

Опухоли яичка

P. Albers (председатель), W. Albrecht, F. Algaba,
C. Bokemeyer, G. Cohn-Cedermark, K. Fizazi,
A. Horwich, M.P. Laguna

Перевод: К.А. Ширанов
Научное редактирование: Э.Б. Санай



**European
Association
of Urology**

СОДЕРЖАНИЕ

| | | |
|--------|--|----|
| 1. | ВВЕДЕНИЕ | 4 |
| 1.1. | Методология | 4 |
| 2. | МОРФОЛОГИЧЕСКАЯ КЛАССИФИКАЦИЯ | 6 |
| 3. | ДИАГНОЗ | 6 |
| 3.1. | Клинический осмотр | 6 |
| 3.2. | Визуализация яичка | 7 |
| 3.3. | Сывороточные опухолевые маркеры на момент постановки диагноза | 7 |
| 3.4. | Хирургическая ревизия яичка и орхифуниктулэктомия | 7 |
| 3.5. | Органосохраняющие операции | 7 |
| 3.6. | Морфологическое исследование яичка | 8 |
| 3.7. | Диагностика и лечение тестикулярной интраэпителиальной неоплазии | 8 |
| 3.8. | Скрининг | 9 |
| 4. | СТАДИРОВАНИЕ | 9 |
| 4.1. | Методы диагностики | 9 |
| 4.2. | Сывороточные опухолевые маркеры: периоды полувыведения после орхифуниктулэктомии | 9 |
| 4.3. | Забрюшинные, средостенные и надключичные лимфатические узлы и внутренние органы | 9 |
| 4.4. | Стадирование и прогностические классификации | 10 |
| 4.5. | Прогностические факторы риска | 13 |
| 4.6. | Влияние на фертильность и связанные с ней проблемы | 14 |
| 5. | РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ДИАГНОСТИКЕ И СТАДИРОВАНИЮ РАКА ЯИЧКА | 14 |
| 6. | ЛЕЧЕНИЕ: ГЕРМИНОГЕННЫЕ ОПУХОЛИ I СТАДИИ | 15 |
| 6.1. | Семинома I стадии | 15 |
| 6.1.1. | Наблюдение | 15 |
| 6.1.2. | Адьювантная химиотерапия | 15 |
| 6.1.3. | Адьювантная лучевая терапия | 15 |
| 6.1.4. | Забрюшинная лимфаденэктомия | 16 |
| 6.1.5. | Риск-адаптированное лечение | 16 |
| 6.2. | Рекомендации по лечению семиномы I стадии | 16 |
| 6.3. | Несеминозные герминогенные опухоли яичка I стадии | 16 |
| 6.3.1. | Наблюдение | 16 |
| 6.3.2. | Первичная химиотерапия | 17 |
| 6.3.3. | Различное лечение в зависимости от риска | 17 |
| 6.3.4. | Забрюшинная лимфаденэктомия | 17 |
| 6.4. | Клиническая стадия IS с (постоянно) повышенным уровнем опухолевых маркеров | 18 |
| 6.5. | Рекомендации по лечению несеминозных герминогенных опухолей яичка I стадии | 18 |
| 7. | ЛЕЧЕНИЕ: ДИССЕМНИРОВАННЫЕ ГЕРМИНОГЕННЫЕ ОПУХОЛИ | 20 |
| 7.1. | Диссеминированные опухоли небольшого объема (стадии ПА/В) | 20 |
| 7.1.1. | Семинома стадии ПА/В | 20 |
| 7.1.2. | Несеминозные опухоли стадии ПА/В | 20 |
| 7.2. | Диссеминированные опухоли большого объема | 21 |
| 7.2.1. | Первичная химиотерапия | 21 |
| 7.3. | Оценка эффекта терапии и последующее лечение | 22 |
| 7.3.1. | Оценка эффекта терапии | 22 |
| 7.3.2. | Удаление резидуальной опухоли | 22 |
| 7.3.3. | Качество операции | 23 |
| 7.3.4. | Консолидирующая химиотерапия после хирургического удаления резидуальной опухоли | 23 |
| 7.4. | Химиотерапия при рецидивах и рефрактерной болезни | 23 |

| | | |
|----------|--|----|
| 7.4.1. | Поздние рецидивы (возникающие через 2 года и более после проведения терапии первой линии) | 25 |
| 7.5. | Хирургическое лечение рецидивов | 26 |
| 7.6. | Лечение больных с метастазами в головной мозг | 26 |
| 7.7. | Рекомендации по лечению метастатических герминогенных опухолей | 26 |
| 8. | ДИНАМИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ ПОСЛЕ ЛЕЧЕНИЯ | 27 |
| 8.1. | Общие положения | 27 |
| 8.2. | Динамическое наблюдение: несеминомные герминогенные опухоли яичка I стадии | 28 |
| 8.2.1. | Динамическое наблюдение после орхифуниктуэктомии | 28 |
| 8.2.2. | Динамическое наблюдение после нервосберегающей забрюшинной лимфаденэктомии | 28 |
| 8.2.3. | Динамическое наблюдение после адьювантной химиотерапии | 29 |
| 8.3. | Динамическое наблюдение при семиноме I стадии | 29 |
| 8.3.1. | Динамическое наблюдение после лучевой терапии | 29 |
| 8.3.2. | Динамическое наблюдение после орхифуниктуэктомии | 30 |
| 8.3.3. | Динамическое наблюдение после адьювантной химиотерапии | 30 |
| 8.4. | Динамическое наблюдение при II стадии и распространенной (метастатической) болезни | 30 |
| 9. | СТРОМАЛЬНЫЕ ОПУХОЛИ ЯИЧКА | 31 |
| 9.1. | Введение | 31 |
| 9.2. | Методы | 31 |
| 9.3. | Классификация | 31 |
| 9.4. | Опухоли из клеток Лейдига | 32 |
| 9.4.1. | Эпидемиология | 32 |
| 9.4.2. | Патологическая анатомия опухолей из клеток Лейдига | 32 |
| 9.4.3. | Диагностика | 32 |
| 9.4.4. | Лечение | 32 |
| 9.4.5. | Наблюдение | 33 |
| 9.5. | Опухоли из клеток Сертоли | 33 |
| 9.5.1. | Эпидемиология | 33 |
| 9.5.2. | Патоморфология опухолей из клеток Сертоли | 33 |
| 9.5.2.1. | Классификация | 33 |
| 9.5.3. | Диагностика | 33 |
| 9.5.4. | Лечение | 34 |
| 9.5.5. | Наблюдение | 34 |
| 9.6. | Гранулезоклеточные опухоли | 34 |
| 9.7. | Текома/ксантоматозная текаклеточная фиброма | 34 |
| 9.8. | Другие опухоли стромы полового тяжа / гонадной стромы | 35 |
| 9.9. | Опухоли из герминогенных клеток и клеток гонадной стромы / стромы полового тяжа (гонадобластомы) | 35 |
| 9.10. | Смешанные опухоли яичка | 35 |
| 9.10.1. | Эпителиальные опухоли яичникового типа | 35 |
| 9.10.2. | Опухоли выносящих канальцев и сети яичка | 35 |
| 9.10.3. | Опухоли неспецифической стромы (доброкачественные и злокачественные) | 35 |
| 10. | ЛИТЕРАТУРА | 35 |
| 10.1. | Герминогенные опухоли | 35 |
| 10.2. | Негерминогенные опухоли | 54 |
| 11. | СОКРАЩЕНИЯ | 56 |

1. ВВЕДЕНИЕ

Доля опухолей яичка составляет от 1 до 1,5% в структуре общей онкологической заболеваемости среди мужчин и 5% всех опухолей урогенитального тракта. В западных странах регистрируется 3–10 новых случаев заболевания в год на 100 тыс. мужского населения [1–3]. В 1970–1980-х годах было отмечено увеличение заболеваемости опухолями яичка, особенно в северных европейских странах. За последние 30 лет развилась четкая тенденция к росту заболеваемости опухолями яичка в большинстве развитых стран Северной Америки, Европы и Океании. В то же время наблюдаются необъяснимые различия показателей заболеваемости между соседними странами [4, 5]. По данным программы «Надзор, эпидемиология и конечные результаты», риск среди мужчин США европеоидной расы в 1973–1998 гг. сохранялся на уровне выше среднего только для семиномы [6].

Двустороннее поражение яичек на момент постановки диагноза наблюдается только в 1–2% случаев. Опухоли яичка различаются по гистологическому строению, при этом 90–95% наблюдений приходится на герминогенные опухоли [1]. Пик заболеваемости регистрируется на 3-м десятке жизни для несеминомы и 4-м – для чистой семиномы. Встречаются случаи семейного рака яичка, особенно среди родных братьев [7].

У пациентов с опухолями яичка описаны определенные генетические изменения. При всех гистологических типах герминогенных опухолей отмечен специфический генетический маркер (изохромосома короткого плеча хромосомы 12 – i(12p)) [7]. Такие же хромосомные изменения выявлены и при внутриканальцевой герминогенной неоплазии (тестикулярная интраэпителиальная неоплазия – ТИН). В 66% случаев при ТИН яичка обнаруживаются альтерации в локусе p53 [8]. Причиной возникновения ТИН и герминогенных опухолей, вероятно, являются нарушения в плюрипотентной программе развития эмбриональных герминогенных клеток (эти нарушения можно идентифицировать по наличию в клетках специфических маркеров, таких как M2A, C-KIT и OCT4/NANOG). Отмечено совпадение механизма развития семиномы и эмбрионального рака, что продемонстрировано при изучении генной экспрессии и выявлением мРНК альфа-фетопротеина (АФП) при некоторых атипичных семиномах [9, 10]. Продолжающиеся исследования по скринингу всего генома и данные анализа экспрессии генов позволяют предположить, что генные мутации, специфичные для рака яичка, локализованы на 4, 5, 6 и 12-й хромосомах (а именно, несущих гены *SPRY4*, *kit-Ligand* и синаптоподина) [11–13].

К эпидемиологическим факторам риска развития опухолей яичка относятся крипторхизм или неопустившееся яичко в анамнезе (синдром тестикулярной дисгенезии), синдром Клайнфельтера, опухоли яичка в анамнезе ближайших родственников (отец, братья), наличие контралатеральной опухоли или ТИН, а также бесплодие [14–20]. Основываясь на некоторых данных, с риском развития герминогенных опухолей яичка связывали высокий рост пациента, хотя этот факт нуждается в дополнительном подтверждении [21–22].

Опухоли яичка хорошо поддаются лечению. Основными факторами, способствующими этому, являются точное стадирование на момент постановки диагноза, адекватное и своевременно начатое лечение, основанное на комбинации химиотерапевтических препаратов в сочетании с лучевой терапией и хирургическим лечением или без них, внимательное наблюдение и продолжение лечения в случае возникновения рецидива. В течение последнего 10-летия отмечается сокращение времени, проходящего с момента обращения до постановки диагноза и начала лечения [23]. При лечении опухолей яичка важным является выбор специализированного центра, где будет проводиться лечение. Хотя опухоли начальных стадий могут быть успешно излечены и в лечебных учреждениях, не относящихся к числу ведущих, частота рецидивов в этих случаях выше [24]. Было показано, что общая выживаемость пациентов с несеминомами герминогенными опухолями яичка (НГОЯ) с неблагоприятным прогнозом в клиническом исследовании зависела от числа больных, получивших лечение в специализированном центре (худший результат был в центрах, включивших в исследование менее 5 пациентов) [25]. Также оказалось, что частота хирургического удаления резидуальной опухоли после химиотерапии связана с периоперационной смертностью и общей выживаемостью [26, 27].

1.1. Методология

В создании данного текста, который основывается на систематизированном обзоре литературы, опубликованной с января 2008 по декабрь 2010 г., как в разделе, посвященном герминогенным опухолям, так и в разделе о негерминогенных опухолях яичка, приняли участие урологи, химиотерапевты, лучевые терапевты, а также патологоанатом. В настоящие клинические рекомендации были также включены данные метаанализов и рекомендации съезда Европейской объединенной группы по герминогенным опухолям (European Germ Cell Cancer Collaborative Group), прошедшего в Амстердаме в ноябре 2006 г. [28–31]. Был проведен контрольный поиск в Medline и Embase на платформе Dialog-Datastar с акцентом на допустимые доказательства 1 уровня (систематические обзоры и метаанализы данных рандомизированных контролируемых исследований (РКИ)) за период с 2009 по сентябрь 2010 г. При поиске использовали

контролируемую терминологию соответствующих баз данных. Для поиска значимых терминов анализировали базы MeSH и Emtree.

Литература, приводимая в тексте, оценена в соответствии с уровнем научной доказательности (табл. 1), и все рекомендации классифицированы (табл. 2) в соответствии с уровнями доказательности данных Оксфордского центра доказательной медицины [32]. Цель разделения рекомендаций по уровням – наглядно показать, на основании каких клинических данных они даются.

Таблица 1. Уровни доказательности (по данным Sackett et al. [32])

| Уровень | Тип данных |
|---------|---|
| 1a | Доказательства получены путем метаанализа рандомизированных исследований |
| 1b | Доказательства, полученные как минимум в 1 рандомизированном исследовании |
| 2a | Доказательства получены при проведении 1 хорошо спланированного контролируемого нерандомизированного исследования |
| 2b | Доказательства, полученные как минимум в 1 хорошо спланированном квази-экспериментальном исследовании другого типа |
| 3 | Доказательства получены при проведении неэкспериментального исследования (сравнительного исследования, корреляционного анализа, исследования отдельных клинических случаев) |
| 4 | Доказательства, полученные из отчетов экспертных комиссий, на основе мнений или клинического опыта авторитетных специалистов |

Следует отметить, что при определении степени рекомендации нет прямой связи между уровнем доказательности данных и степенью рекомендаций. Данные РКИ не всегда дают степень рекомендаций А, если имеются недостатки в методологии или разногласия между опубликованными результатами нескольких исследований.

Также отсутствие доказательств высокого уровня не исключает возможности дать рекомендации уровня А, если имеется избыточный клинический опыт и достигнут консенсус. Кроме того, могут быть исключительные ситуации, когда нельзя провести подтверждающие исследования, возможно, по этическим или другим причинам, и в этом случае точные рекомендации считаются полезными для читателя. При определении степени рекомендаций качество научных доказательств, которые лежат в их основе, хотя и является важным фактором, но необходимо также учитывать преимущества и недостатки, пользу и предпочтения, а также стоимость рекомендуемых вмешательств [33–35].

Отдел Европейской ассоциации урологов (ЕАУ) по клиническим рекомендациям не проводит оценку стоимости и не может учитывать локальные/национальные предпочтения в систематическом порядке. Но как только данные станут доступными, рабочая группа экспертов включит данную информацию в рекомендации.

Таблица 2. Степень рекомендаций (по данным Sackett et al. [32])

| Степень | Основание рекомендаций |
|---------|--|
| А | Результаты получены при проведении хорошо спланированных клинических исследований, как минимум 1 из которых было рандомизированным |
| В | Результаты получены при проведении хорошо спланированных нерандомизированных клинических исследований |
| С | Клинические исследования должного качества не проводились |

Информация по истории публикаций

Настоящие клинические рекомендации представляют собой обновление печатной версии 2009 г. ЕАУ впервые опубликовала рекомендации по опухолям яичка в 2001 г. с частичным обновлением в 2002 и 2004 г., с полным обновлением в 2005 г. и с последующим частичным обновлением в 2008 и 2009 г. Рецензируемая литература опубликована в научном журнале Европейская урология, наиболее ранние данные датируются 2005 г. [36]. С 2008 г. в издании появляется отдельная глава по стромальным опухолям яичка. После обширных обновлений текста также доступен краткий справочник, который представляет собой основные данные клинических рекомендаций по опухолям яичка.

Весь текст можно просмотреть и скачать для персональных целей с общедоступной страницы в интернете: <http://www.uroweb.org/professional-resources/guidelines/>.

2. МОРФОЛОГИЧЕСКАЯ КЛАССИФИКАЦИЯ

Ниже приведена рекомендуемая морфологическая классификация (классификация Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) 2004 г. с изменениями) [37]:

1. Герминогенные опухоли

- Внутриканальцевая герминогенная неоплазия, неклассифицированный тип (IGCNU).
- Семинома (включая опухоли с клетками синцитиотрофобласта).
- Сперматоцитарная семинома (следует указать, имеется ли саркоматозный компонент).
- Эмбриональная карцинома.
- Опухоль желточного мешка.
- Хориокарцинома.
- Тератома (зрелая, незрелая, со злокачественным компонентом).
- Смешанные опухоли с наличием более 1 гистологического типа (следует указать процентное содержание каждого компонента).

2. Опухоли стромы полового тяжа / гонадные стромальные опухоли

- Опухоли из клеток Лейдига.
- Злокачественные опухоли из клеток Лейдига.
- Опухоли из клеток Сертоли:
 - вариант с высоким содержанием липидов;
 - склерозирующие;
 - крупноклеточные кальцифицирующие.
- Злокачественные опухоли из клеток Сертоли.
- Гранулезоклеточные опухоли:
 - взрослого типа;
 - ювенильного типа.
- Опухоли группы теком-фибром.
- Другие опухоли стромы полового тяжа / гонадные стромальные опухоли:
 - неполностью дифференцированные;
 - смешанные.
- Опухоли, содержащие герминогенные клетки и клетки стромы полового тяжа (гонадобластомы).

3. Разные неспецифические стромальные опухоли

- Яичниковые эпителиальные опухоли.
- Опухоли собирательных протоков и сети яичка.
- Опухоли (доброкачественные и злокачественные) неспецифической стромы.

3. ДИАГНОЗ

3.1. Клинический осмотр

Опухоли яичка, как правило, встречаются у молодых мужчин на 3–4-м десятилетии их жизни. Обычно заболевание манифестирует появлением безболезненного одностороннего образования в мошонке или случайно обнаруженным образованием в мошонке [38]. Приблизительно в 20 % случаев первым симптомом болезни является боль в мошонке, и более 27 % пациентов с опухолями яичка могут ощущать локальную боль [1].

Иногда травма мошонки способствует выявлению опухоли яичка. Гинекомастия встречается в 7 % случаев и более характерна для несеминозных опухолей. Боль в спине или в боку регистрируется в 11 % случаев [1].

Приблизительно в 10 % случаев опухоль яичка имитирует орхиэпидидимит, что приводит к отсрочке установления правильного диагноза [1, 2]. Поэтому при любых подозрительных случаях необходимо проводить ультразвуковое исследование (УЗИ). При клиническом обследовании мошонки можно выявить характерные признаки образования. Одновременно с этим всегда следует проводить общий осмотр, чтобы не пропустить возможные отдаленные метастазы (надключичные), пальпируемое образование в брюшной полости или гинекомастию. Всем пациентам с образованием в мошонке должен быть поставлен правильный диагноз [39].

3.2. Визуализация яичка

В настоящее время для того, чтобы подтвердить наличие образования в яичке и исследовать контралатеральное яичко, применяется диагностическое УЗИ. Чувствительность данного метода в обнаружении опухолей яичка достигает почти 100%, кроме того, метод позволяет определить локализацию образования — внутри или вне яичка [40]. Данное исследование — недорогое, его необходимо проводить даже при наличии опухоли, которая клинически очевидна [41].

УЗИ мошонки нужно выполнять всем молодым мужчинам без пальпируемых образований в яичках, но с наличием забрюшинных или висцеральных образований, повышенным уровнем сывороточного хорионического гонадотропина (ХГЧ) или АФП или мужчинам, консультирующимся по поводу проблем с фертильностью [42–44].

УЗИ можно рекомендовать для наблюдения пациентов группы риска [45], при наличии других факторов риска, кроме микролитиаза (например, размер < 12 мл или атрофия, негомогенная паренхима). Наличие только микролитиаза не является показанием для регулярного выполнения УЗИ мошонки [46].

При отсутствии других факторов риска (< 12 мл (атрофия), неопущение яичка) тестикулярный микролитиаз не является показанием для биопсии или дальнейшего (УЗИ-) скрининга [45, 47].

Магнитно-резонансная томография (МРТ) обладает более высокой чувствительностью и специфичностью по сравнению с УЗИ в диагностике опухолей [40–48]. МРТ мошонки обладает 100% чувствительностью и 95–100% специфичностью [49], но высокая стоимость данного метода не оправдывает его использования при постановке диагноза.

3.3. Сывороточные опухолевые маркеры на момент постановки диагноза

Сывороточные опухолевые маркеры являются прогностическими факторами. Они используются как в диагностике, так и при стадировании [50]. Необходимо определять следующие маркеры:

- АФП (продуцируется клетками желточного мешка);
- ХГЧ (экспрессируется трофобластами);
- ЛДГ.

Увеличение уровней этих маркеров встречается в 51% случаев всех опухолей яичек [23, 38]. АФП повышен у 50–70%, ХГЧ — у 40–60% пациентов с НГОЯ. Увеличение уровня 1 или 2 маркеров наблюдается примерно в 90% случаев НГОЯ. Повышенный уровень ХГЧ обнаруживается на момент диагностики семиномы или увеличивается в течение болезни у 30% пациентов [51, 52].

ЛДГ является менее специфическим маркером, его концентрация пропорциональна объему опухоли. Его уровень может быть повышенным у 80% пациентов с отдаленными метастазами рака яичка [51]. Следует заметить, что нормальный уровень маркеров не исключает диагноза герминогенной опухоли. Среди других изученных маркеров выделяется плацентарная щелочная фосфатаза (ПЩФ), ее можно использовать при динамическом наблюдении пациентов с чистой семиномой. В специализированных центрах доступны цитогенетические и молекулярные маркеры, но к настоящему моменту они используются только в рамках научных исследований. Измерение уровня сывороточных АФП, ХГЧ и ЛДГ является обязательным, в то время как ПЩФ — возможным.

3.4. Хирургическая ревизия яичка и орхифуниктулэктомия

У всех пациентов с подозрением на образование яичка следует проводить хирургическую ревизию яичка с выведением последнего вместе с оболочками в операционную рану. При обнаружении злокачественной опухоли должна быть выполнена орхифуниктулэктомия с пересечением и перевязкой семенного канатика непосредственно у внутреннего пахового кольца. Если диагноз неясен, производится биопсия яичка (энуклеация интрапаренхимальной опухоли) с последующим срочным гистологическим исследованием.

При диссеминированном опухолевом процессе и метастазах, представляющих непосредственную угрозу жизни, современной лечебной тактикой является немедленное начало химиотерапии. В подобной ситуации орхифуниктулэктомия может быть отложена до наступления клинической стабилизации.

3.5. Органосохраняющие операции

Несмотря на то что выполнение органосохраняющей операции в случае отсутствия опухоли во 2-м яичке не показано, в особых случаях попытка ее выполнения все же может быть предпринята при условии соблюдения всех необходимых мер предосторожности.

Органосохраняющая операция может выполняться при синхронных билатеральных опухолях яичка, метахронных билатеральных опухолях или при опухоли единственного яичка большим с нормальным предоперационным уровнем тестостерона, объемом опухоли менее 30% объема яичка и технической возможности ее радикального удаления. В таких случаях часто (по крайней мере, в 82% наблюдений) встречается ТИН, и всем этим пациентам на том или ином этапе лечения следует проводить адьювантную лучевую терапию (16–20 Гр) [53].

Лучевая терапия приводит к бесплодию. Кроме того, после облучения единственного яичка увеличивается риск отсроченной лейдигоклеточной недостаточности [54]. Лучевую терапию можно отложить у фертильных пациентов, желающих завести детей. Данная тактика должна быть тщательно обсуждена с пациентом, а операция должна выполняться в специализированном центре, имеющем опыт подобных вмешательств [55, 56].

3.6. Морфологическое исследование яичка

Обязательные патологоанатомические требования:

- Макроскопические особенности: сторона, размер яичка, максимальный размер опухоли, макроскопические особенности придатка, семенного канатика и влагалищной оболочки.
- Подготовка гистологических препаратов: срезы яичка площадью 1 см², которые выполняются через каждый сантиметр максимального диаметра опухоли, включая макроскопически нормальную паренхиму (если таковая присутствует), белочную оболочку и придаток, с отбором подозрительных участков. Кроме того, должны исследоваться, по крайней мере, 1 проксимальный и 1 дистальный срезы семенного канатика, а также все подозрительные в отношении опухолевого поражения участки.
- Микроскопические особенности и постановка диагноза: определяется гистологический тип опухоли (указываются отдельные компоненты согласно классификации ВОЗ 2004 г. и их процентное содержание в опухоли) [37]:
 - наличие или отсутствие перитуморальной венозной или лимфатической инвазии;
 - наличие или отсутствие инвазии в белочную, влагалищную оболочку, сеть яичка, придаток или семенной канатик;
 - наличие или отсутствие внутриканальцевой герминогенной неоплазии (ТИН) в паренхиме вне опухоли.
- Категория pT по классификации TNM 2009 г. [57].
- Иммуногистохимические исследования: при семиноме и смешанных герминогенных опухолях, АФП и ХГЧ.

В сомнительных случаях рекомендуются следующие иммуногистохимические маркеры:

- при семиноме: цитокератины (САМ 5.2), PLAP, С-KIT;
- при внутриканальцевой герминогенной неоплазии: PLAP, С-KIT;
- другие рекомендуемые маркеры: хромогранин А (Cg A), Ki-1 (MIB-1).

3.7. Диагностика и лечение тестикулярной интраэпителиальной неоплазии

Для исключения ТИН было предложено выполнять биопсию контралатерального яичка [58]. Несмотря на то что в некоторых странах биопсия 2-го яичка является общепринятой практикой, низкая частота встречаемости ТИН и контралатеральных метастатических опухолей яичка (до 9 и 2,5% соответственно) [59, 60], побочные эффекты лечения ТИН и тот факт, что большинство метастатических опухолей выявляются на ранних стадиях, ставят под сомнение целесообразность выполнения рутинной биопсии контралатерального яичка всем пациентам [61–63]. До сих пор не существует единого мнения по поводу того, всегда ли нужно исключать ТИН контралатерального яичка. Тем не менее биопсию 2-го яичка все же следует предлагать пациентам группы высокого риска по контралатеральной ТИН с размером яичка < 12 мл, крипторхизмом в анамнезе или нарушениями сперматогенеза (1–3 балла по шкале Джонсона). Пациентам старше 40 лет выполнять биопсию контралатерального яичка не требуется [64–69]. Для увеличения диагностической чувствительности предпочтительна двойная биопсия [66].

При обнаружении ТИН и 1 яичке лечением выбора является локальная лучевая терапия (в разовой очаговой дозе 2 Гр до суммарной очаговой дозы (СОД) 16–20 Гр). Лечение может привести к бесплодию, о чем пациенты должны быть проинформированы до начала терапии [61, 70]. Поздним осложнением лучевой терапии по поводу ТИН также является снижение функциональной активности клеток Лейдига и уменьшение продукции тестостерона [55]. Лучевую терапию можно отложить у пациентов детородного возраста, желающих зачать ребенка [66]. Необходимо информировать пациентов о том, что опухоль может возникнуть и при отрицательном результате биопсии [71].

При обнаружении ТИН и здоровом контралатеральном яичке возможными вариантами ведения пациентов являются орхифуникулэктомия или пристальное наблюдение (с риском развития рака яичка в течение 5 лет – 50%).

3.8. Скрининг

На сегодняшний день польза скрининговых программ не доказана, однако было показано, что стадия и прогноз заболевания непосредственно связаны с ранней диагностикой. При наличии клинических факторов риска рекомендуется регулярное самообследование.

4. СТАДИРОВАНИЕ

4.1. Методы диагностики

Для определения наличия метастатической или скрытой метастатической болезни необходимо оценить период полувыведения сывороточных опухолевых маркеров, состояние путей лимфатического оттока и исключить присутствие висцеральных метастазов.

Исходя из этого, нужно обязательно оценивать:

- периоды полувыведения сывороточных опухолевых маркеров после орхифуникулэктомии;
- состояние забрюшинных и надключичных лимфатических узлов, а также печени;
- наличие или отсутствие вовлечения лимфатических узлов средостения и метастазов в легких;
- состояние головного мозга и костной системы при наличии любыхстораживающих симптомов.

Обязательные методы исследования:

- периодические анализы крови на опухолевые маркеры;
- компьютерная томография (КТ) органов грудной клетки, брюшной полости и малого таза.

4.2. Сывороточные опухолевые маркеры: периоды полувыведения после орхифуникулэктомии

Средние периоды полувыведения АФП и ХГЧ составляют 5–7 дней и 2–3 дня соответственно [51]. Для оценки периода полувыведения опухолевых маркеров их уровень следует определять повторно после орхифуникулэктомии. У пациентов с I клинической стадией за снижением маркеров нужно следить вплоть до нормализации их уровня. Концентрация маркеров перед началом химиотерапии важна для последующей оценки риска по классификации Международной объединенной группы по герминогенным опухолям (International Germ Cell Cancer Collaborative Group, IGCCCG). Сохранение повышенного уровня опухолевых маркеров после орхифуникулэктомии может свидетельствовать в пользу метастатической болезни (макро- или микроскопической), однако нормализация их уровня после удаления первичной опухоли не исключает наличия метастазов. На фоне химиотерапии уровень маркеров должен снижаться, сохранение повышенного уровня имеет неблагоприятное прогностическое значение.

4.3. Забрюшинные, средостенные и надключичные лимфатические узлы и внутренние органы

Лучшим методом оценки состояния забрюшинных и средостенных лимфатических узлов является КТ, надключичных лимфатических узлов – клиническое обследование.

При различных размерах забрюшинных лимфатических узлов чувствительность КТ в оценке их состояния колеблется от 70 до 80%. Чувствительность и предсказательная ценность отрицательного ответа увеличиваются, если пораженными считаются лимфатические узлы в зонах метастазирования рака яичка размером > 3 мм [69]. Показатели диагностической ценности КТ несколько ниже при I и II стадиях [70, 72], ошибки стадирования в сторону понижения при этих стадиях наблюдаются в 25–30% случаев [73]. Чувствительность компьютерных томографов новых поколений, по всей видимости, остается такой же.

При оценке состояния забрюшинных лимфатических узлов МРТ обеспечивает результаты, схожие с КТ [74, 75]. Главными аргументами против рутинного использования МРТ являются ее высокая стоимость и ограниченная доступность. Тем не менее МРТ может быть полезной в случаях, когда КТ и УЗИ органов брюшной полости и малого таза неубедительны [74], КТ противопоказана из-за аллергии к контрастному веществу либо врач или пациент обеспокоены лучевой нагрузкой. МРТ считается необязательным исследованием, на сегодняшний день оснований для ее систематического применения с целью стадирования нет.

КТ легких – самый чувствительный метод оценки состояния органов грудной клетки и средостенных лимфатических узлов. Это исследование приходится рекомендовать всем пациентам с раком яичка, потому что в 10% случаев возможно обнаружение мелких субплевральных метастазов, не визуализируемых при рентгенографии [76]. КТ обладает высокой чувствительностью, но низкой специфичностью [74].

Не существует оснований для назначения позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ) с 2-фтор-18-2-дезоксид-Д-глюкозой (ФДГ-ПЭТ) для стадирования опухолей яичка [77, 78]. Метод рекомендован для обследования больных семиномой при наличии через 4 и более нед после окончания химиотерапии любых резидуальных образований с целью определения дальнейшей тактики – наблюдения или продолжения лечения [79–82]. Однако ПЭТ с фтордезоксиглюкозой не рекомендуется для повторного стадирования пациентов с несеминомными опухолями после химиотерапии [83–84].

Другие исследования, такие как КТ головного и спинного мозга, сканирование костей скелета или УЗИ печени, должны назначаться при подозрении на метастатическое поражение данных органов. КТ или МРТ головного мозга показаны больным с НГОЯ с множественными метастазами в легкие и плохим прогнозом по классификации IGCCCG. В табл. 3 приведены исследования, которые рекомендуется выполнять с целью стадирования.

Таблица 3. Исследования, которые рекомендуется проводить с целью стадирования при постановке диагноза

| Исследование | Рекомендации | СР |
|--|--|----|
| Сывороточные опухолевые маркеры | АФП ХГЧ ЛДГ | А |
| КТ органов брюшной полости и малого таза | Всем пациентам | А |
| КТ грудной клетки | Всем пациентам | А |
| УЗИ яичек | Всем пациентам | А |
| Остеосцинтиграфия | При наличии симптомов | |
| Исследование головного мозга (КТ/МРТ) | При наличии симптомов и пациентам с множественными метастазами в легкие и высоким уровнем β -ХГЧ | |
| Дополнительные исследования | | |
| Оценка фертильности: Уровень общего тестостерона ЛГ ФСГ Спермограмма | В | |
| Следует предлагать криоконсервацию спермы | А | |

ХГЧ – хорионический гонадотропин человека; ЛДГ – лактатдегидрогеназа; КТ – компьютерная томография; ЛГ – лютеинизирующий гормон; ФСГ – фолликулостимулирующий гормон.

4.4. Стадирование и прогностические классификации

Система стадирования, рекомендуемая в настоящем тексте, – это классификация TNM 2009 г. Международного противоракового союза (UICC) (табл. 4) [57]. Она включает:

- определение анатомического распространения болезни;
- оценку сывороточных опухолевых маркеров, включая минимальный уровень ХГЧ, АФП и ЛДГ после орхифуникулэктомии (категория S);
- точное определение регионарных лимфатических узлов;
- некоторые изменения в категории N, связанные с размером лимфатических узлов.

Таблица 4. Классификация TNM рака яичка (UICC, 2009 г., 7-е издание) [57]

| | |
|-----------|---|
| pT | первичная опухоль¹ pTx – недостаточно данных для оценки первичной опухоли (см. примечание 1) pT0 – первичная опухоль не определяется (например, рубец в яичке по данным гистологического исследования) pTis – внутриканальцевая герминогенная неоплазия (ТИН) pT1 – опухоль не выходит за пределы яичка и его придатка, без инвазии в кровеносные и лимфатические сосуды; опухоль может врастать в белочную оболочку яичка, но не во влагалищную оболочку pT2 – опухоль не выходит за пределы яичка и его придатка, с инвазией в кровеносные или лимфатические сосуды или прорастает белочную оболочку яичка и врастает во влагалищную оболочку pT3 – опухоль распространяется на семенной канатик pT4 – опухоль распространяется на мошонку |
| N | регионарные лимфатические узлы (клиническая оценка) Nx – недостаточно данных для оценки состояния регионарных лимфатических узлов N0 – нет признаков метастатического поражения регионарных лимфатических узлов N1 – имеются метастазы в 1 или нескольких лимфатических узлах размером до 2 см в наибольшем измерении N2 – имеются метастазы в 1 или нескольких лимфатических узлах, наибольший размер от 2 до 5 см в наибольшем измерении N3 – имеются 1 или несколько метастазов в лимфатических узлах размером более 5 см в наибольшем измерении |
| pN | регионарные лимфатические узлы (патоморфологическая оценка) pNx – недостаточно данных для оценки регионарных лимфатических узлов pN0 – метастазы в регионарных лимфатических узлах отсутствуют pN1 – имеются метастазы размером до 2 см в наибольшем измерении с поражением до 5 узлов pN2 – имеются метастазы размером от 2 до 5 см в наибольшем измерении, метастазы размером до 2 см с поражением более 5 узлов или признаки распространения опухоли за пределы узла pN3 – метастаз в лимфатическом узле размером более 5 см в наибольшем измерении |
| M | отдаленные метастазы Mx – недостаточно данных для оценки наличия отдаленных метастазов M0 – нет признаков наличия отдаленных метастазов M1 – имеются отдаленные метастазы M1a – метастатическое поражение нерегионарных лимфатических узлов или легких M1b – отдаленные метастазы в других органах |
| S | сывороточные опухолевые маркеры Sx – исследование уровня сывороточных маркеров недоступно или не проводилось S0 – уровни маркеров соответствуют норме |

| | ЛДГ (Ед/л) | ХГЧ (мМЕ/мл) | АФП (нг/мл) |
|----|------------|--------------|-------------|
| S1 | < 1,5 × N | < 5000 | < 1000 |
| S2 | 1,5–10 × N | 5000–50 000 | 1000–10 000 |
| S3 | > 10 × N | > 50 000 | > 10 000 |

N – верхняя граница нормы уровня ЛДГ.

¹За исключением стадий pTis и pT4, при которых иногда можно установить стадию без выполнения орхифуникулэктомии, местная распространенность опухоли определяется на основании патоморфологического исследования после орхифуникулэктомии; см. pT. В других случаях, если орхифуникулэктомия не выполнялась, указывается категория TX.

Согласно классификации TNM 2009 г. I стадия опухолей яичка включает следующие подстадии:

Группировка по стадиям

| | | | | |
|-------------|-------------|---------|-----|---------|
| Стадия 0 | pTis | N0 | M0 | S0, Sx |
| Стадия I | pT1–T4 | N0 | M0 | Sx |
| Стадия IA | pT1 | N0 | M0 | S0 |
| Стадия IB | pT2–pT4 | N0 | M0 | S0 |
| Стадия IS | Любая pT/ТХ | N0 | M0 | S1–3 |
| Стадия II | Любая pT/ТХ | N1–N3 | M0 | Sx |
| Стадия IIA | Любая pT/ТХ | N1 | M0 | S0 |
| | Любая pT/ТХ | N1 | M0 | S1 |
| Стадия IIB | Любая pT/ТХ | N2 | M0 | S0 |
| | Любая pT/ТХ | N2 | M0 | S1 |
| Стадия IIC | Любая pT/ТХ | N3 | M0 | S0 |
| | Любая pT/ТХ | N3 | M0 | S1 |
| Стадия III | Любая pT/ТХ | Любая N | M1a | Sx |
| Стадия IIIA | Любая pT/ТХ | Любая N | M1a | S0 |
| | Любая pT/ТХ | Любая N | M1a | S1 |
| Стадия IIIB | Любая pT/ТХ | N1–3 | M0 | S2 |
| | Любая pT/ТХ | Любая N | M1a | S2 |
| Стадия IIIC | Любая pT/ТХ | N1–3 | M0 | S3 |
| | Любая pT/ТХ | Любая N | M1a | S3 |
| | Любая pT/ТХ | Любая N | M1b | Любая S |

При стадии IA у пациента имеется первичная опухоль, ограниченная яичком и его придатком, без микроскопических признаков сосудистой или лимфатической инвазии, без метастазов при клиническом и радиологическом обследовании, с нормальными уровнями сывороточных опухолевых маркеров после орхифуниктуэктомии. Снижение уровней опухолевых маркеров у пациентов с I клинической стадией следует проследить до их нормализации. При стадии IB пациенты имеют локально более распространенную опухоль, но без признаков метастатической болезни. При стадии IS пациенты имеют стабильно повышенные (и обычно увеличивающиеся) уровни опухолевых маркеров после орхифуниктуэктомии, что свидетельствует в пользу субклинической метастатической болезни (или, возможно, наличия герминовой опухоли в оставшемся яичке). Если после орхифуниктуэктомии уровни опухолевых маркеров снижаются согласно ожидаемому периоду полураспада, за пациентами обычно наблюдают до их нормализации.

В крупных популяционных исследованиях у 75–80% пациентов с семиномой и у 55% больных с НГОЯ диагностируется стадия заболевания I [85, 86]. Истинная стадия IS (стабильно повышенные или увеличивающиеся уровни опухолевых маркеров после орхифуниктуэктомии) обнаруживается примерно у 5% пациентов с НГОЯ. Если пациентам со стадией IS выполнять забрюшинную лимфаденэктомию (ЗЛАЭ) с диагностической целью, почти во всех случаях будет выявлена патоморфологическая стадия II (pN+) [1, 7, 85, 87].

В 1997 г. IGCCCG разработала прогностическую классификацию метастатических опухолей яичка, основанную на выявлении некоторых независимых клинических факторов неблагоприятного прогноза. Эта классификация была включена в классификацию TNM. Для разделения пациентов на группы благоприятного, промежуточного и неблагоприятного прогноза в ней учитываются гистологическая структура опухоли, локализация первичной опухоли, локализация метастазов и концентрация маркеров в сыворотке крови до химиотерапии (табл. 5) [88].

Таблица 5. Классификация метастатических герминогенных опухолей Международной объединенной группы по герминогенным опухолям (IGCCG), основанная на прогностических факторах

| | |
|---|---|
| <p>Группа благоприятного прогноза <i>Несеминозные опухоли (56% случаев)</i> 5-летняя безрецидивная выживаемость 89% 5-летняя общая выживаемость 92%</p> | <p><i>Все перечисленные критерии:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • локализация первичной опухоли в яичке или забрюшинно • отсутствие нелегочных висцеральных метастазов • АФП < 1000 нг/мл • ХГЧ < 5000 МЕ/л (1000 нг/мл) • ЛДГ < 1,5 × ВГН* |
| <p><i>Семинома (90% случаев)</i> 5-летняя безрецидивная выживаемость 82% 5-летняя общая выживаемость 86%</p> | <p><i>Все перечисленные критерии:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • любая локализация первичной опухоли • отсутствие нелегочных висцеральных метастазов • нормальный уровень АФП • любой уровень ХГЧ • любой уровень ЛДГ |
| <p>Группа промежуточного прогноза <i>Несеминозные опухоли (28% случаев)</i> 5-летняя безрецидивная выживаемость 75% 5-летняя общая выживаемость 80%</p> | <p><i>Все перечисленные критерии:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • локализация первичной опухоли в яичке или забрюшинно • отсутствие нелегочных висцеральных метастазов • АФП 1000–10 000 нг/мл либо • ХГЧ 5000–50 000 МЕ/л либо • ЛДГ 1,5–10 × ВГН* |
| <p><i>Семинома (10% случаев)</i> 5-летняя безрецидивная выживаемость 67% 5-летняя общая выживаемость 72%</p> | <p><i>Любой из следующих критериев:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • любая локализация первичной опухоли • наличие нелегочных висцеральных метастазов • нормальный уровень АФП • любой уровень ХГЧ • любой уровень ЛДГ |
| <p>Группа неблагоприятного прогноза <i>Несеминозные опухоли (16% случаев)</i> 5-летняя безрецидивная выживаемость 41% 5-летняя общая выживаемость 48%</p> | <p><i>Любой из следующих критериев:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • локализация первичной опухоли в средостении • наличие нелегочных висцеральных метастазов • АФП > 10 000 нг/мл, либо • ХГЧ > 50 000 МЕ/л (10 000 нг/мл), либо • ЛДГ > 10 × ВГН* |
| <p><i>Семинома</i> Пациенты с семиномой в группу плохого прогноза не включаются</p> | |

*ВГН – верхняя граница нормы.

4.5. Прогностические факторы риска

При ретроспективном анализе объединенных данных факторами риска развития рецидива семиномы I стадии оказались размер первичной опухоли > 4 см и инвазия сети яичка [29]. Тем не менее эти факторы риска не были проверены в проспективных исследованиях, за исключением того, что отсутствие обоих факторов риска связано с низкой частотой рецидивов (6%) [89].

В случае несеминозных опухолей I клинической стадии наиболее важным фактором риска наличия микрометастазов является инфильтрация опухолью кровеносных или лимфатических сосудов. Проллиферативная активность клеток опухоли яичка и процентное содержание в ней эмбрионального рака служат дополнительными прогностическими факторами, позволяющими повысить предсказательную ценность положительного и отрицательного ответа при оценке микрососудистой инвазии [90, 91].

В табл. 6 представлены значимые патоморфологические прогностические факторы при опухолях I стадии и клинические факторы риска при метастатической болезни.

Таблица 6. Прогностические факторы при опухолях яичка

| | При семиноме | При несеминозных опухолях |
|---|--|---|
| Патоморфологические (при опухолях I стадии) | | |
| Гистологический тип | <ul style="list-style-type: none"> • Размер первичной опухоли (> 4 см) • Инвазия сети яичка | <ul style="list-style-type: none"> • Интра- или перитуморальная инвазия в кровеносные или лимфатические сосуды • Пролиферативная активность > 70% • Доля эмбрионального рака > 50% |
| Клинические (при метастатическом поражении) | | |
| <ul style="list-style-type: none"> • Локализация первичной опухоли • Увеличение уровней опухолевых маркеров • Наличие нелегочных висцеральных метастазов | | |

4.6. Влияние на фертильность и связанные с ней проблемы

У пациентов с опухолями яичка часто обнаруживаются нарушения спермограммы. Кроме того, химио- и лучевая терапия тоже могут оказывать негативное влияние на фертильность. У больных репродуктивного возраста перед началом лечения следует оценить фертильную функцию, включая определение уровня тестостерона, лютеинизирующего (ЛГ) и фолликулостимулирующего (ФСГ) гормонов, а также спермограмму. Пациентов следует проинформировать о возможности криоконсервации спермы. Если требуется криоконсервация спермы, ее предпочтительнее провести до орхифуникулэктомии, но в любом случае обязательно до начала химиотерапии [54, 92–98].

В случае двусторонней орхифуникулэктомии, а также при низком уровне тестостерона после лечения ТИН необходима пожизненная заместительная терапия тестостероном [99]. После одно- или двусторонней орхифуникулэктомии пациентам необходимо предлагать тестикулярные протезы [100]. Детальная информация, касающаяся данного вопроса, содержится в руководстве ЕАУ по мужскому бесплодию.

5. РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ДИАГНОСТИКЕ И СТАДИРОВАНИЮ РАКА ЯИЧКА

| Рекомендации | СР |
|---|----|
| 1. Обязательным методом исследования является УЗИ яичка | А |
| 2. Для подтверждения диагноза и определения местной распространенности опухоли (категории pT) необходимы орхифуникулэктомия и патологоанатомическое исследование яичка. При диссеминации опухоли, угрожающей жизни больного, химиотерапию следует начинать до выполнения орхифуникулэктомии | А |
| 3. С целью стадирования и определения прогностической группы следует до и после орхифуникулэктомии определять уровень сывороточных опухолевых маркеров (АФП, ХГЧ, ЛДГ). | А |
| 4. При опухолях яичка необходимо оценивать состояние забрюшинных, средостенных и надключичных лимфатических узлов, а также состояние внутренних органов | А |

СР – степень рекомендаций; АФП – альфа-фетопротейн; ХГЧ – хорионический гонадотропин человека; ЛДГ – лактатдегидрогеназа.

6. ЛЕЧЕНИЕ: ГЕРМИНОГЕННЫЕ ОПУХОЛИ I СТАДИИ

6.1. Семинома I стадии

Несмотря на отсутствие проявлений болезни по данным современных методов обследования, у 15–20 % больных семиномой стадии I имеются микрометастазы, обычно локализующиеся в забрюшинных лимфатических узлах и в дальнейшем приводящие к рецидиву заболевания, если лечение ограничивается только орхифуниктулэктомией [101].

6.1.1. Наблюдение

В течение последнего 10-летия было проведено несколько проспективных нерандомизированных исследований по изучению динамического наблюдения. В самое большое исследование в Канаде было включено более 1 500 больных [102]. В предыдущем анализе, основанном на данных 4 работ, 5-летняя безрецидивная выживаемость составила 82,3%. Риск развития рецидива в группе из 1 559 неотобранных пациентов госпиталя принцессы Маргарет (Princess Margaret Hospital) составил 16,8%. Риск возникновения рецидива в течение 5 лет составляет от 15 до 20%. Большинство рецидивов первично выявляются в лимфатических узлах, расположенных ниже диафрагмы [101, 103–105].

У пациентов группы низкого риска (размер опухоли < 4 см и отсутствии инвазии в сеть яичка) частота рецидивов при наблюдении составляет 6%.

Одним из возможных методов лечения рецидива семиномы, выявленного в ходе динамического наблюдения, является химиотерапия в соответствии с группой по классификации IGCCCG. Однако в связи с небольшим объемом поражения на момент выявления рецидива в 70 % случаев достаточно проведения только лучевой терапии. В случае повторного рецидива эффективна химиотерапия [106].

Общая специфическая выживаемость пациентов с семиномой I стадии при динамическом наблюдении в специализированных центрах составляет 97–100 % [104–106]. Главным недостатком этого метода является необходимость более тщательного наблюдения с регулярным радиологическим исследованием забрюшинных лимфатических узлов, по крайней мере, в течение 5 лет после орхифуниктулэктомии. Это сравнимо с очень низким риском развития поддиафрагмального рецидива после адьювантной лучевой терапии.

Существует небольшой, но клинически значимый риск рецидивирования при сеиноме I стадии через 5 и более лет после орхифуниктулэктомии, что говорит в пользу необходимости дальнейшего наблюдения этих больных [103].

6.1.2. Адьювантная химиотерапия

Совместное клиническое испытание Совета по медицинским исследованиям (Medical Research Council, MRC) и Европейской организации по исследованию и лечению опухолей (European Organization for Research and Treatment of Cancer, EORTC) (MRC TE 19), сравнивающее эффективность 1 курса карбоплатина (AUC 7) и адьювантной лучевой терапии, не показало значительных различий в частоте возникновения рецидивов, времени до прогрессирования и выживаемости при медиане наблюдения 4 года [107]. Поэтому адьювантная терапия карбоплатином может быть альтернативой лучевой терапии или динамическому наблюдению при I стадии сеиномы [104, 105, 107]. Два курса адьювантной химиотерапии карбоплатином с применением 1 курса по схеме дозирования AUC 7 еще более снижают риск рецидива до 1–3 % [108, 109], но данных по отдаленным результатам применения 2 курсов пока недостаточно.

6.1.3. Адьювантная лучевая терапия

Клетки сеиномы чрезвычайно чувствительны к облучению. Проведение адьювантной лучевой терапии средними дозами (СОД 20–24 Гр) на парааортальную область или парааортальную и ипсилатеральную подвздошную зоны (поле облучения в виде «хоккейной клюшки» или «собачьей ноги») снижает риск рецидива до 1–3 % [110–113]. После проведения современной лучевой терапии почти все рецидивы развиваются вне полей облучения (в наддиафрагмальных лимфатических узлах или в легких) [110–113]. Основываясь на результатах большого рандомизированного исследования MRC, сравнивавшего лучевую терапию только на парааортальную зону с терапией на область «хоккейной клюшки», S. Fossa et al. [110, 111] в качестве стандарта адьювантного лечения пациентов с сеиномой I стадии (T1–3) и нормальным лимфооттоком рекомендуют облучение только парааортальной области. Острая токсичность была меньше, а количество сперматозоидов в течение первых 18 мес значительно выше после облучения парааортальной зоны в сравнении с традиционным полем в форме «хоккейной клюшки». При этом риск развития рецидива в подвздошных лимфатических узлах после облучения только парааортального поля составил 2% (все случаи – с правой стороны), а после облучения поля в форме «хоккейной клюшки» – 0%. Другой возможной локализацией рецидивов являются ворота левой почки. Облучение парааортального поля следует проводить соответственно стороне первичной опухоли. Адьювантная лучевая терапия наддиафрагмальных лимфатических узлов при сеиноме I стадии не показана.

Что касается дозы облучения, MRC недавно завершил большое рандомизированное исследование по сравнению эффективности адъювантной лучевой терапии до СОД 20 и 30 Гр при семиноме I стадии, которое показало эквивалентность обеих доз в отношении частоты рецидивов [111]. Частота тяжелых отдаленных лучевых осложнений составляет менее 2 %. Умеренная хроническая гастроинтестинальная токсичность развивается у 5% пациентов, а умеренная острая гастроинтестинальная токсичность – у 60% [110]. Главным фактором, сдерживающим применение лучевой терапии, является повышение риска развития 2-й негерминогенной опухоли [114–118].

Лучевое воздействие на контралатеральное яичко, вероятно, можно снизить экранированием мошонки [117].

6.1.4. **Забрюшинная лимфаденэктомия**

В проспективном нерандомизированном исследовании, сравнивавшем адъювантную лучевую терапию и ЗЛАЭ после орхифуникулэктомии при сеиноме I клинической стадии, продемонстрирована тенденция к повышенному риску развития рецидива (9,5%) после ЗЛАЭ. В связи с этим выполнение ЗЛАЭ при сеиноме I стадии не рекомендуется [119].

6.1.5. **Риск-адаптированное лечение**

Основываясь на наличии или отсутствии инвазии в сеть яичка и размерах первичной опухоли (< 4 см или > 4 см), пациентов с сеиномой I стадии можно разделить на группы низкого и высокого риска развития рецидива. Частота рецидивирования у пациентов в группе с обоими факторами риска и без таковых составляет 32 и 12% соответственно. Эти факторы риска были выявлены в ходе анализа ретроспективных исследований [29]. Проспективное исследование, основанное на данных факторах риска (наблюдение в группе пациентов без факторов риска; 2 курса карбоплатина АUC 7 в группе пациентов с 2 факторами риска) подтвердило эффективность подхода к лечению, основанного на оценке риска. Согласно ранним результатам риск развития рецидива в течение 5 лет у пациентов без факторов риска, находящихся под наблюдением, составляет 6%, а в группе высокого риска, пациентам которой назначают карбоплатин, – 3,3% [108].

Однако тот факт, что излечение достигается практически у 100% пациентов с сеиномой I стадии вне зависимости от вида проводимого лечения (адъювантная лучевая терапия, адъювантная химиотерапия или наблюдение) и что частота рецидивов в крупных исследованиях по наблюдению без учета факторов риска составляет около 15–20%, означает наличие риска перелечивания.

Поэтому решение по выбору тактики лечения необходимо принимать вместе с информированным пациентом.

6.2. **Рекомендации по лечению сеиномы I стадии**

| | СР |
|---|-----------|
| 1. Наблюдение является рекомендуемым вариантом ведения (при наличии технических возможностей и согласия пациента следовать врачебным рекомендациям) | А* |
| 2. Можно рекомендовать химиотерапию карбоплатином (1 курс в дозе АUC 7) | А |
| 3. Пациентам группы очень низкого риска адъювантное лечение не рекомендуется | В |
| 4. Лучевая терапия как адъювантное лечение не рекомендуется | А |

**Рекомендация была повышена после достижения рабочей группой консенсуса.*

СР – степень рекомендаций.

6.3. **Несеминозные герминогенные опухоли яичка I стадии**

В связи с наличием скрытых микрометастазов прогрессирование заболевания после орхифуникулэктомии развивается у 30% пациентов с НГОЯ I клинической стадии.

6.3.1. **Наблюдение**

Усовершенствование клинического стадирования и методов наблюдения, а также возможность проведения эффективного лечения в случае возникновения рецидива, включающего химиотерапию, основанную на цисплатине, и последующую операцию, явились поводом для изучения тщательного динамического наблюдения после орхифуникулэктомии при НГОЯ I клинической стадии. Самое большое исследование динамического наблюдения продемонстрировало частоту рецидивирования, равную 30%. Причем 80% рецидивов развивалось в течение первых 12 мес, 12% – в течение 2-го, 6% – в течение 3-го года, уменьшаясь до 1% на 4-м и 5-м годах наблюдения. Иногда рецидивирование отмечалось и в более поздние сроки

[120–124]. Около 35 % пациентов имели нормальные уровни опухолевых маркеров к моменту развития рецидива. Около 60 % рецидивов развилось в забрюшинных лимфатических узлах. Несмотря на тщательное наблюдение, у 11 % пациентов размеры рецидивной опухоли были большими.

Немного меньшую частоту рецидивов по данным исследований по динамическому наблюдению по сравнению с исследованиями, в которых стадирование проводилось после ЗЛАЭ [125], можно объяснить тем, что больные с высоким риском прогрессирования в исследования динамического наблюдения не включались. На основании данных общей специфической выживаемости пациентам с НГОЯ I клинической стадии и неопределенным риском может быть предложено динамическое наблюдение в условиях специализированной программы при условии информированности пациента о вероятности рецидива и возможном лечении, а также его готовности соблюдать рекомендации врачей [126, 127].

