

Âmbito

O conjunto de dados foi desenvolvido para a elaboração de relatórios de amostras retroperitoneais e outras amostras de linfadenectomia, bem como amostras de excisão de metástases viscerais de doentes com tumores malignos do testículo. O protocolo aplica-se a todos os tumores malignos das células germinativas e do estroma do cordão sexual do testículo. Os tumores paratesticulares estão excluídos.

Nota 1 — Informações clínicas (recomendado)

Razão/suporte baseado em evidências

As linfadenectomias retroperitoneais (RPLND — retroperitoneal lymphadenectomies) podem ser realizadas no momento do diagnóstico de um tumor testicular ou após quimioterapia, o que afetará as alterações patológicas que se poderiam observar. Apesar de a maioria das excisões ocorrer devido a tumores das células germinativas, são também ocasionalmente realizadas excisões profiláticas primárias devido a tumores malignos do estroma do cordão sexual.¹

 [Retroceder](#)

Nota 2 — Marcadores tumorais séricos pré-intervenção (recomendado)

Razão/suporte baseado em evidências

Os estudos dos marcadores séricos desempenham um importante papel no tratamento clínico de doentes com tumores testiculares das células germinativas e na monitorização da doença recorrente.²⁻⁴ A maioria dos doentes que é submetida a RPLND pós-quimioterapia terá marcadores negativos após orquiectomia, uma vez que os doentes que têm marcadores positivos serão tratados com mais quimioterapia ou radioterapia. A ocorrência de níveis séricos elevados de alfa-fetoproteína (AFP) ou da subunidade beta da gonadotrofina coriónica humana (b-hCG) pode indicar a necessidade de cortes de tecido adicionais de determinadas amostras se os resultados iniciais não corresponderem a tais elevações.

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

Um prefixo “y” indica aqueles casos em que a classificação é realizada durante ou após terapêutica multimodal inicial (ou seja, quimioterapia, radioterapia ou ambas).

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
- Lactato desidrogenase (LDH)

↑ Retroceder

Nota 3 — Amostras submetidas (obrigatório)

Razão/suporte baseado em evidências

O tipo de cirurgia retroperitoneal realizado depende do testículo que é afetado pelo tumor, sendo possíveis várias abordagens cirúrgicas diferentes. Apesar de haver exceções, os tumores do lado direito metastizam primeiro para os gânglios linfáticos interaortocavais seguidos pelos gânglios linfáticos pré-cavais e paracavais. Os tumores testiculares do lado esquerdo metastizam para as áreas para-aórtica e pré-aórtica. O envolvimento contralateral é mais frequente em tumores situados no lado direito, bem como em doença volumosa. A prática da submissão de amostras tem bastantes diferenças, mas, frequentemente, os cirurgiões irão ressecar locais ganglionares separados e colocá-los em recipientes separados.

Após a quimioterapia, é prática comum excisar outros locais com doença remanescente, além das RPLND, que devem ser identificados.

↑ Retroceder

Nota 4 — Tamanho das maiores metástases ganglionares (obrigatório)

Razão/suporte baseado em evidências

Foi demonstrado em vários estudos que o tamanho dos gânglios retroperitoneais está associado à presença de tumor (teratoma e também de elementos malignos viáveis). Quando existe confluência dos nódulos, pode ser difícil medir o tamanho ganglionar. Sugerimos que quando não for possível identificar prontamente nódulos separados, seja recolhido macroscopicamente o maior diâmetro do tumor global.^{5,6} As outras duas dimensões são recomendadas.

↑ Retroceder

Nota 5 — Legenda de identificação de blocos (recomendado)

Razão/suporte baseado em evidências

A origem/designação de todos os blocos de tecido deve ser registada, 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 abrangente é fundamental para massas residuais, porque a identificação mesmo de uma pequena área de um subtipo diferente pode alterar o tratamento do doente e ter influência no prognóstico. Apesar de a recomendação de um bloco por centímetro de tumor ser habitual, podem ser necessários mais de modo a representar adequadamente todas as áreas macroscopicamente diferentes do tumor. O número de gânglios colhido demonstrou ter impacto no prognóstico.^{7,8}

Os blocos de tecido são seleccionados para representar:

- todas as áreas de gânglio(s) positivo(s) com aspetos macroscópicos diferentes (sólidos, quísticos, pálidos ou hemorrágicos);
- a distância mínima do tumor até à margem de ressecção mais próxima (que pode

- ser corada);
- todos os gânglios linfáticos macroscopicamente negativos para pesquisa de doença micrometastática;
- número total de gânglios linfáticos ressecados.

