

Первичная зрелая тератома яичка: клинические, морфологические и иммуногистохимические факторы прогноза

К. Ольман, А. Хайденрайх

Подразделение онкоурологии, отделение урологии Университета Кельна, Германия

PRIMARY MATURE TERATOMA OF THE TESTIS: CLINICAL, MORPHOLOGICAL, AND IMMUNOHISTOCHEMICAL PREDICTORS

K. Olman, A. Keinderreich

Subdivision of Urological Oncology, Department of Urology, University of Cologne, Germany

The clinical, pathomorphological, and immunohistochemical (p53, MIB-1, bcl-2, and cathepsin D) parameters were retrospectively analyzed to determine the molecular markers associated with the progression of a mature teratoma (MT) of the testis is presented.

Subjects and methods. Sixty-nine patients with pure primary MT of the testis were retrospectively selected. In all 69 cases, archival tumor blocks were accessible to histological re-evaluation. Fifty 55 (80%) patients with an early-stage tumorous process, including 44 patients with Stages I and II with IIA/B stage, had undergone radical orchiectomy, followed by retroperitoneal lymphadenectomy (RPLAE). Fourteen (20%) patients with a disseminated tumor received induction multidrug therapy (MDT), followed by residual tumor resection.

Results. The detection rates of metastases to the retroperitoneal lymph nodes were 14 and 73% in Stages I and IIA/B, retrospectively. The morphological diagnosis of pure MT was verified in all cases. However, 22 (79%) out of 28 patients with testicular metastases were found to have scars and calcification of the parenchyma; 6 patients had microscopic foci of a germ-cell tumor. In all, metastases were detected in 41% of patients. The mean follow-up was 92 (range 8–252) months. No recurrence developed in patients with Stage I; 5 patients with disseminated tumor had recurrences after RPLAE and 5 (7.3%) patients died from progressive cancer. The expression of p53, MIB-1, and cathepsin D in MT was low with an insignificant difference in different stages of the disease.

Conclusion. The molecular markers are of no clinical value in estimating the metastatic potential of MT. Additional serial paraffin sections should be made in all cases of pure MT. RPLAE should be performed when scar tissue or germ-cell tumor elements are found in the testis; a follow-up is indicated in other cases. If it is impossible to make additional serial paraffin sections, nerve-sparing RPLAE is the method of choice.

Введение

Первичная зрелая тератома (ЗТ) — редкая несеминозная герминоклеточная опухоль, составляющая приблизительно 4–6% от всех опухолей яичка [1]. Учитывая, что в I клинической стадии опухоль преимущественно состоит из элементов тератомы и риск наличия субклинических метастазов в забрюшинных лимфоузлах невелик [2–6], чистая ЗТ считалась идеальной опухолью для динамического наблюдения после орхиэктомии. Однако из-за редкой встречаемости чистой ЗТ яичка и небольшого клинического опыта [7–10] нет единого мнения по поводу оптимального лечения при I или IIА клинических стадиях.

Принимая во внимание, что к моменту установления диагноза у 27–46% больных чистой ЗТ выявляются метастазы, а при I клинической стадии в 20% случаев имеются микрометастазы в забрюшинных лимфоузлах, следует критически пересмотреть рекомендуемую стратегию наблюдения [7–10].

Для оценки метастатического потенциала несеминозных герминоклеточных опухолей яичка в I клинической стадии был проведен ряд исследований иммуногистохимической экспрессии различ-

ных молекулярных маркеров (p53, bcl-2, MIB-1, катепсин D, e-cadherin) [11, 12]. В настоящее время только MIB-1 является молекулярным маркером, позволяющим оценить риск при I клинической стадии несеминозного рака яичка [13]. Однако исследований, оценивающих молекулярные маркеры при различных клинических стадиях первичной ЗТ, не проводилось.

