

بررسی ۱۲ ساله کارآیی پرتو درمانی سeminoma در بیماران مراجعه کننده به بخش رادیوترواپوتیک انکولوژی استیتو کانسر

دکتر اسدلی... سلیمان، دستیار بخش رادیوترواپوتیک انکولوژی استیتو کانسر

دکتر سید حاتمی سجادی، دانشیار بخش رادیوترواپوتیک انکولوژی استیتو کانسر

دکتر پیمان حداد، استادیار بخش رادیوترواپوتیک انکولوژی استیتو کانسر

A 12-Years Study Of Curative Radiotherapy In Testicular Seminoma Patients Referred To Tehran Cancer Institute's Radiation-Oncology Department

ABSTRACT

Testicular germ-cell tumors are the most common malignancy among men aged 20-40 years, and 60 percent of them are seminomas. These tumors are now an important socio-economic problem, considering their growing incidence. Thus we undertook to evaluate the results of curative irradiation in our testicular seminoma patients and compare them to literature results considering the use of cobalt-60 systems in our department (in contrast to the use of linear accelerators).

All testicular seminoma cases referred after orchiectomy to Radiation-Oncology Department of Tehran Cancer Institute and treated curatively during the 12-years period of 1987-1998 were reviewed. These included 147 patients.

The results showed a mean age of 34.5 years. Eighty-six patients (58.5 percent) were in stage I, 57 (38.8 percent) in stage II and 4 (2.7 percent) in stage III. With a mean follow-up time of 53.5 months (range 2-158 months) after radiotherapy, there were 12 (9 percent) local relapses and 8 (6.5 percent) distant metastases among the 122 patients who came back for follow-up. The 10-years overall survival was 97.9 percent and disease-free survival 79.7 percent (life-tables). Mean overall and disease-free survival time was 155 and 133 months respectively, with a median survival time of more than 158 months (Kaplan-Meier). The only significant prognostic factor was stage of the disease ($p=0.01$), though lactate dehydrogenase (LDH) was significant only in multi-factorial analysis ($p=0.02$).

In conclusion, our survival figures were all favorably comparable to literature results, considering the higher ratio of stage II in our patients. We recommend training of young men for testicular self-examination and a greater attention to LDH measurement, and hope for installation of linear accelerators in our department to further improve the treatment results with less side effects.

Key Words: Seminoma, radiotherapy, germ cell tumor.

چکیده

برگشت بیماری (عود یا متاستاز)، عوامل مؤثر در پیش آگهی و مقایسه نتایج بدست آمده با دیگر مرکز پرتو درمانی در سایر نقاط جهان صورت گرفته است کلیه بیماران با تشخیص پاتولوژیک سینومای بیضه (پس از ارکیكتومی) که طی یک دوره ۱۲ ساله (۱۳۶۶-۷۷) به بخش رادیوترواپوتیک انکولوژی استیتو کانسر جهت دریافت رادیوترواپی کوراتیو معروفی شده بودند (شامل ۱۴۷ بیمار) مورد بررسی و پیگیری قرار گرفتند.

تومورهای سلول های زایای بیضه که ۶۰ درصد آنها را سینوما تشکیل می دهد، شایع ترین بدخیمی در مردان سنین ۴۰-۲۰ سالگی می باشد و با توجه به افزایش شیوع آن در ۴۰ سال گذشته به صورت یک مسئله عمده اقتصادی - اجتماعی در آمده است. پژوهش حاضر با هدف شناخت کارآیی پرتو درمانی کوراتیو این بیماران، ضمن توجه به استفاده فعلی از دستگاه کیالت در این مرکز درمانی (در مقایسه با دستگاه شتاب دهنده خطی)، با تعیین میزان بقاء کلی، میزان بقاء بدون بیماری، میزان

نها روش تشخیصی و درمانی قابل قبول، برداشت جراحی از طریق انژیون اینگوینال (رادیکال ارکیتومی اینگوینال) و بررسی هیستولوژیک آن است. درمان استاندارد مرحله I بالینی، رادیوتراپی پس از ارکیتومی برای نواحی پاراآنورت و غدد لنفاوی لگنی همانظرف (Dog leg Field) (Dog leg Field) می باشد. روش درمان استفاده از دستگاه شتابدهنده خطی با انرژی بالا (فوتوون $10\text{mV} - 9$) برای دوز کلی $3000 - 2500$ سانتی گری بصورت روزانه $180 - 150$ سانتی گری و ۵ جلسه در هفته کلا طی ۴ هفته می باشد.

