

Indagine retrospettiva sulle neoplasie testicolari del cane in Abruzzo e Molise, Italia

Anna Rita D'Angelo, Serafina Vita, Giuseppe Marruchella & Gabriella Di Francesco

Riassunto

Le neoplasie testicolari sono piuttosto frequenti nel cane e condividono alcune caratteristiche con quelle umane, rendendole un potenziale modello in patologia comparata. Si riportano i dati relativi ai tumori testicolari del cane conferiti ed esaminati Istituto G. Caporale nel corso degli ultimi 12 anni, dal 2000 al 2011. In totale, sono stati diagnosticati 183 tumori: 108 seminomi, 37 sertoliomi, 18 tumori a cellule interstiziali del Leydig, 10 tumori misti, 9 neoplasie primitive di diversa natura una metastasi. La raccolta dettagliata di informazioni (segnalamento, anamnesi, manifestazioni cliniche e *follow-up*) messa in atto, consentirà di valutare al meglio il comportamento biologico delle neoplasie animali il potenziale oncogeno di specifici fattori, sia intrinseci che estrinseci.

Keywords

Abruzzo, Cane, Italia, Molise, Neoplasie, Patologia comparata, Testicolo.

Introduzione

I tumori primari del testicolo sono tra le neoplasie di più comune riscontro nel cane e vengono descritti, seppur meno frequentemente, anche in altre specie animali. In base al citotipo di origine, le neoplasie testicolari vengono distinte in:

- tumori delle cellule germinali (seminomi);
- tumori gonado-stromali (sertoliomi e tumori a cellule interstiziali del Leydig)
- tumori misti.

Rara, ancorché possibile, l'osservazione di tumori testicolari primari di altra origine e di metastasi (10, 20).

Nei seminomi (SEM) la proliferazione neoplastica "diffusa" o "intratubulare", è costituita da cellule rotondeggianti, ovoidali o poligonali, di grandi dimensioni e talvolta multinucleate. Le figure mitotiche sono frequenti, come pure la presenza di aree emorragiche, necrotiche e di aggregati linfocitari (Fig. 1). Nonostante l'aspetto apparentemente aggressivo, il SEM canino metastatizza di rado, limitandosi al coinvolgimento di una o più stazioni linfonodali (3, 4, 5, 10, 20).

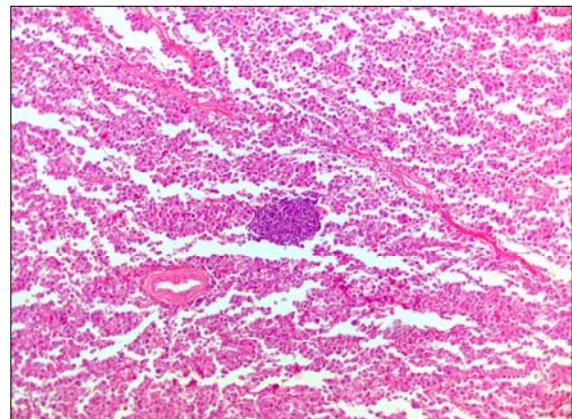


Figura 1
Cane. Testicolo. Seminoma
Nel contesto del parenchima tumorale si nota la presenza di un infiltrato linfocitario d'aspetto simil-follicolare
Ematossilina-eosina (Ob. $\times 10$)

Reparto di Microbiologia Diagnostica, Anatomo-Istopatologia, Parassitologia e Micologia, Istituto G. Caporale, via Campo Boario, 64100 Teramo, Italia
a.dangelo@izs.it, g.difrancesco@izs.it

Le cellule del Sertoli svolgono un ruolo fondamentale nella spermatogenesi, fornendo supporto trofico e strutturale alle cellule germinali e contribuendo alla loro "segregazione" rispetto al circolo sanguigno (9). Istologicamente, i sertoliomi (SER) sono caratterizzati dalla presenza di cellule di forma allungata, spesso disposte su più strati, che proliferano in forma "intratubulare" o "diffusa" (Fig. 2). L'indice mitotico è solitamente basso e rare sono le metastasi. I SER possono essere ormono-secermenti e causare, pertanto, una tipica sindrome paraneoplastica da iperestrogenismo (10, 19, 20).

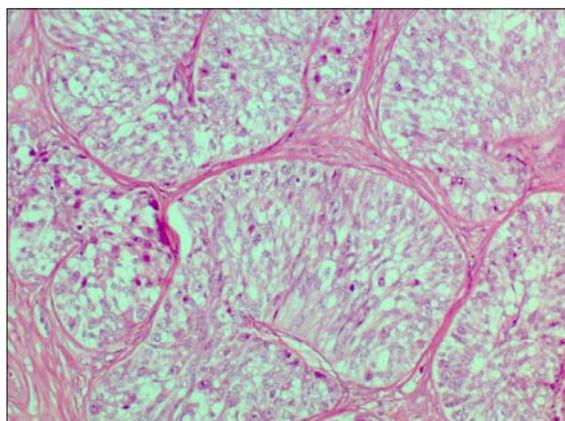


Figura 2
Cane. Testicolo. Sertolioma
Le cellule neoplastiche appaiono fusiformi, dai limiti cellulari indistinti, orientate perpendicolarmente rispetto alla membrana basale dei tubuli
Ematossilina-eosina (Ob. $\times 40$)

Le cellule del Leydig sono la principale fonte di androgeni e risiedono nell'interstizio, in stretta connessione con i vasi sanguigni ed i tubuli seminiferi (2). Nei tumori a cellule interstiziali del Leydig (TCIL) le cellule neoplastiche hanno forma poligonale, cubica o cilindrica, citoplasma intensamente eosinofilo, talvolta carico di pigmenti di natura lipidica e/o di vacuolizzazioni lipidiche. In base alle caratteristiche di crescita, si distinguono 3 "patterns" istopatologici, che possono tuttavia coesistere nel contesto di una singola neoplasia:

- "solido-diffuso"
- "cistico-vascolare" ("angiomatoide")
- "pseudoadenomatoso" (Fig. 3).

Le mitosi, al pari delle metastasi, sono rare. I TCIL possono avere carattere "ormono-secermente" ed essere all'origine di sindromi paraneoplastiche da iperandrogenismo (10, 20).

Nel cane, non è raro osservare la contestuale presenza di più neoplasie testicolari nello stesso soggetto, siano esse frammiste o sviluppate in noduli distinti. L'associazione SEM/SER costituisce la combinazione più frequente, ma non mancano descrizioni di neoplasie primitive miste SEM/TCIL, SER/TCIL e SEM/SER/TCIL (5, 10, 12, 15, 20).

Si ritiene che diversi fattori – endogeni (es. razza) ed esogeni (es. esposizione a sostanze oncogene presenti nell'ambiente) – siano potenzialmente in grado di favorire la comparsa di neoplasie testicolari nel cane. Fra questi, meritano particolare attenzione l'età ed il criptorchidismo. Infatti, si è concordi nel ritenere che il rischio di insorgenza di tumori testicolari aumenti significativamente con l'avanzare dell'età (10, 12, 20) e nei soggetti criptorchidi (7, 10, 12, 17, 20).

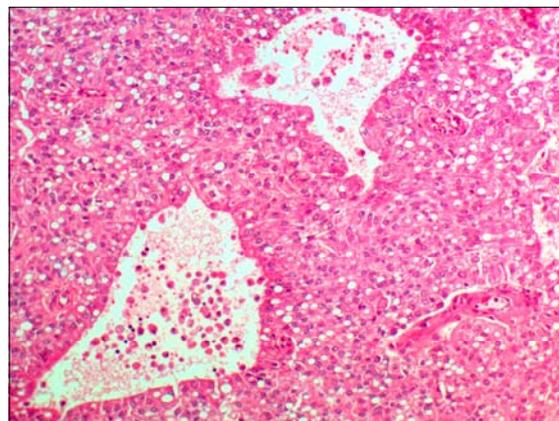


Figura 3
Cane. Testicolo. Tumore a cellule interstiziali del Leydig
Le cellule neoplastiche contengono evidenti vacuolizzazioni lipidiche, che appaiono come spazi otticamente vuoti
Ematossilina-eosina (Ob. $\times 20$)

Allo scopo di contribuire allo studio delle neoplasie testicolari, si riportano di seguito le descrizioni delle neoplasie testicolari riscontrate nell'ambito delle attività diagnostiche svolte presso l'Istituto G. Caporale nel corso degli ultimi 12 anni.

