

Klinik evre I non-seminamatöz germ hücreli testis tümöründe güncel durum

Current situation of the clinical stage I nonseminomatous germ cell testis tumour

Dr. Alim Koşar¹, Dr. Osman Ergün²

¹Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji Anabilim Dalı, Isparta

²Isparta Devlet Hastanesi, Üroloji Kliniği, Isparta

ÖZET

Testis tümörleri nispeten seyrek görülmelerine rağmen, 15-35 yaş grubu erkeklerde en sık görülen kanser türüdür. Testis tümörleri solid tümörlerin en iyi tedavi edilen tiplerindedir ve pek çok malignitenin multimodal tedavisinde örnek olarak hizmet etmektedir. Non-seminamatöz germ hücreli tümörlerin tanı ve tedavisi için birçok klinik kılavuzlar mevcut olmakla birlikte, özellikle takip protokolü ile ilgili bir standardizasyon sağlanamamıştır. Son yıllar içerisinde özellikle Avrupa ülkelerinde testis tümörü insidansı yükselmektedir. Bu insidans artışının nedeni ve etkili etyolojik faktörler halen belirsizliğini korumaktadır. Klinik evre I non-seminamatöz germ hücreli tümörlü hastaların yönetimi multidisipliner takım çalışmasını ve bir çok klinik senaryoyu göz önünde bulundurmayı gerektiren kompleks bir prosedürdür. Bu derlemenin amacı klinik evre I non-seminamatöz germ hücreli tümörlerin klavuzlar ve güncel bilgiler ışığında değerlendirilmesidir.

Anahtar kelimeler: Evre I, Non-seminamatöz testis tümörü, takip, kemoterapi, retroperitoneal lenf nodu diseksiyonu, riske göre tedavi

ABSTRACT

Testicular germ cell tumours are relatively rare but they are the most common cause of cancer in men between the age of 15 and 35 years. They are the well treated type of solid tumours and serve as a model treatment for many multimodal malignancies. Well defined clinical guidelines are present for the diagnosis and the treatment of nonseminomatous germ cell tumour. However, there is not any standardization especially for follow-up protocol. In recent years, the incidence of testicular cancer is rising especially in European countries. The cause of the increased incidence and etiologic factors is still uncertain. Managing patients with clinical stage I nonseminomatous germ cell tumour is a complex business requiring multidisciplinary teamwork and multiple clinical scenarios. The aim of this article is to assess the clinical stage I nonseminomatous germ cell tumours in the light of the guidelines and current data.

Key words: Stage I, nonseminomatous germ cell tumour, surveillance, chemotherapy, retroperitoneal lymph node dissection, risk-adapted treatment

İletişim (✉): akosar@med.sdu.edu.tr

Testis tümörleri nispeten seyrek görülmelerine rağmen, 15-35 yaş grubu erkeklerde en sık görülen kanser türüdür. Non-seminamatöz germ hücreli tümörlerin (NSGHT) insidansı 20-30 yaş grubunda pik yaparken, seminomlar 30-40 yaş arasında pik yapmaktadır. Testis tümörleri solid tümörlerin en iyi tedavi edilen tiplerindedir ve pek çok malignitenin multimodal tedavisinde örnek olarak hizmet etmektedir. Etkin teşhis yöntemleri, tümör belirleyicilerindeki ilerlemeler, etkin kemoterapi rejimleri ve cerrahi tekniklerdeki modifikasyonlar 1970'den önceki dönemde %50'den fazla olan mortalitenin %5'den daha az bir seviyeye düşmesine ve yaşam süresinde dramatik bir iyileşmeye sebep olmuştur (1).

