

Svensk Förening för Patologi – Svensk Förening för Klinisk Cytologi			
Dokumentnamn Testistumörer			Dok. nr. 2
Framtagen av URO-KVAST	Utgåva Version 2.0	Fastställt 2017-05-10	Sida 1(19)

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

Detta KVAST-dokument omfattar

I. Innehållsförteckning

I. Innehållsförteckning	1
II. Klinisk bakgrundsinformation	2
III. Anvisningar för provtagarens hantering av provet	3
IV. Anamnestisk remissinformation	3
V. Hantering av prover på patologi-laboratoriet/utskärningsanvisningar	3
VI. Analyser	4
VII. Rekommenderade klassifikationssystem	4
VIII. Information i remissens svarsdel	6
IX. Administrativt SNOMED-koder	7
X. Övrigt	8
a. KVAST-gruppens medlemmar	
b. Klinisk organisation som granskat och godkänt dokumentet	
XI. Referenser	9
Appendix 1. Tumörtyper	10
Appendix 2. Immunhistokemi	14
Appendix 3. Förslag på svarsmall	18

II. Klinisk bakgrundsinformation

Ca 340 nya fall av testistumörer diagnostiseras i Sverige varje år. Det är den vanligaste cancersjukdomen hos män mellan 25 och 40 år. Majoriteten av germinalcellstumörer (GCT), 90% är associerade med germinalcellsneoplasi in situ (GCNIS). 60% av GCT utgörs av seminom. Resten är nonseminom (blandtumör/mixed tumour) där en tredjedel har en seminomkomponent. Medelåldern för seminom är 38 år och för nonseminom 31 år. Hos äldre män är lymfom den vanligaste neoplasin i testis.

Testis GCT är den mest botbara solida tumören hos vuxna män. Mindre än 25% av patienterna har spridd sjukdom vid diagnos och även de har god prognos då mer än 90% kan botas vid behandling.

Precursorförändringar associerade med postpubertala GCT (intratubulär germinalcellsneoplasi) har fått en ny beteckning - germinalcellsneoplasi in situ (GCNIS).

Spermatocytiskt seminom har fått ändrad beteckning till spermatocytisk tumör och inkluderas nu i gruppen germinalcellstumörer icke associerade med GCNIS där även teratom av prepubertal typ och gulesäckstumör av prepubertal typ inkluderas.

Preoperativ diagnostik av testistumörer är huvudsakligen klinisk och radiologisk. Retroperitoneal lymfkörteldissektion (RPLND) görs terapeutiskt efter kemoterapi vid nonseminom om det finns resttumör. Diagnostisk/staging RPLND görs i undantagsfall (vid recidiv, MK(-), 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, av germinalcellstyp eller könsträngs-stromacellstumör. Avseende tumörer av germinalcellstyp är det helt avgörande om tumören är ett rent seminom eller av annan histologisk typ. För seminom registrerar Swenoteca såväl inväxt i stromat i rete testis som tumörstorlek och kärlinväxt, men det är enbart inväxt i rete testis och tumörstorlek som är behandlingsstyrande, vid stadium I sjukdom (vid stadium I är tumören begränsad till testikeln). För nonseminom är det bara kärlinväxt som registreras i Swenoteca och är behandlingsstyrande, vid stadium I sjukdom. För nonseminom är recidivriskerna 15% då det inte finns någon kärlinväxt. Vid kärlinväxt är recidivriskerna ca 50%. Adjuvant kemoterapi sänker recidivriskerna 90-95% för seminom.

Däremot är andelen av andra tumörkomponenter icke behandlingsstyrande men det är en viktig prognostisk faktor och det är därför värdefullt om det anges vilken som är den dominerande komponenten. Andelen embryoncancer vid nonseminom är en riskfaktor och hög andel ökar risken för recidiv vid stadium I. Det är önskvärt om andelen anges i ungefärlig procentandel. Beträffande teratomen kan dessa vara av postpubertal typ som representerar maligna GCT associerade med GCNIS eller av prepubertal typ som är benigna GCT icke associerade med GCNIS (kan förekomma även hos vuxna).

