

Novinky v piatej edícii klasifikácie nádorov semenníkov podľa Svetovej zdravotníckej organizácie

News in the fifth edition of World Health Organization classification of testicular tumors

Horák S.¹, Čierna Z.^{1,2}

¹ Ústav patologickej anatómie, LF UK v Bratislave a UN Bratislava, Slovenská republika

² Ústav patológie, FZaSP TU a FN Trnava, Slovenská republika

Súhrn

Východiská: Piata edícia klasifikácie nádorov močových a mužských pohlavných orgánov Svetovej zdravotníckej organizácie priniesla aj zmeny týkajúce sa nádorov semenníkov. V porovnaní s preveratmi v kategorizácii predchádzajúcich publikácií, zmeny v piatej edícii sú minimálne a týkajú sa najmä terminológie, kategorizácie niektorých vzácnych nádorov a diagnostických kritérií. **Ciel:** Oboznámenie sa s aktuálnymi pojmami a deleniami nádorov, ktoré je nevyhnutné pre správnu klinickú prax.

Kľúčové slová

WHO klasifikácia nádorov – nádory semenníka – nádory zo zárodočných buniek

Summary

Background: The fifth edition of World Health Organization classification of urinary and male genital tumours also brought news regarding testicular tumours. In contrast to the previous editions' radical alterations, the adjustments in the fifth edition are subtle and mostly impact the terminology, categorization of some of the rare tumours and diagnostic criteria. **Purpose:** Acquainting with current terms and tumor classification, which is necessary for good clinical practice.

Key words

WHO classification of tumours – testicular tumours – germ cell tumours

Autoři deklarují, že v souvislosti s předmětem studie nemají žádné komerční zájmy.

The authors declare that they have no potential conflicts of interest concerning drugs, products, or services used in the study.

Redakční rada potvrzuje, že rukopis práce splnil ICMJE kritéria pro publikace zaslané do biomedicínských časopisů.

The Editorial Board declares that the manuscript met the ICMJE recommendation for biomedical papers.



doc. MUDr. Zuzana Čierna, PhD
Ústav patológie
FZaSP TU a FN Trnava
Andreja Žarnova 11
917 75 Trnava
Slovenská republika
e-mail: ciernaz@gmail.com

Obdržané/Submitted: 10. 1. 2023

Prijaté/Accepted: 7. 2. 2023

doi: 10.48095/ccko2023268

Úvod

Nádory semenníkov patria medzi zriedkavé malignity, tvoria len asi 1 % zo všetkých malígnych nádorov u mužov, no v mnohých krajinách, vrátane Slovenskej a Českej republiky, predstavujú najčastejšie diagnostikované zhubné ochorenie u mužov vo veku 15–44 rokov. Incidencia tohto ochorenia v posledných desaťročiach vzrastá, celosvetovo je 1,8/100 000 [1]. Podľa údajov GLOBOCAN tvorili nádory semenníkov v roku 2020 na Slovensku 24,6 % zo všetkých novo vzniknutých maligntí u mužov v uvedenej vekovej skupine a 26,6 % v Českej republike [2]. Až 98 % testikulárnych nádorov vychádza zo zárodočných buniek (germinatívne nádory (testicular germ cell tumors – TGCTs)), malú skupinu tvoria nádory zo špecifického mezodermy gonád (sex cord stromálne tumory) a iné zriedkavé nádory.

vekej skupine a 26,6 % v Českej republike [2]. Až 98 % testikulárnych nádorov vychádza zo zárodočných buniek (germinatívne nádory (testicular germ cell tumors – TGCTs)), malú skupinu tvoria nádory zo špecifického mezodermy gonád (sex cord stromálne tumory) a iné zriedkavé nádory.

Tab. 1. Klasifikácia nádorov testis podľa Svetovej zdravotníckej organizácie z roku 2022 [1].

