

**ZDRAVLJENJE NESEMINOMSKIH MALIGNIH TUMORJEV TESTISA
NA ONKOLOŠKEM INŠTITUTU V LJUBLJANI OD 1978—1983**

TREATMENT OF NONSEMINOMATOUS MALIGNANT TESTICULAR TUMOURS
AT THE INSTITUTE OF ONCOLOGY LJUBLJANA FROM 1978—1983

Stanovnik M., Marolt F., Kralj M., Us J., Brenčič E.

Abstract — The paper describes the treatment regimens and presents the results obtained in 130 patients with nonseminomatous testicular tumors treated at our Institute from 1978—1983.

The stage of disease, history, presence of tumor markers, modality and results of therapy, survival rate and toxicity were followed.

43 patients were in stage I. The following treatment schedule was performed: retroperitoneal lymph node dissection, followed by adjuvant chemotherapy (Vinblastine, Bleomycin) in 23 patients, regular follow-up with no chemotherapy in 20 patients; by the end of the study all 43 patients were alive without any evidence of disease.

From the group in stage II A 3 patients died, while the remaining 29, are still alive without evidence of disease. From 17 patients in stage II B 6 patients died, 11 patients stayed alive and tumor free.

In stage II A the treatment consisted of surgery followed by adjuvant chemotherapy (Cisplatin, Vinblastin, Bleomycin), while the group II B received preoperative the Cisplatin based chemotherapy.

From the group in stage II A 3 patients died, while the remaining 11 are still alive without evidence of disease. From 17 patients in stage II B 6 patients died, 11 patients stayed alive and tumor free.

38 patients were in stage III A and III B with disseminated disease. After preoperative chemotherapy (Cisplatin, Vinblastine, Bleomycin) all responders went to retroperitoneal lymph node dissection or resection of residual lung metastases, followed by postoperative chemotherapy.

24 patients died, while 14 patients stayed alive and tumor-free.

The most frequent toxic side effects observed were alopecia, vomitus, stomatitis, myalgia, skin affection, fever, leucopenia. There was no chemotherapy related death.

UDC: 616.68-006.6-085

Key words: testis neoplasms-therapy prognosis

Profess. paper

Radiol jugosl. 19(4) 301—307, 1985

Uvod — V Sloveniji je le okoli 17 novih primerov testikularnega karcinoma na leto (1). Čeprav spada med redke vrste karcinoma pri moškem, je še do nedavnega predstavljal najpogostejši vzrok smrti zaradi malignoma pri moških med 25 in 34 letom starosti (2, 3). V zadnjih 50 letih incidenca narašča, vzrok ni popolnoma jasn, nekateri navajajo poleg kriptorhizma večjo izpostavljenost steroidnim hormonom, še v intrauterinemu življenju moškega (4). Kljub temu, da je to redko malignom, je silno pomemben s socio-ekonomske in psihološke stra-

ni, saj obolevajo predvsem mladi moški, v polni delovni dobi. Obenem pa predstavlja ta bolezen velik izziv za onkologe, saj je ozdravljiv v visokem odstotku tudi v napredovalem stadiju (5). Neseminomski tumorji testisa zavzemajo okoli 60 % vseh germinalnih tumorjev testisa in predstavljajo bistveno večji problem pri zdravljenju kot seminomi (6). V času diagnoze jih je okoli 40 % omejenih samo na testis (I. stadij), 40 % jih metastazira v retroperitonealne bezgavke (II. stadij) in samo 20 % jih metastazira izven retroperitonealnih bezgavk (III.

