

1. Diagnostik og stadiinddeling

1.1 Klinisk præsentation

Størstedelen af patienterne – hyppigst en yngre voksen - præsenterer sig med en diffus forstørrelse af testiklen eller en knudret tumor, eventuelt ledsaget af tyngdefornemmelse, lokalt ubehag eller ømhed, mens smerter er mere sjældne. Infektioner i form af epididymit eller orkit er hyppigere end testiscancer, og derfor behandles mange af patienterne ofte i første omgang med antibiotika. Smerter vil være et fremtrædende symptom ved disse tilstande. Hvis palpationsfundet er udtalt tumorsuspekt henvises patienten til urologisk afdeling i henhold til pakkeforløb for kræft i testikel (<http://sundhedsstyrelsen.dk/~media/CBC056C694BA4CFA975004BC11A05C81.ashx>) og der udføres klinisk undersøgelse og UL- scanning af testes.

Ved infektionsmistanke behandles patienten med antibiotisk behandling og revurderes efter 3 uger. Hvis man på dette tidspunkt ikke kan udelukke testis cancer henvises patienten til urologisk afdeling til diagnostik som anført ved primær mistanke om testiscancer.

Ved gynækomasti hos yngre mænd bør man altid overveje en HCG producerende germinalcelle tumor.

Hos patienter mistænkt for cancer testis foretages der, måling af tumormarkører i serum og efterfølgende radikal inguinal orkiektomi. Alle patienter i Danmark får i samme seance som orkiektomien foretaget biopsi fra den kontralaterale testis med henblik på undersøgelse for germinalcelleneoplasi in situ (GCNIS), tidligere kendt som carcinoma in situ (CIS). Inden orkiektomi skal patienten tilbydes/henvises til sæddeponering.

Retroperitoneale primære tumorer præsenterer sig ofte med rygsmerter eller en abdominal udfyldning. Patienter med primære tumorer i mediastinum kan have symptomer i form af åndenød, bryst smerter eller vena cava superior syndrom.

Ved fund af midtlinjetumorer uden kendt udgangspunkt hos mænd under 50 år, bør man altid udrede patienten for en ekstragonadal germinativ tumor og er der blot berettiget mistanke om denne diagnose, bør patienten behandles som havende en sådan.

Alle patienter med ekstragonadale germinative tumorer bør have foretaget bilaterale testisbiopsier inden yderligere behandling. Ved mediastinal tumor eller retroperitoneal tumor er primær billeddiagnostik: CT scanning af thorax og abdomen og efterfølgende UL scanning af testis. MR/CT skanning af cerebrum foretages hos patienter i dårlig prognosegruppe til afklaring om der er hjernemetastaser.

PET eller PET/CT har ingen plads i primær diagnostik.

Referencer:

1. Schmall H-J, Souchon R, Krege S et al. European consensus on diagnosis and treatment of germ cell cancer: a report of the European Germ Cell Cancer Consensus Group (EGCCCG). *Ann Oncol* 2004;15:1377-1399.
2. Krege S, Beyer J, Souchon R, et al. European consensus conference on diagnosis and treatment of germ cell cancer: a report of the second meeting of the European Germ Cell Cancer Consensus group (EGCCCG): part I. *Eur Urol* 2008;53:478-496.
3. Krege S, Beyer J, Souchon R, et al. European consensus conference on diagnosis and treatment of germ cell cancer: a report of the second meeting of the European Germ Cell Cancer Consensus group (EGCCCG): part II. *Eur Urol* 2008;53:497-513.
4. Beyer J, Albers P, Altena R et al. Maintaining success, reducing burden, focusing on survivorship: highlights from the third European consensus conference on diagnosis and treatment of germ-cell cancer. *Ann Oncol*. 2013; 24: 878-888.
- 5.
6. Huddart RA, O'Doherty MJ, Padhani A et al. 18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography in the prediction of relapse in patients with high-risk, clinical stage I nonseminomatous germ cell tumors: preliminary report of MRC Trial TE22 - the NCRI Testis Tumour Clinical Study Group. *J Clin Oncol* 2007;25:3090-3095
7. De Wit M, Brenner W, Hartmann M et al. [18F]-FDG-PET in clinical stage I/II nonseminomatous germ cell tumours: results of the German multicentre trial. *Ann Oncol*. 2008;19:1619-1623.

- Gilligan T et al American Society of Clinical Oncology Clinical practice Guidelines on the Uses of tumor markers in adult males with germ cell tumors. J Clin Oncol 2010;28:3388-3404.

1.2 Risikofaktorer

1.2.1. Kontralateral testis cancer

1.2.2. Manglende decensus/kryptorkisme

1.2.3. Dårlig sædkvalitet

1.2.4. Arvelighed:

Testis cancer hos førstegrads slægtninge, specielt hos brødre og/eller sønner.

Brødre eller sønner af testiscancerpatienter har en øget risiko for samme sygdom. Ifølge et stort Nordisk studie (Kharazmi 2015), estimeres risikoen for testiscancer hos brødre som fire-dobbelt i forhold til baggrundspopulationen, mens risikoen hos sønner er fordoblet. Hvis der er to eller flere tilfælde af testis cancer i familien, estimeres livstids risiko hos øvrige familiemedlemmer som ca. 10-11%.

1.2.4.1 Genetiske risikofaktorer (disponerende genpolymorfier)

Der er en meget høj estimeret arvelighed af testis cancer – idet man mener at genetiske komponenter har betydning hos ca. 45% af patienterne. Der er aktuelt ikke identificeret stærke onkogene højrisiko loci. Det er foreneligt med, at testiscancer er en polygenetisk sygdom og der er forskellige disponerende genpolymorfier, nogle af dem udbredte i lande med høj testiscancer prevalens. Flere "Genome-wide" associationsstudier (GWAS) har bekræftet dette og indtil slutningen af 2016, er der tilsammen identificeret 25 polymorfier som giver en signifikant øger testis cancer risiko (SNP'er) og der forventes flere i igangværende meta-analyser. Blandt de vigtigste og mest udbredte hos den hvide befolkning af disponerende loci kan nævnes flere gener som er involveret i tidlig udvikling af gonader og germinalceller (*KITLG*, *DMRT1*, *DAZL*, *HPGDS*) samt faktorer involveret i centrosom funktion og DNA-repair (*CENPE*, *PMF1*) (Litchfield 2016).

