

Svensk Förening för Patologi – Svensk Förening för Klinisk Cytologi			
Dokumentnamn Testistumörer		Dok. nr. *	
Framtagen av URO-KVAST	Utgåva 2025	Fastställt 2025-**-**	Sidor: 24

Riktlinjer för omhändertagande och besvarande av testistumörer utformade av Kvalitets- och standardiseringsgruppen inom Svensk förening för Patologi (KVAST).

Innehåll

1. Klinisk bakgrundsinformation.....	1
2. Anvisningar för provtagarens hantering av provet.....	5
3. Anamnestisk remissinformation.....	5
4. Utskrifningsanvisningar.....	5
5. Analyser.....	6
6. Rekommenderade klassifikationssystem.....	7
7. Information i remissens svarsdel.....	8
8. SNOMED-koder.....	9
9. Övrigt.....	11
10. Referenser.....	12
Appendix 1. Tumörtyper - beskrivning.....	13
Appendix 2. Immunhistokemi.....	19
Appendix 3. Förslag på svarsmall för testistumörer.....	23

1. Klinisk bakgrundsinformation

Varje år diagnostiseras cirka 350-375 män i Sverige med testistumör, vilket gör denna cancerform till den vanligaste bland män mellan 20 och 40 år. I 95% av fallen utgår testistumörer från könszellerna och benämns germinalcellstumörer (GCT). De återstående 5% utvecklas antingen från de primitiva könssträngarna, som Sertoliceller, eller från gonadstromat, som Leydigceller. GCT är i nio av tio fall associerad med germinalcellsneoplasi in situ (GCNIS), och merparten utgör maligna tumörer med potential att metastasera.

På terapeutiska grunder klassificeras GCT i seminom och non-seminom. Seminom utgör drygt hälften och definieras av rent seminom utan andra tumörkomponenter och en normal nivå av

serum-alfa-fetoprotein (AFP). Non-seminom, vilka utgör den återstående andelen, är antingen rena former av andra tumörtyper (embryonal cancer, choriocarcinom, gulesäckstumör, teratom) eller oftare en blandning av dessa. En tredjedel av blandtumörer innehåller även en seminomkomponent. Medelåldern hos män som diagnostiseras med seminom och non-seminom är 39 respektive 31 år.

Bland äldre män är lymfom den vanligaste tumören i testis, följt av spermatocytisk tumör.

Rena former av teratom indelas i postpubertala och prepubertala teratom. Postpubertala teratom är maligna GCT som är associerade med GCNIS, medan prepubertala teratom är benigna och inte associerade med GCNIS. Ett prepubertalt teratom kan förekomma även hos en vuxen patient och betraktas då oftast som en kvarstående lesion från ung ålder.

Trots att många patienter har metastaserad sjukdom vid diagnos, är prognosen för testikelcancer mycket god. Den 5-åriga relativa överlevnaden i Sverige är 98%.

Klinisk stadieindelning

Tumörmarkörer i serum (AFP, b-hCG and LDH) efter genomförd orkidektomi är viktiga för klinisk stadieindelning. Om värdena är förhöjda före orkidektomi men normaliserade efter operation, talar det emot metastas.

Kliniskt stadium I - tumör utan metastas.

Kliniskt stadium II - metastas till lymfkörtlar nedom diafragma/abdominala eller pelvina lymfkörtlar.

Kliniskt stadium III - metastas till lymfkörtlar ovan diafragma.

Kliniskt stadium IV – fjärrmetastasering.

Behandlingsstyrande faktorer och prognos

Histologiska riskfaktorer som är av betydelse för val av behandlingsstrategi efter genomförd orkidektomi skiljer sig mellan seminom och non-seminom. Generellt föreligger god prognos, särskilt bland patienter i kliniskt stadium I, där i princip alla botas.

Seminom

Vid diagnos är cirka 80% av patienterna i kliniskt stadium I.

Behandlingsstyrande, oberoende riskfaktorer:

- Tumörstorlek >4 cm
- Tumörinväxt i stromat i rete testis.

Lymfovaskulär invasion (LVI) ses som en riskfaktor, men är inte direkt styrande för behandlingsval.

Swenoteca (Swedish and Norwegian Testicular Cancer Group) registrerar inväxt i stromat i rete testis, tumörstorlek och kärlinväxt, men det är enbart inväxt i stromat i rete testis och tumörstorlek som är behandlingsstyrande vid stadium I. Swenoteca önskar även att det i utlåtandet anges om det finns förekomst av tumörinvasion i hilär mjukvävnad eller inte. I nuläget är det ej

behandlingsstyrande.

Behandlingsstrategier efter orkidektomi innefattar för stadium I aktiv monitorering eller adjuvant kemoterapi (vid kliniska riskfaktorer). Strålterapi är idag mindre vanlig vid seminom.

Cirka 18% av patienterna får återfall under pågående aktiv monitorering. Ca 4% av patienter med "rena seminom" får återfall med non-seminom. Kemoterapi, operation eller strålterapi kan bli aktuellt vid återfall, beroende på sjukdomens spridning.

I gruppen kliniskt stadium I är sjukdomsspecifik överlevnad efter 15 år över 99%.

Non-seminom

Vid diagnos är cirka 60% av patienterna i kliniskt stadium I, medan resterande 40% har metastaser till lymfkörtlar eller andra organ (kliniskt stadium II - IV).

Behandlingsstyrande riskfaktorer:

- Lymfovaskulär invasion (vid blandtumör anges vilken komponent som är intravasal)

Hög andel embryonal cancer anses vara riskfaktor för ökad risk för återfall. Vid blandtumörer med embryonal cancer är det därför önskvärt att ange ungefärlig procentandel av total tumör, liksom dominerande tumörkomponent.

Vid stadium I är det enbart kärlinväxt som registreras i Swenoteca och är behandlingsstyrande.

Behandlingsstrategier efter orkidektomi innefattar för stadium I adjuvant kemoterapi (vid påvisad LVI) och antingen aktiv monitorering eller adjuvant kemoterapi (vid icke påvisad LVI). Adjuvant kemoterapi sänker recidivrisken med 90-95% för non-seminom. En tredjedel av patienterna får återfall under pågående aktiv monitorering, men risken varierar från 15–20% vid icke påvisad LVI, till upp till 50% vid påvisad LVI. Behandlingen för metastaserad non-seminom utgörs av kemoterapi. Kirurgi kan krävas för kvarvarande tumörer, oftast i buk eller lungor. För retroperitoneal lymfkörtelutrymning (RPLND), var god se nedan.

Majoriteten av patienterna botas, även inom gruppen med metastaser.

Könssträngs- och stromacellstumörer

Könssträngs- och stromacellstumörer karaktäriseras oftast av långsam tillväxt och indolent kliniskt förlopp. I vissa fall kan förloppet dock vara oförutsägbart och innebära metastasering till andra organ trots relativt beskedlig tumörmorfologi. Metastaser svarar generellt dåligt på kemoterapi och strålning vilket kan motivera RPLND (oavsett radiologisk metastasmistanke eller ej). Parametrar talande för aggressivt kliniskt förlopp utgörs av tumörstorlek, förekomst av nekros, nukleär atypi, lymfovaskulär invasion, invasiva/infiltrativa växtmönster och mitosantal/mm².

