

Hoden

Tumoren

Präparatearten

- Hodenbiopsien
- Probeexzisionen (sehr selten bei speziellen Indikationen)
- Orchiectomien

Allgemeines und Präanalytik

Rund 90% der Hodentumoren sind Keimzelltumoren und davon 25 – 50 % Keimzellmischtumoren. Tumorzellen eines Seminoms sind häufig dyskohäsiv, was leicht zu einer artefiziellen Tumorzellverschleppung führt. Diesem Phänomen ist bei der Verarbeitung und Beurteilung unbedingt Rechnung zu tragen, um eine falsche Stadieneinteilungen zu vermeiden. Orchiectomiepräparate benötigen meist eine Fixation in 10% Formalin für 24h. Da die Fixationslösung nur sehr langsam durch die Hodenhüllen in das Gewebe eindringt, ist eine Inzision des Präparates für eine optimale Fixation sehr hilfreich. Diese sollte vom lateralen Rand des Hodens in Richtung auf den Nebenhoden erfolgen.

Orchiectomien bei Tumoren erfolgen über einen inguinalen Zugang und beinhalten die Tunica, Hoden, Nebenhoden und den Samenstrang. Bei einem skrotalen Zugang bei gutartigen Erkrankungen (z.B, Hodennekrose) erfolgt die Resektion des Hodens, Nebenhodens und eines kurzen Stücks des Samenstrangs. Subkapsuläre Orchiectomien werden nur noch selten im Rahmen einer Hormonablation zur Behandlung eines Prostatakarzinoms durchgeführt.

Biopsien und Hodenteilresektate benötigen keine Inzision vor der Fixation. Insbesondere Probeexzisionen des Hodens sollten nicht inzidiert werden, da die Beurteilung des chirurgischen Resektionsrandes von Bedeutung sein kann.

Klinische Angaben

- Hodendystopie / -voroperationen
- präoperative Tumor-Marker (AFP, beta-HCG, LDH)
- Staging-Resultate, falls vorhanden

Makroskopie Art der Probe (Biopsie, Tumorenukleat, Semikastrationspräparat ohne/mit Hodenhüllen und Samenstrang)
Seitenangabe

Biopsien

- Fixationsmittel
- Anzahl der Biopsien
- Grösse
- Farbe

Tumorenukleat

- Grösse und ewicht
- Kontur
- Konsistenz und Farbe

Semikastrationspräparat

- Gewicht
- Grösse des Hodens in 3 Dimensionen, Länge des Samenstrangs, jeweils in cm
- Beschreibung des Nebenhodens, Grössenangabe in cm

Gewebezustand:

- Nativ / fixiert in Formalin / Spezialfixation
- Intakt / eingeschnitten
- Samenstrang anhaftend / abgetrennt

Oberfläche:

- Verwachsungen
- Gefässzeichnung
- Tumordurchbruch

Schnittfläche :

- Tumorgösse in cm (drei Ebenen)
- Lokalisation des Tumors im Hoden (Oberpol/Mittelteil/Unterpole)
- Unizentrisch / multizentrisch
- Farbe, Konsistenz und Begrenzung
- Beziehung zu umliegendem Gewebe (Infiltration von Tunica albuginea / Tunica vaginalis / Rete testis / Nebenhoden / Samenstrang / Resektat-Rand)
- Restliches Parenchym / Tunica / Nebenhoden / Samenstrang

Verarbeitung / Zuschnitt**Semikastrationspräparat**

Vollständige Lamellierung des Samenstrangs und des Hodens.

- Je 1 Block vom Samenstrangabsetzungsrand und aus der Mitte des Samenstrangs.
- Pro cm Tumorgösse 1 Block (mindestens 3), auf makroskopisch sich unterscheidende Areale achten (solide, zystisch,

hämorrhagisch, unterschiedliche Farben; alle diese müssen repräsentiert sein).

- Bezug des Tumors zum Rete testis, Nebenhoden und Samenstrang
- 1 Block aus der unmittelbaren Tumorumgebung
- 1 Block vom tumorfreien Hodengewebe
- 1 Block aus dem Übergang Hoden/Nebenhoden
- 1 Block aus dem Übergang Hoden/Samenstrang
- Das Restmaterial mindestens bis zur Klärung der serologischen Markersituation aufbewahren

Färbungen

- HE
- Ggf. immunhistochemische Untersuchungen:
 - Endothelmarker zum Nachweis von Gefässeinbrüchen
 - Ki67-Fraktion als Risikofaktor bei Nicht-Seminom-Stadium I,
 - Marker zur histologischen Subtypisierung : Alpha-Fetoprotein, Beta-HCG, PLAP, CD117, Keratin, CD30, Oct4 u. a. m.

