

LÉČEBNÉ POSTUPY U NEPOKROČILÝCH TESTIKULÁRNÍCH GERMINÁLNÍCH NÁDORŮ NESEMINOMOVÉHO TYPU

THERAPEUTIC APPROACHES FOR EARLY STAGE NONSEMINOMATOUS GERM CELL TESTICULAR TUMORS

ABRAHÁMOVÁ J.

FAKULTNÍ THOMAYEROVA NEMOCNICE, PRAHA

Souhrn

Autorka se zabývá současnými léčebnými postupy u nepokročilých testikulárních germinálních nádorů ne seminomového typu včetně preinvasivního CIS (carcinomu in situ). Všechna doporučení vycházejí z „European Association of Urology Guidelines 2007“ a z mezinárodně uznávaných rizikových kritérií. Při dodržení všech pravidel jsou nepokročilé testikulární germinální nádory ne seminomového typu prakticky zcela vyléčitelné (< 95 %)

Klíčová slova: testikulární germinální nádory, klinické stádium I, ne seminomy, angioinvasze

Summary

The author deals with current therapeutical approaches for early stage nonseminomatous germ cell testicular tumours, including preinvasive stage CIS (carcinoma in situ). All presented recommendation results from „European Association of Urology Guidelines – 2007“ and are based on respected risk factors of the disease progression. When all recommended approaches are kept, then most of these patients are fully curable (<95).

Keywords: testicular cancer, clinical stage I, germ cells, nonseminoma, angioinvasion

1. Preinvasivní CIS (TIN)

Řada studií se zabývá otázkou vhodnosti biopsie druhostranného, dosud nádorem nepostíženého, varlete. Přibližně 5 % nemocných s testikulárními germinálními nádory (TGN) má již v druhém varletu vytvořen CIS (TIN), z něhož se nakonec cca v 70% případů vyvine invazivní testikulární germinální nádor (Skakebak et al., 1982). Provedení biopsie je provázeno komplikacemi, jako je bolest, hematom a snížení sérových hodnot testosteronu (Manning et al., 1998).

V případě zjištěného TIN obvykle následuje ozáření hemis-krota dávkou 20 Gy (frakce po 2 Gy). Po této léčbě však následuje vymizení exokrinní i endokrinní funkce varlete (Petersen et al., 2002).

Kontralaterální testikulární biopsie se v některých zemích provádí rutinně. Nízká incidence TIN, nízká incidence metachronní nádorové bilaterality (cca 2,5-5 %) a nezanedbatelná morbidita následující po biopsii a po radioterapii, činí doporučení k biopsii velmi kontroverzním (Dieckmann et al., 1996, Harland et al., 1998). Podle Doporučení Evropské urologické společnosti (European Association of Urology Guidelines 2007) by se biopsie kontralaterálního varlete měla nabídnout všem pacientům, kteří se radí do skupin vysokého rizika. Jsou to nemocní s objemem varlete do 12 ml, dále s anamnézou kryptorchizmu a s věkem do 30 let.

Tam, kde je sice zjištěn CIS, ale nemocný ještě plánuje

v budoucnu koncepci, radioterapie není vhodná. V těchto případech se uplatňuje taktika zvýšeného dohledu a léčba spočívající v totální nebo parciální orchiektomii. Radioterapie se může provést později.

V každém případě, při zjištěném TIN, je radioterapie metodou volby. Je-li provedena, následuje infertilita a poškození funkce Leydigových buněk neschopných produkovat testosteron. Tento stav vyžaduje dlouhodobou (celoživotní) substituční hormonální léčbu (De Santis et al., 1999, Jacobsen et al., 2002). Před plánovanou radioterapií zjištěného TIN je třeba nemocnému nabídnout též kryoprezervaci spermatu.

2. Germinální nádory ne seminomového typu (GNNST) – klinické stádium I

Všechna následující doporučení vycházející z nejnovějších „European Association of Urology Guidelines 2007“.

