

## CANCERUL TESTICULAR – STUDIU CRITIC AL PROFILULUI HISTOPATOLOGIC

M. Marinca<sup>1</sup>, Ludmila Liliac<sup>2</sup>, Irina Draga Căruntu<sup>2</sup>

1 Facultatea de Medicină, Disciplina de Oncologie

2 Facultatea de Medicină, Disciplina de Histologie

Universitatea de Medicină și Farmacie „Gr. T. Popa” Iași

### **TESTICULAR CANCER – CRITICAL APPRAISAL OF THE PATHOLOGY PROFILE (Abstract):**

Testicular cancer (TC) may originate in the structure of the seminiferous tubule or the interstitial tissue, but the vast majority (> 95%) arise from the germinal epithelium. Germ cell tumors (GCT) are classified as seminomas (S, 50% of TC), non-seminomas (NS, 40%), and tumors composed of several cell lines (mixed-type tumors, MT, 10%). We reevaluated the available specimens for 39 cases of GCT (15 S, 12 NS, 12 MT). The major distinction to be made was between pure S and NS (including MT), but additional data were obtained in order to assess and quantify several other histological features of potential interest (share of different tumor subtypes, cytoplasm staining, intratumoral necrosis, lymphocytic infiltration, invasion of tunica albuginea and rete testis, tumor emboli, spermatogenesis) not evaluated during the initial (diagnostic) examination. Their impact on disease-free (DFS) and overall survival (OS) was also evaluated. Mean follow-up duration was 47.11 months (range 4.73-104.0 months). We found the vascular component of the tumor ( $p=0,034$ ) to be linked to DFS of NS and only the lymphocytic infiltrate ( $p=0,0001$ ) to both DFS and OS in S. The pathology exam can be considered as an independent prognostic factor of utmost importance in TC, and might need to include additional information about these two aspects and possibly others, but research on a larger number of patients is needed.

KEY WORDS: TESTICULAR CANCER, PATHOLOGY, DIAGNOSIS, PROGNOSIS

Correspondență: Asistent univ. Dr. Mihai Marinca, Clinica Oncologică, Spitalul Sf. Spiridon, Iași, str. Independenței, nr. 1, 700111, e-mail: mvmarinca@oncol.umfiiasi.ro\*.

### **INTRODUCERE**

Incidența tumorilor germinale testiculare (TGT) a crescut constant în secolul XX (15-20% la fiecare 5 ani). Motivația acestui fenomen nu este cunoscută, dar frecvent se invocă ipoteza creșterii nivelelor componentelor endogene sau exogene de estrogeni, ce ar afecta testiculul embrionar. Supraviețuirea la 5 ani a crescut de asemenea spectaculos, de la 63% în anii 60 la 93-99% în prezent. Această ameliorare este datorată protocoalelor moderne de chimioterapie (în special pe bază de cisplatin și etoposid), asociate sau nu cu chirurgia retroperitoneală sau toracică, și progreselor imagisticii (computer tomografie, tomografie cu emisie de pozitroni).

Aproximativ 90-95% dintre pacienți se prezintă cu TGT primare și 10% sunt diagnosticați cu boală metastatică sau în situații în care tumora primară este ocultă sau a regresat [1].

---

\* received date: 18.09.2010

accepted date: 16.10.2010

Trebuie de la început subliniat că un examen clinic atent rămâne cea mai bună metodă diagnostică, iar evaluarea imagistică are un rol limitat în depistarea cancerului testicular. Examenul histopatologic al piesei de orhiectomie deține un rol central în stabilirea diagnosticului de certitudine, a apartenenței tumorii la unul dintre cele două tipuri histologice majore și în stadializare, reprezentând în consecință un factor prognostic independent de importanță capitală.

Neoplasmele testiculare își pot avea originea în mai multe tipuri celulare din structura tubului seminifer (celulele Sertoli sau Leydig) sau a țesutului interstițial, dar marea lor majoritate (>95%) derivă din epiteliul germinal (spermatogenic) [2].

Tumorile germinale sunt clasificate în seminoame (50% din cancerurile testiculare), o mare varietate de alte tipuri histologice (carcinom embrionar, coriocarcinom, teratom etc.), reunite sub denumirea de tumori germinale non-seminomatoase (40% din cancerurile testiculare), și tumorile alcătuite din mai multe tipuri celulare (mixte – circa 10% din total). Pentru cele mai multe dintre acestea a fost identificată o leziune precursoră („carcinom *in situ*”), numită neoplazie intratubulară cu celule germinale (intratubular germ cell neoplasia, IGCNU), cu semnificație biologică și prognostică aparte [3].

Tumorile non-germinale pot fi primare/secundare, sunt extrem de rare și în general sunt denumite în funcție de originea lor (tumori cu celule Sertoli sau Leydig, carcinoid, limfoame sau leucemii, metastaze) [4].

Practic, cea mai importantă distincție morfopatologică (dar și clinică) în cancerurile testiculare se face între seminoame și non-seminoame, incluzând tumorile mixte. Informațiile furnizate de un anatomo-patolog atent și avizat sunt esențiale pentru a maximaliza șansele de vindecare ale pacientului prin alegerea modalităților și a secvenței terapeutice optime, reducând în același timp la minimum apariția efectelor secundare (în special a celor tardive). De asemenea, aceste date pot clarifica relațiile existente între histologia tumorală și valorile markerilor biologici, frecvent ignorate, sau neconcordante la o primă vedere.

