

20. ZHOUBNÝ NOVOTVAR VARLETE (C62)

Základem léčby je chirurgická léčba, tedy radikální inguinální orchiektomie (OE) (1), u indikovaných pacientů ve výjimečných případech s T1 tumorem je možné provedení testis šetřícího výkonu s peroperační histologií (tumor solitárního varlete, synchronní bilaterální tumor varlete) (3A). Management terapie po OE by měl být realizován onkologem se zkušenostmi v léčbě nádorů varlete. Jde o vzácné nádory, a proto je doporučena centralizace terapie do komplexních onkologických center. U všech indikací chemoterapie (kromě paliativní) je potřeba dodržení 100% dávkové intenzity (1).

Prognostické schéma podle IGCCCG

Seminomy

příznivá prognóza	kterákoliv primární lokalizace, bez mimoplicních viscerálních metastáz
intermediární prognóza	jakákoliv primární lokalizace s viscerálními metastázami (jinými než plicními)
nepříznivá prognóza	není

Neseminomy

příznivá prognóza	primárně ve varleti/retroperitoneu a bez viscerálních metastáz (kromě plicních) a následující hodnoty nádorových markerů: AFP < 1000 µg/ml, HCG < 5000 IU/l (1000 µg/ml) a LDH < 1,5× N
intermediární prognóza	primárně ve varleti/retroperitoneu a bez viscerálních metastáz (kromě plicních) a následující hodnoty nádorových markerů – kterýkoliv z: AFP ≥ 1000 a ≤ 10,000 µg/ml nebo HCG ≥ 5000 IU/l a ≤ 50,000 IU/l nebo LDH ≥ 1,5× N a ≤ 10× N
nepříznivá prognóza	primárně v mediastinu nebo viscerální metastázy jiné než plicní nebo následující hodnoty markerů jakékoliv z: AFP > 10,000 µg/ml nebo HCG > 50,000 IU/l (10,000 µg/ml) nebo LDH > 10× N

20.1 Seminomy

20.1.1 Stadium IA, IB

Představuje přibližně 80 % všech pacientů se seminomem. Nezávisle na zvolené strategii po OE je survival rate ~ 99 %. V 15 % je přítomna subklinická diseminace, obvykle v retroperitoneu.

Rizikové faktory – invaze do rete testis a/nebo nádor větší než 4 cm (riziko relapsu dle přítomnosti rizikových faktorů 0:6 %, 1: 16 %, 2:32 %).

- Orchiektomie a následné přísné sledování (surveillance), nutná dobrá compliance pacienta – preferováno (1).
- Orchiektomie a adjuvantní chemoterapie (CHT) – ke zvážení v případě rizikových faktorů – 1 (preferováno) nebo 2 cykly CBDCA dle AUC 7 (ke zvážení především u nádorů nad 4 cm) (1).
- Orchiektomie a adjuvantní radioterapie (RT) paraaortálních uzlin (20 Gy) – vyhrazená pouze pro vysoce selektovanou skupinu pacientů s rizikovými faktory, u kterých je kontraindikace chemoterapie a kteří nejsou vhodní pro přísné sledování (2B) (po předchozím zákroku v oblasti skrota, třísla nebo dolních kvadrantů břicha je nutné i ozáření ipsilaterálních ilických uzlin).

20.1.2 Stadium IS

- U seminomů stadia IS předpokládáme regionální uzlinovou nebo vzdálenou diseminaci nezjištěnou zobrazovacími metodami, jedná se o velmi vzácný nález.
- V případě mírné elevace nádorových markerů (HCG, LDH) lze zvolit sledování s kontrolou hladiny nádorových markerů a opakováním zobrazovacích metod (CT hrudníku a břicha + pánve, UZ kontralaterálního varlete) à 2–3 měsíce, při vzestupu markerů nebo nálezu metastáz na zobrazovacích vyšetřeních aktivní léčba (2A).
- Chemoterapie 3 cykly BEP nebo 4×EP (2A).

20.1.3 Stadium IIA

- Orchiektomie a kurativní chemoterapie – 3× BEP nebo 4× EP (2A).
- Orchiektomie a kurativní radioterapie paraaortálních + ipsilaterálních ilických uzlin (30 Gy) (2A).

