

Testicolo

Tumori

Tipologie di preparato

- Biopsie testicolari
- Escissioni dei campioni (molto raramente in caso di indicazioni speciali)
- Orchiectomie

Aspetti generali e preanalisi

Circa il 90% dei tumori testicolari sono tumori a cellule germinali e tra questi il 25–50% sono tumori a cellule germinali misti. Le cellule tumorali di un seminoma sono spesso discoesive e possono facilmente comportare una disseminazione delle cellule tumorali artificiale. È essenziale che questo fenomeno sia preso in considerazione nell'elaborazione e nella valutazione per evitare una categorizzazione errata degli stadi. I preparati dell'orchiectomia di solito richiedono una fissazione in formalina al 10% per 24 ore. Poiché la soluzione della fissazione penetra il tessuto attraverso le tonache albuginee molto lentamente, un'incisione del preparato è molto utile per ottenere una fissazione ottimale. Questa dovrebbe essere eseguita partendo dal margine laterale del testicolo verso l'epididimo.

In caso di tumore, le orchiectomie vengono effettuate attraverso un accesso inguinale e comprendono la tunica, il testicolo, l'epididimo e il funicolo spermatico. Nel caso di un accesso scrotale in presenza di patologie benigne (ad esempio, la necrosi testicolare), viene effettuata la resezione del testicolo, dell'epididimo e di piccola parte del funicolo spermatico. Le orchiectomie sottocapsulari vengono eseguite raramente nell'ambito dell'ablazione ormonale per la terapia del carcinoma alla prostata.

Le biopsie e le resezioni testicolari parziali non richiedono alcuna incisione prima della fissazione. In particolare, le escissioni dei campioni del testicolo non devono essere incise, poiché la valutazione del margine di resezione chirurgica può essere rilevante.

Informazioni cliniche

- Distopia/Preintervento testicolare
- Marcatori tumorali prima dell'intervento (AFP, beta-HCG, LDH)
- Risultati della stadiazione, se presenti

Macroscopia

Tipologia del campione (biopsia, nucleato tumorale, preparato della semicastrazione senza/con tonache albuginee e funicolo spermatico)
Indicazione del lato

Biopsie

- Fissativo
- Numero di biopsie
- Dimensioni
- Colore

Nucleato tumorale

- Dimensioni e peso
- Contorno
- Consistenza e colore

Preparato della semicastrazione

- Peso
- Grandezza del testicolo in 3 dimensioni, lunghezza del funicolo spermatico, ognuna in cm
- Descrizione dell'epididimo, indicazione delle dimensioni in cm

Stato del tessuto:

- Nativo / fissato in formalina / fissazione speciale
- Intatto / inciso
- Funicolo spermatico aderente / separato

Superficie:

- Protuberanze
- Marcatura vascolare
- Progresso tumorale

Superficie sezionata:

- Dimensioni del tumore in cm (su tre livelli)
- Localizzazione del tumore nel testicolo (limite superiore/parte centrale/limite inferiore)
- Monocentrico / multicentrico
- Colore, consistenza e contorno
- Relazione con il tessuto circostante (infiltrazione della tunica albuginea / tunica vaginale / rete testicolare / epididimo / funicolo spermatico / margine del tessuto resecato)
- Parenchima residuo / tunica / epididimo / funicolo spermatico

Trattamento/Recisione**Preparato della semicastrazione**

Laminazione completa del funicolo spermatico e del testicolo.

- 1 blocco per margine di resezione e dalla parte centrale del funicolo spermatico.
- 1 blocco per ogni dimensione del tumore (almeno 3), prestare attenzione alle aree diverse a livello macroscopico (solida, cistica,
- emorragica, colori diversi; tutti questi aspetti devono essere rappresentati).

- Relazione del tumore rispetto alla rete testicolare, all'epididimo e al funicolo spermatico
- 1 blocco dall'area circostante al tumore
- 1 blocco di tessuto testicolare senza tumore
- 1 blocco dalla transizione testicolo/epididimo
- 1 blocco dalla transizione testicolo/funicolo spermatico
- Conservare il materiale residuo almeno fino alla chiarificazione della condizione del marcatore sierologico

Colorazioni

- HE
- Eventuali esami immunohistochimici:
 - Marcatore endoteliale per il rilevamento delle infiltrazioni vascolari
 - Frazione del Ki67 come fattore di rischio per il non-seminoma I stadio,
 - Marcatore per la subtipizzazione istologica: alfa-fetoproteina, beta-HCG, PLAP, CD117, cheratina, CD30, Oct4, ecc.