I Appendix 1 återfinns kortfattade beskrivningar av olika tumörtyper.

III. 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 1-2 dygn.

Biopsi från kontralateral testis vid orchidektomi hanteras varsamt för att undvika klämningsartefakter och bör fixeras i formalin i 1 dygn.

IV. Anamnestic remissinformation

Korrekt namn och personnummer. Stämplade uppgifter skall vara rätt placerade på remissen och texten ska vara läslig.

Adekvata uppgifter om sjukhistoria och undersökningsfynd inklusive serum tumörmarkörer, kliniska- och ultraljudsfynd.

Uppgift om vad operationsmaterialet i sin helhet omfattar med sidoangivelse.

Antalet burkar skall anges på remissen. Numrering eller annan märkning på preparatburk skall överensstämma med remissuppgifter. (OBS! Ej märkning på locket.)

V. Hantering av prover på patologlaboratoriet/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 klyvs 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 och utseende på snittytan samt avgränsning mot omgivande strukturer och relation till rete testis, epididymis, tunica albuginea, 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 vas deferens.

Bitar från tumören representerande samtliga makroskopiskt olika områden av tumören. Tumörer ≤ 3 cm bör paraffininbäddas i sin helhet om de inte uppvisar en helt homogen snittyta. Från större tumörer bäddas minst 1 bit/cm av tumörens diameter. Gärna storsnitt genom rete testis och epididymis.

Bitar omfattande övergång mellan tumör och normal testis.

Bitar som visar tumörens relation till rete testis, epididymis, tunica och funikel.

Tumörfri testisvävnad.

Representativa bitar tas från avvikande fibrotiska område, speciellt när ingen tumör ses makroskopiskt.

Biopsi

Allt material paraffininbäddas.

Lymfkörtlar

Alla lymfkörtlar utan makroskopiska avvikelser bäddas i sin helhet. Delade lymfkörtlar bäddas i en eller flera klossar medan odelade små lymfkörtlar kan bäddas tillsammans i en kloss. Från makroskopiskt avvikande körtlar tas representativa bitar för mikroskopi.

VI. 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 1 snitt.

VIII. Rekommenderade klassifikationssystem

WHO Classification of Tumours of the Urinary system and male Genital Organs; Holger Moch, Peter A. Humphrey, Thomas M. Ulbright, Victor E. Reuter Editors (2016) World Health Organization Classification of Tumors, IARC Press, Lyon.

pTNM 2017

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

VII. 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.

Tumörstadium enligt pTNM 2017.

Iakttagen kärlinvasion skall rapporteras, tveksamma fall ska verifieras med immunhistokemi.

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.

Förekomst av GCNIS i omgivande testisparenkym skall rapporteras.

Förekomst av syncytiotrofoblastceller bör anges.

Ärrfibros kan representera regredierad ”utbränd” tumör.

Radikalitetsbedömning görs alltid.

Lymfkörtlar

Alla fraktioner besvaras var för sig med angivande av lokalisation.

I protokollet för Swenoteca Retropstudien, för svenska och norska män med nonseminom indelas det retroperitonela rummet i tolv områden. (1. Höger om cava, övre del. 2. Mellan cava och aorta, övre del. 3. Vänster om aorta, övre del. 4. Höger om cava, nedre del. 5. Mellan cava och aorta, nedre del. 6. Vänster om aorta, nedre del. 7. Iliaca communis, höger. 8 Iliaca communis, vänster. 9. V. spermatica, höger. 10. V. spermatica, vänster. 11. Suprahilärt, höger. 12. Suprahilärt, vänster.)

Ange antalet lymfkörtlar för varje lokalisation med benigt fynd, teratom respektive viabel cancer. 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.

Förslag på svarsmall för orchidektomi återfinns i Appendix 3.

