



Spermatocitni tumor – prikaz slučaja

Spermatocytic tumor – case report

Tonči Vodopić¹, Kristina Vnuk², Goran Štimac³, Miroslav Tomić³, Božo Krušlin^{4,5}, Monika Ulamec^{4,5,6}

¹ Odjel za patologiju, citologiju i sudsku medicinu, Opća bolnica Varaždin, Varaždin

² Odjel za patologiju i citologiju, Opća bolnica Zabok i bolnica hrvatskih veterana, Zabok

³ Klinika za urologiju, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, KBC Sestre milosrdnice, Zagreb

⁴ Zavod za patologiju „Ljudevit Jurak“, KBC Sestre milosrdnice, Zagreb

⁵ Zavod za patologiju, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, Zagreb

⁶ Katedra za patologiju, Stomatološki fakultet Sveučilišta u Zagrebu, Zagreb

Deskriptori

Tumori testisa – kirurgija, patologija;

Semiinom – kirurgija, patologija;

Tumori zametnih stanica – kirurgija, patologija;

Orhidektomija

Descriptors

Testicular neoplasms – pathology, surgery;

Seminoma – pathology, surgery;

Neoplasms, germ cell and embryonal

– pathology, surgery; Orchiectomy

SAŽETAK. Prema najnovijoj klasifikaciji Svjetske zdravstvene organizacije (engl. *World Health Organization*, WHO) tumori testisa dijele se na tumore zametnih stanica s neoplazijom *in situ*, tumore zametnih stanica koji nisu povezani s neoplazijom *in situ*, tumore spolnog tračka, tumore koji imaju elemente tumora zametnih stanica i spolnog tračka, hematolimfoidne tumore te ostale rijetke tumore testisa. Spermatocitni tumori su rijetke neoplazme koje se pojavljuju uglavnom u starijih muškaraca te spadaju u tumore testisa koji nisu povezani s neoplazijom *in situ*. Mikroskopski se sastoje od 3 tipa stanica bez prominentne limfocitne ili granulomske stromalne reakcije karakteristične za seminome. Imunohistokemijski su ovi tumori negativni na sve uobičajene markere tumora zametnih stanica, uz iznimku CD117 koji može biti pozitivan u 40% slučajeva. Ovdje donosimo prikaz bolesnika sa spermatocitnim tumorom koji u trenutku postavljanja dijagnoze niti do dovršetka pisanja ovog prikaza nije imao razvijenih metastaza. Vrijeme praćenja je iznosilo deset mjeseci.

SUMMARY. According to the newest WHO classification tumors of the testis are divided into germ cell tumors derived from germ cell neoplasia *in situ*, germ cell tumors unrelated to germ cell neoplasia *in situ*, sex cord-stromal tumors, tumors containing both germ cell and sex cord-stromal elements, haematolymphoid tumors, and other rare tumors of the testis. Spermatocytic tumor is a rare neoplasm that occurs mainly in adults and is part of germ cell tumors unrelated to germ cell neoplasia *in situ*. Three cell populations without prominent lymphocytic nor granulomatous stromal reaction can be seen histologically. These tumors are negative for most usually used germ cell tumors immunohistochemical markers with the exception of CD117, which can be positive in about 40% of the cases. In the time of diagnosis or writing this report our patient had spermatocytic tumor without known metastases. Follow-up was ten months.

Tumori zametnih stanica testisa relativno su rijetka maligna bolest koja čini 1% svih zloćudnih tumora i 5% svih tumora urološkog sustava. Međutim, to je najčešća maligna bolest solidnih organa u muškaraca između 15 i 35 godina. Prema najnovijoj klasifikaciji Svjetske zdravstvene organizacije (SZO, engl. WHO) iz 2016. godine, tumori testisa se dijele u tumore zametnih stanica nastale iz neoplazije *in situ*, tumore zametnih stanica koji nisu povezani s neoplazijom *in situ*, tumore spolnog tračka, tumore koji imaju elemente tumora zametnih stanica i spolnog tračka, hematolimfoidne tumore te ostale rijetke tumore testisa.¹ U Hrvatskoj su 2017. godine novodijagnosticirana ukupno 193 tumora testisa, od čega su 132 bila lokalizirana, 18 regionalno proširenih, 8 s udaljenim metastazama, dok je za 34 pacijenta stadij bolesti nepoznat. Stopa incidencije na 100.000 stanovnika iznosila je 9,7.²