stadij (7). Z odkritjem Cisplatinuma se je v zadnjem desetletju prognoza bolnikov z diseminiranim karcinomom bistveno izboljšala. Okoli 70 % bolnikov z diseminiranim testikularnim karcinomom je ozdravljenih s kemoterapijo, ki vsebuje Cisplatin, in s kirurško terapijo reziduumov (9, 6). Učinek citostatske terapije pa je pri napredovali boleznih odvisen od obsežnosti metastaz in pri bolnikih z minimalnim volumnom metastaz lahko dosežemo s 3—5 cikli kemoterapije z najučinkovitejšimi citostatiki v 90—95 % uspešno sterilizacijo malignomskih celic, pri obsežnejših metastazah pa le v 40—50 % (9, 10). Z dodatno kirurško terapijo pa lahko dosežemo iste rezultate kot s samo kemoterapijo pri minimalnih metastazah (11, 12). Pred začetkom zdravljenja je zelo pomembna natančna določitev obsega bolezni oziroma stadija. Kurabilnost oziroma prognoza drastično pade, ko bolezen zajame večji obseg. Natančnost določanja stadija se je bistveno izboljšala z novimi in boljšimi diagnostičnimi metodami (ehosonografija, CT, tumorski markerji). Kljub temu pa je s klinično-rentgenološkimi metodami mogoče pravilno določiti obseg bolezni le pri 70—85 % bolnikov v začetnem stadiju, ob tem, da le okoli 10 % bolnikov ne izloča tumorskih markerjev (13, 14).

Na našem inštitutu sistematično spremljamo bolnike s tumorji testisa od leta 1978, ko smo uvedli v zdravljenje takrat že preizkušeno in najuspešnejšo kombinacijo citostatikov z Vinblastinom, Bleomycinom in Cisplatinom.

Bolniki in metode — Od septembra 1978 do septembra 1983 smo zdravili 130 bolnikov z neseminomskim tumorjem testisa. Od teh je bilo 75 bolnikov o zgodnjem stadiju in 55 bolnikov z napredovalo boleznijo. Mediana starosti je bila 28 let (od 16 do 45 let). V študijo so bili vključeni tudi bolniki s čistim horiokarcinomom testisa. Razdelitev po stadijih in histoloških vrstah je vidna v tabeli 1. Pri vseh bolnikih smo po orhiektomiji in histološki klasifikaciji tumorja opravili preiskave za določitev stadija: rtg. slikanje prsnih organov, bilateralno pedalno limfografijo, ekskretorno urografijo, osnovne laboratorijske preiskave krvi, serumske

tumorske markerje, alfa fetoproteine (AFP) in beta horigonadotropine (BHCG). V posameznih nejasnih primerih še kompjutersko tomografijo (CT) in ehosonografijo.

V tabeli 2 vidimo klinično rentgenološko razdelitev po stadijih. Pri vseh bolnikih smo po orhiektomiji in pred kakršnokoli naslednjo terapijo kontrolirali vrednosti tumorskih markerjev AFP in BHCG v serumu. Večina bolnikov z napredovalo boleznijo je imela zvišanega enega ali oba tumorska markerja, med tem, ko je le malo bolnikov z minimalno boleznijo imelo zvišane tumorske markerje (tabela 3).

Histološka vrsta Histologic type	I	II A	II B	III A + B
Zreli teratom Mature teratoma	4	0	1	1
Embrionalni ca Embryonal ca	13	20	8	12
Teratokarcinoma Teratocarcinoma	11	3	6	10
Horiokarcinoma Choriocarcinoma	0	3	0	4
Ca. kombiniran s Ca. combined with				
— seminomom seminoma	13	5	1	7
— horiokarcinomom choriocarcinoma	2	1	1	4
Skupaj Total	43	32	17	38

Modif. Friedman and Moore (1946).

