

Врз основа на член 27 став (1) од Законот за здравствената заштита („Службен весник на Република Македонија“ број 43/12, 145/12, 87/13, 164/13, 39/14, 43/14, 132/14, 188/14 и 10/15), министерот за здравство донесе

У П А Т С Т В О
ЗА МЕДИЦИНСКОТО ЗГРИЖУВАЊЕ ПРИ СЕМИНОМСКИ ТУМОРИ НА
ТЕСТИС

Член 1

Со ова упатство се утврдува медицинското згрижување при семиномски тумори на тестис.

Член 2

Начинот на медицинското згрижување при семиномски тумори на тестис е даден во прилог, кој е составен дел на ова упатство.

Член 3

Здравствените работници и здравствените соработници ја вршат здравствената дејност на медицинското згрижување при семиномски тумори на тестис по правило согласно ова упатство.

По исклучок од став 1 на овој член, во поединечни случаи по оценка на докторот може да се отстапи од одредбите на ова упатство, со соодветно писмено образложение за причините и потребата за отстапување и со проценка за натамошниот тек на згрижувањето, при што истото од страна на докторот соодветно се документира во писмена форма во медицинското досие на пациентот.

Член 4

Ова упатство влегува во сила наредниот ден од денот на објавувањето во „Службен весник на Република Македонија“.

Бр. 17-2631/1
27 февруари 2015 година
Скопје

МИНИСТЕР
Никола Тодоров

СЕМИНОМСКИ ТУМОРИ НА ТЕСТИС

МЗД
2010 година

ИНЦИДЕНЦА

Инциденцата на карциномот на тестис во Европа се зголемува, со удвојување на секои 20 години. Тековната инциденца е 6.3/100 000/годишно, со највисока стапка во северна Европа 6.8/100 000 годишно. Стапката на смртност е многу ниска (0.38/100 000 годишно). Од туморите на тестис, 40% се семиноми, а 60 % несеминоми.

Инвазивниот карцином на тестис настанува од carcinoma in situ (CIS) / тестикуларна интраепителијална неоплазија (TIN) често се наоѓа во преостанатото немалигно тестикуларно ткиво. При случајна биопсија 2-5 % од пациентите имаат CIS на контралатералниот тестис. Ова е во согласност со 2-3 % стапка на синхрон контралатерален или метахрон карцином на тестис.

ДИЈАГНОЗА

Дијагнозата се базира на хистологија на тестикуларната маса, отстранета со ингвинална орхиектомија или тестис-конзервирачка хирургија [IV , B].

Биопсија или, наместо тоа, високо ниво на β хуман хориогонадотропин (β -HCG) без биопсија кај пациентите со екстрагонадална туморска презентација (пациенти со HCG > 200 треба да се сметаат како несеминоми [IV, B].

Во напредната и бргу прогресираща болест која бара ургентна хемотерапија, дијагнозата може да се базира само на типичната клиничка слика и можно покачување на маркерот.

Герминативните тумори може да имаат екстрагонадална презентација во ретроперитонеум или медијастинум во мал број случаи. Кај една третина од овие пациенти има CIS и една третина има ткивна лузна („burned out tumor “), оставајќи една третина од пациентите со дефинитивен примарен екстрагонадален тумор без зафатеност на тестисите. Овие пациенти се презентираат како со недиференциран аденокарцином од непознато потекло, најчесто со типично зголемување на маркерите и/или зголемување на копиите на бројот на хромозомот i12p, кој е специфичен за герминативните тумори.

СТАДИУМСКО ГРУПИРАЊЕ И ПРОЦЕНКА НА РИЗИКОТ

Потребно е да се направи комплетна крвна слика, креатинин, електролити, ензимите од црниот дроб. Туморските маркери [α - fetoprotein (AFP), β HCG и лактат дехидрогеназа (LDH) се потребни за потврдување на чист семином и за проценката на ризикот во согласност со UICC/IGCCCG стадиумот и прогностичкиот индекс.

Маркери се земаат пред орхиектомијата и се повторуваат минимум 7 дена по неа. Чист класичен семином не излучува AFP, но сепак во некои случаи може да се забележи зголемено ниво на HCG.

