

3.9 MÄNNLICHER GENITALTRAKT

G. Mikuz, M. Ratschek, M. Susani

HODEN

ART DES UNTERSUCHUNGSMATERIALS

Biopsien werden zur Abklärung der männlichen Infertilität, bei Orchidopexien (Kryptorchismus und Torsion), bei Tumororchidektomie aus dem kontralateralen Hoden und nur selten bei Intersexualität entnommen. Die Indikation für die Biopsie bei der Sterilitätsabklärung ist nur dann gegeben, wenn die Gonaden normal groß sind, wenn keine Chromosomenanomalien vorliegen und wenn der FSH Serumwert nicht den doppelten Normwert übersteigt.

Die **einfache Epididymo-Orchidektomie** (Semikastration) oder partielle Ektomie [nur **Orchidektomie** bzw. nur **Epididymektomie** sind auch möglich] wird bei hartnäckigen Entzündungen, vollständiger Torsion, Kryptorchismus oder sonstigen nicht-tumoralen Läsionen durchgeführt. Der Samenstrang ist gewöhnlich sehr kurz gehalten.

Bei der sog. **subkapsulären Orchidektomie** wird das Hodenparenchym aus der Tunica albuginea herausgeschält. Der Eingriff wird therapeutisch beim Prostatakarzinom zur Beseitigung der Testosteronproduktionsstätte durchgeführt. Moderne androgenablativ Therapien machen allerdings den Eingriff unnötig.

Die radikale **Tumor-Epididymo-Orchidektomie** unterscheidet sich von der einfachen durch den langen Anteil des Samenstranges, der hoch im Inguinalkanal abgesetzt wird.

AUFARBEITUNG

Biopsien werden in der Bouin'schen Lösung fixiert und zur Gänze eingebettet und geschnitten. Quetschungen des Materials durch chirurgische Pinzetten oder sonstige Instrumente sind zu vermeiden.

Von den **subkapsulären Orchidektomien** genügt die Untersuchung eines Gewebstückes pro Seite.

Die übrigen **Epididymo-Orchidektomie-Präparate** werden grundsätzlich gleichartig verarbeitet, lediglich die Zahl der Gewebeproben hängt von der Fragestellung ab. Grundsätzlich kann die Verarbeitung des Tumor-Epididymo-Orchidektomie-Präparates auch für nicht-tumoröse Erkrankungen als Beispiel dienen.

Zunächst werden Hoden und Nebenhoden abgewogen und/oder die Größe bzw. die Länge des Samenstranges gemessen. Die Tunica vaginalis wird, falls nötig, mit der Schere aufgeschnitten. Dann wird der Hoden vom freien Rand (gegenüber dem Nebenhoden) zum Mediastinum mit einem scharfen Messer (besser scharfe Klinge) aufgeschnitten, so dass er wie ein Buch aufgeklappt werden kann, wobei der Nebenhoden als „Buchrücken“ dient. Zunächst wird das Präparat in Formalin anfixiert. Etwa 24 Stunden später werden zum Hauptschnitt parallele Schnitte in Abständen von etwa 3-5 mm getätigt – so dass das Organ einem Buch mit dicken Seiten ähnelt. Falls notwendig wird das Präparat nachfixiert.

Aus dem Hoden entnimmt man die Gewebeproben durch Schnitte die parallel zu den ursprünglichen verlaufen. Aus dem Nebenhoden und Samenstrang hingegen werden die Proben senkrecht zur Längsachse entnommen.

Bei Tumoren werden folgende Gewebeproben zur histologischen Untersuchung entnommen:

- Tumoranteile die die Beziehung zur Tunica albuginea, zum Mediastinum und zum übrigen Parenchym zeigen. Die Zahl der Blöcke richtet sich nach der Art des Tumors. Seminome müssen so gründlich aufgearbeitet werden, dass ein kombinierter Keimzellentumor (Seminom + nicht-seminomatöser Keimzelltumor) mit Sicherheit ausgeschlossen werden kann. Diese Diagnose hat große therapeutische Konsequenzen. Als Faustregel gilt ein Block für jeden cm Tumordurchmesser.
- 1 Gewebeprobe aus dem normalen Hodenparenchym.
- Gewebeproben aus dem Nebenhoden.
- 3 Gewebeproben aus dem Samenstrang und zwar vom nebenhoden-nahen Teil, aus der Mitte und vom Resektionsrand.
- Gewebeproben aus den Hodenhüllen, falls diese Veränderungen aufweisen.

Die Zahl der Gewebeproben hängt von der Läsion bzw. von der klinischen Fragestellung ab. Bei Entzündungen oder Atrophien kann die Zahl entsprechend niedrig gehalten werden. Kryptorchie Hoden im Erwachsenenalter sollten wegen kleiner Tumoren oder TIN etwas aufwendiger aufgearbeitet werden.

MAKROSKOPISCHE BESCHREIBUNG

- Form und Größe des Hodens und Nebenhodens.
- Flüssigkeitsansammlung in der Tunica vaginalis?
- Verdickungen der Hodenhüllen / Exsudat.
- Eiterungen im Hoden oder Nebenhoden.
- Bei den Tumoren die Lage, Größe und Ausdehnung bzw. Beziehung zur Tunica albuginea und Nebenhoden.
- Farbe und Beschaffenheit sowie Nekrosen und Blutungen sind für manche Tumortypen sehr charakteristisch. Die gezielte Gewebsentnahme von verschiedenen aussehenden Arealen kann eine aufwendige Aufarbeitung ersparen.

Bei subkapsulären Orchidektomien kann die Beschreibung entfallen.

HISTOLOGISCHER BEFUND

A) TUMORORCHIDEKTOMIE

Beschreibung des Tumors mit Angabe des Tumortyps entsprechend der neuen WHO (1999) Klassifikation. Die TIN (testikuläre intratubuläre Neoplasie = Cis) im umgebenden gesunden Gewebe ist zu vermerken. Wichtig ist die Suche und Angabe von Lymph-/Blutgefäßeinbrüchen – sie sind nicht nur prognostisch und therapeutisch wichtig, sondern verändern auch das pT Stadium.

Bei den nicht-seminomatösen Keimzelltumoren sind folgende Merkmale prognostisch ungünstig und schließen eine reine Beobachtung („surveillance only“) ohne Chemotherapie aus:

- Gefäßeinbrüche
- großer Anteil vom embryonalen Karzinom (%-Anteile schätzen und angeben)
- embryonales Karzinom ohne Teratom
- Teratomanteil < 50%
- Abwesenheit von Dottersackanteilen
- Choriokarzinomanteile
- starke Neovaskularisation
- [hohe S Phase Fraktion / aneuploide Stammlinien]

Bei Tumoren des Gonadenstromas stellt sich oft die Frage der Dignität, die bei manchen kaum zu beantworten ist. Ein verlässliches Malignitätskriterium sind nur die Gefäßeinbrüche und bei Leydigzell-Tumoren die Größe [Durchmesser >5 cm]

B) EPIDIDYMOORCHIDEKTOMIE wegen nicht tumoröser Erkrankungen

Es handelt sich meist um hartnäckige Entzündungen, fibrosierte kryptorche Hoden oder um torquierte hämorrhagisch infarzierte Organe. Kurze Beschreibung um die Diagnose zu illustrieren.

C) BIOPSIEN

Bei der Beurteilung der Spermiogenese bei infertilen Männern sollte die Deskription sowohl den Zustand des Samenepithels als auch der Leydigzellen berücksichtigen. (Etwaige entzündliche Veränderungen oder Gefäßerkrankungen sind selbstverständlich zu vermerken). Die Art der Evaluierung ist am besten mit dem Kliniker zu vereinbaren. International wird neben der deskriptiven Diagnose üblicherweise auch eine semiquantitative Auswertung durchgeführt. In Europa wird dafür durchwegs der „Johnsen score“ verwendet.

Bei der Bewertung des Torsionsschadens ist der Zustand des Samenepithels (erhalten/nekrotisch) und des Interstitiums (Blutextravasate) wichtig. Ein einfaches Grading ist für die Kliniker leicht verständlich und gut mit klinischen Parametern vergleichbar. [Grad 1: Desquamation des Samenepithels; keine Nekrosen; keine Blutextravasate. Grad 2: Herdförmige Nekrosen des Samenepithels; Blut im Interstitium. Grad 3: hämorrhagische Infarzierung].

Präkanzeröse Veränderungen (TIN) sind am einfachsten mit einer PAS Färbung (+) und PIAP Immunhistochemie zu diagnostizieren.

