

## Âmbito

O conjunto de dados foi desenvolvido para a elaboração de relatórios de amostras de orquidectomia parcial e radical de doentes com neoplasia do testículo. O protocolo aplica-se a todos os tumores das células germinativas e do estroma do cordão sexual do testículo. Os tumores paratesticulares estão excluídos. Este conjunto de dados não inclui informações sobre a excisão de massas residuais após quimioterapia. Está disponível um conjunto de dados separado para a elaboração de relatórios de amostras de linfadenectomia retroperitoneal. No caso de tumores bilaterais, deve preencher-se um conjunto de dados separado para cada um.

## Nota 1 — Informações clínicas (recomendado)

### Razão/suporte baseado em evidências

Este é um item recomendado e não obrigatório, uma vez que o fornecimento de informações que tenham influência no processo de diagnóstico ou que afetem a sua interpretação é da responsabilidade do médico que solicita o exame patológico de uma amostra. A utilização de um formulário de requisição/pedido de patologia padrão, que inclua uma lista de verificação de informações clínicas importantes, é fortemente encorajada para ajudar a garantir que os dados clínicos relevantes são fornecidos pelos médicos com a amostra.

Devem ser fornecidos a história clínica anterior relevante e os fatores de risco conhecidos associados a tumores testiculares, incluindo etnia, criptorquidia (e localização do testículo: intraescrotal, inguinal ou intra-abdominal), história de orquidopexia, antecedentes de tumor das células germinativas do testículo, história familiar de tumores testiculares e síndromes clínicas associadas a tumores testiculares.

Qualquer história recente de lesão ou torção ou de quimioterapia anterior pode causar necrose tumoral extensa ou total, que afetará a morfologia do tumor viável restante.

 **Retroceder**

## Nota 2 — Marcadores tumorais séricos (recomendado)

### Razão/suporte baseado em evidências

Os marcadores tumorais séricos alfa-fetoproteína (AFP), subunidade beta da gonadotropina coriônica humana (b-hCG) e lactato desidrogenase (LDH) desempenham um papel fundamental no modo de tratamento de homens com tumores testiculares e foram incluídos no sistema de estadiamento de tumores testiculares como um estágio “S”.<sup>1</sup> O estágio “S” baseia-se normalmente em valores de marcadores tumorais séricos **pós**-orquidectomia, que se reflete no grau de produção de marcadores pela doença metastática do doente e tem uma melhor correlação com o prognóstico. Na doença avançada, os níveis de marcadores mais próximos do início da quimioterapia devem ser utilizados para determinar o estágio “S” final e podem diferir

significativamente (mais altos ou mais baixos) dos marcadores pré-orquidectomia. Em casos especiais de doença avançada em que a orquidectomia é adiada até após a quimioterapia, os marcadores utilizados para o estadiamento não são obtidos pós-orquidectomia. É importante reconhecer a semivida da b-hCG (1–3 dias) e da AFP (5–7 dias) ao atribuir o estágio “S” a um doente que tenha marcadores em declínio pós-orquidectomia. Os doentes cujas AFP ou b-hCG diminuem mais rapidamente, ou no tempo de semivida esperado após orquidectomia, e não tenham evidência de doença metastática nos exames imagiológicos devem ser seguidos até à normalização ou ao aumento dos marcadores, de modo a diferenciar entre doença no estágio IA/B e no estágio IS. Este último estágio implica a presença de doença metastática mesmo quando esta não é visível nos exames imagiológicos.

Como os marcadores tumorais obtidos antes da orquidectomia são tipicamente os que estão disponíveis para o patologista, na maioria dos casos o patologista não consegue atribuir o estágio “S” e deve utilizar a notação “SX”, tal como quando não é possível atribuir estádios ganglionares e de metástases. Apesar disso, os níveis de marcadores pré-orquidectomia são importantes e devem ser fornecidos ao patologista sempre que possível. A ocorrência de níveis séricos elevados de AFP ou b-hCG pode indicar a necessidade de cortes de tecido adicionais de determinadas amostras se os resultados iniciais não corresponderem a tais elevações. Para cada marcador, a indicação do nível e da data de colheita ou a falta de disponibilidade devem ser indicadas no relatório patológico. Além disso, para a LDH, o limite superior do normal para o ensaio deve ser fornecido quando disponível. Idealmente, os marcadores séricos seriam um item de dados “obrigatório”, contudo, é muitas vezes difícil obtê-los no momento de elaboração do relatório. Ocorrem igualmente casos ocasionais de testículos removidos devido a trauma nos quais se encontram acidentalmente tumores das células germinativas.

#### Grupos de estágio anatómico/prognóstico

Grupo	T	N	M	S
Estádio 0	pTis	N0	M0	S0
Estádio I	pT1-4	N0	M0	SX
Estádio IA	pT1	N0	M0	S0
Estádio IB	pT2	N0	M0	S0
	pT3	N0	M0	S0
	pT4	N0	M0	S0
Estádio IS	Qualquer pT/TX	N0	M0	S1-3
Estádio II	Qualquer pT/TX	N1, N2, N3	M0	SX
Estádio IIA	Qualquer pT/TX	N1	M0	S0
	Qualquer pT/TX	N1	M0	S1
Estádio IIB	Qualquer pT/TX	N2	M0	S0
	Qualquer pT/TX	N2	M0	S1
Estádio IIC	Qualquer pT/TX	N3	M0	S0
	Qualquer pT/TX	N3	M0	S1
Estádio III	Qualquer pT/TX	Qualquer N	M1	SX
Estádio IIIA	Qualquer pT/TX	Qualquer N	M1a	S0
	Qualquer pT/TX	Qualquer N	M1a	S1
Estádio IIIB	Qualquer pT/TX	N1, N2, N3	M0	S2
	Qualquer pT/TX	Qualquer N	M1a	S2
Estádio IIIC	Qualquer pT/TX	N1, N2, N3	M0	S3
	Qualquer pT/TX	Qualquer N	M1a	S3
	Qualquer pT/TX	Qualquer N	M1b	Qualquer S

## Fatores de prognóstico

### Marcadores tumorais séricos (S)

SX	Estudos de marcadores séricos não disponíveis ou não realizados		
S0	Níveis do estudo dos marcadores séricos dentro dos limites normais		
	<u>LDH</u>	<u>hCG (mUI/ml)</u>	<u>AFP (ng/ml)</u>
S1	< 1,5 x #N e	< 5000 e	< 1000
S2	1,5–10 x #N ou	5000–50 000 ou	1000–10 000
S3	> 10 x #N ou	> 50 000 ou	> 10 000

# N indica o limite superior do normal do ensaio de LDH.

A categoria dos marcadores tumorais séricos (S) é composta por:

- AFP — semivida de 5 a 7 dias
- hCG — semivida de 1 a 3 dias
- LDH.