Materiali e metodi

I campioni oggetto di indagine sono stati conferiti da veterinari liberi professionisti operanti nelle regioni Abruzzo e Molise, ambiti territoriali di competenza dell'Istituto G. Caporale. Tutti i tessuti, prelevati nel corso di interventi di castrazione, di orchietomia in soggetti criptorchidi oppure, più raramente, costituiti da prelievi biotici, sono stati fissati in formalina neutra tamponata al 10%, inclusi in paraffina, sezionati al microtomo e colorati mediante ematossilina-eosina. Le neoplasie testicolari sono state classificate secondo le linee guida proposte dal WHO (10). Ove possibile, si è provveduto alla raccolta di dati relativi a: razza, età, criptorchidismo, manifestazioni cliniche associate (ivi compresa l'eventuale presenza di sindromi paraneoplastiche).

Risultati

In totale sono state diagnosticate n° 183 neoplasie del testicolo così suddivise:

- n° 108 SEM (59%)
- n° 37 SER (20.2%)
- n° 18 TCIL (9.8%)
- n° 10 neoplasie miste (5.4%)
- n° 9 neoplasie primitive di diversa natura (4.9%)
- n° 1 metastasi (0.5%).

In 21 soggetti il segnalamento ha riferito l'età, variabile da un minimo di 6 anni ad un massimo di 17 anni (età media = 11.9 anni). Di 23 cani è stata riportata, inoltre, la razza: meticcio (9), pinscher (2), pastore tedesco (2), yorkshire, siberian husky, bracco, beagle, barboncino, setter irlandese, setter inglese, rottweiler, pastore abruzzese, volpino.

In 25 casi (13.6%) le neoplasie testicolari hanno colpito cani criptorchidi: 17 SEM e 8 SER. I tumori misti sono stati così rappresentati:

- n° 6 SEM/SCT
- n° 3 SEM/LCT
- n° 1 SEM/SCT/LCT.

In quest'ultimo soggetto, un tumore misto SEM/SER ha colpito un testicolo, mentre un TCIL ha coinvolto il testicolo controlaterale, in assenza di criptorchidismo.

L'anamnesi ha riferito la contestuale presenza di una proliferazione neoplastica benigna delle ghiandole perianali in 3 soggetti (1 SEM; 1 TCIL; 1 SEM/TCIL) e di ipertrofia prostatica in 4 cani (2 SEM; 1 SER; 1 TCIL). Inoltre, la presenza di alopecia bilaterale simmetrica è stata riportata in 3 cani (1 SEM; 1 SER; 1 SEM/SER), uno dei quali ha sviluppato una classica sindrome paraneoplastica da iperestrogenismo (SEM/SER).

In 9 cani sono state diagnosticate neoplasie testicolari primitive di differente origine:

- n° 3 emangiomi
- n° 5 emangiosarcomi
- n° 1 lipoma.

Da segnalare, infine, il coinvolgimento del parenchima testicolare secondario a un mastocitoma localizzato in sede scrotale.

Discussione

Negli anni, la patologia neoplastica del cane ha assunto importanza crescente nella pratica clinica e costituisce una sfida professionale per la classe medico-veterinaria. Gli animali da compagnia condividono con l'uomo l'esposizione, protratta nel tempo, verso una vasta gamma di contaminanti ambientali e possono, pertanto, fungere da "sentinelle" di rischio oncogeno. Ciò aggiunge valore allo studio della patologia neoplastica spontanea dei *pets*, che può fornire un contributo utile (talvolta insostituibile) in oncologia comparata (8, 16, 18).

A tal proposito, si ritiene che il seminoma canino condivida alcune caratteristiche – biologiche e istopatologiche – con la controparte umana e possa rappresentare un valido modello di studio (1, 11).

È sempre difficile ottenere stime attendibili circa la reale incidenza e il comportamento biologico dei tumori che insorgono spontaneamente negli animali domestici. Le esperienze oggetto della presente trattazione confermano che le neoplasie testicolari sono frequenti nel cane, specie nella quale hanno rappresentato circa il 5% di tutti i tumori conferiti nello stesso arco temporale presso l'Istituto G. Caporale. In particolare, in accordo con quanto già riportato in letteratura (6), i

tumori del testicolo hanno rappresentato circa il 90% di tutte le neoplasie a carico dell'apparato genitale maschile. Tuttavia, è verosimile che i dati appena citati siano in qualche misura condizionati dal fatto che le modificazioni a carico dei testicoli (aumento delle dimensioni, versamenti, ritenzione di uno o entrambi i testicoli) e le manifestazioni cliniche ad esse associate (es. estese alopecie bilaterali, sindrome da iperestrogenismo) richiamino facilmente l'attenzione di proprietari e medici veterinari e favoriscano, di conseguenza, il conferimento di campioni ai laboratori diagnostici (13). A ciò si aggiunga l'effetto della pratica, piuttosto comune, della castrazione che permette l'osservazione diretta anche di lesioni discrete ed altrimenti non identificate.