در موارد مرحله II بیماری با حجم کم (IIA/B)، درمان انتخابی رادیوتراپی اساساً با همان فیلد مرحله I است با این تفاوت که دوز تقویتی (Boost dose) حدود $750 - 500$ سانتی گری به لطف نودهای درگیر داده می شود. در مرحله C II و III یعنی بیماری با حجم زیاد، شیمی درمانی ترکیبی توصیه می گردد. هدف از این پژوهش بررسی کارآیی رادیوتراپی کورانیو در این بیماری در انتیتو کانسر دانشگاه علوم پزشکی تهران است که با تعیین میزان بقاء کلی، میزان بقاء بدون بیماری، میزان عود، میزان عوارض ناشی از درمان، عوامل مؤثر در پیش آگهی و مقایسه آن با نتایج سایر مراکز رادیوتراپی در خارج از کشور انجام شده است، ضمناً با توجه به استفاده فعلی از دستگاه کبات در این مرکز درمانی با بکارگیری یافته های این تحقیق در صورت قابل مقایسه بودن نتایج با آمارهای ذکر شده در منابع معین جهانی، در صورت مجهر شدن کثور به سیستم های شتابدهنده خطی نیز می توان برای درمان بیماران از دستگاه مگا ولتاژ مناسب استفاده کرد که کاربرد علمی آنرا نیز آشکار می سازد.

مواد و روشها

برای اجرای مطالعه همگروهی (کوهرت تاریخی=Historical)، کلیه پرونده های بیماران با تشخیص هیستولوژیک سمینوما مراجعته کننده به بخش رادیوتراپیک انکولوژی انتیتو کانسر در فاصله سال های $77 - 66$ بررسی گردید و پس از استخراج مرتب و سیستماتیک اطلاعات، بیماران مورد پیگیری قرار گرفتند. معیارهای ورود به مطالعه عبارت بودند از:

در این مطالعه، متوسط سن در زمان مراجعه ۳۴/۵ سال بود. از بیماران، ۶۸ (۵۸/۵ درصد) در مرحله I بالینی، ۵۷ بیمار (۳۸/۸ درصد) مرحله II بالینی و ۴ بیمار (۲/۷ درصد) نیز در زمان مراجعه در مرحله III بالینی قرار داشتند. با در نظر گرفتن زمان متوسط پیگیری ۵۳/۵ ماه که از ۲ تا ۱۵۸ ماه متغیر بوده است تعداد موارد عود و متاستاز دوردست به ترتیب ۱۲ بیمار (۹ درصد) و ۸ بیمار (۷/۵ درصد) از ۱۲۲ بیمار پیگیری شده را شامل گردیدند. میزان بقا کلی ۱۰ ساله ۹۷/۹۲ درصد و میزان بقا بدون بیماری ۷۹/۷ درصد بدست آمد (روش Life Table). میانگین زمان بقا کلی و زمان بقا بدون بیماری به ترتیب ۱۵۵ ماه و ۱۳۳ ماه بوده و میانه زمان بقا بیشتر از ۱۵۸ ماه محاسبه شد (روش کاپلان مایر). در این مطالعه تنها عامل مؤثر در پیش آگهی، مرحله بالینی بیماری است ($Pvalue = 0/01$)، گرچه اثر لاکات دهید روزنار (LDH) در بررسی چند فاکتوری قابل ملاحظه بوده است ($Pvalue = 0/02$).

نتایج ذکر شده همگی با آمارهای جهانی مطابقت داشته اند، لیکن متأسفانه بیماران ما در مراحل بالاتری شناسایی شده اند. به نظر می رسد که با آموزش به مردان جوان و همچنین تجهیز مراکز رادیوتراپی به دستگاههای شتابدهنده خطی با انرژی بالا می توان سطح کیفی درمان را بهبود بخشد و عوارض جانبی را کاهش داد. ضمناً انجام مطالعات بعدی جهت بررسی برنامه پیگیری بیماران از نظر اندازه گیری تومور مارکرهای (بویزه LDH) و مطالعات رادیولوژیک توصیه می گردد.

