

Лечение несеминозных герминогенных опухолей яичка I стадии

Е.А. Бурова, А.А. Буланов, А.А. Трякин, М.Ю. Федянин, В.Б. Матвеев, С.А. Тюляндин

РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН, Москва

Контакты: Елена Алексеевна Бурова doc.elenaburova@gmail.ru

Общая выживаемость больных с герминогенными опухолями яичка I стадии после выполнения им орхифуникулэктомии составляет почти 100 %, что достигается за счет использования альтернативных адъювантных подходов. При лечении несеминозных герминогенных опухолей могут применяться следующие методы: динамическое наблюдение, химиотерапия или забрюшинная лимфаденэктомия. В статье представлены основные преимущества и недостатки названных лечебных опций.

Ключевые слова: несеминозные герминогенные опухоли яичка, лечение, динамическое наблюдение, химиотерапия, забрюшинная лимфаденэктомия

Treatment for stage I nonseminomatous testicular germ cell tumors

E.A. Burova, A.A. Bulanov, A.A. Tryakin, M.Yu. Fedyanin, V.B. Matveev, S.A. Tulandin

N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow

Overall survival is about 100 % in patients with stage I testicular germ cell tumors after orchofuniculectomy, which is achieved, by applying alternative adjuvant approaches. Methods, such as a follow-up, chemotherapy or retroperitoneal lymphadenectomy, may be used to treat nonseminomatous germ cell tumors. The paper shows the main advantages and disadvantages of the above treatment options.

Key words: nonseminomatous testicular germ cell tumors, treatment, follow-up, chemotherapy, retroperitoneal lymphadenectomy

Введение

Доля опухолей яичка в структуре общей онкологической заболеваемости лишь немногим превышает 1–2 %. Среди данной патологии около 95 % случаев приходится на герминогенные опухоли яичка (ГОЯ). К ним относят гетерогенную группу новообразований, развивающихся из клеток герминогенного эпителия, выстилающего каналы яичка. По морфологическим признакам ГОЯ разделяют на семиномы (около 40 %) и несеминозные опухоли (около 60 %). ГОЯ встречаются преимущественно в возрасте 20–45 лет (пик заболеваемости несеминозными ГОЯ — НГОЯ приходится на возраст 20–25 лет) и являются наиболее распространенными злокачественными новообразованиями в этой возрастной группе. За последние 30 лет отмечают значительный рост заболеваемости ГОЯ во всем мире. В связи с этим своевременная ранняя диагностика и лечение больных с ГОЯ являются важными составляющими в сохранении жизни, а соответственно, и трудоспособности у данной категории пациентов, что имеет существенное социально-экономическое значение.

Первая стадия ГОЯ соответствует опухоли, ограниченной пределами яичка, придатка яичка и семенного канатика, без пораженных регионарных лимфатических узлов (ЛУ), без отдаленных метастазов, по данным компьютерной томографии грудной и брюшной полости. Уровни опухолевых маркеров

(α -фетопроtein — АФП и β -хорионический гонадотропин человека — β -ХГЧ) при I стадии должны быть в пределах нормы или нормализоваться после выполнения орхифуникулэктомии (ОФЭ).

НГОЯ

Длительная выживаемость больных с НГОЯ I клинической стадии составляет 99 % независимо от тактики лечения при условии правильного его проведения. У пациентов, перенесших ОФЭ, частота развития рецидивов составляет 27–30 % при сроках наблюдения до 20 лет [1]. Метастазирование чаще всего возникает в ЛУ забрюшинного пространства (54–78 % случаев), реже — в легких (13–31 %), поражение более чем одного висцерального органа встречается крайне редко.

Факторы риска развития рецидива

Существует целый ряд гистологических, иммуногистохимических и серологических факторов, ассоциированных с высоким риском возникновения рецидива у пациентов с НГОЯ I стадии. В соответствии с результатами большого числа исследований для НГОЯ были выделены следующие факторы риска развития рецидива:

- инвазия опухоли в кровеносные сосуды;
- инвазия опухоли в лимфатические сосуды;
- отсутствие опухоли желточного мешка;
- наличие эмбрионального рака.

