



# Genetische Risikofaktoren für ein Zweitmalignom bei Kindern nach einer ersten onkologischen Erkrankung

Martin G. Sauer<sup>1</sup>

Online publiziert: 11. Dezember 2018  
© Springer-Verlag GmbH Germany, part of Springer Nature 2018

**Fragestellung** Der im Juni im *Journal of Clinical Oncology* veröffentlichte Artikel von Zhaoming Wang, Carmen Wilson und Mitarbeitern untersucht, inwieweit bei Überlebenden einer Tumorerkrankung im Kindesalter eine genetische Prädisposition zum Auftreten von Zweitmalignomen beiträgt.

**Methoden** Es handelt sich um eine retrospektive, krankenhausbasierte Studie mit prospektiver klinischer Nachbeobachtung an Patienten, die im Kindesalter aufgrund einer Tumorerkrankung behandelt wurden und deren Therapieende mindestens fünf Jahre zurückliegt. In entsprechenden Patientenproben wurde mittels Whole-Genome-Sequenzierung nach Mutationen in 60 Keimbahngenen gesucht, die bekanntermaßen mit autosomal dominantem Erbgang eine Krebsprädisposition darstellen (P/LP-Mutation).

**Ergebnisse** In die Auswertung gingen 3006 Patienten mit einem medianen Alter von 35,8 Jahren ein. Bei 439 von ihnen (14,6%) waren insgesamt 1120 Zweitmalignome aufgetreten. In der gesamten Kohorte wurden 175 Patienten mit P/LP-Mutationen identifiziert (5,8%). Bei überlebenden Mutationsträgern, die eine Strahlentherapie im Rahmen ihrer Erstbehandlung erhalten hatten, betrug das relative Risiko (RR), in der Folge an Brustkrebs zu erkranken, 13,9 und für die Entwicklung eines Sarkoms 10,6. Bei ehemaligen Patienten, die keine Bestrahlung erhalten hatten, lag das RR für die Entwicklung irgendeines Zweittumors bei 4,7, für ein Mammakarzinom bei 7,7 und für einen Nichtmelanom-Hautkrebs bei 11,0. Letztere Gruppe hatte auch ein

RR von 18,6, zwei oder mehr histologisch nicht verwandte Tumoren auszubilden.

**Schlussfolgerung der Autoren** Es wird vorgeschlagen, alle Kinder und Jugendliche, die eine Tumorthherapie erfolgreich abgeschlossen haben, zur genetischen Beratung zu schicken. Priorisiert genetisch untersucht werden sollten dabei alle Patienten mit Zweitmalignomen, die bisher nicht bestrahlt worden waren, und solche, die ein Mammakarzinom oder ein Sarkom im ehemaligen Bestrahlungsfeld entwickelt hatten.

## Kommentar

Die zentrale Erkenntnis der Untersuchung liegt darin, dass Überlebende einer Tumorerkrankung im Kindesalter ein substanziell erhöhtes Risiko für Zweitmalignome haben, wenn sie Träger entsprechender Keimbahnmutationen sind. Verschiedene Faktoren können im Rahmen einer genetischen Beratung Hinweise darauf geben, ob ein Patient eine prädisponierende Keimbahnmutation hat. Zu diesen Faktoren gehören die Entität der ursprünglichen Krebserkrankung, bestimmte syndromale Erkrankungen, eine entsprechende Familienanamnese und jetzt auch Brustkrebs oder Sarkome im ehemaligen Bestrahlungsfeld bzw. irgendeine Zweitneoplasie in bisher nichtbestrahlten Arealen. Das Wissen um zugrunde liegende Mutationen hat unmittelbare klinische Implikationen. Erstens stehen Leitlinien zum Screening und Strategien zur Risikoreduktion zur Verfügung [1–3], deren Umsetzung die Ergebnisse bei entsprechenden Risikopopulationen verbessern können [4]. Zum Zweiten fokussieren aktuelle Vorsorgeempfehlungen für die Früherkennung von Zweitmalignomen auf die den ehemaligen Bestrahlungsfeldern unmittelbar angrenzenden Bereiche. Zu bedenken bleibt dabei, dass, wie in dieser Studie eindrücklich gezeigt, ehemalige pädiatrische Tumorpatienten mit entsprechenden prädisponierenden Keimbahnmutationen ein signifikantes Risiko tragen, Zweitmalignome in