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

 **Retroceder**

Nota 6 — Tipo histológico do tumor (obrigatório)

Razão/suporte baseado em evidências

Em conformidade com o conjunto de dados para amostras de orquidectomia, deve utilizar-se a classificação da Organização Mundial de Saúde (OMS) de 2016 para tumores testiculares.⁹

RPLND antes do tratamento

O tipo de tumor identificado numa RPLND é uma informação crucial para determinar o tratamento posterior. O tumor na RPLND pré-quimioterapia (também designado por RPLND primária) demonstra, em geral (mas não sempre), achados similares aos da amostra de orquidectomia. Em contexto de tumores primários, o estadiamento patológico “N” é mais frequentemente utilizado para determinar a necessidade de quimioterapia adjuvante em que os estádios pN0 e pN1 levam à vigilância e os pN2 e pN3 (raros) levam a quimioterapia adjuvante.

RPLND após o tratamento

Após a quimioterapia, e sobretudo em recaídas tardias, a patologia pode ser substancialmente diferente da observada na RPLND primária.¹⁰ Em termos gerais, após quimioterapia, 40% a 50% dos tumores das células germinativas mostram necrose pura sem observação de tecido viável. Mais 40% apresentam teratoma, enquanto os restantes 10% apresentam uma mistura de elementos de células germinativas “malignas”, como carcinoma embrionário, ou tumor do saco vitelino, e um número reduzido pode apresentar transformação somática. As metástases teratomatosas puras são geralmente tratadas por excisão cirúrgica isoladamente, enquanto doentes que tenham outros componentes de tumores das células germinativas residuais são habitualmente tratados com quimioterapia adicional. Por vezes, também se encontram durante a cirurgia tumores do estroma do cordão sexual metastáticos.¹ Mesmo o tipo de tumor observado influencia substancialmente o prognóstico e tem implicações terapêuticas¹¹ em que, por exemplo, determinadas variantes são associadas a um bom desfecho¹², enquanto outras são associadas a uma evolução intermédia¹³ ou mais agressiva.¹⁴ O diagnóstico destas variantes pode ser desafiante e exigir consulta com um especialista. A percentagem de “células malignas viáveis” também demonstrou ser um fator determinante do prognóstico em vários estudos.¹⁵⁻¹⁸ 10% é o valor-limiar (“cut-off”) mais frequentemente utilizado para determinar a necessidade de tratamento posterior.

No caso de massas residuais pós-quimioterapia, sobretudo na ausência de um diagnóstico na biopsia anterior ao tratamento, é muitas vezes útil examinar áreas de necrose, como “linhas

fantasma” do tumor, que permanecem muitas vezes e permitem a distinção entre seminoma e tumor das células germinativas não seminomatosos. A apresentação em relatório do número e da localização dos gânglios linfáticos envolvidos por necrose, fibrose, reação xantomatosa e fibroxantomatosa é importante para que o médico responsável pelo tratamento avalie a extensão e a distribuição do tumor em diferentes gânglios linfáticos. Existem evidências de que a fibrose representa frequentemente estroma neoplásico com origem em teratoma ou tumor do saco vitelino. As células fusiformes nas áreas de fibrose são muitas vezes reativas à citoqueratina e exibem perda de alelos (85%) e anomalias 12p (33%) características de tumores das células germinativas. A reação xantomatosa e fibroxantomatosa pode, por vezes, constituir um desafio para o diagnóstico, sendo a coloração imuno-histoquímica para avaliação do tumor residual considerada necessária em casos ocasionais. É importante reconhecer que tumores malignos viáveis residuais (carcinoma embrionário, tumor do saco vitelino, seminoma clássico ou coriocarcinoma) podem levar à necessidade de mais quimioterapia, pelo que é importante que sejam apresentados apenas elementos viáveis juntamente com a percentagem de tumor viável e não de tumor semiviável ou não viável. A necrose e o teratoma pós-quimioterapia não desencadeiam, em geral, a necessidade de mais terapêutica, a não ser que a situação clínica requeira o contrário. No caso do tumor trofoblástico quístico (CTT — cystic trophoblastic tumour), deve ser fornecida uma nota explicativa para alertar os médicos contra a necessidade de mais quimioterapia. Embora os dados para este tumor sejam limitados, o maior estudo de 15 doentes demonstrou que 11 não tiveram recorrência, três demonstraram recorrência tardia de tumor do saco vitelino possivelmente não relacionado e um doente com recorrência, que tinha aumento da hCG, apresentava massas residuais não ressecadas.¹² No caso da RPLND pós-quimioterapia, pode ser desejável impregnar mais do que uma amostra com parafina se se verificar que contém necrose ou tumor não viável, de modo a excluir pequenos focos de tumor viável.

