

Pathologie 2022 · 43:434–440
<https://doi.org/10.1007/s00292-022-01113-0>
 Angenommen: 22. August 2022
 Online publiziert: 26. September 2022
 © Der/die Autor(en) 2022

Schwerpunktherausgeber
 F. Bremmer, Göttingen



Hodentumoren aus klinischer Sicht

Was Urolog:Innen und Onkolog:Innen von Patholog:Innen über Hodentumoren wissen müssen

Christoph Oing^{1,2} · Christian Daniel Fankhauser³

¹ Translational and Clinical Research Institute, Centre for Cancer, Newcastle University, Newcastle upon Tyne, Großbritannien

² Mildred Scheel Nachwuchscenter HaTriCS4, Universitäres Cancer Center Hamburg, Universitätsklinikum Eppendorf, Hamburg, Deutschland

³ Klinik für Urologie, Kantonsspital Luzern, Luzern, Schweiz

In diesem Beitrag

- Epidemiologie
- Pathologische Untersuchung des Hodengewebes und weiterer Gewebeproben
- Histopathologische Risikofaktoren bei testikulären Keimzelltumoren im Stadium I
 Seminom · Nichtseminom
- β -HCG-produzierende Seminome
- MicroRNA miR-371a-3p
- Chromosom-12p-Alterationen
- Postchemotherapeutische Residualtumorsektion
 Seminom · Nichtseminom
- Platinrefraktäre Keimzelltumoren

Zusatzmaterial online

Zusätzliche Informationen sind in der Online-Version dieses Artikels (<https://doi.org/10.1007/s00292-022-01113-0>) enthalten.



QR-Code scannen & Beitrag online lesen

Zusammenfassung

Hintergrund: Keimzelltumoren des Hodens sind die häufigste maligne Tumorerkrankung bei Männern im Alter von 15–40 Jahren. Die Unterscheidung von Seminomen und Nichtseminomen hat prognostische Bedeutung und ist für Therapieplanung und Nachsorge essenziell. Durch interdisziplinäre, stadiengerechte Therapie haben Keimzelltumoren generell eine sehr gute Prognose. Eine Übertherapie sollte wegen möglicher Langzeitfolgen vermieden werden. Hierbei hilft die Risikobeurteilung anhand klinischer und pathologischer Faktoren.

Ziel der Arbeit: Darstellung der (histo-)pathologischen Charakteristika, die die uroonkologische Therapieplanung maßgeblich beeinflussen.

Material und Methoden: Nichtsystematischer Übersichtsartikel über die relevanten (histo-)pathologischen Befunde für die klinische Therapieplanung im interdisziplinären Kontext.

Ergebnisse: Zentrale Pathologiebefunde für Kliniker:Innen sind: (i) Identifikation eines Keimzelltumors, ggf. durch Nachweis eines Chromosom-12p-Zugewinns, (ii) Subtypenspezifizierung und (iii) Angabe von Risikofaktoren (insbesondere Invasion von Lymphgefäßen und/oder Rete testis und Tumorgroße). Molekularpathologische Untersuchungen i. S. von Mutationsanalysen sind angesichts einer sehr geringen Mutationslast und bislang fehlender prädiktiver Marker und zielgerichteter Therapieoptionen nicht Teil der Routinediagnostik.

Diskussion: Ein detaillierter, idealerweise synoptischer histopathologischer Befundbericht ist Grundlage der Planung und Durchführung einer leitlinienkonformen, risikoadaptierten Therapie und neben der bildgebenden Diagnostik und der Bestimmung der Serumtumormarker AFP und β -HCG (letztere insbesondere bei Nichtseminomen) mitentscheidend, um die guten Heilungsaussichten zu wahren und eine Übertherapie zu vermeiden.

Schlüsselwörter

Keimzelltumor · Isochromosom 12p · MicroRNA 371a-3p · Syncytiotrophoblast · Seminom

Keimzelltumoren (KZT) des Mannes sind biologisch besonders und zeigen eine hohe Sensitivität gegenüber Chemo- und/oder Radiotherapie (mit Ausnahme reifer Teratome) und exzellente Heilungsaussichten selbst in metastasierten Stadien. Neben der Stadieneinteilung gemäß *Union for International Cancer*

Control (UICC) und der Risikoklassifikation der International Germ Cell Cancer Collaborative Group (IGCCCG) für alle bzw. fortgeschrittene Stadien, ist die Kenntnis weiterer KZT-spezifischer, stadienbezogener Risikofaktoren aus der (histo-)pathologischen Befundung für die klinische Behandlungsplanung

unabdingbar. Schnittstellen der Interaktion zwischen Pathologie, Urologie und Onkologie werden nachfolgend beschrieben.

Epidemiologie

Mit knapp 4000 Neuerkrankungen im Jahr in Deutschland zählen Keimzelltumoren (KZT) des Mannes zu den selteneren soliden Tumorerkrankungen in Deutschland [1]. Dennoch sind KZT das häufigste solide Malignom bei Männern zwischen 15 und 40 Jahren [2]. Deutschland und die Schweiz haben eine hohe Inzidenz im weltweiten Vergleich mit 10,0 bzw. 9,4/100.000 Einwohnern im Jahr [3]. Wichtigste Risikofaktoren für die Entstehung eines malignen KZT des Hodens sind ein vorheriger kontralateraler Hodentumor, KZT-Erkrankungen bei Verwandten ersten Grades und ein Maldescensus testis bzw. Kryptorchismus [4].

Das krebspezifische Überleben ist über alle Stadien hinweg exzellent. Jährlich sterben in Deutschland lediglich ca. 150 Patienten an einem KZT [1]. Die hohen Heilungsraten sind insbesondere der oft frühen Diagnosestellung in lokalisierten Stadien und einer ausgesprochenen Sensitivität gegenüber cisplatinbasierter Chemotherapie in fortgeschrittenen Stadien zuzuschreiben [5].