Referencer:

- Schmoll H-J, Souchon R, Krege S et al. European consensus on diagnosis and treatment of germ cell cancer: a report of the European Germ Cell Cancer Consensus Group (EGCCCG). Ann Oncol 2004;15:1377-1399.
- Krege S, Beyer J, Souchon R, et al. European consensus conference on diagnosis and treatment of germ cell cancer: a report of the second meeting of the European Germ Cell Cancer Consensus group (EGCCCG): part I. Eur Urol 2008;53:478-496.
- Krege S, Beyer J, Souchon R, et al. European consensus conference on diagnosis and treatment of germ cell cancer: a report of the second meeting of the European Germ Cell Cancer Consensus group (EGCCCG): part II. Eur Urol 2008;53:497-513.
- Beyer J, Albers P, Altena R et al. Maintaining success, reducing burden, focusing on survivorship: highlights from the third European consensus conference on diagnosis and treatment of germ-cell cancer. Ann Oncol. 2013; 24: 878-888.
- Greene MH, Kratz CP, Mai PL, Mueller C, Peters JA, Bratslavsky G,¹ Ling A,² Choyke PM,³ Premkumar A,² JBracci J,⁴ Watkins RJ,⁴ McMaster ML,⁵ and Korde LA. Familial testicular germ cell tumors in adults: 2010 summary of genetic risk factors and clinical phenotype. Endocr Relat Cancer. 2010; 17: R109-R121.
Supplerende referencer vedr. arvelige faktorer:
- Kharazmi E, Hemminki K, Pukkala E, Sundquist K, Tryggvadottir L, Tretli S, Olsen JH, Fallah M. Cancer Risk in Relatives of Testicular Cancer Patients by Histology Type and Age at Diagnosis: A Joint Study from Five Nordic Countries. Eur Urol. 2015 Aug;68(2):283-9.
- Litchfield K, Levy M, Huddart RA, Shipley J, Turnbull C. The genomic landscape of testicular germ cell tumours: from susceptibility to treatment. Nat Rev Urol. 2016 Jul;13(7):409-19.
- Wang Z, McGlynn KA, Rajpert-De Meyts E, Bishop DT, Chung C, Dalgaard MD, Greene MH, Gupta R, Grotmol T, Haugen TB, Karlsson R, Litchfield K, Mitra N, Nielsen K, Pyle LC, Schwartz SM, Thorsson V, Vardhanabhuti S, Wiklund F, Turnbull C, Chanock SJ, Kanetsky PA, Nathanson KL for the Testicular Cancer Consortium. Meta-analysis of five genome-wide association studies identifies multiple new loci associated with testicular germ cell tumor. Nat Genet 2017 - in press

1.3 Obligatoriske undersøgelser

Palpation af testikler og måling af tumormarkører i blodet (alfa-føtoprotein (AFP), human choriogonadotropin (β -HCG) og lactatdehydrogenase (LDH). Ved ultralyd af testikler skal der anvendes > 7.5 MHz transducer.

Ved mistænkt malignitet er kirurgisk eksploration obligatorisk.

Hos patienter med livstruende metastatisk sygdom og forhøjelse af AFP eller HCG, kan orkiektomi udskydes til efter kemoterapi er opstartet eller afsluttet. Det er hos disse patienter usikkert hvornår der skal foretages kontralateral biopsi, aktuelt gøres det 1-2 år efter afsluttet kemoterapi.

1.4 Behandling af primær tumor

Orkiektomi

Som hovedregel skal orkiektomi foretages inden anden behandling. Det kirurgiske indgreb skal foretages hurtigst muligt, dog med hensyntagen til at patienten skal nå at sæddeponere inden det kirurgiske indgreb.

Svar på tumormarkører bør foreligge inden det kirurgiske indgreb og hos patienter med forhøjede værdier skal nye blodprøver tages indenfor 7 dage efter det kirurgiske indgreb for at afklare med hvilken hastighed tumormarkørerne halveres (halveringstid: AFP <7, β -HCG <3 dage). Ved normal CT scanning måles tumormarkører ugentligt indtil normalisering eller stigning.

Radikal orkiektomi foretages gennem en inguinal adgang. Den tumoromdannede testikel fjernes sammen med sædleder på niveau med den interne inguinale ring. Hos patienter med negative tumormarkører og en lille eller muligvis benign tumor, skal der foretages frysemikroskopi inden definitiv orkiektomi mhp evt. organbevarende kirurgi

Information til patient: Mundtlig og skriftlig information. Lokalt skriftligt informationsmateriale eller patientinformation fra Kræftens Bekæmpelse (<http://www.cancer.dk/testikelkraeft-testescancer/>)

Referencer:

1. Schmoll H-J, Souchon R, Krege S et al. European consensus on diagnosis and treatment of germ cell cancer: a report of the European Germ Cell Cancer Consensus Group (EGCCCG). *Ann Oncol* 2004;15:1377-1399.
2. Krege S, Beyer J, Souchon R, et al. European consensus conference on diagnosis and treatment of germ cell cancer: a report of the second meeting of the European Germ Cell Cancer Consensus group (EGCCCG): part I. *Eur Urol* 2008;53:478-496.
3. Krege S, Beyer J, Souchon R, et al. European consensus conference on diagnosis and treatment of germ cell cancer: a report of the second meeting of the European Germ Cell Cancer Consensus group (EGCCCG): part II. *Eur Urol* 2008;53:497-513.
4. Beyer J, Albers P, Altena R et al. Maintaining success, reducing burden, focusing on survivorship: highlights from the third European consensus conference on diagnosis and treatment of germ-cell cancer. *Ann Oncol*. 2013; 24: 878-888.