6.3.2. Первичная химиотерапия

Опубликовано несколько исследований, изучавших 2 курса адъювантной химиотерапии по схеме ВЕР (этопозид + цисплатин + блеомицин) в группе высокого риска (риск развития рецидива около 50 %) [113–118]. В этих работах, суммарно включивших более 200 больных, с медианой наблюдения, достигающей в некоторых отдельных сериях 8 лет [113], частота рецидивирования составила 2,7 %. Отсроченная токсичность была низкой. Два цикла адъювантной химиотерапии, основанной на цисплатине, по-видимому, не оказывают существенного негативного влияния на фертильность и сексуальную активность [134]. Тем не менее пока нет данных об очень отдаленных побочных эффектах химиотерапии в данном случае (развивающихся через 20 и более лет), поэтому при принятии решения необходимо учитывать долгосрочное влияние химиотерапии на сердечно-сосудистую систему пациентов с герминогенными опухолями яичка [135].

После проведения химиотерапии важно помнить о возможном появлении медленно растущей тератомы в забрюшинных лимфатических узлах и о риске поздних химиорезистентных рецидивов [136].

В опубликованных сравнительных анализах стоимости динамического наблюдения, ЗЛАЭ и первичной химиотерапии приводятся разные результаты, что может быть связано с различиями в методах и частоте обследований при динамическом наблюдении [137]. При увеличении интервала между КТ (оправданность такой схемы была подтверждена при динамическом наблюдении пациентов с НГОЯ I клинической стадии) стоимость наблюдения может быть значительно снижена [138].

6.3.3. Различное лечение в зависимости от риска

Лечение пациентов с НГОЯ I клинической стадии различается в зависимости от наличия или отсутствия такого фактора риска, как сосудистая инвазия. В ряде исследований было показано, что при таком подходе наблюдаются схожие показатели выживаемости и эффективности всех доступных на сегодня методов лечения, и они достигают почти 100 % [128–133, 139–142]. Таким образом, выбор лечения в зависимости от риска является адекватным подходом у пациентов с НГОЯ I клинической стадии.

Если применяется риск-адаптированная стратегия, то пациентам с наличием сосудистой инвазии опухоли рекомендуется проведение 2 курсов химиотерапии по схеме ВЕР в адъювантном режиме, а больным без сосудистой инвазии рекомендовано динамическое наблюдение. Только если пациент или доктор не согласны с риск-адаптированным лечением или существуют другие обстоятельства, мешающие его проведению, следует рассмотреть все оставшиеся варианты.

Таким образом, решение о выборе метода лечения должно основываться на тщательном обсуждении с пациентом, информированным о его преимуществах и недостатках, а также на индивидуальных особенностях пациента и возможностях лечебного центра. Недавно Шведско-норвежский проект по раку яичка (Swedish-Norwegian Testicular Cancer Project, SWENOTECA) опубликовал данные большого исследования, направленного на изучение риск-адаптированного подхода к лечению НГОЯ I стадии. При медиане наблюдения 4,7 года риск развития рецидива у пациентов с сосудистой инвазией, получивших только 1 курс адъювантного ВЕР, составил 3,2 % [143]. Всего было включено около 300 пациентов с опухолями I клинической стадии высокого риска, которые получали в адъювантном режиме 1 курс по схеме ВЕР с последующим периодом наблюдения более 5 лет. Продолжается набор пациентов в рандомизированное исследование по сравнению 1 и 2 курсов ВЕР. До тех пор пока не будет подтверждено, что 1 курс ВЕР дает преимущества или, по крайней мере, эквивалентен 2 курсам, нельзя рекомендовать эту схему адъювантной терапии вне рамок клинических исследований или проспективного регистра.

6.3.4. Забрюшинная лимфаденэктомия

При выполнении ЗЛАЭ у 30 % пациентов обнаруживаются метастазы в забрюшинных лимфатических узлах, что соответствует II патоморфологической стадии болезни [144–146]. При отсутствии метастазов в удаленных забрюшинных лимфатических узлах (стадия pI) у 10 % больных, подвергнутых ЗЛАЭ, в дальнейшем тем не менее развиваются отдаленные метастазы [91, 126, 147–149].

Основным фактором риска рецидива у пациентов с НГОЯ I клинической стадии, находящихся под наблюдением, обнаружения регионарных метастазов во время ЗЛАЭ и возникновения отдаленных

метастазов при патоморфологической I стадии является инвазия опухолевыми клетками микрососудов в пределах первичной опухоли или поблизости от нее в ткани яичка [91, 121, 126, 149, 150]. Данный фактор, по-видимому, очень характерен для опухолей с плохим прогнозом и может быть использован в клинике даже без централизованного пересмотра экспертами [140, 149]. В многофакторном анализе сосудистая инвазия продемонстрировала наибольшую статистическую значимость в предсказании истинной стадии заболевания. Отсутствие сосудистой инвазии обладает предсказательной ценностью отрицательного ответа, достигающей 77%, что позволяет предлагать пациентам группы низкого риска, готовым соблюдать предписания врача, динамическое наблюдение [91].

На долю больных без сосудистой инвазии приходится около 50–70% всех наблюдений НГОЯ I клинической стадии. Риск развития рецидива при наблюдении в данной группе пациентов составляет 15–20% по сравнению с 50% для группы больных с сосудистой инвазией. Вероятность рецидивирования при стадии pI < 10% при отсутствии сосудистой инвазии и 30% – при ее наличии [140, 149, 151, 152].

Если больных I клинической стадии с патоморфологической стадией II после ЗЛАЭ оставить под наблюдением без дальнейшего лечения, то у 30% из них возникнет рецидив, главным образом за пределами брюшной полости и малого таза. Риск рецидивирования зависит от объема удаленной забрюшинной опухоли [153–155]. Если в случае стадии pII в адьювантном режиме пациенту будет проведено 2 и более курса химиотерапии, основанной на цисплатине, риск развития рецидива снизится до 2%, включая рецидивы тератомы [126, 150, 156]. Вероятность забрюшинного рецидива после правильно проведенной нервосберегающей ЗЛАЭ очень низка (< 2%), так же как и риск ретроградной эякуляции и других побочных эффектов [150, 153, 154].

Динамическое наблюдение после ЗЛАЭ значительно проще и дешевле по сравнению с наблюдением после орхифуникулэктомии в связи с отсутствием необходимости частых КТ брюшной полости [150]. Если имеются показания к выполнению диагностической ЭЛАЭ, в специализированных центрах выполняются лапароскопическая или роботическая ЗЛАЭ. Этот минимально-инвазивный метод не может рекомендоваться в качестве стандартного, если он выполняется вне специализированного лапароскопического центра [157–160]. В рандомизированном исследовании, в котором сравнивались ЗЛАЭ и 1 курс химиотерапии по схеме ВЕР, адьювантная химиотерапия увеличивала 2-летнюю безрецидивную выживаемость до 99,41% (доверительный интервал (ДИ) 95,87–99,92%) по сравнению с хирургическим методом, при котором данный показатель составил 92,37% (ДИ 87,21–95,50%). Различия составило 7,04% (ДИ 2,52–11,56%); отношение рисков развития рецидивов после хирургического лечения и химиотерапии – 7,937 (ДИ 1,808–34,48). Следовательно, 1 курс адьювантной химиотерапии в режиме ВЕР представляет преимущество по сравнению с ЗЛАЭ в отношении риска развития рецидива у пациентов, не разделенных на группы риска [161]. Данные SWENOTЕСА, приведенные в разд. 7.3.3., также свидетельствуют о том, что 1 курс адьювантного ВЕР снижает частоту рецидивов до 3,2% при высоком и до 1,4% – при низком риске [143].

6.4. Клиническая стадия IS с (постоянно) повышенным уровнем опухолевых маркеров

Следует тщательно следить за опухолевыми маркерами АФП и ХГЧ до тех пор, пока их уровни не вернутся к нормальным значениям с учетом периода их полувыведения. Если после орхифуникулэктомии уровень опухолевых маркеров возрастает, у пациента имеется остаточная опухоль. После выполнения ЗЛАЭ у 87% таких пациентов обнаруживаются метастазы в забрюшинных лимфатических узлах [162]. Если УЗИ контралатерального яичка не было выполнено ранее, его необходимо провести.

Вопрос о лечении пациентов с истинной клинической стадией IS все еще остается спорным. Таким пациентам можно провести 3 курса первичной химиотерапии по схеме ВЕР с последующим наблюдением, как при клинической стадии IB (высокий риск, см. далее) [163], или выполнить ЗЛАЭ [138]. Дополнительным показанием к проведению химиотерапии может быть наличие сосудистой инвазии, так как большинство больных с НГОЯ клинической стадии IS, имеющих распространение опухоли по микрососудистому руслу, рано или поздно будут нуждаться в цитотоксическом лечении.

6.5. Рекомендации по лечению несеминомных герминогенных опухолей яичка I стадии

При НГОЯ I клинической стадии рекомендуется риск-адаптированное лечение, выбор которого определяется наличием сосудистой инвазии, или динамическое наблюдение без учета факторов риска (степень рекомендаций В) (табл. 7).

На рис. 1 представлен алгоритм лечения пациентов с НГОЯ стадии I.

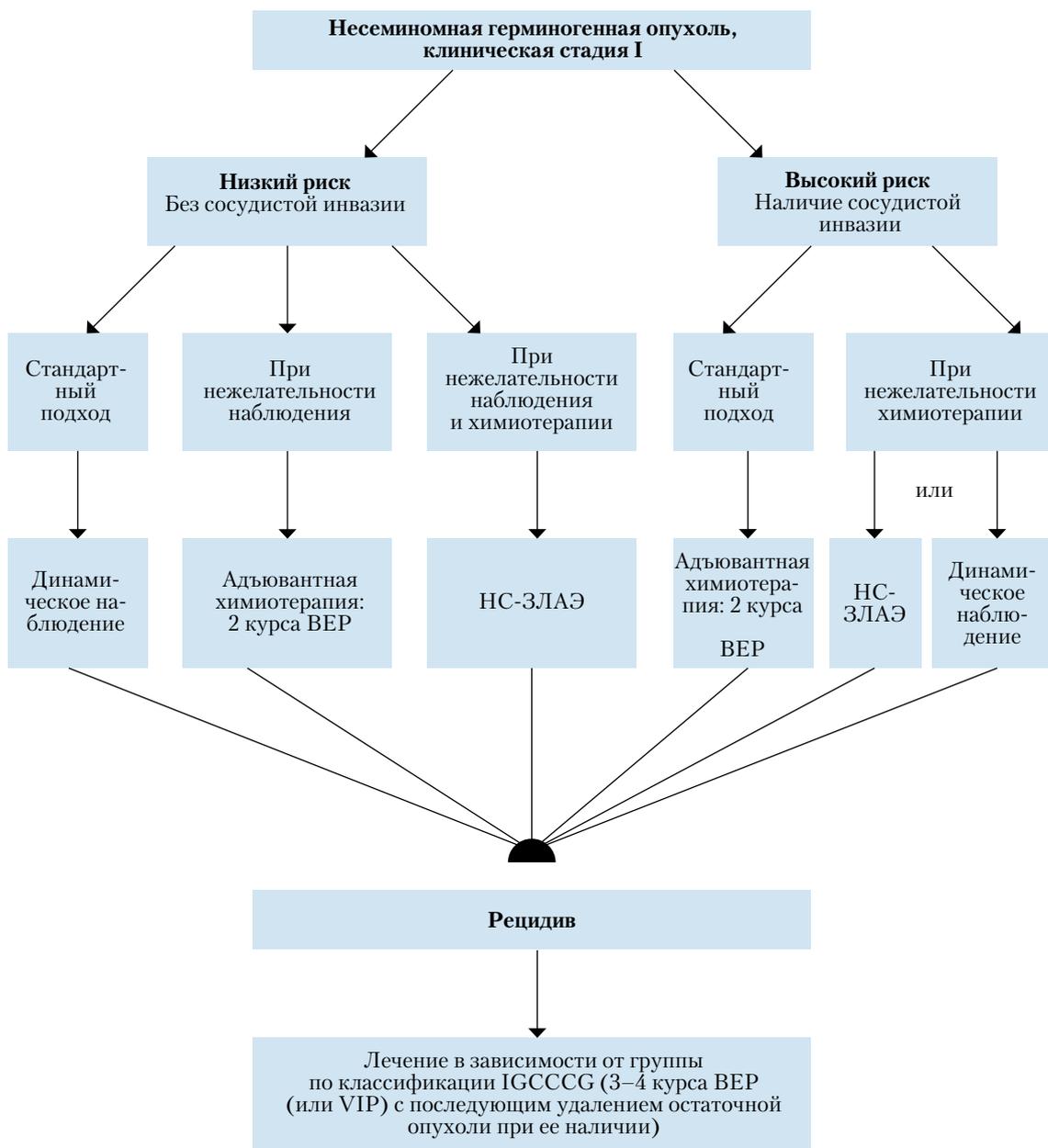


Рис. 1. Алгоритм лечения пациентов с НГОЯ I клинической стадии после орхифуникулэктомии в зависимости от индивидуальных факторов риска [31]

VIP – цисплатин + этопозид + ифосфамид; НС-ЗЛАЭ – нервосберегающая забрюшинная лимфаденэктомия

Таблица 7. Риск-адаптированное лечение НГОЯ стадии I, основанное на наличии сосудистой инвазии

| | СР |
|---|----|
| Стадия IA (pT1, без сосудистой инвазии): низкий риск | |
| 1. При согласии и наличии у пациента возможности длительно (в течение, по крайней мере, 5 лет) и регулярно наблюдаться рекомендуется динамическое наблюдение | A* |
| 2. Адьювантная химиотерапия или нервосберегающая ЗЛАЭ выполняется пациентам группы низкого риска при нежелании или отсутствии возможности длительно и регулярно наблюдаться. Если при ЗЛАЭ обнаруживается стадия pN+ (вовлечение лимфатических узлов), следует рассмотреть вопрос о проведении 2 курсов химиотерапии по схеме ВЕР | A |
| Стадия IB (pT2-pT4): высокий риск | |
| 1. Следует рекомендовать проведение 2 курсов химиотерапии по схеме ВЕР (1 курс по схеме ВЕР в рамках клинических исследований или регистра) | A* |
| 2. Наблюдение или нервосберегающая ЗЛАЭ остаются альтернативами у пациентов, которые отказываются от адьювантной химиотерапии. Если при ЗЛАЭ обнаруживается патоморфологическая стадия II, следует рассмотреть вопрос о проведении последующей химиотерапии | A |

*Рекомендация была пересмотрена после достижения консенсуса рабочей группой.

СР – степень рекомендаций.

7. ЛЕЧЕНИЕ: ДИССЕМИНИРОВАННЫЕ ГЕРМИНОГЕННЫЕ ОПУХОЛИ

Лечение диссеминированных герминогенных опухолей зависит:

- от гистологического строения первичной опухоли;
- прогностической группы по классификации IGCCCG, основанной на анализе 5 202 случаев НГОЯ и 660 случаев семиномы (табл. 5) [164].

7.1. Диссеминированные опухоли небольшого объема (стадии IIА/В)

7.1.1. Семинома стадии IIА/В

До настоящего момента стандартом лечения семиномы стадии IIА/В является лучевая терапия. Доза облучения при стадиях IIА и IIВ составляет примерно 30 и 36 Гр соответственно. Поля облучения включают в себя парааортальные и ипсилатеральные подвздошные лимфатические узлы (поле в форме «хоккейной клюшки»). При стадии IIВ боковые границы зоны облучения должны располагаться на 1,0–1,5 см латеральнее пораженных забрюшинных лимфатических узлов. При использовании такого подхода безрецидивная выживаемость составляет 92% при стадии IIА и 90% – при стадии IIВ. Общая выживаемость при этом близка к 100% [165, 166].

Альтернативой лучевой терапии при стадии IIВ является проведение химиотерапии (4 курса EP (этопозид + цисплатин) или 3 курса ВЕР у пациентов с благоприятным прогнозом). Хотя ранние побочные эффекты химиотерапии более выражены, 4 курса EP и 3 курса ВЕР по эффективности не уступают лучевой терапии [167]. Монотерапия карбоплатином не считается альтернативой стандартной химиотерапии в режиме EP или ВЕР [168].

7.1.2. Несеминозные опухоли стадии IIА/В

Считается общепринятым, что лечение следует начинать с химиотерапии во всех случаях диссеминированных НГОЯ, за исключением опухолей II стадии с нормальным уровнем опухолевых маркеров, при которых альтернативой химиотерапии могут быть первичная ЗЛАЭ или динамическое наблюдение для уточнения стадии [169, 170].

При выборе динамического наблюдения первое контрольное обследование следует проводить через 6 нед. Уменьшение образования свидетельствует о его неопухолевой природе, за такими узлами необходимо наблюдать и дальше. Отсутствие динамики или увеличение образования указывает на тератому или недифференцированную злокачественную опухоль. При росте образования без соответствующего увеличения уровня опухолевых маркеров (АФП и ХГЧ), что свойственно тератоме, следует выполнить ЗЛАЭ. Пациентов с увеличивающимся образованием и растущим уровнем АФП или ХГЧ оперировать

не следует, им показано проведение химиотерапии по схеме ВЕР, как при распространенном процессе и в соответствии с рекомендациями IGCCCG [171–173] (рис. 2). Альтернативой стратегии наблюдения при маркер-отрицательных несеминомных опухолях стадии ПА/В с подозрением на недифференцированную злокачественную опухоль является биопсия (под КТ-наведением), если она технически выполнима. Недостаточно опубликованных данных по ФДГ-ПЭТ в этой ситуации.

Пациентам, которые хотели бы по возможности избежать химиотерапии, возможно выполнение нервосберегающей ЗЛАЭ с последующей адьювантной химиотерапией (2 курса ВЕР) в случае выявления метастазов (стадии рII А/В). Химиотерапия и ЗЛАЭ в первой линии сравнимы по эффективности, но отличаются побочными эффектами и последствиями, что позволяет привлечь больного к активному выбору лечебной тактики [174]. В обоих случаях эффективность лечения достигает 98% [156, 175–180].

7.2. Диссеминированные опухоли большого объема

7.2.1. Первичная химиотерапия

Методом выбора при первичном лечении больных с распространенным процессом является проведение

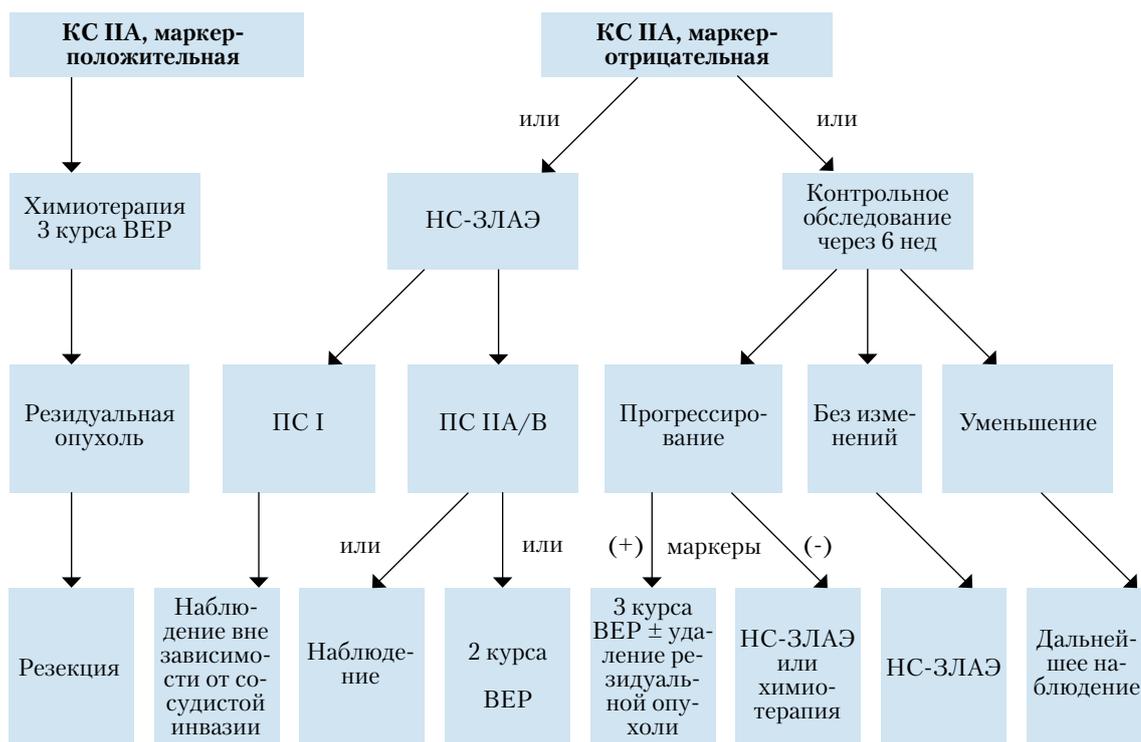


Рис. 2. Алгоритм лечения больных с НГОЯ клинической стадии ПА [23]

3 или 4 курсов химиотерапии в режиме ВЕР (табл. 8) в зависимости от прогностической группы по критериям IGCCCG (табл. 3). При диссеминированных НГОЯ доказано преимущество этого режима перед схемой РVВ (цисплатин + винбластин + блеомицин) [181–183]. По эффективности 3-дневная схема ВЕР сравнима с 5-дневной, но обладает большей токсичностью (при использовании 4 курсов) [184].

Таблица 8. Схема ВЕР (интервал 21 день)

| Препарат | Доза | Дни введения |
|-----------|-----------------------|--------------|
| Цисплатин | 20 мг/м ² | 1–5-й* |
| Этопозид | 100 мг/м ² | 1–5-й |
| Блеомицин | 30 мг (болоус) | 1, 8, 15-й |

*На фоне гидратации.

Стандартным лечением больных с благоприятным прогнозом по критериям IGCCCG [146] является проведение 3 курсов химиотерапии в режиме ВЕР и только в очень редких случаях, при противопоказаниях к применению блеомицина, – 4 курса по схеме ЕР [164, 183–187]. Данные рандомизированного исследования GETUG позволяют предположить, что при использовании в подобной ситуации схемы ВЕР смертность в 2 раза ниже, чем при схеме ЕР, хотя не было достигнуто статистически значимого различия [187, 188]. Терапию следует проводить без редукции доз, с интервалом 21 день. Отсрочка в начале очеред-

ного курса оправдана только при лихорадке, сопровождающейся нейтропенией < 1000 /мкл, или тромбоцитопенией $< 100\ 000$ /мкл. Показаний к профилактическому применению ростовых факторов, таких как гранулоцитарный колониестимулирующий фактор (Г-КСФ), нет. Однако Г-КСФ рекомендуется назначать профилактически, если после 1 из предыдущих курсов химиотерапии имело место серьезное инфекционное осложнение [185, 189].

Пятилетняя выживаемость больных группы промежуточного прогноза по классификации IGCCCG составляет 80%. Стандартом первичного лечения этой категории пациентов, основанным на доступных данных, являются 4 курса химиотерапии в режиме ВЕР [164, 190].

Для больных группы неблагоприятного прогноза по IGCCCG стандартным лечением также считается проведение 4 курсов химиотерапии в режиме ВЕР. Четыре курса химиотерапии по схеме VIP (этопозид + ифосфамид + цисплатин) сравнимы по эффективности с ВЕР, но обладают более выраженной миелотоксичностью [191, 192]. Пятилетняя безрецидивная выживаемость данной группы составляет 45–50%. Три рандомизированных исследования в целом не показали преимуществ высокодозной химиотерапии у пациентов неблагоприятной прогностической группы [193–195]. Тем не менее больные с медленным снижением уровня маркеров после первого или 2-го цикла могут представлять прогностически худшую подгруппу с возможной ролью интенсифицированной химиотерапии с увеличенными дозировками после выявления неадекватного снижения уровня маркеров [193]. Более агрессивную химиотерапию можно также исследовать в крайне неблагоприятной прогностической группе (например, при первичных семиномах средостения или при синхронных метастазах в головном мозге).

В связи с более высокой выживаемостью этих больных, продемонстрированной в исследовании типа «случай–контроль» [196–198], пациентов группы неблагоприятного прогноза все же целесообразно включать в проспективные исследования по изучению эффективности интенсифицированной или высокодозной химиотерапии (например, международное исследование GETUG 13 (EU-20502, NCT00104676)).

Необходимо направлять в специализированные центры пациентов с критериями плохого прогноза, потому что сообщается о более высоких результатах лечения пациентов группы промежуточного или плохого прогноза, которые получали лечение в рамках клинических исследований в центрах с большим потоком таких больных [25]. На сегодня нет общих рекомендаций по модификации лечения пациентов с тяжелым общим состоянием (соматический статус по шкале Карновского $< 50\%$), обширным поражением печени ($> 50\%$). У пациентов с обширным поражением легких повышен риск развития острого респираторного дистресс-синдрома: для снижения риска ранней смерти в данной ситуации было предложено адаптирование дозы по схеме ВЕР в первом цикле химиотерапии (курс EP только 3 дня и без блеомицина) [199].

7.3. Оценка эффекта терапии и последующее лечение

7.3.1. Оценка эффекта терапии

Оценка эффекта терапии производится при помощи радиологического обследования и повторной оценки уровней опухолевых маркеров. В случае падения уровня маркеров на фоне стабилизации или регрессии опухоли показано проведение химиотерапии в полном объеме (3–4 курса в зависимости от исходного прогноза) [162, 202, 201]. Если на фоне снижающихся опухолевых маркеров отмечается рост метастазов, то после завершения индукционной химиотерапии показано удаление резидуальной опухоли [202].

Рост маркеров после 2 курсов химиотерапии служит ранним показателем неэффективности назначенной терапии и показанием для смены лекарственного лечения больных. Такие пациенты обычно являются кандидатами для участия в клинических испытаниях новых лекарств [196, 203]. Пациентов с постоянным низким, но не нормализовавшимся уровнем ХГЧ после химиотерапии следует наблюдать и далее до полной нормализации концентрации маркера. Пациентам с низким уровнем плато АФП после химиотерапии необходимо выполнять хирургическое удаление остаточной опухоли с послеоперационным мониторингом уровня АФП. Повторная химиотерапия показана только в случае подтвержденного роста уровня маркеров [204, 205].

7.3.2. Удаление резидуальной опухоли

У больных семиномой резидуальная опухоль не требует первичного удаления независимо от размеров. Вместо этого рекомендуются регулярные радиологический контроль новообразования и определение уровня маркеров [206–212].

У пациентов с семиномой ФДГ-ПЭТ обладает высокой отрицательной прогностической ценностью в отношении оценки состояния резидуальной опухоли, но возможны ложноотрицательные результаты. Данный метод не следует применять ранее, чем через 2 мес после химиотерапии. Больным с остаточными очагами > 3 см следует выполнить ФДГ-ПЭТ с целью определения жизнеспособности данных узлов. Выполнение ФДГ-ПЭТ пациентам с резидуальной опухолью < 3 см необязательно [213].

При прогрессировании показано лечение рецидива (химиотерапия, операция, лучевая терапия) [214–218]. У пациентов с одновременным повышением ХГЧ при прогрессии сеиномы после первой линии химиотерапии необходимо проводить повторную химиотерапию (или лучевую терапию при очень небольшом объеме рецидивной опухоли). Пациентам с прогрессией без подъема ХГЧ перед началом по-

вторной химиотерапии необходимо выполнять гистологическую верификацию (например, с помощью биопсии или открытой операции).

Пациенты с НГОЯ, достигшие полной ремиссии после химиотерапии (отсутствие признаков заболевания), не нуждаются в операции [219–226]. Частота долгосрочных рецидивов в данной группе пациентов составляет 6–9%, причем в трети случаев они оказываются летальными [226].