Klasifikácia nádorov testis	ICD-O kód	Klasifikácia nádorov testis	ICD-O kód
Germinatívne nádory vychádzajúce z germinatívnej neoplázie <i>in situ</i>		Germinatívne nádory nesúvisiace s germinatívnou neopláziou <i>in situ</i>	
Neinvazívna germinatívna neoplázia		spermatocytový nádor	
germinatívna neoplázia <i>in situ</i>	9064/2	spermatocytový nádor so sarkómovou diferenciáciou	9063/3
špecifické formy intratubulárnej germinatívnej neoplázie		teratóm, prepubertálny typ	9084/0
intratubulárny seminóm	9061/2	dermoidná cysta	9084/0
intratubulárny embryonálny karcinóm	9070/2	epidermoidná cysta	9084/0
intratubulárny trofoblast	9061/2	nádor zo žltkového vaku (yolk sac tumor), prepubertálny typ	9071/3
intratubulárny nádor zo žltkového vaku (yolk sac tumor)	9071/2	dobře diferencovaný neuroendokrinný nádor (monodermálny teratóm)	8240/3
intratubulárny teratóm	9080/2	zmiešaný teratóm a nádor zo žltkového vaku (yolk sac tumor), prepubertálny typ	9085/3
gonadoblastóm	9073/1		
Nádory germinómovej rodiny		Sex cord stromálne nádory semenníkov	
seminóm	9061/3	Nádory z Leydigových buniek	
seminóm so syncytiotrofoblastovými bunkami	9061/3	nádor z Leydigových buniek	8650/1
Neseminómové germinatívne nádory		malígny nádor z Leydigových buniek	8650/3
embryonálny karcinóm	9070/3	Nádory zo Sertolihových buniek	
nádor zo žltkového vaku (yolk sac tumor), postpubertálny typ	9071/3	nádor zo Sertolihových buniek	8640/1
choriokarcinóm	9100/3	malígny nádor zo Sertolihových buniek	8640/3
trofoblastový nádor placentového lôžka semenníka	9104/3	veľkobunkový kalcifikujúci nádor zo Sertolihových buniek	8642/1
epiteloidný trofoblastový nádor	9105/3	Granulózobunkové nádory	
cystický trofoblastový nádor		adultný granulózobunkový nádor	8620/1
teratóm, postpubertálny typ	9080/3	juvenilný granulózobunkový nádor	8622/0
teratóm so somatickým typom malignity	9084/3	Nádory z rodiny fibrómu tekómu	
Zmiešané germinatívne nádory semenníka		tekóm	8600/0
zmiešané germinatívne nádory	9085/3	fibróm	8810/0
polyembryóm	9085/3	Zmiešané a iné sex cord stromálne nádory	
difúzny embryóm	9085/3	zmiešaný sex cord stromálny nádor	8592/1
Germinatívne nádory neznámeho typu		stromálny nádor z prstencových buniek	8590/0
regredované germinatívne nádory	9080/1	myoidný gonadálny stromálny nádor	8590/0
		sex cord stromálny nádor, NOS	8590/1

NOS – not otherwise specified

Vývoj klasifikácií nádorov semenníkov podľa Svetovej zdravotníckej organizácie

Klasifikácia nádorov semenníkov Svetovej zdravotníckej organizácie (World Health Organization – WHO) sa postupne vyvíjala, menila a dopĺňala; najväčšie zmeny sa dotkli skupiny germinatívnych nádorov. Klasifikácia z roku 2004 [3] vychádzala čisto z histopatologickej stavby nádorov, so zaradením etiopatogeneticky rozdielnych typov nádorov do jednej spoločnej skupiny. Histopatologická klasifikácia z roku 2004 rozdelila germinatívne nádory semenníkov na čisté formy (tvorené jedným histologickým typom nádoru) a zmiešané formy (tvorené viac ako jedným histologickým typom nádoru). Čisté formy nádorov boli členené na seminóm, spermatocytový seminóm, embryonálny karcinóm, yolk sac tumor, trofoblastové nádory a teratóm [3].

Pochopenie etiopatogenézy týchto neoplázií viedlo k výraznejším zmenám v klasifikácii nádorov semenníkov, ktoré sa objavili vo WHO klasifikácii z roku 2016 [4], rovnako ako v recentnej klasifikácii z roku 2022, ktorá je taktiež založená na etiopatogenéze testikulárnych nádorov [1]. Na základe etiopatogenézy boli nádory zo zárodočných buniek rozdelené do dvoch veľkých skupín: nádory vychádzajúce z germinatívnej neoplázie *in situ* (germ cell neoplasia *in situ* – GCNIS) a nádory neasociované s GCNIS [1,3]. Aktuálna klasifikácia testikulárnych nádorov podľa WHO z 2022 je uvedená v tab. 1.

Germinatívna neoplázia *in situ*

GCNIS (viď vyššie) je prekursorová lézia časti germinatívnych testikulárnych nádorov. Názov prekursorovej lézie sa tiež menil a postupne vyvíjal z *in situ* karcinómu, ktorý popísal v roku 1972 Skakkebaek [5,6], cez názov intratubulárna germinatívna neoplázia *in situ*, neklasifikovaná (intratubular germ cell neoplasia *in situ*, unclassified – IGCNU) a testikulárnu intraepitelovú neopláziu až po v súčasnosti používaný pojem GCNIS [7].

