T.C.
DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
TIBBİ PATOLOJİ ANABİLİM DALI

PÜR SEMİNOMLARDA İNTERTÜBÜLER PATERNİN PROGNOZ VE PROGNOSTİK PARAMETRELER İLE İLİŞKİSİ

DR. BUKET TİMUR

TIPTA UZMANLIK TEZİ
İZMİR
2025

T.C.
DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

TIBBİ PATOLOJİ ANABİLİM DALI

PÜR SEMİNOMLARDA İNTERTÜBÜLER PATERNİN PROGNOZ VE PROGNOSTİK PARAMETRELER İLE İLİŞKİSİ

DR. BUKET TİMUR

TIPTA UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI

PROF. DR. EMİNE BURÇİN TUNA

İZMİR

2025

İÇİNDEKİLER

TABLO LİSTESİ v
ŞEKİL LİSTESİ vi
KISALTMALAR vii
TEŞEKKÜR ix
ÖZET
ABSTRACT 3
1. GİRİŞ VE AMAÇ 5
2. GENEL BİLGİLER 5
2.1. Testisin Germ Hücreli Tümörleri 5
2.2.1. Epidemiyoloji 5
2.2.2. Etiyoloji ve Risk Faktörleri 6
2.2.3. Patogenez ve Genetik 6
2.2.4. Klinik Bulgular 7
2.2.5. Testisin Germ Hücreli Tümör Tipleri 7
2.2.6. Evreleme (pTNM Evreleme Sistemi) 14
2.2.7. Prognostik Özellikler 15
3. GEREÇ VE YÖNTEM 16
3.1. Olguların Belirlenmesi 16
3.2. Demografik ve Klinik Verilerin Toplanması 16
3.3. Bağımlı ve Bağımsız Değişkenler 16
3.4. Histopatolojik Değerlendirme 17
3.5. İstatistiksel Analiz 17
4. BULGULAR 18
4.1. Olguların Demografik ve Klinikopatolojik Özellikleri 18
4.2. Sağkalım Parametreleri ile Klinikopatolojik Parametrelerin İlişkisi 26
4.3. İntertübüler Paternin Sağkalım Parametreleri ve Klinikopatolojik Parametreler ile İlişkisi 28
5. TARTIŞMA 32
6. SONUÇ VE ÖNERİLER 37
7. KAYNAKÇA 39

TABLO LİSTESİ

Tablo 1. Seminom ayırıcı tanısı.....9
Tablo 2. Hayatını kaybeden olguya ait olguya ilişkin bilgiler 18
Tablo 3. Nüks olan olgulara ilişkin bilgiler.....20
Tablo 4. Retroperitoneal lenf düğümü metastazı olan olgulara ilişkin bilgiler.....20
Tablo 5. Olguların demografik, patolojik ve klinik verilerinin özeti 23
Tablo 6. Tümör evresine göre tümör boyutu.....26
Tablo 7. Evrelere göre medyan yaş durumu.....27
Tablo 8. Tümör evresine göre rete testis invazyon değerlendirilmesi.....27
Tablo 9. Tümör evresine göre vasküler invazyon değerlendirilmesi 28
Tablo 10. Tümör evresine göre intertübüler patern değerlendirilmesi.....28
Tablo 11. İntertübüler patern ve tümör lokalizasyon ilişkisi.....29
Tablo 12. İntertübüler patern ve rete testis invazyonu ilişkisi 30
Tablo 13. İntertübüler patern ile diğer parametreler ilişkisi.....30
Tablo 14. İntertübüler patern ile rete testis invazyonu, nekroz varlığı, hasta yaşı, tümör boyutu arasında lojistik regresyon analizi.....31

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1. Seminom histomorfolojik görünümü (Hematoksilen&eozin, orijinal büyütme x10) 8
Şekil 2. Seminom histomorfolojik görünümü (Hematoksilen&eozin, orijinal büyütme x40) 8
Şekil 3. Embriyonel karsinom histomorfolojik görünümü (Hematoksilen&eozin, orijinal büyütme x10) 11
Şekil 4. Yolk sak tümörü histomorfolojik görünümü (Hematoksilen&eozin, orijinal büyütme x10) 12
Şekil 5. Koryokarsinom histomorfolojik görünümü (Hematoksilen&eozin, orijinal büyütme x10) 13
Şekil 6. Teratom histomorfolojik görünümü (Hematoksilen&eozin, orijinal büyütme x10) 14
Şekil 7. Ana tümör kitlesinden 4 BBA (4mm) uzaklıkta olan intertübüler seminom örneği (Hematoksilen&eozin, orijinal büyütme x2) 19
Şekil 8. Başka bir olguya ait tümörün OCT4 immünhistokimyasal boyası ile ana tümör kitlesinden uzaktaki intertübüler seminomun görüntüsü (OCT4 immünhistokimya boyası, orijinal büyütme x1,5) 19
Şekil 9. Rete testis pagetoid yayılımına örnek (Hematoksilen&eozin, orijinal büyütme x10) 21
Şekil 10. Rete testis interstisyel invazyonuna örnek (Hematoksilen&eozin, orijinal büyütme x5) 21
Şekil 11. Vasküler invazyona bir örnek (Hematoksilen&eozin, orijinal büyütme x10)..22
Şekil 12. Epididim invazyonuna bir örnek (Hematoksilen&eozin, orijinal büyütme x5)22
Şekil 13. Hiler yumuşak doku ve rete invazyonu olan olguya ait bir örnek (Hematoksilen&eozin, orijinal büyütme x2).....23

KISALTMALAR

AFP: Alfa fetoprotein

AJCC: *American Joint Committee on Cancer*

BBA: Büyük büyütme alanı

BER-EP4/EPCAM: *Epithelial cell adhesion molecule*

CD68: *Cluster of Differentiation 68*

CRP: C-reaktif protein

DSÖ: Dünya Sağlık Örgütü

GHT: Germ hücreli tümör

GHNİS: Germ hücreli neoplazi in situ

H&E: Hematoksilen ve eozin

HCG: *Human chorionic gonadotropin*

HLA: *Human leuckocyte antigen*

HPL: *Human placental lactogen*

ITGAM: *Integrin alpha M*

İTS: İntertübüler seminom

JAK/STAT: *The Janus kinase/signal transducer and activator of transcription*

KITLG: *KIT ligand*

KRAS: *Kirsten rat sarcoma virus*

LDH: Laktat dehidrogenaz

MAPK: *mitogen-activated protein kinases*

NRAS: *Neuroblastoma RAS*

OCT4: *octamer-binding transcription factor 4*

PAS: *Periodic acid–Schiff*

PIK3CA: *phosphatidylinositol-4,5-bisphosphate 3-kinase, catalytic subunit alpha*

SII: Sistemik immün-inflamasyon indeksi

TCGA: *The Cancer Genome Atlas*

TYROBP: *TYRO protein tyrosine kinase-binding protein*

UICC: *Union for International Cancer Control*

YST: Yolk sak tümör

TEŞEKKÜR

Danışman hocam Prof. Dr. Emine Burçin Tuna başta olmak üzere, uzmanlık eğitimimde bilgi ve tecrübeleriyle bana katkıları olan Dokuz Eylül Üniversitesi Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı'ndaki tüm hocalarıma,

Çalışmanın istatiksel analizlerini yapan Prof. Dr. Hülya Ellidokuz'a,

Materyallerin arşivimizden çıkarılma sürecinde yardımları için Gökhan Okay'a ve lamların taratılması sürecindeki yardımları ve desteği için Ayşen Çayan'a ve birlikte çalışmaktan keyif aldığım diğer Dokuz Eylül Üniversitesi Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı teknisyenlerine,

Uzmanlık eğitimim süresince aynı zorluklara göğüs gerdiğim sevgili asistan arkadaşlarıma,

Hayatım boyunca bana destek olan, beni en iyi tanıyan ve anlayan canım aileme,

Son olarak her daim yanımda olup beni destekleyen, her zaman yanımda hissettiğim, bu süreçteki tüm huysuzluğumu çeken canım eşim Tunç Timur'a

sonsuz teşekkür ederim.

Dr. Buket TİMUR

ÖZET

PÜR SEMİNOMLARDA İNTERTÜBÜLER PATERNİN PROGNOZ VE PROGNOSTİK PARAMETRELER İLE İLİŞKİSİ

Amaç: Testis kanserleri, 20-40 yaş arası genç erişkinlerin en sık solid neoplazisi olup germ hücreli tümörler bunun yaklaşık %95'ini oluşturmaktadır. Germ hücreli tümörlerin yaklaşık %55-60'ı pür seminomlardır. Seminomlarda iki çeşit büyüme paterni tanımlanmıştır; intertübüler ve intratübüler. İntertübüler seminom son yıllarda tanımlanan bir antitedir ve prognoz ile ilişkisi hala tam olarak tanımlanmamıştır. Pür seminomlarda, intertübüler paternin prognoz ve diğer prognostik faktörler ile ilişkisini belirleyen az sayıda çalışma vardır. Biz bu çalışmamızda yeni evreleme sistemine göre arşivimizde yer alan pür seminom vakalarını yeniden evreleyerek, germ hücreli neoplazi in-situ (GHNİS), rete testis, epididim, spermatik kordon, tunika albuginea, hiler yumuşak doku invazyonu, nekroz, lenfatik ve vasküler invazyonu gibi diğer prognostik faktörleri de değerlendirip, intertübüler seminom (İTS) varlığını araştırıp bunun prognoz ile ilişkisini değerlendireceğiz.

Gereç ve Yöntem: Çalışmamızın gerecini Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi'nde Üroloji Kliniğinde 2007-2023 tarihleri arasında, testis karsinomu nedeni ile opere olmuş veya konsültasyon blokları tarafımıza gelmiş, pür seminom tanısı almış, klinik evre 1 olan 81 olgu oluşturmaktadır. Olgulara ait arşivimizde kayıtlı hematoksilen&eozin (H&E) boyalı lamlar incelenerek histopatolojik parametreler kaydedilmiştir. İTS değerlendirilmesi ana tümör kitlesi ile ilişkisi bulunmayan ve en az 3 büyük büyüme alanı (BBA) uzaklıktaki tümör alanları şeklinde yapıldı. Bu bulgular ve Hastane Bilgi Yönetimi Sistemi (HBYS) üzerinden elde edilen sağkalım parametreleri birbirleri ile karşılaştırırken Ki Kare Testi, Fisher Kesin Test, Mann Whitney U Testi ve Kaplan Meier Testi gibi testler kullanılmış olup anlamlılık düzeyi $p<0.05$ olarak kabul edilmiştir.

Bulgular: İncelenen 81 hastada medyan hasta yaşı 33 olup medyan tümör boyutu 4,5 cm'idi. İntertübüler patern varlığı ile genç yaş (p=0,025), küçük tümör boyutu (p=0,009), nekroz (p=0,001), intratübüler patern (p=0,014) ve rete testis invazyonu (p<0,001) arasında belirgin anlamlı ilişki saptandı. Çoklu değişken içeren lojistik regresyon analizinde sadece rete testis invazyonun bağımsız intertübüler patern belirleyicisi olduğu görüldü. Tümör boyutu ile rete testis invazyonu arasında belirgin ilişki saptanmadı (p=0,163). Ayrıca vasküler invazyon ve tümör lokasyonu ile rete testis invazyonu arasında anlamlı ilişki saptanmadı. Ana tümör kitlesi ile İTS arasındaki uzaklık tümör boyutu ile karşılaştırıldığında ters korelasyon olduğu, tümör boyutu küçüldükçe İTS'nin ana kitleden daha uzakta bulunduğu saptandı (Spearman ρ=–0.35, p=0.033). İTS çevresindeki tübüllerin özelliklerine bakıldığında 27 vakada GHNİS ve/veya tübüler atrofi, 3 vakada normal spermatogenez içeren tübüller, 7 vakada hem GHNİS hem normal tübüller olduğu görüldü.

Sonuç: İTS'nin daha agresif gidişle ilişkili olup olmadığı daha kesin olmamakla birlikte rete testis invazyonunun varlığı hastalığın potansiyel yayılımı ile ilişkili olduğu düşünülmelidir. İTS'nin GHNİS ve tübüler atrofi ile ilişkili olması tümörün gelişim süreci ile ilgili bir görüş sunabilir. İTS'nin erken evre seminomlarda prognostik belirleyici olarak kullanılabilirliğine dair daha ileri ve kapsamlı araştırmalar gereklidir.

Dr. Buket TİMUR

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı / İZMİR

Anahtar kelimeler: germ hücreli tümör, intertübüler patern, rete testis, seminom, testis karsinomu

ABSTRACT

ASSOSIATION OF INTERTUBULAR GROWTH PATTERN WITH PROGNOSIS AND PROGNOSTIC PARAMETERS IN PURE SEMINOMAS

Aim: Testicular cancers are the most common solid neoplasms in young adults aged 20–40, with germ cell tumors accounting for approximately 95% of cases. About 55–60% of germ cell tumors are pure seminomas. Two types of growth patterns have been identified in seminomas: intertubular and intratubular. Intertubular seminoma is an entity that has been described in recent years, and its relationship with prognosis has not yet been fully clarified. There are only a few studies examining the relationship between the intertubular pattern and prognosis or other prognostic factors in pure seminomas. In this study, we aim to restage the pure seminoma cases in our archive according to the new staging system, evaluate other prognostic factors such as germ cell neoplasia in situ (GCNIS), invasion of the rete testis, epididymis, spermatic cord, tunica albuginea, hilar soft tissue, necrosis, lymphatic and vascular invasion, and investigate the presence of intertubular seminoma (ITS) and its relationship with prognosis.

Materials and Methods: The material of our study consists of 81 cases diagnosed with pure seminoma, clinical stage 1, who underwent surgery for testicular carcinoma or whose consultation blocks were sent to us at the Urology Clinic of Dokuz Eylul University Faculty of Medicine Hospital between 2007 and 2023. Hematoxylin & eosin-stained (H&E) slides archived for these cases were reviewed, and histopathological parameters were recorded. These findings were compared with survival parameters obtained from the Hospital Information Management System using statistical tests such as the Chi-Square Test, Fisher's Exact Test, Mann-Whitney U Test, and Kaplan-Meier Test. A significance level of $p<0.05$ was considered statistically significant.

Results: The median patient age was 33, and the median tumor size was 45 mm. The presence of an intertubular pattern was significantly associated with younger

age(p=0.025), smaller tumor size(p=0.009), necrosis(p=0.001), intratubular pattern (p=0.014), and rete testis invasion (p<0.001). In multivariate logistic regression, only rete testis invasion remained an independent predictor of intertubular pattern. Tumor size was not significantly associated with rete testis invasion (p=0.163), and no significant associations were found with vascular invasion or tumor localization. The distance between the main tumor mass and an ITS focus, measured in high power fields (HPFs), was inversely correlated with tumor size (Spearman ρ=–0.35, p=0.033). ITS were observed in association with germ cell neoplasia in situ (GCNIS) and/or tubular atrophy in 27/37 cases, with seminiferous tubules showing normal spermatogenesis in 3/37 cases, and with both GCNIS-positive and histologically normal tubules in 7/37 cases.

Conclusion: It is not yet clear whether ITS is associated with a more aggressive course; however, the presence of rete testis invasion should be considered in terms of the disease's potential for spread. The association of ITS with GCNIS and tubular atrophy may provide insights into the tumor's development process. Further research is needed to determine whether ITS can be used as a prognostic marker in early-stage seminomas.

Dr. Buket TİMUR

Dokuz Eylul University Faculty of Medicine Department of Pathology/ IZMIR

Keywords: germ cell tumor, intertubulary pattern, rete testis, seminoma, testis carcinoma

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Testiküler germ hücreli tümör, testis tümörlerinin büyük bir kısmını oluşturur (1). Germ hücreli tümörlerin yaklaşık %55-60'ı pür seminomlar, %40-45'i non-seminomatöz germ hücreli tümörlerdir (2). Seminomlarda; yaş, tümör boyutu, rete testis invazyonu, küçük damar invazyonu gibi bir kısmı histopatolojik olan parametrelerin prognostik önemi olduğu bilinmektedir (3). Önceden tümör boyutu evrelemede bir kriter değil iken; artık seminomlarda T1 evresinde tümör 3 cm'nin altında ise T1a, 3 cm ve üstünde ise T1b olarak sınıflandırılmaktadır (4). Seminomlarda intertübüler ve intratübüler büyüme paternleri tanımlanmıştır. İntertübüler seminomda tübüller korunurken, klasik seminomda testis parankimi ve tübülleri, itici sınırları nedeni ile ortadan kalkar (5). Litaratürde pür seminomlarda, intertübüler paternin prognoz ve diğer prognostik faktörler ile ilişkisini belirleyen sadece bir çalışma vardır (5).

Bu çalışmanın amacı seminomlarda intertübüler paternin prognoz ve diğer prognostik parametreler ile ilişkisinin araştırılmasıdır. Bu çalışmada da literatürde yer alan çalışma baz alınarak; intertübüler seminom (İTS) tümör hücrelerinin tübüller arasında, ana tümör kitlesinden en az 3 büyük büyütme alanı (BBA) uzakta bulunması olarak kabul edilmiştir (5).

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Testisin Germ Hücreli Tümörleri

2.2.1. Epidemiyoloji

Testis tümörleri, erişkin neoplazilerinin %1'i, ürolojik tümörlerinin %5'ini oluşturur iken 20-40 yaş arası genç erişkinlerin en sık solid neoplazisidir (6). Testiküler tümörler, Üriner ve Erkek Genital Tümörleri Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) Sınıflandırması 5. sürümüne göre sınıflandırılmaktadır (7). Testiküler germ hücreli tümör (GHT), testis tümörlerinin büyük bir kısmını oluşturur (1). GHT'ler ve testis tümörleri ile ilişkili reproduktif sorunlar (spermatogenez hastalıkları gibi) dünyada belirgin artarken (8) 1970'ten beri kemoterapi rejimlerinde belirgin iyileşmeler ile mortalite oranı azalmıştır (9,10).

GHT'ler klasik olarak seminomlar ve non-seminomatöz tümörler olmak üzere ikiye ayrılır. Pür seminomlar bu grubun yaklaşık %60'ını oluşturarak GHT'lerin en

sık görülen tipidir (11) ve bu hastaların büyük çoğunluğu klinik evre 1 olarak başvurur (12).

2.2.2. Etiyoloji ve Risk Faktörleri

GHT'lerin genetik geçişi gösterilmiştir; testiküler GHT olan hastaların erkek kardeşleri ve çocuklarında daha yüksek oranda GHT görüldüğü bildirilmiş ve erkek kardeşler arasında baba-oğul geçişinden daha güçlü bir ilişki gösterilmiştir (13).

Aynı bölgede yaşayan beyaz ırkta, Afro-Amerikan'lara göre GHT insidansının daha fazla olduğu görülmüştür (8).

Perinatal değişkenlerin (sezaryen doğum, maternal kanama, doğum sıralaması gibi) testiküler tümör gelişim ile ilişkisinin saptandığı metaanaliz çalışması mevcuttur (14). Ayrıca kriptorşidizm (15), düşük doğum ağırlığı, gestasyonel yaş, inguinal herni , ikiz olmak (16), önceden testis tümörü öyküsü (17) ve bozulmuş spermatogenez (subfertil erkekler) (18) testis tümörü için risk faktörleridir. Bu ilişkiler, aynı bireyde iki veya daha fazla bozukluğun birlikte görülmesi de dahil olmak üzere, muhtemelen intrauterin dönemde başlayan testiküler disgenezi sendromu hipotezine yol açmıştır. Bu sendrom, cinsiyet gelişim bozukluğunun hafif bir formu olarak düşünülebilir (19).

Bazı cinsiyet gelişim bozuklukları olan hastalar, germ hücreli tümörler açısından artmış risk taşır. Y kromozomu varlığında görülen gonadal disgenezi hastalarında, gonadal germ hücreli tümörler yaygın olarak gelişir (20–22).

Seminom GHNIS'dan gelişen diğer tümörler ile benzer etyolojilere sahip olsa da, bazı ilişkiler tanımlanmıştır. Bunlara; immun yetmezlik hastalıkları (23), bazı HLA tipleri (24,25) ve çok uzun boylu bireyler (26) örnek verilebilir .

2.2.3. Patogenez ve Genetik

GHT'lerin büyük çoğunluğu, gonosit aşamasında duraklamış embriyonik germ hücrelerini temsil ettiği düşünülen GHNIS ile ilişkilidir (27). GHNIS gelişimi, KITLG/KIT yolunun anormal aktivasyonu (28) ve NANOG ile OCT4 gibi faktörlerinin aşırı eksprese edilmesini içerebilir. Bunlar, apoptozun baskılanması, proliferasyonun artması ile gonositlerde mutasyonların birikmesine sebep olur (27).

GHT'lerde tümör mutasyon yükü (0.5 mutasyon/Mb), çoğu yetişkin tümörüne kıyasla daha düşüktür. Tekrarlayan somatik mutasyonlar yaygın olmamakla birlikte daha çok seminomalarda görülür ve bunlar arasında KRAS, KIT, NRAS ve PIK3CA genlerinde aktive edici mutasyonlar bulunur (29,30). *The Cancer Genome Atlas (TCGA)* ile seminomlarda erken bir olay olarak değerlendirilen 11q kaybı göstermiştir (30).

Seminomlarda KIT mutasyonlarının yaygınlığına ek olarak, KIT mRNA ve KIT proteini de bu tümörlerde yüksek düzeyde eksprese edilmektedir. Seminomlarda KIT aktivasyonunun rolüne dair kanıt, KIT sinyal yolunda yer alan AKT, PI3K, RAS/MAPK ve JAK/STAT yollarına ait genlerin seminomalarda yüksek seviyede eksprese edilmesidir (31).

2.2.4. Klinik Bulgular

Seminomlarda hafif bir sağ taraf eğilimi vardır ve yaklaşık %2'si bilateral olarak ortaya çıkar. En yaygın klinik bulgu, hastanın fark ettiği kitle olup, bazen testis, kasık veya alt karında ağrı ve rahatsızlık hissi ile ilişkilidir.

Çok nadir olarak bazı paraneoplastik sendromlar görülebilir; polistemi (32), hiperkalsemi (33), ekzoftalmus (34), otoimmün hematolitik anemi (35), ensefalopati (36)ve membranöz glomerülonefrit (37).

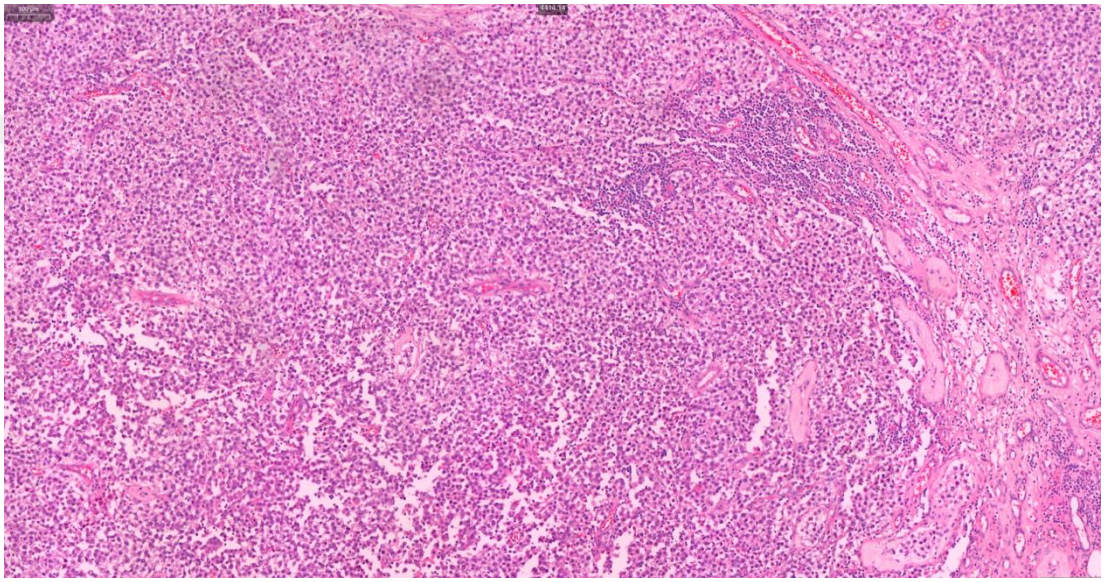
Klinik olarak takipte bazı tümör belirleyicileri kullanılabilir. Pür seminomlarda sinsityotrofoblastlar görülebilir ve bu nedenle bazı hastalarda serum *human chorionic gonodotropin* (hCG) düzeyi yükselmiş olabilir. İleri evre seminomaların çoğunda serum laktat dehidrojenaz (LDH) seviyeleri artmış olarak bulunur (38).

2.2.5. Testisin Germ Hücreli Tümör Tipleri

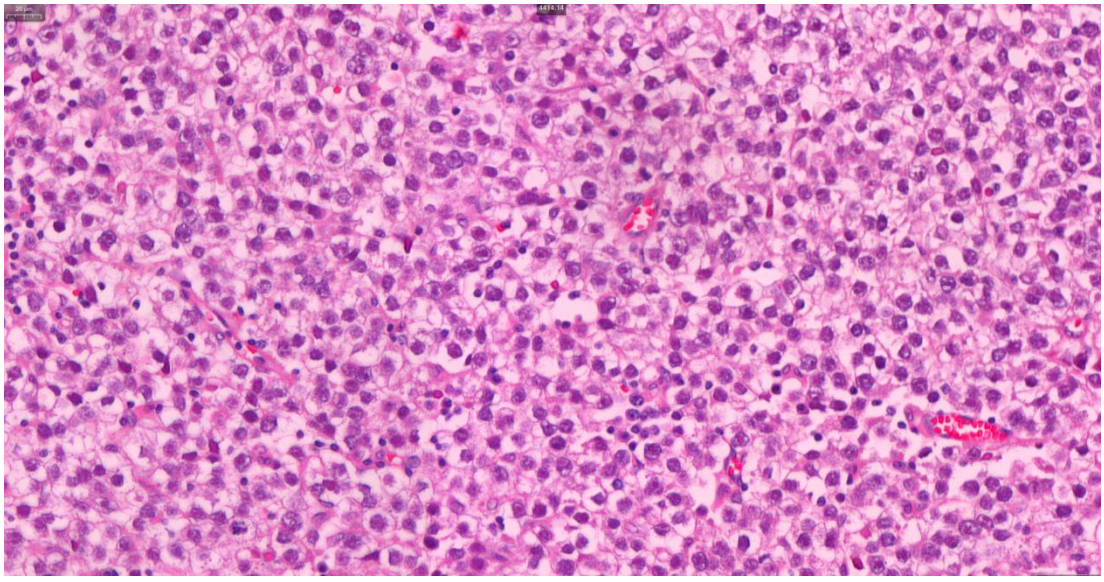
2.2.5.1. Seminom

Çoğu seminomlar solid özellikte olup testiste ekspansil büyümeye neden olur ve testis parankimi tamamen ortadan kalkar. Çoğunluğu lobuler veya multinoduler, görece homojen, gri beyaz veya pembe renkli, yumuşak etsi özelliktedir. Küçük veya intertübüler büyümesi baskın olan tümörler makroskopik olarak fark edilemeyebilir (39). Tümör nekrozu ve hemoraji yaygındır. Peteşiyal hemorajiler, sinsityotrofoblast hücre kümelerinin varlığına işaret edebilir.

Mikroskopik olarak en ayırt edici görünümü, fibröz septalarla ayrılmış, büyük büyütmede nodüler veya yuvalanmış izlenimi veren şekildedir. Fibröz septalar, tümörün farklı bölgelerinde değişecek şekilde hafif veya yaygın lenfosit infiltrasyonu ile ilişkilidir. Sürekli olarak gözlenen bir bulgu, hem invaziv tümör bölgelerinde hem de GHNIS'te lenfosit infiltrasyonunun hemen her zaman bulunmasıdır. Tübüler, mikrokistik (40), taşlı yüzük hücreli (41) gibi başka paternler izlenebilir. Tübüler paternin baskın olduğu durumlarda, tümör alt tipi pseudoglandüler seminom olarak adlandırılır.



Şekil 1. Seminom histomorfolojik görünümü (Hematoksilen&eozin, orijinal büyütme x10)



Şekil 2. Seminom histomorfolojik görünümü (Hematoksilen&eozin, orijinal büyütme x40)

İntertübüler patern, özellikle baskın nodülün periferinde mevcut olabilir. Ancak, bazı vakalarda, tüm invaziv tümör bu şekilde, belirgin bir kitle oluşturmadan gelişebilir ve bu da tanı sırasında gözden kaçmasına neden olabilir (39).

Seminom hücreleri, yuvarlak veya poligonal şekilli, açık soluk veya hafif eozinofilik granüler sitoplazmaya sahiptir. Sitoplazmik membranları belirgin bir şekilde sınırlanmıştır. Tümör hücreleri kendi içinde uniform görünümdedir. Çekirdekler büyük, merkezi veya hafif ekzantrik yerleşimli, genellikle belirgin bir veya daha fazla nükleol içerir. Hücreler düzenli aralıklarla yerleşmiştir ve üst üste binmezler. Sitoplazmanın açık renkte olması, büyük miktarda glikojen içermesinden kaynaklanır. Bu özellik, *Periodic acid–Schiff* (PAS) boyaması ile granüler birikintiler olarak ortaya çıkmasına neden olur ve diastaz ile ortadan kalkar.

Sinsityotrofoblastlar çok çekirdekli hücrelerdir. Sinsityotrofoblastlar kümeler halinde bulunduğunda, küçük odaklı kanamalarla ilişkilidir. Bu hücreler, hCG immünohistokimyasal boyaması ile gösterilebilir

GHNIS, olguların çoğunda rezidüel seminifer tübüllerde tespit edilebilir (42).

Seminomaların antijen ekspresyonu, fetal gonositlere benzerlik gösterir ve şu belirteçleri içerir: OCT3/4 (nükleer) (43), SALL4 (nükleer), PLAP (sitoplazmik membran) (44), KIT (sitoplazmik membran) (45–47) ve SOX17 (nükleer) (48). Podoplanini de (D2-40) sitoplazmik membranöz olarak eksprese eder (49). Sitokeratin AE1/AE3 genellikle negatiftir; pozitif ise noktasal bir dağılım gösterir (50). CD30, AFP ve EMA ise negatiftir (51).

Seminom ayırıcı tanısı **Tablo 1**'de özet şeklinde açıklanmıştır.

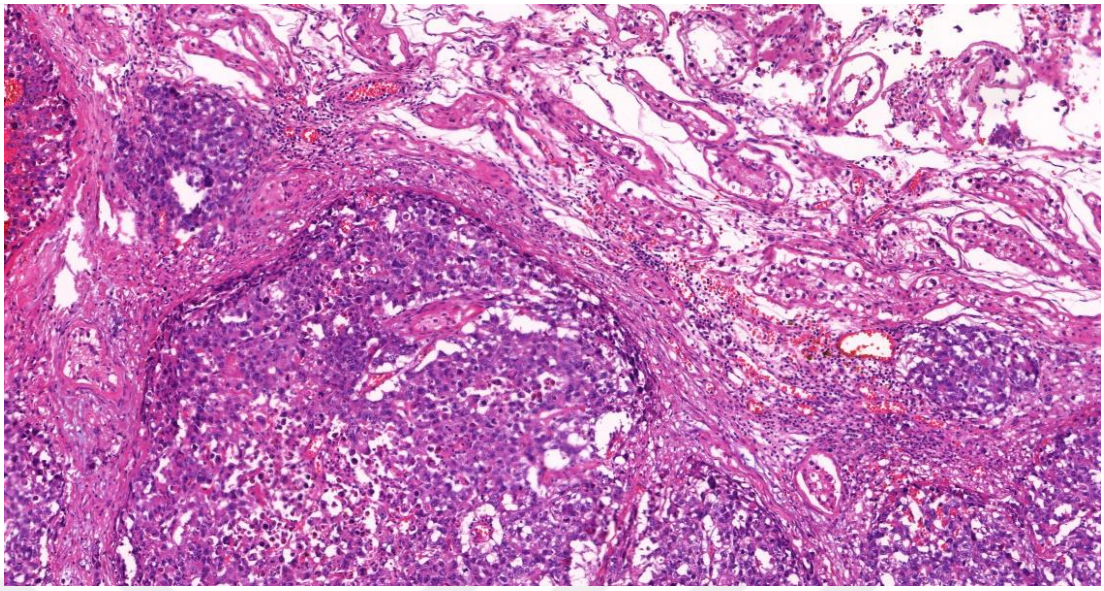
Tablo 1. Seminom ayırıcı tanısı

Ayırıcı tanılar	**Dikkat çekici farkları**
Embriyonel karsinom	Hücre sınırları belirsizdir. Hücreler üst üste binme, pleomorfizm gösterir ve hiperkromatik nükleus içerir. Fibröz septa ve lenfosittik infiltrasyon içermez. OCT4 her ikisinde de pozitif iken KIT, D2-40 ve SOX17 seminomda; CD30, SOX2 ve sitokeratin AE1/AE3 embriyonel karsinomda pozitiftir.