Spermatocitni tumori su rijetka neoplazma testisa koja se pojavljuje u starijih muškaraca (medijan je 54 godine) te spadaju u grupu tumora zametnih stanica

koji nisu povezani s neoplazijom *in situ*, a u prethodnim klasifikacijama nazivani su spermatocitnim seminomima. Za razliku od ostalih tumora testisa, nisu povezani s kriptorhizmom. Podrijetlo spermatocitnih tumora je nepoznato, a misli se kako nastaju od stanica koje su sposobne sazrijevati barem do stadija spermatogonija-pahitena spermatocite. Mikroskopski je ovaj tumor dobro ograničen, okružen kapsulom te rijetko infiltrira paratestikularno meko tkivo. Sastoji se od tri tipa stanica, predominantno od stanica srednje veličine (15 do 20 μm), varijabilne količine guste eozinofilne citoplazme, često s finim granularnim kromatinom. Druga vrsta stanica su male stanice (6 do 8 μm), tamno obojenih jezgara te rijetke eozinofilne citoplazme.

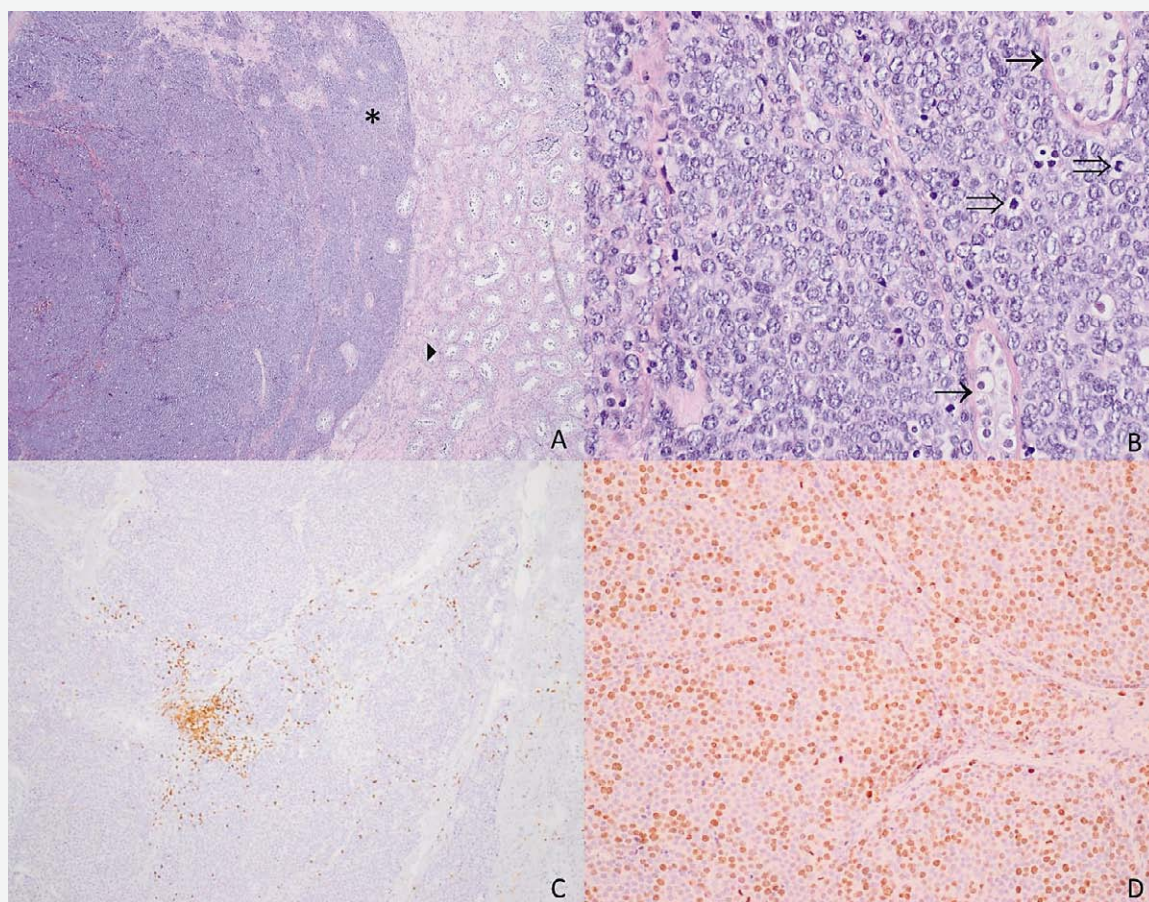
Adresa za dopisivanje:

