

Nové směry v léčbě nádorů varlat

MUDr. Pavel Navrátil, FEBU^{1,2}, MUDr. Minh Nguyet Tranová¹, MUDr. Jiří Špaček, FEBU^{1,2},
MUDr. Michal Balík, Ph.D.^{1,2}, doc. MUDr. Jaroslav Pacovský, Ph.D.^{1,2}

¹Urologická klinika, Fakultní nemocnice Hradec Králové

²Lékařská fakulta v Hradci Králové, Univerzita Karlova

Germinální nádory varlat představují významnou výzvu v oblasti onkologie, a to i přes svou relativně nízkou incidenci. Tento článek se zaměřuje na aktuální přístupy v jejich terapii, s důrazem na optimalizaci péče a minimalizaci rizika relapsu a toxicity léčby. Diskutovány jsou standardní postupy, jako je orchiektomie, chemoterapie, radioterapie a lymfadenektomie. Zvláštní pozornost je věnována roli nových biomarkerů, jako je miR-371a-3p, které zlepšují přesnost diagnózy a sledování léčby. Článek rovněž reflektuje současné trendy v deeskalaci terapie a výzkumu nových cílených léčebných přístupů, včetně aktuálně studovaných látek a kombinací léků. V léčbě těchto nádorů je potřeba personalizovaného přístupu, který by umožnil dosáhnout lepších výsledků a zároveň snížil vedlejší účinky léčby.

Klíčová slova: nádory varlat, orchiektomie, chemoterapie, radioterapie.

New approaches in the treatment of testicular cancer

Testicular germ cell tumors represent a significant challenge in the field of oncology, despite their relatively low incidence. This article focuses on current approaches in their treatment, emphasizing the optimization of care and minimizing the risk of relapse and treatment toxicity. Standard procedures such as orchiectomy, chemotherapy, radiotherapy, and lymphadenectomy are discussed. Special attention is given to the role of new biomarkers, such as miR-371a-3p, which improve the accuracy of diagnosis and treatment monitoring. The article also reflects current trends in therapy de-escalation and research of new targeted therapeutic approaches, including currently studied substances and drug combinations. There is a need for a personalized approach in the treatment of these tumors allowing better outcomes while reducing side effects of the therapy.

Key words: testicular cancer, orchiectomy, chemotherapy, radiotherapy.

Úvod

Nádory varlat představují přibližně 1 % všech maligních nádorů u dospělých a 5 % urologických tumorů s incidencí tří až deseti nových případů na 100 000 mužů ročně v západních zemích (1). V posledních desetiletích dochází k nárůstu incidence, zejména v industrializovaných zemích, a tento trend nadále pokračuje (2, 3). Při diagnostikování tvoří 90–95 % germinální nádory (*germ cell tumours*, *GCT*), v 1–2 % případů jsou nádory bilaterální (4). Germinální nádory se dělí do

dvou základních kategorií na základě jejich vývoje: seminomy a non-seminomy (*non-seminomatous germ cell tumours*, *NSGCT*). Non-seminomy zahrnují hlavní čtyři skupiny – embryonální karcinomy, tumory ze žloutkového váčku, choriokarcinomy a teratomy. U 5 % pacientů je primární lokalizace extragonadální (5).

V České republice činí incidence nádorů varlat 10 případů na 100 000 obyvatel za rok, přičemž medián věku diagnózy je 38 let (IQR 31–47; NSGCT spíše ve třetí dekádě, semino-

DECLARATIONS:

Declaration of originality:

The manuscript is original and has not been published or submitted elsewhere.

Ethics approval and consent to participate:

The authors attest that their study is in compliance with human studies committees and animal welfare regulations of the authors' institutions as well as with the Food and Drug Administration guidelines, including patient consent where appropriate. The authors also declare that their paper is in accordance with the World Medical Association Declaration of Helsinki on Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects adopted by the 18th WMA General Assembly in Helsinki, Finland, in June 1964, with subsequent amendments, as well as with the ICMJE Recommendations for the Conduct, Reporting, Editing, and Publication of Scholarly Work in Medical Journals, updated in December 2018.

Conflict of interest and financial disclosures:

None.

Consent for publication:

Tato práce vznikla v rámci programu COOPERATIO, vědní oblasti SURG.

Author's contributions:

None.