Testikulární germinální nádory ne seminomového typu (GNNST) znamenaly v době před érou kombinované léčby s cisplatinou naléhavé ohrožení života nemocných. Zatímco dříve přežívala méně než jedna třetina pacientů trpících těmito zhoubnými novotvarami, dnes se vyléčí podle našich zkušeností 90 % nemocných. Některá pracoviště udávají celkové procento trvalého přežití 90–95 %. Tak se testikulární GNNST stávají modelem kurabilního zhoubného nádoru dospělých. Zlepšené výsledky dlouhodobého přežití a vylé-

čení nemocných jsou způsobeny pokroky v diagnostice jak rentgenologické – CT, USG (Abrahámová et al., 2008), tak biochemické (markery), což vede k upřesnění stagingu (Abrahámová, 1981, 2003, 2007). Přínos chirurgie v podobě retroperitoneálních lymfadenektomií, jak radikálních, tak zejména modifikovaných a v podobě cytoredukčních výkonů po intenzivní chemoterapii je nesporný. Byla to však především kombinovaná chemoterapie na bázi cisplatinu (a posléze karboplatiny), která způsobila rozhodný obrat v prognóze a léčebných výsledcích diseminovaného onemocnění.

Pod klinický pojem testikulární GNNST se řadí nádory jako embryonální karcinom, teratom, nádor ze žlutkového vaku, choriokarcinom, které mohou existovat v čisté podobě, nebo se mohou navzájem kombinovat (viz. kap. patologie). Vzhledem k tomu, že se dosud nenalezly léčebné způsoby specifické pro určitou nádorovou jednotku, léčebné způsoby jsou skupinové a klinické hodnocení se provádí souhrnně.

Klinické stádium I znamená, že nádor je omezený pouze na varle a žádnu, v současnosti doporučovanou, diagnostickou metodou nejsou zjistitelné lymfogenní ani hematogenní metastázy. Nejstarší léčebnou metodou je radioterapie. V šedesátých letech se objevily příznivé zprávy o radikální a posléze modifikované retroperitoneální lymfadenektomii. S rozvojem kombinované chemoterapie a úspěchy v léčbě diseminovaného onemocnění se projevila snaha mnohých kliniků uplatňovat u počátečního stádia konzervativnější, co nejméně poškozující režim. Tyto snahy vedly k vypracování taktiky zvýšeného dohledu („wait and watch“). Tento nesporně šetrný způsob péče však sebou nese poměrně velké nebezpečí relapsů, a proto se v indikovaných případech uplatňuje profylaktická adjuvantní chemoterapie.

2.1 Zhodnocení míry rizika

Pro správné klinické rozhodnutí o následující léčbě je nutné, aby patologický nálezh obsahoval dvě důležité informace: **1. Musí být přítomno jasné odlišení seminomu od nádoru neseminomového typu. Přehlédnutí prognostiky závažných nálezů může mít pro nemocného dalekosáhlé nepříznivé důsledky. 2. Musí být přítomno jasné vyjádření, zda v nádoru je nebo není přítomna lymfovaskulární invaze.**

V řadě studií se zjistily vztahy mezi určitými morfologickými znaky orchiektomického materiálu a četností recidiv u NSGCT léčených retroperitoneální lymfadenektomií (RPLND), nebo u nemocných, kteří se podrobili taktice „wait and watch“ (Krege et al., 2001, Alexandre et al., 2001).

Nejvýznamnějším prediktivním faktorem pro možnou předpověď recidivy je **vaskulární invaze** (Klepp et al., 1990, 1997, Freedmann et al., 1987, Heidenreich et al., 1998). K relapsu dochází asi u 47% nemocných, u kterých byla zjištěna vaskulární invaze a pouze u 15–20% pacientů bez vaskulární invaze.

Pro definici skupiny s vysokým rizikem má zřejmě význam vysoký proliferační index měřený jako více než 70% **MIB 1**. Dále je to nesporně **přítomnost buněk embryonálního karcinomu** ve více než 50% (Albers et al., 2003).

