

İnmemiş testis ve kanser riski

Yrd. Doç. Dr. Mümtaz Dadalı, Prof. Dr. Ayhan Karabulut
Ahi Evran Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji Anabilim Dalı

Kriptorşidizm (inmemiş testis), bütün yenidoğan erkek bebeklerin yaklaşık olarak %6'sını etkileyen, en sık görülen konjenital genitoüriner sistem anomalisidir (1). Testisin karın içerisinde ve inguinal kanalda kalarak skrotum içine olan inişini tamamlayamaması olarak tanımlanır (2). Epidemiyolojik çalışmaların en çok referans alınanı, 1950'lerde Scorer'in 3000 den fazla bebeğe tanı koyarak takip ettiği çalışmadır (3). Bu çalışmada termde doğanların %2.7, 2500 gramdan düşük doğum tartısı olanlarda ise %21 kriptorşidizm sıklığı bildirilmiş, üçüncü ay sonundaki sıklık ise %0.8 olarak verilmiştir. Literatür incelendiğinde izlenen çocuk sayılarına, ülkelere ve değerlendirme kriterlerine göre bu oranlar değişebilmektedir (4-6).

Testis kanseri 20 ile 45 yaş arası erkeklerde daha sık olarak izlenmektedir (7). Son birkaç dekatta dünya genelinde testis kanseri riski artmaktadır, bu oran İngiltere'de 1975-7 yıllarında 3.4/100000 iken, 2006-8 yıllarında 6.9/100000 olarak bildirilmiştir (8). Etiyolojisi tam olarak aydınlatılamasa da inmemiş testis %5-10 gibi önemli oranlarda testis kanseri geliştirme riski taşımaktadır (7-10).

Bu yazıda literatür bilgileri eşliğinde inmemiş testis ve kanser gelişimi arasındaki ilişki gözden geçirilecektir. Üroloji temel kitaplarına bakıldığında inmemiş testiste kanser riskine ait net ifadeler izlenmemektedir. İnmemiş testisle doğanlarda skrotal testisi olanlara göre yaklaşık 40 kat artmış kanser riski gözlenmektedir (11,12). Campbell testis kanserli hasta serisinde %11.6 oranında inmemiş testis saptamış ve benzer (yaklaşık 40 kat) Rölatif Risk (RR) artışı bulmuştur (13). İnmemiş testis için modern ve güvenilir serilerde bulunan testis kanseri RR oranı 2,8-8 arasındadır (8). Dieckman ve arkadaşlarının yaptığı bir meta-analizde 20 modern serinin verileri incelenmiş ve RR 4-5.7 arasında bulunmuştur (9). Bu farklı risk aralıkları hasta gruplarında ve testis kanser riskinde global bir homojenite olmasından kaynaklanmakla birlikte, yeni serilerde inmemiş testis için bildirilen yaklaşık 3 ile 8 kat artmış testis kanseri

riski, klasikleşmiş 10 ile 40 kat RR den oldukça farklıdır (11). Bununla birlikte intraabdominal yerleşimli testisler için daha yüksek kanser ve intratubüler germ hücreli neoplazi (ITGHN) riskinden bahsetmek doğru olacaktır. Yetişkinlerde inmemiş testisten alınan biyopsilerde %12 oranında ITGHN bulunan bir çalışmada inguinal yerleşimde oran %7, intraabdominal yerleşimde ise %25 olarak bildirilmiştir (14).

