

Cystický trofoblastický tumor semenníka: kazuistika

Karol Kajo¹, Ján Benko², Katarína Kajová Machálek¹, Miroslava Vallová¹, Dalibor Ondruš³

¹ Ústav patológie SZU a OÚSA, Bratislava

² Oddelenie patológie FNsP, Nové Zámky

³ I. onkologická klinika LF UK a OÚSA, Bratislava

SÚHRN

Cystický trofoblastický tumor (CTT) je zriedkavá neagresívna germinatívna neoplazma zo skupiny non-choriokarcinomatózných trofoblastických nádorov, ktorá sa prezentuje cystickými priestormi vystlanými mononukleárnymi degeneratívnymi vyzerajúcimi trofoblastickými bunkami.

CTT bol najčastejšie opísaný ako reziduálne ochorenie v disekovaných retroperitoneálnych lymfatických uzlinách u pacientov s metastatickými germinatívnymi nádormi testis po chemoterapii. Ojedinele sa popisujú primárne zmiešané germinatívne nádory testis, v ktorých bol prítomný komponent CTT. Autori prezentujú prípad 22-ročného muža so zmiešaným germinatívnym nádorom testis, ktorý bol tvorený komponentami postpubertálneho teratómu, embryonálneho karcinómu a CTT. Imunohistochemicky boli nádorové bunky CTT pozitívne na prítomnosť cytokeratínov (AE1/AE3, CK8/18), GATA3, p63, a sčasti aj β -hCG a α -inhibínu. CTT môže tvoriť zriedkavý komponent v primárnom zmiešanom germinatívnom nádore testis, ktorý s veľkou pravdepodobnosťou predstavuje evolučný medzistupeň prechodu choriokarcinómu do teratómu pri jeho spontánnej regresii.

Kľúčové slová: semenník – imunohistochemia – germinatívny nádor – cystický trofoblastický tumor

Cystic trophoblastic tumour of the testis: Case report

SUMMARY

Cystic trophoblastic tumor (CTT) is a rare non-aggressive germinative neoplasm from the group of non-choriocarcinomatous trophoblastic tumors, which is presented by cystic spaces lined with mononuclear degenerative-looking trophoblastic cells.

CTT has been most often described as a residual disease in dissected retroperitoneal lymph nodes of patients with metastatic germ cell testicular tumours after chemotherapy. There were published only sporadic cases of primary testicular mixed germ cell tumour with CTT component. Hereby, the authors present a case of a 22-year-old man with a mixed germ cell tumour composed of postpubertal teratoma, embryonal carcinoma and CTT. Immunohistochemically, the CTT tumour cells were positive for cytokeratins (AE1/AE3, CK8/18), GATA3, p63 and focally also for beta-hCG and alpha-inhibin. CTT may be presented as a rare component of primary testicular mixed germ cell tumour and it represents very likely an evolutionary intermediate stage of transition from choriocarcinoma into teratoma during the process of regression.

Keywords: testis – immunohistochemistry – germ cell tumour – cystic trophoblastic tumour

Cesk Patol 2022; 58(4): 212–216

Cystický trofoblastický tumor (CTT) je zriedkavý nádor zo zárodočných buniek, ktorý je tvorený multifokálnymi cystami vystlanými mononukleárnymi trofoblastickými bunkami degeneratívneho vzhľadu, s rozmazanými („smudged“), nepravidelnými jadrami a s hojnou eozinofilnou cytoplazmou s intracytoplazmatickými vakuolami (1,2).

CTT bol najčastejšie opísaný ako reziduálne ochorenie v disekovaných retroperitoneálnych lymfatických uzlinách u pacientov s metastatickými germinatívnymi nádormi testis po chemoterapii (1). Len veľmi ojedinele boli zaznamenané prípady primárnych zmiešaných germinatívnych nádorov testis, v ktorých bol prítomný komponent CTT (3,4).