Pathologische Untersuchung des Hodengewebes und weiterer Gewebeproben

Circa 95 % der männlichen KZT entstehen im Hodenparenchym, 5 % dagegen primär extragonadal, d. h. retroperitoneal, mediastinal oder im Mittelhirn (hypothalamisch-hypophysär) [6]. Knapp 60 % aller KZT sind reine Seminome, 40 % Nichtseminome mit meist gemischten KZT-Anteilen [7].

Aktuelle Leitlinien (u. a. S3, EAU und ESMO) definieren Anforderungen an die histopathologische Aufarbeitung von Hodengewebeproben nach inguinaler Orchiidektomie [8–11]. Idealerweise werden die Elemente als synoptischer Report aufgelistet, sodass eine komplette Berichterstattung garantiert wird und die Befunde unmittelbar ersichtlich sind (siehe Supplementary table 1).

Neben diesen klassischen Befundcharakteristika ist die Kenntnis weiterer pathologischer Faktoren insbesondere in metastasierten Erkrankungsstadien und/oder extragonadaler Primärmanifestation entscheidend für das Patientenmanagement [11]:

1. Detektion synzytiotrophoblastärer Riesenzellen und bestmöglicher Ausschluss anderer, nichtseminomatöser Keimzelltumoranteile (insb. Chorionkarzinom) bei reinen Seminomen zur Erklärung mitunter exzessiver Erhöhung der β -Untereinheit des humanen Choriongonadotropins (β -HCG).
2. Nachweis eines Zugewinns genomischen Materials von Chromosom 12p (Isochromosom oder andere Amplifikationen) zum Nachweis eines Keimzelltumors als Ursprung eines malignen Tumors, insb. bei unklarer Linienzugehörigkeit oder Verdacht auf somatische Malignität auf Basis eines Teratoms.
3. Detaillierte Beschreibung der histologischen Tumorkomposition und relativer Anteile möglicherweise vorhandener unterschiedlicher Gewebe in resezierten postchemotherapeutischen Residualtumoren (Nekrose/Fibrose versus vitaler Keimzelltumor versus Teratom).

Die klinische Bedeutung vorgenannter Faktoren werden im Folgenden aus urologischem Blickwinkel diskutiert.

Histopathologische Risikofaktoren bei testikulären Keimzelltumoren im Stadium I

Männliche KZT werden vorwiegend im klinischen Stadium I, also lokalisiert im Hoden diagnostiziert [12]. Das krebspezifische Überleben für diese Patienten beträgt nach radikaler inguinaler Orchiidektomie für Seminome wie Nichtseminome > 99 % (ungeachtet adjuvanter Therapiemaßnahmen) [8, 10].

Seminom

Eine zunehmende Primärtumorgröße und/oder der Nachweis einer Rete-testis-Infiltration erhöhen das Risiko einer okkulter Metastasierung von ca. 15 % auf 20 %

bis > 30 % bei Nachweis von 1 bzw. 2 Risikofaktoren [13]. Die Primärtumorgröße ist der bedeutendste Prognosefaktor, wohingegen die Rolle der Rete-testis-Invasion weniger evident ist [14]. Ungeachtet möglicher Risikofaktoren wird für alle Seminome im Stadium I die aktive Überwachung nach inguinaler Orchiidektomie als bevorzugte Maßnahme empfohlen [8–10]. Sollte ein Patient zusätzliche Maßnahmen zur Verringerung des Rezidivrisikos wünschen, kommt eine adjuvante Chemotherapie (1 Zyklus Carboplatin AUC7) oder eine Radiatio der ipsilateralen, paraaortalen Lymphabflusswege mit kumulativ 20 Gy infrage. Beide Maßnahmen reduzieren das Rückfallrisiko auf < 5 %, ohne jedoch das exzellente Gesamtüberleben zusätzlich zu verbessern [9, 10].

Nichtseminom

Die lymphovaskuläre Invasion (LVI) ist der wichtigste Risikofaktor, bei deren Nachweis das Risiko für eine okkulter retroperitoneale Metastasierung 50 % beträgt (ohne LVI ca. 15–20 %) [15, 16]. Auch eine Rete-testis-Invasion oder Einbezug hilärer Gewebeanteile erhöhen das Metastasierungsrisiko und sollten histopathologisch begutachtet werden, wenngleich die Evidenz hierfür geringer ist [17]. Durch adjuvante Gabe eines Zyklus Cisplatin, Etoposid und Bleomycin (PEB) wird das Rezidivrisiko auf ca. 3 % reduziert [18]. 1 Zyklus PEB ist damit für LVI-positive Patienten generell empfohlen, da im Rezidivfall in der Regel 3–4 Zyklen PEB ggf. gefolgt von einer chirurgischen Residualtumorresektion zur Therapie einer metastasierten Erkrankung erforderlich werden. Die alternative adjuvante retroperitoneale Lymphadenektomie bietet den Vorteil des genauen histopathologischen Stagings, ist aber aufgrund der Abhängigkeit des Erfolgs und der therapieassoziierten Morbidität von der Erfahrung des Zentrums/Operateurs in den Hintergrund gerückt [8, 9, 11].