**Originalpublikation** Wang Z, Wilson CL, Easton J, Thrasher A et al (2018) Genetic risk for subsequent neoplasms among long-term survivors of childhood cancer. *J Clin Oncol* 36(20):2078–87

✉ Prof. Dr. med. Martin G. Sauer  
sauer.martin@mh-hannover.de

<sup>1</sup> Department of Pediatric Hematology and Oncology, Medizinische Hochschule Hannover, OE 6780, Carl-Neuberg-Straße 1, 30625 Hannover, Deutschland

nichtbestrahlten Bereichen zu entwickeln bzw. solche auszubilden, obwohl sie nie bestrahlt wurden.

## Fazit

Die Ergebnisse genetischer Testungen von pädiatrischen Tumorpatienten können zu risikoadaptierten Vorsorgeuntersuchungen nach Therapieabschluss herangezogen werden. Man erhofft sich davon die frühere Erkennung und damit bessere Therapiebarkeit von Zweitmalignomen. Eine zunehmende Verfeinerung diagnostischer Methoden mittels hochauflösender Sequenzierungsverfahren verspricht für die Zukunft eine zunehmende Sensitivität der Verfahren [5].

*Martin G. Sauer, Hannover*

**Interessenkonflikt** M.G. Sauer gibt an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

## Literatur

1. Schultz KAP, Rednam SP, Kamihara J, Doros L, Achatz MI, Wasserman JD et al (2017) PTEN, DICER1, FH, and Their Associated Tumor Susceptibility Syndromes: Clinical Features, Genetics, and Surveillance Recommendations in Childhood. *Clin. Cancer Res* 23(12):e76–e82
2. Kratz CP, Achatz MI, Brugieres L, Frebourg T, Garber JE, Greer MC et al (2017) Cancer Screening Recommendations for Individuals with Li-Fraumeni Syndrome. *Clin. Cancer Res* 23(11):e38–e45
3. Ballinger ML, Best A, Mai PL, Khincha PP, Loud JT, Peters JA et al (2017) Baseline Surveillance in Li-Fraumeni Syndrome Using Whole-Body Magnetic Resonance Imaging: A Meta-analysis. *Jama Oncol* 3(12):1634–1639
4. Villani A, Shore A, Wasserman JD, Stephens D, Kim RH, Drucker H et al (2016) Biochemical and imaging surveillance in germline TP53 mutation carriers with Li-Fraumeni syndrome: 11 year follow-up of a prospective observational study. *Lancet Oncol* 17(9):1295–1305
5. Aravanis AM, Lee M, Klausner RD (2017) Next-Generation Sequencing of Circulating Tumor DNA for Early Cancer Detection. *Cell* 168(4):571–574



# Stereotaktische Strahlentherapie übertrifft Sorafenib beim fortgeschrittenen hepatozellulären Karzinom im Hinblick auf das Überleben

Ping Jiang<sup>1</sup> · Jürgen Dunst<sup>2</sup>

Online publiziert: 14. Dezember 2018  
© Springer-Verlag GmbH Germany, part of Springer Nature 2018

**Zielsetzung** Prüfung des Stellenwerts der stereotaktischen Radiotherapie (SBRT) beim fortgeschrittenen hepatozellulären Karzinom (HCC) im Rahmen einer retrospektiven, multizentrischen Studie.

