girişim uygulanmamış bir hasta idi. Yüz otuz yedi olgu içinde inmemiş testis öyküsü olanlar %4,4 lük bir orandaydı. Histopatoloji malin germ hücreli tümör ve seminom olarak belirlenmişti. Beş olgunun tümü lokal hastalık bulgusu ile başvurmuştu. On yedi yaşında orkidopeksi uygulanmış bir olgu ise sistemik hastalık bulguları ile başvurmuştu (akciğer metastazı). İki olguda inmemiş testis öyküsüne ek olarak tümör tarafında yapılmış fitik ameliyatı öyküsü de saptanmıştı. Tüm olgularda etkili tedavi protokolleri ile olaysız sağkalım gerçekleşmiştir.

Sonuç: Bu çalışmanın sonuçlarına göre, geç orkidopeksi gerçekleşen inmemiş testis olgularında ileri yaşlarda tümör gelişmesi olasılığı artmaktadır. Bununla beraber, bu olasılığın %1-2'den fazla olmaması, orkidopeksi yapılan testisin skrotum içinde muayene ve izleminin kolay olabilmesi ve tümör gelişiminde sağkalım oranlarının yüksekliği nedeni ile prepubertal dönemde başvuran inmemiş testislere orkidopeksi uygulamak bir alternatif olarak düşünülebilir. Bununla beraber, ileri yaşlara kadar yakın izlem uygulanması ve çocuğun ebeveynlerinin ve kendisinin bu konunun önemi konusunda iyice aydınlatılmaları büyük önem taşımaktadır.

Anahtar kelimeler: İnmemiş testis, testisin habis tümörleri, germ hücreli tümörler, orkidopeksi

Abstract

A study on the relationship between adult testicular tumors, and undescended testis

Aim: The aim of this study is to find out the incidence, and history of undescended in adult testicular malignancies in a large series of adult testis tumor and to obtain some practical implications.

Material and Methods: In this retrospective file-screening study, the history of undescended testis was investigated in a patient population mostly consisted of adult age group. In addition the age of the patient during orchiopexy, other co-existing testicular problems, the age of the patient when the testicular tumor had been observed, histologic type of the tumor, clinical stage of the tumor and survival rates were analyzed.

Results: A total of 137 patients aged between 15-70 (median age: 27) were investigated. In 6 of them history of undescended testis was detected. Five of these 6 patients had undergone delayed orchidopexy between 7-25 years of age. One of them had not had undergone orchidopexy until the age of 67. Among 137 cases, 4.4% of the patients had a history of undescended testis. In all cases histopathology was reported as malignant germ cell tumor. All 5 patients were presented with local disease. The patient who did not have any orchiopexy until the age of 67 was presented with signs of systemic disease (lung metastasis). In 2 cases in addition to the history of undescended testis, signs of orchiepididymitis, and congenital orchimegaly were detected. All six patients survived without any evidence of disease using effective treatment protocols.

Conclusion: Based on the outcomes of this study, the possibility of developing malignancies increases among cases who had undergone delayed orchidopexy at advanced ages. Since this possibility is rare- not more than 1-2%- which can be associated with easily examined intrascrotal testis, and higher rates of survival from testicular malignancies, testicular orchiopexy can be thought as an alternative which can be applied for patients who presented during prepubertal period. However close follow-up with urologic exams until 3-4 decades is mandatory. Besides parents of the children, and the children themselves should be very well enlightened on this issue.

Keywords: Undescended testis, testicular malignancies, germ cell tumors, orchidopexy

Alındığı tarih: 02.05.2017

Kabul tarihi: 10.05.2017

Yazışma adresi: Prof. Dr. S.N. Cenk Büyükcinal, İ.Ü Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Çocuk Cerrahisi Anabilim Dalı, Çocuk Ürolojisi Bilim Dalı, İstanbul - Türkiye
e-mail: cbuyukunal@ttn.net

Giriş

İnmemiş testis saptanan çocuklarda erişkin dönemde testis tümörlerinin gelişebileceği çeşitli kaynak-

larca bildirilmiştir. Yapılan araştırmalar, riskin ikinci ve dördüncü dekadlar arasında arttığını, orkidopeksi yaşının gecikmesi ile tümör olasılığının daha da arttığını bildirmişlerdir.