Retroperitoneal lymfkörteldissektion och behandling

Preoperativ diagnostik av testistumörer är huvudsakligen klinisk och radiologisk. Retroperitoneal lymfkörteldissektion (RPLND) görs terapeutiskt efter kemoterapi vid non-seminom om det finns resttumör. Rena teratom med malignitet av somatisk typ opereras med kompletterande RPLND.

Diagnostisk RPLND görs i undantagsfall (vid recidiv, negativa tumörmarkörer, dvs ingen förhöjd halt av tumörmarkörer i blodet som skulle tala för spridd sjukdom). Den diagnostiska bedömningen som är styrande för kontroll och fortsatt behandling är huruvida tumören är malign eller benign, GCT eller könssträngs-stromacellstumör.

Vid RPLND efter kemoterapi av GCT visar 40–50% enbart nekros, 40% visar teratom, 10% visar en blandning av maligna GCT komponenter som embryonal cancer eller gulesäckstumör och en liten andel visar malignitet av somatisk typ. Rena teratom metastaser behandlas oftast med enbart kirurgisk operation, medan patienter med andra kvarvarande GCT komponenter oftast behandlas med mer kemoterapi.

Fibros representerar ofta neoplastiskt stroma med ursprung i teratom eller gulesäckstumör. Spolcellerna i dessa områden är ofta positiva för cytokeratin.

Patienter som har malignitet av somatisk typ i metastaser responderar ofta dåligt på behandling för konventionell GCT. Vissa maligniteter av somatisk typ svarar på specifik kemoterapi som är effektiv för den specifika subtypen, vilket gör att det är viktigt med rätt diagnos av subtyp.

Ändringar av terminologi i WHO 2022 samt ändringar sedan senaste KVASt dok

I den nya WHO klassifikationen har den diagnostiska benämningen på primitiv neuroektodermal tumör (PNET) ändrats till *neuroektodermal tumör av embryonal typ*.

Termen "primitiv neuroektoderm" ersätts med *neuroektoderm av embryonal typ*.

Benämningen carcinoid i testis har uppdaterats till *testikulär neuroendokrin tumör (NET)*. De flesta testikulära NET har sitt ursprung i prepubertala teratom, som inte är associerade med GCNIS. Diagnosen GCNIS-associerad NET är fortfarande möjlig som "postpubertalt teratom med malignitet av somatisk typ".

Nya entiteter inom könssträngs- och stromacellstumörer:

- Signetring stromal tumör
- Myoid gonadal stromal tumör

Sertoliform cystadenom är nu inkluderad under sertolicellstumörer.

Vid seminom ange om det finns förekomst av tumörinvasion i hilär mjukvävnad eller ej.

I Appendix 1 återfinns kortfattade beskrivningar av olika tumörtyper.

2. Anvisningar för provtagarens hantering av provet

Operationspreparat skickas in färska eller i formalin. Som fixativ rekommenderas buffrad formalin 10% (formaldehyd 4%). Använd en volym motsvarande minst 10 gånger preparatvikten. Fixering sker 24–48 timmar.

Biopsi från kontralateral testis vid orchidektomi hanteras varsamt för att undvika klämningsartefakter och bör fixeras i formalin i ca 24 timmar.

3. Anamnestic remissinformation

Av remissen ska följande framgå:

- Patientens namn och personnummer.
- Remitterande enhet och läkare.
- Känd smittfara (HIV, HBV, HCV).
- Datum och tidpunkt när preparatet lagts i formalin om det inte skickas färskt.
- Adekvata uppgifter om sjukhistoria och undersökningsfynd inklusive serum tumörmarkörer, kliniska- och ultraljudsfynd.
- Uppgifter om vad operationsmaterialet i sin helhet omfattar med sidoangivelse.
- Antalet burkar skall anges på remiss. Numrering eller annan märkning på preparatburk ska överensstämma med remissuppgifter. (OBS! Ej märkning på locket).

4. Utskärningsanvisningar

Orchidektomi

Om operationspreparatet inkommer intakt och färskt till patologen kan en skiva från resektionsänden i funikeln skäras ut innan testis delas. För optimal fixering av tumörvävnad läggs ett snitt genom testikeln mot rete och epididymis. Vid misstanke om engagemang av resektionsytor bör dessa färgmarkeras före utskärning.

Mät funikeln och beskriv tunica vaginalis (notera ev hydrocele, adherenser). Mät testikeln, beskriv ytan.

Notera tumörens (eller tumörernas) lokalisation, storlek i mm och utseende på snittytan samt avgränsning mot omgivande strukturer, relation till rete testis, epididymis, tunica vaginalis och funikel.

Notera avvikande områden t ex med nekros eller ärrfibros inom "normal" testikelvävnad. Det sistnämnda kan representera en regredierad "utbränd" germinalcellstumör.

Bitar till mikroskopisk undersökning

Resektionsänden i funikeln för bedömning av radikalitet.

Bitar från tumören representerande samtliga makroskopiskt olika områden av tumören, inklusive områden med blödning då detta kan representera choriocarcinom. Tumörer ≤ 3 cm bör bäddas i sin helhet om de inte uppvisar en helt homogen snittyta. Från större tumörer bäddas minst 1 bit/cm av tumörens diameter. Gärna storsnitt av tumören (för att bedöma och kvantifiera tumörens olika komponenter), rete testis och epididymis, samt ev mot tunica vaginalis.

Bitar omfattande övergång mellan tumör och normal testis.

Tumörfri testisvävnad.

Representativa bitar tas från avvikande fibrotiska område. Om ingen tumör ses makroskopiskt bör hela det fibrotiska området bäddas.

Biopsi

Allt material bäddas.

Lymfkörtlar

Alla lymfkörtlar bäddas i sin helhet. Delade lymfkörtlar bäddas i en eller flera klossar medan odelade små lymfkörtlar kan bäddas tillsammans i en kloss.

5. Analyser

Snitten färgas med rutinfärgning och immunhistokemiska färgningar efter behov för fastställande av diagnos. Var god se Appendix 2 för immunhistokemi.

Biopsi från kontralateral testis undersöks med ett snitt som färgas med rutinfärgning och det rekommenderas att immunhistokemi (tex OCT3/4) görs som standard.

Lymfkörtlar undersöks med minst ett snitt.

6. Rekommenderade klassifikationssystem

För histologisk klassifikation ska senaste WHO-klassifikation användas: WHO Classification of Tumours Editorial Board. Urinary and male genital tumours. Lyon (France) International Agency for Research on Cancer; 2022. (WHO classification of tumours series, 5th ed.; vol. 8)

pTNM 2017 (Union for international cancer control, UICC)

T – Primärtumör – Patologisk klassifikation	
pT0	Ingen tumör
pTis	Germinalcellsneoplasi in situ (GCNIS)
pT1	Tumör inom testis och epididymis utan vaskulär/lymfatisk invasion. Tumören kan invadera tunica albuginea men inte tunica vaginalis.
pT2	Tumör inom testis och epididymis med vaskulär/lymfatisk invasion eller med tumörutbredning genom tunica albuginea med engagemang av tunica vaginalis.
pT3	Tumör infiltrerar funikel med eller utan vaskulär/lymfatisk invasion.
pT4	Tumör infiltrerar scrotum med eller utan vaskulär/lymfatisk invasion.