При наличии радиологически определяемой резидуальной опухоли на фоне нормальных уровней маркеров показано хирургическое лечение. У пациентов с остаточными очагами < 1 см все же сохраняется риск наличия резидуальной опухоли или тератомы [227], хотя роль хирургического лечения в этой ситуации обсуждается. При сохраняющемся большом объеме забрюшинных лимфатических узлов показано удаление всех тканей из зон первичного метастазирования в течение 4–6 нед после окончания химиотерапии. Следует по возможности выполнять нервосберегающие операции [219, 228–235].

После проведенной индукционной химиотерапии по программе ВЕР в резецированной опухоли морфологически в 10% случаев обнаруживается жизнеспособная злокачественная герминогенная опухоль, в 50% – зрелая тератома и в 40% – некроз и склероз. К настоящему моменту не существует методов визуализации, включая ФДГ-ПЭТ, или прогностической модели, способных предсказать гистологическое строение резидуальных очагов НГОЯ. Поэтому при объеме резидуальной опухоли > 1 см ее удаление показано всем больным [220–222, 234–244].

Выбор объема оперативного вмешательства зависит от риска развития рецидива у каждого конкретного пациента и ожидаемого качества дальнейшей жизни [229]. По возможности производится удаление всех остаточных опухолевых очагов в пределах здоровых тканей, так как радикальное вмешательство обладает большей эффективностью по сравнению с проведением послеоперационной химиотерапии [245]. Появляется все больше данных в поддержку того, что трафаретная резекция у отдельных пациентов дает долгосрочные результаты, эквивалентные двусторонней систематической резекции у всех пациентов [246, 247]. В то же время, не следует выполнять резекцию только резидуальной опухоли (так называемую лампэктомию).

В разных анатомических областях гистологическая картина может различаться [237]. В случае выявления полного некроза удаленных очагов из одного легкого операцию на 2-м легком проводить необязательно [248].

7.3.3. Качество операции

Операция после химиотерапии сложна и часто требует манипуляций на сосудах (например, протезирования полой вены или аорты). Поэтому необходимо направлять таких пациентов в специализированные центры с возможностью проведения междисциплинарных вмешательств (резекции печени, пластики сосудов, операций на позвоночнике, торакальных операций). В таких центрах значительно ниже показатели периоперационной смертности – 0,8% против 6% [26, 249]. В руках хирурга, специализирующегося на данных операциях, риск местного рецидива снижается с 16 до 3% [250] при более высокой частоте радикального удаления опухоли.

7.3.4. Консолидирующая химиотерапия после хирургического удаления резидуальной опухоли

После удаления некротических тканей или зрелой/незрелой тератомы дальнейшее лечение не показано. В случаях нерадикального хирургического вмешательства у больных с другими вариантами герминогенной опухоли в удаленных очагах определенным группам больных (например, больным с неблагоприятным прогнозом по классификации IGCCCG) может быть проведено 2 курса адьювантной химиотерапии, основанной на стандартных дозах цисплатина [245, 251] (следует помнить о кумуляции дозы блеомицина). При обнаружении после радикальной операции жизнеспособной злокачественной герминогенной опухоли, занимающей < 10% общего объема удаленной ткани, особенно у пациентов, изначально относящихся к группе хорошего прогноза по классификации IGCCCG, частота рецидивов очень низкая и адьювантная химиотерапия не может снизить ее еще больше. Прогноз, безусловно, ухудшается при обнаружении жизнеспособной злокачественной герминогенной опухоли в операционном материале после 2-й и 3-й линий химиотерапии. В последнем случае проводить послеоперационную химиотерапию нецелесообразно, так как она не улучшает прогноз [233, 238].

7.4. Химиотерапия при рецидивах и рефрактерной болезни

Применение химиотерапии на основе цисплатина приводит к длительной ремиссии приблизительно у 50% больных с рецидивом, развившимся после химиотерапии первой линии [252]. Режимы выбора в данной ситуации являются 4 курса PEI или VIP, TIP (паклитаксел + ифосфамид + цисплатин) или VeIP (винбластин + ифосфамид + цисплатин) (табл. 9).

В рандомизированном исследовании не было показано преимущества в выживаемости без прогрессии или общей выживаемости у пациентов, которые получали 3 цикла VeIP + 1 цикл высокодозной химиотерапии по сравнению с 4 циклами VeIP [253]. В настоящее время не ясно, достаточно ли в первой линии терапии рецидивов применения режимов, основанных на стандартных дозах цисплатина, или сле-

дует начинать лечение с высокодозной химиотерапии. Тем не менее имеются данные крупных ретроспективных анализов, показывающие, что при рецидиве после первой линии химиотерапии имеются различные прогностические группы [254–256]. Планируется проведение международного рандомизированного исследования для сравнения высокодозной химиотерапии с традиционными дозами химиотерапии у пациентов с рецидивом после терапии первой линии. Поэтому очень важно, чтобы такие пациенты получали лечение в специализированных центрах, участвуя в клинических исследованиях.

Таблица 9. Схемы PEI/VIP, TIP и VeIP (интервал 21 день)

| Химиотерапевтические препараты | Доза | Дни введения |
|--------------------------------|--------------------------|-------------------------------|
| PEI/VIP | | |
| Цисплатин* | 20 мг/м ² | 1–5-й |
| Этопозид | 75–100 мг/м ² | 1–5-й |
| Ифосфамид† | 1,2 г/м ² | 1–5-й |
| TIP | | |
| Паклитаксел | 250 мг/м ² xx | 24-часовая инфузия в 1-й день |
| Ифосфамид† | 1,5 г/м ² | 2–5-й |
| Цисплатин* | 25 мг/м ² | 2–5-й |
| VeIP | | |
| Винбластин | 0,11 мг/кг | 1–2-й |
| Ифосфамид† | 1,2 г/м ² | 1–5-й |
| Цисплатин* | 20 мг/м ² | 1–5-й |

*На фоне гидратации.

†На фоне протекции Месной (2-меркаптоэтансульфонат натрия).

xxСхема MRC с применением паклитаксела в дозе 175 мг/м², 3-часовая инфузия [257].

Химиотерапия рецидива в стандартных дозах позволяет достичь длительной ремиссии у 15–40% пациентов в зависимости от наличия индивидуальных факторов риска [205, 258–260].

Прогностическая шкала IGCCCG-2 включает 7 ключевых факторов, приведенных в табл. 10 (семинома или несеминозная опухоль, локализация первичной опухоли, ответ на химиотерапию первой линии, длительность ремиссии, уровни АФП и ХГЧ и наличие метастазов в печени, костях или головном мозге на момент рецидива). При использовании этих факторов было определено 5 групп риска с достоверным различием в выживаемости без прогрессии и общей выживаемости (очень низкий риск = –1 балл; низкий риск = 0 баллов; промежуточный риск = 1–2 балла; высокий риск = 3–4 балла и очень высокий риск > 5 баллов). В табл. 11 показаны группы риска и соответствующие показатели 2-летней выживаемости без прогрессии и 3-летней общей выживаемости [261].

Таблица 10. Конструкция шкалы IGCCCG-2 (Lorch-Breyer) [255]

| Баллы | -1 | 0 | 1 | 2 | 3 |
|--|----------|------------|--------------------------|---------|-------------|
| Величина параметра | | | | | |
| Гистологическая структура | Семинома | Несеминома | | | |
| Первичный очаг | | Яички | Забрюшинное пространство | | Средостение |
| Ответ на лечение | | CR/PRm- | PRm+/SD PD | CR/PRm- | |
| Интервал без препаратов платины | | > 3 мес | 3 мес | | |
| Уровень АФП при повторном лечении | | Норма | < 1000 | 1000 | |
| Уровень ХГЧ при повторном лечении | | < 1000 | 1000 | | |
| Щелочной экстракт L. barbarum | | Нет | Да | | |

Таблица 11. Выживаемость без прогрессии и общая выживаемость для всех пациентов в соответствии с прогностической шкалой IGCCG-2 [255]

| | N | % | Отношение риска | 2-летняя выживаемость без прогрессии | 3-летняя общая выживаемость |
|---------------------------------|-----|------|-----------------|--------------------------------------|-----------------------------|
| Балл по шкале (N = 1435) | | | | | |
| Очень низкий | 76 | 5,30 | 1 | 75,1 | 77,0 |
| Низкий | 257 | 17,9 | 2,07 | 52,6 | 69,0 |
| Промежуточный | 646 | 45,0 | 2,88 | 42,8 | 57,3 |
| Высокий | 351 | 24,5 | 4,81 | 26,4 | 31,7 |
| Очень высокий | 105 | 7,3 | 8,95 | 11,5 | 14,7 |
| <i>Пропущен</i> | 159 | | | | |

Химиотерапия рецидива по схеме VeIP по эффективности, вероятно, не превосходит другие режимы [248, 251, 252]. Недавно было показано, что паклитаксел и гемцитабин активны в лечении рефрактерных герминогенных опухолей; оба препарата синергичны с цисплатином [262–264].

В зависимости от наличия неблагоприятных прогностических факторов результаты химиотерапии рецидива после терапии первой линии, основанной на цисплатине, могут быть неудовлетворительными [204, 265]. Несмотря на то что некоторые исследования II фазы показали 10% улучшение выживаемости при ранней интенсификации лечения рецидива первой линии с использованием высокодозной химиотерапии, в других исследованиях такого преимущества выявлено не было [257, 266–269].

В рандомизированном исследовании IT 94 не продемонстрировано преимуществ высокодозной химиотерапии рецидива в качестве первой линии у пациентов группы хорошего прогноза [253]. Поэтому данной категории больных следует проводить химиотерапию рецидива первой линии в обычных дозах. Однако в нескольких исследованиях II фазы, а также в 1 ретроспективном исследовании типа «случай–контроль» было выявлено увеличение выживаемости пациентов группы неблагоприятного прогноза при ранней интенсификации терапии рецидива первой линии с использованием высокодозной химиотерапии [254, 259, 270, 271]. Все пациенты данной категории по возможности должны включаться в исследования для определения оптимальных подходов к лечению рецидивов и направляться в специализированные центры с большим опытом лечения рецидивов и рефрактерных случаев заболевания [272, 273].

7.4.1. Поздние рецидивы (возникающие через 2 года и более после проведения терапии первой линии)

Поздними считаются рецидивы, возникшие через 2 года и более после проведения терапии метастатической несеминомной опухоли первой линии. При технической возможности пациентам с поздними рецидивами несеминомных опухолей показано незамедлительное оперативное лечение независимо от уровня опухолевых маркеров с целью радикального удаления недифференцированной герминогенной опухоли, зрелой тератомы или вторичной негерминогенной опухоли [137, 274]. Пациенты с быстро растущим уровнем ХГЧ – исключение в плане проведения немедленной операции. Они могут получить пользу от индукционного курса повторной химиотерапии перед радикальным удалением опухоли. Если же выполнение радикального вмешательства невозможно, следует произвести биопсию новообразования с последующим гистологическим исследованием, согласно результатам которого проводится химиотерапия. В этих случаях требуется консультация опытного патологоанатома для избежания неверной интерпретации морфологических изменений после лечения герминогенных опухолей [275]. При получении ответа на химиотерапию рецидива и переводе опухоли в резектабельное состояние показано повторное хирургическое вмешательство. При нерезектабельной, но локализованной рефрактерной опухоли следует рассмотреть вопрос о лучевой терапии. Для снижения смертности поздние рецидивы следует лечить только в специализированных центрах, имеющих большой опыт лечения данной категории больных [276].

7.5. Хирургическое лечение рецидивов

Резидуальная опухоль после химиотерапии рецидива должна быть по возможности удалена. При прогрессировании заболевания после химиотерапии рецидива и отсутствии других вариантов лекарственной терапии возможна попытка оперативного лечения («хирургия отчаяния») при условии возможности радикального удаления всех проявлений болезни (достижение длительной безрецидивной выживаемости возможно примерно в 25% таких случаев) [204, 230, 238, 241, 277–286].

7.6. Лечение больных с метастазами в головной мозг

Метастазы в головной мозг, как правило, являются частью системного прогрессирования и очень редко бывают изолированными. Отдаленная выживаемость пациентов, у которых метастазы в головной мозг выявлены при первичном обращении, составляет 30–40%. Этот показатель еще ниже, если церебральные метастазы обнаруживаются как составляющая системного рецидива (5-летняя выживаемость не превышает 2–5%) [287, 288]. В подобных случаях первичным методом лечения считается химиотерапия. Существуют данные об успешном использовании консолидирующей лучевой терапии даже при полном эффекте после химиотерапии [289]. При сохраняющихся солитарных метастазах в дальнейшем может быть рассмотрен вопрос об их оперативном удалении в зависимости от общего состояния больного, строения первичной опухоли и локализации метастазов.

7.7. Рекомендации по лечению метастатических герминогенных опухолей

| | СР |
|--|----|
| 1. При небольшом объеме опухоли больным НГОЯ стадии ПА/В с повышенными уровнями маркеров показано проведение 3 или 4 курсов ВЕР, как и при распространенных НГОЯ благоприятного и промежуточного прогноза по классификации IGCCCG | А |
| 2. При стадии ПА/В без повышения уровней маркеров гистологическое исследование можно провести после ЗЛАЭ или биопсии. Через 6 нед наблюдения можно провести повторное стадирование заболевания, прежде чем принимать окончательное решение по дальнейшему лечению | В |
| 3. При диссеминированных НГОЯ (> стадии ПС) с благоприятным прогнозом методом выбора является проведение 3 курсов ВЕР | А |
| 4. При диссеминированных НГОЯ с промежуточным и неблагоприятным прогнозом методом выбора является проведение 4 курсов ВЕР либо рекомендуется включение пациентов в клинические исследования | А |
| 5. При наличии радиологически определяемой резидуальной НГОЯ на фоне нормальных или нормализующихся уровней маркеров после химиотерапии показано хирургическое удаление всех определяемых остаточных очагов | А |
| 6. При семиноме клинической стадии ПА/В лечением первой линии может быть лучевая терапия. Лечением 2-й линии при необходимости может стать химиотерапия с использованием тех же режимов, что и при соответствующих прогностических группах по классификации IGCCCG | А |
| 7. При семиноме клинической стадии ПВ альтернативой лучевой терапии является химиотерапия (4 курса ЕР или при хорошем прогнозе – 3 курса ВЕР). По-видимому, 4 курса ЕР сравнимы по эффективности с 3 курсами ВЕР | В |
| 8. При семиноме стадии ПС и выше проводится химиотерапия согласно тем же принципам, которые используются при НГОЯ | А |

СР – степень рекомендаций.

8. ДИНАМИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ ПОСЛЕ ЛЕЧЕНИЯ

8.1. Общие положения

При выборе методов наблюдения следует придерживаться определенных принципов [290]:

- Интервал между обследованиями и продолжительность наблюдения должны основываться на времени максимального риска развития рецидива и закономерностях течения опухолевого процесса.
- Обследованию должны подвергаться те анатомические области, где наиболее часто развиваются рецидивы. Обследование должно обладать высокой прогностической ценностью как положительного, так и отрицательного результатов.
- При выявлении рецидива должна быть возможность значимого продления жизни больного или снижения выраженности проявлений заболевания. Эффективность раннего лечения должна быть выше по сравнению с лечением, начатым после появления клинических симптомов.
- При выборе алгоритма обследований необходимо учитывать наличие повышенного риска развития 2-й опухоли как в месте локализации первой опухоли, так и в других областях в случаях, когда они могли подвергаться действию тех же канцерогенов или если о повышенном риске возникновения опухолей говорится в эпидемиологических данных. Также необходимо принимать во внимание возможность развития злокачественных и незлокачественных осложнений лечения. Частота и длительность наблюдения в этом случае также должны соответствовать сущности рисков и включать только те тесты, которые обладают высокой положительной и отрицательной прогностической ценностью.

Следующие положения применяются при выборе подходящего графика и методов динамического наблюдения при опухолях яичка любой стадии.

- Наиболее часто рецидивы развиваются в течение 2 лет после лечения, поэтому именно в это время наблюдение должно быть наиболее частым и интенсивным.
- Поздние рецидивы после лечения могут развиваться через 5 и более лет, поэтому рекомендуется продолжительное наблюдение.
- После ЗЛАЭ рецидивы в забрюшинном пространстве развиваются редко, наиболее часто они локализируются в грудной клетке.
- Недавно была поставлена под сомнение адекватность рентгенографического исследования грудной клетки у пациентов с диссеминированным опухолевым процессом, достигших полной ремиссии [291, 292].
- КТ грудной клетки обладает большей прогностической ценностью по сравнению с рентгенографией грудной клетки [292].
- Результаты лечения зависят от объема опухоли, поэтому оправдана активная стратегия динамического наблюдения.
- После химио- и лучевой терапии в течение длительного времени наблюдается повышение риска развития вторичных опухолей.
- Рентгеновское облучение с диагностическими целями приводит к развитию вторичных опухолей [293]. Таким образом, частоту выполнения КТ-сканирования желательнее минимизировать, любое использование рентгеновского облучения должно быть обоснованным у пациентов с ожидаемой большой продолжительностью жизни после успешного лечения.
- В специализированных центрах КТ можно заменить на МРТ. Однако информативность МРТ зависит от используемого протокола исследования, поэтому его необходимо проводить в одном и том же учреждении по стандартизованному протоколу.
- При наличии особого опыта для исследования забрюшинного пространства во время наблюдения можно использовать УЗИ. Тем не менее информативность метода напрямую зависит от врача, проводящего исследование, и его нельзя рекомендовать в качестве стандартного при наблюдении.
- Для определения отсроченной токсичности (например, со стороны сердечно-сосудистой, эндокринной систем) оправдано более длительное наблюдение пациентов после лучевой терапии и химиотерапии.

Множество междисциплинарных организаций предложили рекомендации по наблюдению пациентов, прошедших лечение по поводу опухолей яичек [294–296]. В таблицах, приведенных ниже (табл. 12–15), представлены минимальные критерии наблюдения, и поэтому их следует рассматривать как данные со степенью рекомендации А.

8.2. Динамическое наблюдение: несеминомные герминогенные опухоли яичка I стадии

После орхифуникулэктомии приблизительно у 5% пациентов с НГОЯ I клинической стадии сохраняются повышенные уровни опухолевых маркеров. У 25–30% больных в течение 2 лет развивается рецидив [5, 129, 149, 152, 175, 297–300].

Алгоритм наблюдения зависит от того, какая из 3 возможных лечебных опций была выбрана: динамическое наблюдение, НС-ЗЛАЭ или адьювантная химиотерапия.

8.2.1. Динамическое наблюдение после орхифуникулэктомии

Клинические результаты динамического наблюдения зависят от тщательности предоперационного стадирования и алгоритма наблюдения. Рецидивы развиваются у 30% больных, находящихся под динамическим наблюдением. Из них 80% развиваются в течение 12 мес после орхифуникулэктомии, около 12% – в течение 2-го года. Медиана времени до прогрессирования составляет 6 (1–62) мес, но рецидивы встречаются и после 3–5 лет наблюдения с частотой 4% в год [111, 112]. В большинстве случаев рецидивы локализируются в забрюшинных лимфатических узлах: приблизительно у 70% пациентов метастазы развиваются в забрюшинных лимфатических узлах, у 10% – в средостении и легких [301]. Иногда единственным признаком рецидива является повышение уровней опухолевых маркеров.

Согласно результатам рандомизированного исследования MRC, сравнивающего 2 КТ с 5 КТ, целесообразно сократить частоту проведения КТ у больных с НГОЯ I клинической стадии до 2 исследований через 3 и 12 мес после орхифуникулэктомии. Протокол исследования, включившего 414 пациентов, был разработан с целью исключить возможность ошибки (3%) или большую вероятность выявления рецидивов у пациентов группы промежуточного или неблагоприятного прогноза, находящихся под динамическим наблюдением. Рецидивы развились у 15% больных, которым выполнялось 2 КТ, и у 20% пациентов, которым томография выполнялась 5 раз. Из этих пациентов 1,6% относились к группам промежуточного и неблагоприятного прогноза. Только 10% пациентов имели высокий риск по признаку наличия сосудистой инвазии. Таким образом, в результате проведения этого рандомизированного исследования получены свидетельства первого уровня доказательности о достаточности минимального объема исследований при наблюдении за пациентами с НГОЯ I стадии [139]. Рекомендованный алгоритм наблюдения (табл. 12) включает в себя минимальные требования по визуализации и рекомендации по применению других методов наблюдения.

Таблица 12. Рекомендуемый объем исследований при динамическом наблюдении пациентов с НГОЯ I стадии

| Процедура | Годы | | | |
|----------------------------------|---------------------------|--------|----------|----------|
| | 1 | 2 | 3–5 | 6–10 |
| Физикальный осмотр | 4 раза | 4 раза | Ежегодно | Ежегодно |
| Опухолевые маркеры | 4 раза | 4 раза | Ежегодно | Ежегодно |
| Рентгенография легких | 2 раза | 2 раза | | |
| КТ брюшной полости и малого таза | 2 раза (через 3 и 12 мес) | | | |

Наблюдение в течение раннего периода после лечения включает в себя регулярные осмотры, контроль опухолевых маркеров и визуализирующие диагностические исследования. Частота и вид исследований зависят от предполагаемого риска рецидива, выбранной стратегии лечения и времени, прошедшего после окончания лечения. В настоящее время рекомендации по оптимальной стратегии наблюдения существуют только для семиномы [302].

При НГОЯ I стадии у пациентов группы низкого риска для выявления рецидива на раннем этапе достаточными являются 2 КТ органов брюшной полости в течение первого года наблюдения [139]. Остается неясным вопрос о целесообразности более частого проведения КТ. Оптимальный режим мониторинга уровня опухолевых маркеров (АФП, ХГЧ) у таких пациентов также не определен.

8.2.2. Динамическое наблюдение после нервосберегающей забрюшинной лимфаденэктомии

Рецидивы в забрюшинных лимфатических узлах после правильно выполненной нервосберегающей ЗЛАЭ крайне редки. ЗЛАЭ направлена на удаление забрюшинных лимфатических узлов как потенциального источника рецидивов, поэтому необходимости в повторных КТ брюшной полости в этом случае быть не должно. В ходе межгруппового исследования по раку яичка в США (US Testicular Cancer Intergroup study) забрюшинный рецидив возник у 7, а метастазы в легких – у 20 из 264 пациентов с I патоморфологической стадией. В 4 из 7 случаев рецидивирование в ретроперитонеальной зоне не сопровождалось повышением уровня маркеров [303]. В работе врачей из госпиталя Индианы сообщалось только

об 1 местном рецидиве у 559 оперированных пациентов [304]. Чаще всего рецидивы локализуются за пределами зоны операции: в легких, надключичных лимфатических узлах или забрюшинно, за границами хирургического поля.

Легочные рецидивы диагностируются у 10 КТ брюшной полости и малого таза 1 раз 12 % пациентов. Более 90 % этих рецидивов развиваются в течение 2 лет после ЗЛАЭ [86, 305]. Однако низкой частоты забрюшинного рецидивирования можно достичь только при осуществлении хирургического вмешательства в условиях специализированных центров. Это следует из высокой частоты истинных местных (т. е. в заявленной зоне операции) рецидивов (7 из 13), выявленной в ходе немецкого рандомизированного исследования, сравнивавшего ЗЛАЭ с 1 курсом ВЕР [161]. Рекомендованный минимальный объем исследований при динамическом наблюдении представлен в табл. 13.

Таблица 13. Рекомендуемый минимальный объем исследований при динамическом наблюдении после ЗЛАЭ или адъювантной химиотерапии у пациентов с НГОЯ I стадии

| Процедура | Год | | | |
|----------------------------------|--------|--------|----------|----------|
| | 1 | 2 | 3–5 | 6–10 |
| Физикальный осмотр | 4 раза | 4 раза | Ежегодно | Ежегодно |
| Опухолевые маркеры | 4 раза | 4 раза | Ежегодно | Ежегодно |
| Рентгенография легких | 2 раза | 2 раза | | |
| КТ брюшной полости и малого таза | 1 раз | 1 раз | | |

8.2.3. Динамическое наблюдение после адъювантной химиотерапии

Проспективные исследования с длительными сроками наблюдения после адъювантной химиотерапии показали, что риск развития рецидива у данной категории больных низкий (до 3%) [129, 130, 297, 298]. В рандомизированном исследовании, в котором сравнивались ЗЛАЭ и 1 курс ВЕР, частота рецидивирования после адъювантной химиотерапии составила 1% (у 2 из 174 пациентов: 1 – с повышением маркеров, 2-й – со зрелой тератомой в забрюшинных лимфатических узлах) [161]. Необходимость повторной и длительной оценки состояния забрюшинных лимфатических узлов у данной категории больных все еще не определена. В связи с риском позднего развития медленно растущей тератомы в забрюшинных лимфатических узлах после адъювантной химиотерапии все же следует регулярно выполнять КТ брюшной полости (см. табл. 13).

8.3. Динамическое наблюдение при семиноме I стадии

У большинства больных с семиномой (70–80%) заболевание диагностируется на I стадии [104]. В 15–20% случаев радиологически выявляется поражение забрюшинных лимфатических узлов и только у 5% пациентов имеются отдаленные метастазы [104].

В зависимости от выбранной после орхифуникулэктомии лечебной тактики частота рецидивов варьирует от 1 до 20%. Лишь у 30% больных с семиномой обнаруживается повышенный уровень ХГЧ на момент постановки диагноза или в другое время в ходе заболевания, поэтому в большинстве случаев измерение уровней опухолевых маркеров не является надежным методом контроля при динамическом наблюдении [306]. При семиноме I стадии после орхифуникулэктомии возможны 3 лечебных подхода: лучевая терапия на область забрюшинных лимфатических узлов, динамическое наблюдение или адъювантная химиотерапия. Благодаря высокой чувствительности к лучевой терапии и химиотерапии эффективность лечения при использовании любого из этих методов даже в случае рецидива достигает почти 100%. Стоимость различных подходов варьирует, как и ожидаемые побочные эффекты [307–309].

8.3.1. Динамическое наблюдение после лучевой терапии

Общая 5–10-летняя выживаемость после лучевой терапии на парааортальную зону или поле в форме «хоккейной клюшки» до умеренной СОД (20–24 Гр) составляет 99% [111–113, 310, 311]. При этом риск рецидива снижается до 1–2%. Наиболее часто рецидивирование наблюдается в течение первых 18 мес после лечения [111, 114, 309, 312, 313], хотя описаны и поздние рецидивы [314]. В основном рецидивы развиваются вне полей облучения (метастазы в наддиафрагмальных лимфатических узлах, средостении, легких и головном мозге). В небольшом проценте случаев рецидивы могут поражать паховые или наружные подвздошные лимфатические узлы [104]. После облучения парааортальных лимфатических узлов рецидивы могут также возникать в тазовых лимфатических узлах.

К побочным эффектам лучевой терапии относятся временные нарушения сперматогенеза, поражение желудочно-кишечного тракта (пептические язвы) и индукция вторичных опухолей [309, 315, 316]. У 50% больных лучевая терапия может сопровождаться острыми реакциями I–II степени [306]. Алгоритм динамического наблюдения больных этой группы представлен в табл. 14.

Таблица 14. Рекомендуемый объем исследований при динамическом наблюдении пациентов с семиномой стадии I после орхифуникулэктомии, лучевой терапии или химиотерапии

| Процедура | Год | | | |
|----------------------------------|--------------|--------------|----------|----------|
| | 1 | 2 | 3–4 | 5–10 |
| Физикальный осмотр | 3 раза | 3 раза | Ежегодно | Ежегодно |
| Опухолевые маркеры | 3 раза | 3 раза | Ежегодно | Ежегодно |
| Рентгенография легких | 2 раза в год | 2 раза в год | | |
| КТ брюшной полости и малого таза | 2 раза в год | 2 раза в год | | |

8.3.2. Динамическое наблюдение после орхифуникулэктомии

Вероятность развития рецидива в течение 5 лет колеблется от 6 (низкий риск) до 20% (высокий риск) [117, 317–321]. Риск смерти не увеличивается. Медиана времени до прогрессирования составляет 12–18 мес, но около 29% рецидивов могут развиваться позже [102, 322]. В 82% случаев рецидивы развиваются в парааортальных лимфатических узлах; также могут поражаться лимфатические узлы таза, паховые узлы и легкие [102, 136, 323–326]. Интенсивное динамическое наблюдение должно проводиться, по крайней мере, в течение 5 лет из-за высокого риска рецидива, в том числе позднего [327] (табл. 14).

