

Testis tümörlü hastalarda geç dönem ikincil kanserler

Dr. Hasan Soydan , Dr. Kadir Baykal
GATA Haydarpaşa Eğitim Hastanesi Üroloji Kliniği, İstanbul

ÖZET

Testis tümörlü hastalarda radyoterapi ve kemoterapi sonrasında ikincil tümörler görülebilmektedir. Lösemi ve bazı solid tümörlerde (malign mezotelyoma, akciğer kanseri, özefagus, mide, pankreas, böbrek, mesane, bağıdokususu) artış olduğu saptanmıştır. İkincil lösemilerin prognozu birincil lösemilere göre daha kötüdür. Risk kullanılan radyoterapi dozu, alanı ve kümülatif kemoterapötik dozu ile ilişkilidir. Güncel RT ve KT tekniklerinin risk ve yararları dengelendiği zaman, sağkalım bakımından elde edilen kazanç oluşabilecek ikincil tümör riskinden çok daha fazla olmaktadır.

ABSTRACT

There are occasions of secondary tumors after radiotherapy and chemotherapy in patients with testis cancer. It was observed that incidence of leukemia and some solid tumors (malign mesothelioma, lung cancer, esophagus, gastric, pancreas, renal, bladder, connective tissue) is increased. Prognosis of secondary leukemia is worse than that of primary leukemia. Risk is associated related with the area and dose of radiotherapy and cumulative dose of chemotherapy. On the other hand, survival improvement with modern radiotherapy and chemotherapy methods is a good trade-off against the risk of secondary tumor risk.

Testis tümörleri erkeklerde görülen kanserlerin %1-2'sini oluşturmakla beraber, 45 yaş altındaki erkeklerde en sık görülen kanserlerdir (1,2). Nedeni belli olmamakla beraber, dünya genelinde testis tümörü insidansı artmaktadır (3,4). Her yıl, yaklaşık 8000 yeni vaka saptanmakta ve testis tümörü nedeni ile 400 ölüm olmaktadır (5).

Testis tümörlerinin çoğu germ hücre kökenli olup, seminom ve seminom dışı olmak üzere 2 histolojik alt grupta sınıflandırılır. Son 25 yılda testis tümörü tedavisindeki değişikliklerle, 5 yıllık sağkalım oranları, histolojik tipten bağımsız olarak %90'lara ulaşmıştır (6,7,8). 1970'lerin ortalarından itibaren platin temelli tedavilerin kullanılmaya başlaması ile birçok hasta özellikle nonseminomatöz grupta, radyoterapi (RT)'den ziyade retroperitoneal lenf nodu diseksiyonu (RPLND) ve kemoterapi (KT) ile tedavi edilmeye başlanmıştır. Subdiyafragmatik RT seminoma için standart tedavi olarak kullanılmaya devam etmiş, ancak uygulanan doz miktar ve alanlarında azalma olmuştur (9,10,11).

Tedavide elde edilen başarı, uzun yaşam beklentisi olan bu genç popülasyonda tedavinin uzun dönem komplikasyonlarını önemli hale getirmektedir. Testis tümörlü hastalarda RT ve KT kullanımına bağlı hayatı tehdit eden ikincil malign tümörler genel popülasyondan daha fazla görülmektedir (12,13,14,15,16,17). 35 yaşında seminom tanısıyla RT almış hastaların yaklaşık 1/3'ünde 40 yıl sonra ikincil tümör gelişeceği tahmin edilmektedir (18).

İkincil tümörler radyoterapi veya kemoterapi sonrası gelişen tümörlerdir. Tedavi edilen ilk tümör ile ilişkileri olmayıp, birincil tümör tedavisinden aylar, yıllar sonra ortaya çıkabilirler. Birincil tümörün tedavisinde kullanılan kemoterapötikler, hücre bölünmesini bozarak kanser hücrelerini etkisiz hale getirirken, normal hücreleri de etkileyebilirler. Testis tümörlü hastalarda RT ve KT kullanımına bağlı ikincil lösemi oluşuma neden olan faktörlerin saptanması, yüksek mortaliteye

sahip olması nedeni ile önemlidir (19). İkincil tümörler aynı bölgede oluşan primer tümörlerden farklı özelliklere sahiptir. