

Etiologi, Patofisiologi, Histopatologi, dan Diagnosis Seminoma

Nando Abdila Itsa¹, Exsa Hadibrata², Tri Umiana Soleha³

¹Fakultas Kedokteran, Universitas Lampung

²Bagian Urologi, Fakultas Kedokteran, Universitas Lampung

³Bagian Mikrobiologi, Fakultas Kedokteran, Universitas Lampung

Abstrak

Seminoma adalah tumor sel germinal ganas yang paling sering terjadi pada testis. Penyakit ini juga dapat terjadi pada mediastinum, retroperitoneum, atau pada ekstra gonad lainnya. Kanker ini sering terjadi pada kelompok usia 15 sampai 35 tahun. Pengetahuan lebih lanjut mengenai etiologi, patofisiologi, histopatologi, dan diagnosis seminoma sangat diperlukan untuk mencegah dan memperlambat progresi penyakit. Pengumpulan literatur dilakukan dengan kriteria inklusi berupa literatur yang maksimal diterbitkan pada tahun 2000 ke atas. Sedangkan, kriteria eksklusi berupa literatur yang diterbitkan pada tahun 1999 ke bawah. Pada penelitian didapatkan hasil mengenai dugaan etiologi seminoma, yaitu berhubungan dengan aktivitas estrogenik dan/atau antiandrogenik. Patofisiologi seminoma diduga dari hasil proliferasi spermatogonia yang belum matang dan secara histopatologi tampak susunan sel pucat difus yang terganggu oleh septa fibrovaskular yang mengandung limfosit. Untuk diagnosis seminoma dapat dilakukan dengan anamnesis, pemeriksaan fisik, dan pemeriksaan penunjang berupa *USG testis*, *CT scan abdomen* dan panggul, *CT scan thoraks* dan pemindaian *Positron Emission Tomography (PET)* untuk melihat ada tidaknya metastasis.

Kata Kunci: seminoma; etiologi; patofisiologi; histopatologi; diagnosis

Etiology, Pathophysiology, Histopathology, and Diagnosis of Seminoma

Abstract

Seminoma is the most common malignant germ cell tumor of the testes. This disease can also occur in the mediastinum, retroperitoneum, or other extra gonads. This cancer often occurs in the age group of 15 to 35 years. Further knowledge regarding the etiology, pathophysiology, histopathology, and diagnosis of seminomas are needed to prevent and slow disease progression. Literature collection was carried out with inclusion criteria in the form of maximum published literature in 2000 and above. Meanwhile, the exclusion criteria were literatures published in 1999 and below. In this study, results were obtained regarding the suspected etiology of seminoma, which is related to estrogenic and/or antiandrogenic activity. The pathophysiology of seminoma is thought to appear from the proliferation of immature spermatogonia and histopathologically visible diffuse pale cell arrangement disrupted by fibrovascular septa containing lymphocytes. The diagnosis of seminoma can be done by exploring patient's history, physical examination, and imaging examinations, such as testicular ultrasound, CT scan of the abdomen and pelvis, CT scan of the chest and Positron Emission Tomography (PET) scan to see whether there are metastases.

Keywords: seminoma; etiology; pathophysiology; histopathology; diagnosis

Korespondensi: Nando Abdila Itsa, Alamat Jl. Pulau Sebuk No. 1, Kedamaian, Bandar Lampung, HP 081379448283, e-mail nandoitsa@gmail.com

Pendahuluan

Seminoma adalah tumor sel germinal ganas yang paling sering terjadi pada testis. Penyakit ini juga dapat terjadi pada mediastinum, retroperitoneum, atau pada ekstra gonad lainnya. Seminoma adalah kanker yang sering terjadi pada kelompok usia 15 sampai 35 tahun. Penyakit ini merupakan salah satu kanker yang dapat diobati dan disembuhkan, dengan tingkat kelangsungan hidup di atas 95% jika ditemukan pada tahap awal.¹

Kanker testis diklasifikasikan berdasarkan sel asalnya: *seminomatous*, *non-seminomatous*, *Leydig*, *Sertoli*, *choriocarcinoma*, *embrional*, *teratoma*, dan

yolk-sac. Lesi seminoma dan *non-seminoma* sering dikelompokkan sebagai tumor sel germinal dan terkenal paling responsif terhadap kemoterapi dibandingkan dengan jenis lainnya. Seminoma menyumbang sekitar sepertiga dari semua keganasan sel germinal testis dan merupakan salah satu kanker yang paling dapat diobati, dengan tingkat kelangsungan hidup 98% hingga 99% pada penyakit stadium awal.^{2,3,4}

