

ADJUVANTNÍ LÉČBA U I. STÁDIA GERMINÁLNÍCH NÁDORŮ VARLAT

ADJUVANT TREATMENT FOR STAGE I OF TESTICULAR GERM CELL TUMOURS

LAKOMÝ R.¹, POPRACH A.¹, NĚMEČEK R.¹, VYSKOČIL J.¹, ONDROVÁ B.², KOCÁK I.¹, KOCÁKOVÁ I.¹, ŘEHÁK Z.³, VYZULA R.¹

¹KLINIKA KOMPLEXNÍ ONKOLOGICKÉ PÉČE, MASARYKŮV ONKOLOGICKÝ ÚSTAV, BRNO

²KLINIKA RADIAČNÍ ONKOLOGIE, MASARYKŮV ONKOLOGICKÝ ÚSTAV, BRNO

³ODDĚLENÍ NUKLEÁRNÍ MEDICÍNY, MASARYKŮV ONKOLOGICKÝ ÚSTAV, BRNO

Souhrn

Úvod: Germinální nádory varlat jsou nejčastější malignitou u mladých mužů. Pravděpodobnost vyléčení u časných stadií je více jak 95%. V případě I. klinického stádia je možno využít několik léčebných postupů. U seminomu můžeme použít adjuvantní radioterapii nebo adjuvantní chemoterapii s karboplatinou nebo sledování, u pacientů s neseminomy můžeme volit mezi adjuvantní chemoterapií, retroperitoneální disekcí uzlin (RPLND) nebo sledováním. **Metoda a výsledky:** Retrospektivně jsme vyhodnotili výsledky léčby pacientů I. klinického stádia s germinálními nádory varlat léčenými v Masarykově onkologickém ústavu od ledna 2000 do prosince 2004. Sledovali jsme vlastnosti nádoru (histologický podtyp, rizikové faktory relapsu), věk v době diagnózy, léčebnou strategii, pozdní toxicitu, počet relapsů atd.. I přes limitovaný počet pacientů – 55 (20 mužů se seminomy, 35 mužů s neseminomy) jsme potvrdili dominantní postavení adjuvantní radioterapie u seminomů (95%) a adjuvantní chemoterapie u neseminomů (97%). Medián follow-up u pacientů se seminomy byl 5,6 roku, u neseminomů 5,7 roku. Relaps onemocnění byl zjištěn ve dvou případech, a to u seminomů, vždy mimo ozařované pole. Jeden pacient ze souboru zemřel na duplicitní nádorové onemocnění – karcinom tlustého střeva, ostatní žijí. Akutní toxicita byla zvládnutelná, nebylo zaznamenáno žádné úmrtí, pozdní toxicita není závažná. **Závěr:** Počet vyléčených pacientů v našem souboru je velmi optimistický a toxicita léčby přijatelná. Použití karboplatiny u seminomů je stále diskutováno. Dostatečné informace o rizikových faktorech relapsu nám mohou pomoci k výběru optimální léčby.

Klíčová slova: nádory varlat, chemoterapie, radioterapie, relaps, rizikové faktory.

Summary

Background: Testicular germ cell tumors (TGCT) are the most frequent malignancy seen in young men. More than 95% of patients diagnosed with early stage TGCT are cured. In management of stage I seminoma there are several treatment options, including adjuvant radiotherapy, adjuvant chemotherapy with one cycle of carboplatin or surveillance. Patients with stage I nonseminoma are treated with adjuvant chemotherapy, with nerve sparing retroperitoneal lymph node dissection or surveillance being considered another treatment alternatives for stage I disease. **Methods and results:** Fifty five patients with stage I TGCT were diagnosed and treated in Masaryk Memorial Cancer Institute between January 2000 to December 2004. In a retrospective analysis, we reviewed treatment outcome and treatment strategy used in these patients. Patients characteristics also included histological subtype, risk status, age at the time of diagnosis, relapse rate, delayed toxicity, etc. Despite the small number of patients included in the analysis (55), there was observed a clear preference toward adjuvant radiotherapy in seminoma patients (95%) and adjuvant chemotherapy in nonseminoma patients (97%). During median follow up (5,6 years in seminoma group, 5,7 years in nonseminoma group) only two patients experienced relapse of disease in the seminoma group and none in the nonseminoma group. One patient died of metastatic colorectal cancer. Acute toxicity was acceptable, with no treatment related death. The long term side effects were not significant (no grade 3 or 4 toxicity). **Conclusion:** The achieved cure rates were high, with acceptable toxicity. The role of adjuvant chemotherapy with carboplatin in stage I seminoma remains controversial. Further management of TGCT should be guided by complete and correct assessment of known risk factors to ensure the potential for cure.

Key words: Testicular cancer, chemotherapy, radiotherapy, disease management, relapse, risk factors.

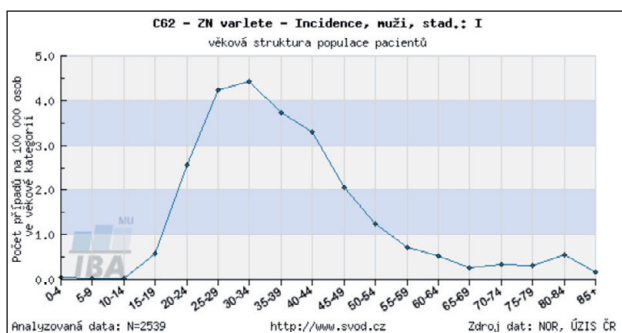
Úvod:

Zhoubné nádory varlat jsou nejčastější malignitou mladých mužů bílé rasy ve věkové skupině mezi 20–45 lety, graf č.1 [1]. Za posledních 20 let se jejich incidence u nás i celosvětově výrazně zvýšila, graf č.2 [1]. Díky intenzivním léčebným postupům se však z poměrně prognosticky nepříznivého nádorového onemocnění stalo onemocnění s vysokou kurabilitou. Nádory varlat dělíme na dvě skupiny a to nádory germinální (seminomy a neseminomy), které představují cca 95% všech nádorů varlat a nádory negerminální.

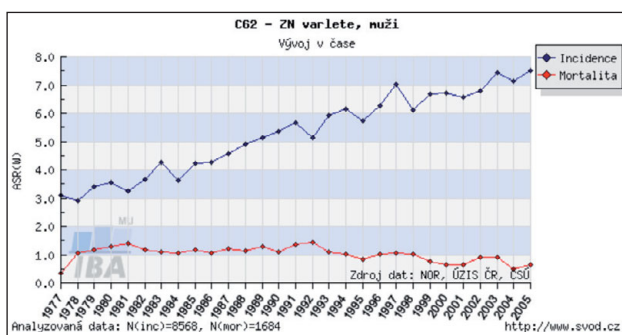
Léčba časných stádií germinálních nádorů varlat není

uzavřenou kapitolou a neustále se vyvíjí. Díky užíváním léčebným metodám se dnes daří u více jak 95% pacientů dosáhnout vyléčení. V posledních letech je hodně úsilí věnováno nejen zvýšení efektivity jednotlivých léčebných modalit, ale především snaze co nejvíce redukovat jejich akutní a především pozdní toxicitu. V případě adjuvantní radioterapie je trend zmenšovat velikost ozařovacího pole a dávku, v případě retroperitoneální lymfadenektomie (RPLND) používat modifikované operační postupy se zachováním ejakulace a u adjuvantní chemoterapie volit co nejmenší počet cyklů, aniž by tím byla snížena její účinnost.

Důraz je též kladen na stratifikaci pacientů do skupin dle známých prognostických faktorů a indikaci optimální léčebné metody nejen z hlediska účinnosti, ale i potenciální morbidity.



Graf č.1. – věková struktura pacientů s nádory varlat



Graf č.2. – incidence a mortalita v české populaci

Seminomy

Seminomy jsou nádory vysoce radio i chemosenzitivní. Rostou relativně pomalu, šíří se hematogenně a především lymfogenně.

V roce 2008 máme u seminomů I. klinického stádia po inguinální orchiektomii k dispozici 3 různé léčebné postupy a to adjuvantní radioterapii, adjuvantní chemoterapii s karboplatinou v monoterapii a sledování [2,4,5,29,30].

V případě sledování bylo dle studií zjištěno, že k relapsu po orchiektomii dochází u cca 18-20% pacientů. K uznávaným rizikovým faktorům relapsu dnes patří velikost nádoru > 4cm a invaze do rete testis. Pokud není přítomen žádný z těchto faktorů, pak je riziko relapsu relativně malé a to kolem 10%, v případě jednoho rizikového faktoru cca 15% a v případě obou faktorů cca 30% [6-8]. Většina (cca 70%) relapsů se objeví během prvních 2 let, vzácností ale nejsou ani pozdní relapsy. Optimální pro sledování je histologická jednotka spermatocytární seminom, který téměř nemetastazuje a tvoří cca 5% všech seminomů.

K nejužívanější léčebné metodě patří adjuvantní radioterapie. Během posledního desetiletí však nastaly změny i u této metody. Dříve standardně užívané ozařovací pole typu „hokejka“ bylo zmenšeno jen na oblast paraaortálních uzlin a celková dávka byla redukována na 20-25Gy. Vysoká účinnost radioterapie dle studií byla zachována, riziko relapsu v ilických uzlinách je pouze cca 2%. Předpokládá se, že bylo sníženo riziko pozdních nežádoucích účinků, ke kterým se řadí vyšší incidence kardiovaskulárních

onemocnění, sekundárních malignit a chronických gastrointestinálních potíží [4,17]. Pole typu hokejka je dnes určeno jen pro pacienty s porušenou lymfatickou drenáží v důsledku operace tříselné kýly, orchidopexe, po non-lege artis operaci skrotálním přístupem nebo jakékoliv jiné manipulaci - např. biopsie varlete před primární operací.

V posledních letech je hodně diskutovanou alternativou adjuvantní chemoterapie. Proběhla řada nerandomizovaných klinických studií s karboplatinou s nadějnými výsledky [9-14]. Dle klíčové randomizované klinické studie fáze III (EORTC 30982) srovnávající jeden cyklus karboplatiny (AUC 7) versus standardní adjuvantní radioterapie nebyla prokázána horší účinnost adjuvantní chemoterapie [15,16]. Dle publikovaných výsledků 6,5 letého sledování na ASCO 2008 bylo v rameni s chemoterapií po 5 letech 95% pacientů bez relapsu, v rameni s radioterapií 96%. Signifikantní rozdíl ve prospěch chemoterapie byl ale v počtu druhostranných metachronních nádorů varlat. V rameni s chemoterapií byly zaznamenány pouze 2 případy nádoru druhého varlete, kdežto v rameni s radioterapií to bylo 15 případů (p=0,03). Zvýšená předléčebná hladina FSH (>12iu/l) byla spojena s vyšším rizikem vzniku druhostranného nádoru varlete [16]. I přes výše uvedené pozitivní výsledky adjuvantní chemoterapie má tato alternativa skupinu odpůrců, kteří argumentují zatím nedostatečnými daty stran dlouhodobého follow-up z hlediska četnosti pozdních relapsů a pozdní toxicity.

Neseminomy

Po pojmem neseminomy je zahrnuto několik histologických podjednotek, jako embryonální karcinom, choriokarcinom, nádor ze žlutkového vaku a teratom. Tyto histologické varianty se mohou vyskytovat samostatně nebo v různých kombinacích. Na rozdíl od seminomů se neseminomy vyskytují u mladší mužů (cca o 1 dekádu), mají vyšší stupeň agresivity a větší tendenci k hematogenní diseminaci.

U stádia IS (pT1-4N0M0, S1-3 - pozitivita tumorózních markerů) je vysoce pravděpodobná okultní diseminace a jedinou metodou volby je chemoterapie (standardně 3 série v režimu BEP – Bleomycin, Etoposid, Cisplatin).

U klinického stádia IA (pT1N0M0,S0) a IB (pT2-4N0M0,S0) jsou po inguinální orchiektomii v dnešní době uznávány 3 možné postupy a to adjuvantní chemoterapie (2 série BEP), primární modifikovaná RPLND a u low-risk onemocnění (absence rizikových faktorů, viz. níže) i sledování [2,3,5,29,30].

Dle proběhlých klinických studií byly vytipovány rizikové faktory relapsu onemocnění a jejich přítomnost či absence by nám měly napomoci ke správnému rozhodnutí o léčebné strategii. K nejvýznamnějším rizikovým faktorům patří přítomnost lymfovaskulární invaze a predominance (>50%) embryonálního karcinomu. Pokud není přítomen ani jeden rizikový faktor, pak se jedná o onemocnění s nízkým rizikem relapsu - cca 20% a zde metodou volby může být též pečlivé sledování pacienta. Pokud je přítomen pouze jeden rizikový faktor, riziko relapsu se zvyšuje na 30-50%, při současném výskytu obou rizikových faktorů je pak riziko relapsu poměrně vysoké a to mezi 50-90% [18-22]. U skupin pacientů se středním a vyšším rizikem relap-

su není taktika zvýšeného dohledu (surveillance) obecně doporučována a je indikována modifikovaná RPLND nebo adjuvantní chemoterapie.

Modifikovaná RPLND má své zastánce především v USA, kde byla tato technika vypracována. Výhodou tohoto výkonu je snížení rizika relapsu na cca 5-10%, možnost přesnějšího stagingu a především odstranění chemoresistentního teratomu, který bývá příčinou pozdního relapsu [26,28]. K nevýhodám se řadí nutnost podstoupení poměrně rozsáhlého operačního výkonu, který je zatížen cca v 5% následným rizikem poruchy ejakulace, 2% rizikem tenkostěvné obstrukce a u přibližně 20% pacientů je třeba po provedené modifikované RPLND podat ještě adjuvantní chemoterapii, riziko relapsu se tak při kombinaci obou metod sníží na cca 1% [18]. RPLND pacienta navíc neochrání před možnou hematogenní diseminací do plic či jiných orgánů.

Adjuvantní chemoterapie je naopak preferována v Evropě. Standardně u stádia IA, IB používáme 2 série chemoterapie v režimu BEP (Bleomycin, Etoposid, Cisplatina). Dle studií je při tomto postupu riziko relapsu sníženo na cca 2-3% [21, 23-25]. Odpůrci naopak argumentují selháním chemoterapie u teratomů, ale především možnými pozdními nežádoucími účinky, jejichž klinický význam je v případě 2 sérií diskutabilní, ale ne zcela zanedbatelný. Významnější riziko závažných pozdních nežádoucích účinků jako sekundární malignity (AML – akutní myeloidní leukémie) [17], vyšší incidence kardiovaskulárních onemocnění [27], periferní neuropatie, ototoxicity, poklesu plicní difuze a glomerulární filtrace je pozorováno po třech a více sériích chemoterapie.

Soubor pacientů a metody:

V Masarykově onkologickém ústavu se léčbou testikulárních nádorů všech stádií zabýváme mnoho let. Se záměrem srovnání našich léčebných výsledků s daty jiných center jsme přistoupili k retrospektivnímu zhodnocení souboru pacientů klinického stadia I léčených v MOU od 1.1.2000 do 31.12.2004.

Daný soubor o 55 pacientech jsme rozdělili na 2 základní podsoubory – seminomy a neseminomy. Tyto jsme pak podrobili analýze z několika hledisek jako je věk v době diagnózy, stadium onemocnění, přítomnost rizikových faktorů relapsu, použité léčebné metody, jejich významné chronické nežádoucí účinky, četnost relapsů a jejich lokalizace, efektivita léčby relapsu a četnost metachronních nádorů varlat. Dle našich dat bylo v určeném 5-letém období v MOU léčeno 20 pacientů se seminomy a 35 pacientů s neseminomy, nejčastěji ve smíšené formě.

Seminomy – celkem 20 pacientů (36%), medián věku pacientů byl 38,5 roku, v rozmezí 29-64let. Ve stádiu IA bylo zařazeno 17 pacientů (85%), ve stádiu IB jen 3 pacienti (15%). Ani u jednoho pacienta nebyla patologií popsána invaze do rete testis a nádor větší 4cm.

Z použitých adjuvantních léčebných metod jednoznačně dominovala adjuvantní radioterapie – 19 pacientů (95%), z toho u 16 byla použita radioterapie paraaortálních uzlin v dávce 25,2Gy a ve 3 případech pole typu hokejka. Metoda sledování byla volbou pouze u 1 pacienta klinického stadia IA, adjuvantní chemoterapie nebyla použita vůbec,

viz. tabulka 1.1. Medián follow-up u tohoto souboru je k 31. říjnu 2008 – 5,6 roku, rozmezí 4,4-8,1 roku.

