

| Referenceprogram – Testis cancer opdateret 31.12.2010   | Evidens niveau/ Litteratur                                 | Kliniske indikatorer |
|---|--|----------------------|
| <b>Diagnostik og stadietinddeling</b>   |  |                      |
| <p><b>Klinisk præsentation</b></p> <p>Størstedelen af patienterne – hyppigst en yngre voksen - præsenterer sig med en diffus forstørrelse af testiklen eller en knudret tumor, eventuelt ledsaget af tyngdefornemmelse, lokalt ubehag eller ømhed, mens smerter er mere sjældent. Infektioner i form af epididymit eller orkit er hyppigere end testiscancer, og derfor behandles mange af patienterne ofte i første omgang med antibiotika. Smerter vil være et fremtrædende symptom ved disse tilstande. Hvis palpationsfundet er udtalt tumorsuspekt udføres UL- scanning af testes indenfor 2 dage. Ved infektionsmistanke behandles patienten med antibiotisk behandling og revurderes efter 3 uger. Hvis man på dette tidspunkt ikke kan udelukke testis cancer, udføres UL scanning. Hvis ultralydscanning af scrotum giver tumormistanke, scannes retroperitoeum og det lille bækken i samme omgang. Ved gynækomasti hos yngre mænd bør man altid overveje en HCG producerende germinalcelle tumor. Hos patienter mistænkt for cancer testis foretages der, måling af tumormarkører i serum og efterfølgende radikal ingvinal orkiektomi. Alle patienter i Danmark får i samme seance som orkiektomien foretaget biopsi fra den kontralaterale testis med henblik på undersøgelse for carcinoma in situ (CIS). Inden orkiektomi skal patienten tilbydes/henvises til sæddeponering. Retroperitoneale primære tumorer præsenterer sig ofte med rygsmerter eller en abdominal udfyldning. Patienter med primære tumorer i mediastinum kan have symptomer i form af åndenød, brystsmerter eller vena cava superior syndrom</p> <p>Ved fund af midtlinietumorer uden kendt udgangspunkt hos mænd under 50 år, bør man altid udrede patienten for en ekstragonadal germinativ tumor og er der blot berettiget mistanke om denne diagnose, bør patienten behandles som havende en sådan.</p> <p>Alle patienter med ekstragonadale germinative tumorer bør have foretaget bilaterale testisbiopsier inden yderligere behandling. Ved mediastinal tumor eller retroperitoneal tumor er primær billeddiagnostik: rtg. af thorax , UL scanning evt. med biopsi og efterfølgende CT scanning af thorax og abdomen.</p> | III: 1,2,3   |                      |
| <p><b>Risikofaktorer</b></p> <p>Kontralateral testis cancer<br/> Manglende decensus/kryptorkisme<br/> Dårlig sædkvalitet<br/> Testis cancer hos førstegrads slægtinge, specielt hos fader og/ell. brødre</p>  | III: 4,5<br>IIB: 6,7,8<br>III: 9-12<br>IIB: 13,14; III: 15 |                      |
| <p><b>Obligatoriske undersøgelser</b></p> <p>Palpation af testikler og måling af tumormarkører i blodet (alfa-fetoprotein (AFP), human choriogonadotropin (β-HCG) og lactatdehydrogenase (LDH). Ved ultralyd af testikler skal der anvendes &gt; 7.5 MHz transducer.</p>  | IIA: 16,17,18  |                      |

|  |  |  |
|--|--|--|
| <p>Ved mistænkt malignitet er kirurgisk eksploration obligatorisk.<br/>Hos patienter med livstruende metastatisk sygdom og forhøjelse af AFP eller HCG, kan orkiektomi udskydes til efter kemoterapi er opstartet eller afsluttet. Det er hos disse patienter usikkert hvornår der skal foretages kontralateral biopsi, aktuelt gøres det 1-2 år efter afsluttet kemoterapi.</p>   | <p>IB: 19,<br/>IIB: 20,21</p>  |  |
| <p><b>Behandling af primær tumor</b><br/><i>Orkiektomi</i><br/>Som hovedregel skal orkiektomi foretages inden anden behandling. Det kirurgiske indgreb skal foretages hurtigst muligt. Svar på tumormarkører bør foreligge inden det kirurgiske indgreb og hos patienter med forhøjede værdier skal nye blodprøver tages indenfor 7 dage efter det kirurgiske indgreb for at bestemme halveringstiden (halveringstid: AFP &lt;7, <math>\beta</math>-HCG &lt;3 dage). Tumormarkører måles ugentligt indtil normalisering eller stigning.<br/>Radikal orkiektomi foretages gennem en inguinal adgang. Den tumoromdannede testikel fjernes sammen med sædleder på niveau med den interne inguinale ring. Hos patienter med negative tumor markører og en lille eller muligvis benign tumor skal der foretages frysemikroskopi inden definitiv orkiektomi mhp evt. organbevarende kirurgi<br/>Information til patient: Mundtlig og skriftlig information i henhold til bilag 1</p>   | <p>IIA: 22<br/>IIB: 23,24<br/>IIB: 25,26<br/>III: 27,28</p>                  | <p>Klinisk betydende hæmatom &lt; 5%</p> |
| <p><b>Biopsi fra kontralaterale testis</b><br/>Carcinoma in situ (CIS) defineres som en præmalign, ikke invasiv forandring i testiklen. Hos patienter med CIS er risikoen for udvikling af en invasiv tumor 70% efter 7 år. 5%-8% af patienter med testis cancer har CIS i den kontralaterale testikel. Diagnosen stilles bedst ved hjælp af en åben kirurgisk biopsi. Alle patienter skal tilbydes kontralateral biopsi samtidig med orkiektomi. Biopsien skal fikseres i Stieve's eller Bouin's opløsning (ikke i formalin!). En enkelt biopsi er tilstrækkelig, to biopsier kan evt. anbefales hos unge patienter med større testikler.<br/>For patienter med testis volumen &lt;12 ml og en alder &lt;40 år er risikoen for CIS i den kontralaterale testis &gt;34%.<br/>Biopsi fra kontralaterale testis udelukker ikke med 100% sikkerhed udvikling af testiscancer i den pågældende testikel på et senere tidspunkt, idet CIS kan forekomme lokaliseret til få tubuli hos enkelte patienter og dermed ikke blive påvist ved biopsi.</p> | <p>IIB: 29<br/><br/>IIB: 30,31<br/>IB: 32, IIA: 33,<br/>34; 34a; IIB: 35</p> |  |

|   |                                  |  |
|---|----------------------------------|--|
| <p><b>Behandling af CIS</b></p> <p>Der er 3 muligheder: orkiektomi, strålebehandling og observation. Både orkiektomi og strålebehandling sikrer radikal behandling af CIS og begge vil betyde at patienten bliver steril. Intervallet fra CIS stadiet til udvikling af invasiv tumor kan være lang. Patienter der ønsker børn, som har bevaret spermatogenese, kan følges med ultralydskontroller af testiklen i en periode inden radikal behandling.</p> <p>Hvis strålebehandling vælges, anvendes en dosis mellem 16 og 20 Gy (enkelt dosis 2 Gy, 5 fraktioner pr. uge). Efter strålebehandling skal testosteronniveauet måles med jævne mellemrum, idet strålebehandling kan påvirke Leydigcelle funktionen. Patienter med lavt testosteronniveau og kliniske tegn på androgenmangel skal tilbydes hormonsubstitution. Omkring 70% af patienter behandlet med 20 Gy vil have behov for androgen substitution og omkring 20% af patienter behandlet med 16 Gy.</p> <p>Patienter der er behandlet med kemoterapi pga dissemineret sygdom, skal efter dennes afslutning også modtage radikal behandling, hvis der er CIS i den kontralaterale testis, idet kemoterapi ikke sikrer mod videreudvikling til invasiv testis cancer.</p> <p><i>Opfølgning</i></p> <p>Der tages biopsi fra testiklen 1 år efter strålebehandling, hvor den histologiske diagnose oftest vil være sertoli-cell only. Patienten følges med ultralyd af testiklen årligt i 10 år. Risikoen for at udvikle invasiv testikel cancer efter strålebehandling for CIS ligger omkring 0,5%.</p>   | <p>III: 36-39</p> <p>III 39a</p> |  |
| <p><b>Patoanatomisk undersøgelse af germinalcelle tumorer</b></p> <p>Patoanatomisk undersøgelse og udskæring af orkiektomipræparat med tumor, samt tumorklassifikation foretages i flg internationale anbefalinger (WHO)(bilag 3) af patolog. Helst modtages operationspræparatet frisk og ufikseret, hvorefter patologen tager stilling til om der inden fiksering med formalin evt . skal udtages ufikseret testis-og tumorvæv til specialundersøgelser. Efter fiksering afskæres snit fra funikelresektionsranden før selve testis og tumor udskæres for at undgå utilsigtet tilblanding af tumorceller til dette snit. Testis- og tumorstørrelse måles. Fra tumor tages snit, der repræsenterer væv af makroskopisk forskelligt udseende inklusiv væv fra områder med nekrose og blødning. Fra små tumorer udskæres og indstøbes alt væv. Fra større tumorer tages snit fra hver centimeter af tumor. Derudover tages snit, der viser tumorrelation til mediastnum testis med rete testis, til omgivende testisvæv , til tunica albugenia, til epididymis og til funiklen ved øvre testispol. Endelig tages snit fra ikke-tumorinfiltreret testisvæv. Vævsnittene paraffinindstøbes efter formalinfiksereing af tilstrækkelig varighed, skæres og rutinefarves med HE (hæmatoxylin-eosin).</p> <p>Immunhistokemiske undersøgelser kan foretages med henblik på differentialdiagnostiske overvejelser vedrørende tumorklassifikation, til påvisning af evt. karinvasion og CIS.</p> <p>De hyppigste anvendte tumormarkører er AFP(alfa-foetoprotein), HCG (beta-humant choriongonadotropin), PLAP (placenta alkalisk fosfatase), CD30 og OCT 3/4. Til karpåvisning anvendes endotalcellemarkørerne CD31 til blodkar og D2-40 til lymfekar. Til påvisning af CIS kan anvendes PLAP, D2-40 og OCT 3/4.</p> | <p>40</p>                        |  |

