

Testis tümörü kemoterapisinde yenilikler

New chemotherapeutic approaches in testicular tumors

Dr. Arzu Yaren, Dr. Gamze Gököz Doğu, Dr. Serkan Değirmenciöglü

Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı, Denizli

ÖZET

Testis kanseri, 20 ile 40 yaş arası erkeklerde gelişen en sık görülen malignitedir. Çoğu testiküler tümör germ hücre orijinlidir ve kemoterapiye daha duyarlıdır. Orşiektomiden sonra, erken evre testiküler seminomlu hastalarda adjuvan radyoterapi, izlem veya adjuvan kemoterapi önerilirken, erken evre non-seminomlu hastalarda izlem, adjuvan kemoterapi veya retroperitoneal lenf nodu diseksiyonu önerilmektedir. İleri evre germ hücreli tümörlerde, konvansiyonel kemoterapi ile kür %80'lere ulaşmaktadır. Cisplatin, bleomycin ve etoposide kombinasyonu bu hastalıkta altın standarttır. Rekürrens gelişen bazı hastalar, kurtarma tedavisi için adaydır. Son zamanlarda, bazı çalışmalar, paclitaxel, gemcitabine, oxaliplatin, ve irinotecan gibi yeni anti kanser ajanların germ hücreli tümörlerde yüksek tam yanıt oranlarına neden olabileceğini rapor etmişlerdir. Buna ek olarak, hedefli tedavi çalışmalarının sayısı bu hastalarda artmaktadır. Bu derlemede, konvansiyonel tedaviler, yüksek doz kemoterapi ve yeni tedavi ajanlarını içeren germ hücreli tümörlerine yaklaşımı tartıştık.

Anahtar kelimeler: testiküler germ hücreli tümörler, konvansiyonel tedavi, kurtarma tedavisi, hedefli tedavi

ABSTRACT

Testicular cancer is the most common malignancy that develops in men between the ages of 20 and 40 years. Most testicular tumors are of germ cell origin and they are more sensitive to chemotherapy. After orchidectomy, while adjuvant radiotherapy, surveillance or adjuvant chemotherapy are recommended for early stage testicular seminomatous patients, surveillance; for early stage non-seminomatous patients, adjuvant chemotherapy, or retroperitoneal lymph-node dissection are proposed. In advanced germ cell tumors, conventional chemotherapy can cure up to 80% of patients. The combination of cisplatin, bleomycin, and etoposide has become the gold standard in this disease. Some patients with recurrent disease are candidates for salvage treatment. Recently, some studies have been reported that new potent anticancer agents, such as paclitaxel, gemcitabine, oxaliplatin, and irinotecan, can cause high complete response rates in germ cell tumors. In addition, the number of studies of targeted therapies has been increasing in these patients. In this review, we discussed the management of germ cell tumors, including conventional treatments, high dose chemotherapy, and new therapeutic agents.

Key words: testicular germ cell tumors, conventional therapy, salvage therapy, targeted therapy

İletişim (✉): ayaren@pau.edu.tr, arzu_yaren@yahoo.com

Testisten kaynaklanan malign tümörlerin %90-95'ini germ hücreli tümörler oluşturmaktadır. Germ hücreli tümörlerin en sık görüldüğü yaş aralığı 15-34 yaş olup, genelde seminom (%40) ve non-seminom (%60) olarak değerlendirilir. Tedavi açısından seminomlar kemoterapiye ve radyoterapiye, non-seminomlara göre daha duyarlı ve metastaz yapma özelliği ise daha düşüktür.

Testis tümürlü hastaların orşiektomi sonrası tedavilerinin planlanması ve prognozun belirlenmesi için; tam kan sayımı, kreatinin, elektrolitler, karaciğer fonksiyon testleri, toraks ve abdominopelvik Bilgisayarlı Tomografi, serum alfa-fetoprotein (AFP), human koryonik gonadoropin (hCG) ve laktat dehidrogenaz (LDH) düzeyleri değerlendirilmelidir. Semptom varlığında da, beyin ve kemik metastazlarına yönelik ileri tetkik yapılmalıdır (1).

Testis tümörü TNM evrelemesine göre 3 evreye ayrılmaktadır. Evre I testis, spermatik kord ve skrotum içinde sınırlı olup, evre II'de

retroperitoneal ve/veya pelvik lenf nodlarının tutulumu, evre III'de ise viseral ya da uzak lenf nodu metastazı yer almaktadır. Bununla birlikte, serum tümör belirteçlerindeki yükseklik prognostik öneme sahiptir. İleri evre testis tümöründe, International Germ Cell Cancer Collaborative Group (IGCCCG)'un yaptığı risk sınıflaması kullanılmaktadır. Bu sınıflamaya göre iyi prognozlu grup nonseminomlu hastalarda primerin testis/retroperitoneal olması, akciğer dışı viseral metastaz olmaması, AFP < 1,000 ng/mL, hCG < 5,000 IU/mL ve LDH'nin üst sınırının 1,5 katının altında olması, seminomlu hastalarda akciğer dışı viseral metastaz olmaması, AFP'nin normal olması, hCG'nin ve LDH'nin ise yüksek/normal olması olarak tanımlanmıştır. Orta prognozlu grup ise nonseminomlu hastalarda primerin testis/retroperitoneal olması, akciğer dışı viseral metastaz olmaması, AFP'nin 1,000-10,000 ng/mL, hCG'nin 5,000-50,000 IU/L ve LDH'nin üst sınırının 1,5-10 kat arasında olması, seminomlu hastalarda ise akciğer dışı viseral metastaz varlığının yanında yine AFP'nin normal, hCG'nin ve LDH'nin yüksek/normal olması olarak kabul edilmiştir. Seminomlu hastalarda kötü

prognoz tanımı bulunmamakla birlikte, non-seminomlularda primer tümörün medias-tinal kaynaklı olması, akciğer dışı metastaz-ların olması veya AFP> 10,000 ng/mL, hCG> 50,000 IU/mL veya LDH'in üst sınırınının 10 ka-tından fazla olması kötü prognozu göster-mektedir (2).

Evre I seminoma, seminomların %75'ini oluş-turmaktadır. Bu evrede hastalara izlem, tek doz adjuvan kemoterapi veya radyotera-pi önerilmektedir. Tümör boyutu < 4cm ve rete testis invazyonu olmayan hastalarda re-laps riski düşük olup izlem, relaps durumun-da ise kemoterapi veya radyoterapi öneril-mektedir. Relaps yeri %97 oranında retrope-ritoneal veya iliak lenf nodlarıdır. Yakından izlem yapılamayacak hastalarda, adjuvan 1 kür carboplatin veya 20Gy paraaortik lenfa-tik alana radyoterapi verilebilir. Adjuvan ola-rak paraaortik ve/veya ipsilateral iliak nod-lara 20-24Gy radyoterapi uygulaması ile re-laps oranı % 1-3'dür. Lokal nüks oranının iz-lem ve kemoterapiye göre düşük olmasına rağmen, uzun dönem toksisitesi nedeniyle ilk sıra adjuvan radyoterapi önerilmemek-tedir (3). Bununla birlikte, geniş hasta serisi-ni içeren İsviç ve Norveç gruplarının birlik-te yaptığı bir çalışmada, evre I'de tek doz ad-juvan carboplatin kullanımında relaps ora-nının radyoterapiden yüksek olduğu belir-tilmiş, adjuvan radyoterapinin düşük relaps oranlarına rağmen ikincil kanserlerin gelişi-mine neden olması nedeniyle artık terk edil-diği belirtilmiştir (4).