Histolojik sınıflandırma, grade sistemleri ve evreleme değerlendirmeleri tedaviye karar vermede geleneksel olarak esas klinik temelleri oluşturmaktadır. Klinik ve cerrahi evrelendirme tümörün yayılma potansiyelini gösterir. Germ hücreli tümörlerin morfolojik görünümüne göre sınıflandırılması tedavi seçiminde yararlı değildir. Seminom ve NSGHT arasındaki ayrım, özellikle retroperitoneal lenf nodu metastazının tedavi stratejisinde önemli bir role sahip olmasından kaynaklanır.

NSGHT'li hastalar genel olarak düşük evre ve ileri evre ya da ilerlemiş hastalık olarak iki alt gruba ayrılır. Düşük evre NSGHT'li hastalar

“Klavuzlarda NSGHT'nin primer tedavisinde genelde bir konsensüs sağlanmış iken, tedavi sonrası takip protokolleri üzerinde tartışmalar devam etmektedir.”

klinik evre, serum tümör belirleyicileri ve tümörün histolojik bulguları gibi bazı faktörlere bağlı olarak takip, kemoterapi ve retroperitoneal lenf nodu diseksiyonu (RPLND) aday olabilir. Vasküler yayılıma dayandırılan riske göre tedaviler veya izlem önerilen tedavi seçenekleridir (Tablo 1).

Bilindiği gibi klinik evre I (KEI) NSGHT'li hastaların %30'dan fazlası subklinik metastaza sahiptir ve eğer orşiektomi sonrası sadece takip protokolüne alınırlarsa relaps gözlenebilecektir. Dolayısı ile bu grup hastalarda tercih edilecek tedavi protokolüne karar verilirken dikkatli olunması gerekmektedir. Klavuzlarda NSGHT'nin primer tedavisinde genelde bir konsensüs sağlanmış iken, tedavi sonrası

Tablo 1. Klinik Evre I NSGHT Tedavi Klavuzu.**Klinik evre IA (pT1, vasküler tutulum yok); düşük risk**

- 1 Eğer hasta istekli ve uyumlu olabileceyse, uzun dönem (en az 5 yıl) yakın izlem önerilmelidir. (A derece öneri) (Eskisi B)
- 2 Düşük riskli hasta eğer izleme istekli değilse adjuvan kemoterapi veya sinir koruyucu RPLDD diğer seçeneklerdir. Eğer RPLDD nodal tutulum (PN+) gösterirse iki kür PEB kemoterapi verilmelidir. (A derece öneri)

Klinik evre IB (pT2-pT4); yüksek risk

- 1 İki kür birincil BEP kemoterapisi önerilmektedir (Bir kür BEP sadece klinik çalışmalarda önerilir). (A derece öneri) (Eskisi b)
- 2 Hasta adjuvan kemoterapi istemiyorsa izlem veya sinir koruyucu RPLDD yüksek riskli hastalarda diğer seçeneklerdir. Eğer RPLDD sonrası patolojik evre II hastalık bulunursa ek kemoterapi düşünülmelidir. (A derece öneri)

Tablo 2. EAU evre I NSGHT izlem yapılan hastalar için takip şeması.

Prosedür	Yıl			
	1	2	3-5	6-10
Fizik Muayene	4 kez	4 kez	1/yıl	1/yıl
Tümör Belirteçleri	4 kez	4 kez	1/yıl	1/yıl
Akciğer Grafisi	2 kez	2 kez		
Abdomino-pelvik BT	2kez (3 ve 12. aylarda)			

takip protokolleri üzerinde tartışmalar devam etmektedir. Primer tümörün venöz veya lenfatik invazyonu okkült metastazlar için en önemli prognostik indikatördür ve tüm hastalarda mutlaka değerlendirilmelidir. Bu durum kanıta dayalı tıp açısından IB öneri dercesine sahiptir (2). Adjuvan tedavi uygulanmayan venöz invazyonlu (VI) hastaların %48'inde metastaz gelişecektir, ayrıca tedavi uygulanmayan bu hastaların %14-22'sinde relaps gözlenecektir (3). Total tümör volümünde ki proliferasyon yüzdesi ve embriyonel karsinom oranı daha ileri prognostik göstergelerdir (3). Ancak bu markerlar VI'a ek olarak bağımsız bir prognostik bilgi sağlamazlar. KEI NSGHT'li hastalarda seçilen tedavi yönteminden bağımsız olarak uygulanan tedavi doğru uygulanmış ise kür oranı %99'dur (3). Ayrıca primer kemoterapi tedavisi olarak iki kür bleomisin, etoposid ve sisplatin (BEP) yerine bir kür