Tonči Vodopić, dr. med., <https://orcid.org/0000-0001-8865-9130>

Odjel za patologiju, citologiju i sudsku medicinu, Opća bolnica Varaždin,

Ivana Meštrovića 1, 42000 Varaždin, e-pošta: tonci.vodopic1990@gmail.com

Primljeno 17. prosinca 2020., prihvaćeno 27. siječnja 2021.



SLIKA 1. MIKROSKOPSKI IZGLED TUMORA; A. 40x HE, MIKROSKOPSKI IZGLED OŠTRO OGRANIČENOG SPERMATOCITNOG TUMORA (*) PREMA OSTATNOM PARENHIMU TESTISA (4); B. 400x HE, NAJBROJNIJE SU STANICE SREDNJE VELIČINE S OVALNOM JEZGROM UZ LAKO UOČLJIVE MITOZE (P). MJESTIMICE SE VIDI PO KOJI ODRŽANI SJEMENI KANALIC (*) C. 40x LCA, OSKUDNI LIMFOCITNI INFILTRAT IMUNOHISTOKEMIJSKI POZITIVAN NA UOBIČAJENI LEUKOCITNI ANTIGEN (LCA); D. 200x Ki-67, TUMORSKE STANICE POKAZUJU VISOKU PROLIFERACIJSKU AKTIVNOST ODREĐENU S KI-67.

FIGURE 1. MICROSCOPIC TUMOR FEATURES; A. 40x HE, MICROSCOPIC FEATURES OF SHARPLY DEMARCATED SPERMATOCYTIC TUMOR (*) TO THE REST OF THE TESTICULAR PARENCHYMA (4); B. 400x HE, PREDOMINANT CELL TYPE IS OF MEDIUM SIZE WITH ROUND NUCLEI, NOTE CONSPICUOUS MITOSES (P) AND TWO SEMINIFEROUS TUBULES (*); C. 40x LCA, SCARCE LYMPHOCYTIC INFILTRATE IMMUNOHISTOCHEMICALLY POSITIVE FOR LEUKOCYTE COMMON ANTIGEN (LCA); D. 200x Ki-67, HIGH PROLIFERATION ACTIVITY OF TUMOR CELLS DEFINED BY KI-67.

Treći tip stanica su velike (80 do 100 μm), mononuklearne ili multinuklearne stanice okrugle, ovalne ili udubljene jezgre. Spermatocitni tumori rijetko daju metastaze te je orhidektomija terapija izbora.^{3,4}

Pregledom baze podataka naše ustanove od 1. siječnja 2000. do 31. ožujka 2020. godine pronašli smo 466 tumora zametnih stanica nastalih iz neoplazije *in situ*, 16 tumora strome i spolnog tračaka, 14 hematolimfoidnih tumora, 6 ostalih rijetkih tumora te 3 tumora zametnih stanica koji nisu povezani s neoplazijom *in situ*, odnosno spermatocitna tumora, od kojih jedan ovdje prikazujemo.

Prikaz bolesnika

Četrdesetsedmogodišnji muškarac krajem veljače 2020. godine dolazi na pregled zbog kvržice desnog

testisa koju palpira unazad sedam dana. Navodi da ne osjeća bolove u području skrotuma. Iz osobne anamneze saznaje se da je u djetinjstvu operirao ingvinalnu herniju. U statusu se palpira tvrda tvorba veličine do 2 cm u središnjem dijelu desnog testisa. Ultrazvučno i CT-om toraksa, gornjeg abdomena i zdjelice s intravenskim kontrastom u središnjem dijelu desnog testisa prikaže se relativno ograničena tvorba duljine do 17 mm, dok je lijevi testis homogene strukture parenhima. Bolesnik se hospitalizira na Klinici za urologiju KBC-a Sestre milosrdnice i učini se desnostrana ingvinalna orhidektomija. Na patohistološku analizu primljen je testis s funikulom. Sam testis bio je veličine 7 x 3 x 2 cm, dok je funikulus bio duljine 7 cm, a promjera do 2 cm. Na presjeku kroz testis nalazio se dobro ograničen, bjelkasti tumor promjera do 1,2 cm koji ne