Целью нашего исследования явились ретроспективная оценка частоты обнаружения метастазов при ЗТ яичка и выявление факторов прогноза, связанных с метастазированием, что позволило бы выбрать индивидуальную терапевтическую тактику.

Материалы и методы

В базе данных клиники было выявлено 69 пациентов с чистой ЗТ яичка, что составило 4,5% от всех больных герминоклеточными опухолями яичка.

Для установления распространенности процесса выполняли рентгенографию грудной клетки, компьютерную томографию (КТ) грудной клетки и брюшной полости, определяли уровень α -фетопротеина (АФП), β -хорионического гонадотропина (β -хГТ) и лактатдегидрогеназы в крови до и после высокой орхиэктомии.

В I клинической стадии с нормальным уровнем опухолевых маркеров после высокой орхиэктомии было 44 (63,7%) пациента; в ПА/В клинических стадиях и с распространенным заболеванием было 11 (15,9%) и 14 (20,4%) больных соответственно. Все больные с клиническими стадиями ПА/В были с нормальным уровнем опухолевых маркеров и имели благоприятный прогноз в соответствии с классификацией International Germ Cell Cancer Consensus Group (IGCCCG). Среди больных с распространенным раком яичка у 5 уровень маркеров был нормальным и у 9 — повышенным. Уровень АФП был повышен у 5 пациентов и колебался от 51 до 265 нг/мл, уровень β -хГТ был повышен у 4 больных и колебался от 25 до 453 МЕ/мл. В соответствии с классификацией IGCCCG все больные относились к группе с благоприятным прогнозом.

При I—IV стадиях рака выполняли забрюшинную лимфаденэктомию (ЗЛАЭ). При обнаружении в удаленных лимфоузлах метастазов иной гистологической структуры, чем ЗТ, проводили 2 курса химиотерапии по схеме РЕВ; в случае метастазов ЗТ тактика была выжидательной. Больные с забрюшинными метастазами большого объема или системным заболеванием получали 3—4 курса индукционной полихимиотерапии (ПХТ) по схеме РЕВ с последующей ЗЛАЭ в случае обнаружения остаточной опухоли. Для оценки эффективности лечения после двух курсов ПХТ выполняли КТ брюшной полости. При уменьшении опухоли проводили еще 1—2 курса ПХТ; при отсутствии эффекта или увеличении опухоли выполняли немедленную ЗЛАЭ.

Для оценки потенциальных факторов прогноза, способных предсказать наличие метастазов при чистой ЗТ яичка, были исследованы парафиновые блоки препаратов после орхиэктомии. Отмечалось наличие микроскопических фокусов других несеминомных элементов рака, рубцовой ткани, кальцинатов, характерных для «сожженной» опухоли или сосудистой инвазии. В дополнение к окраске гематоксилином и эозином во всех случаях выполняли им-

муногистохимическое окрашивание на β -хГТ, плацентарную щелочную фосфатазу и АФП.

В 61 случае парафиновые блоки были доступны для дальнейшего иммуногистохимического окрашивания. Был выполнен гистологический пересмотр микропрепаратов, окрашенных гематоксилином и эозином. После пересмотра выбирали наиболее репрезентативный архивный блок для иммуногистохимического окрашивания на p53, bcl-2, Ki-67 и катепсин D.

Выбранный парафиновый блок материала от каждого пациента нарезали по 4 нм и фиксировали на предметных стеклах стандартным способом. Иммуногистохимическое окрашивание на p53, bcl-2, Ki-67 и катепсин D выполняли по ранее описанной методике [12].

Были выделены следующие градации иммуногистохимической экспрессии: 1+ — 1—25%, 2+ — 26—50%, 3+ — 51—75% и 4+ — 76—100% положительного окрашивания опухолевых клеток.

Статистический анализ выполняли с использованием однофакторных и многофакторных моделей регрессии.