На основании этих 4 критериев 2-летняя безрецидивная выживаемость (БРВ) для группы с отсутствием факторов риска составила 100 %, при наличии 1 фактора — 91 %, 2 — 75 %, 3 или 4 факторов — 42 % [2]. Другие авторы в своих работах показали, что присутствие эмбрионального рака и сосудистая инвазия являются статистически независимыми прогностическими факторами риска развития рецидива [3]. При медиане наблюдения, равной 11,3 года, исследователи наблюдали длительную БРВ у 74,3 % (78 из 105) пациентов без сосудистой инвазии и преобладания эмбрионального рака.

В другом ретроспективном исследовании, включившем пациентов ($n=191$) с НГОЯ I стадии, которым была выполнена забрюшинная лимфаденэктомия (ЗЛАЭ) или находившихся под наблюдением, сосудистая инвазия являлась наиболее значимым фактором, предсказывающим риск развития рецидива. Частота возникновения рецидива в группе пациентов, находившихся под наблюдением, при наличии сосудистой инвазии составила 51 % по сравнению с 11 % у больных, не имевших инвазии [1].

Схожие результаты были получены и во многих других ретроспективных и проспективных исследованиях. Частота рецидивирования среди пациентов без сосудистой инвазии, находившихся под наблюдением, в разных центрах варьировала от 14 до 22 % [4, 5].

Y. Vergouwe et al. [6] провели мета-анализ результатов 23 исследований, опубликованных в период с 1979 по 2001 г., включавший 2587 пациентов с НГОЯ I стадии, для выявления факторов, с помощью которых можно было бы предсказывать наличие скрытых метастазов. Так у 759 (29 %) больных были обнаружены скрытые метастазы, диагностированные в ходе выполнения ЗЛАЭ ($n=193$) и в течение периода наблюдения ($n=566$). Наличие сосудистой инвазии в первичной опухоли являлось наиболее значимым прогностическим фактором развития рецидива. Также значимое влияние на риск возникновения рецидива оказывало наличие эмбрионального рака в первичной опухоли. Размер первичной опухоли и возраст пациента в наименьшей степени (но статистически значимо) были ассоциированы с наличием скрытых метастазов.

В последнее время большинство авторов склоняются к мнению о том, что наличие сосудистой инвазии служит единственным значимым прогностическим фактором, позволяющим разделить пациентов на группы с низким (3-летняя БРВ 15–20 %) и высоким (40–50 %) риском развития рецидива [7].

С другой стороны, считается, что даже при оптимальной комбинации прогностических факторов более трети пациентов с предполагаемой II стадией болезни на самом деле напрасно получают адъювантную терапию [7].

В связи с этим усилия исследователей последних лет направлены на создание нового риск-адаптированного лечебного подхода. Больным группы высокого риска рекомендуется проведение 2 курсов химиотерапии (ХТ) по программе ВЕР (блеоцин, этопозид, цисплатин) или выполнение нервосберегающей ЗЛАЭ. При этом подходе БРВ и общая выживаемость составляют 97 и 99 % соответственно.

ЗЛАЭ

ЗЛАЭ при I клинической стадии НГОЯ является не только самостоятельным лечебным подходом, но также и диагностической методикой, позволяющей выявить больных со II стадией заболевания. Приблизительно 30 % пациентов с изначально установленной I стадией болезни неверно клинически стадированы и имеют метастазы в забрюшинные ЛУ (что свидетельствует о наличии у них рII стадии) [8]. В случае если у пациентов с рII стадией после ЗЛАЭ ограничиться лишь наблюдением, то у 34 % из них будет иметь место прогрессирование заболевания [9]. В связи с этим ХТ (2 курса ВЕР или ЕР) после ЗЛАЭ рекомендуется проводить в следующих случаях:

- при наличии множественных (≥ 6) метастазов в забрюшинных ЛУ;
- при размере забрюшинных ЛУ ≥ 2 см;
- при экстранодальном распространении болезни [9, 10].

