

Лечение ранних (I, II A/B) стадий герминогенных опухолей яичка

А.А. Трякин, А.А. Буланов, С.А. Тюляндин

ГУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН

TREATMENT OF EARLY (I, II A/B) STAGES OF GERMINOMAS OF THE TESTIS

A.A. Tryakin, A.A. Bulanov, S.A. Tyulyandin

Department of Clinical Pharmacology and Chemotherapy, N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center,
Russian Academy of Medical Sciences

Germinomas of the testis are most commonly presented in early (I-II) stages. In Stage T, choice of adjuvant therapy is based on the type of a tumor, the presence of risk factors, and a patient's wishes. Seminoma requires monitoring, radiotherapy (20 Gy paraaortically) or chemotherapy (a course of carboplatin therapy), non-seminoma testicular tumors call for monitoring, nerve-preserving retroperitoneal lymphadenectomy (NPRLAE) or chemotherapy (2 courses of BEP). All treatment modalities ensure recovery in above 95% of patients. In Stage II, the similar results can be achieved by radiotherapy or chemotherapy (3 courses of BEP) in patients with seminoma, by NPRLAE or chemotherapy (3 courses of BEP) in patients with non-seminoma tumors of the testis. The equal efficiency of all approaches generates a need for discussing all possible treatment modalities with the patient, by taking into account toxicity and convenience.

Введение

Герминогенные опухоли яичка (ГОЯ) встречаются редко, на их долю приходится лишь 1–2% от всех злокачественных опухолей у мужчин. Однако в возрастной группе 20–35 лет ГОЯ занимают второе место. Именно на этот возраст приходится пик заболеваемости ГОЯ. Последние десятилетия отмечается неуклонный рост заболеваемости ГОЯ. Так, в России с 1989 по 2000 г. заболеваемость выросла на 45% — с 1,1 до 1,6 на 100 000 мужчин [1]. Особенностью ГОЯ является их уникальная чувствительность к химиотерапии (ХТ) на основе цисплатина, позволяющая излечивать около 80% метастатических больных. При отсутствии клинически выявляемых метастазов (в I стадии) правильная терапия обеспечивает длительную выживаемость более 95% больных. В России сведения об отдаленных результатах лечения больных с ГОЯ отсутствуют, однако отдельные сообщения свидетельствуют об удручающей ситуации. По данным А.З. Альмяшева и соавт. [2], 5-летняя выживаемость больных с распространенными ГОЯ в Мордовии составила 21%, а в Ленинградской области и Санкт-Петербурге — 31% [3]. Редкость ГОЯ — одна из основных объективных причин, объясняющих столь плохие результаты. На практике в нашей стране патоморфолог и онкоуролог встречаются лишь с несколькими случаями в год, тогда как в западных странах эти пациенты «концентрируются» в специализированных центрах.

Наиболее часто онкоурологам приходится сталкиваться с ГОЯ ранних стадий — I, II A/B. Практические аспекты лечения именно этой категории больных и будут изложены далее.

I стадия заболевания

Орхофуникулэктомия

Орхофуникулэктомия (ОФЭ) является обязательным компонентом лечения ГОЯ. Даже если у больного на момент выявления первичной опухоли

имеется диссеминированный процесс, то на первом этапе с диагностической и лечебной целью выполняют ОФЭ. Следует помнить, что прогноз заболевания в соответствии с IGCCCG и критерий S в классификации UICC определяются на основании уровня маркеров до выполнения ОФЭ. Несмотря на то что техника ОФЭ давно и хорошо известна, все еще нередки случаи выполнения ОФЭ мошоночным доступом, орхиэктомии, что существенно повышает риск развития местных рецидивов. Если пациенту на первом этапе по той или иной причине была произведена орхиэктомия, то вторым этапом показано выполнение фуникулэктомии. Экономные резекции яичка могут быть выполнены только при опухолевом поражении единственного яичка, билатеральных опухолях. Однако, учитывая высокий риск возникновения местного рецидива, такие вмешательства и последующее наблюдение должны осуществляться в специализированных центрах [4]. В случае, если пациенту планируется в дальнейшем проведение адъювантной терапии (ХТ или лучевой терапии), необходимо обсудить с ним вопрос забора и сохранения спермы.