20.1.4 Stadium IIB

- Orchiektomie a kurativní chemoterapie (preferováno) – 3× BEP nebo 4× EP (2A).
- Orchiektomie a kurativní radioterapie paraaortálních + ilických uzlin 36 Gy (2B).

20.1.5 Stadium IIC a III – primární léčba

- Good risk (dle IGCCCG indexu) – orchiektomie a kurativní chemoterapie – 3× BEP nebo 4× EP (1).
- Intermediate risk – orchiektomie a kurativní chemoterapie – 4× BEP (1) nebo 4× VIP (při KI bleomycinu) (2A).

Stadium IIC a III – řešení rezidua po primární léčbě

- Není reziduum nebo reziduum na CT do 3 cm a normální nádorové markery (TM) – sledování (2A).
- Přítomno reziduum > 3 cm na CT a normální TM
 - PET vyš. (nejdříve 6 týdnů po CHT – pro snížení četnosti falešně pozitivních výsledků po chemoterapii).
 - PET scan negativní – sledování (2A).
 - PET scan pozitivní
 - pokud nedošlo po chemoterapii ke zvětšení tumoru, je vzhledem k nízké pozitivní prediktivní hodnotě PET vyšetření (11–38 %) vhodné kontrolní vyšetření za 6 týdnů.
 - RPLND nebo metastazektomie nebo vícečetné biopsie a salvage chemoterapie při viabilním nádoru (viz níže ne-seminomy) nebo kurativní RT (radioterapie) (2B). V případě operace je vyšší riziko komplikací kvůli desmoplastické reakci po chemoterapii a operaci je vhodné provést v referenčním centru.
- Progrese onemocnění na CT nebo elevace TM – salvage terapie jako u neseminomů (2A).

20.2 Neseminomy

Rizikové faktory – lymfovaskulární invaze (LVI), přítomnost embryonálního karcinomu, pT3-4. Riziko relapsu je při nepřítomnosti LVI (LVI-) cca 15%, v případě LVI+ se zvyšuje až na cca 50%. Podání 1×BEP sníží riziko relapsu na cca 2% u LVI- a 3% u LVI+.

20.2.1 Stadium IA, IB

- Orchiektomie a následné přísné sledování (surveillance) – preferovaná možnost pro pacienty bez rizikových faktorů (absence vaskulární invaze, zejména pT1), podmínkou je spolupracující pacient (1).
- Orchiektomie a adjuvantní chemoterapie – 1 cyklus BEP, preferovaná možnost pro pacienty s rizikovými faktory (vaskulární invaze, pT2-4), dále pro pacienty nevhodné nebo odmítající surveillance, v Evropě přednost před RPLND (kromě teratomů varlete) (1).
- Orchiektomie a primární nerve-sparing retroperitoneální lymfadenektomie (RPLND) – vyhrazená pouze pro vysoce selektovanou skupinu pacientů s rizikovými faktory, u kterých je kontraindikace chemoterapie a kteří nejsou vhodní pro přísné sledování, následně při pN0 - sledování, pN+ - chemoterapie (pN1-2: 2×BEP nebo 2×EP, pN3: 3×BEP nebo 4×EP), sledování jen při záchytu zralého teratomu (2B).

Cca 20–30 % pacientů s klinickým stadiem IA a IB má subklinickou diseminaci (až 30 % pacientů má pozitivní lymfatické uzliny při primární RPLND). Při přítomnosti vaskulární invaze (lymfatické či venosní) je riziko diseminace až 50 %. Cca 10 % pacientů s pN0 po primární nerve sparing RPLND relabuje ve vzdálených místech.

20.2.2 Stadium IS

- U neseminomů stadia IS předpokládáme regionální uzlinovou nebo vzdálenou diseminaci nezjištěnou zobrazovacími metodami.
- V případě mírné elevace nádorových markerů (AFP, HCG) lze zvolit sledování s kontrolou hladiny nádorových markerů a opakováním zobrazovacích metod (CT hrudníku a břicha + pánve, UZ kontralaterálního varlete) à 2–3 měsíce, při vze-stupu markerů nebo nálezů metastáz na zobrazovacích vyšetřeních aktivní léčba (2A).
- Mírná elevace LDH může být způsobená řadou nálezů. Samostatná elevace pouze LDH by proto neměla být důvodem pro zahájení systémové chemoterapie.
- Kurativní CHT – 3× BEP nebo 4× EP (při KI bleomycinu), po CHT při negativních TM – sledovat (2A).

