

Carcinoma de Células Germinativas do Testículo: Fatores Prognósticos

Autoria: Sociedade Brasileira de Urologia

Elaboração Final: 3 de dezembro de 2008

Participantes: Pompeo ACL, Carrerette FB, Moraes Jr AAG, Vinhaes AFJ, Andrade CAV, Araújo CM, Viégas C, Gouvêa e Silva ECC, Zani E, Guimarães GC, Loureiro KCF, Rodrigues Netto Jr N, Mattos RM, Zequi SC, Nova TP, Clark O

O Projeto Diretrizes, iniciativa conjunta da Associação Médica Brasileira e Conselho Federal de Medicina, tem por objetivo conciliar informações da área médica a fim de padronizar condutas que auxiliem o raciocínio e a tomada de decisão do médico. As informações contidas neste projeto devem ser submetidas à avaliação e à crítica do médico, responsável pela conduta a ser seguida, frente à realidade e ao estado clínico de cada paciente.

DESCRIÇÃO DO MÉTODO DE COLETA DE EVIDÊNCIA:

Revisão nas bases de informação MEDLINE, LILACS, Cochrane. Descritores utilizados: Câncer do testículo/fatores prognósticos; Câncer do testículo/recidiva; Câncer do testículo/sobrevida.

GRAU DE RECOMENDAÇÃO E FORÇA DE EVIDÊNCIA:

A: Estudos experimentais ou observacionais de melhor consistência.

B: Estudos experimentais ou observacionais de menor consistência.

C: Relatos de casos (estudos não controlados).

D: Opinião desprovida de avaliação crítica, baseada em consensos, estudos fisiológicos ou modelos animais.

OBJETIVO:

Fornecer a informação científica consistente e disponível na atualidade em prognóstico do carcinoma de células germinativas do testículo.

CONFLITO DE INTERESSE:

Os conflitos de interesse declarados pelos participantes da elaboração desta diretriz estão detalhados na página 10.

FATORES PROGNÓSTICOS

Os fatores prognósticos dos tumores do testículo não são dependentes somente do estadió clínico. São classificados como de bom, intermediário ou de mau prognóstico¹(D) - Quadro 1.

Quadro 1				
Classificação do Consenso Internacional sobre Prognóstico em Tumores Germinativos (IGCCG)				
Prognóstico	Proporção de pacientes	Sobrevida de 5 anos	Não-seminoma	Seminoma
Bom	56%	90%	<ul style="list-style-type: none"> • Localizado no testículo ou em linfonodos retroperitoneais • Com marcadores baixos: αFP <1000 ng/mL e β-hCG <5000 UI/L e LDH <1,5x o normal • Metástase visceral não-pulmonar ausente 	<ul style="list-style-type: none"> • Qualquer localização primária • Qualquer nível β-hCG e LDH • Metástase visceral não-pulmonar ausente
Intermediário	28%	80%	<ul style="list-style-type: none"> • Localizado no testículo ou em linfonodos retroperitoneais • Com marcadores intermediários: αFP: 1000 – 10.000 ng/mL e β-hCG: 5.000 – 50.000 UI/L e/ou LDH <1,5 - 10x o limite superior • Metástase visceral não-pulmonar ausente 	<ul style="list-style-type: none"> • Qualquer localização primária • Qualquer nível β-hCG e LDH • Presença de Metástase visceral não-pulmonar (fígado, cérebro, ossos, intestino)
Mau	16%	50%	<ul style="list-style-type: none"> • Tumor primário no mediastino • Ou presença de metástase visceral não-pulmonar (fígado, cérebro, ossos, intestino) • E / ou altos marcadores: αFP >10.000 ng/mL e / ou β-hCG >50.000 UI/L e / ou LDH >10x o normal 	

SEMINOMA ESTADIO CLÍNICO I

Há evidência que o diâmetro do tumor primário (≥ 4 cm) e a infiltração da *rete testis* são fatores independentes de metástases ocultas²(B). Presença de invasão vascular tem relevância prognóstica menor que nos tumores não seminomatosos^{3,4}(B).