Yolk sak tümör	Yolk sak tümörü farklı paternler içerir, lenfositik infiltrasyon belirsizdir ve fibröz septa içermez. AFP, glipikan-3 ve sitokeratin AE1/AE3 pozitif iken OCT3/4 negatiftir.
Koryokarsinom	Seminomlarda bazen sinsityotrofoblast hücre kümeleri bulunup koryokarsinom benzeri bir görünüm oluşturabilir. Ancak, mononükleer trofoblastik hücrelerin bulunmaması, koryokarsinomu ekarte etmeye yardımcı olur.
Spermatositik tümör	Üç belirgin hücre tipi içerir. İnflamatuar infiltrat, fibröz septa ve GHNIS izlenmez.
Malign Sertoli hücreli tümör (52)	Seminomdaki hücrelere göre daha küçüktür. Nükleusu daha az pleomorfiktir. Mitoz sayısı düşük olup GHNIS içermezler. Germ hücre belirleyicileri negatif olup seks kord stromal belirleyiciler pozitiftir.
Diffüz büyük B hücreli lenfoma	Çoğunlukla belirgin intertübüler büyüme gösterir. Düzensiz nükleer membranları vardır ve GHNIS içermezler. Germ hücre belirleyicileri negatif olup lenfoid belirleyiciler pozitiftir.

2.2.5.2. Embriyonel Karsinom

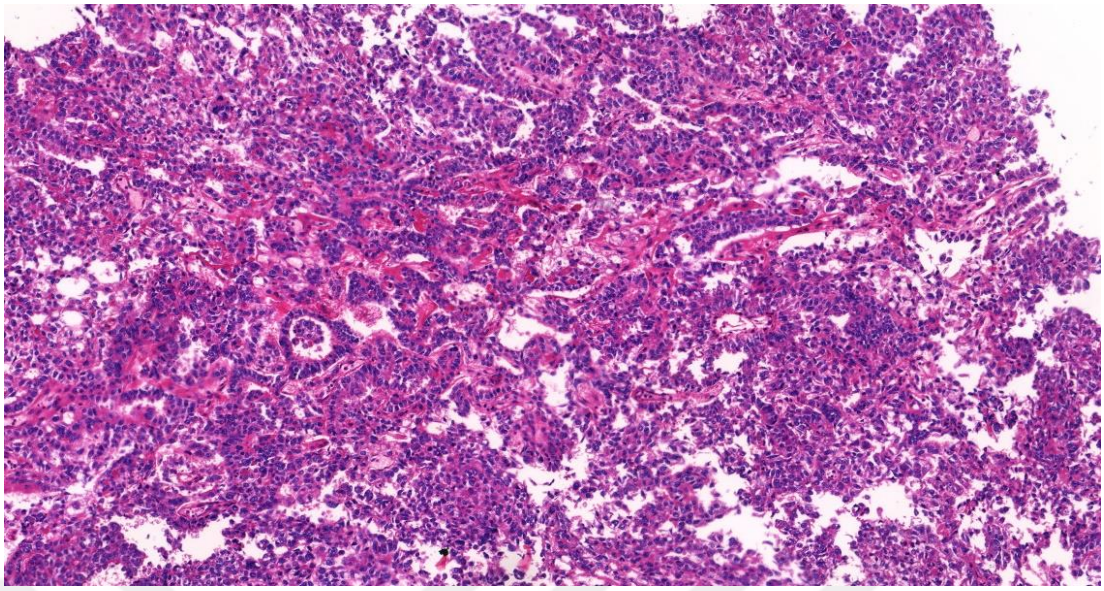
Non-seminomatöz tümörlerden olan embriyonel karsinom GHT'lerin %1-5'ini oluşturur (53). Testis germ hücreli tümörleri içerisinde pür formu, seminomdan sonra ikinci sıklıkta görülmektedir (54–56). Mikst germ hücreli tümörlerin ise en sık komponenti olarak bildirilmektedir (55,57). En sık görülen 3 paterni glandüler, solid ve papiller paternlerdir. Daha az sıklıkta mikropapiller, anastamozlaşan glandüler, psödopapiller ve blastokist benzeri paternler de bulunmaktadır (54,56). Veziküler nükleus ve makronükleol içeren büyük pleomorfik, epiteloid hücreler, mitotik figürler ve dens amfofilik sitoplazma embriyonel karsinom hücrelerini tanımadaki anahtar tanısal özelliklerdir. Üst üste binme gösteren nükleuslar ve hücre sınırlarının belirsiz olması dikkat çeken özellikleridir. İmmünhistokimyasal olarak CD30 ve OCT4 ile pozitiftir (56).



Şekil 3. Embriyonel karsinom histomorfolojik görünümü (Hematoksilen&eozin, orijinal büyütme x10)

2.2.5.3. Yolk sak tümör, postpubertal tip

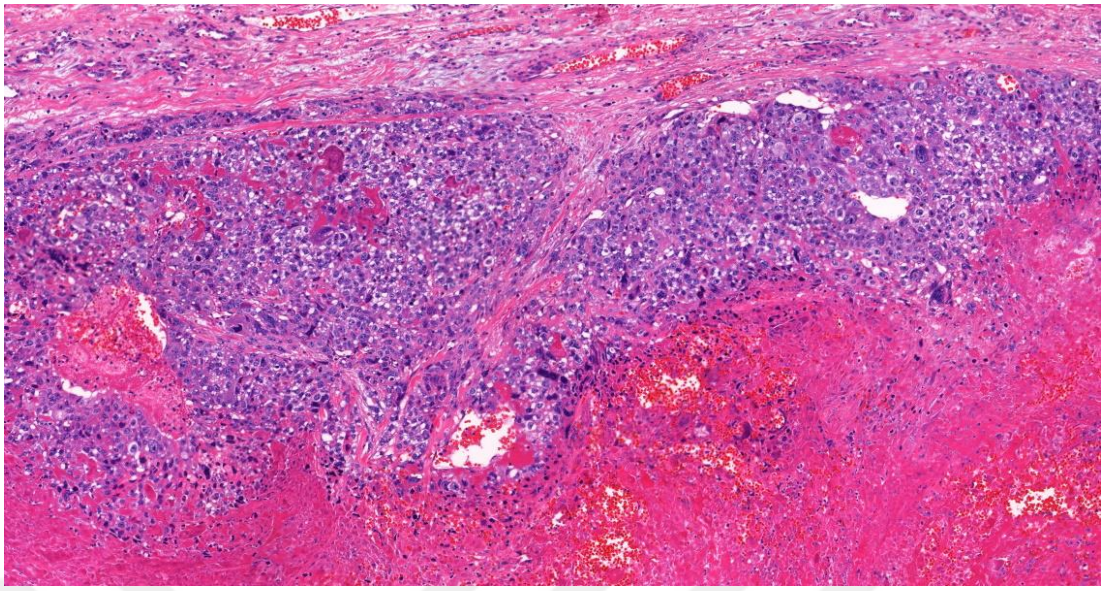
Yolk sak tümör (YST) embriyonik yolk sak, allontois ve ekstraembriyonik mezenkim yönünde farklılaşma gösteren germ hücreli neoplazidir (55). Postpubertal YST tipik olarak mikst GHT'lerin bir komponenti olarak veya kemoterapi sonrası nükste alışılmadık bir morfoloji olarak görülür (58,59). Pür postpubertal YST oldukça nadir olup GHT'lerin %1'den azını oluşturmaktadır (58). Çok sayıda morfolojik paterni tanımlanmış olup bunlara örnek olarak mikrokistik veya retiküler, endodermal sinüs, solid, papiller ve tübülopapiller, poliveziküler vitellin, glandüler/alveoler, pariyetal, enterik, endometrioid, hepatoid, iğsi hücreli veya sarkomatoid, miksomatöz, ve makrokistik paternler verilebilir. YST pansitokeratin, SALL-4, glipikan-3, AFP ve GATA-3 immünhistokimyasal boyaları ile pozitiftir. (58).



Şekil 4. Yolk sak tümörü histomorfolojik görünümü (Hematoksilen&eozin, orijinal büyütme x10)

2.2.5.4. Koryokarsinom

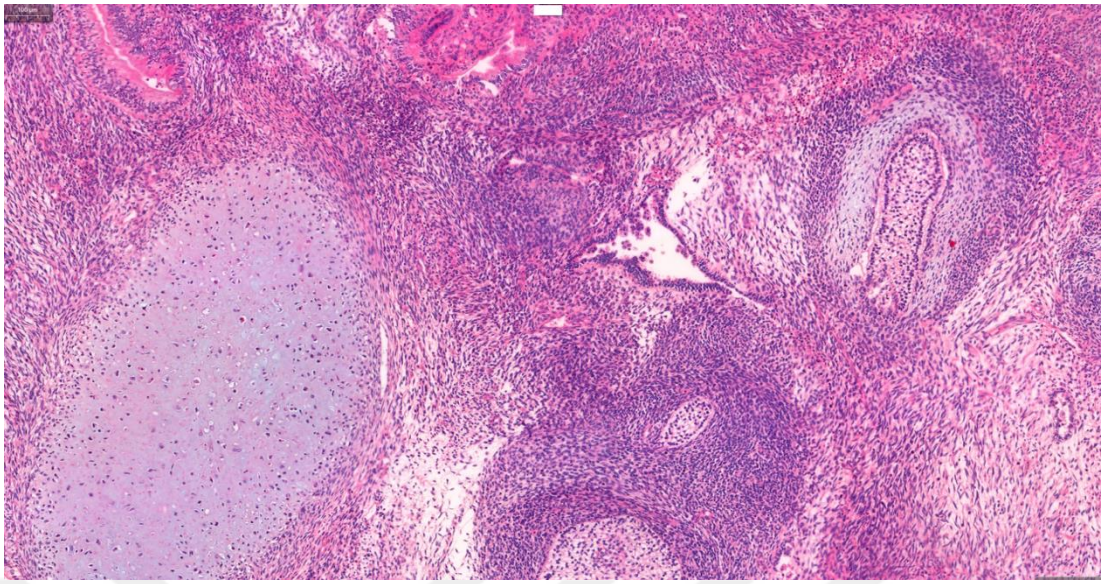
Pür koryokarsinom oldukça nadir olup testis tümörlerinin %1'inden azını oluşturmaktadır (55,60,61). Mikst germ hücreli tümörlerin komponenti olarak yaklaşık %8 oranında görülmekte olup makroskopik olarak hemorajik bir nodül olarak izlenir (55). Nadiren tümör tamamen ortadan kalkıp fibröz bir skar olarak izlenebilir (62). Mikroskopik olarak iki hücre tipinin karışımı olarak görülür; sinsityotrofoblast ve sitotrofoblast. Sinsisyotrofoblastlar, koyu eozinofilik sitoplazmalı ve düzensiz, büyük, hiperkromatik, çok sayıda çekirdeğe sahip hücreler olup sitotrofoblastlar bol sitoplazmalı, tek çekirdekli, belirgin sitoplazmik sınıra sahip, orta boyutlu, düzgün poligonal hücrelerdir. Bu hücreler genellikle hemorajik nekroz zemininde rastgele şekilde adacıklar veya tabakalar halinde yerleşir. Daha diferansiye alanlarda, sinsisyotrofoblastlar tipik olarak sitotrofoblast kümelerini villus benzeri bir düzenle örtme veya sarma eğilimindedir (55). Sinsityotrofoblastlar trofoblast ilişkili belirteçler olan hCG ve *human placental lactogen* (hPL) ile pozitiftir (63,64). Sitotrofoblastlar SALL4, GDF3, p63 ve GATA3 ile pozitiftir (64–67).



Şekil 5. Koryokarsinom histomorfolojik görünümü (Hematoksilen&eozin, orijinal büyütme x10)

2.2.5.5.Teratom, postpubertal tip

Teratomlar, endoderm, mezoderm ve ektoderm olmak üzere bir veya daha fazla germ yaprağını temsil eden farklı doku türlerinden oluşan tümörlerdir. Testisin pür teratomu nadir olup tüm testis GHT'lerin yaklaşık %4'ünü oluşturmaktadır (68). Makroskopik olarak genellikle solid, sert, nodüler veya multikistik görünümdedir. İçerdiği doku tipine göre kesit yüzü heterojen olarak izlenmektedir. Mikroskopik olarak ektodermal, endodermal ve mezodermal dokuların değişen oranlarda karışımı olarak seçilmektedir (55). Sıklıkla kıkırdak, kas, nöroglia, enterik tip glandlar, skuamöz epitel adaları, respiratuar epitel ve ürotelyal adalar izlenmektedir. İmmatür elemanlar sıklıkla bulunmaktadır ancak prognostik bir anlam taşıdığı bilinmemektedir. Bu durum 2004 DSÖ sınıflamasında kabul edilmiş olup matür ve immatür teratom ayrımı bu sınıflamada kaldırılmıştır. Aynı yaklaşım güncel sınıflamada da geçerliliğini korumaktadır (69).



Şekil 6. Teratom histomorfolojik görünümü (Hematoksilen&eozin, orijinal büyütme x10)

2.2.6. Evreleme (pTNM Evreleme Sistemi)

Evreleme, *Union for International Cancer Control (UICC)* ve *American Joint Committee on Cancer (AJCC)* TNM sisteminin sekizinci baskısına göre yapılmaktadır.

pT belirlenemedi: Mevcut patolojik bilgilerle tümör evresi belirlenemiyor.

pT0: Primer tümör kanıtı yok.

pTis: Germ hücreli neoplazi in situ (GHNIS).

pT1: Tümör testise sınırlı (rete testis invazyonu dahil) ve lenfovasküler invazyon yok. (pT1 sadece pür seminom için alt sınıflandırmaya tabidir.)

pT1a: Tümör 3 cm'den küçük.

pT1b: Tümör 3 cm veya daha büyük.

pT2: Tümör testise sınırlı (rete testis invazyonu dahil) ancak lenfovasküler invazyon var veya tümör, hilus bölgesindeki yumuşak dokuya, epididimise veya tunika albuginea'nın dış yüzeyini kaplayan visseral mezotelyal tabakaya invaze (lenfovasküler invazyon olsun ya da olmasın).

pT3: Tümör, spermatik kordun yumuşak dokusuna doğrudan invaze (lenfovasküler invazyon olsun ya da olmasın).

pT4: Tümör, skrotuma invaze (lenfovasküler invazyon olsun ya da olmasın).

pN belirlenemedi: Hiçbir lenf düğümü gönderilmedi veya bulunamadı veya mevcut patolojik bilgilerle lenf düğümü durumu belirlenemiyor.

pN0: Bölgesel lenf düğümü metastazı yok.

pN1: Lenf düğümü kitlesi en fazla 2 cm çapında ve en fazla 5 lenf düğümü metastatik, ancak hiçbiri 2 cm'den büyük değil.

pN2: Lenf düğümü kitlesi 2 cm'den büyük ancak 5 cm'den küçük veya 5'ten fazla lenf düğümü metastatik, ancak hiçbiri 5 cm'den büyük değil veya tümör, lenf düğümü sınırlarının dışına yayılmış (ekstranodal yayılım kanıtı var).

pN3: Lenf düğümü kitlesi 5 cm'den büyük.

Bölgesel lenf düğümleri: interaortakaval, paraaortik, parakaval, preaortik, prekaval, retroaortik, retrokaval lenf düğümleri

Geçerli değil - pM belirlenemez: Gönderilen örnek(ler) uzak metastaz değerlendirmesi için yetersizdir.

pM1: Uzak metastaz var.

pM1a: Retroperitoneal olmayan lenf düğümü metastazı veya pulmoner metastaz var.

pM1b: Pulmoner olmayan visseral metastaz var.

pM1 (alt kategori belirlenemiyor).

2.2.7. Prognostik Özellikler

Tümör boyutu, rete testis invazyonu, epididim tutulumu, vasküler invazyon farklı çalışmalarda farklı sonuçlar verilmiş olsa da nüks ve başvuru sırasında daha yüksek evre ile ilişkilendirilmiştir.

pT1 pür seminomlarda tümör boyutu *AJCC* evreleme sistemine göre 3 cm'nin altında veya 3 cm ve üstü olmasına göre, prognostik öneminden dolayı, pT1a ve pT1b olarak ayrılmıştır. Bazı çalışmalar bu 3 cm sınırının uygun olduğunu destekler iken (70,71) bazı çalışmalar sınırın 4 cm olmasının prognostik açıdan daha anlamlı olduğunu savunmaktadır (3).