CTT patrí medzi germinatívne nádory, ktoré sú derivované z *in situ* neoplázie zo zárodočných buniek („*germ cell neoplasia in situ*“ – GCNIS), pričom v 4. edícii WHO klasifikácie testikulárnych tumorov bol zaradený do skupiny non-choriokarcinómových nádorov spolu s epiteloídnym trofoblastickým nádorom (ETT) a trofoblastickým nádorom placentálneho lôžka („*placental site*

trophoblastic tumor“ - PSTT). Tieto nádory sa prezentujú trofoblastickou diferenciáciou odlišnou ako choriokarcinóm, resp. iné non-trofoblastické nádory obsahujúce syncytiotrofoblasty (5-7). Táto taxonómia zostala v podstate zachovaná aj v najnovšej 5. edícii WHO klasifikácie, kde je CTT uvedený ako samostatná entita v kategórii non-seminomatózných nádorov zo zárodočných buniek (2).

Autori prezentujú ďalší prípad primárneho testikulárneho CTT ako súčasť zmiešaného germinatívneho nádoru.

KLINICKÝ NÁLEZ

22-ročný muž bez komorbidít pozoroval dva mesiace postupné zväčšovanie ľavého semenníka, ktorý bol palpačne tvrdší a nebolestivý. Pri ultrasonografickom vyšetrení sa zistil heterogénny tumorózny útvar solídne-cystického charakteru. Štandardné nádorové markery (α -fetoproteín a hCG) boli v norme, mierne zvýšená bola hladina neurón-špecifickej enolázy - NSE (19,62 ng/ml; norma <12,5 ng/ml). Pacient podstúpil na rajónnom urologickom pracovisku radikálnu orchiektómiu. Za účelom ďalšieho manažmentu ochorenia bol pacient odoslaný do OÚSA v Bratislave, kde zrealizované štádiové CT hrudníka, brucha a panvy bolo bez prejavov metastatického šírenia základného ochorenia. Pacient je dispenzarizovaný v rámci tzv. prísneho dohľadu ako I. klinické štádium neseminomatózneho nádoru testis, a t.č. je 6 mesiacov po orchiektómii, bez aktivity ochorenia.

✉ Adresa pre korešpondenciu:

Doc. MUDr. Karol Kajo, PhD.

Ústav patológie SZU a OÚSA, s.r.o.

Heydukova 10, 81250 Bratislava, Slovenská republika

tel.: +421 2 3224 9536

e-mail: karol.kajo@ousa.sk

MAKROSKOPICKÝ NÁLEZ

Odstránený semenník mal veľkosť 60x45x40 mm a resekovaný semenný povrazec dĺžku 7 cm. Semenník bol kompletne infiltrovaný solídne-cystickým tumorom, ktorý bol v kompaktných partiách šedo-ružovej farby a boli v ňom roztrúsené dutiny so žltým, hustým až kašovitým obsahom. V niektorých dutinách boli známky krvácania.

MIKROSKOPICKÝ NÁLEZ

Pri histologickom vyšetrení bol diagnostikovaný zmiešaný germinatívny nádor, ktorý pozostával z dominantného komponentu tridermálneho teratómu predstavujúceho približne 85 % objemu nádoru v kombinácii s minoritne zastúpeným embryonálnym karcinómom a štruktúrami CTT (obr. 1a).