Meskipun insidensi keseluruhan tumor sel germinal testis rendah, yaitu hanya 1% sampai 2% dari semua keganasan pria; namun jenis kanker ini tetap menjadi kanker yang paling sering terjadi pada kelompok usia 15 sampai 35 tahun.⁵

Terdapat sekitar 1400 kasus baru kanker testis (seminoma dan *non*-seminoma) di Inggris setiap tahunnya, dengan insiden puncak pada pria berusia 25 hingga 35 tahun.⁷ Kanker ini merupakan tumor paling umum pada pria muda. Berdasarkan geografi, insidennya sangat bervariasi; sebuah studi di Eropa Utara mengidentifikasi variasinya mencapai 10 kali lipat, dengan tingkat insiden tertinggi di Denmark, yaitu 7,8 per 100.000 dan terendah di Lithuania, yaitu 0,9 per 100.000. Data terbaru dari kejadian kanker testis telah menunjukkan peningkatan kejadian selama 30 tahun terakhir di sebagian besar negara industri di Amerika Utara, Eropa, dan Oseania.^{8, 9, 10}

Tumor testis umumnya memiliki prognosis yang baik. Meskipun begitu, apabila tidak diobati, tumor akan berkembang dari waktu ke waktu sehingga menyebabkan tumor lokal yang besar dan penyebaran yang jauh. Penyebaran awalnya adalah pada sistem limfatik, terutama kelenjar getah bening para-aorta dan panggul. Penyebaran hematologis ke paru-paru, hati, dan metastasis otak lebih jarang terjadi pada seminoma; 75% pria datang dengan penyakit stadium 1. Kelangsungan hidup secara keseluruhan dalam kategori prognosis baik diharapkan berada di urutan 86% pada 5 tahun.¹¹

Meskipun memiliki prognosis yang cukup baik, namun prevalensi dan insidensi seminoma terus mengalami peningkatan pada 3 dekade terakhir. Oleh karena itu, masyarakat umum dan klinisi perlu memahami etiologi, patofisiologi, histopatologi, dan diagnosis seminoma.

Isi

Etiologi

Etiologi pasti dari seminoma tidak diketahui. Teori terbaru menyebutkan bahwa seminoma disebabkan oleh aktivitas estrogenik dan/atau antiandrogenik, berhubungan dengan perkembangan gonosit yang terhenti. Penyakit ini mungkin berkembang sebagai karsinoma in situ selama fase pendek pertumbuhan intrauterin. Salah satu konsep yang diterima secara luas adalah *testicular dysgenesis syndrome* (TDS). TDS mengelompokkan tumor sel germinal, gangguan *spermatogenesis*, *kriptorkismus*, dan *hipospadia* berdasarkan

laporan bahwa penyakit tersebut memiliki beberapa faktor risiko umum yang berasal dari kehidupan janin. Peningkatan insiden dilaporkan selama beberapa dekade terakhir. Sekitar 10% dari semua pasien dengan tumor sel germinal memiliki riwayat pribadi *kriptorkismus*.^{12, 13}

Faktor genetik yang diturunkan berperan pada 1 dari 5 kasus kanker. Pria lebih berisiko terkena kanker testis jika mereka memiliki riwayat kelainan perkembangan (misalnya, *maldescent* atau *disgenesis gonad*); kanker sebelumnya pada testis yang berlawanan; infeksi *HIV*, *AIDS*, atau keduanya; torsi; trauma (walaupun ini mungkin kebetulan); dan sindrom *Klinefelter*.⁷ Variasi geografis yang luas dan perubahan dari waktu ke waktu dalam tingkat kejadian menyiratkan bahwa kemungkinan ada faktor lingkungan yang penting, karena faktor risiko individu yang dijelaskan di atas tidak menjelaskan pola penyakit secara global.⁸