TUMORES NÃO-SEMINOMATOSOS ESTADIO CLÍNICO I

Infiltração vascular/linfática pelo tumor é o indicador prognóstico mais importante de metástases ocultas e deve ser relatada em todos os pacientes⁵⁻⁷(B)⁸(C). Sem tratamento adjuvante, pacientes com invasão vascular desenvolverão metástases em 48% dos casos, em contrapartida ocorre em apenas 14% a 22% dos tratados⁹(C). A taxa de proliferação tumoral e o percentual de carcinoma embrionário em relação ao volume total do tumor são, também, indicadores prognósticos¹⁰(B). O percentual de carcinoma embrionário acima de 40% é considerado como de pior prognóstico e interfere na decisão terapêutica¹¹(B).

TUMORES NÃO-SEMINOMATOSOS ESTADIO IIA / IIB

São indicadores independentes de pior prognóstico¹²(C):

- Não utilização de quimioterapia adjuvante após linfadenectomia (30% vs. 5% de recidiva);
- Volume da massa retroperitoneal;
- Presença de invasão vascular/linfática no tumor primário.

SEGUIMENTO APÓS TERAPIA CURATIVA

O tumor de testículo é um excelente exemplo de câncer humano curável após terapia adequada. O seguimento dos pacientes assintomáticos deve seguir alguns princípios, quanto aos exames solicitados e seus intervalos¹³(B):

- Os intervalos entre exames devem ser condizentes com o tempo esperado de risco máximo e a história natural do tumor;
- Os exames devem ser direcionados para os locais mais prováveis de recorrência;
- O tratamento subsequente deve resultar em cura, prolongamento da vida ou palição de eventuais sintomas. O início precoce da terapia deve melhorar o resultado final se comparado com a espera da presença de sintomas.

Outras considerações se aplicam para seleção de uma rotina apropriada de vigilância do tumor do testículo:

- A maior parte das recorrências ocorre em dois anos e o seguimento deve ser mais frequente e intenso nesse período;
- Recorrências tardias podem ocorrer após cinco anos, portanto é recomendado seguimento anual, por pelo menos 10 anos;
- Recorrência no retroperitônio após linfadenectomia é rara, sendo o local mais acometido o tórax;
- Tomografia computadorizada de tórax tem valor preditivo maior que a radiografia de tórax¹⁴(C);

- Os resultados da terapia são dependentes do volume da massa tumoral, de forma que tentar detectar doença pré-sintomática é justificável¹⁵(C);
- Após quimioterapia ou radioterapia existe maior risco do desenvolvimento de tumores secundários a longo prazo¹⁴(C).

Objetivos do seguimento:

- Diagnosticar recorrências o mais precocemente possível;
- Vigilância em pacientes com tratamento conservador.

Existem diferentes estratégias no tratamento dos pacientes no estadio I e doença metastática de pequeno volume e o protocolo do seguimento é determinado pela incidência e pelo tempo de recorrência. O local de acometimento da recorrência determina os exames efetuados.

Em todos os estágios os exames recomendados são:

- Exame físico: pesquisa de adenomegalias, ginecomastia e testículo contralateral;
- Marcadores séricos: α -feto proteína, β -hCG e LDH;
- Radiografia ou tomografia computadorizada de tórax, tomografia computadorizada de abdome e pelve e/ou ultrassonografia abdominal;
- Tomografia computadorizada de crânio, em casos com sintomas neurológicos,

e cintilografia óssea, em casos com dores ósseas.

SEGUIMENTO DE PACIENTES COM TUMORES SEMINOMATOSOS ESTADIO I

A maior parte dos pacientes com seminoma (70% a 80%) se apresenta em estadio I no diagnóstico¹⁶(D).

A taxa de recorrência varia entre 1% e 20%, dependendo da terapia escolhida após a orquiectomia. Menos de 30% dos seminomas apresentam elevação da taxa de β -hCG no diagnóstico ou durante o curso da doença e são frequentes as recidivas com marcadores séricos normais¹⁷(D). As opções de tratamento após orquiectomia são: radioterapia retroperitoneal, vigilância e quimioterapia adjuvante. Altas taxas de cura são obtidas com radioterapia e quimioterapia (> 95%), mesmo quando há recorrências¹⁸(C).