Tabela 1 — Razdelitev po histoloških vrstah in stadijih

Table 1 — Distribution by histologic type and stage

I — tumor omejen na testis tumor limited to the testicle
II A — minimalne retroperitonealne bezgavke minimal retroperitoneal lymph node involvement
II B — obsežne retroperitonealne bezgavke extensive retroperitoneal lymph node involvement
III A — bezgavke nad diafragmo subdiaphragmatic lymph nodes
III B — metastases in the parenchymal organs

Modif. UICC (1981)

Tabela 2 — Klinična razdelitev po stadijih
Table 2 — Clinical distribution by stages

Stadij Stage	I	II A	II B	III A+B
Št. bolnikov Skupaj No. of patients	43	32	17	38
FP	12/12*	10/10*	11/9*	12/11*
HCG	0	7/7*	1/1*	6/5*
FP + HCG	0	5/5*	2/2*	15/5*
Skupaj Total	12/12*	22/22*	14/12*	33/31*

Tabela 3 — Pozitivni tumorski markerji po orhiektomiji in normalizacija* po RPLND ali kemoterapiji

Table 3 — Positive tumor markers following orchiectomy and normalization* after RPLND or chemotherapy

Vsi bolniki s klinično rentgenološkim stadijem I in II A so šli na retroperitonealno bilateralno limfadenektomijo RPLND. Po kirurški določitvi stadija so ti bolniki šli na adjuvantno kemoterapijo po modificirani shemi VB ali PVB (Vinblastin 0,3 mg/kg i.v. v deljeni dozi prvi in drugi dan, Bleomycin 30 mg 3—7 dan v 7-urni infuziji, \pm Cisplatin 8. dan v enkratni dozi 80 mg/m² v enourni infuziji po predhodni hidraciji). Cikluse smo ponavljali na 28 dni. Kemoterapijo so bolniki dobivali eno leto. Najmanj na dva meseca smo slikali prsne organe in kontrolirali tumorske markerje. Ob progresu smo vključili v zdravljenje Cisplatin, Adriamycin, Aktinomicin D ali VP-16. Pri bolnikih z začetnim stadijem II B in III A in B je orhiektomiji sledila kemoterapija po shemi PVB. Po 3—5 uvodnih ciklusih je pri popolni ali delni remisiji na pljučih ali bezgavkah sledila RPLND in ob manjših ostankih na pljučih še operativna odstranitev pljučnih reziduumov. Po reduktivni kirurgiji smo nadaljevali s kemoterapijo do polne doze Cisplatina in Bleomycina. Sledila je še enoletna vzdrževalna kemoterapija z Vinblastinom 0,3 mg/kg i.v. na 3—4 tedne. Pri bolnikih, kjer nismo dosegli remisije, smo zamenjali citostatike ali priključili še radioterapijo. Pri bolnikih, ki smo jih zdravili po septembru 1982, smo pri tistih v I. stadiju opustili adjuvantno kemoterapijo po RPLND, pri drugih bolnikih pa smo skrajšali pooperativno in ukinili vzdrževalno kemoterapijo. Vzrok za to odločitev omenjamo v diskusiji. Pred začetkom zdravljenja s shemo, ki je vključe-

vala Cisplatin in Bleomycin, smo osnovnim preiskavam dodali še izotopno renografijo s klirensom hipurana, preiskavo pljučne funkcije in audiometrijo. Pred vsakim ciklusom smo kontrolirali hemogram, jetrne in ledvične funkcije, tumorske markerje, ocenjevali merljive lezije, slikali prsne organe in po potrebi priključili še CT, ehosonografijo, izotopske in rentgenske kontrastne preiskave.

Pri ocenjevanju rezultatov smo upoštevali samo popolno remisijo s popolnim izginotjem metastaz in normalizacijo tumorskih markerjev. Samo popolna remisija je namreč porok za dokončno ozdravitev bolnika.

Rezultati — Stadij I

Od 43 bolnikov v I. stadiju je 23 bolnikov, zdravljenih do leta 1982, po RPLND dobivalo adjuvantno kemoterapijo z Vinblastinom in Bleomycinom. Pri nobenem bolniku se bolezen ni ponovila. Vsi so živi in brez znakov bolezni. Najkrajša doba opazovanja je 3 leta. Drugih 20 bolnikov, zdravljenih od leta 1982 do 1984 po RPLND ni dobivalo adjuvantne kemoterapije. Redno smo jih kontrolirali prvo leto na en mesec, kasneje v daljših intervalih. Pri dveh bolnikih je prišlo že v prvem letu do progressa v mediastinumu in pljučih. Pri obeh so se najprej zvišali tumorski markerji. Po citostatski terapiji smo pri obeh dosegli popolno remisijo, ki traja že 11 mesecev. Tudi drugi bolniki so živi in brez znakov bolezni.