20.2.3 Stadium IIA

- negativní TM (po OE)
 - lymfatické uzliny v RP hraniční velikosti nemusejí představovat metastázy – riziko overtreatment (u 15–35 % pacientů není u zvětšených uzlin prokázán nádor)
 - kurativní CHT – 3×BEP nebo 4×EP (při KI bleomycinu) (1)
 - po CHT při negativních TM a bez rezidua na CT – sledovat, při reziduu na CT – RPLND (nad 1 cm) (2A).
 - primární nerve-sparing RPLND (2A) – high volume specializovaná centra
 - pN0 – sledování, pN1 a pN2 – CHT (2×EP – preferovaný režim nebo 2×BEP), sledování jen v případě teratomu, pN3 – CHT jako pac. good risk (4× EP nebo 3× BEP) (2A).
 - sledování s přešetřením (kontrolní CT) za 6 týdnů v případě chybění rizikových faktorů (2A)
 - lze zvážit u uzlin hraniční velikosti.
 - je-li za 6 týdnů na kontrolním CT regrese – follow up, stabilizace – kurativní CHT nebo nerve-sparing RPLND, progres – kurativní CHT při pozitivních TM, kurativní CHT nebo nerve-sparing RPLND při negativních TM
- pozitivní TM (po OE)
 - primární CHT – 3×BEP nebo 4×EP (při KI bleomycinu) (1), po CHT – viz výše

20.2.4 Stadium IIB

- negativní TM (po OE) – CHT má v Evropě přednost před primární nerve sparing RPLND (kromě teratomů varlete)
 - kurativní CHT – 3x BEP nebo 4x EP (při KI bleomycinu) (1)
 - po CHT při negativních TM a bez rezidua na CT – sledovat, při reziduu na CT – RPLND (nad 1 cm) (2A).
 - primární nerve-sparing RPLND (2B) – high volume specializovaná centra
 - pN0 – sledování, pN1 a pN2 – CHT (2×EP – preferovaný režim nebo 2×BEP), sledování jen v případě zralého teratomu, pN3 – CHT jako pac. good risk (4× EP nebo 3× BEP) (2A).
- pozitivní TM (po OE)
 - primární CHT – 3×BEP nebo 4×EP (při KI bleomycinu) (1), po CHT viz. výše

20.2.5 Stadium IIC, IIIA,B,C

- IIC, IIIA (good risk) – 3× BEP nebo 4× EP (při KI bleomycinu) (1).
 - IIIB (intermediate risk) – 4× BEP nebo 4× VIP (při KI bleomycinu) (1).
 - IIIC (poor risk) – 4× BEP nebo 4× VIP (při KI bleomycinu) (1).
- v případě jsou-li pacienti vstupně v horším výkonnostním stavu ($KI \leq 50\%$) s výrazně symptomatickou nemocí (např. extenzivní metastatické postižení jater nebo plic), neexistují standardní doporučení stran redukce intenzity systémové terapie. Řada menších studií ale prokázala, že redukce iniciální série chemoterapie vede ke snížení akutní mortality bez ovlivnění dlouhodobého výsledku. Počet následných cyklů chemoterapie v plných dávkách by se po úvodní iniciální sérii s redukcí ale neměl snižovat.

Dále dle efektu indukční chemoterapie:

- celková remise s negativními TM – sledování (preferováno) (2A),
- parciální remise s reziduálními masami a negativními TM – RPLND nebo metastazektomie. Při teratomu nebo nekróze dále sledování (1). Při ostatních viabilních složkách jsou indikovány 2 cykly zajišťovací chemoterapie (2× EP nebo 2× VEP nebo 2× TIP) (2A),
- inkompletní odpověď (PD – progres nemoci, SD – stabilizace nemoci, chirurgicky neřešitelné PR – parciální remise nebo pozitivní TM) – indikace k záchranné (salvage) chemoterapii (2A).

