



Correlation study of histologic pattern and clinical stage of testicular tumors with tumor markers

Estudio de asociación entre la estirpe histológica y el estadio clínico de los tumores testiculares con los marcadores tumorales

Edson David Rodríguez-Valle,^{1*} Miguel Maldonado-Ávila,¹ Yunuen Rodríguez-Sánchez,²
 Fabiola Arévalo-García,¹ Jorge Jaspersen-Gastelum,¹ Juan Carlos López-Alvarenga,³
 Arturo Reading-Bernal,¹ Joel Nava-Palacios,¹ Eloy Rico-Frontana,¹ Mario Silvino Almanza-González,¹
 Anuar Daniel Berber-Deseusa,¹ Juan Carlos Moreno Cabrera,¹ Juan Antonio De los Santos-González,¹
 Jorge Esteban Magaña-González,¹ Norma Alejandra Cabrera-Mora,¹
 Raymundo Armando Hernández-Hernández,¹ Juan Eduardo Sánchez-Núñez.¹

Abstract

Background: Testicular tumor is the most frequent solid tumor in men between 20 and 34 years of age. Testicular tumors can be histologically divided into germ cell tumors, which present in 90–95% of cases, and non-germ cell tumors, which present in around 5%. Tumor markers are crucial for the diagnosis, classification, and prognosis of testicular tumors, as well as for surveillance after treatment.

Objective: To know the actual prevalence of testicular cancer at our service, determine the clinical and pathologic characteristics of testicular cancer, and correlate tumor marker levels with histologic pattern and clinical stage of the disease.

Methodology: A cross-sectional study analyzed the case records of patients with testicular cancer seen at the urology service, within the time frame of January 1, 2014 and December 31, 2018.

Results: Ninety-nine patients with a mean age of 29±8.5 years were included. The most frequent tumors were germ cell tumors, reported in 99% of cases: 50 were mixed germ cell tumors (50.51%), 42 were seminoma (42.42%), and 5 were teratoma (5.05%). The most common TNM combination was T1 N0 M0. The most frequent clinical stage was stage I, followed by stage II, and then stage III. Alpha-fetoprotein was the only tumor marker that was associated with histologic pattern and possible disseminated disease.

Limitations: Small sample size and a low incidence of some of the types of tumor were study limitations.

Originality: Our analysis provides information on testicular cancer in a Latin American population, an infrequently studied cohort.

Conclusions: The most frequent histologic pattern in our patients was mixed germ cell tumor and the most common TNM classification was T1a, N0, M0 and clinical stage I. Alpha-fetoprotein was the only predictive marker for histologic pattern and possible disseminated disease.

Keywords:

Testicular tumor,
Tumor markers, Germ
cell tumor

Correspondencia:

*Edson David Rodríguez-Valle. Avenida Del Imán 660, Coyoacán, Ciudad de México, México
Teléfono: 5518020266,
Correo electrónico:
edson_04069@hotmail.com

Citación: Rodríguez-Valle E.D., Maldonado-Ávila M., Rodríguez-Sánchez Y., Arévalo-García F., Jaspersen-Gastelum J., López-Alvarenga J.C., et al. Estudio de asociación entre la estirpe histológica y el estadio clínico de los tumores testiculares con los marcadores tumorales. *Rev Mex Urol.* 2021;81(1):pp1-11

¹ Secretaría de Salud. Hospital General de México "Dr. Eduardo Liceaga". Ciudad de México. México.

² Secretaría de Salud. Dirección General de Epidemiología. Ciudad de México. México.

³ The University of Texas Rio Grande Valley, Edinburg, Texas, Estados Unidos.

Recibido: 21 de mayo de 2020

Aceptado: 08 de febrero de 2021



Resumen

Antecedentes: El tumor testicular es el tumor sólido más frecuente en hombres entre 20 y 34 años. Los tumores testiculares pueden dividirse histológicamente en células germinales que se presentan en 90–95% y no germinales en alrededor del 5%. Los marcadores tumorales son cruciales en el diagnóstico, clasificación, pronóstico y vigilancia posterior al tratamiento de los tumores testiculares.

Objetivo: Conocer la prevalencia puntual de cáncer de testículo en nuestro servicio. Determinar las características clínico-patológicas del cáncer de testículo. Correlacionar los niveles de marcadores tumorales con la estirpe histológica y el estadio clínico del cáncer testicular

Metodología: Es un estudio transversal en el que se analizó el total de expedientes de pacientes atendidos en el servicio Urología con diagnóstico de cáncer de testículo, durante el período entre el 1° de enero de 2014 al 31° de diciembre de 2018.

Resultados: Se incluyeron 99 pacientes, la media de edad fue de 29 ± 8.5 años. Los tumores que con mayor frecuencia se registraron fueron: tumor de células germinales en el 99%: germinal mixto 50 (50.51%), seguido del seminoma con 42 (42.42%), teratoma 5 (5.05%). La combinación TNM mas comúnmente encontrada fue T1 N0 M0. El estadio clínico mas frecuente fue estadio I, seguido del II y finalmente el III. La alfafetoproteína es el único marcador tumoral que se asocia a extirpe histológica y podría estar asociado a enfermedad diseminada.

Limitaciones: Las limitaciones de nuestro estudio es un tamaño de muestra pequeño con una incidencia de algunas variedades de tumores también muy baja.

Originalidad: El valor de nuestro estudio es que aporta información sobre la materia en población latinoamericana que es escasamente reportada.

Conclusiones: La estirpe histológica que se encontró mayor frecuencia fueron los tumores germinales mixtos y la clasificación TNM más comúnmente encontrada en nuestros pacientes fue T1a, N0, M0 y estadio clínico I. La AFP es el único marcador predictor de la estirpe histológica y de una posible enfermedad diseminada.

Palabras clave:

Tumor testicular,
Marcadores tumorales,
Tumor de células germinales

Antecedentes

El tumor testicular representa solo el 1% de los tumores malignos en hombres y el 5% de los tumores urológicos,^(1,2) sin embargo, es el tumor sólido más frecuente en hombres entre 20 y 34 años, presentando un aumento en su incidencia en las últimas décadas.^(3,4) Distintos factores se asocian a la aparición de tumores testiculares, dentro de los que se encuentran historia familiar o personal de tumor testicular y criptorquidia.⁽⁵⁻⁷⁾ En la base de datos de la Organización Mundial de la Salud (OMS) y la Organización Panamericana de la Salud (OPS) México ocupa el tercer lugar en muertes por tumor testicular en Latinoamérica.⁽⁸⁾ En 2016 Estados Unidos registró 8 700 nuevos casos y 380 muertes, afortunadamente la supervivencia a 5 años incrementaron de 83% en 1975-1977 a 97% en 2005-2011.⁽²⁾

Los tumores testiculares pueden dividirse histológicamente en células germinales y no germinales. Los tumores de células germinales a su vez pueden dividirse en: seminomatosos y no seminomatosos: Dentro de los tumores no seminomatosos se encuentra carcinoma embrionario, coriocarcinoma, tumor del saco de Yolk y teratoma.^(1,9)

Los marcadores tumorales son cruciales en el diagnóstico, clasificación, pronóstico y vigilancia posterior al tratamiento de los tumores testiculares.

La fracción beta de la hormona gonadotropina coriónica humana (Beta-hCG) es el marcador más frecuentemente elevado en cáncer de testículo, se origina en las células del sincitiotrofoblasto y tiene vida media entre 2 a 3 días. Se presenta en el 10-30% de los seminomas puros, 40 a 60% de carcinoma embrionario y en el 100% de los coriocarcinomas. Otras

causas de la elevación de Beta-hGC son el hipogonadismo, hipertiroidismo, el consumo de marihuana y otros tumores.⁽¹⁰⁻¹²⁾

Alfafetoproteína (AFP) se produce en células del saco vitelino, presenta una vida media de 5 a 7 días, presente del 50-70% de todos los tumores testiculares. No se asocia a seminomas puros, pero se encuentra en relación con tumores del saco de Yolk, carcinoma embrionario y teratomas. Otras causas de elevación de alfafetoproteína (AFP) son carcinoma hepatocelular y carcinoma gástrico.⁽¹³⁻¹⁷⁾

La deshidrogenasa láctica (LDH) es el marcador menos específico, su elevación se relaciona con el volumen tumoral, se utiliza como auxiliar para determinar el pronóstico y para estratificación de los pacientes previo al inicio de quimioterapia. Se encuentra elevada en al menos la mitad de los pacientes con tumores avanzados.⁽¹⁵⁻¹⁷⁾