Počet zařazených pacientů	20 (36%)
Medián věku v době dg.	38,5 roku
Věkové rozmezí v době dg.	29-64 let
Stádium	
IA	17 (85%)
IB	3 (15%)
Rizikové faktory relapsu	
Invaze do rete testis	0
Primární nádor >4cm	0
Adjuvantní léčba	
Adjuvantní radioterapie	19 (95%)
- paraaortoální uzliny 25,2Gy	16
- paraaortální + ipsilaterální pánevní uzliny (hokejka) 25,2Gy	3
Adjuvantní chemoterapie	0
Sledování	1
Medián follow-up	5,6 roku
Rozmezí ve follow-up	4,4-8,1 roku

Tabulka 1.1. Seminomy – charakteristika souboru a použité adjuvantní metody

Neseminomy - celkem 35 pacientů (64%), medián věku v této skupině byl dle očekávání nižší a to 31 let, v rozmezí 17-55let.. V stádiu IA bylo 16 pacientů (46%), ve stádiu IB 14 pacientů (40%) a stádiu IS 5 pacientů (14%).

Z rizikových faktorů relapsu byla ve 4 případech popsána vaskulární invaze a u 28 (80%) přítomnost embryokarcinomu, jeho poměrné zastoupení ve smíšených tumorech nebylo patologií uváděno.

Z použitých adjuvantních metod byla v 34 případech (97%) volena standardní adjuvantní chemoterapie v režimu BEP. Primární modifikovaná RPLND byla použita u 1 pacienta (histologicky teratom varlete), pN0. Sledování nebylo indikováno u žádného pacienta, viz. tabulka 1.4.

Medián follow-up u tohoto souboru pacientů je k 31. říjnu 2008 – 5,7 roku, v rozmezí 4,2-8,1 roku.

Výsledky:

Seminomy

Relaps onemocnění byl zaznamenán ve 2 případech, vždy se jednalo o oblast mimo ozařované pole, 1x v mediastinu (21 měsíců od ukončené radioterapie) a 1x uzlinách kolem ilických cév v pánvi (za 24 měsíců od provedené radioterapie). Oba relapsy byly řešeny kurativní chemoterapií v režimu BEP s efektem trvalé celkové remise, viz. tabulka 1.2.

U žádného pacienta po radioterapii nebyly v dalším ambulantním sledování zaznamenány závažné pozdní nežá-

původní práce

docí účinky na zažívací trakt, urogenitální trakt či kardiovaskulární systém. Stran duplicitních nádorů se pouze u jednoho objevuje Ca prostaty, jehož vazba k prodělané léčbě je málo pravděpodobná.

Počet zařazených pacientů	35 (64%)
Medián věku v době dg.	31 let
Věkové rozmezí v době dg.	17-55 let
Stádium	
IA	16 (46%)
IB	14 (40%)
IS	5 (14%)
Rizikové faktory relapsu	
Vaskulární invaze	4 (11%)
Přítomnost embryokarcinomu	28 (80%)
Adjuvantní léčba	
Adjuvantní chemoterapie v režimu BEP	34 (97%)
Primární modifikovaná RPLND	1 (3%)
Sledování	0
Medián follow-up	5,7 roku
Rozmezí ve follow-up	4,2-8,1 roku

Tabulka 1.4. Neseminomy – charakteristika souboru a použité adjuvantní metody

Počet relapsů	2 (10%)
Místa relapsu	1x uzliny mediastina, 1x neozářené pánevní uzliny
Léčba relapsu	Kurativní chemoterapie BEP
Efekt léčby	V obou případech trvalá kompletní remise

Tabulka 1.2. Seminomy – relapsy a jejich léčba

Druhostranný nádor varlete byl během dispenzarizace zjištěn ve 3 případech (24, 22 a 36 měsíců od první diagnózy), ve 2 případech se jednalo o stádium IA, histologická jednotka seminom, po orchiektomii řešeno adjuvantní chemoterapií BEP. Jeden pacient byl diagnostikován ve stádiu IIA, histologicky seminom + embryoCa a po orchiektomii absolvoval kurativní chemoterapii BEP s efektem kompletní remise, ve které je dosud, viz. tabulka 1.3. Všichni pacienti v souboru dnes žijí.

Neseminomy

V souboru pacientů jsme nezaznamenali žádný relaps onemocnění.