 **Retroceder**

## **Nota 3 — Intervenção cirúrgica (obrigatório)**

### **Razão/suporte baseado em evidências**

A intervenção cirúrgica, quer se trate de orquidectomia radical ou parcial, tem de ser indicada, uma vez que isto influenciará a avaliação das margens cirúrgicas. No caso de tumores bilaterais, deve preencher-se um conjunto de dados separado para cada testículo.

 **Retroceder**

## **Nota 4 — Focalidade do tumor (obrigatório)**

### **Razão/suporte baseado em evidências**

Não existe um documento específico para lidar com a multifocalidade em tumores das células germinativas, contudo, muitos apresentam tumores multifocais que podem coalescer e formar um nódulo multifocal complexo. A indicação da multifocalidade é importante, porque nódulos separados podem conter diferentes elementos tumorais, que podem influenciar o prognóstico.<sup>2</sup> Além disso, a determinação do diâmetro tumoral máximo depende se os tumores são multifocais ou unifocais. Tumores testiculares raros podem estar associados a multifocalidade e sugerem diversas síndromes.<sup>3</sup>

 **Retroceder**

## **Nota 5 — Dimensão máxima do tumor (tumor maior) (obrigatório)**

### **Razão/suporte baseado em evidências**

Foi demonstrado em diversos estudos que a dimensão tumoral máxima é importante para o prognóstico, sobretudo em seminomas.<sup>4</sup> Numa análise de dados acumulados de quatro estudos de coortes de grande dimensão (638 doentes) de doentes com seminoma estágio I, o tamanho (tumor > 4 cm) foi um fator preditivo independente da recorrência aos cinco anos numa análise multivariável. Se o tumor tinha um tamanho > 4 cm, o risco de recorrência aumentava duas vezes. Noutro estudo de análise multivariável, o tamanho do tumor acima do valor mediano (ponto limiar [“cut-point”] de 3 cm) foi um fator preditivo de recaída, RR de 1,87 (intervalo de confiança [IC] de 95% de 1,15– 3,06).<sup>5</sup> O risco de recaída aos 3 anos baseado isoladamente no tamanho do tumor primário aumentou de 9% para um tumor primário de 1 cm para 26% no caso de um tumor de 8 cm.<sup>5</sup> Isto é suportado por outros estudos, especialmente no caso de seminoma.<sup>6</sup>

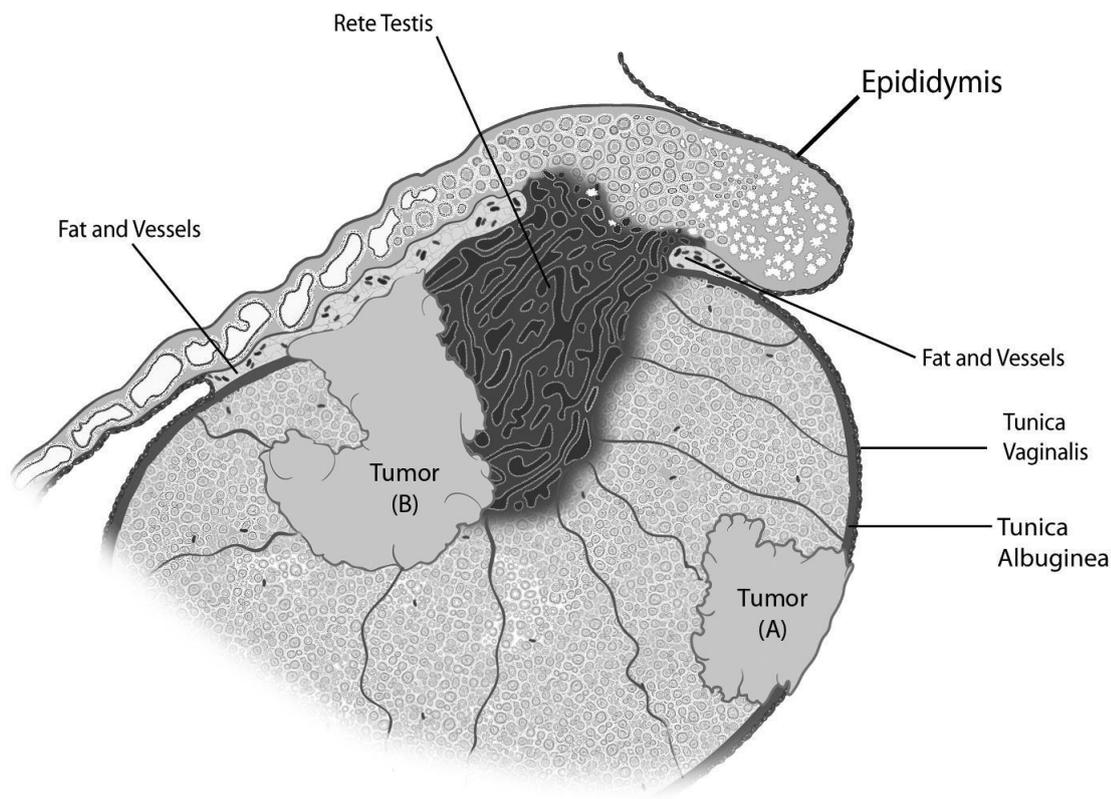
A evidência da importância do tamanho dos tumores das células germinativas não-seminomatosos está bastante menos estabelecida, pois existem outros fatores (invasão vascular) mais importantes. Porém, como, no exame macroscópico, não é muitas vezes possível determinar se o tumor é seminoma ou não-seminoma, a medição do tamanho é obrigatória. Sugerimos que quando existir multifocalidade, se registe o diâmetro maior do foco de maior dimensão e também o diâmetro máximo dos nódulos adicionais. Nas situações em que os nódulos coalescem, pode ser difícil calcular estas medidas. As evidências para a relevância deste fator são controversas, mas sugerimos que os nódulos sejam contabilizados como separados se existir parênquima interferente.