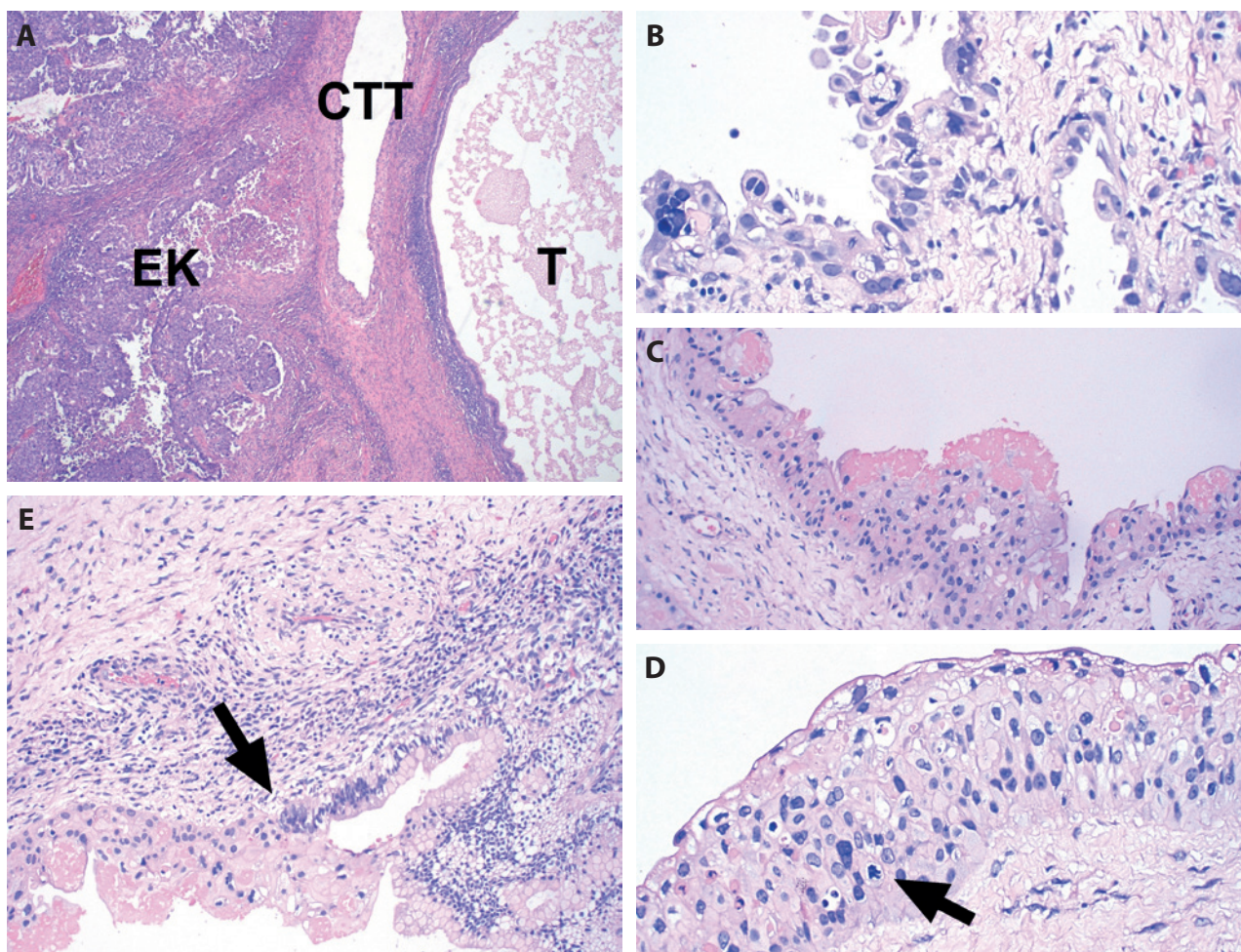
Teratóm bol tvorený tkanivovými štruktúrami všetkých troch zárodočných listov; endoderm bol zastúpený cylindromatóznymi / mucinóznymi a kuboidálnymi epitelovými štruktúrami s fokálnou intestinálnou a respiračnou diferenciáciou; z ektodermu boli prítomné cystické formácie s dlaždicovobunkovou výstelkou a tiež neuroektodermálne štruktúry s neuroidným tkanivom a s ložiskami štruktúr plexus choroideus. Mezodermálny komponent bol prítomný vo forme chondromatóznych, oseálnych a lipomatóznych tkanivových okrskov, ako aj ložísk nezrelého mezenchýmového tkaniva.

Embryonálny karcinóm tvoril do 10 % objemu nádoru a bol prezentovaný solídny a naznačene papilárnymi formáciami s veľkými epiteloidnými bunkami s vezikulárnymi jadrami, zreteľnými jadričkami a vyznačoval sa vysokou mitotickou aktivitou.

CTT pozostával z cystických a niekoľkých solídnych formácií buniek s hojnou eozinofilnou a ojedinele aj vakuolizovanou cytoplazmou a pleomorfnými jadrami (s nezreteľným „smudged“ chromatínom) (obr. 1b). Niektoré z nádorových elementov obsahovali fibrinoidný materiál (obr. 1c). Bunky boli uložené v jednoradovom, ako aj viacradovom usporiadaní (obr. 1d). Cystické lumená boli prázdne alebo vyplnené zbytkami eozinofilne sa farbiacich hmôt. V jednej cystickej štruktúre bol zachytený priamy prechod medzi bunkami vrstvy CTT do teratomatóznej formácie s mucinóznou výstelkou (obr. 1e).