Relazione

- Tipo di tessuto asportato/resecato
- Tipo di tumore istologico secondo l'OMS (in caso di tumore a cellule germinali miste la percentuale dei componenti viene stimata in %) incluso:
 - Dimensioni del tumore
 - Relazione con gli organi confinanti, la rete testicolare e il funicolo spermatico
 - Infiltrazioni vascolari (vasi sanguigni / linfatici), nel caso di tumori a cellule germinali misti, specificare quale componente
 - Esami supplementari immunohistochimici, se eseguiti
 - Margini della resezione (in caso di enucleati), margine di resezione del funicolo spermatico (in caso di orchietomia)
 - Stadiazione tumorale secondo la classificazione pTNM
 - Risultati rilevanti delle strutture resecate rimanenti, in particolare del tessuto testicolare residuo (cicatrici, neoplasia delle cellule germinali in situ, atrofia tubulare e spermatogenesi, microlitiasi, cellule di Leydig, infiammazione granulomatosa, ecc.) e del funicolo.

Biopsie in caso di infertilità / neoplasia delle cellule germinali in situ

Aspetti generali / preanalisi

Il campionamento di biopsie testicolari ai fini del rilevamento di una neoplasia delle cellule germinali in situ (Germ cell neoplasia in situ, GCNIS), del testicolo controlaterale nell'ambito di un'orchietomia è stato oggetto di dibattiti e controversie e, all'interno delle linee guida attuali, indicato come facoltativo. In questo caso, per rilevare una GCNIS, le biopsie testicolari possono essere fissate in formalina. È possibile anche eseguire la fissazione in soluzione di Bouin, con fissativo Zenzer o Stieve, anche se non è assolutamente necessario.

Le biopsie testicolari effettuate per l'analisi della fertilità non devono essere fissate in formalina, poiché ciò non consente di preservare in modo ottimale l'epitelio germinativo a causa di artefatti di contrazione e non permette una valutazione affidabile della spermatogenesi. L'European Germ Cell Cancer Consensus Group raccomanda la fissazione in soluzione di Bouin o Stieve. È possibile eseguire anche la fissazione con glutaraldeide e la successiva tecnica a sezione semi-sottile, ma tecnicamente sono molto più complesse; su questo materiale non è possibile effettuare gli esami immunohistochimici eventualmente necessari.

Informazioni cliniche

Spermiogramma, distopia / preintervento testicolare, ormoni (FSH / LH / PRL / testosterone), analisi dei cromosomi

Macroscopia

- Dimensioni del campione e colori
- Percentuale di tunica rispetto al parenchima
- Tipologia di fissazione

Recisione

- Cave: le forze meccaniche portano molto rapidamente alla disorganizzazione dell'epitelio germinativo e alla frantumazione degli artefatti
- Rispettare il livello di incorporazione (tunica lateralmente)

Colorazioni

- H&E
- PAS
- Eventualmente colorazione tricromica di Masson (per problemi di fertilità).
- Immunohistochimica (per la rappresentazione di un GCNIS):
 - OCT 3/4 (marcatore più sensibile)
 - D2-40 e PLAP (leggermente meno sensibili)

Relazione

- Tipo di biopsia (biopsia con punzone, biopsia chirurgica)
- Numero di tubuli seminiferi valutabili
- Stato pre/post-puberale
- Fibrosi dei tubuli, lume preservato: sì/no
- Livello qualitativo e quantitativo degli spermatozoi / della spermatogenesi
- In caso di arresto spermiogenetico indicarne lo stadio di maturazione.
- Numero di cellule del Sertoli/rapporto con la spermatogenesi: sindrome a sole cellule del Sertoli?
- Neoplasia delle cellule germinali in situ intratubulare: sì/no
- Cellule di Leydig: micronoduli sì/no
- Infiammazione tubolare / interstiziale
- Microlitiasi sì/no
- Patologia vascolare (se presente)
- Se richiesto dal medico, commentare la rilevanza dei risultati per quanto riguarda la fertilità spontanea o tecnicamente assistita (aspirazione degli spermatozoi / dello spermatoide dai testicoli o dall'epididimo) (TESE)

Le questioni principali nella valutazione delle biopsie testicolari nell'ambito delle terapie per la fertilità sono la presenza o l'assenza di spermatozoi e l'esclusione di una neoplasia delle cellule germinali in situ. Se richiesto a livello clinico, il grado di atrofia testicolare può essere indicato in modo più dettagliato. Esistono diversi sistemi di classificazione per i risultati standardizzati. In Svizzera, ad esempio, è stata sviluppata la classificazione Sigg e Hedinger:

I.	Atrofia ridotta con spermatogenesi preservata, tuttavia una riduzione degli spermatozoi per sezione trasversale tubulare <10
II.	Atrofia moderata con arresto della spermatogenesi allo stesso livello degli spermatiti (IIa), spermatoцитi (IIb) o spermatozoi (IIc)
III.	Atrofia grave con solo alcuni spermatozoi sporadici e residui
IV.	Sindrome a sole cellule del Sertoli senza rilevamento di cellule germinali
V.	Fibrosi tubolare completa senza rilevamento dei componenti cellulari

Classificazione descrittiva della spermatogenesi (secondo lo studio McLachlan et al.)	
Biopsia testicolare normale	Spermatogenesi completamente preservata in tutta la biopsia e interstizio normale
Ipospermatogenesi	Tutti gli stadi della spermatogenesi sono presenti, ma ridotti in livelli diversi. Include anche modelli che mostrano i singoli tubuli con solo cellule di Sertoli senza spermatogenesi residua.
Arresto delle cellule germinali	Arresto totale della maturazione su un unico livello. Se singoli spermatozoi non sono presenti da nessuna parte, il risultato dovrebbe essere descritto come "ipospertogenesi grave" e non come arresto delle cellule germinali.
Sindrome a sole cellule del Sertoli	In tutti i tubuli non sono più presenti le cellule germinali ad esclusione di quelle del Sertoli.
Ialinizzazione del tubulo	Tubuli senza cellule germinali o di Sertoli, fibrosi peritubolare e materiale propagato simile alla membrana basale.
Neoplasia delle cellule germinali in situ	Cellule maligne preinvasive.
Testicolo immaturo (prepuberale)	Tubuli con cellule germinali o di Sertoli immature (gonociti o spermatogoni), i tubuli non possiedono lume, e nell'interstizio è presenti un numero esiguo o inesistente di cellule di Leydig. Raramente negli adulti, ma spesso nell'ipogonadismo ipogonadotropo.

Riferimenti

Bazzi,WM, Raheem,OA, Stroup,SP, Kane,CJ, Derweesh,IH, Downs,TM Partial Orchiectomy and Testis Intratubular Germ Cell Neoplasia: World Literature Review. *Urol Ann* 3: 115-118 (2011)

Berney, D. M., Theaker, J., Verill, C. Standards and datasets for reporting cancers. Dataset for the histological reporting of testicular neoplasms. The Royal College of Pathologists (2014) <https://www.rcpath.org/resourceLibrary/dataset-for-the-histological-reporting-of-testicular-neoplasms.html>

Berney,DM Update on Testis Tumours. *Pathology* 44: 419-426 (2012)

Beyer,J, Albers,P, Altena,R, Aparicio,J, Bokemeyer,C, Busch,J, Cathomas,R, Cavallin-Stahl,E, Clarke,NW, Classen,J, Cohn-Cedermark,G, Dahl,AA, Daugaard,G, De,GU, De,SM, De,WM, De,WR, Dieckmann,KP, Fenner,M, Fizazi,K, Flechon,A, Fossa,SD, Germa Lluch,JR, Gietema,JA, Gillissen,S, Giwercman,A, Hartmann,JT, Heidenreich,A, Hentrich,M, Honecker,F, Horwich,A, Huddart,RA, Kliesch,S, Kollmannsberger,C, Krege,S, Laguna,MP, Looijenga,LH, Lorch,A, Lotz,JP, Mayer,F, Necchi,A, Nicolai,N, Nuvér,J, Oechsle,K, Oldenburg,J, Oosterhuis,JW, Powles,T, Rajpert-De,ME, Rick,O, Rosti,G, Salvioni,R, Schrader,M, Schwyer,S, Sedlmayer,F, Sohaib,A, Souchon,R, Tandstad,T, Winter,C, Wittekind,C Maintaining Success, Reducing Treatment Burden, Focusing on Survivorship: Highlights From the Third European Consensus Conference on Diagnosis and Treatment of Germ-Cell Cancer. *Ann Oncol* 24: 878-888 (2013)

Cerilli,LA, Kuang,W, Rogers,D A Practical Approach to Testicular Biopsy Interpretation for Male Infertility. *Arch Pathol Lab Med* 134: 1197-1204 (2010)