 **Retroceder**

## **Nota 6 — Extensão macroscópica da invasão (obrigatória)**

### **Razão/suporte baseado em evidências**

A extensão macroscópica da doença pode ser difícil de distinguir mesmo numa inspeção minuciosa do testículo e das estruturas hilares. A vasta maioria das orquidectomias radicais não incluirá o escroto, a não ser que o cirurgião encontre evidências de invasão durante a cirurgia. O parênquima testicular está ligado pela túnica albugínea, exceto na região onde a rete testis se liga ao epidídimo e ao canal deferente. Adjacente ao hilo nesta área encontra-se uma pequena quantidade de gordura hilar. A túnica albugínea é ligada por uma dupla camada de mesotélio designada por túnica vaginal (Figura 1). O envolvimento do tecido mole do hilo, do epidídimo ou da túnica vaginal pode ser difícil de detetar. De igual modo, os tumores infiltrativos difusos, como o seminoma intertubular, que se infiltram entre os túbulos podem não ser fáceis de detetar, o que significa que o tamanho do tumor pode ser na verdade superior ao que se suspeita macroscopicamente. Por conseguinte, todas as áreas de invasão suspeitas observadas macroscopicamente devem ser confirmadas microscopicamente através da colheita de amostra adequada para confirmação (ver abaixo).



Fat and Vessels	Gordura e vasos
Rete Testis	Rete testis
Epididymis	Epidídimo
Tunica Vaginalis	Túnica vaginal
Tunica Albuginea	Túnica albugínea
Tumor	Tumor

**Figura 1:** Representação diagramática de um tumor (Tumor A) que invade a túnica vaginal e perfura através do mesotélio, e de outro tumor (Tumor B) que envolve parcialmente a rete testis e invade o tecido mole do hilo. A figura é cortesia de Satish K. Tickoo, MD. Fonte: College of American Pathologists (CAP — Colégio Americano de Patologistas) *Protocol for the examination of specimens from patients with malignant germ cell and sex cord-stromal tumors of the testis (October 2013)*.

↑ Retroceder

## Nota 7 — Legenda de identificação de blocos (recomendado)

### Razão/suporte baseado em evidências

A origem/designação de todos os blocos de tecido deve ser registrada, sendo preferível documentar estas informações no relatório patológico final. Isto é particularmente importante se surgir a necessidade de análise interna ou externa. O analisador tem de ter a certeza acerca da origem de cada bloco para poder fornecer uma opinião especializada informada. Se esta informação não estiver incluída no relatório patológico final, deverá estar disponível no sistema informático do

laboratório e ser transmitida ao patologista responsável pela análise. O registo da origem/designação dos blocos de tecido facilita a sua recuperação para, por exemplo, mais testes imuno-histoquímicos ou análise molecular, estudos de investigação ou ensaios clínicos.

A colheita de amostras do tumor deve ser generosa, de modo a garantir a documentação de todos os tipos de tumores presentes. No caso dos tumores das células germinativas, deve colher-se no mínimo 1 bloco de tecido por centímetro de tumor. Todavia, embora isto possa ser adequado para um tumor das células germinativas não-seminomatoso, para representar os diferentes elementos, foi recomendado que a colheita de amostras de seminomas seja mais generosa, uma vez que pequenos focos de não-seminoma alterarão a forma de tratamento do doente; se o tumor for pequeno (menos de 2 cm), pode ser colhido na totalidade.<sup>7</sup> As amostras de seminomas puros devem ser feitas de forma especialmente minuciosa para excluir pequenas áreas de tumores das células germinativas não-seminomatosos. É importante que os blocos de tecido incluam o parênquima testicular adjacente para permitir a avaliação da invasão linfovascular (LVI — lymphovascular invasion) e da neoplasia das células germinativas in situ (GCNIS — germ cell neoplasia in situ).

É necessário colher diferentes áreas do tumor, sobretudo as que incluem áreas hemorrágicas e necróticas e áreas sólidas/carnudas. Todo o tumor hemorrágico tem de ser bloqueado, uma vez que o coriocarcinoma é frequentemente hemorrágico com pouco tumor viável residual.

Os cortes de tecido tumoral devem incluir pelo menos um corte que mostre a relação do tumor com o hilo testicular. Se o tumor estiver bastante afastado do hilo, deve haver um corte separado do hilo que demonstre claramente que esta região não contém tumor.

Os cortes de tecido tumoral devem incluir as túnicas albugínea e vaginal adjacentes e o parênquima testicular adjacente. Devem ser incluídos cortes de parênquima testicular sem envolvimento tumoral. Deve ser colhido um bloco de tecido da margem de ressecção do cordão. Este bloco deve ser tirado antes da incisão do tumor para evitar contaminação.<sup>8</sup>

### **Amostras de orquidectomia para doença localizada do ponto de vista clínico**

Os blocos de tecido são selecionados para representar:

- a margem de ressecção do cordão e a base do cordão (mais blocos de tecido do cordão dependendo do exame macroscópico);
- a relação do(s) tumor(es) com a rete testis, o epidídimo e o cordão;
- a distância mínima do tumor até à margem de ressecção marcada mais próxima para orquidectomias parciais;
- todas as áreas do(s) tumor(es) com aspetos macroscópicos diferentes (sólidos, quísticos, pálidos ou hemorrágicos);
- testículo adjacente, incluindo a túnica albugínea (e vaginal), um local frequente de invasão vascular;
- testículo sem envolvimento.

Recomenda-se que se mantenha um registo de um bloco de parafina do tumor representativo e de tecido congelado, se tiver sido armazenado.

**↑ Retroceder**

## Nota 8 — Tipo histológico do tumor (obrigatório)

### Razão/suporte baseado em evidências

A classificação dos tumores testiculares é retirada da classificação de 2016 da Organização Mundial de Saúde (OMS).<sup>9</sup>

### Classificação de tumores do testículo e do tecido paratesticular da OMS<sup>a9</sup>

Descritor	Códigos ICD-0
<b>Tumores das células germinativas derivados de neoplasia das células germinativas in situ (GCNIS)</b>	
<i>Neoplasia das células germinativas não invasiva</i>	
Neoplasia das células germinativas in situ	9064/2
Formas específicas de neoplasia das células germinativas intratubular <i>Tumores de um tipo histológico (tumores puros)</i>	
Seminoma	9061/3
Seminoma com células do sinciotrofoblasto	
Tumores das células germinativas não-seminomatosos	
Carcinoma embrionário	9070/3
Tumor do saco vitelino, tipo pós-púbere	9071/3
Tumores trofoblásticos	
Coriocarcinoma	9100/3
Tumores trofoblásticos não-coriocarcinomatosos	
Tumor trofoblástico no local da placenta	9104/3
Tumor trofoblástico epitelioide	9105/3
Tumor trofoblástico quístico	
Teratoma, tipo pós-púbere	9080/3
Teratoma com malignidades tipo somático	9084/3
<i>Tumores das células germinativas não-seminomatoso de mais de um tipo histológico</i>	
Tumores das células germinativas mistos	9085/3
<i>Tumores das células germinativas de tipo desconhecido</i>	
Tumores das células germinativas regressivas	9080/1
<b>Tumores das células germinativas não relacionados com neoplasia das células germinativas in situ</b>	
Tumor espermatocítico	9063/3
Teratoma, tipo pré-púbere	9084/0
Quisto dermoide	
Quisto epidermoide	

