

¹Medical Oncology Treviso,
²Vittorio Veneto,
Italy

РАСПРОСТРАНЕННЫЕ ОШИБКИ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ ОПУХОЛЕЙ ЯИЧКА

Giovanni Rosti¹, Ornella Carminati²

*Несмотря на уникальные
для онкологии успехи
в лечении опухолей яичка,
до настоящего времени
часто имеют место
серьезные ошибки...*

Рак яичка был первым онкологическим заболеванием, для которого удалось достичь высоких показателей излечения в эру химиотерапии.

В конце 70-х годов с появлением цисплатина (в Европе стал доступен в начале 80-х) резко увеличилось число длительных ремиссий и случаев излечения от данного заболевания (излечение в 75-85% в зависимости от группы риска для распространенного заболевания). Несмотря на достигнутые успехи, уникальные для истории медицинской онкологии, все же достаточно часто встречаются некоторые ошибки, даже при лечении «простого» заболевания.

В этой статье мы постараемся обратить внимание на возможные ошибки диагностики и лечения опухолей яичка.

ДИАГНОСТИКА

Опухоли яичка обычно выявляются после обнаружения плотной, безболезненной массы в яичке.

Возраст пациентов (в большинстве – 20-35 лет) должен вдохновлять врача на мысли о том, что за этой клинической картиной может скрываться рак.

Первое, что следует сделать, это УЗИ, которое в >95% случаев наведет на правильное подозрение о наличии опухолевых масс. Несмотря на это, иногда проходят недели перед тем, как УЗИ будет выполнено.

Выполнение биопсии в большинстве случаев не показано, т. к. эхографическая картина ясна и симптоматична.

Хирургическое лечение должно выполняться через паховый доступ и никогда – через мошоночный.

Морфологическая картина редко представляет проблему для морфолога, за исключением некоторых крайне редких опухолей, таких как гинандробластома или опухоли полового тяжа, которые могут встретиться морфологу один раз в жизни.

Морфолог должен описать наличие сосудистой инвазии (лимфатической, или венозной, или комбинированной, так как это является единственным достоверным прогностическим фактором при первой стадии несеминомных опухолей).

В Европе в 40% образцов не отмечается наличия сосудистой инвазии. Это необходимо иметь в виду, так как определение фактора сосудистой инвазии не составляет большого труда, но помогает определить пациента в группу высокого или низкого риска.

Если присутствует смешанная морфологическая картина, то все компоненты должны быть отмечены в заключении, включая их процентное соотношение. В особенности, обязательно должно быть отмечено присутствие тератомы.

В случае наличия тератомы морфолог должен указать, содержит ли опухоль незародышевые компоненты, так как до 20% тератом могут скрывать эпидермальные, нейроэндокринные, саркоматоидные элементы, свидетельствующие о плохом прогнозе.

В случае присутствия компонентов семиномы и несеминомы в одном образце оба эти компонента должны быть описаны морфологом детально. Что делать в подобных случаях? Лечение следует начинать в соответствии с более плохим компонентом – это несеминома.

Биопсию контрлатерального яичка не стоит выполнять рутинно, т.к. было доказано, что метастатические и синхронные опухоли обладают одинаковым прогнозом.

Следует избегать выполнения УЗИ брюшной полости, отдавая предпочтение компьютерной томографии, которая способна выявить минимальные признаки заболевания в забрюшинных лимфоузлах.

Распространенной ошибкой (и вдобавок лишней тратой денег) является выполнение ПЭТ-КТ. Никогда не стоит выполнять ПЭТ-КТ пациенту с впервые выявленным заболеванием, т.к. это не добавляет никакой информации по сравнению с КТ.

Наиболее распространенными ошибками являются следующие:

ПЭТ-КТ в I стадии при несеминоме не имеет преимуществ в выявлении микроочагов заболевания по сравнению с КТ.

ПЭТ-КТ во II стадии имеет схожую с КТ чувствительность.