Контроль уровня маркеров после ОФЭ

При I стадии заболевания крайне важным является мониторинг уровня опухолевых маркеров после ОФЭ. В случае исходно повышенного уровня маркеров (АФП, ХГ и/или ЛДГ) необходимо их повторное определение через 7–8 дней после выполнения ОФЭ. Лишь в случае нормализации их уровня и при отсутствии радиологических (по данным компьютерной томографии органов грудной клетки и брюшной полости) признаков болезни можно говорить о клинической I стадии заболевания. В случае снижения, но не нормализации уровня маркеров необходим дальнейший мониторинг их уровня с интервалом в 7–10 дней до их нормализации или стабилизации/повы-

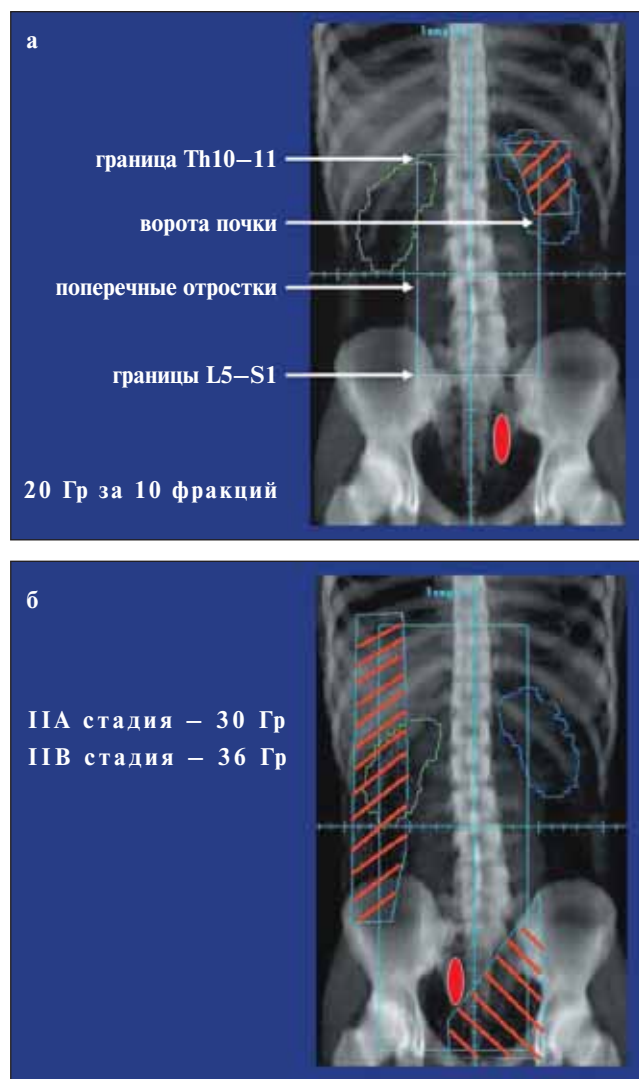


Рис. 1. Лучевая терапия в лечении ранних стадий семиномы. а – поля и дозы при I стадии; б – поля и дозы при II стадии

шения. В последнем случае становится очевидным, что у пациента имеются скрытые метастазы, и он должен получать лечение как метастатический больной.

Адъювантную ХТ положено начинать не позднее 6 нед после ОФЭ.

Семинома яичка, I стадия

Важно помнить, что семинома не способна продуцировать АФП. Поэтому в случае обнаружения повышенного уровня АФП или высокого (>300 МЕ/мл) уровня ХГ таких пациентов необходимо расценивать и лечить как несеминомные ГОЯ. При клинической I стадии семиномы яичка на момент ОФЭ у 20% больных имеются скрытые метастазы. Факторами риска их развития являются размер первичной опухоли > 4 см и ее прорастание в *rete testis* [5]. В 95% случаях прогрессирование имеет место за счет поражения забрюшинного пространства.

Это, наряду с высокой чувствительностью семиномы к лучевой терапии и ХТ, привело к появлению трех следующих вариантов адъювантной ХТ при I стадии.

Лучевая терапия

Лучевая терапия позволяет снизить риск развития рецидива до 3–4%, причем рецидивы развиваются вне полей облучения – в малом тазу или супрадиафрагмально. Верхней и нижней границами облучения являются верхний край Th_{xi} и нижний край L_v соответственно. На стороне пораженного яичка латеральной границей является почечная ножка, а с контралатеральной стороны – поперечные отростки поясничных позвонков (рис. 1, а). Суммарная доза 20 Гр подводится по 2 Гр 5 дней в неделю. Лечение должно проводиться только на линейных ускорителях.

Противопоказаниями к проведению лучевой терапии являются: изменение местоположения или разворот левой почки (что может нарушить лимфоток), воспалительные заболевания органов брюшной полости (илеит, дивертикулит, панкреатит, язва желудка и двенадцатиперстной кишки), спаечная болезнь брюшины, значительное ожирение, иммунодефицит с низким содержанием CD4-клеток (СПИД), подковообразная почка.

К недостаткам данного метода можно отнести побочные реакции со стороны желудочно-кишечного тракта, отсроченную токсичность. Проведение адъювантной лучевой терапии увеличивает, пусть и незначительно, риск развития бесплодия и вторичных опухолей [6].

Назначение ХТ (4 курса ХТ по программе ЕР или 3 курса ХТ по программе ВЕР) при развитии рецидива позволяет достичь длительной выживаемости у 97–100% пациентов.

Динамическое наблюдение

Исходя из того что около 80% больных I стадии семиномы не нуждаются в адъювантной терапии, а свыше 95% больных с метастатической семиномой могут быть вылечены ХТ, оправданным является динамическое наблюдение за больными. Этим большинство больных освобождаются от ненужного токсичного лечения.

Рецидив в 95% случаев развивается в забрюшинных лимфоузлах. Около 90% рецидивов реализуется в первые 2 года, однако они нередки и в сроки до 10 и более лет, отсюда и недостаток настоящей стратегии – необходимость пристального частого наблюдения пациента в течение длительного времени. Другим недостатком является развитие психологического стресса у некоторых больных, связанного с повышенным риском рецидивирования.

Назначение ХТ (4 курса ХТ по программе ЕР или 3 курса ХТ по программе ВЕР) при развитии рецидива позволяет достичь длительной выживаемости у 99–100% пациентов [7].

Таблица 1. *Преимущества и недостатки различных подходов к адъювантной терапии при I стадии семиномы*

Метод	Преимущества	Недостатки
Адъювантная лучевая терапия Парааортально 20 Гр/10 фракций	Существенно снижает риск рецидива Отсутствие необходимости в частом выполнении КТ брюшной полости и малого таза	В 80% случаев проводится напрасно Обладает отсроченной токсичностью Повышает риск развития вторичных опухолей
Наблюдение	Позволяет большинству больных избежать ненужного лечения Отсутствие токсичности	Необходимость в более частом и длительном наблюдении Большой психологический стресс
Адъювантная химиотерапия Монотерапия карбоплатином (1 курс AUC=7)	Отсутствие необходимости в более пристальном наблюдении Меньшая токсичность по сравнению с лучевой терапией (?)	В 80% случаев проводится напрасно Имеется, хоть и минимальная, токсичность

Адъювантная химиотерапия

С середины 1990-х годов все более популярной лечебной опцией у больных семиномой I стадии высокого риска становится проведение адъювантной ХТ карбоплатином.