Пациентите со зголемени вредности на AFP треба да се сметаат како несеминоми и покрај тоа што хистологијата е чист семином.

Треба да се споведе тестикуларна ултрасонографија (7.5 MHz transducer) со обрнување на внимание на големината на контралатералниот тестис, торакален ЦТ скен (не е задолжителен за семином во стадиум I), абдомен и карлица [III. B]. МР на ЦНС е потребна само во напредни

стадиуми или симптоматологија. Скен на скелетот треба да се спроведе кога има индиректни показатели за зафатеност (на пр. симптоми).

ПЕТ скен не придонесува во раните стадиуми на семином [I, B], но е можна опција во стадиумите II/III и особено за дефинирање на третманската стратегија во случаите на резидуален тумор. По прашањето на фертилитетот се препорачува следното:

Определување на вкупниот тестостерон, лутеинизирачкиот хормон ((LH) и фоликуло-стимулирачкиот хормон (FSH) (утврдени пред операцијата), анализа и банкирање на сперма (пред операцијата или хемотерапијата).

Во случај на гранична големина на лимфните јазли на снимањето (нормална <1 см), ЦТ скенот треба да се повтори по 6 недели, пред дефинирање на дефинитивната третманска стратегија. Ако снимањето е нормално, падот на туморските маркери треба да се следи до нормализација за да се разграничи стадиум I од дисеминирана болест.

Одредување на стадиумот и класификација на ризикот треба да се направи според UICC/American Joint Committee on Cancer (AJCC) и IGCCCG класификацијата (Табела 1).

За хистологија мора да се користи класификацијата на World Health Organization (WHO), а во извештајот мора да се определи локализацијата на туморот, големината, мноштвото, проширеноста на туморот (на пр. во rete testis или во други ткива), pT категорија (UICC) , хистопатолошки тип и присуство на синциотиотрофобласти. Кај плуриформните тумори треба да се опише секоја компонента со процентна застапеност или отсуство на васкуларна инвазија (венска и лимфна) и присуство на TIN.

Табела 1. Стадиумско групирање на семиноми согласно со UICC/AJCC и IGCCCG класификација

Клинички стадиум	TNM (UICC/AJCC) категорија				Серумски туморски маркери (S)			IGCCG прогностичка група	
	T	N	M	S	LDH	βHCG (mIU/ml)	AFP (ng/ml)		
0	pTis	Интратубуларна germ cell неоплазија	N0	M0	-	-	-	-	неприменливо
IA	pT1	Ограничен на тестис и епидидимис без васкуларна/лимфатична инвазија, туморот може да ја инвадира тумика албугинеа	N0	M0	S секое	секое ниво	секое ниво	нормално	неприменливо
IB	pT2	Ограничен на епидидимис со васкуларна /лимфатична инвазија или туморска екстензија низ тумика албугинеа со инволвирање на	N0	M0	S секое	секое ниво	секое ниво	нормално	неприменливо
	pT3	Инвазија на сперматична врвца							
	pT4	Инвазија на скротум							
IIA	T секое		N1 (≤ 2 cm)	M0	S секое	секое ниво	секое ниво	нормално	неприменливо
IIB	T секое		N2 (> 2-5cm)	M0	S секое	секое ниво	секое ниво	нормално	неприменливо
IIC	T секое		N3(>5 cm)	M0	S секое	секое ниво	секое ниво	нормално	добра
IIIA/В/С	T секое		N секое	M1a (нерегионални нодални и/или белодробни мс)	S секое	секое ниво	секое ниво	нормално	добра
IIIC	T секое		N секое	M1б (хепар, коски, ЦНС или други висцерлни мс, пр. црева или кожа± белодробни мс)	S секое	секое ниво	секое ниво	нормално	средна
IIIC	Медијастинален примарен		N секое	M секое	S секое	секое ниво	секое ниво	нормално	средна

ТРЕТМАН НА ПРИМАРНИОТ ТУМОР

Орхиектомија е стандарден начин на лекување, а во специфични индикации може да се направи парцијална орхиектомија [II, B].