ПЭТ-КТ при распространенной стадии заболевания могут показать отсутствие накопления и активности в опухолевых массах, в то время как они могут быть представлены тератомой.

Единственное рекомендованное показание для выполнения ПЭТ-КТ при опухолях яичка – рестадирование резидуальных масс при семиноме и никогда – при несеминоме (см. выше).

Опухолевые маркеры

Опухоли яичка в 80% случаев продуцируют онкомаркеры (АФП и бета-ХГЧ), поодиночке или в комбинации.

Также может отмечаться повышение ЛДГ, но этот фермент является не опухолевым маркером, а маркером присутствия какой-либо чужеродной массы, так как концентрация его повышается и при других опухолях, таких как лимфома, саркома Юинга и пр.

Уровень опухолевого маркера имеет важное значение для определения пациента в группу хорошего, промежуточного или плохого прогноза (вероятность излечения) при распространенном заболевании; прогноз для разных категорий существенно различается (более 90% для группы хорошего прогноза, около 80% для промежуточного и 50-65% для плохого).

При I стадии отсутствие нормализации опухолевых маркеров после орхиэктомии представляет стадию 1S, при которой необходимо проведение трех курсов химиотерапии по схеме РЕВ.

При оценке опухолевых маркеров также нередко совершаются ошибки.

Во-первых, какие маркеры оценивать? Уровни маркеров до орхиэктомии или после? Никогда нельзя использовать уровни маркеров, полученные на момент диагностики опухолевых масс, как прогностический индикатор. С целью определения прогноза должны использоваться уровни маркеров, полученные после операции с учетом периода полураспада, который составляет для альфа-фетопротеина 7 дней, а для бета-ХГЧ 48 часов.

Несколько полезных примеров

Пациент обратился к врачу с наличием опухолевых масс, подозрительных в отношении опухоли яичка, и уровнем АФП 3400. После орхиэктомии в материале было выявлено наличие эмбриональной карциномы. Если вы будете использовать этот уровень маркера в случае наличия у пациента метастазов в легких или лимфоузлах, то вы отнесете этого пациента в группу промежуточного прогноза и будете проводить 4 курса РЕВ.

Если после операции вы перепроверите уровень АФП и он снизится до 100, то этот пациент будет отнесен к группе хорошего прогноза, что потребует проведения 3-х циклов РЕВ.

Если до операции уровень ХГЧ был 450 при I стадии, а послеоперационных значений у вас нет, то вы можете расценить это как стадию 1S, что требует проведения 3-х циклов РЕВ. Но если уровень маркера снизился до нормальных значений, то тогда это стадия I, и проведение 3-х циклов РЕВ в этом случае не показано.

Также в некоторых ситуациях приходится сталкиваться с ложными маркерами. Употребление марихуаны может приводить к небольшому увеличению бета-ХГЧ, а гипогонадизм может способствовать повышению уровня ЛГ: бета-цепи ЛГ могут быть перепутаны с бета-цепями ХГЧ.

Повышенный уровень АФП отмечается при хроническом гепатите (гепатит, цирроз, рак печени, алкоголизм), а также у любителей выпивать на выходных. Если молодой человек увеличил употребление алкоголя в выходные, то возможен рост уровня АФП в первые дни следующей недели.

Эти простые примеры позволяют вам правильно оценивать изменения уровня опухолевых маркеров и избегать ошибок.

Семинوما никогда не продуцирует АФП. Если установлено наличие семиномы и присутствует повышенный уровень АФП, то следует расценивать эту опухоль как несеминому и обратиться к морфологу с просьбой дорезать материал и пересмотреть повторно. Но даже если морфолог не смог обнаружить элементы несеминомы, все равно следует лечить эту опухоль как несеминому.

Выполнять биопсию или нет?