Od 43 bolnikov je 12 imelo zvišane AFP po orhiektomiji. Pri vseh 12 bolnikih so se normalizirali po RPLND ali kemoterapiji.

Stadij II A

32 bolnikov z minimalnimi metastazami v reoperitonealnih bezgavkah je po RPLND dobivalo adjuvantno kemoterapijo po shemi PVB od 6 mesecev do enega leta. 22 bolnikov je imelo zvišane tumorske markerje (tabela 3). Po RPLND ali kemoterapiji so se pri vseh normalizirali. Popolno remisijo smo dosegli pri 29 bolnikih (tabela 4). Pri treh bolnikih so tumorski markerji ponovno porastli in prišlo je do progressa bolezni v pljuča, jetra, kosti in možgane. Vsi trije bolniki so umrli. Ostalih 29 bolnikov je živih in brez znakov bolezni. Najkrajša doba opazovanja je 24 mesecev.

Histol. vrsta Histologic type	Stadij — Stage							
	I		II A		II B		III A+B	
	CR	P	CR	P	CR	P	CR	P
Zreli teratom Mature teratoma	4	0	0	0	1	0	1	0
Embrionalni ca. Embryonal ca.	13	0	18	2	6	2	4	8
Teratokarcinom Teratocarcinoma	11	0	3	0	2	4	3	7
Horiokarcinom Choriocarcinoma	0	0	2	1	0	0	0	4
Ca. kombiniran s Ca. combined with								
— seminomom seminoma	13	0	5	0	1	0	4	3
— horiokarcinomom choriocarcinoma	2	0	1	0	1	0	2	2
Skupaj Total	43 (100 %)	0	29 (93 %)	3	11 (65 %)	6	14 (37 %)	24

Tabela 4 — Razdelitev po uspešnosti terapije glede na stadij in histološko vrsto po kemoterapiji s PVB

Table 4 — Distribution by treatment success according to stage and histologic type following PVB chemotherapy

Stadij IIB

17 bolnikov z obsežnimj metastazami v retroperitonealnih bezgavkah je dobivalo uvodno citostatsko terapijo po shemi PVB. Pri 16 bolnikih z remisijo je bila narejena resekcija rezidualnih metastaz v trebuhu. Pri 6 bolnikih je bolezen napredovala, vsi so umrli. Ostalih 11 bolnikov je živih in brez znakov bolezni. Najkrajša opazovalna doba je 26 mesecev.

Stadij III A in B

Z diseminirano boleznijo smo zdravili 38 bolnikov. Od teh so imeli 3 bolniki metastaze v bezgavkah nad diafragmo (stadij III A), ostali so imeli metastaze v parenhimskih organih, največ v pljučih (32 bolnikov). Po uvodni citostatski terapiji po shemi PVB je bila pri 21 bolnikih, kjer smo dosegli popolno ali delno remisijo, narejena RPLND ali resekcija rezidualnih metastaz na pljučih. Ostali bolniki so še naprej dobivali kemoterapijo z drugo kombinacijo citostatikov, ki je vključevala Adriamycin in VP-16. Pri 14 bolnikih smo dosegli kompletno remisijo (tabela 5), pri 24 bolnikih pa trajnejše remisije nismo dosegli in vsi ti bolniki so

Stadij Stage	Število bolnikov No. of patients	KR CR	P
II B	17	11	6
III A	3	0	3
III B	35	14	21
Skupaj Total	55	25	30
(%)		(46 %)	(54 %)

Tabela 5 — Število remisij pri bolnikih z napredovalim karcinomom glede na stadij po PVB kemoterapiji

Table 5 — Number of remissions in patients with advanced carcinoma according to stage after PVB chemotherapy

že umrli. Najkrajša opazovalna doba je 30 mesecev.