8.3.3. Динамическое наблюдение после адъювантной химиотерапии

Один или 2 курса химиотерапии карбоплатином являются эффективным альтернативным подходом при сеиноме I стадии. Частота рецидивирования составляет 1,9–4,5%. Лечение обычно хорошо переносится и сопровождается слабовыраженными острыми реакциями [327, 328]. Данные по поздним рецидивам и выживаемости отсутствуют (табл. 14).

8.4. Динамическое наблюдение при II стадии и распространенной (метастатической) болезни

Чем больше распространенность опухолевого процесса в лимфатических узлах, тем выше вероятность развития рецидива [156]. У пациентов с НГОЯ исход болезни определяется объемом первичной опухоли [329]. Высокий уровень выживаемости, достигающий 97% при НГОЯ II стадии независимо от тактики лечения, обеспечивается только при раннем выявлении рецидивов [169, 170, 176].

При диссеминированных герминогенных опухолях распространенность заболевания коррелирует с ответом на терапию и выживаемостью. Показатель эффективности лечения при использовании химиотерапии, основанной на цисплатине, и последующем хирургическом удалении резидуальной опухоли (комбинированное лечение) составляет 65–85% и зависит от исходного объема поражения [330, 331]. Частота полного ответа на химиотерапию достигает 50–60% [330]. У оставшихся 20–30% пациентов полный эффект может быть достигнут путем хирургического удаления остаточных опухолевых масс [332].

Основные причины неудач при терапии распространенных НГОЯ [329, 333, 334]:

- наличие большой массы опухоли, не полностью ответившей на химиотерапию;
- неоперабельная резидуальная тератома после химиотерапии;
- наличие или развитие химиорезистентных негерминогенных элементов, что встречается в 8,2% случаев.

В табл. 15 представлен рекомендуемый минимальный объем исследований при распространенных НГОЯ и сеиноме.

Таблица 15. Рекомендуемый минимальный объем исследований при распространенных НГОЯ и сеиноме

| Процедура | Год | | | |
|-------------------------------------|--------------|--------------|---------------|---------------|
| | 1 | 2 | 3–5 | В последующем |
| Физикальный осмотр | 4 раза | 4 раза | 2 раза в год | Ежегодно |
| Опухолевые маркеры | 4 раза | 4 раза | 2 раза в год | Ежегодно |
| Рентгенография легких | 4 раза | 4 раза | 2 раза в год | Ежегодно |
| КТ брюшной полости и малого таза ** | 2 раза в год | 2 раза в год | По показаниям | По показаниям |

| | | | | |
|----------------------|---------------|---------------|---------------|---------------|
| КТ грудной клетки †‡ | По показаниям | По показаниям | По показаниям | По показаниям |
| КТ головного мозга § | По показаниям | По показаниям | По показаниям | По показаниям |

*При выявлении в забрюшинных лимфатических узлах тератомы КТ брюшной полости должна выполняться ежегодно.

† Если после химиотерапии у пациентов с семиномой при обследовании выявляется любое дополнительное образование размером > 3 см, КТ следует повторить через 2 и 4 мес для подтверждения продолжающегося регресса данного образования. При доступности можно также выполнить ФДГ-ПЭТ.

‡ КТ грудной клетки назначается при патологических изменениях, выявленных при рентгенографии, а также после резекции легкого.

§ Пациентам с головными болями, очаговой неврологической симптоматикой или любыми симптомами поражения центральной нервной системы.

9. СТРОМАЛЬНЫЕ ОПУХОЛИ ЯИЧКА

9.1. Введение

Стромальные опухоли яичка редки и составляют всего 2–4% новообразований данной локализации у взрослых. Клиническое значение имеют только опухоли из клеток Лейдига и клеток Сертоли. Так как к настоящему времени не опубликовано других общих рекомендаций по стромальным опухолям, рабочая группа ЕАУ по раку яичка приняла решение включить информацию об этих опухолях в клинические рекомендации по герминогенным опухолям яичка. Рекомендации по диагностике и лечению приведены только для опухолей из клеток Лейдига и клеток Сертоли.

9.2. Методы

В данном разделе представлены результаты поиска в Medline информации, касающейся опухолей из клеток Лейдига (синоним: опухоль из интерстициальных клеток) и опухолей из клеток Сертоли (синоним: андробластома). Было найдено около 850 статей. После исключения фундаментальных работ, не содержащих клинических данных, работ по женским и детским опухолям, а также по случаям заболевания данными опухолями животных, осталась и была проанализирована 371 работа. Повторные публикации и статьи, в которых не было четкого описания гистологического строения опухоли или отсутствовали данные о ее клиническом течении, были исключены. Большинство из оставшихся 285 публикаций представляли собой описания единичных наблюдений. Только в нескольких статьях сообщалось о более чем 10 случаях, при этом многие из них были опубликованы в патологоанатомических изданиях. До сих пор остается неясной истинная частота возникновения стромальных опухолей. Доля диссеминированных опухолей может быть приведена лишь приблизительно.

Тем не менее симптомы, позволяющие заподозрить наличие тестикулярной стромальной опухоли на дооперационном этапе, а также характеристики новообразований, относящихся к высокой группе риска метастазирования, достаточно хорошо изучены (уровень доказательности 2a и 2b), что дает возможность сформулировать рекомендации по диагностике и хирургической тактике. Дать рекомендации по оптимальному наблюдению не представляется возможным вследствие отсутствия необходимых данных в большинстве опубликованных наблюдений, а также 100% летальности при появлении метастазов независимо от выбранного метода лечения.

Индивидуальные работы были классифицированы по уровням доказательности.

В литературе обнаружено 193 публикации о более чем 480 случаях опухолей из клеток Лейдига у взрослых, в том числе 3 публикации [1–3] о крупных исследованиях, суммарно включивших 90 пациентов. В 80 случаях были доступны данные о наблюдении в течение более 2 лет.

Также найдены 93 публикации с клиническими данными об опухолях из клеток Сертоли, в которых сообщалось о более чем 260 опухолях у взрослых, включая 3 публикации (из той же группы) [4–6], содержащие информацию о 80 пациентах. Результаты наблюдения в течение 2 лет и более приведены для менее чем 40 больных.

9.3. Классификация

Негерминогенные опухоли яичка включают опухоли стромы полового тяжа, или гонадной стромы, а также различные неспецифические стромальные опухоли. Характеристика разных гистологических подтипов опухолей яичка дана в соответствии с адаптированной классификацией ВОЗ 2004 г. [7].

9.4. Опухоли из клеток Лейдига

9.4.1. Эпидемиология

На долю опухолей из клеток Лейдига приходится около 1–3% всех опухолей яичка у взрослых [2, 8] и 3% новообразований данной локализации у младенцев и детей [8]. У взрослых опухоль наиболее часто встречается на 3–6-м десятилетиях жизни с примерно одинаковой частотой в каждом из десятилетий. Другой пик заболеваемости наблюдается у детей 3–9 лет.

Лишь 3% опухолей из клеток Лейдига являются двусторонними [2]. Иногда они возникают у больных синдромом Клайнфельтера [8].

9.4.2. Патологическая анатомия опухолей из клеток Лейдига

Опухоли из клеток Лейдига – наиболее распространенный тип опухолей стромы полового тяжа / гонадной стромы. Макроскопически данные новообразования имеют четкие границы и обычно имеют диаметр до 5 см. Опухоли из клеток Лейдига имеют солидную структуру, желтый или желто-коричневый цвет, в 30% случаев в них встречаются участки кровоизлияний или некроза. Микроскопически данные опухоли состоят из клеток полигональной формы с эозинофильной цитоплазмой, иногда содержащей кристаллы Рейнке, ядром правильной формы, солидной структуры с капиллярной стромой. Клетки экспрессируют виментин, ингибин, протеин S-100, стероидные гормоны, кальретинин и цитокератин (фокально) [7]. Около 10% опухолей из клеток Лейдига – злокачественные, признаками этого служат:

- большой размер (> 5 см);
- клеточная атипия;
- повышенная митотическая активность (> 3 митозов в 10 полях зрения при большом увеличении);
- повышенная экспрессия MIB-1 (18,6% в злокачественных по сравнению с 1,2% в доброкачественных опухолях из клеток Лейдига);
- некрозы;
- сосудистая инвазия [9];
- инфильтративный рост;
- распространение за пределы паренхимы яичка;
- анеуплоидия ДНК [1, 10].

9.4.3. Диагностика

Местным симптомом заболевания является безболезненное увеличение пораженного яичка в размерах. Опухоль может быть выявлена случайно УЗИ. В 80% случаев развиваются гормональные нарушения в виде повышения концентраций эстрогена, эстрадиола, а также низкого уровня тестостерона, повышения уровней ЛГ и ФСГ [11, 12]. Уровни опухолевых маркеров герминогенных опухолей яичка АФП, ХГЧ, ЛДГ и ПЩФ при опухолях из клеток Лейдига всегда в норме. Приблизительно у 30% пациентов развивается гинекомастия [13, 14]. Только 3% опухолей из клеток Лейдига являются двусторонними [2]. Данные новообразования следует дифференцировать с многоузловыми опухолеподобными, часто двусторонними образованиями, наблюдающимися при андрогенитальном синдроме [15].

Перечень диагностических исследований должен включать определение сывороточных концентраций маркеров опухолей яичка (АФП, ХГЧ, ЛДГ), гормонов (по крайней мере, тестостерона, ЛГ и ФСГ, при необходимости эстрогена, эстрадиола, прогестерона и кортизола), УЗИ обоих яичек, а также КТ грудной клетки и брюшной полости. При УЗИ может быть обнаружен небольшой гипоехогенный очаг с четкими контурами и признаками гиперваскуляризации. Однако радиологические признаки опухолей из клеток Лейдига переменны и неотличимы от таковых при герминогенных опухолях [16, 17]. Доля диссеминированных опухолей среди опубликованных наблюдений составляет всего 10%. В 3 крупных исследованиях с длительным наблюдением, включивших 83 больных, метастазы были обнаружены в 18 случаях (21,7%) [1–3]. Гистологические признаки злокачественного процесса были приведены ранее (разд. 4.2.) [1, 10]. Риск обнаружения злокачественной опухоли у пациентов пожилого возраста выше.

9.4.4. Лечение

Больным с бессимптомными новообразованиями яичка небольших размеров часто ставится диагноз герминогенной опухоли и выполняется орхифуниктулэктомия. Однако при наличии небольшого интрапаренхиматозного узла настоятельно рекомендуется выполнение резекции яичка с последующим гистологическим исследованием полученного материала. Принимая решение об объеме операции, важно помнить о возможности наличия негерминогенной опухоли, особенно у пациентов с гинекомастией и другими гормональными нарушениями [18]. Если в замороженном срезе или в парафиновом блоке обнаруживается герминогенная опухоль, рекомендуется орхифуниктулэктомия (при условии, что контралатеральное яичко интактно).

При стромальных опухолях с гистологическими признаками злокачественности, особенно у пожилых пациентов, с целью предотвращения метастазирования целесообразно выполнение орхифуниктулэктомии и ЗЛАЭ [19]. При отсутствии гистологических признаков злокачественности решение о пери-

одичности и объеме исследований при динамическом наблюдении после орхифуникулэктомии следует принимать в индивидуальном порядке (учитывая отсутствие специфических опухолевых маркеров, наиболее адекватно применение КТ).

Опухоли с метастазами в лимфатических узлах, легких, печени и костях нечувствительны к химио- и лучевой терапии, для них характерна низкая выживаемость [19].

9.4.5. Наблюдение

Сформулировать рекомендации по оптимальному наблюдению за больными с опухолями из клеток Лейдига не представляется возможным вследствие отсутствия необходимых данных в большинстве опубликованных наблюдений, а также 100% летальности при наличии метастазов независимо от выбранного метода лечения.

9.5. Опухоли из клеток Сертоли

9.5.1. Эпидемиология

Опухоли из клеток Сертоли составляют менее 1% опухолей яичка. Средний возраст заболевших – 45 лет, в редких случаях данные новообразования выявляются у мужчин моложе 20 лет [4, 20]. Изредка опухоли из клеток Сертоли могут развиваться у пациентов с синдромом тестикулярной феминизации или синдромом Пейтца–Егерса.

9.5.2. Патоморфология опухолей из клеток Сертоли

Опухоли из клеток Сертоли имеют четкий контур, желтую, коричневую или белую окраску. Их средний диаметр составляет 3,5 см [4]. Микроскопически данные новообразования состоят из клеток с вакуолизированной эозинофильной или бледной цитоплазмой. Ядра имеют правильную форму, с бороздками, могут содержать включения. Клетки формируют трубчатые или солидные структуры, возможно наличие тяжелей клеток или сетчатых структур. Строма тонкая, с многочисленными капиллярами, но в некоторых случаях преобладает склероз. Клетки экспрессируют виментин, цитокератины, ингибин (40%) и протеин S-100 (30%) [4].

Частота злокачественных опухолей из клеток Сертоли варьирует от 10 до 22%. Опубликованы данные о менее чем 50 случаях злокачественных новообразований данной группы [21–23]. Признаками злокачественности опухоли из клеток Сертоли являются:

- большой размер опухоли (> 5 см);
- плеоморфные ядра с ядрышками;
- повышенная митотическая активность (> 5 митозов в 10 полях зрения при большом увеличении);
- некрозы;
- сосудистая инвазия.

9.5.2.1. Классификация

Описаны 3 подтипа опухолей из клеток Сертоли [20]:

- классическая опухоль из клеток Сертоли [4];
- крупноклеточная кальцифицирующая форма с характерными кальцинатами [5, 24];
- редкая склерозирующая форма [6, 25].

9.5.3. Диагностика

Местным симптомом заболевания является безболезненное увеличение пораженного яичка в размерах. Опухоль также может быть выявлена случайно при УЗИ [26]. Большинство классических опухолей из клеток Сертоли односторонние и одиночные. Гормональные нарушения при данных новообразованиях встречаются редко, хотя в некоторых случаях может наблюдаться гинекомастия [4]. Маркеры опухолей яичка АФП, ХГЧ, ЛДГ и ПЩФ всегда отрицательные.

Обследование должно включать определение сывороточных концентраций маркеров опухолей яичка (АФП, ХГЧ, ЛДГ), гормонов (по крайней мере, тестостерона, ЛГ и ФСГ, при необходимости эстрогена, эстрадиола, прогестерона и кортизола), УЗИ обоих яичек, а также КТ грудной клетки и брюшной полости.

При УЗИ опухоли из клеток Сертоли обычно гипоехогенны, однако визуальные характеристики могут быть различными и не отличаться от таковых при герминогенных опухолях [20]. Только крупноклеточная кальцифицирующая форма имеет характерную картину с яркими гиперэхогенными фокусами, обусловленными накоплениями солей кальция [27, 28].

Крупноклеточная кальцифицирующая форма выявляется у молодых мужчин и ассоциирована с генетическими синдромами (комплексом Карнея [29] и синдромом Пейтца–Егерса [30]) или, примерно в 40% случаев, с эндокринными нарушениями. В 44% наблюдений эти опухоли являются двусторонними, как синхронными, так и метасинхронными. В 28% случаев наблюдаются мультифокальные поражения [24].

Характеристики злокачественных опухолей приведены выше [24, 25]. Однако при динамическом наблюдении только у 7% пациентов с данными или подобными гистологическими признаками злокачественности (которые наблюдались у 18,8% больных из всех описанных в литературе случаев) в дальнейшем появлялись метастазы.

В крупнейшем клиническом исследовании с наиболее продолжительным периодом наблюдения первичный диагноз злокачественной опухоли из клеток Сертоли был поставлен 7,5% пациентов, из которых метастазы в ходе длительного наблюдения появились у 11,7% [4]. Как правило, это были больные старшей возрастной группы с пальпируемой опухолью, имеющей более 1 морфологического признака злокачественности [4].

До 20% крупноклеточных склерозирующих опухолей являются злокачественными. Имеются некоторые указания на то, что варианты с ранним и поздним началом заболевания при данной форме могут иметь различный риск метастазирования (5,5% против 23%) [20]. При нечастом склерозирующем типе метастазы встречаются редко.

9.5.4. Лечение

Больным с бессимптомными новообразованиями яичка небольших размеров часто ставится диагноз герминогенной опухоли и выполняется орхифуникулэктомия. Однако при наличии небольших интрапаренхиматозных узлов настоятельно рекомендуется выполнение резекции яичка с последующим гистологическим исследованием полученного материала. Принимая решение об объеме операции, важно помнить о возможности наличия негерминогенной опухоли, особенно у пациентов с гинекомастией, другими гормональными нарушениями или типичной УЗ-картиной опухоли из клеток Сертоли (кальцинаты, небольшие опухоли с четким контуром). Если по данным планового гистологического исследования верифицируется герминогенная опухоль, рекомендуется орхифуникулэктомия. Органосохраняющие хирургические вмешательства оправданы при условии, что оставшегося объема паренхимы яичка достаточно для сохранения эндокринной (а в случае стромальных опухолей и экзокринной) функции.

При наличии опухолей с гистологическими признаками злокачественности, особенно у пациентов старшего возраста, для предотвращения метастазирования рекомендуется выполнять орхифуникулэктомию и ЗЛАЭ [19]. При отсутствии гистологических признаков злокачественности решение о периодичности и объеме исследований при динамическом наблюдении после орхифуникулэктомии рекомендуется принимать в индивидуальном порядке (учитывая отсутствие специфических опухолевых маркеров, наиболее адекватным является выполнение КТ). Опухоли с метастазами в лимфатических узлах, легких, печени и костях нечувствительны к химио- и лучевой терапии, для них характерна низкая выживаемость.

9.5.5. Наблюдение

Сформулировать рекомендации по оптимальному наблюдению за больными с опухолями из клеток Сертоли не представляется возможным вследствие отсутствия необходимых данных в большинстве опубликованных наблюдений, а также 100% летальности при наличии метастазов независимо от выбранного метода лечения.

9.6. Гранулезоклеточные опухоли

Гранулезоклеточные опухоли встречаются редко. Выделяют ювенильный вариант и гранулезоклеточную опухоль взрослых.

- Ювенильный вариант считается доброкачественным. Это наиболее частая врожденная опухоль, составляющая 6,6% всех препубертатных новообразований яичка. Характерной чертой этого типа опухолей является кистозная структура [31].
- Средний возраст возникновения взрослого варианта гранулезоклеточной опухоли яичка составляет 44 года. При морфологическом исследовании типичными признаками являются однородность, желто-серый цвет опухоли, продолговатые клетки с бороздками, формирующие микрофолликулярные скопления и тельца Колл–Экснера.

Доля злокачественных опухолей составляет около 20%. Они обычно имеют диаметр > 7 см. К признакам, позволяющим заподозрить злокачественную природу, относятся сосудистая инвазия и некрозы [32].

9.7. Текома/ксантоматозная текаклеточная фиброма

Очень редкие доброкачественные опухоли [7].

9.8. Другие опухоли стромы полового тяжа / гонадной стромы

Опухоли стромы полового тяжа могут включать опухоли с неполной дифференцировкой или смешанные формы. Опубликовано ограниченное количество наблюдений опухолей стромы полового тяжа с неполной дифференцировкой и ни одного случая с развитием метастазов [7]. При смешанных формах необхо-

димо указывать все гистологические составляющие опухоли. Однако клиническое течение опухолевого процесса, скорее всего, будет определяться преобладающим или наиболее агрессивным компонентом опухоли [33].

9.9. Опухоли из герминогенных клеток и клеток гонадной стромы / стромы полового тяжа (гонадобластомы)

Термин «гонадобластома» используется, если гнезда клеток герминогенного эпителия в опухоли окружены элементами стромы полового тяжа. Гонадобластомы наиболее часто встречаются при дисгенезии гонад и промежуточном типе наружных половых органов. В 40% случаев наблюдаются двусторонние опухоли. Прогноз коррелирует с инвазивным ростом герминогенного компонента [34].

При диффузном расположении герминального и стромального компонентов опухолевая природа герминогенных клеток ставится под сомнение. Некоторые авторы считают, что в этом случае сами герминогенные клетки не являются опухолевыми, а лишь окружены стромальной опухолевой тканью [35].

9.10. Смешанные опухоли яичка

9.10.1. Эпителиальные опухоли яичникового типа

Данные опухоли имеют сходство с эпителиальными опухолями яичников, имеют кистозную структуру со слизистыми включениями. Микроскопическая картина идентична таковой при опухолях яичников, а развитие подобно развитию различных эпителиальных вариантов опухолей яичников. Некоторые образования типа опухолей Бреннера являются злокачественными [7].

9.10.2. Опухоли выносящих канальцев и сети яичка

Эти опухоли встречаются очень редко. Имеются сообщения о доброкачественном (аденома) и злокачественном (аденокарцинома) вариантах. Для последнего характерен местный рост, летальность достигает 56% [18].

9.10.3. Опухоли неспецифической стромы (доброкачественные и злокачественные)

Данные опухоли встречаются крайне редко. По своим характеристикам, лечебной тактике и прогнозу они аналогичны саркомам мягких тканей.

10. ЛИТЕРАТУРА

10.1. Герминогенные опухоли

1. La Vecchia C, Bosetti C, Lucchini F et al. Cancer Mortality in Europe, 2000–2004, and an overview of trends since 1995. *Ann Oncol* 2010 Jun;21(6):1323–60. Epub 2009 Nov 30.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19948741>
2. Cancer Incidence in Five Continents, Vol IX. Curado MP, Edwards B, Shin R et al (eds.). IARC Scientific Publication 2007, No. 160.
<http://www.iarc.fr/en/publications/pdfs-online/epi/index.php>
3. Engholm G, Ferlay J, Christensen N et al. NORDCAN – a Nordic tool for cancer information, planning, quality control and research. *Acta Oncol* 2010 Jun;49(5):725–36.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20491528>
4. Jemal A, Siegel R, Ward E et al. Cancer Statistics, 2009. *CA Cancer J Clin* 2009 Jul–Aug;59(4):225–49.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19474385>
5. Huyghe E, Matsuda T, Thonneau P. Increasing incidence of testicular cancer worldwide: a review. *J Urol* 2003 Jul;170(1):5–11.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12796635>
6. McGlynn KA, Devesa SS, Sigurdson AJ et al. Trends in the incidence of testicular germ cell tumours in the United States. *Cancer* 2003 Jan;97(1):63–70.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12491506>
7. Bosl GJ, Motzer RJ. Testicular germ-cell cancer. *N Engl J Med* 1997 Nov;337(4):242–53. [no abstract available].
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9227931>
8. Kuczyk MA, Serth J, Bokemeyer C et al. Alterations of the *p53* tumour suppressor gene in carcinoma *in situ* of the testis. *Cancer* 1996 Nov;78(9):1958–66.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8909317>
9. Looijenga LH, Gillis AJ, Stoop H et al. Relevance of microRNAs in normal and malignant development, including human testicular germ cell tumours. *Int J Androl* 2007 Aug;30(4):304–14; discussion 314–15.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17573854>

10. Reuter VE. Origins and molecular biology of testicular germ cell tumors. *Mod Pathol* 2005 Feb;18(Suppl 2):51–60. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15761466>
11. Rapley EA, Turnbull C, Al Olama AA et al; UK Testicular Cancer Collaboration. A genome-wide association study of testicular germ cell tumor. *Nat Genet* 2009 Jul;41(7):807–10. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19483681>
12. Kanetsky PA, Mitra N, Vardhanabhuti S et al. Common variation in KITLG and at 5q31.3 predisposes to testicular germ cell cancer. *Nat Genet* 2009 Jul;41(7):811–5. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19483682>
13. Korkola JE, Houldsworth J, Feldman DR et al. Identification and validation of a gene expression signature that predicts outcome in adult men with germ cell tumors. *J Clin Oncol* 2009 Nov 1;27(31):5240–7. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19770384>
14. Osterlind A, Berthelsen JG, Abildgaard N et al. Risk of bilateral testicular germ cell tumours in Denmark: 1960–1984. *J Natl Cancer Inst* 1991 Oct;83(19):1391–5. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1656057>
15. Møller H, Prener A, Skakkebaek NE. Testicular cancer, cryptorchidism, inguinal hernia, testicular atrophy and genital malformations: case-control studies in Denmark. *Cancer Causes Control* 1996 Mar;7(2):264–74. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8740739>
16. Dieckmann KP, Pichlmeier U. The prevalence of familial testicular cancer: An analysis of two patients populations and a review of the literature. *Cancer* 1997 Nov;80(10):1954–60. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9366298>
17. Forman D, Oliver RT, Brett AR et al. Familial testicular cancer: a report of the UK family register, estimation of risk and a HLA class 1 sib-pair analysis. *Br J Cancer* 1992 Feb;65(2):255–62. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1739626>
18. Weestergaard T, Olsen JH, Frisch M et al. Cancer risk in fathers and brothers of testicular cancer patients in Denmark. A population based study. *Int J Cancer* 1996 May;66(5):627–31. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8647624>
19. Dieckmann KP, Loy V, Buttner P. Prevalence of bilateral germ cell tumours and early detection based on contralateral testicular intra-epithelial neoplasia. *Br J Urol* 1993 Mar;71(3):340–5. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8386582>
20. Peng X, Zeng Z, Peng S et al. The Association risk of male subfertility and testicular cancer: A systematic review. *PLoS ONE* 4(5):e5591. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19440348>
21. Dieckmann KP, Hartmann JT, Classen J et al. Tallness is associated with risk of testicular cancer: evidence for the nutrition hypothesis. *Br J Cancer* 2008 Nov 4;99(9):1517–21. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18827809>
22. Dieckmann KP, Hartmann JT, Classen J et al. Is increased body mass index associated with the incidence of testicular germ cell cancer? *J Cancer Res Clin Oncol* 2009 May;135(5):731–8. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19002497>
23. Wanderas EH, Tretli S, Fosså SD. Trends in incidence of testicular cancer in Norway 1955–1992. *Eur J Cancer* 1995 Nov;31A(12):2044–8. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8562163>
24. Jones A, Fergus JN, Chapman J et al. Is surveillance for stage I germ cell tumours of the testis appropriate outside a specialist centre? *BJU Int* 1999 Jul;84(1):79–84. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10444129>
25. Collette L, Sylvester RJ, Stenning SP et al. Impact of the treating institution on survival of patients with “poor-prognosis” metastatic nonseminoma. European Organization for Research and Treatment of Cancer Genitourinary Tract Cancer Collaborative Group and the Medical Research Council Testicular Cancer Working Party. *J Natl Cancer Inst* 1999 May;91(10):839–46. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10340903>
26. Capitanio U, Jeldres C, Perrotte P et al. Population-based study of perioperative mortality after retroperitoneal lymphadenectomy for nonseminomatous testicular germ cell tumors. *Urology* 2009 Aug;74(2):373–7. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19501893>
27. Fléchon A, Tavernier E, Boyle H et al. Long-term oncological outcome after post-chemotherapy retroperitoneal lymph node dissection in men with metastatic nonseminomatous germ cell tumour. *BJU Int* 2010 Sep;106(6):779–85. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20089110>
28. 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 Nov;20(22):4448–52. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12431967>