Nepřítomnost vaskulární invaze má negativní prediktivní hodnotu v 77%, dovoluje tedy „surveillance“ u nemocných nízkého rizika. Současný výskyt nízkého proliferačního

skóre MIB 1 (méně než 70%) zvyšuje negativní prediktivní hodnotu na 87%. Naproti tomu přítomnost vaskulární invaze má pozitivní prediktivní hodnotu pro přítomnost okultních metastáz v 53%.

Kombinace přítomnosti vaskulární invaze s vysokým proliferačním skóre a s více než 50% přítomností struktur embryonálního karcinomu, zvyšuje riziko nemocného z přítomnosti okultních metastáz na 64% (vysoké riziko).

Podle evropských doporučení je třeba nemocné stratifikovat podle uvedených rizikových faktorů a podle těchto kritérií i vybrat vhodnou léčbu (Gilligan, 2005).

V současné době je ve většině evropských zemí uplatňována buď taktika zvýšeného dohledu, nebo adjuvantní chemoterapie. Na mnoha pracovištích v USA se autoři kloní k provádění modifikované RPLND. Donedávna existovala ještě pracoviště, která indikovala i u GNNST prvního klinického stadia radioterapii.

2.2 Radioterapie

Ozařování je nejstarší léčebnou metodou používanou v léčbě testikulárních GNNST. Dlouhodobé přežití, a to 80–95% nebo 90–95% u prvního stádia uvádí většina autorů. Výsledky byly nepochybně závislé na přesnosti stagingu, rozsahu primárního nádoru a na použité radiační technice. V šedesátých a sedmdesátých letech se ozařování GNNST na většině pracovišť provádělo megavoltáží, velkoobjemovou technikou, shodnou s technikou uplatňovanou u seminomů. Vzhledem k tomu, že GNNST jsou nádory s omezenou radiosenzitivitou, celková dávka byla vyšší než u seminomů a pohybovala se většinou v rozmezí 4000–4500–5000 cGy v 5–6 týdnech.

Radiační metoda, ač velmi dobře propracovaná a v současnosti již všeobecně dostupná, má u GNNST svá úskalí (Abrahámová et al., 1983, Raghavan, 1985).

1. GNNST jsou nádory s omezenou radiosenzitivitou a proto aplikovaná dávka 4000–4500 cGy na velký objem břicha přináší nebezpečí postradiačních komplikací časných i pozdních. Je to především myelosuprese, která může nepříznivě ovlivnit nezbytnou chemoterapii v případě relapsu. Radiační enteritidy časně a zejména pozdní nejsou výjimkou.

2. Nelze přehlížet kancerogenní efekt. Vzhledem k mladému věku nemocných a vysoké kurabilitě choroby je nanejvýš pravděpodobné, že takto léčení a vyléčení nemocní by se možného nádoru, způsobeného v tomto případě radiací, dožili.

3. Ozařením retroperitonea jsou ztiženy pozdější podmínky k možnému eventuálnímu chirurgickému výkonu v retroperitoneu.

4. Gonádová dávka, kterou pacient obdrží během ozařovací série, i když ponechané varle neleží v přímém svazku záření, není pravděpodobně bezvýznamná a nutno počítat s oligospermii či azospermii u části takto léčených nemocných.

5. Při nehomogenitě nádorové populace u GNNST nutno počítat s tím, že pro některé buněčné klony nebude aplikovaná dávka dávkou tumoricidní.

Z výše uvedených důvodů bylo na většině pracovišť od operačního ozařování, jako rutinní léčebné metody klinického stádia I, upuštěno. Podle evropských doporučení je nutné tuto léčbu pokládat za opsolentní a kontraindikovanou.