β -HCG-produzierende Seminome

Knapp 20 % der Seminompatienten zeigen eine Erhöhung des β -HCG-Serumspiegels [8, 10, 19]. Diese übersteigen selten Werte von 500 IU/L, können mitunter aber auch deutlich höher ausfallen. Bei sehr hohen

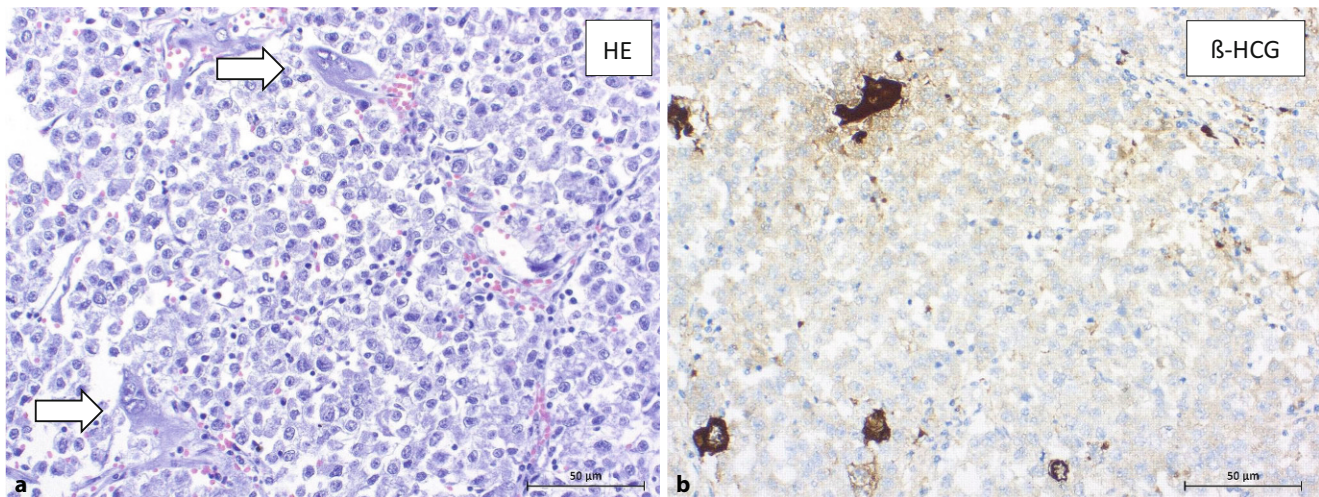


Abb. 1 ▲ Seminom mit Nachweis von Synzytiotrophoblasten (a, *weiße Pfeile*). Diese lassen sich immunhistochemisch mit β -HCG anfärben (b) und können zu erhöhten β -HCG-Werten im Serum führen. (Abbildung aus Oing et al. [11])

β -HCG-Werten wird ein reines Seminom als Diagnose häufig bezweifelt, weshalb gerade in solchen Situationen die ausführliche histopathologische Aufarbeitung bedeutsam ist (insbesondere um nichtseminomatöse Chorionkarzinomanteile auszuschließen) [11].

Obwohl die Serumentumormarker in der IGCCCG-Klassifikation für das Seminom bisher keine Rolle spielen, sind deutlich erhöhte β -HCG-Serumspiegel (≥ 2000 IU/L) beim Seminom prognostisch ungünstig [20] und i. d. R. auf synzytiotrophoblastäre Riesenzellen zurückzuführen. Als Erklärung erhöhter β -HCG-Serumspiegel sollte versucht werden, diese zu identifizieren und zu berichten [21]. Siehe hierzu auch **Abb. 1** aus Oing et al. [11]. Der Nachweis synzytiotrophoblastärer Riesenzellen kann damit helfen, Zweifel am Vorhandensein eines nichtseminomatösen Keimzelltumors mit Chorionkarzinomanteilen auszüräumen. Neben der β -HCG-Erhöhung zeigte sich auch eine Erhöhung der LDH ($\geq 2,5$ faches der oberen Norm) als negativer Prädiktor für das Therapieansprechen und Gesamtüberleben [22, 23]. Ob dies allein der hohen Tumormasse oder distinkten biologischen Eigenschaften zuzuschreiben ist, bleibt bislang offen [11].

MicroRNA miR-371a-3p

Die klassischen Serumentumormarker β -HCG, AFP und LDH helfen bei Diagnosestellung, Beurteilung des Therapieansprechens und

im Rahmen der Tumornachsorge. Problematisch ist die unzureichende Sensitivität mit $>50\%$, sodass falsch negative Befunde keine Seltenheit sind und Teratome diese generell nicht exprimieren [24].

Zwei miR-Cluster, miR-371-373 und miR-302/367, wurden als neue, KZT-spezifische Biomarker identifiziert, wovon miR-371a-3p die höchste Sensitivität (90,1%) und Spezifität (94,1%) aufwies [25, 26]. Die miR-371a-3p wird vorwiegend in KZT-Zellen, aber auch in der Vorläuferläsion „germ cell neoplasia in situ“ (GCNIS) und geringgradig auch in gesundem Hodenparenchym exprimiert [27]. Die Spiegel in KZT-Gewebe und Patientenserum korrelieren signifikant [28]. Entsprechend korreliert auch die Höhe des miR-371a-3p-Serumspiegels mit der Tumormasse und folglich dem klinischen Stadium [26]. Dies gilt allerdings nicht für reife Teratome, die leider keine miR-371a-3p exprimieren. Weitere miRNA-Signaturen, z. B. für die Unterscheidung zwischen lokalisierten und metastasierten Seminomen, befinden sich in klinischer Evaluation [29].

Die miR-371a-3p eignet sich angesichts der hohen Sensitivität und Spezifität und einer kurzen Serumhalbwertszeit wahrscheinlich besser zum Nachweis einer aktiven (nichtteratomatösen) KZT-Erkrankung als die konventionellen Serumentumormarker und damit u. a. (i) zur Überwachung eines Therapieansprechens, (ii) zur frühzeitigen Detektion von okkulten Metastasen in frühen klinischen Stadien, (iii) vitalen KZT-Residuen nach Chemotherapie oder

(iv) der frühestmöglichen Detektion von Rezidiven nach erfolgreicher multimodaler Therapie. Bislang ist die Bestimmung der miR-371-3p oder anderer miRNA-Cluster jedoch nicht Teil der Routinediagnostik. Zunächst erfolgt der Einsatz in klinischen Studien, um die qRT-PCR-basierte miR-371a-3p-Diagnostik mit ausreichender Evidenz zu untermauern.

