

Kontrowersje w postępowaniu z chorymi na nasieniaka jądra w I stopniu zaawansowania klinicznego

Bogdan Gliński, Anna Mucha-Małecka, Agnieszka Chrostowska,
Krzysztof Małecki, Paweł Hebzda, Dominika Wojton

Osiemdziesiąt procent nasieniaków sklasyfikowanych jest w I stopniu zaawansowania klinicznego, stanowiąc około 40% wszystkich guzów jądra. Postępowanie z tą grupą chorych po pierwotnym leczeniu polegającym na orchiectomii jest przedmiotem kontrowersji. Rozpatrywane są trzy opcje: obserwacja, radioterapia oraz chemioterapia. Aktywna obserwacja z leczeniem wdrażanym w przypadku wznowy, uzupełniające napromienianie lub adiuwantowa monochemioterapia karboplatyną pozwalają na uzyskanie około 100% przeżyć całkowitych i są alternatywnymi, równoważnymi metodami postępowania. Na podstawie aktualnych danych z literatury przedstawiono zalety i wady każdej z trzech omawianych opcji.

Controversies in the management of clinical stage I testicular seminoma

Stage I seminoma is the most frequently occurring single stage/histology of testicular cancer, comprising up to 80% of seminomas. Seminomas comprise about 40% of all testicular cancers. Its management is controversial, several treatment options after orchiectomy are considered. These are surveillance, radiation alone or chemotherapy alone. Active surveillance (with treatment upon relapse), adjuvant irradiation, and adjuvant carboplatin, each achieve an overall survival approaching 100%. In this article, we review the existing literature and recent recommendations for the various treatment options, and their advantages and disadvantages.

NOWOTWORY Journal of Oncology 2012; 62, 3: 188–192

Słowa kluczowe: nasieniak, radioterapia, chemioterapia, obserwacja

Key words: *seminoma*, radiotherapy, chemotherapy, surveillance

Wstęp

Pierwotne złośliwe guzy jądra stanowią około 1% wszystkich nowotworów ze szczytem zachorowalności przypadającym między 15 a 35 rokiem życia. Z polskich danych epidemiologicznych wynika, że w 2005 r. w Polsce odnotowano 860 nowych zachorowań, wskaźnik struktury — 1,3%, standaryzowany współczynnik zachorowalności — 4,1/100 000 [1]. Ponad połowę guzów jądra stanowią nasieniaki, z czego około 80% sklasyfikowanych jest w pierwszym stopniu zaawansowania klinicznego (NAS I°) [2–4].

Podstawową metodą leczenia w przypadku NAS I° jest orchiektomia wykonana drogą przezpachwinową (dojście przezmosznowe jest błędem sztuki). Rokowanie w tej grupie

chorych jest bardzo dobre, a przeżycie całkowite waha się w granicach 100%. Bez względu na taktykę postępowania przyjętą po orchiectomii, proponowane są trzy opcje leczenia:

- obserwacja (z wdrożeniem leczenia w przypadku wznowy procesu),
- adiuwantowa radioterapia, która do tej pory była metodą referencyjną,
- adiuwantowa chemioterapia karboplatyną, mogąca stanowić alternatywę dla radioterapii [5–7].

Celem pracy jest przedstawienie w oparciu o dane z literatury aktualnych strategii postępowania z chorymi na NAS I° i związanych z nimi kontrowersji.

Czynniki ryzyka

Decydującym dla wyboru optymalnego sposobu postępowania wydaje się określenie czynników ryzyka wystąpienia wznowy procesu nowotworowego. Wyniki analizy wielocephowej grupy 638 chorych na NAS I° wskazały na dwie zmienne najsilniej związane z niepowodzeniem leczenia, tj. średnicę guza powyżej 4 cm oraz nacieki sieci jądra. Przy braku obecności czynników ryzyka odsetek wznów nie przekraczał 12%, natomiast w przypadku wystąpienia jednego z nich, lub obu naraz, wynosił on odpowiednio 16% i 31% ($p < 0,0001$) [8]. Badacze ze Spanish Germ Cell Cancer Cooperative Group u chorych bez czynników ryzyka poddanych jedynie badaniom kontrolnym odnotowali 7% wznów, przy czym najczęściej ujawniały się one pomiędzy czwartym a szóstym rokiem po orchiektomii [9]. Podobne obserwacje przedstawili Oldenburg i wsp. oraz Dieckman i wsp. W ich materiałach wznowa procesu miała miejsce (według częstości występowania) w węzłach chłonnych okołoaortalnych śródpiersia i nadobojczykowych. Najrzadziej natomiast dochodziło do rozsiewu hematogenego [7, 10].

