

#### Redaktion

K.W. Schmid, Essen

# Primitiver neuroektodermaler Tumor im Hoden

## Molekulare Analyse und Diskussion der Entstehung

### Kasuistik

#### Patientenanamnese und Methoden

Ein 25-jähriger männlicher Patient stellte sich mit einem Hodentumor links vor, welcher mittels Orchiektomie entfernt wurde.

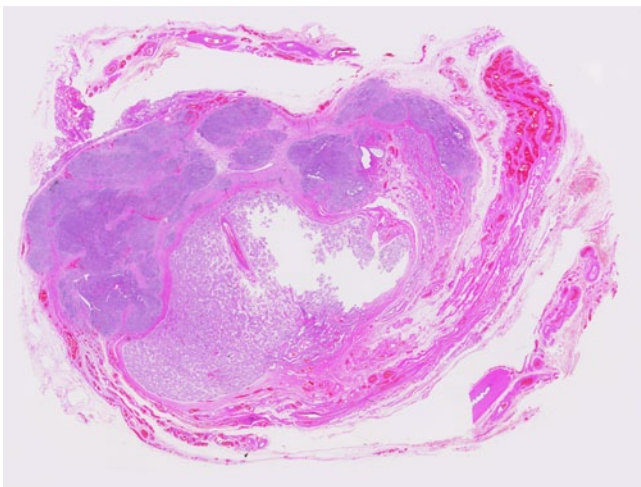
#### Pathologischer Befund

*Makroskopisch* zeigt sich ein scharf begrenzter Tumor (Größe 3,5 cm Durchmesser) mit grau-weißer Schnittfläche.

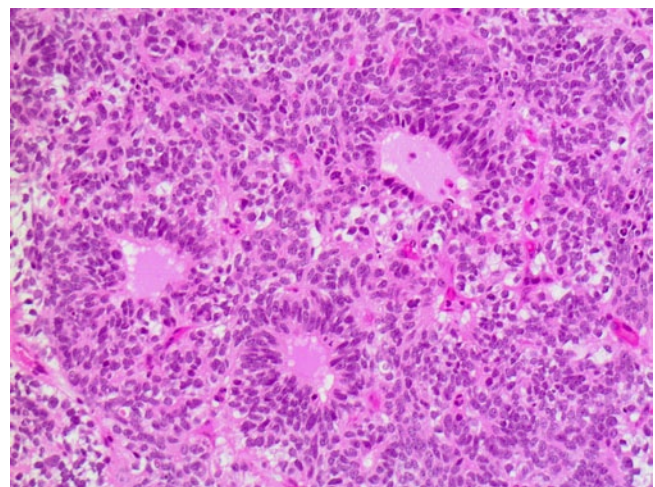
*Histologisch* imponiert eine solide Neoplasie (■ **Abb. 1**) mit trabekulärem Wachstumsmuster und zahlreichen rosettenartigen Formationen (■ **Abb. 2**), die insgesamt an primitives neuronales Gewebe erinnern. Die rundlich-ovalären bis deutlich pleomorphen Tumorzellen haben vergrößerte Kerne mit kleinen Nukleolen. Im Hintergrund der Tumorzellen zeigt sich stellenweise eine faserige Matrix, die an Neuropil erinnert. Am Rand und teils vom Tumor eingeschlossen fallen vereinzelt Drüsenstrukturen und fokal wenig Knorpelgewebe auf, was Teratomanteilen entspricht. Im an-

grenzenden Hodenparenchym zeigt sich eine intratubuläre Keimzellneoplasie vom Typ eines embryonalen Carcinoma in situ (■ **Abb. 3**). Die intratubuläre Keimzellneoplasie bestätigt sich in der positiven immunhistochemischen Färbung für OCT3/4 und CD30.

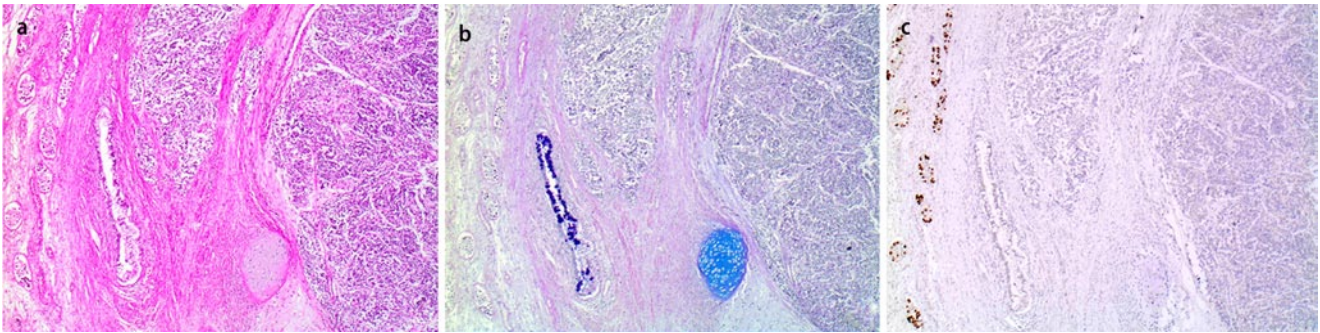
*Immunhistochemisch* zeigt der Tumor ein heterogenes Expressionsmuster mit fokaler Positivität für AE1/AE3-Zytokeratin, S-100, Synaptophysin und fokal CD99. Einzelne Tumorzellen sind stark positiv für „glial fibrillary acidic protein“ (GFAP). Die Tumorzellen sind negativ für OCT3/4 und CD30 (■ **Abb. 4**).