N – Regional lymfkörtlar	
pNX	Lymfkörtelstatus inte känt
pN0	Inga regionala lymfkörtelmetastaser
pN1	5 eller färre positiva körtlar med <2cm stor metastas
pN2	Metastas i körtel >2 – 5 cm eller fler än 5 metastaser ≤5cm eller extranodal tumörväxt.
pN3	Metastas >5 cm

M – Fjärrmetastasering	
MX	Fjärrmetastasering inte utredd
M0	Inga fjärrmetastaser
M1	Kända fjärrmetastaser
M1a	Metastaser i lunga eller icke regionala lymfkörtelmetastaser
M1b	Andra lokaler

Observera att det finns skillnader mellan det rekommenderade UICC och AJCC (American Joint Committee on Cancer) vad gäller pT1 och pT2, var god se WHO boken.

7. Information i remissens svarsdel

Orchidektomi

A. Makroskopisk beskrivning

Måttangivelser och beskrivning av förändringar enligt makroskopisk bedömning vid utskärningen. Eventuellt bitförteckning.

B. Mikroskopiutlåtande

Tumörtyp enligt WHO där samtliga förekommande tumörkomponenter anges. Procentandelen av de olika komponenterna vid blandtumörer är viktigt att ange, då det är prediktivt för återfallsrisken, speciellt procentandelen av embryonal cancer.

Tumörstadium enligt pTNM 2017, UICC.

Iakttagen kärlinvasion skall rapporteras, tveksamma fall ska verifieras med immunhistokemi. Vid blandtumör bör man ange vilken tumörtyp det är som ses intravasalt.

Tumör distribution (unifokal/multifokal) och tumörstorlek.

Tumörinfiltration i rete testis. Invasion i rete testis är den direkta invasionen av tumör i stromat i rete testis och innefattar inte pagetoid spridning av GCNIS i rete. Invasion av hilär mjukvävnad utgör en ännu större risk för återfall än invasion i rete testis. Testis hilum utgörs av rete testis och den hilära mjukvävnaden. Invasion av rete testis är i princip en förutsättning för att invasion i den hilära mjukvävnaden ska kunna förekomma.

Förekomst av GCNIS i omgivande testisparenkym skall rapporteras.

Förekomst av syncytiotrofoblaster bör anges.

Ärrfibros kan representera regredierad ”utbränd” tumör. Ange även om det finns områden med fibros i rena seminom och teratom då detta kan utgöra områden med regression, som kan ha representerat andra tumörtyper.

Radikalitetsbedömning görs alltid.

Förslag på svarsmall för orchidektomi återfinns i Appendix 3.

RPLND

Alla fraktioner besvaras var för sig med angivande av lokalisation.

Ange antalet lymfkörtlar för varje lokalisation med benigt fynd, teratom respektive viabel cancer. Om viabel tumör ange typ och procentandel samt marginal.

Ange största diameter på tumör i mm.

Ange om det finns förekomst eller avsaknad av periglandulär växt.

Ange om det finns nekros utan viabel tumör.

Sammanställ i diagnosen totalt antal lymfkörtlar med angivande av hur många lymfkörtlar med viabel cancer, teratom samt nekros.

8. SNOMED-koder

	SNOMED
Germinalcellstumörer deriverade från germinalcellneoplasi in situ	
Germinalcellsneoplasi in situ UNS	90642
Tumörer av en histologisk typ (rena former)	
Seminom	90613
Embryonal cancer	90703
Gulesäckstumör av postpubertal typ	90713
Choriocarcinom	91003
Teratom av postpubertal typ	90803
Teratom med somatisk typ malignitet	90843
Tumörer av mer än en histologisk typ (mixed)	
Mixed germinalcellstumör	90853
Germinalcellstumör av okänd typ	
Regredierad ”utbränd” germinalcellstumör	90801
Germinalcellstumörer icke deriverade från germinalcellneoplasi in situ	
Spermatocytisk tumör	90633
Teratom, prepubertal typ	90840
Dermoid cysta	90840
Epidermoid cysta	90840
Högt differentierad neuroendokrin tumör (monodermalt teratom)	82403
Mixed teratom och gulesäckstumör av prepubertal typ	90853
Gulesäckstumör av prepubertal typ	90713
Könssträngs- och stromacellstumörer	
Leydigcellstumör	86501
Malign leydigcellstumör	86503
Sertolicellstumör	86401

Malign sertolicellstumör	86403
Storcellig förkalkad sertolicellstumör	86421
Granulosacellstumör	
Adult granulosacellstumör	86201
Juvenil granulosacellstumör	86221
Thecom	86000
Fibrom	88100
Mixed könssträngs- och stromacellstumör	85921
Könssträngs- och stromacellstumör UNS	85911

För ytterligare koder v.g. se WHO boken:

WHO Classification of Tumours Editorial Board. Urinary and male genital tumours. Lyon (France) International Agency for Research on Cancer; 2022. (WHO classification of tumours series, 5th ed.; vol. 8)

9. Övrigt

a. Adresslista till deltagarna i KVASt-gruppen för uropatologi

Viktoria Gaspar
Medicinsk service, Laboratoriemedicin, Klinisk genetik, patologi och molekylär diagnostik
251 87 Helsingborg
Tel: 042 – 406 33 39
E-mail: Viktoria.Gaspar@skane.se

Christina Kåbjörn Gustafsson
Klinisk patologi
Tel: 0701 451953
E-mail: christina.kabjorngustafsson@gmail.com

Mehriban Yumer
Klinisk patologi, Universitetssjukhuset, 58185 Linköping
Tel: 01010 33698
E-mail: Mehriban.Yumer@regionostergotland.se

Anca Dragomir
Klinisk Patologi, Akademiska sjukhuset, 75185, Uppsala
Tel: 018 611 3836
Email: anca.dragomir@akademiska.se

Rita Pedersen
Klinisk patologi och cytologi, Hallands sjukhus Halmstad, 301 85 Halmstad
Tel: 035 131840
E-mail: rita.pedersen@regionhalland.se

Lorand Kis
Unilabs Capio S:t Görans klinisk patologi och cytologi, Vårdvägen 6, 11291 Stockholm
Tel: 0730410790
E-mail: lorand.kis@unilabs.com

Oskar Aspegren
Klinisk Patologi och Cancerdiagnostik
Karolinska Universitetssjukhuset
171 76 Solna
Tel: 072-4647396
E-mail: oskar.aspegren@regionstockholm.se

b. Klinisk organisation som granskat och godkänt dokumentet

KVASt-dokumentet är förankrat i SWENOTECA, Swedish and Norwegian Testicular Cancer Group.