## MATERIAL ȘI METODĂ

Prin analiza dosarelor pacienților internați în secția clinică de Oncologie Medicală a Spitalului Clinic Județean de Urgență „Sf. Spiridon” Iași, au fost identificate un număr de 163 de cazuri de TGT în perioada ianuarie 2000 – decembrie 2008. Am inclus în studiul de față 39 dintre acestea (seminoame/non-seminoame/tumori mixte) pentru care au fost disponibile preparatele histopatologice de la examenul inițial (la diagnostic); în medie, pentru fiecare caz au fost recuperate 5.43 lame (limite 1-16). Scopul studiului a fost reevaluarea și cuantificarea unor aspecte tumorale particulare (ponderea diverselor subtipuri tumorale, colorația citoplasmei, necroza tumorală, infiltratul limfocitar, invazia *rete testis*, embolii tumorale, spermatogeneza etc.) și generarea de ipoteze privind includerea sistematică a unora dintre aceste date în buletinul histopatologic, pentru o mai bună individualizare a deciziei terapeutice în TGT. Diversi parametri epidemiologici și clinici au fost de asemenea incluși în analiză. Variabilele continue au fost prezentate descriptiv ca medie și limite, iar cele categorice ca număr total și procentaje. Atribuirea unui anumit procent pentru diferitele elemente histologice s-a realizat ca medie aritmetică a ponderii acestora în suprafața a 5 câmpuri microscopice (obiectiv 10x) necontigue, selectate aleatoriu.

Am utilizat testul  $\chi^2$  pentru evaluarea relației unor variabile histologice categorice cu supraviețuirea fără progresie (progression-free survival, PFS) și supraviețuirea generală (overall survival, OS), cenzurate la momentul ultimului control oncologic al pacientului.

Variabilele continue (ex.: valorile markerilor tumorali, acolo unde acestea au fost disponibile) au fost analizate utilizând testul Pearson *log-rank* bivalent (2-sided p).

Nivelul de semnificație statistică a fost stabilit la 0.05 pentru toate testele statistice. Managementul bazei de date și toate analizele statistice au fost efectuate utilizând programul SPSS v16.0 (SPSS Inc., Chicago, IL 60606, USA).

## REZULTATE

Caracteristicile celor 39 de cazuri de TGT disponibile pentru analiză, diferențiate în funcție de aspectul histologic la examinarea inițială, seminom pur vs. non-seminom sau tumori mixte, sunt prezentate în Tabel 1.

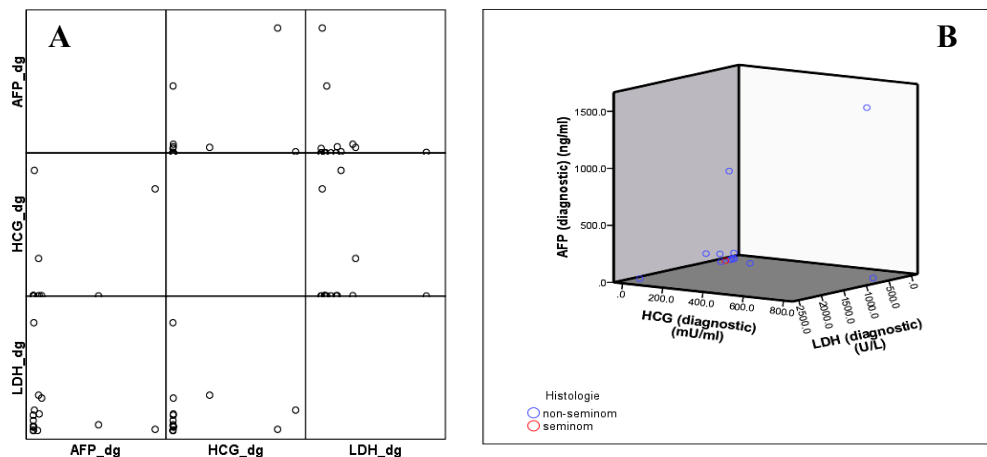
Vârsta medie a pacienților a fost de 33.77 ani (limite 18-77, 66.7% fiind sub 40 de ani), iar indicele mediu de masă corporală de 24.6 (limite 18.-34.7), doar 3 pacienți (7.69%) depășind limita supraponderalității.

La momentul diagnosticului, pacienții au prezentat în general un status de performanță (SP) ECOG/OMS bun (31 pacienți cu SP 0 sau 1, 75% dintre pacienții cu histologie non-seminomatoasă, și 86.7% dintre cei cu histologie de seminom tipic).

Datele de stadializare TNM nu au fost raportate la diagnostic în 2 cazuri (5.1%) pentru tumora primară (T), 7 cazuri (17.9%) pentru adenopatiile regionale (N), 9 cazuri (23.1%) pentru metastazele la distanță (M) și 20 de cazuri (51.3%) pentru markerii tumorali serici (S).

Localizarea tumorii primare a fost mai frecvent dreaptă (24 cazuri, 61.5%), la 2 pacienți aceasta fiind dezvoltată pe un testicul ectopic. În cazurile raportate, adenopatiile au fost cel mai frecvent retroperitoneale (81.5%), iar metastazele au prezentat localizare predominant pulmonară (33.3%).

Valorile medii ale markerilor tumorali serici la diagnostic au fost de 150.88 ng/ml (AFP), 113,24 mIU/ml (HCG), și respectiv 475.04 U/L (LDH), nivelele acestor markeri fiind grupate conform Fig. 1.



**Fig. 1 Distribuția nivelelor serice ale markerilor tumorali la diagnostic.**

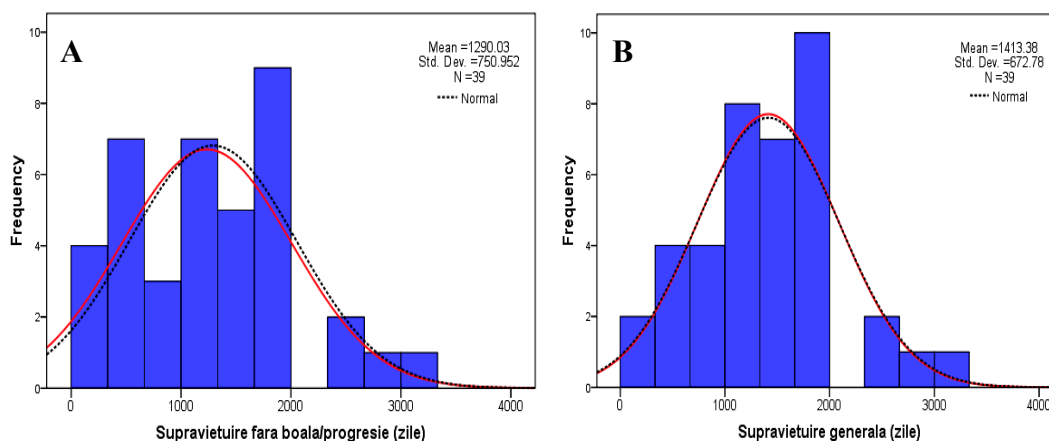
A) Matrice generală. B) Distribuție în funcție de histologia tumorii.