|  |   |  |
|--|---|--|
| <p>Histologisk klassifikation foretages i overensstemmelse med WHO´s seneste anbefalinger. Germinalcelletumorer optræder i 5 forskellige hovedtyper : seminom, embryonalt karcinom, blommesækstumor, teratom og koriokarcinom. De kan være rene med en tumortype eller blandede med to eller flere typer. Spermatocytisk seminom er en sjælden og unik testistumor, der modsat de øvrige regnes for benign.</p> <p>Patologens rapport skal indeholde oplysninger om:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Tumorstørrelse</li> <li>• Tumors lokalisation med relationer til rete testis, tunica albuginea, funikel og kar.</li> <li>• Tumorinvasion i blod-og/eller lymfekar</li> <li>• pT stadium i overensstemmelse med seneste anbefalinger til TNM-klassifikation fra UICC</li> <li>• Tumorklassifikation med angivelse af de tumortyper, der er tilstede og i hvilket indbyrdes mængde forhold</li> <li>• Forandringer i testisvævet i øvrigt inklusiv evt CIS</li> </ul> <p><b>Patoanatomisk undersøgelse af resttumor efter sekundær kirurgi</b></p> |   |  |
| <p><b>Stadieinddeling og risikofaktorer</b></p>  |   |  |
| <p><b>Stadieinddeling</b></p> <p>Følgende undersøgelser skal minimum foretages: tumormarkører (AFP, HCG og LDH), CT scanning af abdomen, rtg. af thorax</p> <p>Stadium I sygdom: Alle ovenstående undersøgelser er normale.</p> <p>Dissemineret sygdom: en af ovenstående undersøgelser er abnorm (undtaget LDH, idet forhøjelse kan have andre årsager)</p>   |   |  |
| <p><b>Risikofaktorer stadium I seminom</b></p> <p>Data peger på at størrelsen af primær tumor er den eneste kendte uafhængige prognostiske variable for occulte metastaser. <b>Risikofaktorer stadium I non-seminoma</b></p> <p>Infiltration af blodkar eller lymfekar (vaskular invasion, VI) i primær tumor er den vigtigste prognostiske faktor for okkulte metastaser og skal vurderes hos alle patienter. Uden behandling udvikler ca. 50% recidiv, mens dette kun er tilfældet hos 14-22% uden VI.</p>   | <p>IIB: 41</p> <p>IIA: 42, 43; IIB: 41; III: 43,44</p> <p>IIB; 44a<br/>IB: 45, IIB: 47,<br/>IIB: 46<br/>III: 48</p> |  |

|  |  |  |
|--|--|--|
| <p><b>Radiologiske undersøgelser</b></p> <p>Computer tomography (CT) af abdomen og pelvis foretages ved stadietinddeling efter orkiektomi. Oral og intravenøs kontrast er obligatorisk. Til vurdering af lunger og mediastinum er CT scanning mere følsom end et rtg. af thorax. Man skal dog være opmærksom på at lunge eller pleurale noduli &lt;1 cm kan repræsentere et falsk positivt fund på en CT scanning hos patienter med seminom og med normalt rtg. af thorax. Dette kan medføre forsinket behandlingstart på grund af udredning af disse fund. Hos patienter med non- seminom og højrisikofaktorer (vasculær invasion) anbefales CT scanning af thorax inkluderet i den initiale CT- stadietinddelings undersøgelse . CT af abdomen og pelvis kan give falsk negative fund i op til 30% af tilfældene pga vanskeligheder med at vurdere lymfeknuder baseret på morfologi og størrelse alene. Differentieringen mellem stadium I og IIA (retroperitoneale gld. mindre end 2 cm.) er derfor usikker. Radiologisk er solitær mediastinal eller retroperitoneal lymfeknude over 10 mm i diameter suspekt- ligesom mere end 3-4 lymfeknuder i nyrehilus på mellem 5-10 mm i største diameter vil være det. Sådanne suspekter fund skal følges op med fornyet CT-scanning efter 4 uger. Ved vækst og negative tumormarkører skal der evt. foretages UL- vejledt biopsi. En detaljeret radiologisk beskrivelse af lokalisation, antal og størrelse af lymfeknuder skal foretages. Baseret på tilgængelige data forbedrer PET ikke sensitiviteten ved stadietinddeling i forhold til CT scanning. Selv ikke ved høj-risiko stadium I patienter har PET vist sig tilstrækkelig følsom til at vise tidlig metastatisk sygdom. PET scanning kan derfor ikke anbefales udenfor kliniske undersøgelser som en del af rutine stadietinddelings proceduren. Hos patienter med ekstragonadale germinative (mediastinal eller retroperitoneal tumor) er primær billeddiagnostik: rtg. af thorax , UL scanning evt. med biopsi fra begge testikler og efterfølgende CT scanning af thorax og abdomen.</p> | <p>IIB: 49,50; III: 51</p> <p>IIB: 52,53</p>                       |  |
| <p><b>Behandlings associeret fertilitet og sæddeponering</b></p> <p>Hos patienter i den fertile alder skal fertilitets potentiale vurderes. Der skal foretages hormonanalyse af total testosteron niveau, luteiniserende hormon (LH), follikel-stimulerende hormon (FSH) og sædanalyse. Patienten skal tilbydes cryokonservering, om muligt før orkiektomi. Patienter med bilaterale tumorer eller patienter med CIS i kontralaterale testis og svær oligo-, azo- eller aspermi, skal informeres om muligheden for testikulær sæd ekstraktion.</p> <p><b>Testosteron substitution</b></p> <p>Patienter der har fået foretaget bilateral orkiektomi skal sættes i livslang testosteron substitutionsbehandling for at bibeholde seksuel funktion og undgå senbivirkninger af hypogonadisme. Efter unilateral orkiektomi afhænger behov for substitution med testosteron af serum testosteron niveauet og kliniske symptomer.</p> <p><b>Kontraktion</b></p> <p>Selvom der ikke er øget risiko for børn med misdannelser efter behandling for testis cancer, foreslås det at anvende kontraktion under behandling og 3-12 mdr efter afsluttet behandling.</p> <p><b>Fertilitet</b></p> <p>Generelt er ca. 25% af patienter med testikelkræft infertile, 25% har nedsat sædkvalitet og 50%</p>   | <p>III: 39,54,55; IV: 36, 56,57</p> <p>I-IV: 58</p> <p>III: 59</p> | <p>Antal pt. screenet for hormoninsufficiens</p> |

|  |   |  |               |   |                                    |   |
|--|---|--|---------------|---|------------------------------------|---|
| <p>har normal sædkvalitet. De patienter der har en rimelig sædkvalitet inden behandling med standard kemoterapi vil sædvanligvis kunne få børn efter endt kemoterapi. Tiden til patienten genvinder sit fertilitets potentiale er meget forskellig og sædcelle produktionen er ofte ringe det første år efter behandling. Der er ikke holdepunkter for en øget forekomst af misdannelser hos børn, hvor faderen er behandlet med kemoterapi for testis cancer.</p>   |   |  |               |   |                                    |   |
| <b>Behandling for stadium I sygdom</b>   |   |  |               |   |                                    |   |
| <p><b>Stadium I seminom (st I S)</b><br/> Næsten 100% af patienter med st I S kan kureres for deres sygdom. Dette behandlingsresultat kan opnås med 3 forskellige behandlingsstrategier: surveillance og kemoterapi ell. strålebehandling ved recidiv, adjuverende carboplatin eller adjuverende strålebehandling. I de to sidstnævnte tilfælde gives kemoterapi ved recidiv. 80% af patienterne er kureret efter orkiektomi, således at recidivraten ligger på omkring 20% hos de patienter der primært følges med observation. Denne behandlingsstrategi er standard i Danmark. Tumor størrelse er risikofaktor for occulte metastaser i retrospektive opgørelser. Patienter med patologisk tumormål på 6 cm har en øget risiko på 35% for recidiv. Denne gruppe kan tilbydes adjuverende strålebehandling i form af et paraartisk strålefeldt. Høj-risiko patienter kan også følges med surveillance. Recidiverne ses i 97% af tilfældene i de retroperitoneale eller iliacale lymfeglandler og hovedparten ses inden for de første 2 år efter operation. Enkelte recidiver ses mere end 10 år efter orkiektomi. Opfølgingsperioden er i Danmark 5 år, da det er erfaringen at de få senrecidiver kan kureres med strålebehandling eller kemoterapi når de genhenvises.</p> | <p>IB: 60; IIB: 61<br/> IIB: 62,63<br/> IIB: 41, 62,63<br/><br/> IIB: 41<br/><br/> IIB: 42,63,64<br/> IIB:42,63,65 III:<br/> 66</p> | <p>5-års overlevelse for stadium I seminom og non-seminom 100%</p>             |               |   |                                    |   |
| <p><b>Stadium I non-seminom (st I NS)</b><br/> Kurabiliteten for denne patientgruppe er 98-100%. Hos patienter der følges med surveillance efter orkiektomi er recidivraten 27-30%. Recidiverne ses i retroperitoneum hos 50-60% af patienterne, i lungerne hos 13-31%, men findes sjældent i mere end et viceralt organ. Recidiv er ledsaget af markørforhøjelse hos 60-70%. Vaskular invasion (VI) i primær tumor er den vigtigste prognostiske faktor for recidiv. Ca 50% af patienter med VI udvikler metastatisk sygdom, hvilket kun er tilfældet hos 14–22% af patienter uden VI. I Danmark indgår alle patienter med st I NS i et surveillance program uanset om VI er tilstede. Denne strategi er valgt for at undgå behandling med kemoterapi af patienter der er raske efter orkiektomi og fordi næsten alle (98-100%) patienter der får recidiv efterfølgende kan kureres med kemoterapi.</p>   | <p>IIB: 46<br/> IB: 67,<br/> IB: 45, IIB: 46,<br/> IB: 45;</p>  |  |               |   |                                    |   |
| <b>Prognostisk klassifikation – metastatisk sygdom</b>   |   |  |               |   |                                    |   |
| <p><b>God prognosegruppe</b></p> <table data-bbox="73 1326 1052 1501"> <tr> <td>Seminomer</td> <td>lymfeknudemetastaser og/eller lungemetastaser uden andre hæmatogene metastaser</td> </tr> <tr> <td>Non-seminomer</td> <td>lymfeknudemetastaser og/eller lungemetastaser uden andre hæmatogene</td> </tr> </table>   | Seminomer   | lymfeknudemetastaser og/eller lungemetastaser uden andre hæmatogene metastaser | Non-seminomer | lymfeknudemetastaser og/eller lungemetastaser uden andre hæmatogene | <p>IGCCCG recommendations (68)</p> | <p>5-års overlevelse: God prognose 95% Intermediær prognose 80% Dårlig prognose 60%</p> |
| Seminomer  | lymfeknudemetastaser og/eller lungemetastaser uden andre hæmatogene metastaser  |  |               |   |                                    |   |
| Non-seminomer  | lymfeknudemetastaser og/eller lungemetastaser uden andre hæmatogene   |  |               |   |                                    |   |

metastaser og max. grad I  
markørforhøjelse

---

### Intermediær prognosegruppe

Seminomer ikke-pulmonale hæmatogene metastaser  
Non-seminomer lymfeknudemetastaser og/eller  
lungemetastaser uden andre hæmatogene  
metastaser og grad II markørforhøjelse