Birçok yayında tek taraflı inmemiş testis öyküsü olanlarda karşı taraf normal inmiş testis için artmış testiküler kanser riski olduğu vurgulanmıştır. Literatürde bu konu üzerinde benzer görüşler dile getirilmekte ve kriptorşidizm öyküsü olanlarda görülen testis kanserlerinin %5-20'sinin skrotal yerleşimli karşı taraf testiste görüldüğü ve aslında inmiş olsa bile bu testisin de kanser için bir yatkınlık ve intrinsik anomali taşıdığı söylenmektedir (11). İnmemiş testis için modern serilerde bildirilen daha düşük RR oranları kullanılarak yeni bir yorum yapıldığında ise durum farklıdır. Testis kanseri hasta serilerinde hastaların %5-10 kadarında kriptorşidizm öyküsü bulunmakta, ancak sadece %1-2 oranında kontralateral normal inmiş testiste kanser bulunmaktadır. Kriptorşidizm öyküsü varlığında tümörün inmemiş olan testiste görülme olasılığı 4-8 kat fazladır, bu risk artışı normal popülasyona göre hesaplanan RR ile aynıdır. Kontralateral testis için RR araştırılan serilerde oran 1.1 ile 3.6 arasında bulunmuştur (8).

Eski serilerde orşiopeksi genellikle puberteden sonra yapılmıştır ve inmemiş testis zemininde en sık oluşan patolojik alt tip (%40) seminom olarak bulunmuştur (15). Cerrahi olarak düzeltilmeyen hastalarda ise gelişecek kanserin seminom olma oranı % 89 gibi yüksektir (16). İnmemiş testise cerrahi veya hormonal müdahale edilmeyen başka bir çalışmada, gelişen testis kanserlerinin %70'i seminomdur (8). Bu çalışmada seminom oranı, tedavi edilmeyen testis intraabdominal ise %92, inguinal ise %63 ve skrotal yerleşimde ise %30'dur. Cerrahi ve hormon tedavisi

ile indirilmiş testislerde ise nonseminomatöz tümörlerin (embriyonal tümörler, teratokarsinom) daha sık görüldüğü bilinmektedir. İnmemiş testis tedavi edilmiş ise tümörlerin üçte biri, tedavi edilmemiş ise üçte ikisi seminom olarak bildirilmiştir (8). Testis indirilmediğinde yüksek olan seminom riski tedavi ile nonseminomatöz tümör gelişimi riskine mi dönüşüyor, yoksa orşiopeksi ile seminom oluşumu ve totalde testis tümörü oluşumu riskini mi azaltıyor sorusu literatürde tam olarak cevap bulmamakla birlikte, orşiopeksinin kanser riskini yok etmese de azalttığı yeni ve güvenilir bir bilgidir (17,18). Bu konudaki eski bilgimiz ameliyat edilse dahi inmemiş testisin tümör geliştirme riskinin azalmayacağı, ama skrotal pozisyonda muayene ve ultrason ile daha güvenli takip edilebileceğiydi. Beş ayrı serinin verilerini birleştiren bir meta analizde puberte sonrası orşiopeksi yapılan ya da hiç tedavi almamışların, prepubertal orşiopeksi yapılanlara göre kanser riskinin ortalama 5.8 kat fazla olduğu bildirildi (17). Petterson ve ark. yaptığı bir araştırmada 1965-2000 yılları arasında 16983 inmemiş testis hastasında gelişen 56 testis kanserli olgu izlendiğinde, orşiopeksi 13 yaşından önce yapılmış ise testis kanseri için RR 2.23, puberte sonrası yapılmış ise RR 5.4 kat arttığı bulundu (18). Erken orşiopeksinin infertiliteyi iyileştirmesinin yanı sıra, mevcut testis kanseri gelişimi riskini yok etmese de RR'i azaltacağı bu araştırmalarla kanıtlanmıştır (17,18). İnmemiş testis kanser riskinin belirlenmesi için 12 yaş üzeri bir hastada orşiopeksi, orşiektomi ve gözlem seçenekleri arasında karar vermede anestezi riskleri de değerlendirilmelidir (11). İnmemiş testisin malignite için RR'i testis tümöründen ölme riski ve anestezinin mortalitesi hesaba katılarak yapılan bir çalışmaya göre 15-32 yaş arası inmemiş testislerde orşiektomi yapılması önerilmiştir (19). Cerrahinin getirdiği riskler testis tümörünün sık görüldüğü bu yaş aralığında olası bir testis tümörü riskinden daha az bulunmuştur. Yeni yapılan bir çalışmada Amerikan Anestezi Cemiyeti (ASA) risk sınıflarına göre öneriler verilmiştir (20). ASA, sınıf I ise orşiektomi, III ve IV ise gözlem önerilmektedir. ASA sınıf II'lerde orşiektomi için verilecek anesteziden ve post operatif sorunlardan ölme olasılığının 43 yaş eşliğinde testis tümöründen ölme riskini aştığı hesaplanmıştır. Sonuç olarak ASA I ve II anestezi riski olanların 50 yaşına kadar orşiektomi yapılması, ASA III ve IV'te ise gözlem önerilmiştir.