Z akutních nežádoucích účinků dominovala především myelotoxicita, která byla dobře zvládnutelná, bez žádného toxického úmrtí. Z pozdních převažovala periferní polyneuropatie a to jen lehkého stupně, u 8 pacientů G1 a u 2 pacientů G2. Pouze u jednoho pacienta byla zjištěna lehká restriktivní plicní porucha v.s. po Bleomycinu. U žádného pacienta po adjuvantní chemoterapii se během sledování neobjevila sekundární malignita. Pouze u 1 (primárně léčený RPLND) byl zjištěn karcinom tlustého střeva, s odstupem 72 měsíců od primární diagnózy, bohužel již ve stadiu diseminace do jater. Tento pacient pak po roce od diagnózy duplicity i přes paliativní chemoterapii umírá.

Druhostranný nádor varlete byl zachycen pouze u 1 pacienta, ve stádiu IA, 66 měsíců od původní diagnózy., histologicky neseminom (embryoCa + teratom), pacient byl zajištěn adjuvantní chemoterapií 2xBEP a žije v kompletní remisi dodnes.

Kromě jednoho pacienta, který zemřel na duplicitní karcinom tračnicku, všichni žijí, bez známek aktivity onemocnění.

Počet pacientů	3
Stádia a histologie	Čas od dg. 1. tumoru
IA - seminom	24 měsíců
IA – seminom	22 měsíců
IIA – seminom + embryoCA	36 měsíců
Efekt léčby (chemoterapie BEP)	Celková remise ve všech případech

Tabulka 1.3. Seminomy – metachronní nádory varlat

Závěr:

Výše uvedené výsledky v podstatě korelují s výsledky center zabývajících se léčbou germinálních nádorů varlat. Nutno připustit, že naše hodnocení může být vzhledem k malému souboru zatíženo určitou chybou. Nedostatečné jsou informace týkající se retrospektivního hodnocení rizikových faktorů relapsu, protože tyto velmi často nebyly v daném období patology uváděny. Použité léčebné metody – dominantní adjuvantní radioterapie paraaortálních uzlin u seminomů (event. „hokejka“ v indikovaných případech) a adjuvantní chemoterapie u neseminomů odpovídají standardním léčebným postupům v daném období. Trendem moderní onkologie je zachovat vysokou účinnost adjuvantních léčebných metod a současně bez snížení efektivity redukovat riziko především pozdních a trvalých nežádoucích účinků léčby.