Velik problem pri zdravljenju so predstavljal toksični sopojavi po citostatski terapiji. V nekaterih primerih so nam celo onemogočili načrtovano zdravljenje. Poleg alopecije, ki se je pojavila pri vseh bolnikih, je največ težav in psihičnega odpora do zdravil povzročilo bruhanje, ki je bilo prav tako prisotno pri vseh bolnikih. Pri nekaterih bolnikih, ki so dalj časa dobivali citostatike, je postalo bruhanje že psihogeno, neodvisno od aplikacije zdravila.

Bolniki so bruhalo že ob prihodu v bolnico in ob pogledu na infuzijski sistem. Pogosta so bila febrilna stanja, pri skoraj 50 % bolnikov, mialgije v 44 %, stomatitis v 37 %, levkopenija v 34 %, kožne spremembe v 37 %, trombocitopenije v 27 %, pri posameznih bolnikih pa so nastopile motnje v difuzijski kapaciteti za CO, azotemija in pri nekaj bolnikih spremembe v avdiogramu. Smrti ali trajnejših okvar organov zaradi citostatikov nismo imeli.

Diskusija — Stadij I

Rezultati zdravljenja pri naših bolnikih v začetnem stadiju bolezni se ne razlikujejo od rezultatov priznanih tujih centrov za zdravljenje raka testisa. V I. stadiju je preživetje 100 %, število relapsov pri bolnikih brez adjuvantne kemoterapije pa je okoli 10 %, kar se prav tako ujema s podatki iz tujine (13, 15, 16). Adjuvantna kemoterapija po RPLND v I. stadiju ni potrebna (17, 18). Selektivna RPNLD, ki pri večini bolnikov ne povzroča motenj v ejakulaciji, ima vsekakor prednost pred radikalno RPLND ali obsevanjem (glede na to, da ima samo okoli 20 do 30 % bolnikov v I. stadiju pozitivne retroperitonealne bezgavke, teče po svetu nekaj študij, ki opuščajo RPLND v I. stadiju). Vendar si take študije lahko privoščijo samo v centrih, kjer je pri določanju stadija možno tesno sodelovanje med onkologi, radiologi, kirurgi, biokemiki in patologi, kjer je možna najboljša diagnostika, kjer ni večje migracije bolnikov in so ti blizu onkoloških centrov, kjer je možna skrbna in redna kontrola. Če ti pogoji niso izpolnjeni, je bolje narediti nekaj preveč (v tem primeru RPLND), kot nekaj premalo.

Stadij II

Tudi bolniki z minimalnimi metastazami v retroperitoneju so v velikem odstotku ozdravljivi (v našem materialu v 93 %). Pri teh bolnikih je vprašljiva pooperativna adjuvantna terapija. Tudi tukaj naj bi veljalo pravilo, kot v I. stadiju za RPLND. Kolikor ni možna vrhunska diagnostika in follow-up, naj bi ti bolniki dobili neagresivno adjuvantno kemoterapijo omejeno le na 2—3 cikle. Popolnoma drugače je pri bolnikih z obsežnimi retroperitonealnimi metastazami (stadij II B). Te bolnike moramo intenzivno

zdraviti in postopati podobno kot pri diseminiranih karcinomih (27, 28).

Stadij III

Med pomembnimi prognostičnimi faktorji kot so tumorski markerji, histološki tip, lokalizacija metastaz (jetra, možgani) je obsežnost tumorske mase vsekakor najpomembnejša (16, 29). Slabi rezultati pri naših bolnikih z napredovalim karcinomom (46 % kompletnih remisij) v primerjavi z drugimi rezultati (5, 30), gredo gotovo delno na račun velikega števila bolnikov z obsežnimi metastazami na pljučih in v retroperitoneju, v jetrih, možganih in kosteh, zaradi neradikalnih resekcij rezidualnih metastaz, pomanjkljivih diagnostičnih možnosti (oddaljenost bolnikov, dotrajane aparature, čakanje na izvide tumorskih markerjev, nepravilno razmerje pri aplikaciji citostatikov (čas, doza), pomanjkanje citostatikov ipd.). Precej boljši rezultati se kažejo v zadnjih 2—3 letih z novo kombinacijo citostatikov po shemi VAB-6 in ob izboljšanih diagnostičnih možnostih. Za dokončno oceno časa preživetja pri teh bolnikih pa je še prezgodaj.