2.3 Lymfadenektomie (RPLND)

O retroperitoneální lymfadenektomii (RPLND) jako léčebné metodě klinického stádia I se v posledních 20–25 letech velmi diskutuje. V r. 1959 uvedli Paton et al. studii 125 nemocných, u kterých zjistili při transabdominální RPLA v retroperitoneu metastázy embryonálního karcinomu s event. příměsí teratomových struktur. U těchto nemocných autoři popsali dlouhodobé přežití v 65 % oproti 13 % pacientů přežívajících po léčbě radiací. Je vysoce pravděpodobné, že tehdy nešlo jen o klinické stádium I (z hlediska dnešního stagingu). Toto sdělení bylo popudem pro provádění radikálních RPLND v širším měřítku. Po další desetiletí léčili klinici na většině amerických pracovišť nemocné stádia I právě tímto způsobem, zatímco na evropských pracovištích se nemocní s tímž nádorovým rozsahem léčili radiací. Výsledky obou léčebných způsobů byly srovnatelné. U radiace se udávalo 90–95 % úspěšnosti a u RPLA 95–98 %. Je zřejmé, že výkon, jakým je radikální RPLA, je náročný na zručnost chirurga a vybavení pracoviště a je tedy vyhrazen pro vrcholové pracoviště.

Současný staging nese sebou 10–15 % chyb v nerozpoznání subklinických retroperitoneálních metastáz (Pizzocoro et al., 1985, Foster et al., 1998). RPLND odstraňuje tuto chybu, neboť při tomto výkonu provádí chirurg vlastně staging a dělí nemocné na nemocné patologického stádia I a nemocné s mikroskopickým metastatickým nálezem, kteří jsou dále léčeni způsobem, jak je obvyklé u II. klinického stádia. Odstranění retroperitoneálních metastáz může mít i kurativní efekt v případě, že vzdálené metastázy nejsou dosud založeny.

Rozvoj kombinované chemoterapie na bázi cisplatiny a její léčebné úspěchy u diseminovaného onemocnění GNNST vedl k logické úvaze, že by bylo možné léčit nemocné stádia I pouhou orchiektomií a případné relapsy léčit, až když vzniknou. Tím by se pacienti s iniciálním onemocněním vyhnuli rozsáhlému operačnímu výkonu a jeho hlavní komplikaci – ztrátě ejakulace. Navíc RPLND nemůže zabránit plicním relapsům (nebezpečí je 5–10 %) nebo jiným hematogenním metastázám. Proto byla vypracována taktika zvýšeného dohledu.

Modifikovaná lymfadenektomie jako rutinní léčebná metoda stádia I má v současné době své zastánce zejména v USA, kde se s úspěchem provádí. Stejně jako radikální RPLND je i modifikovaná lymfadenektomie výkonem pro zkušeného zručného odborníka. Vzhledem k nutnosti zvláště pečlivé pooperační biopsie vyžaduje také zručného patologa.

2.4 Taktika zvýšeného dohledu (“surveillance“, “wait and watch“)

Taktika zvýšeného dohledu znamená, že nemocní po orchiektomii zařazení na základě podrobných vyšetření do klinického stádia I, se nepodrobují další léčbě, ale jsou velice pečlivě programově sledováni. Tuto taktiku začali uplatňovat kolem r. 1979 pracovníci sedmi světových pracovišť. Do studie zařadili nemocné, kteří splňovali několik podmínek:

1. primární nádor neprorůstal do semenného provazce nebo paratestikulárních tkání,
2. hodnoty sérových markerů nebyly zvýšeny,
3. nemocní neměli v předchorobí žádný neadekvátní skrotální výkon.

Důležitým faktorem byla disciplinovanost nemocných a ochota podrobit se pravidelným kontrolám, které zname-

naly měsíční návštěvu lékaře s jeho pečlivým vyšetřením. V uvedeném souboru všech sedmi pracovišť bylo 195 nemocných. Autoři pozorovali relaps u 43 z nich, tj. ve 22 %. Nejčastější lokalizací relapsu bylo retroperitoneum (Raghuvaran, 1985).