Bu konu ile ilgili olarak, erişkin onkolojisi ile ortaklaşa gerçekleştirilen bir pilot çalışmanın sonuçları, 2004'te, İstanbul'da düzenlenen uluslararası bir kongrede sunulmuştur⁽¹⁾. Zaman içinde hasta sayısındaki artış da göz önüne alınarak, daha geniş bir testis tümörü grubunda, inmemiş testis-tümör gelişimi ilişkisi araştırılmıştır.

Bu çalışmanın amacı, testis tümörü saptanarak tedavi edilen erişkin hastaların öykülerinde inmemiş testis sıklığını saptamak ve elde edilecek sonuçları irdeleyerek pratik bazı dersler çıkarmak olarak planlanmıştır.

Gereç ve Yöntem

Çalışma, geriye dönük dosya taraması olarak gerçekleştirilmiştir. Hastaların son izlemleri ve güncel durumları ile ilgili bilgiler, yapılan klinik kontroller ve telefon görüşmesi ile elde edilmiştir.

1995-2007 yılları arasında, 12 yıllık bir süre içinde testis tümörü nedeni ile İç Hastalıkları Medikal Onkoloji Bilim Dalında izlem ve tedavisi yapılan hastalar araştırma kapsamına alınmıştır.

Hastaların özgeçmişlerinde inmemiş testis öyküsü olup olmadığı, inmemiş testis saptandıysa, orkidopeksi yapılıp yapılmadığı, orkidopeksi girişiminin uygulanma yaşı, diğer ek anomalilerin varlığı, tümörün histolojik tipi, lokal ya da sistemik hastalık olup olmadığı, sağkalım oranları değerlendirilmiştir.

Bulgular

Yaşları 15-70 arasında bulunan 137 testis tümörlü hastanın dosyası incelenmiştir. Median yaş 27 olarak belirlenmiştir. On yedi hastada tümör patolojisi seminom, 120 hastada ise germ hücreli tümör olarak belirlenmiştir. Tümör olguların 75'inde sol, 62'sinde ise sağ testisten gelişmiştir. Erişkin testis tümör grubunda sağkalım oranı %91'dir.

Yüz otuz yedi olgunun, 102'sinde tümör lokal hastalık olarak saptanmış, 35 hastada ise sistemik yayılım gözlenmiştir (24 akciğer, 8 çok organ, 3 karaciğer metastazı).

Yüz otuz yedi hastalık grupta, 6 hastada inmemiş testis öyküsünün bulunduğu belirlenmiştir. Tablo 1'de bu 6 olgudaki orkidopeksinin, en erken 7 yaşında, en geç olarak da 25 yaşında gerçekleştirildiği göze batmaktadır. Atmış yedi yaşında başvuran bir hastada ise, ilgi çekici olarak, başvuru yaşına kadar orkidopeksi yapılmadığı saptanmıştır.

Tümör oluşumunun tüm olgularda, inmemiş testis bulunan tarafta geliştiği belirlenmiştir. Bu grupta kontralateral testis tümörü gözlenmemiştir.

Altı olgudan 5'inde tümör tanısı gerçekleştirildiğinde, hastaların "lokal hastalık bulguları" ile başvurdukları anlaşılmaktadır. Otuz sekiz yaşında inmemiş testis öyküsü ile başvuran hastada ise, tanı anında akciğer metastazı da saptanmıştır.