Chromosom-12p-Alterationen

Aberrationen des kurzen Arms von Chromosom 12 markieren den Übergang einer GCNIS in einen invasiven KZT [30]. Das Isochromosom 12p (i(12p)) ist bei bis zu 89% aller KZT nachweisbar, bei i(12p)-negativen Tumoren findet man meist regionale 12p-Amplifikationen [6, 31, 32]. Durch den Nachweis lässt sich ein KZT sicher identifizieren, was insbesondere bei der Zuordnung metastastischer Läsionen unklarer Herkunft („cancer of unknown primary“, CUP) und somatischer Malignität eines Teratoms oft der einzige Hinweis auf die Grunderkrankung ist (**Abb. 2**). Der Nachweis eines i(12p) erfolgt per Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung [33] oder PCR-basiert [34]. Letzteres Verfahren ist zeitsparender, kostengünstiger und erfasst auch andere 12p-Aberrationen und damit einen KZT-Ursprung auch bei den wenigen i(12p)-negativen KZT [34]. Die Auswahl der Primärtherapie richtet sich auch bei Prädominanz einer somatischen Malignität nach den Empfehlungen zur Behandlung von KZT und lässt die bestim-

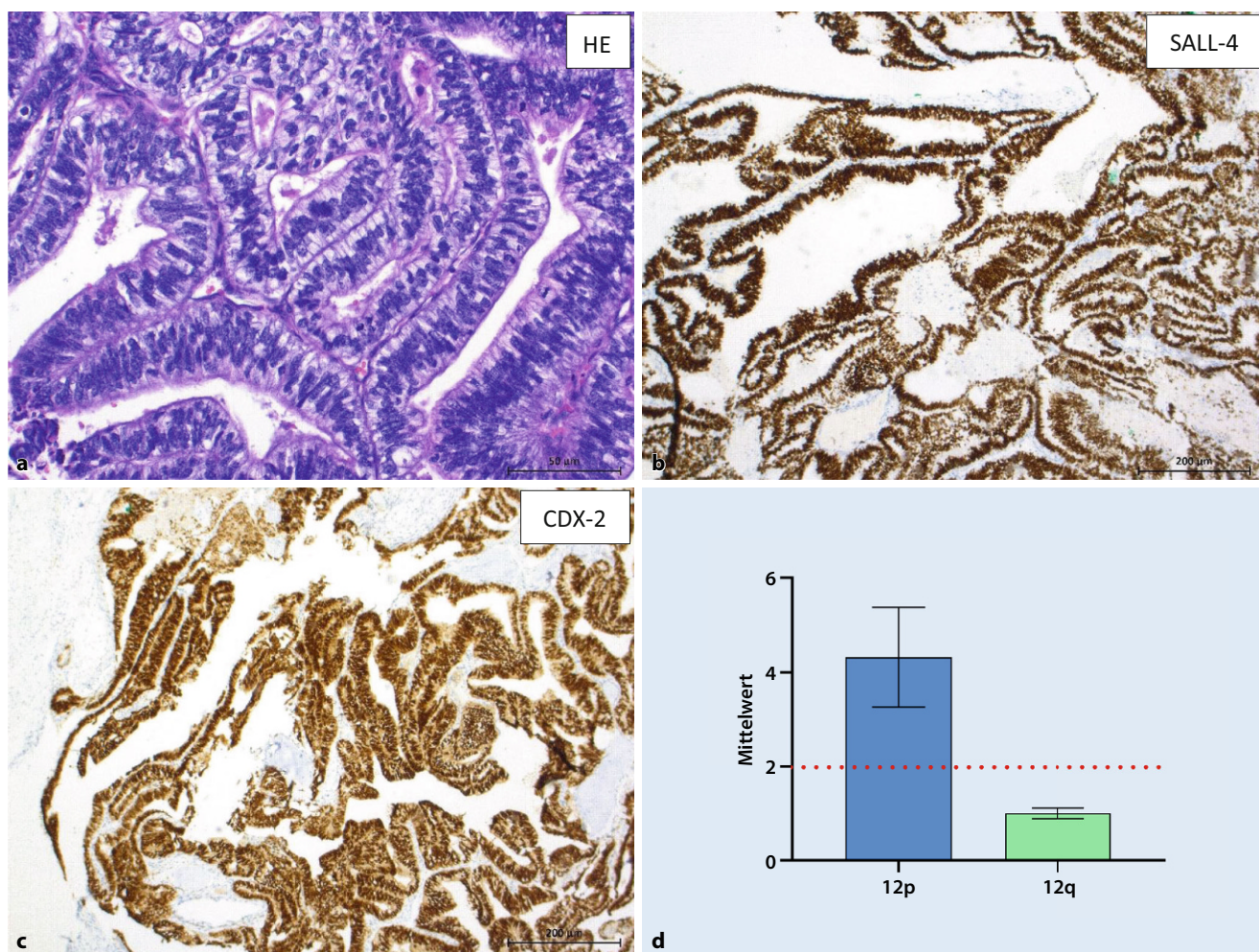


Abb. 2 ▲ Retroperitoneale Lymphknotenmetastase mit Nachweis einer somatischen Malignität nach mehrfacher Chemotherapie (a). Dieses Karzinom exprimiert kräftig SALL-4 (b) und CDX-2 (c). Die charakteristische molekulare Veränderung eines Isochromsoms 12p (i12p) beweist in diesem Fall den Keimzelltumorursprung (d). (Abbildung aus Oing et al. [11])

mende Histomorphologie damit zunächst außer Acht [9, 35].