Cit. zkr: Urol. praxi. 2024;25(4):180-184

<https://doi.org/10.36290/uro.2024.068>

Článek přijat redakcí: 9. 10. 2024

Článek přijat k tisku: 18. 10. 2024

MUDr. Pavel Navrátil, FEBU

pavel.navratil2@fnhk.cz

my spíše ve čtvrté (6)). 80% nově diagnostikovaných případů je zachyceno v klinickém stadiu I a II, což úzce souvisí s příznivou prognózou tohoto onemocnění. Celkové pětileté přežití činí 96,5%, přičemž u pacientů diagnostikovaných ve stadiu I je pětileté přežití téměř 100%. Navzdory rostoucí incidenci je mortalita spojená s nádory varlat velmi nízká a vykazuje klesající trend, aktuálně 0,7 případů na 100 000 obyvatel za rok. V České republice žije s tímto onemocněním přibližně 12 000 mužů, což odpovídá přibližně 230 případům na 100 000 mužů (7).

Současné léčebné postupy zahrnují chirurgické, chemoterapeutické a radioterapeutické metody a jejich kombinace. Nicméně i přes vysokou míru vyléčení je nezbytné pokračovat ve vývoji nových terapeutických přístupů. Nedávné inovace v oblasti personalizované medicíny, imunoterapie a cílené léčby přinášejí nové možnosti pro pacienty, u nichž jsou standardní metody nedostatečné nebo jsou spojeny s významnými nežádoucími účinky. Diagnóza nádoru varlat představuje pro pacienty značnou psychickou a fyzickou zátěž. Tento článek se zaměřuje na přehled nejnovějších směrů v léčbě nádorů varlat, s důrazem na inovativní terapeutické postupy, které nabízejí naději na ještě vyšší míru přežití a zlepšení kvality života pacientů.

Orchiektomie

Radikální orchiektomie z tříselného přístupu je standardní léčbou pacientů s nádorem varlat. Skrotální přístup by měl být při podezření na GCT vyloučen, protože zvyšuje riziko lokální recidivy. Varle-šetřící operace může být zvážena u synchronních bilaterálních nádorů nebo u nádorů v solitárním varleti. V těchto případech by měly být odebrány alespoň dvě biopsie, aby byla vyloučena germinální neoplazie in situ (*germ cell neoplasia in situ, GCNIS*). Výkon je vhodnou možností pro pacienty s malými nebo indifferentsními masami, negativními tumorovými markery a normálním kontralaterálním varletem, aby se předešlo overtreatmentu potenciálně benigních lézí a zachovala se funkce varlat. I malé léze (< 1 cm) však mohou obsahovat maligní buňky. Pacienti by měli být informováni o riziku lokální recidivy,

kteří může dosáhnout až 26,9%, pokud je přítomna malignita (8).

Testikulární protéza by měla být nabídnuta všem pacientům podstupujícím jednostrannou nebo oboustrannou orchiektomii. Protéza může být vložena během operace nebo později, bez závažných následků, včetně infekcí (9).

Rutiní biopsie kontralaterálního varlete se podle platných doporučených postupů plošně nedoporučuje, ale může být zvážena v případě podezření na kontralaterální nádor nebo při přítomnosti rizikových faktorů, jako je objem varlete menší než 12 ml a/nebo anamnéza kryptorchismu (10, 11).

Terapie stadia I

Přístup k léčbě nemoci ve stadiu I se za poslední desetiletí výrazně vyvinul. Nemoc ve stadiu I je charakterizována nádorem omezeným na varle, normálními hladinami sérových tumorových markerů po orchiektomii (poločas AFP je 5–7 dnů a β -HCG 1–2 dny) a onkologicky negativním nálezem na CT. Pacienti s nemocí ve stadiu I mají velmi nízké riziko synchronního kontralaterálního nádoru nebo přítomnosti GCNIS.

Akceptované strategie pro léčbu testikulárního karcinomu ve stadiu I zahrnují po radikální orchiektomii z třísla aktivní sledování nebo adjuvantní chemoterapii jedním cyklem karboplatiny s dávkováním podle plochy pod křivkou (*area under curve, AUC*) 7 pro seminom. U NSGCT se doporučuje aktivní sledování, adjuvantní chemoterapie jedním cyklem BEP (bleomycin, etoposid, cisplatina) nebo primární retroperitoneální lymfadenektomie (*retroperitoneal lymph node dissection, RPLND*) (4, 10).