Öyküsünde inmemiş testis belirlenen tüm olgularda orkidopeksinin normalden daha geç yaşlarda yapıldığı anlaşılmaktadır. Bu grupta, 7 yaşın altında orkido-

Tablo 1. Testis tümörü saptanan olgulardan inmemiş testis öyküsü olanlar.

Olguların tanı anındaki yaşı	İnmemiş testis için orşiopeksi yaşı ve tarafı	Saptanan tümör türü	Sistemik hastalık	Aile öyküsü
23	7 sol	Solda miks tipte germ hücreli tm.	(-)	Anne ve babaennede meme ca.
30	7 sol	Solda seminom+embryonel ca.	(-)	(-)
31	9 sağ	Sağda seminom	(-)	(-)
31	25 sağ	Sağ endodermal sinüs tm.	(-)	(-)
38	17 sol	Sol teratokarsinom	Akciğer met (+)	(-)
67	Sağ inmemiş testis; Orşiopeksi (-)	Sağda seminom	(-)	(-)

peksi yapılan hasta bulunmamaktadır. Testis tümörü gelişiminin 23 yaş ile 67 yaş arasında olduğu, ama çoğunluğun (6 olgudan 5'i), 20-30 yaş diliminde buldukları anlaşılmaktadır.

Testis tümürlü olgular içinde, geç orkidopeksi/inmemiş testis öyküsü olan tüm olgular uygun cerrahi girişim ve kemoterapi sonrası sağ ve sağlıklıdır. Yitirilen hasta olmamıştır. Testis tümürlü diğer 131 hasta için de sağkalım oranı çok yüksektir.

Tartışma

İnmemiş testisli hastalarda malinite riskinin 10-50 kat daha fazla arttığı belirtilmişse de güncel bilgilerimiz bu riskin, %0,5 ile %1 arasında olduğunu göstermektedir^(2,4).

İnmemiş testis ile ilgili risk faktörleri daha detaylı incelendiğinde, kasık kanalında yerleşen ve 6 yaşından önce orkidopeksi uygulanan testisler için germ hücreli tümör gelişme riskinin %1-2'den fazla olmadığı anlaşılmaktadır. Buna karşın, karın içi yerleşimli testislerde bu risk %5'e kadar çıkmaktadır^(5,6). Dieckmann'ın 20 ayrı seriye dayanan bir metanaliz serisinde inmemiş testislilerde tümör gelişme riskinin 4-6 kat arttığı, riskin eskiden belirtildiği kadar yüksek değerlerde olmadığı öne sürülmüştür⁽⁷⁾. Orkidopeksi yapılan olgularla ilgili gözlemlerimiz de bu yeni verilere uymaktadır.

Testis tümörlerinin inmemiş testisin karşı tarafındaki kontrateral testisten de çıkabilmesi, ayrıca orkidopeksi yapılmasının tümör riskini tam olarak engellememesi, tümör gelişiminde testisin pozisyon sorunundan çok gonad gelişimindeki bir anomaliyi akla getirmektedir^(8,9).

Literatür verileri gözden geçirildiğinde, erişkin testis tanısı alan hastalar içinde, %3,5-%12 arasında inmemiş testis ile ilintili bir sorun bulunduğu anlaşılmaktadır^(3,4,7,10,11). Germ hücreli testis tümörlerinin %12 kadarının inmemiş testis zemininden çıktığı ileri sürülmüştür⁽⁵⁾.

Sunulan seride, 137 olgunun 6'sında inmemiş testis öyküsünde saptanmış ve bu oran yaklaşık %4,4 kadar bulunmuştur.

Dikkati çeken en önemli özellik bu serideki hastalar içinde, 7 yaşından önce inmemiş testise yönelik orkidopeksi yapılmış hiçbir olgunun bulunmamasıdır. Orkidopeksi girişiminin bu seride 7-25 yaşları arasında ve oldukça geç olarak yapılmış olması ve bir olgunun da 67 yaşına kadar, hiçbir girişim yapılmaksızın, tek taraflı inmemiş testisli olarak gelmesi önemlidir.