IX. Administrativt

1. 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
Trophoblasttumör	
Choriocarcinoma	91003
Teratom av postpubertal typ	90803
Teratom med somatisk typ malignitet	90843
Tumörer av mer än en histologisk typ (mixed)	
Mixed germinalcellstumör med seminom	90853
Mixed germinalcellstumör utan seminom	90813
Germinalcellstumör av okänd typ	
Regredierad ”utbränd” germinalcellstumör	90801
Germinalcellstumörer icke deriverade från germinalcellneoplasi in situ	
Spermatocytisk tumör	90633
Teratom, prepubertal typ	90840
Dermoid cysta	
Epidermoid cysta	
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
Intratubulär storcellig hyaliniserad Sertolicellsneoplasi	86431
Granulosacellstumör	
Adult granulosacellstumör	86201
Juvenil granulosacellstumör	86221
Thecom/fibrom	86000
Mixed könssträngs- och stromacellstumör	85921
Könssträngs- och stromacellstumör UNS	85911

För ytterligare koder v.g. se WHO boken:

WHO Classification of Tumours of the Urinary system and male Genital Organs; Holger Moch, Peter A. Humphrey, Thomas M. Ulbright, Victor E. Reuter Editors (2016) World Health Organization Classification of Tumors, IARC Press, Lyon.

X. ÖVRIGT

a. Adresslista till deltagarna i KVASt-gruppen för uropatologi

Viktoria Gaspar

Medicinsk Service, Labmedicin, Klinisk Patologi, 251 87 Helsingborg

Labmedicin Skåne

Tel: 042 – 406 33 39

E-mail: Viktoria.Gaspar@skane.se

Luiza Dorofte

Patologi, Laboratoriemedicinska Kliniken, Universitetssjukhus, 70185, Örebro

Tel: 019-6022176

E-mail: luiza.dorofte@regionorebrolan.se

Christina Kåbjörn Gustafsson

Klinisk patologi och genteknik Göteborg

Tel: 031 342 66 13

E-mail: christina.kabjorn@vgregion.se

Mehriban Yumer

Klinisk patologi, Universitetssjukhuset, 58185 Linköping

Tel: 01010 33698

E-mail: Mehriban.Yumer@regionostergotland.se

b. Klinisk organisation som granskat och godkänt dokumentet

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

XI. REFERENSER

1. *WHO Classification of Tumours of the Urinary system and male Genital Organs*; Holger Moch, Peter A. Humphrey, Thomas M. Ulbright, Victor E. Reuter Editors (2016) World Health Organization Classification of Tumors, IARC Press, Lyon.
2. 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
3. CAP Protocol for the Examination of Specimens From Patients With Malignant Germ Cell and Sex Cord-Stromal Tumors of the Testis.
4. The Royal College of Pathologists - Standards and datasets for reporting cancers Dataset for the histological reporting of testicular neoplasms, May 2014
5. 4. AJCC Cancer Staging Manual 7th edition (including errata corrected with 5th reprint 10th Aug 2010).
6. Svenska testikelcancerregistret. Årsrapport 2015 Kvalitetsregisterrapport. Regionala cancercentrum i samverkan.

Appendix 1.

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

Germinalcellstumörer deriverade från GCNIS

Icke invasiva neoplasier

Germinalcellsneoplasi in situ

GCNIS utgörs av atypiska gonocytlika germinalceller i tubuli seminiferi, i ett till flera cellager och utan någon spermatogenes. GCNIS förekommer i majoriteten av seminom och i nästan alla nonseminom samt påvisas i kontralateral testis i 2-6%. Cellerna är positiva för OCT3/4, CD117, PLAP.

Intratubulärt seminom

Utgörs av total utfyllnad av tubuli seminiferi med neoplastiska celler med obliteration av normala komponenter. Intratubulärt seminom ses i 30% av seminom och 15% av nonseminom.