Z dodajanjem novih citostatikov v osnovno PVB shemo sicer večamo število remisij, vendar se večja tudi toksičnost (13). Zato naj bi bilo uvajanje novih shem rezervirano za ustanove z večjimi izkušnjami.

Od novejših citostatikov sta pokazala dober učinek v monoterapiji in v kombinaciji z drugimi citostatiki Etopozid (VP-16) in lfosamid. VP-16 že prihaja v prvo linijo kemoterapije. Zaradi hude toksičnosti pa sta rezervirana samo za izkušene onkologe in bolnike z obsežno tumorsko maso in slabimi prognostičnimi faktorji (13, 31, 32, 33, 34, 35). Enako velja za novo shemo POMB-ACE (36).

Zaključek — V zadnjih 10 letih se je pokazal bistveni napredek pri zdravljenju neseminomskih tumorjev testisa. K temu uspehu so pripomogli naporji številnih raziskovalcev po svetu, ki so morali izkoristiti vrhunske diagnostične možnosti, nove kombinacije citostatikov, poglobljeno spoznavanje narave samega tumorja, timsko delo in ne nazadnje skrbno večletno kontroliranje vsakega posameznega bolnika. Dosedanji

uspehi pa kažejo tudi na upravičen optimizem za prihodnost, ko bo mogoče tudi najbolj ogrožene skupine bolnikov popolnoma ozdraviti.

Povzetek

Prispevek predstavlja 130 bolnikov z neseminomskim tumorjem testisa, ki so se zdravili na našem inštitutu od leta 1978—1983. Ocenjevali smo stadij bolezni, histološko vrsto tumorja, prisotnost tumorskih markerjev, način in uspešnost zdravljenja, stranske učinke zdravil in čas preživetja.

V I. stadiju bolezni smo zdravili 43 bolnikov. 23 bolnikov je po orhiektomiji in retroperitonealni limfadenektomiji dobivalo adjuvantno kemoterapijo z vinblastinom in bleomycinom, 20 bolnikov je bilo brez adjuvantne kemoterapije. Ob zaključku študije so vsi bolniki živi in brez znakov bolezni.

V II. stadiju je bilo 49 bolnikov, od teh 32 z minimalnimi in 17 z obsežnimi retroperitonealnimi metastazami. Po retroperitonealni limfadenektomiji so prvi dobivali adjuvantno kemoterapijo s cisplatinom, vinblastinom in bleomycinom, drugi pa so pred operacijo dobivali citostatsko terapijo po isti shemi. Od 32 bolnikov v prvi skupini še živi brez znakov bolezni 29 bolnikov, 3 bolniki so umrli. Od 17 bolnikov v drugi skupini je 11 živih in brez znakov bolezni, 6 jih je umrlo.

Z diseminirano boleznijo v stadiju III A in III B smo zdravili 38 bolnikov. Po uvodni citostatski terapiji s cisplatinom, vinblastinom in bleomycinom je bila pri bolnikih, ki so odgovorili na terapijo, narejena retroperitonealna limfadenektomija ali resekcija rezidualnih metastaz na pljučih. Vsi ti bolniki so še naprej dobivali kemoterapijo. Živih in brez znakov bolezni je 14 bolnikov, umrlo je 24 bolnikov.

Najpogostejši stranski toksični pojavi so bili: alopecija, vomitus, stomatitis, mialgija, kožne spremembe, febrilnost, levkopenije. Smrti zaradi zdravljenja ni bilo.