Evre I seminomalı hastalarda, tek doz car-boplatin (AUC=7) ve radyoterapinin karşıla-ştırıldığı bir çalışmada, relapsız sağkalım her iki kolda da benzer bulunmuştur. Tek doz carboplatinin ilk 72 saatte yan etkileri rad-yoterapiden daha fazla olmasına rağmen, radyoterapinin yan etkileri kemoterapiden daha fazla görülmüştür. Ayrıca, ikinci primer testiküler germ hücreli tümöre radyoterapi kolunda daha sık rastlanmıştır (5). Aynı çalış-manın güncellenmiş sonuçlarına göre; 5 yıl-lık relapsız sağkalım her iki kolda benzer bu-lunmuştur. Benzer şekilde, ikincil kanserler radyoterapi kolunda daha sık görülmüş, FSH düzeyinin karşı testiste germ hücreli tümör gelişiminde güçlü bir belirleyici olduğu ileri sürülmüştür (6). Geniş hasta serisi içeren bir çalışmada, 1999-2008 yılları arasında semi-nom nedeniyle başvuran hastalar retrospek-tif olarak incelenmiştir. Bu çalışmada evre I seminomlu hastalarda ilk yıllarda radyote-rapi sıklıkla kullanılırken, giderek azaldığı, 5 yıllık sağkalım izlem kolunda %80.7, adjuvan radyoterapi kolunda %98 ve carboplatin ko-lunda %98 olduğu saptanmıştır. Hastaların %15'i 2 yıldan sonra relaps olduğu ve tüm

relapsların iyi prognostik grupta olması ne-deniyile çoğunda kür sağlandığı belirtilmiştir (7). Faz II çalışmalar, 2 doz carboplatin (AUC 7 veya 400mg/m2) uygulaması ile daha dü-şük relaps oranları (%0-3.3) elde edildiğini göstermektedir (8,9). İki doz carboplatin ve-rilmesi ile tek doz uygulanmasının veya rad-yoterapinin karşılaştırıldığı bir çalışma bu-lunmamaktadır. Sonuç olarak, evre I semino-malı hastalarda izlemin yapılamayacağı du-rumda, tek doz carboplatin uygulaması, rad-yoterapi kadar etkin, daha az akut yan etki-ye sahip bir tedavi yöntemidir. Her iki teda-vi yönteminin de avantaj ve dezavantajları-nın bulunması nedeniyle, uzun dönem izlem sonuçları elde edilinceye kadar, hasta ve ya-kınlarıyla birlikte tartışılıp tedavi planı belir-lenmelidir.

Evre I non seminomlu hastalarda, orşiektomi sonrası vasküler (lenfatik veya venöz) invaz-yonun bulunup bulunmamasına göre, relaps riski sırasıyla %40-50 ve %20'dir. Bu relaps-ların da %80'i ilk yılda oluşmaktadır. Bu ne-denle orşiektomi sonrası adjuvan kemoterapi veya retroperitoneal lenf nodu diseksiyo-nu (RPLND) önerilmektedir. Retroperitoneal lenf nodu diseksiyonu yapılan hastalarda, tümöre rastlandığı takdirde evre II gibi teda-vi edilmelidir. Tümör tespit edilmediyse, pri-mer tümörde lenfatik veya vasküler invaz-yon veya embriyonal karsinom varlığı re-laps riskini yükseltmektedir (10). Orşiektomi sonrası bir kür BEP (bleomycin, etoposide ve cisplatin) ile RPLND karşılaştırıldığı bir çalış-mada, 2 yıllık rekürrensiz sağkalım kemote-rapi kolunda %99.4 ve cerrahi kolunda %91.8 olarak bulunmuş, evre I non-seminomlu tes-tiküler karsinomda kemoterapinin üstün-lüğü gösterilmiştir (11). Bu hasta grubunda aşırı tedavileri önlemek için risk grupları bel-irlenmeye çalışılmış ve risk bazlı yaklaşım gündeme gelmiştir. Vasküler tümör invazyo-nu olan hastalarda, BEP kemoterapisi uygu-lanmış, olmayanlarda izlem ya da kemote-rapi uygulanmıştır. Vasküler tümör invazyo-nu olanların %41.7'sinde relaps gözlenirken, invazyon olmayanların %13.2'sinde relaps gözlenmiştir. Bir kür BEP tedavisinden sonra ise vasküler invazyonu olanlarda relaps ora-nı %3.2 iken, bu oran invazyon olmayanlar-da %1.3 bulunmuştur. Vasküler invazyonu olan ve olmayan hastalarda 2 kür BEP uygu-laması sonucunda da relaps görülmemiştir. Bu çalışmanın sonucunda, özellikle vasküler tümör invazyonu olan hastalarda, BEP teda-visi önerilmektedir. İnvazyon olmayan has-talarda, izlem veya adjuvan kemoterapi ha-len tartışmalıdır, yan etkileri ve tedavi yararı hasta ile tartışılmalıdır (12). Serum tümör be-lirteçleri yüksek olan evre I non-seminomalı hastalarda, rezidüel hastalık bulunduğu

kabul edilmektedir. Bu nedenle görüntüle-me yöntemleri ile değerlendirilme yapılma-lıdır. Görüntüleme yöntemlerinde herhan-gi bir lezyonu olmayan, sadece tümör belir-teçleri yüksek olan hastalarda tedavi önerisi, BEP ile tedaviye devam edilmesi veya yapılmadıysa RPLND'dur. Görüntüleme yöntem-lerinde lezyonu olan hastalarda cerrahi teda-vi ön planda düşünülmelidir. Bir çalışmada lenfovasküler invazyon, tunika vaginalis, spermatik kord, rete testis veya skrotal duvar invazyonu, tümörde embriyonal kompon-en-tin %50'den fazla olması gibi risk faktörleri değerlendirilmiş ve risk faktörlerinden birini taşıyan hastalara 2 kür BEP tedavisi uygulan-mıştır. Sonuçta risk faktörleri olan hasta gru-bunda relap oranı oldukça düşük (%0.7) bu-lunmuştur (13). Benzer olarak, izlem süresi-nin yaklaşık 10 yıl olduğu bir başka çalışma-da da, 2 kür BEP tedavisinin özellikle vasküler invazyon ve embriyonal karsinom kompo-nenti olan hastalarda kısa dönem yan etkile-rinin tolere edilebilir olduğu uzun dönemde ise hiçbir yan etkinin görülmediği bildirilmiş ve kemoterapinin risk faktörleri olan evre I non-seminomalı hastalarda güvenilir bir teda-vi yöntemi olduğu öne sürülmüştür (14).