**Patienten und Methoden** Eingeschlossen wurden mit Sorafenib und SBRT behandelte Patienten mit einem fortgeschrittenen HCC: insgesamt 901 aus 6 europäischen und asiatischen Zentren und 122 aus 13 deutschen und Schweizer Einrichtungen. Berücksichtigung bei der Analyse fanden die hepatische Tumorlast, das Vorhandensein einer Pfortaderthrombose (PVT), extrahepatische Metastasen, der Child-Pugh-Score, die Art der chirurgischen Maßnahmen (Radiofrequenzablation [RFA], transarterielle Chemoembolisation [TACE] etc.) und der ECOG-Performance-Status (Eastern Cooperative Oncology Group; ECOG 0 vs. 1 vs. 2). Sodann wurde eine 1:1-Anpassung mit der „Propensity Score-Methode“ durchgeführt und die beiden „gematchten“ Gruppen miteinander verglichen. Das Gesamtüberleben und das progressionsfreie Überleben waren die primären Endpunkte.

**Ergebnisse** Das mediane Gesamtüberleben der SBRT-Gruppe lag bei 16,0 Monaten (Spanne 11–21,0 Mona-

te), 6 Monate länger als das der Sorafenib-Gruppe, das bei 9,6 Monaten (Spanne 8,6–10,7 Monate) lag. Das mediane progressionsfreie Überleben der SBRT-Gruppe betrug 9,0 Monate (Spanne 5,8–12,2 Monate), verglichen mit 6,0 Monaten (Spanne 4,8–7,2 Monate) bei der Sorafenib-Gruppe. Die SBRT der intrahepatischen Läsionen bringt auch signifikante Überlebensvorteile bei Patienten mit extrahepatischen Metastasen. Von den mit Sorafenib behandelten Patienten erlebten 73,6% (663/901) mindestens eine Therapienebenwirkung. Insgesamt 175 Patienten (19,4%) mussten die Therapie abbrechen. Bei 277 Patienten (31,2%) musste die Sorafenib-Dosis reduziert werden. Verglichen damit wurden in der SBRT-Gruppe insgesamt nur 24 Berichte der Therapienebenwirkung bei 11 analysierten Toxizitäten belastet, 15 davon vom Grad 3 oder Grad 4.

**Schlussfolgerung der Autoren** Die SBRT ist eine effektive und sichere Behandlungsmaßnahme beim fortgeschrittenen HCC.

## Kommentar

Die Behandlungsoptionen des fortgeschrittenen HCC sind limitiert. In den Leitlinien der EASL (European Association for the Study of the Liver) und der AASLD (American Association for the Study of the Liver Diseases) wird Sorafenib als evidenzbasierte First-line-Therapie empfohlen [1–3]. In diesem Fall führen allerdings einige Lokalbehandlungen wie Tumorresektion, Radiofrequenzablation (RFA), transarterielle Chemoembolisation (TACE) und selektive interne Radiotherapie (SIRT) zu starken Veränderungen der vesikulären Architektur des Zielgebiets, welche die medikamentöse Therapie erschweren. Die Heterogenität der Blutversorgung großer Tumoren und eine koexistierende Leberzirrhose stellen ebenfalls Herausforderungen für eine effektive medikamentöse Behandlung dar. Im Gegensatz dazu funktioniert die SBRT unabhängig von der Blutversorgung des Behandlungsgebiets. Diese unter-

**Originalpublikation** Bettinger D, Pinato DJ, Schultheiss M et al (2018) Stereotactic body radiation therapy as an alternative treatment for patients with hepatocellular carcinoma compared to Sorafenib: a propensity score analysis. *Liver Cancer*, Published online: July 12, 2018. <https://doi.org/10.1159/000490260>

✉ Dr. med. Ping Jiang  
ping.jiang@pius-hospital.de

✉ Prof. Dr. med. Jürgen Dunst  
juergen.dunst@uksh.de

<sup>1</sup> Universitätsklinik für Medizinische Strahlenphysik, Medizinischer Campus Pius-Hospital, Carl von Ossietzky Universität Oldenburg, Oldenburg, Deutschland

<sup>2</sup> Klinik für Strahlentherapie, Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Kiel, Deutschland

schiedlichen Effekte wurden in der hier diskutierten Studie retrospektiv geprüft. Die Ergebnisse der Studie bestätigen die Überlegenheit der SBRT gegenüber der als therapeutischer Standard geltenden Therapie mit Sorafenib und zwar sowohl hinsichtlich des progressionsfreien als auch des Gesamtüberlebens und überraschender Weise selbst beim Vorliegen von extrahepatischen Metastasen.