Ранее, в 60–70-х годах прошлого века, выполняли двустороннюю ЗЛАЭ, что приводило к развитию ретроградной эякуляции почти у 90 % пациентов. Начиная с 80-х годов стали применять методику односторонней ЗЛАЭ, а с 90-х — разработали нервосберегающую технику, позволяющую сохранить эфферентные симпатические стволы. Тем не менее, даже в специализированных клиниках выполнение нервосберегающей ЗЛАЭ приводит к развитию ретроградной эякуляции у 6–8 % больных [11].

Американские авторы в своей работе оценили риск развития системного рецидива после ЗЛАЭ при I клинической стадии НГОЯ у пациентов с преобладанием эмбрионального рака и/или наличием сосудистой инвазии в удаленном яичке [10]. Среди 292 пациентов I стадия была подтверждена гистологически у 226 (77,4 %) больных, частота развития рецидивов (в основном в легкие) после ЗЛАЭ составила 10,2 %. Сосудистая инвазия и преобладание эмбрионального рака в удаленном яичке являлись факторами, предсказывающими развитие рецидива у данных больных. В группе, состоявшей из 35 пациентов с патологической II стадией, получавших адъювантную ХТ, рецидивов отмечено не было, в то время как в группе больных ($n=31$) с патологической II стадией, не получавших адъювантной ХТ, в 7 (22,6 %) случаях зарегистрировано прогрессирование болезни.

Нервосберегающая ЗЛАЭ стала стандартным подходом во многих клиниках США и, в меньшей степени, Европы при лечении НГОЯ I стадии. В то же время другие клиники пропагандировали консервативные подходы — применение адъювантной ХТ или наблюдение. По результатам проведенного в 2006 г. исследования [12] при медиане наблюдения, равной 47 мес, в группе пациентов, подвергшихся ЗЛАЭ, было зарегистрировано 13 (8%) рецидивов по сравнению с 2 (1%) в группе больных, получивших 1 курс ХТ в режиме ВЕР ($p=0,0028$). Исследователи пришли к заключению, что низкая частота развития рецидива в большей степени достигается благодаря проведению 1 курса ХТ по схеме ВЕР, чем выполнению ЗЛАЭ.

Меньшая эффективность ЗЛАЭ в сочетании с риском возникновения ретроградной эякуляции делают данный подход все менее популярным.

Адъювантная ХТ

В связи с высокой чувствительностью НГОЯ к платиносодержащим режимам другой альтернативной лечебной опцией представляется проведение адъювантной ХТ. Роль ХТ, проводимой в адъювантном режиме при НГОЯ I стадии, была изучена во многих работах. С 90-х годов прошлого века начато активное применение режимов PVB (блеоцин, винбластин, цисплатин) и ВЕР. Проведение 2 курсов ХТ по указанным схемам пациентам группы высокого риска сопровождалось эффективным снижением риска развития рецидива до 0–6,9% [4, 13–15]. Несмотря на столь выигрышные результаты адъювант-

ной ХТ, у нее есть свои недостатки. Главным из них является то, что около 50% больных напрасно получают ХТ с сопутствующей ей токсичностью, а также возможным нарушением фертильности и риском возникновения вторичных опухолей [7]. Риск развития лейкоза, ассоциированного с применением этопозиды, невысок и составляет 0,5–1% при использовании кумулятивной дозы препарата, достигающей 2–5 г/м². С целью избежать токсичности, вызванной применением этопозиды, MRC (Medical Research Council) было проведено исследование с заменой этопозиды в режиме ВЕР на винкристин [16]. В работу были включены 115 пациентов, получавших 2 курса ВОР (блеоцин, винкристин, цисплатин). Режим ВОР продемонстрировал высокую эффективность (частота возникновения рецидивов снизилась до 1,7%), однако был ассоциирован с большой частотой развития полинейропатий.