probija kapsulu. Mikroskopski je opisani tumor građen od difuzne mase solidnih tumorskih stanica, gdje su najbrojnije stanice intermedijarne veličine, okruglih jezgara, fino granuliranog kromatina, nukleola koji se tek naziru te umjereno obilne citoplazme. Uz njih se mjestimično nalaze manje stanice, a samo ponegdje krupnije stanice okruglih do ovalnih jezgara, grubljeg kromatina, uz žarišno prominentne nukleole. Tumorske stanice žarišno pokazuju do pet mitoza na jedno veliko vidno polje. Opisane tumorske nakupine pregrađene su tankim vezivnim tračcima u kojima se mjestimice nalazi oskudni infiltrat mononukleara. Unutar samog tumora nalazi se nekoliko kanalića koji ne pokazuju drugih osobitih promjena. Neoplazije zametnih stanica *in situ* se ne vidi. Spermatoцитogeneza je održana, a u okolnom parenhimu testisa ne vidi se drugih osobitih promjena. Tumorske stanice ne probijaju tuniku niti zahvaćaju rete, epididimis niti funikulus. Imunohistokemijske reakcije na sve učinjene markere (calretinin, CD3, CD20, CD30, CD68, CD99, CD117, CD138, CK-PAN, desmin, inhibin, LCA, melan A, PLAP, SMA, synaptophysin, OCT 3/4) negativne su, a proliferacijska aktivnost mjerena s Ki-67 iznosi oko 50%. Na temelju dostupnih kliničkih podataka, histološke slike i imunohistokemijske analize zaključeno je da se radi o spermatoцитnom tumoru (slika 1).

Rasprava

Spermatoцитni tumor testisa prvi je opisao Masson 1946. godine. Klinički i patološki je različit entitet od seminoma i ostalih tumora zametnih stanica te nije opisan u normalnim ovarijima, niti drugim ekstragonadnalnim sijelima. U literaturi postoji samo jedan slučaj opisan u disgenetičkim gonadama fenotipske žene, koja je uz to imala i gonadoblastom.⁵ Potječe od premejotičkih zametnih stanica^{6,7} te zahvaća starije muškarce, dok je najmlađi opisani pacijent imao 19 godina.⁸ Naš pacijent je muškarac u dobi od 47 godina.

Neseminomski tumori (koriokarcinomi, embrionalni karcinomi, tumori žumanjčane vreće i teratomi) izražavaju varijabilne količine hipermetiliranih fragmenata DNA, što se inače događa i u tumorima drugih sijela, dok se kod seminoma to ne događa. Uz to, u seminomima ne dolazi do metilacije CpG otoka unutar DNA. Imajući na umu da oba podtipa potječu od primordijalne spolne stanice, epigenetske razlike odražavaju normalni razvojni prijelaz primordijalne spolne stanice s podmetiliranog na normalno metilirani genom. Za normalan razvoj potrebno je regulirati metilaciju genoma, a prema tome nesposobnost stanica neoplazije *in situ* seminoma da pravilno reguliraju metilaciju genoma onemogućuje diferencijaciju stanica, dok sposobnost metilacije genoma stanica neoplazije *in situ* neseminomskih tumora omogućuje aberantnu diferencijaciju.⁹ Ovakva istraživanja nisu pro-

vedena na spermatoцитnim tumorima te o statusu metilacije njihovoga genoma nema podataka.