Indikace retroperitoneální lymfadenektomie a/nebo metastazektomie

- operabilní zbytkový nádor nebo lymfadenopatie při normálních nebo stabilních markerech (2A).

U neseminomů je indikací k resekci reziduální tumor jakékoli velikosti – riziko teratomu je zvýšeno již u lézí větších než 1 cm. Negativita PET nevylučuje perzistentní nádor u neseminomů (2A).

U seminomů by reziduální tumor neměl být primárně resekován. Je možno sledovat reziduum < 3cm (PET je zde doporučováno, ale není obligatorní) a reziduum > 3 cm, které je PET negativní (2A).

20.3 Seminomy, neseminomy – relaps

a) bez předchozí CHT – viz léčba stadia II–III (1)

b) po předchozí CHT (BEP nebo EP)

- časný relaps (do 2 let od ukončení primární terapie)
 - chemoterapie (4× VelP nebo 4× TIP), preferováno
 - zvážit resekci při solitárním postižení
- pozdní relaps (více než 2 roky od ukončení primární terapie)
 - chirurgická resekce, je-li možná, preferováno
 - chemoterapie (4× VelP nebo 4× TIP)
- v případě nedojde-li k dosažení CR po chemoterapii, vždy zvážit resekci rezidua.
- dle IPFSG (International Prognostic Factors Study Group) skóre je nepříznivá prognóza v době relapsu spojená s přítomností vysokých hladin TM, nedosažením CR po 1. linii CHT, progression-free intervalem kratším než 3 měsíce, extratestikulárním primem a relapsem do kostí, jater nebo mozku.
- indikace ani optimální protokol high-dose chemoterapie (HD CHT) s transplantací krvetvorných buněk nejsou v současnosti jasné (3).
- u pacientů bez odpovědi na 1. a 2. řadu salvage chemoterapie je indikována paliativní léčba – chemoterapie, radioterapie a chirurgie.

20.3.1 Indikace záchranné chemoterapie

- nárůst markerů po předchozí normalizaci,
- stabilní elevace markerů a neresekabilní nádorové reziduum,
- progresse/relaps dle CT,
- nález viabilního tumoru při RPLND nebo metastazektomií,
- CAVE: optimální léčba pacientů s inoperabilním reziduálním nádorem při normalizaci markerů není známá, podle individuálního rizika lze buď pozorovat (zvláště pokud je PET negativní) nebo podat chemoterapii 2. řady
- CAVE: pozitivní nález na PET při předchozím PET-negativním nálezu by měl být před indikací pacienta k záchranné chemoterapii ověřen histologicky.

U pacientů s dobrou prognózou je kurabilita 90 %, se střední prognózou je kurabilita kolem 70 %, u pacientů se špatnou prognózou je kurabilita pod 50 %.

Definice kurability: dosažení dlouhodobé kompletní remise po indukční chemoterapii.

Režim přešetřování: přešetření je prováděno vždy až po 4 sériích CHT (nebo 3 sériích CHT, tam kde byl záměr podání 3 sérií), přešetření po 2 sériích CHT je prováděno u pacientů bez poklesu TM, při vzestupu TM nebo jestliže byly TM již vstupně negativní.

Paliativní chemoterapie

- GEMOX × 6 s restagingem po 3. a 6. cyklu (2B),
- PAGE × 6 s restagingem po 3. a 6. cyklu (2B).

U kurativních chemoterapeutických režimů (1. a 2. linie) je nutné dodržet dávkovou intenzitu i za cenu intenzivní hematologické podpory. Odklad terapie (co nejkratší interval) je možný pro akutní infekci, neutrofilů < 500 nebo trombocyty < 100 v den předpokládaného zahájení cyklu. Cytopenie není kontraindikací podání bleomycinu den 8. a 15. (event. Den 9. a 16.)

20.4 Prevence tromboembolické nemoci

- výskyt tromboembolické nemoci (TEN) u pacientů s nádory varlete léčených chemoterapií je častější než u pacientů odpovídající věkové kategorie léčených chemoterapií pro jiný nádor
- profylaxe TEN by měla být zvážena v průběhu chemoterapie, po dobu hospitalizace v rámci zvýšené imobilizace, v případě výskytu jednoho nebo více rizikových faktorů : velikost uzlin > 3,5 cm v retroperitoneu, stadium III onemocnění (intermediate nebo poor-risk), přítomnost centrálního žilního katetru, imobilizace (3B).