Vo WHO klasifikácii z roku 2016 bola v rámci neinvazívnej germinatívnej neoplázie zaradená germinatívna neoplázia *in situ* s ICD-O kódom 9064/2 a špecifické formy intratubulárnej germinatívnej

neoplázie, bez označenia ICD-O kódmi, s kategóriami intratubulárny seminóm a intratubulárny non-seminóm, tvorený takmer výlučne čistým embryonálnym karcinómom.

Vo WHO klasifikácii z roku 2022 sú medzi neinvazívnu germinatívnu neopláziu zaradené germinatívna neoplázia *in situ*, špecifické formy intratubulárnej germinatívnej neoplázie a gonadoblastóm. Špecifické formy intratubulárnej germinatívnej neoplázie sú rozdelené do piatich kategórií a boli im pridelené ICD-O kódy: intratubulárny seminóm (9061/2), intratubulárny embryonálny karcinóm (9070/2), intratubulárny trofoblast (9061/2), intratubulárny nádor zo žltkového vaku (9071/2) a intratubulárny teratóm (9080/2) (tab. 1).

Gonadoblastóm bol preradený zo skupiny nádorov obsahujúcich germinatívne bunky aj sex cord stromálne elementy [4] medzi neinvazívne germinatívne tumory [1]. Ide o *in situ* formu malígneho germinatívneho nádoru tvoreného GCNIS, bunkami seminómu alebo dysgerminómu a čiastočne diferencovanými, nezrelými sex cord bunkami pripomínajúcimi Sertolihho alebo granulózové bunky.

Germinatívne nádory

Germinatívne nádory vychádzajúce z GCNIS predstavujú najväčšiu a najvýznamnejšiu skupinu testikulárnych nádorov, s najčastejším výskytom u adolescentov a mladých dospelých. Delia sa na seminómy a neseminómové nádory, medzi ktoré patria: embryonálny karcinóm; nádor zo žltkového vaku, postpubertálny typ; choriokarcinóm a iné trofoblastové nádory; teratóm, postpubertálny typ a teratóm so somatickým typom malignity.

S GCNIS neasociované nádory sú typické pre malé deti alebo pre starších dospelých. U malých detí sa vyskytujú teratóm, prepubertálny typ; nádor zo žltkového vaku, prepubertálny typ; dobre diferencovaný neuroendokrinný tumor (NET) alebo zmiešaný teratóm a nádor zo žltkového vaku, prepubertálny typ. Typický nádor semenníkov u starších mužov bez asociácie s GCNIS je spermatocytový tumor.

Najvýraznejšie zmeny v rozdelení nádorov semenníkov sa objavili v klasifikácii

z roku 2016, najnovšia klasifikácia zaznamenala len mierne zmeny, ktoré sa týkajú prevažne zavedenia niektorých nových pojmov.

Seminóm bol zaradený do germinómovej rodiny nádorov vzhľadom na jeho morfológickú a imunohistochemickú podobnosť s dysgerminómami v ováriách a germinómami v extragonádnych lokalitách. Kritérium veľkosti pri teratómoch so somatickým typom malignity bolo zmenené z veľkosti nádoru pozorovanej v tzv. low power field (LPF, zorné pole s objektívom $\times 4$) na plochu 5 mm v priemere.

Zmena PNET na ENET

Primitívny neuroektodermový tumor (PNET) ako možný typ somatickej malignity v rámci postpubertálneho terátómu bol premenovaný na neuroektodermový tumor embryonálneho typu (embryonic-type neuroectodermal tumor – ENET). Nadväzuje na zmenu v klasifikácii nádorov CNS z roku 2016 [8], v ktorej bola skupina primitívnych neuroektodermových tumorov centrálneho typu premenovaná na skupinu embryonálnych nádorov. Keďže v semenníkoch sa vyskytuje v rámci neseminómových germinatívnych nádorov embryonálny karcinóm, bol pre PNET kvôli lepšej prehľadnosti zavedený názov neuroektodermový tumor embryonálneho typu. Dôvodom nepoužívať pre tieto nádory pomenovanie PNET bolo vyhnúť sa nesprávnej interpretácii tejto skupiny nádorov a odlíšiť ich od Ewingovho sarkómu (periférny primitívny neuroektodermový tumor), pre ktorý je charakteristická translokácia 22. chromozómu, nevyskytujúca sa v skupine embryonálnych nádorov. Zmenou názvu je snaha zachovať jednotné pomenovanie pre nádory rovnakého typu napriek rozdielnej lokalizácii. Pojem „primitívny neuroektoderm“ ako zložka postpubertálneho terátómu bol nahradený pojmom „embryonálny typ neuroektodermu“.