Хирургијата треба да претходи на секој понатамошен третман, освен кога постои опасна по живот метастатска болест со јасна клиничка дијагноза на герминативен тумор со високи маркери и за која е потребна итна хемотерапија. Анализата на туморските маркери се прави пред операција и ако се зголемени 7 дена по операцијата се одредува кинетиката на полуживот. Туморските маркери треба да се следат до нормализација. Маркерите треба да се земат по операцијата, дури и ако се нормални.

Радикална орхиектомија

Радикална орхиектомија се врши преку ингвинална инцизија. [II, A]. Секој скротален пристап за биопсија или отворена хирургија треба строго да се избегнува. Зафатениот со тумор тестис се ресецира заедно со сперматичната врвца на ниво на внатрешниот ингвинален прстен.

Кај сомнителни случаи се препорачува смрзнувачко сецирање (кај мали тумори) пред дефинитивна хирургија [II, B] за да се овозможи орган презервирачка хирургија.

Орган-презервирачка хирургија/парцијална орхиектомија

Радикална орхиектомија може да се избегне и да се замени со орган-презервирачка хирургија, секако во центри со високо искуство и особено во случаите на синхрон билатерален тестикуларен тумор, метахрон контралатерален (втор) тестикуларен тумор, тумор во единствен тестис и суфициентна ендокрина функција и контралатерален атрофичен тестис.

По локалната ресекција, поштеденото тестикуларно ткиво секогаш содржи TIN која може да биде уништена со адјувантна радиотерапија. Ова може и треба да се одложи кај пациенти што планираат татковство, но за што е можно пократок период.

Контралатерална биопсија за дијагноза на TIN

Околу 3-5 % од пациентите со тумор на тестис имаат TIN во контралатералниот тестис со највисок ризик (> 34 %) со атрофија (волумен <12 мл) и возраст < 40 години и кај пациентите со екстрагонадален герминативен тумор пред хемотерапија (>33 %), но по хемотерапија само 10 %. Ако не се лекува TIN позитивниот тестис во текот на 7 години во 70 % од случаите станува инвазивен.

Сензитивноста и специфичноста на случајната биопсија за откривање на TIN е многу висока. Поради тоа, пациентите треба да бидат информирани за потенцијалниот ризик од TIN во контралатералниот тестис и треба да се препорача контралатерална биопсија. Секако, пациентите сами треба да одлучат дали да направат биопсија или само ќе се спроведе следење, претпоставувајќи го високото ниво на преживување (скоро 100 %), без разлика која стратегија ќе биде избрана.

Ако пациентот има претходна хемотерапија, биопсија не би требало да се земе < 2 години од третманот.

ТРЕТМАН НА ТИН

Ако е поставена дијагноза TIN, опциите вклучуваат непосреден дефинитивен третман, следење со одложување на дефинитивниот третман или без третман. Стратегијата што треба да биде избрана од страна на пациентот зависи од индивидуалните потреби, особено ако е во прашање плодноста. Сепак, потенцијалот на плодност кај оваа група пациенти е многу низок. Ако плодноста треба да се одржува, дефинитивниот третман се одложува и се заменува со активно следење, сè до концепција по што би следел активен третман или натамошно следење. Ако

плодноста не е релевантна, ирадијација со 16-20 Gy (2Gy фракција, пет пати неделно) [Ш] треба да се спроведе (најсилниот доказ е за 20 Gy).

Кај пациентите со TIN и негонадален тумор (случајна дијагноза, на пр. биопсија при неплодност или екстрагонадални герминативни тумори) орхиектомијата се претпочита над зрачењето, бидејќи нема потенцијално оштетување на неафектираниот тестис од растурно зрачење како при ирадијацијата.

За TIN кај пациенти кои примаат хемотерапија, хемотерапијата ја ерадицира TIN кај две третини од пациентите. Затоа, третманот на TIN е индициран само ако се смета на ребиопсија, но не порано од две години по хемотерапијата. Наместо дефинитивен третман на TIN, особено препорачливо е пациентот да се следи преку мониторирање, вклучувајќи ја можноста за (ре)биопсија.