Postchemotherapeutische Residualtumorresektion

Postchemotherapeutische Residualtumormanifestationen zeigen sich bei ca. 1/3 aller metastasierten KZT-Erkrankungen [36]. Das therapeutische Vorgehen unterscheidet sich maßgeblich je nach Histologie der Grunderkrankung.

Seminom

Residualtumoren <3 cm sind in aller Regel nekrotisch/fibrotisch. Erst bei Residuen ≥ 3 cm finden sich ggf. auch vitale Seminomanteile [37]. Für die Vitalitätsbeurteilung kann bei Residuen ≥ 3 cm

eine Positronen-Emissions-Tomographie/ Computertomographie (PET-CT) hilfreich sein, die zur Vermeidung falsch positiver Befunde frühestens 6–8 Wochen nach Ende der Chemotherapie durchgeführt werden sollte [38]. PET-negative Residuen werden nachbeobachtet, für PET-positive Läsionen ist das optimale Management bislang unzureichend definiert [39]. Als Alternative zur teils aufwendigen operativen Resektion kann eine kurzfristige CT-graphische Verlaufskontrolle nach interdisziplinärer Diskussion erwogen werden [9].

Nichtseminom

Das Residualtumormanagement beim Nichtseminom ist durchaus aggressiver, da Residuen ≥ 1 cm deutlich häufiger vitale KZT-Anteile (10–15 %) und/oder

chemotherapieresistente Teratomanteile (40–45 %) enthalten [36]. Residuen > 1 cm nach Erstlinienchemotherapie sollten daher bei Normalisierung oder Stabilisierung erhöhter Serumentumarker, sofern technisch möglich, operativ reseziert werden. Dies gilt insbesondere für Residualtumoren in Retroperitoneum und Lunge. Bei anderen viszerale Metastasen ist das Prozedere von der Resektabilität, der erwarteten Morbidität und der Histologie der zuvor resezierten Residualtumoren abhängig [9]. Bei ausgedehnter Metastasierung mit ungünstigem IGCCCG-Risikoprofil und prädominanten Teratomanteilen im gonadalen Primärtumor sollte auch eine Resektion retroperitonealer Residuen <1 cm erwogen werden [40]. Steigen vor geplanter Residualtumorresektion die Serumentumarker, sollte zunächst eine

Salvage-Chemotherapie appliziert und anschließend, sofern technisch möglich, alle sichtbaren Residuen reseziert werden, da häufiger platinrefraktäre KZT-Anteile gefunden werden [9].

Die histopathologische Befundung postchemotherapeutischer Residuen sollte unbedingt eine relative Quantifizierung vitaler KZT-Anteile berichten, denn diese hat klinische Relevanz. Beträgt der Anteil vitaler KZT-Zellen $\geq 10\%$ der Residualtumormasse kann eine zusätzliche adjuvante cisplatinbasierte Chemotherapie möglicherweise die Heilungsraten verbessern [36, 41–43].

Platinrefraktäre Keimzelltumoren

Nach cisplatinbasierter Kombinationschemotherapie erleiden ca. 15–30% der Patienten mit metastasierter KZT-Erkrankung ein Rezidiv [19]. Multimodale Salvage-Therapien inklusive hochdosierter Chemotherapie mit autologer Stammzelltransplantation erreichen immerhin noch Heilungsraten von 50% [44]. Patienten, die wiederholte Rezidive oder einen Erkrankungsprozess während cisplatinbasierter Chemotherapie erleiden, gelten als platinrefraktär und haben eine sehr ungünstige Prognose [45]. Eine Bestimmung molekularpathologischer Marker außerhalb klinischer Studien hat bisher keine Bedeutung in der Therapieplanung. Aufgrund einer durchweg geringen Tumormutationslast [46] und einer geringen Inzidenz targetierbarer Treibermutationen sind auch genomische Sequenzierungsverfahren bislang wenig hilfreich [11]. Die häufigsten Aberrationen in platinrefraktären KZT betreffen *TP53*, *KRAS*, *NRAS* und *c-KIT* neben möglicherweise künftig therapierbaren Aberrationen im Wnt/ β -Catenin- und PI3K/AKT/MAPK-Signalweg [47, 48].

Zahlreiche frühe klinische Studien konnten keine relevante Wirksamkeit u. a. für Tyrosinkinaseinhibitoren (z. B. Sunitinib, Pazopanib, Imatinib, Sorafenib), Immuncheckpointinhibitoren (Pembrolizumab, Avelumab, Durvalumab \pm Tremelimumab) oder Antikörper-Wirkstoff-Konjugate (Brentuximab-Vedotin) zeigen [11, 49, 50]. Wahrscheinliche Ursachen für die fehlende Wirksamkeit sind (i) die ausgeprägte Heterogenität der KZT, (ii) das Fehlen prädiktiver Biomarker für zielge-

richtete Therapiestrategien und damit (iii) eine unzureichende Patientenselektion [49]. Die systemische Behandlung fortgeschrittener KZT bleibt somit zunächst eine Domäne der konventionellen Zytostatikatherapie [11, 46–48].

Mit Spannung werden zudem Ergebnisse der frühen klinischen Studien zum Einsatz modifizierter T-Zellen mit chimären Antigenrezeptoren (CAR-T) und/oder Vakzinierungsstrategien bei soliden Tumoren erwartet. In sog. Basket-Studien konnten z. B. auch Keimzelltumorpatienten eingeschlossen werden, die bestimmte Oberflächenantigene als Zielstrukturen exprimierten, z. B. „preferentially expressed antigen in melanoma“ (PRAME; NCT03686124) oder Claudin-6 (NCT04503278). Die Untersuchung auf mögliche Zielstrukturen für neuartige zellbasierte Immuntherapieverfahren sollte jedoch auch nur als Screeningmaßnahme an Zentren, die entsprechende Studien durchführen, erfolgen.