Wyniki opublikowanego ostatnio przez grupę z Rochester University badania populacyjnego obejmującego około 28 000 chorych na złośliwe nowotwory jądra wykazały, że prawdopodobieństwo zgonu chorych na nasieniaka w wieku powyżej 40 lat jest dwukrotnie wyższe niż chorych młodszych ($p < 0,001$) [11]. Ten element ryzyka nie jest obecnie brany pod uwagę przy ustalaniu programu leczenia chorych na NAS I°.

Opcja aktywna obserwacja

Do tej pory nie przeprowadzono żadnego badania prospektywnego z randomizacją, którego celem byłoby porównanie wyników uzyskanych u chorych na NAS I° poddanych wyłącznej obserwacji oraz napromienianych lub leczonych systemowo. Wszystkie przedstawione obserwacje dotyczą serii retrospektywnych i obciążone są wynikającymi z tej metodologii błędami i ewentualnymi przekłamaniami. Skuteczność opisanej taktyki jest bardzo wysoka. W metaanalizie Boujelbene'a i wsp., dotyczącej 18 serii obejmujących 2464 chorych, odsetek wznów wynosił od 5–20%, przy przeżyciu całkowitym w granicach 97–100% [4].

Podstawową korzyścią odnoszoną przez chorych z omawianej opcji jest możliwość uniknięcia niepotrzebnego leczenia adiuwantowego i związanych z nim powikłań, głównie rozwoju nowotworów wtórnych. Jest to bardzo istotne zagadnienie, szczególnie w tej grupie pacjentów, ze względu na ich młody wiek oraz bardzo dobre wyniki leczenia, manifestujące się wysokim odsetkiem długoletnich przeżyć. Spośród 40 000 chorych na złośliwe pierwotne guzy jądra (raport Trávisa dotyczący ośrodków europejskich oraz amerykańskich, opublikowany po raz pierwszy w 1997 r. i reaktualizowany w 2005 r.), u 2285 rozwinęły się nowotwory wtórne. Ryzyko indukcji wtórnego guza u chorych napromienianych było dwukrotnie wyższe w porównaniu z pod-

danymi wyłącznie orchiektomii, natomiast współczynniki ryzyka dla chemioterapii oraz chemioterapii i radioterapii stosowanych w różnych sekwencjach czasowych wyniosły odpowiednio 1,3 oraz 2,9 [12, 13]. Zbliżone dane pochodzą z MD Anderson Cancer Center [14].

Do minusów metody zaliczyć należy długą, wynoszącą 10 lat obserwację chorych, ponieważ w tym okresie ujawnia się do 95% niepowodzeń leczenia [15]. Obecnie nie ma wystarczająco czułych i swoistych markerów nowotworowych mogących być probierzem wczesnego wykrycia nawrotu procesu nowotworowego, stąd konieczność wykonywania częstych badań obrazowych (tomografia jamy brzusznej, prześwietlenie klatki piersiowej). Nie ma również jednoznacznie ustalonych algorytmów dla badań kontrolnych; te najczęściej stosowane ilustruje tabela I. Są one modyfikowane i aktualizowane w zależności od doświadczenia własnego poszczególnych ośrodków oraz aktualnie obowiązujących standardów diagnostyczno-terapeutycznych. Dotyczy to zarówno zakresu badań jak i częstości ich wykonywania [16–20].

Inną ujemną stroną tej strategii, której pominąć nie można jest stresujące dla chorego oczekiwanie na kolejną wizytę ambulatoryjną oraz związane z nią wyniki badań.

