

ОПУХОЛИ ЯИЧКА И ПАРАТЕСТИКУЛЯРНЫХ ТКАНЕЙ

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

Опухоли яичка составляют 5% всех урологических злокачественных образований у мужчин 14–44 лет и являются основной причиной смерти от онкологических заболеваний в этой возрастной группе [21, 27, 29]. Увеличение заболеваемости раком яичка было отмечено в 70–80-е годы XX столетия, особенно в странах Северной Европы. В последние 30 лет в большинстве промышленно развитых стран отмечают существенные различия в частоте заболеваемости в различных географических зонах: Северной и Южной Америке, Европе и Океании, неожиданными были различия в заболеваемости в соседних странах [15]. В США в периоде с 1973 по 1998 г. отмечалось увеличение риска заболеваемости раком яичка [24], при этом в 1–2% случаев наблюдался двусторонний процесс. В гистологической структуре 90–95% составляют герминогенные опухоли [27]. Наибольший риск развития рака яичка у молодых людей в возрасте 20–30 лет. Отмечена высокая вероятность развития рака яичка у ближайших родственников [24].

В России в 2003 г. рак яичка выявлен у 1249 больных, стандартизованный показатель заболеваемости равен 1,613 на 100 000 мужского населения. Среднегодовой прирост заболеваемости составил 3,25%, прирост заболеваемости в период 1993 по 2003 г. – 44,58%.

ФАКТОРЫ РИСКА

Факторы риска развития рака яичка:

- крипторхизм выявляют у 22% больных с опухолью яичка;
- травма яичка в анамнезе отмечают 20% больных раком яичка;
- орхит;
- синдром Клайнфельтера;
- генетическая предрасположенность — высокая вероятность развития рака яичка у ближайших родственников [3];
- контралатеральная опухоль или интратубулярная (внутрипротоковая) герминогенная опухоль;

- гормональный дисбаланс – у большинства больных герминогенными опухолями отмечено снижение концентрации половых гормонов и повышение концентрации гонадотропинов [7, 26].

ПРОФИЛАКТИКА

Профилактические мероприятия не разработаны.

СКРИНИНГ

Хотя не было наблюдений, показывающих преимущество скрининговых программ, прогноз прямо связан с ранней диагностикой. Регулярное обследование показано больным с факторами риска в анамнезе [21].

КЛАССИФИКАЦИЯ

Патогистологическая классификация (ВОЗ, 1998, с модификациями) [21]

Герминогенные опухоли

- Интратубулярная герминогенная неоплазия.
- Семиномы (включая случаи с синцитиотрофобластическими клетками).
- Сперматоцитарная семинома (если есть, упоминается саркоматозный компонент).
- Эмбриональная карцинома.
- Опухоль желточного мешка:
 - ◇ ретикулярная, солидная, поливезикулярная;
 - ◇ париетальная, интестинальная, гепатоидная, мезенхимальная дифференцировка.
- Хориокарцинома.
- Тераома (зрелая, незрелая, со злокачественным компонентом).
- Опухоль более чем одного гистологического типа (указывать процент индивидуальных компонентов).

Опухоли стромы полового тяжа

- Опухоли клеток Ляйдига.
- Опухоли клеток Сертоли (типичная, склерозирующая, гигантоклеточная, кальцифицирующая).
- Гранулёзно-клеточная (взрослая и ювенильная).
- Смешанная.
- Неклассифицируемая.

Смешанные опухоли (содержащие герминативные клетки и клетки стромы полового тяжа)

ДИАГНОСТИКА

Клиническое обследование

На ранних стадиях рак яичка протекает бессимптомно, однако у 20% больных первым симптомом может быть боль в мошонке. Наличие опухоли в яичке часто больной выявляет самостоятельно. Иногда выявлению опухоли способствует травма мошонки. Могут развиваться также гинекомастия (7%) и боль в спине (11%) [34]. У 10% больных опухоль может протекать под маской эпидидимита, что затрудняет своевременное установление диагноза. Физикальное обследование с пальпацией опухоли должно всегда сопровождаться общим осмотром, при котором можно выявить метастазы в надключичные лимфатические узлы, пальпируемое образование брюшной полости, гинекомастию.