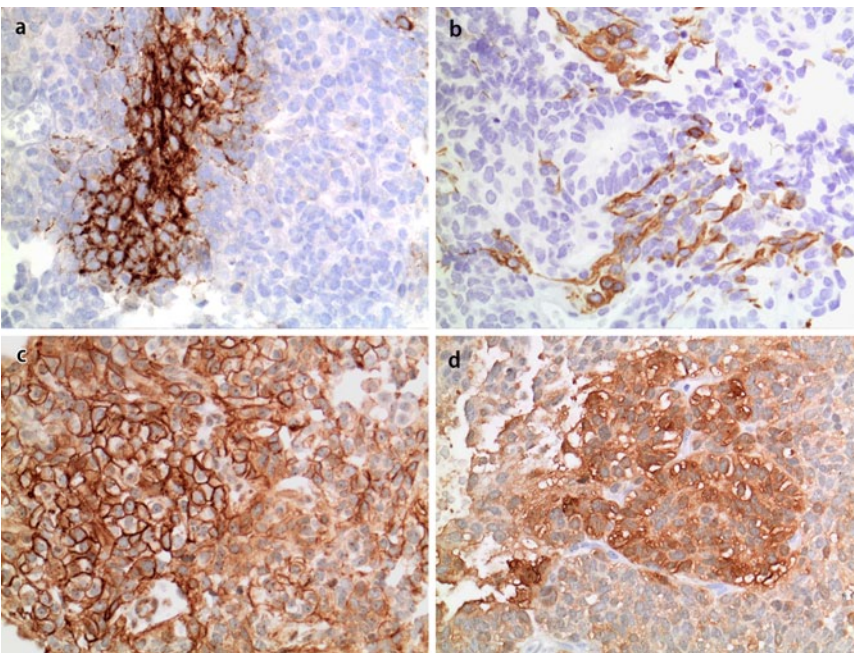
**Abb. 1** ▲ Histologie des Orchiektomiepräparats in der Übersichtsvergrößerung (Hämatoxylin-Eosin-Färbung)



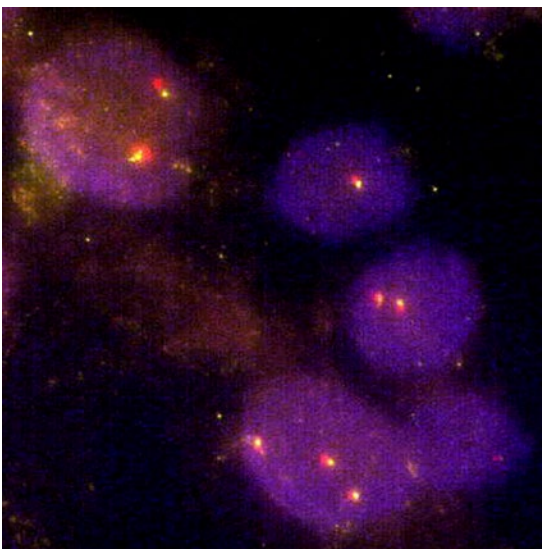
**Abb. 2** ▲ Tumorzellen mit Rosettenformation (Hämatoxylin-Eosin-Färbung, Originalvergrößerung 200-fach)



**Abb. 3** ▲ Primitiver neuroektodermaler Tumor (PNET) mit angrenzender teratomatöser Komponente bestehend aus glandulären Strukturen und Knorpelgewebe. Angrenzendes Hodenparenchym mit intratubulärer Keimzellneoplasie (am linken Bildrand). **a** Hämatoxylin-Eosin-Färbung; **b** Alzianblau-Perjodsäure-Schiff (PAS)-Reaktion; **c** OCT3/4-Immunhistochemie; Originalvergrößerung 25-fach



**Abb. 4** ▲ Immunhistochemisch zeigen die Tumorzellen fokale Expression von **a** Synaptophysin; **b** „glial fibrillary acidic protein“ (GFAP); **c** CD99; **d** S-100; Originalvergrößerung 200-fach