---

### Dårlig prognosegruppe

Non-seminomer primær mediastinal tumor eller  
ikke-pulmonale hæmatogene metastaser  
eller  
grad III markørforhøjelse

---

### Markørforhøjelse

|             | grad I  | grad II    | grad III |
|-------------|---------|------------|----------|
| AFP (ng/ml) | <1000   | 1000-10000 | >10000   |
| hCG (iu/l)  | <5000   | 5000-50000 | >50000   |
| LDH (U/l)   | <1,5xØN | 1,5-10xØN  | >10xØN   |

ØN = øvre normalgrænse

---

Fordelingen af patienter i disse tre prognosegrupper og den herpå baserede estimerede helbredelsesmulighed fremgår af nedenstående.

### *Helbredelse for de 3 prognosegrupper*

---

| Prognosegruppe | andel   | helbredelse |
|----------------|---------|-------------|
| God            | ca. 60% | ca. 90%     |
| Intermediær    | ca. 25  | ca. 75%     |
| Dårlig         | ca. 15% | ca. 50%     |

---

### Behandling af metastatisk sygdom

#### Stadium IIA/B seminom (retroperitoneale glandler < 3-5 cm)

Hidtil har strålebehandling været standard for patienter med stadium IIA/B seminom.

IIB: 69,70,71

|   |   |  |
|---|---|--|
| <p>Behandlingen gives med en dosis på mellem 30 og 36Gy, 30Gy til stadium IIA og 36 Gy til stadium IIB. Behandlingen gives i fraktioner af 2Gy, 5 fraktioner pr. uge. Behandlingen resulterer i en 6 års recidivfri overlevelse på 95% for stadium IIA og 89% for stadium IIB. Den samlede overlevelse er tæt på 100%. Target volume inkluderer paraaortiske og ipsilaterale iliaceale lymfeglandler. Den øvre grænse af feltet er den øverste kant af Th 11, og den nedre grænse er den øverste kant af acetabulum. For at reducere risikoen for påvirkning af fertiliteten skal der under strålebehandlingen anvendes testisbeskytter på den tilbageværende testikel.</p> <p>Hos patienter med stadium IIA er strålebehandling den foretrukne behandling. Hos patienter med stadium IIB kan man istedet for strålebehandling vælge at behandle med 3 serier kemoterapi med cisplatin, etoposid og bleomycin (BEP), eller 4 serier EP. Kemoterapi er specielt et godt alternativ til strålebehandling hos patienter med mere udbredt lymfeglandel metastasering i retroperitoneum.</p> <p><b>Øvrige patienter tilhørende god prognosegruppe</b></p> <p>Standardbehandling for alle patienter tilhørende den gode prognostiske gruppe er 3 serier kemoterapi med cisplatin, etoposid og bleomycin (BEP) givet hver 3. uge eller 4 serier etoposid og cisplatin, hvis der er kontraindikationer mod bleomycin. Stigende tumormarkører uden positive radiologiske undersøgelser er tegn på dissemineret sygdom og skal behandles som sådan. Ved retroperitoneale glandler på mellem 1-2 cm hos patienter med non-seminom og negative tumormarkører bør disse biopteres- UL eller CT vejledt inden start på kemoterapi. Kirurgisk eksploration kan blive nødvendigt ved negativ biopsi og fortsat mistanke om dissemineret sygdom. 12-13% af patienter vil have stadium I sygdom.</p> <p>Effektiviteten af BEP, givet over 5 dage med etoposid 100 mg/m<sup>2</sup> og cisplatin 20 mg/m<sup>2</sup> daglig er ekvivalent til BEP med etoposid 165 mg/m<sup>2</sup> givet over 3 dage og cisplatin 50 mg/m<sup>2</sup> over 2 dage . Men BEP givet over 3 dage har øgede langtidsbivirkninger i form af ototoksicitet, perifer neurotoksicitet eller Raynaud syndrom når der skal gives 4 serier kemoterapi. Derfor er 5-dags BEP regimet standard behandling ved den "intermediære" og "dårlige" prognostiske gruppe hvor 4 serier kemoterapi er nødvendig. Kemoterapien skal gives uden dosis reduktion med et interval på 22 dage. Udsættelse kan kun sjældent komme på tale ved f.eks. febrilia, neutrocytter &lt;0,5x10<sup>9</sup>/l, eller trombocytter &lt; 100x10<sup>9</sup>/l og bør være af så få dage som muligt. Normalt behøver patienten ikke at have normaliserede hæmatologiske parametre for at opstarte behandling, blot skal leucocytter/neutrocytter og trombocytter være stigende i forhold til laveste værdi under den pågældende serie.</p> <p>Der er ikke indikation for rutinemæssig brug af granulocyt coloni-stimulerende faktor (G-CSF). Ved febril neutropeni i foregående serie anbefales det dog at bruge G-CSF i efterfølgende serier. Ved langvarig peni kan det også være indiceret at bruge G-CSF for at undgå dosisreduktion i efterfølgende serier.</p> <p><b>Intermediær og dårlig prognostisk gruppe</b></p> <p>Standardbehandlingen er 4 serier BEP. Der er behov for at forbedre overlevelse for begge disse grupper og patienterne bør derfor primært behandles i kliniske protokoller. Patienter med udbredt lever-, lunge- eller CNS metastasering bør evt. starte op med kemoterapi i mindre dosis eller færre dage for at undgå for massivt tumorhenfald inden fuld dosis opstartes.</p> | <p>IIB: 69<br/>IIB: 69-71, III:<br/>72</p> <p>IA: 68, IB: 73-<br/>75, IIA: 76, III:<br/>77</p> <p>IB: 78</p> <p>IB: 79, IIA: 76,</p> <p>IIA: 80</p> <p>IB: 79</p> <p>IB: 19</p> <p>IB: 81,82<br/>III:83</p> |  |
|---|---|--|



|   |   |  |
|---|---|--|
| <p>Orkiektomi må ikke forhindre opstart af kemoterapi hos specielt patienter i den dårlige prognostiske gruppe og kan udsættes til kemoterapien er afsluttet. Der er ikke evidens for at højdosis kemoterapi med autolog stamcelleinfusion bedrer overlevelsen. To randomiserede undersøgelser hos patienter med dårlig prognose har været uden overlevelses gevinst. Patienter i den dårlige prognostiske gruppe skal umiddelbart overflyttes til behandling på højt specialiseret center.</p> <p><b>Hjernemetastaser</b><br/> Ca. 10% af alle patienter med svært dissemineret sygdom vil have hjernemetastaser, svarende til 1-2% af alle patienter med testis cancer. Ved recidiv ses metastaser i central nerve systemet (CNS) sædvanligvis som en del af systemisk recidiv og sjældent som eneste recidiv lokalisation. Patienter der har hjernemetastaser ved sygdomsdebut bliver langtidsoverlevende i 30-40% af tilfældene, mens patienter der udvikler hjernemetastaser under første linie behandling eller i forbindelse med recidiv, har en 5-års overlevelse på 2-5%. Den bedste prognostiske gruppe består af patienter med solitær metastase ved den initiale stadieinddeling. Tilstedeværelse af metastatisk choriocarcinom er ensbetydende med dårlig prognose uafhængig af behandling. Udredning af CNS symptomer skal ske med MR-scanning.<br/> Den optimale behandlingssekvens (kemoterapi, strålebehandling, operation) er ikke klart defineret. Kemoterapi med kurativ intention er nødvendig hos alle patienter med hjernemetastaser. I en multivariat analyse bedredes prognosen hvis strålebehandling blev kombineret med kemoterapi. Det er dog uklart om patienter der har opnået komplet remission på kemoterapi, efterfølgende skal behandles med strålebehandling. Det er også uklart om der skal foretages sekundær resektion af resttumer efter kemoterapi.</p> | <p>IIB: 84<br/> III: 85,86<br/> III: 87</p> <p>III: 87<br/> III: 88</p> |  |
| <b>Monitorering af behandling</b>   |   |  |
| <p>Den prognostiske værdi af en forbigående stigning i tumormarkører, ligesom forsinket fald i af tumormarkører i forhold til halveringstiden er usikker. Hos patienter med langsomt fald i tumormarkører og stabil eller regredierende tumor skal 3 eller 4 serier kemoterapi gennemføres, afhængig af prognostisk stadie. Patienter med sikker markør stigning under kemoterapi skal skiftes til salvage behandling, selvom markør progressionen ikke hænger sammen med radiologisk progression. Det er vigtigt at tumormarkører måles umiddelbart inden hver ny behandlingsserie, ellers kan evt. markørstigning mistolkes, idet en sådan ofte ses under behandling som udtryk for frigørelse af markører fra nekrotisk tumorvæv.<br/> Patienter med forhøjede tumormarkører inden start på behandling og som fortsat har let markørforhøjelse ved afslutning af kemoterapi, skal følges med korte intervaller. Salvage behandling skal kun opstartes ved sikker markørstigning.</p> <p>Hos patienter med langsomt markør fald eller klinisk tegn på sygdomsprogression bør de</p>   | <p>III: 89</p> <p>IIA: 68,90,91</p> <p>III: 92</p>                      |  |

|  |   |  |
|--|---|--|
| <p>radiologiske undersøgelser foretages tidligere. Hos patienter med klar tumorprogression er det nødvendigt umiddelbart at ændre kemoterapi, det samme gælder patienter med stigende markører. Patienter med markørstigning under eller indenfor 4 uger efter førstelinie cisplatinbaseret kemoterapi har en meget dårlig prognose.</p> <p>Hvis der er synlig radiologisk progression men samtidig faldende tumormarkører er tilstedeværelsen af "growing teratoma syndrome" meget sandsynlig og resektion af al synlig resttumor skal foretages efter afsluttet førstelinie kemoterapi. Kun ved meget hastig tumurvækst skal evt. kirurgi foretages før afsluttet kemoterapi.</p>  | <p>IIB: 93</p> <p>IIB: 94</p> <p>III: 95</p>  |  |
| <p><b>Sekundær kirurgi</b></p>   |   |  |
| <p><b>Seminom</b><br/>Radiologisk cystisk resttumor efter kemoterapi eller strålebehandling hos patienter med seminom skal fjernes kirurgisk uanset størrelse. FDG-PET har en høj prognostisk værdi hos patienter med resttumor efter behandling for seminom. Alle patienter med resttumor efter endt behandling skal have foretaget FDG-PET/PET-CT scanning mhp at få oplysninger om evt vital resttumor. Yderligere behandling er ikke nødvendig hos patienter med en negativ PET scanning, mens en positiv PET scanning foretaget mere end 6 uger efter afsluttet kemoterapi, tyder på restsygom. Hos PET positive patienter skal der foretages kirurgisk resektion af resttumor. Videre behandling afhænger af det histologiske svar og kan bestå i observation, strålebehandling eller yderligere kemoterapi. Hos patienter med progression efter første linie kemoterapi skal der gives salvage behandling efter konfirmering af den histologiske diagnose.</p> <p><b>Non-seminom</b><br/>Patienter der har normaliserede markører og negative fund ved CT scanning, skal ikke have foretaget kirurgisk indgreb.</p> <p>Der findes ingen billeddiagnostiske metoder (inklusiv PET) eller prognostiske modeller som med rimelig sikkerhed kan forudsige det histologiske indhold af resttumor. Derfor skal alle patienter med normaliserede tumormarkører og resttumor have denne fjernet kirurgisk. Hos patienter med resttumor &gt; 1cm, vil der være en øget risiko for at den indeholder teratom, hvis primær tumor indeholdt tertom. Ved histologisk undersøgelse af resttumor efter førstelinie kemoterapi findes nekrose, maturt teratom eller vitalt tumurvæv hos 50%, 35% og 15% af patienterne. Incidensen af vitalt tumurvæv efter salvage behandling vil være højere. Hvis teknisk muligt, skal alt resttumurvæv fjernes. Ved restsygdom i retroperitoneum, skal det kirurgiske indgreb inkludere alle de steder hvor der tidligere har været positive fund. Det kirurgiske indgreb bør foregå indenfor 4-6 uger efter afsluttet kemoterapi. Hos patienter med resttumor flere forskellige steder må der foretages en individuel bedømmelse af antallet og operationernes omfang. Hvis det fjernede væv ved den primære operation viser komplet nekrose, vil både surveillance og radikal fjernelse af de resterende resttumorer være en behandlingsmulighed. På samme måde vil surveillance være acceptabel hos patienter med multiple lungemetastaser, hvor der er fundet nekrose i metastaser fjernet fra den ene lunge. I tilfælde af at patienten har resttumor både i</p> | <p>IIB: 96,97; III: 98-100</p> <p>IIB: 101,102</p> <p>III: 103; IV: 104</p> <p>IIB: 104,105;<br/>III: 106<br/>IIB: 107; III: 92, 108-111<br/>IIA: 112, 113;<br/>IIB: 114; III: 115,116</p> <p>III: 92</p> | <p>Sekundær kirurgi hos patienter med non-seminom og resttumor 100%</p> <p>Sekundær kirurgi hos patienter med PET positiv resttumor og seminom 100%</p> <p>Ventralhernie efter sekundær kirurgi mindre end 2%</p> <p>Radikalitet ved resttumorkirurgi &gt; 75%</p> |

| <p>abdomen og thorax og der ikke er fundet total nekrose i det fjernede væv fra abdomen, skal der også foretages operation for resttumor i lungerne, idet discordant histologi findes hos 35%-50% af patienterne. På grund af den høje akutte behandlingsrelaterede morbiditet, skal fjernelse af resttumor kun foregå på specialiserede centre.</p>  | <p>IIA: 113;</p>   |   |             |                         |         |                              |         |              |  |                         |                                    |  |   |             |  |                   |                     |            |  |  |  |  |  |  |
|---|--|---|-------------|-------------------------|---------|------------------------------|---------|--------------|--|-------------------------|------------------------------------|--|---|-------------|--|-------------------|---------------------|------------|--|--|--|--|--|--|
| <p><b>Kemoterapi efter sekundær kirurgi</b><br/> Yderligere behandling er ikke nødvendig efter resektion af teratom eller nekrose. Hvis der findes vitalt resttumorvæv, der er fjernet makroskopisk radikalt, er effekten af yderligere kemoterapi usikker. En retrospektiv opgørelse har vist en bedret progressionsfri overlevelse med adjuverende kemoterapi, men ingen forbedret samlet overlevelse. Derfor kan en afventende holdning være acceptabel. Patienter der tilhører den gode prognostiske gruppe har ved radikal fjernelse af resttumor med mindre en 10% vitalt tumorvæv i det fjernede (vurderet af patolog), en god prognose også uden adjuverende kemoterapi. Hvis resttumor indeholder mere end 10% vitalt tumorvæv eller hvis radikaliteten er usikker, kan yderligere kemoterapi overvejes.</p> | <p>III: 117</p>  |   |             |                         |         |                              |         |              |  |                         |                                    |  |   |             |  |                   |                     |            |  |  |  |  |  |  |
| <b>Recidiv behandling</b>   |  |   |             |                         |         |                              |         |              |  |                         |                                    |  |   |             |  |                   |                     |            |  |  |  |  |  |  |
| <p><b>Kemoterapi for recidiv eller refraktær sygdom</b><br/> Hos patienter med recidiv eller progression efter førsteliniebehandling, er</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• lokalisation,</li> <li>• primær tumors histologiske type,</li> <li>• respons på førsteliniebehandling,</li> <li>• varighed af tidligere remission,</li> <li>• niveauet af tumormarkører (AFP, HCG)</li> <li>• forekomst af lever, hjerne eller knoglemetastaser</li> </ul> <p>på tidspunktet for recidiv eller progression af prognostisk betydning.<br/> Prognostisk score for patienter med seminom og non-seminom</p>  | <p>IIB: 94, III: 89</p>                                  | <p>5 års overlevelse 50%</p>                    |             |                         |         |                              |         |              |  |                         |                                    |  |   |             |  |                   |                     |            |  |  |  |  |  |  |
| <table border="1"> <thead> <tr> <th>Parameter</th> <th>0 point</th> <th>1 point</th> <th>2 point</th> <th>3 point</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Lokalisation af primær tumor</td> <td>Gonadal</td> <td>Extragonadal</td> <td></td> <td>Mediastinal non-seminom</td> </tr> <tr> <td>Respons på første linie behandling</td> <td>Komplet remission eller markør negativ partiel remission</td> <td>Partiel remission, markør positiv/stabil sygdom</td> <td>Progression</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Progressions frit</td> <td>Mere end 3 mdr. fra</td> <td>Mindre end</td> <td></td> <td></td> </tr> </tbody> </table>  | Parameter  | 0 point   | 1 point     | 2 point                 | 3 point | Lokalisation af primær tumor | Gonadal | Extragonadal |  | Mediastinal non-seminom | Respons på første linie behandling | Komplet remission eller markør negativ partiel remission | Partiel remission, markør positiv/stabil sygdom | Progression |  | Progressions frit | Mere end 3 mdr. fra | Mindre end |  |  |  |  |  |  |
| Parameter   | 0 point  | 1 point   | 2 point     | 3 point                 |         |                              |         |              |  |                         |                                    |  |   |             |  |                   |                     |            |  |  |  |  |  |  |
| Lokalisation af primær tumor  | Gonadal  | Extragonadal                                    |             | Mediastinal non-seminom |         |                              |         |              |  |                         |                                    |  |   |             |  |                   |                     |            |  |  |  |  |  |  |
| Respons på første linie behandling  | Komplet remission eller markør negativ partiel remission | Partiel remission, markør positiv/stabil sygdom | Progression |                         |         |                              |         |              |  |                         |                                    |  |   |             |  |                   |                     |            |  |  |  |  |  |  |
| Progressions frit   | Mere end 3 mdr. fra                                      | Mindre end                                      |             |                         |         |                              |         |              |  |                         |                                    |  |   |             |  |                   |                     |            |  |  |  |  |  |  |



Patienter med recidiv efter kirurgi alene, skal behandles med cisplatin-baseret kemoterapi i form af BEP. Chancen for at opnå komplet remission er her >90%. Salvage behandling efter første linie kemoterapi for metastatisk sygdom kan bestå af en af følgende regimer: etoposid, ifosfamid og cisplatin (VIP), vinblastin, ifosfamid og cisplatin (VeIP) eller paclitaxel, ifosfamid og cisplatin (TIP), hvor der gives minimum 4 serier eller som led i en klinisk undersøgelse. Ingen af regimerne har hidtil vist bedre resultater end de andre. Ved cisplatin-baseret salvage kemoterapi kan der opnås langtidsremission hos 15-60% af patienterne afhængig af individuelle risikofaktorer. Patienter tilhørende den gode prognostiske gruppe ved recidiv, har en rimelig prognose og der er ikke påvist effekt af højdosis behandling hos denne patientgruppe. Hos patienter tilhørende den dårlige prognostiske gruppe foreligger der flere fase II undersøgelser og en retrospektiv parret analyse, som har vist forbedring i overlevelsen ved tidlig intensivning af kemoterapien i form af højdosis kemoterapi. Der er dog ikke konsensus om højdosis kemoterapi i relation til første recidiv behandling. Højdosis behandling kan repræsentere en mulighed for kurativ behandling ved efterfølgende recidiver. Det er derfor vigtigt at patienter med recidiv efter første linie kemoterapi behandles i en multidisciplinær gruppe med stor erfaring i behandling af denne patientgruppe og at patienterne så vidt muligt indgår i prospektive kliniske undersøgelser.