مقدمه

نومورهای سلول های زایای بیضه یا Germ cell Tumors که 60 درصد آنها را سمینوما تشکیل می دهد، شایعترین بد الخیمه در مردان بین سنین $40 - 20$ سالگی می باشد (۱). شیوع این تومورها در 40 سال گذشته بیش از 2 برابر شده است (۲)، با وجود نتایج بسیار درخشنان درمانی در این بیماران، عوارض درمانی و مرگ های وابسته به درمان و عوارض جانبی دیررس باعث شده که این بیماری بصورت یک مسئله عمده اقتصادی اجتماعی درآید. همچنین این بیماری و درمان آن یکی از علل عقیمی در مردان محسوب می گردد.

تاریخچه کریپتورکیدیسم داشته اند. روز این تومورها در سمت راست اندکی شایعتر ($52/9$ درصد) بوده است.

شایع ترین علامت در زمان مراجعه، توده بدون درد بیضه بوده ($62/0$ درصد) ولی در مجموع در 86 درصد موارد توده بیضه در معاینه قابل کشف بوده است. در (15 درصد) شکایات اصلی درد بیضه عنوان شده و $13/6$ درصد بیماران نیز با توده شکمی مراجعه کرده اند، علایم دیگر شامل درد حاد بیضه، زینکوماستی، توده سویراکلاویکولر و هیدروسل درصد کمی از بیماران را تشکیل داده است.

از این بیماران 7 نفر ($4/8$ درصد) تحت بیوپسی ترانس اسکروتال قبل از اینکوپیتال رادیکال ارکیکومی قرار گرفته بوده اند که البته در هیچیک عود اسکروتال متعاقب پیگیری مشاهده نگردید.

شایعترین هیستولوژی، سیننرمای نوع کلاسیک ($95/8$ درصد) بوده است. نکته فاصل توجه توزیع مرحله ای بیماران مورد مطالعه است که مرحله I بالینی (محدود به بیضه) فقط $58/5$ درصد (86 بیمار) موارد را تشکیل داده و مراجعه بیماران در مرحله II A/B (Low Tumor burden) در $27/3$ درصد (44 بیمار) و در مرحله III و ، II و 4 نفر (III) بوده است. در بررسی تومور مارکرها (شامل آلفا فاکتوپروتئین AFP، گنانو تروپین انسانی، β HCG، و لاکتات هیدروژناز LDH) مشخص

گردید که هیچیک از بیماران در زمان مراجعه افزایش AFP نداشته اند ولی در $9/8$ درصد (12 بیمار) بالا بودن β HCG نشان داده شده است. در بررسی ارتباط بین موارد افزایش یافته β HCG با هیستولوژی و LDH و مرحله بالینی هیچگونه ارتباط معنی داری از نظر آماری لحاظ نگردید. همچنین هیستولوژی و مرحله بالینی هم ارتباط معنی داری را نشان ندادند.

زمان متوسط از تاریخ انجام ارکیکومی تا شروع رادیوتراپی 78 روز بوده و بیماران تحت رادیوتراپی با دوز میانگین $3/408$ سانتی گری، با فرآکشن های روزانه 200 - 150 سانتی گری در مدت میانگین $29/7$ روز قرار گرفته اند. شایعترین میدان مورد استفاده Dog - leg field بوده است. عوارض حاد ناشی از درمان با اشعه در $15/3$ درصد موارد دیده شد که همگی موقتی و گذرا بوده و شامل عوارض گوارشی (شایعترین) واکنش های