10. Referenser

1. Amin BA, Edge SB, Greene FL et al, editors. AJCC cancer staging manual 8th ed. New York (USA): Springer, 2017.
2. Berney DM, Tickoo SK, editors. Chapter 6: Tumours of the testis. In: WHO Classification of Tumours Editorial Board. Urinary and male genital tumours. Lyon (France) International Agency for Research on Cancer; 2022. (WHO classification of tumours series, 5th ed.; vol. 8)
3. Berney D, Verrill C. Royal College of Pathologists Standards and datasets for reporting cancers - Dataset for histopathological reporting of testicular neoplasms. Version 4, May 2020. <https://www.rcpath.org/profession/guidelines/cancer-datasets-and-tissue-pathways.html> [hämtad 2024-12-1].
4. Brierley JD, Gospodarowicz MK, Wittekind C, et al, editors. TNM Classification of Malignant Tumours 8th ed. Oxford (UK): Wiley Blackwell; 2017
5. Colecchia M, Bertolotti A, Paolini B, et al. The Leydig cell tumour Scaled Score (LeSS): a method to distinguish benign from malignant cases, with additional correlation with MDM2 and CDK4 amplification. *Histopathology*. 2021;78(2):290-299. doi:10.1111/his.14225
6. Kvist K, Hildorf S, Clasen-Linde E, Cortes D, Thorup J. Germ cells positive for PLAP and c-Kit in 11-16 year old normal boys with ongoing spermatogenesis. *Pediatr Surg Int*. 2020;36(10):1249-1254. doi:10.1007/s00383-020-04725-w
7. Murugan P, Paner GP, Harik LR et al. College of American Pathologists Protocol for the Examination of Radical Orchiectomy Specimens From Patients With Malignant Germ Cell and Sex Cord-Stromal Tumors of the Testis. Version 4.2.0.0 sept 2023. <https://www.cap.org/protocols-and-guidelines/cancer-reporting-tools/cancer-protocol-templates> [hämtad 2024-12-1].
8. Ronchi A, Pagliuca F, Franco R. Testicular germ cell tumors: the changing role of the pathologist. *Ann Transl Med*. 2019;7(Suppl 6):S204. doi:10.21037/atm.2019.07.01
9. Ståhl O och Cohn-Cedermark, för Svenska nationella kvalitetsregistret för testikelcancer (STCR). Testikelcancer Årsrapport nationellt kvalitetsregister. Diagnosår: 2018 - 2022. Regionala cancercentrum i samverkan (RCC). 2022. <https://cancercentrum.se/samverkan/cancerdiagnoser/testikel/kvalitetsregister/> [hämtad 2024-12-1].
10. The SWENOTECA working group. SWENOTECA X A Cancer Care Program for Germ Cell Tumours. <https://www.swenoteca.org/> [hämtad 2024-12-1].
11. Ulbright TM, Tickoo SK, Berney DM, Srigley JR; Members of the ISUP Immunohistochemistry in Diagnostic Urologic Pathology Group. 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 Aug;38(8):e50-9. doi: 10.1097/PAS.0000000000000233.
12. Wagner T, Toft BG, Lauritsen J, Bandak M, Christensen IJ, Engvad B, Kreiberg M, Agerbæk M, Dysager L, Rosenvilde JJ, Berney D, Daugaard G. Prognostic Factors for Relapse in Patients With Clinical Stage I Testicular Seminoma: A Nationwide, Population-Based Cohort Study. *J Clin Oncol*. 2024 Jan 1;42(1):81-89. doi: 10.1200/JCO.23.00959.

Appendix 1. Tumörtyper - beskrivning

Germinalcellstumörer (GCT) indelas i två grupper, den ena är associerad med germinalcellsneoplasi in situ (GCNIS) medan den andra inte är det.

Germinalcellstumörer deriverade från GCNIS

Icke invasiva neoplasier

Germinalcellsneoplasi in situ

GCNIS karaktäriseras histologiskt av tubuli seminiferi som innehåller ett till flera cellager av atypiska, gonocytliknande germinalceller, vanligtvis i avsaknad av spermatogenes. Pagetoid spridning till tubuli med bevarad spermatogenes kan dock förekomma. GCNIS påvisas i majoriteten av testiklar med seminom och i nästan alla med non-seminom. I 4-5% av fallen påvisas GCNIS även i kontralateral testikelbiopsi. Tumörcellerna är positiva för OCT3/4, CD117, PLAP. Tubuli seminiferi med GCNIS kan ha trofoblastiska jätteceller i upp till 20% av fallen.

Intratubulärt seminom

Utgörs av total utfyllnad av tubuli seminiferi med neoplastiska celler (GCNIS celler) med obliterering av normala komponenter. Intratubulärt seminom ses i 30% av seminom och 15% av non-seminom.

Intratubulära non-seminom

Förekommer i 15% av testiklar med non-seminom och utgörs närmast enbart av embryonal cancer. Tubuli seminiferi är expanderade och ses ofta med nekros och förkalkning. Jämfört med GCNIS uppvisar tumörcellerna vid intratubulär embryonal cancer betydligt mer kärnpleomorfism, -trängsel och -överlappning. Liksom GCNIS är tumörcellerna positiva för OCT3/4 men i motsats till GCNIS är de positiva för CD30 och negativa för CD117.

Ibland ses syncytiotrofoblaster intratubulärt (intratubulär trofoblast). Intratubulär gulesäckstumör och intratubulärt teratom finns rapporterade men är sällsynta.

Invasiva tumörer

Seminom

Malign tumör som är den vanligaste GCT och utgör mer än 50% av dessa. I Sverige har ca 20% vid diagnos mer avancerat stadium än stadie I (vid stadium I är tumören begränsad till testikeln). Ett fåtal av patienterna debuterar med symtom från metastas.

Serum AFP (alfa-fetoprotein) är inte signifikant förhöjt vid seminom. Om AFP är signifikant förhöjt ger det klinisk diagnos av non-seminom och handläggs som det oavsett histopatologisk diagnos. I 10–20% av tumörerna finns förekomst av syncytiotrofoblaster och dessa patienter har förhöjt serum hCG (human chorionic gonadotropin), vanligtvis inte mer än 1000 mIU/mL. Serum LDH (laktatdehydrogenas) är förhöjt i ca 80% av patienter med avancerad sjukdom.

Det vanligaste växtmönstret är diffust med mellanliggande fibrösa septa med lymfocytinfiltrat. Mer ovanliga växtmönster inkluderar strängar, microcystiskt, tubuli liknande och signetringceller.

Lymfocytinfiltrat förekommer i de flesta fallen. Granulomatös inflammation ses i mer än hälften av fallen.

Differentialdiagnoser inkluderar bl a solitt växande embryonal cancer, solid gulesäckstumör, spermatocytisk tumör, sertolicellstumör och diffust storcelligt B-cellslymfom.

Prognosen är mycket god men beroende av TNM stadie.

Embryonal cancer (EC)

Malign tumör som utgörs av celler liknande embryonala stamceller. EC är den näst vanligaste GCT, men enbart upp till ca 4–16% är rena EC. Förhöjt AFP och hCG gör att andra GCT komponenter ska eftersökas. Dock kan syncytiotrofoblaster ses, resulterande i ökat hCG. LDH kan också vara ökat. De mest vanliga växtmönstren är solid, glandulär och papillär. Två eller flera växtmönster ses ofta. Där finns två typer av stroma, icke neoplastiskt och neoplastiskt och båda kan finnas i samma tumör. Rena EC är mer aggressiva än blandtumörer. Kärlinväxt ses ofta vid EC.