**Tabel 1**  
**Caracteristicile lotului de studiu\*.**

		Histologie					
		Seminom		Non-seminom		TOTAL	
		n	%	n	%	n	%
<b>Vârsta medie (ani)</b>		31,58		37,27		33,77	
<b>Medii de proveniență</b>	rural	10	41,7%	8	53,3%	18	46,2%
	urban	14	58,3%	7	46,7%	21	53,8%
<b>Status ponderal</b>	subponderal	1	4,2%	0	0,0%	1	2,6%
	normal	14	58,3%	8	53,3%	22	56,4%
	supraponderal	9	37,5%	4	26,7%	13	33,3%
	obez grad I	0	0,0%	3	20,0%	3	7,7%
<b>c/pT</b>	c/pT0	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%
	c/pT1	5	21,7%	4	28,6%	9	24,3%
	c/pT2	10	43,5%	6	42,9%	16	43,2%
	c/pT3	7	30,4%	3	21,4%	10	27,0%
	c/pT4	1	4,3%	1	7,1%	2	5,4%
<b>cN</b>	cN0	11	57,9%	5	38,5%	16	50,0%
	cN1	3	15,8%	4	30,8%	7	21,9%
	cN2	2	10,5%	3	23,1%	5	15,6%
	cN3	3	15,8%	1	7,7%	4	12,5%
<b>cM</b>	cM0	14	73,7%	10	90,9%	24	80,0%
	cM1	5	26,3%	1	9,1%	6	20,0%
<b>S (markeri)</b>	S0	7	41,2%	2	100,0%	9	47,4%
	S1	3	17,6%	0	0,0%	3	15,8%
	S2	5	29,4%	0	0,0%	5	26,3%
	S3	2	11,8%	0	0,0%	2	10,5%
<b>AFP (diagnostic) (ng/ml)</b>	NR	8	33,3%	14	93,3%	22	56,4%
	0-1.000	15	62,5%	1	6,7%	16	41,0%
	1.000-10.000	1	4,2%	0	0,0%	1	2,6%
<b>HCG (diagnostic) (mIU/ml)</b>	NR	9	39,1%	14	93,3%	23	60,5%
	0-5.000	14	60,9%	1	6,7%	15	39,5%
<b>LDH (diagnostic) (U/L)</b>	NR	6	25,0%	5	33,3%	11	28,2%
	N [120-243]	7	29,2%	7	46,7%	14	35,9%
	<1,5*N	4	16,7%	2	13,3%	6	15,4%
	1,5-10*N	6	25,0%	1	6,7%	7	17,9%
<b>Supraviețuire fără boala/progresie (DFS)</b>	0	2	8,3%	0	0,0%	2	5,1%
	0-1 an	1	4,2%	1	6,7%	2	5,1%
	1-2 ani	6	25,0%	1	6,7%	7	17,9%
	2-3 ani	2	8,3%	4	26,7%	6	15,4%
	3-4 ani	3	12,5%	2	13,3%	5	12,8%
	4-5 ani	3	12,5%	6	40,0%	9	23,1%
	>5 ani	7	29,2%	1	6,7%	8	20,5%
	<b>Medie (luni)</b>	<b>43,28</b>		<b>42,83</b>		<b>43,00</b>	
<b>Supraviețuire generală (OS)</b>	0-1 an	2	8,3%	0	0,0%	2	5,1%
	1-2 ani	4	16,7%	1	6,7%	5	12,8%
	2-3 ani	2	8,3%	4	26,7%	6	15,4%
	3-4 ani	5	20,8%	3	20,0%	8	20,5%
	4-5 ani	4	16,7%	5	33,3%	9	23,1%
	>5 ani	7	29,2%	2	13,3%	9	23,1%
	<b>Medie (luni)</b>	<b>45,61</b>		<b>48,05</b>		<b>47,11</b>	

\* NR-neraportat; AFP-alfa-fetoproteină; HCG-gonadotropina corionică umană; LDH-lactatdehidrogenaza.

Intervalul dintre debutul (declarativ) al simptomatologiei și momentul diagnosticului a fost, în medie, de 4.61 luni (limite 0-11 luni). Urmărirea pe termen lung a evoluției clinice a bolii neoplazice a fost posibilă în toate cazurile, durata medie de urmărire fiind de 47.11 luni. Au fost considerați pierduți din evidență pacienții (11, 28.2%) despre care nu au fost disponibile informații mai mult de 24 de luni, cazurile fiind cenzurate la momentul ultimului contact documentat. Totuși, majoritatea acestor pacienți înregistraseră deja la momentul respectiv supraviețuiri de peste 3 ani (limita superioară a apariției majorității recidivelor în TGT fiind 2 ani). Supraviețuirea medie fără progresie (PFS) a fost astfel de 43 de luni (limite 0-102.7), iar supraviețuirea generală (OS) de 47.11 luni (limite 4.73-104.0 luni) (Fig. 2).