ТРЕТМАН НА СТАДИУМ I

Околу 75 % од пациентите се во стадиум I на болеста, со преживување > 99 %, независно од избраната стратегија. Најважно е да се минимизира оптоварувањето со третман колку што е тоа можно. Активниот (адјувантен) третман треба да се избегнува и да се замени со активно следење, независно од индивидуалниот ризик од релапс (Табела 2).

Стапката на релапс на 5 години е 12% , 16 % , 32 % кај пациентите без ризик фактори, оние со еден ризик фактор и со два ризик фактори (големина на тумор >4 см; инвазија во rete testis) , соодветно [II, B]. Во 97 % релапс се јавува во ретроперитонеалните или во горните илијачни лимфни јазли. Доцен релапс е можен дури и по 10 години, но во многу ретки случаи.

Стратегијата според индивидуалниот ризик и избор на адјувантен третман сè уште е експериментална и во фаза на истражување.

Со стратегијата на следење како стандарден пристап повеќе од 88 % од стандардната популација пациенти нема потреба од никаков третман по локалната туморска аблација. Само ако следењето не е применливо, со подеднаква ефективност е адјувантен карбоплатин (еден циклус, AUC -area under the curve 7) [I, A] или адјувантна радиотерапија (20 Gy , 2 Gy по фракција; парааортални полиња) (за опис на полињата види Табела 3).

И двете опции го носат товарот на активен системски или локален третман кај 100 % од пациентите, а дополнително на ова, целосна РЕВ хемотерапија кај 3-5 % од пациентите заради релапс по адјувантниот третман. Бидејќи со кој било модалитет (само следење или адјувантен карбоплатин или ирадијација) преживувањето е >98 %. Следењето нуди најниско оптоварување од севкупниот третман.

ТРЕТМАН НА СТАДИУМ II A (ЛИМФНИ ЈАЗЛИ 1-2 CM) / ГРАНИЧЕН II B (ЛИМФНИ ЈАЗЛИ 2-2.5 CM)

Клиничкиот стадиум II A сеином треба претходно да биде верифициран надвор од стандардните снимања, на пр.тенкоиглена биопсија, пред започнувањето со системска хемотерапија.

Стандарден третман е парааортална и ипсилатерална илијакална радиотерапија од 30 Gy, 2 Gy по фракција (Табела 3).

Хемотерапија (три циклуси РЕВ или четири циклуси РЕ, ако има аргументи против блеомицин) е еквивалентна опција со различни и повеќе акутни токсични ефекти, но веројатно помал ризик за секундарен канцер.

Табела 2. Алгоритам за третман на семином

Клинички стадиум	Стандарден третман	Самостојно ако стандардот е неприменлив	Состојба по третман	Понатамошно менаџирање	Менаџирање на релапс/прогресија
I	Следење	Адјувантен третман Carboplatin, 1 циклус AUC7 или радиотерапија		Следење	Хемотерапија како кај стадиум ПС/Ш
IIA(1-2 cm) IIB “borderline” (2-2,5 cm)	Радиотерапија	Хемотерапија PEB x 3 циклуси PE x 4 циклуси ако има аргументи против bleomycin	CR Резидуален тумор	Следење Следење	По претходна радиотерапија; хемотерапија како кај стадиум ПС/Ш
IIB (2,5-5 cm)	Хемотерапија PEB x 3 циклуси PE x 4 циклуси ако има аргументи против bleomycin	Радиотерапија	CR	Следење	По претходна хемотерапија; спасувачка хемотерапија; за локализиран релапс доаѓа предвид радиотерапија
ПС/Ш	Хемотерапија Добра прогноза (IGCCCG): PEB x 3 циклуси (3 или 5 дена) Средна прогноза (IGCCCG): PEB x 4 циклуси (5 дена)	Хемотерапија Добра прогноза: PE x 4 циклуси Средна прогноза PEI ~ VIP x 4 циклуси	CR Резидуален тумор < 3 cm PET можен	Следење Ненаправен PET: следење Негативен PET: следење Позитивен PET: Доаѓа предвид -ресекција или алтернативно -следење	Релапс од CR/NED -Стандардна спасувачка хемотерапија Мал локализиран релапс -Доаѓа предвид радиотерапија Прогресија при следење, резидуална, нересектибилна болест -спасувачка хемотерапија -исклучителна локална (ре-ирадијација)
			Резидуален тумор > 3 cm PET се препорачува	Ненаправен PET: следење или ресекција Негативен PET: следење Позитивен PET: доаѓа предвид ресекција	