La estadificación del tumor testicular se basa en la determinación de la extensión de la enfermedad y la evaluación de los niveles de los marcadores tumorales posteriores a la orquiectomía. El sistema pTNM (pT: Tumor, N: Ganglios, Metástasis) utilizados por la AJCC (*American Joint Committee on Cancer*) es el estándar internacionalmente aceptado.^(18,19)

La elevación de los marcadores tumorales además de ser una herramienta en el diagnóstico también se utilizan para la estadificación tumoral, sugiriendo que una elevación es directamente proporcional a la probabilidad de gran carga tumoral, presencia de ganglios regionales y metástasis a distancia.⁽²⁰⁾ Sin embargo, en nuestra experiencia, hemos observado que esa elevación, no siempre se corresponde de la misma manera.

Sorprendentemente, existen pocos datos actuales en relación con las cohortes de pacien-

tes, y por otro lado son poco claras las asociaciones de positividad de marcadores tumorales con los parámetros clínicos. Por lo tanto, el objetivo del presente estudio fue conocer la frecuencia de elevaciones de marcadores tumorales en una cohorte contemporánea nacional de pacientes con tumores testiculares primarios no seleccionados y analizar las asociaciones de positividad de marcadores con diversas características clínicas.

Objetivos

- Conocer la prevalencia puntual de cáncer de testículo en nuestro servicio
- Determinar las características clínico-patológicas del cáncer de testículo.
- Asociar los niveles de marcadores tumorales con la estirpe histológica y el estadio clínico del cáncer testicular

Metodología

Se trata de un estudio transversal en el que se revisaron los expedientes de pacientes con cáncer de testículo atendidos en el servicio de urología del Hospital General de México “Dr. Eduardo Liceaga” en la ciudad de México durante el periodo de 1 enero de 2014 al 31 de diciembre del 2018.

Se incluyeron pacientes con edades entre 18 a 90 años con diagnóstico de cáncer testicular, sin eventualidades trans o posquirúrgicas

reportadas y que contaran con reporte completo de niveles de hormona gonadotropina coriónica humana (Beta-hCG), alfafetoproteína (AFP) y deshidrogenasa láctica (DHL). Todas las mediciones de los marcadores tumorales fueron realizadas en los laboratorios clínicos de nuestro hospital con kits de inmunoensayo comercialmente disponibles.

De cada paciente se capturaron en una base de datos la siguiente información: Antecedentes personales del paciente, datos demográficos, historia clínica con exploración física completa, hoja de cirugía, hoja anestésica, reporte de ultrasonido, reporte de tomografía, clasificación TNM, reporte de patología, estudios de laboratorio y notas de seguimiento de la consulta externa. Los datos de cada paciente fueron inicialmente registrados en una base de datos de MS Excel software y el análisis estadístico final fue realizado utilizando el paquete estadístico SPSS para Windows versión 22 (SPSS, Chicago, IL, USA).

Se realizó análisis exploratorio univariado y análisis de normalidad para las variables cuantitativas. Al realizar el análisis exploratorio de las variables se decidió realizar una transformación a logaritmo 10 para lograr una distribución simétrica de los datos. Se codificaron los casos por estirpe histológica y estadio clínico y se correlacionaron con las medias logarítmicas de los marcadores tumorales para establecer si alguno de los marcadores tumorales era un factor predictor del estadio clínico y estirpe histológica. (Tabla 1)

Tabla 1. Asociación entre estirpe histopatológica/estadio con la media (log) de marcadores tumorales

Estirpe histopatológica y estadio clínico		DHL(log) X±DE	HGC(log) X±DE	AFP(log) X±DE
N=99				
Germinal mixto Estadio I	n=28	2.6 ±0.30	1.62 ±1.55	1.85 ±1.34
Germinal mixto Estadio II	n=16	2.59 ±0.37	1.41 ±1.06	1.39 ±1.13
Germinal mixto Estadio III	n=2	2.51 ±0.8	1.46 ±2.44	1.73 ±1.68
Seminoma Estadio I	n=18	2.77 ±0.41	0.86 ±0.52	0.34 ±0.34
Seminoma Estadio II	n=15	2.70 ±0.52	0.81 ±1.1	0.39 ±0.36
Seminoma Estadio III	n=03	2.25 ±0.16	0.13 ±0.98	0.34 ±0.28
Teratoma Estadio I	n=02	2.77 ±0.41	0.71±2.00	0.73 ±0.40
Teratoma Estadio II	n=02	2.73 ±0.60	1.57 ±0.73	1.58 ±2.18
Teratoma Estadio III	n=01	2.35	0.68	0.35
Otros	n=02	2.33±0.10	0.35±0.81	0.97±0.87
*valor p		0.414	0.196	< 0.001

