

# Testikkelkreft

## Sammendrag

**Bakgrunn.** Testikkelkreft er den hyppigste kreftformen blant norske menn i alderen 15–40 år. I Norge og Danmark er insidensen doblet siden 1950 og er i dag den høyeste registrerte i verden.

**Materiale og metode.** Oversiktsartikkelen er basert på gjennomgang av et skjønnsmessig utvalg av relevante publikasjoner, egen forskning og egne kliniske erfaringer.

**Resultat og fortolkning.** All behandling utover orkiektomi foregår i Norge ved universitetssykehusene. Cisplatinbasert kjemoterapi, som ble innført i Norge i begynnelsen av 1980-årene, har ført til en oppsiktsvekkende økning i overlevelsen av pasienter med avansert testikkelkreft. Til tross for metastaser blir de fleste pasientene (> 80 %) helbredet. Kreftrelatert overlevelse for alle pasienter er 95 %. Behandlingsinduserte bivirkninger og hvordan disse kan begrenses har fått en økende oppmerksomhet de siste årene.

Oppgitte interessekonflikter: Ingen

### Jan Oldenburg

jan.oldenburg@medisin.uio.no  
Fagområde Klinisk kreftforskning  
Kreftklinikken Radiumhospitalet  
Rikshospitalet  
0310 Oslo  
og  
Det medisinske fakultet  
Universitetet i Oslo

### Gustav Lehne

Sophie D. Fosså  
Fagområde Onkologi  
Kreftklinikken Radiumhospitalet

Testikkelkreft er den hyppigste kreftformen blant norske menn i alderen 15–40 år (1). Behandlingen av denne krefttypen anses som en onkologisk suksesshistorie, ettersom omtrent 95 % av norske pasienter lever i minst fem år etter diagnostisering av testikkelkreft.

## Materiale og metode

Denne artikkelen er basert på en ikke-systematisk gjennomgang av relevante publikasjoner, egen forskning og egne kliniske erfaringer. Målsettingen er å oppdatere norske leger om diagnostikk, behandling og oppfølging av pasienter med testikkelkreft. En sjelden gang finnes testikkelkreft blant prepubertale barn og hos menn over 70 år, men disse er ofte teratomer, rene plommesekk-tumorer henholdsvis spermatocytisk seminom, og omtales ikke.

## Epidemiologi

Norge og Danmark har den høyeste insidens av testikkelkreft i verden, henholdsvis 11 og 14 per 10 000 menn, mens insidensen i Finland bare er om lag en firedel av dette (3,1 tilfeller per 10 000 menn) (2). Forekomsten er spesielt høy i vestlige industrialiserte land, der den har økt med om lag 3 % per år de siste 50 år, noe som tilsvarer en dobling i perioden.

Hvorfor forekomsten i land som Norge, Danmark, Sveits og Tyskland er så høy og delvis fortsatt økende, er ikke avklart til tross for intensiv forskning. Testikkelkreft i familien, spesielt når en bror er affisert, er en viktig risikofaktor, noe som indikerer genetiske årsaker (3). En stor, internasjonal analyse av 237 familier med testikkelkreft kunne imidlertid ikke identifisere spesifikke genetiske markører, sannsynligvis fordi mange kromosomområder samvirker (4). Insidensøkningen av testikkelkreft relateres til miljøfaktorer. De fleste forskere antar at slike faktorer utøver sin virkning allerede in utero på

guttefosteret (5). Forekomsten av kryptorkisme, hypospadi og nedsatt sædkvalitet har økt i takt med forekomsten av testikkelkreft, og Skakkebæk og medarbeidere har kalt disse symptomene det testikulære dysgenesisyndrom (6). Blant dyr er tilsvarende funn observert etter pre- eller perinatal eksponering for østrogenanaloger, ftalater, DDT og PCB (6).

Utviklingen til testikkelkreft går over forstadiet intratubulær germinalcelleneoplasi (TIN), som finnes i den kontralaterale testikkelen hos ca. 2–5 % av pasientene (7–9), og som utvikler seg til testikkelkreft i 70 % av tilfellene i løpet av en sjuårsperiode (10).