При наличии забрюшинных масс у молодого пациента всегда необходимо выполнять УЗИ мошонки. Даже если опухолевые массы в яичке не обнаружены, наличие гипоплазии яичка (менее 10-12 см³) или атрофии может свидетельствовать о наличии опухоли.

Определение уровня опухолевых маркеров у молодых пациентов с забрюшинными массами является обязательным. Если уровни маркеров повышены, то вы имеете дело с герминогенной опухолью, и в этом случае нет необходимости выполнять биопсию забрюшинных масс. Но если повышен только ХГЧ, то вы не знаете: это семинома или несеминوما. В таком случае (неизмененные яички, наличие забрюшинных масс, молодой возраст, только ХГЧ повышен) возможно выполнение биопсии. Никогда не следует выполнять тонкоигольную аспирационную биопсию.

Вопросы, на которые нужно ответить в данном случае: является ли опухоль несеминомой? Если нет, то держит ли она элементы тератомы?

Если яичко гипотрофировано или атрофировано, необходимо его удалить, так как в 75% случаев при наличии забрюшинных масс в гипотрофированном или атрофированном яичке обнаруживаются микроскопические фокусы рака.

Прогностические группы

До середины 90-х годов существовало несколько классификаций, разработанных различными научными обществами, создавая «ситуацию Вавилонской башни». В 1997 году Международная Группа по Герминогенным Опухолям (IGCCCG) разработала очень простую классификацию, основанную на локализации опухоли и уровнях опухолевых маркеров. Эта классификация используется и сегодня. Ценность данной классификации заключается в том, что она обладает прогностической значимостью. Количество очагов поражения более не имеет значения.

Пример: пациент с 50 метастазами в легких и низким уровнем опухолевых маркеров (или нормальными значениями) будет отнесен к группе благоприятного прогноза, в то время как пациент с двумя метастазами в легких, но уровнем АФП 25000 будет отнесен к группе неблагоприятного прогноза. Количество циклов химиотерапии будет различным: 3 в первом случае и 4 во втором, но более важным является прогноз (90% против 50-60% вероятности излечения).

Это единственная классификация, которую следует использовать на сегодняшний день, чтобы избежать ошибок в определении группы риска.

Наличие первичной несеминомной медиастинальной опухоли всегда должно расцениваться в качестве плохого прогноза, несмотря на уровни маркеров, общее состояние и т.д.

В случае медиастинальной герминогенной опухоли ошибки могут быть связаны с топографическим расположением опухоли. Опухоль в переднем средостении всегда является примитивной герминогенной опухолью. Опухоль в заднем средостении должна расцениваться как лимфогенная диссеминация герминогенной опухоли из невыявленного первичного очага: причина лежит в анатомической особенности лимфогенного распространения от яичек вверх.

Задние медиастинальные лимфоузлы соединены с забрюшинными лимфоузлами. Это не относится к опухолям переднего средостения, которые скорее являются результатом *maldescence* (нарушения миграции?) элементов герминогенных клеток из нервного валика в эмбриональной фазе (этот аспект до конца не изучен и существуют различные мнения на этот счет).

Данная классификация до сих пор активно используется и никаких режимов химиотерапии, кроме классического РЕВ, не применяется. К примеру, если у пациента имеются метастазы в ЦНС или крайне высокий уровень

опухолевых маркеров, стандартное лечение в этом случае все равно будет заключаться в проведении 4 циклов РЕВ (исключения см. далее).

ОШИБКИ ПРИ ЛЕЧЕНИИ ГЕРМИНОГЕННЫХ ОПУХОЛЕЙ

Начнем с распространенной формы заболевания.

Заболевание считается распространенным, если имеются очаги поражения за пределами яичка. Единственное исключение составляют случаи с умеренным увеличением забрюшинных лимфоузлов и нормальным уровнем маркеров.