Literatura

1. Incidenca raka v Sloveniji 1981. Onkološki inštitut, Ljubljana, 1985.
2. Einhorn L. H.: Adjuvant therapy of testicular cancer. V: Jones S. E., Salmon S. E., eds.: Adjuvant therapy of cancer IV. Grune & Stratton, London, 1984 (549—553).
3. Henderson B. E., Ross R. K., Pike M. C., Depue R. H.: Epidemiology of testis cancer, V: Skinner D. G., ed.: Urological cancer. Grune & Stratton, New York, 1983 (237—250).
4. Einhorn L. H.: Chemotherapy of disseminated testicular cancer. V: Skinner D. G., ed.: Urological cancer. Grune & Stratton, New York, 1983 (315—333).

5. Einhorn L. H.: Testicular cancer as a model for a curable neoplasm. *Cancer Res.* 41: 3275—3280, 1981.

6. Vugrin D., Peckham M. J., Pizzocaro G., Whitmore W. F., Jr.: Multinational experience with orchiectomy alone in the treatment of clinical stage I nonseminomatous tumors. V: Jones S. E., Salmon S. E., eds.: Adjuvant therapy of cancer IV. Grune & Stratton, London, 1984 (521—527).

7. Bredael J. J., Vugrin D., Whitmore W. F., Jr.: Selected experience with surgery and combination chemotherapy in the treatment of nonseminomatous testis tumors. *J. Urol.* 129: 985—988, 1983.

8. Drasga R. E., Einhorn L. H., Williams S. D.: The chemotherapy of testicular cancer. *Ca* 32: 66—77, 1982.

9. Vugrin D., Herr H. W., Whitmore W. F., Jr., et al.: VAB-6 combination chemotherapy in disseminated cancer of the testis. *Ann. Intern. Med.* 95: 59—61, 1981.

10. Einhorn L. W., Williams S. D., Troner M., et al.: The role of maintenance therapy of disseminated testicular cancer. *N. Engl. J. Med.* 305: 727—731, 1981.

11. Vugrin D., Whitmore W. F., Jr., Sugani P. C., et al.: Combined chemotherapy and surgery in treatment of advanced germ cell tumors. *Cancer* 47: 2228—2231, 1981.

12. Einhorn L. H., Williams S. D., Mandelbaum I., Donohue J.: Surgical resection in disseminated testicular cancer following chemotherapeutic cytoreduction. *Cancer* 48: 904—908, 1981.

13. Jones W. G.: Nonseminomatous testicular tumours: summary of session. V: Denis L. et al., eds.: Controlled clinical trials in urologic oncology. Raven, New York, 1984 (99—102). (Monographs series of the European Organization for Research on Treatment of Cancer; 13).

14. Rowland R. G., Weisman D., Williams S. D., Einhorn L. H., Klatte E. C., Donohue J. P., Accuracy of preoperative staging in stages A and B nonseminomatous germ cell testis tumors. *J. Urol.* 127: 718—720, 1982.

15. Bredael J. J., Vugrin D. F., Whitmore W. F., Jr.: Recurrences in surgical stage I nonseminomatous testis tumors. V: Denis L. et al., eds.: Controlled clinical trials in urologic oncology. Raven, New York, 1984 (91—97). (Monograph series of the European Organization for Research on Treatment of Cancer; 13).

16. Fossa S. D., Klepp O., Host H., Telhaug R., Ous S.: Treatment of nonseminomatous malignant germ cell tumours at The Norwegian Radium Hospital 1978 to 1981. V: Denis L. et al., eds.: Controlled clinical trials urologic oncology. Raven, New York, 1984 (45—55). (Monograph series of the European Organization for Research on Treatment of Cancer; 13).

17. Vugrin D., Golbey R. B.: An effective short chemotherapy program in treatment of advanced testicular tumors. V: 13th international congress of chemotherapy, Vienna 1983. Proceedings, (241/3—241/6).