İnmemiş testis inguinal kanalda veya ektopi alanların-

da yerleşimli olduğunda gelişebilecek testis tümörü çok büyük boyuta gelmeden palpe edilebilir ve ultrasonografi ile görülür. Testis abdominal veya inguinal kanala girip çıkan (peeping) yerleşimde olduğunda ise palpasyon ve ultrasonla görüntüleme imkansızdır (11).

Abdominal testisler takip güçlüğü ve en yüksek tümör gelişimi riski taşıdığı için, tek taraflı palpe edilemeyen testisi olan sağlıklı yetişkinlerde laparoskopik ile kesin değerlendirme ve orşiektomi gereklidir. Sorunlu hasta grubu ise 10-12 yaşını geçmiş tek taraflı inmemiş soliter testisi olan veya bilateral inmemiş testisi olan hastalardır. Bu gruba orşiopeksi ve yakın takip yapılmalıdır, testis biyopsilerinin karar vermede yeri vardır. Örneğin ITGHN tanısı konulduğunda orşiektomi yapılmalıdır.

Ele gelmeyen testislerin %30 kadarında, tanısız laparoskopide kapalı inguinal halkaya giren atretik vaz ve damarlar görülür. Bunların neredeyse tamamında skrotal yerleşimli bir remnant (nubbin) bulunmaktadır (21). Perinatal dönemde oluşan testis torsiyonu nedeni ile atrofiye gitmiş testisin artığı olarak adlandırılan bu yapının histolojik incelemesinde nadiren seminifer tübüller (%0-14) ve çok azında canlı germ hücresi görülür (22,23). Rozanski ve ark. yaptığı bir çalışmada 50 olguda 5 remnantta (%10) germ hücresi görülmüş ve 9 yaşındaki bir erkek çocuğun remnantında ITGNH gösterilmiştir (24). Gonadal hücre içermeyen remnantlar inguinal yerleşimli olsa bile germ hücreli tümör gelişmez. Tanıda şüphe olduğunda skrotal kesi ile remnant çıkarılmalı ve patolojik incelemeye yollanmalıdır.

İki bin on üç yılında Lip ve arkadaşlarının yapmış olduğu bir çalışmada inmemiş testisli erkek çocukların hayatlarının ileri dönemlerinde testis kanseri gelişme riskini bir meta-analiz ile açıklamışlardır (2). Bu çalışmada 1980-2010 tarihleri arasındaki 735 makale taranmış. Bunlardan kabul etme kriterlerine uygun (gözlemsel çalışmalar, kriptorşidizm, yaygın testiküler kanser, valide kontrol grup) 9 adet vaka kontrol (Tablo 1) ve 3 adet kohort (Tablo 2) olmak üzere 12 çalışma incelemeye alınmıştır. Çalışma izole kriptorşidizm rahatsızlığı olan ve sonradan testiküler kanser gelişen bir erkek çocuğuna dair kapsamlı, genellenilebilir bir gerçek risk tahmini sağlamaktadır. Meta analizden elde edilecek bulgu, testis kanseri gelişiminde RR'nin üç katı olduğudur (RR=2.90).