Методы лучевой диагностики

УЗИ применяют для подтверждения наличия образования яичка, исследования контралатерального яичка, оценки состояния забрюшинных лимфатических узлов, органов брюшной полости. Чувствительность метода при выявлении опухолей яичка составляет 100% [8]. УЗИ также следует выполнять у молодых мужчин без пальпируемого образования в мошонке, но имеющих забрюшинные и висцеральные образования или повышенные концентрации β -субъединицы хорионического гонадотропина (β -ХГ) или α -фетопротеина (АФП) в сыворотке крови [2, 11, 16, 30].

КТ выполняют для оценки состояния забрюшинных лимфатических узлов, органов брюшной полости, лёгких.

МРТ обладает большей чувствительностью и специфичностью, чем УЗИ [17] и способностью дифференцировать семинозные и несеминозные опухоли.

Опухолевые маркёры

У больных раком яичка необходимо определять следующие маркёры [19]: АФП (продуцируется клетками желточного мешка), β -ХГ (вырабатывается клетками трофобласта), лактатдегидрогеназу (ЛДГ; маркёр тканевой деструкции). Концентрация опухолевых маркёров повышена более чем у 51% больных раком яичка.

Орхифуникулэктомия

Орхифуникулэктомию выполняют у всех больных после гистологического исследования производят стадирование по символу Т.

Диагностика карциномы in situ

Биопсию контралатерального яичка необходимо выполнить у пациентов в группе высокого риска с объёмом яичка менее 12 мл, анамнезом крипторхизма и у лиц моложе 30 лет [12, 13]. При наличии рака in situ метод выбора – локальная лучевая терапия.

СТАДИРОВАНИЕ

Необходимо оценить концентрацию опухолевых маркёров после орх-фуникулэктомии, состояние надключичных и абдоминальных лимфатических узлов и печени, наличие или отсутствие вовлечения лимфатических узлов средостения и метастазов в лёгкие, состояние головного мозга и костей, если подозревается их метастатическое поражение.

Диагностические тесты в настоящее время включают повторное исследование крови на опухолевые маркёры, рентгенографию органов грудной клетки, КТ брюшной полости и органов грудной клетки, УЗИ, МРТ, позитронно-эмиссионную томографию (ПЭТ) и другие методы диагностики по необходимости [21].

Рекомендации по использованию диагностических тестов с учётом уровня достоверности представлены в табл. 1.

Классификация опухолей яичка по TNM приведена в табл. 2.

Таблица 1. Диагностические тесты, применяемые для стадирования опухолей яичка (EAU, 2004) [21]

Опухоли мочеполовой системы

Тест	Рекомендации уровня В	Рекомендации уровня С
Сывороточные опухолевые маркёры	α -Фетопротеин β -ХГ ЛДГ	
КТ брюшной полости	Все пациенты	Худые юноши
Рентгенография грудной клетки	Семинома	
КТ органов грудной клетки	Несеминозные герминогенные опухоли	
УЗИ яичек	Подозрение на опухоль яичка, норма при пальпации мошонки	
МРТ	Неопределённый результат КТ	Все случаи
ПЭТ	Последующее наблюдение при семиноме	Последующее наблюдение при семиноме
Другие	При необходимости	

Таблица 2. TNM-классификация опухолей яичка (UICC, 2002) [21]

pT – первичная опухоль
pTx – первичная опухоль не может быть оценена
pT0 – нет гистологических доказательств первичной опухоли
pTis – интратубулярная герминогенная неоплазия
pT1 – опухоль ограничена яичком и придатком, нет инвазии в лимфатические сосуды
pT2 – опухоль ограничена яичком и придатком, есть инвазия венозных и лимфатических сосудов
pT3 – опухоль распространяется на семенной канатик с или без вовлечения венозных и лимфатических сосудов
pT4 – опухоль прорастает мошонку с или без вовлечения венозных и лимфатических сосудов