Табела 3. Радијациони дози и полиња за семином во ран стадиум

Клинички стадиум	Зрачно поле	Доза/фракција/време
I	Парааортално поле: горна граница на Th 11, долна граница на L5, латерална екстензија: ипсилатерално до реналниот хилус контралатерално: трансверзален процесус на лумбален пршлен	20 Gy/ 10 фракции/ 2 недели
ПА „ II B border line ”	Парааортално+ипсилатерално илијакално поле: горна граница на Th 11, долна граница на ипсилатерален ацетабулум, латерална екстензија како кај стадиум I	30 Gy/ 15 фракции/ 3 недели
II B	Парааортално+ипсилатерално илијакално поле: горна граница на Th 11, долна граница на ипсилатерален ацетабулум, латерална екстензија, индивидуално модифицирана, согласно со лимфо-нодалната екстензија +дополнителна сигурносна маргина од 1-1,5 см	36 Gy/ 18 фракции/ 3,5 недели

Табела 4. Следење кај сем

Клинички стадиум	Стратегија		Иследувања (годишно)					
			1	2□	3	4	5□	6 до 10□
I	Следење	Испитување/маркери ^a	4x	4x	3x	2x	2x	1x
		РТГ на граден кош	2x	2x	1x	1x	1x	-
		КТ на абдомен	2x	2x	1x	1x	1x	-
	Carboplatin	Испитување/маркери ^a	4x	3x	2x	2x	2x	(1x)? □
		РТГ на граден кош	2x	2x	2x	1x	1x	(1x)? □
		КТ на абдомен	2x	2x	1x	-	1x	(1x)? □
	Радиотерапија	Испитување/маркери ^a	4x	3x	2x	2x	2x	-
		РТГ на граден кош	2x	2x	2x	1x	1x	-
		КТ на абдомен и карлица	2x	2x	1x	-	1x	-
IIA/B	Радиотерапија	Испитување/маркери ^a	4x	3x	2x	2x	2x	-
	Хемотерапија	РТГ на граден кош	3x	1x	1x	1x	1x	-
		КТ на абдомен и карлица	2x	1x	-	-	1x	-
ПС/Ш добра	Хемотерапија	Испитување/маркери ^a	6x	3x	2x	2x	2x	-
		РТГ на граден кош	3x	3x	1x	1x	1x	-
ПС/Ш средна		КТ на абдомен и карлица	ЦТ 1-4x, сè до CR со или без хирургија, потоа согласно со планот на РТГ на граден кош					

□ AFP, HCG, LDH

□ Одредување на доцни ефекти: уреа и електролити, холестерол (HDL, LDL) триглицериди, глукоза, FSH, LH, тестостерон.

□ Ставовите се разликуваат меѓу земјите и болниците и не постои дефинитивен доказ

ТРЕТМАН НА СТАДИУМ II B (ЛИМФНИ ЈАЗЛИ 2.5-5 CM)

Три циклуси РЕВ е стандард на лекување (3 или 5-дневен режим). Ако има аргументи против блеомицин [намален белодробен капацитет, емфизем, тешки (поранешни пушачи) итн., тогаш се користат четири циклуси РЕ (Табела 2).

За пациентите кои одбиваат или од друга причина не се кандидати за хемотерапија, стандард е парааортална и ипсилатерална илиакална радиотерапија од 36 Gy, 2 Gy по фракција (Табела 3).

ТРЕТМАН НА НАПРЕДНАТ СЕМИНОМ СТАДИУМ II C / III

Хемотерапијата со РЕВ е стандарден третман. (Табела 2). Три циклуси за пациентите со добра прогноза (3 или 5-дневен режим) и четири циклуси за пациентите со средна прогноза (5-дневен режим) (види подолу).