Evre II testis tümörü, aynı zamanda, düşük vo-lümlü metastatik hastalık olarak da tanımlan-maktadır. Evre II seminomada, lenf nodu bo-yutu 5cm'in üzerinde ise bulky hastalık ola-rak kabul edilmektedir. Bulky tümör olmayan hastalarda sadece radyoterapi ile kür oranı %90-95'dir; relaps durumunda ise kemoterapi önerilmektedir (15). Standart tedavi yaklaşımı evre IIA'da 30Gy ve kemoterapi, uygulanama-yacak evre IIB'de 36Gy paraaortik ve ipsilate-ral iliak alana radyoterapidir. Relapsız sağka-lım Evre IIA (lenf nodu 1-2cm)'da %90, IIB (lenf nodu 2-5cm)'de %92'dir. Radyoterapi sonrası relapsların radyoterapi sahasının dışında olması diğer tedavi modalitelerinin kullanımı-nı da gündeme getirmiştir. Kemoterapinin radyoterapiye alternatif olduğunu gösteren bir çalışmada, ılımlı yan etkileri ile birlikte ke-moterapinin oldukça etkili olduğu bildirilmiş-tir. Bu çalışmada 5 yıllık progresyonsuz sağka-lım Evre IIA ve IIB'de sırasıyla, %100 ve %87, tüm grupta tüm sağkalım ise %95 olarak bil-dirilmiştir (16). Eş zamanlı kemoradyoterapi-nin etkinliğini araştıran bir çalışmada da, car-boplatin radyoterapiden önce uygulanmış olup, 5 yıllık relapsız sağkalım %96.9 ve tüm sağkalım %96.7 olarak bildirilmiştir. Aynı çalış-mada sadece radyoterapi alan hastalarda re-laps oranı özellikle Evre IIB'de yüksek olarak bulunmuştur (17). On yıllık bir süreyi içeren retrospektif bir çalışmada, evre II seminom-lu hastaların %75'ine kombine tedavi uygu-lanırken, %22'sine yalnızca radyoterapi uygu-lanmış, nükslerin hepsinin sadece radyoterapi

alan hastalarda saptandığı bildirilmiştir. Nüks olan tüm hastaların kurtarma tedavisi ile hastaliksız olarak yaşamlarına devam ettiği belirtilmiştir (7). Sadece radyoterapi ile tedavi edilen evre IIA hastalarında relaps oranının yüksek olması, kemoterapi alanlarda relaps görülmemesi kemoterapiye bağlı uzun dönem toksitesinin de değerlendirilerek tedavi planlamasının yapılması gerektiğini belirtmektedir (4). Sistemik kemoterapi, bulky hastalıkta, radyoterapi kontrendike olan hastalarda veya görüntüleme tetkiklerinde multipl retroperitoneal lenfadenopatileri olanlarda 3 kür BEP veya 4 kür EP(etoposide ve cisplatin) şeklinde önerilmektedir (18).

Evre IIA non-seminomlu hastalarda orşiektomi sonrası normal serum tümör belirteçleri olanlarda RPLND yapıldıysa aylık izlem yapılabilir, bu hastalarda kemoterapisiz relaps oranı %10'dur (19). RPLND sonrası lenfatik veya venöz invazyon varlığında ve embriyonal komponenti olanlarda relaps riski yüksektir. Bu durumda 2 kür BEP tedavisi uygulanmalıdır (10). Orşiektomi sonrası evre IIA (tümör belirteçleri yüksek) veya evre IIB hastalarda, tedaviye kemoterapi ile başlanmalıdır. Standart tedavi 3 kür BEP'dir. Akciğer kapasitesi düşük, amfizemli veya ağır sigara içicilerinde bleomycinin pulmoner toksitesinin yüksek olması nedeniyle tedavi 4 kür EP şeklinde planlanabilir. Tam yanıt durumunda rezidüel tümör > 1cm ise rezeksiyon yapılmalıdır. Evre II hastalarda serum tümör belirteçlerinde yükseklik devam ederse, evre III gibi tedavi edilmelidir.

Sistemik kemoterapi ile serolojik ve radyolojik tam yanıt ulaşılmış hastalarda, optimal tedavi konusu tartışmalıdır. Bazı otörler kemoterapi sonrası RPLND önerirken, bazıları izlem önermektedir. Bu konu ile ilgili yapılan bir retrospektif analizde, RPLND olmayan hastalarda 15 yıl izlem sonunda hastaların % 9'unda relaps gözlenmiş, 15 yıllık rekürrensiz sağkalım % 90, kanser spesifik sağkalım ise % 97 olarak bildirilmiştir. Risk gruplarına göre değerlendirildiğinde ise, iyi risk ve kötü-orta risk gruplarında bu oranlar sırasıyla, % 95 ve % 73'dür. Relaps oranları düşük olmasına rağmen, ileri tedavilerle kür sağlanabilir (20).

Evre IIC ve III seminomlu hastalarda, IGCCCG'ye göre iyi prognostik grupta 3 kür BEP, orta prognostik grupta 4 kür BEP önerilmektedir. Akciğer toksitesi nedeniyle bleomycin kullanılamayacaksa, iyi prognostik grupta 4 kür EP verilebilir. Orta risk grubunda ise, kür sayısı artmadan bleomycin yerine ifosfamid kullanılması önerilmektedir. Kemoterapi sonrası tam yanıt durumunda

izlem, rezidüel tümörün > 3cm olması durumunda ise, rezeksiyon önerilmektedir (21). Non-seminomlu hastalarda ise, iyi prognostik grupta 3 kür BEP veya 4 kür EP, orta ve kötü prognostik grupta ise 4 kür BEP önerilmektedir. Bleomycin kullanılamayacaksa, bleomycin yerine ifosfamid kullanılabilir (22).

İleri evre germ hücreli tümörde kemoterapi ilk kez PVB (cisplatin, vinblastin, bleomycin) kombinasyonunun kullanımı ile başlamıştır. Bu kombinasyon daha sonra BEP ile karşılaştırılmış ve yanıt oranları benzer bulunmuş, ancak PVB kolunda daha fazla nörotoksosite görülmüştür (23). Bir başka çok merkezli çalışmada da, BEP kolunda tam klinik yanıt oranı PVB'den daha fazla tespit edilmiştir (%83 vs %74). Kemik iliği süpresyonu ve pulmoner toksite her iki kolda da benzer olup, BEP kolundaki nörotoksosite daha düşük saptanmış, iki yıllık sağkalım oranı iki grupta benzer (%80) bulunmuştur. Bulky hastalık bulunanlarda, BEP ile hem tüm ve hem de hastaliksız sağkalımda anlamlı yükseklik elde edilmiştir. Bu çalışmanın sonucu olarak ileri evre germ hücreli tümörlerde 4 kür BEP standart tedavi olarak kabul edilmiştir (24).