N – регионарные лимфатические узлы (клинические признаки)
Nx – регионарные лимфатические узлы не могут быть оценены
N0 – нет метастазов в регионарные лимфатические узлы
N1 – метастазы в лимфатические узлы (менее 2 см) или множественное поражение лимфатических узлов наибольшим диаметром не более 2 см
N2 – метастазы в лимфатические узлы (менее 2 см) или множественное поражение лимфатических узлов наибольшим диаметром от 2 до 5 см
N3 – метастазы в лимфатические узлы (менее 2 см) или множественное поражение лимфатических узлов наибольшим диаметром более 5 см

pN – гистологические признаки
pNx – лимфатические узлы не могут быть оценены
pN0 – нет метастазов в регионарные лимфатические узлы
pN1 – метастазы в лимфатические узлы размером менее 2 см или множественное поражение лимфатических узлов суммарным диаметром не более 2 см
pN2 – метастазы в лимфатические узлы размером менее 2 см или множественное поражение лимфатических узлов суммарным диаметром от 2 до 5 см
pN3 – метастазы в лимфатические узлы размером менее 2 см или множественное поражение лимфатических узлов суммарным диаметром более 5 см

M – отдалённые метастазы
Mx – отдалённые метастазы не могут быть оценены
M0 – нет отдалённых метастазов
M1 – отдалённые метастазы
M1a – нерегинарные лимфатические узлы или лёгкие
M1b – другие органы

Окончение табл. 2

S	– сывороточные опухолевые маркёры		
Sx	– исследование сывороточных маркёров не проводилось		
S0	– концентрации сывороточных маркёров в норме		
	ЛДГ, Ед/л	β-ХГ, Ед/мл	АФП, нг/мл
S1	<1,5×ВГН	<5000	<1000
S2	1,5–10×ВГН	5000–50 000	1000–10 000
S3	>10×ВГН	>50 000	>10 000

В 1997 г. Международная группа по изучению герминогенных опухолей яичка (International Germ Cell Cancer Collaborative Group, IGCCCG) предложила систему стадирования с разделением на прогностические группы (табл. 3).

Таблица 3. Система стадирования опухолей яичка (IGCCCG, 1997) [21]

Группа с хорошим прогнозом
Несеминомные опухоли
56% всех случаев
5-летняя безрецидивная выживаемость
5-летняя выживаемость

Семиномы
90% всех случаев
5-летняя безрецидивная выживаемость
5-летняя выживаемость

Группа с промежуточным прогнозом
Несеминомные опухоли
28% всех случаев
5-летняя безрецидивная выживаемость
5-летняя выживаемость

<p><i>Семиномы</i> 10% всех случаев 5-летнее безрецидивное течение – 67% 5-летняя выживаемость – 72%</p>	<p><i>Любой из перечисленных критериев</i> Любая первичная локализация Внелегочные метастазы во внутренние органы АФП в норме β-ХГ – любой уровень ЛДГ – любой уровень</p>
<p>Группа с плохим прогнозом <i>Несеминозные опухоли</i> 16% всех случаев 5-летнее безрецидивное течение – 41% 5-летняя выживаемость – 48%</p>	<p><i>Любой из перечисленных критериев</i> Медиастинальная локализация Внелегочные метастазы во внутренние органы АФП > 10 000 нг/мл, или β-ХГ > 50 000 МЕ/л, или ЛДГ > 10×ВГН</p>
<p><i>Семиномы</i> Нет пациентов с плохим прогнозом</p>	

Рекомендации по диагностике и стадированию опухолей яичка с учётом их достоверности представлены ниже (цит. [21]).

- Физикальное обследование может быть достаточным для диагностики рака яичка^B.
- УЗИ яичек следует проводить в обязательном порядке, если есть подозрение на опухоль яичка, а пальпация мошонки не выявляет отклонений от нормы или если есть сомнения после физического обследования^B.
- Орхифуникулэктомия и гистологическое исследование яичек необходимы для подтверждения диагноза и определения стадии первичной опухоли (pT)^B.
- Концентрацию опухолевых маркёров (АФП, β-ХГ, ЛДГ) следует определять до и после орхифуникулэктомии для установления стадии и оценки прогноза^B.
- Состояние забрюшинных, медиастинальных и надключичных лимфатических узлов и внутренних органов обязательно следует оценивать у больных раком яичка^B.

ЛЕЧЕНИЕ

Первый этап лечения всех опухолей яичка — орхифуникулэктомия.

Цели орхифуникулэктомии:

- удаление первичного очага;
- морфологическая верификация опухоли;
- стадирование процесса по символу Т;
- определение тактики лечения в зависимости от гистологической структуры опухоли.