1.5 Biopsi fra kontralaterale testis

Baggrund for biopsi

Germinalcelleneoplasi in situ (GCNIS) defineres som en præmalign, ikke invasiv forandring i testiklen. Hos patienter med GCNIS er risikoen for udvikling af en invasiv tumor 70% efter 7 år. Det formodes, at alle med GCNIS med tiden vil udvikle testiscancer, men undersøgelsen blev afbrudt efter de 7 år og resten med GCNIS (CIS) blev behandlet fremfor at få afklaret spontanforløbet fuldstændigt. 5%-8% af patienter med testis cancer har GCNIS i den kontralaterale testikel.

Diagnosen stilles bedst ved hjælp af en åben kirurgisk biopsi. Alle patienter skal tilbydes kontralateral biopsi samtidig med orkiektomi. Biopsien skal, når der ikke er tale om

fertilitetsudredningsbiopsi, fikseres i formalin eller Stieve's opløsning . På Rigshospitalet anvendes specielt "GR"-fiksativ (fra afdeling for vækst og reproduktion (afd. GR)). Bouins fiksativ kan anvendes ved fertilitetsudredningsbiopsier. En enkelt biopsi er tilstrækkelig.

For patienter med testis volumen <10 ml og en alder <25 år er risikoen for GCNIS i den kontralaterale testis >25%.

Biopsi uden GCNIS fra kontralaterale testis udelukker ikke udvikling af testiscancer i den pågældende testikel på et senere tidspunkt, idet GCNIS kan forekomme lokaliseret til få tubuli hos enkelte patienter og dermed ikke blive påvist ved biopsi. Risikoen for udvikling af en metakron cancer i en gruppe danske patienter screenet for GCNIS var 1.9% mod 3.1% i en ikke screenet gruppe. Yderligere undersøgelser pågår i DK mhp fremover at definere hvilken patientgruppe der skal have foretaget biopsi fra kontralaterale testikel (2017-2018).

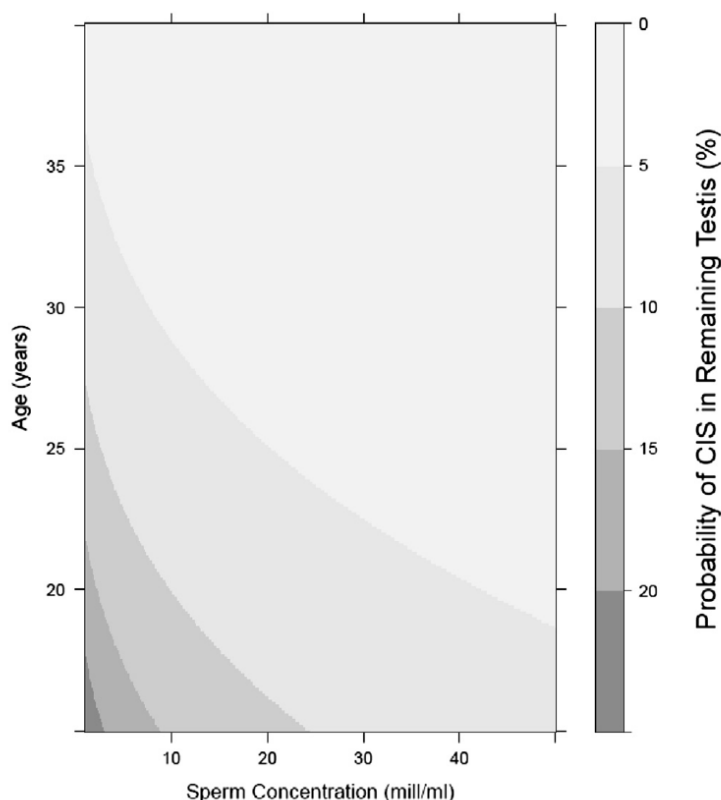


Figure 4. Probability of CIS in remaining testis as function of age and preoperative sperm concentration.

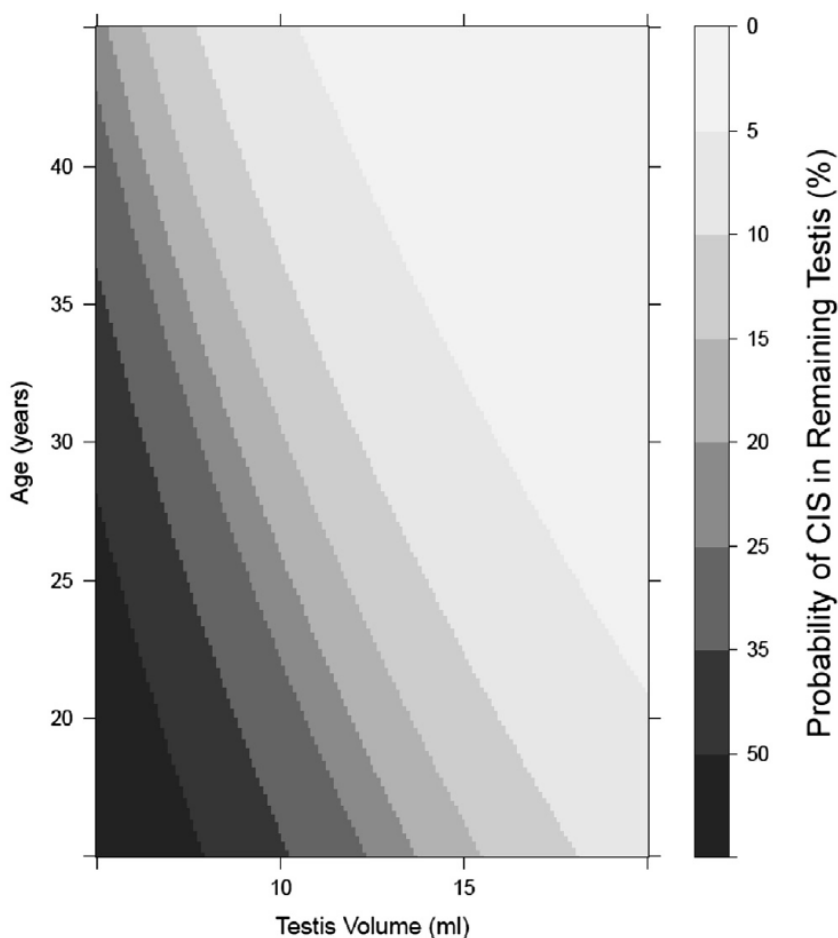


Figure 5. Probability of CIS in remaining testis as function of age and testis volume.