Результаты

В общей сложности у 55 (80%) больных выявлена опухоль в ранней стадии (I стадия — у 44 пациентов, ПА/В стадии — у 11). Им были выполнены высокая орхиэктомия и первичная нервосберегающая ЗЛАЭ (НСЗЛАЭ). Частота выявления метастазов составила 14 и 73% при I и ПА/В стадиях, соответственно (табл. 1). У 14 (20%) больных был выявлен распространенный рак, им проводили индукционную ПХТ с последующей резекцией остаточной опухоли. Гистологическое исследование удаленных лимфатических узлов при I клинической стадии выявило ЗТ, эмбриональный рак и тератокарциному (табл. 2). В удаленных лимфатических узлах при клинической стадии ПА/В были обнаружены ЗТ, эмбриональный рак и семинома (см. табл. 2). У 2/3 пациентов с патологической стадией ПА/В в удаленных лимфатических узлах была найдена только ЗТ.

У всех 14 пациентов с распространенным опухолевым процессом была выполнена резекция остаточной опухоли после индукционной ПХТ. Некроз/фиброз был выявлен только у 5 (36%) пациентов, тогда как у 7 (50%) и 2 (14%) больных обнаружены ЗТ и жизнеспособный рак соответственно. При КТ после двух или четырех курсов химиотерапии ни у одного из неответивших на лечение больных не наблюдалось синдрома растущей тератомы.

Таблица 1. Клиническая стадия при поступлении

Клиническая стадия	Число больных	
	абс.	%
I	44	64
ПА/В	11	16
ПС—III	14	20
Забрюшинные лимфоузлы	8	12,5
Печень/легкие	5	7,8
Головной мозг	1	1,6

Таблица 2. Результаты гистологического исследования пораженных лимфоузлов после первичной ЗЛАЭ при клинических стадиях I и IIA/B

Стадия	абс.	pN+	%	Гистология	абс.	Частота	%
I (n=44)	6	14		ЗТ	4	66	
				Эмбриональный рак	1	17	
				Тератокарцинома	1	17	
IIA/B (n=11)	8	73		ЗТ	5	62,5	
				Эмбриональный рак	2	25	
				Семинома	1	12,5	

Архивные парафиновые блоки опухоли всех больных были доступны и во всех случаях выполнены пересмотр препаратов и дополнительные срезы блоков. У всех больных был подтвержден гистологический диагноз ЗТ. Однако у 22 (79%) из 28 больных с метастатической опухолью выявлена рубцовая ткань или кальцинаты в прилежащей паренхиме яичка; у 6 больных выявлены микроочаги гермино-клеточного рака. Из 44 пациентов с заболеванием в I клинической стадии патологически I стадия подтвердилась у 6 (14%). У 4/6 (66%) больных выявлялась рубцовая ткань или микрокальцинаты в прилежащей паренхиме яичка. Из оставшихся 38 пациентов с I патологической стадией у 35 (92,1%) не отмечалось рубцов или микрокальцинатов, но у трех больных были эти находки без признаков метастазов в лимфоузлах или прогрессирования в отдаленные сроки наблюдения. В целом метастазы выявлены у 41% пациентов с чистой ЗТ яичка.

Иммуногистохимическая экспрессия маркеров при разных клинических стадиях существенно не различалась (табл. 3). Экспрессия p53, bcl-2, катепсина D и Ki-67 в нетератомных элементах не отличалась от описанной в предыдущих исследованиях, проведенных нами и другими авторами [11, 12].

Среднее время наблюдения составило 92 мес (8—252 мес). Ни у одного из больных с I клинической стадией не выявлено рецидива, у 5 (7,3%) пациентов с распространенным опухолевым процессом после ЗЛАЭ развился рецидив заболевания в забрюшинных лимфоузлах выше ворот почки (2 пациента) или отдаленные метастазы в печени, легких, надключичных лимфатических узлах (3 пациента). 5 (7,3%) больных умерли из-за прогрессирования болезни.