Hasta yaşının prognostik özelliğini inceleyen çalışmalar vardır. Bazı çalışmalarda yaş ile nüks arasında ilişki olduğu bildirilirken (72) bazı çalışmalarda olmadığı söylenmektedir. Bir çalışmada ise tümör boyutu 4 cm'nin altında olan hastalarda yaşın prognoz ile ilişkili olduğu saptanmıştır (3).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Olguların Belirlenmesi

Çalışmamız kesitsel bir araştırmadır. 01.01.2007 - 31.12.2023 tarihleri arasında Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Üroloji Anabilim Dalı'nda veya dış merkezde inguinal orşiektomi operasyonu geçirmiş ve testis tümörü tanısı almış olgular çıkarıldı. Orşiektomi materyalleri veya dış merkezde alınan materyallerin konsültasyon blokları Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı'nda incelenerek pür seminom tanısı alan olgular belirlendi.

Bu çalışma için Dokuz Eylül Üniversitesi Girişimsel Olmayan Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 2024/17-20 no'lu karar ile 15.05.2024 tarihinde onay alındı. Hastalara ait kişisel bilgilerin gizli kalması koşulu ile hastane bilgi yönetim sistemi üzerinden verilerin kullanımı için Dokuz Eylül Üniversitesi Uygulama ve Araştırma Hastanesi Başhekimliği'nden izin alındı. Bu hastalara ait bilgiler Hastane Bilgi Yönetimi Sistemi (HBYS) üzerinden retrospektif olarak tarandı.

Patoloji arşiv materyallerinin kullanımı için Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı'ndan izin alındı. Çalışma kriterlerine uyan 81 hastaya ait arşivimizden çıkarılan H&E boyalı lamlar bir patoloji asistanı tarafından değerlendirildi ve çalışmaya dahil edildi.

3.2. Demografik ve Klinik Verilerin Toplanması

Olgulara ait yaş, cinsiyet, son izlem tarihi, nüks, metastaz, ölüm tarihi ve prognozla ilişkili olduğu bilinen klinik verilere HBYS üzerinden ulaşıldı.

3.3. Bağımlı ve Bağımsız Değişkenler

a) Bağımlı değişkenler: İntertübüler paternin varlığı
b) Bağımsız değişkenler: Hasta yaşı, metastaz varlığı /yokluğu, nüks, lenfatik ve vasküler invazyon, rete testis, tunika albuginea, epididim, hiler yumuşak doku, spermatik kordon invazyonu, tümör boyutu, nekroz varlığı, germ

hücreli neoplazi in-situ varlığı, cerrahi sınır, patolojik evre, intratübüler patern, tümör lokalizasyonu (sağ/sol), hastanın son izlem durumu.

3.4. Histopatolojik Değerlendirme

Değerlendirilen parametreler aşağı listelenmiştir:

1. İntertübüler patern: Arşivimizden çıkarılan H&E boyalı lamlar incelenerek ana tümör kitlesinden en az 3 BBA (x40) uzaklıkta, tübüller arası tümör hücreleri arandı. Mikroskoptaki x40 büyütmede 3 BBA uzaklık 3 mm olarak ölçüldü. Ana tümör devamlılığında olan alanlar dikkate alınmadı. Üç büyük büyütme alanı boyunca tümör izlenmeyen alanlar sayıldı. Ayrıca intertübüler seminom hücrelerinin ana tümör kitlesinden kaç BBA uzaklıkta olduğu ve ilişkili olduğu tübüllerin özellikleri kayıt edildi.
2. Tümör çapı: En büyük çap dikkate alındı. Boyut sınırının prognostik önemi olabileceği çalışmalarda belirtilen 3 cm ve 4 cm sınırlarına göre ayrıca gruplara ayrılarak incelendi (3,70,71).
3. İntratübüler patern: Var/yok olarak değerlendirildi.
4. Vasküler invazyon: Var/yok olarak değerlendirildi.
5. Rete testis invazyonu: Var/yok/pagetoid yayılım şeklinde olarak değerlendirildi.
6. Nekroz: Var/yok olarak değerlendirildi.
7. Germ hücreli neoplazi in-situ: Var/yok olarak değerlendirildi.
8. Tunika albuginea invazyonu: Var/yok olarak değerlendirildi.
9. Epididim invazyonu: Var/yok olarak değerlendirildi.
10. Hiler yumuşak doku invazyonu: Var/yok olarak değerlendirildi.
11. Spermatik kordon invazyonu: Var/yok olarak değerlendirildi.
12. Cerrahi sınır: Pozitif/negatif olarak değerlendirildi.
13. Patolojik evre: AJCC pTNM evreleme sistemine göre evrelendi. Son sınıflandırmalarda kullanılan pT1 evresi için yeniden sınıflandırma yapıldı.
14. Non-neoplastik testis: Tümör dışı testis özellikleri kayıt edildi.

3.5.İstatistiksel Analiz

Veri SPSS 29.0 paket programında değerlendirildi. Sayımla belirtilen değişken analizinde Ki Kare Testi, gereğinde Fisher Kesin Test kullanıldı. Ölçümle belirtilen

veri analizinde Kolmogorov Smirnov normal dağılıma uygunluk testi ile normal dağılıma uygunluğu belirlendi. Mann Whitney U Testi kullanıldı. Normal dağılım gösteren veriler ortalama standart deviasyon ile, normal dağılım göstermeyen veriler medyan ve minimum-maksimum değerleri ile verilmiştir. Çok değişkenli analiz için Logistik Regresyon modeli oluşturuldu. Anlamlılık düzeyi $p<0,05$ kabul edildi.

4. BULGULAR

4.1.Olguların Demografik ve Klinikopatolojik Özellikleri

Çalışmaya dahil edilen olguların hepsi 18 yaşın üstünde olup yaş ortancası 33 (minimum:19, maksimum:59) olarak bulundu.

Günümüze kadar bir hastanın hayatını kaybettiği saptandı, 80 hasta ise sağ idi. Bu 1 hastanın tanı aldıktan sonraki bir yıl içerisinde hayatını kaybettiği görüldü. Hayatını kaybeden olguya ait olguya ait bazı klinikopatolojik bilgilerden **Tablo 2**'de bahsedilmiştir.

Tablo 2. Hayatını kaybeden olguya ait olguya ilişkin bilgiler

Yaş	Tümör boyutu	Evre	Nekroz	Rete invazyonu	GHNİS	İTS	İTS uzaklığı (BBA)	Lenf düğümü metastazı
59	4 cm	T1b	Var	Var	Var	Var	8 BBA	Yok

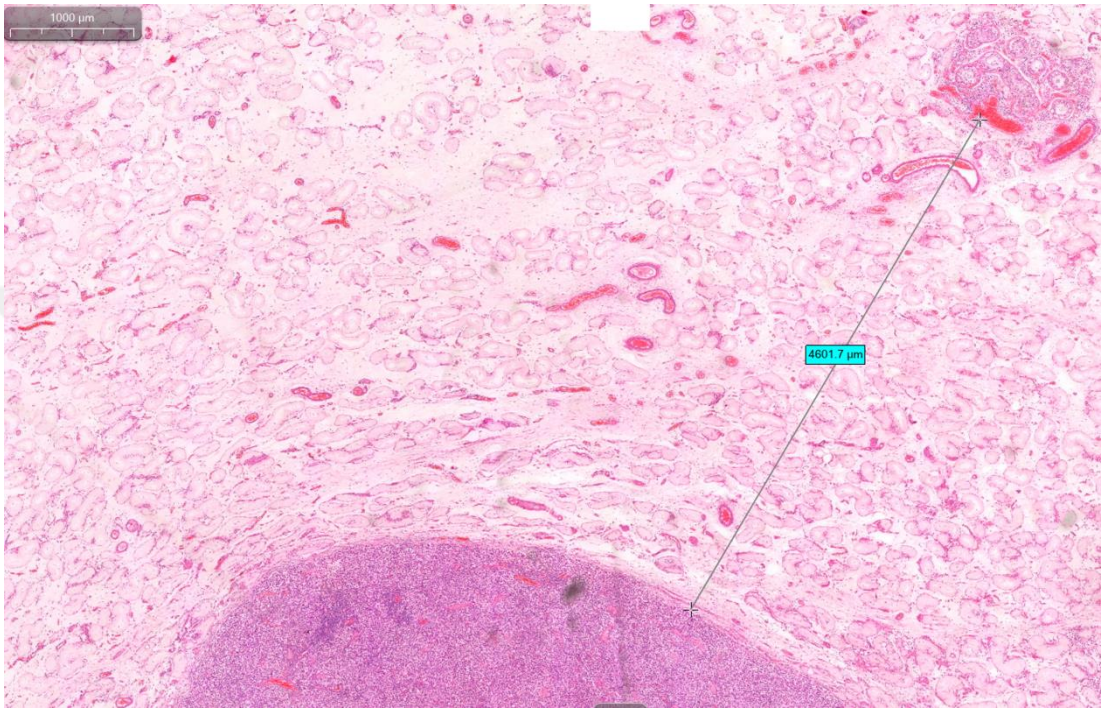
Tümör lokalizasyonuna bakıldığında tümör 40 olguda (%49,38) sağ testis, 41 olguda (%50,62) sol testis yerleşimliydi.

Tümör çapı ortancası 4,5 cm (minimum: 0,2 cm, maksimum: 15 cm) olarak saptandı. Tümör çapını 3 cm ve 4 cm sınırlarında göre ayırdığımızda 3 cm'den küçük 25 olgu, 3 cm ve daha büyük çapta olan 56 olgu saptandı. Dört cm'den küçük 32 olgu, 4 cm ve daha büyük 49 olgu olduğu görüldü.

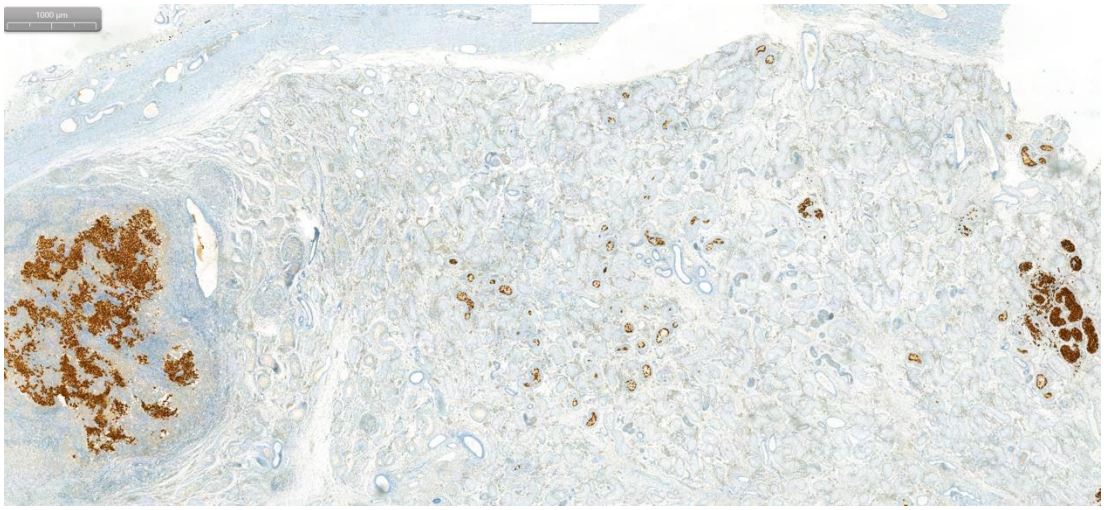
Olguların 22'si pT1a (%27,1), 32'si pT1b (%39,5), 22'si (%27,1) pT2, 5'i (%6,1) pT3 evresindeydi.

Olguların 37'sinde (%45,6) intertübüler patern, 23'ünde (%28,3) intratübüler patern, 16'sında (%19,7) hem intertübüler patern, hem de intratübüler patern saptandı.

İntertübüler paterinin, ana tümör kitlesinden uzaklığı ortancası 6 (minimum 3 maksimum 16) BBA olarak bulundu. İntertübüler patern izlenen alanların ilişkili olduğu tübüllerin özelliklerine bakıldığında 7 olguda (%18,9) atrofinin, 25 olguda (%67,6) GHNİS, 2 olguda (%5,4) hem atrofi hem de GHNİS'nun, 3 olguda (%8,1) normal seminifer tübüllerin eşlik ettiği görüldü.



Şekil 7. Ana tümör kitlesinden 4 BBA (4mm) uzaklıkta olan intertübüler seminom örneği (Hematoksilen&eozin, orijinal büyütme x2)



Şekil 8. Başka bir olguya ait tümörün OCT4 immünhistokimyasal boyası ile ana tümör kitlesinden uzaktaki intertübüler seminomun görüntüsü (OCT4 immünhistokimya boyası, orijinal büyütme x1,5)

Neoplastik olmayan testis dokusunun özellikleri ve paratestiküler alan incelendiğinde 54 olguda (%66,6) atrofi, 18 olguda (%22,2) mikrolitiazis, 3 olguda (%3,7) disgenetik değişiklikler, 2 olguda (%2,4) hidrosel, 1 olguda (%1,2) epididim kisti, 15 olguda (%18,5) non-spesifik değişiklikler, 1 olguda (%1,2) normal seminifer tübüller izlendi. Bir olguda tümörün parankimi tamamen ortadan kaldırması sebebi ile bu parametre değerlendirilemedi.

İki olguda karşı testislerinde nüks olduğu izlendi. Bu hastaların tanı aldıktan sonraki nüks zamanlarına bakıldığında birinin 3 yıl sonra, diğerinin ise 7 yıl sonra olduğu saptandı. Bunların histopatolojik özellikleri **Tablo 3**'te verilmiştir.

Tablo 3. Nüks olan olgulara ilişkin bilgiler

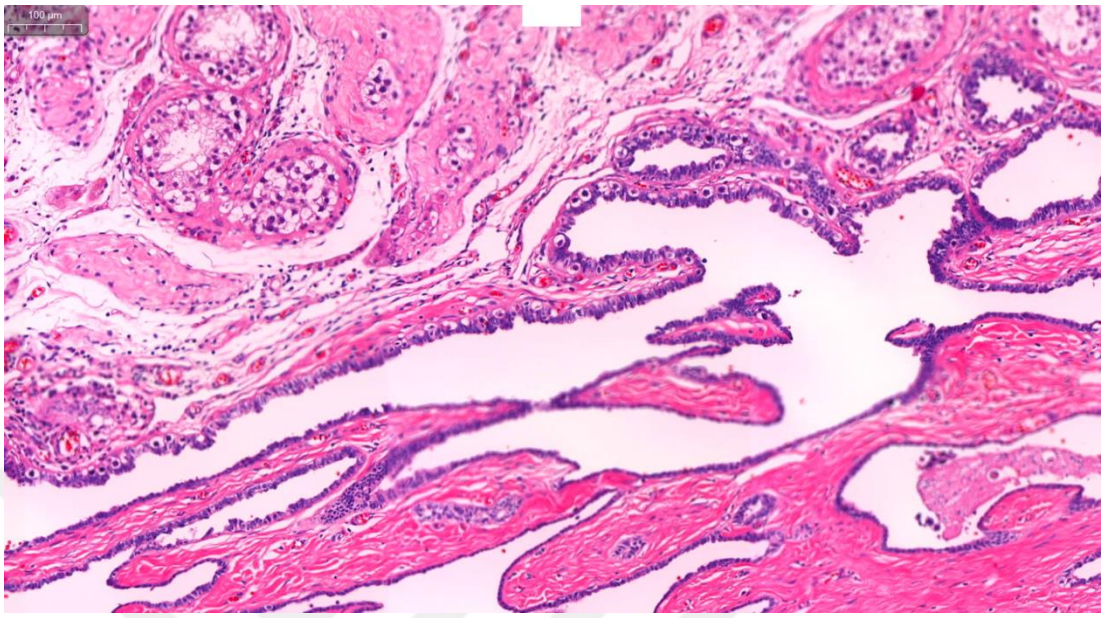
Hasta no	Yaş	Tümör boyutu	Evre	Vasküler invazyon	Rete invayonu	İTS	Lenf düğümü metastazı	Nüks süresi
1	35	1,8 cm	T1a	Yok	Yok	Var	Yok	3 yıl
2	24	10 cm	T2	Var	Yok	Yok	Var	7 yıl

Olguların üçünde tanı sonrası takiplerinde retroperitoneal lenf düğümü metastazı saptandı. Bu olguların bazı histopatolojik ve klinik özelliklerinden **Tablo 4**'te bahsedilmiştir.