Tumor neuroendócrino bem diferenciado (teratoma monodérmico)	8240/3
Teratoma e tumor do saco vitelino mistos, tipo pré-púbere	9085/3
Tumor do saco vitelino, tipo pré-púbere	9071/3
<b>Tumores do estroma do cordão sexual</b>	
<i>Tumores puros</i>	
Tumor das células de Leydig	8650/1
Tumor maligno das células de Leydig	8650/3
Tumor das células de Sertoli	8640/1
Tumor maligno das células de Sertoli	8640/3
Tumor das células de Sertoli com calcificação de grandes células	8642/1
Tumor das células de Sertoli intratubular com hialinização de grandes células	8643/1
Tumor das células da granulosa	
Tumor das células da granulosa tipo adulto	8620/1
Tumor das células da granulosa tipo juvenil	8622/0
Tumores no grupo de fibroma-tecoma	8600/0
<i>Tumores do cordão sexual-estroma mistos e não classificados</i>	
Tumor do cordão sexual-estroma misto	8592/1
Tumor do cordão espermático-estroma não classificado	8591/1
<b>Tumor contendo células germinativas e elementos do cordão sexual-estroma</b>	
Gonadoblastoma	9073/1

a Os códigos da morfologia são da International Classification of Diseases for Oncology (ICD-O — Classificação Internacional de Doenças para Oncologia). O comportamento é codificado com /0 para tumores benignos; /1 para comportamento não especificado, limiar ou incerto; /2 para carcinoma in situ e neoplasia intraepitelial de grau III e /3 para tumores malignos.

© WHO/International Agency for Research on Cancer (IARC) (OMS/Agência Internacional para a Investigação do Cancro). Reproduzido com permissão

### **Porcentagem de diferentes componentes tumorais em tumores das células germinativas mistos**

Foi demonstrado que a percentagem dos diferentes elementos tumorais era preditiva do risco de recaída em tumores das células germinativas não-seminomatosos (NSGCT), em particular a percentagem de carcinoma embrionário. Tal como a percentagem de carcinoma embrionário, um item de dados essencial, devem ser igualmente fornecidas as percentagens aproximadas de outros elementos tumorais. Num estudo de 132 doentes, a presença de LVI, carcinoma embrionário e tumor do saco vitelino foram fatores de risco para recaída.<sup>10</sup> Um segundo estudo demonstrou que 25/85 homens que apresentam predominantemente histologia de carcinoma embrionário tiveram recaída.<sup>11</sup> Dos 93 homens com NSGCT estágio I que foram colocados num estudo de vigilância pós-orquidectomia, 81 apresentavam predominantemente o componente de carcinoma embrionário no seu tumor primário e um terço destes desenvolveu metástases, enquanto nenhum dos homens que não tinha um componente de carcinoma embrionário desenvolveu metástases ( $p = 0,05$ ).<sup>12</sup> Um estudo de vigilância mais antigo realizado em 373 homens com NSGCT estágio I sugeriu que “células indiferenciadas” e a ausência de elementos do saco vitelino no tumor primário conseguiram identificar homens com elevado risco de recaída.<sup>13</sup>

O fornecimento de percentagens “exatas” num tumor de células germinativas não-seminomatoso misto pode ser difícil, uma vez que alguns elementos podem ser extremamente pequenos e pode

ser difícil distinguir elementos misturados (como tumor do saco vitelino e carcinoma embrionário). Sugerimos que é necessária apenas uma quantificação de tipo “observacional”. Por exemplo, a diferença entre 10% de carcinoma embrionário e 90% de carcinoma embrionário pode ser importante para determinar a necessidade de terapêutica adjuvante. Porém, uma diferença de 5% ou 10% é provavelmente insignificante. Para os NSGCT de tipo puro, a percentagem do tipo puro deve ser indicada como 100%.

A indicação de áreas cicatriciais é útil, sobretudo nos casos de seminoma ou teratoma puro, uma vez que pode indicar áreas de regressão, que podem ter representado outros tipos de tumores. Estes resultados podem explicar a discordância ocasional entre o tipo de tumor obtido após orquidectomia e o observado em depósitos metastáticos.

↑ Retroceder

## **Nota 9 — Extensão microscópica da invasão (obrigatório e recomendado)**

### **Razão/suporte baseado em evidências Rete testis**

A invasão da rete testis é a invasão direta do tumor para o interior do estroma da rete testis e não inclui a disseminação pagetoide de GCNIS para dentro dos respetivos túbulos.<sup>4</sup> No estudo de vigilância de coortes acumuladas de seminomas puros, a invasão da rete testis foi um fator de previsão independente da recorrência aos cinco anos na análise multivariáveis, o que confere um risco aumentado de recorrência por um fator de 1,7 (IC a 95% de 1,1–2,6).<sup>4</sup> Outros estudos de seminoma puro mostram resultados divergentes. Duas análises de coortes de 425 e 744 doentes, respetivamente, confirmaram este facto.<sup>6,14</sup> Porém, dois outros estudos de 685 doentes<sup>5</sup> e 1954 doentes<sup>15</sup> demonstraram que a invasão da rete testis não era um fator preditivo importante para recaída quando comparado com o tamanho do tumor.

No caso dos NSGCT, existem menos evidências de que a invasão da rete testis seja um importante fator de prognóstico<sup>16</sup>, provavelmente porque outros fatores, tais como a percentagem de carcinoma embrionário e a invasão vascular, são mais importantes.