Imunohistochemická analýza

Z prehľadu imunohistochemického profilu nádorových buniek jednotlivých komponent (tab. 1 a 2) je zrejmé, že pokiaľ všetky tri komponenty boli pozitívne pri dôkaze širokospektrálnych cytokeratínov a CK8/18, tak embryonálny karcinóm navyše vykazoval charakteristickú expresiu CD30, placentárnej alkalickéj fosfatázy (PLAP), OCT3/4 a NANOG a štruktúry CTT boli pozitívne pri dôkaze GATA3, p63, ako aj s variabilným stupňom expresie β -hCG v sporadických bunkách (obr. 2a-c) a α -inhibínu.



Obr. 1. Histomorfologické charakteristiky CTT; **A** - zmiešaný germinatívny nádor so zastúpením teratómu (T), embryonálneho karcinómu (EK) a cystického trofoblastického tumoru (CTT) (farbenie H&E; zväčšenie x40); **B** - detail na cytologické charakteristiky CTT (farbenie H&E; zväčšenie x400); **C** - fibrinoidné hmoty (farbenie H&E; zväčšenie x200); **D** - viacradá usporiadanie nádorových buniek, šípku označená mitóza (farbenie H&E; zväčšenie x400); **E** - priamy prechod (šípka) štruktúr CTT do teratómu zastúpeného cylindrickým epitelom (farbenie H&E; zväčšenie x200).

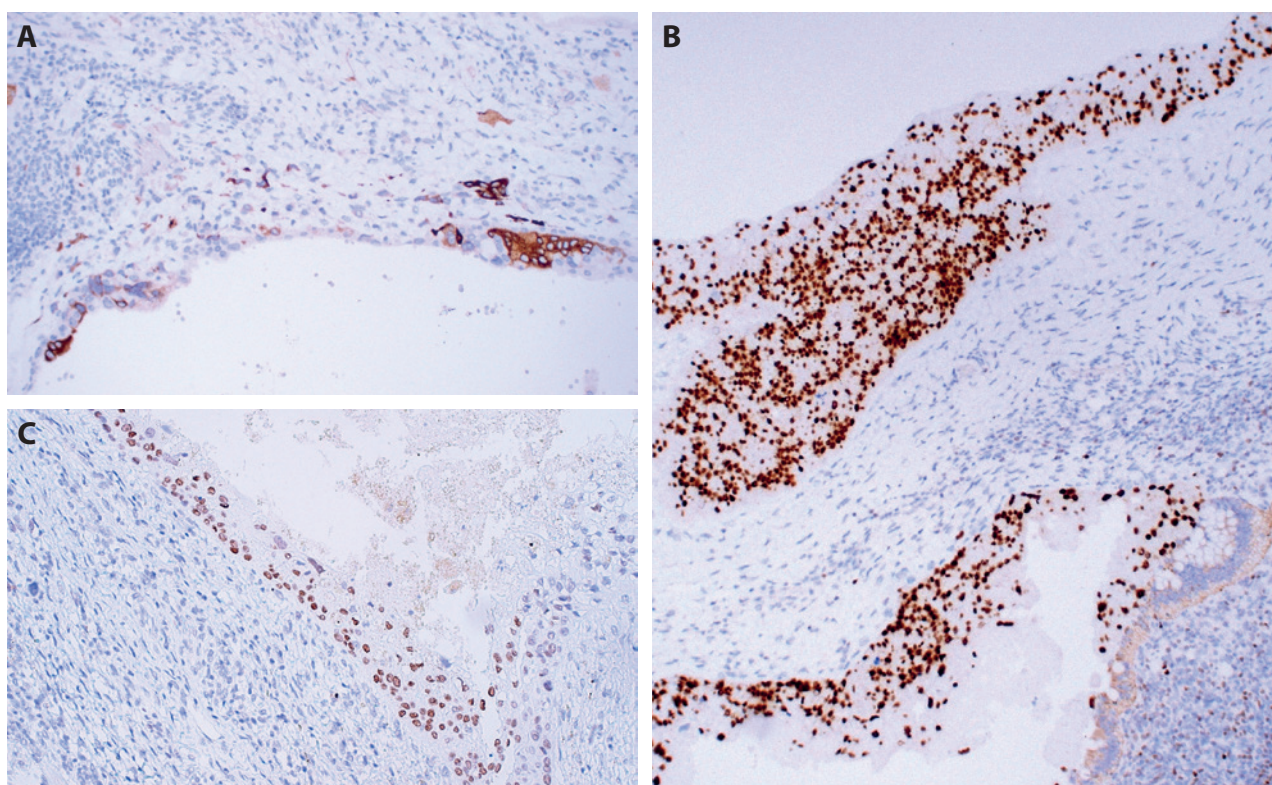
Tabuľka 1. Základné charakteristiky primárnych protilátok.