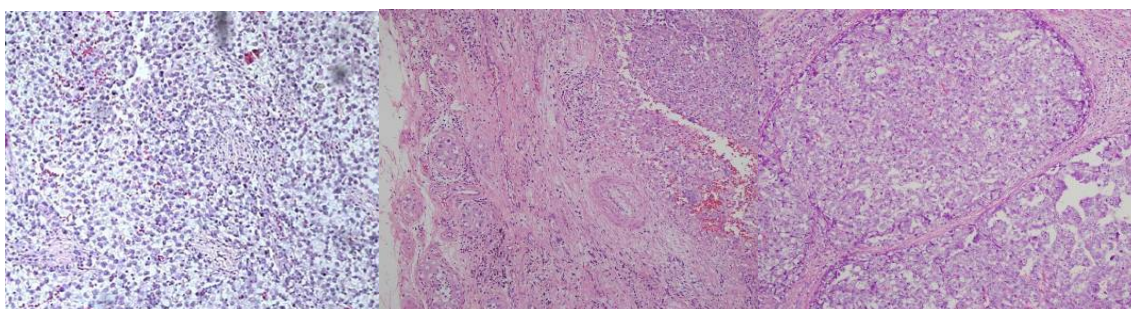


**Fig. 2 Supraviețuirea în lotul de studiu**  
**A)** Fără progresie a bolii. **B)** Generală.

Distribuția cazurilor, în raport cu diagnosticul clinic fondat pe criteriile examenului histopatologic, a fost următoarea: seminom tipic („pur”) în 15 cazuri (38.46%), tumori non-seminomatoase în 12 cazuri (30.77%), restul de 12 specimene chirurgicale incluzând atât elemente seminomatoase, cât și non-seminomatoase (tumori mixte, ce au fost însă tratate ulterior ca non-seminomatoase, conform recomandărilor actuale). Prezența elementelor de „carcinom *in situ*” (IGCNU) nu a fost evaluată la momentul diagnosticului inițial, fiind însă ulterior identificată – pe speciunile disponibile pentru reevaluarea efectuată în cadrul acestui studiu – în 3 cazuri (7.69%).

Examenul histopatologic a permis nu numai încadrarea cazurilor în conformitate cu clasificarea OMS operațională, ci și identificarea de entități „pure” și „mixte” de diagnostic. Componente individualizate de seminom au fost evidențiate în 27 de cazuri (69.2%), leziunile specifice de carcinom embrionar ocupând locul al doilea ca frecvență (19 cazuri, 48.7%), în timp ce elementele de teratom matur (9 cazuri, 23.1%), imatur (2 cazuri, 5.1%) și terato-carcinom (8 cazuri, 20.5%) au fost relativ rare; coriocarcinomul a fost identificat într-un singur caz (2.6%), și nu a existat nici un caz de tumoră de sac vitelin (yolk-sac).

Am cuantificat de asemenea procentajele medii, minime și maxime ocupate de fiecare subtip histologic regăsit în tumorile respective (Fig.3): IGCNU 10% (limite 0-10%), seminom 53.15% (5-100%), carcinom embrionar 32.89% (5-75%), coriocarcinom 5% (0-5%), teratom matur 18.0% (5-30%), teratom imatur 15.0% (10-20%), teratocarcinom 20.63% (5-40%). În ceea ce privește modul de organizare (*pattern*-ul tisular) în cadrul tumorii, acesta a fost definit ca fiind compact (14 cazuri, 35.9%), cordonal (0 cazuri individuale, însă inclus în 16 cazuri în tipul mixt), papilar (3 cazuri, 7.7%), alveolar (1 caz, 2.6%) sau mixt (21 cazuri, 53.8%). Procentual, cea mai bine reprezentată formă de organizare în diferitele subtipuri a fost cea compactă (în medie 61.47% din țesutul tumoral), urmată de forma papilară (47.50%).



**Fig. 3 Aspecte histopatologice ale cancerului testicular** (col. HE, ob. x4)

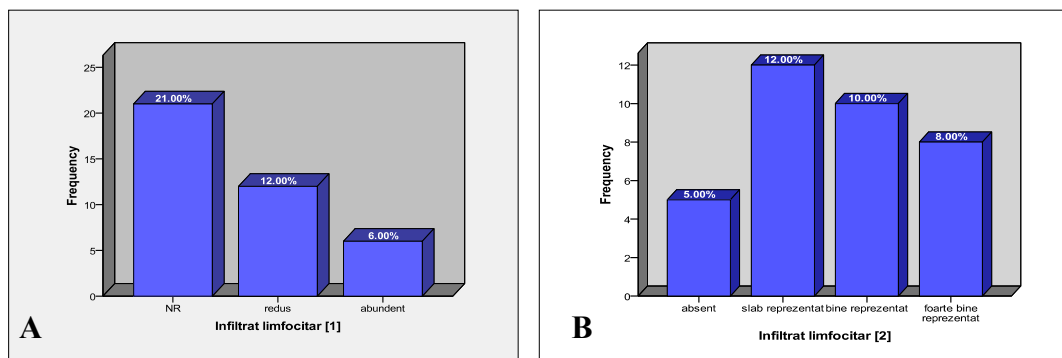
A) Seminom difuz cu infiltrat limfocitar moderat.

B) Carcinom embrionar (dreapta) asociat cu IGCNU (stânga).

C) Carcinom embrionar cu *pattern* tisular mixt (compact, stânga sus) și papilar (dreapta jos).

Colorația citoplasmatică a fost clasificată ca acidofilă (100% din celule – 13 cazuri, 33.3%), predominant acidofilă (>50% din celule – 4 cazuri, 10.3%), respectiv predominant sau franc clară (câte 10 cazuri, 25.6% – în special în seminoame); nu a fost evaluată în 2 cazuri (5.1%).

Infiltratul limfocitar intratumoral (Fig.4), descris la examenul inițial în doar 18 cazuri, ca redus (12 cazuri, 30.8%) sau abundent (6 cazuri, 15.4%) a fost reevaluat, atribuindu-i-se 5 categorii: absent (0% din tumoră – 5 cazuri, 12.8%), slab reprezentat (sub 33% din tumoră, în câmpurile examinate – 12 cazuri, 30.8%), bine reprezentat (33-66% din tumoră – 10 cazuri, 25.6%), și foarte bine reprezentat (peste 2/3 din tumoră – 8 cazuri, 20.5%).