## Diagnostikk

En stor og smerteløs testikkel er den klassiske presentasjonen av testikkelkreft. Dersom behandling med antibiotika ikke fører til snarlig bedring av en mistenkt epididymitt, må testikkelkreft utelukkes. En hard testikulær oppfylling eller en tilkommet størrelsesforskjell mellom testiklene er malignitets-suspekterte funn. Utredning av nyoppståtte ryggsmertor hos unge menn bør omfatte palpasjon av testiklene, ettersom retroperitoneale lymfeknutemetastaser fører til slike symptomer.

Ultralydundersøkelse av testikkelen er oftest diagnostisk, men kan suppleres med eksplorasjon via lyskesnitt med frysesnittdiagnostikk hvis det er tvil om diagnosen. Dersom patologen stadfester testikkelkreft, fjernes testikkelen umiddelbart. Mikroskopisk differensieres det mellom seminom (50–60 %) og ikke-seminom (40–50 %) (11,12). Blanding av begge histologiske typer tilsier behandling og prognose tilsvarende ikke-seminom.

Pasienter med seminom er typisk 30–40 år gamle menn, mens de med ikke-seminom oftest er 20–30 år gamle. Tumorstørrelse, kaspelgjennombrudd og infiltrasjon av tumorceller i lymfe- eller blodkar skal rapporteres.

## Hovedbudskap

- Testikkelkreft er den hyppigste kreftformen blant unge norske menn
- Insidensen i Norge og Danmark er doblet siden 1950 og er nå den høyeste i verden
- Til tross for metastaser blir flere enn 80 % av pasientene helbredet

**Tabell 1** Prognoseinndeling og femårs-overlevelse for pasienter med metastatisk germinalcelletumor (13)

Prognose	Femårs-overlevelse (%)	Ikke-seminomatøs germinalcelletumor	Seminomatøs germinalcelletumor
God	91	Primærtumor i testikkelen eller retroperitonealt; og AFP < 1 000 IU/l, HCG < 5 000 IU/l, LDH < 1,5 × normalverdi	Uansett beliggenhet av primærtumor og tumormarkører
Intermediær	79	Primærtumor i testikkelen eller retroperitonealt; og AFP 1 000–10 000 IU/l, HCG 5 000–50 000 IU/l, LDH 1,5–10 × normalverdi	Ikke ekstrapulmonale viscerale metastaser, uansett beliggenhet av primærtumor og tumormarkører
Dårlig	48	Mediastinal primærtumor eller ekstrapulmonale viscerale metastaser eller AFP > 10 000, HCG > 50 000, LDH > 10 × normalverdi	Ingen

teres av patologi. Alfaføtoprotein (AFP) og humant choriongonadotropin (HCG) kan frisettes av testikkelkreftceller til blodet slik at disse proteinene kan brukes som tumormarkør ved diagnostikk, vurdering av behandlingseffekt og oppfølging (tab 1) (13). Alfaføtoprotein stammer fra ikke-seminomatøse trofoblastceller, og konsentrasjonen er ikke økt hos pasienter med seminom. Nivået av laktatdehydrogenase (LDH) er forhøyet ved en rekke patologiske tilstander og har dermed lav spesifisitet med tanke på diagnostisering av testikkelkreft. Nylig publiserte data viser at LDH-konsentrasjonen har en spesifitet over 90 % med henblikk på å oppdage tilbakefall blant testikkelkreftpasienter (14).

**Behandling**

Orkiektomi, dvs. kirurgisk fjerning av testikkelen via lyskesnitt, er vanligvis første behandlingstiltak. Orkiektomien må imidlertid ikke forsinke oppstart av kjemoterapi hos pasienter med livstruende symptomer dersom økte verdien av alfaføtoprotein og/eller HCG bekrefter den kliniske mistanken om testikkelkreft (15).