Dohle,GR, Elzanaty,S, van Casteren,NJ Testicular Biopsy: Clinical Practice and Interpretation. *Asian J Androl* 14: 88-93 (2012)

Hanevik,HI, Isfoss,BL, Bergh,A, Friberg,M, Kahn,JA Improved Diagnostic Accuracy of Testicular Biopsies for Infertility Through Simplified Criteria and a Dedicated Pathologist. *Anal Quant Cytol Histol* 32: 214-218 (2010)

McLachlan,RI, Rajpert-De,ME, Hoei-Hansen,CE, de Kretser,DM, Skakkebaek,NE Histological Evaluation of the Human Testis--Approaches to Optimizing the Clinical Value of the Assessment: Mini Review. *Hum Reprod* 22: 2-16 (2007)

Schmoll,HJ, Jordan,K, Huddart,R, Pes,MP, Horwich,A, Fizazi,K, Kataja,V Testicular Seminoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for Diagnosis, Treatment and Follow-Up. *Ann Oncol* 21 Suppl 5: v140-v146 (2010)

Schmoll,HJ, Jordan,K, Huddart,R, Pes,MP, Horwich,A, Fizazi,K, Kataja,V Testicular Non-Seminoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for Diagnosis, Treatment and Follow-Up. *Ann Oncol* 21 Suppl 5: v147-v154 (2010)

Schmoll,HJ, Souchon,R, Krege,S, Albers,P, Beyer,J, Kollmannsberger,C, Fossa,SD, Skakkebaek,NE, de,WR, Fizazi,K, Droz,JP, Pizzocaro,G, Daugaard,G, de Mulder,PH, Horwich,A, Oliver,T, Huddart,R, Rosti,G, Paz,AL, Pont,O, Hartmann,JT, Aass,N, Algaba,F, Bamberg,M, Bodrogi,I, Bokemeyer,C, Classen,J, Clemm,S, Culine,S, de,WM, Derigs,HG, Dieckmann,KP, Flasshove,M, Garcia,dM, X, Gerl,A, Germa-Lluch,JR, Hartmann,M, Heidenreich,A, Hoeltl,W, Joffe,J, Jones,W, Kaiser,G, Klepp,O, Kliesch,S, Kisbenedek,L, Koehrmann,KU, Kuczyk,M, Laguna,MP, Leiva,O, Loy,V, Mason,MD, Mead,GM, Mueller,RP, Nicolai,N, Oosterhof,GO, Pottke,T, Rick,O,

Schmidberger,H, Sedlmayer,F, Siegert,W, Studer,U, Tjulandin,S, von der,MH, Walz,P, Weinknecht,S, Weissbach,L, Winter,E, Wittekind,C European Consensus on Diagnosis and Treatment of Germ Cell Cancer: a Report of the European Germ Cell Cancer Consensus Group (EGCCCG). *Ann Oncol* 15: 1377-1399 (2004)

Schweyer, S., Wittekind C. Anleitung zur pathologisch-anatomischen Diagnostik von Hodentumoren des Bundesverbandes Deutscher Pathologen e. V. und der Deutschen Gesellschaft für Pathologie e. V. (2014) <https://www.pathologie.de/fachinfos/nachschlagewerke-handbuchreihe/handbuch-leitlinien-pathologie/>

Sigg C. [Classification of tubular testicular atrophies in the diagnosis of sterility. Significance of the so-called "bunte Atrophie"]. *Schweiz Med Wochenschr.* 1979; 109:1284-93.

Ulbricht, TM, Tickoo, SK, Berney, DM, Srigley, JR 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* 38: e50-e59 (2014)

Ulbricht, TM Germ Cell Tumors of the Gonads: a Selective Review Emphasizing Problems in Differential Diagnosis, Newly Appreciated, and Controversial Issues. *Mod Pathol* 18 Suppl 2: S61-S79 (2005)

Vogt, AP, Chen, Z, Osunkoya, AO Rete Testis Invasion by Malignant Germ Cell Tumor and/or Intratubular Germ Cell Neoplasia: What Is the Significance of This Finding? *Hum Pathol* 41: 1339-1344 (2010)

Yilmaz, A, Cheng, T, Zhang, J, Trpkov, K Testicular Hilum and Vascular Invasion Predict Advanced Clinical Stage in Nonseminomatous Germ Cell Tumors. *Mod Pathol* 26: 579-586 (2013)

Autori:

P. Bode, R. Grobholz
Novembre 2017