III: 66, 133-137

### **Salvage Kirurgi**

Resttumor efter salvage kemoterapi bør fjernes indenfor 4-6 uger efter normalisering af tumormarkører eller efter disse har nået et stabilt lavt niveau. Prognosen for patienter med vitalt tumurvæv efter anden ell. tredje linie kemoterapi er dårlig og der er hos disse patienter ikke belæg for at man bedrer prognosen ved at give adjuverende kemoterapi.

Enkelte patienter med stigende tumormarkører, hvor der ikke længere er mulighed for relevant kemoterapi, kan have glæde af radikal kirurgi, hvis muligt. Langtidsoverlevelse kan opnås hos op til 25% af patienterne. Resultaterne er bedre hos de patienter der har sene recidiver, moderat forhøjelse af AFP og rettumor lokaliseret i retroperitoneum. Salvage kirurgi skal ikke forsøges hos patienter med hastigt progredierende sygdom og stigende HCG niveau.

### **Sene recidiver** (≥ 2 år efter afslutning af første linie kemoterapi)

Sene recidiver defineres som tilbagefald af sygdommen mere end 2 år efter afslutning af første linie behandling. Patienter med sen recidiver efter kemoterapi er særligt vanskelige at behandle. Hvis teknisk muligt, bør alt tumurvæv fjernes umiddelbart ved kirurgi, også ved evt. forhøjede tumormarkører. Formålet er at fjerne udifferentieret germinal tumor væv, teratom og sekundære non-germinale tumorer. Hvis tumorerne ikke kan fjernes radikalt, skal der foretages biopsier til histologisk undersøgelse og kemoterapi skal opstartes afhængig af histologisk svar. Hvis patienten responderer på kemoterapien skal efterfølgende kirurgi forsøges umiddelbart i tilfælde af at der er resttumor. For at undgå overdødelighed ved disse indgreb, bør senrecidiver centraliseres på få afdelinger med erfaring i behandling af disse patienter. Sekundære non-germinative tumorer kan optræde fra 5 til mange år efter ophørt behandling. Det kan dreje sig om forskellige typer af karcinomer og også sarkomer. Hos patienter der har fået strålebehandling optræder de især i randområderne af det givne strålefelt.

| <p><b>Opfølgning og sen-bivirkninger</b></p> <p>Formålet med opfølgning er at diagnosticere recidiver og følger af fysisk og/eller psykisk karakter i relation til den givne behandling for testis cancer.</p> <p>Opfølgningen består af regelmæssige kliniske undersøgelser, monitorering af tumormarkører og radiologiske undersøgelser. Der er ikke international enighed om det bedste opfølgningsprogram til patienter med forskellige stadier af testis cancer. De danske opfølgningsprogrammer er lavet på baggrund af analyse af 1200 testis cancer forløb.</p> <p>Patienter med CIS i den kontralaterale testikel følges op med fornyet testis biopsi efter et år og er denne uden tegn til forstadier, foretages der ultralydsscanning af den tilbageværende testikel årligt i 10 år.</p> <p>Den relative risiko (RR) for udvikling af behandlings-induceret sekundær cancer afhænger af patientens alder på diagnosetidspunktet og den behandling der er givet. Efter 10 år er der en signifikant øget risiko efter strålebehandling alene og specielt efter behandling med en kombination af kemoterapi og strålebehandling. Tilfælde af leukæmi efter en kumulativ dosis af etoposid &lt; 2g (rapporteret incidens 0.6%) og etoposid doser &gt; 2g (rapporteret incidens 2%) ses oftest i den første dekade efter behandling.</p> <p>Kliniske og subkliniske senbivirkninger kan ses i form af kardiovaskulær sygdom og metabolisk syndrom. Dette bør aktivt monitoreres og behandles. Risikofaktorer for kardiovaskulær sygdom er hyperkolesterolemi og hypertension. Patienterne bør opfordres til rygeophør.</p> <p>Andre potentielle sen-bivirkninger som nefrotoxicitet, hypogonadisme, persisterende neurotoxicitet, Raynaud phenomen og ototoxicitet kan ses hos 15-25% af langtidsoverlevende og bør behandles adækvat. Risikoen for hypogonadisme er relativ stor, helt op til 10-16% og der er derfor behov for regelmæssig monitorering af LH, FSH og testosteron specielt hos patienter med seksuelle problemer eller ufrivillig barnløshed.</p> | <p>III: 138</p> <p>III: 139-141,142-145</p> <p>III: 140,144</p> <p>III: 145,146</p> | <p>Andel af patienter i fuldt arbejde 6 mdr. efter endt behandling 90%</p> |
|---|---|--|
| <p><b>Evidens niveau</b></p> <p>Videnskabelig evidens (faldende fra niveau IA til IV), kilder og karakteristika af videnskabelig dokumentation:</p> <p><b>IA</b> Evidens indhentet fra meta-analyse af randomiserede kliniske kontrollerede forsøg (RCT) og systematisk bedømmelser af RCTs</p> <p><b>IB</b> Evidens indhentet fra mindst en RCT</p> <p><b>IIA</b> Evidens indhentet fra mindst en vel designet kontrolleret undersøgelse uden randomisering</p> <p><b>IIB</b> Evidens indhentet fra mindst én anden type af vel designede quasi-eksperimentel undersøgelse</p> <p><b>III</b> Evidens indhentet fra vel designede ikke-eksperimentelle beskrivende undersøgelser, såsom sammenlignende undersøgelser, korrelations undersøgelser og case studies</p> <p><b>IV</b> Evidens indhentet fra sagkyndige udvalgsrapporter eller udtalelser og / eller klinisk erfaring</p>  |   |  |

fra anerkendte autoriteter uden transparent bevis.

Niveauer af videnskabelig evidens er baseret på definitionen fra det amerikanske Agentur for Health Care Policy and Research, hentes via Cochrane Collaboration [2]: US Department of Human Health Services. Agency for Health Care Policy and Research. Acute pain management: operative or medical procedures and trauma. Rockville (MD): The Agency; 1993. Clinical Practice Guideline No. 1. AHCPR Publication No. 92-0023. p. 107.

## Referencer:

1. Bokemeyer C, Droz JP, Horwich A et al. Extragenital seminoma: an international multicenter analysis of prognostic factors and long term treatment outcome. *Cancer* 2001; 91: 1394–1401 (EBM III).
2. Hartmann JT, Fossa SD, Nichols CR et al. Incidence of metachronous testicular cancer in patients with extragenital germ cell tumors. *J Natl Cancer Inst* 2001; 93: 1733–1738 (EBM III).
3. Hartmann JT, Nichols CR, Droz JP et al. Prognostic variables for response and outcome in patients with extragenital germ-cell tumors. *Ann Oncol* 2002; 13: 1017–1028 (EBM III).
4. Geczi L, Gomez F, Bak M, et al. The incidence, prognosis, clinical and histological characteristics, treatment and outcome of patients with bilateral germ cell testicular cancer in Hungary. *J Cancer Res Clin Oncol* 2003; 129: 309-315 (EBM III)
5. Hentrich M, Weber N, Bergsdorf T et al. Management and outcome of bilateral testicular germ cell tumors: Twenty-five year experience in Munich. *Acta Oncol* 2005, 44:529-536 (EBM III)
6. Dieckmann KP, Pichlmeier U Clinical epidemiology of testicular germ cell tumors. *World J Urol* 2004, 22:2-14
7. Garner MJ, Turner MC, Ghardirian P et al. Epidemiology of testicular cancer: An overview. *Int J Cancer* 2005, 116: 331-339
8. Pinczowski D, McLaughlin JK, Lackgren G et al. Occurrence of testicular cancer in patients operated on for cryptorchidism and inguinal hernia. *J Urol* 1991; 146: 1291–1294 (EBM IIB).
9. Jacobsen R, Bostofte E, Engholm G, Hansen J, Olsen JH, Skakkebaek NE, Moeller H: Risk of testicular cancer in men with abnormal semen characteristics: cohort study. *BMJ* 2000; 321: 789-792 (EBM III).
10. Hoei-Hansen CE, Holm M, Rajpert-De Meyts E, Skakkebaek NE: Histological evidence of testicular dysgenesis in contralateral biopsies from 218 patients with testicular germ cell cancer. *J. Pathol.* 2003; 200:370-374 (EBM III).
11. Doria-Rose VP, ML Biggs, NS Weiss: Subfertility and the risk of testicular germ cell tumors (United States). *Cancer Causes and Control* 2005; 16:651-656 (EBM III)
12. Raman JD, Nobert CF, Goldstein M: Increased incidence of testicular cancer in men presenting with infertility and abnormal semen analysis. *J Urol* 2005; 174: 1819-1822(EBM III)
13. Westergaard T, Olsen JH, Frisch M et al. Cancer risk in fathers and brothers of testicular cancer patients in Denmark. A population based study. *Int J Cancer* 1996; 66: 627–631 (EBM IIB).
14. Dieckmann KP, Pichlmeier U. The prevalence of familial testicular cancer. *Cancer* 1997; 80: 1954–1960 (EBM IIB).
15. Hemminki K, Li X. Familial risk in testicular cancer as a clue to a heritable and environmental aetiology. *Br J Cancer* 2004, 90: 1765-1770 (EBM III)
16. de Takats PG, Jones SR, Penn R et al. a-Foetoprotein heterogeneity: what is its value in managing patients with germ cell tumours? *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 1996; 8: 323–326 (EBM IIA).
17. Hartmann M, Pottek T, Bussar-Maatz R et al. Elevated human chorionic gonadotropin concentrations in the testicular vein and in peripheral venous blood in seminoma patients. An analysis of various parameters. *Eur Urol* 1997; 31: 408–413 (EBM IIA).
18. Nichols CR. Testicular cancer. *Curr Probl Cancer* 1998; 22: 187–274.
19. Ondrus D, Hornak M, Breza J et al. Delayed orchiectomy after chemotherapy in patients with advanced testicular cancer. *Int Urol Nephrol* 2001 ; 32 : 665-667 ((EBM IB)
20. Simmonds PD, Mead GM, Lee AHS et al. Orchiectomy after chemotherapy in patients with metastatic testicular cancer. *Cancer* 1995; 75: 1018–1024 (EBM IIB).
21. Leibovitch I, Little JS, Foster RS et al. Delayed orchiectomy after chemotherapy for metastatic nonseminomatous germ cell tumors. *J Urol* 1996; 155: 952–954 (EBM IIB).
22. Capelouto CC, Clark PE, Ransil BJ et al. A review of scrotal violation in testicular cancer: is adjuvant local therapy necessary? *J Urol* 1995; 153: 981–985 (EBM IIA).
23. Harding M, Paul J, Kaye SB. Does delayed diagnosis or scrotal incision affect outcome for men with nonseminomatous germ cell tumors? *Br J Urol* 1995; 76: 491–494 (EBM IIB).
24. Leibovitch I, Baniel J, Foster RS et al. The clinical implications of procedural deviations during orchiectomy for nonseminomatous testis cancer. *J Urol* 1995; 154: 935–939 (EBM IIB).
25. Robertson GS. Radical orchiectomy and benign testicular conditions. *Br J Surg* 1995; 82: 342–345 (EBM IIB).
26. Elert A, Olbert P, Hegele A et al. Accuracy of frozen section examination of testicular tumors of uncertain origin. *Eur Urol* 2002; 41: 290–293 (EBM IIB).
27. Leroy X, Rigot JM, Aubert S et al. Value of frozen section examination for the management of nonpalpable incidental testicular tumors. *Eur Urol* 2003, 44: 458-460(EBM: III).
28. Steiner H, Höltl L, Maneschg C et al. Frozen section analysis-guided organ-sparing approach in testicular tumors: technique, feasibility, and long-term results. *Urology* 2003, 62: 508-513 (EBM: III).
29. Hoei-Hansen CE, Rajpert-De Meyts E, Daugaard G, Skakkebaek NE. Carcinoma in situ testis, the progenitor of testicular germ cell tumors: a clinical review. *Ann Oncol* 2005, 16: 863-868 (EBM IIB)
30. Giwercman A, Cantell L, Marks A. Placental-alkaline phosphatase as a marker of carcinoma-in-situ of the testis. Comparison with monoclonal antibodies M2A and 43-9F. *APMIS* 1991; 99: 586–594 (EBM IIB).
31. Giwercman A, Andrews PW, Jorgensen P et al. Immunohistochemical expression of embryonal marker TRA-1-60 in carcinoma in situ and germ cell tumors of the testis. *Cancer* 1993; 72: 1308–1314 (EBM IIB).
32. Dieckmann KP, Kulejewski M, Pichlmeier U, Loy V: Diagnosis of Contralateral Testicular Intraepithelial Neoplasia (TIN) in Patients with Testicular Germ Cell Cancer: Systematic two-Site biopsies are more sensitive than a single Random Biopsy. *Eur. Urol.* **2007**; 51: 175-183 (EBM IIB)
33. Dieckmann KP, Loy V. Prevalence of contralateral testicular intraepithelial neoplasia in patients with testicular germ cell neoplasms. *J Clin Oncol* 1996; 14: 3126–3132 (EBM IIA + IIB).
34. Harland SJ, Cook PA, Fossa SD et al. Intratubular germ cell neoplasia of the contralateral testis in testicular cancer: defining a high risk group. *J Urol* 1998; 160: 1353–1357 (EBM IIA).
- 34a Hoei-Hansen CE, Rajpert-De Meyts E, Daugaard G, Rørth M, Jørgensen N and Skakkebaek NE. Does more than one biopsy of the contralateral testis in men with a germ cell tumor add value? (commentary) *Nat Clin Pract Urol* 2007; 4: 652-653 .
35. Kliesch S, Thomaidis T, Schütte B, Puhse G, Kater B, Roth S, Bergmann M: Update on the diagnostic safety for detection of testicular intraepithelial neoplasia (TIN). *APMIS* 2003; 111:70-74 (EBM : IIB) Heidenreich A, Vorreuther R, Neubauer S et al. Paternity in patients with bilateral testicular germ cell tumors. *Eur Urol* 1997; 31: 246–248 (EBM III ).



36. Dieckmann KP, Besserer A, Loy V. Low-dose radiation therapy for testicular intraepithelial neoplasia. *J Cancer Res Clin Oncol* 1993; 119: 355–359 (EBM III). Dieckmann KP, Loy V. The value of the biopsy of the contralateral testis in patients with testicular germ cell cancer: the recent German experience. *APMIS* 1998; 106: 13–20 (EBM IIB + III).
37. Petersen PM, Giwercman A, Skakkebaek NE, Rorth M. Gonadal function in men with testicular cancer. *Semin Oncol* 1998; 25: 224–233 (EBM III).
38. Eble JN, Sauter G, Epstein JI, Sesterhenn IA WHO Classification of Tumours. Pathology and Genetics. Tumours of the Urinary System and Male Genital Organs. IARC Press, Lyon 2004
39. Warde P, Specht L, Horwich A et al. Prognostic factors for relapse in stage I seminoma managed by surveillance. *J Clin Oncol* 2002; 20: 4448–4452 (EBM IIB). 39a. Bang AK, Petersen JH, Petersen PM et al. Testosterone production is better preserved after 16 than 20 Gray irradiation treatment against testicular carcinoma in situ cells. *Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys.* 2009, 75,672–676. (EBM III)
40. Warde P, Gospodarowicz MK, Banerjee D et al. Prognostic factors for relapse in stage I testicular seminoma treated with surveillance. *J Urol* 1997; 157: 1705–1710 (EBM IIA).
41. Weissbach L, Bussar-Maatz R, Löhrs U et al. Prognostic factors in seminomas with special respect to HCG: results of a prospective multicenter study. *Eur Urol* 1999; 36: 601–608 (EBM IIA + III).
42. Horwich A, Alsanjari N, A'Hearn R et al. Surveillance following orchiectomy for stage I testicular seminoma. *Br J Cancer* 1992; 65: 775–778 (EBM III).
43. Albers P, Siener R, Kliesch S et al. Risk factors for relapse in clinical stage I nonseminomatous testicular germ cell tumors: results of the German Testicular Cancer Study Group trial. *J Clin Oncol* 2003; 21: 1505–1512 (EBM IB).
44. Read G, Stenning SP, Cullen MH et al. Medical Research Council prospective study of surveillance for stage I testicular teratoma. Medical Research Council Testicular Tumors Working Party. *J Clin Oncol* 1992; 10: 1762–1768 (EBM IIB). 44a. Chung PW, Daugaard G, Tyldesley S et al. Prognostic factors for relapse in stage I seminoma managed with surveillance. A validation study. *J Clin Oncol* 28: 15s,2010 (suppl., Abstract 4535)
45. Sogani PC, Perrotti M, Herr HW et al. Clinical stage I testis cancer: long term outcome of patients on surveillance. *J Urol* 1998; 159: 855–858 (EBM IIB + III).
46. Moul JW, McCarthy WF, Fernandez EB et al. Percentage of embryonal carcinoma and vascular invasion predict pathologic stage in clinical stage I non-seminomatous testicular cancer. *Cancer Res* 1994; 54: 1–3 (EBM III).
47. White PM, Howard GC, Best JJ et al. The role of computed tomographic examination of the pelvis in the management of testicular germ cell tumours. *Clin Radiol* 1997; 52: 124–129 (EBM IIB).
48. White PM, Adamson DJA, Howard GCW et al. Imaging of the thorax in the management of germ cell testicular tumours. *Clin Radiol* 1999; 54: 207–211 (EBM IIB+III).
49. Meyer CA, Conces DJ. Imaging of intrathoracic metastases of nonseminomatous germ cell tumors. *Chest Surg Clin N Am* 2002; 12: 717–738.
50. de Wit M, Hartmann M, Kotzerke J, Wirth M, Brenner W, Hellwig D, Lehmann J, Heicappell R, Bokemeyer C, Bares R. German Multicenter PET Study Group 18F-FDG-PET in clinical stage I and II non-seminomatous germ cell tumors: first results of the German multicenter trial. *J Clin Oncol* 2005; 23:4504 (supplement) (EBM IIB)
51. Huddart R et al. A prospective study of 18 FDG PET in the prediction of relapse in patients with high risk clinical stage I (CSI) non-seminomatous germ cell cancer (NSGCT): MRC study TE22. *J Clin Oncol* 2006; 24:4520 (supplement) (EBM IIB)
52. DeSantis M, Albrecht W, Ho`lzl W, Pont J. Impact of cytotoxic treatment on long-term fertility in patients with germ-cell cancer. *Int J Cancer* 1999; 83: 864–865 (EBM III).
53. Jacobsen KD, Fossa SD, Bjoro TP et al. Gonadal function and fertility in patients with bilateral testicular germ cell malignancy. *Eur Urol* 2002; 42: 229–238 (EBM III).
54. Dieckmann KP, Loy V. Paternity in a patient with testicular seminoma and contralateral testicular intraepithelial neoplasia. *Int J Androl* 1993; 16: 143–146 (EBM IV).
55. Giwercman A, von der Maase H, Rorth M et al. Semen quality in testicular tumour and CIS in the contralateral testis. *Lancet* 1993; 341: 384–385 (EBM IV).
56. Nieschlag E, Behre HM. Pharmacology and clinical use of testosterone. In Nieschlag E, Behre HM (eds): *Testosterone: Action, Deficiency, Substitution*. Berlin-Heidelberg-New York: Springer 1999; 92–114.
57. Dodds L, Marrett LD, Tomkins DJ et al. Case-control study of congenital anomalies in children of cancer patients. *Br Med J* 1993; 307: 164–168 (EBM III).
58. Oliver RT, Mason MD, Mead GM, von der Maase H et al. Radiotherapy versus single-dose carboplatin in adjuvant treatment of stage I seminoma: a randomized trial. *Lancet* 2005, 366: 293-300 (EBM IB).
59. Mason M, Jones W. Treatment of stage I seminoma: more choice, more dilemmas. *Clin Oncol* 1997; 9: 210–212 (EBM IIB).
60. Warde PR, Gospodarowicz MK, Goodman PJ et al. Results of a policy of surveillance in stage I testicular seminoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1993; 27: 11–15 (EBM IIB).
61. Warde P, Gospodarowicz MK, Panzarella T et al. Stage I testicular seminoma: results of adjuvant irradiation and surveillance. *J Clin Oncol* 1995; 13: 2255–2262 (EBM IIB).
62. von der Maase H, Specht L, Jacobsen GK et al. Surveillance following orchiectomy for stage I seminoma of the testis. *Eur J Cancer* 1993; 29A: 1931–1934 (EBM IIB).
63. Dieckmann KP, Albers P, Classen J et al. Late relapse of testicular germ cell neoplasms. A descriptive analysis of 122 cases. *J Urol* 2005, 173: 824-829 (EBM IIB)
64. Baniel J, Foster RS, Gonin R et al. Late relapse of testicular cancer. *J Clin Oncol* 1995; 13: 1170–1176 (EBM III).
65. 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;63:556-61 (EBM IB)
66. International Germ Cell Collaborative Group (IGCCCG). The International Germ Cell Consensus Classification: A prognostic factor based staging system for metastatic germ cell cancer. *J Clin Oncol* 1997;15:594-603
67. Classen J, Schmidberger H, Meisner C et al. Radiotherapy for stages IIA/B testicular seminoma: final report of a prospective multicenter clinical trial. *J Clin Oncol* 2003; 21: 1101–1106 (EBM IIB).
68. Schmidberger H, Bamberg M, Meisner C et al. Radiotherapy in stage IIA and IIB testicular seminoma with reduced portals: a prospective multicenter study. *Int J Radiol Oncol Biol Phys* 1997; 39: 321–326 (EBM IIB).
69. Patterson H, Norman AR, Mitra SS et al. Combination carboplatin and radiotherapy in the management of stage II testicular seminoma: comparison with radiotherapy treatment alone. *Radiother Oncol* 2001; 59: 5–11 (EBM IIB).
70. Zagars GK, Pollack A. Radiotherapy for stage II testicular seminoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001; 51: 643–649 (EBM III).

