“Burned-Out” Testiküler Germ Hücreli Tümörler

“Burned-Out” Germ Cell Tumors of the Testis

Dr. Yasemin Özlük

İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi, Patoloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

Özet

Testiste “burned-out” tümör kavramı, mevcut germ hücreli tümörün herhangi bir tedavi almadan, spontan total ya da parsiyel regresyonu olarak tanımlanır. Klinikte sıklıkla hastada metastatik bir odağın saptanması ile ortaya çıkar. Testiküler “burned-out” tümör nadir rastlanılan bir antite olup, bu derlemede klinik, radyolojik ve patolojik özelliklerinin vurgulanması amaçlanmıştır. Bu hastalarda en sık metastatik odak retroperitoneal lenf nodudur. Testise yapılan klinik muayenede çoğu zaman palpasyon bulgusu olmayıp, yapılan skrotal ultrasonografik incelemelerde hipoekojen odaklar veya kalsifikasyonlar saptanır. Orşiektomi materyallerinde patolojik değerlendirmede rezidü tümör ve/veya fibröz doku belirlenebilir. Sadece fibröz dokunun bulunduğu durumlarda hematoksifilik cisimcikler, mikrolitler, tubuler atrofi ve intratubuler germ hücre neoplazisi varlığı regrese bir germ hücreli tümör lehine yorumlanmalıdır. Metastaz ile kliniğe yansıyan, testisteki primer tümörün regresyonu ile karakterize “burned-out” germ hücreli tümörler nadir ama akılda tutulması gereken tümörlerdir. Retroperitoneal germ hücreli tümörler aksi ispat edilene kadar testisteki regrese odağın metastazı olarak kabul edilmelidir. Hem tanı hem de tedavi amacı taşıması nedeni ile bu hastalarda orşiektomi mutlaka yapılmalıdır. Orşiektomi materyallerinde makroskopik incelemenin çok sayıda kesit alınarak yapılması küçük odakların dahi saptanabilmesi için oldukça önemlidir.

Anahtar Kelimeler: Burned-out, testis, germ hücreli tümör

Summary

Burned-out tumors of the testis are defined as spontaneous total or partial regression of a testicular germ cell tumor without any treatment. They usually present at the metastatic stage. Burned-out testicular tumors are rare entities and it was aimed to emphasize their clinical, radiological and pathological features in this review. Retroperitoneal lymph nodes are the most common metastatic sites of these tumors. Physical examination of testicles shows no palpable mass. Scrotal ultrasonography may show hypoechoic lesions and/or calcifications. Orchiectomy materials mostly display residual tumor and/or fibrous scar. Hematoxyphilic bodies, microliths, tubular atrophy and intratubular germ cell neoplasia in a testis having only a fibrous scar indicate regression of primary testicular tumor. Metastatic testicular germ cell tumors showing regression in the primary site, so-called burned-out tumors, should be kept in mind although they are rare. Retroperitoneal germ cell tumors should always be considered as burned-out testicular neoplasm until proven otherwise. Orchiectomy should be certainly performed for both diagnostic and therapeutic purposes. Macroscopic evaluation of orchiectomy materials via having many section samples is important in the detection of small foci of regressed tumors.

Key Words: Burned-out, testis, germ cell tumor

Giriş

Testiste “burned-out” tümör kavramı, herhangi bir tedavi almadan, mevcut germ hücreli tümörün, spontan total ya da parsiyel regresyonu olarak tanımlanır. İlk olgu 1927’de Prym tarafından bildirilmiştir (1). Nadir görülen, ancak bu alanda çalışan hekimler tarafından iyi bilinen bu durum sıklıkla hastada metastatik bir odağın saptanması ile ortaya çıkar. Bu hastalarda en sık metastatik odak retroperitoneal lenf nodu olmakla birlikte mediastinal, supraklaviküler, servikal ve aksiller lenf nodları yanı sıra akciğer ve karaciğer gibi viseral organ metastazları da bildirilmiştir (2,3,4,5,6).

Ekstragonadal germ hücreli tümörler tüm erişkin germ hücreli tümörlerinin %2-5’ini oluşturur (7,8). En sık görüldükleri yerler sıklıkla sırasıyla mediasten, retroperiton, pineal gland ve presakral bölgedir (9). Mediastinal ve intrakranial olan ekstragonadal germ hücreli tümörler genellikle primer olmakla birlikte, retroperitoneal yerleşimli olanların tamama yakını testis tümörünün metastazı olarak kabul edilmektedir (10,11,12). Bu hastalarda testislerin klinik açıdan detaylı olarak değerlendirilmesi gereklidir. Çoğu zaman palpasyon bulgusu olmayıp, yapılan skrotal ultrasonografik incelemelerde hipoekojen odaklar veya kalsifikasyonlar saptanır (2,10,13). Ultrasonda saptanan bulgular orşiektomi materyallerinde fibröz skar dokusu ve kalsifikasyonlar

ile karşımıza çıkmaktadır. Bu fenomen, testisteki primer tümörün regrese olduğuna işaret eder.

Bu derlemede, metastaz ile kliniğe yansıyan, testisteki primer tümörün regresyonu ile karakterize "burned-out" germ hücreli tümörlerin klinik, radyolojik ve histopatolojik özellikleri detayları ile anlatılacaktır. Derlemenin amacı, retroperitoneal germ hücreli tümör ile gelen hastalardaki klinik yaklaşımın ana hatlarını sunmak ve yapılacak orşiektomi materyallerinde görülecek patolojik bulguları ve ayırıcı tanıları özetlemektir.

"Burned-Out" Germ Hücreli Tümörlerin Klinik Özellikleri

Ekstragonadal germ hücreli tümörlerin primer veya metastatik köken ayırımı klinik olarak zaman zaman güçlük taşımaktadır. Bu konuda iki hipotez vardır: 1. Germ hücrelerinin embriyolojik hücre göçü sırasında gonada ulaşamayan embriyonik endodermal hücreler bu tümörlere köken oluşturur. İkinci primer okült germ hücreli testis tümöründen kaynaklanan bir metastaz söz konusudur (2). Metastatik kökeni destekleyen çeşitli testiküler ultrasonografi bulguları gösterilmiştir (10). Retroperitoneal germ hücreli tümörlerin primer veya metastaz ayırımı testise yönelik yapılan değerlendirmelerin ne kadar ısrarcı olduğuna bağlıdır (3,10,14).

Retroperiton yerleşimli germ hücreli tümörler, değişken spontan regresyon bulguları sergileyen primer testis tümörlerinden köken alırlar. Testiste muayene bulgusu çoğu zaman yoktur (4,10,13,15,16). Bazı hastalarda ürolojik muayenede atrofi, büyüme veya endüasyon saptanabilir (13). Kemoterapiye başlanmadan önce primer testis tümörünün çıkartılması gerekmektedir (2). Retroperitoneal germ hücreli tümörler aksi ispat edilene kadar testisteki odağın metastazı olarak kabul edilmelidir (13,16,17). Primer odak sıklıkla retroperitoneal lenf nodu ile aynı taraftadır (13,16). Daha az olguda kontrlateral testiste primer tümör bildirilmiştir (13,18).

Burned-out testis tümörlü hastalar kliniğe farklı şekillerde başvurabilir. Retroperitoneal kitleye bağlı bası bulguları ve ağrı yanısıra epididimit ve antibiyoterapi öyküsü söz konusu olabilir (2,16,19). Lenfadenopati ve akciğer problemleri de bildirilmiştir (20).

Skrotal Ultrasonografik Değerlendirmenin Önemi

Klinik muayenede palpasyon, burned-out tümörleri yakalamak konusunda yeterince sensitif değildir. Ultrasonografik değerlendirme, retroperitoneal germ hücreli tümör varlığında testisi taramak için %100 sensitivitesi gösterilmiş bir metottur (2,5,10). Ultrason sonucunun normal olması halinde sistematik testis biyopsisi öneren araştırmacılar da vardır (21,22). Scholz ve ark. (13) ürolojik muayene bulgusunu vakalarının %58'inde, ultrason bulgusunu ise %91 olguda ortaya koymuşlardır.