Intratubulära nonseminom

Utgörs närmast enbart av embryonal cancer. Tubuli seminiferi är förstörda och oftast ses nekros och förkalkning, liknande bilden av ductal carcinoma in situ i bröst. Cellerna är betydligt mer pleomorfa än cellerna i GCNIS och med trängsel och överlappning. Det ses i 15% av nonseminom. Cellerna är så som GCNIS positiva för OCT3/4 men i motsats till GCNIS är de positiva för CD30 och negativa för CD117.

Intratubulär gulesäcketumör och intratubulärt teratom finns rapporterade men är sällsynta.

Invasiva tumörer

Seminom

Malign tumör som är den vanligaste GCT och utgör 60% av dessa. I Sverige har ca 15% vid diagnos mer avancerat stadium än stadiet I (vid stadium I är tumören begränsad till testikeln). Ca 3% av patienterna debuterar med symtom från metastas, enligt WHO 2016.

Serum AFP (alfa-fetoprotein) är inte signifikant förhöjt vid seminom. Om AFP är signifikant förhöjt ger det klinisk diagnos av nonseminom 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). Serum LDH (laktatdehydrogenas) är förhöjt i ca 80% av patienter med avancerad sjukdom. Flera olika växtmönster ses inkluderande strängar, microcystiskt, tubuli liknande och signetringceller. Lymfocytinfiltrat förekommer i de flesta fallen.

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

Prognosen är mycket god men beroende av TNM stadiet.

Embryonal cancer (EC)

Malign tumör som utgörs av celler liknande embryonala stamceller. EC är den näst vanligaste GCT, men enbart upp till ca 15% är rena EC. Förhöjt AFP och hCG gör att andra GCT komponenter ska eftersökas. De mest vanliga växtmönstren är solid, glandulär och papillär. Två eller flera växtmönster ses ofta. Ofta ses inslag av syncytiotrofoblaster. Rena EC är mer aggressiva än mixed GCT. Kärlinväxt ses ofta vid EC.

Gulesäckstumör, postpubertal typ

Malign tumör som är associerad med GCNIS och utgör oftast en komponent i mixed GCT. Rena gulesäckstumörer utgör mindre än 1% av GCT. Gulesäckstumörer har en ökad tendens till hematogen spridning. Två fynd som ofta ses är 1) intracytoplasmatiska och extracellulära hyalina globules och 2) oregelbundna bandliknande intercellulära basalmembrans depositioner. Det ses flertal olika mönster så som microcystisk-retikulärt, myxomatöst, makrocystiskt, solidt, glandulärt/alveolärt, endodermalsinus/perivaskulärt, hepatoidt, papillärt, sarkomatoidt, parietal och polyvesikulärt vitellint mönster.

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

Choriocarcinom

Malign GCT som utgörs av cytotrofoblaster, intermediära trofoblaster och syncytiotrofoblaster. Utgör upp till ca 15% av mixed GCT och är rena tumörer i mindre än 0.5%. 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 bakgrund. Vaskulär invasion ses ofta. Ledigcellhyperplasi är ett vanligt fynd som är relaterat till ökat hCG. Choriocarcinom är den mest aggressiva GCT.

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. Den är deriverad från GCNIS.

Ses oftast hos yngre vuxna och rena tumörer utgör upp till ca 7% av GCT. Den finns som komponent i mixed GCT i upp till 50%. Teratom kan infiltrera i paratestikulär vävnad och ha kärlinväxt. GCNIS ses i upp till 90% av fallen. I mixed GCT ses teratomkomponenten oftast tillsammans med gulesäckstumör och EC. I mixed GCT där det finns teratomkomponent ses ofta efter kemoterapi kvarvarande teratom i lymfkörtelmetastaser.

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 somatisk typ malignitet

Teratom som utvecklar en malign neoplasm med utseende som i andra organ så som cancer och sarkom. Tumören ses i testis men oftare i metastaser, efter behandling med Cisplatin. Utgör upp till ca 5% av GCT. Sarkom är vanligast och i mer än hälften av fallen ses rhabdomyosarkom.