Seguimento após radioterapia

A taxa de recorrência é de 1% a 2% e ocorre nos primeiros 18 meses da radioterapia¹⁹(A), apesar de recorrências tardias já terem sido relatadas²⁰(C). Os locais de recorrência mais comum são os linfonodos supradiafragmáticos, mediastino, pulmões e ossos. Raramente acometem linfonodos ilíacos ou inguinais³(B).

As recomendações para o seguimento de seminomas após radioterapia estão listadas no Quadro 2.

Vigilância em tumores seminomatosos

Estudos prospectivos, não-randomizados, de acompanhamento, demonstram risco de

Quadro 2

Recomendações para o seguimento de seminomas após radioterapia

Procedimento	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Anos 4-5
Exame físico	bimestral	trimestral	quadrimestral	bimestral
Radiografia de tórax	bimestral	trimestral	quadrimestral	bimestral
Marcadores tumorais	bimestral	trimestral	quadrimestral	bimestral
Tomografia computadorizada de abdome	1 vez	1 vez	se indicada	se indicada
Ultrassonografia abdominal	1 vez *	1 vez *	1 vez *	anual *

* alternada com tomografia computadorizada abdominal

recorrência entre 15% a 20% em cinco anos²¹(B), não havendo maior risco de morte com tratamento de resgate. O período médio de recorrência é entre 12-18 meses, mas em 29% dos casos essa ocorre tardiamente²²(B). Os locais de recorrência são os linfonodos para-aórticos em 82% dos casos, mas os linfonodos pélvicos, inguinais e pulmões também podem ser afetados²³(B). O acompanhamento é de suma importância nos primeiros cinco anos.

As recomendações para o seguimento de seminomas em vigilância estão listadas no Quadro 3.

Em casos selecionados em que houve quimioterapia, o seguimento será o mesmo que após a radioterapia²⁴(C).

SEMINOMA ESTADIO CLÍNICO II

Taxas de recorrência após radioterapia em estadios clínicos IIa e IIb oscilam entre 5% a 15%. A maior parte ocorre nos dois primeiros

anos, com apresentação de massa supraclavicular ou mediastinal, enquanto recorrências no campo de aplicação são raras.

As recomendações para o seguimento de seminoma estadio clínico II após radioterapia estão listadas no Quadro 4.

SEGUIMENTO DE PACIENTES COM TUMORES NÃO-SEMINOMATOSOS NO ESTADIO I

Aproximadamente 5% dos pacientes apresentam elevação de marcadores tumorais após orquiectomia e 25% a 30% terão recorrência nos primeiros dois anos²⁵(B).

O seguimento vai depender do tratamento efetuado após a orquiectomia: vigilância, linfadenectomia retroperitoneal e/ou quimioterapia primária.

Vigilância

Os resultados dependem de cuidadoso estadiamento clínico e da adesão do paciente.

Quadro 3

Recomendações para o seguimento de seminomas em vigilância

Procedimento	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Anos 4-5	Anos 6-10
Exame físico	bimestral	trimestral	quadrimestral	semestral	anual
Marcadores tumorais	bimestral	trimestral	quadrimestral	semestral	anual
Radiografia de tórax	bimestral	trimestral	quadrimestral	semestral	anual
Tomografia computadorizada abdominal	trimestral	trimestral	quadrimestral	anual	se indicada
Ultrassonografia abdominal	não necessário	não necessário	semestral *	anual *	se indicada

* alternando com tomografia computadorizada abdominal

Quadro 4

Recomendações para o seguimento de seminoma estadiado clínico II após radioterapia

Procedimento	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5	>5 anos
Exame físico	bimestral	trimestral	quadrimestral	semestral	semestral	anual
Marcadores tumorais	bimestral	trimestral	quadrimestral	semestral	semestral	anual
Radiografia de tórax	bimestral	trimestral	quadrimestral	semestral	semestral	anual
Tomografia computadorizada de abdome	1 vez	1 vez	1 vez	se	se	se
Tomografia computadorizada do tórax	se radiografia anormal	se radiografia anormal	se radiografia anormal	se radiografia anormal	se radiografia anormal	se radiografia anormal

Recorrências são observadas em 30% dos casos, metade nos primeiros seis meses, podendo acontecer em até seis anos após orquiectomia²⁶(B). Destas, 80% são observadas nos primeiros 12 meses e cerca de 12% durante o segundo ano. Ocorrem principalmente no retroperitônio, mas também no mediastino e nos pulmões. Eventualmente, a única alteração é a elevação de marcadores tumorais²⁷(B).