Skrotal ultrasonografi 1 mm'den küçük lezyonları bile yakalayabilir (23,24). Ultrasonda tümör saptanabileceği gibi kalsifikasyonlar da görülebilir. Kalsifikasyonlar ister hematoksifilik ister psammomatöz cisimcikler (bkz. histopatolojik bulgular) şeklinde olsun ultrason ile görüntülenebilirler. Fibroz skar ve intratubuler germ hücre neoplazisi ise ultrason ile saptanamayabilir (10). Kullanılan ultrasonun yüksek çözünürlükte olması yakalama olasılığını arttırmaktadır. Geçmiş bazı yayınlarda ultrason

bulgularının normal olması o dönemde kullanılan cihazların sınırlılığı nedeniyle olabilir (4,11).

Histopatolojik Bulgular ve Ayırıcı Tanı

Testiste spontan regresyon Azzopardi ve ark. (15,25) tarafından bir otopsi serisinde detaylı histopatolojik bulguları ile bildirilmiştir. Histolojik bulgular iyi sınırlı veya irregüler skar, testis parenkiminde atrofi, sadece Sertoli hücreleri içeren veya hiyalinize semifer tubuller olarak özetlenebilir (26). Regresyon bulgularının ve testiste atrofının birlikteliği, atrofik testislerde artmış tümör riski ile koreledir (26,27). Intratubuler mikrolitler ve atrofının birlikte görülmesi de yine artmış tümör riskinin göstergesidir (28,29,30).

Literatürde mevcut serilerde burned-out germ hücreli tümörlerde saptanan histopatolojik bulgular ve görülme oranları Tablo 1'de görülmektedir. Regresyon parsiyel ya da total olabilir. En sık görülen bulgular skar dokusu, atrofik testis, intratubuler germ hücre neoplazisi ve kalsifikasyonlar olarak bildirilmiştir (16,26). Intratubuler germ hücre neoplazisi ve/veya rezidü canlı tümör önemli oranlarda karşımıza çıkmaktadır. Örneğin, Angulo ve ark. (16) intratubuler germ hücre neoplazisi veya rezidü canlı tümör varlığından en az birini %58 oranında bildirmişlerdir. Bu bulgular dışında hayalet tubuluslar, siderofajlar ve artmış vaskülarizasyon da görülebilir (15,16,26). "Burned-out" testis tümörlerinde görülen makroskopik ve mikroskopik bulgulara ait örnekler Resim 1, Resim 2 ve Resim 3 ile gösterilmiştir.

Testiste atrofi ve skar varlığı her ne kadar regresyonda karşımıza çıksa da iskemi, travma ve enfeksiyon gibi durumlarda da görülebilir. Metastatik germ hücreli tümör olmayan bir hastada bu bulgular regrese bir tümör açısından anlam taşımaz (26). Literatürde metastaz olmadan da testiste regrese tümör bulunan hastalar bildirilmiştir (2,31). Bu hastaların ortak özelliği klinikte mevcut epididimit ve antibiyoterapi öyküsüdür.

Tümörü taklit edebilen enfeksiyon, infarkt ve travma gibi durumların ayırıcı tanısında anamnez tabii ki çok önemlidir (26,32,33). Anamnez yanısıra bu durumlarda zeminde diffüz atrofının görülmesi beklenmez. Lezyonlar multifokaldır. Intratubuler germ hücre neoplazisi ve intratubuler kalsifikasyonlar gibi diğer spesifik bulgular saptanmaz (26). Travma dışlandıktan sonra testiküler skarların burned-out tümör oldukları öne sürülmektedir (1,10,34,35). Retroperitoneal metastaz varlığında atrofi zemini bulunan bir testiste skar saptanır ise bu bulgu regrese bir tümörü kuvvetle düşündürmelidir (26).