PENIS

ART DES UNTERSUCHUNGSMATERIALS

Biopsien werden gewöhnlich von der Glans oder vom Präputium bei unklaren Läsionen entnommen. Sie werden gleichartig wie Hautbiopsien bzw. Excisionen verarbeitet.

Mit der Zirkumzision wird die Vorhaut bei Phimose bzw. entzündlichen Erkrankungen entfernt.

Die Penisamputation (Penektomie) wird bei malignen Penis- bzw. Urethratumoren und bei schwerwiegenden Zirkulationsstörungen (Gangrän) durchgeführt.

AUFARBEITUNG

Die **zirkumzidierte** Vorhaut gelangt meist im stark verworfenen Zustand ein und sollte auf eine Korkplatte aufgespannt, falls notwendig nachfixiert und auch makroskopisch begutachtet werden. Suspekten Läsionen werden beschrieben und mit parallelen, senkrecht zur Längsachse verlaufenden Schnitten werden Proben für die histologische Untersuchung entnommen. Mit Markierungen ist es sicherzustellen, dass die Resektionsränder erkennbar sind. Falls keine umschriebenen Läsionen sichtbar sind, liegt die Zahl der Präparate im Ermessen des Untersuchers – sollte aber nicht zu knapp ausfallen.

Bei **Penisamputaten** wird zunächst die Vorhaut im Bereich der Corona mit der Schere abgeschnitten und wie oben beschrieben verarbeitet. Vom Schaft werden Scheiben senkrecht zur Längsachse geschnitten und wenn sie für die Einbettungskapseln zu groß sind, halbiert oder gevierteilt. Die Zahl der Scheiben richtet sich nach der Art und Größe der Läsion. Vom Amputationsrand ist auf jeden Fall eine Scheibe zu untersuchen.

Die Glans wird parallel zur Längsachse verarbeitet indem zuerst die Urethra von kranial in Richtung Meatus aufgeschnitten wird und dann mit dem Messer durch die Urethra in zwei Teile geteilt wird. Bei Glans, Meatus bzw. Urethra-Tumoren werden die Stellen mit parallelen Längsschnitten für die Untersuchung entnommen. Die Schnittführung muss die Begutachtung der Resektionsränder und der Beziehung des Tumors zu den wichtigen anatomischen Strukturen (Haut,

Vorhaut, Urethra, Schwellkörper) ermöglichen. Es sollten zusätzlich zum Tumor mindestens 2 Schaftscheiben und der Resektionsrand des Schaftes, 2-3 Vorhautproben und 2-3 Längsscheiben durch die Glans mit Urethra untersucht werden.

MAKROSKOPISCHE BESCHREIBUNG

A) ZIRKUMZISION

In den meisten Fällen genügt es die Größe anzugeben. Sichtbare (umschriebene) Läsionen werden kurz beschrieben.

B) PENISAMPUTATION

Länge des gesamten Amputates und Länge der verschiedenen Teile (Schaft, Glans). Beschreibung der deckenden Haut, Vorhaut und der Glans. Lokalisation (Glans, Präputium, Schaft, Urethra) und die Ausdehnung der Läsionen bzw. ihre Beziehung zu den wichtigen anatomischen Strukturen. Eindringtiefe der Tumoren (Schwellkörper) besonders wichtig.

HISTOLOGISCHER BEFUND

Degenerativ-entzündliche Läsionen der Vorhaut oder Glans klassifizieren. Histologische Tumorklassifikation [Bei den Karzinomen handelt es sich fast ausschließlich um Plattenepithelkarzinome, die dementsprechend beschrieben und klassifiziert werden. Verruköse Karzinome sollten von gewöhnlichen Plattenepithelkarzinomen unterschieden werden].

Multizentrität.

Grading und Staging.

Die Eindringtiefe von Tumoren, in mm angegeben.

Invasion in den Schwellkörper.

Perineurale Invasion.

Die lineare Ausdehnung und die Art der tumorassoziierten (oder selbständigen) intraepithelialen Neoplasien (Mb. Bowen, Erythroplasie Queyrat).

PROSTATATA

ART DES UNTERSUCHUNGSMATERIALS

Die Prostatahyperplasie und das Prostatakarzinom sind die Erkrankungen, derentwegen die Prostata operiert oder biopsiert wird.