Internationalt er der ikke konsensus om at tage biopsi fra kontralaterale testis, idet der ikke er enighed om, hvor meget det gavner den enkelte patient, ligesom der kan være komplikationer til biopsitagningen. De fleste retningslinjer (guidelines) anbefaler dog at tage biopsi hos patienter med øget risiko, f. ex. mænd med mindst to følgende risikofaktorer: kryptorkisme, en lille testis (<12 mL), infertilitet med testisatrofi, mikrolithiasis.

Der er 3 muligheder for behandling hos patienter der har fået konstateret GCNIS i kontralaterale testikel: orkiektomi, strålebehandling og observation. Både orkiektomi og strålebehandling sikrer radikal behandling af GCNIS og begge vil betyde at patienten bliver steril. Intervallet fra GCNIS stadiet til udvikling af invasiv tumor kan være lang. Patienter der ønsker børn, som har bevaret spermatogenese, kan følges med ultralydskontroller af testiklen i en periode inden radikal behandling.

Hvis strålebehandling vælges, anvendes en dosis på 16 Gy (enkelt dosis 2 Gy, 5 fraktioner pr. uge). Efter strålebehandling skal testosteronniveauet måles med jævne mellemrum, idet strålebehandling kan påvirke Leydigcelle funktionen. Patienter med lavt testosteronniveau og kliniske tegn på androgen mangel skal tilbydes hormonsubstitution. Minimum 20% af patienter behandlet med 16 Gy vil have behov for androgen substitution. Tidligere har man behandlet GCNIS med 20 Gy (enkelt dosis 2 Gy, 5 fraktioner per uge) og omkring 70% af disse patienter fik behov for androgen substitution..

Patienter der er behandlet med kemoterapi pga dissemineret sygdom, skal efter dennes afslutning også tilbydes radikal behandling i form af stråleterapi, hvis der er GCNIS i den kontralaterale testis. Data viser at kemoterapi nedsætter men ikke fuldstændig fjerner risikoen for senere udvikling af metakron cancer.

Opfølgning

Patienten følges med ultralyd af testiklen årligt i 10 år. Risikoen for at udvikle invasiv testikel cancer efter strålebehandling for GCNIS er < 0,5%.

Referencer:

1. Albers P, Albrecht W, Algaba F, Bokemeyer C, Cohn-Cedermark G, Fizazi K, Horwich A, Laguna MP, Nicolai N, Oldenburg J; European Association of Urology. Guidelines on Testicular Cancer: 2015 Update. Eur Urol. 2015; 68(6):1054-68.
2. Rud CN, Daugaard G, Rajpert-De Meyts E, Skakkebaek NE, Jørgensen N. Testis Volume and Age Predict Risk of Contralateral Carcinoma-in-situ in Testicular Cancer Patients. J Urol. 2013 Dec;190(6):2074-80
3. M.G. Gundgaard, J. Lauritsen, K. Almstrup, M.S. Mortensen, B.G. Toft, E. Rajpert - De Meyts, NE Skakkebaek, M. Rorth, H. von der Maase, M. Agerbaek, N.V. Holm, K.K. Andersen, S.O. Dalton, C. Johansen² G. Daugaard. Screening for contralateral carcinoma in situ testis in patients with testicular cancer: a population based study. DaTeCa 03 study. Ann Oncol. 2015 Apr;26(4):737-42.
4. Beyer J, Albers P, Altena R et al. Maintaining success, reducing burden, focusing on survivorship: highlights from the third European consensus conference on diagnosis and treatment of germ-cell cancer. Ann Oncol. 2013; 24: 878-888.
5. Dieckmann KP, Heinemann V, Frey U, Pichlmeier U; German Testicular Cancer Study Group. How harmful is contralateral testicular biopsy? – an analysis of serial imaging studies and a prospective evaluation of surgical complications. Eur Urol 2005;48:662-72
6. Dieckmann et al. Testicular biopsy for early cancer detection – objectives, technique and controversies. Int J Andrology 2011; 34: 27-e13
7. Christensen TB¹, Daugaard G, Geertsen PF, von der Maase H. Effect of chemotherapy on carcinoma in situ of the testis. Ann Oncol. 1998; 9: 657-60.
8. Petersen PM, Giwercman A, Daugaard G, Rørth M, Petersen JH, Skakkebaek NE, Hansen SW, von der Maase H. Effect of graded testicular doses of radiotherapy in patients treated for carcinoma-in-situ in the testis. J Clin Oncol. 2002; 20:1537-43.
9. Bang AK, Petersen JH, Petersen PM, Andersson AM, Daugaard G, Jørgensen N. Testosterone production is better preserved after 16 than 20 Gray irradiation treatment against testicular carcinoma in situ cells. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2009; 75: 672-6.
10. Mortensen MS, Gundgaard MG, Daugaard G. Treatment options for carcinoma in situ testis. Int J Andrology 2011; e32-e36.