**Fig. 4 Cuantificarea infiltratului limfocitar intratumoral**

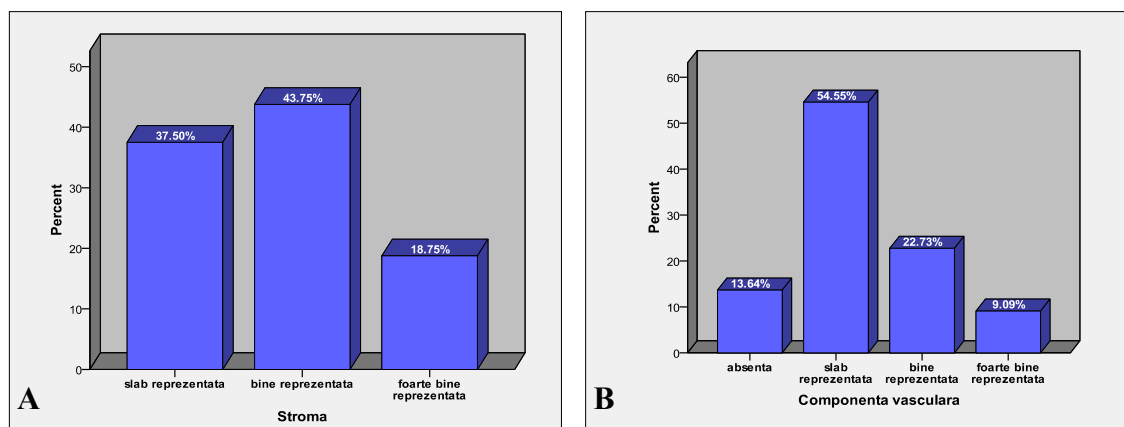
A) la diagnostic și B) la reevaluare.

De asemenea, am urmărit și modul de organizare al infiltratului inflamator: difuz (17 cazuri, 43.6%), nodular sau folicular (câte 6 cazuri, 15.4%); acesta nu a putut fi evaluat în 5 cazuri (12.8%), datorită artefactelor prezente în preparatul histologic.

Invasia albuginee și a epididimului a fost confirmată la diagnostic în 9 (23.1%) și respectiv 2 cazuri (5.1%), și infirmată în 2 (5.1%) și respectiv 8 cazuri (20.5%); nu au fost disponibile date din buletinul histopatologic pentru aproape 75% dintre tumorile examinate. La reexaminarea specimenelor, invazia capsulară a putut fi pusă în evidență în 26 de cazuri și infirmată în 3 cazuri (66.7, respectiv 7.7%), însă invazia epididimului nu a fost vizibilă decât în 5 cazuri (12.8%). De asemenea, am evidențiat invazia rete testis în 8 cazuri (20.5%) și absența acesteia în alte 3 cazuri (7.7%), această structură nefiind identificabilă în 28 dintre seturile de preparate histologice incluse în analiză.

Prezența necrozei, neraportată în peste 1/3 din cazuri la diagnostic, a fost cuantificată la reevaluare în 33 dintre neoplaziile evaluate, ocupând un procent mediu de 43.33% din masa tumorală (limite 10-80%). Secreția de mucus, considerată un element sugestiv pentru lipsa de diferențiere tumorală, a fost evidențiată în 6 cazuri (15.4%), predominant în tumorile non-seminomatoase.

Stroma conjunctivă a fost cuantificată ca slab reprezentată (<33% în câmpurile examinate – 12 cazuri, 30.8%), bine reprezentată (33-66% din tumoră – 14 cazuri, 35.9%), sau foarte bine reprezentată (>66% din tumoră – 6 cazuri, 15.4%) (Fig.5A); includerea în una dintre aceste categorii nu s-a putut realiza în 7 cazuri (17.9%). De asemenea, am evaluat în aceiași termeni componenta vasculară a tumorii, cu excepția a 17 cazuri fiind încadrată ca absentă (3 cazuri, 7.7%), slab (12 cazuri, 30.8%), bine (5 cazuri, 12.8%) sau foarte bine reprezentată (2 cazuri, 5.1%) (Fig.5B).



**Fig. 5 A.** Cuantificarea stromei tumorale. **B.** Cuantificarea componentei vasculare.

Embolii tumorali au fost descriși la examinarea inițială în 11 cazuri (28.2%), fără a se preciza apartenența la vase sangvine sau limfatice. La reevaluarea preparatelor histologice, am identificat emboli vasculari în 13 cazuri (33.3%) și/sau embolii limfatice în 8 cazuri (20.5%).

Gradul de menținere a capacității reproductive la nivelul testiculului afectat a fost evaluat prin intermediul spermatogenezei și prezenței sau absenței atrofiei tubilor seminiferi, la marea majoritate a pacienților aceasta fiind absentă sau afectată în diferite grade.

Elementele histologice de seminom atipic au fost mai frecvente la vârste mai mari ( $p=0,007$ ), în timp ce carcinoamele embrionare au fost întâlnite la pacienți mai tineri ( $p=0,039$ ).

Statusul ganglionar s-a corelat puternic, direct proporțional, cu nivelele markerilor serici la diagnostic (coeficient de corelare 0.6,  $p=0,011$ ). Atât nivelul LDH, cât și prezența și importanța infiltratului limfocitar s-au corelat de asemenea direct proporțional cu greutatea corporală la diagnostic ( $p=0,032$ , respectiv  $p=0,012$ ).

Progresia bolii a fost mai probabilă la persoanele cu un interval mai mare între debutul simptomatologiei și diagnostic ( $p=0,010$ ), iar decesul la cele cu vârste mai mari ( $p=0,047$ ).

Relevanța prognostică (asupra supraviețuirii) a caracteristicilor histopatologice incluse în studiu este prezentată în Tabel 2.