Spermatoцитni tumori razlikuju se od seminoma i drugih tumora zametnih stanica po tome što imaju bolju prognozu (osim tumora sa sarkomatooidnom transformacijom), češće se pojavljuju u starijoj životnoj dobi, imaju nešto veću učestalost bilateralnog pojavljivanja od seminoma, nisu povezani s nespuštenim testisima, nemaju elemenata drugih tumora zametnih stanica, niti neoplazije *in situ*, imaju raznolikiju staničnu morfoloiju od seminoma te im tipično nedostaje upalna reakcija strome.¹⁰ Kriptorhizam je poznat kao faktor rizičnosti u nastanku tumora zametnih stanica testisa^{10,11}, ali nije rizični faktor nastanka spermatoцитnog tumora i u korelaciji je s odsutnošću neoplazije *in situ* zametnih stanica. Opisani pacijent nije imao nespuštene testise, ali u anamnezi navodi da je operirao ingvinalnu herniju u djetinjstvu. Tumorske stanice spermatoцитnog tumora rastu u nakupinama i nodulima, često u odvojenim širokim i edematoznim fibrovaskularnim tračcima. Delikatne fibrozne septe, kakve se vide kod seminoma, rijetko su fokalno videne. Upadljiv upalni infiltrat limfocita i granulomatozna upala karakteristični su za seminome i uobičajeno su odsutni kod spermatoцитnih tumora. U našem su slučaju nakupine tumorskih stanica pregrađene tankim vezivnim tračcima u kojima se nalazio oskudni infiltrat mononukleara. Iako je to rijetkost, Rong i sur. u prikazu 85 slučajeva opisuju da se prominentni limfocitni infiltrat vidio u manjem broju slučajeva.⁴ Histološki su tipično vidljiva 3 tipa stanica, predominantno stanice srednje veličine (15 do 20 μm), varijabilne količine guste eozinofilne citoplazme, često s finim granularnim kromatinom. Druga vrsta stanica su male stanice (6 do 8 μm), tamno obojenih jezgara te rijetke eozinofilne citoplazme. Treći tip stanica su velike (80 do 100 μm), mononuklearne ili multinuklearne stanice okrugle, ovalne ili udubljene jezgre. Spermatoцитni tumori rijetko daju metastaze te je orhidektomija terapija izbora.^{2,4}

Spermatoцитni tumori su imunohistokemijski negativni na sve uobičajene markere tumora zametnih stanica uz iznimku CD117 koji može biti pozitivan u oko 40% ovih tumora.¹² Spermatoцитni tumor koji prikazujemo u ovom članku također je bio imunohistokemijski negativan na testirane markere uključujući PLAP, OCT3/4, CD30, kao i CD117.

U dijagnostici tumora testisa u prvom redu se koristi ultrazvuk koji ima gotovo stopostotnu osjetljivost, dok se za evaluaciju stadija bolesti upotrebljava kompjuterizirana tomografija (CT). Ultrazvučno se tumori testisa tipično prikazuju kao hipoehogene lezije s protokom krvi.¹³

Patohistološka diferencijalna dijagnoza spermatoцитnog tumora (osim rijetkih slučajeva sarkoma) uk-

ljučuje tri neoplazme: seminom, embrionalni karcinom¹⁴ i limfom¹⁵.

Spermatocitni tumor od seminoma razlikuje češća pojavnost kod starijih muškaraca, pojavljivanje samo u potpuno spuštenim testisima, nenastajanje u ovarijima¹⁶ te nepojavljivanje u ekstragonadnim sijelima bez zahvaćanja testisa. Serumski markeri uobičajeno nisu povišeni.¹⁷ Histološka, odnosno imunohistokemijska razlika jest nedostatak fibrozne strome, limfocitne ili granulomatozne stromalne reakcije, obilnog glikogena, pozitiviteta na PLAP i OCT 3/4 te intratubularne neoplazije zametnih stanica.¹⁸

Limfomi testisa također se pojavljuju u starijoj populaciji, ali češće su bilateralni nego spermatocitni tumori. Histološki, limfomi imaju relativno monotonu staničnu populaciju bez čipkastog kromatina te se stoga mogu zamijeniti za monomorfni tip spermatocitnog tumora koji raste u nakupinama velikih stanica, okruglih jezgara i prominentnih jezgrića s učestalim mitozama, ali je za razliku od limfomskih stanica negativan na LCA.¹⁹

Embrionalni karcinomi se pojavljuju kod mlađih odraslih i tipično se prezentiraju kao palpabilna masa u testisu. Otprilike 40% pacijenata prilikom postavljanja dijagnoze ima udaljene metastaze. Tipovi rasta su solidni, žljezdani, tubularni i papilarni te se ne vide tri tipa stanica kao kod spermatocitnih tumora. Granice stanica su nejasno definirane te se nalaze žarišta koagulacijske nekroze. Ovi tumori imaju visoku mitotsku aktivnost, a imunohistokemijski su stanice pozitivne na CD30, PLAP i citokeratine.