BEP tedavisinin yeterli olduğuna dairde veriler artmaktadır. Bu derlemenin amacı KEI NSGHT'lerin klavuzlar ve güncel bilgiler ışığında değerlendirilmesidir.

Takip

Klinik evreleme ve takip yöntemlerindeki gelişmeler ve sisplatin tabanlı kemoterapi ile etkin kurtarma tedavisi ve kemoterapi sonrası cerrahinin uygulanabilmesi, KEI NSGHT'li hastaların orşiektomi sonrası hastaların sadece yakın takip edildiği çalışmaların yapılmasına yol açmıştır. Literatür kanıta dayalı tıp açısından (IIB) değerlendirildiğinde yaklaşık 20 yıllık uzun dönem takip tedavisinde relaps oranının %27-30 arasında değiştiği gözlemlenmektedir (4). Bu relapların %80'i ilk 12 ayda, %12'si ikinci yılda ve %6'sı üçüncü yılda meydana gelmektedir. Dördüncü ve beşinci yıllarda %1'e düşmekte ve daha sonraları daha da seyrekleşmektedir (3,5-8). Relaps görülen hastaların %35'inin relaps esnasında serum tümör belirleyicileri seviyeleri normaldir. Relapslar hastaların %54-78'inde retroperitonda %13-31'i akciğerde ortaya çıkmaktadır ancak çok nadiren birden fazla visceral organda birden gözlemlenmektedir (7). Relaps için en önemli prognostik gösterge daha önce de bahsettiğimiz gibi venöz

invazyon varlığıdır. Venöz invazyonu olan hastalar %48 oranında metastatik hastalık geliştirme riskine sahip iken venöz invazyonu olmayan hastalar da bu risk %14-22 arasındadır. Çok yakın takibe rağmen hastaların %11'inde büyük volümlü rekürren hastalık ortaya çıkmaktadır. KEI NSGHT'lü hastalarda izlem seçeneği dikkatli bir preoperatif evreleme ve takip yönetimine dayanır. Bu takip yönetiminde görüntüleme yöntemlerinin kullanım sıklığı konusunda farklı çalışmalar yapılmıştır. Medical Research Council tarafından izlem uygulanan evre I NSGHT'li 414 hasta üzerinde yapılan çalışmada, hastaların postorşiektomi takibinde 2 ve 5 Bilgisayarlı Tomografi (BT) taramasının etkinliği karşılaştırılmıştır (9). Bu çalışmanın verileri ışığında düşük riskli KEI NSGHT'lü hastaların takibinde 5 BT yerine 2 BT ile takip yapılabileceği ortaya konmuştur. Genel kansere özgü sağ kalım verileride değerlendirildiğinde, riske göre ayırım yapılmamış KEI NSHT'lü hastalardan takip protokolüne uyumda problem yaşanmayacağı düşünülenlere, beklenen nüks oranları ve kurtarma tedavisi konusunda bilgi vermek şartı ile izlem konusunda deneyimli merkezlerde izlem önerilebilir. Bu veriler ışığında EAU klavuzundaki mevcut takip şemasını güncellemiştir (Tablo 2).