*Anova de un factor significancia < 0.05

Se realizó prueba de t de Student y prueba de ANOVA de un factor para variables cuantitativas continuas y prueba de ANCOVA. Para las variables cualitativas se utilizó frecuencias simples y distribución porcentual, y se obtuvieron medidas de tendencia central (media y desviación estándar). *A priori* se definió como significativo un error alfa de 0.05.

Resultados

De 2014 a 2018 se otorgaron un total de 34 996 consultas urológicas de primera vez, encontrando 99 casos de tumor testicular en este periodo de tiempo con una prevalencia del 0.28 %. La Tabla 2 muestra las características demográficas de la población incluida.

Tabla 2. Características demográficas de la población

Variables N=99	Germinal		Germinales no seminomatoso				Otros	Valor de p	
	Seminomas n=42		Germinal mixto n=50		Teratoma n=5		Saco Vitelino n=1	Linfoma n=1	
Edad ($\bar{X} \pm DE$)	31.6±7.4		26.8±8.3		25±5.1		25	56	0.001†
Edad min–max	21-53		18-61		20–31				NA
Lateralidad Izq/ der n (%)	24(58)	18(42)	24(48)	26(52)	4(80)	1(20)	1 (100) derecho	1 (100) izquierdo	0.415*
Tiempo evolución meses ($\bar{X} \pm DE$)	5.12±4.52		6.57±6.84		5.2±4.32		1	3	0.796†
Peso (kg)	75.62±12.17		75.94±18.99		71.20±16.52		82	84	0.937†
Talla (cm)	169.1±8.6		170.2±6.7		167.4±7.19		170	169	0.921†
IMC (kg/m2)	26.41±3.59		26.18±6.35		25.34±5.59		28.37	29.41	0.951†

†ANOVA de un factor

*Prueba Chi-cuadrado

El promedio de edad fue de 29 $\pm$ 8.5 años, mostrando diferencias estadísticamente significativas debido a la edad del paciente con linfoma no Hodgkin. No existieron diferencias estadísticamente significativas entre peso, talla, IMC, lateralidad y tiempo de evolución.

El tumor mas frecuentemente diagnosticado fue el germinal mixto (50 %) seguido del seminoma clásico (42 %), teratoma (6%), saco vitelino y linfoma no Hodgkin (1%).

Para el total de casos con cáncer de testículo la clasificación TNM mas frecuente fue T1 38.4% (38), N0 64% (63), M0 87% (86) S0 36.3%. La tabla 3 muestra la clasificación TNM y el estadio clínico de acuerdo con cada una de las variantes histológicas encontradas.

Tabla 3. Clasificación TNM y estadio clínico por variedad histológica de tumor testicular

Variables N=99	Germinal	Germinal no seminomatoso			Otros
	Seminomas n=42/n (%)	Germinal mixto n=50/n (%)	Teratoma n=5/n (%)	Saco Vitelino n=1/n (%)	Linfoma n=1/n (%)
Tis		2 (4%)			
T1 (no esp)	5 (11.90%)	2 (4%)	2 (40%)		
T1a	13 (30.95%)	22 (44%)	2(40%)		1 (100%)
T1b					
T2	18 (42.86%)	15 (30%)	1 (20%)	1 (100%)	
T3	6(14.29%)	7 (14%)			