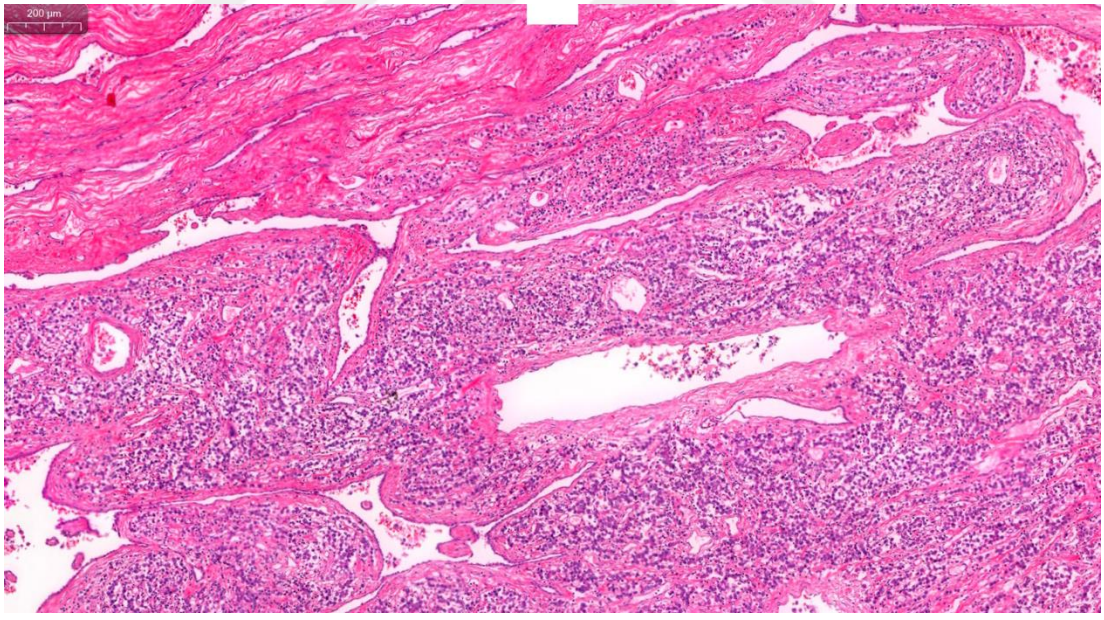
Tablo 4. Retroperitoneal lenf düğümü metastazı olan olgulara ilişkin bilgiler

Yaş	Tümör boyutu	Evre	Nekroz	Vasküler invazyon	Epididim invazyon	Rete invazyonu	İTS	İTS'nin uzaklığı (BBA)	Lenf düğümü metastaz süresi
33	5 cm	T1b	Var	Yok	Yok	Var	Var	4	2 yıl
24	10 cm	T2	Var	Var	Yok	Yok	Yok	-	7 yıl
39	13 cm	T2	Yok	Yok	Var	Yok	Yok	-	1,5 yıl

Olguların 35'inde (%43,2) rete testis tutulumu vardı. Bunların 4'ü (%11,42) pagetoid yayılım, 31'i (%88,57) interstisyel invazyondu.



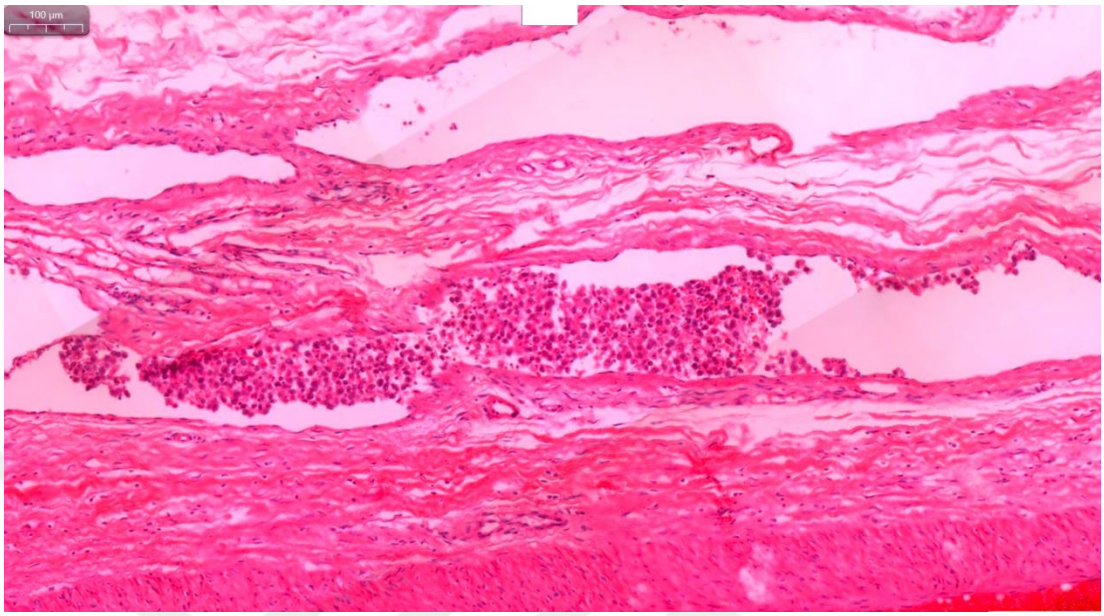
Şekil 9. Rete testis pagetoid yayılımına örnek (Hematoksilen&eozin, orijinal büyütme x10)



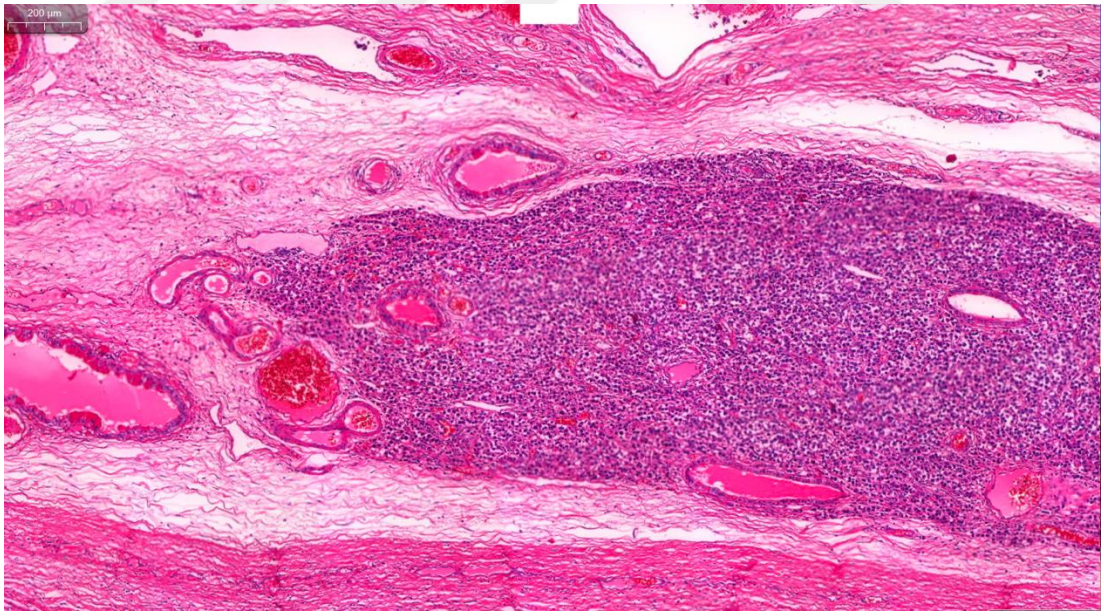
Şekil 10. Rete testis interstisyel invazyonuna örnek (Hematoksilen&eozin, orijinal büyütme x5)

Olguların 17'sinde (%21) vasküler invazyon, 43'ünde (%53,1) nekroz, 7'sinde (%8,6) epididim invazyonu, 7'sinde (%8,6) hiler yumuşak doku invazyonu, 5'inde (%6,2) spermatik kordon invazyonu izlendi. Olguların hepsinde cerrahi sınır negatifti.

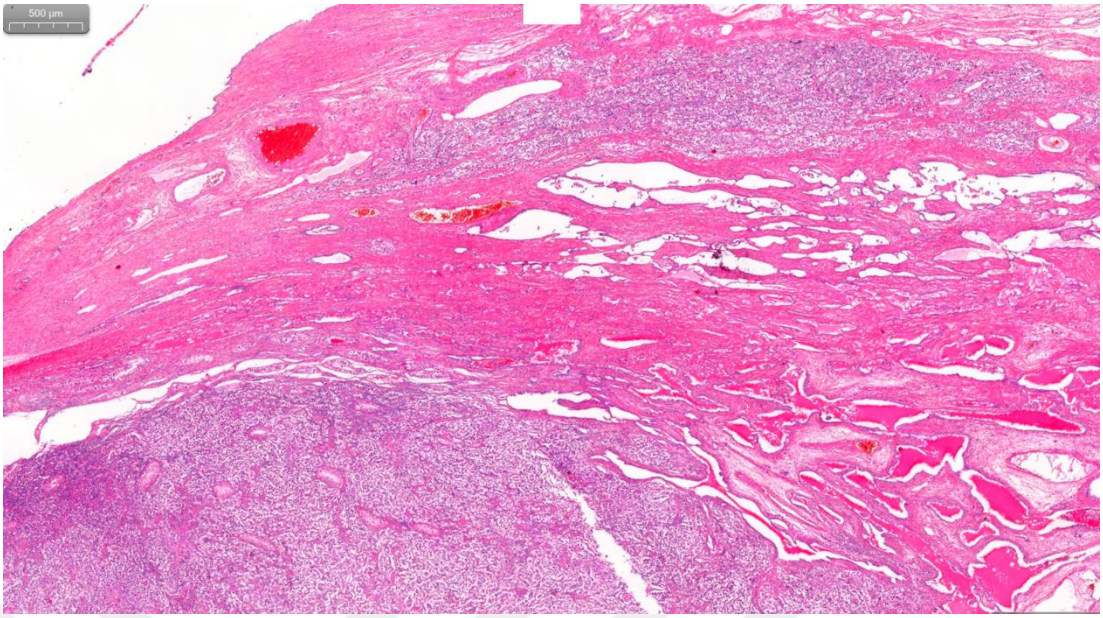
Bir olguda tunika albuginea invazyonu saptandı. Olguların 75'ine (%92,6) GHNİS eşlik ediyordu.



Şekil 11. Vasküler invazyona bir örnek (Hematoksilen&eozin, orijinal büyütme x10)



Şekil 12. Epididim invazyonuna bir örnek (Hematoksilen&eozin, orijinal büyütme x5)



Şekil 13. Hiler yumuşak doku ve rete invazyonu olan olguya ait bir örnek (Hematoksilen&eozin, orijinal büyütme x2)

Hastaların klinikopatolojik bulgularının özeti **Tablo 5**'te verilmiştir.

Tablo 5. Olguların demografik, patolojik ve klinik verilerinin özeti

Olguların tanımlayıcı özellikleri	**N=81**
Yaş	
Ortalama	33,44±8,142
Medyan	33
Minimum	19
Maksimum	59
Patolojik evre	
pT1a	22
pT1b	32
pT2	22
pT3	5
Tümör boyutu	

Ortalama Medyan Minimum Maksimum	4,635±2,855 4,5 cm 0,2 cm 15 cm
Lokalizasyon	
Sağ Sol	40 41
Nekroz	
Var Yok	43 (%53,1) 38 (%46,9)
GHNİS	
Var Yok	75 (%92,6) 6 (%7,4)
Vasküler invazyon	
Var Yok	17 (%21) 64 (%79)
Tunika albuginea invazyonu	
Var Yok	1 (%1,2) 80 (%98,8)
Rete testis invazyonu	
Pagetoid yayılım şeklinde var İntertisyel invazyon var Yok	4 (%4,9) 31 (%38,3) 46 (%56,8)
Epididim invazyonu	

Var	7 (%8,6)
Yok	74 (%91,4)
Hiler yumuşak doku invazyonu	
Var	7 (%8,6)
Yok	74 (%91,4)
Spermatik kordon invazyonu	
Var	5 (%6,2)
Yok	76 (%93,8)
İntertübüler patern	
Var	37 (%45,7)
Yok	44 (%54,3)
İntratübüler patern	
Var	23 (%28,4)
Yok	58 (%71,6)
Non-neoplastik testis parankimi ve paratestiküler alan özellikleri	
Atrofi	54
Mikrolitiazis	18
Disgenetik değişiklikler	3
Epididim kisti	1
Hidrosel	2
Non-spesifik	15
Normal	1
Parankim görülmedi	1
Nüks	
Var	2

Yok	79
İntertübüler patern olan olguların özellikleri	**N=37**
İntertübüler paternin ana tümör kitlesinden uzaklığı (BBA)	
Ortalama Medyan Minimum Maksimum	6,76±3,09 6 3 16
İntertübüler patern izlenen alanların ilişkili olduğu tübüllerin özelliklerine	
Atrofi GHNİS Hem atrofi hem GHNİS Normal seminifer tübüller	7 (%18,9) 25 (%67,6) 2 (%5,4) 3 (%8,1)

4.2. Sağkalım Parametreleri ile Klinikopatolojik Parametrelerin İlişkisi

Olguların tümör evresine göre tümör boyutlarını gösteren bulgular **Tablo 6**'da verilmiştir.

Tablo 6. Tümör evresine göre tümör boyutu

Evre	Toplam sayı	Ortalama	Standart deviasyon	Minimum değer	Maksimum değer
1a	22	15,82	7,26	0,2 cm	3 cm
1b	32	52,88	13,78	3 cm	8 cm
2	22	64,77	35,61	0,4 cm	15 cm
3	5	57,8	19,99	3,7 cm	8,5 cm

Nekroz ile tümör evresi arasında istatistiksel anlamlı ilişki saptandı (p<0,001). T1a tümörlerin %13,64'ünde, T1b tümörlerin %75'inde, T2 tümörlerin %54,55'inde T3 tümörlerin %80'inde nekroz vardı. Tümör evresi arttıkça nekroz daha sık görülüyordu.

Olguların evrelere göre medyan yaş durumuna Kruskal-Wallis testi ile bakıldığında tümör evreleri arasında istatistiksel fark saptanmamıştır. Evrelere göre medyan yaş durumu **Tablo 7**'de verilmiştir.

Tablo 7. Evrelere göre medyan yaş durumu

	Medyan yaş	
T1a	31	
T1b	35,5	
T2	31	
T3	36	
p değeri		*p*=0,372

Rete testis invazyonunun evrelere göre dağılımı **Tablo 8**'de özetlenmiştir. Tümör evresi ile rete testis invazyonu arasında istatistiksel ilişki saptanmamıştır (p=0,7280). Ayrıca T1a ve T1b tümörlere bakıldığında ise rete testis invazyonu açısından istatistiksel anlamlı ilişki saptanmadı (p=0,920).

Tablo 8. Tümör evresine göre rete testis invazyon değerlendirilmesi

Evre	Toplam sayı	İnvazyon yok	İnterstisyel invazyon	Pagetoid yayılım
1a	22	13	7	2
1b	32	19	11	2
2	22	11	11	0

3	5	3	2	0
Toplam	81	46	31	4

Tümör boyutu ile rete testis invazyonu arasındaki ilişki, korelasyon analizi ile değerlendirildiğinde zayıf negatif korelasyon saptanmıştır. Bu korelasyon, istatistiksel olarak anlamlı düzeyde değildir (p=0,161).

Tümör boyutu ile rete testis invazyonu arasında literatürde daha önce değerlendirilmiş tümör boyut sınırları dikkate alınarak bir ilişki olup olmadığı değerlendirildi. Tümör boyutu sınırı olarak 3 cm ve 4 cm değerlerinin alındığı analizler (< 3 cm ile ≥ 3 cm; < 4 cm ile ≥ 4 cm) sonucunda istatistiksel anlamlı ilişki izlenmedi (sırasıyla p=0,737 ve p=0,442).

Vasküler invazyon, evre T2 olan olguların 14'ünde (%63,64), evre T3 olan olguların 3'ünde (%60) saptandı. Vasküler invazyonun evrelere göre dağılımını gösteren bulgular **Tablo 9**'da gösterilmektedir.

Tablo 9. Tümör evresine göre vasküler invazyon değerlendirilmesi

Evre	Toplam sayı	Yok	Var
T2	22	8	14
T3	5	2	3
Toplam	81	64	17

4.3.İntertübüler Paternin Sağkalım Parametreleri ve Klinikopatolojik Parametreler ile İlişkisi

İntertübüler paternin tümör evresine göre dağılımı **Tablo 10**'da gösterilmektedir.