**Abb. 5** ◀ Interphasen-Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung mittels einer LSI-EWSR-(22q12)-„Dual-color-breakapart-rearrangement“-Probe zeigt keine Rearrangierung des EWSR-Gens

*Molekularpathologisch* zeigen die Tumorzellen keine Rearrangierung des EWSR-Gens auf Chromosom 22, was sich in einer negativen Reverse-Transkriptase-Polymerasekettenreaktion (RT-PCR) für eine t(11;22)-Translokation (EWSR1/FLI1) und eine t(21;22)-Translokation (EWSR1/ERG) äußert. Auch in einer zusätzlich durchgeführten Interphasen-Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung mittels einer LSI-EWSR-(22q12)-„Dual-color-breakapart-rearrangement“-Probe konnte keine Translokation t(21;22) nachgewiesen werden (■ **Abb. 5**).

## Diagnose

Morphologische, immunhistochemische sowie molekularpathologische Untersuchungen führen zur Diagnose eines testikulären Keimzelltumors mit maligner somatischer Transformation in einen primitiven neuroektodermalen Tumor (PNET), einer spärlichen teratomatösen Restkomponente sowie einer intratubulären Keimzellneoplasie im angrenzenden Hodenparenchym.

## Diskussion

Im vorliegenden Bericht beschreiben wir einen testikulären Keimzelltumor mit Teratomkomponente und Überwucherung durch einen primitiven neuroektodermalen Tumor (PNET).

Eine maligne somatische Transformation in einem testikulären Keimzelltumor tritt in 3–6% der metastasierenden Keimzelltumoren auf [2, 3, 10]. Am häufigsten sind Sarkome, überwiegend Rhabdomyosarkome, aber auch Adenokarzinome

oder PNET wie im hier beschriebenen Fall können vorkommen [8, 10]. In einigen dieser somatischen Neoplasien, u. a. auch in einzelnen testikulären PNET, fand sich mindestens ein Isochromosom 12p, was typischerweise bei Keimzelltumoren beobachtet wird [6]. Diese Tatsache stützt die Theorie, dass sich diese somatischen Neoplasien von Keimzelltumoren ableiten. Ein weiteres Argument ist das häufige Auftreten einer intratubulären Keimzellneoplasie im angrenzenden Hodengewebe. Bei einem sog. „overgrowth“ durch diese somatischen Neoplasien können die ursprünglichen Keimzelltumorkomponenten nur noch fokal oder auch gar nicht mehr vorhanden sein, was eine diagnostische Herausforderung darstellen kann.

PNET sind Tumoren mit typischer klein-, blau-, rundzelliger Morphologie. Als Primärtumoren kommen sie vor allem bei Kindern und jungen Erwachsenen vor. Molekularbiologisch unterscheidet man die PNET vom zentralen Typ von den peripheren PNET der Ewing-Sarkom-Familie. Die PNET vom zentralen Typ entstehen im Zentralnervensystem, während die peripheren PNET primär in Knochen und Weichteilen lokalisiert sind. Interessanterweise weisen PNET vom zentralen Typ im Gegensatz zu den peripheren PNET keine Rearrangierung des EWSR-Gens auf. Kürzlich konnte gezeigt werden, dass testikuläre PNET morphologisch und molekularbiologisch Ähnlichkeiten mit PNET vom zentralen Typ aufweisen. So zeigen die testikulären PNET immunhistochemisch eine fokale und inkonstante Expression von CD99, Synaptophysin, S-100, Chromogranin, GFAP, Neurofilament, CD57 und Zytokeratinen. Die Expression von INI1 ist erhalten. Vor allem lässt sich in testikulären PNET keine Rearrangierung des EWSR-Gens nachweisen [9].

Während Keimzelltumoren mit einer somatischen Neoplasie im Stadium I noch eine gute Prognose aufweisen, zeigen fortgeschrittene Tumorstadien einen ungünstigeren Verlauf, insbesondere bei Auftreten von Metastasen. Sie sprechen schlechter auf die bei Keimzelltumoren übliche Chemotherapie an, weswegen die Identifikation einer PNET-Komponente in einem testikulären Keimzelltumor

klinisch relevant ist. Eine komplette chirurgische Resektion einschließlich einer retroperitonealen Lymphonodektomie wird empfohlen, da die Metastasierung wie bei testikulären Keimzelltumoren zu nächst retroperitoneal erfolgt [1, 4, 5, 7].