В большом рандомизированном исследовании MRC TE19/EORTC 30982, в котором приняли участие 1447 пациентов семиномой I стадии, было выполнено сравнение профилактической лучевой терапии и одного курса адъювантной ХТ карбоплатином в дозе AUC=7 [8]. Оба подхода показали одинаковую эффективность — была достигнута хорошая 3-летняя безрецидивная выживаемость (95–96%) при 100% общей выживаемости.

В последние годы в ряде фармакокинетических исследований было показано, что более обоснованно производить расчет дозы карбоплатина не на площадь поверхности тела, а на основе показателя площади под кривой (AUC). На основе расчетного клиренса креатинина (КК) по формуле Калверта определяется доза карбоплатина [9]:

$КК = k \times [140 - \text{возраст (годы)}] \times \text{масса тела (кг)} / \text{уровень креатинина (мкмоль/л)}$,

где k — коэффициент, равный для мужчин 1,23.

Доза карбоплатина = AUC $\times$ [КК + 25].

В монотерапии карбоплатин обычно применяется в дозе AUC = 7.

Все стратегии обеспечивают при их правильном выполнении практически 100% выживаемость больных семиномой с клинической I стадией. Выбор лечебной тактики должен учитывать мнение пациента после обсуждения с ним преимуществ и недостатков каждого из возможных подходов. Основные преимущества и недостатки всех трех лечебных опций суммированы в табл. 1.

Лечение больных несеминомными опухолями I стадии

Если после ОФЭ ограничиться наблюдением, то прогрессирование заболевания отмечается у 30% больных [10]. Для I стадии при несеминомных ГО известен ряд факторов, негативно влияющих на риск рецидива. По данным исследования MRC, ими явились инвазия опухоли в кровеносные сосуды, инвазия в лимфатические сосуды, наличие эмбрионального рака, отсутствие опухоли желточного мешка [11]. Основным прогностическим фактором является инвазия опухоли в сосуды.

Пациенты с опухолевой инвазией в сосуды имеют риск развития рецидива 48%, тогда как без инвазии — около 20% [12, 13].

При отсутствии инвазии больным рекомендуется наблюдение (рис. 2). В этом случае выполнение ОФЭ позволяет излечить 76–88% больных с клинически I стадией, а у 12–24% с прогрессированием ранняя диагностика прогрессирования и начало ХТ приводят к излечению подавляющего большинства пациентов. Только при невозможности адекватного динамического наблюдения (отдаленное место жительства, характерологические особенности пациента) больным с отсутствием инвазии в сосуды яичка проводят 2 курса адъювантной ХТ комбинацией ВЕР.



Рис. 2. Лечебная тактика при I стадии несеминомных ГОЯ

Таблица 2. Основные режимы ХТ, применяемые в лечении ГОЯ

Режим	Препарат	Введение	Дни лечения	Показания
ЕР	Этопозид 100 мг/м ² Цисплатин* 20 мг/м ²	в/в, 40 мин; в/в, 1 ч	1–5-й 1–5-й	4 курса — хороший прогноз по IGCCCG (при противопоказаниях к блеомицину)
ВЕР	Блеомицин 30 мг Этопозид 100 мг/м ² Цисплатин* 20 мг/м ²	в/в, 2–20 мин; в/в, 40 мин; в/в, 1 ч	1, 8, 15-й 1–5-й 1–5-й	2 курса — адьювантная ХТ 3 курса — хороший прогноз по IGCCCG, 4 курса — промежуточный/ плохой прогноз по IGCCCG

Примечание. * Введение цисплатина осуществляется на фоне внутривенной гидратации физиологическим раствором хлорида натрия (суммарный суточный объем 2,5–3 л) с добавлением KCl и MgSO₄, необходимой для поддержания диуреза > 100 мл/ч в процессе введения цисплатина и в последующие 3 ч.