Spermatocitni tumori veoma su rijetki i njihova dijagnoza može predstavljati klinički izazov te je u ovom radu prikazan pregled dosadašnjeg znanja o tom entitetu.

LITERATURA

- Moch H, Cubilla AL, Humphrey PA, Reuter VE, Ulbright TM. The 2016 WHO Classification of Tumours of the Urinary System and Male Genital Organs-Part A: Renal, Penile, and Testicular Tumours. *Eur Urol.* 2016 Jul;70(1):93–105.
- Hrvatski zavod za javno zdravstvo, Registar za rak Republike Hrvatske. Incidencija raka u Hrvatskoj 2017. Bilten 42, Zagreb, 2020.
- Bindu AR, Bindu R, Rathod SG. Spermatocytic seminoma review. *Indian J Appl Res.* 2018;8(2):32–3.
- Hu R, Ulbright TM, Young RH. Spermatocytic Seminoma: A Report of 85 Cases Emphasizing Its Morphologic Spectrum Including Some Aspects Not Widely Known. *Am J Surg Pathol.* 2019 Jan;43(1):1–11.
- Gru AA, Williams ES, Cao D. Mixed gonadal germ cell tumor composed of a spermatocytic tumor-like component and germinoma arising in gonadoblastoma in a phenotypic woman with a 46, XX peripheral karyotype: report of the first case. *Am J Surg Pathol.* 2017 Sep;41(9):1290–1297.
- Waheeb R, Hofmann MC. Human spermatogonial stem cells: a possible origin for spermatocytic seminoma. *Int J Androl.* 2011 Aug;34(4 Pt 2):e296–305; discussion e305.
- Reuter VE. Origins and molecular biology of testicular germ cell tumors. *Mod Pathol.* 2005 Feb;18 Suppl 2:S51–60.
- Carriere P, Baade P, Fritschi L. Population based incidence and age distribution of spermatocytic seminoma. *J Urol.* 2007 Jul;178(1):125–8.
- Boccellino M, Vanacore D, Zappavigna S, Cavaliere C, Rossetti S, D'Aniello C i sur. Testicular cancer from diagnosis to epigenetic factors. *Oncotarget.* 2017 Sep 18;8(61):104654–104663.
- Swerdlow AJ, Higgins CD, Pike MC. Risk of testicular cancer in cohort of boys with cryptorchidism. *BMJ.* 1997 May 24;314(7093):1507–11.
- Møller H, Cortes D, Engholm G, Thorup J. Risk of testicular cancer with cryptorchidism and with testicular biopsy: cohort study. *BMJ.* 1998 Sep 12;317(7160):729.
- Looijenga L, Van der Kwast TH, Grignon D, Egevad L, Kristiansen G, Kao CS i sur. Report From the International Society of Urological Pathology (ISUP) Consultation Conference on Molecular Pathology of Urogenital Cancers, IV: Current and Future Utilization of Molecular-Genetic Tests for Testicular Germ Cell Tumors. *Am J Surg Pathol.* 2020 Jul;44(7):e66–e79.
- Stevenson SM, Lowrance WT. Epidemiology and Diagnosis of Testis Cancer. *Urol Clin North Am.* 2015 Aug;42(3):269–75.
- 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 May;38(5):689–97.
- Ferry JA, Harris NL, Young RH, Coen J, Zietman A, Scully RE. Malignant lymphoma of the testis, epididymis, and spermatic cord. A clinicopathologic study of 69 cases with immunophenotypic analysis. *Am J Surg Pathol.* 1994 Apr;18(4):376–90.
- Xu N, Li F, Tian R, Shao M, Liu L, Guo K. A rare case of bilateral sequential spermatocytic seminoma. *World J Surg Oncol.* 2013 Aug 6;11(1):175.
- Chung PW, Bayley AJ, Sweet J, Jewett MA, Tew-George B, Gospodarowicz MK, et al. Spermatocytic seminoma: a review. *Eur Urol.* 2004 Apr;45(4):495–8.
- Jha RK, Mathur S, Saidha NK. A case of spermatocytic seminoma in young individual. *Med J Armed Forces India.* 2018 Jul;74(3):276–9.
- Cummings OW, Ulbright TM, Eble JN, Roth LM. Spermatocytic seminoma: an immunohistochemical study. *Hum Pathol.* 1994 Jan;25(1):54–9.