Marker	Klon	Výrobca	Riedenie	Detekčný kit
AE1/AE3	AE1/AE3	AGILENT DAKO	RTU	EnVision FLEX High pH, HRP
CK8/18	EP17/30	AGILENT DAKO	RTU	EnVision FLEX High pH, HRP
S100	POLYCLONAL	AGILENT DAKO	RTU	EnVision FLEX High pH, HRP
CD30	Ber-H2	AGILENT DAKO	RTU	EnVision FLEX High pH, HRP
PLAP	8A9	AGILENT DAKO	RTU	EnVision FLEX High pH, HRP
OCT3/4	N1NK	AGILENT DAKO	RTU	EnVision FLEX High pH, HRP
NANOG	EP225	CELL MARQUE	1:200	EnVision FLEX High pH, HRP
GATA3	L50-823	CELL MARQUE	1:200	EnVision FLEX High pH, HRP
p63	DAK-p63	AGILENT DAKO	RTU	EnVision FLEX Low pH, HRP
β-hCG	POLYCLONAL	CELL MARQUE	1:700	EnVision FLEX High pH, HRP
α-inhibín	R1	AGILENT DAKO	RTU	EnVision FLEX High pH, HRP

Tabuľka 2. Imunohistochemický profil nádorových buniek jednotlivých komponent.

Marker	Teratóm	EK	CTT
Cytokeratíny (AE1/AE3, CK8/18)	+ *	+	+
S100	+ **	-	-
CD30	-	+	-
PLAP	-	+	-
OCT3/4	-	+	-
NANOG	-	+	-
GATA3	-	-	+
p63	-	-	+
β-hCG	-	-	+
α-inhibín	-	-	+

Pozn.: EK – embryonálny karcinóm; CTT – cystický trofoblastický tumor; CK – cytokeratín; * epitelové štruktúry; ** chondromatózne a neuroidné štruktúry.



Obr. 2. Imunohistochemické charakteristiky CTT: **A** - dôkaz β-hCG v sporadických nádorových bunkách (zväčšenie x200); **B** - dôkaz GATA3 (zväčšenie x200); **C** - dôkaz p63 (zväčšenie x100).

DISKUSIA

CTT je zriedkavý nádor zo zárodočných buniek, ktorý bol v minulosti označovaný ako lézia podobná chóriokarcinómu („*choriocarcinoma-like lesion*“ - CCLL) prezentujúca sa v dvoch formách, ako teratomatózna CCLL alebo cystický atypický chóriokarcinóm (3,8). Ďalším objasňovaním jeho charakteristík sa tieto označenia ukázali obsolentné (9) a v súčasnosti CTT predstavuje samostatnú entitu v rámci neseminomatózných nádorov zo zárodočných buniek derivovaných z GCNIS (2).

Pacienti s CTT sú v čase operácie vo veku 15-43 rokov a zložka CTT tvorí minoritný komponent v zmiešaných germinatívnych nádoroch v rozsahu 1-10 %. Hladina sérového β -hCG je buď normálna alebo len mierne zvýšená (1,5), ale v niektorých prípadoch CTT boli zaznamenané hodnoty $\beta > 1000$ mIU/ml (4).

Až 72 % všetkých CTT je súčasťou metastáz germinatívnych nádorov testis a v 83 % týchto prípadov je v súvislosti s predchádzajúcou chemoterapiou (1). Doteraz bolo opísaných len 10 prípadov primárnych CTT (3,4) a jeden prípad metastatického CTT bez predchádzajúcej chemoterapie (10).