Die **Biopsie** wird heute bei Erhöhung des PSA im Serum durchgeführt, auch wenn keine Knoten tastbar oder im Ultraschall sichtbar sind. PSA steigt mit dem Alter physiologisch bis zu einem Wert von etwa 7 ng/ml an. Trotzdem gelten Serumwerte über 4,7 ng/ml als pathologisch. Biopsiert wird mit einer dicken Nadel

(18 gauge) und einem automatischen Gerät („core biopsy gun“). Ein Minimum von sechs Biopsien – drei je Seitenlappen - gilt als Standard.

Die **transurethrale Elektroresektion** (TUR) wird vorwiegend wegen Prostatahyperplasie (nur noch selten präventiv wegen Karzinom) durchgeführt. Das gewonnene Material stammt primär aus der transitionalen und zentralen Zone und aus dem fibromuskulären Stroma.

Die **suprapubische Prostatektomie** (Enukleation, Adenektomie) wird nur wegen PH durchgeführt. Die knotig – umgewandelte transitionale bzw. zentrale Zone wird stumpf herausgeschält, während Teile der peripheren Zone („chirurgische Kapsel“) belassen werden.

Die **radikale Prostatektomie** wird entweder retropubisch oder perineal beim Prostatakarzinom durchgeführt. Erstere Methode erlaubt auch eine gleichzeitige Lymphadenektomie. Unbeschadet des chirurgischen Zugangs werden gleichzeitig die Samenblasen entfernt (Prostatovesikulektomie).

AUFARBEITUNG

Biopsien müssen formolfixiert zumindest seitenbezeichnet eingesandt werden. Fakultativ können auch die vermeintlichen Entnahmezonen (PZ, TZ, Apex) bezeichnet werden. Für die histologische Beurteilung ist dies allerdings bedeutungslos. Die Markierung der Spitze des Biopsates mit Tusche ist für die Beurteilung hilfreich aber nicht unbedingt notwendig. Gut eingebettete, nicht gewundene und/oder zerfallene Biopsiezylinder erleichtern die Beurteilung und ersparen die serienmäßige Aufarbeitung des Blocks.

TUR – Material besteht aus sog. „Hobelspänen“ die oft eine Menge von 50ccm und mehr erreichen. Trotzdem sollten etwaige kleine inzidentale Prostatakarzinome entdeckt werden. Durch das PSA-Screening wird die Zahl derartiger Karzinome immer geringer. Die beste bzw. zuverlässigste Methode ist selbstverständlich *das gesamte Material* einzubetten und zu schneiden. Als Alternative wird empfohlen 6 Kassetten für die ersten 30g Gewebe, und 1 Kasette für je weitere 10g zu untersuchen. Eine weitere Möglichkeit ist das Material makroskopisch zu begutachten und nur die suspekten Gewebsbröckeln histologisch zu untersuchen, das restliche Material muss asserviert und nur nach Bedarf weiter untersucht werden.

Das von der **suprapubischen Prostatektomie** stammende Material wird einfach mit dem Messer in 3 – 5mm dicke Scheiben geschnitten. Die Schnittführung verläuft senkrecht zur Längsachse der Prostata. Große Scheiben werden gevierteilt und die Teile seiten- sowie mit ventral und dorsal bezeichnet. [Oft ist allerdings eine genaue Orientierung gar nicht möglich].

Vom chirurgischen Präparat der **radikalen Prostatovesikulektomie** werden zunächst beide Samenblasen abgetrennt (Seitenbezeichnung nicht vergessen!).

Prostata und beide Samenblasen werden möglichst im frischen Zustand abgewogen und dann formfixiert. Das Gefäß soll geräumig sein damit Verformungen des Präparates vermieden werden. Die Prostata soll nach der Fixierung oder auch noch im frischen Zustand in einen Behälter mit Tusche eingetaucht oder mit einem Pinsel bemalt werden. Mit mehrfarbigen Markierungen können die Seiten sowie der kaudale und kraniale Teil unterschieden werden. Das gefärbte Präparat kurz in Bouin – Flüssigkeit oder Azeton eintauchen und danach antrocknen. Risse in den mitresezierten periprostatistischen Weichteilen sollten vermerkt werden. Sie können eine Diffusion der Farbe in die Prostata verursachen und so zur falschen Beurteilung der Resektionsränder (RR) führen.