Zmena karcinoidu na testikulárny NET

Testikulárny karcinoid bol premenovaný na testikulárny NET, v nadväznosti na zmenu názvu tejto skupiny nádorov v posledných vydaniach WHO klasifiká-

cie rôznych iných orgánových systémov. Väčšina testikulárnych NET sa vyskytuje ako súčasť prepubertálneho teratómu, bez súvislosti s GCNIS, preto bol do skupiny GCNIS neasociovaných nádorov zavedený pojem testikulárny NET, prepubertálny typ. NET sa zriedkavo môže vyskytovať aj v asociácii s GCNIS a izochromozómom 12p v rámci postpubertálneho teratómu so somatickým typom malignity.

Testikulárny NET prepubertálneho typu je nová, veľmi vzácna diagnóza. Najčastejšie sa vyskytuje v čistej forme, menej často spolu s terátómom.

Sex cord stromálne tumory

Sex cord stromálne tumory (SCST) tvoria menej ako 5 % testikulárnych nádorov, z nich väčšinu (cca 75 %) tvoria nádory z Leydigových buniek, druhá najčastejšia skupina sú nádory zo Sertoliho buniek. Vo WHO klasifikácii 2022 boli zavedené dve nové diagnostické jednotky: stromálny tumor z prstencových buniek a myoidný gonadálny stromálny tumor. Hodnotenie počtu mitóz (na určenie malignity sex cord stromálnych tumorov) bolo zmenené z tzv. high power field (HPF, zorné pole s objektívom $\times 40$) na mm^2 .

Stromálny tumor z prstencových buniek je solídny tumor tvorený bunkami tvaru pečatného prsteňa. Morfológicky je podobný rovnako pomenovanému tumoru v ováriách a solídnej pseudopapilárnej neoplázii pankreasu.

Myoidný gonadálny stromálny tumor je vretenobunkový tumor s myoidnou diferenciáciou smerom k intertubulárnym primitívnym mezenchýmovým bunkám.

Sertoliformný cystadenóm, lokalizovaný takmer výlučne v oblasti *rete testis*, bol preradený zo skupiny nádorov zo zberných kanálikov a *rete testis* do skupiny SCST, medzi nádory zo Sertoliho buniek vzhľadom na ich histologickú a imunohistochemickú podobnosť.

Intratubulárna hyalinizujúca veľkobunková neoplázia zo Sertoliho buniek nie je samostatnou diagnostickou jednotkou v piatom vydaní WHO klasifikácie, ale je preradená medzi geneticky podmienené nádorové syndrómy, keďže vzniká len u pacientov s Peutz-Jeghersovým syndrómom.

Veľkobunkový kalcifikujúci nádor zo Sertoliho buniek sa môže vyskytovať sporadicky, alebo v rámci Carney komplexu, preto je v najnovšej klasifikácii zaradený medzi SCST aj medzi geneticky podmienené nádorové syndrómy.

Skupina zmiešaných/nediferencovaných SCST bola rozdelená na dve jednotky: zmiešané SCST a SCST, NOS (not otherwise specified) vzhľadom na skutočnosť, že v zmiešaných SCST sú zložky z Leydigových buniek, Sertoliho buniek a granulózových buniek dobre rozpoznateľné, kým v skupine nediferencovaných SCST nie sú tieto zložky morfológicky jasné.

Klasifikácia všetkých germinatívnych nádorov vrátane extragonadálnych

Klasifikačný systém celej skupiny nádorov zo zárodočných buniek berie do úvahy ich rozdelenie podľa epidemiológie, klinickej prezentácie, miesta výskytu, veku pacienta v čase diagnózy, histologickej skladby, genómového imprintingu a chromozómových zmien. Na základe týchto faktorov rozdelili Oosterhuis a Looijenga germinatívne nádory na 7 typov, z toho v semenníkoch sa vyskytujú typy I, II a III. Typ I predstavuje teratóm a yolk sac tumor novorodencov a detí, typ II zahŕňa seminómové a nese-minómové nádory adolescentov a mladých dospelých a typ III spermatocytový tumor starších mužov. Na doplnenie klasifikácie, pri type 0 ide o parazitické dvojča (*fetus in fetu*, *epignathus*), typ IV predstavuje dermoidnú cystu vyskytujúcu sa v ováriách, typ V hydatidóznou molu u žien ako výsledok abnormálnej koncepcie a typ VI nádory morfológicky podobné germinatívnym nádorom vychádzajúce zo somatických buniek s indukovanou pluripotenciou a nie z prekursorov GCTs [9].