Literatura

- Dušek L, Mužík J, Kubásek M, Koptíková J, Žaloudík J, Vyzula R. Český národní webový portál epidemiologie nádorů [online]. Masarykova univerzita, [2005], [cit. 2008-2-02]. Dostupný z WWW: <http://www.svod.cz>. Verze 7.0 [2007], ISSN 1802 – 8861.
- National Cancer Institute: Testicular Cancer (PDQ): Treatment, 10/03/2008 update. Available from: <http://www.cancer.gov/cancertopics/pdq/treatment/testicular/healthprofessional>.
- Abrahámová J. Léčebné postupy u nepokročilých testikulárních germinálních nádorů neseminomového typu. *Klinická onkologie* 2008;21(3):81-85
- Vyskočil J, Poprach A, Petráková K, et al. Seminom v prvním klinickém stadiu – léčebné možnosti. *Klinická onkologie* 2008;21(3):86-92
- Motzer RJ, Bolger GB, Boston B, et al. Clinical practice guidelines in oncology: Testicular cancer. *J NCCN*. 2006;4:1038-1058.
- Aparicio J, Garcia del Muro X, Maroto P, et al. Multicenter study evaluating a dual policy of postorchietomy surveillance and selective adjuvant single-agent carboplatin for patients with clinical stage I seminoma. *Ann Oncol*. 2003;14:867-872.
- Aparicio J, Germa JR, del Muro XG, et al. Risk-Adapted management for patients with clinical stage I seminoma: The second Spanish Germ Cell Cancer Cooperative Group study. *J Clin Oncol*. 2005;23:8717-8723.
- Warde P, Specht L, Horwich A, et al. Prognostic factors for relapse in stage I seminoma managed by surveillance: A pooled analysis. *J Clin Oncol*. 2002;20:4448-4452.
- Reiter WJ, Brodowicz T, Alavi S, et al. Twelve-year experience with two courses of adjuvant single-agent carboplatin therapy for clinical stage I seminoma. *J Clin Oncol*. 2001;19:101-104.
- Steiner H, Holt L, Wirtenberger W, et al. Long-term experience with carboplatin monotherapy for clinical stage I seminoma: A retrospective single-center study. *Urology*. 2002;60:324-328.
- Powles T, Oliver T, Ostrowski M, et al. The long term side effects of adjuvant carboplatin for stage I seminoma *J Clin Oncol* (Meeting Abstracts) 2007;25:5089
- Dieckmann KP, Bruggeboes B, Pichlmeier U, et al. Adjuvant treatment of clinical stage I seminoma: Is a single course of carboplatin sufficient? *Urology*. 2000;55:102-106.
- 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.
- Oliver RT, Boublikova L, Ong J. Fifteen year follow up of the Anglian Germ Cell Cancer Group adjuvant studies of carboplatin as an alternative to radiation or surveillance for stage I seminoma. *Proc Am Soc Clin Oncol*. 2001;20:196a (abstr.780).
- Oliver RT, Mason MD, Mead GM, et al. Radiotherapy versus single-dose carboplatin in adjuvant treatment of stage I seminoma: A randomized trial. *Lancet*. 2005;366:293-300.
- Oliver RT, Mead GM, Fogarty PJ, Stenning SP, and MRC TE19 and EORTC 30982 trial collaborators Radiotherapy versus carboplatin for stage I seminoma: Updated analysis of the MRC/EORTC randomized trial (ISRCTN27163214) ASCO Meeting Abstracts 2008 26: 1 [Abstract]
- Travis LB, Fossa SD, Schonfeld SJ, et al. Second cancers among 40,576 testicular cancer patients: Focus on long-term survivors. *J Natl Cancer Inst*. 2005;97:1354-1365.
- Choueiri TK, Stephenson AJ, Gilligan T, et al. Management of clinical stage I non-seminomatous germ cell testicular cancer. *Urol Clin North Am*. 2007;34:137-148.
- Ondrus D, Matoska J, Belan V, et al. Prognostic factors in clinical stage I nonseminomatous germ cell testicular tumors: Rationale for clinical stage I non-seminomatous germ cell testicular cancer. *Eur Urol*. 1998;33:562-566.
- Pont J, De Santis M, Albrecht W, et al. Risk-adapted management for clinical stage I nonseminomatous germ cell cancer of testis (NSGCT I) by regarding vascular invasion (VI): A-17 year experience from the Vienna Testicular Tumor Study Group. *Proc Am Soc Clin Oncol*. 2003;22:388.
- Chevreau C, Mazerolles C, Soulie 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;46:209-214;discussion 214-215.
- Amato RJ, Ro JY, Ayala AG, et al. Risk-adapted treatment for patients with clinical stage I nonseminomatous germ cell tumor of the testis. *Urology*. 2004;63:144-8;discussion 148-149.
- Oliver RT, Ong J, Shamash J, et al. Long-term follow-up of Anglian Germ Cell Cancer Group surveillance versus patients with Stage I nonseminoma treated with adjuvant chemotherapy. *Urology*. 2004;63:556-561.
- Tandstad T, Olav D, Cohn-Cedermark G, et al. Risk-adapted treatment in clinical stage I (CS1), non-seminomatous germ cell testicular cancer (NSGCT) ASCO Meeting Abstracts 2008 26: 5034 [Abstract]
- 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;14:1106-1113.
- Thijssens K, Vaneerdegew W, Schrijvers D et al. Retroperitoneal lymph node dissection as adjuvant therapy in the treatment of non-seminomatous testicular cancer. *Acta Chir Belg* 2003; 103: 599-602
- 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: 1513-1523
- Gilligan T. Retroperitoneal lymph node dissection versus chemotherapy for stage I testicular nonseminomas, *Annals of Oncology* 2005;16(1):172-173
- Krege S, et al. (2007a) 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*. 10.1016/j.eururo.2007.12.025
- Krege S, et al. (2007b) 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*. 10.1016/j.eururo.2007.12.024

Korespondenční adresa:
 MUDr. Radek Lakomý
 Masarykův onkologický ústav, KKOP
 Žlutý kopec 7, 656 53 Brno,
 e-mail: lakomy@mou.cz,
 tel.: 543 132 209, 2203

Došlo / Submitted: 14. 2. 2008
 Prijato / Accepted: 23. 12. 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 zaslané do biomedicínských časopisů.
 The Editorial Board declares that the manuscript met the ICMJE „uniform requirements“ for biomedical papers.