Высокая токсичность цисплатина обусловила поиск альтернативных подходов, в том числе попытки замены его на карбоплатин при НГОЯ I стадии [17, 18]. Однако рандомизированное исследование, проведенное совместно MRC и EORTC (European Organization for Research and Treatment Cancer), показало меньшую эффективность режима ВЕС по сравнению с классическим ВЕР [19], в связи с чем замена цисплатина на карбоплатин была признана неадекватной и нецелесообразной. Эффективность применения основных режимов адъювантной ХТ при НГОЯ представлена в таблице.

Применение высоких доз платиносодержащей терапии приводит к необратимым нарушениям эк-

Использование адъювантной ХТ при НГОЯ I стадии

Исследование, автор	Число пациентов	Фактор риска	Режим ХТ	Медиана наблюдения, мес	Число рецидивов (%)
S. Gimmi et al. [13]	28	ЭР или pT $\geq$ 2	2 $\times$ PVB/VER	30	0
J. Pont et al. [14]	29	СИ	2 $\times$ ВЕР	79	2 (6,9)
M.H. Cullen et al. [4]	114	ЭР, СИ, отсутствие ОЖМ	2 $\times$ ВЕР	48	2 (1,7)
D. Bohlen et al. [15]	59	ЭР, СИ, pT $\geq$ 1	2 $\times$ PVB/VER	93	1 (1,7)
D.P. Dearnaley et al. [16]	115	ЭР, СИ, отсутствие ОЖМ	2 $\times$ ВОР	70	2 (1,8)
R.J. Amato et al. [17]	68	ЭР, СИ, АФП $\geq$ 80 нг/дл	2 $\times$ ВЕС	38	1 (1,4)
D. Pectasides et al. [18]	22 30 (маркеры)	ЭР, СИ, отсутствие ОЖМ	2 $\times$ ВЕС 2 $\times$ ВЕС	112	0 2 (7)

Примечание. ЭР — эмбриональный риск, СИ — сосудистая инвазия, ОЖМ — опухоль желточного мешка.

зокринной и эндокринной функций гонад [20], повышает частоту развития сердечно-сосудистых заболеваний. В связи с этим в настоящее время исследователи объединяют свои усилия в изучении эффективности использования 1 курса адъювантной ХТ по программе ВЕР у данной группы больных.

В недавно проведенном исследовании SWENOTECA, включившем 745 пациентов, изучали эффективность применения 1 курса ВЕР. Среди пациентов, находившихся под наблюдением, рецидивы возникли у 41,7 % при наличии сосудистой инвазии и у 11,5 % — при ее отсутствии, в группе больных, получивших 1 курс ВЕР, — у 3,2 и 1,3 % соответственно. Авторы пришли к заключению, что использование 1 курса ВЕР способствует достаточно эффективно снижению риска развития рецидива у пациентов группы высокого риска и при этом сводит к минимуму вероятность возникновения побочных эффектов ранее предлагаемой адъювантной ХТ в объеме 2 курсов ВЕР [21].

Классический режим ВЕР предусматривает еженедельное внутривенное (в/в) введение блеоцина, что в большинстве случаев неудобно. В нашей клинике на протяжении многих лет мы используем модификацию данного режима, позволяющего вводить все химиопрепараты в период пребывания больного в стационаре: блеоцин в дозе 30 мг в/в в 1, 3, 5-й дни + этопозид — 100 мг/м² в/в в 1–5-й дни + цисплатин — 20 мг/м² в/в в 1–5-й дни. ХТ должна быть проведена в течение 6 нед с момента выполнения ОФЭ.