Opcja adiuwantowa radioterapia

Wobec wysokiej promienioczułości i promieniowyleczalności nasieniaków radioterapia była — w dużej części ośrodków amerykańskich i europejskich jest nadal — postępowaniem referencyjnym u chorych na NAS I° [21, 22]. Do początku lat 80. teren napromieniany obejmował węzły chłonne okołoaortalne (górną granicę pola na wysokości trzonu kręgu Th 11) i biodrowe zewnętrzne po stronie zmiany oraz bliźnię po orchiektomii (technika kija hokejowego — *hockey stick*). Wobec niskiego, nie przekraczającego 5% odsetka wznów w węzłach miednicy, kwestią dyskusyjną stało się napromienianie tego obszaru. Kluczowym dla rozstrzygnięcia tego problemu były wyniki prospektywnego badania klinicznego przeprowadzonego przez Medical Research Council (MRC) Testicular Cancer Working Party, w którym 478 chorych randomizowano do jednej z dwóch grup terapeutycznych: w jednej napromieniano węzły okołoaortalne i miednicze, w drugiej wyłącznie okołoaortalne. W obu przypadkach podawano 30 Gy w 15 frakcjach. W pierwszym ramieniu stwierdzono 3,4% niepowodzeń (wszystkie zlokalizowane nadprzeponowo), w drugim — przy niższej doraźnej toksyczności ze strony przewodu pokarmowego — odsetek ten wyniósł 4%, w tym połowę stanowiły przerzuty do węzłów chłonnych miednicy [23]. Modyfikację własną, pozwalającą na ograniczenie objętości terenu napromienianego, zaproponowali autorzy z Princess Margaret Hospital (Toronto), obejmując wiązką węzły okołoaortalne i biodrowe wspólne. Pozwala ona — przy takich samych wynikach leczenia — na obniżenie dawki promieniowania,

Tabela I. Algorytmy badań kontrolnych w ośrodkach europejskich i amerykańskich u chorych na NAS I° poddanych obserwacji aktywnej

	Ośrodki europejskie [16]	Ośrodki amerykańskie [17]
kontrola	1 × na 3 miesiące przez 2 lata	1 × na 4 miesiące przez 3 lata
następnie	1 × na 4 miesiące przez 3 lata	1 × na 6 miesięcy przez 7 lat
następnie	1 × na 6 miesięcy przez 5 lat	1 × na rok
następnie	1 × na rok	
markery*	1 × na 3 miesiące przez 2 lata	1 × na 4 miesiące przez 3 lata
następnie	1 × na 4 miesiące przez 3 lata	1 × na 6 miesięcy przez 7 lat
następnie	1 × na 6 miesięcy przez 5 lat	1 × na rok
następnie	1 × na rok	
tkjbm**	1 × na 6 miesięcy przez 5 lat	1 × na 4 miesiące przez 10 lat
następnie	1 × na rok przez 5 lat	
pkp***	1 × na 6 miesięcy przez 2 lata	co drugie badanie kontrolne
następnie	1 × na rok przez 8 lat	przez 10 lat

*alfa-fetoproteina (AFP), podjednostka beta ludzkiej choriogonadotropiny (β -HCG), dehydrogenaza kwasu mlekowego (LDH)

**tomografia komputerowa jamy brzusznej i miednicy mniejszej

***prześwietlenie klatki piersiowej

Tabela II. Wyniki adiuwantowej radioterapii chorych na NAS I°

Autor	Liczba chorych	Technika	Wznowy	Przeżycie całkowite
Bayens [23]	132	O	4,5%	99%
Classen [24]	675	O	3,8%	96%
Coleman [25]	144	O i OM	4,2%	100%
Fossa [20]	478	O i OM	3,8%	100%
Jones [29]	625	O i OM	3,4%	99,9%
Oliver [26]	904	O i OM	4%	99,9%
Santoni [27]	487	O i OM	4,3%	99,4%
Warde [28]	283	O i OM	4,9%	99,7%

O — węzły chłonne okołoaortalne; OM — węzły chłonne okołoaortalne + miednicy (kij hokejowy)

jaką otrzymuje zdrowe jądro. Wpływa również korzystnie na tolerancję radioterapii [24]. Warto także odnotować opinię autorów australijskich, którzy — w odniesieniu do chorych z kryptorchizmem w anamnezie — jako równoważne z napromienianiem węzłów miednicy zalecają obserwację lub leczenie systemowe [25].

Kwestią dyskusyjną pozostaje wysokość dawki całkowitej. Z reguły zawiera się ona w przedziale 20 do 30 Gy podanych w 10 do 25 frakcjach [23, 26–31]. Zagadnienie to było przedmiotem badania klinicznego MRC grupy 625 chorych, którym podawano 20 lub 30 Gy w klasycznej frakcjonacji. Wysokość dawki nie rzutowała w istotny sposób na doraźną tolerancję leczenia i przeżycia pacjentów [32].

Wyniki adiuwantowej radioterapii chorych na NAS I° w zależności od stosowanych technik ilustruje tabela II.