С 1987 года предлагаемой схемой лечения является классическая РЕВ. При применении данной схемы также встречаются ошибки, иногда встречаются различные виды РЕВ. Классический режим содержит Цисплатин 20 мг/м. кв. в течение 5 дней, Этопозид 100 мг/м. кв. в течение 5 дней и Блеомицин 30 мг во 2-й, 9-й и 16-й день. Такой режим должен применяться каждые 3 недели, так как можно получить невыявленный результат при изменении режима или персональном подходе.

Повторное введение блеомицина: так как блеомицин не обладает миелотоксичностью, он может использоваться, несмотря на низкий уровень тромбоцитов или нейтрофилов. Возможно использование гемопоэтических факторов роста, чтобы выполнить повторное введение вовремя.

Редуцированные схемы РЕВ могут применяться только в случае впервые выявленной опухоли у пациентов в тяжелом состоянии, с большим объемом опухолевых масс или исходя из клинического состояния, например, острый респираторный дистресс-синдром в связи с наличием метастазов в легких.

После 2-х дней химиотерапии, по мере улучшения клинического состояния, необходимо переходить к стандартному режиму химиотерапии.

Сколько циклов РЕВ следует проводить?

При благоприятном прогнозе необходимо проведение 3-х циклов, однако при распространенной форме семиномы также возможно проведение 4-х курсов РЕ. Данных об эффективности проведения 4-х циклов РЕ при несеминоме пока нет.

При промежуточном или неблагоприятном прогнозе необходимо проведение 4-х циклов РЕВ.

Частой ошибкой является увеличение количества циклов РЕВ или РЕ после 1-й линии. Большее количество циклов не должно проводиться ни в коем случае.

Если уровни опухолевых маркеров не снижаются, необходимо проводить 2-ю линию химиотерапии.

Если уровни маркеров нормализовались, то в случае несеминомы необходимо выполнить хирургическое удаление резидуальных масс.

Единственным исключением для применения схемы РЕВ является медиастинальное расположение первичной опухоли или поражение легких, когда может планиро-

ваться объемное хирургическое вмешательство. В таком случае блеомицин может быть заменен на ифосфамид, чтобы избежать токсического воздействия на легкие.

Таким образом, сегодня нет других схем для использования в качестве 1-й линии, кроме РЕВ.

При проведении 2-й линии химиотерапии ни один из существующих режимов не показал преимущества над другими. Применяются схемы с содержанием ифосфамида, паклитаксела, эпопозида, винбластина. Цисплатин также используется в качестве 2-й линии.

Это единственный пример в онкологии, когда препарат применяется в составе 2-й линии после неудачного применения в 1-й линии.

Может ли карбоплатин заменить цисплатин в 1-й линии при распространенной форме заболевания?

Карбоплатин никогда не применяется, за исключением случаев почечной недостаточности в связи с объемными тазовыми/зabрюшинными опухолевыми массами. Однако необходимо помнить, что карбоплатин менее эффективен, чем цисплатин, при данном виде опухолей. При восстановлении нормальной функции почек необходимо переходить на цисплатин.

Семинома I стадии

Существует только одна ошибка, которую с высокой вероятностью можно совершить – когда врач принимает решение за пациента.

При семиноме I стадии возможны 3 варианта лечения:

Наблюдение

Лучевая терапия

Один курс карбоплатина AUC7 или 2 курса AUC4.

Все 3 варианта имеют одинаковую эффективность, но демонстрируют разный результат.

Необходимость проведения химиотерапии воспринимается многими пациентами как показатель наличия «очень злой» опухоли, в то время как наблюдение сложно рекомендовать тревожным пациентам, которые могут ощущать «дамоклов меч над головой». Лучевая терапия повышает риск развития вторичных опухолей как яичка, так и других локализаций, например, желудка. Сегодня лучевая терапия применяется значительно реже.

Никогда не стоит подводить чрезмерные дозы облучения, 20 Гр на парааортальную область достаточно.

Проведение РЕВ при I стадии семиномы является ошибкой, так как это является чрезмерным воздействием.

Несеминома I стадии

Та же самая ошибка случается и здесь: пациент должен участвовать в принятии решения и никогда не должен пассивно принимать решение врача.

Наблюдение, один или два цикла РЕВ, забрюшинная лимфаденэктомия с нервосбережением – вот 3 возможных варианта.

Мы не можем сказать, какой из них является лучшим, но ЗЛАЭ должна выполняться урологом, имеющим большой опыт выполнения подобных операций. Плохо вы-

полненная ЗЛАЭ – это худшее, что можно предпринять.

В большинстве рекомендаций советуют проводить 1 или 2 линии РЕВ, но большинство международных групп (ItalianIGG, Swenoteca) в 2012 г. склоняются к проведению одной линии химиотерапии.

Наличие лимфоваскулярной инвазии является главным прогностическим фактором при I стадии несеминомы, и это обязательно должно быть отражено в гистологическом заключении.

Однако наличия сосудистой инвазии недостаточно для проведения РЕВ. В таком случае наблюдение, по-прежнему, остается одним из возможных вариантов.

Распространенное заболевание и резидуальное заболевание

Кажется, что здесь не может быть ошибок, так как с 1987 года классикой является использование РЕВ – 4 цикла при промежуточном и плохом прогнозе и 3 цикла при хорошем прогнозе. Никаких суррогатов: РЕВ и есть РЕВ, иногда называемый «стандартный РЕВ или американский РЕВ».

ПЭТ-КТ не должна применяться при распространенной форме заболевания.

После окончания 1-й линии химиотерапии необходимо оценить наличие резидуального заболевания (резидуальных опухолевых масс).

Спустя 1 месяц после окончания химиотерапии необходимо выполнить КТ. Если уровни маркеров нормализовались, но присутствуют резидуальные массы, их необходимо удалить, по-возможности, полностью.

Если признаки заболевания остаются в забрюшинном пространстве и грудной полости, то, в первую очередь, необходимо выполнить ЗЛАЭ. Если в удаленном материале отмечается фиброз и некроз, то вмешательство с целью удаления масс в грудной полости можно не выполнять, так как существует гомогенность между нижней и верхней частями диафрагмы (более 90%).

Линия поведения при резидуальном заболевании крайне важна. Если после курса химиотерапии и нормализации маркеров все еще остаются резидуальные массы, то это не значит, что опухоль еще существует. При раке молочной железы, раке легкого, колоректальном раке резидуальные массы, как правило, содержат опухолевые клетки, в то время как при герминогенных опухолях это не всегда так.

При семиноме необходимо выполнение ПЭТ-КТ при оценке резидуальных масс, особенно, если их размер превышает 3 см. Негативные результаты ПЭТ-КТ свидетельствуют об отсутствии опухолевых клеток в резидуальных массах (предиктивная значимость негативного ПЭТ-КТ 100%).

Никогда не следует выполнять ПЭТ-КТ сразу после завершения химиотерапии. Стоит выждать минимум 6 недель. Это не касается несемином, при которых никогда не рекомендуется выполнять ПЭТ-КТ по той причине, что в резидуальных массах может содержаться тератома, которая может давать ложноотрицательный результат.

Еще одна вещь, которую необходимо помнить, – семинома никогда не продуцирует тератому.

Почему необходимо удалять резидуальные массы?

Существует несколько причин.

Операция – это единственный способ узнать, что внутри (диагностическая роль).

Если присутствуют живые опухолевые клетки, то операция – единственный способ их удалить (лечебная роль).

Если присутствует тератома, то она может расти, приводя к развитию «синдрома растущей тератомы» и повреждению окружающих органов и тканей.

Если присутствует тератома с малигнизацией (рабдомиосаркома, саркома по типу саркомы Юинга, злокачественные эпителиальные клетки и т.д.), единственный вариант ее удаления – хирургический.