Observação mensal nos primeiros 6 a 12 meses da orquiectomia é recomendável, mas este intervalo poderá ser mais longo, na dependência dos fatores de risco. O seguimento deve ocorrer entre 5 e 10 anos, sendo recomendado por toda vida por alguns especialistas. Não existe protocolo universalmente aceito para a vigilância.

As recomendações para o seguimento em tumores não-seminomatosos estadio I estão listadas no Quadro 5.

Seguimento de pacientes após linfadenectomia retroperitoneal

A recorrência retroperitoneal após linfadenectomia é extremamente rara. Um trabalho cooperativo (TCIS) demonstrou recorrência em 7/264 pacientes com estadio patológico I e 20 recorrências pulmonares, sendo que em quatro não houve elevação dos marcadores²⁸(C). Na série da Universidade de Indiana, foi reportada apenas uma recorrência em 559 casos²⁹(C). Nos casos de recorrências, os locais acometidos são o tórax, a região cervical ou as margens da ressecção cirúrgica. As recorrências pulmonares ocorrem em 10% a 12% e, na maioria das vezes, em dois anos após a linfadenectomia retroperitoneal³⁰(B).

Seguimento de pacientes após quimioterapia adjuvante

Apesar da casuística de pacientes tratados com quimioterapia adjuvante ser pequena, alguns relatos prospectivos com seguimento de longo tempo demonstram recorrência muito

baixa, de cerca de 3%⁸(C). O seguimento se assemelha ao dos pacientes tratados com linfadenectomia retroperitoneal, apenas diferindo pela maior probabilidade de desenvolver teratoma no retroperitônio.

As recomendações para o seguimento em tumores não-seminomatosos estadio I após linfadenectomia retroperitoneal e/ou quimioterapia adjuvante estão listadas no Quadro 6.

SEGUIMENTO DO ESTADIO II E DOENÇA AVANÇADA (METÁSTASES) DE TUMORES NÃO-SEMINOMATOSOS

Tumores não seminomatosos em estadio II com pequeno volume podem ser tratados com linfadenectomia retroperitoneal ou quimioterapia. Após linfadenectomia retroperitoneal, a tomografia computadorizada pode ser substituída por ultrassonografia abdominal, mas é recomendável a realização de uma tomografia computadorizada logo após o procedimento cirúrgico, para servir de parâmetro para comparações futuras. Nos casos de linfadenectomia

Quadro 5

Recomendações para o seguimento em tumores não-seminomatosos estadio I

Procedimento	Ano 1	Ano 2	Anos 3-5	Anos 6-10
Exame físico	mensal	4-bimestral	semestral	anual
Marcadores tumorais	9-12 vezes (mensalmente nos primeiros 6 meses)	4-bimestral	semestral	anual
Radiografia de tórax	9-12 vezes (mensalmente nos primeiros 6 meses)	4-bimestral	semestral	anual
Tomografia computadorizada do abdome*	3-trimestral	semestral	anual	se recomendado

* não havendo disponibilidade, empregar a ultrassonografia

nectomia em regime de vigilância (pequenos linfonodos ou pIIa), um protocolo mais rígido de seguimento é necessário do que quando se faz quimioterapia adjuvante. Exame físico, dosagem de marcadores tumorais e radiografia de tórax deverão ser mais frequentes.

As recomendações para o seguimento em casos de recorrência após linfadenectomia retroperitoneal em tumores não-seminomatosos estão listadas no Quadro 7.

Recorrência após quimioterapia primária

Após quimioterapia primária, a tomografia computadorizada é imprescindível no protocolo de seguimento. Este é praticamente o mesmo da linfadenectomia com quimioterapia adjuvante, a diferença é que, no seguimento de quimioterapia primária, a tomografia computadorizada deve ser feita pelo menos semestralmente nos dois primeiros anos.