71. de Wit R, Stoter G, Kaye SB et al. Importance of bleomycin in combination chemotherapy for good-prognosis testicular nonseminoma: a randomized study of the European Organization for Research and Treatment of Cancer Genitourinary Tract Cancer Cooperative Group. *J Clin Oncol* 1997; 15: 1837–1843 (EBM IB).
72. Horwich A, Sleijfer DT, Fossa SD 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 (EBM IB).
73. Culine S, Kerbrat P, Kramar A et al. et al. Refining the optimal chemotherapy regimen for good risk metastatic non-seminomatous germ-cell tumour: a randomized trial of the genitourinary group of the French Federation of Cancer Centers (GETUG T39BP). *Ann Oncol* 2007; ahead of print (EBM IB).
74. Fossa SD, De Wit R, Roberts JT et al. Quality of life in good prognosis patients with metastatic germ cell cancer: a prospective study of the European Organization for Research and Treatment of Cancer Genitourinary Group/Medical Research Council Testicular Cancer Study Group (30941/TE20). *J Clin Oncol* 2003; 21: 1107–1118 (EBM IIA).
75. Xiao H, Mazumdar M, Bajorin DF et al. Long-term follow-up of patients with good-risk germ cell tumors treated with etoposide and cisplatin. *J Clin Oncol* 1997; 15: 2553–2558 (EBM III).
76. de Wit R, Roberts JT, Wilkinson PM et al. Equivalence of three or four cycles of bleomycin, etoposide, and cisplatin chemotherapy and of a 3- or 5-day schedule in good-prognosis germ cell cancer: a randomized study of the European Organization for Research and Treatment of Cancer Genitourinary Tract Cancer Cooperative Group and the Medical Research Council. *J Clin Oncol* 2001; 19: 1629–1640 (EBM IB).
77. de Wit R, Stoter G, Sleijfer DT et al. Four cycles of BEP versus four cycles of VIP in patients with intermediate-prognosis metastatic testicular non-seminoma: a randomized study of the EORTC Genitourinary Tract Cancer Cooperative Group. European Organization for Research and Treatment of Cancer. *Br J Cancer* 1998; 78: 828–832 (EBM IB).
78. Bokemeyer C, Kuczyk MA, Köhne H et al. Hematopoietic growth factors and treatment of testicular cancer: biological interactions, routine use and dose intensive chemotherapy. *Ann Hematol* 1996; 72: 1–9 (EBM IIA).
79. Droz JP, Kramar A, Biron P et al. Failure of high-dose cyclophosphamide and etoposide combined with double-dose cisplatin and bone marrow support in patients with high-volume metastatic nonseminomatous germ-cell tumours: mature results of a randomised trial. *Eur Urol* 2007; 51: 739-746 (EBM IB).
80. Motzer RJ, Nichols CJ, Margolin KA et al. Phase III randomized trial of conventional-dose chemotherapy with or without high-dose chemotherapy and autologous hematopoietic stem-cell rescue as first-line treatment for patients with poor-prognosis metastatic germ cell tumors. *J Clin Oncol* 2007; 25: 247-256 (EBM IB).
81. Collette L, Sylvester RJ, Stenning SP et al. Impact of the treating institution on survival of patients with 'poor-prognosis' metastatic nonseminoma. European Organization for Research and Treatment of Cancer Genito-Urinary Tract Cancer Collaborative Group and the Medical Research Council Testicular Cancer Working Party. *J Natl Cancer Inst* 1999; 91: 839–846 (EBM III).
82. Spears WT, Morphis JG, Lester SG et al. Brain metastases and testicular tumors: long-term survival. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1991; 22: 17–22 (EBM IIB).
83. Bokemeyer C, Nowak P, Haupt A et al. Treatment of brain metastases in patients with testicular cancer. *J Clin Oncol* 1997; 15: 1449–1454 (EBM III).
84. Fossa SD, Bokemeyer C, Gerl A et al. Treatment outcome of patients with brain metastases from malignant germ cell tumors. *Cancer* 1999; 85: 988–997 (EBM III).
85. Kollmannsberger C, Nichols C, Bamberg M et al. First-line high dose chemotherapy ± radiation in patients with metastatic germ-cell cancer and brain metastases. *Ann Oncol* 2000; 11: 553–559 (EBM III).
86. Hartmann JT, Bamberg M, Albers P et al. Multidisciplinary treatment and prognosis of patients with central nervous metastases (CNS) from testicular germ cell tumor (GCT) origin. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2003; 22: 400 (Abstr 1607) (EBM III).
87. Schmoll HJ, Beyer J. Prognostic factors in metastatic germ cell tumors. *Semin Oncol* 1998; 25: 174–185 (EBM III).
88. Gerl A, Clemm C, Lamerz R et al. Prognostic implications of tumour marker analysis in non-seminomatous germ cell tumours with poor prognosis metastatic disease. *Eur J Cancer* 1993; 29A: 961–965 (EBM IIA).
89. Murphy BA, Motzer RJ, Mazumdar M et al. Serum tumor marker decline is an early predictor of treatment outcome in germ cell tumor patients treated with cisplatin and ifosfamide salvage chemotherapy. *Cancer* 1994; 73: 2520–2556 (EBM IIA).
90. Oldenburg J, Alfson GC, Lien HH et al. Postchemotherapy retroperitoneal surgery remains necessary in patients with nonseminomatous testicular cancer and minimal residual tumor masses. *J Clin Oncol* 2003; 21: 3310–3317 (EBM III).
91. de Wit R, Collette L, Sylvester R et al. Serum a-fetoprotein surge after the initiation of chemotherapy for non-seminomatous testicular cancer has an adverse prognostic significance. *Br J Cancer* 1998; 78: 1310–1315 (EBM IIB).
92. Fossa SD, Stenning SP et al. Prognostic factors in patients progressing after cisplatin-based chemotherapy for malignant non-seminomatous germ cell tumours. *Br J Cancer* 1999; 80: 1392–1399 (EBM IIB).
93. Andre F, Fizazi K, Culine S et al. The growing teratoma syndrome: results of therapy and long-term follow-up of 33 patients. *Eur J Cancer* 2000; 36: 1389–1394 (EBM III).
94. Albers P, Weinknecht S, Krege S et al. Prediction of necrosis after chemotherapy of advanced germ cell tumors: results of a prospective multicenter trial of the GTCSSG. *J Urol* 2002; 167 (Suppl): 172 (abstr 690) (EBM IIB).
95. Kamat MR, Kulkarni JN, Tongoankar HB et al. Value of retroperitoneal lymph node dissection in advanced testicular seminoma. *J Surg Oncol* 1992; 51: 65–67 (EBM IIB).
96. Hofmockel G, Gruss A, Theiss M. Chemotherapy in advanced seminoma and the role of postcytostatic retroperitoneal lymph node dissection. *Urol Int* 1996; 57: 38–42 (EBM III).
97. Herr HW, Sheinfeld J, Puc HS et al. Surgery for a post-chemotherapy residual mass in seminoma. *J Urol* 1997; 157: 860–862 (EBM III).
98. Mosharafa AA, Foster RS, Leibovich BC et al. Is the postchemotherapy resection of seminomatous elements associated with higher acute morbidity? *J Urol* 2002; 167: 172 (abstr 692) (EBM III).
99. De Santis M, Bokemeyer C, Becherer A et al. Predictive impact of 2-18-fluoro-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography (FDG PET) for residual postchemotherapy masses in patients with bulky seminoma. *J Clin Oncol* 2001; 19: 3740–3744 (EBM IIB).
100. De Santis M, Becherer A, Bokemeyer C et al. 2-18fluoro-deoxy-D-glucose positron emission tomography is a reliable predictor for viable tumor in postchemotherapy seminoma: an update from the multicenter SEMPET trial. *JCO* 2004; 22: 1034-1039 (EBM IIB).
101. Duchesne GM, Stenning SP, Aass N et al. Radiotherapy after chemotherapy for metastatic seminoma: a diminishing role. *Eur J Cancer* 1997; 33: 829–835 (EBM III).