Germinální neoplazie in situ

Většina post-pubertálních GCT pochází z GCNIS. Pokud je diagnostikována a kontralaterální varle je normální, možnosti léčby zahrnují orchiektomii nebo pečlivé sledování, protože pětileté riziko vzniku GCT je 50% (12). U solitárního varlete by měla být zvážena lokální radioterapie v dávce 18–20 Gy ve frakcích po 2 Gy (13). Radioterapie solitárního varlete však způsobí neplodnost a zvýší dlouhodobé riziko insuficience Leydigových buněk. Plodní pacienti, kteří si přejí mít děti,

mohou radioterapii odložit a být sledováni pravidelnými ultrazvukovými vyšetřeními varlat (11). Chemoterapie není spolehlivá pro terapii GCNIS (14).

Seminomy

U klinického stadia I většinu pacientů vyléčí samotná orchiektomie. U přibližně 10–20% pacientů však dojde k relapsu nemoci (15, 16). Byly identifikovány různé nezávislé rizikové faktory pro odhad míry relapsu, přičemž nejkonzistentněji se uvádějí velikost nádoru a infiltrace rete testis. Souhrnná analýza čtyř studií sledování pacientů ukázala vyšší riziko relapsu u pacientů s nádory většími než 4 cm a infiltrační rete testis. Riziko relapsu během pěti let bylo 15,9%, pokud byl přítomen jeden rizikový faktor, a 31,5% v případě přítomnosti dvou rizikových faktorů (16). U nádorů bez rizikových faktorů byla pětiletá míra relapsu 4%. Při pokusech o validaci těchto rizikových faktorů však výsledky zatím neposkytly dostatečné důkazy pro rutinní použití tohoto prediktivního modelu u seminomů ve stadiu I (17).

Riziko relapsu lze snížit adjuvantní léčbou, avšak s riziky toxicity. Adjuvantní radioterapie v dávce 20 Gy na retroperitoneální lymfatické uzliny vede k míře relapsu mezi 0,5% a 5% (18–20). Použití adjuvantní radioterapie je však spojeno s významným rizikem rozvoje sekundárních nádorů. Velké populační studie ukázaly 2–6násobně vyšší riziko sekundárních nádorů po radioterapii během 10–16letého sledování (21, 22). Z důvodu tohoto vysokého rizika život ohrožující pozdní toxicity se adjuvantní radioterapie již nedoporučuje pro léčbu stadia I seminomu, s výjimkou specifických případů (10). Další možností je podání jednoho cyklu adjuvantní chemoterapie karboplatinou s dávkováním AUC7. Studie hodnotící účinnost adjuvantní karboplatiny ukázaly, že riziko relapsu po jednom cyklu je 2–9%, v závislosti na přítomnosti rizikových faktorů (23). Dva cykly adjuvantní karboplatiny, které se dříve používaly v adjuvantním režimu, byly shledány nadbytečnými. Randomizovaná studie s 1 477 pacienty prokázala, že jeden cyklus karboplatiny je dostatečný (pětileté přežití bez relapsu bylo 94,7% a 96% pro jeden versus dva cykly) (23).

Non-seminomy

NSGCT mohou zahrnovat jeden histologický podtyp, nebo smíšený nádor s jakýmkoliv podtypem včetně seminomu. Mezi rizikové faktory zhoršující prognózu patří přítomnost převládajícího embryonálního karcinomu a přítomnost lymfovaskulární invaze (LVI) při patologickém hodnocení (24, 25). Velká metaanalýza ukázala přítomnost okultních metastáz u 47,5 % pacientů s pozitivní LVI a u 16,9 % pacientů s negativní LVI. Souhrnné míry okultních metastáz byly 33,2 % při přítomnosti embryonálního karcinomu a 16,2 % při jeho nepřítomnosti (26). Význam přítomnosti nebo převládání embryonálního karcinomu je diskutován, protože různé studie používají různá kritéria pro jeho definici.

Orchiektomie samotná vyléčí NSGCT stadia I u 50–80 % pacientů. Mezi strategie léčby non-seminomu ve stadiu I patří aktivní sledování, jeden cyklus BEP (bleomycin, etoposid, cisplatina) nebo primární RPLND. Adjuvantní chemoterapie s jedním cyklem BEP snižuje riziko relapsu na 0–6,5 % bez ohledu na přítomnost LVI (27). U pacientů, kteří podstoupí primární RPLND, dojde k relapsu u 8–18 % případů (28). RPLND může vést k anejakulaci, a proto by tyto operace měly být prováděny pouze ve specializovaných centrech (nervy-šetřící výkony) (29). Pokud po orchiektomii dojde k vzestupu tumorových markerů bez průkazu metastáz na zobrazovacích metodách (stadium I), měli by pacienti podstoupit systémovou chemoterapii (10).