(۱) ابتلاء به سیننوما مراحل I و II

(۲) بیماران مرحله III دارای Residual disease متعاقب

کمتر از

(۳) انجام رادیکال اینکوپیتال ارکیکومی و طاب اسپر ماتیک

(۴) پرتو درمانی با فیلد Inverted-Y یا دوشان قدام و خلف پاراآنورت و نیمه لگن با فاصله مناسب. اطلاعات اپیدمیولوژیک از کل بیمارانی که (147 بیمار) با شرایط فوق وارد مطالعه شده اند گرفته شده ولی در بررسی های مربوط به بقاء 25 بیمار به دلیل عدم مراجعه از مطالعه حذف شده اند. اطلاعات پس از استخراج به روش آماری پالایش و پردازش شده اند، در موارد لزوم از طریق تماس تلفنی و یا مکاتبه درخواست مراجعه به درمانگاه رادیوتراپی شده تا پیگیری شامل شرح حال و شکایات بیمار، معاینه فیزیکی، مطالعات رادیولوژیک و تومور مارکرها انجام شود.

داده های لازم در چک لیست هایی مشتمل بر 43 عنوان و متغیر کلینیکی خلاصه شده و سپس جهت تجزیه و تحلیل آماری EPI INFO Version 6 SPSS نرم افزار Version 9 آنالیز اطلاعات صورت گرفت. برای سنجش تفاوت آماری داده های کیفی مختلف از روش Chi - Square استفاده شد. میزان بقاء کلی و بقاء بدون بیماری و میزان عود در زمان های مختلف به ویژه بقای 5 ساله و 10 ساله با روش Life Table - محاسبه گردید. آنالیز بقاء به کمک روش کاپلان - میر انجام شد و اثر نک فاکتورها شامل: پاتولوژی، سن، مرحله، دوز و درگیری پاراآنورت هر کدام جداگانه (بررسی نک فاکتوری) روی میزان بقاء به روش آزمون رتبه (log - rank) بررسی شد و آنالیز چند فاکتوری روی فاکتورهای مهم به وسیله روش رگرسیون کاکس و با در نظر گرفتن سطح معنی داری 105 انجام گردید.

یافته ها

بررسی شاخص های سنی 147 بیمار مورد مطالعه نشان داده است که سن بیماران بین 80 - 14 سال متغیر بوده و متوسط سن بیماران $34/5$ سال (انحراف معیار = $9/18$) و شایعترین دهه ابتلاء چهارم زندگی می باشد (نمودار ۱) $7/0$ درصد بیماران

(p -value = ۰/۰۵) و مرحله بالینی با (p -value = ۰/۰۲) در بررسی چند فاکتوری قابل ملاحظه بوده‌اند.

بحث

در این مطالعه متوسط سن، شیوع سنی و شایعترین دهه ابتلاء کاملاً با سایر مطالعات مطابقت داشته است (۶۰ و ۵۴ و ۳۲ و ۱). از لحاظ سمت ایجاد ضایعه، نومورهای بیضه همانند کریپتورکیل‌بیسم در سمت راست بیشتر ایجاد می‌شوند (۴) که مطالعه فوق نیز این نکته را مورد تأیید قرار داده است. همانند اصلاحات ذکر شده در منابع شایعترین علامت در زمان مواجه توده بدون درد بیضه است (جدول شماره ۱).

جدول شماره ۱- مقایسه علایم زمان مراجعته با سایر مطالعات

Tehran	مطالعه		علایم زمان مراجعة
	Nairobi	Berlin	مراجعة
۷/۶۲/۰	۷/۷۵	۷/۷۹/۵	تورم بدون درد بیضه
۷/۱۰	۷/۱۰-۲۰	۷/۲۸	درد بیضه
۷/۱۳/۶		۷/۲۲	احساس سنجیگی بیضه
۷/۱۷/۴	۷/۲-۴	۷/۱۵/۰	تورم شکمی
		۷/۲۰	زئیکوماستی
		۷/۲۰	تورم چشمی