Орхифуникулэктомия – удаление яичка с семенным канатиком. Операцию выполняют через паховый доступ. Семенной канатик необходимо выделять и отсекают у внутреннего пахового кольца.

Через 5–7 дней после орхифуникулэктомии определяют концентрацию опухолевых маркёров. Сохранение повышенного уровня маркёров после орхифуникулэктомии может быть единственным признаком наличия субклинических метастазов.

Чистая семинома

Чистая семинома составляет примерно 50% всех герминогенных опухолей. Для чистой сеиномы нехарактерно повышение концентрации опухолевых маркёров, однако в 20% случаев отмечают повышенный уровень β -ХГ. Так как чистая семинома высокочувствительна к лучевой и химиотерапии, в 90% случаев прогноз лечения хороший.

Семинома I стадии

На первом этапе выполняют орхифуникулэктомию. Учитывая наличие у 15–20% больных субклинических микрометастазов в регионарных лимфатических узлах [32], с профилактической целью проводят дистанционную лучевую терапию на парааортальные и ипсилотеральные тазовые лимфатические узлы. Суммарная очаговая доза составляет 20–24 Гр. Однако проводили рандомизированные исследования, в которых у больных облучали только парааортальные зоны, в результате значительно снизилось число побочных эффектов, а число рецидивов выросло всего на 2%^A [9, 18].

Осложнения профилактической лучевой терапии:

- анорексия;
- тошнота, рвота;
- диарея;
- повышение риска возникновения вторичных опухолей желудочно-кишечного тракта, лейкозов [14, 33, 35].

Профилактическая химиотерапия

В ряде работ отмечают высокую эффективность профилактической химиотерапии (цисплатин 50 мг/м², 2 курса), которую реко-

мендуют как альтернативу адъювантной лучевой терапии [1, 36]. Однако профилактическая химиотерапия как стандарт лечения чистой семиномы I стадии не может быть рекомендована до окончания проводимых в настоящее время рандомизированных исследований^B.

Динамическое наблюдение

Безрецидивная 5-летняя выживаемость составляет 82,3%. Пятилетняя выживаемость – 97–100%, смертность – 0,6%. Большинство рецидивов возникало в забрюшинных лимфатических узлах. Для развития рецидива неблагоприятными считают следующие прогностические факторы [28]:

- размер первичной опухоли более 4 см;
- наличие сосудистой инвазии;
- возраст пациентов старше 34 лет.

Распространённая семинома

Лучевая терапия

Лучевая терапия рекомендована больным со Па–Пв стадией заболевания. Облучают парааортальные и ипсилатеральные тазовые лимфатические узлы^A. Суммарная очаговая доза составляет 46–40 Гр. Лучевая терапия позволяет добиваться положительных результатов у больных с конгломератом забрюшинных лимфатических узлов размером менее 10 см: безрецидивная 2-летняя выживаемость составляет до 91%, а общая выживаемость – 95%. При размере забрюшинной опухоли более 10 см в 38–50% случаев развивается рецидив заболевания.

Химиотерапия

Показание к химиотерапии – II стадия заболевания или наличие отдалённых метастазов. Стандартом считают проведение 3 курсов химиотерапии в режиме ВЕР (блеомицин 30 мг на 2, 9 и 16-й дни, этопозид 120 мг/м² в 1, 3, 5-й дни или 100 мг/м² в 1–5-й день, цисплатин 20 мг/м² в 1–5-й день) [5, 22, 31]. Интервал – строго 22 дня, увеличение интервала возможно только в случае тяжёлых осложнений. При наличии противопоказаний к применению блеомицина проводят 4 курса по схеме ЕР (этопозид, цисплатин). Безрецидивная выживаемость у больных, перенёсших химиотерапию, достигает 90%^A.

При прогрессировании заболевания проводят 4 курса химиотерапии второй линии РЕІ (цисплатин, этопозид, ифосфамид) или высокодозную химиотерапию.

Неблагоприятными прогностическими факторами у больных, получающих химиотерапию, являются:

- большие размеры забрюшинных метастазов;
- наличие отдалённых метастазов;
- повышение содержания ЛДГ в сыворотке крови.