Yine, tümör yaşının çoğunlukla, Tablo 1'de gözleendiği gibi 2 ve 3 dekadlarda olması klasik verilerle uyumaktadır. Tanı anında, çoğu hastada metastaz olmaması, tüm erişkin testis tümörü serisinde %91 oranında sağkalım gözlenmesi, göze çarpan önemli bulgulardır. Değişik randomize çalışmalar incelendiğinde metastaz gözlenmeyen düşük risk grubu içindeki olgularda tedaviye tam yanıt ve sağkalım oranlarının %87-97 arasında değiştiği, metastazlı yüksek risk gruplarında ise bu oranın %46-75 arasında olduğu gözlenmektedir^(6,12,13).

Ek bir gözlem olarak, 6 hastada, tümör gözlenen tarafta kasık fitiği girişiminin olması dikkati çekmektedir. Ama, bu gruptaki fitik sıklığının normal toplumda gözlenen orandan fazla olmadığını söylemek olasıdır.

Bu çalışma, çocuklarda inmemiş testis ile ilgili olarak sıkça uygulanan orkidopeksi işleminin, erken yaşta gerçekleştirilmesinin, malinite gelişimi açısından bir ölçüde de olsa, engelleyici rol oynayabildiği fikrini vermektedir. Bu durumun literatür verileri ile de uyumlu olduğunu söyleyebiliriz^(11,14,15). Buna karşın, literatürde orkidopeksi yaşının 2 yaş öncesi veya sonrası olmasının tümör riski açısından önemli değişime neden olmadığını belirten çalışmalar da mevcuttur⁽¹⁶⁾. Tümör gelişiminin karın içi yerleşimli inmemiş testisler için, daha yüksek olabileceği uzun yıllardır belirtilmektedir. Değişik kaynaklara göre, inmemiş testis ile bağlantı kurulabilen testis tümörlerinin önemli bir bölümü karın içi yerleşimli testislerden kaynaklanmaktadır⁽¹⁷⁻¹⁹⁾. Bu serideki erişkin tümörleri içinde, abdominal testis öyküsü ile ilgili bir veriye rastlanmamıştır.

Yine çeşitli kaynaklar, inmemiş testis kökenli erişkin tümörlerinin histolojik olarak genellikle germ hücreli tümör ya da seminom türünde olduğunu belirtmektedir^(7,20,21).

Bu araştırmada saptanan tümörlerin çoğunluğunun histolojik olarak yine iki gruba ait olduğunu gözlemekteyiz (Tablo 1).

Testis tümörlerinin fizik muayene ile kolay belirlenmesi, skrotum içine indirilmiş testisin bireyin kendisi tarafından bile kolayca muayene edilebilmesi, geç yaşta indirilen testislerde az da olsa hormonal bir işlevin olabilmesi, tümör gelişme olasılığının yüksek olmaması, gelişen tümörlerde sağkalım oranlarının oldukça yüksek olması nedeniyle gecikerek gelen, puberte öncesi başvurulan hastalarda bile orkidopeksi uygulanabileceğini akla getirmeliyiz. Erişkin onkologları özellikle cisplatinin protokollere girmesi ile testis tümörlerinde sağkalım oranlarının çok arttığını, riskin daha azaldığını belirtmektedir⁽⁵⁾. Bu nedenle prepubertal grupta orşiektomi ilk ve tek alternatif olarak düşünülmemelidir.

Buna karşın, 6-7 yaş ve ötesinin riskli olduğu ve genellikle ailenin de istemi ile gerçekleştirilen geç peksi girişimlerinin 2. dekadın başından itibaren sık aralıklarla ve dikkatli olarak izlenmesi gerektiği unutulmamalı ve riskin önemi ve derecesi, aile ile kesinlikle paylaşılmalıdır. Hastanın kendi kendini muayenesinin ve ileri yaşlarda aralıklı olarak ürolojik muayenenin gerekliliği iyice anlatılmalıdır.