Kurativní chemoterapeutické režimy (1. a 2. linie)

režim	dávka (mg/m ²)	způsob podání	den	opakování cyklu
BEP (1. linie)				
bleomycin	30 mg t.d.	i.v.	1., 8., 15. (2., 9., 16.)	
etoposid	100	i.v.	1.–5.	
cisplatina	20	i.v.	1.–5.	à 3 týdny
EP (1. linie)				
etoposid	100	i.v.	1.–5.	
cisplatina	20	i.v.	1.–5.	à 3 týdny
VIP (1. linie) při kontraindikaci bleomycinu				
etoposid	75	i.v.	1.–5.	
ifosfamid	1200	i.v.	1.–5.	
mesna	1200 s IFO	i.v.	1.–5.	
cisplatina	20	i.v.	1.–5.	à 3 týdny
VeIP (2. linie)				
vinblastin	0,11 mg/kg	i.v.	1., 2.	
ifosfamid	1200	i.v.	1.–5.	
mesna	400 à 8 hod.	i.v.	1.–5.	
cisplatina	20	i.v.	1.–5.	à 3 týdny
TIP (2. linie)				
paklitaxel	175	i.v.	1.	
ifosfamid	1200	i.v.	2.–6.	
mesna	800 s IFO	i.v.	2.–6.	
cisplatina	20	i.v.	2.–6.	à 3 týdny
CBDCA (seminomy st. IA a IB)				
karboplatina	AUC 7 (1–2 série)	i.v.	1.	à 3 týdny

Paliativní chemoterapeutické režimy (3. a další linie) – režimy používané pro těžce předlžené pacienty (nejméně dvě řady kurativní chemoterapie) a pacienty refrakterní na cisplatinu (progrese během nebo do 4 týdnů od ukončení platino-vé léčby). Indikováno přeshetření po 3 sériích chemoterapie.

režim	dávka (mg/m ²)	způsob podání	den	opakování cyklu
Paklitaxel/gemcitabin				
paklitaxel	175	i.v.	1.	
gemcitabin	1000	i.v.	1., 8.	à 3 týdny
GEMOX				
gemcitabin	1000–1250	i.v.	1., 8.	
oxaliplatina	130	i.v.	1.	à 3 týdny

20.5 Dispenzarizace pacientů po léčbě (follow-up)

Dispenzarizaci provádí onkolog, urolog, případně praktický lékař.

Tabulka 1: Seminomy I. stádium – aktivní surveillance, po adjuvantní chemoterapii s karboplatinou nebo adjuvantní radioterapii

Vyšetření	Rok				
	1	2	3	4–5	6–10
Klinická kontrola	2×	2×	2×	1×	1×
Nádorové markery	2×	2×	2×	1×	1×
RTG plic	-	-	-	-	-
CT/MR břicha a pánve	2×	2×	1× (36. měsíc)	1× (60. měsíc)	-

Tabulka 2: Neseminomy I. stádium – aktivní surveillance

Vyšetření	Rok				
	1	2	3	4–5	6–10
Klinická kontrola	4× – 6×*	4×	2×	1–2×	1×
Nádorové markery	4× – 6×*	4×	2×	1–2×	1×
RTG plic	2×	2×	1×*	1×* (60. měsíc)	-
CT břicha a pánve	2×	1× - 2× (18.* a 24. měsíc)	1× (36. měsíc)	1× (60. měsíc)	-

*high-risk pacienti (přítomnost lymfovaskulární invaze)

Tabulka 3: Neseminomy I. – III. stádium a seminomy II. a III. stádium – po léčbě v kompletní remisi (individuální přístup u pacientů s aktivním onemocněním)

Vyšetření	Rok				
	1	2	3	4–5	6–10
Klinická kontrola	4×	4×	2×	2×	1×
Nádorové markery	4×	4×	2×	2×	1×
RTG plic	1–2×	1×	1×	1×	-
CT břicha a pánve	1–2×	1× (24. měsíc)	1× (36. měsíc)	1× (60. měsíc)	-
CT plic*	1–2×	1× (24. měsíc)	1× (36. měsíc)	1× (60. měsíc)	-

*CT plic provést místo RTG plic v případě plicních metastáz při diagnóze

UZ scrota provést při nejasném klinickém nálezů nebo symptomech, edukace o samovyšetřování varlete.