A invasão da rete testis e o tamanho do tumor são igualmente interdependentes. Deve salientar-se que a maioria dos estudos supramencionados não incluiu uma análise patológica prospetiva formal e baseou-se na avaliação retrospectiva de relatórios patológicos por médicos. Os dados sobre o envolvimento da rete testis estavam em falta em muitos casos e, em alguns estudos, havia dúvida se a invasão pagetoide da rete testis tinha sido avaliada. Um inquérito da prática recente na Europa demonstrou que muitos patologistas não distinguiram entre a invasão pagetoide e intersticial da rete testis.<sup>17</sup> A rete testis e o tamanho do tumor não faziam parte da classificação TNM 7.<sup>a</sup> edição<sup>1,18</sup>, contudo, o tamanho do tumor com um ponto de limiar (“cut off”) de 3 cm foi agora incorporado na classificação da American Joint Committee on Cancer (AJCC — Comissão Americana Conjunta sobre Cancro) 8.<sup>a</sup> edição<sup>19</sup> apenas para seminomas puros, separando o estágio pT1 em pT1a e pT1b. Tanto a invasão da rete testis como o tamanho são utilizados por muitos médicos para determinar a quimioterapia adjuvante e fazem parte das linhas de orientação clínicas europeias existentes.<sup>20,21</sup>

### **Invasão do tecido mole do hilo**

A invasão dos tecidos moles do hilo é um modo de disseminação extratesticular frequente.<sup>22</sup> Foi demonstrado num estudo que é um fator de previsão de estádio elevado na apresentação<sup>16</sup>, embora não tenha havido consenso prévio sobre a forma correta de estadiar a invasão do tecido mole do hilo.<sup>17</sup> Após uma conferência consultiva pela International Society of Urological Pathologists (ISUP — Sociedade Internacional de Patologistas Urológicos)<sup>23</sup> e adoção da classificação da AJCC 8.<sup>a</sup> edição<sup>19</sup>, foi decidido classificar a invasão do tecido mole como estádio pT2. A invasão do tecido mole foi definida como “invasão do tecido adiposo e do tecido conjuntivo fibroso laxo presente...além dos limites da rete testis”.<sup>19</sup>

### **Invasão do epidídimo**

Não existem evidências sobre a importância da invasão do epidídimo no prognóstico. Apesar de em edições anteriores dos manuais da AJCC<sup>18</sup> e da Union for International Cancer Control (UICC — União para o Controlo Internacional do Cancro)<sup>1</sup> (7.<sup>as</sup> edições) ter sido designada como pT1, as evidências e o consenso sobre o estadiamento pT2 do tecido mole tornaram necessária a redefinição da invasão do epidídimo como pT2 na classificação da AJCC 8.<sup>a</sup> edição<sup>19</sup>, uma vez que é normalmente secundária à invasão do tecido mole.

### **Invasão direta do cordão**

É considerada um item de dados essencial, uma vez que é necessária para o estadiamento TNM; contudo, não existem evidências da importância para o prognóstico do seminoma. Num grande estudo de coortes de seminoma no estádio I, não se verificou que a invasão do cordão espermático fosse um fator de prognóstico independente para a recorrência.<sup>14</sup> Pelo contrário, noutro estudo, foi identificada como fator de prognóstico adverso.<sup>24</sup> Numa análise de 326 tumores das células germinativas testiculares, dos quais 79 apresentavam tumor do cordão espermático, crê-se que a maioria dos casos (72%) se deve a contaminação comparado com 19% de casos de verdadeiro envolvimento, enquanto 8,9% demonstraram contaminação e verdadeiro envolvimento.<sup>8</sup> A contaminação do cordão espermático foi mais frequentemente observada em seminomas. Para diferenciar a invasão do cordão da invasão do tecido mole do hilo, foi definida como “tumor que se prolonga além do ângulo entre o epidídimo e o cordão espermático próprio ou tumor que envolve o canal deferente”.<sup>19</sup>

**↑ Retroceder**

## **Nota 10 — Invasão linfovascular (obrigatório e recomendado)**

### **Razão/suporte baseado em evidências**

Em vários estudos, a presença de espaço vascular tem sido correlacionada com um risco significativamente elevado de metástases distantes, sobretudo no NSGCTS. Alguns médicos utilizam a vigilância para controlar doentes com doença no estádio I que não têm evidência de invasão

linfática ou vascular nas suas amostras de orquidectomia.

A maioria dos estudos anteriores sobre LVI parece não utilizar rotineiramente a imuno-histoquímica no seu diagnóstico. Apesar de um documento recente sugerir que a utilização de rotina da imuno-histoquímica na identificação da LVI pode ser útil, são necessários mais estudos, pelo que presentemente recomendamos que o diagnóstico deve ser feito com corantes hematoxilina/eosina apoiados por imuno-histoquímica para vasos linfovasculares em casos difíceis.<sup>25</sup>

Recomendamos que a invasão vascular seja designada por presente ou “não identificada”, uma vez que a ambiguidade no relatório não é útil para o médico. Aconselhamos a restrição da definição da invasão vascular, pelo que esses casos ambíguos são classificados como “não identificados”. É mais provável que a invasão vascular seja observada na periferia do tumor do que no centro de massas tumorais sólidas. É frequentemente observada em bandas fibrosas que rodeiam ou interseam a massa tumoral principal, bem como na região da rete testis. A LVI pode ser observada na túnica albugínea, nos vasos do cordão espermático ou no parênquima do testículo. Todas estas condições são classificadas no estágio pT2.

Apesar de, em pequenos estudos históricos de coortes<sup>26</sup>, a invasão vascular no seminoma ser um fator estatisticamente significativo para a previsão de recaída, em estudos acumulados de coortes de grande dimensão não foi comprovado que seja um fator estatisticamente significativo e independente no seminoma de estágio I;<sup>4,14</sup> contudo, foi considerada significativa numa coorte recente de 1954 doentes.<sup>15</sup> Isto pode ser secundário à presença frequente de artefactos de esfregaços tumorais no seminoma, o que torna a identificação da LVI genuína um desafio.

No caso dos NSGCT, foi demonstrado em vários estudos que a LVI é um poderoso fator de previsão de doença metastática e de recorrência.<sup>10,12,27-32</sup>

Se a LVI estiver presente num tumor das células germinativas misto ou combinado, é boa prática indicar o subtipo do tumor que apresenta a LVI, uma vez que isto pode alterar a gestão clínica caso se trate de um componente de carcinoma embrionário que apresente LVI versus seminoma clássico. A indicação de que um caso é “incerto” para invasão vascular não é útil para o tratamento de doentes com tumores das células germinativas.

 **Retroceder**

## **Nota 11 — Lesões intratubulares (obrigatório e recomendado)**

### **Razão/suporte baseado em evidências**

O termo neoplasia das células germinativas in situ (GCNIS) substituiu os termos anteriores carcinoma in situ (CIS), neoplasia das células germinativas intratubular não classificada (IGCNU — intratubular germ cell neoplasia, unclassified) e neoplasia intraepitelial testicular (TIN — testicular intraepithelial neoplasia). Nenhum dos termos anteriores era inteiramente correto e gerou muita confusão na literatura. A GCNIS não é um “carcinoma” nem é “intraepitelial” e o termo IGCNU era

confuso devido à utilização do termo “não classificado”, que muitos substituíam por “indiferenciado”.