Больным с наличием опухолевой инвазии в сосуды яичка рекомендовано проведение 2 курсов ХТ комбинацией ВЕР (см. рис. 2). Это позволяет достичь 5-летней безрецидивной и общей выживаемости 97 и 99% соответственно [14].

Недостатком такого подхода является тот факт, что по крайней мере у 50% больных проведение адьювантной ХТ является излишним и сопровождается побочными эффектами, увеличением частоты бесплодия [15] и некоторым повышением риска возникновения вторичной опухоли [16].

Тем больным, которые отказываются от наблюдения или адьювантной ХТ, может быть предложено выполнение профилактической забрюшинной лимфаденэктомии (НЗ-ЗЛАЭ) с сохранением симпатических нервов. Следует помнить, что при этом 50% больных будут подвергнуты ненужному оперативному вмешательству, следствием которого (даже при выполнении в высокоспециализированных клиниках) будет развитие у 6–8% из них ретроградной эякуляции в результате повреждения симпатических нервных волокон [10]. Кроме того, выполнение профилактической ЗЛАЭ не предотвратит развития отдаленных метастазов (в основном в легких) у 10% больных.

В случае обнаружения опухоли в забрюшинных лимфатических узлах (рII стадия) показано проведение 2 курсов профилактической ХТ по программе ВЕР.

Недавний анализ, выполненный в США, показал, что у больных несеминомной ГОЯ I стадии с низким риском экономически наиболее оправдано динамическое наблюдение, а при высоком риске — адьювантная ХТ [17]. Как и при I стадии семиномы, все три подхода обеспечивают длительную выживаемость свыше 95%. В данной ситуации важным является обсуждение с пациентом всех вариантов лечения с учетом удобства и токсичности терапии.

II A/B стадии заболевания

Семинома

Существуют два варианта лечения больных семиномой яичка II A/B стадии (размеры забрюшинных лимфоузлов до 2 см и 5 см соответственно) — лучевая терапия и ХТ.

Лучевая терапия

Лучевая терапия до последнего времени остается стандартом лечения больных семиномой с небольшими (<5 см) забрюшинными лимфоузлами. С использованием современной техники (обязательно на линейных ускорителях!) и методики проведения лучевой терапии 5-летняя безрецидивная выживаемость составляет 95% для IА и 89% для IВ стадии [18]. Общая 5-летняя выживаемость близка к 100%. Лучевая терапия на большие по размерам (>5 см) забрюшинные лимфоузлы сопровождается высокой частотой местных рецидивов и лучевого повреждения почек.

В зону облучения включаются парааортальные и подвздошные лимфоузлы со стороны поражения (см. рис. 1, б). Верхняя граница поля облучения проходит по нижнему краю XI грудного позвонка, нижняя граница — по верхнему краю лонного сочленения. Боковые границы поля облучения при IА стадии идентичны таковым при I стадии, в то время как при IВ стадии латеральная граница определяется размерами и расположением опухолевых узлов в забрюшинном пространстве. Суммарная очаговая доза при IА составляет 30 Гр, а при IВ — 36 Гр, которые подводятся разовой дозой 2 Гр 5 раз в неделю. Через 2 мес после окончания лучевой терапии показано выполнение КТ брюшной полости и малого таза для оценки эффекта облучения. Облучение контралатеральной пахово-подвздошной области не улучшает результатов лучевой терапии. Противопоказания к проведению лучевой терапии те же, что и при I стадии заболевания. При прогрессировании заболевания показано проведение ХТ I линии — 3 курса комбинацией ВЕР или 4 курса ЕР (табл. 2).

Химиотерапия

ХТ в объеме 3 курсов комбинацией ВЕР (цисплатин, этопозид, блеомицин) или 4 курсов ЕР (цисплатин и этопозид) является альтернативой лучевой терапии (см. табл. 2). Она обеспечивает длительную безрецидивную выживаемость более чем у 94% больных [19].