Risk gruplarına göre 3 veya 4 kür BEP uygulanmasının nedeni, iyi risk grubunda olan ileri evre germ hücreli tümörlü hastalarda, randomize klinik bir çalışmanın sonuçlarıdır. Üç kür BEP ile 4 kür BEP uygulamasının, hastaliksız sağkalım ve tüm sağkalım oranlarının benzer, 5 yıllık izlemede %90 hastanın halen hayatta olması, iyi risk grubunda 3 kür standart hale getirmiştir (25). Bir başka çalışmada da, iyi riskli grupta 3 ve 4 kür BEP rejimleri karşılaştırılmış, 2 yıllık hastaliksız sağkalım sırasıyla %90.4 ve %89.4 bulunmuştur. Aynı çalışmada 5 ve 3 günlük BEP tedavi rejimleri karşılaştırılmış, 2 yıllık hastaliksız sağkalımların benzer olduğu ileri sürülmüştür. Toksikite değerlendirilmesinde hematolojik toksite sıklığı benzer olmakla birlikte, nöropati, pulmoner toksiste 4 kür tedavi alanlarda daha sık tespit edilmiştir. Ayrıca, 3 günlük BEP rejiminde bulantı, ototoksosite daha fazladır. Yaşam kalitesi 3 kür alanlarda daha iyiyken, 3 veya 5 günlük tedaviler arasında bir fark bulunmamıştır. Hastaların %70.8'i 3 kür kemoterapi ile tam yanıt ulaşmış, 4 kür alanlarda bu oran %73.4 olarak bulunmuştur. Gün sayısı olarak değerlendirildiğinde ise, 3 günlük rejim ile tam yanıt oranı %72.7, 5 günlük ile %71.1'dir. Sonuç olarak, 3 kür BEP ile 4 kür BEP iyi prognostik grupta eşit etkinlikte olup, 3 ve 5 günlük tedaviler arasında etkinlik farkı yoktur. Ancak yüksek toksite profili ve yaşam kalitesinde düşüklük 4 kür BEP veya 3 günlük BEP rejiminde daha sık gözlenmiştir (26).

İyi risk grubu hastalarda, 3 kür BEP ve 4 kür EP'nin karşılaştırıldığı iki randomize klinik çalışmada, EP kolunda daha çok relaps ve ölüm görülmesine rağmen, farklar istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Tam yanıt oranları BEP kolunda (%95), EP kolundan (%87) daha yüksek olmasına rağmen, progresyona kadar geçen süre ve tüm sağkalım oranları benzer olarak bildirilmiştir (27,28). Bu çalışmalarda, toksite açısından nörolojik ve dermatolojik yan etkiler BEP kolunda daha fazla görülmüş, bleomycin'in pulmoner toksitesi ve Reynaud's fenomenisi nedeniyle EP'nin iyi risk grubunda 4kür kullanılabileceği sonucuna ulaşılmıştır (29).

Cisplatinin yan etkilerinden dolayı, cisplatin yerine carboplatin kullanımının tedavi yanıtına etkisi araştırılmıştır. Carboplatin ile bulantı, kusma, nefrotoksosite, periferik nöropati ve ototoksosite daha az olmakla birlikte, BEP ve PVB rejimlerinde cisplatinin yerine carboplatin gelmesi ile sağkalım azalmaktadır. Dört kür BEP ile 4 kür BEC (bleomisin, etoposide, carboplatin AUC 5) karşılaştırılmış, BEP ile 3 yıllık tüm sağkalım BEC kombinasyonuna göre daha yüksek bulunmuş (%97 vs %90), 1 yıllık hastaliksız sağkalım oranları ise %91 ve %77 olarak tespit edilmiştir (30).

Germ hücreli tümörlerde ilk cisplatin bazlı kemoterapiden 3 ay sonra relaps gelişti ise tümörün halen platin duyarlı olduğu kabul edilir ve ikinci sıra tedavide platin içeren bir rejim seçilmelidir. Bunlar arasında en sık kullanılan rejimler VIP (etoposide, ifosfamide, cisplatin) veya TIP (paclitaxel, ifosfamide, cisplatin) ve Velp (vinblastine, ifosfamide, cisplatin) kombinasyonlarıdır. İfosfamide ve cisplatin kombinasyonuna etoposide veya vinblastine eklenmesi ile hastaların %25'inde uzun dönem tam yanıtla ulaşıldığı gösterilmiştir. Özellikle, ekstragonadal orijinli rekürren non-seminomatöz germ hücreli hastalarda, VIP rejimi ile uzun dönem hastaliksız sağkalıma ulaşılmaktadır (31). Kurtarma tedavisi olarak Velp, diğer konvansiyonel doz cisplatin bazlı tedavilerden üstün değildir. Daha önce cisplatin içeren rejimleri alan hastalarda, tam yanıt oranı Velp/VIP ile %36 bulunmuş, medyan sağkalım 18 ay olarak belirtilmiştir. Özellikle, primeri ekstragonadal olan ve daha önceki tedavilere tam yanıt alınamayan hastalarda, medyan sağkalım 12 ay olarak bildirilmiştir (32). İki randomize klinik çalışmada, kötü ve orta risk grubu hastalarda 4 kür BEP ile 4 kür VIP karşılaştırılmış, tüm sağkalım ve tedavi başarısızlığına kadar geçen süreler benzer bulunmuş, ancak VIP'de hematolojik yan etkilerin daha fazla olduğu gözlenmiştir (33,34). Bu çalışmaların sonucunda, ikinci sıra tedavide TIP, VIP ve

VeP kombinasyonlarının ileri evre germ hücreli tümörlerde, ilk sıra cisplatin bazlı kemoterapi ile uzun dönem remisyonlar yaklaşık %80 oranında elde edilmektedir. Cisplatin dirençli tümörlerde uzun dönem sağkalım %5'in altındadır. Pek çok çalışmada yüksek doz kemoterapinin etkili olmaması ve her yerde yapılabilir olmaması yeni ilaç ve kombinasyonlarının bu tümör tipinde araştırılmasına neden olmuştur. Bu ilaçlardan gemcitabinin ve oxaliplatinin tek başına ya da kombinasyonu ile ilgili pek çok çalışma bulunmaktadır. Bir nükleozid analogu olan gemcitabinin tek ajan kullanımı ile yanıt oranı yaklaşık %19'dur. Üçüncü jenerasyon platin derivativesi olan oxaliplatinin ise, cisplatin refrakter tümörlerde yaygın kullanımı testis tümörlerinde de araştırma konusu olmuştur. In vitro çalışmalarda, bu iki ajanın kombinasyonu ile aditif etki elde edilmektedir. Daha önce medyan 6 kür platin bazlı tedavi almış ve %89'unda pek çok tedavi seçeneklerinin kullanıldığı hastalarda GO (gemcitabine ve oxaliplatin) tedavisinin yanıt oranı %46 olarak bildirilmiştir. Bu çalışmada tedaviye yanıt verenlerde medyan sağkalım 13 ay, vermeyenlerde 6 ay olarak bulunmuştur. Toksikite profili kabul edilebilir olarak yorumlanmış ve GO tedavisinin relaps veya refrakter çok sıra tedavi almış hastalarda bile antitümör etkinliğe sahip olduğu ileri sürülmüştür. Sonuç olarak, platin dirençli, daha önce yüksek doz kemoterapi almış hastalarda bile GO tedavisi artık standart hale gelmektedir (35-38). Bir diğer çalışma GO kombinasyonuna paclitaxelin ilave edilmesi ile oluşturulan GOP rejiminin değerlendirildiği çalışmadır. Bu çalışmaya alınan hastaların %78'ine daha önce yüksek doz kemoterapi ve periferik kök hücre transplantasyonu yapılmıştır. Bu üçlü kombinasyon ile yanıt oranı %51 olarak bulunmuştur. Tam yanıt oranı %5, tümör belirteci negatifliği %34 ve tümör belirteci pozitif olmasına rağmen en iyi yanıt oranı %12'dir. Medyan progresyonsuz sağkalım 3 ay, tüm sağkalım ise 6 aydır (38). Son iki faz II çalışmanın birlikte değerlendirildiği bir çalışmada, uzun dönem izlem sonuçları verilmiştir. Bu çalışmada 19.ayda toplam 76 hastanın 29'u hala hayatta olup, bunların %11'i 2 yıldan uzun hastaliksiz olarak yaşamıştır. Ayrıca, kemoterapi sonrası cerrahi uygulanan hastaların tüm sağkalımı 33 ay olarak bildirilmiştir. Sonuç olarak, GO(P) rejimi ile cisplatin refrakter veya multipl relaps olan germ hücreli tümörlü hastalarda uzun dönem sağkalım %10-15 oranında sağlanmaktadır(39).