Nejzávažnějšími pozdními nežádoucími účinky po léčbě nádorů varlat jsou kardiovaskulární komplikace, gonadální toxicita a rozvoj sekundárních nádorů, které se typicky mohou vyvíjet mnoho let po léčbě primárního nádoru. Vyšší výskyt pozdních nežádoucích účinků byl pozorován ve skupině pacientů, kteří dostávali chemoterapii, než u pacientů podstupujících pouze samotnou operaci. Během follow up by měli být pacienti cíleně vyšetřeni a léčeni na známé rizikové faktory jako je hypertenze, hyperlipidemie a nedostatek testosteronu. V rámci pravidelných kontrol by měl být rovněž propagován zdravý životní styl.

Není shoda ve follow-up schématech (intervaly mezi klinickými kontrolami, nádorovými markery a zobrazovacími metodami). Změna je plně v kompetenci ošetřujícího lékaře dle rizikových faktorů relapsu a klinického průběhu onemocnění.

Hlavní zdroj: Testicular seminoma and non-seminoma: ESMO-EURACAN Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up, verze 2022, EAU guidelines on testicular cancer, verze z r. 2021, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) Testicular Cancer, Version 1.2022

Literatura:

1. Oldenburg J, Berney DM, Bokemeyer C, et al. Testicular seminoma and non-seminoma: ESMO-EURACAN Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2022;33(4):362-375.
2. European Association of Urology (EAU), Guidelines on Testicular Cancer 2022
3. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology, Testicular Cancer v. 1. 2022.
4. Honecker F, Aparicio J, Berney D, et al. ESMO Consensus Conference on testicular germ cell cancer: diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2018; 29: 1658-1686
5. Scandura G, Verrill C, Protheroe A, et al. Incidentally detected testicular lesions <10 mm in diameter: can orchidectomy be avoided?. *BJU Int.* 2018; 121: 575-582
6. Tandstad T, Ståhl O, Dahl O, et al. Treatment of stage I seminoma, with one course of adjuvant carboplatin or surveillance, risk-adapted recommendations implementing patient autonomy: a report from the Swedish and Norwegian Testicular Cancer Group (SWENOTECA). *Ann Oncol.* 2016; 27: 1299-1304
7. Boormans J.L., Mayor de Castro J., Marconi L., et al. Testicular tumour size and rete testis invasion as prognostic factors for the risk of relapse of clinical stage I seminoma testis patients under surveillance: a systematic review by the testicular cancer guidelines panel. *Eur Urol.* 2018; 73: 394-405
8. Oliver R.T., Mead G.M., Rustin G.J., et al. Randomized trial of carboplatin versus radiotherapy for stage I seminoma: mature results on relapse and contralateral testis cancer rates in MRC TE19/EORTC 30982 study (ISRCTN27163214). *J Clin Oncol.* 2011; 29: 957-962
9. Fischer S., Tandstad T., Wheeler M., et al. Outcome of men with relapse after adjuvant carboplatin for clinical stage I seminoma. *J Clin Oncol.* 2017; 35: 194-200
10. Giannatempo P., Greco T., Mariani L., et al. Radiotherapy or chemotherapy for clinical stage IIA and IIB seminoma: a systematic review and meta-analysis of patient outcomes. *Ann Oncol.* 2015; 26: 657-668
11. von Amsberg G., Hamilton R., Papachristofilou A. Clinical stage IIA-IIC seminoma: radiation therapy versus systemic chemotherapy versus retroperitoneal lymph node dissection. *Oncol Res Treat.* 2018; 41: 360-363
12. Dieckmann KP, Pokrivcak T, Geczi L, et al. Single-course bleomycin, etoposide, and cisplatin (1xBEP) as adjuvant treatment in testicular nonseminoma clinical stage 1: outcome, safety, and risk factors for relapse in a population-based study. *Ther Adv Med Oncol.* 2022;14:
13. Tandstad T., Stahl O., Hakansson U., et al. One course of adjuvant BEP in clinical stage I nonseminoma mature and expanded results from the SWENOTECA group. *Ann Oncol.* 2014; 25: 2167-2172