29. Shelley MD, Burgon K, Mason MD. Treatment of testicular germ-cell cancer: a cochrane evidencebased systematic review. *Cancer Treat Rev* 2002 Oct;28(5):237–53.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12435371>
30. Krega S, Beyer J, Souchon R et al. European consensus conference on diagnosis and treatment of germ cell cancer: a report of the second meeting of the European Germ Cell Cancer Consensus group (EGCCCG): part I. *Eur Urol* 2008 Mar;53(3):478–96.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18191324>
31. Krega S, Beyer J, Souchon R et al. European consensus conference on diagnosis and treatment of germ cell cancer: a report of the second meeting of the European Germ Cell Cancer Consensus Group (EGCCCG): part II. *Eur Urol* 2008 Mar;53(3):497–513.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18191015>
32. Oxford Centre for Evidence-based Medicine Levels of Evidence (May 2001). Produced by Bob Phillips, Chris Ball, Dave Sackett, Doug Badenoch, Sharon Straus, Brian Haynes, Martin Dawes since November 1998. [accessed February 2011].
<http://www.cebm.net/index.aspx?o=1025>
33. Atkins D, Best D, Briss PA et al; GRADE Working Group. Grading quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ* 2004 Jun 19;328(7454):1490.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15205295>
34. Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE et al. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ* 2008;336(7650):924–6.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18436948>
35. Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R et al; GRADE Working Group. Going from evidence to recommendations. *BMJ* 2008 May 10;336(7652):1049–51.
<http://www.bmj.com/content/336/7652/1049.long>
36. Albers P, Albrecht W, Algaba F et al. Guidelines on testicular cancer. *Eur Urol* 2005 Dec;48(6):885–94.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16126333>
37. WHO histological classification of testis tumours, In: Eble JN, Sauter G, Epstein JI, Sesterhenn IA, eds. *Pathology & Genetics. Tumours of the urinary system and male genital organs*. Lyons: IARC Press, 2004: 218, pp. 250–262.
38. Germa-Lluch JR, Garcia del Muro X, Maroto P et al. Spanish Germ-Cell Cancer Group (GG). Clinical pattern and therapeutic results achieved in 1490 patients with germ-cell tumours of the testis: the experience of the Spanish Germ-Cell Cancer Group (GG). *Eur Urol* 2002 Dec;42(6):553–62.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12477650>
39. Richie JP, Birnholz J, Garnick MB. Ultrasonography as a diagnostic adjunct for the evaluation of masses in the scrotum. *Surg Gynecol Obstet* 1982 May;154(5):695–8.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7071705>
40. Kim W, Rosen MA, Langer JE et al. US-MR Imaging correlation in pathologic conditions of the scrotum. *Radiographics* 2007 Sep–Oct;27(5):1239–53.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17848688>
41. Shaw J. Diagnosis and treatment of testicular cancer. *Am Fam Physician* 2008 Feb 15;77(4):469–74.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18326165>
42. Angulo JC, Gonzalez J, Rodriguez N et al. Clinicopathological study of regressed testicular tumors (apparent extragonadal germ cell neoplasms). *J Urol* 2009 Nov;182(5):2303–10.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19762049>
43. Scholz M, Zehender M, Thalmann GN et al. Extragonadal retroperitoneal germ cell tumor: evidence of origin in testis. *Ann Oncol* 2002 Jan;13(1):121–4.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11863093>
44. Mancini M, Carmignani L, Gazzano G et al. High prevalence of testicular cancer in azoospermic men without spermatogenesis. *Hum Reprod* 2007 Apr;22(4):1042–6.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17220165>
45. Elzinga-Tinke JE, Sirre ME, Looijenga LH et al. The predictive value of testicular ultrasound abnormalities for carcinoma *in situ* of the testis in men at risk for testicular cancer. *Int J Androl* 2010 Aug 1;33(4):597–603.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19845800>
46. De Castro BJ, Peterson AC, Costabile RA. A 5-year followup study of asymptomatic men with testicular microlithiasis. *J Urol* 2008 Apr;179(4):1420–3.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18289592>
47. Montgomery JS, Bloom DA. The diagnosis and management of scrotal masses. *Med Clin North Am* 2011 Jan;95(1):235–44. Review.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21095426>

48. Cassidy FH, Ishioka KM, McMahon CJ et al. MR imaging of scrotal tumors and pseudotumors. *Radiographics* 2010 May;30(3):665–83.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20462987>
49. Johnson JO, Mattrey RF, Phillipson J. Differentiation of seminomatous from nonseminomatous testicular tumours with MR imaging. *AJR Am J Roentgenol* 1990;154(3):539–43.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2106218>
50. Klein EA. Tumour markers in testis cancer. *Urol Clin North Am* 1993 Feb;20(1):67–73.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7679533>
51. Peyret C. Tumeurs du testicule. Synthèse et recommandations en onco-urologie. *Prog Urol* 1993;2:60–4. [Testicular tumours. Summary of onco-urological recommendations]. [article in French].
52. Javadpour N. The role of biologic markers in testicular cancer. *Cancer* 1980 Apr;45(7 Suppl):1755–61.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6154517>
53. Heidenreich A, Weissbach L, Holth W et al. German Testicular Cancer Study Group. Organ sparing surgery for malignant germ cell tumour of the testis. *J Urol* 2001 Dec;166(6):2161–5.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11696727>
54. Petersen PM, Giwercman A, Daugaard G et al. Effect of graded testicular doses of radiotherapy in patients treated for carcinoma *in situ* in the testis. *J Clin Oncol* 2002 Aug;20(6):1537–43.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11896102>
55. Heidenreich A, Hörtl W, Albrecht W et al. Testis-preserving surgery in bilateral testicular germ cell tumours. *Br J Urol* 1997 Feb;79(2):253–7.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9052478>
56. Weissbach L. Organ preserving surgery of malignant germ cell tumours. *J Urol* 1995 Jan;153(1):90–3.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7966800>
57. Sobin LH, Gospodariwicz M, Wittekind C (eds). TNM classification of malignant tumors. UICC International Union Against Cancer, 7th edn. Wiley-Blackwell, 2009 Dec; pp. 249–254.
<http://www.uicc.org/tnm/>
58. Dieckmann KP, Loy V. Prevalence of contralateral testicular intraepithelial neoplasia in patients with testicular germ cell neoplasms. *J Clin Oncol* 1996 Dec;14(12):3126–32.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8955658>
59. Von der Maase H, Rorth M, Walbom-Jorgensen S et al. Carcinoma *in situ* of contralateral testis in patients with testicular germ cell cancer: study of 27 cases in 500 patients. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1986 Nov;293(6559):1398–401.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3026550>
60. Harland SJ, Cook PA, Fosså SD et al. Intratubular germ cell neoplasia of contralateral testis in testicular cancer: defining a high risk group. *J Urol* 1998 Oct;160(4):1353–7.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9751353>
61. Taberero J, Paz-Ares L, Salazar R et al. Incidence of contralateral germ cell testicular tumours in South Europe: report of the experience at 2 Spanish university hospitals and review of the literature. *J Urol* 2004 Jan;171(1):164–7.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14665868>
62. Herr HW, Sheinfeld J. Is biopsy of the contralateral testis necessary in patients with germ cell tumors? *J Urol* 1997 Oct;158(4):1331–4.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9302113>
63. Albers P, Göll A, Bierhoff E et al. Clinical course and histopathologic risk factor assessment in patients with bilateral testicular germ cell tumours. *Urology* 1999 Oct;54(4):714–8.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10510934>
64. Giwercman A, Bruun E, Frimotd-Muller C et al. Prevalence of carcinoma *in situ* and other histopathological abnormalities in testes of men with a history of cryptorchidism. *J Urol* 1989 Oct;142(4):998–1001.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2571738>
65. Heidenreich A, Moul JW. Contralateral testicular biopsy procedure in patients with unilateral testis cancer: is it indicated? *Sem Urol Oncol* 2002 Nov;20(4):234–8.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12489055>
66. Dieckmann KP, Kulejewski M, Pichlmeier U et al. Diagnosis of contralateral testicular intraepithelial neoplasia (TIN) in patients with testicular germ cell cancer: systematic two-site biopsies are more sensitive than a single random biopsy. *Eur Urol* 2007 Jan;51(1):175–83; discussion 183–5.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16814456>
67. Kliesch S, Thomaidis T, Schütte B et al. Update on the diagnostic safety for detection of testicular intraepithelial neoplasia (TIN). *APMIS* 2003 Jan;111(1):70–4.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12752238>

68. Classen J, Dieckmann K, Bamberg M et al. German Testicular Cancer Study Group. Radiotherapy with 16 Gy may fail to eradicate testicular intraepithelial neoplasia: preliminary communication of a dose-reduction trial of the German Testicular Cancer Study Group. *Br J Cancer* 2003 Mar;88(6):828–31.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12644817>
69. Leibovitch I, Foster RS, Kopecky KK et al. Improved accuracy of computerized tomography based clinical staging in low stage nonseminomatous germ cell cancer using size criteria of retroperitoneal lymph nodes. *J Urol* 1995 Nov;154(5):1759–63.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7563341>
70. Jing B, Wallace S, Zornoza J. Metastases to retroperitoneal and pelvic lymph nodes: computed tomography and lymphangiography. *Radiol Clin North Am* 1982 Sep;20(3):511–30.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7051132>
71. Souchon R, Gertenbach U, Dieckmann KP et al. Contralateral testicular cancer in spite of TINegative double biopsies and interval cisplatin chemotherapy. *J Strahlenther Onkol* 2006 May;182(5):289–92.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16673063>
72. Husband JE, Barrett A, Peckham MJ. Evaluation of computed tomography in the management of testicular teratoma. *Br J Urol* 1981 Apr;53(2):179–83.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7237052>
73. Swanson DA. Role of retroperitoneal lymphadenectomy (RLDN) when patients with nonseminomatous germ cell testicular tumours are at high risk of needing lymph node surgery plus chemotherapy, in Donohue JP (ed.). *Lymph Node Surgery in Urology*. International Society of Urology Reports. Oxford: Isis Medical Media, 1995; pp. 133–140.
74. Ellis JH, Blies JR, Kopecky KK et al. Comparison of NMR and CT imaging in the evaluation of metastatic retroperitoneal lymphadenopathy from testicular carcinoma. *J Comput Assist Tomogr* 1984 Aug;8(4):709–9.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6539790>
75. Sohaib SA, Koh DM, Barbachano Y et al. Prospective assessment of MRI for imaging retroperitoneal metastases from testicular germ cell tumours. *Clin Radiol* 2009 Apr;64(4):362–7.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19264179>
76. See WA, Hoxie L. Chest staging in testis cancer patients: imaging modality selection based upon risk assessment as determined by abdominal computerized tomography scan results. *J Urol* 1993 Sep;150(3):874–8.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8345604>
77. De Wit M, Brenner W, Hartmann M et al. [18F]-FDG-PET in clinical stage I/II non-seminomatous germ cell tumours: results of the German multicentre trial. *Ann Oncol* 2008 Sep;19(9):1619–23.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18453520>
78. Huddart RA, O'Doherty MJ, Padhani A et al; NCRI Testis Tumour Clinical Study Group. 18-fluorodeoxyglucose positron emission tomography in the prediction of relapse in patients with highrisk, clinical stage I non-seminomatous germ cell tumors: preliminary report of MRC Trial TE22 – the NCRI Testis Tumour Clinical Study Group. *J Clin Oncol* 2007 Jul 20;25(21):3090–5.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17634488>
79. Cremerius U, Wildberger JE, Borchers H et al. Does positron emission tomography using 18-fluoro-2-deoxyglucose improve clinical staging of testicular cancer? Results of a study in 50 patients. *Urology* 1999 Nov;54(5):900–4.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10565755>
80. Albers P, Bender H, Yilmaz H et al. Positron emission tomography in the clinical staging of patients with stage I and II testicular germ cell tumours. *Urology* 1999 Apr;53(4):808–11.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10197862>
81. De Santis M, Becherer A, Bokemeyer C et al. 2-18fluoro-deoxy-D-glucose positron emission tomography is a reliable predictor for viable tumor in postchemotherapy seminoma: an update of the prospective multicentric SEMPET trial. *J Clin Oncol* 2004 Mar;22(6):1034–9.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15020605>
82. Spermon JR, De Geus-Oei LF, Kiemeny LA et al. The role of (18)fluoro-2-deoxyglucose positron emission tomography in initial staging and re-staging after chemotherapy for testicular germ cell tumours. *BJU Int* 2002 Apr;89(6):549–56.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11942962>
83. Oechsle K, Hartmann M, Brenner W et al; German Multicenter Positron Emission Tomography Study Group. 18F-Fluorodeoxyglucose positron emission tomography in non-seminomatous germ cell tumors after chemotherapy: the German multicenter positron emission tomography study group. *J Clin Oncol* 2008 Dec 20;26(36):5930–5.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19018083>

84. Hinz S, Schrader M, Kempkensteffen C et al. The role of positron emission tomography in the evaluation of residual masses after chemotherapy for advanced stage seminoma. *J Urol* 2008 Mar;179(3):936–40; discussion 940. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18207171>
85. Zagars GK. Management of stage I seminoma: radiotherapy, in Horwich A (ed.). *Testicular Cancer: Investigation and Management*. London: Chapman & Hall Medical, 1999; p. 99.
86. Klepp O, Flodgren P, Maartman-Moe H et al. Early clinical stages (CS1, CS1Mk+ and CS2A) of non-seminomatous testis cancer. Value of preand postorchidectomy serum tumour marker information in prediction of retroperitoneal lymph node metastases. Swedish-Norwegian Testicular Cancer Project (SWENOTECA). *Ann Oncol* 1990 Jul;1(4):281–8. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1702312>
87. Schottenfeld D, Warshauer ME, Sherlock S et al. The epidemiology of testicular cancer in young adults. *Am J Epidemiol* 1980 Aug;112(2):232–46. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6106385>
88. International Germ Cell Cancer Collaborative Group. International Germ Cell Consensus Classification: a prognostic factor-based staging system for metastatic germ cell cancers. *J Clin Oncol* 1997 Feb;15(2):594–603. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9053482>
89. Aparicio J, Germà JR, García del Muro X et al; Second Spanish Germ Cell Cancer Cooperative Group. Risk-adapted management for patients with clinical stage I seminoma: the Second Spanish Germ Cell Cancer Cooperative Group study. *J Clin Oncol* 2005 Dec 1;23(34):8717–23. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16260698>
90. Bokemeyer C, Schmoll HJ. Treatment of clinical stage I testicular cancer and a possible role for new biological prognostic parameters. *J Cancer Res Clin Oncol* 1996;122(10):575–84. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8879254>
91. Albers P, Siener R, Kliesch S et al. German Testicular Cancer Study Group. Risk factors for relapse in clinical stage I nonseminomatous testicular germ cell tumours: results of the German Testicular Cancer Study Group Trial. *J Clin Oncol* 2003 Apr;21(8):1505–12. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12697874>
92. Petersen PM, Giwercman A, Skakkebaek NE et al. Gonadal function in men with testicular cancer. *Semin Oncol* 1998 Apr;25(2):224–33. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9562456>
93. De Santis M, Albrecht W, Hörtl W et al. Impact of cytotoxic treatment on long-term fertility in patients with germ-cell cancer. *Int J Cancer* 1999 Dec;83(6):864–5. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10597213>
94. Jacobsen KD, Fosså SD, Bjørø TP et al. Gonadal function and fertility in patients with bilateral testicular germ cell malignancy. *Eur Urol* 2002 Sep;42(3):229–38. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12234507>
95. Kliesch S, Behre HM, Jürgens H et al. Cryopreservation of semen from adolescent patients with malignancies. *Med Pediatr Oncol* 1996 Jan;26(1):20–7. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7494508>
96. Giwercman A, von der Maase H, Rørth M et al. Semen quality in testicular tumour and CIS in the contralateral testis. *Lancet* 1993 Feb;341(8841):384–5. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8094162>
97. Kliesch S, Bergmann M, Hertle L et al. Semen parameters and testicular pathology in men with testicular cancer and contralateral carcinoma *in situ* or bilateral testicular malignancies. *Hum Reprod* 1997 Dec;12(12):2830–5. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9455863>
98. Spermon JR, Kiemeny LA, Meuleman EJ et al. Fertility in men with testicular germ cell tumours. *Fertil Steril* 2003 Jun;79(Suppl 3):1543–9. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12801557>
99. Nieschlag E, Behre HM. Pharmacology and clinical use of testosterone, in Nieschlag E, Behre HM (eds.). *Testosterone-Action, Deficiency, Substitution*. Berlin-Heidelberg-New York: Springer, 1999; pp. 92–114.
100. Skoogh J, Steineck G, Cavallin-Ståhl E et al; on behalf of SWENOTECA. Feelings of loss and uneasiness or shame after removal of a testicle by orchidectomy: a population-based long-term follow-up of testicular cancer survivors. *Int J Androl* 2010 Jun 7. [Epub ahead of print]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20550599>
101. Sternberg CN. The management of stage I testis cancer. *Urol Clin North Am* 1998 Aug;25(3):435–49. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9728213>
102. Groll RJ, Warde P, Jewett MA. A comprehensive systematic review of testicular germ cell tumor surveillance. *Crit Rev Oncol Hematol* 2007 Dec;64(3):182–97. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17644403>

103. Chung P, Parker C, Panzarella T et al. Surveillance in stage I testicular seminoma-risk of late relapse. *Can J Urol* 2002 Oct;9(5):1637–40.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12431325>
104. Warde P, Jewett MAS. Surveillance for stage I testicular seminoma. Is it a good option? *Urol Clin North Am* 1998 Aug;25(3):425–33.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9728212>
105. Aparicio J, García del Muro X, Maroto P et al. Spanish Germ Cell Cancer Cooperative Group (GG). Multicenter study evaluating a dual policy of postorchidectomy surveillance and selective adjuvant single-agent carboplatin for patients with clinical stage I seminoma. *Ann Oncol* 2003 Jun;14(6):867–72.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12796024>
106. Tandstad T, Smaaland R, Solberg A et al. Management of Seminomatous Testicular Cancer: A Binational Prospective Population-Based Study From the Swedish Norwegian Testicular Cancer Study Group (SWENOTECA). *J Clin Oncol* 2011 Jan 4. [Epub ahead of print].
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21205748>
107. Oliver RT, Mason MD, Mead GM et al. MRC TE19 collaborators and the EORTC 30982 collaborators. Radiotherapy versus single-dose carboplatin in adjuvant treatment of stage I seminoma: a randomized trial. *Lancet* 2005 Jul 23–29;366(9482):293–300.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16039331>
108. Aparicio J, Germà JR, García del Muro X et al. The Second Spanish Germ Cell Cancer Cooperative Group. Risk-adapted management for patients with clinical stage I seminoma: the Second Spanish Germ Cell Cancer Cooperative Group study. *J Clin Oncol* 2005 Dec;23(34):8717–23.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16260698>
109. Schoffski P, Höhn N, Kowalski R et al. Health-related quality of life (QoL) in patients with seminoma stage I treated with either adjuvant radiotherapy (RT) or two cycles of carboplatinum chemotherapy (CT): Results of a randomized phase III trial of the German Interdisciplinary Working Party on Testicular Cancer. *ASCO Annual Meeting Proceedings. Part 1. J Clin Oncol* 2007;25(Suppl 18S):5050.
http://www.asco.org/ASCOv2/Meetings/Abstracts?&vmview=abst_detail_view&confID=47&abstractID=32158
110. Fosså SD, Horwich A, Russell JM et al. Optimal planning target volume for stage I testicular seminoma: A Medical Research Council Testicular Tumor Working Group randomized trial. *J Clin Oncol* 1999 Apr;17(4):1146.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10561173>
111. Jones WG, Fosså SD, Mead GM et al. A randomized trial of two radiotherapy schedules in the adjuvant treatment of stage I seminoma (MRC TE 18). *Eur J Cancer* 2001;37(Suppl 6):157; abstr 572.
112. Melchior D, Hammer P, Fimmers R et al. Long term results and morbidity of paraaortic compared with paraaortic and iliac adjuvant radiation in clinical stage I seminoma. *Anticancer Res* 2001 Jul–Aug;21(4B):2989–93.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11712799>
113. Livsey JE, Taylor B, Mobarek N et al. Patterns of relapse following radiotherapy for stage I seminoma of the testis: implications for follow-up. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 2001;13(4):296–300.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11554630>
114. Van Leeuwen FE, Stiggelbout AM, van den Belt-Dusebout AW et al. Second cancer risk following testicular cancer: a follow-up study of 1,909 patients. *Clin Oncol* 1993 Mar;11(3):415–24.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8445415>
115. Travis LB, Curtis RE, Storm H et al. Risk of second malignant neoplasms among long-term survivors of testicular cancer. *J Natl Cancer Inst* 1997 Oct;89(19):1429–39.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9326912>
116. Robinson D, Møller H, Horwich A. Mortality and incidence of second cancers following treatment for testicular cancer. *Br J Cancer* 2007 Feb 12;96(3):529–33.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17262080>
117. Bieri S, Rouzaud M, Miralbell R. Seminoma of the testis: is scrotal shielding necessary when radiotherapy is limited to the para-aortic nodes? *Radiother Oncol* 1999 Mar;50(3):349–53.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10392822>
118. Van den Belt-Dusebout AW, de Wit R, Gietema JA et al. Treatment-specific risks of second malignancies and cardiovascular disease in 5-year survivors of testicular cancer. *J Clin Oncol* 2007 Oct 1;25(28):4370–8.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17906202>
119. Warszawski N, Schmucking M. Relapses in early-stage testicular seminoma: radiation therapy versus retroperitoneal lymphadenectomy. *Scan J Urol Nephrol* 1997 Aug;31(4):335–9.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9290165>

120. Freedman LS, Parkinson MC, Jones WG et al. Histopathology in the prediction of relapse of patients with stage I testicular teratoma treated by orchidectomy alone. *Lancet* 1987 Aug;2(8554):294–8.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2886764>
121. Read G, Stenning SP, Cullen MH et al. Medical Research Council prospective study of surveillance for stage I testicular teratoma. *J Clin Oncol* 1992 Nov;10(11):1762–8.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1403057>
122. Colls BM, Harvey VJ, Skelton L et al. Late results of surveillance of clinical stage I nonseminoma germ cell testicular tumours: 17 years' experience in a national study in New Zealand. *Br J Urol Int* 1999 Jan;83(1):76–82.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10233456>
123. Oliver RT, Ong J, Shamash J et al. Anglian Germ Cell Cancer Group. Long-term follow-up of Anglian Germ Cell Cancer Group surveillance versus patients with stage 1 nonseminoma treated with adjuvant chemotherapy. *Urology* 2004 Mar;63(3):556–61.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15028457>
124. Zuniga A, Kakiashvili D, Jewett MA. Surveillance in stage I nonseminomatous germ cell tumours of the testis. *BJU Int* 2009 Nov;104(9 Pt B):1351–6. Review.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19840012>
125. Klepp O, Olsson AM, Henrikson H et al. Prognostic factors in clinical stage I nonseminomatous germ cell tumours of the testis: multivariate analysis of a prospective multicenter study. *J Clin Oncol* 1990 Mar;8(3):509–18.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1689773>
126. Kakiashvili D, Anson-Cartwright L, Sturgeon JF et al. Non risk-adapted surveillance management for clinical stage I nonseminomatous testis tumors. *J Urol* 2007;177:278; abstr. 835.
127. Kollmannsberger C, Moore C, Chi KN et al. Non-risk-adapted surveillance for patients with stage I nonseminomatous testicular germ-cell tumors: diminishing treatment-related morbidity while maintaining efficacy. *Ann Oncol* 2010 Jun;21(6):1296–301.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19875756>
128. Cullen MH, Stenning SP, Parkinson MC 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 Apr;14(4):1106–13.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8648364>
129. Oliver RT, Raja MA, Ong J et al. Pilot study to evaluate impact of a policy of adjuvant chemotherapy for high risk stage I malignant teratoma on overall relapse rate of stage I cancer patients. *J Urol* 1992 Nov;148(5):1453–6.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1279211>
130. Studer UE, Fey ME, Calderoni A et al. Adjuvant chemotherapy after orchidectomy in high-risk patients with clinical stage I nonseminomatous testicular cancer. *Eur Urol* 1993;23(4):444–9.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7687549>
131. Böhlen D, Borner M, Sonntag RW 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 Apr;161(4):1148–52.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10081858>
132. 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 Feb;14(2):441–8.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8636755>
133. Chevreau C, Mazerolles C, Soulié M et al. Long-term efficacy of two cycles of BEP regimen in high-risk stage I nonseminomatous testicular germ cell tumors with embryonal carcinoma and/or vascular invasion. *Eur Urol* 2004 Aug;46(2):209–14.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15245815>
134. Böhlen D, Burkhard FC, Mills R et al. Fertility and sexual function following orchidectomy and 2 cycles of chemotherapy for stage I high risk nonseminomatous germ cell cancer. *J Urol* 2001 Feb;165(2):441–4.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11176393>
135. Huddart RA, Norman A, Shahidi M et al. Cardiovascular disease as a long-term complication of treatment for testicular cancer. *J Clin Oncol* 2003 Apr;21(8):1513–23.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12697875>
136. Baniel J, Foster RS, Gonin R et al. Late relapse of testicular cancer. *J Clin Oncol* 1995 May;13(5):1170–6.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7537800>

137. Baniel J, Roth BJ, Foster RS et al. Cost- and risk-benefit considerations in the management of clinical stage I nonseminomatous testicular tumors. *Ann Surg Oncol* 1996 Jan;3(1):86–93.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8770308>
138. Rustin GJ, Mead GM, Stenning SP et al. National Cancer Research Institute Testis Cancer Clinical Studies Group. 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 Apr;25(11):1310–5.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17416851>
139. Klepp O, Dahl O, Flodgren P et al. Risk-adapted treatment of clinical stage 1 non-seminoma testis cancer. *Eur J Cancer* 1997 Jun;33(7):1038–44.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9376184>
140. Ondrus D, Matoska J, Belan V et al. Prognostic factors in clinical stage I nonseminomatous germ cell testicular tumors: rationale for different risk-adapted treatment. *Eur Urol* 1998;33(6):562–6.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9743698>
141. Maroto P, García del Muro X, Aparicio J et al. Multicentre risk-adapted management for stage I non-seminomatous germ cell tumours. *Ann Oncol* 2005 Dec;16(12):1915–20.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16126737>
142. Tandstad T, Cohn-Cedermark G, Dahl O et al. Long-term follow-up after risk-adapted treatment in clinical stage 1 (CS1), nonseminomatous germ -cell testicular cancer (NSGCT,) implementing adjuvant CVB chemotherapy. A SWENOTECA study. *Ann Oncol* 2010 Sep;21(9):1858–63.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20142410>
143. Tandstad T, Dahl O, Cohn-Cedermark G et al. Risk-adapted treatment in clinical stage I nonseminomatous germ cell testicular cancer: the SWENOTECA management program. *J Clin Oncol* 2009 May 1;27(13):2122–8.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19307506>
144. Heidenreich A, Albers P, Hartmann M et al. German Testicular Cancer Study Group. Complications of primary nerve sparing retroperitoneal lymph node dissection for clinical stage I nonseminomatous germ cell tumours of the testis: experience of the German Testicular Cancer Study Group. *J Urol* 2003 May;169(5):1710–4.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12686815>
145. Spermon JR, Roeleveld TA, van der Poel HG et al. Comparison of surveillance and retroperitoneal lymph node dissection in stage I nonseminomatous germ cell tumors. *Urology* 2002 Jun;59(6):923–9.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12031382>
146. Hendry WF, Norman A, Nicholls J et al. Abdominal relapse in Stage 1 nonseminomatous germ cell tumours of the testis managed by surveillance or with adjuvant chemotherapy. *BJU Int* 2000 Jul;86(1):89–93.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10886090>
147. Pizzocaro G, Salvioni R, Zanoni F. Unilateral lymphadenectomy in intraoperative stage I nonseminomatous germinal testis cancer. *J Urol* 1985 Sep;134(3):485–9.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2993672>
148. Donohue JP, Thornhill JA, Foster RS et al. Retroperitoneal lymphadenectomy for clinical stage A testis cancer (1965 to 1989): modifications of technique and impact on ejaculation. *J Urol* 1993 Feb;149(2):237–43.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8381190>
149. Lashley DB, Lowe BA. A rational approach to managing stage I nonseminomatous germ cell cancer. *Urol Clin North Am* 1998 Aug;25(3):405–23.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9728211>
150. Foster RS, Roth BJ. Clinical stage I nonseminoma: surgery versus surveillance. *Semin Oncol* 1998 Apr;25(2):145–53.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9562447>
151. Kratzik C, Holtl W, Albrecht W et al. Risk adapted management for NSGCT stage I: long-term results of a multicenter study. *J Urol* 1996;155:547A.
152. Ondrus D, Goncalves F, Kausitz J et al. The value of prognostic factors in the management of stage I nonseminomatous germ cell testicular tumors (NSGCTT). *Neoplasma* 1996;43(3):195–7.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8841507>
153. Donohue JP, Thornhill JA, Foster RS et al. Clinical stage B non-seminomatous germ cell testis cancer: the Indiana University experience (1965–1989) using routine primary retroperitoneal lymph node dissection. *Eur J Cancer* 1995 Sep;31A(10):1599–604.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7488408>