Stadieinndelingen som brukes mest i Norge, er utviklet av Royal Marsden Hospital i London (tab 2) (16). Dersom nivået av alfa-

føtoprotein og/eller HCG ikke faller etter orkiektomi med en hastighet tilsvarende halveringstidene (henholdsvis 5–7 dager og 1–3 dager), går man ut ifra at det finnes metastaser, selv om man ikke kan fremstille metastaser med radiologiske metoder, såkalt stadium IM. Kjemoterapi er i så tilfelle indisert.

Seminomatøse svulster er meget følsomme for både strålebehandling og kjemoterapi. Strålebehandling, spesielt når deler av mage-tarm-systemet er med i behandlingsfeltet, kan utløse kvalme, diaré og slapphet. Ikke-seminomer er generelt ikke særlig følsomme for strålebehandling.

Innføring av cisplatin i begynnelsen av testikkelkreft med en oppsiktsvekkende økt overlevelse, spesielt blant pasienter med metastasert ikke-seminom (17). Grunnen til at cisplatinbasert kjemoterapi er så effektiv mot både seminom og ikke-seminom, er først og fremst at germinalceller mangler flere DNA-reparasjonsenzymer (18). Akutte bivirkninger av cisplatinbasert kjemoterapi omfatter uttalt kvalme, som minsker ved bruk av 5-HT<sub>3</sub>-antagonister i kombinasjon med deksametason og eventuelt aprepitant, som er en nevrokinin-1-reseptorantagonist. Nefrotoksisitet forhindres eller minsker ved grundig hydrering ved cisplatinadministrasjon (for eksempel 4 l natriumklorid 0,9 % intravenøst i løpet av ni timer). Nyretoksiske stoffer som aminoglykosider er kontraindisert under cisplatinbehandling. Nevrotoksisitet (parestesier) og ototoksisitet (tinnitus og hørselssvekkelse) forekommer både akutt og kronisk (19).

Retroperitoneale lymfeknuter er det hyppigste sted for metastaserer. En operativ fjerning av disse er påkrevet etter kjemoterapi blant pasienter med ikke-seminom, da disse kan inneholde kjemoresistente elementer. Et komplett retroperitonealt glandeltolett krever en erfaren kirurg og skal kun gjennomføres ved et regionsykehus. Retrograd ejakulasjon skyldes skader på det sympatiske abdominale nervesystemet, og forekomsten er blitt redusert fra 89 % til 11 % etter intro-

duksjon av nervesparende operasjonsteknikker (20).

International Germ Cell Cancer Consensus Group (IGCCCG) har definert prognosegrupper for pasienter med metastatisk germinalcellekreft ut ifra tumormarkører, beliggenhet av primærtumor og metastaser samt histologisk type (tab 1). God prognose innebærer overlevelse på 80 %, mens intermediær og dårlig prognose tilsvarer en overlevelse på henholdsvis 60 % og 50 %. De fleste pasienter, dvs. 90 % av dem med seminom og 56 % av dem med ikke-seminom, har en god prognose. Ikke-seminompasienter med intermediær eller dårlig prognose behandles med fire kurer med bleomycin, etoposid og cisplatin (BEP), mens de med god prognose kun skal ha tre slike kurer.

Intratubulær germinalcelleneoplasi kan følges opp med regelmessig kontroll eller kan behandles med stråling eller orkiektomi. De to siste alternativene fører til infertilitet dersom den andre testikkelen allerede er fjernet. Kontroller omfatter minst årlige ultralydundersøkelser og er mest aktuelt dersom pasienten ønsker å få barn. Kjemoterapi mot metastatisk testikkelkreft fjerner intratubulær germinalcelleneoplasi hos en tredel av pasientene, slik at videre behandling ikke er nødvendig (15).