1.6. Patoanatomisk undersøgelse

1.6.1. Patoanatomisk undersøgelse af biopsi

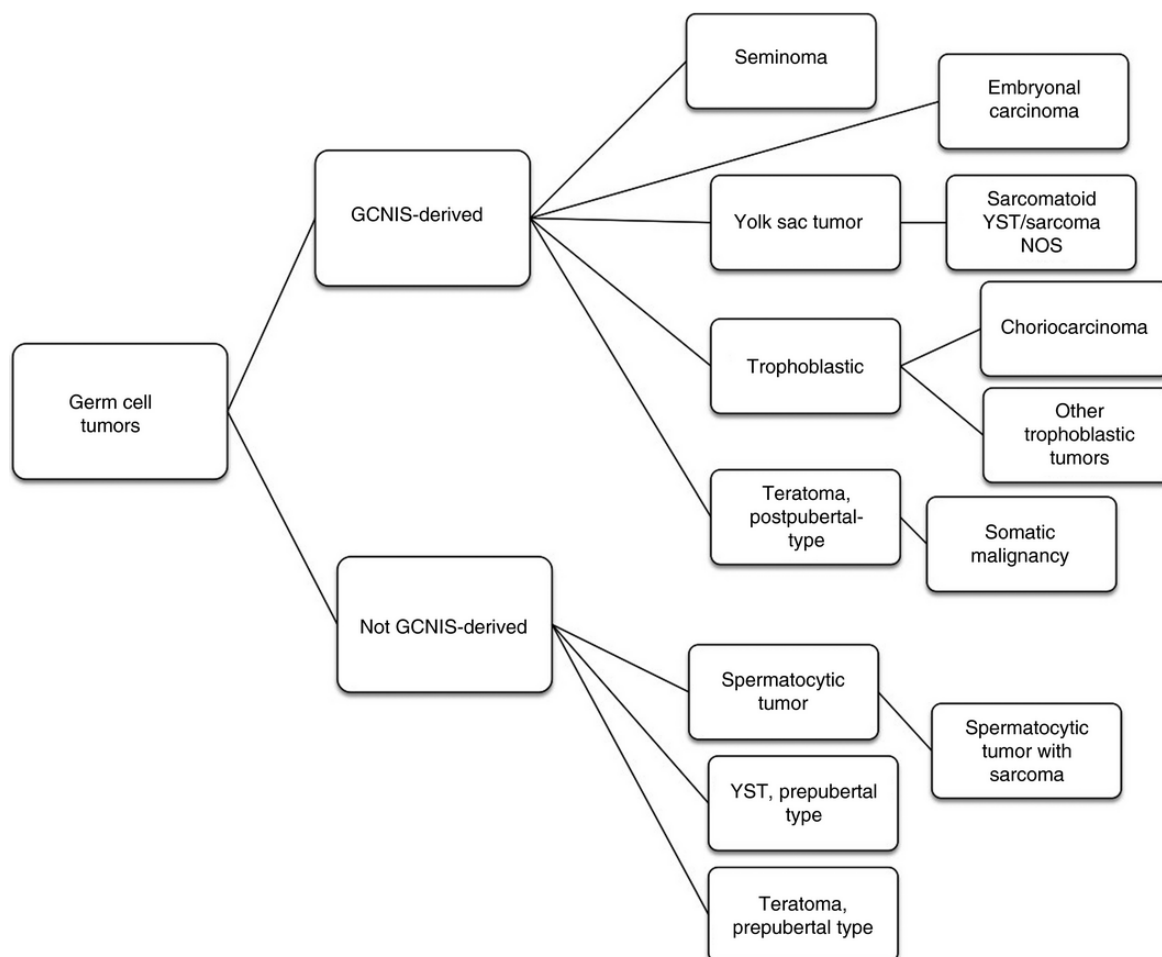
Efter fiksering, paraffinindstøbes biopsien og der skæres 4 my tykke snit som farves med hhv. HE, PAS og to forskellige markører for GCNIS. Blandt GCNIS markører er de mest robuste D2-40 (podoplanin), OCT3/4 (pluripotens-relateret transkription faktor) som er udtrykt i kerner, samt PLAP Valg af markører afhænger af biopsiens fiksering idet PLAP-antistoffer kan virke suboptimal på Bouin, mens OCT3/4 virker dårligt på Stieve/GR-fikseret væv.

1.6.2 Patoanatomisk undersøgelse af orkiektomi (germinalcelle tumorer), incl. klassifikation og stadieinddeling.

Klassifikation af maligne germinalcelletumorer i testis >15 år

Histologisk klassifikation foretages i overensstemmelse med WHO's seneste anbefalinger ("WHO Classification of Tumours of the Urinary System and Male Genital Organs 2016"), (Fig.1).

Figur 1 (**Histopathology** Volume 70, Issue 3, pages 335-346, 14 DEC 2016 DOI: 10.1111/his.13102 <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/his.13102/full#his13102-fig-0002>)



Maligne germinalcelletumorer hos voksne er udviklet fra GCNIS og inddeles overordnet i rent seminom germinalcelletumor (SGCT) og non-seminom germinalcelletumor (NSGCT). NSGCT kan ses med en enkelt tumorkomponent, men oftest med to eller flere tumorkomponenter som en blandet germinalcelletumor (med eller uden samtidig seminom-komponent). Maligne germinalcelletumorer kan i nogle tilfælde også ses primært ekstragonadalt med lokalisation sv.t. midlinje i hjernen og anteriore mediastinum. Der kan også ses primær debut i retroperitoneum, men det er omdiskuteret hvorvidt der i disse tilfælde er tale om metastaser eller om betingelserne for en primær ekstragonadal tumor er til stede retroperitonealt. Hvorvidt der er tale om primær tumor eller metastase i retroperitoneum har dog ingen behandlingsmæssig konsekvens. I sjældne tilfælde kan en testistumor hele op med ardannelse uden resttumor, men med eventuel tilstedeværelse af GCNIS i omgivende testisvæv. En sådan ardannelse betegnes et fibrøst ar og i patologibesvarelse kan det såfremt nogle af kriterierne er opfyldt, anføres, at det kan dreje sig om en regredieret germinalcelletumor.