14. Fischer S., Tandstad T., Cohn-Cedermark G., et al. Outcome of men with relapses after adjuvant bleomycin, etoposide, and cisplatin for clinical stage I non-seminoma. *J Clin Oncol.* 2020; 38: 1322-1331
15. Weissbach L., Bussar-Maatz R., Flechtner 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; 37: 582-594
16. International Germ Cell Consensus Classification: a prognostic factor-based staging system for metastatic germ cell cancers. International Germ Cell Cancer Collaborative Group. *J Clin Oncol.* 1997; 15: 594-603
17. Gillissen S., Sauve N., Collette L., et al. Predicting outcomes in men with metastatic nonseminomatous germ cell tumors (NSGCT): results from the IGCCCG update consortium. *J Clin Oncol.* 2021; 39: 1563-1574
18. Horwich A., Sleijfer D.T., Fosså S.D., et al. Randomized trial of bleomycin, etoposide, and cisplatin compared with bleomycin, etoposide, and carboplatin in good-prognosis metastatic nonseminomatous germ cell cancer: a Multiinstitutional Medical Research Council/European Organization for Research and Treatment of Cancer Trial. *J Clin Oncol.* 1997; 15: 1844-1852
19. Cathomas R., Klingbiel D., Bernard B., et al. Questioning the value of fluorodeoxyglucose positron emission tomography for residual lesions after chemotherapy for metastatic seminoma: results of an international global germ cell cancer group registry. *J Clin Oncol.* 2018; : 3381-3387
20. 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, GTCSC, and Grupo Germinal (EORTC 30974). *Ann Oncol.* 2011; 22: 1054-1061
21. Massard C., Plantade A., Gross-Goupil M., et al. Poor prognosis nonseminomatous 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; 21: 1585-1588
22. Haugnes H.S., Negaard H.F., Jensvoll H., et al. Thromboembolic events during treatment with cisplatin-based chemotherapy in metastatic testicular germ-cell cancer 2000–2014: a population-based cohort study. *Eur Urol Open Sci.* 2021; 32: 19-27
23. Fankhauser C.D., Oldenburg J., Albers P., et al. Recommendations to balance benefits and risks of thromboprophylaxis and to avoid central venous-access devices during first-line chemotherapy in men with metastatic germ cell tumors: the European Association of Urology Testicular Cancer Panel Position in 2021. *Eur Urol.* 2021; 80: 4-6
24. Rosenvilde J.J., Pedersen G.L., Bandak M., et al. Oncological outcome and complications of post-chemotherapy retroperitoneal surgery in non-seminomatous germ cell tumours - a systematic review. *Acta Oncol.* 2021; 60: 695-703
25. Einhorn L.H., Williams S.D., Chamness A., et al. High-dose chemotherapy and stem-cell rescue for metastatic germ-cell tumors. *N Engl J Med.* 2007; 357: 340-348
26. Feldman D.R., Sheinfeld J., Bajorin D.F., et al. TI-CE high-dose chemotherapy for patients with previously treated germ cell tumors: results and prognostic factor analysis. *J Clin Oncol.* 2010; 28: 1706-1713
27. Bokemeyer C., Oechsle K., Honecker F., et al. Combination chemotherapy with gemcitabine, oxaliplatin, and paclitaxel in patients with cisplatin-refractory or multiply relapsed germ-cell tumors: a study of the German Testicular Cancer Study Group. *Ann Oncol.* 2008; 19: 448-453
28. Squillante C.M., Vaughn D.J., Targeted therapies in germ cell tumors. *Urol Oncol.* 2015; 33: 363-369
29. Laukka M., Mannisto S., Beule A., et al. Comparison between CT and MRI in detection of metastasis of the retroperitoneum in testicular germ cell tumors: a prospective trial. *Acta Oncol.* 2020; 59: 660-665
30. Chovanec M., Lauritsen J., Bandak M., et al. Late adverse effects and quality of life in survivors of testicular germ cell tumour. *Nat Rev Urol.* 2021; 18: 227-245