Balzer ve ark. (26) yaptıkları çalışmada, saptadıkları bulgular içinde skar içeren testislerde regresyon gösteren germ hücreli tümörler için tek spesifik bulgu olarak çevre testiste intratubuler germ hücre neoplazisi varlığını göstermişlerdir. Fakat şu da bilinmektedir ki, intratubuler germ hücre neoplazisinin olmaması regresyon olasılığını dışlamaz (26). Yapılan testis biyopsilerinde intratubuler germ hücre neoplazisi için yanlış negatiflik yaklaşık %0,5 olarak bildirilmiştir (36). Kleish ve ark. (37) testisten alınacak çok sayıda biyopsinin tanı doğruluğunu artıracaklarını öne sürmüşlerdir.

Gerek ultrasonografik gerekse patolojik değerlendirme ile saptanan kalsifikasyonlar burned-out tümör tanısında nispeten spesifik bulgular olarak literatürde tanımlanmıştır (2,10,15). Kalsifikasyonlar, hematoksifilik ve psammomatöz cisimcikler olarak ikiye ayrılır (15). Intratubuler psammomatöz kalsifikasyonlar mikrolitiyazis olarak da bilinir (38). Mikrolitiyazis, intratubuler

germ hücre neoplazisi ve malignite ile ilişkili bir durumdur (10). Hematoksifilik cisimcikler, hemoraji ve nekroz olmadan fibrozisin görülmesi tümör regresyonu için spesifik değildir (10,15). Regresyonun, seminomlarda tanımlanan interstisyel yayılım paterninde ortaya çıkmasının hayalet tubuluslara (39), intratubuler embriyonal karsinomda görülmesinin de intratubuler kalsifikasyonlara yol açtığı tahmin edilmektedir (26).

Regresyon, en sık seminom ile ilişkili bulunmuştur (16,26,40,41). Germ hücreli tümörler arasında seminomun zaten sık görülmesi nedeni ile bu beklenen bir sonuçtur. Seminomun regrese tümörlerdeki sıklığı Balzer ve ark.'nın (26) serisinde %62 iken, Munro ve ark.'nın (41) serisinde %77 oranındadır.

Primer testis tümörü ve metastatik odaklarındaki histolojik tiplerin karşılaştırmasına bakıldığında %70 oranında bir uyumsuzluk söz konusudur. Sonuç olarak, metastaza bakılarak testisteki primer tümörün tipi ya da testisteki primer tümöre bakarak metastaz

konusunda yorum yapmak doğru değildir. Skar içeren regrese testis tümörlerinde seminom birlikteliği görüldüğü durumlarda skar alanının regrese olmuş nonseminomatöz komponent olabileceği söylenebilir (26).

Skar alanı çok küçük boyutlu olabileceğinden patolojide makroskopik inceleme sırasında atlanabilir. Dikkatle çok sayıda örneklem yapılması önerilmektedir (10,26). İntratubuler germ hücre neoplazisi varlığında örneklem sayısı artırılmalıdır (26).

Tümör Regresyon Patogenezi

Spontan regresyon, bir tümörde tedavisiz parsiyel ya da komplet regresyon olarak tanımlanır. Böbrek hücreli karsinomlar, lenfoma ve malign melanomda bildirilmiştir (42). Çeşitli immünolojik veya iskemik mekanizmalar öne sürülse de en olası mekanizmanın immünolojik olduğu düşünülmektedir. Endokrin bir takım bozuklukları olan hastalarda burned-out tümör bildiren yayınlarda endokrin bozuklukların varlığı immünolojik mekanizmalar ile ilişki tutulmuştur (43,44). Saleh ve ark. (42) malign melanomlarda tekrarlanan maruziyet ile hücrel immünitenin tümör antijenlerini tanımasının rol oynayabileceğini öne sürmüşlerdir. Burned-out testis tümörlerinde bu mekanizmalar araştırılmamıştır, ancak Lehmann ve Muller (45) intratubuler germ hücre neoplazisinde otoimmün mekanizmaları göstermişlerdir. Testis içerisindeyken immün sistemden kaçabilen malign germ hücrelerinin lenf noduna metastaz yaptıktan sonra antijen sunan hücreler aracılığı ile immün sistem tarafından algılanması ve sonuç olarak da gelişen adaptif immün yanıt ile primer odağın ortadan kaldırılması da öne sürülmektedir (44). Bu açıklama nadir de olsa görülen metastatik olmayan burned-out tümörleri tam olarak açıklamamaktadır.