Staging nádorov semenníkov

V súčasnosti je platné 8. vydanie TNM klasifikácie podľa Union for International Cancer Control (UICC), resp. podľa The American Joint Committee on Cancer (AJCC). V AJCC klasifikačnom systéme germinatívnych a sex cord stromálnych nádorov [10] nastali v poslednom vydaní významné zmeny oproti 7. vyda-

niu, aj oproti systému UICC, ktorý zmeny neakceptoval. Patologické štádium primárneho nádoru (pT) pT1 znamená nádor limitovaný na testis, vrátane invázie rete testis, bez lymfovaskulárnej invázie. Navyše sa štádium pT1 delí na pT1a a pT1b pri čistých seminómoch podľa veľkosti primárneho nádoru, pričom hranicou sú 3 cm. V platnej UICC TNM klasifikácii sa štádium pT1 nedelí na podkategórie podľa veľkosti tumoru a zahŕňa primárne nádory limitované na testis a epididymis bez lymfovaskulárnej invázie, nádory môžu invadovať tunica albuginea, ale nie tunica vaginalis. Ôsme vydanie AJCC TNM klasifikácie posúva primárne nádory infiltrujúce hĺbké mäkké tkanivo, epididymis alebo penetrujúce viscerálnu mezotelovú vrstvu do štádia pT2 bez ohľadu na absenciu/prítomnosť lymfovaskulárnej invázie [10]. Nová WHO publikácia klasifikuje diskontinuálne šírenie nádoru v mäkkých tkanivách spermatického povrazca ako pM1 (nie pT3), prítomnosť intravaskulárneho tumoru bez invázie do mäkkých tkanív patrí do kategórie pT2 [1].

Záver

Nová WHO klasifikácia nádorov močových a mužských pohlavných orgánov z roku 2022 razantne nezmenila už vytvorené a zaužívané kategórie nádorov semenníkov. Aj napriek modernému trendu molekulárnej patológie, nádory semenníkov si stále diagnosticky zakladajú na morfológickom a imunohistochemickom hodnotení. Oboznámenie sa s aktuálnymi pojmami a deleniami nádorov je nevyhnutné pre správnu klinickú prax.

Literatúra

1. Tickoo SK, Al-Ahmadie HA, Daugaard G et al. Tumours of the testis. In: Berney DM, Tickoo SK (eds). WHO Classification of Tumours. Urinary and Male Genital Tumours. Lyon: International Agency for Research on Cancer 2022: 243–320.
2. International Agency for Research on Cancer. Testis cancer fact sheet. [online]. Available from: <https://gco.iarc.fr/today/online-analysis>.
3. Mostofi FK, Sesterhenn IA. Tumours of the testis and paratesticular tissue. In: Eble JN et al. (eds). WHO classification of tumours. Pathology and genetics of tumours of the urinary system and male genital organs. Lyon: IARC Press 2004: 216–278.
4. Ulbright TM, Amin MB, Balzer B et al. Tumours of the testis and paratesticular tissue. In: Moch H, Humphrey PA, Ulbright TM et al. (eds). WHO classification of tumours of the urinary system and male genital organs. Lyon: International Agency for Research on Cancer 2016: 185–258.

5. Skakkebaek NE. Abnormal morphology of germ cells in two infertile men. *Acta Pathol Microbiol Scand A* 1972; 80(3): 374–378. doi: 10.1111/j.1699-0463.1972.tb00293.x.
6. Skakkebaek NE. Possible carcinoma-in-situ of the testis. *Lancet* 1972; 2(7776): 516–517. doi: 10.1016/s0140-6736(72)91909-5.
7. Berney DM, Looijenga LHJ, Idrees M et al. Germ cell neoplasia in situ (GCNIS): evolution of the current nomenclature for testicular pre-invasive germ cell malignancy. *Histopathology* 2016; 69(1): 7–10. doi: 10.1111/his.12958.
8. Louis DN, Ohgaki H, Wiestler OD et al. WHO classification of tumours of the central nervous system. Lyon: IARC Press 2016.
9. Oosterhuis JW, Looijenga LH. Germ cell tumors from a developmental perspective: cells of origin, pathogenesis, and molecular biology (emerging patterns). In: Nogales FF, Jimenez RE (eds). *Pathology and biology of human germ cell tumors*. Germany: Springer-Verlag 2017: 23–129.
10. Amin MB, Edge SB, Greene FL et al. *AJCC cancer staging manual*. NY: Springer 2017.