Continúa

Variables N=99	Germinales	Germinales no seminomatoso			Otros
	Seminomas n=42/n (%)	Germinal mixto n=50/n (%)	Teratoma n=5/n (%)	Saco Vitelino n=1/n (%)	Linfoma n=1/n (%)
T4		2 (4%)			
N0	30 (71.43%)	29 (58%)	3 (60%)		1 (100%)
N1	5 (11.90%)	8 (16%)	1 (20%)		
N2	4 (9.52%)	5 (10%)	1 (20%)	1 (100%)	
N3	3 (7.14%)	8 (16%)			
M0	39 (92.86%)	43 (86%)	4 (80%)		1 (100%)
M1					
M1a	2 (4.76%)	6 (12%)	1 (20%)	1 (100%)	
M1b	1 (2.38%)	1 (2%)			
S0	20 (47.61%)	13 (26%)	2 (40%)		1 (100%)
S1	12 (28.57%)	19 (38%)	2 (40%)	1 (100%)	
S2	5 (11.90%)	15 (30%)	1 (20%)		
S3	5 (11.90%)	3 (6%)			
Estadio 0					
Estadio I	1 (2.38%)				
Estadio IA	9 (21.43%)	7 (14%)	2 (40%)		1 (100%)
Estadio IB	8 (19.05%)	2(4%)			
Estadio IS	12 (28.57%)	19 (38%)	1 (20%)		
Estadio II					
Estadio IIA	2 (4.76%)	4 (8%)			
Estadio IIB	3 (7.14%)	3 (6%)	1 (20%)		
Estadio IIC	1 (2.38%)	1 (2%)			
Estadio III					
Estadio IIIA	1 (2.38%)	2 (4%)		1 (100%)	
Estadio IIIB	2 (4.76%)	7 (14%)			
Estadio IIIC	3 (7.14%)	5 (10%)	1 (20%)		

No existieron diferencias estadísticamente significativas entre los promedios de los valores absolutos de los marcadores tumorales por estirpe histológica (Tabla 4).

Tabla 4. Promedio de marcadores tumorales por estirpe histológica sin transformación logarítmica

Marcadores tumorales			
Estirpe histológica N=99	D ^H L U/L ($\bar{X} \pm DE$)	Beta-h ^C G mUI/mL ($\bar{X} \pm DE$)	AFP ^D ng/mL ($\bar{X} \pm DE$)
Seminoma Clásico n=42	963.68±1323.66	18.86±35.18	3.30±5.23
Germinal Mixto n=50	544.36±552.12	732.55±1853.14	728.58±1675.21
Teratoma n=5	448.80±553.07	55.66±68.99	276.4±609.06
Otros n=2	221±50.91	4.60±5.65	20.89±26.29
Valor p	0.177	0.82	0.47

*Anova de un factor significancia < 0.05

El análisis de covarianza (ANCOVA) ajustado con la estirpe histológica y estadio mostró una asociación directa entre la AFP log y los tumores germinales mixtos E1-E3, teratoma E2 y saco vitelino ($p < 0.001$, IC 95% 1.38-1.97).

Discusión

Este estudio demuestra que los marcadores tumorales tienen utilidad para diagnóstico, pero no para predecir la extensión de la enfermedad, solo la AFP podría mostrar alguna utilidad clínica respecto a los estadios.

El promedio de edad de nuestros pacientes fue de 29 años, más jóvenes que lo descrito en la literatura, ya que Dieckmann *et al.*, refieren que en población caucásica la edad promedio de presentación fue de 36 años, mientras que en otra serie de casos reportada en Japón observaron un promedio de edad de 37 años. Esto puede sugerir que diferencias geográficas y que en población latinoamericana la edad de inicio puede ser un poco más precoz.^(21,22)

En cuanto a la presentación por estirpe histológica se encontró mayor frecuencia en los tumores germinales mixtos respecto a los seminomas. Reportes recientes del Reino Unido encontraron una frecuencia más elevada para los seminomas puros comparado con los germinales mixtos. Llama la atención que, al inicio de la década de los ochenta, este mismo hospital reportó una frecuencia mayor de tumores germinales mixtos, muy semejante a la que muestra nuestro estudio. También en Inglaterra, un estudio que abarcó el periodo entre 1998 hasta 2002 se encontró un discreto predominio de los tumores germinales mixtos (43.7% vs 44.9%). Esto contrasta con la predominancia de la variedad de seminoma puro en pacientes asiáticos y en los Estados Unidos.^(22,23)

La clasificación TNM más comúnmente encontrada en nuestros pacientes fue T1a, N0, M0, que se asemeja mucho a la distribución en pacientes asiáticos y europeos. Con respecto a los hallazgos del estadio clínico no existieron diferencias de nuestra serie con respecto a los reportes internacionales, presentándose mas frecuentemente el estadio clínico I, seguido del estadio III.^(22,23)