**Tabel 2.**  
**Impactul caracteristicilor histologice asupra DFS și OS\*.**

Caracteristica	Semnificație					
	Supraviețuire fără progresie (DFS)			Supraviețuire generală (OS)		
	p (Global)	p (Seminom)	p (Non-seminom)	p (Global)	p (Seminom)	p (Non-seminom)
IGCNU	0.759			0.678		
Seminom	0.287			0.802		
Carcinom embrionar	0.793			0.542		
Coriocarcinom	0.754			0.635		
Teratom matur	0.306			0.336		
Teratom imatur	0.552			0.739		
Teratocarcinom	0.185			0.323		
IGCNU (%)						
Seminom (%)	0.327			0.334		
Carcinom embrionar (%)	0.576			0.323		
Coriocarcinom (%)						
Teratom matur (%)	0.066			0.066		
Teratom imatur (%)	0.157			0.157		
Teratocarcinom (%)	0.558			0.500		
Embolii vasculare	0.479	0.082	0.601	0.479	0.539	0.172
Stroma	0.727	0.302	0.766	0.420	0.094	0.837
Citoplasma	0.335	0.409	0.459	0.498	0.241	0.811
Componenta vasculară	<b>0.045</b>	0.092	<b>0.034</b>	0.074	0.399	<b>0.044</b>
Infiltrat limfocitar	<b>0.009</b>	<b>0.000</b>	0.228	<b>0.008</b>	<b>0.000</b>	0.230
Infiltrat limfocitar (pattern)	0.074	0.217	0.384	0.065	0.123	0.303
Necroza (%)	0.658	0.275	0.569	0.761	0.549	0.387
Spermatogeneza	0.555	0.403	0.721	0.915	0.387	0.736
Invazia capsulară	0.480		0.602	0.572		0.707
Invazia rete testis	0.529		0.588	0.402		0.588
Secreția de mucus	0.952	0.513	0.793	0.812	0.513	0.560

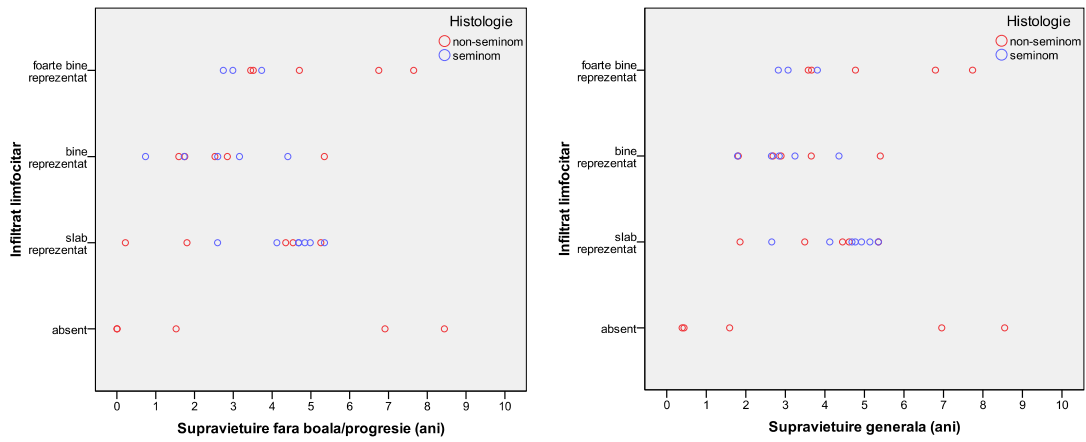
\* IGCNU-intratubular germ cell neoplasia. Marcaj aldin pentru relațiile semnificative statistic (test  $\chi^2$ )

În tabelul 2 se pot remarca, pe lângă variabilele cu implicații prognostice clare (componenta vasculară și respectiv infiltratul inflamator), unele tendințe semnificative, cum ar fi ponderea elementelor de teratom matur sau prezența emboliilor vasculare.

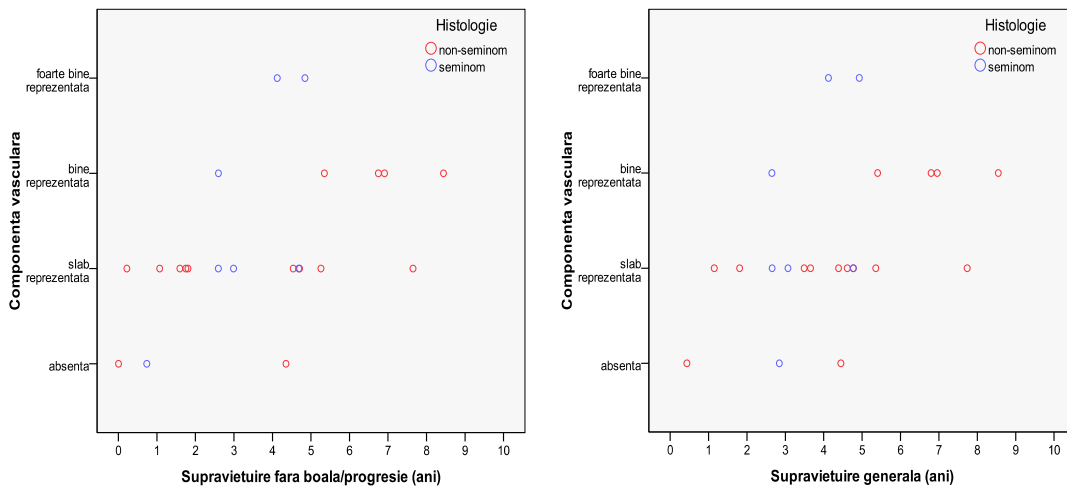
Cel mai probabil, acestea și/sau alte variabile suplimentare ar putea atinge pragul de semnificație statistică ( $p<0.05$ ) în condițiile evaluării unui lot de pacienți mai mare și



cu date disponibile mai complete. Fig. 6 și 7 ilustrează relația dintre cele două elemente cu semnificație statistică și supraviețuire.



**Fig. 6. Corelații cu DFS și OS, pentru infiltratul limfocitar**



**Fig. 7 Corelații cu DFS și OS, pentru componenta vasculară.**

În analiza Kaplan-Meier, DFS a variat semnificativ în funcție de mai multe variabile: stadiul T (*log-rank*  $p=0,007$ ) și M ( $p=0,001$ ), localizarea metastazelor (pulmonare vs. hepatice sau alte localizări,  $p=0,048$ ), procentul de teratom matur din cadrul tumorii ( $p=0,049$ ), organizarea tisulară (papilară vs. compactă sau mixtă, vs. alveolară,  $p=0,0001$ ) și procentajul de țesut cu organizare alveolară ( $p=0,002$ ). A existat de asemenea o tendință de atingere a semnificației statistice pentru absența histologiei de teratom matur ( $p=0,077$ ), invazia albugineei ( $p=0,075$ ), absența sau slaba reprezentare a componentei vasculare ( $p=0,063$ ).