Neben ihrer Effektivität ist die gute Verträglichkeit der SBRT bei Vorliegen eines HCC hervorzuheben und schon mehrfach beschrieben worden [4, 5]. Toxizitäten vom  $\geq$ Grad 3 traten nur insgesamt 15-mal bei 95 Patienten auf (aus einem Spektrum von 11 Möglichkeiten). Die medikamentöse Therapie mit Sorafenib zwang im Gegensatz dazu zu 19,4% Therapieabbrüchen und 31,2% Dosisreduktionen.

SBRT wurde in einigen Studien auch als effektives Behandlungsregime im Zusammenhang mit RFA und TRAC beschrieben [6, 7]. Zwei randomisierte, multizentrische Phase-III-Studien zeigten allerdings die Überlegenheit von SIRT im Vergleich zu Sorafenib – wie in der oben diskutierten Studie – nicht [8, 9].

## Fazit

Die SBRT scheint eine effektive und nebenwirkungsarme Behandlungsoption des fortgeschrittenen HCC zu sein. Sie kann eigentlich auch bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion und schlechtem Gerinnungsstatus risikolos eingesetzt werden. Insofern stellt sie aufgrund der hier kommentierten Studie einen Lichtblick für Patienten mit einem fortgeschrittenen HCC dar, obwohl die Studie retrospektiv erfolgte und noch nicht ausreichend abgesichert ist. Weitere prospektive randomisierte Studien sind deshalb besonders reizvoll und dringend notwendig, wenn die SBRT beschleunigt in die Leitlinien für die Behandlung des HCC eingebracht werden soll.

*Ping Jiang, Oldenburg, und Jürgen Dunst, Kiel*

**Interessenkonflikt** P. Jiang und J. Dunst geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

## Literatur

1. Llovet JM, Ricci S, Mazzaferro V, Hilgard P, Gane E, Blanc J-F et al (2008) Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med* 359:378–390
2. Forner A, Llovet JM, Bruix J (2012) Hepatocellular carcinoma. *Lancet* 379:1245–1255
3. Llovet JM, Ducreux M, Lencioni R, Di Bisceglie AM, Galle PR, Dufour JF et al (2012) EASL-EORTC clinical practice guidelines: management of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* 56:908–943
4. Bujold A, Massey CA, Kim JJ, Brierley J, Cho C, Wong RKS et al (2013) Sequential phase I and II trials of stereotactic body radiotherapy for locally advanced hepatocellular carcinoma. *J Clin Oncol* 31:1631–1639
5. Qiu H, Moravan MJ, Milano MT, Usuki KY, Katz AW (2018) SBRT for hepatocellular carcinoma: 8-year experience from a regional transplant center. *J Gastrointest Cancer*. <https://doi.org/10.1007/s12029-017-9990-1>
6. Wahl DR, Stenmark MH, Tao Y, Pollom EL, Caoili EM, Lawrence TS et al (2016) Outcomes after stereotactic body radiotherapy or radiofrequency ablation for hepatocellular carcinoma. *J Clin Oncol* 34:452–459
7. Sapir E, Tao Y, Schipper MJ, Bazzi L, Novelli PM, Devlin P et al (2018) Stereotactic body radiation therapy as an alternative to transarterial chemoembolization for hepatocellular carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 100:122–130
8. Vilgrain V, Pereira H, Assenat E, Guiu B, Ilonca AD, Pageaux GP et al (2017) Efficacy and safety of selective internal radiotherapy with yttrium-90 res in microspheres compared with sorafenib in locally advanced and inoperable hepatocellular carcinoma (SARAH): an open-label randomised controlled phase 3 trial. *Lancet Oncol* 18:1624–1636
9. Gandhi M, Choo SP, Thng CH, Tan SB, Low ASC, Cheow PC et al (2016) Single administration of Selective Internal Radiation Therapy versus continuous treatment with sorafenib in locally advanced hepatocellular carcinoma (SIRveNIB): study protocol for a phase III randomized controlled trial. *BMC Cancer* 16:856