Birincil kemoterapi

Yaklaşık %50 nüks riski olan yüksek riskli KEI NSGHT'lü hastalarda iki kür BEP kemoterapisinin etkin bir tedavi yöntemi olduğu ispatlanmıştır (10-15). Bu çalışmaların verileri değerlendirildiğinde uzun dönem toksisite riskinin düşük olduğu ve %2,7'lik bir nüks oranının olduğu gözlemlenmektedir. Tabi ki kemoterapi tedavisinin örneğin kardiyovasküler yan etkiler gibi uzun dönemde ortaya çıkabilecek durumlar konusundaki çalışmalar eksiktir. Ancak örneğin infertilite ve cinsel aktivite üzerine iki siklüs sisplatin tabanlı adjuvan kemoterapinin olumsuz bir etkisi yok gibi görünmektedir (16). Tüm bu faktörler tedavi stratejisinin belirlenmesinde göz önünde bulundurulmalıdır. Kemoterapi sonrası takip maliyetleri ve kullanılacak görüntüleme yöntemlerinin sıklığı da araştırmacıların üzerinde düşündükleri başka bir konudur. İzlem, RPLND ve birincil kemoterapinin karşılaştırıldığı maliyet analizli çalışmalar muhtemelen takip yoğunluğu ve kullanılan yöntemlerin fiyatlandırılmasındaki değişiklikler nedeniyle farklı sonuçlar göstermiştir (17). BT'lerin takip protokolünde daha az sıklıkta uygulanması ile maliyetlerde düşüş sağlanabilmektedir (18). Ancak tüm bu çalışmalara

“Relaps için en önemli prognostik gösterge daha önce de bahsettiğimiz gibi venöz invazyon varlığıdır.”

Tablo 3. EAU evre I NSGHT'de RPLND veya adjuvan kemoterapi sonrası önerilen takip şeması.

Prosedür	Yıl			
	1	2	3-5	6-10
Fizik Muayene	4 kez	4 kez	1/yıl	1/yıl
Tümör Belirteçleri	4 kez	4 kez	1/yıl	1/yıl
Akciğer Grafisi	2 kez	2 kez		
Abdomino-pelvik BT	1 kez	1 kez		

rağmen adjuvan kemoterapi sonrası tekrar ve uzun dönem retroperitonun değerlendirilme gerekliliği halen net değildir. Primer kemoterapi sonrası önerilen takip protokolü Tablo 3'de özetlenmiştir.

Riske göre tedavi

KE1 NSGHT'lü hastaların öngörülen nüks riskine göre sınıflandırılması önerilmektedir. Risk faktörlerinden de en önemlisi vas-küler invazyon durumunun olup olmamasıdır. Çeşitli çalışmalarda riske göre gruplama yaklaşımı ve mevcut tedavi seçeneklerinin kullanılması ile hastalarda benzer sağ kalım ve %100'e yakın sağaltım oranları gösterilmiştir (10-15,19-22). V1'ü olan hastaların 2 kür BEP ile tedavi edilmeleri, V1'ü olmayanların ise izlem ile takip edilmeleri önerilmektedir. Geniş toplum tabanlı ortalama 4,7 yıl takibi olan riske göre yönetim programı İsveç-Norveç testis kanseri projesi (SWENOTECA), sadece tek adjuvan BEP ile tedavi edilmiş V1'ü hastalar da relaps oranının %3,2 olduğunu bildirmiştir (23). European society for medical oncology (ESMO) elindeki erken verilere dayanarak bir siklus BEP tedavisini IIA düzeyinde önermektedir (24). Halen 1 ve 2 kür BEP tedavisinin karşılaştırıldığı randomize bir çalışma yoktur ve 1 kür BEP'in 2 kür BEP'den daha üstün veya eşit olduğu ispatlanmamıştır. Tedavi kararı alınırken hastanın kendisi ile tedavinin avantajları ve dezavantajları ve tedavinin uygulanacağı merkez ile ilgili koşullar ayrıntılı bir şekilde tartışılmalı ve tedavi seçimi buna göre yapılmalıdır. European society of medical oncology (ESMO) hem düşük hem de yüksek riskli klinik evre I NSGHT'li hastalarda RPLND tedavisini nadir durumlarda üçüncü seçenek olarak ve çok

özel ve kişisel nedenler ile diğer tedaviler hasta tarafından ret edilirse önermektedir.

