

## The predictive value of testicular ultrasound abnormalities for carcinoma in situ of the testis in men at risk for testicular cancer

Int J Andrology 2010; 33:597-603; DOI:10.1111/j.1365-2605.2009.00997.x

J. E. ELZINGA-TINKE (1), M. E. SIRRE (1), L. H. J. LOOIJENGA (2), N. VAN CASTEREN (1), M. F. WILDHAGEN (1) AND G. R. DOHLE (1)

(1) Andrology unit, Department of Urology and (2) Department of Pathology, Erasmus MC – University Medical Centre Rotterdam, Josephine Nefkens Institute, Rotterdam, The Netherlands.

Correspondence to: G.R. Dohle, Department of Urology, Erasmus MC, P.O. box 2040, 3000 CA Rotterdam, The Netherlands. E-mail: [g.r.dohle@erasmusmc.nl](mailto:g.r.dohle@erasmusmc.nl)

Testicular microlithiasis (TM) is sometimes observed during scrotal ultrasound examinations in men. It has been suggested that TM is more prevalent in testes of men at risk for testicular carcinoma in situ (CIS), the precursor cells of all testicular germ cell tumours (TGCT). We have performed a retrospective analysis of ultrasound images and additional clinical data of a selected cohort of men and have determined the risk factor of TM and other ultrasound abnormalities for testicular CIS. Between 2002 and 2007, 176 testicular biopsies were performed in men with abnormalities found on the scrotal ultrasound. TM was found in 76/176 men (43.2%) and CIS was diagnosed in 20 of these men (26.3%). Here, we focused on the group of 76 men with TM to determine additional risk factors, besides TM, for CIS. In both groups, those with and without CIS, reproductive hormones, scrotal ultrasound images and patient history were compared. Predictive ultrasound findings for CIS were TM (sensitivity 100%, 95% CI: 0.8–1.0; specificity 64.1%, 95% CI: 0.6–0.7; PPV 26.3%, 95% CI: 0.2–0.4) and within this group an inhomogeneous testicular parenchyma (OR 16.1, 95% CI 2.4–106.8; sensitivity 75.0%, 95% CI: 0.5–0.9; specificity 79.0%, 95% CI: 0.7–0.9; PPV 50.0%, 95% CI: 0.3–0.7). Other significantly ultrasound characteristics for CIS in this population with TM were clusters of TM ( $p = 0.02$ ) and intra-testicular lesions ( $p = 0.01$ ). Men with CIS were found to have significantly lower values of inhibin-B ( $p = 0.02$ ). Clusters of TM, intra-testicular lesions and lower values of inhibin-B were not significantly different in logistic regression analysis. TM on scrotal ultrasound of men with risk factors for TGCT and men with clinical signs of testicular maldevelopment has a high predictive value for CIS. However, the predictive value of an inhomogeneous testicular parenchyma, besides TM, for CIS is much higher.

### Il valore predittivo delle anomalie testicolari alla ecografia per il carcinoma in situ del testicolo negli uomini a rischio per il cancro testicolare

La microlitiasi testicolare (TM) viene talvolta osservata negli uomini durante la valutazione ecografica scrotale. È stato suggerito che la TM è maggiormente prevalente nei testicoli di uomini a rischio per il carcinoma testicolare in situ (CIS), cellule precursori di tutti i tumori testicolari a cellule germinali (TGCT). Abbiamo effettuato una analisi retrospettiva delle immagini ecografiche e dei dati clinici aggiuntivi di un gruppo selezionato di uomini e abbiamo determinato il fattore di rischio della TM e delle altre anomalie ecografiche per il CIS testicolare. Tra il 2002 e il 2007 furono eseguite 176 biopsie testicolari in uomini con anomalie rilevate alla ecografia scrotale. La TM fu rilevata in 76/176 uomini (43.2%) e il CIS fu diagnosticato in 20 di questi uomini (26.3%). Abbiamo qui focalizzato l'attenzione sul gruppo dei 76 uomini con la TM per determinare i fattori di rischio addizionale, oltre alla TM, per il CIS. In entrambi i gruppi, quelli con e senza il CIS, furono comparati gli ormoni della riproduzione, le immagini ecografiche scrotali e la storia clinica. Gli aspetti ecografici predittivi per il CIS furono la TM (sensibilità 100%, 95% CI: 0.8-1,0; specificità 64.1%, 95% CI: 0.6-0.7; PPV 26.3%, 95% CI: 0.2-0.4) e all'interno di questo gruppo un parenchima testicolare disomogeneo (OR 16.1%, 95% CI: 2.4-106.8; sensibilità 75%, 95% CI: 0.5-0.9; specificità 79%, 95% CI: 0.7-0.9; PPV 50%, 95% CI: 0.3-0.7). Altre caratteristiche ecografiche significative per il CIS in questa popolazione con TM furono i gruppi di TM ( $p=0.02$ ) e le lesioni intra-testicolari ( $p = 0.01$ ). Negli uomini con il CIS si dimostrò la presenza di bassi livelli di inibina B ( $p = 0.02$ ). I gruppi di TM, le lesioni intra-testicolari e i bassi valori di inibina B non dimostrarono significative differenze nell'analisi di regressione logistica. Le TM nelle ecografie scrotali di uomini con fattori di rischio per il TGCT e di uomini con segnali clinici di alterato sviluppo testicolare hanno un valore altamente predittivo per il CIS. Tuttavia il valore predittivo della disomogeneità del parenchima testicolare per il CIS, oltre alla TM, è molto alto.

**Il commento** - Spesso nelle ecografie testicolari si rilevano delle calcificazioni di varie dimensioni e con ancora maggiore frequenza si rilevano, magari ad una ecografia attenta, dei piccoli gruppi di piccole calcificazioni o microcalcificazioni (TM) sparse; con alta frequenza tali reperti non sono neanche citati nel referto finale ecografico e la frequente bassa qualità delle immagini impedisce ogni altra valutazione. Il fatto che da questa revisione abbastanza ampia, anche se non esaustiva, emerga che la presenza di tali calcificazioni, soprattutto se a piccoli gruppi focalizzati o se a elementi singoli ripetuti e isolati, sia correlato con un rischio significativamente aumentato della presenza di un carcinoma in situ (CIS), quando siano

presenti altri segnali quali la disomogeneità della struttura testicolare o il basso livello di inibina B nel sangue, deve aumentare notevolmente l'attenzione alla presenza delle TM. Come ricordano gli autori l'attenzione alla presenza di un CIS deve essere molto alta, essendo questo il primo passo verso le neoplasie testicolari maligne (TGCT). Ne consegue che, viste le considerazioni svolte, la presenza delle TM deve obbligare l'andrologo a verificare con attenzione la struttura del testicolo in particolare nell'area delle TM e a rilevare gli altri parametri quali il dosaggio della inibina B o la ricerca di cellule alterate nello sperma con il test citologico di ricerca per AP-2 $\gamma$  (già documentato nella sua significatività in precedenti lavori anche di altri autori). Questo lavoro sollecita a considerare l'ecografia testicolare e l'analisi dello sperma non più solo funzionale alle questioni di infertilità, ma come esami periodici per la prevenzione di patologie, quelle neoplastiche, certamente poco frequenti ma in aumento nella popolazione maschile anche in ragione della tossicità a cui siamo costantemente sottoposti.