Остаточная опухоль после химиотерапии, постепенно уменьшаясь в размерах, исчезает, хирургически её не удаляют. При отрицательной динамике (увеличение резидуальной опухоли) выполняют биопсию для исключения несеминомного компонента.

Несеминомные герминогенные опухоли яичка I стадии

У 30% больных с I стадией заболевания имеются субклинические микрометастазы в забрюшинных лимфатических узлах.

Забрюшинную лимфаденэктомию выполняют у больных с высоким риском забрюшинных метастазов^A.

Показания к забрюшинной лимфаденэктомии:

- сосудистая и лимфатическая инвазия в опухоли яичка [19, 20];
- стойкое повышение концентрации опухолевых маркёров после орхифунгулэктомии;
- элементы эмбрионального рака в опухоли яичка;
- отсутствие элементов опухоли желточного мешка в первичной опухоли.

Границы лимфаденэктомии:

- нижняя – глубокое паховое кольцо;
- верхняя – почечные сосуды;
- латеральная – мочеточник;
- медиальная, при операции:
 - ◇ слева – передняя полуокружность нижней полой вены;
 - ◇ справа – передняя полуокружность аорты.

Осложнения забрюшинной лимфаденэктомии:

- интраоперационные: ранение магистральных сосудов, кровотечение, ранение мочеточника;
- послеоперационные: кишечная непроходимость, перитонит, образование лимфоцеле, ретроградная эякуляция, бесплодие.

В связи с пересечением во время операции постганглионарных эфферентных симпатических волокон, располагающихся в меж-аортакавальном пространстве ниже уровня отхождения нижней брыжеечной артерии, у больных развиваются ретроградная эякуляция и бесплодие. Для их устранения разработана и выполняется нервосберегающая техника операции.

Возможно выполнение лапароскопической забрюшинной лимфаденэктомии, преимущества её следующие:

- лучшая визуализация операционного поля;
- малая травматичность;
- меньшее число послеоперационных осложнений;
- снижение сроков послеоперационной реабилитации.

Выживаемость в группе больных после хирургического лечения:

- у больных, не имевших метастазов в забрюшинных лимфатических узлах, до 95%;
- при наличии микрометастазов от 50 до 75%.

Химиотерапия

В ряде работ отмечают эффективность проведения двух курсов химиотерапии по схеме ВЕР или ЕР у больных с высоким риском рецидива заболевания [9, 24]. Количество рецидивов составило 2,7% [33].

Динамическое наблюдение

Под динамическим наблюдением могут находиться больные с низким риском развития рецидива. Учитывая, что до 80% рецидивов возникает в 1-й год наблюдения, 12% – на 2-й и 6% – в течение 3-го года, больные в 1-й и 2-й годы наблюдения должны быть под постоянным тщательным контролем^В. Динамическое наблюдение включает:

- УЗИ брюшной полости, забрюшинного пространства;
- рентгенографию лёгких;
- определение концентрации опухолевых маркёров;
- при необходимости КТ брюшной и грудной полостей.

Следует иметь в виду, что у 35% больных с рецидивом опухолевого процесса повышения концентрации опухолевых маркёров может не происходить.

Несеминозные герминогенные опухоли яичка II стадии

При наличии метастатического поражения лимфатических узлов больным проводят комбинированное лечение в одном из двух вариантов:

- индукционная химиотерапия + забрюшинная лимфаденэктомия;
- забрюшинная лимфаденэктомия + адъювантная химиотерапия.

Достоверных различий в выживаемости у больных со IIa–IIb стадией при применении этих вариантов лечения не отмечено. У больных со IIc стадией рекомендована индукционная химиотерапия с последующей забрюшинной лимфаденэктомией.

Индукционная химиотерапия + забрюшинная лимфаденэктомия

Общеприняты следующие схемы первой линии индукционной химиотерапии.

- ВЕР (блеомицин 30 мг на 2, 9 и 16-й дни, этопозид 120 мг/м² в 1, 3 и 5-й дни или 100 мг/м² в 1–5-й день; цисплатин 20 мг/м² в 1–5-й день), всего 3 курса;
- ЕР (этопозид 100 мг/м² в 1–5-й день, цисплатин 20 мг/м² в 1–5-й день), всего 4 курса.