Vzhľadom na naše súčasné chápanie postpubertálneho teratému ako nádoru odvodeného od neteratomatózných germinatívnych nádorov môže CTT predstavovať medzistupeň v transformácii z chóriokarcinómu na teratóm (1,4). Dokazuje to častá asociácia CTT s teratómom (4). Predpokladá sa, že agresívne nádorové bunky chóriokarcinómu môžu byť zlikvidované chemoterapiou alebo spontánnou regresiou, pričom menej agresívne bunky podobné trofoblastu sa transformujú do CTT (10). Tieto predpoklady sú podporené morfológickými charakteristikami a imunohistochemickým profilom oboch entít a tiež reziduálnou expresiou β -hCG a inhibínu (1,3,4,10). V niektorých prípadoch bol dokonca zachytený priamy prechod CTT do teratomatózných štruktúr, čo bolo v literatúre doteraz zaznamenané, okrem nášho prípadu, len trikrát (3,10). Približne v 43 % prípadov CTT býva prítomný aj chóriokarcinomatózny komponent (4), čo sa vysvetľuje už spomínanou transformáciou do CTT, ale v niektorých prípadoch môže byť absencia chóriokarcinomatózneho komponentu spôsobená nedostatočným samplingom (10).

Nedávno bol opísaný prípad extragonadálneho CTT, ktorý tvoril komponent zmiešaného germinatívneho nádoru v centrálnom nervovom systéme u 12-ročného pacienta po chemoterapii (11). Pacient mal pôvodne diagnostikovaný tumor v oblasti pravého frontálneho laloka so zvýšením hladiny AFP a β -hCG. Po neoadjuvantnej terapii došlo k parciálnej odpovedi a reziduálny tumor pozostával z hladko-svalového tkaniva so zvyškami žľazového teratému a CTT, bez dôkazu neteratomatózneho komponentu yolk sac tumoru.

CTT je tvorený variabilne stratifikovanými mononukleárnymi trofoblastickými bunkami s hojnou denznou eozinofilnou a vakuolizovanou cytoplazmou, ktoré vystielajú cystické formácie. Tieto cysty sú obvykle malé (< 3mm), často obsahujú eozinofilný fibrinózny obsah a len zriedkavo sú prítomné intraluminálne papilárne projekcie. Bunky majú veľké pleomorfné vezikulárne jadrá s nezreteľným („*smudged*“) chromatinom a v časti

jadier môžu byť prominentné jadierka. Časté bývajú fibrinoidné zmeny (4), ktoré boli zaznamenané aj v našom prípade. Miestami môže dochádzať k tvorbe drobných solídnych hniezd (12). Mitotická aktivita býva nenápadná. Bunky sú pozitívne na prítomnosť GATA3 a α -inhibínu a vykazujú fokálnu slabú expresiu β -hCG (7), ale v niektorých bunkách je možné dokázať aj expresiu p63 (4). CTT je negatívny na prítomnosť SALL4, čo sa môže využiť v diferenciálnej diagnostike od chóriokarcinómu (10). Molekulovo-genetické charakteristiky CTT nie sú známe, nakoľko tento veľmi zriedkavý typ germinatívneho nádoru nebol doteraz predmetom komplexnejších molekulových analýz, napr. projektu TCGA (13) a súčasná WHO klasifikácia ani nevyžaduje jeho molekulovú diagnostiku (2). Keďže v našom prípade bol CTT asociovaný s embryonálnym karcinómom a teratómom, a teda germinálny pôvod bol zrejímavý, nebolo realizované jeho molekulovo-genetické testovanie.

V diferenciálnej diagnostike CTT pripadajú do úvahy skvamocelulárny karcinóm (najčastejšie ako malígne transformovaný dlaždicovobunkový epitel teratému), ETT, PSTT a chóriokarcinóm (12). Pri ich oddiferencovaní sa využívajú jednak histomorfologické charakteristiky, ako aj imunohistochemický profil nádorových buniek. Skvamocelulárny karcinóm je charakterizovaný infiltratívnym rastom aj s častou keratinizáciou a negatívnou α -inhibínu a β -hCG. Pri ETT sú kohezívne hniezda skvamoidných buniek s hojnou cytoplazmou, pleomorfnými jadrami s prominentnými jadierkami a s možnými mitózami, ako aj depozitami extracelulárneho hyalínneho materiálu. PSTT je definovaný veľkými mononukleárnymi bunkami so štiepanými („*cleaved*“) jadrami a známami invázie do steny krvných ciev a krváciami. Najvýznamnejšie je oddiferencovanie CTT od chóriokarcinómu, ktorý vykazuje bifazický charakter s hemorágiami a nekrozami.