Fazit für die Praxis

- Eine fundierte histopathologische Befundung ist für die Therapieplanung und Beurteilung des Therapieansprechens essenziell.
- Synzytiotrophoblastäre Riesenzellen in Seminomen können teils deutliche β -HCG-Erhöhungen erklären und helfen, Chorionkarzinomanteile auszuschließen.
- Ein Zugewinn genetischen Materials von Chromosom 12p (insb. i[12p]) ist prognostisch und therapeutisch relevant. Es definiert einen Keimzelltumorursprung bei Tumoren unklarer Herkunft bzw. Differenzierung.
- MicroRNA miR-371a-3p ist ein hochspezifischer und -sensitiver Tumormarker (Teratome ausgenommen), der zunächst außerhalb klinischer Studien noch nicht in Diagnostik, Therapieplanung oder Nachsorge genutzt werden sollte.
- Prädiktive Biomarker für zielgerichtete Therapiekonzepte bei platinrefraktärer Erkrankung existieren nicht und so spielen genomische Sequenzierungen außerhalb von Studien bislang keine Rolle.

Korrespondenzadresse

Dr. med. Christoph Oing, PhD

Translational and Clinical Research Institute, Centre for Cancer, Newcastle University NE1 7RU Newcastle upon Tyne, Großbritannien christoph.oing@newcastle.ac.uk

Funding. Open access funding provided by Newcastle University.

Einhaltung ethischer Richtlinien

Interessenkonflikt. C. Oing: Reisekostenerstattung: PharmaMar, IPSEN. Vortragshonorare von IPSEN, Medac Pharma, Roche, AstraZeneca. Beratertätigkeit: Astex Pharmaceuticals, Cambridge, UK. Forschungsförderung: Roche, PharmaMar. C.D. Fankhauser gibt an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Dieser Artikel beinhaltet keine Studien an Menschen oder Tieren. Eine Verwendung von Bildmaterial oder anderweitigen Angaben über die Patienten identifizierbar wären erfolgt nicht.

Open Access. Dieser Artikel wird unter der Creative Commons Namensnennung 4.0 International Lizenz veröffentlicht, welche die Nutzung, Vervielfältigung, Bearbeitung, Verbreitung und Wiedergabe in jeglichem Medium und Format erlaubt, sofern Sie den/die ursprünglichen Autor(en) und die Quelle ordnungsgemäß nennen, einen Link zur Creative Commons Lizenz beifügen und angeben, ob Änderungen vorgenommen wurden.

Die in diesem Artikel enthaltenen Bilder und sonstiges Drittmaterial unterliegen ebenfalls der genannten Creative Commons Lizenz, sofern sich aus der Abbildungslegende nichts anderes ergibt. Sofern das betreffende Material nicht unter der genannten Creative Commons Lizenz steht und die betreffende Handlung nicht nach gesetzlichen Vorschriften erlaubt ist, ist für die oben aufgeführten Weiterverwendungen des Materials die Einwilligung des jeweiligen Rechteinhabers einzuholen.

Weitere Details zur Lizenz entnehmen Sie bitte der Lizenzinformation auf <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/deed.de>.

Literatur

1. Robert Koch-Institut, Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e. V. (Hrsg) (2021) Krebs in Deutschland für 2017/2018
2. Ruf CG, Isbarn H, Wagner W et al (2014) Changes in epidemiologic features of testicular germ cell cancer: age at diagnosis and relative frequency of seminoma are constantly and significantly increasing. *Urol Oncol* 32:33.e1–33.e6
3. Sung H, Ferlay J, Siegel RL et al (2021) Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA A Cancer J Clin* 71:209–249
4. Cheng L, Albers P, Berney DM et al (2018) Testicular cancer. *Nat Rev Dis Primers* 4:29
5. Einhorn LH (2002) Curing metastatic testicular cancer. *Proc Natl Acad Sci U S A* 99:4592–4595

6. Oosterhuis JW, Looijenga LHJ (2005) Testicular germ-cell tumours in a broader perspective. *Nat Rev Cancer* 5:210–222
7. Palumbo C, Mistretta FA, Mazzone E et al (2019) Contemporary incidence and mortality rates in patients with testicular germ cell tumors. *Clin Genitourin Cancer* 17:e1026–e1035
8. Laguna MP, Albers P, Algaba F et al (2020) EAU guideline testicular cancer
9. AWMF (2020) S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge der Keimzelltumoren des Hodens
10. Oldenburg J, Berney DM, Bokemeyer C et al (2022) Testicular seminoma and non-seminoma: ESMO-EURACAN clinical practice guideline for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 33:362–375
11. Oing C, Peters MC, Bremmer F (2020) What does the oncologist need from the pathologist in testicular cancer? *Pathologie* 41:111–117
12. Horwich A, Shipley J, Huddart R (2006) Testicular germ-cell cancer. *Lancet* 367:754–765
13. Mortensen MS, Lauritsen J, Gundgaard MG et al (2014) A nationwide cohort study of stage I seminoma patients followed on a surveillance program. *Eur Urol* 66:1172–1178
14. Zengerling F, Kunath F, Jensen K et al (2018) Prognostic factors for tumor recurrence in patients with clinical stage I seminoma undergoing surveillance—a systematic review. *Urol Oncol* 36:448–458
15. Read G, Stenning SP, Cullen MH et al (1992) Medical research council prospective study of surveillance for stage I testicular teratoma. *J Clin Oncol* 10:1762–1768
16. Vergouwe Y, Steyerberg EW, Eijkemans MJC et al (2003) Predictors of occult metastasis in clinical stage I nonseminoma: a systematic review. *J Clin Oncol* 21:4092–4099
17. Yilmaz A, Cheng T, Zhang J, Trpkov K (2013) Testicular hilum and vascular invasion predict advanced clinical stage in nonseminomatous germ cell tumors. *Mod Pathol* 26:579–586
18. Tandstad T, Ståhl O, Håkansson U et al (2014) One course of adjuvant BEP in clinical stage I nonseminoma mature and expanded results from the SWENOTECA group. *Ann Oncol* 25:2167–2172
19. Mead GM (1997) International germ cell consensus classification: a prognostic factor-based staging system for metastatic germ cell cancers. *J Clin Oncol* 15:594–603
20. Seidel C, Daugaard G, Nestler T et al (2020) Human chorionic gonadotropin-positive seminoma patients: a registry compiled by the global germ cell tumor collaborative group (G3). *Eur J Cancer* 132:127–135
21. Butcher DN, Gregory WM, Gunter PA et al (1985) The biological and clinical significance of HCG-containing cells in seminoma. *Br J Cancer* 51:473–478
22. Seidel CA, Daugaard G, Nestler T et al (2020) Prognostic impact of LDH and HCG levels in marker-positive seminomas. *J Clin Oncol* 38:392–392
23. Beyer J, Collette L, Daugaard G et al (2020) Prognostic factors in advanced seminoma: an analysis from the IGCCCG update consortium. *J Clin Oncol* 38:386–386
24. Dieckmann KP, Simonsen-Richter H, Kulejewski M et al (2019) Serum tumour markers in testicular germ cell tumours: frequencies of elevated levels and extents of marker elevation are significantly associated with clinical parameters and with response to treatment. *Biomed Res Int* 2019:5030349
25. Dieckmann K-P, Radtke A, Spiekermann M et al (2017) Serum levels of microRNA miR-371a-3p: a