Pek çok faz II çalışmada gemcitabine, paclitaxel, irinotecan ve platin deriveleri relaps ve refrakter germ hücreli tümörlerde kullanılmıştır (40). Tek ajan paclitaxel ve gemcitabine kemoterapileri ile yanıt oranları %11-26

ve %18-20 arasında değişmektedir. Yüksek doz kemoterapi uygulamasından sonra relaps olan hastalarda üçüncü veya dördüncü sıra tedavi olarak paclitaxel ve gemcitabine kombinasyonu uygulanmış, %31 yanıt oranına ulaşılmıştır. Tedaviye bağlı ölüm saptanmamış, ılımlı toksisite gelişmiştir (41). Bunun dışında, oxaliplatinin irinotecan ile kombinasyonu sonucu, yanıt oranı %40 olmasına rağmen, ekstragonal mediastinal germ hücreli tümörü olan hastalarda yanıt görülmediği bildirilmiştir. Nötropeni, diare ve bulantı-kusma ise en sık görülen yan etkilerdir (42). Oxaliplatin ve irinotecan kombinasyonuna paclitaxel eklendiğinde, yanıt oranı %71 ve uzun dönem progresyonsuz sağkalım %32 olarak bildirilmiştir. Üçlü kombinasyonlarda yanıt oranı ile birlikte toksisitenin de arttığı unutulmamalıdır. (43). Üçlü kombinasyon rejimlerinden paclitaxel, cisplatin ve gemcitabine (TPG) potansiyel sinerjistik etkisi daha önceden yoğun tedavi almış germ hücreli tümörlü hastalarda gösterilmiştir. Bu kombinasyonun 80-90 aylara varan uzun sağkalım bildirimleri çalışmaları bu yöne yöneltmiştir. Parsiyel remisyon oranı %36 olup, hastaların %18'inde 80-99 aylara varan sağkalım bildirilmiştir. Medyan sağkalım süresi 13.5 ay ve toksisite profilinin kabul edilebilir olması bu üçlü kombinasyonu germ hücreli tümörlerde 2. ve 3. sıra kemoterapi olarak standart hale getirebilir (44).

Metastatik germ hücreli tümörlü hastalarda paclitaxel, ifosfamide ve cisplatin (TIP) tedavisinin 2.sıra tedavi olarak uygulandığı bir çalışmada, medyan izlem süresi 69 ay olan hastalarda tam yanıt oranı %70 ve 2 yıllık hastaliksiz ve tüm sağkalım sırasıyla %65 ve %78 olarak bildirilmiştir. Bununla birlikte, 4 kür TIP tedavisi ile tam yanıt durumunun uzun süre devam edebiliyor olması, tedavi rejiminin 2. sıra tedavide uygulanabilirliğini gündeme getirmiştir (45). Bir başka üçlü kombinasyon nedaplatin, gemcitabine ve paclitaxel kombinasyonudur. Küçük bir hasta grubunu içeren bu çalışmada yanıt oranı %47 olarak bildirilmiştir. Daha önce yoğun tedavi almış olan hastaların %53.8'inde tedavi öncesi yüksek olan tümör belirteçleri normale dönmüştür. En sık görülen yan etkiler trombositopeni ve anemidir (46).

Primer gonadal tümörü olanlarda, ilk sıra kemoterapiye tam yanıt veya kısmi yanıt elde ettikten sonra yanıtın 6 ay devam etmesi durumunda, konvansiyonel doz kemoterapi ile kür şansı %60'a ulaşılabilir. Konvansiyonel kemoterapi ile iyi prognozlu grupta uzun dönem remisyonlar %15-40 oranında sağlanmaktadır. Bu grupta yüksek doz kemoterapinin yararı gösterilememiştir. Buna karşın,

yüksek doz kemoterapi ile ilk sıra kemoterapiye yanıt alınamayan hastalarda, tam yanıt oranının %30-60 arasında olduğu bildirilmiştir. Primer mediastinal germ hücreli tümörlerde, tanı anında metastazı olan hastalarda veya konvansiyonel kemoterapiye direnç gösteren hastalarda yüksek doz kemoterapi ve kök hücre desteği gibi daha agresif tedaviler araştırılmaktadır (1, 3, 47).

Kötü prognozlu grupta ilk sıra BEP rejimine üstün olabilecek agresif tedavi rejimleri araştırılmış, ancak hiçbir BEP'den daha etkin bulunamamıştır. Dört kür BEP ile 2 kür BEP sonrası yüksek doz cyclophosphamide, etoposide ve carboplatin uygulamasının karşılaştırıldığı bir çalışmada, yüksek doz tedavide toksisite daha fazla, ancak sağkalımlar arasında fark bulunamamıştır (48). Yüksek doz kemoterapi ve kök hücre desteği ile ilgili yapılan çalışmalardan birinde, TI-CE rejimi (paclitaxel, ifosfamide, carboplatin ve etoposide) kullanılmıştır. Olumsuz prognostik faktörlere sahip olan konvansiyonel kemoterapiye yanıt alınmamış hastalarda, TI-CE ile %50 tam, %8 parsiyel yanıt alınmış, 5 yıllık hastaliksiz sağkalım 47%, tüm sağkalım %50 olarak bildirilmiştir. İki yıl sonrası hiç relaps görülmemesi, mediastinal non-seminamatoz hastalıkta da bile hastaliksiz dönemin devam etmesi, TI-CE'nin etkin bir tedavi seçeneği olduğunu göstermektedir. Ciddi derecede nötropeni, trombositopeni ve anemi tedavinin beklenen komplikasyonlarından. Bu yan etkilerin dışında mukozit, bulantı, kusma, dehidratasyon, periferik nöropati görülebilir. Nadir de olsa, yüksek doz kemoterapi uygulamasından bir süre sonra akut lösemi bildirilmiştir (49,50). Bir çalışmada, multipl relapsı olan hastalarda ikinci sıra kurtarma tedavisi olarak yüksek doz kemoterapi uygulanmış, yanıt oranı %55 ve 5 yıllık tüm sağkalım %17 olarak bildirilmiştir. Hastaların yaklaşık %20'si 4. yılın sonunda halen hastaliksiz olduğu tespit edilmiştir. Sonuç olarak, ikinci sıra kurtarma tedavisi olarak kullanılan yüksek doz kemoterapi ile uzun süren remisyonlar elde edilmesine rağmen, halen uzun dönem sağkalımları düşüktür (51). Olumlu prognostik özellikleri taşıyan hastalarda, yüksek doz kemoterapi ilk sıra kurtarma tedavisi olarak önerilmemektedir. Kötü prognozlu grupta ise, doz yoğun veya yüksek doz kemoterapi etkinliğini araştırılan çalışmaların konvansiyonel tedavilere üstünlük göstermemesi, mortalite oranının yüksek olması ve uzun dönem yan etkilerinin henüz bildirilmemesi nedeniyle henüz standart kabul edilmemektedir.