Terapie stadia IIA a IIB

Seminomy

Seminomy ve stadiu IIA a B zahrnují pacienty s metastázami do retroperitoneálních lymfatických uzlin. V posledních letech se přístup k léčbě seminomu ve stadiu II výrazně změnil. Dříve pacienti spíše podstupovali kurativní radioterapii na retroperitoneum a ipsilaterální pánevní lymfatické uzliny (eventuálně s následným boostem na zvětšené lymfatické uzliny, celkem 30–36 Gy) (30). Přibližně 10–30 % pacientů po radioterapii relabuje a vyžaduje záchrannou chemoterapii (31). Momentálně je standardní metodou volby chemoterapie s mírou relapsu 0–8 %

u stadia IIA a 8–14 % u stadia IIB, přičemž celkové přežití je vynikající, dosahující 99 % (32). Standardní režim je BEP × 3 nebo EP × 4 (etoposid a cisplatina, pokud je bleomycin kontraindikován) (4).

Neexistují randomizované studie porovnávající radioterapii a chemoterapii. Metaanalýza třinácti vysoce kvalitních studií porovnávajících účinnost a toxicitu radioterapie a chemoterapie ukázala, že obě možnosti jsou stejně účinné u pacientů ve stadiu IIA a B, ačkoli u stadia IIB byla pozorována mírná, avšak statisticky nevýznamná tendence k vyšší účinnosti chemoterapie (HR 2,17). Akutní toxicita byla téměř výhradně hlášená po chemoterapii, zatímco dlouhodobá toxicita byla častější po radioterapii, zejména zahrnující toxické účinky na střeva a sekundární malignity, které se obvykle vyskytovaly v ozářené oblasti (33).

Existují i práce zkoumající primární RPLND s nebo bez adjuvantní chemoterapie jako alternativu k chemoterapii u mužů s nízkým objemem seminomu ve stadiu IIA a B. Rozdíly v chirurgické technice, míra využití adjuvantní chemoterapie, výběr pacientů a délka sledování však komplikují přímé srovnání těchto chirurgických sérií s chemoterapií (34, 35). Recentní studie se však pokouší spíše o deeskalaci podávané chemoterapie a radioterapie, s cílem zachovat tradičně vynikající onkologické výsledky a současně minimalizovat zátěž léčby a toxicitu (36).

Non-seminomy

U pacientů s normálními nebo normalizovanými tumorovými markery je doporučenou počáteční léčbou nervy-šetřící roboticky asistovaná RPLND prováděná zkušeným chirurgem ve specializovaném centru. Až u 20 % pacientů může dojít k přesunu do stadia I a není vyžadována žádná další léčba. Pacienti s post-pubertálním teratomem se vyhnou zbytečné chemoterapii, protože samotná operace je kurativní.

Pacienti s vyššími hodnotami tumorových markerů a radiologickým stadiem IIA a B při diagnóze nebo relapsu by měli být léčeni chemoterapií – BEP × 3 nebo EP × 4. Primární RPLND se nedoporučuje mimo specifické studie v referenčních centrech (4, 37).

Terapie stadia IIC a III

Léčba nádorů ve stadiu IIC a III závisí na rizikové skupině podle klasifikace International Germ Cell Cancer Collaborative Group (IGCCCG), která rozděluje pacienty do tří rizikových kategorií: skupina s dobrou prognózou, střední prognózou a špatnou prognózou. Toto rozdělení je klíčové pro výběr správného léčebného přístupu a závisí na hladině tumorových markerů, rozsahu metastáz a histologii nádoru.

Seminomy

U skupiny s dobrou prognózou dle IGCCCG by měl být použit režim na bázi cisplatiny. Chemoterapie založená na kombinaci s cisplatinou prokázala vyšší účinnost ve srovnání s režimy na bázi karboplatiny (38). Standardním režimem u seminomu s dobrou prognózou jsou tři 21denní cykly BEP. Alternativně lze zvážit čtyři cykly EP. Tento režim dosahuje podobných mír odpovědí, ale může být spojen s mírně vyšším rizikem relapsu.

U pacientů se seminomem ve skupině se středním rizikem jsou standardním režimem čtyři cykly BEP. Pokud je bleomycin kontraindikován, měla by být podána kombinace etoposidu, cisplatiny a ifosfamidů (VIP). Žádná randomizovaná studie se specificky nezaměřuje na tuto vzácnou skupinu pacientů.