OS a fost influențată negativ de către statusul de performanță ECOG la diagnostic (PS 2-3 vs. 0-1,  $p=0,004$ ), prezența metastazelor la distanță ( $p=0,046$ ), histologia de tip mixt ( $p=0,021$ ), invazia albugineei ( $p=0,003$ ), organizarea papilară sau

compactă vs. cea alveolară sau mixtă ( $p=0,0001$ ), absența infiltratului limfocitar ( $p=0,004$ ).

Au existat de asemenea unele indicații privind semnificația unor variabile suplimentare, ca de exemplu localizarea tumorii primare (dreapta vs. stânga,  $p=0,069$ ), absența histologiei de teratom matur ( $p=0,054$ ) și a componentei vasculare ( $p=0,096$ ).

## DISCUȚII

Fiecare tip celular prezent în tumora primară, indiferent de aspectul histologic „benign” sau de volum, posedă trăsăturile esențiale ale fenotipului malign: proliferare necontrolată, capacitate de invazie locală și metastazare. Cu toate acestea, prognosticul pacientului poate fi semnificativ diferit în funcție de categoria de risc din care face parte, în funcție de anumite criterii clinice, paraclinice și histopatologice [5]. Din acest motiv, informațiile furnizate de un examen histopatologic cât mai atent și exhaustiv sunt esențiale pentru orientarea chirurgului urolog și a medicului oncolog în vederea alegerii modalităților și a secvenței terapeutice optime. Rezultatele acestui examen pot explica relațiile existente între histologia tumorală și valorile markerilor biologici, și pot anticipa răspunsul eventualelor metastaze la tratamentul postorhiectomie.

Efectuarea unei puncții cu ac fin sau recoltarea unei biopsii din testicul sunt contraindicate chiar și în urma suspectării pe criterii clinice și/sau imagistice a unei tumori maligne testiculare, datorită riscului de diseminare a celulelor neoplazice cu această ocazie. Totuși, unii autori susțin că abordarea transscrotală nu se asociază decât cu un risc de recidivă locală ceva mai mare decât orhiectomia inghinală (2.9% vs. 0.4%), fără a compromite prognosticul *quod ad vitam* al pacientului. De asemenea, există posibilitatea ca rezultatul biopsiei să fie fals-negativ în unele cazuri, chiar dacă aceasta a fost realizată sub ghidaj echografic [6].

Examenul extemporaneu nu-și găsește justificarea decât în rare cazuri, în care aspectul clinic și echografic sugerează benignitatea formațiunii: tumoră juxtatesticulară (posibil tumoră adenomatoidă), tumoră intratesticulară de dimensiuni mici (posibil tumoră de cordon sexual), tumoră a celulelor Leydig (suspectată datorită ginecomastiei sau unor nivele hormonale evocatoare), leziuni inflamatorii sau traumatice (exceptional!).

Ideal, piesa de orhiectomie (testiculul prelevat în întregime!) ar trebui să fie examinată proaspătă, cât mai curând posibil după intervenția chirurgicală (*excepție*: fixarea este necesară pentru limfoame). De multe ori, testiculul excizat este depozitat într-un container cu fixator, iar diseția este temporizată; în acest caz, deoarece tunica albuginee reprezintă o barieră foarte eficientă împotriva penetrării substanței fixatoare, în tumoră pot surveni modificări autolitice care pot da naștere unor erori de diagnostic. O piesă de orhiectomie radicală (efectuată pe cale inghinală) constă din testiculul respectiv, tunica vaginală înconjurătoare și o lungime variabilă din cordonul spermatic. Piesa trebuie cântărită, măsurată în trei dimensiuni și în lungimea cordonului [7].

Se recomandă examinarea inițială a secțiunilor din cordonul spermatic – minim trei, inclusiv marginea de rezecție – înaintea secționării testiculului, pentru a minimaliza contaminarea artificială în timpul manoperei (tumorile testiculare sunt deseori foarte friabile).

Tunica vaginală (stratul parietal) trebuie mai întâi inspectată pentru a se evidenția posibilele neregularități sau penetrarea de către tumoră (care vor fi ulterior examinate microscopic), și abia apoi incizată pe fața anterioară; se notează prezența de

lichid între cele două straturi ale acesteia (hidrocel). Trebuie de asemenea evidențiată eventuala invazie tumorală a tunicii subjacente, albuginea.

Ulterior, testiculul se disecă de-a lungul axului longitudinal, până în hil (respectând originea epididimului), în acest stadiu putându-se obține probe pentru microscopia electronică și alte studii speciale (citometrie de flux, citogenetică), care au însă o valoare mai mult investigațională decât diagnostică. Se realizează secțiuni paralele adiționale, la intervale de 2-3 mm, iar apoi piesa se fixează într-un volum mare de formol acetic (3l apă distilată + 1l formaldehidă pură + 0.2l acid acetic) sau alte substanțe fixatoare (formol, soluție Bouin etc. – determină artefacte histologice, alterează materialul genetic).

Se măsoară și se descrie tumora (consistență, omogenitate, focare necrotice/hemoragice/ mucoide/ chistice/ fibroase, prezența calcificărilor) și relația acesteia cu vaginala, albuginea și structurile hilare. Se realizează blocuri la parafină din regiunile suspecte și din eventualele focare de necroză și/sau hemoragie observate; se recomandă examinarea a cel puțin câte un bloc pentru fiecare centimetru din diametrul maxim al tumorii (cel puțin zece blocuri/toată tumora în cazul unui aspect macroscopic de seminom pur, datorită frecvenței descoperirii pe secțiuni fine a focarelor non-seminomatoase, care modifică total conduita terapeutică); trebuie realizat și un bloc care să includă hilul testicular. Pentru epididim se efectuează secțiuni seriate paralele pe toată lungimea, se notează anomaliile macroscopice și se realizează cel puțin un bloc pentru examinarea în microscopie optică [8].