Обсуждение

Нами были выявлены 69 пациентов с чистой ЗТ яичка, что составило 4,5% от всех больных опухолями яичка, лечившихся в нашем учреждении. По данным

литературы, частота этой патологии составляет от 1,6 до 5% [1, 7—10], что сопоставимо с нашими данными.

Микроскопически ЗТ характеризуется наличием доброкачественных элементов, происходящих из экто-, эндо- и мезодермы без признаков злокачественности. Из-за доброкачественного гистологического строения ЗТ у взрослых считается менее агрессивной опухолью, чем другие несеминомные гермино-клеточные опухоли. В ряде исследований, изучавших прогностическое значение различных гистологических подтипов гермино-клеточных опухолей в препарате яичка после орхиэктомии, показано, что при гермино-клеточных опухолях с преобладанием элементов тератомы отмечается меньшая частота метастазирования, особенно если доля тератомы превышает 50% [14—16].

Однако результаты нашего исследования, демонстрирующие, что к моменту установления диагноза у 41% больных выявляются метастазы до пересмотра и иммуногистохимического исследования препаратов первичной опухоли, доказывают наличие злокачественного потенциала ЗТ. У 79% больных с чистой ЗТ и метастазами в забрюшинных лимфоузлах в прилежащей паренхиме яичка выявлялись только рубцовая ткань и фиброз, но не микроскопические элементы гермино-клеточного рака. Рубцовая ткань и фиброз могут быть симптомом «сожженной» опухоли, тем не менее это может также происходить в результате нарушений в развитии

Таблица 3. Частота метастазов при чистой ЗТ яичка: данные литературы

Автор	Число больных	pN+, %	pN+ при I клинической стадии, %
I. Leibovitch и соавт. [6]	41	39	17
P. Simmonds и соавт. [7]	15	43	20
A. Heidenreich и соавт. [8]	44	45	19
F. Rabbani и соавт. [9]	29	79	29
Настоящее исследование	69	41	14
Всего	198	47	18

яичка, как это было показано в случае микрокальцинатов. У 36% пациентов в нашем исследовании макроскопически выявлялись забрюшинные или висцеральные метастазы. Эти данные согласуются с последними данными нашей группы и данными литературы, по которым частота метастазирования составила 45 и 39% соответственно [8, 9]. В исследовании F. Rabbani и соавт. [9] частота распространенной тератомы яичка составила 59%, что, вероятнее всего, связано с практикой направления больных в клинику авторов.

Точный механизм метастазирования чистой тератомы яичка остается неясным; однако, как показали A. Sella и соавт. [13], злокачественный потенциал связан с наличием анеуплоидной ДНК, которая имеет место и при других несеминозных герминоклеточных опухолях. Наличие у 79% больных в прилежащей паренхиме яичка рубцовой ткани, кальцинатов и микроочагов других несеминозных герминоклеточных элементов подтверждает теорию «сжатой» опухоли, объясняющую метастазирование тератомы. Недифференцированные стволовые клетки из первичной опухоли яичка метастазируют, повторно группируются и дифференцируются на новом месте в тератому или недифференцированную герминоклеточную опухоль. Как показали C. Fung и соавт. [15], первичная опухоль подвергается регрессии и/или дифференцируется в зрелую тератому.

Несмотря на то что общепринятым подходом при лечении распространенной тератомы является индукционная химиотерапия с последующей резекцией резидуальной опухоли, при клинической I стадии заболевания стандартная тактика не выработана. Ряд авторов предпочитают наблюдение [2–6], в то время как другие — первичную нервосберегающую ЗЛАЭ [8–10]. По нашим данным, при таком распространении опухоли частота выявления микрометастазов составила 14%, что соответствует результатам других исследований (табл. 4), в которых частота метастазов в забрюшинных лимфоузлах при I стадии тератомы колебалась от 16,9 до 29% [7–10]. Ввиду отсутствия рецидивов после ЗЛАЭ у всех па-