Berichterstattung

- Art des Exzises / Resektates
- Histologischer Tumortyp nach WHO (bei gemischtem Keimzelltumor geschätzter Anteil der Komponenten in %) mit :
 - Tumorgröße
 - Beziehung zu Organgrenzen, Rete testis und Samenstrang
 - Gefässeinbrüche (Blut- / Lymphgefäße), bei Keimzellmischturen, welche Komponente
 - Immunhistochemische Zusatzuntersuchungen, falls durchgeführt
 - Resektatränder (bei Eukleaten), Samenstrangabsetzungsrand (bei Orchiectomien)
 - Tumorstadium nach pTNM-Klassifikation
 - Relevante Befunde der übrigen Resektatstrukturen, v.a. Hodenrestgewebe (Narben, Keimzellneoplasie in situ, tubuläre Atrophie & Spermio-genese, Mikrolithiasis, Leydig Zellen, granulomatöse Entzündung, etc) und Funiculus.

Biopsien bei Infertilität / Keimzellneoplasie in situ

Allgemeines / Präanalytik

Die Entnahme von Hodenbiopsien zum Zweck des Nachweises einer Keimzellneoplasie in situ (GCNIS) des kontralateralen Hodens im Rahmen einer Orchiectomie wird kontrovers diskutiert und in den derzeitigen Leitlinien als fakultativ angegeben. In diesem Falle können die Hodenbiopsien zum Nachweis einer GCNIS in Formalin fixiert werden. Eine Fixierung in Bouin'scher, Zenker oder Stieve-Lösung ist möglich, aber nicht zwingend notwendig.

Hodenbiopsien, welche für eine Fertilitätsabklärung entnommen werden, dürfen nicht in Formalin fixiert werden, da dadurch das Keimepithel aufgrund von Schrumpfungartefakten nicht optimale Erhaltung bleibt und eine zuverlässige Beurteilung der Spermiogenese nicht möglich ist. Die European Germ Cell Cancer Consensus Group empfiehlt eine Fixation in Bouin'scher oder Stieve Lösung. Eine Glutaraldehydfixation und nachfolgende Semidünnschnitttechnik ist ebenfalls möglich, jedoch technisch deutlich aufwendiger, ggf. notwendige immunhistochemische Untersuchungen sind an diesem Material nicht möglich.

Klinische Angaben

Spermiogramm, Hodendystopie / -voroperation,
Hormone (FSH / LH / PRL / Testosteron), Chromosomenanalyse

Makroskopie

- Probengrösse und Farbe
- Anteil Tunica zu Parenchym
- Art der Fixation

Zuschnitt

- Cave : Mechanische Kräfte führen sehr rasch zur Desorganisation des Keimepithels und zu Quetschartefakten
- Einbettenebene beachten (Tunica seitlich)

Färbungen

- H&E
- PAS
- ggf. Masson-Trichrom (bei Fertilitätsfragestellung).
- Immunhistochemie (zur Darstellung einer GCNIS):
 - OCT 3/4 (sensitivster Marker)
 - D2-40 und PLAP (etwas weniger sensitiv)

Berichterstattung

- Art der Biopsie (Stanzbiopsie, chirurgische Biopsie)
- Anzahl beurteilbare Samenkanälchen
- Prä- / postpuberaler Zustand
- Fibrose der Tubuli, Lumen erhalten: Ja/Nein
- Ausmass der Spermatogonien / Spermiogenese qualitativ und quantitativ
- Bei Spermiogenese-arrest Angabe auf welcher Reifungsstufe.
- Anzahl der Sertolizellen/Verhältnis zur Spermiogenese: Sertoli-cell-only Syndrom?
- Intratubuläre Keimzellneoplasie in situ Ja/Nein
- Leydigzellen: Mikronoduli Ja/Nein
- Entzündung tubulär / interstitiell
- Mikrolithiasis Ja/Nein
- Gefässpathologie (falls vorhanden)
- Falls vom Kliniker erwünscht Kommentar zur Bedeutung des Befundes im Hinblick auf spontane oder technisch assistierte (Spermatozoen / Spermatischenextraktion aus Hoden oder Nebenhoden) Fertilität (TESE)

Hauptfragestellungen bei der Beurteilung von Hodenbiopsien im Rahmen von Fertilitätsbehandlungen sind das Vorhandensein bzw Fehlen von Spermien und der Ausschluss einer Keimzellneoplasie in situ. Falls von klinischer Seite aus gewünscht kann der Grad der Hodenatrophie detaillierter angegeben werden. Es existieren verschiedene Klassifikationssysteme zur standardisierten Befundung. In der Schweiz wurde beispielsweise die Klassifikation nach Sigg und Hedinger entwickelt:

I.	Geringe Atrophie mit erhaltener Spermatogenese, allerdings Verminderung der Spermien pro Tubulusquerschnitt <10
II.	Mässige Atrophie mit Stehenbleiben der Spermatogenese auf Höhe der Spermatischen (IIa), der Spermatozyten (IIb) oder der Spermatogonien (IIc)
III.	Schwere Atrophie mit nur noch vereinzelt residuellen Spermatogonien
IV.	Sertoli-Cell-Only Syndrom ohne Nachweis von Keimzellen
V.	Vollständige Tubulusfibrose ohne Nachweis zellulärer Bestandteile

Deskriptive Klassifikation der Spermio-genese (nach McLachlan et al.)	
Normale Hodenbiopsie	Voll erhaltene Spermio-genese in der gesamten Biopsie und ein normales Interstitium
Hypospermio-genese	Alle Stadien der Spermio-genese sind vorhanden, aber in unterschiedlichem Ausmass reduziert. Beinhaltet auch Muster, die einzelne Tubuli mit ausschliesslich Sertolizellen ohne residuale Spermio-genese aufweisen.
Keimzellarrest	Totaler Reifungsarrest auf einer Stufe. Falls einzelne Spermatoziden irgendwo vorhanden sind, sollte der Befund als "schwere Hypospermio-genese" und nicht als Keimzellarrest bezeichnet werden.
Sertoli-cell-only Syndrom	In allen Tubuli sind ausser Sertoli- keine Keimzellen mehr vorhanden.
Tubulus-Hyalinisierung	Tubuli ohne Keim- oder Sertolizellen, peritubuläre Fibrose und vermehrtes Basalmembran-ähnliches Material.
Keimzellneoplasie in situ	Präinvasive maligne Zellen.
Immaturer Hoden (präpubertal)	Tubuli mit unreifen Sertoli- und Keimzellen (Gonozyten oder Spermatozonten), Tubuli haben kein Lumen, im Interstitium wenige oder keine Leydigzellen. Selten bei Erwachsenen, dort aber häufig bei hypogonadotropem Hypogonadismus.

Referenzen

Bazzi, WM, Raheem, OA, Stroup, SP, Kane, CJ, Derweesh, IH, Downs, TM Partial Orchiectomy and Testis Intratubular Germ Cell Neoplasia: World Literature Review. *Urol Ann* 3: 115-118 (2011)

Berney, D. M., Theaker, J., Verill, C. Standards and datasets for reporting cancers. Dataset for the histological reporting of testicular neoplasms. The Royal College of Pathologists (2014)

<https://www.rcpath.org/resourceLibrary/dataset-for-the-histological-reporting-of-testicular-neoplasms.html>

Berney, DM Update on Testis Tumours. *Pathology* 44: 419-426 (2012)

Beyer, J, Albers, P, Altena, R, Aparicio, J, Bokemeyer, C, Busch, J, Cathomas, R, Cavallin-Stahl, E, Clarke, NW, Classen, J, Cohn-Cedermark, G, Dahl, AA, Daugaard, G, De, GU, De, SM, De, WM, De, WR, Dieckmann, KP, Fenner, M, Fizazi, K, Flechon, A, Fossa, SD, Germa Lluch, JR, Gietema, JA, Gillessen, S, Giwercman, A, Hartmann, JT, Heidenreich, A, Hentrich, M, Honecker, F, Horwich, A, Huddart, RA, Kliesch, S, Kollmannsberger, C, Krege, S, Laguna, MP, Looijenga, LH, Lorch, A, Lotz, JP, Mayer, F, Necchi, A, Nicolai, N, Nuver, J, Oechsle, K, Oldenburg, J, Oosterhuis, JW, Powles, T, Rajpert-De, ME, Rick, O, Rosti, G, Salvioni, R, Schrader, M, Schweyer, S, Sedlmayer, F, Sohaib, A, Souchon, R, Tandstad, T, Winter, C, Wittekind, C Maintaining Success, Reducing Treatment Burden, Focusing on Survivorship: Highlights From the Third European Consensus Conference on Diagnosis and Treatment of Germ-Cell Cancer. *Ann Oncol* 24: 878-888 (2013)

Cerilli, LA, Kuang, W, Rogers, D A Practical Approach to Testicular Biopsy Interpretation for Male Infertility. *Arch Pathol Lab Med* 134: 1197-1204 (2010)