Trebuie realizat un raport cât mai precis asupra piesei, acesta având un impact deosebit asupra conduitei terapeutice ulterioare. Tumora va fi clasificată clar ca „seminom” sau „tumoră non-seminomatoasă”, „pură” sau „mixtă” (în acest din urmă caz trebuie menționate componentele tumorale și procentajele respective, în termenii suprafeței ocupate pe secțiunea respectivă). Se va menționa obligatoriu prezența sau absența embolilor vasculari, și de asemenea trebuie evaluată necroza tumorală (în procente de suprafață sau de volum). Se va preciza prezența sau absența invaziei în *rete testis*, epididim, vaginală, tubii deferenți etc.

Examenul histopatologic metodic, cu tehnici standard, va fi ulterior completat, dacă este necesar, prin investigații imunohistochimice (de evaluare a ponderii diverselor componente ale tumorilor mixte) [9-11].

Raportarea completă și corectă a rezultatelor examenului histopatologic este imperativă, distincția seminom–non-seminom și stadializarea (inclusiv categoria S) fiind obligatorii mai ales în scopul optimizării deciziei terapeutice, având în vedere diferitele opțiuni existente în prezent (supraveghere activă, 1-2 cicluri de chimioterapie cu carboplatin, radioterapie, limfadenectomie retroperitoneală, chimioterapie cu protocoale pe bază de cisplatin și etoposid cu/fără bleomicin – EP/BEP) [12,13].

În plus, au fost evidențiate și alte variabile cu rol prognostic, în funcție de histologia tumorii: seminom – invazia *rete testis* și diametrul maxim al tumorii primare; non-seminoame și tumori mixte – invazia spațiului vasculo-limfatic, ponderea carcinomului embrionar [14].

Deși nu a fost conceput decât în scopul generării unor ipoteze, în concordanță cu tendințele actuale din literatură, studiul nostru propune luarea în considerație și evaluarea unor noi factori. Deși datele obținute sunt grevate de dimensiunile reduse ale lotului de studiu și de absența parțială a unor informații pentru o parte dintre pacienți, acestea ar putea face obiectul unor investigații sistematice și, odată confirmate ar putea individualiza suplimentar decizia terapeutică; avantajul acestor factori rezidă și în

relativa facilitate și costurile reduse implicate, deoarece obținerea informațiilor necesare se poate realiza în cursul examenului histopatologic la diagnostic, fără a necesita evaluări și/sau analize suplimentare.

## CONCLUZII

Standardizarea disecției piesei de orhiectomie și mai ales a raportării histopatologice este extrem de necesară, deși o clasificare strictă, utilă, a tumorilor testiculare pe criterii etiologice și patogenice nu este realizabilă în stadiul actual al cunoștințelor medicale asupra acestui grup de neoplazii. Se pot realiza însă diverse categorii de TGT pe baza criteriilor generale de clasificare a tumorilor maligne: localizarea, aspectul macroscopic și microscopic, extensia tumorală, gradul de diferențiere, histogeneza și evoluția biologică.

În practica medicală, cele mai importante criterii de clasificare, obligatorii pentru stabilirea prognosticului și alegerea mijloacelor terapeutice în cancerul testicular rămân tipul histologic, markerii serici tumorali și extensia tumorală (clasificarea TNM). La acestea s-au adăugat, mai recent, unele variabile suplimentare specifice acestor neoplazii, cu valoare prognostică, cum ar fi dimensiunea tumorii și invazia *rete testis* (în seminoame), sau invazia limfo-vasculară (în non-seminoame).

Cuantificarea fiecărui subtip tumoral și, eventual, a altor caracteristici histologice ale piesei de orhiectomie (cum ar fi componenta vasculară sau infiltratul limfocitar, evidențiate ca semnificative în studiul de față) pot fi utile în selectarea optimă a grupei de risc, însă aceste criterii necesită investigații ulterioare, mai extinse.

## BIBLIOGRAFIE

1. Ferlay J, Bray F, Pisani P, *et al.* *Globocan 2000: Cancer incidence, mortality and prevalence worldwide*. Lyon: IARC Press, 2001.
2. Sesterhenn IA, Davis CJ Jr. Pathology of germ cell tumors of the testis. *Cancer Control* 2004; 11(6): 374-387.
3. Dieckmann KP, Skakkebaek NE. Carcinoma in situ of the testis: review of biological and clinical features. *Int J Cancer* 1999; 83: 815-822.
4. Eble JN, Sauter G, Epstein JI, Sesterhenn IA. *World Health Organization Classification of tumours. Pathology and genetics of tumours of the urinary system and male genital organs*. Lyon: IARC Press, 2004: p. 218-278.
5. Bosl GJ, Motzer RJ. Testicular germ-cell cancer. *N Engl J Med* 1997; 337(4): 242-253.
6. Capelouto CC, Clark PE, Ransil BJ, *et al.* A review of scrotal violation in testicular cancer: is adjuvant local therapy necessary? *J Urol* 1995; 153: 981-985.
7. Allen DC. *Histopathology reporting: Guidelines for surgical cancer*. 2<sup>nd</sup> edition. London: Springer-Verlag, 2006: p. 344-356.
8. Levrel O, Tissier F, de Pinnieux G, *et al.* Prise en charge des pièces d'orchidectomie et fiche de réponse anathomo-pathologique. *Ann Pathol* 2002; 22: 73-77.
9. Woodward PJ, Heidenreich A, Looijenga LHJ, *et al.* Germ cell tumours. In: Eble JN, Sauter G, Epstein JI, *et al.* *Pathology and genetics of tumours of the urinary system and male genital organs*. Lyon: IARC Press, 2004: p. 221-249.
10. Lee AH, Mead GM, Theaker JM. The value of central histopathological review of testicular tumours before treatment. *BJU Int* 1999; 84: 75-78.
11. Segelov E, Cox KM, Raghavan D, *et al.* The impact of histological review on clinical management of testicular cancer. *Br J Urol* 1993; 71: 736-738.
12. Schmoll HJ, Jordan K, Huddart R, *et al.* Testicular seminoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2010; 21(suppl.5): v140-v146.
13. Schmoll HJ, Jordan K, Huddart R, *et al.* Testicular non-seminoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2010; 21(suppl.5): v147-v154.