Non-seminomy

U pacientů s NSGCT ve skupině s dobrou prognózou je standardním režimem BEP × 3 nebo alternativně EP × 4. U středně rizikových pacientů je standardním režimem BEP × 4, přičemž VIP má podobnou účinnost, ale vyšší myelotoxicitu, a měl by být používán u pacientů s kontraindikací bleomycinu. U pacientů s nepříznivou prognózou jsou standardním režimem čtyři cykly BEP, případně VIP s profylaxí faktoru stimulující granulocytární kolonie (G-CSF) (**Tab. 1**). Pokles tumorových markerů je jediným potvrzeným prediktorem odpovědi na cisplatinovou chemoterapii. U pacientů s nepříznivým poklesem tumorových markerů po prvním nebo druhém cyklu BEP může být léčba zesílena chemoterapií s vyšší dávkou. Některé skupiny pacientů, jako jsou ti s primárním mediastinálním NSGCT nebo mozgovými metastázami, mohou těžit z intenzifikované léčby. Pacienti s nepříznivou prognózou

Tab. 1. Možné vedlejší účinky různých léčebných režimů pro germinální nádory varlat

Léčebný režim	Časté vedlejší účinky	Vážné vedlejší účinky	Poznámky
BEP	Nevolnost, únava, dočasná ztráta vlasů, snížená chuť k jídlu	Plicní toxicita, nefrotoxicita, ototoxicita	Bleomycin může způsobit plicní komplikace, sledování plicních funkcí je nezbytné
EP	Nevolnost, únava, dočasná ztráta vlasů	Nefrotoxicita, ototoxicita	Alternativa při kontraindikaci bleomycinu, nižší riziko plicních komplikací
VIP	Nevolnost, únava, dočasná ztráta vlasů	Myelosuprese, nefrotoxicita, neurologické komplikace	Vyžaduje profylaxi G-CSF k prevenci těžké myelosuprese
Radioterapie	Únava, kožní reakce, zažívací potíže	Riziko sekundárních nádorů, střevní toxicita	Vysoké riziko dlouhodobých komplikací v oblasti ozáření
Retroperitoneální lymfadenektomie	Bolest břicha, dočasná neplodnost	Retrográdní ejakulace, poškození nervů	Měla by být prováděna zkušenými chirurgy k minimalizaci rizik

BEP – bleomycin, etoposid, cisplatina, EP – etoposid, cisplatina, G-CSF – faktor stimulující granulocytární kolonie, VIP – ifosamid, etoposid, cisplatina

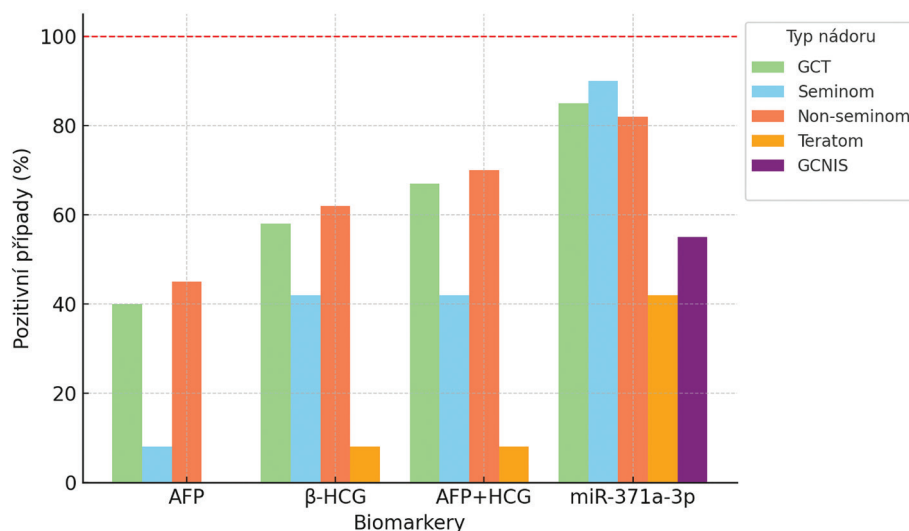
by měli být léčeni ve specializovaných centrech a pokud možno v rámci klinických studií. U pacientů s rozsáhlými plicními metastázami existuje riziko krvácení a syndromu akutní dechové tísně (ARDS), což lze minimalizovat podáním úvodní cytoredukční chemoterapie před standardní léčbou (4).