Germinalcelletumorer som ikke er relateret til GCNIS ses typisk hos børn og er ikke omfattet af nærværende retningslinier, dog med undtagelse af den nyligt beskrevne benigne tumortype "teratom, præpubertal type". Det er foreslået, at disse benigne teratomer hos voksne har været til stede uerkendt siden barndommen. Tumorerne kan i teorien også ses i ekstragonadale lokalisationer (som hos børn) og er at betragte som benigne. De vil typisk have karakter af epidermoid cyste eller dermoid cyste, men enkelte tilsyneladende benigne testikulære teratomer med andre elementer er beskrevet. For at stille diagnosen "Teratom, præpubertal type" hos voksne kræves meget snævre kriterier med fravær af følgende: cytologisk atypi, GCNIS, signifikant tubulær atrofi/tubulær sklerose (kun meget smal bræmme med trykatrofi kan ses), fibrøst ar, nedat spermatogenese, mikrolithiasis og amplifikation af kromosom 12p/i12p. Amplifikation af kromosom 12p (incl. isokromosom 12p) ses i op mod 85 % af germinalcelletumorer udgået fra GCNIS og derimod ikke i tumorer som ikke er udgået fra GCNIS. En normal 12p/i12p støtter således at der kan være tale om teratom, præpubertal type, men udelukker dog ikke, at der kan være tale om et vanligt "postpubertalt" teratom. FISH-undersøgelse for 12p/i12p er indkøbt på Rigshospitalet, som kan være behjælpelig med undersøgelsen. Under alle omstændigheder er der dog stadig betydelig usikkerhed når det ikke drejer sig om oplagte epidermoidcyster eller dermoidcyster og på baggrund heraf vil vi i de tilfælde anbefale at diagnosen "teratom" anvendes med information om, at det er overvejet om der er tale om et teratom, præpubertal type, men at det ikke kan kommes nærmere.

I den aktuelle WHO-klassifikation har det tidligere benævnte spermatocytisk seminom ændret navn til spermatocytisk tumor. Denne tumor er ikke udviklet fra GCNIS og betragtes som benign. I nogle få tilfælde af spermatocytisk tumor kan ses malignitet i form af sarkomkomponent, men denne tumor er ikke omfattet af disse guidelines.

TNM – klassifikation: Patoanatomisk TNM fremgår af kodevejledningen (link herunder)
http://www.patobank.dk/fundanemt/files/snomed/vejledninger/B_Testiscancer.pdf

Patoanatomisk undersøgelse – makroskopi

Patoanatomisk undersøgelse og udskæring af orkiektomi præparat med tumor foretages i henhold til internationale anbefalinger. Operationspræparatet modtages helst frisk og ufikseret på patologiafdelingen, så der kan tages stilling til evt. udtagning af testisvæv og tumorvæv i den nationale cancerbiobank (DCB). På nogle hospitaler anvendes perioperativt frysensnit på væv fra tumor med henblik på bekræftelse af diagnosen (malign germinalcelletumor) og dermed sikker indikation for orkiektomi og kontralateral biopsi. Når testis modtages frisk inspiceres tunica vaginalis mht. evt. tumorinvolvering, hvilket dog ses yderst sjældent. Testis flækkes med et inkomplet sagittalt snit gående mod rete testis og epididymis. Der kan med fordel lægges yderligere sagittale fikseringssnit.

Skema til makroskopisk undersøgelse kan med fordel anvendes (skema 1 samt vejledning til skema 1).

Efter fiksering afskæres snit fra funikelresektionsranden før selve testis og tumor udskæres for at undgå utilsigtet tilblending af tumorceller til dette snit. Oftest er parietale blad af tunica vaginalis gennemskåret perioperativt eller i forbindelse med udtagning af væv til DCB og krænget ind mod bløddelsvævet ved hilus og derfor vanskelig af identificere. Såfremt der er indvækst/gennemvækst hertil vil dette dog erkendes perioperativt og ved modtagelse på patologiafdelingen, idet parietale blad af tunica vaginalis vil være fastsiddende sv.t. område med indvækst/gennemvækst. Funikelmål, testis- og tumorstørrelse måles, ved tumor multifokalitet måles hver fokus for sig, men

alle medregnes i samlet største tumormål. Tumors udseende beskrives og ved multifokalitet om det varierer mellem foci. Fotos kan med fordel anvendes. Fra tumor tages snit, der repræsenterer væv af makroskopisk forskelligt udseende inklusiv væv fra områder med nekrose og blødning, mindst 2 snit pr. tumorcentimeter, storsnit kan anbefales og snit skal inkludere tumorrelation til mediastinum testis med rete testis samt peritestikulært væv (hilært væv regnes med), til omgivende testisvæv, til tunica albuginea og i tilfælde af indvækst til parietale tunica vaginalis, til epididymis og til funiklen ved øvre testispol (hvor funiklen definitions-mæssigt begynder) (ref. Gray's anatomy). Endelig tages 1-2 snit fra ikke-tumorinfiltreret testisvæv. Vævssnittene paraffinindstøbes efter formalinfiksering af tilstrækkelig varighed, skæres i standardsnittykkelse og rutinefarves med HE (hæmatoxylin-eosin).

Patoanatomisk undersøgelse – mikroskopi og immunhistokemi

Skema til mikroskopisk beskrivelse kan med fordel anvendes (skema 2 samt vejledning til skema 2).

Patologirapporten skal indeholde oplysninger om

- tumorstørrelse, ved evt. multifokalitet, medregnes alle foci i samlet største tumormål, tumorklassifikation med angivelse af de tilstedeværende komponenter incl. procentuelle mængdeforhold
- tumors relation til rete testis (indvækst i rete testis kræver tumorinfiltration omkring retestrukturer, pagetoid spredning af GCNIS regnes ikke for tumorindvækst, men bør rapporteres), peritestikulært væv (hilus regnes med), epididymis, tunica albuginea/tunica vaginalis, funikel og kar.
- forandringer i testisvævet i øvrigt inklusiv evt. GCNIS.