Bu çalışmanın başlıca zayıf yönleri, şöylece sıralanabilir:

- Germ hücreli tümör grubunda %1-3 kadar aile öyküsü, genetik etkiler bulunduğu bilindiğinden⁽⁵⁾ inmemiş testis öyküsü de olan bu olgularda kardeş, oğul ve babalarında testis tümörü oluşumu ile bilgilerin tam alınamaması,
- Orkidopeksi uygulanan hastalara kurumlarca yerli epikriz verilmemesi nedeniyle indirilen testisin atrofik olup olmaması, testisin bulunduğu düzey gibi önemli bulguların elde edilememesi,
- İpsilateral fitik ameliyatı geçirenlerde gözlenen inmemiş testisin iatrojenik olup olmaması bilgisi.

Geniş sayılabilecek bir erişkin testis tümörü grubunda, inmemiş testis öyküsü %4,4 oranında saptanmıştır. Bu hastalar göz önüne alındığında, inmemiş testis sorunu nedeniyle 7 yaşından önce orkidopeksi uygulanan ve tümör gelişen bir hasta belirlenmemiştir.

Inmemiş testisi olup da, tümör gelişen olguların tü-

münde orkidopeksi 7-25 yaşları arasında gerçekleştirilmiştir ve orkidopeksi uygulanma yaşının, tümör gelişimine olan etkisinin önemi ortaya çıkmaktadır.

Erişkin dönemde inmemiş testis zemininde testis tümörü ortaya çıkan metastazsız 5 olguda ve metastazlı 1 olguda olaysız sağ kalım sağlanabilmiştir. Etkili bir cerrahi ve kemoterapi uygulaması ile hastalık genelde başarı ile tedavi edilebilmektedir.

Yine de inmemiş testis için tedavi yaşının 1-2 yaş arası dönemi geçmemesi genel bir ilke olarak kabul görmektedir.

Sonuç olarak, çeşitli nedenlerle prepubertal dönem içinde geç başvurulan çocuklarda, olayın riskleri ve önemi anlatılarak ve ileri yaşlarda sık ve düzenli testis kontrollerinin yapılması gerekliliği ebeveynlere söylenerek, “prepubertal dönem için” orşiektomi yerine orkidopeksi uygulamak bir alternatif olabilir. Tümör gelişme riskinin (karın içi yerleşim dışında) son verilere göre %1-2’den fazla olmaması, erişkin çağda testisin skrotum içindeki muayenesinin kolay olması, testis tümörlerinde sağ kalım oranlarının yüksek olması, erişkin onkolojisindeki başarılı tedavi protokolleri bu tür bir alternatif yol izlemeyi akla getirebilir.

Kaynaklar

- Buyukunal E, Buyukunal C, Ozguroglu M, Demirelli F. Incidence of undescended testis in patients with testicular tumors. International meeting on undescended testis and related disorders, 16-18 April 2004, Istanbul, Abstract book p:48.
- Swerdlow A, Higgins C, Pike M. Risk of testicular cancer in a cohort of boys with cryptorchidism. *BMJ* 1997;314:1507-1. <https://doi.org/10.1136/bmj.314.7093.1507>
- Kramer SA, Kelalis PP. Testicular cancer in children: epidemiologic characteristics. *J Natl Cancer Inst* 1980;48:1547.
- Palmer JM. The undescended testicle. *Endocrinol. Metabol Clin North Am* 1991;20:231.
- Friedlander TW, Ryan CJ, Small EJ et al. Testicular Cancer In Neiderhuber JE, Armitage JO, Doroshow JA et al. *Abeloff's Clinical Oncology*, Elsevier, 5th edn, Philadelphia, 2013, pp:1506-33.
- Bosl GJ, Bajorin DF, Sheinfeld J et al. Cancer of the Testis. In DeVita, Jr. VT, Lawrence TS, Rosenberg SA (eds): *Cancer-Principles and Practice of Oncology*. Lippincott, Philadelphia, 7th edn., 2008 pp:1463-85.
- Dieckmann KP, Pichlmeier U. Clinical epidemiology of testicular germ cell tumors. *World J Urol* 2004;22:2-14.