Tedavi

Ekstragonadal germ hücreli tümörlerde tedavi sistemik kemoterapidir. Kemoterapi, metastatik olan nonseminomatöz germ hücreli tümörlerin tedavisinde oldukça etkili olmakla birlikte kan-testis bariyeri nedeni ile primer testis tümörlerinde

Resim 1. Retroperitoneal germ hücreli tümör olan bir hastada yapılan orşiektomide saptanan homojen beyaz renkli, yer yer düzgün yuvarlak yer yer düzensiz konturlu fibrotik nodüller. (ITF Patoloji AD arşivi)

Resim 2. A) Çevre testis parenkiminde atrofik tubuluslar ve intratubuler kalsifikasyon (HE 100x) B) Burned-out tümöre ait skar alanında fibrohiyalinizasyon ve iltihabi hücre infiltrasyonu (HE 40x) C) Hayalet tubuluslar ve siderofajlar (HE 100x) D) Hematoksifilik cisimcikler (HE 100x)

Resim 3. A. Skar alanında vaskülarizasyon (HE 100x) B. Skar alanında sitoplazmalarında hemosiderin içeren histiyositler (siderofajlar) (HE 200x) C. Çevre testiste intratubuler germ hücre neoplazisi (HE 200x)

Tablo 1 . Literatürde mevcut serilerde orşiektomi materyallerindeki histopatolojik bulgular

Literatür	Fibrozis	Hayalet Tubuslar	Vaskülarizasyon	Siderofajlar	İltihabi İnfiltrasyon	Hematoksilen Cisimcikler	Mikrolitler	Atrofi	Intratubuler germ hücre neoplazisi	Rezidü germ hücreli tümör
Azzopardi ve ark. (15) (n=17)	%100	%100	N/A	%41	N/A	%77	N/A	%100	%76	%53
Comiter ve ark. (10) (n=6)	%83	N/A	N/A	%50	N/A	%33	%50	%100	%17	%0
Scholz ve ark. (13) (n=25)	%72	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	%28	%16	%12
Tasu ve ark. (4) (n=5)	%100	%100	N/A	N/A	N/A	%20	%20	N/A	%60	%40
Balzer ve ark. (26) (n=42)	%100	%74	%52	%36	%88	%14	%31	%100	%52	%38
Angulo ve ark. (16) (n=17)	%100	%59	%41	%65	%88	%47	%24	%59	%50	%41

n: değerlendirilen olgu sayısı; N/A ulaşılamayan veri

etkili değildir (46,47). Ekstragonadal germ hücreli tümörlerde yapılan etkili tedaviyi takiben testiste persistan rezidüel malign tümör varlığı çeşitli seriler ile iyi dökümanite edilmiştir (48,49,50,51). Metastatik vakalarda bile testisteki primer odağın cerrahi eksizyonu önerilmektedir (52,53). Testis biyopsilerinde sadece intratubuler germ hücre neoplazisi varlığı söz konusu olsa bile testisin çıkarılması önerilmektedir (2). Tedavisiz bırakılan intratubuler germ hücre neoplazisinde 5 yıl içinde invaziv tümör gelişme olasılığı %40-50 olarak bildirilmektedir (54,55). Intratubuler germ hücre neoplazisi olgularında kemoterapinin etkisinin öngörülemediği bildirilmiştir (53,56). Hastalarda tam kür sağlanması için orşiektomi şarttır (13). Literatürde iki küçük seride testis normal ise cerrahi yapmaya gerek olmadığı belirtilmiştir (57,58). Bu iki çalışma az sayıda vaka içermekte olup, mediastinal germ hücreli tümörleri de içermektedir. Mediastinal germ hücreli tümörlerin farklı bir antite oldukları bilinmektedir (11,12). Çoğu araştırmacıya göre testis atrofik ise, ultrasonda anormal bulgular saptanmış ise ve klinik öyküde kriptorşidi varsa orşiektomi önerilmektedir (2,5,13,16,26). Ekstragonadal germ hücreli tümürlü hastaların klinik seyri ve tedavisi ileri evre testis kanserine benzerdir (44). Prognostik önem taşıyan histolojik alt tip gibi parametreler de klinik seyir üzerinde rol oynar. Seminomlar, nonseminomatöz germ hücreli tümörlere göre daha iyi seyirli dirler (21,44).