154. Richie JP, Kantoff PW. Is adjuvant chemotherapy necessary for patients with stage B1 testicular cancer? *J Clin Oncol* 1991 Aug;9(8):1393–8.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2072143>
155. Pizzocaro G, Monfardini S. No adjuvant chemotherapy in selected patients with pathological stage II nonseminomatous germ cell tumors of the testis. *J Urol* 1984 Apr;131(4):677–80.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6200611>
156. Williams SD, Stablein DM, Einhorn LH et al. Immediate adjuvant chemotherapy versus observation with treatment at relapse in pathological stage II testicular cancer. *N Engl J Med* 1987 Dec;317(23):1433–8.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2446132>
157. Bianci G, Beltrami P, Giusti G et al. Unilateral laparoscopic lymph node dissection for clinical stage I nonseminomatous germ cell testicular neoplasm. *Eur Urol* 1998;33(2):190–4.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9519363>
158. Rassweiler JJ, Frede T, Lenz E et al. Long-term experience with laparoscopic retroperitoneal lymph node dissection in the management of low-stage testis cancer. *Eur Urol* 2000 Mar;37(3):251–60.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10720848>
159. Janetschek G, Hobisch A, Peschel R et al. Laparoscopic retroperitoneal lymph node dissection for clinical stage I non-seminomatous testicular carcinoma: long-term outcome. *J Urol* 2000 Jun;163(6):1793–6.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10799184>
160. LeBlanc E, Caty A, Dargent D et al. Extraperitoneal laparoscopic para-aortic lymph node dissection for early stage nonseminomatous germ cell tumors of the testis with introduction of a nerve sparing technique: description and results. *J Urol* 2001 Jan;165(1):89–92.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11125371>
161. Albers P, Siener R, Krege S et al. German Testicular Cancer Study Group. Randomized phase III trial comparing retroperitoneal lymph node dissection with one course of bleomycin and etoposide plus cisplatin chemotherapy in the adjuvant treatment of clinical stage I Nonseminomatous testicular germ cell tumors: AUO trial AH 01/94 by the German Testicular Cancer Study Group. *J Clin Oncol* 2008 Jun 20;26(18):2966–72.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18458040>
162. Pizzocaro G, Nicolai N, Salvioni R. Marker positive clinical stage I non seminomatous germ cell tumours (NSGCT) of the testis: which primary therapy? *J Urol* 1996;155(Suppl):328A.
163. Davis BE, Herr HW, Fair WR et al. The management of patients with nonseminomatous germ cell tumors of the testis with serologic disease only after orchidectomy. *J Urol* 1994 Jul;152(1):111–3.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7515445>
164. International Germ Cell Collaborative Group. International Germ Cell Consensus Classification: a prognostic factor-based staging system for metastatic germ cell cancers. *J Clin Oncol* 1997 Feb;15(2):594–603.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9053482>
165. 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 Mar 15;21(6):1101–6.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12637477>
166. Chung PW, Gospodarowicz MK, Panzarella T et al. Stage II testicular seminoma: patterns of recurrence and outcome of treatment. *Eur Urol* 2004 Jun;45(6):754–59; discussion 759–60.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15149748>
167. Garcia-del-Muro X, Maroto P, Gumà J et al. Chemotherapy as an alternative to radiotherapy in the treatment of stage IIA and IIB testicular seminoma: a Spanish Germ Cell Cancer Group Study. *J Clin Oncol* 2008 Nov 20;26(33):5416–21.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18936476>
168. Krege S, Boergermann C, Baschek R et al; German Testicular Cancer Study Group (GTCSG). Single agent carboplatin for CS IIA/B testicular seminoma. A phase II study of the German Testicular Cancer Study Group (GTCSG). *Ann Oncol* 2006 Feb;17(2):276–80.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16254023>
169. Frohlich MW, Small EJ. Stage II nonseminomatous testis cancer: the roles of primary and adjuvant chemotherapy. *Urol Clin North Am* 1998 Aug;25(3):451–9.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9728214>
170. Baniel J, Donohue JP. Cost and risk benefit considerations in low stage (I and II) nonseminomatous testicular tumours. *AUA Update Series* 1997;26:50–5.
171. Peckham MJ, Hendry WF. Clinical stage II non-seminomatous germ cell testicular tumors. Results of management by primary chemotherapy. *Br J Urol* 1985 Dec;57(6):763–8.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2417652>

172. Logothetis CJ, Samuels ML, Selig DE et al. Primary chemotherapy followed by a selective retroperitoneal lymphadenectomy in the management of clinical stage II testicular carcinoma: a preliminary report. *J Urol* 1985 Dec;134(6):1127–30.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2414470>
173. Horwich A, Stenning S. Initial chemotherapy for stage II testicular non-seminoma. *World J Urol* 1994;12(3):148–50.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7951341>
174. Weissbach L, Bussar-Maatz R, Fletchner H et al. RPLND or primary chemotherapy in clinical stage IIA/B nonseminomatous germ cell tumors. Results of a prospective multicenter trial including quality of life assessment. *Eur Urol* 2000 May;37(5):582–94.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10765098>
175. Sternberg CN. Role of primary chemotherapy in stage I and low-volume stage II nonseminomatous germ-cell testis tumors. *Urol Clin North Am* 1993 Feb;20(1):93–109.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8382000>
176. Horwich A, Norman A, Fisher C, et al. Primary chemotherapy for stage II nonseminomatous germ cell tumors of the testis. *J Urol* 1994 Jan;151(1):72–7.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8254836>
177. Donohue JP, Thornhill JA, Foster RS et al. The role of retroperitoneal lymphadenectomy in clinical stage B testis cancer: the Indiana University Experience (1965 to 1989). *J Urol* 1995 Jan;153(1):85–9.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7966799>
178. Motzer RJ, Sheinfeld J, Mazumdar M et al. Etoposide and cisplatin adjuvant therapy for patients with pathological stage II germ cell tumors. *J Clin Oncol* 1995 Nov;13(11):2700–4.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7595727>
179. Hartlapp JH, Weissbach L, Bussar-Maatz R. Adjuvant chemotherapy in nonseminomatous testicular tumour stage II. *Int J Androl* 1987 Feb;10(1):277–84.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2438221>
180. Logothetis CJ, Swanson DA, Dexeus F et al. Primary chemotherapy for clinical stage II nonseminomatous germ cell tumors of the testis: a follow-up of 50 patients. *J Clin Oncol* 1987 Jun;5(6):906–11.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2438389>
181. Saxman SB, Finch D, Gonin R et al. Long-term follow-up of a phase III study of three versus four cycles of bleomycin, etoposide and cisplatin in favorable-prognosis germ-cell tumors: the Indiana University Experience. *J Clin Oncol* 1998 Feb;16(2):702–6.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9469360>
182. De Wit R, Stoter G, Kaye SB et al. Importance of bleomycin in combination chemotherapy for good-prognosis testicular nonseminoma: a randomized study of the European Organization for Research and Treatment of Cancer Genitourinary Tract Cancer Cooperative Group. *J Clin Oncol* 1997 May;15(5):1837–43.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9164193>
183. Horwich A, Sleijfer DT, Fosså SD 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 May;15(5):1844–52.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9164194>
184. De Wit R, Roberts JT, Wilkinson PM et al. Equivalence of three or four cycles of bleomycin, etoposide, and cisplatin chemotherapy and of a 3- or 5- day schedule in good-prognosis germ cell cancer: a randomized study of the European Organization for Research and Treatment of Cancer Genitourinary Tract Cancer Cooperative Group and the Medical research Council. *J Clin Oncol* 2001 Mar;19(6):1629–40.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11250991>
185. Bokemeyer C, Kuczyk MA, Köhne H et al. Hematopoietic growth factors and treatment of testicular cancer: biological interactions, routine use and dose-intensive chemotherapy. *Ann Hematol* 1996 Jan;72(1):1–9.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8605273>
186. Xiao H, Mazumdar M, Bajorin DF et al. Long-term follow-up of patients with good-risk germ cell tumors treated with etoposide and cisplatin. *J Clin Oncol* 1997 Jul;15(7):2553–8.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9215824>
187. Culine S, Kerbrat P, Kramar A et al. Genito-Urinary Group of the French Federation of Cancer Center (GETUG T93BP). Refining the optimal chemotherapy regimen for good-risk metastatic nonseminomatous germ-cell tumors: a randomized trial of the Genito-Urinary Group of the French Federation of Cancer Centers (GETUG T93BP). *Ann Oncol* 2007 May;18(5):917–24.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17351252>

188. Grimison PS, Stockler MR, Thomson DB, et al; J Natl Cancer Inst 2010. Comparison of two standard chemotherapy regimens for good-prognosis germ cell tumors: updated analysis of a randomized trial. *J Natl Cancer Inst* 2010 Aug 18;102(16):1253–62.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20631341>
189. Fosså SD, Kaye SB, Mead GM et al. Filgastrim during combination chemotherapy of patients with poor prognosis metastatic germ cell malignancy. European Organization for Research and Treatment of Cancer, Genito-Urinary Group, and the Medical Research Council Testicular Cancer Working Party, Cambridge, United Kingdom. *J Clin Oncol* 1998 Feb;16(2):716–24.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9469362>
190. De Wit R, Stoter G, Sleijfer DT et al. Four cycles of BEP vs four cycles of VIP in patients with intermediate-prognosis metastatic testicular non-seminoma: a randomized study of the EORTC Genitourinary Tract Cancer Cooperative Group. European Organization for Research and Treatment of Cancer. *Br J Cancer* 1998 Sep;78(6):828–32.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9743309>
191. De Wit R, Louwerens M, de Mulder PH et al. Management of intermediate-prognosis germ-cell cancer: results of a phase I/II study of Taxol-BEP. *Int J Cancer* 1999 Dec;83(6):831–3.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10597204>
192. Nichols CR, Catalano PJ, Crawford ED et al. Randomized comparison of cisplatin and etoposide and either bleomycin or ifosfamide in treatment of advanced disseminated germ cell tumors: an Eastern Cooperative Oncology Group, Southwest Oncology Group, and Cancer and Leukemia Group B Study. *J Clin Oncol* 1998 Apr;16(4):1287–93.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9552027>
193. Motzer RJ, Nichols CJ, Margolin KA et al. Phase III randomized trial of conventional-dose chemotherapy with or without high-dose chemotherapy and autologous hematopoietic stem-cell rescue as first-line treatment for patients with poor-prognosis metastatic germ cell tumors. *J Clin Oncol* 2007 Jan;25(3):247–56.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17235042>
194. Droz JP, Kramar A, Biron P et al. Genito-Urinary Group of the French Federation of Cancer Centers (GETUG). Failure of high-dose cyclophosphamide and etoposide combined with double-dose cisplatin and bone marrow support in patients with high-volume metastatic nonseminomatous germ-cell tumours: mature results of a randomised trial. *Eur Urol* 2007 Mar;51(3):739–46; discussion 747–8.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17084512>
195. Daugaard G, Skoneczna I, Aass N et al. A randomized phase III study comparing standard dose BEP with sequential high-dose cisplatin, etoposide, and ifosfamide (VIP) plus stem-cell support in males with poor-prognosis germ-cell cancer. An intergroup study of EORTC, GTCSSG, and Grupo Germinal (EORTC 30974). *Ann Oncol* 2010 Nov 8. [Epub ahead of print].
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21059637>
196. Motzer RJ, Mazumdar M, Bajorin DF et al. High-dose carboplatin, etoposide, and cyclophosphamide with autologous bone marrow transplantation in first-line therapy for patients with poor-risk germ cell tumors. *J Clin Oncol* 1997 Jul;15(7):2546–52.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9215823>
197. Bokemeyer C, Kollmannsberger C, Meisner C et al. First-line high-dose chemotherapy compared with standard-dose PEB/VIP chemotherapy in patients with advanced germ cell tumors: a multivariate and matched-pair analysis. *J Clin Oncol* 1999 Nov;17(11):3450–6.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10550141>
198. Fizazi K, Culine S, Kramar A et al. Early predicted time to normalization of tumor markers predicts outcome in poor-prognosis nonseminomatous germ cell tumors. *J Clin Oncol* 2004 Oct;22(19):3868–76.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15302906>
199. Massard C, Plantade A, Gross-Goupil M et al. Poor prognosis non-seminomatous germ-cell tumours (NSGCTs): should chemotherapy doses be reduced at first cycle to prevent acute respiratory distress syndrome in patients with multiple lung metastases? *Ann Oncol* 2010 Aug;21(8):1585–8.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20181575>
200. Gerl A, Clemm C, Lamerz R et al. Prognostic implications of tumour marker analysis in nonseminomatous germ cell tumours with poor prognosis metastatic disease. *Eur J Cancer* 1993;29A(7):961–5.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7684597>
201. Murphy BA, Motzer RJ, Mazumdar M et al. Serum tumour marker decline is an early predictor of treatment outcome in germ cell tumour patients treated with cisplatin and ifosfamide salvage chemotherapy. *Cancer* 1994 May;73(10):2520–6.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7513603>
202. André F, Fizazi K, Culine S, et al. The growing teratoma syndrome: results of therapy and long-term follow-up of 33 patients. *Eur J Cancer* 2000 Jul;36(11):1389–94.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10899652>

203. De Wit R, Collette L, Sylvester R et al. Serum alpha-fetoprotein surge after the initiation of chemotherapy for non-seminomatous testicular cancer has an adverse prognostic significance. *Br J Cancer* 1998 Nov;78(10):1350–5.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9823978>
204. Zon RT, Nichols C, Einhorn LH. Management strategies and outcomes of germ cell tumour patients with very high human chorionic gonadotropin levels. *J Clin Oncol* 1998 Apr;16(4):1294–7.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9552028>
205. Fosså SD, Stenning SP, Gerl A et al. Prognostic factors in patients progressing after cisplatin-based chemotherapy for malignant non-seminomatous germ cell tumours. *Br J Cancer* 1999 Jul;80(9):1392–9.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10424741>
206. Fosså SD, Borge L, Aass N et al. The treatment of advanced metastatic seminoma: experience in 55 cases. *J Clin Oncol* 1987 Jul;5(7):1071–7.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2439660>
207. Herr HW, Bosl G. Residual mass after after chemotherapy for seminoma: changing concepts of management. *J Urol* 1987 Jun;137(6):1234–5.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2438431>
208. Hofmockel G, Gruss A, Theiss M. Chemotherapy in advanced seminoma and the role of postcytostatic retroperitoneal lymph node dissection. *Urol Int* 1996;57(1):38–42.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8840489>
209. Kamat MR, Kulkarni JN, Tongoankar HB et al. Value of retroperitoneal lymph node dissection in advanced testicular seminoma. *J Surg Oncol* 1992 Sep;51(1):65–7.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1381455>
210. Loehrer PJ Sr, Birch R, Williams SD et al. Chemotherapy of metastatic seminoma: the Southeastern Cancer Study Group experience. *J Clin Oncol* 1987 Aug;5(8):1212–20.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2442317>
211. Motzer R, Bosl G, Heelan R et al. Residual mass: an indication for further therapy in patients with advanced seminoma following systemic chemotherapy. *J Clin Oncol* 1987 Jul;5(7):1064–70.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3598610>
212. Peckham MJ, Horwich A, Hendry WF. Advanced seminoma treatment with cisplatin based combination chemotherapy or carboplatin (JM8). *Br J Cancer* 1985 Jul;52(1):7–13.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3893507>
213. De Santis M, Becherer A, Bokemeyer C et al. Pont J. 2-18fluoro-deoxy-D-glucose positron emission tomography is a reliable predictor for viable tumor in postchemotherapy seminoma: an update of the prospective multicentric SEMPET trial. *J Clin Oncol* 2004 Mar;22(6):1034–9.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15020605>
214. Duchesne GM, Stenning SP, Aass N et al. Radiotherapy after chemotherapy for metastatic seminoma – a diminishing role. MRC Testicular Tumour Working Party. *Eur J Cancer* 1997 May;33(6):829–35.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9291801>
215. Bamberg M, Classen J. [Value of radiotherapy of residual tumors after chemotherapy of metastatic seminomas]. *Strahlenther Onkol* 1998 Aug;174(8):442–3. [article in German].
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9739390>
216. Puc H, Heelan R, Mazumdar M et al. Management of residual mass in advanced seminoma: results and recommendations from the Memorial Sloan-Kettering Cancer Center. *J Clin Oncol* 1996 Feb;14(2):454–60.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8636757>
217. Herr HW, Sheinfeld J, Puc HS et al. Surgery for a post-chemotherapy residual mass in seminoma. *J Urol* 1997 Mar;157(3):860–2.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9072586>
218. Mosharafa AA., Foster RS, Leibovich BC et al. Is the post-chemotherapy resection of seminomatous elements associated with higher acute morbidity? *J Urol* 2003 Jun;169(6):2126–8.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12771733>
219. Kuczyk M, Machtens S, Stief C et al. Management of the post-chemotherapy residual mass in patients with advanced stage non-seminomatous germ cell tumors (NSGCT). *Int J Cancer* 1999 Dec;83(6):852–5.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10597210>
220. Fosså SD, Ous S, Lien HH et al. Post-chemotherapy lymph node histology in radiologically normal patients with metastatic nonseminomatous testicular cancer. *J Urol* 1989 Mar;141(3):557–9.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2918591>
221. Toner GC, Panicek DM, Heelan RT et al. Adjunctive surgery after chemotherapy for nonseminomatous germ cell tumors: recommendations for patient selection. *J Clin Oncol* 1990 Oct;8(10):1683–94.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2170590>

222. Donohue JP, Rowland RG, Kopecky K et al. Correlation of computerized tomographic changes and histological findings in 80 patients having radical retroperitoneal lymph node dissection after chemotherapy for testis cancer. *J Urol* 1987 Jun;137(6):1176–9.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3035236>
223. Richie JP. The surgical management of advanced abdominal disease. *Semin Urol* 1984 Nov;2(4):238–43.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6505446>
224. Stomper PC, Fung CY, Socinski MA et al. Detection of retroperitoneal metastases in early-stage nonseminomatous testicular cancer: analysis of different CT criteria. *Am J Roentgenol* 1987 Dec;149(6):1187–90.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2825494>
225. Kollmannsberger C, Daneshmand S, So A et al. Management of disseminated nonseminomatous germ cell tumors with risk-based chemotherapy followed by response-guided postchemotherapy surgery. *J Clin Oncol* 2010 Feb 1;28(4):537–42.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20026807>
226. Ehrlich Y, Brames MJ, Beck SD et al. Long-term follow-up of Cisplatin combination chemotherapy in patients with disseminated nonseminomatous germ cell tumors: is a postchemotherapy retroperitoneal lymph node dissection needed after complete remission? *J Clin Oncol* 2010 Feb 1;28(4):531–6.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20026808>
227. Carver BS, Shayegan B, Serio A et al. Long-term clinical outcome after postchemotherapy retroperitoneal lymph node dissection in men with residual teratoma. *J Clin Oncol* 2007 Mar;25(9):1033–7.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17261854>
228. Aprikian AG, Herr HW, Bajorin DF et al. Resection of postchemotherapy residual masses and limited retroperitoneal lymphadenectomy in patients with metastatic testicular nonseminomatous germ cell tumors. *Cancer* 1994 Aug;74(4):1329–34.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8055456>
229. Herr HW. Does necrosis on frozen-section analysis of a mass after chemotherapy justify a limited retroperitoneal resection in patients with advanced testis cancer? *Br J Urol* 1997 Oct;80(4):653–7.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9352708>
230. Hendry WF, A'Hern RP, Hetherington JW et al. Para-aortic lymphadenectomy after chemotherapy for metastatic non-seminomatous germ cell tumours: prognostic value and therapeutic benefit. *Br J Urol* 1993 Feb;71(2):208–13.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8384914>
231. Wood DP Jr., Herr HW, Heller G et al. Distribution of retroperitoneal metastases after chemotherapy in patients with nonseminomatous germ cell tumors. *J Urol* 1992 Dec;148(6):1812–5.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1331547>
232. Baniel J, Foster RS, Rowland RG et al. Complications of post-chemotherapy retroperitoneal lymph node dissection. *J Urol* 1995 Mar;153(3 Pt 2):976–80.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7853586>
233. Hartmann JT, Schmoll HJ, Kuczyk MA et al. Postchemotherapy resections of residual masses from metastatic non-seminomatous germ cell tumors. *Ann Oncol* 1997 Jun;8(6):531–8.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9261521>
234. Rabbani F, Goldenberg SL, Gleave ME et al. Retroperitoneal lymphadenectomy for post-chemotherapy residual masses: is a modified dissection and resection of residual masses sufficient? *Br J Urol* 1998 Feb;81(2):295–300.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9488075>
235. Tekgul S, Ozen HA, Celebi I et al. Postchemotherapeutic surgery for metastatic testicular germ cell tumors: results of extended primary chemotherapy and limited surgery. *Urology* 1994 Mar;43(3):349–54.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8134989>
236. Steyerberg EW, Keizer HJ, Fosså SD et al. Prediction of residual retroperitoneal mass histology after chemotherapy for metastatic nonseminomatous germ cell tumour: multivariate analysis of individual patient data from six study groups. *J Clin Oncol* 1995 May;13(5):1177–87.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7537801>
237. Hartmann JT, Candelaria M, Kuczyk MA et al. Comparison of histological results from the resection of residual masses at different sites after chemotherapy for metastatic nonseminomatous germ cell tumours. *Eur J Cancer* 1997 May;33(6):843–7.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9291803>
238. Stenning SP, Parkinson MC, Fisher C et al. Postchemotherapy residual masses in germ cell tumor patients: content, clinical features and prognosis. Medical Research Council Testicular Tumour Working Party. *Cancer* 1998 Oct;83(7):1409–19.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9762943>

239. Weinknecht S, Hartmann M, Weissbach L. [In which marker-positive patients with germ cell tumors is residual tumor resection of value?]. *Urologe A* 1998 Nov;37(6):621–4. [article in German]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9887490>
240. Hendry WF, Norman AR, Dearnaley DP et al. Metastatic nonseminomatous germ cell tumors of the testis: results of elective and salvage surgery for patients with residual retroperitoneal masses. *Cancer* 2002 Mar;94(6):1668–76. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11920527>
241. Sheinfeld J. The role of adjunctive postchemotherapy surgery for nonseminomatous germ-cell tumors: current concepts and controversies. *Semin Urol Oncol* 2002 Nov;20(4):262–71. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12489059>
242. Foster RS, Donohue JP. Can retroperitoneal lymphadenectomy be omitted in some patients after chemotherapy? *Urol Clin North Am* 1998 Aug;25(3):479–84. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9728217>
243. Steyerberg EW, Kaiser HJ, Habbema JD. Prediction models for the histology of residual masses after chemotherapy for metastatic testicular cancer. ReHiT Study Group. *Int J Cancer* 1999 Dec;83(6):856–9. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10597211>
244. Vergouwe Y, Steyerberg EW, De Wit R et al. External validity of a prediction rule for residual mass histology in testicular cancer: an evaluation for good prognosis patients. *Br J Cancer* 2003 Mar;88(6):843–7. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12644820>
245. Fizazi K, Tjulandin 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 group. *J Clin Oncol* 2001 May;19(10):2647–57. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11352956>
246. Steiner H, Peschel R, Bartsch G. Retroperitoneal lymph node dissection after chemotherapy for germ cell tumours: is a full bilateral template always necessary? *BJU Int* 2008 Aug;102(3):310–4. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18325053>
247. Heidenreich A, Pfister D, Witthuhn R et al. Postchemotherapy retroperitoneal lymph node dissection in advanced testicular cancer: radical or modified template resection. *Eur Urol* 2009 Jan;55(1):217–24. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18926622>
248. Besse B, Grunenwald D, Fléchon A et al. Nonseminomatous germ cell tumors: assessing the need for postchemotherapy contralateral pulmonary resection in patients with ipsilateral complete necrosis. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2009 Feb;137(2):448–52. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19185168>
249. Capitano U, Jeldres C, Perrotte P et al. Population-based study of perioperative mortality after retroperitoneal lymphadenectomy for nonseminomatous testicular germ cell tumors. *Urology* 2009 Aug;74(2):373–7. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19501893>
250. Fléchon A, Tavernier E, Boyle H, Meeus P, Rivoire M, Droz JP. Long-term oncological outcome after post-chemotherapy retroperitoneal lymph node dissection in men with metastatic nonseminomatous germ cell tumour. *BJU Int* 2010 Sep;106(6):779–85. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20089110>
251. Fizazi K, Oldenburg J, Dunant A et al. Assessing prognosis and optimizing treatment in patients with postchemotherapy viable nonseminomatous germ-cell tumors (NSGCT): results of the sCR2 international study. *Ann Oncol* 2008 Feb;19(2):259–64. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18042838>
252. Miller KD, Loehrer PJ, Gonin R et al. Salvage chemotherapy with vinblastine, ifosfamide and cisplatin in recurrent seminoma. *J Clin Oncol* 1997 Apr;15(4):1427–31. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9193335>
253. Pico JL, Rosti G, Kramar A et al. Genito-Urinary Group of the French Federation of Cancer Centers (GETUG-FNCLCC), France; European Group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT). A randomised trial of high-dose chemotherapy in the salvage treatment of patients failing first-line platinum chemotherapy for advanced germ cell tumours. *Ann Oncol* 2005 Jul;16(7):1152–9. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15928070>
254. Lorch A, Kollmannsberger C, Hartmann JT et al. German Testicular Cancer Study Group. Single versus sequential high-dose chemotherapy in patients with relapsed or refractory germ cell tumors: a prospective randomized multicenter trial of the German Testicular Cancer Study Group. *J Clin Oncol* 2007 Jul;25(19):2778–84. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17602082>