Immunhistokemiske undersøgelser kan foretages med henblik på differentialdiagnostiske overvejelser vedrørende tumorklassifikation og til påvisning af evt. karinvasion. De hyppigst anvendte tumormarkører er AFP (alfa-føteprotein), HCG (beta-humant choriongonadotropin), glypican 3, D2-40 (podoplanin), CD117, PLAP, CD30, OCT3/4 og SALL4, hvor de to sidstnævnte også er meget nyttige i diagnostisk af ekstragonadale germinalcelletumorer og metastaseudredning. Til påvisning af karinvasion kan anvendes endotelcellemarkørerne CD31 og D2-40 (podoplanin).

Patoanatomisk undersøgelse af resttumor i retroperitoneum ved kirurgi (makroskopi og mikroskopi)

Vævet fikseres i formalin og ved udskæring tages stilling til

- antal lymfeknuder med og uden tumor,
- mål af største tumorinfiltrerede lymfeknude,
- resektionsforhold,
- tilstedeværelse af vitalt tumorvæv (herunder teratom) og nekrose

Der vil typisk være fedtvæv mod overfladen, men i nogle tilfælde tumorvæv helt ud i fladen som i sådanne tilfælde med fordel kan tuschmarkeres. Udtagning skal foregå med henblik på at belyse ovennævnte og i nogle tilfælde vil det kræve at alt vævet indstøbes. Mikroskopisk undersøgelse med henblik på resektionsforhold, antal lymfeknuder (+/- malignitet), +/- vital tumor, tumortype (ved teratom +/- somatisk malignitet) og evt. nekrose. Desuden hvis muligt angivelse af pN-stadium.

SNOMED kodning

Kodning bør følge kodevejledningen i patobank (brug link herunder)

http://www.patobank.dk/fundanemt/files/snomed/vejledninger/B._Testiscancer.pdf

Referencer

5. Rajpert-De Meyts E, Nielsen JE, Skakkebaek NE, Almstrup K. Diagnostic markers for germ cell neoplasms: from placental-like alkaline phosphatase to micro-RNAs. *Folia Histochem Cytobiol* 2015; 53(3): 177-188. doi: 10.5603/FHC.a2015.0020.
6. Schmoll H-J, Souchon R, Krege S et al. European consensus on diagnosis and treatment of germ cell cancer: a report of the European Germ Cell Cancer Consensus Group (EGCCCG). *Ann Oncol* 2004;15:1377-1399.
7. Krege S, Beyer J, Souchon R, et al. European consensus conference on diagnosis and treatment of germ cell cancer: a report of the second meeting of the European Germ Cell Cancer Consensus group (EGCCCG): part I. *Eur Urol* 2008;53:478-496.
8. Krege S, Beyer J, Souchon R, et al. European consensus conference on diagnosis and treatment of germ cell cancer: a report of the second meeting of the European Germ Cell Cancer Consensus group (EGCCCG): part II. *Eur Urol* 2008;53:497-513.
9. "WHO Classification of Tumours of the Urinary System and Male Genital Organs 2016" Williamson SR, Delahunt B, Magi-Galluzzi C et al. The World Health Organization 2016 classification of testicular germ cell tumours: a review and update from the International Society of Urological Pathology Testis Consultation Panel. *Histopathology*. 2017 Mar;70(4):513-521
10. Oosterhuis JW, Stoop H, Honecker F, Looijenga LH. Why human extragonadal germ cell tumours occur in the midline of the body: old concepts, new perspectives. Kendall TJ, Featherstone JM, Mead GM, Hayes MC, Theaker JM. Case series: adult testicular dermoid tumours-mature teratoma or pre-pubertal teratoma? *Int J Androl*. 2007 Aug;30(4):256-63; discussion 263-4
11. Kendall TJ, Featherstone JM, Mead GM, Hayes MC, Theaker JM. Case series: adult testicular dermoid tumours-mature teratoma or pre-pubertal teratoma? *Int Urol Nephrol* 2006;38(3-4):643-6
12. Huihui Ye, Ulbright TM. Difficult Differential Diagnoses in Testicular Pathology. *Arch Pathol Lab Med*, 2012;136:435-46
13. Zhang C, Berney DM, Hirsch MS, Cheng L, Ulbright T. Evidence Supportin the Existence of Bening Teratomas of the Postpubertal Testis. A Clinical,Histopathologic, and Molecular Genetic Analysis of 25 Cases. *Am J Surg Pathol*. 2013;37:827-35
14. Oosterhuis JW, Stoop JA, Rijlaarsdam MA, Biermann K, Smit VTHBM, Hersmus R, Looijenga LHJ. Pediatric germ cell tumors presenting beyond childhood? *Andrology*, 2015;3:70-7

1.7 Særlige grupper

Voksne mænd med adrenogenitalt syndrom (AGS), er en sjælden patientgruppe, som meget ofte har store testistumorer. De er oftest er bilaterale. Knuderne kaldes i international litteratur "Testicular Adrenal Rest Tumours" (TART) og repræsenterer formentlig hyperplastisk binyrelignende væv. Disse knuder/tumorer skal ikke behandles med orkiektomi, men intensivning af den medicinske substitutionsterapi af deres binyreinsufficiens. I tvivlstilfælde foretages altid frysemikroskopi inden evt. orkiektomi.