İnmemiş testisi olan hastaların ideal tedavi zamanını çok tartışılan bir konudur. Chan E ve arkadaşları 2013

Tablo 1. Vaka kontrol çalışmalarının bulguları.

Çalışma (yıl)	Ülke	Toplam Sayı Vaka	Kontrol	Testiküler kanserin alt tipi*	Testis kanseri tanısı alanların yaş aralığı (yıl)	Testis kanseri tanısı alınan yıl aralığı
Schottenfield ve ark. 1980 (25)	ABD	22	308	5 (EC), 14 (M ve EC) 2 (TC), 1 (S)	<27	1965-77
Depue ve ark. 1983 (26)	ABD	108	108	22(EC), 7(T), 28(S), 25(EC ve T), 16 (EC ve S), 9(EC ve T ve S)	16-30	1973-79
Pottern ve ark. 1985 (27)	ABD	271	259	67(TC), 69(EC), 60(S), 13(T), 37(M ve S), 18(M), 5 (O), 2 (U)	18-42	1976-81
Strader ve ark. 1988 (28)	ABD	333	675	Yok	20-69	1977-83
Gallagher ve ark. 1995 (29)	Kanada	510	996	Yok	15-79	1980-85
Stang ve ark. 2001 (30)	Almanya	269	797	170 (S), 99 (NS), 71 (T), 27 (EC)	15-69	1995-97
Herrinton ve ark. 2003 (31)	ABD	183	551	Yok	<56	1973-96
Walschaerts ve ark. 2007 (32)	Fransa	229	800	Yok	20-45	2002-5
Dusek ve ark. 2008 (33)	Çek C.	356	317	195(S), 161(NS)	18-64	2000-6

* EC: Embriyonel hücreli karsinom; M: Miks; NS: Non-seminom; O: Diğer; S: Seminom; T: Teratom; TC: Teratokarsinom; U: Bilinmeyen.

Tablo 2. Kohort çalışmalarının bulguları

Çalışma (yıl)	Ülke	Toplam Sayı	Testis kanseri gelişen kriptorşidizml çocuk sayısı	Testiküler kanserin alt tipi*
Swerdlow ve ark. 1997 (34)	İngiltere	1075	11 [±]	9 (T), 2 (S), 1 (T ve S)
Pettersson ve ark. 2007 (18)	İsveç	16983	56	23(S), 33(NS)
Schnack ve ark. 2010 (35)	Danimarka	2159883	278	Yok

* NS: Non-seminoma; S: Seminom; T: Teratom; ± Bir hastada karşı testiste farklı zamanlarda gelişen iki testis tümörü.

yılında yaptıkları sistematik bir gözden geçirmede, ideal orşiopeksi yaşının 6-12 ay arası olduğunu belirtmişlerdir (36). Testisler, yaşamın ilk birkaç ayı içinde kendiliğinden inebileceği için 6. aydan önce yapılmamalıdır. Bir yaşından önce yapılan orşiopeksilerde fertilitate potansiyeli daha yüksek bulunmuştur. Ayrıca aynı makalede 10-11 yaş öncesi orşiopeksi uygulanmasının inmemiş testise bağlı artmış kanser riskine karşı koruyucu olduğu da belirtilmiştir.

Sonuç olarak yaygın bir konjenital anomali olan kriptorşidizm, literatürde değişen oranlarda (3 kat – 50 kat)

olmak üzere testis kanseri riski taşımaktadır. İki bin on üç yılında yapılan meta-analize göre bu risk 3kat (RR=2.90) artmıştır (2). İnmemiş testisi olan hastaların testis kanseri ve aynı zamanda infertilite riski taşıdıkları için yaş olarak erken dönemde opere edilmeleri gerekecektir. Orşiopeksi işlemi testis kanseri riskini azaltmakla birlikte ortadan kaldırmaz. Cerrahi hem fizik muayene hem de görüntüleme yöntemleri ile takibimizi kolaylaştırır. İleri yaşlarda cerrahi risk olanlarda takip, olmayanlarda orşiektomi önerilmektedir.