Os tumores somáticos malignos secundários são raros e difíceis de diagnosticar. O tumor consiste tipicamente numa população pura de células mesenquimatosas ou epiteliais atípicas e ocupa, pelo menos, um campo de baixa ampliação (objetiva 4x, 5 mm de diâmetro).⁹ Os sarcomas são o tipo mais frequente, apesar de alguns tumores semelhantes a sarcoma pós-quimioterapia poderem ser tumores do saco vitelino sarcomatoides.¹⁹ O tumor neuroectodérmico primitivo (PNET — primitive ectodermal tumour) é outro tumor maligno de tipo somático relativamente frequente que tem um comportamento agressivo.^{20,21} A maioria dos carcinomas corresponde a adenocarcinomas, normalmente de tipo não especificado de outra forma (NOS — Not Otherwise Specified). Por vezes, os doentes podem desenvolver nefroblastoma.²²

Um tumor somático maligno numa metástase aumenta a probabilidade de morte devido à doença, sendo a ressecção cirúrgica o tratamento ideal, se o tumor for localizado.¹⁴ Os doentes normalmente respondem mal ao tratamento de tumores malignos das células germinativas convencionais.²³ Alguns tumores somáticos malignos podem responder a quimioterapia específica que seja eficaz para o subtipo específico, daí a importância da subtipagem exata da transformação somática.

Classificação de tumores do testículo e do tecido paratesticular da OMS^{a9}

Descritor	Códigos ICD-0
Tumores das células germinativas derivados de neoplasia das células germinativas in situ (GCNIS)	
<i>Neoplasia das células germinativas não invasiva</i>	
Neoplasia das células germinativas <i>in situ</i>	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 sinciciotrofoblasto	
<i>Tumores das células germinativas não seminomatosos</i>	
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 epitelióide	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
Tumores das células germinativas não relacionados com neoplasia das células germinativas in situ	
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
Tumores do estroma do cordão sexual	
<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

Descritor	Códigos ICD-0
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 sexual-estroma não classificado	8591/1
Tumor contendo células germinativas e elementos do cordão sexual-estroma	
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

 **Retroceder**

Nota 7 — Estado da margem (obrigatório)

Razão/suporte baseado em evidências

A ressecção completa de elementos de células germinativas “malignos” viáveis é um importante fator de prognóstico na RPLND, pelo que é um elemento obrigatório. É, por conseguinte, importante comunicar com o cirurgião para assegurar que todas as margens são margens verdadeiras, sobretudo quando são removidos gânglios linfáticos/tecido adjacente individualmente. A utilização de suturas de marcação pode ser útil nestas circunstâncias para indicar orientação.^{17,18,24-26}

 **Retroceder**

Nota 8 — Extensão extraganglionar (obrigatório)

Razão/suporte baseado em evidências

A deteção da extensão extraganglionar da doença foi estudada em várias publicações e, apesar de algumas terem demonstrado que era indicador de mau prognóstico, pode não ser significativa de forma independente de outros parâmetros de prognóstico, como o tamanho do tumor, a excisão completa e o tipo de tumor. Contudo, no estadiamento da TNM, aumenta o estágio de pN1 para pN2 e é utilizada como um ponto limiar (“cut-off”) para a decisão sobre quimioterapia posterior.^{27,28}

 **Retroceder**

Nota 9 — Estadiamento patológico (obrigatório)

Razão/suporte baseado em evidências

Este conjunto de dados inclui as definições da classificação TNM da American Joint Committee on Cancer (AJCC — Comissão Americana Conjunta sobre Cancro) 8.ª edição.²⁹ Em algumas zonas, a implementação da TNM da AJCC 8.ª edição foi adiada até janeiro de 2018. Neste período, as classificações da 7.ª edição da AJCC³⁰ ou a 7.ª edição da UICC³¹ podem ser úteis. Apesar de existirem diferenças significativas entre as 8.ªs edições da AJCC e da UICC em relação a tumores testiculares primários, não existem diferenças nas ressecções de metástases pré ou pós-tratamento.