Testicular tumours from a clinical point of view. What urologists and oncologists need to know from the pathologist about testicular cancer

Background: Testicular germ cell tumours (GCTs) are the most frequent solid malignancy in younger males aged 15–40. The differentiation between seminomas and non-seminomas impacts prognosis, clinical management and follow-up procedures. With stage- and risk-adapted multimodal treatment approaches, GCTs have an exceptionally good prognosis. Therefore, avoiding overtreatment to reduce treatment-related long-term side effects is of utmost importance. Clinical and histopathological risk factors aid in treatment decision-making.

Objectives: Discussion of (histo-)pathological characteristics that directly influence treatment decision-making by urologists and oncologists.

Materials and methods: Non-systematic literature review to describe histopathological features for interdisciplinary treatment planning.

Results: Key histopathological characteristics for clinicians are: (i) identification of a GCT, if necessary by 12p aberration analysis, (ii) description of the different subtypes, and (iii) risk factors, including lymphovascular invasion and/or rete testis infiltration and size of the primary tumour. Molecular pathological analyses, that is, genomic sequencing, is not part of routine diagnostics due to the lack of prognostic/predictive markers and effective targeted treatment approaches.

Discussion: Detailed histopathology reporting, ideally with a synoptic template, is the basis for planning and conducting guideline-endorsed, risk-adapted, multi-disciplinary management of GCTs. Along with radiographic imaging and assessment of the serum tumour markers AFP and β -HCG (especially in non-seminomas), histopathology is crucial to maintain success and reduce the burden of GCT treatment.

Keywords

Germ cell tumour · Isochromosome 12p · MicroRNA 371a-3p · Syncytiotrophoblast · Seminoma

- sensitive and specific new biomarker for germ cell tumours. *Eur Urol* 71:213–220
26. Dieckmann K-P, Radtke A, Geczi L et al (2019) Serum levels of microRNA-371a-3p (M371 test) as a new biomarker of testicular germ cell tumors: results of a prospective multicentric study. *J Clin Oncol* 37:1412–1423
 27. Radtke A, Cremers JF, Kliesch S et al (2017) Can germ cell neoplasia in situ be diagnosed by measuring serum levels of microRNA371a-3p? *J Cancer Res Clin Oncol* 143:2383–2392
 28. Belge G, Hennig F, Dumlapinar C et al (2020) Graded expression of microRNA-371a-3p in tumor tissues, contralateral testes, and in serum of patients with testicular germ cell tumor. *Oncotarget* 11:1462–1473
 29. Ernst S, Heinzelmann J, Bohle RM et al (2020) The metastatic potential of seminomatous germ cell tumours is associated with a specific microRNA pattern. *Andrology* 8:1687–1698
 30. Rosenberg C, Van Gurp RJHLM, Geelen E et al (2000) Overrepresentation of the short arm of chromosome 12 is related to invasive growth of human testicular seminomas and nonseminomas. *Oncogene* 19:5858–5862
 31. Atkin NB, Baker MC (1983) i(12p): Specific chromosomal marker in seminoma and malignant teratoma of the testis? *Cancer Genet Cytogenet* 10:199–204
 32. Oosterhuis JW, Looijenga LHJ (2019) Human germ cell tumours from a developmental perspective. *Nat Rev Cancer* 19:522–537
 33. Kernek KM, Brunelli M, Ulbright TM et al (2004) Fluorescence in situ hybridization analysis of chromosome 12p in paraffin-embedded tissue