Во случај на зголемен ризик за блеомицин-индуцирана белодробна токсичност, три циклуси од РЕВ кај пациентите со добра прогноза може да се замени со четири циклуси РЕ. Кај пациентите со средна прогноза замената на блеомицин со ифосфамид без зголемување на бројот на циклуси по сè изгледа е прифатлива опција [I, B].

Хемотерапијата се состои од РЕВ, дадена како 3 или 5-дневен режим кај пациенти со добра прогноза, или како 5-дневен режим кај пациенти со средна прогноза [I, B]. Петдневниот режим е цисплатин 20 мг/м² (30-60 минути), денови 1-5; етопозид 100 мг/м² (30-60 минути), денови 1-5; блеомицин 30 мг (апсолутна доза) болус, 1, 8, 15. Триденвниот протокол е цисплатин 50 мг/м² (30-60 минути), денови 1-2; етопозид 165 мг/м² (30-60 минути), денови 1-3; блеомицин 30 мг (апсолутна доза), болус, денови 1, 8, 15. Во случај на потполн одговор, потребно е само следење. Во случај на резидуален тумор над 3 см, се препорачува ПЕТ скен (минимум 6 недели по хемотерапијата), додека тоа е само опционо кај резидуална лезија под 3 см (кај лезии под 3 см предиктивната вредност е помалку докажана).

Доколку ПЕТ скенот е позитивен, тогаш постои силен доказ за резидуален активен тумор и мора да се земе предвид ресекција. Ако ПЕТ скенот е негативен, потребно е само следење без активен третман. Ако не е направен ПЕТ скен, лезиите над 3 см може или да се ресецираат или само да се следат, сè до нивното разрешување или до прогресија.

СПАСУВАЧКИ ТРЕТМАН

Релапс по радиотерапија на рани стадиуми семином

Хемотерапијата е третман на избор (стандардна хемотерапија како во стадиум II C/III). Во случај на локализиран маловолуменски релапс, мора да се земе предвид реирадијација наместо хемотерапија, особено ако интервалот бил долг и не е дисеминиран релапс.

Релапс по примарна хемотерапија

Спасувачка хемотерапија. Релапсот по подолг период (над 3 месеци), кој следи по иницијаниот поволен одговор, не секогаш претставува платина резистентна ситуација. Цисплатин е дел од спасувачките протоколи на третман, попожелно заедно со дополнителни агенси кои не биле користени во прволинискиот третман.

По второлинискиот, во некои случаи и од третолинискиот третман, сè уште може да биде присутна хемосензитивност.

Стандардната прволиниска спасувачка хемотерапија е стандардна доза VIP (етопозид, цисплатин, ифосфамид), TIP или VeIP. Нема докажани придобивки од високодозна хемотерапија кај прво и второлинискиот спасувачки третман.

Кај рефракторни пациенти, на пр. Кај оние кои никогаш нема да постигнат маркер, негативен потполн одговор по прволинискиот третман, или немаат поволен одговор по спасувачкиот

третман, не може да се препорача стандарден третман. Може да се земат предвид гемцитабин, паклитаксел. Високо дозната хемотерапија кај овие случаи е високо експериментална и треба да се претпочита само во клинички студии. Хирургијата треба да биде дел од стратегијата, особено кај оние пациенти со локален или доцнежен релапс со слаб одговор на хемотерапија. Пациентите треба да се вклучат во клинички студии и да се упатат во експертски центри, кога е тоа можно.

ЕВАЛУАЦИЈА НА ОДГОВОРОТ КАЈ МЕТАСТАТСКА БОЛЕСТ

Ефектот од третманот мора да се следи со соодветни мерки (Ртг на градниот кош, ЦТ скен и маркери) еден месец по завршувањето на третманот [IV, V]. Во случаи на резидуална маса, се препорачува ПЕТ скен [II].

СЛЕДЕЊЕ

Препорачаните режими на следење се многу прагматични и никогаш не се валидирани. Табела 4 дава пример на таков програм.