Estes elementos obrigatórios dependerão da natureza das amostras ressecadas. Apesar de a maioria das ressecções pós-quimioterapia serem de grupos de gânglios linfáticos, normalmente no retroperitонеu, existem ressecções ocasionais de outras amostras pós-quimioterapia dos pulmões, cérebro, fígado ou outros locais. A maioria, mas não todas, destas amostras será de um teratoma ou apresentará necrose. Todos os locais não linfoides devem ser classificados em “M”.

Um método alternativo de estadiamento que pode ser utilizado é o método do Royal Marsden (ver abaixo), que tem sido sugerido em alguns estudos como sendo mais importante para o prognóstico e útil na orientação de terapêutica posterior do que a classificação TNM; é fornecido abaixo, uma vez que tal é pedido por alguns centros oncológicos.³⁰⁻³²

Descritores da TNM8 para RPLND e outras ressecções metastáticas de neoplasias testiculares primárias²⁹

Gânglios linfáticos regionais (pN)

Os gânglios linfáticos regionais são os para-aórticos abdominais (peri-aórticos), pré-aórticos, interaortocavais, pré-cavais, paracavais, retrocavais e retroaórticos. Os gânglios linfáticos ao longo da veia espermática devem ser considerados regionais.

A lateralidade não influencia a classificação “N”.

Os gânglios linfáticos intrapélvicos e inguinais são considerados regionais após cirurgia escrotal ou inguinal.

pNx Não é possível avaliar gânglios linfáticos regionais.

pN0 Sem metástases nos gânglios linfáticos regionais.

pN1 Metástases com uma massa em gânglio linfático de 2 cm ou menor na sua dimensão maior e com cinco ou menos gânglios linfáticos positivos, nenhuma das quais maior do que 2 cm na sua dimensão maior.

pN2 Metástases com uma massa em gânglio linfático maior do que 2 cm, mas não superior a 5 cm na dimensão maior; ou mais do que cinco gânglios linfáticos positivos, nenhum dos quais com tamanho superior a 5 cm ou evidências de extensão extraganglionar do tumor.

pN3 Metástases com massa em gânglio linfático maior do que 5 cm na dimensão maior.

Metástases distantes (pM) (se ressecadas)

Sem metástases distantes

pM1 Metástases distantes.

pM1a Metástases ganglionares não retroperitoneais ou pulmonares.

pM1b Metástases viscerais não pulmonares.

Um prefixo “y” indica aqueles casos em que a classificação é realizada durante ou após terapêutica multimodal inicial (ou seja, quimioterapia, radioterapia ou ambas).

Sistema de estadiamento do Royal Marsden modificado

Estádio I	Tumor confinado ao testículo
Estádio II	Envolvimento de gânglios linfáticos infradiafragmáticos IIA a dimensão maior dos gânglios envolvidos é inferior a 2 cm IIB a dimensão maior dos gânglios envolvidos é igual ou superior a 2 cm, mas inferior a 5 cm IIC a dimensão maior dos gânglios envolvidos é igual ou superior a 5 cm, mas inferior a 10 cm IID a dimensão maior dos gânglios envolvidos é igual ou superior a 10 cm
Estádio III	Envolvimento supraclavicular ou mediastínico
Estádio IV	Metástases extraganglionares