درد حاد بیضه، هیدروسل، زئیکوماستی و توده سوپراکلا و درصد کمی از موارد را شامل شده‌اند. از نظر هیستولوژی در منابع ۴ ذکر شده که ساب تایپ اسپرماتوستیک متحصرًا در مردان بالای ۴۵ سال دیده می‌شود و متاستاز نمی‌دهد که در پژوهش فوق خلاف آن مشاهده شد که بنتر می‌رسد که بررسی مجدد لام‌ها در موارد آنیبک توسعه پاتولوژیست مجرب اجتناب نایدیر باشد. یک مسأله بسیار قابل توجه توزیع مرحله ای بیماران است. بیماران مرحله I در این مطالعه فقط ۵۸/۵ درصد موارد را تشکیل می‌دادند حال آنکه در منابع مرحله I در ۸۴-۸۰ درصد بیماران در زمان مراجعته بوده است. ضمن آنکه درصد قابل توجهی از بیماران (۴۱/۵ درصد) در زمان مراجعته در مرحله II

بیشتر و عوارض هماتولوژیک می‌باشد و بجز عوارض هماتولوژیک هیچ‌کدام باعث قطع درمان نگردیده‌اند.

عوارض دیررس در ۱۹/۷ درصد (۲۴ بیمار) دیده شده که به ترتیب شیوع شامل عوارض گوارشی، عوارض ادراری و زئیکوماستی بوده است. متاکرونوس سمینوما (نومور بیضه دو طرفه غیرهمزمان) در ۲/۴۵ درصد ایجاد شده که فاصله متوسط زمانی بین دو تشخیص ۵۴ ماه بوده است.

در ۱۲۲ بیمار پیگیری شده ۹ درصد عود موضعی دیده شد که شایعترین محل آن ناحیه پارا آنورت با میانگین زمانی ۱۳ ماه بود. متاستاز دور دست در ۷/۵ درصد بیماران و اغلب در ریه با میانگین زمانی ۱۴ ماه اتفاق افتاده است. زمان برگشت بیماری (relapse) شامل تمامی موارد عود موضعی یا متاستاز در ۳ سال اول پس از درمان بوده است.

برای مشخص کردن عوامل پیش‌اگهی ارتباط بین مرحله بالینی و relapse با استفاده از آزمون chi-square بررسی شد که ارتباط بسیار معنی داری از لحاظ آماری ملاحظه گردید (P -value = ۰/۰۰۸).

در جداول بقاء براساس روش life - table میزان بقای (Recurrence Free Survival: RFS) و بقاء (Metastasis Free Survival: MFS) و میزان بقاء بدون بیماری (Disease Free Survival: DFS) ۱۰ ساله به ترتیب ۸۸/۱ درصد، ۹۱/۰ درصد و ۷۹/۷ درصد بوده است. در تفکیک مراحل بالینی DFS ۱۰ ساله در مرحله I بالینی ۸۳/۸ درصد و در مرحله II ۷۴/۲ درصد بوده است (نمودار ۲).

میزان بقاء کلی (OS) (overall survival = os) ۱۰ ساله ۹۲ درصد بوده که به تفکیک برای مراحل بالینی I و II به ترتیب عبارتند از: ۹۸/۳۲ درصد و ۱۰۰ درصد (مرگ ۱ بیمار در مرحله I بالینی به علت نصادف با اوتومبل) می‌باشد. Median Survival Time (RFS - DFS) برای RFS و MFS به دلیل نتایج عالی درمان هنوز به دست نیامده است. در بررسی نک فاکتوری به روش آزمون آزمون رتبه (log - rank test) تها عامل پروگنوستیک مرحله بالینی بیماری بود (P -value = ۰/۰۱). اثر دیگر فاکتورها شامل LDH سن، دوز و BHCG روی DFS و OS از لحاظ آماری معنی دار نبوده است. گرچه اثر LDH