С учетом меньшей отсроченной токсичности предпочтение отдается 3 курсам по программе ВЕР.

Курсы ХТ проводятся с интервалом в 21 день от начала предыдущего курса лечения.

Пациентам с полной регрессией забрюшинных метастазов показано только динамическое наблюдение. У 40–60% пациентов отмечаются остаточные забрюшинные образования. Показано, что в 90% случаев они представляют собой некротические массы и не требуют дальнейшего лечебного воздействия [20].

Позитронно-эмиссионная томография позволяет с высокой степенью вероятности дифференцировать злокачественную опухоль от фиброзно-некротических масс на месте имевшихся опухолевых узлов при их размере ≥ 3 см [21]. Данной категории пациентов рекомендуется регулярное динамическое наблюдение. При росте забрюшинных образований следует начать ХТ II линии или лучевую терапию.

Несеминомные ГОЯ, IIA/В стадии

При клинической IIA стадии тактика определяется наличием или отсутствием опухолевых маркеров.

IIA стадия, опухолевые маркеры в норме

Пациентам с увеличенными до 1–2 см забрюшинными лимфоузлами и уровнем опухолевых маркеров в пределах нормы могут быть предложены две альтернативные тактики — динамическое наблюдение или нервосберегающая забрюшинная лимфаденэктомия (НЗ-ЗЛАЭ). «Интрига» IIA стадии заключается в том, что даже при использовании современных аппаратов КТ частота ложноположительных находок колеблется от 10 до 37% [22], т.е. этих больных можно отнести к rI стадии и они не требуют дальнейшего лечения.

Динамическое наблюдение

Осуществляется каждые 4–6 нед с немедленным началом лечебной ХТ при признаках прогрессирования — увеличении размеров забрюшинных лимфоузлов и/или росте опухолевых маркеров. Лечебная ХТ включает в себя проведение 4 курсов ХТ по программе EP или 3 курсов по программе BEP с последующей, если это необходимо, забрюшинной лимфаденэктомией и удалением остаточной опухоли. При прогрессировании заболевания только за счет увеличения размеров забрюшинных лимфоузлов и негативных опухолевых маркерах возможно выполнение НЗ-ЗЛАЭ.

Нервосберегающая

забрюшинная лимфаденэктомия

Преимуществами НЗ-ЗЛАЭ являются возможность идентифицировать пациентов с rI стадией заболевания, не требующих проведения адъювантной терапии при первичной НЗ-ЗЛАЭ, а также вылечить большинство больных с pIIA стадией. Так, в случае обнаружения жизнеспособной

опухоли в удаленных узлах (pIIA стадия) при дальнейшем наблюдении заболевание прогрессирует у 14–32% больных [22]. Проведение 2 курсов профилактической ХТ по программе BEP снижает этот риск до уровня менее 5% [22].

Одним из основных недостатков выполнения первичной НЗ-ЗЛАЭ является риск развития ретроградной эякуляции, частота которой, в зависимости от опыта хирурга, колеблется от 2 до 32% [22, 23].

IIA стадия, маркеры «+»,

IIВ стадия, маркеры «-» / «+»

Длительная общая выживаемость этой группы больных составляет более 95%.

У пациентов с увеличенными забрюшинными лимфоузлами и повышенным уровнем опухолевых маркеров обязательным индукционным этапом лечения является ХТ, выбор которой осуществляется в соответствии с прогностической группой IGCCCG. При хорошем прогнозе она включает в себя проведение 4 курсов ХТ по программе EP или 3 курсов по программе BEP, а при промежуточном/плохом прогнозе — 4 курса BEP.