циентов с I стадией при среднем сроке наблюдения 45 мес хирургическая тактика имеет определенные преимущества. Кроме того, первичная нервосберегающая ЗЛАЭ позволяет предотвратить другие потенциальные осложнения нерезецированной тератомы, такие как поздние рецидивы, злокачественная трансформация и синдром растущей тератомы [19–21]. Наши данные подтверждаются результатами недавнего исследования из противоракового центра имени Sloan Kettering, где после первичной нервосберегающей ЗЛАЭ при начальных стадиях тератомы яичка также не наблюдалось рецидивов [10].

При тактике наблюдения частота выявления рецидивов тератомы в I стадии достигает 20%. На практике частота прогрессирования после орхихэктомии и наблюдения колеблется от 11 до 43% (табл. 5) [2, 3, 7, 22, 23]. В большинстве этих исследований при прогрессировании опухоли отмечалась высокая (71%) частота экстранодального распространения. В исследовании M. Stevens и соавт. [18] выживаемость этих пациентов оказалась ниже, чем при других несеминозных герминоклеточных опухолях. Хотя в исследовании L. Freedman и соавт. [3] и G. Read и соавт. [2] 2-летняя безрецидивная выживаемость составила 100 и 95% соответственно, такой период наблюдения слишком мал для точной оценки частоты рецидивирования, учитывая медленные темпы роста ЗТ. Это также подчеркивают N. Borge и соавт. [19], демонстрируя развитие рецидива у 2/3 больных несеминозными герминоклеточными опухолями, содержащими тератому, в период от 36 до 196 мес. Такая высокая частота поздних рецидивов может объяснить низкую частоту рецидивов в забрюшинных лимфоузлах в течение двух лет при динамическом наблюдении через 2 года [2, 3, 7, 19].

При использовании тактики наблюдения для достижения оптимального результата необходимо обеспечить тщательный высококачественный контроль за больными в течение всего периода наблюдения. Как показали N. Nicolai и G. Pizzocaro [20], суммируя результаты 10-летнего наблюдения больных с I стадией несеминозных герминоклеточных

опухолей, в 50% случаев метастазы выявляются при размерах более 5 см в диаметре.

Патоморфологические находки в нашем исследовании могут послужить основой для выработки тактики лечения, основанной на факторах риска. При выполнении нервосберегающей ЗЛАЭ во всех случаях I клинической стадии ЗТ, несмотря на низкую частоту осложнений [22, 23], только 20% больных по-

Таблица 4. Иммуногистохимическая экспрессия молекулярных маркеров в ЗТ и нетератомных элементах в зависимости от патологической стадии

Маркер	Патологическая стадия I	Патологическая стадия II	Распространенная стадия
P53	1,0±0,3	0,9±0,3	0,8±0,3
Bcl-2	1,3±0,6	1,0±0,4	1,1±0,3
Ki-67	1,4±0,5	1,5±0,5	1,5±0,6
Катепсин D	1,2±0,3	1,5±0,4	1,4±0,6

лучают пользу от такого лечения. Основываясь на наших данных, мы рекомендуем производить пересмотр микропрепаратов после орхиэктомии с выполнением дополнительных срезов парафиновых блоков. При наличии рубцовой ткани, кальцинатов и герминоклеточных элементов мы рекомендуем выполнять нервосберегающую ЗЛАЭ, в остальных случаях адекватной тактикой следует считать наблюдение. При отсутствии возможности квалифицированного пересмотра препаратов в качестве метода выбора мы рекомендуем выполнение нервосберегающей ЗЛАЭ.

Молекулярные маркеры не позволили улучшить оценку биологической агрессивности первичной ЗТ. Ни один из исследуемых маркеров не показал значимых различий иммуногистохимической экспрессии в зависимости от клинической стадии. По-видимому, это связано с низкой пролиферативной активностью клеток ЗТ, которая существенно не отличается от пролиферативной активности нормальных клеток.