Retroperitoneal Lenf Nodu Diseksiyonu (RPLND)

Uygun şekilde yapılmış sinir koruyucu RPLND sonrası retroperitoneal bölgede nüks gelişiminin nadir olması ve buna bağlı takipte tekrarlayan BT ihtiyacının az olması beklenir. Sinir koruyucu RPLND sonrasında nüks oranı çok düşük (%2'den az), ejakülasyon bozuklukları veya diğer ciddi yan etkilerin görülme oranı da oldukça azdır (25,26). RPLND sonrası takip, orşiektomi sonrası izlem ile takibe göre, batin BT incelemelerine ihtiyacın azalması nedeniyle çok daha kolay ve ucuzdur (27). Cerrahi tedavinin bu avantajlarının yanında dezavantajları da vardır. RPLND ve bir kür BEP tedavisinin karşılaştırıldığında 2 yıllık hastaliksız sağ kalım oranı kemoterapi almış grupta %99,41 cerrahi grubunda ise %92,37 bulunmuştur (28). Cerrahi tedavinin riskleri ve tecrübeli merkezlerde uygulanması gerektiği tedavi stratejisi düzenlenirken göz önünde bulundurulmalıdır. Risk faktörlerine göre düzenlenmemiş hastalarda nüks oranları açısından bir kür adjuvan BEP tedavisi RPLND'dan üstün olduğu bildirilmiştir (28). Sonuç olarak KE1 NSGHT'lü hastalarda sinir koruyucu RPLND tedavisi kısıtlı durumlarda önerilmektedir. RPLND sonrası önerilen takip protokolü Tablo III'de özetlenmiştir.

Yüksek (ısrarlı) serum tümör belirleyicileriyle birlikte olan KE1S

Orşiektomi sonrası serum tümör belirleyicileri, AFP ve hCG için beklenen yarılanma

sürelerine uygun olarak düşüp düşmedikleri netleşene değin yakından takip edilmelidir. Orşiektomi sonrası tümör belirleyicilerinin düzeyinin yükselmesi hastada artık hastalık olduğunu gösterir. Bu hastalara RPLND yapılması durumunda %87'sinde retroperitonda patolojik lenf düğümleri görülür (43). AFP veya hCG konsantrasyonları RPLND sonrası yükselir veya süren seyrederse bu hastalarda kemoterapi göz önünde bulundurulmalıdır. Çünkü bu hastalar artmış relaps ve azalmış hastalığa özgü survey ile ilişkilidir. American Society of Clinical Oncology (ASCO) serum tümör belirteç ölçümünü evreden bağımsız olarak tüm NSGHT'li hastalarda önermektedir (30). Definitif tedavi sonrası ilk yılda 1-2 ayda bir, ikinci yılda 2-4 ayda bir, üçüncü ve dördüncü yıllarda 3-6 ayda bir, beşinci yılda 6 ayda bir ve daha sonra yılda bir önermektedir. Ayrıca tedavi sonrası takibin 10 yıla tamamlanmasını da önermektedir. EAU NSGHT'lü vakaların yaklaşık yarısında serum tümör belirteçleri yükselmediğinden dolayı KE1'li hastaların 2. yıldan sonraki takiplerinde tümör belirteçlerinin bakılma sıklığının da yılda 2'den 1'e düşürmüştür.