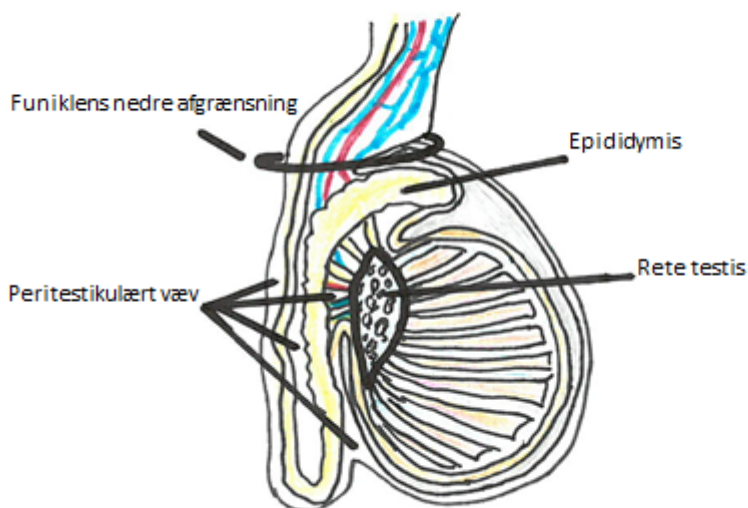
Skema 1 - Patoanatomisk undersøgelse - Orkiektomi

Makroskopisk beskrivelse

1	Nedfrosset tumurvæv ja ___ nej___ Nedfrosset normalt testisvæv ja ___ nej___	
2	Længden af funiklen ___ mm	
3	Størrelsen af testis ___ x ___ x ___ mm	
4	Tumors lokalisation og størrelse (ved evt. multifokalitet måles hver fokus for sig, men alle medregnes i samlet største tumormål)	
5	Tumors snitflade:	
6	Testisvæv udenfor tumor:	
7	Tumors relation til (rete testis, peritestikulært væv (hilus regnes med), epididymis, tunica albuginea/vaginalis, funikel og scrotum):	
Udtagning af snit		
8	Funikelresektionsranden og tværsnit af funiklen ved testis øvre pol (yderligere snit afhængig af tumorlokalisering).	
9	Tumors relation til	rete testis
		peritestikulært væv (hilus regnes med)
		epididymis
		tunica albuginea/vaginalis
		funikel
	scrotum	
10	Tumor	
11	Testisvæv uden for tumor	
12	Andet	

Vejledning til skema 1 - Patoanatomisk undersøgelse - Orkiektomi

Skitse af testis og fraførende sædveje inkl. funikulus spermaticus.



Skema 1 (makroskopisk beskrivelse)

Add. 5. Beskrivelse af heterogenitet, farve, konsistens (fast, solid, cystisk, gelatinøst), blødning, nekrose, cystedannelse, brusk- og knogledannelse etc.

Add. 8. Funiklen begynder definitionsmæssigt ved testis øvre pol.

Add 10. Generelt mindst 1-2 snit pr cm. Der skal tages snit fra alle områder med forskelligt udseende tumorvæv. Rigeligt fra områder med nekrose og blødning for ikke at overse evt. koriokarcinom. Mange snit fra seminom da vigtigt at udelukke non-seminom komponent.

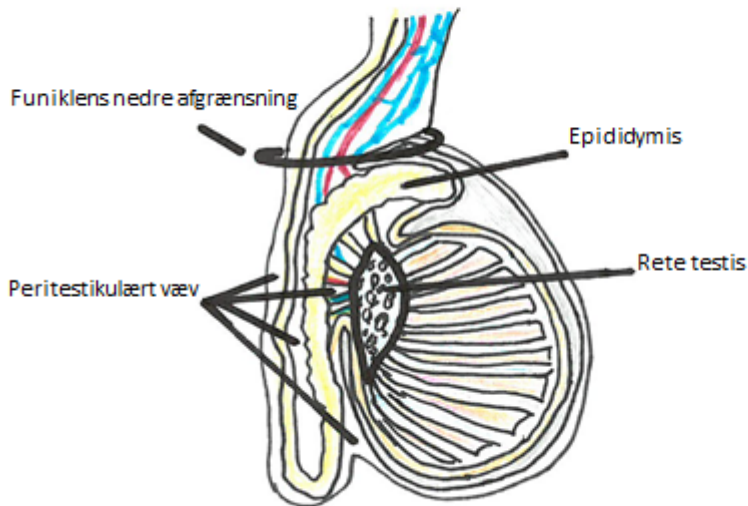
Skema 2 - Patoanatomisk undersøgelse - Orkiektomi

Mikroskopisk beskrivelse

1	Histologisk tumortype (WHO – malign germinalcelletumor)	Procentuelt - %	Evt. immunhistokemi
	Seminom		
	Embryonalt carcinom		
	Blommesekestumor		
	Teratom		
	Teratom med somatisk malignitet		
	Koriokarcinom		
	Anden trofoblastær tumor		
2	Andet (ex. andre tumorer, fokal fibrose)		
3	Maximale tumordiameter ___ mm (ved evt. multifokalitet, medregnes alle foci i samlet største tumormål)		
		Ja	Nej
4	Karinvasjon påvist (ved ja specificer tumortype)		
5	Rete testis stroma invasion		
6	Rete testis pagetoid vækst		
7	Invasion i peritestikulært væv (hilus regnes med)		
8	Direkte invasion i funiklen		
9	Invasion i epididymis		
10	Gennemvækst af tunica albuginea /invasion i tunica vaginalis		
11	Invasion i scrotum		
12	Tilstedeværelse af germinallecelle neoplasie in situ (GCNIS)		
13	Funikelresektionsrand fri		
14	Beskrivelse af det omgivende testisvæv		
15	pTNM		

Vejledning til skema 2 – Patoanatomisk undersøgelse - Orkiektomi

Skitse af testis og frøførende sædveje inkl. funikulus spermaticus.



Skema 2 (mikroskopisk beskrivelse)

Add. 4. Er der tvivl om lymfovaskulær invasion angives dette, som ingen karinvasion påvist. Angiv hvilken tumorkomponent, der ses i karret. Vaskulær invasion kan ses i testis men ses oftest i periferien af tumor og ikke centralt i tumor og ses hyppigt i tunica albuginea. Ses endvidere i funiklen. Undgå så vidt muligt at kode karinvasion kan ikke vurderes.

Add. 5 og 6. Ved infiltrativ vækst i rete testis kodes ex. rete testis, højre - seminom, direkte spredning. Ved pagetoid vækst kodes ex. rete testis, højre – germinalcelle neoplasi in situ.