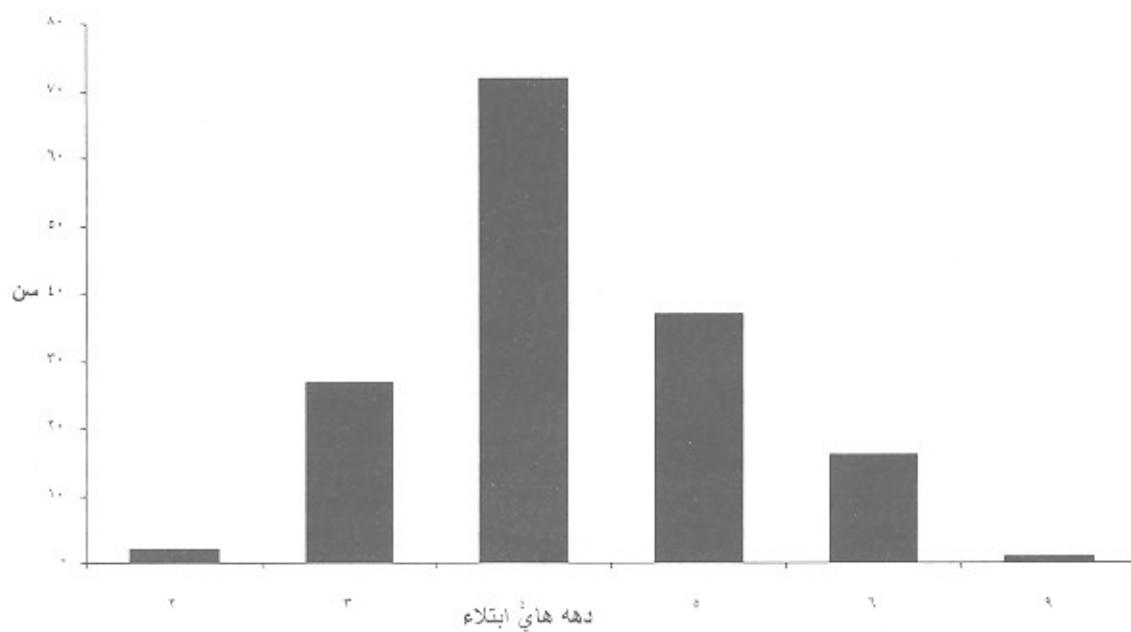
درمانی مورد استفاده برای برگشت بیماری شیمی درمانی بوده است که اغلب بیماران با آن Salvage شده اند و فقط ۱ مورد مرگ در اثر متاستاز ریه مشاهده شد. جداول بقاء رسم شده براساس روش life-Table نیز مشابه آمارهای جهانی بوده است. در مقایسه مرحله برگشت بیماری (عود یا متاستاز) ارتباط معنی داری از نظر آماری وجود داشت ($P - value = .008$) و همانگونه که قبلاً نیز اشاره شد تنها فاکتور مؤثر در پیش آگهی بیماران مرحله بالینی در زمان مراجعته می باشد.

بطور خلاصه نتایج پژوهش فوق از نظر سن، علایم زمان مراجعت، فراوانی نوع هیستولوژیک، تاریخچه کریپتوکیدیسم، تومور مارکرها، متاکرونوس سمینوما، میزان عود موضعی، میزان متاستاز، بقاء کلی و بقاء بدون بیماری با آمارهای جهانی قابل مقایسه بود. لیکن در توزیع مرحله ای و همچنین عوارض مربوط به درمان با اشعه نفاوت محسوسی مشاهده گردید. با توجه به بحث و نتیجه گیری فوق می توان به مواردی مانند آموزش به مردان جوان و معابنه شخصی پیش (Testicular self examination)، ایجاد و توسعه پانکهای اسperm کشور، آموزش به سرویس های خدماتی بهداشتی جهت ارجاع سریع موارد مشکوک، تجدیدنظر در اندازه گیری تومور مارکرها و مطالعات رادیولوژیک با توجه به هزینه هنگفت این موارد در برنامه پیگیری بیماران، مطالعات بعدی برای بررسی اثر LDH و همچنین تمرکز کار بر کاهش عوارض درمانی از طریق مطالعات روی آثرناتیوهای درمانی جهت ارتقاء سطح کیفی درمان اشاره نمود.