Dohle, GR, Elzanaty, S, van Casteren, NJ Testicular Biopsy: Clinical Practice and Interpretation. *Asian J Androl* 14: 88-93 (2012)

Hanevik, HI, Isfoss, BL, Bergh, A, Friberg, M, Kahn, JA Improved Diagnostic Accuracy of Testicular Biopsies for Infertility Through Simplified Criteria and a Dedicated Pathologist. *Anal Quant Cytol Histol* 32: 214-218 (2010)

McLachlan, RI, Rajpert-De, ME, Hoei-Hansen, CE, de Kretser, DM, Skakkebaek, NE Histological Evaluation of the Human Testis-- Approaches to Optimizing the Clinical Value of the Assessment: Mini Review. *Hum Reprod* 22: 2-16 (2007)

Schmoll,HJ, Jordan,K, Huddart,R, Pes,MP, Horwich,A, Fizazi,K, Kataja,V Testicular Seminoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for Diagnosis, Treatment and Follow-Up. *Ann Oncol* 21 Suppl 5: v140-v146 (2010)

Schmoll,HJ, Jordan,K, Huddart,R, Pes,MP, Horwich,A, Fizazi,K, Kataja,V Testicular Non-Seminoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for Diagnosis, Treatment and Follow-Up. *Ann Oncol* 21 Suppl 5: v147-v154 (2010)

Schmoll,HJ, Souchon,R, Krege,S, Albers,P, Beyer,J, Kollmannsberger,C, Fossa,SD, Skakkebaek,NE, de,WR, Fizazi,K, Droz,JP, Pizzocaro,G, Daugaard,G, de Mulder,PH, Horwich,A, Oliver,T, Huddart,R, Rosti,G, Paz,AL, Pont,O, Hartmann,JT, Aass,N, Algaba,F, Bamberg,M, Bodrogi,I, Bokemeyer,C, Classen,J, Clemm,S, Culine,S, de,WM, Derigs,HG, Dieckmann,KP, Flasshove,M, Garcia,dM, X, Gerl,A, Germa-Lluch,JR, Hartmann,M, Heidenreich,A, Hoeltl,W, Joffe,J, Jones,W, Kaiser,G, Klepp,O, Kliesch,S, Kisbenedek,L, Koehrmann,KU, Kuczyk,M, Laguna,MP, Leiva,O, Loy,V, Mason,MD, Mead,GM, Mueller,RP, Nicolai,N, Oosterhof,GO, Pottek,T, Rick,O, Schmidberger,H, Sedlmayer,F, Siegert,W, Studer,U, Tjulandin,S, von der,MH, Walz,P, Weinknecht,S, Weissbach,L, Winter,E, Wittekind,C European Consensus on Diagnosis and Treatment of Germ Cell Cancer: a Report of the European Germ Cell Cancer Consensus Group (EGCCCG). *Ann Oncol* 15: 1377-1399 (2004)

Schweyer, S., Wittekind C. Anleitung zur pathologisch-anatomischen Diagnostik von Hodentumoren des Bundesverbandes Deutscher Pathologen e. V. und der Deutschen Gesellschaft für Pathologie e. V. (2014)

<https://www.pathologie.de/fachinfos/nachschlagewerke-handbuchreihe/handbuch-leitlinien-pathologie/>

Sigg C. [Classification of tubular testicular atrophies in the diagnosis of sterility. Significance of the so-called "bunte Atrophie"]. *Schweiz Med Wochenschr.* 1979; 109:1284-93.

Ulbricht, TM, Tickoo, SK, Berney, DM, Srigley, JR Best Practices Recommendations in the Application of Immunohistochemistry in Testicular Tumors: Report From the International Society of Urological Pathology Consensus Conference. *Am J Surg Pathol* 38: e50-e59 (2014)

Ulbricht, TM Germ Cell Tumors of the Gonads: a Selective Review Emphasizing Problems in Differential Diagnosis, Newly Appreciated, and Controversial Issues. *Mod Pathol* 18 Suppl 2: S61-S79 (2005)

Vogt, AP, Chen, Z, Osunkoya, AO Rete Testis Invasion by Malignant Germ Cell Tumor and/or Intratubular Germ Cell Neoplasia: What Is the Significance of This Finding? *Hum Pathol* 41: 1339-1344 (2010)

Yilmaz, A, Cheng, T, Zhang, J, Trpkov, K Testicular Hilum and Vascular Invasion Predict Advanced Clinical Stage in Nonseminomatous Germ Cell Tumors. *Mod Pathol* 26: 579-586 (2013)

Autoren:

P. Bode, R. Grobholz
November 2017