Vanligaste cancer är adenocarcinom. Även skivepitelcancer, neuroendokrin och lågt differentierad cancer kan ses. Även PNET (primitiv neuroektodermal tumör) är relativt vanlig.

Nonseminomatös germinalcellstumörer med mer än en histologisk typ

Blandtumör/Mixed germinalcellstumör

Malign tumör med mer än en GCT komponent. Även om det finns en seminomkomponent klassas tumören som nonseminomatös och utgör majoriteten av alla nonseminomatösa tumörer, mer än 70%. Vanligast 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 metastatisk sjukdom. Fynd som stödjer regredierad tumör i ärrområdet är lymfoplasmocytärt infiltrat, skuggor av hyaliniserade tubuli, ökad vaskularitet och förekomst av hemosiderinofager. Patognomont är intratubulära förkalkningar. I periferin av ärrset ses ofta atrofi och fibros av tubuli seminiferi samt GCNIS. Både seminom och nonseminom 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 kryptorchidism. 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. Det ses antingen avsaknad av eller sparsamt med lymfocytinfiltrat. 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 varken 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. Även högt differentierad neuroendokrin tumör (carcinoid) utgör specifik variant och de kan metastasera i ca 15% av fallen.

Mixed teratom och gulesäckstumör, prepubertal typ

Det finns ingen association med GCNIS. Mycket sällsynt tumör och förekommer hos barn upp till 5 årsålder.

Gulesäckstumör, prepubertal typ

Det finns ingen association med GCNIS. Mycket sällsynt tumör.

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 och utgör upp till 2% av alla testistumörer. Den förekommer hos barn så väl som hos vuxna. Kan presentera sig med gynekomasti, Cushing syndrom och hos barn isosexual pseudoprecocity. Cellerna är uniforma, runda och har eosinofil cytoplasma som kan innehålla Reinke krystaller och lipofuscin pigment. Ett fåtal tumörer är positiva för PLAP. 5% är maligna och uppvisar två eller flera av följande fynd: diameter större än 5 cm, infiltrativt växtsätt, cellatypi, mer än 3 mitoser per 10 HPF, kärlinväxt och nekros. Förekomst av fynden ska anges i utlåtandet.

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% av sertolicellstumörer metastaserar. Fynd talande för aggressiv tumör är lokal extratestikulär växt, diameter större än 5 cm, uttalad cellatypi, mer än 5 mitoser per 10 HPF, kärlinväxt och nekros.

Storcellig förkalkad sertolicellstumör

Cellerna har riklig eosinofil cytoplasma och förkalkningar, fokalt till uttalat. Kan vara sporadiska eller associerade med Carneys complex. Sällsynt tumör. Är oftast bilateral och multifokal vid Carneys complex. Oftast unilateral och unifokal vid sporadisk typ.

Intratubulär storcellig hyaliniserande sertolicellsneoplasm

Är en intratubulär neoplastisk proliferation av stora sertoliceller samt uttalat med basalmembran depositioner 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 4 cm, infiltrativ växt 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