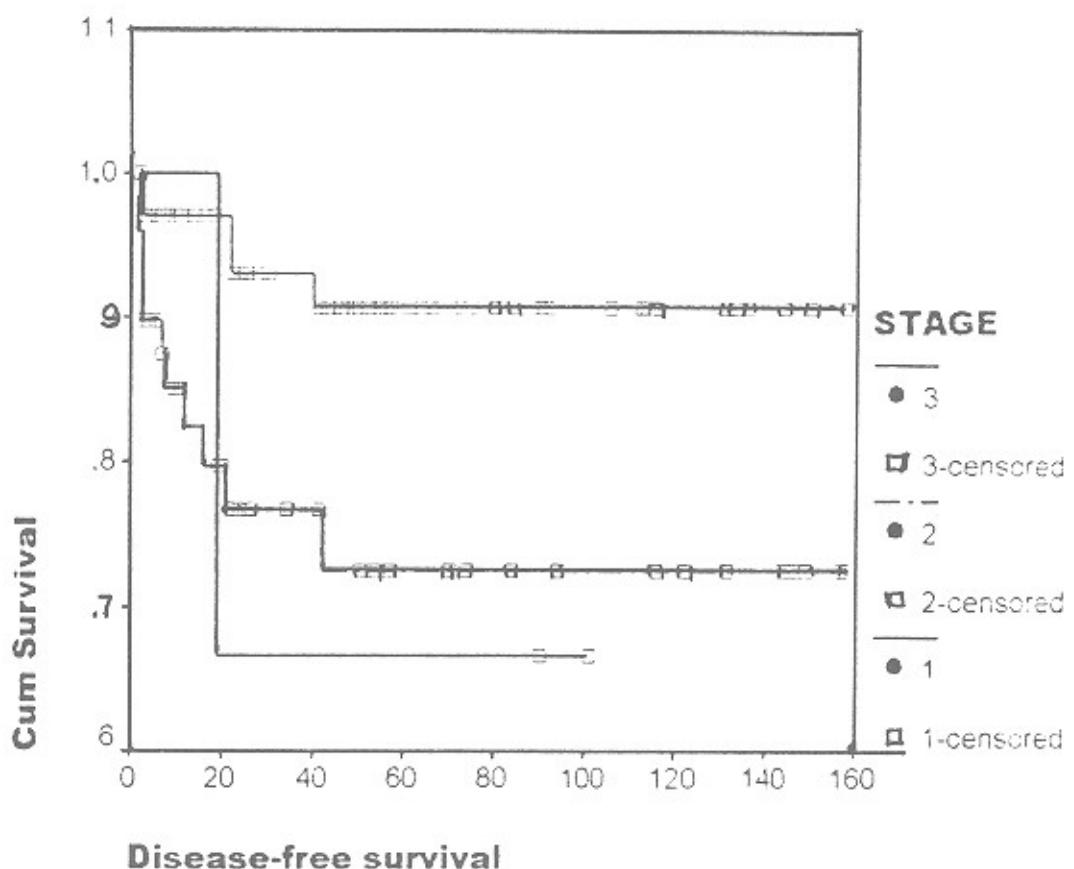
مهم آنکه توسعه مراکز پرتو درمانی و تجهیز آنها به دستگاه شتابدهنده خطی باید از اولویت سیاستهای درمانی کشور محسوب شود. امید است با تلاش مستولان این مهم هر چه زودتر تحقق یابد.

بالینی بوده اند که در مقایسه با ۲۰ - ۱۶ درصد (۷ و ۱) تفاوت چشمگیری مشاهده می شود. به نظر می رسد بیماران مورد مطالعه ما در مراحل بالاتری مراجعه کرده اند که می تواند در نتیجه عدم نوجه و آگاهی بیماران و تأخیر در مراجعه به پزشک باشد که نهایتاً بر نتایج بقاء ناشر خواهد گذاشت، زیرا مرحله بالینی تنها فاکتور مؤثر در پیش آگهی در این مطالعه و همچنین در سایر متابع می باشد. شیوع تاریخچه کریپتوکیدیسم همانند سایر مطالعات (۸ و ۵ و ۴) بوده و به نظر می رسد اقدام به ارکوپیکسی در جلوگیری از ایجاد تومور بی تأثیر بوده، اگرچه فضایت درباره اندازه گیری اثر حفاظتی آن مشکل است. از نظر مطالعات تصویربرداری به دلیل مشکلات در تغیر و انجام نفاذیت پوگرافی به نظر می رسد که سی تی اسکن جانشین خوبی برای آن در موارد تصمیم به انجام رادیوتراپی باشد. میزان افزایش BHCG و ارتباط آن با هیستولوژی، مرحله و مشابه سایر مطالعات (۲ و ۱) بوده و افزایش β HCG در پروگنوza بیماران بدون تأثیر می باشد. بر طبق اطلاعات موجود سطح سرمی LDH فاکتور مستقل پروگنوستیک در موارد پیشرفته بوده و ارزش آن بطور شایعی نادیده انگاشته شده است. در بررسی ارتباط آن با DFS به روش تک فاکتوری از لحاظ آماری نزدیک به قابل ملاحظه بوده است. ($P - value = .01$) و بنابراین تحت بررسی مولتی فاکتوریال به روش رگرسیونی کاکس قرار گرفته که با DFS ارتباط معنی داری لحاظ گردیده است ($P - value = .005$) و لذا لزوم انجام بررسی های بعدی برای محاسبه اثر پیش آگهی (پروگنوستیکی) آن کاملاً احساس می گردد.