Gulesäckstumör, postpubertal typ

Malign tumör som oftast utgör en komponent i blandtumörer. Rena gulesäckstumörer utgör mindre än 1% av GCT. Det är stark korrelation mellan förekomst av gulesäckstumör och förhöjt serum AFP (ofta 100–1000 ng/ml). Två histopatologiska fynd som ofta ses är 1) intracytoplasmatiske och/eller extracellulära hyalina globules och 2) oregelbundna bandliknande intercellulära basalmembran depositioner. Det finns flertal olika mönster så som microcystisk-retikulärt, myxoitt, makrocystiskt, solitt, glandulärt/alveolärt, endodermalsinus/perivaskulärt, hepatoitt, papillärt, sarkomatoitt/spolcelligt, parietal och polyvesikulärt vitellint mönster.

Det är svårt att avgöra prognos då de flesta utgör komponent i blandtumörer.

Choriocarcinom

Malign GCT som utgörs av cytotrofoblaster, intermediära trofoblaster och syncytiotrofoblaster. Utgör upp till ca 6–18% av blandtumörer och är rena tumörer i mindre än 0,3%. Serum hCG är typiskt förhöjt och vid höga nivåer ses inte sällan gynekomasti. Klassisk bild är bifasisk med mononukleära trofoblaster och multinukleära syncytiotrofoblaster i en hemorragisk och nekrotisk bakgrund. Vaskulär invasion ses ofta. Ledigcellhyperplasi är ett vanligt fynd som är relaterat till ökat hCG.

Choriocarcinom är den mest aggressiva GCT.

Efter kemoterapi för GCT, med samtidig eller tidigare choriocarcinom komponent, kan cystisk trophoblastic tumör ses i metastaser.

Teratom, postpubertal typ

Malign GCT som utgörs av vävnad som representerar en eller flera germinalcellager (endoderm, mesoderm och ectoderm). Den kan utgöras enbart av väldifferentierad mogen vävnad eller ha omogen embryonal vävnad. Ses oftast hos yngre vuxna och rena tumörer utgör upp till ca 7% av GCT. Den finns som komponent i blandtumörer i upp till 50%. Teratom kan infiltrera i

paratestikulär vävnad och ha kärllinväxt. GCNIS ses i upp till 90% av fallen. I blandtumörer ses teratomkomponenten oftast tillsammans med gulesäckstumör och EC. I **metastaserande** blandtumörer där det finns teratomkomponent ses ofta efter kemoterapi kvarvarande teratom i lymfkörtelmetastaser, då de är resistenta mot kemoterapi och strålning. Kirurgi är den enda botande behandlingen. Om teratom är den enda komponenten i testis är prognosen bättre.

Det är viktigt att skilja mellan teratom av postpubertal typ och prepubertal typ, då prepubertal typ kan förekomma hos vuxna och de är benigna.

Teratom med malignitet av somatisk typ

Teratom som utvecklar en malign neoplasm med utseende som i andra organ så som carcinom och sarkom. Tumören ses i testis men oftare i metastaser, efter behandling med cisplatin. Utgör upp till ca 2,5–8% av GCT. För att tumören ska benämnas malignitet av somatisk typ ska den ha en ren population av atypiska mesenkymala eller epiteliala celler som upptar minst ett lågförstoringsfält (x4 objektiv, 5 mm i diameter). Tumören kan dock vara uppdelad med mellanliggande teratom eller annan GCT komponent och ”mindre stränga kriterier” kan användas då tumören kan utgöra mer än 5 mm i parallellt tagna snitt. Sarkom är vanligast och i mer än hälften av fallen ses rhabdomyosarkom. Vanligaste carcinomet är adenocarcinom. Även skivepitelcancer, neuroendokrin och lågt differentierat carcinom kan ses. Neuroektodermal tumör av embryonal typ (tidigare benämnd primitiv neuroektodermal tumör, PNET) är relativt vanlig.

Non-seminomatös germinalcellstumörer med mer än en histologisk typ

Blandtumör

Malign tumör med mer än en GCT komponent. Även om det finns en seminomkomponent klassas tumören som non-seminom och utgör majoriteten av alla non-seminom, mer än 70%. Vanligaste komponenterna är embryonal cancer, teratom, seminom eller gulesäckstumör.

Regredierad ”utbränd” germinalcellstumör

Tumör som har genomgått antingen partiell eller komplett regression med kvarvarande ärrliknande fibros. Utgör mindre än 5% av GCT. Presenterar sig ofta som metastaserad sjukdom. Innan ärrfibrosen bildas ses nekros med skuggor av tumörceller. Fynd som stödjer regredierad tumör i ärrområdet är lymfoplasmocytärt infiltrat, skuggor av hyaliniserade tubuli, ökad vaskularitet och/eller förekomst av hemosiderinofager. I periferin av ärret ses ofta atrofi och fibros av tubuli seminiferi samt GCNIS. Både seminom och non-seminom kan undergå spontan regression.

Germinalcellstumörer som inte är deriverade från GCNIS

Spermatocytisk tumör

Enligt tidigare nomenklatur spermatocytiskt seminom. Är en GCT som är deriverad från postpubertal typ av germinalceller. Utgör ca 1% av GCT. Medelåldern är ca 55 år. Det finns ingen association med GCNIS eller med kryptorkism. Serum tumörmarkörer är inte förhöjda. Tumören metastaserar sällan, enbart om det finns dedifferentiering till sarkom. Karakteristiskt ses tre celltyper som utgörs av små och intermediära celler samt spridda jätteceller som är en eller

multinukleära. Prominent lymfocytinfiltrat ses ej och granulomatös inflammation ses enbart sällan. Det ses ofta intratubulär växt. Vid sarkomatös dedifferentiering ses oftast rhabdomyosarkom eller odifferentierat sarkom med spolceller eller pleomorf bild. Det kan ske komplett sarkomatös dedifferentiering.

Teratom, prepubertal typ

Ses oftast i prepubertala testis och utgörs av vävnad deriverad från en eller flera germinalcellager (endoderm, mesoderm och ectoderm). Det finns ingen association med GCNIS. Tumören visar ingen atypi och vare sig recidiverar eller metastaserar. Vanligast hos barn yngre än 6 år, men ibland kan de ses hos vuxna. Specifika varianter utgör dermoid cysta och epidermoid cysta. Se även nedan - Testikulär neuroendokrin tumör, prepubertal-typ (NET).

Blandat teratom och gulesäckstumör, prepubertal typ

Det finns ingen association med GCNIS. Mycket sällsynt tumör och förekommer hos barn upp till 6 års ålder.

Gulesäckstumör, prepubertal typ

Det finns ingen association med GCNIS. Mycket sällsynt tumör.

Testikulär neuroendokrin tumör, prepubertal-typ (NET)

Är oftast en högt differentierad NET motsvarande NET i gastrointestinalkanalen. De tolkas som monodermala teratom. Primära NET kan vara rena (ca 75% av fallen) eller associerade med teratom (ca 25%).