Quadro 6

Recomendações para o seguimento em tumores não-seminomatosos estadio I após linfadenectomia retroperitoneal e/ou quimioterapia adjuvante

Procedimento	Ano 1	Ano 2	Anos 3-5	Anos 6-10
Exame físico	bimestral	quadrimestral	semestral	anual
Marcadores tumorais	bimestral	quadrimestral	semestral	anual
Radiografia de tórax	bimestral	quadrimestral	semestral	anual
Tomografia computadorizada abdominal	semestral	anual	se indicada (a)	se indicada
Ultrassonografia abdominal	semestral (b)	semestral (b)	semestral	anual

(a)devido ao risco de teratoma tardio e de crescimento lento, após quimioterapia

(b)alternado com tomografia computadorizada de abdome

Quadro 7

Recomendações para o seguimento em casos de recorrência após linfadenectomia retroperitoneal em tumores não-seminomatosos

Procedimento	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5	Ano 6
Exame físico	bimestral	trimestral	semestral	semestral	semestral	anual
Marcadores tumorais	bimestral	trimestral	semestral	semestral	semestral	anual
Radiografia de tórax	bimestral	trimestral	semestral	semestral	semestral	anual
Tomografia computadorizada abdominal	Como referência inicial	1 vez	se indicado	se indicado	se indicado	se indicado
Ultrassonografia abdominal	semestral	semestral	1 vez	1 vez	1 vez	se indicado

SEMINOMA E NÃO-SEMINOMA ESTÁDIOS CLÍNICOS IIC E III

Em doença avançada, a taxa de sobrevida total é de 92% para pacientes de baixo risco, 80% de risco intermediário e 48% de alto risco. Pacientes no estágio IIC são geralmente de baixo risco³¹(D). Após quimioterapia, vigilância é recomendada se não houver resíduo da massa retroperitoneal, com normalização dos marcadores. Não há critérios seguros de avaliação tomográfica para diferenciar tumor, teratoma e resíduos necróticos após quimioterapia. Em seminomas avançados, a taxa de falha local é de 3% quando a tomografia está normal, ou a massa residual é menor que 3 cm³²(A). Em doença avançada, a dosagem rotineira dos marcadores tumorais (β -hCG, α FP e LDH) é o procedimento isolado mais importante, seguido do exame físico e história clínica²³(B)²⁴(C). Nos casos de manifestações clínicas neurológicas, deve-se fazer tomografia computadorizada de crânio.

As recomendações para o seguimento de seminoma e não-seminoma estádios clínicos IIC - III estão listadas no Quadro 8.

CONFLITO DE INTERESSE

Carrerette FB: Participa de estudos clínicos e/ou experimentais subvencionados pelas empresas Lilly, Bayer, GSK, Pfizer, Cristália e Amgen; recebe apoio institucional da empresa Dynamed. Zequi SC: Participa de estudos clínicos e/ou experimentais subvencionados pela empresa Promedon do Brasil; é palestrante em eventos patrocinados pelas empresas Bayer e AstraZeneca; prepara textos científicos e periódicos patrocinados pela empresa Novartis. Clark O: Recebe reembolso por comparecimento a simpósio; honorários por apresentação, conferência, palestras, organização de atividade de ensino, consultoria e também recebe financiamento para realização de pesquisas das empresas Schering-Plough, AstraZeneca, Novartis, Bayer, Bristol-Mayers, Eurofarma, Janssen-Cilag, Unimed e Sociedade Brasileira de Urologia.