# Risiko von Zweitmalignomen nach platinbasierter Chemotherapie von Hodentumoren

David Utz<sup>1</sup> · Arndt-Christian Müller<sup>1</sup>

Online publiziert: 18. Dezember 2018  
© Springer-Verlag GmbH Germany, part of Springer Nature 2018

**Hintergrund** Die Verbesserung der Strahlentherapie und die Einführung von platinbasierten Chemotherapien haben das Überleben von Hodentumorpatienten stark verbessert. Jedoch geht die Behandlung von Hodentumoren mit einem erhöhten Risiko von Zweittumoren einher. In der hier zu kommentierenden Studie wird die Häufigkeit behandlungsbedingter Zweitmalignome nach platinbasierter Therapie bei Seminomen und Nichtseminomen untersucht.

**Patienten und Methoden** Multizentrisch wurden die Daten von 5848 Patienten im Alter von <50 Jahren ausgewertet, die zwischen 1976 und 2007 wegen Hodentumoren behandelt worden waren und mindestens ein Jahr überlebten. Die Inzidenz an Zweitmalignomen wurde mit der Krebsinzidenz in der Allgemeinbevölkerung verglichen. Die behandlingsspezifischen Zweitmalignomrisiken wurden mit Hilfe einer multivariablen Regressionsanalyse im Design einer Fall-Kontroll-Studie untersucht.

**Ergebnisse** Im Beobachtungszeitraum traten 350 solide Zweittumoren auf. Dies entspricht einem 1,8-fachen Risiko (95%-Konfidenzintervall [KI] 1,6–2,0) im Vergleich zur Normalbevölkerung. Insbesondere das Risiko für gastrointestinale Tumoren sowie urogenitale Tumoren war dabei erhöht. Das therapiespezifische Zweitmalignomrisiko war bereits für Patienten mit einer kumulativen Platindosis von <400 mg/m<sup>2</sup> erhöht: Hazard Ratio (HR) 1,75 (95%-KI 0,90–3,43). Patienten, die eine Dosis von >500 mg/m<sup>2</sup> erhielten, hatten eine HR von 2,42 (95%-KI 1,50–3,90). Im Falle einer adjuvanten Strahlentherapie der Paraaortalregion war das Sekundärmalignomrisiko mit einer HR von 0,92

(95%-KI 0,36–2,36) nicht erhöht, wenn die Strahlendosis nur ≤26 Gy betrug. Bei Bestrahlung mit einem „Hockeystick“-Feld und einer Dosis von >26 Gy lag die HR für Zweittumoren bei 2,88 (95%-KI 1,96–4,24).

**Schlussfolgerung der Autoren** Nicht nur die Strahlentherapie, sondern auch die platinbasierte Chemotherapie ist mit einem erhöhten Risiko für Zweittumore, insbesondere für einen gastrointestinalen Zweittumor verbunden. Dabei zeigt sich in dieser Studie erstmals eine Dosis-Wirkungs-Beziehung für die zum Einsatz gekommene platinbasierte Chemotherapie. Diesem Umstand sollte durch weitere Bemühungen bei der Reduktion von Therapieintensität und einer geschärften Aufmerksamkeit in der Nachsorge von Hodentumorpatienten Rechnung getragen werden.