Könssträngs- och stromacellstumörer

Utgör upp till 5% av testistumörer hos vuxna och upp till 25% hos barn. De flesta av dem är benigna men ca 5% är maligna.

Leydigcellstumör

Är den vanligaste könssträngs- och stromacellstumören. Den förekommer hos barn så väl som hos vuxna och utgör upp till 4–9% resp 3% av alla testistumörer i respektive åldersgrupp. Kan presentera sig med gynekomasti, infertilitet och erektil dysfunktion, sällan Cushing syndrom och hos barn isosexuell pseudoprecocity.

Cellerna är uniforma, runda och har eosinofil cytoplasma som kan innehålla Reinke kristaller och lipofuscin pigment.

Grupper med benigna leydigceller ses ofta i fettvävnaden i funikeln och i den hilära vävnaden, vilket kan utgöra en fallgrop.

Den mest definitiva indikatorn på att tumören är malign är förekomsten av metastas. I WHO anges att fynd talande för aggressivt kliniskt förlopp är tumörstorlek, mitosantal, nekros,

kärlinväxt, infiltrativt växtsätt och cellatypi. I WHO anges dock ej exakt mått för tumörstorlek eller mitosantal. Man kan också använda "Leydigcell tumour Scaled Score" (LeSS) där fem parametrar används – storlek (≥ 30 mm), nekros, infiltrativt växtmönster, mitoser (≥ 3 mitoser/10 HPF) och kärlinväxt. Om tumören uppfyller < 4 av dessa parametrar talar det för benigt kliniskt förlopp. Om 4 eller fler fynd talar det för aggressivt kliniskt förlopp.

Sertolicellstumör

Utgör mindre än 1% av testistumörer och är den näst vanligaste könssträngs- och stromacellstumören. Förekommer oftast hos vuxna men kan även ses hos barn. Skleroserande sertolicellstumör, som har uttalat hyaliniserat stroma (mer än 50% av tumören) utgör en morfologisk variant av sertolicellstumör. 5–12% av sertolicellstumörer metastaserar. Maligna sertolicellstumörer är ofta ganska stora, uppvisar kärnpleomorfism, kärlinväxt, höggradig cytologisk atypi, mitotisk aktivitet och nekros. Minst två av dessa fynd ses i flertalet fall vid metastatisk sjukdom.

Storcellig förkalkad sertolicellstumör

Cellerna har riklig eosinofil cytoplasma och förkalkningar, fokalt till uttalat. Kan vara sporadiska eller associerade med Carneys complex. Enstaka är associerade med Peutz-Jeghers syndrom. Är oftast bilateral och multifokal vid Carneys complex. Oftast unilateral och unifokal vid sporadisk typ. Malign storcellig förkalkad sertolicellstumör är ovanlig och drabbar oftast äldre patienter.

Intratubulär storcellig hyaliniserande sertolicellneoplasm

Är en intratubulär neoplastisk proliferation av stora sertoliceller samt uttalat med basalmembrandepositioner hos patienter med Peutz-Jeghers syndrom.

Adult granulosa cellstumör

Tumör som uppbyggs av könssträngsceller som liknar granulosa celler i Graafska folliklar i ovariet. Sällsynt tumör. Cellerna har sparsam cytoplasma, utdragna kärnor och rikligt med kärnfårer. Fynd som är vanligare vid maligna tumörer är diameter mer än 5 cm och kärlinväxt.

Juvenil granulosa cellstumör

Liknar juvenil granulosa cellstumör i ovariet. Vanligast hos barn yngre än 6 månader. Tumören är benign.

Tumörer i fibrom-thecom gruppen

Utgörs av fibroblaster deriverade från antingen gonadala stromaceller eller tunica albuginea. Liknar motparten i ovariet. Mycket sällsynta och är benigna.

Signetring stromal tumör

Solid tumör med signetringceller med morfologiska likheter med motsvarande ovarialtumör och med solid pseudopapillär neoplasi i pancreas. Tumören anses av en del utgöra ett morfologiskt mönster av sertolicellstumör. Den viktigaste differentialdiagnosen är metastas av signetringcells cancer pga dess prognos och behandling. Signetring stromal tumör har än så länge uppvisat ett benigt förlopp. De innehåller inte mucin och immunhistokemiskt är de positiva för vimentin och B-catenin (kärnfärgning). Negativa för cytokeratin och EMA.

Myoid gonadal stromal tumör

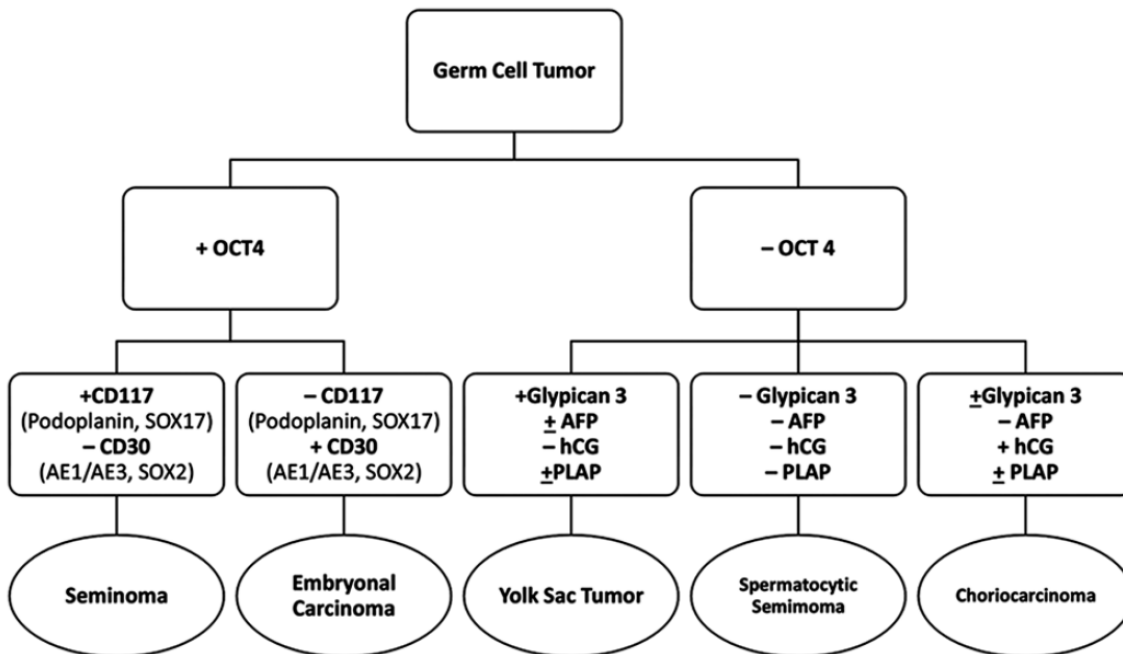
Benign spolcellig tumör som uppvisar myoid differentiering mot intertubulära primitiva mesenkymala celler.