### Fazit für die Praxis

**Primitive neuroektodermale Tumore (PNET) in testikulären Keimzelltumoren treten durch eine maligne somatische Transformation meist einer teratomatösen Komponente auf. Sie haben morphologische und molekularbiologische Ähnlichkeiten mit PNET vom zentralen Typ. Im Gegensatz zu den peripheren PNET vom Ewing-Sarkom-Typ zeigen sie keine Rearrangierung des EWSR-Gens. Die korrekte Charakterisierung dieser Tumoren ist aus therapeutischer Sicht wichtig. Die bioptische Abklärung von Fernmetastasen somatischer Neoplasien bei noch unbekanntem Primärtumor kann eine diagnostische Herausforderung darstellen.**

### Korrespondenzadresse

**Dr. S. Brandt**  
Institut für Klinische Pathologie,  
UniversitätsSpital Zürich  
Schmelzbergstr. 12, 8091 Zürich  
Schweiz  
simone.brandt@usz.ch

**Interessenkonflikt.** Die korrespondierende Autorin gibt für sich und ihre Koautoren an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

### Literatur

1. Colecchia M, Necchi A, Paolini B et al (2011) Teratoma with somatic-type malignant components in germ cell tumors of the testis: a clinicopathologic analysis of 40 cases with outcome correlation. *Int J Surg Pathol* 19:321–327
2. Comiter CV, Kibel AS, Richie JP et al (1998) Prognostic features of teratomas with malignant transformation: a clinicopathological study of 21 cases. *J Urol* 159:859–863
3. Eble JN, SG, Epstein JI, Sesterhenn IA. (Eds.) (2004) World Health Organisation classification of tumors. pathology and genetics of tumors of the genitourinary system and male genital organs. IARC Press, Lyon
4. Ehrlich Y, Beck SD, Ulbright TM et al (2010) Outcome analysis of patients with transformed teratoma to primitive neuroectodermal tumor. *Ann Oncol* 21:1846–1850

Pathologie 2013 · 34:70–73  
DOI 10.1007/s00292-012-1608-6  
© Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2012

S. Brandt · B. Lohe · A. Vogetseder ·  
T. Rüdiger · H. Moch · P. Bode

## Primitiver neuroektodermaler Tumor im Hoden. Molekulare Analyse und Diskussion der Entstehung

### Zusammenfassung

Wir beschreiben einen testikulären primitiven neuroektodermalen Tumor (PNET) mit intratubulärer Keimzellneoplasie des angrenzenden Hodenparenchyms bei einem 25-jährigen Patienten. Testikuläre PNET sind selten. Ihre Entstehung wird auf eine maligne somatische Transformation in einem testikulären Keimzelltumor zurückgeführt. Morphologisch und molekularpathologisch ähneln diese Tumoren kindlichen zentralen PNET, die keine Rearrangierung des EWS-Gens auf Chromosom 22 aufweisen. Auch im hier beschriebenen Fall konnte keine Translokation nachgewiesen werden.

### Schlüsselwörter

Testis · Keimzelltumor · Primitiver neuroektodermaler Tumor · Teratom · Intratubuläre Keimzellneoplasie

## Primitive neuroectodermal tumor of the testis. Molecular analysis and discussion of genesis

### Abstract

We describe a case of a testicular primitive neuroectodermal tumor (PNET) with intratubular germ cell neoplasia of the adjacent testicular parenchyma. The occurrence of testicular PNET is rare because malignant transformation of testicular germ cell tumors into somatic malignancy is uncommon. Based on morphological, immunohistochemical and molecular pathological findings these tumors resemble central PNETs as they otherwise typically occur in children without rearrangement of the Ewing sarcoma breakpoint region (EWSR) gene on chromosome 22. This case also showed no evidence for a translocation.

### Keywords

Testis · Germ cell tumor · Primitive neuroectodermal tumor · Teratoma · Intratubular germ cell neoplasia

- 
5. Ganjoo KN, Foster RS, Michael H et al (2001) Germ cell tumor associated primitive neuroectodermal tumors. *J Urol* 165:1514–1516
  6. 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
  7. Michael H, Hull MT, Ulbright TM et al (1997) Primitive neuroectodermal tumors arising in testicular germ cell neoplasms. *Am J Surg Pathol* 21:896–904
  8. Motzer RJ, Amsterdam A, Prieto V et al (1998) Teratoma with malignant transformation: diverse malignant histologies arising in men with germ cell tumors. *J Urol* 159:133–138
  9. Ulbright TM, Hattab EM, Zhang S et al (2010) Primitive neuroectodermal tumors in patients with testicular germ cell tumors usually resemble pediatric-type central nervous system embryonal neoplasms and lack chromosome 22 rearrangements. *Mod Pathol* 23:972–980
  10. Ulbright TM, Loehrer PJ, Roth LM et al (1984) The development of non-germ cell malignancies within germ cell tumors. A clinicopathologic study of 11 cases. *Cancer* 54:1824–1833

Hier steht eine Anzeige.