Нивоа на доказ и степени на препорака на ESMO¹ и ASCO²

НИВОА НА ДОКАЗ

- I. Доказ, добиен од метаанализа на повеќе, добро дизајнирани, контролирани студии. Рандомизирани студии со низок степен на лажно позитивни и низок степен на лажно негативни грешки (висока моќност).**
- II. Доказ, кој е добиен од барем една добро дизајнирана експериментална студија. Рандомизирани студии со висок степен на лажно позитивни и/или лажно негативни грешки (ниска моќност).**
- III. Доказ, кој е добиен од добро дизајниран, квази експериментални студии, како што се нерандомизирани, контролирани, студии со една група, кохорти временски или случај-контрола студии.**
- IV. Доказ, кој е од добро дизајнирани, неекспериментални студии, како што се компаративните и корелативните дескриптивните студии, како и случај-контрола студии (серија на случаи).**
- V. Доказот е од прикази на случаи и од клинички примери.**

СТЕПЕНИ НА ПРЕПОРАКА

- A. Постои доказ од ниво I или конзистентен заклучок од повеќе студии со ниво на доказ II, III и IV.**
- B. Постои доказ од ниво II, III и IV и заклучокот се генерално конзистентни.**
- C. Постои доказ од ниво II, III и IV, но заклучокот се неконзистентни.**
- D. Постои мало или нема систематско емпириско ниво на доказ.**

РЕФЕРЕНЦИ

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. Oliver RT, Mason MD, Mead GM et al. Radiotherapy versus single-dose carboplatin in adjuvant treatment of stage I seminoma: a randomised trial. Lancet 2005; 366: 293–300.

¹ ESMO - European Society of Medical Oncology.
² ASCO - American Society of Clinical Oncology.

3. 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: 1200–1208.
4. Horwich A, Oliver RT, Wilkinson PM et al. A medical research council randomized trial of single agent carboplatin versus etoposide and cisplatin for advanced metastatic seminoma. MRC Testicular Tumour Working Party. *Br J Cancer* 2000; 83: 1623–1629.
5. 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 of the prospective multicentric SEMPET trial. *J Clin Oncol* 2004; 22: 1034–1039.
6. Basu S, Rubello D. PET imaging in the management of tumors of testis and ovary: current thinking and future directions. *Minerva Endocrinol* 2008; 33: 229–256.
7. Schmoll HJ, Souchon R, Krege S et al. European consensus on diagnosis and treatment of germ cell cancer: a report of the European Germ Cell Cancer Consensus Group (EGCCCG). *Ann Oncol* 2004; 15: 1377–1399.
8. 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 Group (EGCCCG): part I. *Eur Urol* 2008; 53: 497–513.
9. van As NJ, Gilbert DC, Money-Kyrle J et al. Evidence-based pragmatic guidelines for the follow-up of testicular cancer: optimising the detection of relapse. *Br J Cancer* 2008; 98: 1894–1902.
10. Huddart R, Kataja V. Testicular seminoma: ESMO clinical recommendations for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2008; 19 (Suppl 2): ii49–ii51.
11. Groll RJ, Warde P, Jewett MA. A comprehensive systematic review of testicular germ cell tumor surveillance. *Crit Rev Oncol Hematol* 2007; 64: 182–197.
12. de Wit R, Fizazi K. Controversies in the management of clinical stage I testis cancer. *J Clin Oncol* 2006; 24: 5482–5492.
13. Powles T, Robinson D, Shamash J et al. The long-term risks of adjuvant carboplatin treatment for stage I seminoma of the testis. *Ann Oncol* 2008; 19: 443–447.
14. Oliver RT, Mead GM, Fogarty SP, Stenning SP. Radiotherapy versus carboplatin for stage I seminoma: updated analysis of the MRC/EORTC randomized trial (ISRCTN27163214). *J Clin Oncol* 2008; 26 (Abstr 1).
15. 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.

1. **EHNS—ESTRO ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Maj 2010. www.esmo.org**
2. **Упатството треба да се ажурира еднаш на 5 години.**
3. **Предвидено е следно ажурирање до мај 2015 година.**