Hematolymfoida tumörer

Lymfom som är primära i testis utgör upp till 3% av alla testikeltumörer. De flesta patienterna är vuxna. De vanligaste är diffust storcelligt B-cellslymfom, Burkitt lymfom, extranodalt marginalcellslymfom och kronisk lymfatisk leukemi/småcelligt lymfocytiskt lymfom. Kan även involvera epididymis, funiklen eller scrotum.

Appendix 2. Immunhistokemi

Till den morfologiska bilden kan immunhistokemi vara till hjälp för att differentiera mellan olika germinalcellstumörer (GCT) och mellan germinalcellstumörer och könssträngs- och stromacellstumörer samt mellan testistumörer och lymfom respektive metastaser.



OCT4 (kärnfärgning) är 100% sensitiv för embryonal cancer (EC) och seminom samt i GCNIS (germinalcellsneoplasi in situ). EC kan dock förlora positiviteten efter kemoterapi. Övriga testis tumörer är negativa. De flesta tumörer av icke-testikulärt ursprung är negativa, men OCT4 kan vara positiv i icke småcellig lungcancer, klarcellig njurcancer och storcelligt B-cellslymfom.

För att skilja mellan seminom och EC används CD117 (membranfärgning) och CD30 (membran och cytoplasmatisk färgning). Seminom är positiv för CD117 (95–100%) och negativ för CD30. CD117 kan även vara positiv i gulesäckstumör och spermatocytisk tumör (tidigare benämning spermatocytiskt seminom). Alternativ till CD117 kan vara podoplanin och SOX17.

EC är positiv i CD30 (90–100%) och negativ för CD117 (i de allra flesta fallen). EC kan förlora positiviteten för CD30 efter kemoterapi. Alternativ till CD30 kan vara CKAE1/3 eller SOX2. CKAE1/3 är dock positiv i non-seminom och 20–35% av seminom kan visa viss infärgning. SOX2 är ett bra alternativ men är enligt litteraturen en tekniskt svår färgning.

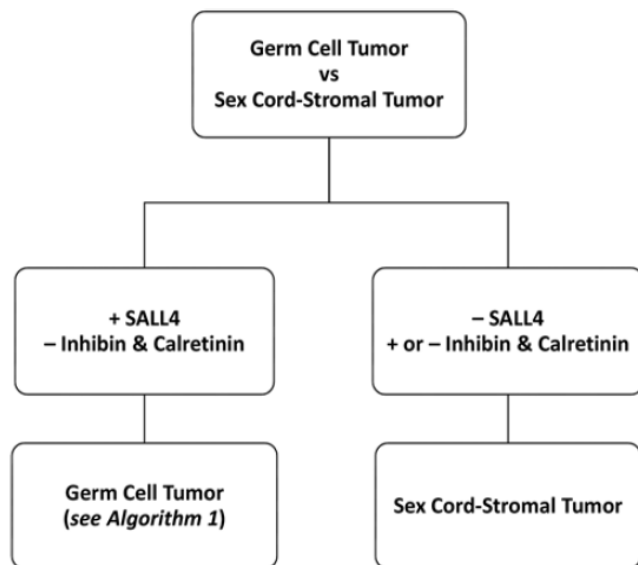
Glypican 3 (GPC3) (membranfärgning) är positiv i gulesäckstumör (100%) och choriocarcinom (80%). GPC3 är sällan positiv i EC (5%) och är negativ i seminom och spermatocytisk tumör. GPC3 är positiv i många hepatocellulära cancrar och ibland i ventrikeltumörer.

85% av gulesäckstumör är fokalt positiva för alfa-fetoprotein (AFP) (cytoplasmatisk) i motsättning till GPC3 som är diffust positiv. AFP är ofta positiv i hepatocellulär cancer och i en del andra cancrar. Andra GCT är negativa för AFP, dock kan ibland körtlar i teratom vara positiva.

Alla choriocarcinom visar positivitet för human chorionic gonadotropin (hCG) i syncytiotrofoblaster och i ett fåtal cytotrofoblaster. Andra GCT kan ha syncytiotrofoblaster som är hCG positiva men det utgör ej en choriocarcinomkomponent. Cancer i lunga, urinblåsa och gastrointestinalkanalen kan visa trofoblastiskt differentiering med positivitet för hCG.

Placental alkaline phosphatase (PLAP) kan spela en liten roll då den är positiv i ca 50% av gulesäckstumörer och choriocarcinom. PLAP är negativ i spermatocytisk tumör.

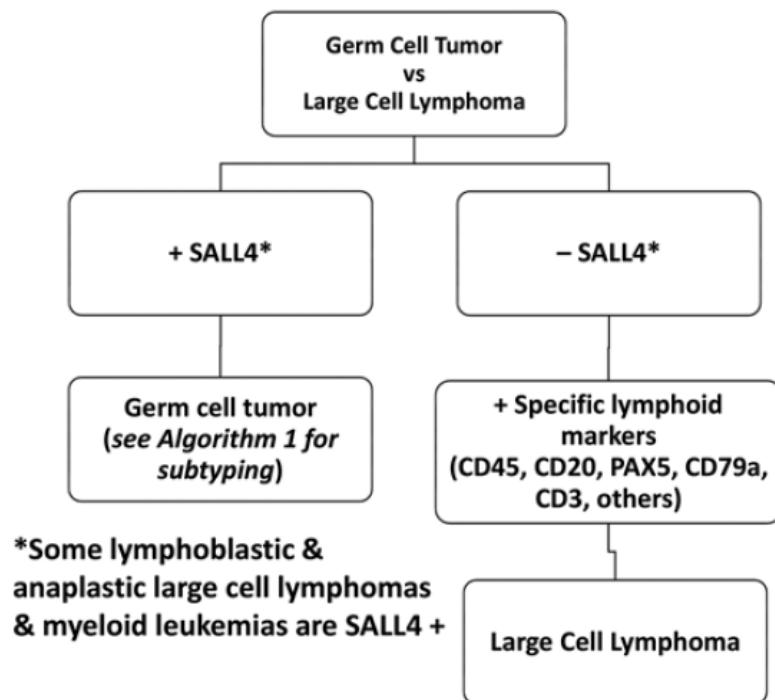
Gulesäckstumör är ofta positiva för CDX2 och GATA3, dock är GATA3 negativ i hepatoida, glandulära och solida foci.