Пациентам с полной регрессией забрюшинных метастазов и нормализацией уровня опухолевых маркеров показано только динамическое наблюдение, пациентам с остаточными забрюшинными образованиями более 1 см по данным КТ — оперативное лечение. В 35% случаев резидуальная опухоль представлена фиброзно-некротическими изменениями, в 40–50% случаев — зрелой тератомой и в 15–25% — опухолевой тканью. В настоящее время не существует методов диагностики, которые позволили бы с высокой достоверностью предсказать морфологию резидуальной опухоли, поэтому хирургическое вмешательство является обязательным для данной группы пациентов.

До сих пор остается невыясненным вопрос о необходимости проведения послеоперационной ХТ после радикального удаления резидуальной опухоли, содержащей жизнеспособную опухоль. В одном ретроспективном анализе было показано, что ее проведение улучшает лишь безрецидивную выживаемость [24]. В нашей клинике в данной ситуации мы обычно рекомендуем проведение 2 курсов ХТ (EP или VAB-6).

Наблюдение за больными ГОЯ

после завершения лечения

Риск развития рецидива зависит от многих факторов, важнейшими из которых являются достигнутый эффект, морфология резидуальной опухоли. Подавляющее большинство рецидивов развивается в течение 2 лет после окончания лечения. Это обстоятельство, а также их потенциальная курбельность диктуют необходимость интенсивного динамического наблюдения за больными. До

сих пор не существует общепринятых рекомендаций по данному вопросу.

В нашей клинике мы используем следующий план наблюдения за больными:

- каждые 4–6 нед в течение первого года;
- каждые 2 мес во второй год;
- ежеквартально — в третий год;
- каждые полгода до 5 лет и далее ежегодно.

Такое наблюдение показано больным опухолями яичка после выполнения ОФЭ, а также больным с диссеминированным процессом, достигшим полной или частичной регрессии на фоне ХТ и операции.

Каждый визит включает в себя физикальный осмотр, рентгенографию органов грудной клетки, УЗИ органов брюшной полости и забрюшинного пространства (+УЗИ здорового яичка ежегодно), определение АФП, ХГ и ЛДГ.

Заключение

Правильно проведенная терапия ГОЯ позволяет излечивать свыше 95% больных с ранними стадиями. Неудовлетворительные результаты в России вряд ли можно объяснить меньшими материально-техническими возможностями: в I линии ХТ применяются недорогие препараты, а для решения диагностических задач более чем достаточно имеющихся повсеместно аппаратов УЗИ, компьютерных томографов. Пора признать, что решающее значение в нашей стране имеет «человеческий» фактор. Хороших результатов можно достичь лишь при организации на базе каждого онкологического диспансера групп, включающих в себя патоморфолога, уролога, лучевого диагноста, химиотерапевта, которые могли бы «аккумулировать» опыт лечения этих редких опухолей.