Budoucnost terapie GCT

MikroRNA (miRNA) se jeví jako potenciální nové biomarkery pro GCT. Zvýšené hodnoty před operací byly zaznamenány u 80–90 % pacientů jak se seminomy, tak s NSGCT, přičemž vyšší hladiny byly pozorovány u metastatického onemocnění ve srovnání s lokalizovaným. Některé studie naznačují, že miRNA, zejména miR-371a-3p, mají vyšší diagnostickou přesnost než konvenční markery GCT při diagnostice (**Obr. 1**), stagingu, sledování léčby a predikci přítomnosti reziduálního nebo recidivujícího nádoru. Navíc mohou rozlišit GCT a jiné nádory, jako jsou nádory stromálního nebo ne-germinálního původu (4).

Překonání rezistence nádorů na cisplatinu představuje největší momentální výzvu v léčbě GCT. Probíhá například studie fáze II s MET inhibitorem cabozantinibem (39). Jiná látka, zaměřená proti CD30, brentuximab-vedotin, ukázala jednu kompletní odpověď a jednu částečnou odpověď u devíti pacientů (40). Další nadějná studie prokázala dvě kompletní odpovědi a tři částečné odpovědi u 14 pacientů s refrakterním onemocněním při kombinaci demetylujícího agens guadecitabinu a cisplatiny (41).

Kromě výzkumu zaměřeného na translační medicínu probíhají snahy o optima-

Obr. 1. Vybrané biomarkery v diagnostice nádorů varlat (upraveno podle (45))

AFP – alfa-fetoprotein, β-HCG – beta podjednotka lidského choriogonadotropinu, GCNIS – germinální neoplazie in situ, GCT – germinální nádory

lizaci léčby v konkrétních situacích. Studie SWENOTECA-ABC zkoumá BEP × 1 jako adjuvantní léčbu pro seminomy ve stadiu I s rizikovými faktory (42). Studie SAKK 01/18 testuje použití jednorázového cyklu karboplatiny následovaného radioterapií cílenou na postižené uzliny u seminomů ve stadiu II jako náhradu za tři až čtyři cykly chemoterapie na bázi cisplatiny (43). Probíhající studie SEMITEP se snaží snížit intenzitu léčby u metastatických seminomů s dobrou prognózou na základě výsledků PET/CT po dvou cyklech chemoterapie (36).

Také umělá inteligence se stále více uplatňuje v současné medicíně, podobně jako v jiných oblastech výzkumu a technologií. Nedávná retrospektivní radiomická studie využila strojové učení k vytvoření prediktivního modelu pro malé testikulární léze na

základě T2 vážených MRI snímků (44). Tyto nové technologie a přístupy mohou pomoci zlepšit diagnostiku a personalizaci léčby GCT.

Závěr

Léčba GCT dosáhla v posledních letech významných pokroků, což přispělo ke zlepšení míry přežití a snížení rizika recidivy. Standardní přístupy, jako je orchiektomie, chemoterapie a radioterapie, nadále tvoří základ terapie, avšak klíčový je důraz na personalizovaný přístup a minimalizaci toxicity léčby. Nové výzkumy, včetně využití biomarkerů, deeskalace terapie a nových léčebných látek, přinášejí naději na ještě efektivnější a šetrnější léčbu. Budoucnost léčby GCT směřuje k lepší individualizaci péče, která zajistí optimální výsledky s co nejmenší zátěží pro pacienty.

LITERATURA

1. Park JS, Kim J, Elghiaty A, et al. Recent global trends in testicular cancer incidence and mortality. *Medicine* (Baltimore). 2018;97(37):e12390.

2018;97(37):e12390.

2. Nigam M, Aschebrook-Kilfoy B, Shikanov S, et al. Increasing

incidence of testicular cancer in the United States and Europe between 1992 and 2009. *World J Urol*. 2015;33(5):623–631.