Kaynaklar

1. Acerini CL, Miles HL, Dunger DB, Ong KK, Hughes IA. The descriptive epidemiology of congenital and acquired cryptorchidism in a UK infant cohort. *Arch Dis Child* 2009; 94(11): 868-72.
2. Lip SZ, Murchison LE, Cullis PS, Govan L, Carachi R. A meta-analysis of the risk of boys with isolated cryptorchidism developing testicular cancer in later life. *Arch Dis Child* 2013; 98(1): 20-6.
3. Scorer CG. The descent of the testis. *Arch Dis Child* 1964; 39: 605-9.
4. Cryptorchidism: a prospective study of 7500 consecutive male births, 1984-8. John Radcliffe Hospital Cryptorchidism Study Group. *Arch Dis Child* 1992; 67(7): 892-9.
5. Berkowitz GS, Lapinski RH, Dolgin SE, Gazella JG, Bodian CA, Holzman IR. Prevalence and natural history of cryptorchidism. *Pediatrics* 1993; 92(1): 44-9.
6. Boisen KA, Kaleva M, Main KM, Virtanen HE, Haavisto AM, Schmidt IM, Chellakooty M, Damgaard IN, Mau C, Reunanen M, Skakkebaek NE, Toppari J. Difference in prevalence of congenital cryptorchidism in infants between two Nordic countries. *Lancet*. 2004; 363: 1264-9.
7. Bray F, Richiardi L, Ekblom A, Pukkala E, Cuninkova M, Møller H. Trends in testicular cancer incidence and mortality in 22 European countries: continuing increases in incidence and declines in mortality. *Int J Cancer* 2006; 118(12): 3099-111.
8. Wood HM, Elder JS. Cryptorchidism and testicular cancer: separating fact from fiction. *J Urol*. 2009; 181(2): 452-61.
9. Dieckmann KP, Pichlmeier U. Clinical epidemiology of testicular germ