- is useful for establishing germ cell origin of metastatic tumors. *Mod Pathol* 17:1309–1313
34. Fichtner A, Richter A, Filmar S et al (2021) The detection of isochromosome i(12p) in malignant germ cell tumours and tumours with somatic malignant transformation by the use of quantitative real-time polymerase chain reaction. *Histopathology* 78:593–606
 35. Giannatempo P, Pond GR, Sonpavde G et al (2016) Treatment and clinical outcomes of patients with teratoma with somatic-type malignant transformation: an international collaboration. *J Urol* 196:95–100
 36. Daneshmand S, Albers P, Fosså SD et al (2012) Contemporary management of postchemotherapy testis cancer. *Eur Urol* 62:867–876
 37. Ravi R, Ong J, Oliver RTD et al (1999) The management of residual masses after chemotherapy in metastatic seminoma. *BJU Int* 83:649–653
 38. Schriefer P, Hartmann M, Oechsle K et al (2019) Positron emission tomography in germ cell tumors in men: possibilities and limitations. *Urologe* 58:418–423
 39. Cathomas R, Klingbiel D, Bernard B et al (2018) Questioning the value of fluorodeoxyglucose positron emission tomography for residual lesions after chemotherapy for metastatic seminoma: results of an international global germ cell cancer group registry. *J Clin Oncol* 36:3881–3887
 40. Heidenreich A, Pfister D (2019) Postchemotherapy retroperitoneal lymph node dissection in advanced germ cell tumors of the testis. *Springer*, 51–15
 41. Fox EP, Weathers TD, Williams SD et al (1993) Outcome analysis for patients with persistent nonteratomatous germ cell tumor in postchemo-

- therapy retroperitoneal lymph node dissections. *J Clin Oncol* 11:1294–1299
42. Fizazi K, Oldenburg J, Dunant A et al (2008) Assessing prognosis and optimizing treatment in patients with postchemotherapy viable nonseminomatous germ-cell tumors (NSGCT): results of the sCR2 international study. *Ann Oncol* 19:259–264
43. Fizazi K, Tjulandin S, Salvioni R et al (2001) Viable malignant cells after primary chemotherapy for disseminated nonseminomatous germ cell tumors: prognostic factors and role of postsurgery chemotherapy—results from an international study group. *J Clin Oncol* 19:2647–2657
44. Lorch A, Bascoul-Mollevi C, Kramar A et al (2011) Conventional-dose versus high-dose chemotherapy as first salvage treatment in male patients with metastatic germ cell tumors: evidence from a large international database. *J Clin Oncol* 29:2178–2184
45. Oing C, Giannatempo P, Honecker F et al (2018) Palliative treatment of germ cell cancer. *Cancer Treat Rev* 71:102–107
46. Taylor-Weiner A, Zack T, O'Donnell E et al (2016) Genomic evolution and chemoresistance in germ-cell tumours. *Nature* 540:114–118
47. Lafin JT, Bagrodia A, Woldu S, Amatruda JF (2019) New insights into germ cell tumor genomics. *Andrology* 7:507–515
48. Shen H, Shih J, Hollern DP et al (2018) Integrated molecular characterization of testicular germ cell tumors. *Cell Rep* 23:3392–3406
49. Oing C, Kollmannsberger C, Oechsle K, Bokemeyer C (2016) Investigational targeted therapies for the treatment of testicular germ cell tumors. *Expert Opin Investig Drugs* 25:1033–1043
50. Kalavska K, Schmidtova S, Chovanec M, Mego M (2020) Immunotherapy in testicular germ cell tumors. *Front Oncol* 10:1910



Ihr Fall in *Die Pathologie* - Reichen Sie Ihr Manuskript für „Der besondere Fall“ ein

Sie hatten einen ungewöhnlichen Fall in Ihrer Klinik? Einen ungewöhnlichen Krankheits- und Behandlungsverlauf? Instruktives Bildmaterial, an dem sich das diagnostische und therapeutische Vorgehen darstellen lässt?

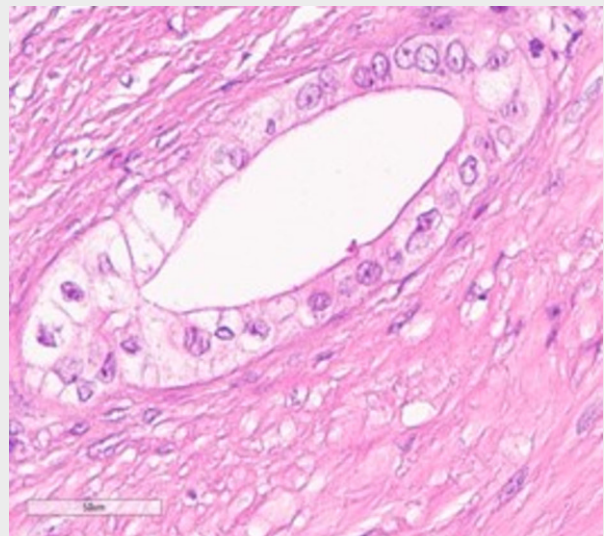
Bereiten Sie Ihr Fallbeispiel für die Rubrik „Der besondere Fall“ auf und lassen Sie die Leserinnen und Leser von *Die Pathologie* an Ihren Erfahrungen teilhaben!

Der Beitrag gliedert sich in zwei Hauptteile:

- Im ersten Teil wird der Fall kurz dargestellt, inklusive Anamnese, klinischem Befund und Diagnostik. Die Leser*innen sollen durch Fallbeschreibung und Bildmaterial alle nötigen Informationen erhalten, um selbst eine Diagnose zu stellen.
- Im zweiten Teil wird die Diagnose genannt. Therapie und Verlauf des vorgestellten Falls werden beschrieben; die Leser*innen erhalten weitere Hintergrundinformationen wie z.B. Pathogenese, Differentialdiagnose und weiterführende Diagnostik.

Die Manuskripte werden von zwei unabhängigen Gutachter*innen geprüft. Sie erhalten detaillierte Rückmeldungen und konstruktive Anmerkungen zur Verbesserung Ihres Beitrags.

Die Rubrik wird verantwortet von:
Prof. Dr. Wolfgang Saeger, Hamburg



Vasitis nodosa. Epitheliale Proliferate mit vergrößerten Kernen, chromatindichten Kernen und zugunsten des Zellkerns verschobener Kern-Plasma-Relation

Ein Musterleitfaden und eine Word-Vorlage können in der Redaktion angefordert werden:

Gabriele Staab
gabriele.staab@springer.com

www.springermedizin.de/schreiben