Среди всех 69 больных чистой ЗТ яичка у 20% выявлены забрюшинные метастазы большого объема или висцеральные метастазы. Хотя частота выявления распространенного опухолевого процесса оказалась меньше, чем в исследовании F. Rabbani и соавт. [9] (59%) и I. Leibovitch и соавт. [6] (39%), наши данные подтверждают высокий метастатический потенциал чистой ЗТ.

Вопрос о выполнении ЗЛАЭ или хирургическом удалении единичных экстранодальных метастазов после индукционной химиотерапии следует рассмотреть отдельно. В ряде исследований было показано, что наличие ЗТ в первичной опухоли предопределяет развитие неполной регрессии после химиотерапии по сравнению с герминогенными опухолями без элементов тератомы [23—26]. Кроме того, наличие ЗТ в первичном очаге связано со значительно более высокой частотой обнаружения элементов тератомы в резидуальной опухоли. В исследовании F. Rabbani и соавт. [23] частота выявления тератомы в забрюшинных лимфоузлах при наличии тератомы в первичном очаге и без нее составила 67 и 29% соответственно. В исследовании S. Vesik и соавт. [24] показано, что после химиотерапии и ЗЛАЭ у 85,6 и 48% пациентов с элементами тератомы в препарате яичка и без них соответственно выявлена тератома в забрюшинных лимфоузлах. В исследовании нашей группы частота выявления тератомы среди жизнеспособной опухоли соста-

вляла 87% при наличии элементов тератомы в яичке и 43% при отсутствии тератомы в первичном очаге [25].

В исследовании E. Steyerberg и соавт. [27] у 54% больных выявлялась тератома и у 14% — жизнеспособная опухоль в забрюшинных массах после химиотерапии в тех случаях, когда первичная опухоль содержала тератому, по сравнению с 30 и 11% соответственно при отсутствии тератомы в яичке.

При распространенной чистой ЗТ частота выявления тератомы и жизнеспособного рака в забрюшинных лимфоузлах после индукционной химиотерапии еще выше. Так, по данным I. Leibovitch и соавт. [6], у 88% больных с объемным метастатическим процессом в удаленных лимфоузлах была обнаружена тератома, что сопоставимо с нашими предыдущими данными, когда у 5 из 6 пациентов выявлялись неблагоприятные гистологические находки [8]. В исследовании F. Rabbani и соавт. [9, 23] у 50 и 5,6% больных, перенесших химиотерапию и ЗЛАЭ, выявлены тератома или жизнеспособный рак соответственно.

Кроме того, показано, что у 20% пациентов с остаточной опухолью менее 2 см в диаметре имеется ЗТ или жизнеспособный рак [28—30]. Поскольку длительная выживаемость больных зависит от радикальности резекции, ЗЛАЭ необходимо выполнять у всех пациентов с чистой ЗТ и наличием резидуальной опухоли после индукционной химиотерапии. Однако, как показано нами и другими авторами [8—10], часть этих пациентов не удастся излечить даже при использовании агрессивного хирургического подхода. В нашем исследовании 5 (7,2%) пациентов умерли от рака и у 3 (4,3%) больных выявлено прогрессирование несмотря на полное удаление опухолевых масс. У всех этих больных к моменту установления диагноза имелась распространенная опухоль. В работе F. Rabbani и соавт. [9] частота прогрессирования среди больных с запущенными формами болезни составила 11%, в исследовании I. Leibovitch и соавт. [6] — 13%, что говорит о злокачественном биологическом потенциале первичной ЗТ яичка.