102. Fossa SD, Ous S, Lien HH et al. Post-chemotherapy lymph node histology in radiologically normal patients with metastatic nonseminomatous testicular cancer. *J Urol* 1989; 141: 557–559 (EBM IIB).
103. Toner GC, Panicek DM, Heelan RT et al. Adjunctive surgery after chemotherapy for nonseminomatous germ cell tumors: recommendations for patient selection. *J Clin Oncol* 1990; 8: 1683–1694 (EBM IIB).
104. Kuczyk M, Machtens S, Stief C et al. Management of the postchemotherapy residual mass in patients with advanced stage non-seminomatous germ cell tumors (GCT). *Int J Cancer* 1999; 83: 852–855 (EBM III).
105. Steyerberg EW, Keizer HJ, Fossa SD et al. Prediction of residual retroperitoneal mass histology after chemotherapy for metastatic nonseminomatous germ cell tumor: multivariate analysis of individual patient data from six study groups. *J Clin Oncol* 1995; 13: 1177–1187 (EBM IIB).
106. Foster RS, Donohue JP. Can retroperitoneal lymphadenectomy be omitted in some patients after chemotherapy? *Urol Clin North Am* 1998; 25: 479–484 (EBM III).
107. Vergouwe Y, Steyerberg EW, De Wit R et al. External validity of a prediction rule for residual mass histology in testicular cancer: an evaluation for good prognosis patients. *Br J Cancer* 2003; 88: 843–847 (EBM III).
108. Stenning SP, Parkinson MC, Fisher C et al. Postchemotherapy residual masses in germ cell tumor patients: content, clinical features, and prognosis. Medical Research Council Testicular Tumour Working Party. *Cancer* 1998; 83: 1409–1419 (EBM III).
109. Sheinfeld J. The role of adjunctive postchemotherapy surgery for nonseminomatous germ-cell tumors: current concepts and controversies. *Semin Urol Oncol* 2002; 20: 262–271 (EBM III).
110. Aprikian AG, Herr HW, Bajorin DF et al. Resection of postchemotherapy residual masses and limited retroperitoneal lymphadenectomy in patients with metastatic testicular nonseminomatous germ cell tumors. *Cancer* 1994; 74: 1329–1334 (EBM IIA).
111. Herr HW. Does necrosis on frozen-section analysis of a mass after chemotherapy justify a limited retroperitoneal resection in patients with advanced testis cancer? *Br J Urol* 1997; 80: 653–657 (EBM IIA).
112. Wood DP, Herr HW, Heller G. et al Distribution of retroperitoneal metastases after chemotherapy in patients with nonseminomatous germ cell tumors. *J Urol* 1992; 148: 1812–1816 (EBM IIB).
113. Hartmann JT, Schmoll HJ, Kuczyk MA et al. Postchemotherapy resections of residual masses from metastatic non-seminomatous germ cell tumors. *Ann Oncol* 1997; 8: 531–538 (EBM III).
114. Rabbani F, Goldenberg SL, Gleave ME et al. Retroperitoneal lymphadenectomy for post-chemotherapy residual masses: is a modified dissection and resection of the residual mass sufficient? *Br J Urol* 1998; 81: 295–300 (EBM III).
115. Fizazi K, Tjulandin S, Salvioni R et al. Viable malignant cells after primary chemotherapy for disseminated nonseminomatous germ cell tumors: prognostic factors and role of postsurgery chemotherapy results from an international study. *J Clin Oncol* 2001; 19: 2647–2657 (EBM III).
116. Miller KD, Loehrer PJ, Gonin R et al. Salvage chemotherapy with vinblastine, ifosfamide, and cisplatin in recurrent seminoma. *J Clin Oncol* 1997; 15: 1427–1431 (EBM IIB).
117. Motzer RJ, Sheinfeld J, Mazumdar M et al. Paclitaxel, ifosfamide, and cisplatin second-line therapy for patients with relapsed testicular germ cell cancer. *J Clin Oncol* 2000; 18: 2413–2418 (EBM IIB).
118. Loehrer PJ Sr, Gonin R, Nichols CR et al. Vinblastine plus ifosfamide plus cisplatin as initial salvage therapy in recurrent germ cell tumor. *J Clin Oncol* 1998; 16: 2500–2504 (EBM IIB).
119. Kondagunta GV, Bacik J, Donadio A et al. Combination of paclitaxel, ifosfamide, and cisplatin is an effective second-line therapy for patients with relapsed testicular germ cell tumors. *J Clin Oncol* 2005; 23: 6549–6555 (EBM IIA).
120. Pico JL, Rosti G, Kramar A et al. A randomized trial of high-dose chemotherapy in the salvage treatment of patients failing first-line platinum chemotherapy for advanced germ cell tumors. *Ann Oncol* 2005; 16: 1152–1159 (EBM IB).
121. Beyer J, Stenning S, Gerl A et al. High-dose versus conventional dose chemotherapy as first-salvage treatment in patients with non-seminomatous germ-cell tumors: a matched pair analysis. *Ann Oncol* 2002; 13: 599–605 (EBM IIB).
122. Motzer RJ, Mazumdar M, Sheinfeld J et al. Sequential dose-intensive paclitaxel, ifosfamide, carboplatin, and etoposide salvage therapy for germ cell tumor patients. *J Clin Oncol* 2000; 18: 1173–1180 (EBM IIB).
123. Lorch A, Kollmannsberger C, Hartmann JT et al. Single versus sequential high-dose chemotherapy in patients with relapsed or refractory germ-cell tumors – a – prospective randomized multicenter trial of the German Testicular Cancer Study Group (*J Clin Oncol* 24 (supplement), abstract 4511, ASCO 2006).
124. Vaena DA, Abonour R, Einhorn LH. Long-term survival after high-dose chemotherapy for germ cell malignancies with adverse prognostic variables. *J Clin Oncol* 2003; 21: 4100–4104 (EBM III).
125. Murphy BR, Breeden ES, Donohue JP et al. Surgical salvage of chemorefractory germ cell tumors. *J Clin Oncol* 1993; 11: 324–329 (EBM III).
126. Eastham JA, Wilson TG, Russell C et al. Surgical resection in patients with nonseminomatous germ cell tumor who fail to normalize serum tumor markers after chemotherapy. *Urology* 1994; 43: 74–80 (EBM III). 126a. The International Prognostic Factor Group. Prognostic factors in patients with metastatic germ cell tumors who experience treatment failure with cisplatin-based first-line chemotherapy. *J Clin Oncol* 2010; 28: 4906–4911.
127. Kisbenedek L, Bodrogi I, Szeldeli P et al. Results of salvage retroperitoneal lymphadenectomy (RLA) in the treatment of patients with nonseminomatous germ cell tumors remaining marker positive after inductive chemotherapy. *Int Urol Nephrol* 1995; 27: 325–329 (EBM III).
128. Coogan CL, Foster RS, Rowland RG et al. Postchemotherapy retroperitoneal lymph node dissection is effective therapy in selected patients with elevated tumor markers after primary chemotherapy alone. *Urology* 1997; 50: 957–962 (EBM III).
129. Ravi R, Ong J, Oliver RT et al. Surgery as salvage therapy in chemotherapy-resistant nonseminomatous germ cell tumors. *Br J Urol* 1998; 81: 884–888 (EBM III).
130. Albers P, Ganz A, Hannig E et al. Salvage surgery of chemorefractory germ cell tumors with elevated tumor markers. *J Urol* 2000; 164: 381–384 (EBM III).
131. Gerl A, Clemm C, Schmeller N et al. Late relapse of germ cell tumors after cisplatin-based chemotherapy. *Ann Oncol* 1997; 8: 41–47 (EBM III).
132. Shahidi M, Norman AR, Dearnaley DP et al. Late recurrences in 1263 men with testicular germ cell tumors. *Cancer* 2002; 95: 520–530 (EBM III).

133. Ronnen EA, Kondagunta GV, Bacik J, marion S et al. Incidence of late-relapse germ cell tumor and outcome to salvage chemotherapy. *J Clin Oncol* 2005, 23: 6999-7004 (EBM III).
134. Oldenburg J, Alfsen GC, Waehre H, Fossa SD. Late recurrences of germ cell malignancies: a population-based experience over three decades. *Br J Cancer* 2006, 94: 820-827 (EBM III).
135. Rutherford EE, Ferguson JL, Geldart TR, Mead GM et al. Late relapse of metastatic non-seminomatous testicular germ cell tumours. *Clin Radiol* 2006, 61: 907-915 (EBM III).
136. Wierecky J, Kollmannsberger C, Boehlke I, et al. Secondary leukemia after first-line high-dose chemotherapy for patients with advanced germ cell cancer. *J Cancer Res Clin Oncol* 2005; 131: 255-60 (EBM III)
137. 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 : 1513-23 (EBM III)
138. Zagars GK, Ballo MT, Lee AK, Strom SS. Mortality after cure of testicular seminoma. *J Clin Oncol* 2004; 22: 640-647 (EBM III)
139. Nuver J, Smit AJ, Sleijfer DT, et al. Left ventricular and cardiac autonomic function in survivors of testicular cancer. *Eur J Clin Invest.* 2005; 35: 99-103. (EBM III)
140. van den Belt-Dusebout AW, Nuver J, de Wit R, et al. Long-term risk of cardiovascular disease in 5-year survivors of testicular cancer. *J Clin Oncol* 2006; 24: 467-75 (EBM III)
141. Haugnes HS, Aass N, Fosså SD, et al. Components of the metabolic syndrome in long-term survivors of testicular cancer. *Ann Oncol* 2006, in press (EBM III).
142. Fossa SD, Gilbert E, Dores GM et al. Noncancer causes of death in survivors of testicular cancer. *J Natl Cancer Inst* 2007; 99: 533-544 (EBM III).
143. Nord C, Bjoro T, Ellingsen D, et al. Gonadal hormones in long-term survivors 10 years after treatment for unilateral testicular cancer. *Eur Urol* 2003 ; 44 : 322-328 EBM III)
144. Huddart RA, Norman A, Moynihan C, et al. Fertility, gonadal and sexual function in survivors of testicular cancer. *Br J Cancer* 2005; . 93: 200-207 (EBM III)