Referente a la asociación entre los niveles de marcadores tumorales previos al tratamiento quirúrgico y la estirpe histológica y estadio, solo la alfafetoproteína (AFP) demostró ser el único marcador que puede sugerir la estirpe histológica y los estadios I al III de los tumores germinales mixtos. Salem et al., refieren que la alfafetoproteína (AFP) se encuentra elevada en el 50 al 70% de los tumores no seminomatosos de estadio bajo y al 60 a 80% de los tumores en estadios avanzados. Así mismo encontraron que la deshidrogenasa láctica (LDH) se encuentra elevada en el 20% de los tumores en etapa inicial y en hasta el 60% de los tumores en etapa avanzada, sin embargo en nuestro estudio no se encontró una relación estadísticamente significativa entre este marcador y el estadio de los tumores o estirpe histológica, misma situación que aconteció con la hormona gonadotropina coriónica humana (Beta-hCG), a pesar de que este mismo estudio reportó que la Beta-hCG se eleva en alrededor del 10 al 20% de los pacientes en enfermedad órgano confinada y hasta en el 50% de los pacientes con enfermedad diseminada.⁽¹⁵⁾

Basado en nuestros resultados observamos que los marcadores tumorales no siempre se asocian con el estadio clínico del tumor

testicular. La alfafetoproteína (AFP) es el único marcador que se relaciona con el diagnostico y podría ser un factor que sugiera una posible enfermedad diseminada. Consideramos que una debilidad de nuestro estudio es un tamaño de muestra pequeño con una incidencia de algunas variedades de tumores también muy baja, sin embargo, una fortaleza es que aporta información sobre la materia en población latinoamericana que es escasamente reportada.

Conclusiones

La prevalencia puntual en nuestro centro hospitalario fue de 0.28%. La estirpe histológica que se encontró con mayor frecuencia fueron los tumores germinales mixtos, mientras que la clasificación TNM más comúnmente encontrada en nuestros pacientes fue T1a, N0, M0 y estadio clínico I. Finalmente encontramos que la alfafetoproteína (AFP) es el único marcador asociado de la estirpe histológica y de una posible enfermedad diseminada.

Financiación

No se recibió patrocinio de ningún tipo para llevar a cabo este artículo.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Referencias

1. La Vecchia C, Bosetti C, Lucchini F, Bertuccio P, Negri E, Boyle P, et al. Cancer mortality in Europe, 2000-2004, and an overview of trends since 1975. *Ann Oncol*. 2010;21(6):1323-60. doi: 10.1093/annonc/mdp530
2. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2016. *CA Cancer J Clin*. 2016;66(1):7-30. doi: 10.3322/caac.21332
3. Huyghe E, Matsuda T, Thonneau P. Increasing incidence of testicular cancer worldwide: a review. *J Urol*. 2003;170(1):5-11. doi: 10.1097/01.ju.0000053866.68623.da
4. Verhoeven RHA, Gondos A, Janssen-Heijnen MLG, Saum KU, Brewster DH, Holleczeck B, et al. Testicular cancer in Europe and the USA: survival still rising among older patients. *Ann Oncol*. 2013 Feb;24(2):508-13. doi: 10.1093/annonc/mds460
5. Sarıcı H, Telli O, Eroğlu M. Bilateral testicular germ cell tumors. *Turk J Urol*. 2013;39(4):249-52. doi: 10.5152/tud.2013.062
6. Turnbull C, Rahman N. Genome-wide association studies provide new insights into the genetic basis of testicular germ-cell tumour. *International Journal of Andrology*. 2011;34(4pt2):e86-97. doi: https://doi.org/10.1111/j.1365-2605.2011.01162.x
7. Greene MH, Kratz CP, Mai PL, Mueller C, Peters JA, Bratslavsky G, et al. Familial testicular germ cell tumors in adults: 2010 summary of genetic risk factors and clinical phenotype. *Endocr Relat Cancer*. 2010;17(2):R109-21. doi: 10.1677/ERC-09-0254
8. Bertuccio P, Malvezzi M, Chatenoud L, Bosetti C, Negri E, Levi F, et al. Testicular cancer mortality in the Americas, 1980-2003. *Cancer*. 2007;109(4):776-9. doi: 10.1002/cncr.22473
9. Vasdev N, Moon A, Thorpe AC. Classification, epidemiology and therapies for testicular germ cell tumours. *Int J Dev Biol*. 2013;57(2-4):133-9. doi: 10.1387/ijdb.130031nv
10. Ferraro S, Trevisiol C, Gion M, Panteghini M. Human Chorionic Gonadotropin Assays for Testicular Tumors: Closing the Gap between Clinical and Laboratory Practice. *Clin Chem*. 2018 Feb;64(2):270-8. doi: 10.1373/clinchem.2017.275263
11. Lempiäinen A, Hotakainen K, Blomqvist C, Alfthan H, Stenman U-H. Increased human chorionic gonadotropin due to hypogonadism after treatment of a testicular seminoma. *Clin Chem*. 2007;53(8):1560-1. doi: 10.1373/clinchem.2007.088518
12. Morris MJ, Bosl GJ. Recognizing abnormal marker results that do not reflect disease in patients with germ cell tumors. *J Urol*. 2000;163(3):796-801.
13. Nazeer T, Ro JY, Amato RJ, Park YW, Ordonez NG, Ayala AG. Histologically pure seminoma with elevated alpha-fetoprotein: a clinicopathologic study of ten cases. *Oncol Rep*. 1998;5(6):1425-9. doi: 10.3892/or.5.6.1425
14. Kundu SD, Carver BS, Sheinfeld J. Retroperitoneal histologic findings of patients with elevated serum alpha-fetoprotein and pure seminoma at orchiectomy. *Urology*. 2011;78(4):844-7. doi: 10.1016/j.urology.2011.02.002
15. Salem M, Gilligan T. Serum tumor markers and their utilization in the management of germ-cell tumors in adult males. *Expert Rev Anticancer Ther*. 2011;11(1):1-4. doi: 10.1586/era.10.219
16. Gilligan TD, Seidenfeld J, Basch EM, Einhorn LH, Fancher T, Smith DC, et al. American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline on uses of serum tumor markers in adult males with germ cell tumors. *J Clin*