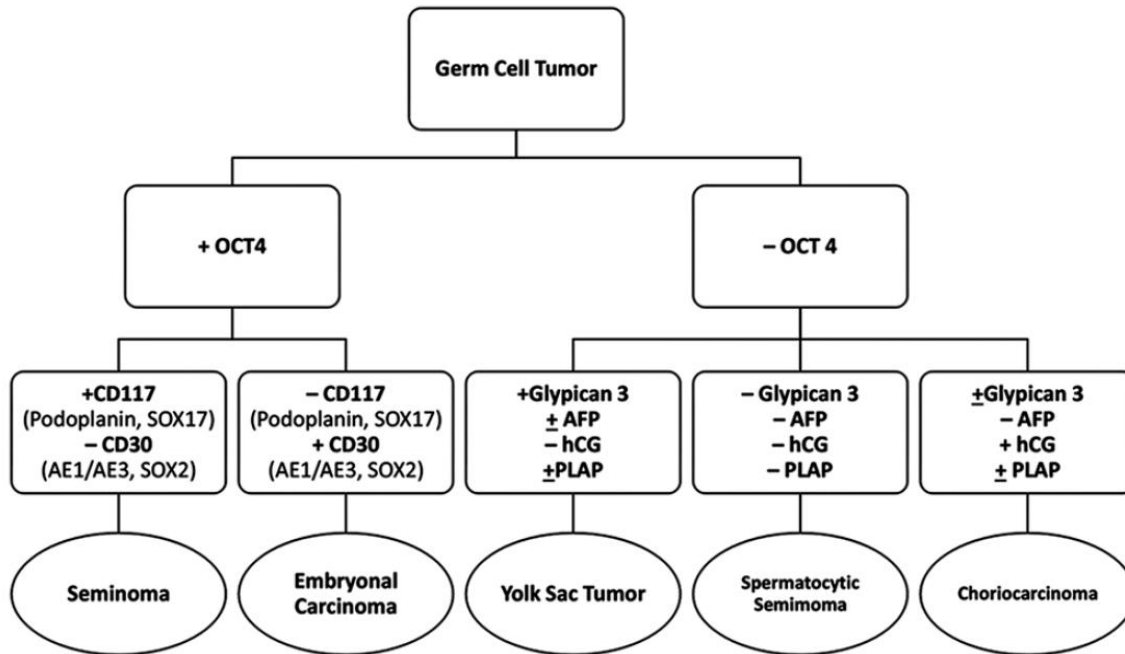
Utgörs av fibroblaster deriverade från antingen gonadalstromaceller eller tunica albuginea. Liknar motparten i ovariet. Mycket sällsynta och är benigna.

Hematolymfoida tumörer

Lymfom som är primära i testis utgör upp till 2% av alla lymfom. 5% av neoplasmer i testis utgörs av lymfom. Lymfom är den vanligaste neoplasmen i testis hos män äldre än 50 år. Medelålder är 70 år. 80-90% av primära testislymfom är diffust storcelligt B-cellslymfom. Resterande utgörs av follikulärt lymfom och nasal typ extranodal NK/T-cellslymfom samt andra sporadiska typer. Diffusa storcelliga B-cellslymfom är oftast unilaterala men i 10-15% bilaterala. Kan involvera epididymis, funiklen eller scrotum. Typiskt oblitereras tubuli seminiferi centralt och ofta ses intertubulär spridning och invasion av tubuli. Prognosen är relativt dåligt. Follikulära lymfom drabbar oftast pojkar, men kan även ses hos yngre vuxna.

Appendix 2. Immunhistokemi

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



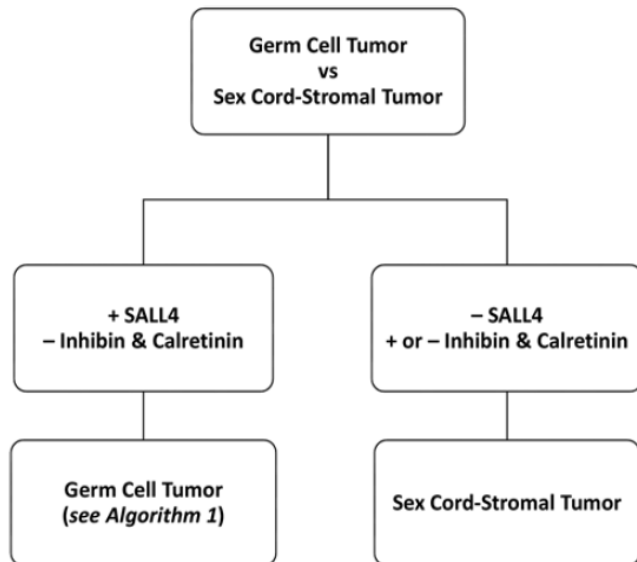
OCT4 (kärninfärgning) är 100% sensitiv för embryonal cancer (EC) och seminom samt i GCNIS (germinalcellsneoplasi in situ). EC kan förlora positiviteten efter kemoterapi. Alla andra testis tumörer är negativa. De flesta icke testis neoplasmer är negativa, men kan vara positiva i icke småcellig lungcancer, klarcellig njurcancer och storcelligt B-cellslymfom.