Таким образом, проведение 1–2 курсов ХТ по схеме ВЕР в адъювантном режиме способствует достоверному снижению риска прогрессирования заболевания с 25–50 до <5%. На сегодняшний день проведение 2 курсов по программе ВЕР является стандартным подходом в лечении НГОЯ с высоким риском возникновения рецидива. Роль 1 курса ВЕР на сегодняшний день изучается. Для сравнения эффективности адъювантных подходов необходимо дальнейшее проведение больших проспективных рандомизированных исследований. Не менее важной задачей представляется и изучение качества жизни таких больных после завершения лечения.

Динамическое наблюдение

Динамическое наблюдение является стандартной опцией у пациентов группы низкого риска развития рецидива. Так, по результатам представленного выше исследования SWENOTECA [21], в группе больных низкого риска ($n=338$) рецидивы были зарегистрированы в 39 (11,5 %) случаях, из них в 64,1 % они развились в течение первого года наблюдения. В ходе исследования применяли следующий алгоритм наблюдения:

- определение уровней АФП, β -ХГЧ — каждые 6 нед в течение первого года, каждые 3 мес на протяжении 2-го и 3-го года, каждые 6 мес в течение 4-го и 5-го года;
- физикальный осмотр, рентгенография органов грудной клетки, компьютерная (КТ) или магнитно-резонансная (МРТ) томография органов брюшной полости и малого таза — каждые 3 мес в течение первого года, в последующем — каждые 6 мес на протяжении 5 лет.

Интенсивность наблюдения должна определяться тем обстоятельством, что наибольшее число рецидивов возникают именно в первые 2 года. В нашей клинике мы используем следующий алгоритм наблюдения за больными:

- каждые 6 нед в течение первого года;
- каждые 3 мес — на протяжении 2-го года;
- ежеквартально — в течение 3-го года;
- каждые 6 мес на протяжении 5 лет и далее ежегодно.

Каждый визит включает в себя физикальный осмотр, определение уровней АФП, β -ХГЧ и лактатдегидрогеназы, ультразвуковое исследование (УЗИ) органов брюшной полости и забрюшинного пространства (а также УЗИ здорового яичка ежегодно). Рентгенографию органов грудной клетки выполняют во время каждого 2-го визита, КТ органов грудной клетки и брюшной полости — ежегодно и по показаниям.

Динамическое наблюдение может быть предложено и пациенту группы высокого риска при отказе его от проведения адъювантной ХТ и выполнения ЗЛАЭ, а также при невозможности осуществления их в силу различных обстоятельств.

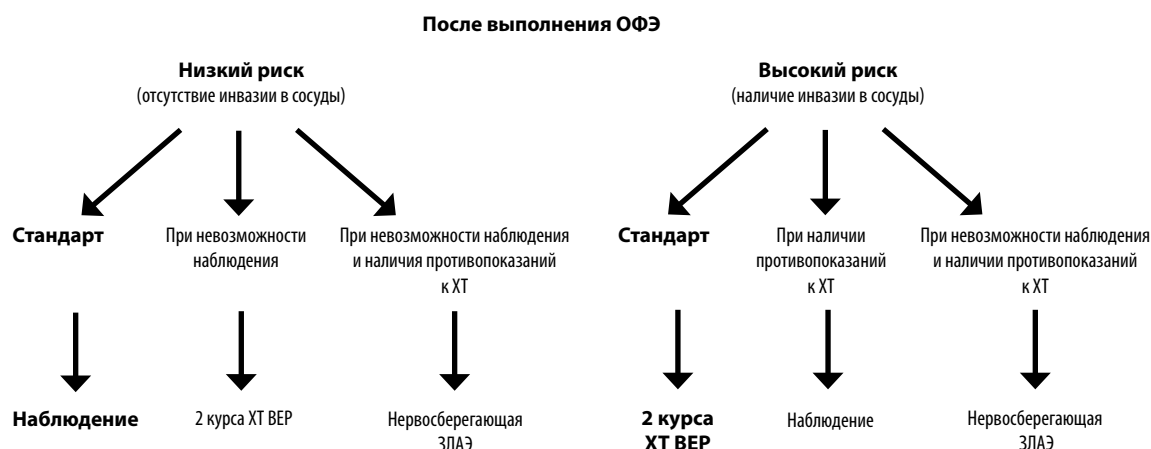
Однако до сих пор еще не отработаны режимы наблюдения, не существует и общепринятых рекомендаций по данному вопросу. Так, при изучении числа КТ-исследований, выполненных в ходе динамического наблюдения за больными НГОЯ, некоторыми авторами было выявлено, что проведение 2 КТ-исследований в год по сравнению с 5 КТ-исследованиями не имеет существенной разницы [22]. Наблюдение, как опция ведения пациентов после ОФЭ, может быть выбрано только при условии выполнения диагностических процедур достаточно квалифицированными специалистами и при согласии больного. Пациент, находящийся под наблюдением, должен быть полностью информирован о частоте проведения обследований и потенциальном риске применения данного метода. В случае возникновения рецидива (а он развивается в 30 % наблюдений) почти все больные могут быть излечены с помощью ХТ (3 или 4 курса по программе ВЕР).