Her tümör tipinde olduğu gibi hedefe yönelik tedaviler, germ hücreli tümörlerde de araştırılmıştır. Seminomların pek çoğunda

c-kit aşırı ekspresyonu görülmesine rağmen, imatinib tedavisi ile ilgili bildirilen hiçbir başarılı çalışma bulunmamaktadır (52,53). Germ hücreli tümörlerden Leydig hücreli tümörler nadiren metastaza yol açsa da, konvansiyonel kemoterapiye oldukça dirençli tümörlerdir. Özellikle bu tür tümörlerde PDGF ve c-kit ekspresyonlarının olması, imatinib kullanımını gündeme getirebilir (54). Meme kanserinde tedavide çıkarılmış olan trastuzumabın hedef aldığı HER2/neu, germ hücreli tümörlerde de araştırılmıştır. Her2/neu aşırı ekspresyonu germ hücreli tümörlerde primer mediastinal hastalıkta %35, tümünde ise immünohistokimyasal olarak %22.9'unda pozitif olup, ancak %4.1'inde FISH pozitif bulunmuştur. Her2'ye yönelik kullanılan tedaviler ile germ hücreli tümörlerde yanıtın görülmemesi, FISH pozitif oranın düşük olmasından veya reseptör düzeyindeki farklılıklar nedeniyle olmuş olabilir (55).

Germ hücreli tümörlerin metastatik sürecinde önemli bir yere sahip olan VEGF (Vascular endothelial growth factor)'ün aşırı ekspresyonu bu molekülü inhibe eden ajanların kullanımını da gündeme getirmiştir. Sunitinib, VEGF reseptörünün oral inhibitörüdür. Sunitinib'in faz II çalışmasında, sadece tümör belirteçlerinde bir stabilizasyon sağlanmış, ancak objektif bir yanıt bildirilmemiştir (56). Hedefe yönelik tedavilerin henüz araştırıldığı germ hücreli tümörlerde, etkin bir tedavi yöntemi bulunamamıştır. Bunun nedeni tümör biyolojisinin diğer solid tümörlerden farklı olması, hedefe yönelik kullanılan ajanın solid tümörlerden farklı bir doz ve aralıkta kullanılması gerektiği olabilir. Çalışmalardan henüz elde edilen başarısız sonuçlar, germ hücreli tümörlerde farklı hedeflerin olabileceğini ve bu konuda elde edilecek olumlu sonuçlar için uzun bir sürenin gerektiğini düşündürmektedir.

İleri evre germ hücreli tümörlerde tedavi sırasında cerrahinin önemi giderek artmaktadır. Kemoterapi ile tam yanıt elde edilmemiş hastalarda, rezidüel kitlenin cerrahi rezeksiyonu 3-4 kürün bitiminden hemen sonra veya tümör belirteçlerinin normal değerlere inince yapılmalıdır (57). Primer

Özetle, testisin germ hücreli tümörlerinde seminomada önerilen yaklaşım (ESMO (21,22) ve NCCN (1) kılavuzları);

Evre I: İzlem veya Adjuvan carboplatin (1-2 kür) veya Radyoterapi

Evre IIA: Radyoterapi veya 3 kür BEP(4 kür EP)

Evre IIB: Radyoterapi veya 3 kür BEP(4 kür EP)

Evre IIC ve III: İyi risk grubu: 3 kür BEP(4 kür EP)

Orta risk grubu: 4 kür BEP (5 günlük) veya 4 kür VIP/PEI

Evre IIB, IIC ve III'de kemoterapi sonrası;

Rezidüel tümör \leq 3cm ise İzlem

Rezidüel tümör $>$ 3cm ise PET negatif ise izlem

PET pozitif ise RPLND veya 2.sıra kemoterapi

Testisin germ hücreli tümörlerinde non-seminomada önerilen yaklaşım (ESMO (21,22) ve NCCN (1) kılavuzları);

Evre IA: Vasküler invazyon yok ise İzlem veya 2 kür BEP veya RPLND

Evre IB: Adjuvan 2 kür BEP veya izlem veya RPLND

Evre IIA tümör belirteci yüksek: 3 kür BEP(4 kür EP)

Tümör belirteci negatif: izlem veya RPLND veya 3 kür BEP (4 kür EP)

RPLND sonrasında Patolojik Evre I:İzlem

Patolojik Evre II: 2 kür BEP (EP)

Evre IIB: 3 kür BEP(4 kür EP)

Evre IIC ve III: İyi risk grubu: 3 kür BEP(3 veya 5günlük) veya 4 kür EP

Orta-kötü risk grubu: 4 kür BEP (5günlük) veya 4 kür VIP/PEI

Evre IIB, IIC ve III'de kemoterapi sonrası;

Tümör belirteci negatif ve rezidüel kitle \geq 1cm: izlem veya RPLND

Tümör belirteci negatif ve rezidüel kitle $<$ 1cm: izlem veya RPLND

RPLND sonrasında pN0:İzlem

pN1:İzlem veya 2 kür BEP(EP)

pN2: 2 kür BEP (EP)

pN3:4 kür EP (3kür BEP)

Rezidüel kitle varsa veya progresyon varsa: rezeksiyon

Patoloji: Teratom ise izlem

Seminom, embriyonel karsinom v.b ise 2 kür EP (TIP,VIP...)

veya kurtarma tedavi sürecinde, kemoterapiden sonra tümör belirteçlerinde düşme veya görüntüleme yöntemlerinde tümörde küçülme saptandığı zaman kemoterapi tamamlanmalıdır. Tümör belirteci azalmasına rağmen, görüntüleme yöntemlerinde tümör boyutunda artma olması cerrahi gündeme getirebilir. Rezeksiyon sonrası elde edilen patoloji sonucuna göre; %10 oranında canlı germ hücreli kansere, %45'inde teratoma ve %45'inde canlı

olmayan tümör hücrelerine rastlanmaktadır (58). Patoloji sonucunda nekroz ve/veya immatür teratom durumunda ilave tedaviye gerek bulunmamaktadır. Tam rezeksiyon yapılmadıysa, 2 kür daha kemoterapi uygulanmalıdır. Tam rezeksiyon durumunda ise patoloji spesmeninde $<$ %10 canlı hücre varsa, kemoterapiye devam etmeye gerek bulunmamaktadır. Canlı hücre bulunması durumunda da ikinci veya üçüncü sıra kemoterapi uygulanmalıdır (3).