*Seminomer*

Omtrent 80 % av pasienter med seminom har klinisk stadium I, dvs. normale funn ved CT-undersøkelser av bekken, abdomen og thorax. Mikrometastaser vil føre til tilbakefall hos 15–20 % av pasientene uten adjuvant behandling. Tradisjonelt har man gitt profylaktisk abdominal strålebehandling. Applikasjon av én syklus med høydosert karboplatin har vist en likeverdig residivfri overlevelse (97,7 %) sammenliknet med strålebehandling (96,7 %) (21). Siden karboplatin er enklere å administrere og strålebehandling kan medføre økt risiko for sekundær kreftutvikling i strålefeltet, er karboplatin nå førstevalg ved adjuvant behandling i Norge.

Tett oppfølging med kliniske, radiologiske og biokjemiske metoder med påfølgende kjemoterapi i tilfelle residiv foretas rutinemessig der det ikke foreligger risikofaktorer, slik som primærtumor > 4 cm og/eller tumorinfiltrasjon i rete testis, blant pasienter som forventes å etterleve et tett kontrollopplegg (22). Overlevelsen er på nærmest 100 % uansett adjuvant stråleterapi, adjuvant karboplatin eller tett oppfølging med behandling i tilfelle tilbakefall.

Pasienter med retroperitoneale lymfeknutemetastaser < 5 cm (stadium II) kan behandles med strålebehandling mot et abdominalt felt (23). Seksårs residivfri overlevelse er 95 % blant pasienter med metastaser < 2 cm og 89 % ved metastaser på 2–5 cm. Alternativt gis det cisplatinbasert kjemoterapi i form av enten tre BEP-kurer eller fire kurer med etoposid og cisplatin (24, 25). For metastaser > 5 cm (klinisk stadium II C) gis det alltid

**Tabell 2** Stadieinndeling i henhold til Royal Marsden Hospital (16)

Stadium	
I	Tumor kun i testikkelen
IM	Forhøyede nivåer av alfaføtoprotein og/eller HCG uten påviste metastaser
II	Infradiafragmale lymfeknuter
A	< 2 cm
B	2–5 cm
C	> 5 cm
III	Supradiafragmale lymfeknuter
IV	Ekstralymfatisk metastasering (lunge, lever, beinvev, med mer)

cisplatinbasert kjemoterapi som helbreder de fleste pasienter (26). Supradiafragmale lymfeknutemetastaser (stadium III) eller metastaser til parenkymatøse ekstrapulmonale organer (stadium IV) forekommer sjelden og krever cisplatinbasert kjemoterapi (26).

Residuale tumorrester < 3 cm etter stråle- eller kjemoterapi består vanligvis av nekrotisk eller fibrotisk materiale som ikke trenger operativ fjerning, noe som er vanskelig pga. utbredt fibrosing (27). Positronemisjons-tomografi (PET) kan hjelpe å avklare om det er vitalt tumorvev igjen, som i så tilfelle ofte behandles med lokal strålebehandling (28).

#### Ikke-seminomer

Minst halvparten av pasientene med ikke-seminom er i klinisk stadium I ved diagnosetidspunktet, og overlevelsen er på 99% uansett valg av behandlingsstrategi: oppfølging og behandling i tilfelle residiv, adjuvant kjemoterapi eller retroperitoneal lymfeknudedisseksjon med eller uten adjuvant kjemoterapi (29, 30). Omtrent halvparten av pasienter med påvist lymfovaskulær infiltrasjon i primærtumor har mikrometastaser, og adjuvant kjemoterapi med én til to BEP-sykluser er anbefalt behandling for denne gruppen (15, 31, 32).

Cisplatinbasert kjemoterapi fører nesten alltid til regresjon av metastaser ved stadium II. BEP-behandling er standard kjemoterapi, der pasienter med god prognose får tre syk-luser, mens de med høyere risiko får fire syk-luser (13). Etter kjemoterapi fjernes residuale tumorrester, som kun inneholder nekrotisk vev i halvparten av pasientene. Andre halvparten har teratom og/eller vitalt ikke-teratomatøs germinalcelletumor, som senere kan residivere som uhelbredelig tumor. Det finnes ingen markører som pålitelig predikerer tilstedeværelse av vitalt tumorvev.