- cell tumors. *World J Urol* 2004; 22(1): 2-14.
10. Kanto S, Hiramatsu M, Suzuki K, Ishidoya S, Saito H, Yamada S, Satoh M, Saito S, Fukuzaki A, Arai Y. Risk factors in past histories and familial episodes related to development of testicular germ cell tumor. *Int J Urol* 2004; 11(8): 640-6.
 11. Çanaklı F. Cancer and Fertility: Long Term Cryptos of Cryptorchidism. *Turk Urol Sem* 2010; 1: 56-9.
 12. Kogan SJ, Hadziselimovic F, Howards SS, Snyder HJ, Huff D: *Pediatric andrology. Adult and Pediatric Urology Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins* 2002: 2572-81.
 13. Campbell HE. The incidence of malignant growth of the undescended testicle: a reply and re-evaluation. *J Urol* 1959; 81(5): 663-8.
 14. Ford TF, Parkinson MC, Pryor JP. The undescended testis in adult life. *Br J Urol* 1985; 57(2): 181-4.
 15. Gehring GG, Rodriguez FR, Woodhead DM. Malignant degeneration of cryptorchid testes following orchiopexy. *J Urol* 1974 ;112(3):354-6.
 16. Batata MA, Whitmore WF Jr, Chu FC, Hilaris BS, Loh J, Grabstald H, Golbey R. Cryptorchidism and testicular cancer. *J Urol* 1980; 124(3): 382-7.
 17. Walsh TJ, Dall'Era MA, Croughan MS, Carroll PR, Turek PJ. Prepubertal orchiopexy for cryptorchidism may be associated with lower risk of testicular cancer. *J Urol* 2007; 178(4 Pt 1): 1440-6.
 18. Pettersson A, Richiardi L, Nordenskjöld A, Kaijser M, Akre O. Age at surgery for undescended testis and risk of testicular cancer. *N Engl J Med* 2007; 356: 1835-41.
 19. Farrer JH, Walker AH, Rajfer J. Management of the postpubertal cryptorchid testis: a statistical review. *J Urol* 1985; 134(6): 1071-6.
 20. Oh J, Landman J, Evers A, Yan Y, Kibel AS. Management of the postpubertal patient with cryptorchidism: an updated analysis. *J Urol* 2002; 167(3): 1329-33.
 21. Belman AB, Rushton HG. Is the vanished testis always a scrotal event? *BJU Int* 2001; 87(6): 480-3.
 22. De Luna AM, Ortenberg J, Craver RD. Exploration for testicular remnants: implications of residual seminiferous tubules and crossed testicular ectopia. *J Urol* 2003; 169(4): 1486-9.
 23. Cendron M, Schned AR, Ellsworth PI. Histological evaluation of the testicular nubbin in the vanishing testis syndrome. *J Urol* 1998 Sep; 160(3 Pt 2): 1161-2.
 24. Rozanski TA, Wojno KJ, Bloom DA. The remnant orchiectomy. *J Urol* 1996; 155(2): 712-3.
 25. Schottenfeld D, Warshauer ME, Sherlock S, Zauber AG, Leder M, Payne R. The epidemiology of testicular cancer in young adults. *Am J Epidemiol* 1980; 112(2): 232-46.
 26. Depue RH, Pike MC, Henderson BE. Estrogen exposure during gestation and risk of testicular cancer. *J Natl Cancer Inst* 1983; 71(6): 1151-5.
 27. Pottner LM, Brown LM, Hoover RN, Javadpour N, O'Connell KJ, Stutzman RE, Blattner WA. Testicular cancer risk among young men: role of cryptorchidism and inguinal hernia. *J Natl Cancer Inst* 1985; 74(2): 377-81.
 28. Strader CH, Weiss NS, Daling JR, Karagas MR, McKnight B. Cryptorchism, orchiopexy, and the risk of testicular cancer. *Am J Epidemiol* 1988; 127(5): 1013-8.
 29. Gallagher RP, Huchcroft S, Phillips N, Hill GB, Coldman AJ, Coppin C, Lee T. Physical activity, medical history, and risk of testicular cancer (Alberta and British Columbia, Canada). *Cancer Causes Control* 1995; 6(5): 398-406.
 30. Stang A, Ahrens W, Bromen K, Baumgardt-Elms C, Jahn I, Stegmaier C, Kreye S, Jöckel KH. Undescended testis and the risk of testicular cancer: importance of source and classification of exposure information. *Int J Epidemiol* 2001; 30(5): 1050-6.
 31. Herrinton LJ, Zhao W, Husson G. Management of cryptorchism and risk of testicular cancer. *Am J Epidemiol* 2003; 157(7): 602-5.
 32. Walschaerts M, Muller A, Auger J, Bujan L, Guérin JF, Le Lannou D, Clavert A, Spira A, Jouannet P, Thonneau P. Environmental, occupational and familial risks for testicular cancer: a hospital-based case-control study. *Int J Androl* 2007; 30(4): 222-9.
 33. Dusek L, Abrahamova J, Lakomy R, Vyzula R, Koptikova J, Pavlik T, Muzik J, Klimes D. Multivariate analysis of risk factors for testicular cancer: a hospital-based case-control study in the Czech Republic. *Neoplasma* 2008; 55(4): 356-68.
 34. Swerdlow AJ, Higgins CD, Pike MC. Risk of testicular cancer in cohort of boys with cryptorchidism. *BMJ* 1997; 314: 1507-11.
 35. Schnack TH, Poulsen G, Myrup C, Wohlfahrt J, Melbye M. Familial coaggregation of cryptorchidism, hypospadias, and testicular germ cell cancer: a nation wide cohort study. *J Natl Cancer Inst* 2010; 102(3): 187-92.
 36. Chan E, Wayne C, Nasr A. Ideal timing of orchiopexy: a systematic review. *Pediatr Surg Int* 2013; Nov 15. [Epub ahead of print]