Tablo 10. Tümör evresine göre intertübüler patern değerlendirilmesi

Evre	Toplam sayı	İTS var	İTS yok
1a	22	13	9

1b	32	13	19
2	22	9	13
3	5	2	3
Toplam	81	37	44

İntertübüler patern olan olguların 20'si (%54,05) sağ testiste yer alırken, 17'si (%45,95) sol testiste yer almaktaydı. İntertübüler patern ile tümör lokalizasyonu (sağ veya sol) arasında anlamlı ilişki saptanmadı (p=0,584) (**Tablo 11)**.

Tablo 11. İntertübüler patern ve tümör lokalizasyon ilişkisi

	İTS yok	İTS var	Toplam
Sağ testis	20 (%50)	20 (%50)	40 (%100)
Sol testis	24 (%58,54)	17 (%41,46)	41 (%100)
Toplam	44 (%54,32)	37 (%45,68)	81 (%100)
p değeri			*p*=0,584

İntertübüler patern ile hasta yaşı ve tümör boyutu ayrı olarak değerlendirildiğinde her ikisi ile de Pearson korelasyon testinde negatif korelasyon saptandı (p<0,05). Genç hastalarda ve küçük tümörlerde intertübüler paternin daha sık gözlendiği görüldü.

Tümör boyutu sınırı olarak 3 cm ve 4 cm değerlerinin alındığı analizler (< 3 cm ile ≥ 3 cm; < 4 cm ile ≥ 4 cm) sonucunda intertübüler patern ile istatistiksel anlamlı ilişki izlenmedi.

İntertübüler patern ile vasküler invazyon (p=0,884), tunika albuginea invazyonu (p=0,549), epididim invazyonu (p=0,094), spermatik kord invazyonu (p=0,634), tümör evresi (p=0,184), arasında anlamlı ilişki saptanmadı

İntertübüler patern ile nekroz arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki olduğu görüldü (p=0,001). Nekroz olan olgularda daha fazla sıklıkta intertübüler patern bulunuyordu.

Rete testis invazyonu ile intertübüler paternin arasındaki ilişki istatistiksel anlamlı olarak tespit edildi (p<0,001) **(Tablo 12)**. İntertübüler patern görülen olgularda rete testis invazyonu daha fazla sıklıkta görülmekteydi.

Tablo 12. İntertübüler patern ve rete testis invazyonu ilişkisi

	İTS yok	İTS var	Toplam
Rete invazyonu yok	35 (%76,09)	11 (%23,91)	46 (%100)
Rete invazyonu var	9 (%25,71)	26 (%74,29)	35 (%100)
Toplam	44 (%54,32)	37 (%45,68)	81 (%100)
p değeri			***p*<0,001**

İntertübüler patern olan olgularda intratübüler patern daha sık görülmekteydi. Bu ilişki istatistiksel olarak da anlamlı bulundu (p=0,014).

İntertübüler patern olan olgularda istatistiksel olarak anlamlı saptanmasa da GHNİS daha sık eşlik ediyordu (p=0,087). Hiler yumuşak doku invazyonu olan olgularda ise istatistiksel olarak anlamlı olmasa da intertübüler patern daha sık görülmekteydi. (p=0,067).

İntertübüler patern ile diğer parametrelerin genel bir özeti **Tablo 13**'te gösterilmektedir.

Tablo 13. İntertübüler patern ile diğer parametreler ilişkisi

Parametre	Test	*p* değeri
Hasta yaşı	Pearson korelasyon testi	**0,025**
Tümör boyutu	Pearson korelasyon testi	**0,009**

Vasküler invazyon	Ki-kare testi	0,8844
Nekroz	Ki-kare testi	**0,001**
Rete testis invazyonu	Ki-kare testi	**<0,001**
Tunika albuginea invazyonu	Ki-kare testi	0,549
Epididim invazyonu	Ki-kare testi	0.094
Hiler yumuşak doku invazyonu	Ki-kare testi	0.067
Spermatik kord invazyonu	Ki-kare testi	0,634
Tümör evresi	Ki-kare testi	0.184
GHNİS varlığı	Ki-kare testi	0.087
İntratübüler patern	Ki-kare testi	**0.014**

Tümör boyutu, hasta yaşı, nekroz varlığı ve rete testis invazyonunu içeren çok değişkenli lojistik regresyon analizinde intertübüler paterni öngören en güçlü bağımsız değişken rete testis invazyonu olarak saptandı (OR=4,19; %95 GA: 1,59-11,01; p=0,004). Nekroz olan olgularda daha az sıklıkta intertübüler patern görülüyordu; ancak istatistiksel olarak anlamlı değildi. Tümör boyutu ve hasta yaşı intertübüler paterni bağımsız olarak öngörmedi. Lojistik regresyon analizine ait bilgiler **Tablo 14**'te gösterilmektedir.

Tablo 14. İntertübüler patern ile rete testis invazyonu, nekroz varlığı, hasta yaşı, tümör boyutu arasında lojistik regresyon analizi

Değişkenler	Odds oranı	%95 güven aralığı	*p* değeri	Yorum
Tümör boyutu	0,99	0,97-1,01	0,230	Anlamlı ilişki saptanmadı.
Hasta yaşı	0,97	0,91-1,04	0,401	Anlamlı ilişki saptanmadı.

Nekroz varlığı	0,37	0,12-1,13	0,080	Nekroz varlığı intertübüler patern bulunma ihtimalini azaltıyor ancak istatistiksel anlamlı değil.
Rete invazyonu	4,19	1,59-11,01	0,004	İstatistiksel anlamlı olan öngörücü tek değişken

İntertübüler paternin ana tümör kitlesinden kaç BBA uzaklıkta olduğu ile tümör boyutu arasında Spearman korelasyon analizi ile bakıldığında belirgin negatif korelasyon saptandı ($\rho = -0.35$, $p = 0.0328$). Bu da tümör boyutu arttıkça ana tümör kitlesinden uzaklığın azaldığını desteklemekteydi.

5. TARTIŞMA

Testis tümörü patolojisi, nadir olması ve çok çeşitlilik göstermesi sebebi ile değerlendirmede zorluğa neden olur (7). Eskiden testiküler tümörlerin sınıflandırılmasında birçok farklı kurum tarafından farklı sınıflandırılmalar kullanılmıştır. Uzun senelerce birçok ülkede Britanya Testiküler Tümör paneli kullanılmıştır (73). 21. yüzyılda Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından yayımlanan belgeler bu alanda birlik sağlanmasını sağlamıştır (74). Bu durum, testiküler germ hücreli tümörlerin öncülleri için kullanılan farklı terminolojiler arasında görülen kafa karışıklığının giderilip, günümüzde evrensel biçimde germ hücreli neoplazi in situ (GHNİS) teriminin kullanılması gibi faydalar sağlamıştır (75). En son yayımlanan DSÖ 2022 sınıflaması, özellikle germ hücreli tümörlerde bir fikir birliğini oluşturup ortak dil kullanmamızda oldukça faydalı olmuştur (7).

Kanserlerde prognostik parametreler hastalığın gidişatını ön görmemize yardımcı ölçülebilir faktörlerdir. Bunlar klinik ve laboratuvar belirleyicileri, tümör karakteristikleri, spesifik biyobelirleyiciler olabileceği gibi belirli patolojik parametreler de olabilir. Bu parmetreler tahmini yaşam süresi, tedavi seçenekleri ve klinik çalışmalarda hasta belirlenmesi gibi nedenler ile kullanılabilir.

Patolojik prognostik parametreler, tümör dokusunda ölçülebilen ve hastanın sağkalımı ya da nüks riski gibi klinik sonuçlarıyla ilişkili özelliklerdir. Bunlar, hastalığın prognozunu tahmin etmek ve bireyselleştirilmiş tedavi planlarının

oluşturulmasına yardımcı olmak amacıyla kullanılır. Bu parametreler, cerrahi işlem veya biyopsi sonrasında hazırlanan patoloji raporlarında tümörün görünümü, yapısı ve diğer özelliklerinin incelenmesiyle belirlenir (76–78).

Sıklıkla kullanılan patolojik prognostik parametreler; tümör evresi ve derecesi, lenf düğümü ilişkisi, vasküler ve perinöral invazyon, histolojik subtip ve yapı, cerrahi sınırlar ve rezidüel tümör varlığıdır.

Testiküler tümörlerde prognostik parametreler klinik seyir ve tedavi seçeneklerini değerlendirme açısından oldukça önemlidir. Önemli prognostik parametreler serum tümör belirleyicileri, histopatolojik özellikler, metastaz yeri, sistemik inflamatuar belirleyiciler, hasta ve tedavi faktörleri olarak kısaca özetlenebilir.

Serum tümör belirleyicilerinden alfa-fetoprotein (AFP), hCG ve laktat dehidrogenaz (LDH) kötü prognoz ve hem metastatik hem de nonseminomatöz testis tümörlerinde komplet remisyon oranlarında düşüş ile ilişkilidir (79–83).

Histopatolojik özelliklerden vasküler ve lenfatik invazyon, embriyonel karsinom varlığı, teratom elemanlarının olmaması ve belirgin histolojik subtipler özellikle evre 1 nonseminomatöz tümörlerde daha yüksek nüks riski ve okkült metastaz ile ilişkilidir (81,84,85).

Metastatik bölgenin sayısı ve büyüklüğü, özellikle akciğer, beyin, karaciğer, kemik ve büyük retroperitoneal ve mediastinal tümörler, kötü prognoz açısından önemli bir göstergedir (79,82,83).

Metastatik hastalarda nötrofil/lenfosit oranının yüksek olması, lökosit sayısı, C-reaktif protein (CRP) ve sistemik immün-inflamasyon indeksi (SII) bağımsız olarak kısa sağkalım ile ilişkilidir (86,87).

Tanı anında ileri yaş (özellikle 40 yaş üzeri), düşük sosyoekonomik düzey, beyaz olmayan ırk, bekar olmak artmış mortalite ile ilişkilidir (79,88).

Seminomlarda prognostik parametreler özellikle klinik evre 1 ve metastatik hastalıkta nüks riskini tahmin etmek ve tedavi kararını belirlemek için kullanılmaktadır. En tutarlı olarak tanımlanmış prognostik faktörler primer tümör boyutu, rete testis invazyonu ve metastatik vakalarda artmış LDH düzeyidir.

Büyük tümör boyutu evre 1 seminomlarda nüks açısından güçlü bir belirleyicidir (3,89–91).

Rete testis invazyon varlığının evre 1 seminomlarda artmış nüks ile ilişkili olduğu bir çok çalışma tarafından kabul edilmiştir (3,89–92).

Lenfovasküler invazyon bazı risk modellerinde yüksek nüks riski ile ilişkilendirilmiş olsa da bağımsız prognostik değeri tartışmalıdır (90,92). Diğer faktörler de bu açıdan değerlendirildiğinde (yaş, T evresi, preoperatif beta-HCG seviyeleri gibi) progostik değerlerinin tartışmalı olduğu görülmüştür (91–93).

Son yıllarda yapılan çalışmalarda potansiyel prognostik biyobelirleyici olabilecek gen ekspresyon belirteçleri (TYROBP, CD68, ITGAM) tanımlanmıştır. Bunların immün hücre infiltrasyonu ile ilişkili olabileceği düşünülmüş olup daha ileri çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır (94).

Germ hücreli tümörler tunika albugineayı invaze ederek tunika vaginalis ya da skrotuma yayılabilir veya testis parankimi dışına, testiküler hilustan yukarı doğru uzanarak epididim ve spermatik korda invaze olabilir. Tunika albuginea testisin büyük bir bölümünde fibröz olarak süreklilik gösterse de bu süreklilik testiküler hilumda kaybolur. Ayrıca hilumda bulunan rete testis, daha sonra efferent duktüllere ve epididime drene olur. Ekstratestiküler invazyon klinik olarak da önemli bir histolojik bulgudur. Diğer testiküler bölgelere kıyasla, hilumun anatomik yapısının germ hücreli tümörlerin yayılımını kolaylaştırabileceğini araştıran bir çalışma yapılmıştır. Dry ve arkadaşlarının yaptığı bu çalışmada ekstratestiküler yayılımın testiküler hilumdan gerçekleştiği bulunmuştur. Aynı çalışmada seminomlar ile non-seminomatöz germ hücreli tümörler arasında yayılım açısından anlamlı bir fark bulunmamıştır (95).

Başka bir çalışmada ise hilumun, ekstratestiküler yayılımın başlıca yolağı olmasına rağmen bunun metastatik hastalık belirleyicisi olup olmadığının çalışılmadığı belirtilmiştir (96). Bu çalışmada testiküler hilumun, rete testisin testisten çıktığı bölge olarak tanımlandığı ve çevresindeki yaklaşık 0.5 cm çapındaki dokuyu da içerdiği Dry ve ark. yaptığı çalışmaya atıf yaparak söylenmektedir.

Valdevenito ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada rete testis invazyonunun, evre 1 seminomlarda daha yüksek nüks riski ile ilişkili olduğunun saptandığını ve ayrıca tanı anında klinik metastaz ile de korelasyon gösterdiğini belirtmişlerdir (97).

Bizim çalışmamızda iki olguda nüks izlemiş, bir olgu hayatını kaybetmiş, üç olguda ise retroperitoneal lenf düğümü metastazı görülmüştür. Nüks görülen bu iki olgunun biri 24 yaşında, tümör boyutu 10 cm, vasküler invazyonu ve lenf düğümü metastazı mevcut olup rete testis invazyonu izlenmemiştir. Diğer olgu ise 35 yaşında, tümör boyutu 1,8 cm olup kötü bir prognostik faktör görülmemiştir. Hayatını kaybetmiş olgu 59 yaşında, tümör boyutu 4 cm olup nekroz, rete testis invazyonu ve intertübüler patern izlenmektedir. Retroperitoneal lenf düğümü metastazı olan bir olgu nüks görülen 24 yaşındaki hastadır. Diğer iki olgudan biri 33 yaşında, tümör boyutu 5 cm olup nekroz, rete testis invazyonu ve intertübüler patern izlenmektedir. Son olgu ise 39 yaşında, tümör boyutu 13 cm olup sadece epididim invazyonu göstermektedir.

Seminomlarda rete testis invazyonu ile tümör boyutu arasındaki ilişkiyi inceleyen çalışmalar bulunmaktadır. 2017'de yapılan bir çalışmada tümör boyutuna sınır belirlenmesi için literatür taraması yapılmıştır (89). Boormans ve arkadaşlarının yaptığı bu çalışmada, literatürde en çok 4 cm sınırının kullanılmış olmasına rağmen bu sınırı doğrulayacak güçlü kanıtlar olmadığı belirtilmektedir (98–100). Bazı çalışmalar 3 cm ve daha büyük tümörlerde rete testis invazyonunun daha fazla görüldüğünü bildirmektedir (70,101). Hatta bir çalışmada önceki çalışmalardaki 4 cm sınırını desteklemek için yetersiz kanıtları olduklarını ama tümör boyutunun önemli olup nüksü ön gördüğü ve bunun için kendi bulgularının 3 cm sınırını desteklediğini söylemişlerdir (70). *AJCC* sınıflandırılma sistemine göre seminomlar T1 evresinde 3 cm'nin altında ise T1a, 3 cm ve daha fazla ise T1b olarak sınıflandırılmaktadır. Ayrıca şu an devam etmekte olan evre 1 seminomlarda 3 cm sınırının uygunluğunu değerlendiren çok merkezli çalışma mevcuttur (102).

Bizim çalışmamızda rete testis invazyonu ile tümör boyutu arasında istatistiksel anlamlı ilişki saptanmadı (p=0,2148). Medyan tümör boyutunun invazyon olan grupta küçük olduğu ancak bunun istatistiksel anlamlı olmadığı bulundu. Bu bulgu diğer çalışmalar ile çelişmekteydi.

Testis tümörlerinde tümör yerleşim yeri (sağ ve sol) açısından literatürde belirgin bir özellik olmadığı söylenmektedir. Bizim çalışmamızda da tümörlerin 40'ı sağ testis yerleşimliyken, 41'i sol testis yerleşimli olup uyumlu bulunmuştur.

Çalışmamızda medyan yaş 33 olarak bulunmuş olup başka çalışmalar ile benzer olduğu görülmüştür (5,70,103,104).