Sonuç

Testis germ hücreli tümörlerinde burned-out fenomeni nadir bir durum olmakla birlikte akılda tutulmalıdır. Retroperitoneal germ hücreli tümörler aksi ispat edilinceye kadar testis tümörü metastazı olarak kabul edilmelidir. Testiste muayene bulgusu olmasa bile skrotal ultrasonografik değerlendirme titizlikle yapılmalıdır. Çoğu zaman hipoekojen alanlar veya kalsifikasyonlar saptanır. Orşiektomi materyallerinde rezidü tümör ve/veya fibröz doku belirlenebilir. Sadece fibröz dokunun bulunduğu durumlarda hematoksifilik cisimcikler, mikrolitler, tubuler atrofi ve intratubuler germ hücre neoplazisi varlığı regrese bir gem hücreli tümör lehine yorumlanmalıdır. Makroskopik incelemenin çok sayıda kesit alınarak yapılması önemlidir. Orşiektomi hem tanı hem de tedavi amacı taşıyan bir girişimdir.

Çıkar çatışması: Yazarlar bu makale ile ilgili olarak herhangi bir çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

Kaynaklar

1. Pyrm P. Spontanheilung eines bosartigen, wahrscheinlich chorionepitheliomatoses Gewaches im Hoden. Virchows Arch [A] Pathol Anat Histol 1927;265:239.
2. Fabre E, Jira H, Izard V, et al. "Burned-out" primary testicular cancer. BJU Int 2004;94:74-78.
3. International germ cell consensus classification: a prognostic factor-based staging system for metastatic germ cell cancers. International Germ Cell Cancer Collaborative Group. J Clin Oncol 1997;15:594-603.
4. Tasu JP, Faye N, Eschwege P, et al. Imaging of burned-out testis tumor: five new cases and review of the literature. J Ultrasound Med 2003;22:515-521.
5. Qureshi JM, Feldman M, Wood H. Metastatic "burned-out" germ cell tumor of the testis. J Urol 2014;192:936-937.
6. Leleu O, Vaylet F, Debove P, et al. Pulmonary metastasis secondary to burned-out testicular tumor. Respiration 2000;67:590.
7. Stang A, Trabert B, Wentzensen N, et al. Gonadal and extragonadal germ cell tumours in the United States, 1973-2007. Int J Androl 2012;35:616-625.
8. Trama A, Mallone S, Nicolai N, et al. Burden of testicular, paratesticular and extragonadal germ cell tumours in Europe. Eur J Cancer 2012;48:159-169.
9. Albany C, Einhorn LH. Extragonadal germ cell tumors: clinical presentation and management. Curr Opin Oncol 2013;25:261-265.
10. Comiter CV, Renshaw AA, Benson CB, et al. Burned-out testicular cancer. Sonographic and pathological characteristics. J Urol 1996;156:85-88.
11. Böhle A, Studer UE, Sonntag RW, et al. Primary or secondary extragonadal germ cell tumors? J Urol 1986;135:939-943.
12. Luna MA, Valenzuela-Tamariz J. Germ-cell tumors of the mediastinum, postmortem findings. Am J Clin Pathol 1976;65:450-454.
13. Scholz M, Zehender M, Thalmann GN, et al. Extragonadal retroperitoneal germ cell tumor: evidence of origin in the testis. Ann Oncol 2002;13:121-124.
14. Küçükzeybek BB, Sarı A, Ermete M, et al. Metastatik retroperitoneal yolk-sac tümörü: Olgu sunumu. Türk Üroloji Dergisi 2007;33:117-120.
15. Azzopardi JC, Mostofi FK, Theiss EA. Lesions of testes observed in certain patients with widespread choriocarcinoma and related tumors. The significance and genesis of hematoxylin-staining bodies in the human testis. Am J Pathol 1961;38:207-225.