 **Retroceder**

Referências

- 1 Hendry J, Fraser S, White J, Rajan P and Hendry DS (2015). Retroperitoneal lymph node dissection (RPLND) for malignant phenotype Leydig cell tumours of the testis: a 10-year experience. *Springerplus* 4:20.
- 2 Stephenson AJ, Bosl GJ, Motzer RJ, Kattan MW, Stasi J, Bajorin DF and Sheinfeld J (2005). Retroperitoneal lymph node dissection for nonseminomatous germ cell testicular cancer: impact of patient selection factors on outcome. *J Clin Oncol* 23(12):2781-2788.
- 3 Choueiri TK, Stephenson AJ, Gilligan T and Klein EA (2007). Management of clinical stage I nonseminomatous germ cell testicular cancer. *Urol Clin North Am* 34(2):137-148; abstract viii.
- 4 Donohue JP, Thornhill JA, Foster RS, Rowland RG and Bihle R (1995). Clinical stage B non-seminomatous germ cell testis cancer: the Indiana University experience (1965-1989) using routine primary retroperitoneal lymph node dissection. *Eur J Cancer* 31a(10):1599-1604.
- 5 Hudolin T, Kastelan Z, Knezevic N, Goluzza E, Tomas D and Coric M (2012). Correlation between retroperitoneal lymph node size and presence of metastases in nonseminomatous germ cell tumors. *Int J Surg Pathol* 20(1):15-18.

- 6 Spiess PE, Brown GA, Pisters LL, Liu P, Tu SM, Evans JG, Kamat AM, Black P and Tannir NM (2006). Viable malignant germ cell tumor in the postchemotherapy retroperitoneal lymph node dissection specimen: can it be predicted using clinical parameters? *Cancer* 107(7):1503-1510.
- 7 Carver BS, Cronin AM, Eggener S, Savage CJ, Motzer RJ, Bajorin D, Bosl GJ and Sheinfeld J (2010). The total number of retroperitoneal lymph nodes resected impacts clinical outcome after chemotherapy for metastatic testicular cancer. *Urology* 75(6):1431-1435.
- 8 Nayan M, Jewett MA, Sweet J, Anson-Cartwright L, Bedard PL, Moore M, Chung P, Warde P and Hamilton RJ (2015). Lymph Node Yield in Primary Retroperitoneal Lymph Node Dissection for Nonseminoma Germ Cell Tumors. *J Urol* 194(2):386-391.
- 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 Daneshmand S, Albers P, Fossa SD, Heidenreich A, Kollmannsberger C, Krege S, Nichols C, Oldenburg J and Wood L (2012). Contemporary management of postchemotherapy testis cancer. *Eur Urol* 62(5):867-876.
- 11 Riggs SB, Burgess EF, Gaston KE, Merwarth CA and Raghavan D (2014). Postchemotherapy surgery for germ cell tumors--what have we learned in 35 years? *Oncologist* 19(5):498-506.
- 12 Ulbright TM, Henley JD, Cummings OW, Foster RS and Cheng L (2004). Cystic trophoblastic tumor: a nonaggressive lesion in postchemotherapy resections of patients with testicular germ cell tumors. *Am J Surg Pathol* 28(9):1212-1216.
- 13 Howitt BE, Magers MJ, Rice KR, Cole CD and Ulbright TM (2015). Many postchemotherapy sarcomatous tumors in patients with testicular germ cell tumors are sarcomatoid yolk sac tumors: a study of 33 cases. *Am J Surg Pathol* 39(2):251-259.
- 14 Rice KR, Magers MJ, Beck SD, Cary KC, Einhorn LH, Ulbright TM and Foster RS (2014). Management of germ cell tumors with somatic type malignancy: pathological features, prognostic factors and survival outcomes. *J Urol* 192(5):1403-1409.
- 15 Berney DM, Shamash J, Hendry WF, Arora A, Jordan S and Oliver RT (2001). Prediction of relapse after lymph node dissection for germ cell tumours: can salvage chemotherapy be avoided? *Br J Cancer* 84(3):340-343.
- 16 Fox EP, Weathers TD, Williams SD, Loehrer PJ, Ulbright TM, Donohue JP and Einhorn LH (1993). Outcome analysis for patients with persistent nonteratomatous germ cell tumor in postchemotherapy retroperitoneal lymph node dissections. *J Clin Oncol* 11(7):1294-1299.