Cisplatinbasert kjemoterapi kurerer de fleste som har metastaser til lungene (stadium III) eller mediastinale lymfeknuder (stadium IV). Infiltrasjon av beinvev, hjerne, lever eller andre parenkymatøse organer (unnatt lungene) medfører dårligere prognose og behandles med fire BEP-kurer. I randomiserte studier har mer aggressiv behandling som krever autolog hematologisk stamcellestøtte ikke vist bedre resultater enn standardbehandling med fire BEP-kurer (33, 34). Imidlertid har Einhorn og medarbeidere vist at autolog hematologisk stamcellestøtte hadde potensielt kurativt effekt hos mer enn 60% av 184 pasienter med annet eller tredje residiv, hvorav 45% hadde cisplatinresistent testikkelkreft (35). Vitalt tumorvev som er igjen etter kjemoterapi, skal fjernes operativt (36).

Utfordringen er å skille preoperativt mellom vitale og nekrotiske tumorrester. PET-undersøkelser egner seg dårlig til å avklare om ikke-seminomatøse svulster er vitale eller ikke. Heller ikke kalkulasjon av nekroseskår ved hjelp av kliniske, biokjemiske og histopatologiske variabler har hittil vist seg å være pålitelige nok. Histologisk undersø-

kelse av residuale retroperitoneale lymfeknuder etter endt kjemoterapi viser restforandringer i form av nekrose og/eller fibrose i 45–50% av tilfellene, teratom i 35–40% av tilfellene eller malign germinalcelletumor i 10–15% av tilfellene (37). Dersom man finner vitalt tumorvev i operasjonspreparatet etter kjemoterapi, gis annen kombinasjonskjemoterapi, for eksempel cisplatin, ifosfamid og taxotere (TIP) eller cisplatin, ifosfamid, etoposid (PEI, også forkortet til VIP) (38, 39). Imidlertid er det blitt vist at pasienter med god IGCCCG-prognose og kun fokalt vitalt tumorvev (< 10%) ikke trenger videre kjemoterapi dersom gjenværende tumor er komplett fjernet (40, 41).

Inkomplett reseksjon av teratom eller rester av vitalt malignt tumorvev i resektatet fører til tilbakefall, som kan oppstå etter flere år. Ved en retrospektiv analyse av 1 949 pasienter som hadde fått primærbehandling ved Radiumhospitalet, ble det identifisert 25 tilfeller med et tilbakefall etter minst to år (42). Tårsoverlevelsen var 68% for alle, 100% for dem med teratom/nekrose og 50% for dem med vitalt ikke-teratomatøs germinalcelletumor. En analyse av de største pasientseriene med senresidiv viser at ca. 1,4% av seminompasienter og 3,2% av tidligere pasienter med ikke-seminom får et sent tilbakefall minst to år etter avsluttet primærbehandling (43).

#### Fremtidige strategier

Valget av optimal behandling for hver enkelt pasient er oftest like krevende som behandlingen i seg selv. Når det gjelder klinisk stadium I, bør pasientene få anledning til å være med på å bestemme behandlingsopplegget etter nøye informasjon om fordeler og ulemper ved de ulike behandlingsoppleggene. Det trengs mer effektiv behandling for pasienter med dårlig prognose. For pasienter med god prognose vil sannsynlig trenden til å minimere behandlingsintensitet for å redusere bivirkningene ved opprettholdt overlevelse, fortsette (44).

*Arbeidet er støttet av Norges forskningsråd, prosjekt nr. 160619/V50.*

#### Litteratur

1. Cancer in Norway 2005. Oslo: Kreftregisteret, 2007. [www.kreftregisteret.no](http://www.kreftregisteret.no) [27.11.2007].
2. Richiardi L, Bellocco R, Adami HO et al. Testicular cancer incidence in eight Northern European countries: secular and recent trends. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2004; 13: 2157–66.
3. Heimdal K, Olsson H, Tretli S et al. Familial testicular cancer in Norway and southern Sweden. *Br J Cancer* 1996; 73: 964–9.
4. Crockford GP, Linger R, Hockley S et al. Genome-wide linkage screen for testicular germ cell tumour susceptibility loci. *Hum Molec Genet* 2006; 15: 443–51.
5. Sharpe RM, Skakkebaek NE. Are oestrogens involved in falling sperm counts and disorders of the male reproductive tract? *Lancet* 1993; 341: 1392–6.
6. Skakkebaek NE, Rajpert-De Meyts E, Main KM. Testicular dysgenesis syndrome: an increasingly common developmental disorder with environmental aspects. *Hum Reprod* 2001; 16: 972–8.