Заключение

Для больных НГОЯ исследователями последних 10-летий разработана прогностическая модель, на основании которой пациенту может быть предложено использование риск-адаптированного подхода. При низком риске развития рецидива больному предлагается динамическое наблюдение. Так же как и в случае с семиномой, необходимо заручиться согласием пациента, предварительно проинформировав его о частоте проведения обследований и потенциальном риске применения данного метода. При невозможности осуществления регулярного динамического наблюдения, а также при наличии высокого риска возникновения рецидива рекомендуется проведение адъювантной ХТ 2 курсами ВЕР. Главным недостатком профилактической ХТ является то, что около 50% больных напрасно получают ее с сопутствующей токсичностью. В нашей клинике с целью минимизации отсроченных побочных эффектов в последние годы проводится исследование по изучению эффек-

тивности использования 1 курса ВЕР. Перед проведением данного лечения необходимо довести до сведения пациента информацию о возможном нарушении у него фертильности на фоне ХТ и необходимости заблаговременной криоконсервации спермы. При отказе от динамического наблюдения или адъювантной ХТ больному может быть предложено выполнение профилактической нервосберегающей ЗЛАЭ. Однако в случае выполнения ЗЛАЭ около половины пациентов будут подвергнуты ненужному оперативному вмешательству, а у 6–8% разовьется ретроградная эякуляция. Рекомендуемая тактика лечения представлена на рисунке. Все варианты обеспечивают длительную общую выживаемость > 95%.

На основании изложенного выше можно заключить, что при выборе оптимальной тактики адъювантного подхода для конкретного пациента с НГОЯ I стадии необходимо принятие крайне взвешенного решения с учетом индивидуальных особенностей как самого больного, так и характеристик его заболевания.



Тактика лечения больных с НГОЯ I стадии после выполнения им ОФЭ в зависимости от степени риска

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. 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.
2. 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.
3. Sogani P.C., Perrotti M., Herr H.W. et al. Clinical stage I testis cancer: long-term outcome of patients on surveillance. *J Urol* 1998;159:855–8.
4. Cullen M.H., Stenning S.P., Parkinson M.C. et al. Short-course adjuvant chemotherapy in high-risk stage I nonseminomatous germ cell tumors of the testis: a Medical Research Council report. *J Clin Oncol* 1996;14:1106–13.
5. Maroto P., Garcia del Muro X., Aparicio J. et al. Multicentre risk-adapted management for stage I non-seminomatous germ cell tumours. *Ann Oncol* 2005;16(12):1915–20.
6. Vergouwe Y., Steyerberg E.W., Eijkemans M.J. et al. Predictors of occult metastasis in clinical stage I nonseminoma: a systematic review. *J Clin Oncol* 2003;21(22):4092–9.
7. 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(8):1505–12.
8. Foster R.S., Roth B.J. Clinical stage I nonseminoma: surgery versus surveillance. *Semin Oncol* 1998;25:145–53.