Zunächst werden Apex und Basis vom übrigen Organ abgetrennt (4 – 5 mm dicke Scheiben). Beide werden wie ein Konus in der vertikalen parasagittalen Ebene in 3 – 4 mm dicke Scheiben geschnitten und seitenbezeichnet in die Kapseln eingelegt. Auch die Samenblasen werden lamelliert und untersucht. Es wird auch die Untersuchung der RR der Samenleiter empfohlen.

Die restliche Prostata wird in weitere 3 – 5mm dicke Scheiben zerlegt. Die Schnittführung ist parallel zur Basis und nicht senkrecht auf die Harnröhre, da diese in der Prostata nicht gerade, sondern gekrümmt verläuft. Große Scheiben müssen gevierteilt, manchmal sogar in sechs Teile zerlegt werden, damit sie in der Kapsel Platz finden. Als Alternative bieten sich Großflächenschnitte an, falls man das entsprechende Mikrotom zur Verfügung hat. Wie immer Seiten und Position (ventral, dorsal, Mitte) bezeichnen. Zusätzlich die verschiedenen Ebenen vom Apex beginnend durchgehend bis zur Basis mit Großbuchstaben beschriften [A (Apex), B, C, D... ,(Basis)].

Die Aufarbeitung des Materials muss eine exakte Stadieneinteilung ermöglichen bzw. sicherstellen, dass etwaige Kapseldurchbrüche mit Sicherheit entdeckt werden. Durchschnittlich rechnet man mit 26 Schnitten für einen gänzlich aufgearbeiteten Fall von radikaler Prostatovesikulektomie (tatsächlich bräuhete man für dieses Vorhaben mehr als 15000 Schnitte!).

MAKROSKOPISCHE BESCHREIBUNG

Die makroskopische Beschreibung soll einfach gehalten werden. Beim durch TUR gewonnenen Material genügt die Mengenangabe (Gewicht oder cm³). Beim Prostataektomie-Präparat sind Größe und Gewicht bzw. das Vorhandensein von Samenblasen anzugeben. Etwaige Beschädigungen (Kapsleinrisse) des Präparates durch erschwerte Operationsbedingungen (Vorbehandlung) oder unsachgemäße Behandlung sollten kurz vermerkt werden, weil sie unter Umständen die Beurteilung des Stadiums oder des Resektionsrandes erschweren oder unmöglich machen (siehe oben).

Falls auch eine Lymphadenektomie durchgeführt wird, die Zahl und die Größe der Lymphknoten angeben.

HISTOLOGISCHER BEFUND**A) PROSTATAKARZINOM****Prostatektomie:**

Im histologischen Befund ist die Wachstumsart des klassischen Prostatakarzinoms zu beschreiben (makro-mikro-azinär, cribrös, solid usw. mit/ohne Verschleimung). Die seltenen Sonderformen (Duktales Karzinom, Plattenepithelkarzinom, neuroendokrines Karzinom usw.) sollen von der klassischen Form unterschieden werden. Präkanzerosen (PIN, AAH) werden ebenfalls in den Befund aufgenommen.

Neben der Lokalisation (linker/rechter Lappen; transitionale Zone) ist besonders wichtig eine extrakapsuläre Ausbreitung (pT3a) auszuschließen oder zu bestätigen. Diese ist im Gegensatz zur Samenblaseninfiltration (pT3b) nicht immer leicht zu erkennen. Die Infiltration der Kapsel bzw. der intrakapsulären Nervenbündel gilt nicht als extrakapsuläre Ausbreitung. Sie liegt vor, wenn Karzinomausläufer das periprostatice Fettgewebe oder die quergestreifte Muskulatur oder die Nervenstränge infiltrieren. Die einfache Quantifizierung (uni-, bi-lateral, multifokal, ausgedehnt) der extrakapsulären Ausbreitung hat eine prognostisch/therapeutische Bedeutung.

Anzugeben ist auch die etwaige Karzinominfiltration des Apex und des Blasenbodens, auch wenn dafür keine T Kategorie vorgesehen ist. Beim Apex ist wichtig anzugeben ob die Resektionsränder tumorfrei sind oder nicht.

Fakultativ wird auch die Schätzung des Tumorumens in ccm empfohlen.