3. Gurney JK, Florio AA, Znaor A, et al. International Trends in the Incidence of Testicular Cancer: Lessons from 35 Years and 41 Countries. *Eur Urol.* 2019;76(5):615-623.
4. Nicol D, Berney DM, Boormans JL, et al. EAU Guidelines on Testicular Cancer, presented at the EAU Annual Congress Paris 2024.
5. Huang J, Chan SC, Tin MS, et al. Worldwide Distribution, Risk Factors, and Temporal Trends of Testicular Cancer Incidence and Mortality: A Global Analysis. *Eur Urol Oncol.* 2022;5(5):566-576.
6. Oosterhuis JW, Looijenga LHJ. Testicular germ-cell tumours in a broader perspective. *Nat Rev Cancer.* 2005;5(3):210-222.
7. ÚZIS. Cancer incidence 2019–2021 in the Czech Republic.
8. Patel HD, Gupta M, Cheaib JG, et al. Testis-sparing surgery and scrotal violation for testicular masses suspicious for malignancy: A systematic review and meta-analysis. *Urol Oncol.* 2020;38(5):344-353.
9. Skoogh J, Steineck G, Cavallin-Ståhl E, et al. Feelings of loss and uneasiness or shame after removal of a testicle by orchidectomy: a population-based long-term follow-up of testicular cancer survivors. *Int J Androl.* 2011;34(2):183-192.
10. Gilligan T, Lin DW, Aggarwal R, et al. Testicular Cancer, Version 1.2024, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Cancer Netw.* 2024;17(12):1529-1554.
11. Dieckmann K-P, Kulejewski M, Pichlmeier U, et al. 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(1):175-183;discussion 183-185.
12. Hoei-Hansen CE, Rajpert-De Meyts E, Daugaard G, et al. Carcinoma in situ testis, the progenitor of testicular germ cell tumours: a clinical review. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol.* 2005;16(6):863-868.
13. Dieckmann K-P, Wilken S, Loy V, et al. Treatment of testicular intraepithelial neoplasia (intratubular germ cell neoplasia unspecified) with local radiotherapy or with platinum-based chemotherapy: a survey of the German Testicular Cancer Study Group. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol.* 2013;24(5):1332-1337.
14. Mortensen MS, Gundgaard MG, Daugaard G. Treatment options for carcinoma in situ testis. *Int J Androl.* 2011;34(4 Pt 2):e32-36.
15. Warde P, Specht L, Horwich A, et al. Prognostic Factors for Relapse in Stage I Seminoma Managed by Surveillance: A Pooled Analysis. *J Clin Oncol.* 2002;20(22):4448-4452.
16. Mortensen MS, Lauritsen J, Gundgaard MG, et al. A Nationwide Cohort Study of Stage I Seminoma Patients Followed on a Surveillance Program. *Eur Urol.* 2014;66(6):1172-1178.
17. Chovanec M, Cheng L. Advances in diagnosis and treatment of testicular cancer. *BMJ.* 2022; e070499.
18. Coleman JM, Coleman RE, Turner AR, et al. The management and clinical course of testicular seminoma: 15 years' experience at a single institution. *Clin Oncol (R Coll Radiol).* 1998;10(4):237-241.
19. Santoni R, Barbera F, Bertoni F, et al. Stage I seminoma of the testis: a bi-institutional retrospective analysis of patients treated with radiation therapy only. *BJU Int.* 2003;92(1):47-52; discussion 52.
20. Jones WG, Fossa SD, Mead GM, et al. Randomized Trial of 30 Versus 20 Gy in the Adjuvant Treatment of Stage I Testicular Seminoma: A Report on Medical Research Council Trial TE18, European Organisation for the Research and Treatment of Cancer Trial 30942 (ISRCTN18525328). *J Clin Oncol.* 2005;23(6):1200-1208.
21. Travis LB, Ng AK, Allan JM, et al. Second Malignant Neoplasms and Cardiovascular Disease Following Radiotherapy. *JNCI J Natl Cancer Inst.* 2012;104(5):357-370.
22. Hellesnes R, Myklebust TÅ, Fosså SD, et al. Testicular Cancer in the Cisplatin Era: Causes of Death and Mortality Rates in a Population-Based Cohort. *J Clin Oncol.* 2021;39(32):3561-3573.
23. Oliver RTD, Mason MD, Mead GM, et al. Radiotherapy versus single-dose carboplatin in adjuvant treatment of stage I seminoma: a randomised trial. *Lancet (London, England).* 366(9482):293-300.
24. 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(8):1505-1512.
25. Sweeney CJ, Hermans BP, Heilman DK, et al. Results and Outcome of Retroperitoneal Lymph Node Dissection for Clinical Stage I Embryonal Carcinoma – Predominant Testis Cancer. *J Clin Oncol.* 2000;18(2):358-358.