- Oncol. 2010;28(20):3388–404. doi: [10.1200/JCO.2009.26.4481](https://doi.org/10.1200/JCO.2009.26.4481)
17. Matei DV, Vartolomei MD, Renne G, Tringali VML, Russo A, Bianchi R, et al. Reliability of Frozen Section Examination in a Large Cohort of Testicular Masses: What Did We Learn? Clin Genitourin Cancer. 2017;15(4):e689–96. doi: [10.1016/j.clgc.2017.01.012](https://doi.org/10.1016/j.clgc.2017.01.012)
18. Amin MB, Edge S, Greene F, Byrd DR, Brookland RK, Washington MK, et al., editors. AJCC Cancer Staging Manual. 8th ed. Springer International Publishing; 2017
19. Barlow LJ, Badalato GM, McKiernan JM. Serum tumor markers in the evaluation of male germ cell tumors. Nat Rev Urol. 2010;7(11):610–7. doi: [10.1038/nrurol.2010.166](https://doi.org/10.1038/nrurol.2010.166)
20. Dieckmann K-P, Richter-Simonsen H, Kulejewski M, Ikogho R, Zecha H, Anheuser P, et al. Testicular Germ-Cell Tumours: A Descriptive Analysis of Clinical Characteristics at First Presentation. UIN. 2018;100(4):409–19. doi: [10.1159/000488284](https://doi.org/10.1159/000488284)
21. Miki T, Kamoi K, Fujimoto H, Kanayama H, Ohyama C, Suzuki K, et al. Clinical characteristics and oncological outcomes of testicular cancer patients registered in 2005 and 2008: the first large-scale study from the Cancer Registration Committee of the Japanese Urological Association. Int J Urol. 2014;21(8):S1–6. doi: [10.1111/iju.12441](https://doi.org/10.1111/iju.12441)
22. Powles TB, Bhardwa J, Shamash J, Mandalia S, Oliver T. The changing presentation of germ cell tumours of the testis between 1983 and 2002. BJU Int. 2005;95(9):1197–200. doi: [10.1111/j.1464-410X.2005.05504.x](https://doi.org/10.1111/j.1464-410X.2005.05504.x)
23. Cooper DE, L'esperance JO, Christman MS, Auge BK. Testis cancer: a 20-year epidemiological review of the experience at a regional military medical facility. J Urol. 2008;180(2):577–81; discussion 581–582. doi: [10.1016/j.juro.2008.04.032](https://doi.org/10.1016/j.juro.2008.04.032)