16. Angulo JC, González J, Rodríguez N, et al. Clinicopathological study of regressed testicular tumors (apparent extragonadal germ cell neoplasms). *J Urol* 2009;182:2303-2310.
17. Coulier B, Lefebvre Y, de Visscher L, et al. Metastases of clinically occult testicular seminoma mimicking primary extragonadal retroperitoneal germ cell tumors. *JBR-BTR* 2008;91:139-144.
18. Saltzman B, Pitts WR, Vaughan ED. Extragonadal retroperitoneal germ cell tumors without apparent testicular involvement. A search for the source. *Urology* 1986;27:504-507.
19. Peroux E, Thome A, Geffroy Y, et al. Burned-out tumour: a case report. *Diagn Interv Imaging* 2012;93:796-798.
20. Horwich A, Nicol D, Huddart R. Testicular germ cell tumours. *BMJ* 2013;347:5526.
21. Daugaard G, Rorth M, von der Maase H, et al. Management of extragonadal germ-cell tumors and the significance of bilateral testicular biopsies. *Ann Oncol* 1992;3:283-289.
22. Fosså SD1, Aass N, Heilo A, et al. Testicular carcinoma in situ in patients with extragonadal germ-cell tumours: the clinical role of pretreatment biopsy. *Ann Oncol* 2003;14:1412-1418.
23. Leopold GR, Woo VL, Scheible FW, et al. High-resolution ultrasonography of scrotal pathology. *Radiology* 1979;131:719-722.
24. Comiter CV, Benson CJ, Capelouto CC, et al. Nonpalpable intratesticular masses detected sonographically. *J Urol* 1995;154:1367-1369.
25. Azzopardi JG, Hoffbrand AV. Retrogression in testicular seminoma with viable metastases. *J Clin Pathol* 1965;18:135-141.
26. Balzer BL, Ulbright TM. Spontaneous regression of testicular germ cell tumors: an analysis of 42 cases. *Am J Surg Pathol* 2006;30:858-865.
27. Berthelsen JG, Skakkebaek NE, von der Maase H, et al. Screening for carcinoma in situ of the contralateral testis in patients with germinal testicular cancer. *BMJ* 1982;285:1683-1686.
28. Bach AM, Hann LE, Hadar O, et al. Testicular microlithiasis: what is its association with testicular cancer? *Radiology* 2001;220:70-75.
29. Cast JE, Nelson WM, Early AS, et al. Testicular microlithiasis: prevalence and tumor risk in a population referred for scrotal sonography. *AJR Am J Roentgenol* 2000;175:1703-1706.
30. Rashid HH, Cos LR, Weinberg E, et al. Testicular microlithiasis: a review and its association with testicular cancer. *Urol Oncol* 2004;22:285-289.
31. Minamida S, Irie A, Ishii J, et al. Case of seminoma with possible spontaneous regression without extragonadal metastatic lesion. *Urology* 2007;70:1-3.
32. Doebler RW, Norbut AM. Localized testicular infarction masquerading as a testicular neoplasm. *Urology* 1999;54:366.
33. McCabe J, Das S, Hamid B, et al. Localized traumatic infarction of the testicle. *Scand J Urol Nephrol* 2004;38:442-443.
34. Hailemariam S, Engeler DS, Bannwart F, et al. Primary mediastinal germ cell tumor with intratubular germ cell neoplasia of the testis-further support for germ cell origin of these tumors: a case report. *Cancer* 1997;79:1031-1036.
35. Lopez JL, Anguio JC. Burned out tumour of the testis presenting as retroperitoneal choriocarcinoma. *Int Urol Nephrol* 1994;26:549-553.
36. Diekmann KP, Loy V. False-negative biopsies for the diagnosis of testicular intraepithelial neoplasia (TIN)-an update. *Eur Urol* 2003;43:516-521.