Léčebnou strategii zvýšeného dohledu zkoumalo i několik pozdějších studií (Read et al., 1993, Sogani et al., 1998). Přibližně u 30 % nemocných dojde k recidivě. Je důležité vědět, že 80 % z uvedených relapsů se diagnostikuje během prvních 12 měsíců, 12 % během druhého roku sledování, 6 % ve třetím roce a kolem 1 % ještě ve čtvrtém a pátém roce od diagnózy. Kolem 60 % relapsů se zjišťuje v retroperitoneu. U nemocných se zjištěnými relapsy jsou asi ve 35 % normální sérové hodnoty nádorových markerů. I přes velice přísné sledování, 11 % relapsů se prezentuje jako velkoobjemová choroba (Colls et al., 1999, Spermon et al., 2002, Hendry et al., 2000, Lowe et al., 1993).

Uvedená data znamenají, že 70 % pacientů prvního klinického stádia, u nichž během sledování nedojde k relapsu, se vyhne závažnému chirurgickému výkonu (RPLND), nebo náročné chemoterapii na podkladě cisplatin.

Taktika zvýšeného dohledu však má své nedostatky:

- 1) Nutnost dodržovat program náročného sledování, k němuž musí být nemocný vysoce motivován.
- 2) V případě relapsu je třeba k další léčbě aplikovat 3–5 cyklů chemoterapie, zatímco na počátku léčby v adjuvanci se považují za dostatečné 2–3 cykly.
- 3) Pacient je vystaven značné nejistotě, což může snížit kvalitu jeho života.

Při zvažování taktiky zvýšeného dohledu jako léčebné alternativy, je třeba s těmito fakty počítat (Divrik et al., 2006). Podle evropských doporučení je tato taktika vyhrazena jen nemocným schopným dodržet program intenzivního sledování a jen na vybraná pracoviště, která vládou velkými zkušenostmi s léčbou TGN a která jsou dobře personálně, přístrojově i prostorově vybavena (Kildahl-Andersen et al., 2005, Howard et al., 2005).

Je jasné, že návrh této léčebné modality musí vycházet ze zralé úvahy, ve které hrají roli prediktivní faktory. **Podle současných doporučení se surveillance pokládá za vhodný postup jen u nemocných, u nichž nebyla v orchiektomickém preparátu zachycena vaskulární invaze, ani struktury embryonálního karcinomu a proliferací skóre nebylo vysoké.**

2.5 Adjuvantní chemoterapie

Vzhledem k vysokému procentu relapsů v souborech pouze sledovaných pacientů vystoupila do popředí možnost adjuvantní kombinované chemoterapie na bázi cisplatiny. Jestliže její aplikací lze u diseminovaných případů dosáhnout více než 80 % kompletních remisí, je jen logické, že táž léčba musí mít shodné účinky i na mikrometastázy. Zvýšené nebezpečí vzniku relapsů mají nemocní s vytypovanými prognosticky nepříznivými znaky a tito nemocní jsou kandidáty pro adjuvantní profylaktickou kombinovanou chemoterapii. Nejčastěji se podávají 2–3 cykly kombinace BEP. V souvislosti s adjuvantní chemoterapií vyvstává několik znepokojujících otázek. Proti podávání adjuvantní chemoterapie s prognosticky

nepříznivými znaky stojí argument, že ne všichni tito nemocní relabují a dále, že mohou relabovat i nemocní bez těchto znaků. Proti návrhu podávat adjuvantní chemoterapii uvedeným pacientům stádia I stojí argument, že u nemocných, kteří nerelabují, by byla tato léčba zbytečná. Je nanejvýš pravděpodobné, že kombinovaná chemoterapie, jejíž relativně značná toxicita je známá, se projeví i účinky pozdními.

Přesto však je možné u pacientů vybraných k adjuvantní chemoterapii snížit riziko relapsu z 50% na méně než 5% (Bohlen et al., 1999, 2004, Oliver et al., 1993).

Výhodou adjuvantní chemoterapie je zklidnění nemocného, který má uspokojivý pocit z léčby a péče lékaře. Je tak zbavován psychického napětí z očekávané možné recidivy.

Nespornou výhodou chemoterapie je její systémové působení, oproti operačnímu výkonu, který zasahuje pouze v retroperitoneu. Adjuvantní chemoterapie si klade za cíl zničení možných okultních metastáz či kryptogenních nádorových buněk všude v organizmu.

Na druhé straně je chemoterapie spojená s nepříznivými účinky vyplývajícími z expozice mladých pacientů cytostatikům, která vyvolávají toxické účinky časně i pozdní. Patří

k nim alopecie, myelosuprese, nefrotoxicita, neurotoxicita, ototoxicita, případně pneumotoxicita, nepříznivý účinek na kardiovaskulární aparát. Aplikace etoposidu je asociována s vyšším výskytem leukémie. Kancerogenní pozdní účinek je třeba vždy brát v potaz (Bridges et al., 2007). Je třeba počítat i s možností další infertility pro vyvolanou oligo-až azoospermii (Bohlen et al., 2001, Huddart et al., 2003, Siener et al., 2002).

Doporučuje se nabídnout nemocným vždy před plánovanou adjuvantní chemoterapií možnost kryopresevace spermatu.

2.6 Persistující zvýšené hodnoty nádorových markerů (stadium I. S)

Obligatorní nádorové markery v séru (AFP, HCG) je nutné dlouhodobě pravidelně sledovat.

Zvýšené nádorové markery po orchiektomii znamenají reziduální chorobu. Je třeba pamatovat i na druhostranné varle, a to pečlivě sledovat (USG, palpce).

O nemocných stadia I.S se hojně diskutuje. Doporučuje se aplikace 3 cyklů kombinované chemoterapie typu BEP (Saxman et al., 1996).

Doporučení (European Association of Urology Guidelines 2007)

Stadium I. A – Nízké riziko (pT1, žádný rizikový prediktivní faktor)

1. Jestliže nemocní jsou schopni dodržet intenzivní program zvýšeného dohledu na vybraném a vhodném pracovišti, může se nabídnout pacientům dlouhodobá surveillance trvající nejméně 5 let. Tento způsob je vhodný jen pro specializovaná pracoviště.
2. Primární adjuvantní chemoterapie nebo RPLND u nemocných nízkého rizika se navrhuje jedině tam, kde není možné (z jakéhokoliv důvodu) uplatnit taktiku wait and watch. Na evropských pracovištích se dává v těchto případech přednost chemoterapii.

Stadium I. B – Vysoké riziko (přítomnost rizikových prediktivních faktorů, pT2-pT4).

1. V úvahu přichází adjuvantní chemoterapie, 2–3 cykly kombinace BEP
2. Taktika zvýšeného dohledu nebo RPLND připadá v úvahu jen tam, kde nemocný chemoterapii odmítne.

Literatura

1. Abrahámová, J. Germinální nádory varlat. Referátový výběr, 2007, roč. 1, č. 24, s. 3–26.
2. Abrahámová, J. Nádory varlat. Postgraduální medicína, 2003, roč. 6, č. 5, s. 599–615.
3. Abrahámová J., Povýšil C., Dušek L. a kol. Nádory varlat, Grada, Praha 2008.
4. Albers, P. Management of stage I testis cancer. European Urology, 2007, 51 (1), p. 34–43.
5. Albers, P., Ulbright, (TM), Albers, J. et al. Tumor proliferative activity is predictive of pathological stage in clinical stage A nonseminomatous testicular germ cell tumors. J. Urol., 1996, 155, p. 579–586.
6. 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 tumors: results of the German Testicular Cancer Study Group Trial. J. Clin. Oncol., 2003, 21, p. 1505–1512.
7. Albers, P., Siener, R., Kliesch, S. Risk factors for relapse in clinical stage I nonseminomatous testicular germ cell tumors: results of the German testicular cancer study trial. J. Clin. Oncol., 2003, 21, p. 1505–1512.
8. Alexandre, J., Fizazi, K., Mahe, C. et al. Stage I nonseminomatous germ-cell tumours of the testis: identification of a subgroup of patients with a very low of relapse. Eur. J. Cancer, 2001, 37, p. 576–582.
9. Bohlen, D., Borne, M., Sonntag, RW. et al. Long-term results following adjuvant chemotherapy in patients with clinical stage I testicular nonseminomatous malignant germ cell tumours with high risk factors. J. Clin. Urol., 1999, 161, p. 1148–1151.
10. Bohlen, D., Burkhard, FC., Mills, R. et al. Fertility and sexual function following orchietomy and 2 cycles of chemotherapy for stage I high risk nonseminomatous germ cell cancer. J. Urol., 2001, 165, p. 441–444.
11. Bridges, B., Hussain, A. Testicular germ cell tumors. Current Opinion in Oncology, 2007, 19 (3), p. 222–228.
12. 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. B. J. Urol. Int., 1999, 83, p. 76–82.
13. De Santis, M., Albrecht, W., Holtl, W., Pont, J. Impact of cytotoxic

- treatment on long-term fertility in patients with germ cell cancer. *Int. J. Cancer*, 1999, 83, 864–865.
14. Dieckmann, KP., Loy, V. Prevalence of contralateral testicular intraepithelial neoplasia in patients with testicular germ cell neoplasms. *J. Clin. Oncol.*, 1996, 14, p. 3126–3132.
 15. Divrik, RT., Akdoan, B., Ozen, H. et al. Outcomes of surveillance protocol of clinical stage I nonseminomatous germ cell tumors-is shift to risk adapted policy justified? *Journal of Urology*, 2006, 176 (4 Pt. 1), p. 1424–1429.
 16. European Association of Urology Guidelines, 2007.
 17. Foster, RS., Roth, BJ., Clinical stage I nonseminoma: surgery versus surveillance. *Semin. Oncol.*, 1998, 25, p. 145–153.
 18. Freedman, LS., Parkinson, MC., Jones, WG. et al. Histopathology in the prediction of patients with stage I testicular teratoma treated by orchietomy alone. *Lancet*, 1987, ii, p. 294–298.
 19. Gilligan T. Changing management of clinical low-stage testicular cancer. *The scientific world journal*, 2005, 5, p. 852–867.
 20. Harland, SJ., Cook, PA., Fossa, SD. et al. Intratubular germ cell neoplasia of contralateral testis in testicular cancer: defining high risk group. *J. Urol.*, 1998, 160, p. 1353–1357.
 21. Heidenreich, A., Sesterhenn, IA., Mostofi, FK. et al. Prognostic risk factors that identify patients with clinical stage I nonseminomatous germ cell tumors at low risk and high risk for metastasis. *Cancer*, 1998, 83, p. 1002–1011.
 22. Hendry, WF., Norman, A., Nicholls, J. et al. Abdominal relapse in stage I nonseminomatous germ cell tumours of the testis managed by surveillance or with adjuvant chemotherapy. *BJU Int.*, 2000, 86, p. 89–93.
 23. Howard, GC., Conkey, DS., Peoples, S. et al. The management and outcome of patients with germ cell tumours treated in the Edinburgh Cancer Centre between 1988 and 2002. *Clinical Oncology (Royal College of Radiologists)*, 2005, 17 (6), p. 435–440.
 24. Huddart, RA., Norman, A., Shahidi, M. et al. Cardiovascular disease as a long-term complication of treatment for testicular cancer. *J. Clin. Oncol.*, 2003, 21, p. 1513–1523.
 25. Jacobsen, KD., Fossa, SD., Bjoro, TP. et al. Gonadal function and fertility in patients with bilateral testicular germ cell malignancy. *Eur. Urol.*, 2002, 42, p. 229–238.
 26. Kildahl-Andersen, A., Erke, MG., Sagstuen, H. et al. Patients with non-seminoma germ cell tumours treated in a minor oncology department: the importance of multi-institutional protocols and research collaboration. *Acta Oncologica*, 2005, 44 (6), p. 537–544.
 27. Klepp, O., Dahl, O., Flodgren, P. et al. Risk-adapted treatment of clinical stage I non-seminoma testis cancer. *Eur. J. Cancer*, 1997, 33, p. 1038–1044.
 28. Klepp, O., Olsson, AM., Henrikson, H. et al. Prognostic factors in clinical stage I nonseminomatous germ cell tumors of the testis: multivariate analysis of a prospective multicenter study. *J. Clin. Oncol.*, 1990, 8, p. 509–518.
 29. Krege, S., Kalund, G., Otto, T. et al. Phase II study: adjuvant single-agent carboplatin therapy for clinical stage I seminoma. *Eur. Urol.*, 1997, 31, 405–407.