7. Skakkebaek NE. Possible carcinoma-in-situ of testis. *Lancet* 1972; 2: 516.
8. Dieckmann KP, Kulejowski M, Pichlmeier U et al. Diagnosis of contralateral testicular intraepithelial neoplasia (TIN) in patients with testicular germ cell cancer: systematic two-site biopsies are more sensitive than a single random biopsy. *Eur Urol* 2007; 51: 175–83.
9. Fossa SD, Chen JB, Schonfeld SJ et al. Risk of contralateral testicular cancer: a population-based study of 29,515 U.S. men. *J Natl Cancer Inst* 2005; 97: 1056–66.
10. Høe-Hansen CE, Rajpert-De Meyts E, Daugaard G et al. Carcinoma in situ testis, the progenitor of testicular germ cell tumours: a clinical review. *Ann Oncol* 2005; 16: 863–8.
11. Horwich A, Shiple J, Huddart R. Testicular germ-cell cancer. *Lancet* 2006; 367: 754–65.
12. Bosl GJ, Motzer RJ. Testicular germ-cell cancer. *N Engl J Med* 1997; 337: 242–53.
13. Mead GM, Stenning SP, Cook P et al. International Germ Cell Consensus Classification: a prognostic factor-based staging system for metastatic germ cell cancers. *J Clin Oncol* 1997; 15: 594–603.
14. Venkitesan R, Johnson B, Huddart RA et al. The utility of lactate dehydrogenase in the follow-up of testicular germ cell tumours. *BJU Int* 2007; 100: 30–2.
15. Schmoll HJ, Souchon R, Kregel 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: 1377–99.
16. Peckham M. Testicular cancer. *Acta Oncol* 1988; 27: 439–53.
17. Einhorn LH. Curing metastatic testicular cancer. *Proc Natl Acad Sci USA* 2002; 99: 4592–5.
18. Masters JRW, Koberle B. Curing metastatic cancer: lessons from testicular germ-cell tumours. *Nat Rev Cancer* 2003; 3: 517–25.
19. Brydoy M, Oldenburg J, Klepp O et al. Self-reported paresthesias, Raynaud's phenomena, tinnitus, and hearing impairment in a large cohort of long-term testicular cancer (TC) survivors. *J Clin Oncol* [Meeting Abstracts] 2006; 24: 4547.
20. Jacobsen KD, Ous S, Waehre H et al. Ejaculation in testicular cancer patients after post-chemotherapy retroperitoneal lymph node dissection. *Br J Cancer* 1999; 80: 249–55.
21. Oliver RTD, 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.
22. Warde P, Specht L, Horwich A et al. Prognostic factors for relapse in stage I seminoma managed by surveillance: a pooled analysis. *J Clin Oncol* 2002; 20: 4448–52.
23. 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: 1101–6.
24. Arjia JAA, del Muro XG, Guma J et al. E400P in advanced seminoma of good prognosis according to the International Germ Cell Cancer Collaborative Group (IGCCCG) classification: The Spanish Germ Cell Cancer Group experience. *Ann Oncol* 2001; 12: 487–91.
25. Fossa SD, Borge L, Aass N et al. The treatment of advanced metastatic seminoma: experience in 55 cases. *J Clin Oncol* 1987; 5: 1071–7.
26. Mancel PJ, Motzer RJ, Mazumdar M et al. Advanced seminoma: treatment results, survival, and prognostic factors in 142 patients. *J Clin Oncol* 1994; 12: 120–6.
27. Flechon A, Bompas E, Biron P et al. Management of post-chemotherapy residual masses in advanced seminoma. *J Urol* 2002; 168: 1975–9.
28. 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: 1034–9.
29. Spermon JR, Roeleveld TA, van der Poel HG et al. Comparison of surveillance and retroperitoneal lymph node dissection in Stage I nonseminomatous germ cell tumors. *Urology* 2002; 59: 923–9.