37. Kleish S, Thomaidis T, Schutte B, et al. Update on the diagnostic safety for detection of testicular intraepithelial neoplasia (TIN). *APMIS* 2003;111:70-74.
38. Backus ML, Mack LA, Middleton WD, et al. Testicular microiithiasis: imaging appearances and pathologic correlation. *Radiology* 1994;192:781-785.
39. Henley JD, Young RH, Wade CL, et al. Seminomas with exclusive intertubular growth: a report of 12 clinically and grossly inconspicuous tumors. *Am J Surg Pathol* 2004;28:1163-1168.
40. Ulbright TM. Germ cell tumors of the gonads: a selective review emphasizing problems in differential diagnosis, newly appreciated, and controversial issues. *Mod Pathol* 2005;18:61-79.
41. Munro AJ, Duncan W, Webb JN. Extragonadal presentations of germ cell tumours. *Br J Urol* 1983;55:547-554.
42. Saleh FH, Crotty KA, Hersey P, et al. Autonomous histopathological regression of primary tumours associated with specific immune responses to cancer antigens. *J Pathol* 2003;200:383-395.
43. Perimenis P, Athanasopoulos A, Geraghty J, et al. Retroperitoneal seminoma with 'burned out' phenomenon in the testis. *Int J Urol* 2005;12:115-116.
44. Curigliano G, Magni E, Renne G, et al. "Burned out" phenomenon of the testis in retroperitoneal seminoma. *Acta Oncol* 2006;45:335-336.
45. Lehmann D, Muller H. Analysis of the autoimmune response in an 'in situ' carcinoma of the testis. *Int J Androl* 1987;10:163-168.
46. Greist A, Einhorn LH, Williams SD, et al. Pathologic findings at orchiectomy following chemotherapy for disseminated testicular cancer. *J Clin Oncol* 1984;2:1025-1027.
47. Setchell BP. The functional significance of the blood-testis barrier. *J Androl* 1980;1:3-11.
48. Goss PE, Schwertfeger L, Blackstein ME, et al. Extragonadal germ cell tumors. A 14-year Toronto experience. *Cancer* 1994;73:1971-1979.
49. Burt ME, Javadpour N. Germ-cell tumors in patients with apparently normal testes. *Cancer* 1981;47:1911-1915.
50. Culine S, Theodore C, Terrier-Lacombe MJ, et al. Primary chemotherapy in patients with nonseminomatous germ cell tumors of the testis and biological disease only after orchiectomy. *J Urol* 1996;155:1296-1298.
51. McLeod DG, Taylor HG, Skoog SJ, et al. Extragonadal germ cell tumors. Clinicopathologic findings and treatment experience in 12 patients. *Cancer* 1988;61:1187-1191.
52. James PP, Mead GM. Sanctuary site relapse in chemotherapy-treated testicular cancer. *Ann Oncol* 1992;3:41-43.
53. Simmonds PD, Mead GM, Lee AH, et al. Orchiectomy after chemotherapy in patients with metastatic testicular cancer. Is it indicated? *Cancer* 1995;75:1018-1024.
54. Coffin CM, Ewing S, Dehner LP. Frequency of intratubular germ cell neoplasia with invasive testicular germ cell tumors. Histologic and immunocytochemical features. *Arch Pathol Lab Med* 1985;109:555-559.
55. von der Maase H, Giwercman A, Mdler J, et al. Management of carcinoma-in-situ of the testis. *Int J Androl* 1987;10:209-220.
56. Bart J, Groen HJ, van der Graaf WT, et al. An oncological view on the blood-testis barrier. *Lancet Oncol* 2002;3:357-363.
57. Fuchs E, Hatch T, Seifert A. Extragonadal germ cell tumor: the preoperative urological evaluation. *J Urol* 1987;137:993-995.
58. Medini E, Levitt SH, Jones TK, et al. The management of extratesticular seminoma without gonadal involvement. *Cancer* 1979;44:2032-2038.