Patofisiologi

Tumor sel germinal berkembang akibat peristiwa tumorigenik di dalam rahim yang mengarah ke neoplasia sel germinal intratubular.¹⁴ Neoplasia sel germinal intratubular berasal dari gonosit yang gagal berdiferensiasi menjadi spermatogonia.¹⁵ Sel-sel ini tidak mencapai potensi invasif sampai setelah perubahan hormonal terjadi selama masa pubertas. Seminoma terdiri dari sel germinal yang ditransformasikan dan diblokir dalam diferensiasinya. Sel karsinoma embrional menyerupai sel punca yang tidak berdiferensiasi, ekspresi gennya mirip dengan sel punca dan neoplasma sel germinal intratubular.^{16, 17} Koriokarsinoma dan tumor *yolk-sac* memiliki diferensiasi ekstraembrionik, sedangkan *teratoma* memiliki diferensiasi somatik.

Seminoma dapat dibagi menjadi salah satu dari tiga kategori berdasarkan histologi: klasik, anaplastik, dan spermatositik. Pada seminoma testis, *alpha-fetoprotein* (AFP) berada dalam kisaran normal. Jika AFP meningkat dan terdapat elemen nonseminomatous dalam spesimen histopatologi, dapat ditetapkan diagnosis tumor sel germinal nonseminomatous. *Germ cell carcinoma in situ* (CIS) adalah kondisi prakanker

dengan kecenderungan berkembang menjadi seminoma atau kanker embrional. Pasien dengan *kriptorkismus*, infertilitas, riwayat tumor sel germinal kontralateral, gangguan interseks, atau testis atrofi lebih sering mengalami CIS. Mikrokalsifikasi testis yang terlihat pada USG skrotum mempengaruhi perkembangan karsinoma testis.¹

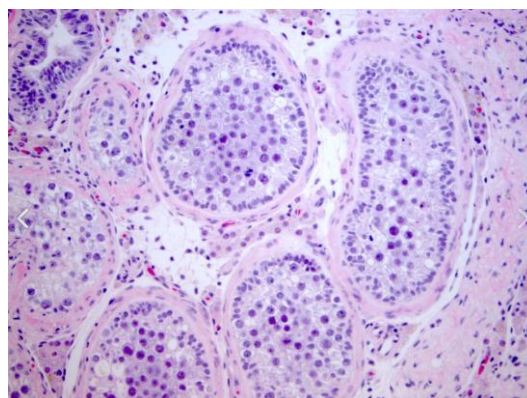
Seminoma testis berasal dari epitel *germinal tubulus seminiferus*. Penyakit ini diduga berasal dari hasil proliferasi spermatogonia yang belum matang. Peningkatan ketidakstabilan genom merupakan kondisi yang paling mempengaruhi patogenesis *carcinoma in situ* (CIS). Transisi dari lesi prekursor ke kanker invasif terkait dengan peningkatan lengan pendek kromosom 12, *Isochromosome i* (12p), serta melibatkan KRAS2 dan NANOG (*pseudogenes*). Mekanisme secara pasti belum diketahui. Namun, terdapat juga peningkatan frekuensi *isozim 7, 15, 19*, dan *X* pada seminoma.¹⁸

Histopatologi

Secara umum, gambaran histopatologi akan tampak susunan sel pucat difus yang terganggu oleh septa fibrovaskular yang mengandung limfosit. Sel-sel tumor secara khas memiliki sitoplasma pucat hingga jernih, dengan membran sitoplasma yang tajam dan inti poligonal dengan kromatin granular halus dan tepi yang sering rata. Terdapat satu atau lebih nukleolus besar yang terletak di tengah. Sitoplasma yang melimpah menghasilkan inti yang relatif merata dan tidak tumpang tindih dalam banyak kasus. Kejernihan sitoplasma disebabkan oleh partikel glikogen yang terlihat dengan pewarnaan *periodic acid-Schiff*. Sitoplasma dan inti yang lebih padat lebih jarang terjadi. Infiltrat limfositik yang menonjol terjadi pada hampir setiap kasus dan reaksi granulomatosa terjadi pada lebih dari setengah kasus. Sekitar 10-20% tumor mengandung sel-sel sinsitiotrofoblas campuran yang bervariasi dalam penonjolan dari yang tersebar luas hingga agregat yang menonjol.¹⁹