Sonuç

KE1 NSGHT'li hastaların yönetimi multidisipliner takım çalışmasını ve bir çok klinik senaryoyu göz önünde bulundurmaya gerektiren kompleks bir prosedürdür. Yeni bulgular ışığında tedavi protokolleri sürekli güncellenmekte ve bu işin en önemli kısmını takip protokollerinde bir konsensusun geliştirilmesi oluşturmaktadır. Maliyet analizleri göz önünde bulundurularak riske göre tedavi stratejilerinin geliştirilmesi tedavi sonrası takip protokollerinin standardize edilmesi en önemli aşamayı oluşturmaktadır. Abdominopelvik BT gibi tetkiklerin uzun dönem takiplerde sekonder malignitelere yol açma olasılıklarının anlaşılması dikkatleri takip protokollerindeki görüntüleme yöntemlerinin sıklığı üzerine yönlendirmiştir. Ayrıca kemoterapi sonrası görülebilen uzun ve kısa dönem yan etkiler iki kür BEP yerine tek kür BEP kemoterapisini kullanımını gündeme getirmiştir.

Kaynaklar

1. Bosl GJ, Motzer RJ. Testicular germ-cell cancer. *N Engl J Med* 1997;337:242-253.
2. Albers P, Siener R, Kliesch S, et al. Risk factors for relapse in clinical stage I nonseminomatous testicular germ cell tumors: results of the German Testicular Cancer Study Group trial. *J Clin Oncol* 2003;21:1505-12.
3. Read G, Stenning SP, Cullen MH, et al. Medical Research Council prospective study of surveillance for stage I testicular teratoma. Medical Research Council Testicular Tumors Working Party. *J Clin Oncol* 1992;10:1762-8.
4. Heidenreich A, Schenkman NS, Sesterhenn IA, et al. Immunohistochemical expression of Ki-67 to predict lymph node involvement in clinical stage I nonseminomatous germ cell tumors. *J Urol* 1997;158:620-5.
5. 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;2(8554):294-8.
6. 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;83(1):76-82.
7. 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;63(3):556-61.
8. Zuniga A, Kakiashvili D, Jewett MA. Surveillance in stage I nonseminomatous germ cell tumours of the testis. *BJU Int* 2009;104(9 Pt B):1351-6.
9. Gordon JR, Graham MM, Sally PS, et al. Randomized trial of two or five computed tomography scans in the surveillance of patients with stage 1 non-seminomatous germ cell tumors of the testis. *J Clin Oncol* 2007;25:1310-1315.
10. 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;14(4):1106-13.
11. 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;148(5):1453-6.
12. Studer UE, Fey MF, 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.
13. 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;161(4):1148-52.
14. Pont J, Albrecht W, Postner G, et al. Adjuvant chemotherapy for high-risk clinical stage I nonseminomatous testicular germ cell cancer: long-term results of a prospective trial. *J Clin Oncol* 1996;14(2):441-8.
15. Chevreaux 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;46(2):209-14.
16. 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;165(2):441-4.
17. 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;3(1):86-93.
18. 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;25(11):1310-5.
19. Klepp O, Dahl O, Flodgren P et al. Riskadapted treatment of clinical stage 1 non-seminoma testis cancer. *Eur J Cancer* 1997;33(7):1038-44.
20. 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.
21. Maroto P, García del Muro X, Aparicio J, et al. Multicentre risk-adapted management for stage I nonseminomatous germ cell tumours. *Ann Oncol* 2005;16(12):1915-20.
22. 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;21(9):1858-63.
23. 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;27(13):2122-8.
24. Schmoll HJ, Jordan K, Huddart R, et al. Testicular non-seminoma: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology* 2010;5:v147-v154.
25. 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;31A(10):1599-604.
26. Richie JP, Kantoff PW. Is adjuvant chemotherapy necessary for patients with stage B1 testicular cancer? *J Clin Oncol* 1991;9(8):1393-6.
27. Foster RS, Roth BJ. Clinical stage I nonseminoma: surgery versus surveillance. *Semin Oncol* 1998;25(2):145-53.
28. Albers P, Siener R, Krega 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;26(18):2966-72.
29. 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
30. Gilligan TD, Hayes FD, Seindenfeld J, Temin S. ASCO clinical practice guideline on uses of serum tumor markers in adult males with germ cell tumors. *Journal of Oncology Practice* 2010;6(4):199-202.