26. Blok JM, Pluim I, Daugaard G, et al. Lymphovascular invasion and presence of embryonal carcinoma as risk factors for occult metastatic disease in clinical stage I nonseminomatous germ cell tumour: a systematic review and meta-analysis. *BJU Int.* 2020;125(3):355-368.
27. Tandstad T, Ståhl O, Häkansson U, et al. One course of adjuvant BEP in clinical stage I nonseminoma mature and expanded results from the SWENOTECA group. *Ann Oncol.* 2014;25(11):2167-2172.
28. Albers P, Siener R, Kregge S, et al. Randomized Phase III Trial Comparing Retroperitoneal Lymph Node Dissection With One Course of Bleomycin and Etoposide Plus Cisplatin Chemotherapy in the Adjuvant Treatment of Clinical Stage I Nonseminomatous Testicular Germ Cell Tumors: AUO Trial AH 01/94. *J Clin Oncol.* 2008;26(18):2966-2972.
29. Beck SDW, Bey AL, Bihle R, et al. Ejaculatory Status and Fertility Rates After Primary Retroperitoneal Lymph Node Dissection. *J Urol.* 2010;184(5):2078-2080.
30. 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(6):1101-1106.
31. Domont J, Massard C, Patrikidou A, et al. A risk-adapted strategy of radiotherapy or cisplatin-based chemotherapy in stage II seminoma. *Urol Oncol Semin Orig Investig.* 2013;31(5):697-705.
32. Heinzelbecker J, Schmidt S, Lackner J, et al. Therapy of clinical stage IIA and IIB seminoma: a systematic review. *World J Urol.* 2022;40(12):2829-2841.
33. Giannatempo P, Greco T, Mariani L, et al. Radiotherapy or chemotherapy for clinical stage IIA and IIB seminoma: a systematic review and meta-analysis of patient outcomes. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol.* 2015;26(4):657-668.
34. Daneshmand S, Cary C, Masterson T, et al. Surgery in Early Metastatic Seminoma: A Phase II Trial of Retroperitoneal Lymph Node Dissection for Testicular Seminoma With Limited Retroperitoneal Lymphadenopathy. *J Clin Oncol.* 2023;41(16):3009-3018.
35. Hiester A, Che Y, Lusch A, et al. Phase 2 Single-arm Trial of Primary Retroperitoneal Lymph Node Dissection in Patients with Seminomatous Testicular Germ Cell Tumors with Clinical Stage IIA/B (PRIMETEST). *Eur Urol.* 2023;84(1):25-31.
36. Lorient Y, Texier M, Culine S, et al. The GETUG SEMITEP Trial: De-escalating Chemotherapy in Good-prognosis Seminoma Based on Fluorodeoxyglucose Positron Emission Tomography/Computed Tomography. *Eur Urol.* 2022;82(2):172-179.
37. Nicolai N, Nazzani S, Tesone A, et al. Retroperitoneal lymph-node dissection (RPLND) as upfront management in stage II germ-cell tumours: Evaluation of safety and efficacy. *Tumori.* 2023;109(4):379-386.
38. Bokemeyer C, Kollmannsberger C, Stenning S, et al. Metastatic seminoma treated with either single agent carboplatin or cisplatin-based combination chemotherapy: a pooled analysis of two randomised trials. *Br J Cancer.* 2004;91(4):683-687.
39. King J, Dropcho S, Beeler S, et al. A phase II trial evaluating the efficacy of cabozantinib in the treatment of patients with refractory germ-cell tumors (GCT). *J Clin Oncol.* 2022;40(6 suppl):TPS428–TPS428.
40. Necchi A, Anichini A, Raggi D, et al. Brentuximab Vedotin in CD30-Expressing Germ Cell Tumors After Chemotherapy Failure. *Clin Genitourin Cancer.* 2016;14(4):261-264.e4.
41. Albany C, Fazal Z, Singh R, et al. A phase 1 study of combined guadecitabine and cisplatin in platinum refractory germ cell cancer. *Cancer Med.* 2021;10(1):156-163.
42. Tandstad T, Stahl O, Dahl O, et al. The ABC-study: A randomized phase III study comparing one course of adjuvant bleomycin, etoposide, and cisplatin (BEP) and one course of carboplatin AUC7 in clinical stage I seminomatous testicular cancer. *J Clin Oncol.* 2017;35(15 suppl):TPS4593–TPS4593.
43. Swiss Group for Clinical Cancer Research. Reduced Intensity Radio-chemotherapy for Stage IIA/B Seminoma. NCT03937843.
44. Feliciani G, Mellini L, Carnevale A, et al. The potential role of MR based radiomic biomarkers in the characterization of focal testicular lesions. *Sci Rep.* 2021;11(1):3456.
45. Lobo J, Zogchel LMJ van, Nuru MG, et al. Combining Hypermethylated RASSF1A Detection Using ddPCR with miR-371a-3p Testing: An Improved Panel of Liquid Biopsy Biomarkers for Testicular Germ Cell Tumor Patients. *Cancers (Basel).* 2021;13(20):5228.