- <https://doi.org/10.1007/s00345-004-0398-8>
8. Moller H, Cortes D, Engholm G, et al. Risk of testicular cancer with cryptorchidism and with testicular biopsy: Cohort study. *Br J Med* 1998;317:729-30. <https://doi.org/10.1136/bmj.317.7160.729>
 9. Giwercman A, Brunn E, Frimodt-Moller C et al. Prevalance of carcinom in testes andzmen with cryptorchidism. *J Urol* 1989;142:998-1001.a in situ and other histopathologic abnormalities
 10. Fonkalsrud EW. The undescended testis. *Curr Prob Surg* 1978;15:1-56. [https://doi.org/10.1016/S0011-3840\(78\)80005-7](https://doi.org/10.1016/S0011-3840(78)80005-7)
 11. Walsh TJ, Dall' Era MA, Croughan MS et al. Prupubertal orchiopexy for cryptorchidism may be associated with lower risk of testicular cancer. *J Urol* 2007;178:1440-5. <https://doi.org/10.1016/j.juro.2007.05.166>
 12. Brooks HD, Pagliaro LC, Lim ZD et al. Germ Cell Tumors In Kantarjian HM, Wolff RA, Koller CA (eds) The MD Anderson Manuel of Medical Oncology, McGraw Hill, New York 2nd edn, 2011, pp:999-1002.
 13. International Germ Cell Cancer Collaborative Group? International germ cell consensus classification: A prognostic factor-based staging system for metastatic germ cell cancers. *J Clin Onc* 1997;15:594-603. <https://doi.org/10.1200/JCO.1997.15.2.594>
 14. Petterson A, Richiardi L, Nordenskjold A et al. Age at surgery for undescended testis and risk of testicular cancer. *N Engl J Med* 2007;356:1835-41.
 15. Ferrer JH, Welker AH, Rajfer J. Management of postpubertal cryptorchid testis: a statistical reviw. *J Urol* 1985;134:1071-6. [https://doi.org/10.1016/S0022-5347\(17\)47632-4](https://doi.org/10.1016/S0022-5347(17)47632-4)
 16. Husmann DA. Cryptorchidism. In Belman AB, King LR, Kramer SA (eds): Guide to Clinical Pediatric Urology, Martin Dunitz, London 2002; 313-34.
 17. Campbell HE. Incidence of of malignant growth of the undescended testicle. *Arch Surg* 1942;44:353-369. <https://doi.org/10.1001/archsurg.1942.01210200169012>
 18. Snodgrass WT. Undescended testis. In Snodgdass WT (ed) Pediatric Urology-Evidence for Optimal Patient Management. Springer, Philedelphia, 2013, pp:67-80.
 19. Kolon TF. Cryptorchidism. In: Docimo SG, Canning DA, Khoury A (eds) Clinical Pediatric Urology, Informa Healthcare, London, 5th edn., 2007, pp:1295-1307.
 20. Nisal M, Paniagua R, Dijez-Pardo JA. Histologic classification of undescended testes. *Hum Path* 1980;11:666. [https://doi.org/10.1016/S0046-8177\(80\)80078-5](https://doi.org/10.1016/S0046-8177(80)80078-5)
 21. Sohval AR. Testicular dygenesis as an etilologic factor in cryptorchidism. *J Urol* 1954;72:693-702. [https://doi.org/10.1016/S0022-5347\(17\)67649-3](https://doi.org/10.1016/S0022-5347(17)67649-3)