Opcja adiuwantowa chemioterapia

Nasieniaki są nowotworami chemiowrażliwymi i chemiowyleczalnymi. Najskuteczniejszym i jednocześnie najmniej toksycznym cytostatykiem w leczeniu systemowym pierwszego rzutu tych guzów jest karboplatyna (KP). Pio-

nierami adiuwantowego podawania KP w NAS I° byli Oliver i wsp. z St Bartholomew's Hospital w Londynie. W 1994 roku w fazie II badania u 78 chorych zastosowali KP (53 otrzymało dwie, a 25 jedną serię leczenia). Przy medianie obserwacji wynoszącej 44 miesiące autorzy odnotowali 1 przypadek wznowy [33]. Dalszym etapem weryfikującym wartość tego postępowania było wieloośrodkowe randomizowane badanie kliniczne obejmujące 1477 chorych, w którym porównano wartość uzupełniającej radioterapii (ramię R) i chemioterapii (ramię CH). W grupie R napromieniano węzły chłonne okołoaortalne lub okołoaortalne i miednicze dawką 20 lub 30 Gy, w zależności od ośrodka. Grupa CH otrzymywała jeden cykl KP. Odsetki 6-letnich przeżyć bezobjawowych wyniosły odpowiednio 94,8% i 95,9% ($p = 0,32$). Tolerancja doraźna była porównywalna; na ocenę późnych powikłań nie pozwalał zbyt krótki czas obserwacji. Stwierdzono jednak wyraźnie niższe ryzyko ($p = 0,03$) rozwoju guza germinalnego drugiego jądra w grupie CH. Autorzy podkreślają, że w ramieniu R, u napromienianych wyłącznie na węzły okołoaortalne, w 10 przypadkach stwierdzono wznowę w węzłach miednicy, natomiast żaden taki przypadek nie

Tabela III. Skuteczność adiuwantowej chemioterapii karboplatiną

Autor	Liczba chorych	Mediana obserwacji (miesiące)	Liczba cykli	Wznowy (%)
Argirovic [36]	163	48	2	1,8
Aparcio [9]	214	34	2	4
Bojanic [37]	124	38	2	2,41
Dieckmann [34]	93	48	1	9
	32	48	2	0
Oliver [29]	573	48	1	5
Oliver [33]	53	51	2	1
	35	29	1	0

miał miejsca u leczonych techniką kija hokejowego (31% vs 0%). W grupie CH odnotowano 20 wznów w węzłach okołoaortalnych, w porównaniu do 3 w grupie R (74% vs 9%) [29].

Istotnym problemem wymagającym rozstrzygnięcia jest ustalenie optymalnej liczby cykli KP; jeden czy dwa? W materiale Dieckmanna i wsp. podanie jednej serii skutkowało bardzo wyraźnym pogorszeniem wyników (tab. III), podobnie jak w doświadczeniu grupy MRC/EORTC [34, 35]. W tabeli III przedstawiono skuteczność chemioterapii adiuwantowej KP w zależności od liczby podanych cykli.

Uzyskane wyniki wskazują, że skuteczność adiuwantowej chemioterapii KP jest porównywalna ze skutecznością napromieniania po orchiektomii u chorych na NAS I°. Zbyt krótki okres obserwacji nie pozwala jednak na uznanie tej metody postępowania jako bezdyskusyjnej alternatywy dla radioterapii. Według Feldmana i Bosla z Memorial Sloan-Kettering Cancer Center rola uzupełniającego leczenia KP nie jest jednoznacznie określona. Cytując autorów: „*Carboplatin is not yet a standard at care in seminoma stage I patients. Surveillance-based strategies, including risk-adapted policies that limit radiotherapy to patients with the greatest likelihood of relapse remain prudent at this time.*” [38]. Podkreślić jednak należy, że w tegorocznych (2011 r.) zaleceniach terapeutycznych dla chorych z NAS I° opracowanych przez Europejskie Towarzystwo Urologiczne (*European Association of Urology, EAU*), jako alternatywę dla aktywnej obserwacji wymieniono 1 kurs monochemioterapii KP [19]. Eksperti ESMO (*European Society of Medical Oncology*) zalecają KP szczególnie u chorych na NAS I° obarczonych niskim i średnim stopniem ryzyka. Alternatywą pozostaje w tej podgrupie chorych aktywna obserwacja [37]. Podobny sposób postępowania przedstawiono w rekomendacjach NCCN (*National Comprehensive Cancer Network*) [20].