30. Klepp O, Dahl O, Flodgren P et al. Risk-adapted treatment of clinical stage 1 non-seminoma testis cancer. *Eur J Cancer* 1997; 33: 1038–44.
31. Albers P, Siener R, Kliesch S et al. Risk factors for relapse in clinical stage I nonseminomatous testicular germ cell tumors: Results of the German Testicular Cancer Study Group Trial. *J Clin Oncol* 2003; 21: 1505–12.
32. Tandstad T, Dahl O, Cohn Cedermark G et al. Risk-adapted treatment in clinical stage 1 (CS1), non-seminomatous germ cell testicular cancer (NSGCT). *Eur J Cancer* 2007; 302 (suppl 4), 302.
33. Motzer RJ, Nichols CJ, Margolin KA et al. Phase III randomized trial of conventional-dose chemotherapy with or without high-dose chemotherapy and autologous hematopoietic stem-cell rescue as first-line treatment for patients with poor-prognosis metastatic germ cell tumors. *J Clin Oncol* 2007; 25: 247–56.
34. Droz JP, Kramar A, Biron P et al. Failure of high-dose cyclophosphamide and etoposide combined with double-dose cisplatin and bone marrow support in patients with high-volume metastatic non-seminomatous germ-cell tumours: mature results of a randomised trial. *Eur Urol* 2007; 51: 739–46.
35. Einhorn LH, Williams SD, Charnness A et al. High-dose chemotherapy and stem-cell rescue for metastatic germ-cell tumors. *N Engl J Med* 2007; 357: 340–8.
36. Oldenburg J, Alfsen GC, Lien HH et al. Postchemotherapy retroperitoneal surgery remains necessary in patients with nonseminomatous testicular cancer and minimal residual tumor masses. *J Clin Oncol* 2003; 21: 3310–7.
37. De Vita VT, Hellmann S, Rosenberg SA. Testicular cancer. I: Bosl GJ, Bajorin D, Sheinfeld J et al., red. *Cancer principles & practice of oncology*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2005: 1269–93.
38. Kondagunta GV, Bacik J, Donadio A et al. Combination of paclitaxel, ifosfamide, and cisplatin is an effective second-line therapy for patients with relapsed testicular germ cell tumors. *J Clin Oncol* 2005; 23: 6549–55.
39. Horwich A, Shipley J, Huddart R. Testicular germ-cell cancer. *Lancet* 2006; 367: 754–65.
40. Fizazi K, Tjulandin S, Salvioni R et al. Viable malignant cells after primary chemotherapy for disseminated nonseminomatous germ cell tumors: prognostic factors and role of postsurgery chemotherapy—results from an international study group. *J Clin Oncol* 2001; 19: 2647–57.
41. Fizazi K, Dunant A, Oldenburg J et al. Viable malignant cells after primary chemotherapy for disseminated non-seminomatous germ-cell tumors (NSGCT): An international validation study. *J Clin Oncol* (Meeting Abstracts) 2005; 23: 4521.
42. Oldenburg J, Alfsen GC, Waehre H et al. Late recurrences of germ cell malignancies: a population-based experience over three decades. *Br J Cancer* 2006; 94: 820–7.
43. Oldenburg J, Martin JM, Fossa SD. Late relapses of germ cell malignancies: Incidence, management, and prognosis. *J Clin Oncol* 2006; 24: 5503–11.
44. Sweeney C. History of testicular cancer chemotherapy: maximizing efficacy, minimizing toxicity. *Semin Urol Oncol* 2001; 19: 170–9.

*Manuskriptet ble mottatt 3.9. 2007 og godkjent 3.12. 2007. Medisinsk redaktør Petter Gjersvik.*