18. Vugrin D., Whitmore W. F., Jr., Golbey R. B.: VAB-5 combination chemotherapy in prognostically poor risk patients with germ cell tumors. *Cancer* 51: 1072—1075, 1983.
19. Clements J. C., McLeod D. G., Weisbaum G. S., Stutzman R. E.: Radiation therapy for non-seminomatous germ cell tumours of the testis: a reappraisal. *J. Urol.* 26: 490—492, 1981.
20. Hussey D. H.: A comparison of treatment methods for germinal cell tumours of the testis other than pure seminoma. *Radiology* 131: 181—188, 1981.
21. Werf-Messing B., Hop W. C. J.: Radiation therapy of testicular nonseminomas. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 8: 175—178, 1982.
22. Einhorn L. H.: Testicular cancer as a model for a curable neoplasm: the Richard and Hinda Rosenthal Foundation Award Lecture. *Cancer Res.* 41: 3275—3280, 1981.
23. Javadpour N., Moley J.: Alternative to retroperitoneal lymphadenectomy with preservation of ejaculation and fertility in stage I nonseminomatous testicular cancer. *Cancer* 55: 1604—1606, 1985.
24. Whitmore W. F., Jr.: Germinal testis tumors: guest overview. V: Skinner D. G., ed.: *Urological cancer*. Grune & Stratton, New York, 1983 (335—348).
25. Jones S. E., Salmon S. E., eds.: *Adjuvant therapy of cancer IV*. Grune & Stratton, London, 1984.
26. Pizzocaro G., Zanoni L., Piva R. et al.: Bulk of the disease and management of metastatic nonseminomatous germ cell tumors of testis. V: Denis L. et al., eds.: *Controlled clinical trials in urologic oncology*. Raven, New York, 1984 (79—86). (Monograph series of the European Organization for Research on Treatment of Cancer; 13).
27. Pizzocaro G., Zanoni F., Milani A., Pasi M., Pilotti S., Monfardini S.: Adjuvant aggressive chemotherapy only in very high risk resected stage II non seminomatous germ cell tumors of testis. V: 13th international congress of chemotherapy, Vienna 1983. *Proceedings*, (241/26—241/29).
28. Hartenstein R., Jaeckel R., Clemm C., et al.: Vinblastine-infosfamide-platinum combination in connection with platinum-vinblastine-bleomycin treatment in advanced testicular cancer. V: Denis L. et al., eds.: *Controlled clinical trials in urologic oncology*. Raven, New York, 1984 (57—64). (Monograph series of the European Organization for Research on Treatment of Cancer; 13).
29. Bremer K., Niederle N., Krischke W. et al.: Etoposide and etoposide-ifosfamide therapy for refractory testicular tumours. *Cancer Treat. Rev.* 9 (Suppl A): 79—84, 1982.
30. Varini M., Cavalli F.: Etoposide for therapy-resistant testicular tumours. *Cancer Treat. Rev.* 9 (Suppl A): 73—78, 1982.
31. Williams S. D., Einhorn L. H.: Etoposide salvage therapy for refractory germ cell tumours: an update. *Cancer Treat. Rev.* 9 (Suppl A): 67—71, 1982.
32. Aiginger P., Kuhbock J., Kuzmits R., Schwarz H. P.: Salvage therapy in testicular tumour patients resistant to vinblastine-bleomycin-cisplatinum. V: 13th international congress of chemotherapy, Vienna 1983. *Proceedings*, (241/20—241/25).
33. Yoshida O., Okada K., Yamauchi T.: Problems in chemotherapy for nonseminomatous testicular cancer. V: 13th international congress of chemotherapy, Vienna 1983. *Proceedings*, 241/24—241/25).
34. Newlands E. S., Begent R. H. J., Rustin G. J. S., Bagshawe K. D.: Further advances in the management of malignant teratomas of the testis and other sites. V: 13th international congress of chemotherapy, Vienna 1983. *Proceedings*, (241/7—241/9).

Naslov avtorja: dr. Marjeta Stanovnik, Onkološki inštitut, Zaloška 2, 21105 Ljubljana.