## Kommentar

Diese Studie ist für die Bewertung einer adjuvanten Therapie im klinischen Stadium I (CS I) und die Felddefinition im CS II bei Seminomen sehr hilfreich. Generell sind ja die Heilungschancen im CS I mit einem Gesamtüberleben von 99% ausgezeichnet. Durch die alleinige Orchiektomie werden bereits ca. 85% der Patienten dauerhaft geheilt. Für den Großteil der Patienten stellt nachfolgend nach aktueller Studienlage die Active Surveillance die beste Option dar [1]. Beim Vorliegen von Risikofaktoren ist die Tumorgroße der wichtigste Faktor im Sinne einer kontinuierlichen Variablen, sodass ab einer Größe von 4 cm eine adjuvante Therapie erwogen werden kann (1–2 Zyklen Carboplatin oder 20 Gy Paraaortalbestrahlung). Nach der 2011 publizierten Studie von Oliver et al. [2] ist eine Gabe von Carboplatin der adjuvanten Radiotherapie nicht unterlegen. Aktuelle Daten zeigen jedoch, dass Carboplatin mit einer AUC 7 („area under the curve“) bei Vorliegen von Risikofaktoren nur eine 50%ige Risikoreduktion erzielt [3]. Damit ist die Gabe einer einzelnen Dosis von Carboplatin der adjuvanten Radiotherapie (90% Risikoreduktion) bei Vorliegen von Risikofaktoren (Tumorgroße >4 cm [4; 5] (van de Wetering

**Originalpublikation** Groot HJ, Lubberts S, de Wit R et al (2018) Risk of solid cancer after treatment of testicular germ cell cancer in the platinum era. *J Clin Oncol* 36(24):2504–2513

✉ David Utz  
david.utz@tum.de

<sup>1</sup> Universitätsklinik für Radioonkologie, Eberhard Karls Universität, Tübingen, Deutschland



et al. und Tandstad et al.) bzw. >6 cm [6] (Mortensen et al.) sowie Rete-testis-Infiltration) unterlegen. Daher wurde eine Therapieintensivierung mit 2 Zyklen Carboplatin untersucht, die zu einer ähnlichen Risikoreduktion kommt wie die adjuvante Radiotherapie mit 20 Gy [7–9].

Die aktuelle, hier besprochene Studie zur Zweitmalignomrate nach platinbasierter Therapie enthält hauptsächlich Patienten, die PEB (Cisplatin, Etoposid und Bleomycin) erhalten hatten. Sie ist also wenig geeignet, die Carboplatintherapie im CS I hinsichtlich der Zweitmalignomrate zu beurteilen. Aber sie enthält zwei wesentliche Punkte für den Radioonkologen. Erstens: Die Zweitmalignomrate ist nach einer paraaortalen Bestrahlung mit <26 Gy nicht erhöht, auch nicht beim Einsatz älterer Techniken. Das bedeutet auch, dass die adjuvante Radiotherapie mit 20 Gy im CS I sicher ist [10]. Zweitens: Keine adjuvante Therapie führt bei ca. 15% der Patienten zu Rezidivtherapien, die mit einem höheren Risiko für Sekundärmalignome verbunden sind. Allein diese Tatsache spricht für eine risikoadaptierte adjuvante Radiotherapie im CS I, um Rezidivtherapien mit erhöhten Zweitmalignomraten zu vermeiden. Da größere Bestrahlungsvolumina und höhere Dosierungen [11] die Zweitmalignomrate erhöhen können, wurden in der kommenden S3-Leitlinie die Zielvolumina für die Radiotherapie im Stadium IIA/B weiter verkleinert und die Dosierung weiter analog zur NCCN-Leitlinie (National Comprehensive Cancer Network) adaptiert: 20 Gy im „Hockey Stick“ mit Boost bis 30/36 Gy auf die befallenen Lymphknoten.

Hinsichtlich der Carboplatin-Monotherapie mit 2 Zyklen – die äquieffektiv zur adjuvanten Radiotherapie mit 20 Gy im CS I ist – liegen Daten von Steiner et al. [9] vor, die nach 6,2 Jahren von 1,9% (5/263) extragonadalen Zweitumoren und 2,3% (6/263) kardiovaskulären Ereignissen berichten. Langzeitdaten über mehr als eine Dekade zum Zweitmalignomrisiko von Carboplatin liegen derzeit leider nicht vor, sodass eine abschließende Wertung noch aussteht.