Kaynaklar

1. NCCN Clinical practice guidelines in Oncology Testicular Cancer version 2.2011. http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/testicular.pdf).
2. International Germ Cell Consensus Classification: a prognostic factor-based staging system for metastatic germ cell cancers. International Germ Cell Cancer Collaborative Group. *J Clin Oncol* 1997;15 (2): 594-603.
3. Albers P, Albrecht W, Algaba F, et al. EAU Guidelines on Testicular Cancer:2011 Update. *Eur Urol* 2011;60:304-319.
4. Tandstad T, Smaaland R, Solberg A, et al. Management of seminomatous testicular cancer: A binational prospective population-based study from the Swedish Norwegian Testicular Cancer Study Group. *J Clin Oncol* 2011; 29(6): 719-725.
5. 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.
6. Oliver RTD, Mead GM, Rustin GJS, et al. 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* 2011; 29: 957-962.
7. Kollmannsberger C, Tydesley S, Moore C, et al. Evaluation in management of testicular seminoma: population-based outcomes with selective utilization of active therapies. *Ann Oncol* 2011; 22: 808-814.
8. Aparicio J, Garcia del Muro X, Maroto P, et al.: 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;14 (6): 867-72.
9. Aparicio J, Germà JR, Garcia del Muro X, et al.: Risk-adapted management for patients with clinical stage I seminoma: the Second Spanish Germ Cell Cancer Cooperative Group study. *J Clin Oncol* 2005; 23(34): 8717-8723.
10. Hermans BP, Sweeney CJ, Foster RS, et al.: Risk of systemic metastases in clinical stage I non-seminoma germ cell testis tumor managed by retroperitoneal lymph node dissection. *J Urol* 2000;163(6):1721-1724.
11. Albers P, Siener R, Krege S, et al. Randomized Phase III Trial Comparing Retroperitoneal Lymph Node Dissection With One Course of Bleomycin and Etoposide Plus Cisplatin Chemotherapy in the Adjuvant Treatment of Clinical Stage I Non-seminomatous Testicular Germ Cell Tumors: AUO Trial AH 01/94 by the German Testicular Cancer Study Group. *J Clin Oncol* 2008; 26:2966-2972.
12. Tandstad T, Dahl O, Cohn-Cedermark G, et al. Risk-Adapted Treatment in Clinical Stage I Nonseminomatous Germ Cell Testicular Cancer: The SWENOTECA Management Program. *J Clin Oncol* 2009;27:2122-2128.
13. Bamias A, Aravantinos G, Kastriotis I, et al. Report of the long-term efficacy of two cycles of adjuvant bleomycin/etoposide/cisplatin in patients with stage I testicular nonseminomatous germ-cell tumors (NSGCT): A risk adapted protocol of the Hellenic Cooperative Oncology Group. *Urologic Oncology: Seminars and Original Investigations* 2011; 29: 189-193.
14. Chevreau C, Mazerolles C, Soulie M, et al. Long-Term Efficacy of Two Cycles of BEP Regimen in High-Risk Stage I Nonseminomatous Testicular Germ Cell Tumors with Embryonal Carcinoma and/or Vascular Invasion. *Eur Urol* 2004;46:209-215.
15. 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;21:1101-1106.
16. Garcia-del-Muro X, Maroto P, Guma J, et al. Chemotherapy As an Alternative to Radiotherapy in the Treatment of Stage IIA and IIB Testicular Seminoma: A Spanish Germ Cell Cancer Group Study. *J Clin Oncol* 2008;26:5416-5421.
17. Patterson H, Norman AR, Mitrac SS, et al. Combination carboplatin and radiotherapy in the management of stage II testicular seminoma: comparison with radiotherapy treatment alone. *Radiother Oncol* 2001;59: 5-11.
18. Gholam D, Fizazi K, Terrier-Lacombe MJ, et al. Advanced seminoma treatment results and prognostic factors for survival after first-line, cisplatin-based chemotherapy and for patients with recurrent disease: a single-institution experience in 145 patients. *Cancer* 2003; 98:745-752.
19. Stephenson AJ, Bosl GJ, Motzer RJ, et al. Retroperitoneal lymph node dissection for nonseminomatous germ cell testicular cancer: impact of patient selection factors on outcome. *J Clin Oncol* 2005;23: 2781-2988.
20. Ehrlich Y, Brames MJ, Beck SDW, et al. Long-Term Follow-Up of Cisplatin Combination Chemotherapy in Patients With Disseminated Nonseminomatous Germ Cell Tumors: Is a Postchemotherapy Retroperitoneal Lymph Node Dissection Needed After Complete Remission? *J Clin Oncol* 2009;28:531-536.
21. Schmolli HJ, Jordan K, Huddart R, et al. Testicular seminoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2010;21(sup5):v140-146.
22. Schmolli HJ, Jordan K, Huddart R, et al. Testicular non-seminoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2010;21(sup5):v147-154.
23. Bosl GJ, Geller NL, Bajorin D et al. A randomized trial of etoposide+cisplatin versus vinblastine+bleomycin+cisplatin+cy clophosphamide+dactinomycin in patients with good-prognosis germ cell tumors. *J Clin Oncol* 1988;16: 1231-1238.
24. Williams SD, Birch R, Einhorn LH, et al. Treatment of disseminated germ-cell tumors with cisplatin, bleomycin, and either vinblastine or etoposide. *N Engl J Med* 1987; 316:1435-1440.
25. Einhorn LH, Williams SD, Loehrer PJ, et al. Evaluation of optimal duration of chemotherapy in favorable-prognosis disseminated germ cell tumors: a Southeastern Cancer Study Group protocol. *J Clin Oncol* 1989; 7:387-391.
26. de Wit Ronald, Roberts JT, Wilkinson PM, et al. Equivalence of Three or Four Cycles of Bleomycin, Etoposide, and Cisplatin Chemotherapy and of a 3- or 5-Day Schedule in Good-Prognosis Germ Cell Cancer: A Randomized Study of the European Organization for Research and Treatment of Cancer Genitourinary Tract Cancer Cooperative Group and the Medical Research Council. *J Clin Oncol* 2001;19:1629-1640.
27. Loehrer PJ Sr, Johnson D, Elson P, et al. Importance of bleomycin in favorable-prognosis disseminated germ cell tumors: an Eastern Cooperative Oncology Group trial. *J Clin Oncol* 1995; 13:470-476.
28. Culine S, Kerbrat P, Kramar A, et al. Refining the optimal chemotherapy regimen for good-risk metastatic nonseminomatous germ-cell tumors: a randomized trial of the Genito-Urinary Group of the French Federation of Cancer Centers (GETUG T93BP). *Ann Oncol* 2007; 18:917-924.
29. Feldman DR, Motzer RJ. Good-risk-advanced germ cell tumors: historical perspective and current standards of care. *World J Urol* 2009;27:463-470.
30. Horwich A, Sleijfer DT, Fossà SD, et al. Randomized trial of bleomycin, etoposide, and cisplatin compared with bleomycin, etoposide, and carboplatin in good-prognosis metastatic nonseminomatous germ cell cancer: a Multiinstitutional Medical Research Council/European Organization for Research and Treatment of Cancer Trial. *J Clin Oncol* 1997; 15:1844-18
31. Loehrer PJ Sr, Gonin R, Nichols CR, et al.: Vinblastine plus ifosfamide plus cisplatin as initial salvage therapy in recurrent germ cell tumor. *J Clin Oncol* 1998;16:2500-2504.
32. McCaffrey JA, Mazumdar M, Bajorin DF et al. Ifosfamide- and cisplatin containing chemotherapy as first-line salvage therapy in germ cell tumors: Response and survival. *J Clin Oncol* 1997;15:2559-2563.
33. Nichols CR, Catalano PJ, Crawford ED, et al.: Randomized comparison of cisplatin and etoposide and either bleomycin or ifosfamide in treatment of advanced disseminated germ cell tumors: an Eastern Cooperative Oncology Group, Southwest Oncology Group, and Cancer and Leukemia Group B Study. *J Clin Oncol* 1998;16:1287-1293.
34. Hinton S, Catalano PJ, Einhorn LH, et al.: Cisplatin, etoposide and either bleomycin or ifosfamide in the treatment of disseminated germ cell tumors: final analysis of an intergroup trial. *Cancer* 2003;97: 1869-1875.
35. Kollmannsberger C, Beyer J, Liersch R, et al. Combination Chemotherapy With Gemcitabine Plus Oxaliplatin in Patients With Intensively Pretreated or Refractory Germ Cell Cancer: A Study of the German Testicular Cancer Study Group. *J Clin Oncol* 2004;22:108-114.
36. Pectasides D, Pectasides M, Farmakis D, et al. Gemcitabine and oxaliplatin (GEMOX) in patients with cisplatin-refractory germ cell tumors: a phase II study. *Ann Oncol* 2004;15:493-497.
37. De Giorgi U, Rosti G, Aieta M, et al. Phase II Study of Oxaliplatin and Gemcitabine Salvage Chemotherapy in Patients with Cisplatin-Refractory Nonseminomatous Germ Cell Tumor. *Eur Urol* 2006; 50: 1032-1039.
38. Bokemeyer C, Oechsle K, Honecker F, et al. Combination chemotherapy with gemcitabine, oxaliplatin, and paclitaxel in patients with cisplatin refractory or multiply relapsed germ-cell tumors: a study of the German Testicular Cancer Study Group. *Ann Oncol* 2008;19: 448-453.
39. Oechsle K, Kollmannsberger C, Honecker F, et al. Long-Term Survival After Treatment with Gemcitabine and Oxaliplatin With and Without Paclitaxel Plus Secondary Surgery in Patients with Cisplatin-Refractory and/or Multiply Relapsed Germ Cell Tumors. *Eur Urol* 2011 (article in press).
40. Hinton S, Catalano P, Einhorn LH, et al. Phase II trial of paclitaxel and gemcitabine in refractory germ cell tumors. *J Clin Oncol* 2001; 20:1859-1863.
41. Einhorn LH, Brames MJ, Juliar B, et al. Phase II study of paclitaxel plus gemcitabine salvage chemotherapy for germ cell tumors after progression following high-dose chemotherapy with tandem transplant. *J Clin Oncol* 2007;25:513-516.