Главная идея заключается в том, что, когда имеешь дело с распространенной герминогенной опухолью, необходимо иметь команду опытных специалистов – уролога, абдоминального хирурга, торакального хирурга.

Никогда не начинайте 2-ю линию химиотерапии у пациента с несеминной герминогенной опухолью, если уровни маркеров нормализовались. Хирургическое лечение (или даже наблюдение, если пациент не склонен к операции) является методом выбора.

Поздние рецидивы

Термин «поздний рецидив» обычно обозначает повторное появление герминогенной опухоли через 2 года после окончания предыдущей терапии или после установления I стадии заболевания.

Частота рецидивов низка, около 1% для семинома и 3% для несеминома. В первом случае, лучевая или химиотерапия может быть методом выбора, в то время как при несеминоме следует начинать с хирургического лечения.

Химиотерапия не будет так эффективна в отношении позднего рецидива, как в отношении первичной опухоли.

Не стоит выполнять тонкоигольную аспирационную биопсию, так как «негативный» результат может быть недостоверным.

Гистологически поздние рецидивы чаще представлены тератомой (более 65%) с наличием или без элементов опухоли желточного мешка или трансформировавшейся тератомы.

Перед операцией или проведением химиотерапии необходимо выполнить спермограмму и предложить па-

циенту воспользоваться банком спермы. Это право пациента, которым часто пренебрегают. Это один из аспектов охраны здоровья, и все возможности должны быть задействованы для того, чтобы в каждой стране было несколько бесплатных банков спермы.

Наблюдение

Стандартные правила наблюдения за пациентами не определены. Определенную помощь может оказывать применение риск-адаптированной стратегии наблюдения.

Не стоит выполнять КТ грудной и брюшной полости молодым пациентам каждые 3 месяца на протяжении всей жизни.

Первые 2 года представляют наибольший риск в плане развития рецидива.

В случае проведения активной терапии при I стадии заболевания (адьювантная терапия) можно проводить менее интенсивное наблюдение, однако, в настоящее время, выполнение УЗИ брюшной полости и забрюшинного пространства не рекомендовано.

В заключение, наиболее частыми ошибками являются следующие:

У молодых пациентов с забрюшинными массами необходимо предполагать наличие герминогенной опухоли и выполнять определение уровня АФП и ХГЧ.

Никогда не выполнять тонкоигольную аспирационную биопсию у молодых пациентов с наличием забрюшинных опухолевых масс, но выполнять хирургическую биопсию.

Атрофия яичка не исключает присутствие рака.

Если у пациента с герминогенной опухолью повышен уровень АФП, то его следует лечить как при несеминоме.

Решение принимается врачом а не пациентом при I клинической стадии заболевания (врач назначает лучевую терапию, потому что он радиолог, химиотерапию, потому что химиотерапевт).

Необходимо применять правильную схему РЕВ, утвержденную в рекомендациях.

В случае присутствия резидуальных масс при распространенной семиноме необходимо выполнение ПЭТ-КТ.

В случае присутствия резидуальных масс при распространенной несеминоме ПЭТ-КТ не выполняется.

Не нужно избегать хирургического вмешательства при несеминоме.

Всегда следует предлагать воспользоваться банком спермы тем пациентам, которым предполагается проведение химиотерапии.

Рекомендуемая литература

1. Aparicio J, Maroto P, del Muro X.G. et al. Risk adapted treatment in clinical stage I testicular seminoma: the third Spanish Germ Cell Cancer Group Study // J. Clin. Oncol. – 2011. – Vol.29. – P.4677-4681.

2. Bachner M, Lorient Y, Gross-Goupil M. et al. 2-18fluoro-deoxy-D-glucose positron emission tomography (GFD-PET) for postchemotherapy seminoma residual lesion: a retrospective validation of the SEMPET trial // Ann. Oncol. – 2012. – Vol.23. – P.59-64.