Литература

1. Аксель Е.М., Трапезников Н.Н. Заболеваемость злокачественными новообразованиями и смертность от них населения стран СНГ в 1999 г. М., 2001.
2. Альмяшев А.З., Кулаев М.Т., Бегоулов И.В. и др. Клиника, диагностика и лечение злокачественных опухолей яичка. Методические указания для врачей и студентов. Саранск, 2001.
3. Мерабишвили В.М. Выживаемость онкологических больных. СПб., ООО «Фирма Коста», 2006.
4. Heidenreich A., Weissbach L., Höftl W. et al. German Testicular Cancer Study Group. Organ sparing surgery for malignant germ cell tumor of the testis. J Urol 2001;166:2161–5.
5. Warde P., Specht L., Horwich A. et al. Prognostic factors for relapse in stage I seminoma managed by surveillance: a pooled analysis. J Clin Oncol 2002;20:4448–52.
6. Travis L.B., Curtis R.E., Storm H. et al. Risk of second malignant neoplasms among long-term survivors of testicular cancer. J Natl Cancer Inst 1997;89:1429–39.
7. Aparicio J., Garcia del Muro X., Maroto P. et al. Multicenter study evaluating a dual policy of postorchietomy surveillance and selective adjuvant single-agent carboplatin for patients with clinical stage I seminoma. Ann Oncol 2003;14(6):867–72.
8. Oliver R.T., Mason M., von der Masse H. et al. on behalf of the MRC Testis Tumour Group and the EORTC GU Group. A randomized comparison of single agent carboplatin with radiotherapy in the adjuvant treatment of stage I seminoma of the testis, following orchidectomy: MRC TE19/EORTC 30982. Proc Am Soc Clin Oncol 2004;23, 385; Abstr. 4517.
9. Calvert A.H., Newell D.R., Gumbrell L.A. et al. Carboplatin dosage: Prospective evaluation of a simple formula based on renal function. J Clin Oncol 1989;7:1748–56.
10. Spermon J.R., Roeleveld T.A., van der Poel H.G. et al. Comparison of surveillance and retroperitoneal lymph node dissection in stage I nonseminomatous germ cell tumors. Urology 2002;59:923–9.
11. Read G., Stenning S.P., Cullem M.H. et al. Medical Research Council prospective study of surveillance for stage I testicular teratoma. J Clin Oncol 1992;10:1762–8.
12. Albers P., Siener R., Kliesch S. et al. Risk factors for relapse in clinical stage I nonseminomatous testicular germ cell tumors: results of the German Testicular Cancer Study Group trial. J Clin Oncol 2003;21:1505–12.
13. Klepp O., Dahl O., Flodgren P. et al. Risk-adapted treatment of clinical stage I non-seminoma testis cancer. Eur J Cancer 1997;33:1038–44.
14. 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.
15. Hartmann J.T., Albrecht C., Schmoll H.J. et al. Long term effects on sexual function and fertility after treatment of testicular cancer. Br J Cancer 1999;80:801–7.
16. Travis L.B., Curtis R.E., Storm H. et al. Risk of second malignant neoplasms among long-term survivors of testicular cancer. J Natl Cancer Inst 1997;89:1429–39.
17. Link R.E., Allaf M.E., Pili R., Kavoussi L.R. Modeling the Cost of Management Options for Stage I Nonseminomatous Germ Cell Tumors: A Decision Tree Analysis. J Clin Oncol 2005;23:5762–73.
18. Classen J., Schmidberger H., Meisner C. et al. Radiotherapy for stages IIA/B testicular seminoma: final report of a prospective multicenter clinical trial. J Clin Oncol 2003;21:1101–6.
19. Fossa S.D., Horwich A. Current status of chemotherapy in advanced seminoma. Eur J Cancer 1997;33(2):181–3.
20. Albers P., Weinknecht S., Kregge S. et al. Prediction of necrosis after chemotherapy of advanced germ cell tumors — results of a prospective multicenter trial of the GTCSG. J Urol 2002;167(Suppl):172. Abstr. 690.
21. De Santis M., Bokemeyer C., Becherer A. et al. Predictive impact of 2-18fluoro-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography (FDG PET) for residual postchemotherapy masses in patients with bulky seminoma. J Clin Oncol 2001;19:3740–4.
22. Stephenson A., Bosl G., Bajorin D. et al. Retroperitoneal lymph node dissection in patients with low stage testicular cancer with embryonal carcinoma predominance and/or lymphovascular invasion. J Urol 2005;174:557–60.
23. Weissbach L., Bussar-Maatz R., Flechtner H. et al. RPLND or primary chemotherapy in clinical stage IIA/B non-seminomatous germ cell tumors? — Results of a prospective multicenter trial including quality of life assessment. Eur Urol 2000;37:582–94.
24. Fizazi K., Tjulandini S., Salvioni R. et al. Viable malignant cells after primary chemotherapy for disseminated nonseminomatous germ cell tumors: prognostic factors and role of postsurgery chemotherapy — results from an international study. J Clin Oncol 2001;19:2647–7.