Quadro 8

Recomendações para o seguimento de seminoma e não-seminoma estádios clínicos IIC - III

Procedimento	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5	Após
Exame físico	mensal	bimestral	trimestral	quadrimestral	semestral	anual
Marcadores tumorais	mensal	bimestral	trimestral	quadrimestral	semestral	anual
Radiografia de tórax	mensal	bimestral	trimestral	quadrimestral	semestral	anual
Tomografia computadorizada* (abdome / tórax / crânio)	se indicada	se indicada	se indicada	se indicada	se indicada	se indicada

*Tomografia de abdome: uma vez por ano, se houver teratoma retroperitoneal. Massas maiores que 3 cm após quimioterapia, tomografia repetida 2 e 4 meses após para certificar regressão. Tomografia de tórax em casos de anormalidade da radiografia ou após ressecção de metástases. Tomografia de crânio em pacientes com cefaleia ou sintomas neurológicos focais

REFERÊNCIAS

1. International Germ Cell Consensus Classification: a prognostic factor-based staging system for metastatic germ cell cancers. International Germ Cell Cancer Collaborative Group. *J Clin Oncol* 1997;15:594-603.
2. Warde P, Specht L, Horwich A, Oliver T, Panzarella T, Gospodarowicz M, et al. Prognostic factors for relapse in stage I seminoma managed by surveillance: a pooled analysis. *J Clin Oncol* 2002;20:4448-52.
3. Warde P, Gospodarowicz MK, Banerjee D, Panzarella T, Sugar L, Catton CN, et al. Prognostic factors for relapse in stage I testicular seminoma treated with surveillance. *J Urol* 1997;157:1705-9.
4. Weissbach L, Bussar-Maatz R, Lohrs U, Schubert GE, Mann K, Hartmann M, et al. Prognostic factors in seminomas with special respect to HCG: results of a prospective multicenter study. Seminoma Study Group. *Eur Urol* 1999;36:601-8.
5. Albers P, Siener R, Kliesch S, Weissbach L, Krege S, Sparwasser C, 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;21:1505-12.
6. Albers P, Ulbright TM, Albers J, Miller GA, Orazi A, Crabtree WN, et al. Tumor proliferative activity is predictive of pathological stage in clinical stage A nonseminomatous testicular germ cell tumors. *J Urol* 1996;155:579-86.
7. Sogani PC, Perrotti M, Herr HW, Fair WR, Thaler HT, Bosl G. Clinical stage I testis cancer: long-term outcome of patients on surveillance. *J Urol* 1998;159:855-8.
8. Bohlen D, Borner M, Sonntag RW, Fey MF, Studer UE. Long-term results following adjuvant chemotherapy in patients with clinical stage I testicular nonseminomatous malignant germ cell tumors with high risk factors. *J Urol* 1999;161:1148-52.
9. Read G, Stenning SP, Cullen MH, Parkinson MC, Horwich A, Kaye SB, 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;10:1762-8.
10. Heidenreich A, Sesterhenn IA, Mostofi FK, Moul JW. Prognostic risk factors that identify patients with clinical stage I nonseminomatous germ cell tumors at low risk and high risk for metastasis. *Cancer* 1998;83:1002-11.
11. Albers P, Bierhoff E, Neu D, Fimmers R, Wernert N, Muller SC. MIB-1 immunohistochemistry in clinical stage I nonseminomatous testicular germ cell tumors predicts patients at low risk for metastasis. *Cancer* 1997;79:1710-6.
12. Sesterhenn IA, Weiss RB, Mostofi FK, Stablein DM, Rowland RG, Falkson G, et al. Prognosis and other clinical correlates