## Fazit

Bei Hodentumorpatienten im CS I sollte nach der Orchiektomie und Evaluation vorhandener Risikofaktoren sorgfältig die Indikation zu einer eventuellen adjuvanten Therapie gegenüber einer Active Surveillance abgewogen werden. Einerseits sind mit Active Surveillance bereits 85% der Patienten geheilt, andererseits lässt sich durch eine adjuvante Therapie im CS I die Rezidivrate weiter senken, wodurch dann – wie in der hier kommentierten Analyse aufgezeigt – platinbasierte Rezidivprotokolle (v.a. PEB),

die das Zweitmalignomrisiko deutlich erhöhen, vermieden werden können.

*David Utz und Arndt-Christian Müller, Tübingen*

**Interessenkonflikt** D. Utz gibt an, dass kein Interessenkonflikt besteht. A.-C. Müller ist an der Erstellung der deutschen S3-Leitlinie der AWMF und der Deutschen Krebsgesellschaft als stellvertretender Mandatsträger der ARO beteiligt.

## Literatur

1. Thomas G, Sturgeon J, Alison R, Jewett M, Goldberg S, Sugar L et al (1989) A study of post-orchietomy surveillance in stage I testicular seminoma. *J Urol* 142(2):313–316
2. Oliver RT, Mead GM, Rustin GJ, Joffe JK, Aass N, Coleman R et al (2011) Randomized trial of carboplatin versus radiotherapy for stage I seminoma: mature results on relapse and contralateral testis cancer rates in MRC TE19/EORTC 30982 study (ISRCTN27163214). *J Clin Oncol* 29(8):957–962
3. Tandstad T, Ståhl O, Dahl O, Haugnes H, Håkansson U, Karlsdottir Å et al (2016) Treatment of stage I seminoma, with one course of adjuvant carboplatin or surveillance, risk-adapted recommendations implementing patient autonomy: a report from the Swedish and Norwegian Testicular Cancer Group (SWENOTECA). *Ann Oncol* 27(7):1299–1304
4. Tandstad T, Smaaland R, Solberg A, Bremnes RM, Langberg CW, Laurell A et al (2011) Management of seminomatous testicular cancer: a binational prospective population-based study from the Swedish norwegian testicular cancer study group. *J Clin Oncol* 29(6):719–725
5. van de Wetering RA, Sleijfer S, Feldman DR, Funt SA, Bosl GJ, de Wit R (2018) Controversies in the management of clinical stage I seminoma: carboplatin a decade in-time to start backing out. *J Clin Oncol* 36(9):837
6. Mortensen MS, Bandak M, Kier MG, Lauritsen J, Agerbæk M, Holm NV et al (2017) Surveillance versus adjuvant radiotherapy for patients with high-risk stage I seminoma. *Cancer* 123(7):1212–1218
7. Aparicio J, Germà JR, Garcia del Muro X, Maroto P, Arranz JA, Sáenz A et al (2005) Risk-adapted management for patients with clinical stage I seminoma: the Second Spanish Germ Cell Cancer Cooperative Group study. *J Clin Oncol* 23(34):8717–8723
8. Aparicio J, Maroto P, del Muro XG, Guma J, Sánchez-Munoz A, Margelí M et al (2011) Risk-adapted treatment in clinical stage I testicular seminoma: the third Spanish Germ Cell Cancer Group study. *J Clin Oncol* 29(35):4677–4681
9. Steiner H, Scheiber K, Berger AP, Rein P, Hobisch A, Aufderklamm J et al (2011) Retrospective multicentre study of carboplatin monotherapy for clinical stage I seminoma. *BJU Int* 107(7):1074–1079
10. Groot HJ, Lubberts S, de Wit R, Witjes JA, Kerst JM, de Jong IJ et al (2018) Risk of solid cancer after treatment of testicular germ cell cancer in the platinum era. *J Clin Oncol* 36:4174
11. Horwich A, Fossa SD, Huddart R, Dearnaley DP, Stenning S, Aresu M et al (2013) Second cancer risk and mortality in men treated with radiotherapy for stage I seminoma. *Br J Cancer* 110:256