Identifikácia komponentu CTT je dôležitá, pretože prognóza tejto lézie je podobná správaníu teratému a ak nie je prítomný komponent ďalšieho neteratomatózneho nádoru, tak nie je potrebná ani ďalšia chemoterapia (2,9,10).

ZÁVER

CTT môže predstavovať zriedkavý komponent v primárnom zmiešanom germinatívnom nádore testis, ktorý s veľkou pravdepodobnosťou predstavuje evolučný medzistupeň prechodu chóriokarcinómu do teratému pri spontánnej regresii chóriokarcinómu.

POĎAKOVANIE

Autori ďakujú MUDr. Eve Michalcovej za podnetné pripomienky pri spracovaní rukopisu.

PREHLÁSENIE

Autor práce prehlasuje, že v súvislosti s témou, vznikom a publikovaním tohto článku nie v konflikte záujmov a vznik ani publikácia článku neboli podporené žiadnou farmaceutickou firmou. Toto prehlásenie sa týka i všetkých spoluautorov.

LITERATÚRA

1. **Ulbright TM, Henley JD, Cummings OW, Foster RS, Cheng L.** Cystic trophoblastic tumor: a nonaggressive lesion in postchemotherapy resections of patients with testicular germ cell tumors. *Am J Surg Pathol* 2004; 28(9): 1212-1216.
2. **Idrees MT, Kao CS, Paner GP, Verrill C.** Cystic trophoblastic tumour. In: WHO Classification of Tumours Editorial Board. Urinary and male genital tumours [Internet]. Lyon (France): International Agency for Research on Cancer; 2022 [cited 2022 June 29]. (WHO classification of tumours series, 5th ed.; vol. 8).
3. **Ulbright TM, Loehrer PJ.** Choriocarcinoma-like lesions in patients with testicular germ cell tumors. Two histologic variants. *Am J Surg Pathol* 1988; 12(7): 531-541.

4. **Gondim DD, Ulbright TM, Cheng L, Idrees MT.** Primary cystic trophoblastic tumor of the testis: A study of 14 cases. *Am J Surg Pathol* 2017; 41(6): 788-794.
5. **Moch H, Humphrey PA, Ulbright TM, Reuter V.** WHO classification of tumours of the urinary system and male genital organs. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2016.
6. **Ulbright TM.** Pitfalls in the interpretation of specimens from patients with testicular tumours, with an emphasis on variant morphologies. *Pathology* 2018; 50(1): 88-99.
7. **Ulbright TM.** Recently described and clinically important entities in testis tumors: A selective review of changes incorporated into the 2016 classification of the World Health Organization. *Arch Pathol Lab Med* 2019; 143(6): 711-721.
8. **Little JS Jr, Foster RS, Ulbright TM, Donohue JP.** Unusual neoplasms detected in testicular cancer patients undergoing postchemotherapy retroperitoneal lymphadenectomy. *World J Urol* 1994; 12(4): 200-206.
9. **Idrees MT, Kao CS, Epstein JI, Ulbright TM.** Nonchoriocarcinomatous trophoblastic tumors of the testis: The widening spectrum of trophoblastic neoplasia. *Am J Surg Pathol* 2015; 39(11): 1468-1478.
10. **Wang ML, McHugh JB, Weizer AZ, et al.** Rare presentation of metastatic cystic trophoblastic tumor in a patient without prior chemotherapy. *Urol Case Rep* 2017; 13: 154-157.
11. **Gadde R, Arora K, Felicella MM, et al.** Cystic trophoblastic tumor in a primary central nervous system post-chemotherapy germ cell tumor: The first case report. *Int J Surg Pathol* 2020; 28(8): 925-928.
12. **Narla S, Kurian A, Venkatesan R, Pai A.** Cystic trophoblastic tumor - The effect of chemotherapy in metastatic testicular germ cell tumor to retroperitoneal lymph nodes. *Urol Ann* 2020; 12(1): 73-76.
13. **Shen H, Shih J, Hollern DP, et al.** Integrated Molecular Characterization of Testicular Germ Cell Tumors. *Cell Rep* 2018; 23(11): 3392-3406.