Таблица 5. Сравнение частоты рецидивов в забрюшинном пространстве при I стадии ЗТ яичка

Тактика	Число больных	Рецидивы, %
Нервосберегающая ЗЛАЭ		
A. Heidenreich и соавт. [8]	44	Нет
F. Rabbani и соавт. [9]	79	Нет
Настоящее исследование	69	Нет
Наблюдение		
P. Simmonds и соавт. [7]	15	20
J. Sturgeon и соавт. [17]	18	11
M. Stevens и соавт. [18]	13	43

Заключение

Наши данные демонстрируют злокачественный потенциал чистой ЗТ яичка. У больных с I клинической стадией риск выявления субклинических метастазов в забрюшинных лимфоузлах составляет 14%. Кроме того, у 36% больных метастазы выявлялись к моменту установления диагноза. При пересмотре микропрепаратов после орхиэктомии в 79% случаев отмечались признаки некроза опухоли или микроочаги герминогенного рака.

Исходя из этого, тактика лечения больных первичной чистой тератомой не должна отличаться от тактики при других несеминомных герминоклеточных опухолях. При I клинической стадии в случае наличия признаков некроза опухоли методом выбора является первичная нервосберегающая ЗЛАЭ. В остальных случаях мы рекомендуем проводить наблюдение. Если гистологический пересмотр микропрепаратов невозможен, то всем пациентам следует выполнять нервосберегающую ЗЛАЭ.