För att skilja mellan seminom och EC används CD117 (membran infärgning) och CD30 (membran och cytoplasmatisk infärgning). 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 nonseminomatös GCT 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.

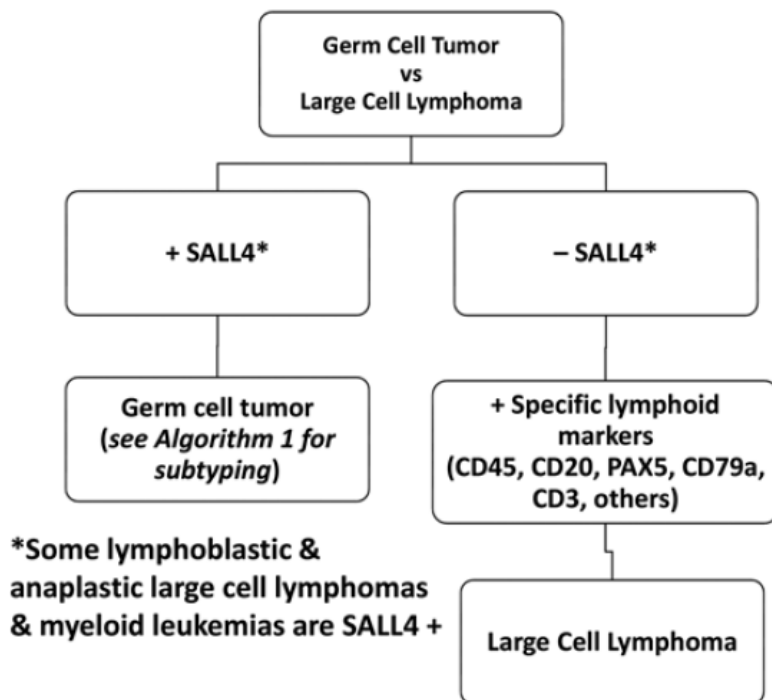
85% av gulesäckstumör är fokalt positiva för alfa-fetoprotein (AFP) (cytoplasmatisk) i motsättning till GPC3 som är diffust positiv. AFP är ofta positiv i hepatocellulär cancer och i en del andra cancer. Andra GCT är negativa för AFP, dock kan ibland körtlar i teratom vara positiva.

Alla choriocarcinom visar positivitet för human chorionic gonadotropin (hCG) i syncytiotrofoblaster och intermediära trofoblaster (som kan vara sparsamt representerade efter kemoterapi). Andra GCT kan ha syncytiotrofoblaster som är hCG positiva men det utgör ej en choriocarcinomkomponent. Cancer i lunga, urinblåsa och gastrointestinalkanalerna 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.