La frequenza – espressa in percentuale – delle diverse neoplasie testicolari riportata in letteratura è piuttosto variabile (5, 6, 12) e differisce anche da quanto osservato nella presente indagine. Vale la pena ribadire che le modalità di campionamento condizionano in modo significativo i dati raccolti. Ad esempio, i TCIL sono spesso presenti in testicoli apparentemente “normali” di soggetti peraltro “sani”, >50% secondo Liao *et al.* (12). Pertanto, la loro frequenza può essere apparentemente bassa nel caso in cui il campione oggetto di studio comprenda esclusivamente – o quasi esclusivamente – testicoli con lesioni macroscopicamente rilevabili e/o soggetti con manifestazioni cliniche evidenti.

Le neoplasie raramente metastatizzano a livello testicolare e i testicoli spesso non vengono esaminati nei pazienti oncologici, pur in presenza di neoplasie generalizzate. Di conseguenza, l'incidenza delle neoplasie secondarie del testicolo non è nota (10) e – nonostante la vasta casistica raccolta – non sorprende l'osservazione di un'unica metastasi testicolare.

I tumori “non-SEM/non-SER/non-TCIL” del testicolo, ivi compresi quelli che originano dalla tonaca vaginale, sono da ritenersi molto rari, sia nell'uomo sia negli animali domestici (10, 22). Pertanto, è da ritenersi di particolare interesse e meritevole di ulteriori approfondimenti l'osservazione di un numero

“relativamente elevato” di neoplasie primitive del testicolo di origine vascolare.

L'età media dei cani oggetto di indagine è risultata piuttosto elevata, a conferma del fatto che il rischio di insorgenza di neoplasie testicolari aumenta nei soggetti anziani (6, 10, 12, 20). Da più parti si è ipotizzato che alcune razze canine siano predisposte all'insorgenza di tumori testicolari. Si tratta spesso di razze di piccola taglia, per le quali è nota la predisposizione al criptorchidismo. In questa indagine, apparentemente non sembra esistere un “effetto razza” ma non bisogna dimenticare che la composizione della popolazione canina – variabile a seconda del contesto geografico considerato – può influenzare i risultati ottenuti (5, 7, 12, 17).

La conoscenza delle caratteristiche demografiche della popolazione canina e la registrazione sistematica delle neoplasie costituiscono un pre-requisito fondamentale per valutare in modo attendibile la loro e l'eventuale associazione con specifici fattori di rischio (13, 21). In base ai dati disponibili, nelle regioni Abruzzo e Molise sarebbero attualmente presenti circa 80.000 soggetti (14). Tuttavia, il sistema dell'anagrafe canina mostra diverse criticità e rappresenta uno dei principali fattori limitanti per la realizzazione di indagini epidemiologiche in oncologia veterinaria.

Conclusioni

La vasta casistica di neoplasie testicolari collezionate e qui presentate costituisce un'utile fonte di informazioni, in patologia canina e comparata. La raccolta di dati “anamnestici”, che attualmente si accompagna all'invio dei campioni tessutali, consentirà una valutazione più puntuale del comportamento biologico delle diverse patologie neoplastiche animali e l'eventuale presenza di specifici fattori di rischio oncogeno.