- 17 Fizazi K, Tjulandin S, Salvioni R, Germa-Lluch JR, Bouzy J, Ragan D, Bokemeyer C, Gerl A, Flechon A, de Bono JS, Stenning S, Horwich A, Pont J, Albers P, De Giorgi U, Bower M, Bulanov A, Pizzocaro G, Aparicio J, Nichols CR, Theodore C, Hartmann JT, Schmoll HJ, Kaye SB, Culine S, Droz JP and Mahe C (2001). Viable malignant cells after primary chemotherapy for disseminated nonseminomatous germ cell tumors: prognostic factors and role of postsurgery chemotherapy--results from an international study group. *J Clin Oncol* 19(10):2647-2657.
- 18 Fizazi K, Oldenburg J, Dunant A, Chen I, Salvioni R, Hartmann JT, De Santis M, Daugaard G, Flechon A, de Giorgi U, Tjulandin S, Schmoll HJ, Bouzy J, Fossa SD and Fromont G (2008). Assessing prognosis and optimizing treatment in patients with postchemotherapy viable nonseminomatous germ-cell tumors (NSGCT): results of the sCR2 international study. *Ann Oncol* 19(2):259-264.
- 19 Magers MJ, Kao CS, Cole CD, Rice KR, Foster RS, Einhorn LH and Ulbright TM (2014). "Somatic-type" malignancies arising from testicular germ cell tumors: a clinicopathologic study of 124 cases with emphasis on glandular tumors supporting frequent yolk sac tumor origin. *Am J Surg Pathol* 38(10):1396-1409.
- 20 Michael H, Hull MT, Ulbright TM, Foster RS and Miller KD (1997). Primitive neuroectodermal tumors arising in testicular germ cell neoplasms. *Am J Surg Pathol* 21(8):896-904.
- 21 Giannatempo P, Pond GR, Sonpavde G, Albany C, Lorient Y, Sweeney CJ, Salvioni R, Colecchia M, Nicolai N, Raggi D, Rice KR, Flack CK, El Mouallem NR, Feldman H, Fizazi K, Einhorn LH, Foster RS, Necchi A and Cary C (2016). Treatment and Clinical Outcomes of Patients with Teratoma with Somatic-Type Malignant Transformation: An International Collaboration. *J Urol* 196(1):95-100.
- 22 Michael H, Hull MT, Foster RS, Sweeney CJ and Ulbright TM (1998). Nephroblastoma-like tumors in patients with testicular germ cell tumors. *Am J Surg Pathol* 22(9):1107-1114.
- 23 Motzer RJ, Amsterdam A, Prieto V, Sheinfeld J, Murty VV, Mazumdar M, Bosl GJ, Chaganti RS and Reuter VE (1998). Teratoma with malignant transformation: diverse malignant histologies arising in men with germ cell tumors. *J Urol* 159(1):133-138.
- 24 Hendry WF, Norman AR, Dearnaley DP, Fisher C, Nicholls J, Huddart RA and Horwich A (2002). Metastatic nonseminomatous germ cell tumors of the testis: results of elective and salvage surgery for patients with residual retroperitoneal masses. *Cancer* 94(6):1668-1676.
- 25 Heidenreich A, Ohlmann C, Hegele A and Beyer J (2005). Repeat retroperitoneal lymphadenectomy in advanced testicular cancer. *Eur Urol* 47(1):64-71.
- 26 McKiernan JM, Motzer RJ, Bajorin DF, Bacik J, Bosl GJ and Sheinfeld J (2003). Reoperative retroperitoneal surgery for nonseminomatous germ cell tumor: clinical presentation, patterns of recurrence, and outcome. *Urology* 62(4):732-736.

- 27 Al-Ahmadie HA, Carver BS, Cronin AM, Olgac S, Tickoo SK, Fine SW, Gopalan A, Stasi J, Rabbani F, Bosl GJ, Sheinfeld J and Reuter VE (2013). Primary retroperitoneal lymph node dissection in low-stage testicular germ cell tumors: a detailed pathologic study with clinical outcome analysis with special emphasis on patients who did not receive adjuvant therapy. *Urology* 82(6):1341-1346.
- 28 Beck SD, Cheng L, Bihrlé R, Donohue JP and Foster RS (2007). Does the presence of extranodal extension in pathological stage B1 nonseminomatous germ cell tumor necessitate adjuvant chemotherapy? *J Urol* 177(3):944-946.
- 29 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.
- 30 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.
- 31 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.
- 32 Thomas G, Jones W, VanOosterom A and Kawai T (1990). Consensus statement on the investigation and management of testicular seminoma 1989. *Prog Clin Biol Res* 357:285-294.