عارض حاد در ۱۵/۳ درصد (۲۱ بیمار) مشاهده شد که شامل عوارض گوارشی، هماتولوژیک و بوسی می باشد. بالا بودن عوارض حاد در این پژوهش در مقایسه با آمارهای سایر متابع (۳ و ۱) را می توان با Skin Sparing اشعة کیالت و فرار گرفتن احتشاء شکمی و لگنی در معرض دوز بالاتری از اشعه در حین درمان با آن توجیه نمود که عوارض مزمن گوارشی و ادراری بالاتری را در مقایسه با شتاب دهنده خطی سبب می شود. از نظر شیوع پژوهش برگشت (Relapse) بیماری (عود موضعی یا متاستاز)، محل، و زمان میانه نفاوتی با سایر مطالعات (۱۰ و ۹ و ۸ و ۲ و ۱) مشاهده نگردید. کلیه موارد برگشت در ۳ سال اول پس از درمان اتفاق افتاده است. شایعترین روش



تصویر ۱- سن بیماران بر اساس دهه عمر



تصویر ۲. منحنی بقای بدون بیماری براساس مرحله بالینی

منابع

1. Opot En, Magoha GA. Testicular cancer at kenyatta National Hospital, Nairobi. east Afr Med journal 2000 Feb; 77(2): 80-5.
2. Gos podarwic2 MK, swrgeon If, jewettma. Early stage and advanced Seminoma: role of radiation on therapy, surgery , and chemotherapy. semin oncology 1998 Apr; 25(2): 160-73.
3. weissbach I, Bussar-Maatz R,Lohrs U,Schubert GE, Mann K, hartmann M, Dieckmann KP, Fassbinderj. prognostic factirs in seminomas with special respect to HCG: result of a prospective mutli center study . seminoma study Group. Eur urol 1999 Dec; 36 (6): 601-8.
4. mikit, Nonomura N,Saiki S,Kotake T.Long-term results of adjuvant irradition or surviellance in stae I testicular Seminoma . int journal urol 1998 jul; 5(4): 357-60.
5. fujikawa K, matsviy H,Fukuzawa S,Sasak: M, Takeuchi H.prognosis of primary testievlar seminoma: a report on 57 new cases . cancer Res 2000 Apr 15;60(8): 2152-4.
6. S Nakazato, H Kurokawa, K Susuki, T Susuki, K Yamanataka. Treatment of stage 1 seminoma: should beta-Heg Positive seminoma be treated aggressively ? . Int Urol nephrol 1998:593-8.
7. Speriongano P, Pisaniello D, Dimauro, E Casoli. Management of testicular seminoma , our experience. Ann Ital chir 2000 Jan-Feb;71(1)127-30.
8. Panidis D, Matalliotakis, Papathanasiou. The sperm deformity and the sperm multiple anomalies indexes in patients who underwent unilateral orchietomy and preventive radiotherapy. Eur J Obstet Gynecol reported Biol 1998 oct:80(2)247-50.
9. Sternberg CN. The management of stage 1 testies cancer. Urol Clin North Am 1998 Aug; 25(3): 435-49.
10. Coleman JM, Re Turner AR,.The management and clinical course of testicular seminoma. Clin oncol (R coil radiol) 1998; 234-7.