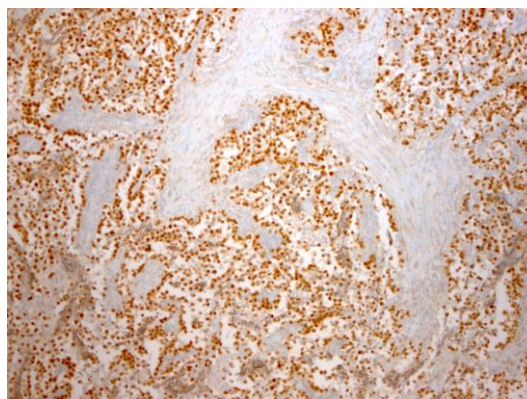
Pewarnaan seminoma untuk karakteristik antigen sel germinal tipe janin yang belum matang (gonosit), termasuk fosfatase alkali plasenta (86-95%; membran sitoplasma), KIT (90-100%; membran sitoplasma), OCT3/4

(100%; nukleus), SALL4 (100%), dan SOX17 (95%; nukleus). Podoplanin juga positif (100%; membran sitoplasma).



Gambar 1: Gambaran mikroskopis intratubular seminoma²⁰

Imunoreaktivitas sitokeratin AE1/AE3 bervariasi (20-36%), tetapi seringkali negatif atau menodai sitoplasma hanya sebagian kecil sel tumor, seringkali dalam pola seperti titik paranuklear. CD30 secara khas negatif, seperti antigen membran epitel (2%). Pewarnaan untuk alfa-fetoprotein selalu negatif.²¹



Gambar 2: Gambaran mikroskopis OCT 3/4 seminoma²⁰

Diagnosis

Pasien biasanya datang dengan massa testis asimtomatik, yang mungkin berhubungan dengan infertilitas. Nyeri testis akibat keganasan relatif jarang tetapi masih harus dimasukkan dalam diagnosis banding. Pada pemeriksaan fisik, biasanya terdapat massa unilateral yang keras di skrotum, yang terlokalisasi pada testis. Ini mungkin terkait dengan hidrokel yang akan menghalangi palpasi, sehingga ultrasonografi testis mungkin

diperlukan untuk mengidentifikasi massa. Penyakit metastasis, meskipun jarang, awalnya dapat muncul dengan limfadenopati di retroperitoneum dan mediastinum anterior. Bahkan penyakit metastasis masif dapat dihasilkan dari keganasan testis yang tidak teraba.¹⁸

Pemeriksaan penunjang awal adalah dengan USG testis. *CT scan* abdomen dan panggul adalah modalitas stadium awal, tetapi mungkin gagal untuk mengidentifikasi nodus retroperitoneal pada 15% sampai 20%. *CT* dada biasanya direkomendasikan hanya ketika ada rontgen dada yang abnormal terlebih dahulu. Pemindaian *Positron Emission Tomography* (PET) biasanya bukan bagian dari pemeriksaan awal tetapi mungkin berguna dalam melacak aktivitas dan pertumbuhan massa sisa setelah kemoterapi definitif.^{4,22,23,24}

Beberapa nilai laboratorium dapat berguna dalam mengikuti beban tumor, termasuk AFP, B-HCG, dan LDH. Peningkatan alfa-fetoprotein (AFP) menunjukkan setidaknya beberapa penyakit *non-seminomatous*, dan pasien tersebut kemudian diperlakukan sebagai nonseminoma, pasien sel germinal. LDH dapat digunakan untuk mengikuti beban tumor *seminomatous* secara keseluruhan. *Beta-human chorionic gonadotropin* (HCG) terdapat pada 5% sampai 10% pasien seminoma; ini biasanya menunjukkan subtipe *sitotrofoblas syncytial*. Peningkatan tersebut cenderung dikaitkan dengan penyakit metastasis, tetapi peningkatan *beta-HCG* dengan sendirinya tidak memiliki hubungan dengan kelangsungan hidup secara keseluruhan.¹⁸

Beberapa penanda imunohistokimia baru telah dipelajari untuk tujuan diagnostik.²⁶ Penanda tersebut meliputi PLAP, OCT3/4 (POU5F1), NANOG, HMGA1, HMGA2, PATZ1, RNF4, Aurora-B, AP-2γ (TFAP2C), dan LIN28.^{27,28,29,30,31}

Ringkasan

Etiologi dari seminoma secara umum masih idiopatik atau tidak diketahui penyebabnya secara jelas. Namun pada penelitian terbaru disebutkan bahwa seminoma terkait dengan aktivitas estrogenik dan/atau antiandrogenik, berkontribusi pada perkembangan gonosit yang terhenti.

Seminoma testis berasal dari epitel germinal tubulus seminiferus. Seminoma ini diduga hasil dari proliferasi spermatogonia yang belum matang.

Paling sering secara histopatologi tampak terdapat susunan sel pucat difus yang dibatasi oleh septa fibrovaskular yang mengandung limfosit. Sel-sel tumor secara khas memiliki sitoplasma pucat hingga jernih, dengan membran sitoplasma yang tajam dan inti poligonal dengan kromatin granular halus dan tepi yang sering rata. Terdapat satu atau lebih nukleolus besar yang terletak di tengah. Sitoplasma yang melimpah menghasilkan inti yang relatif merata dan tidak tumpang tindih.

Diagnosis seminoma ditegakkan dengan melakukan anamnesis, pemeriksaan fisik, dan pemeriksaan penunjang. Pada pemeriksaan fisik, biasanya terdapat massa unilateral yang keras di skrotum, yang terlokalisasi pada testis. Ini mungkin terkait dengan hidrokel yang akan menghalangi palpasi. Untuk pemeriksaan penunjang dapat dilakukan dengan *USG* testis, *CT scan abdomen* dan panggul, *CT scan thoraks* dan pemindaian *Positron Emission Tomography* (PET) untuk melihat ada tidaknya metastasis. Sementara itu, untuk pemeriksaan imunohistokimia, sejauh artikel ini dibuat, masih dalam tahap penelitian dan pengembangan sehingga belum dijadikan standar dalam diagnosis seminoma.

Simpulan

Seminoma adalah tumor sel germinal ganas yang paling sering terjadi pada testis. Seminoma menyumbang sekitar sepertiga dari semua keganasan sel germinal testis dan merupakan salah satu kanker yang paling dapat diobati, dengan tingkat kelangsungan hidup 98% hingga 99% pada penyakit stadium awal. Seminoma dapat dibagi menjadi salah satu dari tiga kategori berdasarkan histologi: klasik, anaplastik, dan spermatositik. Pemeriksaan penunjang awal adalah dengan *USG* testis.

Daftar Pustaka

1. Lamichhane A, Mukkamalla SKR. Seminoma. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022.
2. Faouzi S, Ouguellit S, Lorient Y. Stage 1 germ-cell tumour. Bull Cancer. 2019;

- 106(10):887-95.
3. Stephenson A, Eggener SE, Bass EB, Chelnick DM, Daneshmand S, Feldman D, Gilligan T, Karam JA, Leibovich B, Liauw SL, Masterson TA, Meeks JJ, Pierorazio PM, Sharma R, Sheinfeld J. Diagnosis and treatment of early stage testicular cancer: AUA guideline. *J Urol*. 2019; 202(2):272-81.
 4. Banna GL, Nicolai N, Palmieri G, Ottaviano M, Balzarini L, Barone D, et al. Recommendations for surveillance and follow-up of men with testicular germ cell tumors: a multidisciplinary consensus conference by the Italian Germ Cell Cancer Group and the Associazione Italiana di Oncologia Medica. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2019; 137:154-64.
 5. Tourne M, Radulescu C, Allory Y. Testicular germ cell tumors: histopathological and molecular features. *Bull Cancer*. 2019; 106(4):328-41.
 6. Alsdorf W, Seidel C, Bokemeyer C, Oing C. Current pharmacotherapy for testicular germ cell cancer. *Expert Opin Pharmacother*. 2019; 20(7):837-50.
 7. Dearnaley DP, Huddart RA, Horwich A. Regular review: managing testicular cancer. *BMJ*. 2001; 322:1583-8.
 8. Adami HO, Bergström R, Møhner M, et al. Testicular cancer in nine northern European countries. *Int J Cancer*. 1994; 59:33-8.
 9. Huyghe E, Matsuda T, Thonneau P. Increasing incidence of testicular cancer worldwide: a review. *J Urol*. 2003; 170:5-11.
 10. Parkin DM, Whelan SL, Ferlay J, et al. Cancer incidence in five continents. *IARC Cancer Base*; 2005.
 11. Chung P, Warde P. Testicular cancer: seminoma. *BMJ Clin Evid*. 2011; 2011:1807.
 12. Batool A, Karimi N, Wu XN, Chen SR, Liu YX. Testicular germ cell tumor: a comprehensive review. *Cell Mol Life Sci*. 2019; 76(9):1713-27.
 13. Chieffi P, De Martino M, Esposito F. New anti-cancer strategies in testicular germ cell tumors. *Recent Pat Anticancer Drug Discov*. 2019; 14(1):53-9.
 14. Chieffi P, Chieffi S. Molecular biomarkers as potential targets for therapeutic strategies in human testicular germ cell tumors: an overview. *J Cell Physiol*. 2013; 228(8):1641-6.
 15. Rajpert-De Meyts E. Developmental model for the pathogenesis of testicular carcinoma in situ: genetic and environmental aspects. *Hum Reprod Update*. 2006; 12(3): 303-23.
 16. Sperger JM, Chen X, Draper JS, Antosiewicz JE, Chon CH, Jones SB, et al. Gene expression patterns in human embryonic stem cells and human pluripotent germ cell tumors. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2003; 100(23):13350-5.
 17. Almstrup K, Hoei-Hansen CE, Nielsen JE, Wirkner U, Ansorge W, Skakkebaek NE, et al. Genome-wide gene expression profiling of testicular carcinoma in situ progression into overt tumours. *Br J Cancer*. 2005; 92(10):1934-41.
 18. Cedeno JD, Light DE, Leslie SW. Testicular seminoma. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022.
 19. Motzer RJ, Jonasch E, Agarwal N, Beard C, Bhayani S, Bolger GB, et al. Testicular cancer. *J Natl Compr Canc Netw*. 2015; 13(6):772-99.
 20. Downes M. Seminoma. [internet]; 2022 [disitasi tanggal 25 Juli 2022]. Tersedia dari: <https://www.pathologyoutlines.com/topic/testisseminomas.html>
 21. Lamichhane A, Mukkamalla SKR. Seminoma. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022.
 22. Schriefer P, Hartmann M, Oechsle K, Meyer CP, Klutmann S, Fisch M, et al. Positron emission tomography in germ cell tumors in men : possibilities and limitations. *Urologe A*. 2019; 58(4):418-23.
 23. Nestler T, Baunacke M, Dräger D, von Landenberg N, Groeben C, Huber J. Testicular cancer guideline adherence and patterns of care in Germany: a nationwide survey. *Eur J Cancer Care (Engl)*. 2019; 28(1):e12917.
 24. Leveridge MJ, Siemens DR, Brennan K,

- Izard JP, Karim S, An H, et al. Temporal trends in management and outcomes of testicular cancer: a population-based study. *Cancer*. 2018; 124(13):2724-32.
25. Esposito F, Boscia F, Franco R, Tornincasa M, Fusco A, Kitazawa S, et al. Down-regulation of oestrogen receptor- β associates with transcriptional co-regulator PATZ1 delocalization in human testicular seminomas. *J Pathol*. 2011; 224(1):110-20.
 26. Smith ZL, Werntz RP, Eggener SE. Testicular cancer: epidemiology, diagnosis, and management. *Med Clin North Am*. 2018; 102(2):251-64.
 27. Chieffi P. Aurora B: a new promising therapeutic target in cancer. *Intractable Rare Dis Res*. 2018; 7(2):141-4.
 28. Portella G, Passaro C, Chieffi P. Aurora B: a new prognostic marker and therapeutic target in cancer. *Curr Med Chem*. 2011; 18(4):482-96.
 29. Hart AH, Hartley L, Parker K, Ibrahim M, Looijenga LH, Pauchnik M, et al. The pluripotency homeobox gene NANOG is expressed in human germ cell tumors. *Cancer*. 2005; 104(10):2092-8.
 30. De Martino M, Esposito F, Pellicchia S, Cortez Cardoso Penha R, Botti G, Fusco A, et al. HMGA1-regulating microRNAs let-7a and miR-26a are downregulated in human seminomas. *Int J Mol Sci*. 2020; 21(8).
 31. Franco R, Esposito F, Fedele M, Liguori G, Pierantoni GM, Botti G, et al. Detection of high-mobility group proteins A1 and A2 represents a valid diagnostic marker in post-pubertal testicular germ cell tumours. *J Pathol*. 2008; 214(1):58-64.