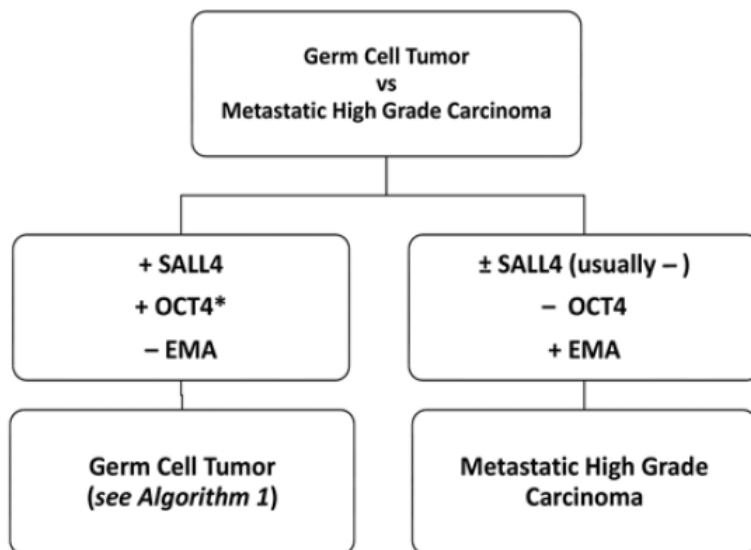


SALL4 (kärnfärgning) är en bra markör för att differentiera mellan GCT och könssträngs- och stromacellstumörer då den är positiv i 100% i seminom, EC och gulesäckstumör samt 70% i choriocarcinom och 50% i teratom. Könssträngs- och stromacellstumörer är negativa för SALL4. Alfa-inhibin är den bästa markören för könssträngs- och stromacellstumörer med 100% positivitet för Leydigcellstumörer och i 30-90% i Sertolicellstumörer. Syncytiotrofoblaster är positiva för inhibin, men inga GCT komponenter. Binjure neoplasmer, hemangioblastom och en del klarcelliga njurcancer 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.



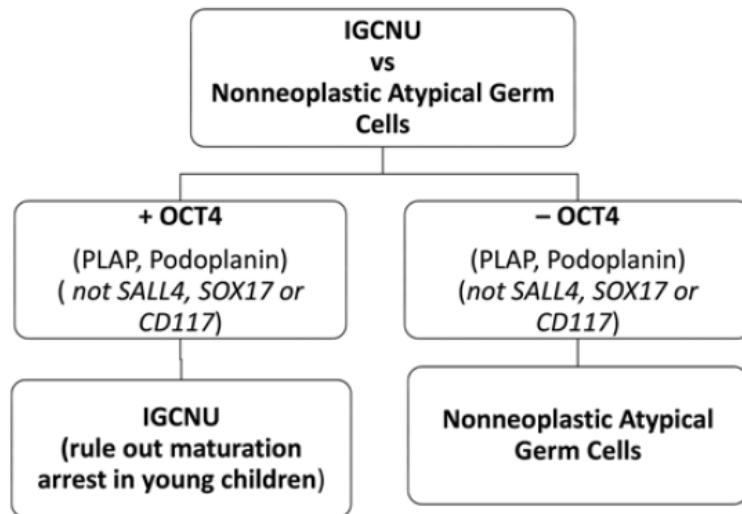
För att differentiera mellan GCT och lymfom kan en panel med SALL4, CD45, CD20 och CD3 användas. Om avsaknad av SALL4 kan OCT4, GPC3 och CKAE1/3 samt de lymfoida markörerna användas.



***Embryonal carcinoma and Seminoma only**

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 (DSD) och vid kryptorchidism). PLAP och podoplanin är bra alternativ, men PLAP har något mindre sensitivitet. CD117, SALL4 och SOX17 rekommenderas ej då de färgar 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 svarsform 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)

Färgmarkeringar av patolog:

Fotodokumenterat: ja/nej

Evt bitförteckning:

II) Evt andra fraktioner: px kontralateral sida, lgll

MIKROSKOPISK BEDÖMNING

I) Tumörtyp (WHO):

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

Immunhistokemi:

Mikroskopisk tumörexension

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

-Växt i epididimis (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 resektionyta vid partiell orchidektomi (ja/nej. Om ja ange marginal):

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

Kärlinväxt: påvisad/icke påvisad

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

Övriga relevanta histologiska fynd: (t ex atrofi, Leydigcellshyperplasi, inflammation)

II) Andra fraktioner, px kontralateral sida, lgll: (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 orchidektompreparat med 2 cm stort seminom som infiltrerar i rete testis. Ingen kärlinväxt. Radikalt exciderad. pT1.

II) Px från höger testis utan hållpunkt för malignitet.