Histologischer Tumorgrad

Sowohl in der Biopsie als auch im Prostatektomie bzw. TUR-Material ist die Verwendung des Gleason Gratings und Scores derzeit unerlässlich. Zusätzlich kann ein zweites Gratingsystem (WHO,Deutsch) verwendet werden.

Resektionsränder

Bei intakten, tuschemarkierten Präparaten ist die Begutachtung des Resektionsrandes leicht. Schwierigkeiten können sich bei Kapseleinrissen und Farbdiffusion ergeben. Es ist manchmal unklar ob Karzinomformationen, die bis zum Resektionsrand reichen, intraprostatich (pT2) oder extrakapsulär (pT3b) liegen. Es gibt für derartige Fälle keinen internationalen Konsens über die Stadieneinteilung: manche setzen einfach voraus, dass es sich um ein pT3 handelt. Bostwick empfiehlt die Bezeichnung pT2+, eine gute Alternative ist pT2(a/b) R1.

B) PROSTATAHYPERPLASIE

Es gibt keine Standardbeschreibung und keine Merkmale die zwingend im Befund enthalten sein müssen. Entzündungen besonders granulomatöser Art sollten vermerkt werden.

LITERATUR

HODEN

- 📖 Hedinger Ch :Pathologie des Hodens. In: Hedinger Ch, Dhom G (Hrsg.) Pathologie des männlichen Genitale. Spezielle pathologische Anatomie Bd 21, S1-454; Springer Verlag 1991
- 📖 Horwich A (Ed.) : Testicular cancer. Investigation and management. Chapman & Hall Medical, 1991
- 📖 Mikuz G, Schwarz C, Bartsch G: Wert der semiquantitativen morphologischen Beurteilung von Hodenbiopsien bei Fertilitätsstörungen des Mannes. Pathologe 4: 244-,1983
- 📖 Mikuz G: Testicular torsion: Simple grading for histological evaluation of tissue damage. Appl Pathol 3: 134 - ,1985
- 📖 Mostofi FK, Sesterhenn IA.: Histological Typing of Testis Tumours 2nd ed. Springer-Verlag;1998
- 📖 UICC: TNM Klassifikation maligner Tumoren 5. Auflage Springer Verlag, 1997
- 📖 Wong TW, Strauss FH II, Warner NE: Testicular causes of infertility Arch Pathol 95: 151-159,1973
- 📖 Wong TW, Strauss FH II, Warner NE: Pretesticular causes of infertility Arch Pathol 98: 1-8,1974

PENIS

- 📖 Bostwick DG, Eble JN: Urologic surgical pathology. Mosby,1997
- 📖 Maiche Ag,Pyrhonen S, Karkinen: Histological grading of squamous cell carcinoma of the penis. A grading system. Br J Urol 67:522-526,1991
- 📖 Murphy WM: Urological Pathology 2nd Edition WB Saunders Company,1997
- 📖 UICC: TNM Klassifikation maligner Tumoren 5. Auflage Springer Verlag, 1997

PROSTATA

- 📖 Bostwick DG , Dundore PA: Biopsy pathology of the prostate. Chapman & Hall 1997
- 📖 Bostwick DG :Gleason grading of prostatic needle biopsies: correlation with grade in 316 matched prostatectomies,Am J Surg Pathol 18:796 –803,1994
- 📖 Bostwick DG, Montironi R: Evaluating radical prostatectomy specimens: therapeutic and prognostic importance. Virchows Arch 430: 1-16,1997
- 📖 Gleason DF: Histologic grading of prostate cancer: a perspective.Hum Pathol 23: 273-279,1992
- 📖 Graham SD, Bostwick DG, Hoisaeter et al.: Report of the committee on staging and pathology.Cancer 70 (Suppl) :359-361,1992
- 📖 Helpap B: Pathologie der ableitenden Harnwege und der Prostata. Springer Verlag,1989.
- 📖 UICC: TNM Klassifikation maligner Tumoren 5. Auflage Springer Verlag, 1997
- 📖 Young RH, Srigley JR, Amin MB, Ulbright TM, Cubilla AL : Tumors of the prostate gland seminal vesicles , male urethra, and penis. AFIP Atlas of Tumor Pathology 3rd Series,Fascicle 28 AFIP Bethesda 2000