Литература

- Mostofi F.K., Sesterhenn I.A. Pathology of germ cell tumors of testes. *Prog Clin Biol Res* 1985;203:1—34.
- Read G., Stenning S.P., Cullen M.H. et al. Medical Research Council prospective study of surveillance for stage I testicular teratoma. Medical Research Council Testicular Tumors Working Party. *J Clin Oncol* 1992;10:1762—8.
- Freedman L.S., Parkinson M.C., Jones W.G. et al. Histopathology in the prediction of relapse of patients with stage I testicular treated by orchiectomy and alone. *Lancet* 1987;2:294—8.
- Fung C.Y., Kalish L.A., Brodsky G.L. et al. Stage I nonseminomatous germ cell tumor: prediction of metastatic potential by primary histopathology. *J Clin Oncol* 1988;6:1467—73.
- Klepp O., Olsson A.M., Henrickson H. et al. Prognostic factors in clinical stage I nonseminomatous germ cell tumors of the testis: multivariate analysis of a prospective multicenter study. *J Clin Oncol* 1990;8:509—18.
- Leibovitch I., Foster R.S., Ulbright T.M., Donohue J.P. Adult primary pure teratoma of the testis. *Cancer* 1995;75:2244—50.
- Simmonds P.D., Lee A.H.S., Theaker J.M. et al. Primary pure teratoma of the testis. *J Urol* 1996;155:939—42.
- Heidenreich A., Moul J.W., McLeod D.G. et al. The role of retroperitoneal lymphadenectomy in mature teratoma of the testis. *J Urol* 1997;157:160—3.
- Rabbani F., Farivar-Mohseni H., Leon A. et al. Clinical outcome after retroperitoneal lymphadenectomy of patients with pure testicular teratoma. *Urology* 2003;62:1092—6.
- Sesterhenn I.A., Weiss R.B., Mostofi F.K. et al. Prognosis and other clinical correlates of pathologic review in stage I and stage II testicular carcinoma: a report from the testicular cancer intergroup study. *J Clin Oncol* 1992;10:69—78.
- Moul J.W., McCarthy W.F., Fernandez E.B., Sesterhenn I.A. Percentage of embryonal carcinoma and of vascular invasion predicts pathological stage in clinical stage I nonseminomatous testicular cancer. *Cancer Res* 1994;54(2):362—4.
- Heidenreich A., Sesterhenn I.A., Mostofi K.F., Moul J.W. Prognostic risk factors to predict patients at low risk and at high risk for metastasis in clinical stage I nonseminomatous germ cell tumors. *Cancer* 1998;82:1002—11.
- Sella A., El Naggar A., Ro J.Y. et al. Evidence of malignant features in histologically mature teratoma. *J Urol* 1991;146(4):1025—8.
- Baniel J., Foster R.S., Gonin R. et al. Late relapse of testicular cancer. *J Clin Oncol* 1995;13:1170—6.
- Fung C.Y., Kalish L.A., Brodsky G.L. et al. Stage I nonseminomatous germ cell tumor: prediction of metastatic potential by primary histopathology. *J Clin Oncol* 1988;6:1467—73.
- Andre F., Fizazi K., Culine S. et al. The growing teratoma syndrome: results of therapy and long-term follow-up of 33 patients. *Eur J Cancer* 2000;36:1389—94.
- Sturgeon J.F., Jewett M.A., Alison R.E. et al. Surveillance after orchiectomy for patients with clinical stage I nonseminomatous germ cell tumors. *J Clin Oncol* 1992;10:564—8.
- Stevens M.J., Norman A.R., Fisher C. et al. Prognosis of testicular teratoma differentiated. *Brit J Urol* 1994;73:701—8.
- Borge N., Fossa S.D., Ous S. et al. Late recurrence of testicular cancer. *J Clin Oncol* 1988;6:1248—54.
- Nicolai N., Pizzocaro G. Ten year follow-up of a surveillance study in clinical stage I nonseminomatous germ cell tumors of the testis. *J Urol* 1995;153(Suppl):245A:abstr #65.
- Baniel J., Foster R.S., Rowland R.G. et al. Complications of primary retroperitoneal lymph node dissection. *J Urol* 1994;152:424—6.
- Heidenreich A., Albers P., Hartmann M. et al. Complications of primary nerve sparing retroperitoneal lymph node dissection for clinical stage I nonseminomatous germ cell tumors of the testis: experience of the German Testicular Cancer Study Group. *J Urol* 2003;169:1710—4.
- Rabbani F., Gleave M.E., Coppin C.M. et al. Teratoma in primary testis tumor reduces complete response rates in the retroperitoneum after primary chemotherapy: case for primary retroperitoneal node dissection in stage IIB germ cell tumors with teratomatous elements. *Cancer* 1996;78:480—6.
- Beck S.D.W., Foster R.S., Bihle R. et al. Teratoma in the orchiectomy specimen and volume of metastasis are predictors of retroperitoneal teratoma in post-chemotherapy nonseminomatous testis cancer. *J Urol* 2002;168:1402—4.
- Heidenreich A., Seger M., Schrader A.J. et al. Surgical considerations in residual tumor resection following chemotherapy for advanced testicular cancer. *Eur Urol* 2004;(Suppl 3):161; abstr #632.
- Albers P., Weissbach L., Krege S. et al. for the German Testicular Cancer Study Group. Prediction of Necrosis after chemotherapy of advanced germ cell tumors: results of prospective multicenter trial of German Testicular Cancer Study Group. *J Urol* 2004;171(5):1835—8.
- Steyerberg E.W., Keizer H.J., Fossa S.D. et al. Prediction of residual retroperitoneal mass histology after chemotherapy for metastatic nonseminomatous germ cell tumor: multivariate analysis of individual patient data from six study groups. *J Clin Oncol* 1995;13:1177—87.
- Oldenburg J., Alsen G.C., Lien H.H. et al. Postchemotherapy retroperitoneal surgery for nonseminomatous germ cell tumors: recommendations for patient selection. *J Clin Oncol* 2003;21:3310—5.
- Patel M.I., Beck S., Bosl G. et al. Histology of good risk non-seminomatous germ cell tumor (NSGCT) patients following retroperitoneal lymph node dissection (PC-RPLND) after four cycles of etoposide and cisplatin (Epx4). *J Urol* 2003;169(Suppl):176; abstr #681.
- Fossa S.D., Qvist H., Stenwig A.E. et al. Is postchemotherapy retroperitoneal surgery necessary in patients with nonseminomatous testicular cancer and minimal residual tumor masses? *J Clin Oncol* 1992;10:569—74.