Bibliografia

1. Bush J.M., Gardiner D.W., Palmer J.S., Rajpert-De Meyts E. & Veeramachaneni D.N.R. 2011. Testicular germ cell tumours in dogs are predominantly of spermatocytic seminoma type and are frequently associated with somatic cell tumours. *Int J Androl*, **34**, 288-295.
2. Ge R., Chen G. & Hardy M.P. 2008. The role of the Leydig cell in spermatogenic function. *Adv Exp Med Biol*, **636**, 255-269.
3. Grieco V., Rondena M., Romussi S., Stefanello D. & Finazzi M. 2004. Immunohistochemical characterization of the leucocytic infiltrate associated with canine seminomas. *J Comp Pathol*, **130** (4), 278-284.
4. Grieco V., Riccardi E., Rondena M., Ciampi V. & Finazzi M. 2007. Classical and spermatocytic seminoma in the dog: histochemical and immunohistochemical findings. *J Comp Pathol*, **137** (1), 41-46.
5. Grieco V., Riccardi E., Greppi G.F., Teruzzi F., Iermanò V. & Finazzi M. 2008. Canine testicular tumours: a study on 232 dogs. *J Comp Pathol*, **138** (2-3), 86-89.
6. Hayes H.M. & Pendergrass T.W. 1976. Canine testicular tumors: epidemiologic features of 410 dogs. *Int J Cancer*, **18** (4), 482-487.
7. Hayes H.M., Wilson G.P., Pendergrass T.W. & Cox V.S. 1985. Canine cryptorchism and subsequent testicular neoplasia: case-control study with epidemiologic update. *Teratology*, **32** (1), 51-56.
8. Hayes H.M., Tarone R.E., Casey H.W. & Huxsoll D.L. 1990. Excess of seminomas observed in Vietnam service US military working dogs. *J Natl Cancer Inst*, **82** (12), 1042-1046.
9. Johnson L., Thompson D.L. & Varner D.D. 2008. Role of Sertoli cell number and function on regulation of spermatogenesis. *Anim Reprod Sci*, **105** (1-2), 23-51.
10. Kennedy P., Cullen J.M., Edwards J.F., Goldschmidt M.H., Larsen S., Munson L. & Nielsen S. 1998. Histological classification of tumors of the genital system of domestic animals. In World Health Organization international histological classification of tumors of domestic animals, Vol. IV. Armed Forces Institute of Pathology, Washington, DC, 17-18.
11. Kim J.K., Yu C.H., Yhee J.Y., Im K.S., Kim N.H. & Sur J.H. 2010. Classical seminoma: a specific malignant type with human classifications is highly correlated with tumor angiogenesis. *BMC Cancer*, **10**, 243.
12. Liao A.T., Chu P.Y., Yeh L.S., Lin C.T. & Liu C.H. 2009. A 12-year retrospective study of canine testicular tumors. *J Vet Med Sci*, **71** (7), 919-923.
13. Merlo D.F., Rossi L., Pellegrino C., Ceppi M., Cardellino U., Capurro C., Ratto A., Sambucco P.L., Sestito V., Tanara G. & Bocchini V. 2008. Cancer incidence in pet dogs: findings of the animal tumor registry of Genoa, Italy. *J Vet Intern Med*, **22**, 967-984.
14. Ministero della Salute 2012. Banca dati dell'Anagrafe Animali d'Affezione. Ministero della Salute, Rome (www.salute.gov.it/anagcaninapublic_new/home.jsp ultimo accesso 15 Agosto 2012).
15. Patnaik A.K. & Mostofi F.K. 1993. A clinicopathologic, histologic, and immunohistochemical study of mixed germ cell-stromal tumors of the testis in 16 dogs. *Vet Pathol*, **30** (3), 287-295.
16. Pinho S.S., Carvalho S., Cabral J., Reis C.A. & Gärtner F. 2012. Canine tumors: a spontaneous animal model of human carcinogenesis. *Transl Res*, **159** (3), 165-172.
17. Reif J.S. 1979. A cohort study of canine testicular neoplasia. *Vet Clin North Am Large Anim Pract*, **1** (1), 3-15.
18. Reif J.S. 2011. Animal sentinels for environmental and public health. *Public Health Rep*, Suppl. 1, 50-57 (www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3072903/ ultimo accesso 19 Agosto 2012).
19. Turek M.M. 2003. Cutaneous paraneoplastic syndromes in dogs and cats: a review of the literature. *Vet Dermatol*, **14**, 279-296.
20. Valenza F. 1997. Classificazione e caratteristiche morfologiche dei tumori dell'apparato genitale maschile nei mammiferi domestici. In Diagnostica Istologica dei Tumori degli Animali. Fondazione Iniziative Zooprofilattiche e Zootecniche, Brescia, 273-282.
21. Vascellari M., Baioni E., Ru G., Carminato A. & Mutinelli F. 2009. Animal tumour registry of two provinces in northern Italy: incidence of spontaneous tumours in dogs and cats. *BMC Vet Res*, **5** (39), doi:10.1186/1746-6148-5-39.
22. Vascellari M., Carminato A., Camali G., Melchiotti E. & Mulinelli F. 2011. Malignant mesothelioma of the tunica vaginalis testis in a dog: histological and immunohistochemical characterization. *J Vet Diagn Invest*, **23**, 135-139.