При сравнении 4 курсов ЕР и 3 курсов ВЕР доказана их одинаковая эффективность.

При неэффективности химиотерапии первой линии проводят химиотерапию в следующих режимах.

- Монохимиотерапия препаратами этопозид, ифосфамид.
- Полихимиотерапия по схемам ЕР (этопозид, цисплатин), РЕИ (ифосфамид, цисплатин, этопозид), VeIP (цисплатин, винбластин, ифосфамид) [6, 23].

Неблагоприятный прогностический признак у больных после индукционной химиотерапии – сохранение повышенной концентрации опухолевых маркёров.

Забрюшинную лимфаденэктомию выполняют у больных, у которых не достигнут полный эффект после индукционной химиотерапии (остаточная опухоль размером более 1 см). При гистологическом исследовании удалённого препарата фиброзно-некротические массы выявляют в 40%, жизнеспособные раковые клетки – в 10%, зрелую тератому – в 50% [37].

Индукционная химиотерапия позволяет достичь ремиссии и избежать хирургического вмешательства при IIa стадии у 87%, при IIb стадии у 67% больных.

Забрюшинная лимфаденэктомия + адъювантная химиотерапия

При изолированном хирургическом лечении у 25 и 50% больных со IIa и IIb стадией соответственно процесс прогрессирует. В связи с этим проводят 2 курса адъювантной химиотерапии по схеме ВЕР. Эффективность данной методики высока, рецидивы возникают в 3–4% случаев^A.

Несеминозные герминогенные опухоли с отдалёнными метастазами

Больным проводят индукционную химиотерапию по схемам ВЕР (блеомицин 30 мг во 2, 9, 16-й дни, этопозид 120 мг/м² в 1, 3, 5-й

дни или 100 мг/м² в 1–5-й день; цисплатин 20 мг/м² в 1–5-й день), всего 3 курса, EP (этопозид 100 мг/м² в 1–5-й день, цисплатин 20 мг/м² в 1–5-й день), всего 4 курса. В дальнейшем оправдан агрессивный хирургический подход с выполнением забрюшинной и/или медиастинальной лимфаденэктомии, удалением солитарных метастазов, попыткой удаления всех опухолевых очагов^A. После хирургического этапа проводят ещё 4 курса полихимиотерапии. При неэффективности схемы ВЕР проводят химиотерапию второй линии.

Негерминогенные опухоли

Негерминогенные опухоли составляют до 3% всех опухолей яичка, из них до 90% являются доброкачественными опухолями:

- опухоли стромы полового тяжа;
- гонадобластомы;
- мезенхимальные опухоли;
- смешанные негерминогенные опухоли.

В основном лечение негерминогенных опухолей заключается в выполнении орхифуникулэктомии и динамическом наблюдении. При развитии забрюшинных метастазов производят забрюшинную лимфаденэктомию. В редких случаях возможно органосохраняющее лечение.

Динамическое наблюдение

Точных рекомендаций по стандартам и периодичности динамического обследования из-за отсутствия рандомизированных исследований нет.

В первые 2 года после лечения обследование должно проводиться не реже 1 раза в 3 мес, в дальнейшем — не реже 1 раза в год.

Контрольное обследование должно включать:

- определение концентрации опухолевых маркёров;
- УЗИ брюшной полости, забрюшинного пространства, контралатерального яичка;
- КТ брюшной полости;
- рентгенографию лёгких, КТ грудной клетки (не реже 1 раза в 6 мес);
- при подозрении на наличие отдалённых метастазов КТ головного мозга, сканирование костей скелета.

Прогноз

Прогноз зависит от гистологической структуры опухоли, стадии заболевания, возраста больного, концентрации опухолевых маркёров. Наиболее благоприятный прогноз у семиномы, менее благоприятный у эмбрионального рака и тератобластомы, наихудший у

хорионэпителиомы и смешанных опухолей с элементами хорион-эпителиомы. Саркомы яичка протекают очень агрессивно. Плохой прогностический признак — стойкое повышение концентрации опухолевых маркёров, отсутствие изменения в процессе лечения. Прогноз у людей молодого возраста хуже, чем у лиц старшего возраста^{В, С}.