Na realidade, a verdadeira área in situ para o desenvolvimento de tumores das células germinativas é numa localização intratubular específica, o “nicho espermatogonial” entre a membrana basal e as junções de oclusão entre células de Sertoli adjacentes.

A GCNIS é uma lesão precursora das variantes mais comuns de tumores das células germinativas invasivos. Apesar de não ser um fator de prognóstico, deve ser um item essencial, uma vez que a sua ausência pode aumentar a suspeita de um tumor não associado a GCNIS, que tem diferente prognóstico e tratamento, bem como a possibilidade de o tumor ser um tumor das células não germinativas que mimetize um tumor das células germinativas (principalmente alguns tumores das células de Sertoli).

A invasão “pagetoide” da rete testis ocorre quando células semelhantes a GCNIS infiltram as células epiteliais da rete, mas não invadem o respetivo estroma. A importância da invasão pagetoide da rete testis é desconhecida, mas é geralmente aceite que seja representativa de infiltração da GCNIS em vez de seminoma invasivo.

 **Retroceder**

## **Nota 12 — Estado da margem (obrigatório)**

### **Razão/suporte baseado em evidências**

A intervenção cirúrgica, quer se trate de orquidectomia radical ou parcial, tem de ser indicada, uma vez que isto influenciará a avaliação das margens cirúrgicas. Especificamente no caso de amostras de orquidectomia parcial, é importante que a margem cirúrgica intratesticular seja cuidadosamente avaliada, de modo a garantir que não existe tumor residual no restante testículo.

No caso de orquidectomias radicais, existe pouca evidência de que o estado da margem cirúrgica tenha sido estudado como um fator de prognóstico independente do estágio e outros indicadores conhecidos. Numa orquidectomia radical habitual, a única margem cirúrgica verdadeira é a margem do cordão espermático e o envolvimento com a invasão estromal é raro. Muito raramente, num tumor largamente invasivo, a pele do escroto pode estar incluída. Isto deve ser facilmente visível e seria adequado indicar se a margem de pele do escroto foi invadida por tumor.

Ocasionalmente, a margem do cordão espermático pode incluir vasos que apresentem invasão vascular pelo tumor. Isto é invasão vascular e não representa uma margem positiva.

 **Retroceder**

## Nota 13 — Patologia coexistente (recomendado)

### Razão/suporte baseado em evidências

Os tumores das células germinativas com fenómeno “burnt-out” podem apresentar-se sob a forma de tecido cicatricial, com a presença de macrófagos carregados de hemossiderina e calcificação intratubular com GCNIS envolventes e têm de ser cuidadosamente avaliados. Os sinais de disgenesia testicular, insensibilidade aos androgénios, síndrome de Klinefelter ou outras condições intersexuais podem ser identificados ou sugeridos por exame minucioso do parênquima testicular. Podem incluir gonadoblastoma ou tecido de tipo ovárico residual no caso de condições intersexuais. A hiperplasia das células de Leydig, que pode estar correlacionada com elevação da b-hCG e atrofia testicular, pode também ser observada em gónadas disgenéticas (p. ex., disgenesia ou síndrome de insensibilidade aos androgénios).<sup>33,34</sup>

Pode ser útil fornecer o estado do parênquima envolvente ao tumor, sobretudo a quantidade de espermatogénese presente e o grau de atrofia. O estado do parênquima é de grande importância em alguns tipos de neoplasia testicular (teratoma de tipo pré-púbere em particular) e pode também indicar o estado de funcionamento do testículo contralateral.

 [Retroceder](#)

## Nota 14 — Exames complementares (recomendado)

### Razão/suporte baseado em evidências

A maioria dos tumores testiculares pode ser identificada no exame histológico, apesar de se poderem encontrar algumas dificuldades na diferenciação entre alguns tipos. A imuno-histoquímica pode ser extremamente útil na distinção entre tipos de tumor e em alguns casos.<sup>35</sup>

O teste FISH do isocromossoma i(12p) que, apesar de não ser totalmente específico, pode ser um teste adicional útil na confirmação de um tumor das células germinativas relacionado com a GCNIS em oposição a um tipo não relacionado com a GCNIS, como teratomas tipo pré-púbere e tumores do saco vitelino tipo pré-púbere.<sup>36</sup>

 [Retroceder](#)

## Nota 15 — Resposta à terapêutica neoadjuvante (recomendado)

### Razão/suporte baseado em evidências

Por vezes, os doentes com doença avançada e marcadores tumorais aumentados são tratados com quimioterapia antes da orquidectomia. Quando a orquidectomia é realizada, pode demonstrar evidências de doença residual. Quando se classificam casos após tratamento, utiliza-se o prefixo “y”.

 [Retroceder](#)

## Nota 16 — Estadiamento patológico (obrigatório)

### Razão/suporte baseado em evidências

Este conjunto de dados inclui as definições da classificação TNM da AJCC 8.<sup>a</sup> edição.<sup>19</sup> Em algumas zonas, a implementação da TNM da AJCC 8.<sup>a</sup> edição foi adiada até janeiro de 2018. Neste período, a AJCC 7.<sup>a</sup> edição<sup>18</sup> ou a UICC 7.<sup>a</sup> edição<sup>1</sup> podem ser úteis. Em caso de utilização da TNM 7.<sup>a</sup> edição, é necessário salientar os seguintes pontos:

- A invasão do epidídimo é classificada no estágio T2 pela classificação da AJCC 8.<sup>a</sup> edição e no estágio T1 pela classificação da UICC e AJCC 7.<sup>as</sup> edições.
- A invasão do tecido mole é classificada no estágio T2 pela classificação da AJCC 8.<sup>a</sup> edição e no estágio T3 pela classificação da UICC e AJCC 7.<sup>as</sup> edições.
- Os seminomas puros podem ser classificados em subestádios como pT1a se o tumor tiver menos de 3 cm e pT1b se o tumor tiver mais de 3 cm pela classificação da AJCC 8.<sup>a</sup> edição enquanto na classificação da UICC e AJCC 7.<sup>as</sup> edições não existe divisão.