 30. Lowe, BA. Surveillance versus nerve-sparing retroperitoneal lymphadenectomy in stage I germ cell tumors. *Urol. Klin. North. Am.*, 1993, 20, 75–83.
 31. Manning, M., Junnermann, KP., Alken, P. Decrease in testosterone blood concentration after testicular sperm extraction for intracytoplasmic sperm injection in azoospermic men. *Lancet*, 1998, 352, p. 37–43.
 32. Oliver, RTD., Raja, M., Ong, J. Gallagher, C. Pilot study to evaluate impact of a policy of adjuvant chemotherapy for high risk stage I malignant teratoma on overall relapse rate stage I cancer patients. *J. Urol.*, 1992, 148, p. 1453–1460.
 33. Petersen, P., 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, 20, p. 1537–1543.
 34. Pizzocaro, G., Salvioni, R., Zanoni, F. Unilateral lymphadenectomy in intraoperative stage I nonseminomatous testis cancer. *J. Urol.*, 1985, 134, p. 485–489.
 35. Raghavan, D. Orchietomy alone for stage I nonseminomatous germ-cell tumors. In Garnick, MB., (Eds.) *Genitourinary cancer*. Churchill Livingstone. New York, 1985.
 36. Read, G., Stenning, SP., Cullen, MH. et al. Medical Research Council prospective study of surveillance for stage I testicular teratoma. *J. Clin. Oncol.*, 1992, 10, p. 1762–1768.
 37. Saxman, SB., Nichols, CR., Foster, RS. et al. The management of patients with clinical stage I nonseminomatous testicular tumors and persistently elevated serologic markers. *J. Urol.*, 1996, 155, 587–589.
 38. Siener, R., Albers P., Kliesch, S. et al. Fertility in patients with stage I non-seminomatous germ-cell tumors (NSGCT) analysis of the German prospective multicenter trial. *Proc. Am. Soc. Clin. Oncol.*, 2002, 21, (abstr. 752).
 39. Skakkebaek, NE., Berthelsen, JG., Muller, J. Carcinoma in situ of the undescended testis. *Urol. Clin. North. Am.*, 1982, 9, p. 377–385.
 40. Sogani, PC., Perrotti, M., Herr, HW. et al. Clinical stage I testis cancer: long-term outcome of patients on surveillance. *J. Urol.*, 1998, 159, p. 855–862.
 41. Spermon, JR., Roeleveld, TA., van der Popel, HG. et al. Comparison of surveillance and retroperitoneal lymph node dissection in stage I non-seminomatous germ cell tumors. *Urology*, 2002, 59, p. 923–929.
 42. Sweeney, CJ., Hermans, BP., Heilman, DK. et al. Results and outcome of retroperitoneal lymph node dissection for clinical stage I embryonal carcinoma-predominant testis cancer. *J. Clin. Oncol.*, 2000, 18, p. 358–362.

Korespondenční adresa:

prof. MUDr. Abrahámová Jitka Dr.Sc.
Fakultní Thomayerova nemocnice s poliklinikou, Vídeňská 800
140 59 Praha 4
e-mail: jitka.abrahamova@ftn.cz

Došlo / Submitted: 16. 5. 2008

Přijato / Accepted: 16. 5. 2008

Autoři deklarují, že v souvislosti s předmětem studie nemají žádné komerční zájmy.
The authors declare they have no potential conflicts of interest concerning drugs, products, or services used in the study.

Redakční rada potvrzuje, že rukopis práce splnil ICMJE kritéria pro publikace zasílané do biomedicínských časopisů.

The Editorial Board declares that the manuscript met the ICMJE „uniform requirements“ for biomedical papers.