Литература

1. Aparicio J., Garcia del Muro X., Maroto P. et al. Spanish Germ Cell Cancer Cooperative Group (GG). Multicenter study evaluating a dual policy of postorchietomy surveillance and selective adjuvant single-agent carboplatin for patients with clinical stage I seminoma // *Ann. Oncol.* — 2003. — Vol. 14. — P. 867–872.
2. Bockrath J.M., Schaeffer A.J., Kiess M.S., Nieman H.L. Ultrasound Identification of Impalpable testicle tumor // *J. Urol.* — 1983. — Vol. 130. — P. 355–356.
3. Bosl G.J., Motzer R.J. Testicular germ-cell cancer // *N. Engl. J. Med.* — 1997. — Vol. 337. — P. 242–253.
4. Cullen M.H., Stenning S.P., Parkinson M.C. et al. Short-course adjuvant chemotherapy in high-risk stage I nonseminomatous germ cell tumours of the testis: a Medical Research Council report // *J. Clin. Oncol.* — 1996. — Vol. 14. — P. 1106–1113.
5. de Wit R., Stoter G., Kaye S.B. et al. Importance of bleomycin in combination chemotherapy for good-prognosis testicular nonseminoma: a randomized study of the European Organization for Research and Treatment of Cancer Genitourinary Tract Cancer Cooperative Group // *Ibid.* — 1997. — Vol. 15. — P. 1837–1843.
6. Debono D.J., Heilman D.K., Einhorn L.H., Donohue J.P. Decision analysis for avoiding post-chemotherapy surgery in patients with disseminated nonseminomatous germ cell tumors. // *Ibid.* — P. 1455–1464.
7. Dieckmann K.P., Loy V., Buttner P. Prevalence of bilateral germ cell tumors and early detection based on contralateral testicular intra-epithelial neoplasia // *Br. J. Urol.* — 1993. — Vol. 71. — P. 340–345.
8. Doherty F.J. Ultrasound of the nonacute scrotum // *Seminars in Ultrasound, CT and MRI* / eds H.W. Raymond et al. — N.Y. : W.B. Saunders, 1991, — P. 131–156.
9. Fossa S.D., Horwich A., Russell J.M. et al. Optimal planning target volume for stage I testicular seminoma: a Medical Research Council randomized trial // *J. Clin. Oncol.* — 1999. — Vol. 17. — P. 1146–1154.
10. Fossa S.D., Stenning S.P., Gerl A. et al. Prognostic factors in patients progressing after cisplatin-based chemotherapy for malignant non-seminomatous germ cell tumours // *Br. J. Cancer.* — 1999. — Vol. 80. — P. 1392–1399.