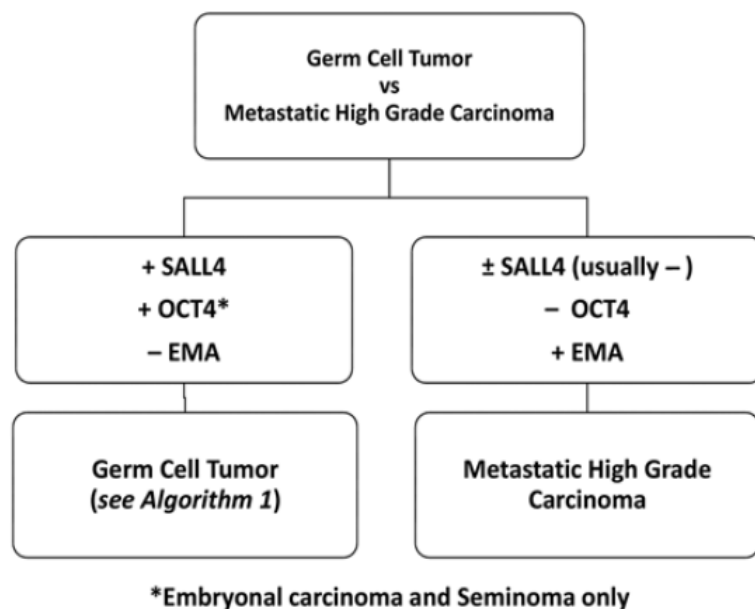
SALL4 (kärnfärgning) är en bra markör för att differentiera mellan GCT och könssträngs- och stromacellstumörer då den är positiv i 100% i seminom, EC och gulesäckstumör samt 70% i choriocarcinom och 50% i teratom. Könssträngs- och stromacellstumörer är negativa för SALL4.

Alfa-inhibin och SF1 är bra markörer för könssträngs- och stromacellstumörer med närmre 100% positivitet för leydigcellstumörer och i ca 50% i sertolicellstumörer. Syncytiotrofoblaster är positiva för inhibin, men inga GCT komponenter. Binjureneoplasmer, hemangioblastom och en del klarcelliga njurcancrar samt sällsynt mjukdelstumörer är positiva för inhibin.

Calretinin har liknande färgningsprofil som inhibin med nästan 100% positivitet för leydigcellstumör och enbart en liten del av sertolicellstumörer är positiva. GCT är negativa för calretinin.

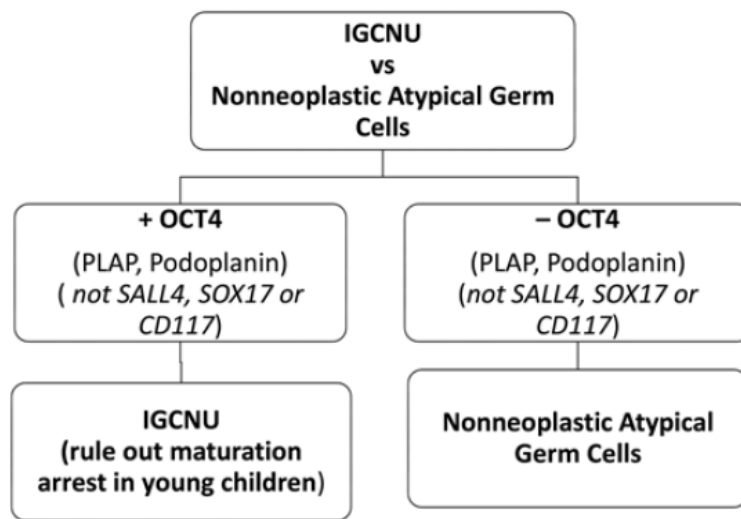


För att differentiera mellan GCT och lymfom kan en panel med SALL4, CD45, CD20 och CD3 användas. Om avsaknad av SALL4 kan OCT4, GPC3 och CKAE1/3 samt de lymfoida markörerna användas.



För att differentiera mellan GCT och metastas av höggradig cancer kan SALL4, OCT4 och EMA användas. SALL4 är positiv i GCT och ofta negativ i cancermetastas men kan vara positiv i 20–30% av urotelialcancer, ventrikel adenocarcinom, höggradig ovarial seröscancer, småcellig lungcancer och odifferentierad cancer. Epitelial membran antigen (EMA) är positiv i de flesta

cancer, i en del sarkom och anaplastisk storcelligt lymfom och är oftast negativ i seminom, gulesäckstumör och EC.



Det är viktigt att skilja mellan GCNIS och reaktiva eller atypiska intratubulära germinalceller som inte utgör GCNIS. OCT4 är den bästa markören då den är positiv i GCNIS och sällan positiv i andra germinalceller (kan ses i germinalceller med försenad mognad som kan ses vid disorders of sex development och vid kryptorkism). PLAP och podoplanin är bra alternativ, men PLAP har något mindre sensitivitet samt uttrycks normalt i spermatogonier i prepubertal testis. CD117, SALL4 och SOX17 rekommenderas ej då de uttrycks i icke neoplastiska germinalceller.

Text och figurer i detta appendix är från artikeln Best Practices Recommendations in the Application of Immunohistochemistry in Testicular Tumors. Report from the International Society of Urological Pathology Consensus Conference. Thomas M. Ulbright, MD, Satish K. Tickoo, MD, Daniel M. Berney, FRCP, John R. Srigley, MD, and members of the ISUP Immunohistochemistry in Diagnostic Urologic Pathology Group

Appendix 3. Förslag på svarsmall för testistumörer

MAKROSKOPISK BEDÖMNING

I) Orchidektomi: sida, evt partiell

Preparatmått (cm): testis storlek, funikellängd och diameter

Tumörbeskrivning: antal tumörer, storlek, beskrivning av snittytan, avgränsning samt evt nekros, blödning. Avsaknad av tumör men ärrfibros? Engagemang av närliggande anatomiska strukturer (epididymis, tunica vaginalis, hilära strukturer, funikel, scrotum)

Färgmarkeringar av patolog:

Fotodokumenterat: ja/nej

Evt bitförteckning:

II) Evt andra fraktioner: px kontralateral sida, lgll

MIKROSKOPISK BEDÖMNING

I) Tumörtyp (WHO):

Tumörbeskrivning: vid blandtumör ange samtliga tumörkomponenter och ungefärlig procentandel. Ange eventuella intratubulära lesioner. Om ingen tumör ses beskriv fynd vid komplett tumörregression

Immunhistokemi:

Mikroskopisk tumörentension

-Växt i stromat i rete testis (ja/nej):

-Växt i hilär mjukvävnad (ja/nej):

-Växt i epididymis (ja/nej):

-Växt i tunica albuginea (ja/nej):

-Växt i tunica vaginalis (ja/nej):

-Växt i funikel (ja/nej):

-Växt i scrotum (ja/nej):

Mikroskopisk bedömning av resektionsrand

Tumörfri resektionsrand i funikel (ja/nej):

Tumörfri resektionsyta vid partiell orchidektomi (ja/nej. Om ja ange marginal):

Förekomst eller avsaknad av GCNIS i den kirurgiska marginalen (ja/nej):

Kärlinväxt: påvisad/icke påvisad (om påvisad ange vilken tumörtyp som ses intravasalt).

Förekomst av germinalcellsneoplasi in situ (GCNIS) (ja/nej):

Övriga relevanta histologiska fynd: t ex atrofi, leydigcellshyperplasi, inflammation

II) Andra fraktioner, px kontralateral sida, Igl: (för px kontralateral sida ange om det finns bevarad spermatogenes med normal morfologi, viss men ej fullgången spermatogenes, atrofi, GCNIS eller inte).

pTNM:

Exempel på diagnostext:

I) Vänstersidigt orchidektomipreparat med 2 cm stort seminom som infiltrerar i stromat i rete testis. Ingen kärlinväxt. Radikalt exciderad. pT1.

II) Px från höger testis utan hållpunkt för malignitet.