İntertübüler seminom (İTS), seminomlarda tümör hücrelerinin sıklıkla ana tümör kitlesinden belirli bir uzakta, seminifer tübüller arasında yer aldığı bir büyüme paternini ifade eder. İTS, özellikle rete testis invazyonu başta olmak üzere kötü prognostik parametrelerle anlamlı şekilde ilişkilidir ve daha agresif veya ileri evre bir hastalığı işaret edebileceği belirtilmektedir (5). Literatürde sadece intertübüler büyüme paterni gösteren seminomlar tanımlanmış olup bu paternin oldukça seyrek görüldüğü belirtilmektedir (39,105–108). Bu tip büyüme paterni görülen seminomlarda testis boyutu büyümemiş olup klinik olarak tespit edilmesi zor olduğu söylenmektedir. Ayrıca intertübüler patern, ana tümör kitlesinin devamlılığında testis intertisyumunda büyüme gösterdiği için makroskopik ölçülen tümör boyutunun aslında var olan tümör boyutunu yansıtmayıp daha büyük olabileceği, bu sebeple daha agresif gidiş ile ilişkili olabileceği belirtilmektedir.

Literatürde seminom vakalarında intertübüler büyüme paterninin prognoz ve prognostik parametreler ile ilişkisini araştıran sadece 1 çalışma saptanmıştır (5). Browne ve ark. tarafından yapılan çalışmada 120 pür seminom vakası değerlendirilmiştir. Saptanan ortalama tümör boyutu 3,4 cm olup 104 vakada rete testis invazyonu değerlendirilebilmişlerdir. Rete testis invazyonunun olguların %50,8'inde görüldüğünü belirtmişlerdir. Ancak çalışmalarındaki rete testis invazyonunun çoğunun (%30,8) pagetoid yayılım şeklinde olduğu dikkati çekmektedir. Pagetoid yayılım artık rete testis invazyonu olarak değerlendirilmeyip bir yayılım çeşidi olarak kabul edilmektedir. Bu sebeple çalışmalarındaki rete testis invazyonunun olguların %20'sinde görüldüğü şeklinde yorumlayabiliriz. Bahsedilen çalışmada İTS ana tümör kitlesinden 3 BBA uzaklıkta değerlendirilmiş olup çalışmamız aynı değeri baz alınarak yapılmıştır. İTS açısından 111 olgu değerlendirdikleri görülmektedir. Değerlendirdikleri 111 olgunun 41'inde (%37) İTS saptadıkları dikkati çekmektedir. İTS'nin ilişkili olduğu tübüllere bakıldığında bizim çalışmamızda saptanan bulgular ile benzer şekilde çoğunun tübüler atrofi ve/veya GHNİS ile ilişkili olduğu görülmektedir. Bahsedilen çalışmada İTS'nin ana tümörden uzaklığı da araştırılmış olup makroskopik tümör boyutu ile bu değer arasında ilişki saptamamışlardır. Bizim çalışmamızda ortanca tümör boyutu 4,5 cm'dir. Bütün olgularda rete testis invazyonu

değerlendirilmiş olup (81 olgu), olguların %43,2'sinde rete testis invazyonu saptanmıştır. Çalışmamızda genç hastalarda ve küçük tümörlerde intertübüler paternin daha sık görüldüğü saptanmıştır. Bu bulgu, yaş ve tümör boyutunun tümör histolojisindeki morfolojik varyasyonlar üzerinde etkili olabileceğini düşündürmektedir. Çalışmamızda İTS'nin ana tümörden uzaklığı ile tümör boyutu arasında korelasyon analizi yapılmış olup negatif korelasyon saptanmıştır ($\rho = -0.35$, $p = 0.0328$). Bu da tümör boyutu arttıkça İTS'nin ana tümör kitlesinden uzaklığının azaldığını desteklemektedir.

Browne ve ark. yaptığı referans çalışmada İTS, tümör boyutu, hasta yaşı ve lenfovasküler invazyon arasındaki lojistik regresyon analizinde bizim çalışmamızda olduğu gibi sadece rete testis invazyonunun İTS ile belirgin ilişkili olduğu saptanmıştır. Bizim çalışmamızda lenfovasküler invazyon intertübüler patern ile anlamlı ilişki göstermemekteyken nekroz varlığı ile intertübüler patern arasında anlamlı ilişki mevcuttu. Bu nedenle çalışmamızda intertübüler paterni bağımsız öngörücü özellik gösteren faktörü belirlemek için yaptığımız lojistik regresyon analizinde belirtilen çalışmadan farklı olarak lenfovasküler invazyon yerine nekroz varlığı dahil edildi. Ancak bizim analizimizde de yalnızca rete testis invazyonu bağımsız öngörücü değişken olarak saptandı.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

- Literatürde seminomlarda intertübüler paternin prognoz ve prognostik parametreler ile ilişkisini araştıran bir adet çalışma izlenmiştir.
- İntertübüler patern değerlendirilirken benzer çalışmada kabul ettikleri 3 BBA sınırı kabul edilmiştir.
- İntertübüler paternin ana kitleden uzaklığı ile tümör boyutu arasındaki ilişki değerlendirildiğinde, diğer çalışmada saptanan bulgudan farklı olarak, tümör boyutu küçüldükçe intertübüler patern odaklarının ana tümörden daha uzakta yer aldığı saptanmıştır. Bu durum multifokalitenin erken bulgusu olabilir ya da tümör henüz büyük bir kitle oluşturmadan, invazyonun mikroskobik yayılımını gösteriyor olabilir.

- İntertübüler paternin istatistiksel olarak rete testis invazyonu ile ilişkili olduğu görülmüş olup İTS saptadığımız olgularda rete testis invazyonu açısından dikkatli olmamız gerektiği düşünülebilir. Ayrıca İTS ile nekroz arasında da istatistiksel anlamlı ilişki saptanmıştır.
- İntertübüler paternin ilişkili olduğu tübüllerin özelliklerine bakıldığında literatür ile uyumlu şekilde büyük oranda atrofi ve/veya GHNİS ile ilişkili olduğu görüldü. Bu bulgu bize İTS'nin gelişim süreci ile ilgili bilgi veriyor olabilir.
- İntertübüler patern ile hasta yaşı arasında yapılan korelasyon testinde negatif korelasyon saptanmış olup genç hastalarda daha olasılıkla İTS bulunduğu düşünülmüştür. Ancak bu veri lojistik regresyon analizi ile değerlendirildiğinde doğrulanamamıştır.
- Klinik parametrelerden ortanca yaş, tümör çapı gibi değerler literatür ile uyumlu saptandı.
- Tümör boyutu ile rete testis invazyonu arasında istatistiksel anlamlı ilişki saptanmamış olup bu veri literatür ile uyumlu değildir. Literatürde yer alan prognostik açıdan önemli olabileceği tartışılan 3 cm ve 4 cm sınırlarına göre de ayrıca değerlendirme yapılmış olup istatistiksel anlamlı ilişki saptanmamıştır.
- Tümör lokalizasyonuna bakıldığında belirli bir lokalizasyona eğilim saptanmamış olup bu veri literatür ile uyumludur.
- Çalışmamızda nekroz ile tümör evresi arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmış olup tümör evresi artıkça nekroz oranının arttığı görülmüştür.
- T1a tümörlerde %13,64 oranına nekroz saptanmışken, T1b tümörlerin %75'inde nekroz vardı. Bu bulgunun tümör boyutu arttıkça tümörün beslenmesinin azalıp nekroza gitmesi sebepli olabileceğini düşündürdü.
- Olguların evrelere göre yaş durumunun dağılımına baktığımızda literatür ile uyumlu şekilde yaş dağılımının birbirine benzer olduğu saptanmıştır.
- Bir olgu hayatını kaybetmiş, iki olguda nüks görülmüş ve 3 olguda retroperitoneal lenf düğümü metastazı saptanmıştır.
- İTS'nin prognoz ve sağ kalım açısından değeri ile ilgili çok merkezli daha fazla araştırmalar yapılması gereklidir.

7. KAYNAKÇA

1. Rajpert-De Meyts E, McGlynn KA, Okamoto K, Jewett MAS, Bokemeyer C. Testicular germ cell tumours. Vol. 387, The Lancet. Lancet Publishing Group; 2016. p. 1762–74.
2. Oldenburg J, Berney DM, Bokemeyer C, Climent MA, Daugaard G, Gietema JA, et al. Testicular seminoma and non-seminoma: ESMO-EURACAN Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up ☆. Annals of Oncology. 2022 Apr 1;33(4):362–75.
3. Warde P, Specht L, Horwich A, Oliver T, Panzarella T, Gospodarowicz M, et al. Prognostic factors for relapse in stage I seminoma managed by surveillance: A pooled analysis. Journal of Clinical Oncology. 2002 Nov 15;20(22):4448–52.
4. Fontes-Sousa M, Lobo J, Magalhães H, Cassis J, Malheiro M, Ramos S, et al. Clinical implications of the American Joint Committee on Cancer (AJCC) 8th edition update in seminoma pT1 subclassification. BMC Urol. 2020 Aug 20;20(1).
5. Browne TJ, Richie JP, Gilligan TD, Rubin MA. Intertubular growth in pure seminomas: Associations with poor prognostic parameters. Hum Pathol. 2005 Jun;36(6):640–5.
6. Canete Portillo S, Rais-Bahrami S, Magi-Galluzzi C. Updates in 2022 on the staging of testicular germ cell tumors. Vol. 128, Human Pathology. W.B. Saunders; 2022. p. 152–60.
7. Berney DM, Cree I, Rao V, Moch H, Srigley JR, Tsuzuki T, et al. An introduction to the WHO 5th edition 2022 classification of testicular tumours. Vol. 81, Histopathology. John Wiley and Sons Inc; 2022. p. 459–66.
8. Skakkebaek NE, Rajpert-De Meyts E, Buck Louis GM, Toppari J, Andersson AM, Eisenberg ML, et al. Male reproductive disorders and fertility trends: influences of environment and genetic susceptibility. Physiol Rev. 2016;96(1):55–97.
9. Barber N, Ali A. Urologic Cancers. 2022;
10. Bosl GJ, Motzer RJ. Testicular germ-cell cancer. New England Journal of Medicine. 1997;337(4):242–54.
11. McGlynn KA, Devesa SS, Sigurdson AJ, Brown LM, Tsao L, Tarone RE. Trends in the incidence of testicular germ cell tumors in the United States. Cancer. 2003 Jan 1;97(1):63–70.
12. Nichols CR, Roth B, Albers P, Einhorn LH, Foster R, Daneshmand S, et al. Active surveillance is the preferred approach to clinical stage I testicular cancer. Journal of Clinical Oncology. 2013;31(28):3490–3.
13. Westergaard T, Olsen JH, Frisch M, Kroman N, Nielsen JW, Melbye M. Cancer risk in fathers and brothers of testicular cancer patients in Denmark. A population-based study. Int J Cancer. 1996 May 29;66(5):627–31.

14. Cook MB, Akre O, Forman D, Madigan MP, Richiardi L, McGlynn KA. A systematic review and meta-analysis of perinatal variables in relation to the risk of testicular cancer-Experiences of the mother. Vol. 38, International Journal of Epidemiology. 2009. p. 1532–42.

15. Trabert B, Zugna D, Richiardi L, McGlynn KA, Akre O. Congenital malformations and testicular germ cell tumors. Int J Cancer. 2013 Oct 15;133(8):1900–4.

16. Cook MB, Akre O, Forman D, Patricia Madigan M, Richiardi L, McGlynn KA. A systematic review and meta-analysis of perinatal variables in relation to the risk of testicular cancer-experiences of the son. Int J Epidemiol. 2010 Dec;39(6):1605–18.

17. Fosså SD, Chen J, Schonfeld SJ, McGlynn KA, McMaster ML, Gail MH, et al. Risk of contralateral testicular cancer: A population-based study of 29515 U.S. Men. J Natl Cancer Inst. 2005 Jul 20;97(14):1056–66.

18. Møller H, Niels Es. Risk of testicular cancer in subfertile men: case-control study. Bmj. 1999;318(7183):559–62.

19. Skakkebaek NE, Rajpert-De Meyts E, Main KM. Testicular dysgenesis syndrome: an increasingly common developmental disorder with environmental aspects. Vol. 16, Human Reproduction. 2001.

20. Słowikowska-Hilczer J, Szarras-Czapnik M, Kula K. Testicular Pathology in 46,XY Dysgenetic Male Pseudohermaphroditism: An Approach to Pathogenesis of Testis Cancer. Vol. 22, Journal of Andrology.

21. Van Der Zwan YG, Biermann K, Wolffenbuttel KP, Cools M, Looijenga LHJ. Gonadal maldevelopment as risk factor for germ cell cancer: Towards a clinical decision model. Vol. 67, European Urology. Elsevier; 2015. p. 692–701.

22. Gourlay WA, Johnson HW, Pantzar JT, McGillivray B, Crawford R, Nielsen WR. Gonadal tumors in disorders of sexual differentiation. Urology. 1994;43(4):537–40.

23. Wilson WT, Frenkel E, Vuitch F, Sagalowsky AI. Testicular tumors in men with human immunodeficiency virus. J Urol. 1992;147(4):1038–40.

24. Oliver RTD. HLA phenotype and clinicopathological behaviour of germ cell tumours: possible evidence for clonal evolution from seminomas to nonseminomas. Vol. 10, International Journal of Andrology. 1987.

25. Dieckmann KP, Von Keyserlingk HJ. Klinische Wochen-schrift HLA Association of Testicular Seminoma*. Vol. 66, Klin Wochenschr. 1988.

26. Swerdlow'' AJ, Huttly~ SRA, Smith' PG. TESTIS CANCER: POST-NATAL HORMONAL FACTORS, SEXUAL BEHAVIOUR AND FERTILITY. Vol. 43, Int. J. Cancer. 1989.

27. Hanna NH, Einhorn LH. Testicular Cancer — Discoveries and Updates. New England Journal of Medicine. 2014 Nov 20;371(21):2005–16.

28. Rapley EA, Turnbull C, Al Olama AA, Dermitzakis ET, Linger R, Huddart RA, et al. A genome-wide association study of testicular germ cell tumor. Nat Genet. 2009 Jul;41(7):807–10.

29. Litchfield K, Summersgill B, Yost S, Sultana R, Labreche K, Dudakia D, et al. Whole-exome sequencing reveals the mutational spectrum of testicular germ cell tumours. Nat Commun. 2015 Jan 22;6.

30. Shen H, Shih J, Hollern DP, Wang L, Bowlby R, Tickoo SK, et al. Integrated Molecular Characterization of Testicular Germ Cell Tumors. Cell Rep. 2018 Jun 12;23(11):3392–406.

31. Mata DA, Yang SR, Ferguson DC, Liu Y, Sharma R, Benhamida JK, et al. RAS/MAPK Pathway Driver Alterations Are Significantly Associated With Oncogenic KIT Mutations in Germ-cell Tumors. Urology. 2020 Oct 1;144:111–6.

32. Kaito K, Otsubo H, Usui N, Kobayashi M. Secondary polycythemia as a paraneoplastic syndrome of testicular seminoma. Ann Hematol. 2004 Jan;83(1):55–7.

33. da Silva MA, Edmondson JW, Eby C, Loehrer PJ. Humoral Hypercalcemia in Seminomas. Vol. 20, Medical and Pediatric Oncology. 1992.

34. MANN AS. Bilateral exophthalmos in seminoma. J Clin Endocrinol Metab. 1967;27(10):1500–2.

35. Lundberg' And WB, Mitchell2 MS. Transient Warm Autoimmune Hemolytic Anemia and Cryoglobulinemia Associated with Seminoma. Vol. 50, THE YALE JOURNAL OF BIOLOGY AND MEDICINE. 1977.

36. Wingerchuk DM, Noseworthy JH, Kimmel DW. Paraneoplastic encephalomyelitis and seminoma: importance of testicular ultrasonography. Neurology. 1998;51(5):1504–7.

37. SCHNEIDER BF, GLASS WF, BROOKS CH, KOENIG KG. Membranous glomerulonephritis associated with testicular seminoma. J Intern Med. 1995;237(6):599–602.

38. Fossa A, Fossa SD. Serum Lactate Dehydrogenase and Human Choriogonadotrophin in Seminoma. Vol. 63, British Journal of Urology. 1989.

39. Henley JD, Young RH, Wade CL, Ulbright TM. Seminomas with exclusive intertubular growth: a report of 12 clinically and grossly inconspicuous tumors. Am J Surg Pathol. 2004;28(9):1163–8.

40. Ulbright TM, Young RH. Seminoma with tubular, microcystic, and related patterns: a study of 28 cases of unusual morphologic variants that often cause confusion with yolk sac tumor. Am J Surg Pathol. 2005;29(4):500–5.

41. Ulbright TM, Young RH. Seminoma with conspicuous signet ring cells: a rare, previously uncharacterized morphologic variant. Am J Surg Pathol. 2008;32(8):1175–81.

42. Oosterhuis JW, F Kersemaekers AM, Jacobsen GK, Timmer A, Steyerberg EW, Molier M, et al. Morphology of testicular parenchyma adjacent to germ cell tumours. An interim report. APMIS. 2003;111:32–42.