9. Stephenson A.J., Bosl G.J., Bajorin D.F. 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(2):557–60.
10. Kondagunta G.V., Sheinfeld J., Mazumdar M. et al. Relapse-free and overall survival in patients with pathologic stage II nonseminomatous germ cell cancer treated with etoposide and cisplatin adjuvant chemotherapy. *J Clin Oncol* 2004;22:464–7.
11. Fizazi K., Auperin A., Le Moulec S. et al. Stage I seminoma: Can 18fluorodeoxyglucose positron emission tomography (FDG-PET) predict occult dissemination? A phase II study. 2008 Genitourinary Cancers Symposium; abstr 280.
12. Dieckmann K., Albers P., Siener R. et al. One course of adjuvant PEB versus retroperitoneal lymph node dissection in patients with stage I non-seminomatous germ-cell tumors (NSGCT). Results of the German prospective multicenter trial (Association of Urological Oncology (AUO)/German Testicular Cancer Study Group[GTCSG] trial01-94. *Proc Am Ass Clin Oncol* 2006;24:220;abstr 4512.
13. Gimmi S., Sonntag R., Brunner K. et al. Adjuvant treatment of high risk (HR) clinical stage I testicular carcinoma (TC) with cisplatin (C), bleomycin (B) and vinblastine (V) or etoposide (E). *Proc Am Soc Clin Oncol* 1990;9:140.
14. Pont J., Albrecht W., Postner G. et al. Adjuvant chemotherapy for high-risk clinical stage I nonseminomatous testicular germ cell cancer: long-term results of a prospective trial. *J Clin Oncol* 1996;14:441–8.
15. Bohlen D., Borner M., Sonntag R.W. et al. Long-term results following adjuvant chemotherapy in patients with clinical stage I testicular nonseminomatous malignant germ cell tumors with high risk factors. *J Urol* 1999;161:1148–52.
16. Dearnaley D.P., Fossa S.D., Kaye S.B. et al. Adjuvant bleomycin, vincristine and cisplatin (BOP) for high-risk stage I non-seminomatous germ cell tumours: a prospective trial (MRC TE17). *Br J Cancer* 2005;92(12):2107–13.
17. Amato R.J., Ro J.Y., Ayala A.G., Swanson D.A. Risk-adapted treatment for patients with clinical stage I nonseminomatous germ cell tumor of the testis. *Urology* 2004;63(1):144–8.
18. Pectasides D., Skarlos D., Dimopoulos A.M. et al. Two cycles of carboplatin-based adjuvant chemotherapy for high-risk clinical stage I and stage IM non-seminomatous germ cell tumours of the testis: a HECOG trial. *Anticancer Res* 2003;23:4239–44.
19. Horwich A., Sleijfer D.T., Fossa S.D. et al. Randomized trial of bleomycin, etoposide, and cisplatin compared with bleomycin, etoposide, and carboplatin in good-prognosis metastatic nonseminomatous germ cell cancer: a Multiinstitutional Medical Research Council/European Organization for Research and Treatment of Cancer Trial. *J Clin Oncol* 1997;15:1844–52.
20. De Santis M., Albrecht W., Pont J. Impact of cytotoxic treatment on long-term fertility in patients with germ-cell cancer. *Int J Cancer* 1999;83:864–5.
21. Risk-adapted treatment in clinical stage I nonseminomatous germ cell testicular cancer: The SWENOTECA Management Program. *J Clin Oncol* 2009;27:2122–8.
22. Rustin G.J., Mead G.M., Stenning S.P. et al. Randomized trial of two or five computed tomography scans in the surveillance of patients with stage I nonseminomatous germ cell tumors of the testis: Medical Research Council Trial TE08, ISRCTN56475197 – the National Cancer Research Institute Testis Cancer Clinical Studies Group. *J Clin Oncol* 2007;25(11):1310–5.