42. Pectasides D, Pectasides M, Farmakis D, et al. Oxaliplatin and irinotecan plus granulocyte-colony stimulating factor as third-line treatment in relapsed or cisplatin-refractory germ-cell tumor patients: a phase II study. *Eur Urol* 2004;46:216–221.
43. Shamash J, Powles T, Mutsvangwa K et al. A phase II study using a topoisomerase I-based approach in patients with multiply relapsed germ-cell tumours. *Ann Oncol* 2007; 18: 925–930.
44. Nicolai N, Necchi A, Gianni L, et al. Long-term results of a combination of paclitaxel, cisplatin and gemcitabine for salvage therapy in male germ-cell tumours. *BJU Int* 2009;104:340–346.
45. 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;23:6549–6555.
46. Shiraishi T, Nakamura T, Mikami K, et al. Salvage chemotherapy with paclitaxel and gemcitabine plus nedaplatin (TGN) as part of multidisciplinary therapy in patients with heavily pretreated cisplatin-refractory germ cell tumors. *Int J Clin Oncol* 2009;14: 436–441.
47. Nakamura T, Miki T. Recent strategy for the management of advanced testicular cancer. *Int J Urol* 2010;17:148–157.
48. 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: 247–256.
49. Feldman DR, Sheinfeld J, Bajorin DF, et al. TI-CE High-Dose Chemotherapy for Patients With Previously Treated Germ Cell Tumors: Results and Prognostic Factor Analysis. *J Clin Oncol* 2010;28:1706–1713.
50. Einhorn LH, Williams SD, Chamness A, et al. High-Dose Chemotherapy and Stem-Cell Rescue for Metastatic Germ-Cell Tumors. *N Engl J Med* 2007; 340–348.
51. Lorch A, Neubauer A, Hackenthal M, et al. High-dose chemotherapy (HDCT) as second-salvage treatment in patients with multiple relapsed or refractory germ-cell tumors. *Ann Oncol* 2010; 21: 820–825.
52. Kemmer K, Corless CL, Fletcher JA, et al. KIT mutations are common in testicular seminomas. *Am J Pathol* 2004; 164: 305–313.
53. Einhorn LH, Brames MJ, Heinrich MC, et al. Phase II study of imatinib mesylate in chemotherapy refractory germ cell tumors expressing KIT. *Am J Clin Oncol* 2006; 29:12–13.
54. Basciani S, Brama M, Mariani S, et al. Imatinib mesylate inhibits Leydig cell tumor growth: evidence for in vitro and in vivo activity. *Cancer Res* 2005; 65:1897– 1903.
55. Soule S, Baldrige L, Kirkpatrick K, et al. HER-2/neu expression in germ cell tumours. *J Clin Pathol* 2002;55:656–658.
56. Feldman DR, Turkula S, Ginsberg MS, et al. Phase II trial of sunitinib in patients with relapsed or refractory germ cell tumors. *Invest New Drugs* 2010; 28:523–528.
57. Fizazi K, Oldenburg J, Dunant A, et al. Assessing prognosis and optimizing treatment in patients with postchemotherapy viable nonseminomatous germ-cell tumors (NSGCT): results of the sCR2 international study. *Ann Oncol* 2008;19: 259–264.
58. Vergouwe Y, Steyerberg EW, Foster RS, et al. Predicting retroperitoneal histology in postchemotherapy testicular germ cell cancer: a model update and multicentre validation with more than 1000 patients. *Eur Urol* 2007;51: 424–432.