W Centrum Onkologii w Krakowie, u chorych po orchiektomii z rozpoznaniem NAS I° bez cech ryzyka, proponujemy aktywną obserwację albo radioterapię. Wybór pozostawiamy pacjentowi, dokładnie informując go o istocie schorzenia, alternatywnych sposobach postępowania (włączając chemioterapię KP) i związanych z nimi powikłaniach. Jeśli według naszej opinii (która niekoniecznie musi być słuszna) profil psychiczny i/lub socjologiczny chorego nie gwarantu-

je współpracy w zakresie regularnych badań kontrolnych, sugerujemy wdrożenie radioterapii. Podajemy na węzły chłonne okołoaortalne i miedniczne (z objęciem węzłów zasłonowych) po stronie zmiany pierwotnej dawkę 30 Gy w klasycznej frakcjacji.

Podsumowanie

Przegląd piśmiennictwa wskazuje, że na obecnym etapie wiedzy u chorych z rozpoznaniem nasieniaka w I stopniu zaawansowania klinicznego alternatywnymi sposobami postępowania są aktywna obserwacja, adiuwantowa radioterapia lub adiuwantowa monochemioterapia karboplatiną. Wszystkie wymienione wyżej opcje pozwalają na uzyskanie około 100% długoletnich przeżyć całkowitych.

Prof. zw. dr hab. med. Bogdan Gliński

Klinika Nowotworów Głowy i Szyi
Centrum Onkologii — Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie
Oddział w Krakowie
ul. Garncarska 11, 31–115 Kraków
e-mail: z5glinsk@cyf-kr.edu.pl

Otrzymano: 2 sierpnia 2011 r.

Przyjęto do druku: 17 października 2011 r.

Piśmiennictwo

1. Stelmach A, Borówka A i wsp. Nowotwory układu moczowo-płciowego. W: *Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych*. Gdańsk: Via Medica, 2009; 274–313.
2. Baade P, Carrière P, Fritsch L. Trends in testicular germ cell cancer incidence in Australia. *Cancer Causes Control* 2008; 19: 1043–1049
3. Khan O, Protheore A. Testis cancer. *Postgrad Med J* 2007; 83: 624–632
4. Boujelbene M, Ozsahin M, Khanfir K i wsp. *Cancer/Radiothérapie* 2011; 15: 208–220.
5. deWit, Fizazi K. Controversies in the management of clinical stage I testis cancer. *J Clin Oncol* 2006; 24: 5482–5492.
6. Krege S, Beyer J, Souchon R i wsp. European consensus conference on diagnosis and treatment of germ cell cancer: a report of the second meeting of the European Germ Cell Cancer Consensus Group (EGCCCG): part I. *Eur Urol* 2008; 53: 478–496.
7. Oldenburg J, Wahlqvist R, Fossa SD. Late relapse of germ cell tumors. *World J Urol* 2009; 27: 493–500.
8. Warde P, Specht L, Horwich A i wsp. Prognostic factors for relapse in stage I seminoma managed by surveillance: a pooled analysis. *J Clin Oncol* 2002; 20: 4448–4452.
9. Aparicio J, Germa JR, Garcia del Muro X i wsp. 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.