A classificação aplica-se apenas a tumores das células germinativas do testículo. Apesar de os patologistas poderem não estar cientes dos níveis específicos que permitem o agrupamento de estágio, os detalhes são aqui fornecidos para mais informação. Os tumores das células germinativas testiculares primários são ocasionalmente removidos após terapêutica, sobretudo quando os doentes apresentam metástases disseminadas. Nestes casos, sugerimos o preenchimento da ficha de dados de orquidectomia, acrescentando “y” como prefixo à classificação TNM e adicionando a percentagem de necrose observada na secção de comentários aberta.

A extensão do tumor primário é normalmente classificada após orquidectomia radical, razão pela qual é atribuído um estágio *patológico*.

Nota: com exceção de pTis e pT4, a extensão do tumor primário é classificada por orquidectomia radical. Na ausência de orquidectomia radical, TX pode ser utilizado para outras categorias. O prefixo é utilizado para amostras de orquidectomia pós-quimioterapia.

 [Retroceder](#)

## Referências

- 1 International Union against Cancer (UICC) (2009). *TNM Classification of Malignant Tumours (7th edition)*. Sobin L, Gospodarowicz M and Wittekind C (eds). Wiley-Blackwell, Chichester, UK and Hoboken, New Jersey..
- 2 Ulbright TM (2004). *Testicular and paratesticular tumors*. Sternberg's Diagnostic Surgical Pathology. SE M. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, PA.
- 3 Kratzer SS, Ulbright TM, Talerman A, Srigley JR, Roth LM, Wahle GR, Moussa M, Stephens JK, Millos A and Young RH (1997). Large cell calcifying Sertoli cell tumor of the testis: contrasting features of six malignant and six benign tumors and a review of the literature. *Am J Surg Pathol* 21(11):1271-1280.
- 4 Warde P, Specht L, Horwich A, Oliver T, Panzarella T, Gospodarowicz M and von der Maase H (2002). Prognostic factors for relapse in stage I seminoma managed by surveillance: a pooled analysis. *J Clin Oncol* 20(22):4448-4452.
- 5 Chung P, Daugaard G, Tyldesley S, Atenafu EG, Panzarella T, Kollmannsberger C and Warde P (2015). Evaluation of a prognostic model for risk of relapse in stage I seminoma surveillance. *Cancer Med* 4(1):155-160.
- 6 Aparicio J, Maroto P, Garcia del Muro X, Sanchez-Munoz A, Guma J, Margeli M, Saenz A, Sagastibelza N, Castellano D, Arranz JA, Hervas D, Bastus R, Fernandez-Aramburo A, Sastre J, Terrasa J, Lopez-Brea M, Dorca J, Almenar D, Carles J, Hernandez A and Germa JR (2014). Prognostic factors for relapse in stage I seminoma: a new nomogram derived from three consecutive, risk-adapted studies from the Spanish Germ Cell Cancer Group (SGCCG). *Ann Oncol* 25(11):2173-2178.
- 7 RCPATH (Royal College of Pathologists) (2014). Dataset for the histological reporting of testicular neoplasms. Available from: <https://www.rcpath.org/resourceLibrary/dataset-for-the-histological-reporting-of-testicular-neoplasms.html> (Accessed 1<sup>st</sup> March 2017).
- 8 Nazeer T, Ro JY, Kee KH and Ayala AG (1996). Spermatic cord contamination in testicular cancer. *Mod Pathol* 9(7):762-766.
- 9 World Health Organization (2016). *World Health Organization (WHO) Classification of tumours. Pathology and genetics of the urinary system and male genital organs*. Moch H, Humphrey PA, Reuter VE, Ulbright TM. IARC Press, Lyon, France.
- 10 Atsu N, Eskicorapci S, Uner A, Ekici S, Gungen Y, Erkan I, Uygur MC and Ozen H (2003). A novel surveillance protocol for stage I nonseminomatous germ cell testicular tumours. *BJU Int* 92(1):32-35.

- 11 Nicolai N and Pizzocaro G (1995). A surveillance study of clinical stage I nonseminomatous germ cell tumors of the testis: 10-year followup. *J Urol* 154(3):1045-1049.
- 12 Dunphy CH, Ayala AG, Swanson DA, Ro JY and Logothetis C (1988). Clinical stage I nonseminomatous and mixed germ cell tumors of the testis. A clinicopathologic study of 93 patients on a surveillance protocol after orchiectomy alone. *Cancer* 62(6):1202-1206.
- 13 Read G, Stenning SP, Cullen MH, Parkinson MC, Horwich A, Kaye SB and Cook PA (1992). Medical Research Council prospective study of surveillance for stage I testicular teratoma. Medical Research Council Testicular Tumors Working Party. *J Clin Oncol* 10(11):1762-1768.
- 14 Kamba T, Kamoto T, Okubo K, Teramukai S, Kakehi Y, Matsuda T and Ogawa O (2010). Outcome of different post-orchiectomy management for stage I seminoma: Japanese multi-institutional study including 425 patients. *Int J Urol* 17(12):980-987.
- 15 Mortensen MS, Lauritsen J, Gundgaard MG, Agerbaek M, Holm NV, Christensen IJ, von der Maase H and Daugaard G (2014). A nationwide cohort study of stage I seminoma patients followed on a surveillance program. *Eur Urol* 66(6):1172-1178.
- 16 Yilmaz A, Cheng T, Zhang J and Trpkov K (2013). Testicular hilum and vascular invasion predict advanced clinical stage in nonseminomatous germ cell tumors. *Mod Pathol* 26(4):579-586.
- 17 Berney DM, Algaba F, Amin M, Delahunt B, Comperat E, Epstein JI, Humphrey P, Idrees M, Lopez-Beltran A, Magi-Galluzzi C, Mikuz G, Montironi R, Oliva E, Srigley J, Reuter VE, Trpkov K, Ulbright TM, Varma M, Verrill C, Young RH, Zhou M and Egevad L (2015). Handling and reporting of orchidectomy specimens with testicular cancer: areas of consensus and variation among 25 experts and 225 European pathologists. *Histopathology* 67(3):313-324.
- 18 Edge SE, Byrd DR, Compton CC, Fritz AG, Greene FL and Trotti A (eds) (2010). *AJCC Cancer Staging Manual 7th ed.*, New York, NY.: Springer.
- 19 Amin M.B., Edge, S., Greene, F.L., Byrd, D.R., Brookland, R.K., Washington, M.K., Gershengwald, J.E., Compton, C.C., Hess, K.R., Sullivan, D.C., Jessup, J.M., Brierley, J.D., Gaspar, L.E., Schilsky, R.L., Balch, C.M., Winchester, D.P., Asare, E.A., Madera, M., Gress, D.M., Meyer, L.R. (Eds.) (2017). *AJCC Cancer Staging Manual 8th ed.* Springer, New York.
- 20 Schmoll HJ, Jordan K, Huddart R, Pes MP, Horwich A, Fizazi K and Kataja V (2010). Testicular non-seminoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 21 Suppl 5:v147-154.
- 21 Krege S, Beyer J, Souchon R, Albers P, Albrecht W, Algaba F, Bamberg M, Bodrogi I, Bokemeyer C, Cavallin-Stahl E, Classen J, Clemm C, Cohn-Cedermark G, Culine S, Daugaard G, De Mulder PH, De Santis M, de Wit M, de Wit R, Derigs HG, Dieckmann KP, Dieing A, Droz