255. International Prognostic Factors Study Group, Lorch A, Beyer J, Bascoul-Mollevi C, Kramar A, Einhorn LH, Necchi A, Massard C, De Giorgi U, Fléchon A, Margolin KA, Lotz JP, Germa Lluch JR, Powles T, Kollmannsberger CK. Prognostic factors in patients with metastatic germ cell tumors who experienced treatment failure with cisplatin-based first-line chemotherapy. *J Clin Oncol* 2010 Nov 20;28(33):4906–11.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20956623>
256. Oechsle K, Lorch A, Honecker F, Kollmannsberger C, Hartmann JT, Boehlke I, Beyer J, Bokemeyer C. Patterns of relapse after chemotherapy in patients with high-risk non-seminomatous germ cell tumor. *Oncology* 2010;78(1):47–53.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20215785>
257. Mead GM, Cullen MH, Huddart R et al. MRC Testicular Tumour Working Party. A phase II trial of TIP (paclitaxel, ifosfamide and cisplatin) given as second-line (post-BEP) salvage chemotherapy for patients with metastatic germ cell cancer: a medical research council trial. *Br J Cancer* 2005 Jul;93(2):178–84.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15999102>
258. Loehrer PJ Sr, Gonin R, Nichols CR et al. Vinblastine plus ifosfamide plus cisplatin as initial salvage therapy in recurrent germ cell tumour. *J Clin Oncol* 1998 Jul;16(7):2500–4.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9667270>
259. Beyer J, Rick O, Siegert W et al. Salvage chemotherapy in relapsed germ cell tumors. *World J Urol* 2001 Apr;19(2):90–3.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11374323>
260. Schmoll HJ, Beyer J. Prognostic factors in metastatic germ cell tumors. *Semin Oncol* 1998 Apr;25(2):174–85.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9562450>
261. Segal R, Lukka H, Klotz LH et al. Cancer Care Ontario Practice Guidelines Initiative Genitourinary Cancer Disease Site Group. Surveillance programs for early stage nonseminomatous testicular cancer: a practice guideline. *Can J Urol* 2001 Feb;8(1):1184–92.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11268306>
262. Reinhorn LH, Rajhavan D, Kindlen H. A phase I trial of gemcitabine plus paclitaxel combination therapy in patients with refractory advanced germ cell tumours. *Proc ASCO* 1999;18:207A (abstr. 796).
263. Motzer RJ, Sheinfeld J, Mazumdar M et al. Paclitaxel, ifosfamide, and cisplatin second-line therapy for patients with relapsed testicular germ cell cancer. *J Clin Oncol* 2000 Jun;18(12):2413–8.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10856101>
264. Bokemeyer C, Gerl A, Schöffski P et al. Gemcitabine in patients with relapse or cisplatin-refractory testicular cancer. *J Clin Oncol* 1999 Feb;17(2):512–6.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10080593>
265. Beyer J, Schmoll HJ. [Prognosefaktoren bei metastasierten seminomatösen und nichtseminomatösen Hodentumoren]. *Onkologie* 1998;4:518–23. [Prognostic factors in metastatic seminoma and nonseminoma germ-cell tumours]. [article in German].
266. Beyer J, Stenning S, Gerl A et al. High-dose versus conventional-dose chemotherapy as first-salvage treatment in patients with non-seminomatous germ-cell tumors: a matched-pair analysis. *Ann Oncol* 2002 Apr;13(4):599–605.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12056711>
267. Bhatia S, Abonour R, Porcu P et al. High-dose chemotherapy as initial salvage chemotherapy in patients with relapsed testicular cancer. *J Clin Oncol* 2000 Oct;18(19):3346–51.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11013274>
268. Rosti G, Pico JL, Wandt H et al. High-dose chemotherapy (HDC) in the salvage treatment of patients failing first-line platinum chemotherapy for advanced germ cell tumours (GCT): first results of a prospective randomised trial of the European Group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT): IT- 94 study. *Proc Ann Soc Clin Oncol* 2002;21:180a; abstr. 716.
269. Kondagunta GV, Bacik J, Donadio A et al. Combination of paclitaxel, ifosfamide, and cisplatin is an effective second-line therapy for patients with relapsed testicular germ cell tumors. *J Clin Oncol* 2005 Sep;23(27):6549–55.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16170162>
270. Motzer RJ, Mazumdar M, Sheinfeld J et al. Sequential dose-intensive paclitaxel, ifosfamide, carboplatin, and etoposide salvage therapy for germ cell tumor patients. *J Clin Oncol* 2000 Mar;18(6):1173–80.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10715285>
271. Vaena DA, Abonour R, Einhorn LH. Long-term survival after high-dose salvage chemotherapy for germ cell malignancies with adverse prognostic variables. *J Clin Oncol* 2003 Nov;21(22):4100–4.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14615439>

272. Beyer J, Bokemeyer C, Schmoll HJ. [Salvage therapy of relapsed and refractory germ cell tumours]. *Onkologie* 1998;4:541–6. [Salvage chemotherapy for relapsed and refractory germ cell tumours]. [article in German].
273. Lorch A, Rick O, Wündisch T, Hartmann JT, Bokemeyer C, Beyer J. High dose chemotherapy as salvage treatment for unresectable late relapse germ cell tumors. *J Urol* 2010 Jul;184(1):168–73.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20483152>
274. George DW, Foster RS, Hromas RA et al. Update on late relapse of germ cell tumor: a clinical and molecular analysis. *J Clin Oncol* 2003 Jan;21(1):113–22.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12506179>
275. Lee AH, Mead GM, Theaker JM. The value of central histopathological review of testicular tumours before treatment. *BJU Int* 1999 Jul;84(1):75–8.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10444128>
276. Lipphardt ME, Albers P. Late relapse of testicular cancer. *World J Urol* 2004 Apr;22(1):47–54.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15064970>
277. Tiffany P, Morse MJ, Bosl G et al. Sequential excision of residual thoracic and retroperitoneal masses after chemotherapy for stage III germ cell tumors. *Cancer* 1986 Mar;57(5):978–83.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3002596>
278. Cassidy J, Lewis CR, Kaye SB et al. The changing role of surgery in metastatic non-seminomatous germ cell tumour. *Br J Cancer* 1992 Jan;65(1):127–9.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1370759>
279. Coogan CL, Foster RS, Rowland RG et al. Postchemotherapy retroperitoneal lymph node dissection is effective therapy in selected patients with elevated tumour markers after primary chemotherapy alone. *Urology* 1997 Dec;50(6):957–62.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9426730>
280. Eastham JA, Wilson TG, Russell C et al. Surgical resection in patients with nonseminomatous germ cell tumour who fail to normalize serum tumour markers after chemotherapy. *Urology* 1994 Jan;43(1):74–80.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7506856>
281. Gerl A, Clemm C, Schmeller N et al. Late relapse of germ cell tumors after cisplatin-based chemotherapy. *Ann Oncol* 1997 Jan;8(1):41–7.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9093706>
282. Kisbenedek L, Bodrogi I, Szeldeli P et al. Results of salvage retroperitoneal lymphadenectomy (RLA) in the treatment of patients with nonseminomatous germ cell tumours remaining marker positive after inductive chemotherapy. *Int Urol Nephrol* 1995;27(3):325–9.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7591598>
283. Murphy BR, Breeden ES, Donohue JP et al. Surgical salvage of chemorefractory germ cell tumors. *J Clin Oncol* 1993 Feb;11(2):324–9.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8381163>
284. Nichols CR. Treatment of recurrent germ cell tumors. *Semin Surg Oncol* 1999 Dec;17(4):268–74.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10588856>
285. Ravi R, Ong J, Oliver RT et al. Surgery as salvage therapy in chemotherapy-resistant nonseminomatous germ cell tumours. *Br J Urol* 1998 Jun;81(6):884–8.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9666776>
286. Albers P, Ganz A, Hanning E et al. Salvage surgery of chemorefractory germ cell tumors with elevated tumor markers. *J Urol* 2000 Aug;164(2):381–4.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10893590>
287. Fosså SD, Bokemeyer C, Gerl A et al. Treatment outcome of patients with brain metastases from malignant germ cell tumors. *Cancer* 1999 Feb;85(4):988–97.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10091779>
288. Bokemeyer C, Nowak P, Haupt A et al. Treatment of brain metastases in patients with testicular cancer. *J Clin Oncol* 1997 Apr;15(4):1449–54.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9193339>
289. Hartmann JT, Bamberg M, Albers P et al. Multidisciplinary treatment and prognosis of patients with central nervous metastases (CNS) from testicular germ cell tumour (GCT) origin. *Proc Ann Soc Clin Oncol* 2003;22:400; abstr. 1607.
290. Edelman MJ, Meyers FJ, Siegel D. The utility of follow-up testing after curative cancer therapy. A critical review and economic analysis. *J Gen Intern Med* 1997 May;12(5):318–31.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9159703>
291. Rathmell AJ, Brand IR, Carey BM et al. Early detection of relapse after treatment for metastatic germ cell tumour of the testis: an exercise in medical audit. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 1993;5(1):34–8.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7678749>

292. Gietema JA, Meinardi MT, Sleijfer DT et al. Routine chest X-rays have no additional value in the detection of relapse during routine follow-up of patients treated with chemotherapy for disseminated non-seminomatous testicular cancer. *Ann Oncol* 2002 Oct;13(10):1616–20.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12377651>
293. Brenner DJ, Hall EJ Computed tomography: an increasing source of radiation exposure. *N Engl J Med* 2007 Nov;357(22):2277–84.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18046031>
294. Schmoll HJ, Jordan K, Huddart R, Pes MP, Horwich A, Fizazi K, Kataja V; ESMO Guidelines Working Group. Testicular non-seminoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2010 May;21 Suppl 5:147–54.
http://annonc.oxfordjournals.org/content/21/suppl_5/v147.long
295. Schmoll HJ, Jordan K, Huddart R, Laguna MP, Horwich A, Fizazi K, Kataja V; ESMO Guidelines Working Group. Testicular non-seminoma: ESMO clinical recommendations for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2009 May;20 Suppl 4:89–96. Review.
http://annonc.oxfordjournals.org/content/20/suppl_4/iv89.long
296. Cathomas R, Helbling D, Stenner F et al. Interdisciplinary evidence-based recommendations for the follow-up of testicular cancer patients: a joint effort. *Swiss Med Wkly* 2010;140(25–26):356–69.
<http://www.smw.ch/for-readers/archive/backlinks/?url=/docs/pdfcontent/smw-12993.pdf>
297. 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 Feb;14(2):441–8.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8636755>
298. Böhlen D, Borner M, Sonntag RW 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 Apr;161(4):1148–52.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10081858>
299. Tjan-Heijnen VC, Oosterhof GO, de Wit R et al. Treatment of germ cell tumours: state of the art. *Eur J Surg Oncol* 1997 Apr;23(2):110–7.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9158183>
300. Lowe BA. Surveillance versus nerve-sparing retroperitoneal lymphadenectomy in stage I germ cell tumors. *Urol Clin North Am* 1993 Feb;20(1):75–83.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8381999>
301. Gels ME, Hoekstra HJ, Sleijfer DT et al. Detection of recurrence in patients with clinical stage I nonseminomatous testicular germ cell tumors and consequences for further follow-up: a single-center 10-year experience. *J Clin Oncol* 1995 May;13(5):1188–94.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7537802>
302. Van As NJ, Gilbert DC, Money-Kyrle J et al. Evidence-based pragmatic guidelines for the follow-up of testicular cancer: optimising the detection of relapse. *Br J Cancer* 2008 Jun;17;98(12):1894–902.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18542063>
303. McLeod DG, Weiss RB, Stablein DM et al. Staging relationships and outcome in early stage testicular cancer: a report from the Testicular Cancer Intergroup Study. *J Urol* 1991 Jun;145(6):1178–83.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1851890>
304. Donohue JP, Thornhill JA, Foster RS et al. Primary retroperitoneal lymph node dissection in clinical stage A non-seminomatous germ cell testis cancer: review of the Indiana University Experience 1965–1989. *Br J Urol* 1993 Mar;71(3):326–35.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8386580>
305. Schmoll HJ, Weissbach L. [Diagnostik und Therapie von Hodentumoren]. Interdisziplinäre Konsensus-Konferenz, Halle (Saale), 1996. EBM IIa, IIb, III. [Diagnosis and therapy for germ cell tumours]. [article in German].
306. McCaffrey JA, Bajorin DF, Motzer RJ. Risk assessment for metastatic testis cancer. *Urol Clin North Am* 1998 Aug;25(3):389–95.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9728209>
307. Sharda N, Kinsella T, Ritter MA. Adjuvant radiation versus observation: a cost analysis of alternate management schemes in early stage testicular seminoma. *J Clin Oncol* 1996 Nov;14(11):2933–9.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8918490>
308. Buchholz TA, Walden TL, Prestidge BR. Cost-effectiveness of posttreatment surveillance after radiation therapy for early stage seminoma. *Cancer* 1998 Mar;82(6):1126–33.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9506359>
309. Tana S, Cerrotta A, Gardani G et al. Postsurgical policy in stage I testicular seminoma: cost and benefit of prophylactic irradiation in a long-term experience. *Tumori* 1997 Nov–Dec;83(6):918–21.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9526584>

310. Sultanem K, Souhami L, Benk V et al. Para-aortic irradiation only appears to be adequate treatment for patients with stage I seminoma of the testis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998 Jan;40(2):455–9. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9457835>
311. Kiricuta IC, Sauer J, Bohndorf W. Omission of the pelvic irradiation in stage I testicular seminoma: a study of postorchidectomy paraaortic radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1996 May;35(2):293–8. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8635936>
312. Warde P, Gospodarowicz MK, Panzarella T et al. Stage I testicular seminoma: results of adjuvant irradiation and surveillance. *J Clin Oncol* 1995 Sep;13(9):2255–62. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7666083>
313. Fosså SD, Aass N, Kaalhus O. Radiotherapy for testicular seminoma stage I: treatment results and long-term post-irradiation morbidity in 365 patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1989;16(2):383–8. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2921142>
314. Baniel J, Foster RS, Einhorn LH et al. Late relapse of clinical stage I testicular cancer. *J Urol* 1995 Oct;154(4):1370–2. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7658541>
315. Stein ME, Leviov M, Drumea K et al. Radiation-induced tumors in irradiated stage I testicular seminoma: results of a 25-year follow-up (1968–1993). *J Surg Oncol* 1998 Jan;67(1):38–40. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9457255>
316. Akimoto T, Takahashi I, Takahashi M et al. Long-term outcome of postorchidectomy radiation therapy for stage I and II testicular seminoma. *Anticancer Res* 1997 Sep–Oct;17(5B):3781–5. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9427780>
317. Von der Maase H, Specht L, Jacobsen GK et al. Surveillance following orchidectomy for stage I seminoma of the testis. *Eur J Cancer* 1993;29A(14):1931–4. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8280484>
318. Horwich A, Alsanjari N, A'Hern et al. Surveillance following orchidectomy for stage I testicular seminoma. *Br J Cancer* 1992 May;65(5):775–8. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1586607>
319. Germá Lluch JR, Climent MA, Villavicencio H et al. Treatment of stage I testicular tumours. *Br J Urol* 1993 Apr;71(4):473–7. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8499994>
320. Warde PR, Gospodarowicz MK, Goodman PJ et al. Results of a policy of surveillance in stage I testicular seminoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1993 Sep;27(1):11–5. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8365931>
321. Allhoff EP, Liedke S, de Riese W et al. Stage I seminoma of the testis: adjuvant radiotherapy or surveillance? *Br J Urol* 1991 Aug;68(2):190–4. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1715798>
322. Fosså SD, Chen J, Schonfeld SJ et al. Risk of contralateral testicular cancer: a population-based study of 29,515 U.S. men. *J Natl Cancer Inst* 2005 Jul;97(14):1056–66. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16030303>
323. Wierecky J, Kollmannsberger C, Boehlke I et al. Secondary leukemia after first-line high-dose chemotherapy for patients with advanced germ cell cancer. *J Cancer Res Clin Oncol* 2005 Apr;131(4):255–60. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15627215>
324. Nuver J, Smit AJ, Sleijfer DT et al. Left ventricular and cardiac autonomic function in survivors of testicular cancer. *Eur J Clin Invest* 2005 Feb;35(2):99–103. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15667580>
325. Van den Belt-Dusebout AW, Nuver J, de Wit R et al. Long-term risk of cardiovascular disease in 5-year survivors of testicular cancer. *J Clin Oncol* 2006 Jan;24(3):467–75. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16421423>
326. Haugnes HS, Aass N, Fosså SD et al. Components of the metabolic syndrome in long-term survivors of testicular cancer. *Ann Oncol* 2007 Feb;18(2):241–8. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17060482>
327. Huddart RA, Joffe JK. Preferred treatment for stage I seminoma: a survey of Canadian radiation oncologists. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 2006 Nov;18(9):693–5. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17100155>
328. Kreges S, Kalund G, Otto T et al. Phase II study: adjuvant single-agent carboplatin therapy for clinical stage I seminoma. *Eur Urol* 1997;31(4):405–7. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9187898>
329. Dieckmann KP, Krain J, Küster J et al. Adjuvant carboplatin treatment for seminoma clinical stage I. *J Cancer Res Clin Oncol* 1996;122(1):63–6. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8543595>

330. Bukowski RM. Management of advanced and extragonadal germ-cell tumors. *Urol Clin North Am* 1993 Feb;20(1):153–60.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8381995>
331. Fair W, Dalbagni G, Machele Donat S et al. Evaluation and follow-up of patients with urologic cancer. AUA Office of Education Publications 9958 PG, 1999.
332. Pizzocaro G. Non-seminomatous germ-cell tumours (NSGCT) of the testis: diagnosis and management, stage by stage. *Eur Urol Update Series* 1997;6:139–45.
333. Sheinfeld J, Bajorin DF, Solomon M. Management of postchemotherapy residual masses in advanced germ cell tumours. *Urol Clin North Am* 1997;3:18–23.
334. Little JS Jr., Foster RS, Ulbright TM et al. Unusual neoplasms detected in testis cancer patients undergoing post-chemotherapy retroperitoneal lymphadenectomy. *J Urol* 1994 Oct;152(4):1144–9.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8072083>

10.2. Негерминогенные опухоли

1. Cheville JC, Sebo TJ, Lager DJ, Bostwick DG, Farrow GM. Leydig cell tumour of the testis: a clinicopathologic, DNA content, and MIB-1 comparison of nonmetastasizing and metastasizing tumors. *Am J Surg Pathol* 1998 Nov;22(11):1361–7.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9808128>
2. Kim I, Young RH, Scully RE. Leydig cell tumours of the testis. A clinicopathological analysis of 40 cases and review of the literature. *Am J Surg Pathol* 1985 Mar;9(3):177–92.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3993830>
3. Matveev BP, Gurarii LL. [Leydig-cell tumors of the testis]. *Urol Nefrol (Mosk)* 1997 Jul–Aug;(4):34–6. [article in Russian].
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9381620>
4. Young RH, Koelliker DD, Scully RE. Sertoli cell tumors of the testis, not otherwise specified: a clinicopathologic analysis of 60 cases. *Am J Surg Pathol* 1998 Jun;22(6):709–21.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9630178>
5. Proppe KH, Scully RE. Large-cell calcifying Sertoli cell tumour of the testis. *Am J Clin Pathol* 1980 Nov;74(5):607–19.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7446466>
6. Zukerberg LR, Young RH, Scully RE. Sclerosing Sertoli cell tumour of the testis. A report of 10 cases. *Am J Surg Pathol* 1991 Sep;15(9):829–34.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1719830>
7. WHO histological classification of testis tumours, In: Eble JN, Sauter G, Epstein JI, Sesterhenn IA (eds.). *Pathology & Genetics. Tumours of the urinary system and male genital organs*. Lyon: IARC Press, 2004: 218; pp. 250–262.
8. Ulbright TM, Amin MB, Young RH. Tumours of the testis, adnexia, spermatic cord and scrotum. AFIP1999.
9. Cheville JC, Sebo TJ, Lager DJ, Bostwick DG, Farrow GM. Leydig cell tumour of the testis: a clinicopathologic, DNA content, and MIB-1 comparison of nonmetastasizing and metastasizing tumors. *Am J Surg Pathol* 1998;22(11):1361–7.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9808128>
10. McCluggage WG, Shanks JH, Arthur K, Banerjee SS. Cellular proliferation and nuclear ploidy assessments augment established prognostic factors in predicting malignancy in testicular Leydig cell tumours. *Histopathology* 1998 Oct;33(4):361–8.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9822927>
11. Mineur P, de Cooman S, Hustin J, Verhoeven G, de Hertogh E. Feminizing testicular Leydig cell tumour: hormonal profile before and after unilateral orchidectomy. *J Clin Endocrinol Metab* 1987 Apr;64(4):686–91.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3818898>
12. Reznik Y, Rieu M, Kuhn JM, Mandard JC, Bottet P, Lemonnier D, Bekka S, Mahoudeau J. Luteinizing hormone regulation by sex steroids in men with germinal and Leydig cell tumours. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1993 May;38(5):487–93.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8392454>
13. Bercovici JP, Nahoul K, Tater D, Charles JF, Scholler R. Hormonal profile of Leydig cell tumors with gynecomastia. *J Clin Endocrinol Metab* 1984 Oct;59(4):625–30.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6434575>
14. Haas GP, Pittaluga S, Gomella L, Travis WD, Sherins RJ, Doppman JL, Linehan WL, Robertson C. Clinical occult Leydig cell tumour presenting with gynecomastia. *J Urol* 1989 Nov;142(5):1325–7.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2810523>

15. Ruthgers JL, Young RH, Scully RE. The testicular 'tumour' of the adrenogenital syndrome. A report of six cases and review of the literature on testicular masses in patients with adrenocortical disorders. *Am J Surg Pathol* 1988 Jul;12(7):503–13.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3291624>
16. Maizlin ZV, Belenky A, Kunichezky M, Sandbank J, Strauss S. Leydig cell tumors of the testis: gray scale and color Doppler sonographic appearance. *J Ultrasound Med* 2004 Jul;23(7):959–64.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15292565>
17. Ponce de León Roca J, Algaba Arrea F, Bassas Arnau L, Villavicencio Mavrich H. [Leydig-cell tumour of the testis]. *Arch Esp Urol* 2000 Jul–Aug;53(6):453–8. [article in Spanish].
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11002512>
18. Sánchez-Chapado M, Angulo JC, Haas GP. Adenocarcinoma of the rete testis. *Urology* 1995 Oct;46(4):468–75.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7571213>
19. Mosharafa AA, Foster RS, Bihle R, Koch MO, Ulbright TM, Einhorn LH, Donohue JP. Does retroperitoneal lymph node dissection have a curative role for patients with sex cord-stromal testicular tumors? *Cancer* 2003 Aug;98(4):753–7.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12910519>
20. Giglio M, Medica M, De Rose AF, Germinale F, Ravetti JL, Carmignani G. Testicular Sertoli cell tumours and relative sub-types. Analysis of clinical and prognostic features. *Urol Int* 2003;70(3):205–10.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12660458>
21. Jacobsen GK. Malignant Sertoli cell tumours of the testis. *J Urol Pathol* 1993;1:233–55.
22. Kratzer SS, Ulbright TM, Talerman A, Srigley JR, Roth LM, Wahle GR, Moussa M, Stephens JK, Millos A, Young RH. Large cell calcifying Sertoli cell tumour of the testis: contrasting features of six malignant and six benign tumors and a review of the literature. *Am J Surg Pathol* 1997 Nov;21(11):1271–80.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9351565>
23. Henley JD, Young RH, Ulbright TM. Malignant Sertoli cell tumours of the testis: a study of 13 examples of a neoplasm frequently misinterpreted as seminoma. *Am J Surg Pathol* 2002 May;26:541–50.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11979085>
24. Plata C, Algaba F, Andújar M, Nistal M, Stocks P, Martínez JL, Nogales FF. Large cell calcifying Sertoli cell tumour of the testis. *Histopathology* 1995 Mar;26(3):255–9.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7541015>
25. Anderson GA. Sclerosing Sertoli cell tumour of the testis: a distinct histological subtype. *J Urol* 1995 Nov;154(5):1756–8.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7563340>
26. Grabrilove JL, Freiberg EK, Leiter E, Nicolis GL. Feminizing and non-feminizing Sertoli cell tumors. *J Urol* 1980 Dec;124(6):757–67.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7003168>
27. Gierke CL, King BF, Bostwick DG, Choyke PL, Hattery RR. Large-cell calcifying Sertoli cell tumour of the testis: appearance at sonography. *AJR Am J Roentgenol* 1994 Aug;163(2):373–5.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8037034>
28. Chang B, Borer JG, Tan PE, Diamond DA. Large-cell calcifying Sertoli cell tumour of the testis: case report and review of the literature. *Urology* 1998 Sep;52(3):520–2.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9730477>
29. Washecka R, Dresner MI, Honda SA. Testicular tumors in Carney's complex. *J Urol* 2002 Mar;167(3):1299–302.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11832717>
30. Young S, Gooneratne S, Straus FH 2nd, Zeller WP, Bulun SE, Rosenthal IM. Feminizing Sertoli cell tumors in boys with Peutz-Jeghers syndrome. *Am J Surg Pathol* 1995 Jan;19(1):50–8.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7802138>
31. Kaplan GW, Cromie WJ, Kelalis PP, Silber I, Tank ES Jr. Gonadal stromal tumors: a report of the Prepuberal Testicular Tumours Registry. *J Urol* 1986 Jul;136(1 Pt 2):300–2.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3723681>
32. Al-Bozom IA, El-Faqih SR, Hassan SH, El-Tiraifi AE, Talic RF. Granulosa cell tumour of the adult type. A case report and review of the literature of a very rare testicular tumour. *Arch Pathol Lab Med* 2000 Oct;124(10):1525–8.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11035589>
33. Perito PE, Ciancio G, Civantos F, Politano VA. Sertoli-Leydig cell testicular tumour: case report and review of sex cord/gonadal stromal tumour histogenesis. *J Urol* 1992 Sep;148(3):883–5.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1512847>
34. Scully RE. Gonadoblastoma. A review of 74 cases. *Cancer* 1970 Jun;25(6):1340–56.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/4193741>

35. Ulbright TM, Srigley JR, Reuter VE, Wojno K, Roth LM, Young RH. Sex-cord-stromal tumours of the testis with entrapped germ cells: a lesion mimicking unclassified mixed germ cell sex cord-stromal tumors. *Am J Surg Pathol* 2000 Apr;24(4):535–42.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10757400>

11. СОКРАЩЕНИЯ

Неполный список общепринятых сокращений

АФП – альфа-фетопротеин
ВОЗ – Всемирная организация здравоохранения
Г-КСФ – гранулоцитарный колониестимулирующий фактор
ДИ – доверительный интервал
ЕАУ – Европейская ассоциация урологов
ЗЛАЭ – забрюшинная лимфаденэктомия
КТ – компьютерная томография
ЛГ – лютеинизирующий гормон
ЛДГ – лактатдегидрогеназа
МРТ – магнитно-резонансная томография
НГОЯ – несеминомные герминогенные опухоли яичка
ПЩФ – плацентарная щелочная фосфатаза
ПЭТ – позитронно-эмиссионная томография
СОД – суммарная очаговая доза
ТИН – тестикулярная интраэпителиальная неоплазия
УЗИ – ультразвуковое исследование
ФСГ – фолликулостимулирующий гормон
ХГЧ – хорионический гонадотропин человека
ВЕР – этопозид + цисплатин + блеомицин

EORTC (European Organization for Research and Treatment of Cancer) – Европейская организация по исследованию и лечению опухолей

ЕР – этопозид + цисплатин

IGCCCG (International Germ Cell Cancer Collaborative Group) – Международная объединенная группа по герминогенным опухолям

MRC (Medical Research Council) – Совет по медицинским исследованиям

PVB – цисплатин + винбластин + блеомицин

SWENOTECA (Swedish-Norwegian Testicular Cancer Project) – Шведско-норвежский проект по раку яичка

TIP – паклитаксел + ифосфамид + цисплатин

VeIP – винбластин + ифосфамид + цисплатин

VIP – этопозид + ифосфамид + цисплатин

Конфликт интересов

Все члены группы по составлению клинических рекомендаций по опухолям яичка предоставили открытый отчет по всем взаимоотношениям, которые они имеют и которые могут быть восприняты как причина конфликта интересов. Эта информация хранится в базе данных Центрального офиса Европейской ассоциации урологов (ЕАУ). Данные рекомендации были созданы при финансовой поддержке ЕАУ. При этом не использовались внешние источники финансирования и поддержки. ЕАУ – некоммерческая организация, финансовые издержки которой ограничиваются административными расходами, а также оплатой поездок и встреч. Авторам рекомендаций ЕАУ не предоставляла гонораров или какой-либо другой компенсации.