43. Jones TD, Ulbright TM, Eble JN, Cheng L. OCT4: a sensitive and specific biomarker for intratubular germ cell neoplasia of the testis. Clinical cancer research. 2004;10(24):8544–7.

44. Burke AP, Mostofi FK. Placental alkaline phosphatase immunohistochemistry of intratubular malignant germ cells and associated testicular germ cell tumors. Hum Pathol. 1988;19(6):663–70.

45. Lau SK, Weiss LM, Chu PG. D2-40 immunohistochemistry in the differential diagnosis of seminoma and embryonal carcinoma: A comparative immunohistochemical study with KIT (CD117) and CD30. Modern Pathology. 2007 Mar;20(3):320–5.

46. Leroy X, Augusto D, Leteurtre E, Gosselin B. CD30 and CD117 (c-kit) used in combination are useful for distinguishing embryonal carcinoma from seminoma. Journal of Histochemistry & Cytochemistry. 2002;50(2):283–5.

47. Izquierdo MA, Van Der Valk P, Van Ark-otte J, Rubio G, Germa-Lluch JR, Ueda R, et al. Differential expression of the c-kit proto-oncogene in germ cell tumours. J Pathol. 1995;177(3):253–8.

48. Nonaka D. Differential expression of SOX2 and SOX17 in testicular germ cell tumors. Am J Clin Pathol. 2009 May;131(5):731–6.

49. Yu H, Pinkus GS, Hornick JL. Diffuse membranous immunoreactivity for podoplanin (D2-40) distinguishes primary and metastatic seminomas from other germ cell tumors and metastatic neoplasms. Am J Clin Pathol. 2007 Nov;128(5):767–75.

50. Cheville JC, Rao S, Iczkowski KA, Lohse CM, Pankratz VS. Cytokeratin expression in seminoma of the human testis. Am J Clin Pathol. 2000;113(4):583–8.

51. Ulbright TM, Tickoo SK, Berney DM, Srigley JR, Group II in DUP. Best practices recommendations in the application of immunohistochemistry in testicular tumors: report from the International Society of Urological Pathology consensus conference. Am J Surg Pathol. 2014;38(8):e50–9.

52. Henley JD, Young RH, Ulbright TM. Malignant Sertoli Cell Tumors of the Testis A Study of 13 Examples of a Neoplasm Frequently Misinterpreted as Seminoma. Vol. 26, Am J Surg Pathol. 2002.

53. Kucuk S, Kucuk IG, Mizrak B, Öngel K. Pure embryonal carcinoma of the testis in an adult male patient: case report. Общественное здоровье, экономика и менеджмент в медицине. 2021;(1 (88)):26–30.

54. Bricha S, Amimi S, Barkiche S, Oumghar N, Darfaoui M, Omrani A El, et al. Testicular Embryonal Carcinoma: A Case Report. Scholars Journal of Medical Case Reports. 2024 Sep 2;12(09):1511–7.

55. Bahrami A, Ro JY, Ayala AG. An Overview of Testicular Germ Cell Tumors-Bahrami et al 1267. Vol. 131, Arch Pathol Lab Med. 2007.

56. Kao CS, Ulbright TM, Young RH, Idrees MT. Testicular embryonal carcinoma: a morphologic study of 180 cases highlighting unusual and unemphasized aspects. Am J Surg Pathol. 2014;38(5):689–97.

57. Khan L, Verma S, Singh P, Agarwal A. Testicular embryonal carcinoma presenting as chest wall subcutaneous mass. J Cytol. 2009 Jan 1;26(1):39–40.

58. Patel S, Satturwar S, Khan W, Ashman D, Quiroga-Garza GM. Pure post-pubertal yolk sac tumor of the testis: An extremely rare and aggressive entity. Ann Diagn Pathol. 2023 Apr 1;63.

59. Howitt BE, Magers MJ, Rice KR, Cole CD, Ulbright TM. Many postchemotherapy sarcomatous tumors in patients with testicular germ cell tumors are sarcomatoid yolk sac tumors: a study of 33 cases. Am J Surg Pathol. 2015;39(2):251–9.

60. Ro JY, Amin MB, Sahin AA, Ayala AG. Tumors and tumorous conditions of the male genital tract. Diagnostic Histopathology of Tumors 2nd ed London, England: Churchill Livingstone. 2000;2000:733–838.

61. TM U. Testicular and paratesticular tumors. Diagnostic Surgical Pathology. 1999;1997–2000.

62. Lopez JI, Angulo JC. Burned-out Tumour of the Testis Presenting as Retroperitoneal Choriocarcinoma. Vol. 26, International Urology and Nephrology. 1994.

63. Niehans GA, Manivel JC, Copland GT, Scheithauer BW, Wick MR. Immunohistochemistry of germ cell and trophoblastic neoplasms. Cancer. 1988;62(6):1113–23.

64. Alvarado-Cabrero I, Hernández-Toriz N, Paner GP. Clinicopathologic analysis of choriocarcinoma as a pure or predominant component of germ cell tumor of the testis. Am J Surg Pathol. 2014;38(1):111–8.

65. Gopalan A, Dhall D, Olgac S, Fine SW, Korkola JE, Houldsworth J, et al. Testicular mixed germ cell tumors: A morphological and immunohistochemical study using stem cell markers, OCT3/4, SOX2 and GDF3, with emphasis on morphologically difficult-to-classify areas. Modern Pathology. 2009 Aug;22(8):1066–74.

66. Banet N, Gown AM, Shih IM, Li QK, Roden RBS, Nucci MR, et al. GATA-3 expression in trophoblastic tissues: an immunohistochemical study of 445 cases, including diagnostic utility. Am J Surg Pathol. 2015;39(1):101–8.

67. Cao D, Li J, Guo CC, Allan RW, Humphrey PA. SALL4 is a novel diagnostic marker for testicular germ cell tumors. Am J Surg Pathol. 2009;33(7):1065–77.

68. Zhang C, Berney DM, Hirsch MS, Cheng L, Ulbright TM. Evidence supporting the existence of benign teratomas of the postpubertal testis: a clinical, histopathologic, and molecular genetic analysis of 25 cases. Am J Surg Pathol. 2013;37(6):827–35.

69. Bostwick DG, Cheng L. Urologic surgical pathology. Elsevier Health Sciences; 2008.

70. Chung P, Daugaard G, Tyldesley S, Atenafu EG, Panzarella T, Kollmannsberger C, et al. Evaluation of a prognostic model for risk of relapse in stage I seminoma surveillance. Cancer Med. 2015 Jan 1;4(1):155–60.

71. Farooq A, Jorda M, Whittington E, Kryvenko ON, Braunhut BL, Pavan N, et al. Rete testis invasion is consistent with pathologic stage T1 in germ cell tumors. Am J Clin Pathol. 2019 Apr 2;151(5):479–85.

72. Warde P, Gospodarowicz MK, Panzarella T, Cotton CN, Sturgeon JFG, Moore M, et al. Results of Adjuvant Irradiation and Surveillance. Vol. 13, Journal of Clinical Oncology. 1995.

73. Pugh RCB, Parkinson C. The origin and classification of testicular germ cell tumours. Int J Androl. 1981;4:15–24.

74. Williamson SR, Delahunt B, Magi-Galluzzi C, Algaba F, Egevad L, Ulbright TM, et al. The World Health Organization 2016 classification of testicular germ cell tumours: a review and update from the International Society of Urological Pathology Testis Consultation Panel. Vol. 70, Histopathology. Blackwell Publishing Ltd; 2017. p. 335–46.

75. Berney DM, Looijenga LHJ, Idrees M, Oosterhuis JW, Rajpert-De Meyts E, Ulbright TM, et al. Germ cell neoplasia in situ (GCNIS): evolution of the current nomenclature for testicular pre-invasive germ cell malignancy. Vol. 69, Histopathology. Blackwell Publishing Ltd; 2016. p. 7–10.

76. Allison KH. Prognostic and predictive parameters in breast pathology: a pathologist's primer. Modern Pathology. 2021 Jan 1;34:94–106.

77. Compton CC, Fielding ; L Peter, Burgart LJ, Conley B, Cooper HS, Hamilton SR, et al. Prognostic Factors in Colorectal Cancer-Compton et al 979. Vol. 124, Arch Pathol Lab Med. 2000.

78. Compton CC. Pathology report in colon cancer: what is prognostically important? Digestive diseases. 1999;17(2):67–79.

79. Aass N, Klepp O, Cavallin-Stahl E, Dahl O, Wicklund H, Unsgooard B, et al. Prognostic Factors in Unselected Patients With Nonseminomatous Metastatic Testicular Cancer: A Multicenter Experience. 1991.

80. Droz JP, Ghosn M, Piot G, Theodore C, Pico JL, Hayat M, et al. Prognostic factors in advanced nonseminomatous testicular cancer a multivariate logistic regression analysis. Cancer. 1988;62(3):564–8.

81. Klepp O, Olsson AM, Henrikson H, Aass N, Dahl O, Stenwig AE, et al. Prognostic Factors in Clinical Stage I Nonseminomatous Germ Cell Tumors of the Testis: Multivariate Analysis of a Prospective Multicenter Study. Vol. 8, J Clin Oncol. 1990.

82. Bosl GJ, Geller NL, Cirrincione C, Vogelzang NJ, Kennedy BJ, Whitmore WF, et al. Multivariate Analysis of Prognostic Variables in Patients with Metastatic Testicular

Cancer1 [Internet]. Vol. 43, CANCER RESEARCH. 1983. Available from: http://aacrjournals.org/cancerres/article-pdf/43/7/3403/2415593/cr0430073403.pdf

83. Stoter G, Sylvester R, Sleijfer Dt, Huinink WWTB, Kaye SB, Jones WG, et al. Multivariate analysis of prognostic factors in patients with disseminated nonseminomatous testicular cancer: results from a European Organization for Research on Treatment of Cancer Multiinstitutional Phase III Study. Cancer Res. 1987;47(10):2714–8.

84. Bokemeyer C, Kuczyk Jiirgen Serth MA, Hartmann Hans-Joachim Schmoll JT, Jonas Lothar Kanz U, Bokemeyer C, Hartmann -L Kanz J, et al. Treatment of clinical stage I testicular cancer and a possible role for new biological prognostic parameters. Vol. 122, J Cancer Res Clin Oncol. Springer-Verlag; 1996.

85. Hoskin BP, Dilly S, Easton D, Horwich A, Hendry W, Peckham M, et al. @ 1986 by American Soci-ety of Clinical Oncology. Vol. 4, Journal of Clinical Oncology. 1986.

86. Fankhauser CD, Sander S, Roth L, Gross O, Eberli D, Sulser T, et al. Systemic inflammatory markers have independent prognostic value in patients with metastatic testicular germ cell tumours undergoing first-line chemotherapy. Br J Cancer. 2018 Mar 20;118(6):825–30.

87. Sarejloo S, Babadi S, Khanzadeh S, Salimi A, Clark A, Khazaeli D, et al. Diagnostic and prognostic role of NLR in testicular cancer. Vol. 5, Exploration of Targeted Anti-tumor Therapy. Open Exploration Publishing Inc; 2024. p. 1177–98.

88. Fosså SD, Cvancarova M, Chen L, Allan AL, Oldenburg J, Peterson DR, et al. Adverse prognostic factors for testicular cancer-specific survival: A population-based study of 27,948 patients. Journal of Clinical Oncology. 2011 Mar 10;29(8):963–70.

89. Boormans JL, Mayor de Castro J, Marconi L, Yuan Y, Laguna Pes MP, Bokemeyer C, et al. Testicular Tumour Size and Rete Testis Invasion as Prognostic Factors for the Risk of Relapse of Clinical Stage I Seminoma Testis Patients Under Surveillance: a Systematic Review by the Testicular Cancer Guidelines Panel. Vol. 73, European Urology. Elsevier B.V.; 2018. p. 394–405.

90. Boormans JL, Sylvester R, Anson-Cartwright L, Glicksman RM, Hamilton RJ, Hahn E, et al. Prognostic Factor Risk Groups for Clinical Stage I Seminoma: An Individual Patient Data Analysis by the European Association of Urology Testicular Cancer Guidelines Panel and Guidelines Office. Eur Urol Oncol. 2024 Jun 1;7(3):537–43.

91. Huddart RA, Cafferty FH, Murphy L, James E, Schiavone F, Rustin GJS, et al. Evaluating prognostic models for stage I seminoma within the randomised trial of imaging and surveillance in seminoma testis (TRISST). American Society of Clinical Oncology; 2024.

92. Nestler T, Strauch A, Schoch J, Schmelz H. Validation of new prognostic factors for relapse in patients with clinical stage I seminoma. American Society of Clinical Oncology; 2025.

93. Weissbach L, Bussar-Maatz R, Löhrs U, Schubert GE, Mann K, Hartmann M, et al. Prognostic factors in seminomas with special respect to HCG: results of a prospective multicenter study. Eur Urol. 1999;36(6):601–8.

94. Chen H, Chen G, Pan Y, Jin X. Three-gene prognostic biomarkers for seminoma identified by weighted gene coexpression network analysis. PLoS One. 2020 Oct 1;15(10 October).

95. Dry SM, Renshaw AA. Extratesticular extension of germ cell tumors preferentially occurs at the hilum. Am J Clin Pathol. 1999;111(4):534–8.

96. Yilmaz A, Cheng T, Zhang J, Trpkov K. Testicular hilum and vascular invasion predict advanced clinical stage in nonseminomatous germ cell tumors. Modern Pathology. 2013 Apr;26(4):579–86.

97. Valdevenito JP, Gallegos I, Fernández C, Acevedo C, Palma R. Correlation Between Primary Tumor Pathologic Features and Presence of Clinical Metastasis at Diagnosis of Testicular Seminoma. Urology. 2007 Oct;70(4):777–80.

98. Tandstad T, Ståhl O, Dahl O, Haugnes HS, Håkansson U, Karlsdottir A, et al. Treatment of stage I seminoma, with one course of adjuvant carboplatin or surveillance, risk-adapted recommendations implementing patient autonomy: A report from the Swedish and Norwegian Testicular Cancer Group (SWENOTECA). Annals of Oncology. 2016 Jul 1;27(7):1299–304.

99. Aparicio J, Maroto P, Del Muro XG, Sánchez-Muñoz A, Guma J, Margelí M, et al. Prognostic factors for relapse in stage I seminoma: a new nomogram derived from three consecutive, risk-adapted studies from the Spanish Germ Cell Cancer Group (SGCCG). Annals of oncology. 2014;25(11):2173–8.

100. Chau C, Cathomas R, Wheater M, Klingbiel D, Fehr M, Bennett J, et al. Treatment outcome and patterns of relapse following adjuvant carboplatin for stage I testicular seminomatous germ-cell tumour: results from a 17-year UK experience. Annals of Oncology. 2015;26(9):1865–70.

101. Kılınç F, Tas Ayçiçek S, Esen HH. Histopathological Analysis in Testicular Tumors: 10 Years of Experience. Int J Surg Pathol. 2024 Apr 1;32(2):331–9.

102. Fontes-Sousa M, Magalhães H, Leão R, Mansinho A, Malheiro M, Rosinha A, et al. A multicenter prospective validation study of the 3-cm cut-off in stage I seminoma (S3MI-PT). American Society of Clinical Oncology; 2023.

103. Harpold C, Jubelirer SJ. Seminoma: a review of 15 years experience. . West Virginia Medical Journal. 1991;87(4):148–51.

104. Sever ON, Solakhan M, Yerlikaya T, Enki S, Yildiz M, Yildirim M. Survival Analysis of Our Patients Diagnosed with Testicular Cancer. Eurasian Journal of Medical Investigation. 2022;6(2):176–9.

105. Kaushal S, Jain E, Acosta AM, Sangoi AR, Lobo A, Jha S, et al. Pure intertubular seminoma (PITS) of the testis: A multi-institutional cohort of a rare growth pattern of seminoma. Hum Pathol. 2024 Nov 1;153.

106. Chu YH, Huang W, Hu R. Exclusively intertubular seminoma arising in undescended testes: Report of two cases. Human Pathology: Case Reports. 2018 Mar 1;11:15–8.

107. Sen S, Chaudhri P. Seminoma with intertubular growth pattern: a clinically and grossly inapparent testicular tumour. Diagn Histopathol. 2009 Feb;15(2):104–6.

108. Al-Masqari M, Al Hamdani A. Seminoma with intertubular growth pattern: A tumor with ambiguous clinical and gross morphology. Indian J Med Sci. 2021 May 29;73:121–3.