11. Friedrich M., Claussen C.D., Felix R. Immersion ultrasound of testicular pathology // Radiology. — 1981. — Vol. 141. — P. 235–237.
12. Harland S.J., Cook P.A., Fossa S.D. et al. Intratubular germ cell neoplasia of contralateral testis in testicular cancer: defining high risk group // J. Urol. — 1998. — Vol. 160. — P. 1353–1357.
13. Heidenreich A., Moul J.W. Contralateral testicular biopsy procedure in patients with unilateral testis cancer: is it indicated? // Semin. Urol. Oncol. — 2002. — Vol. 20, N 4. — P. 234–238.
14. Horwich A., Bell J. Mortality and cancer incidence following treatment for seminoma of the testis // Radiother. Oncol. — 1994. — Vol. 30. — P. 193–198.
15. Huyghe E., Matsuda T., Thonneau P. Increasing incidence of testicular cancer worldwide: a review // J. Urol. — 2003. — Vol. 170, N 1. — P. 5–11.
16. Glazer H.S., Lee J.K.T., Melson G.L., McClennan B.L. Sonographic detection of occult testicular neoplasm // Am. J. Roentgenol. — 1982. — Vol. 138. — P. 673–675.
17. Johnson H.O., Mattrey R.F., Phillipson J. Differentiation of seminomatous from nonseminomatous testicular tumors by MRI // Ibid. — 1990. — Vol. 154. — P. 539–543.
18. Jones W.G., Fossa S.D., Mead G.M. et al. A randomized trial of two radiotherapy schedules in the adjuvant treatment of stage I seminoma (MRC TE 18) // Eur. J. Cancer. — 2001. — Vol. 37, N 1. — P. S 157 (abstract 572).
19. Klein E.A. Tumor markers in testis cancer // Urol. Clin. North Am. — 1993. — Vol. 20. — P. 67–73.
20. Klepp O., Dahl O., Flodgren P. et al. Risk-adapted treatment of clinical stage I non-seminoma testis cancer // Eur. J. Cancer. — 1997. — Vol. 33. — P. 1038–1044.
21. Laguna M.P., Klepp O., Horwich A. et al. Guidelines on testicular cancer // Update March, 2004.
22. Lashley D.B., Lowe B.A. A rational approach to managing stage I nonseminomatous germ cell cancer // Urol. Clin. North Am. — 1998. — Vol. 25. — P. 405–423.
23. Loehrer P.J., Gonin R., Nichols C.R. et al. Vinblastine plus ifosfamide plus cisplatin as initial salvage therapy in recurrent germ cell tumor // J. Clin. Oncol. — 1998. — Vol. 16. — P. 2500–2504.
24. McGlynn K.A., Devesa S.S., Sigurdson A.J. et al. Trends in the incidence of testicular germ cell tumors in the United States // Cancer. — 2003. — Vol. 97, N 1. — P. 63–70.
25. Oliver R.T.D., Raja M.A., Ong J., Gallagher C.J. Pilot study to evaluate impact of a policy of adjuvant chemotherapy for high risk stage I malignant teratoma on overall relapse rate of stage I cancer patients // J. Urol. — 1992. — Vol. 148. — P. 1453–1456.
26. Osterlind A., Berthelsen J.G., Abildgaard N. et al. Risk of bilateral testicular germ cell tumors in Denmark: 1960–1984 // J. Natl Cancer Inst. — 1991. — Vol. 83. — P. 1391–1395.

27. *Richie J.P.* Neoplasms of the testis // Campbell's Urology. — 7th ed. / eds P.C. Walsh et al. — Philadelphia : W.B. Saunders, 1997. — P. 2411–2452.
28. *Saxman S., Finch D., Gonin R., Einhorn L.H.* Long-term follow-up of a phase III study of three versus four cycles of bleomycin, etoposide and cisplatin in favorable-prognosis germ-cell tumors: the Indiana University Experience // J. Clin. Oncol. — 1998. — Vol. 16. — P. 702–706.
29. *Schottenfeld D., Warshauer M.E., Sherlock S. et al.* The epidemiology of testicular cancer in young adults // Am. J. Epidemiol. — 1980. — Vol. 112. — P. 232–246.
30. *Shawker T.H., Javadpour N., O'Leary T. et al.* Ultrasonographic detection of burned-out primary testicular germ cell tumors in clinically normal testes // J. Ultrasound Med. — 1983. — Vol. 2. — P. 477–479.
31. *Shelley M.D., Burgon K., Mason M.D.* Treatment of testicular germ-cell cancer: a Cochrane evidence-based systematic review // Cancer Treat. Rev. — 2002. — Vol. 28. — P. 237–253.
32. *Sternberg C.N.* The management of stage I testis cancer // Urol. Clin. North Am. — 1998. — Vol. 25, N 3. — P. 435–449.
33. *Travis L.B., Curtis R.E., Storm H. et al.* Risk of second malignant neoplasms among long-term survivors of testicular cancer // J. Natl Cancer Inst. — 1997. — Vol. 89. — P. 1429–1439.
34. *Wanderas E.H., Tretli S., Fossa S.D.* Trends in incidence of testicular cancer in Norway 1955–1992 // Eur. J. Cancer. — 1995. — Vol. 31A. — P. 2044–2048.
35. *Warde P., Jewett M.A.S.* Surveillance for stage I testicular seminoma. Is it a good option? // Urol. Clin. North Am. — 1998. — Vol. 25. — P. 425–433.
36. *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. — Vol. 20, N 22. — P. 4448–4452.
37. *Xiao H., Mazumdar M., Bajorin D.F. et al.* Long-term follow-up of patients with good-risk germ cell tumors treated with etoposide and cisplatin // Ibid. — 1997. — Vol. 15. — P. 2553–2558.