- of pathologic review in stage I and II testicular carcinoma: a report from the Testicular Cancer Intergroup Study. *J Clin Oncol* 1992;10:69-78.
13. Edelman MJ, Meyers FJ, Siegel D. The utility of follow-up testing after curative cancer therapy. A critical review and economic analysis. *J Gen Intern Med* 1997;12:318-31.
 14. Gietema JA, Meinardi MT, Sleijfer DT, Hoekstra HJ, van der Graaf WT. Routine chest X-rays have no additional value in the detection of relapse during routine follow-up of patients treated with chemotherapy for disseminated non-seminomatous testicular cancer. *Ann Oncol* 2002; 13:1616-20.
 15. Kovcin VN, Jelic SB, Ivanovic SM, Babovic NL. Serum gonadotropin levels in patients with germ-cell tumors of the testis: interrelations, possible cross-reactions and interpretation of beta-HCG level. *Int J Biol Markers* 1997;12:55-60.
 16. Warde P, Jewett MA. Surveillance for stage I testicular seminoma. Is it a good option? *Urol Clin North Am* 1998;25:425-33.
 17. McCaffrey JA, Bajorin DF, Motzer RJ. Risk assessment for metastatic testis cancer. *Urol Clin North Am* 1998;25:389-95.
 18. Buchholz TA, Walden TL, Prestidge BR. Cost-effectiveness of posttreatment surveillance after radiation therapy for early stage seminoma. *Cancer* 1998;82:1126-33.
 19. Fossa SD, Horwich A, Russell JM, Roberts JT, Cullen MH, Hodson NJ, et al. Optimal planning target volume for stage I testicular seminoma: A Medical Research Council randomized trial. Medical Research Council Testicular Tumor Working Group. *J Clin Oncol* 1999;17:1146.
 20. Baniel J, Foster RS, Einhorn LH, Donohue JP. Late relapse of clinical stage I testicular cancer. *J Urol* 1995;154: 1370-2.
 21. von der Maase H, Specht L, Jacobsen GK, Jakobsen A, Madsen EL, Pedersen M, et al. Surveillance following orchidectomy for stage I seminoma of the testis. *Eur J Cancer* 1993;29A:1931-4.
 22. Horwich A, Alsanjari N, A'Hern R, Nicholls J, Dearnaley DP, Fisher C. Surveillance following orchidectomy for stage I testicular seminoma. *Br J Cancer* 1992;65:775-8.
 23. Warde PR, Gospodarowicz MK, Goodman PJ, Sturgeon JF, Jewett MA, Catton CN, et al. Results of a policy of surveillance in stage I testicular seminoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1993;27:11-5.
 24. Krega S, Kalund G, Otto T, Goepel M, Rubben H. Phase II study: adjuvant single-agent carboplatin therapy for clinical stage I seminoma. *Eur Urol* 1997;31:405-7.
 25. Pont J, Albrecht W, Postner G, Sellner F, Angel K, Hohl W. Adjuvant chemotherapy for high-risk clinical stage I nonseminomatous testicular germ cell cancer: long-

- term results of a prospective trial. *J Clin Oncol* 1996;14:441-8.
26. Colls BM, Harvey VJ, Skelton L, Frampton CM, Thompson PI, Bennett M, et al. Late results of surveillance of clinical stage I nonseminoma germ cell testicular tumours: 17 years' experience in a national study in New Zealand. *BJU Int* 1999;83:76-82.
27. Gels ME, Hoekstra HJ, Sleijfer DT, Marrink J, de Bruijn HW, Molenaar WM, et al. Detection of recurrence in patients with clinical stage I nonseminomatous testicular germ cell tumors and consequences for further follow-up: a single-center 10-year experience. *J Clin Oncol* 1995;13:1188-94.
28. McLeod DG, Weiss RB, Stablein DM, Muggia FM, Paulson DF, Ellis JH, et al. Staging relationships and outcome in early stage testicular cancer: a report from the Testicular Cancer Intergroup Study. *J Urol* 1991;145:1178-83.
29. Donohue JP, Thornhill JA, Foster RS, Rowland RG, Bihrlé R. Primary retroperitoneal lymph node dissection in clinical stage A non-seminomatous germ cell testis cancer. Review of the Indiana University experience 1965-1989. *Br J Urol* 1993;71:326-35.
30. Klepp O, Flodgren P, Maartman-Moe H, Lindholm CE, Unsgaard B, Teigum H, et al. Early clinical stages (CS1, CS1Mk+ and CS2A) of non-seminomatous testis cancer. Value of pre- and post-orchietomy serum tumor marker information in prediction of retroperitoneal lymph node metastases. Swedish-Norwegian Testicular Cancer Project (SWENOTECA). *Ann Oncol* 1990;1:281-8.
31. Frohlich MW, Small EJ. Stage II nonseminomatous testis cancer: the roles of primary and adjuvant chemotherapy. *Urol Clin North Am* 1998;25:451-9.
32. Loehrer PJ Sr, Birch R, Williams SD, Greco FA, Einhorn LH. Chemotherapy of metastatic seminoma: the Southeastern Cancer Study Group experience. *J Clin Oncol* 1987;5:1212-20.