10. Dieckmann KP, Albers P, Classen J i wsp. Late relapse of testicular germ cell neoplasms: a descriptive analysis of 122 cases. *J Urol* 2005; 173: 824–829.
11. Fossa DS, Cvanarova M, Chen C i wsp. Adverse prognostic factors for testicular cancer – specific survival: a population-based study of 27, 948 patients. Feb.7.2011doi:1012/ JCO.
12. Travis LB, Curtis RE, Storm H i wsp. Risk of second malignant neoplasms among long-term survivors of testicular cancer. *J Natl Cancer Inst* 1997; 89: 1429–1439.
13. Travis LB, Fossa SD, Schoenfeld SJ i wsp. Second cancers among 40, 576 testicular cancer patients focus on long- term survivors. *J Natl Cancer Inst* 2005; 97: 1354–1365.
14. Robinson D, Moller H, Horwich A. Mortality and incidence of second cancers following treatment for testicular cancer. *Br J Cancer* 2007; 96: 529–533.
15. Chung P, Parker C, Panzarella T i wsp. Surveillance in stage I testicular seminoma-risk of late relapse. *Can J Urol* 2002; 9: 1637–1640.
16. Warde P, Gospodarowich M, Panzarella T i wsp. **Surveillance is an appropriate management strategy in stage I seminoma.** *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002; 54: 61.
17. Daugaard G, Petersen PM, Rorth M. Surveillance in stage I testicular cancer. *APMIS* 2003; 111: 76–83.
18. Albers P, Albrecht W, Algaba F i wsp. Guidelines on testicular cancer. EUA 2011, uroweb.org.
19. Schmoll HJ, Jordan K, Huddart R i wsp. Testicular seminomas: ESMO Clinical Practices Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2010 (Suppl 5); 21: 140–146.
20. NCCN™ Version 2.2011. Testicular cancer. Summary of the guidelines updates.nccn.org.
21. NCCN clinical practice guidelines in oncology, testicular cancer,www.nccn.org; 2010.
22. Krege S, Beyer J, Souchon R i wsp. European consensus conference on diagnosis and treatment of germ cell cancer: a report of the second meeting of the European Germ Cell Cancer Consensus Group (EGCCCG): part II. *Eur Urol* 2008; 53: 497–513.
23. Fossa SD, Horwich A, Russel JM i wsp. Optimal planning target volume for stage I testicular seminoma: a medical research council randomized trial. *J Clin Oncol* 1999; 17: 1146–1157.
24. Thomas GM. Is “optimal” radiation for stage I seminoma yet defined? *J Clin Oncol* 1999; 17: 3004–3005.
25. Martin JM, Gorayski P, Zwahlen D i wsp. Is radiotherapy a good adjuvant strategy for men with a history of cryptorchism and stage I seminoma? *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010; 76: 65–70.
26. Bayens YC, Helle PA, Van Putten WL, Mali SP. Orchidectomy followed by radiotherapy in 176 stage I and II testicular seminoma patients: benefits of a 10-year follow-up study. *Radiother Oncol* 1992; 25: 97–102.
27. Classen J, Schmidberger H, Meisner C i wsp. Para-aortic irradiation for stage I testicular seminoma: results of a prospective study in 675 patients. A trial of the German testicular cancer study. *Br J Cancer* 2004; 90: 2305–2311.
28. Coleman JM, Coleman RE, Turner AE i wsp. The management and clinical course of testicular seminoma: 15-years experience at a single institution. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 1998; 10: 237–241.
29. Oliver RT, Mason MD, Mead GM i wsp. Radiotherapy vs single-dose carboplatin in adjuvant treatment of stage I seminoma: a randomized trial. *Lancet* 2005; 366: 293–300.
30. Santoni R, Barbera F, Bertoni F i wsp. Stage I seminoma of the testis: a bi-institutional retrospective analysis of patients treated with radiation therapy only. *BJU Int* 2003; 92: 47–52.
31. Warde PR, Chung P, Sturgeon J i wsp. Should surveillance be considered the standard of care in stage I seminoma? *J Clin Oncol (Meeting Abstracts)* 2005; 23: 4520.
32. Jones WG, Fossa SD, Mead GM i wsp. Randomized trial of 30 versus 20 Gy in the adjuvant treatment of stage I testicular seminoma: a report on Medical research Council Trial TE18. *Eur J Clin Oncol* 2005; 23:1200–1208.
33. Oliver RT, Edmonds PM, Ong JY i wsp. Pilot study of 2 and 1 course carboplatin as adjuvant for stage I seminoma: should it be tested in a randomized trial against radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1994; 29: 3–8.
34. Dieckmann KP, Brüggeboes B, Pichlmeier U i wsp. Adjuvant treatment of clinical stage I seminoma: is a single course of carboplatin sufficient? *Urology* 2000; 55: 102–106.
35. Oliver RT, Mead GM, Fogarty PJ i wsp. MRC TE19 and EORTC 30982 trial collaborators. Radiotherapy versus carboplatin for stage I seminoma: updated analysis of the MRC/EORTC randomized trial (abstract) *Proc Am Soc Clin Oncol* 2008; ASCO Meeting Proceedings. *J Clin Oncol* 2008; 26 (15S): 1.
36. Argirovic D. Germ cell testicular tumors in clinical stage I and normal values of serum tumors markers post-orchietomy: the experience in the management of 300 consecutive patients. *J BUON* 2005; 10: 195–200.
37. Bojanic M, Micic S, Vuksanovic A i wsp. The treatment of stage I testicular seminoma by carboplatin monotherapy. *Vojsanit Pregl* 2009; 42: 303–306.
38. Feldman DR, Bosl GJ. Treatment of stage I seminoma: is it time to change your practice? *J Hematol Oncol* 2008; 1: 22.