- JP, Fenner M, Fizazi K, Flechon A, Fossa SD, del Muro XG, Gauler T, Geczi L, Gerl A, Germa-Lluch JR, Gillissen S, Hartmann JT, Hartmann M, Heidenreich A, Hoeltl W, Horwich A, Huddart R, Jewett M, Joffe J, Jones WG, Kisbenedek L, Klepp O, Kliesch S, Koehrmann KU, Kollmannsberger C, Kuczyk M, Laguna P, Galvis OL, Loy V, Mason MD, Mead GM, Mueller R, Nichols C, Nicolai N, Oliver T, Ondrus D, Oosterhof GO, Ares LP, Pizzocaro G, Pont J, Pottek T, Powles T, Rick O, Rosti G, Salvioni R, Scheiderbauer J, Schmelz HU, Schmidberger H, Schmoll HJ, Schrader M, Sedlmayer F, Skakkebaek NE, Sohaib A, Tjulandin S, Warde P, Weinknecht S, Weissbach L, Wittekind C, Winter E, Wood L and von der Maase H (2008). 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* 53(3):478-496.
- 22 Dry SM and Renshaw AA (1999). Extratesticular extension of germ cell tumors preferentially occurs at the hilum. *Am J Clin Pathol* 111(4):534-538.
- 23 Verrill CL, Yilmaz A, Srigley JR, Amin MB, Comp erat E, Egevad L, Ulbright TM, Tickoo SK, Berney DM, Epstein JI, Members of the ISUP Testicular Tumor Panel. Reporting and staging of testicular germ cell tumors. The International Society of Urological Pathology (ISUP) testicular cancer consultation conference recommendations. *Am J Surg Path* 41(6)e22-e32.
- 24 Ernst DS, Brasher P, Venner PM, Czaykowski P, Moore MJ, Reyno L, Winqvist E, Segal R and Hao D (2005). Compliance and outcome of patients with stage 1 non-seminomatous germ cell tumors (NSGCT) managed with surveillance programs in seven Canadian centres. *Can J Urol* 12(2):2575-2580.
- 25 Heinzlbecker J, Gross-Weege M, Weiss C, Horner C, Trunk MJ, Erben P, Haecker A and Bolenz C (2014). Microvascular invasion of testicular nonseminomatous germ cell tumors: implications of separate evaluation of lymphatic and blood vessels. *J Urol* 192(2):593-599.
- 26 Horwich A, Alsanjari N, A'Hern R, Nicholls J, Dearnaley DP and Fisher C (1992). Surveillance following orchidectomy for stage I testicular seminoma. *Br J Cancer* 65(5):775-778.
- 27 Daugaard G, Gundgaard MG, Mortensen MS, Agerbaek M, Holm NV, Rorth MR, von der Maase H, Jarle Christensen I and Lauritsen J (2015). Surgery After Relapse in Stage I Nonseminomatous Testicular Cancer. *J Clin Oncol* 33(20):2322.
- 28 Kollmannsberger C, Tandstad T, Bedard PL, Cohn-Cedermark G, Chung PW, Jewett MA, Powles T, Warde PR, Daneshmand S, Protheroe A, Tyldesley S, Black PC, Chi K, So AI, Moore MJ and Nichols CR (2015). Patterns of relapse in patients with clinical stage I testicular cancer managed with active surveillance. *J Clin Oncol* 33(1):51-57.
- 29 Fossa SD, Jacobsen AB, Aass N, Heilo A, Stenwig AE, Kummen O, Johannessen NB, Waaler G, Ogreid P, Borge L and et al. (1994). How safe is surveillance in patients with histologically low-risk non-seminomatous testicular cancer in a geographically extended country with limited computerised tomographic resources? *Br J Cancer* 70(6):1156-1160.

- 30 Colls BM, Harvey VJ, Skelton L, Frampton CM, Thompson PI, Bennett M, Perez DJ, Dady PJ, Forgeson GV and Kennedy IC (1999). Late results of surveillance of clinical stage I nonseminoma germ cell testicular tumours: 17 years' experience in a national study in New Zealand. *BJU Int* 83(1):76-82.
- 31 Alexandre J, Fizazi K, Mahe C, Culine S, Droz JP, Theodore C and Terrier-Lacombe MJ (2001). Stage I non-seminomatous germ-cell tumours of the testis: identification of a subgroup of patients with a very low risk of relapse. *Eur J Cancer* 37(5):576-582.
- 32 Wishnow KI, Johnson DE, Swanson DA, Tenney DM, Babaian RJ, Dunphy CH, Ayala AG, Ro JY and von Eschenbach AC (1989). Identifying patients with low-risk clinical stage I nonseminomatous testicular tumors who should be treated by surveillance. *Urology* 34(6):339-343.
- 33 Rutgers JL and Scully RE (1987). Pathology of the testis in intersex syndromes. *Semin Diagn Pathol* 4(4):275-291.
- 34 Wallace TM and Levin HS (1990). Mixed gonadal dysgenesis. A review of 15 patients reporting single cases of malignant intratubular germ cell neoplasia of the testis, endometrial adenocarcinoma, and a complex vascular anomaly. *Arch Pathol Lab Med* 114(7):679-688.
- 35 Ulbright TM, Tickoo SK, Berney DM and Srigley JR (2014). Best practices recommendations in the application of immunohistochemistry in testicular tumors: report from the International Society of Urological Pathology consensus conference. *Am J Surg Pathol* 38(8):e50-59.
- 36 Zhang C, Berney DM, Hirsch MS, Cheng L and Ulbright TM (2013). Evidence supporting the existence of benign teratomas of the postpubertal testis: a clinical, histopathologic, and molecular genetic analysis of 25 cases. *Am J Surg Pathol* 37(6):827-835.