3. Breaking down barriers : improving outcomes for teenagers and young adults with germ cell tumours // Oncol. Rev. – 2009. – Vol.3. – P.201-206.

4. Chung P.W, Daugaard G, Tydseley S. Prognostic factors for relapse in stage 1 seminoma managed with surveillance: a validation study // J. Clin. Oncol. – 2010. – Vol.28. – 15s (abstr. 4535).

5. *de Giorgi U, Rosti G, Salvioni R.* IGG practice guidelines on germ cell tumors in adult male patients // *Tumori*. – 2008. – Vol.94. – P.96-106.
6. *De Wit M, Brenner W, Hartmann M et al.* 18F-FDG-PET in clinical stage I/II non-seminomatous germ cell tumors: results of the German Multicentric trial // *Ann. Oncol.* – 2008. – Vol.19. – P.1619-1623.
7. *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 postsurgerychemotherapy- results from an International study group // *J. Clin. Oncol.* – 2001. – Vol.19. – P.2647-2657.
8. *Geczi L, Gomez F, Bak M et al.* The incidence, prognosis, clinical and histological characteristics, treatment significance of bilateral testicular biopsies // *Ann. Oncol.* – 1992. – Vol.3. – P.1412-1418.
9. *Giligan T.* American Society of Clinical Oncology practice Guidelines on the use of tumor markers in adult patients with germ cell tumors // *J. Clin. Oncol.* – 2010. – Vol.28. – P.3388-3404.
10. *International Germ Cell Cancer Collaborative Group (IGCCCG).* The International Germ cell Consensus Classification: a prognostic factor based staging system for metastatic germ cell cancer // *J. Clin. Oncol.* – 1997. – Vol.15. – P.594-603.
11. *Krege S, Beyer J, Souchon R et al.* European consensus conference on diagnosis and treatment of germ cell cancer. A report of the second meeting of the European Germ Cell cancer Consensus Conference group (EGCCCG): part I // *Europ. J. Urol.* – 2008. – Vol.53. – P.478-496.
12. *Krege S, Beyer J, Souchon R et al.* European consensus conference on diagnosis and treatment of germ cell cancer. A report of the second meeting of the European Germ Cell cancer Consensus Conference group (EGCCCG): part II // *Europ. J. Urol.* – 2008. – Vol.53. – P.497-513.
13. *Murray M.J., Fern L.A., Stark D.P., Eden T.O., Nicholson J.C.*
14. *Oldenburg J., Lorch A., Fosse S.D.* Late relapse of germ cell tumors // *Hematol. Oncol. Clin. N. Am.* – 2011. – Vol.25. – P.615-626.
15. *Oliver T.D., Mead G.M., Gordon J.S. et al.* Randomized trial of carboplatin versus radiotherapy for stage I seminoma: mature results on relapse and contralateral testis cancer rates // *J. Clin. Oncol.* – 2011. – Vol.29. – P.857-962.
16. *Rosti G, De Giorgi U, Pedrazzoli P.* Are metastatic testicular tumors curable with high-dose chemotherapy and stem cell rescue? // *Nature Clinical Practice*. – 2007. – www.nature.com/clinicalpractice/onc.
17. *Schmoll H.J., Jordan K., Huddart R. et al.* Testicular non-seminoma: ESMO Clinical Recommendation for diagnosis, treatment and follow-up // *Ann. Oncol.* – 2009. – Vol.20(s4). – iv 89-iv 96.
18. *Schmoll H.J., Jordan K., Huddart R. et al.* Testicular seminoma. ESMO Clinical Recommendation for diagnosis, treatment and follow-up // *Ann. Oncol.* – 2009. – Vol.20(s4). – iv 83-iv88.
19. *Schmoll H.J., Jordan K., Huddart R. et al.* Testicular non-seminoma: ESMO Clinical Recommendation for diagnosis, treatment and follow-up // *Ann. Oncol.* – 2009. – Vol.20 (s4). – iv 89-iv 96.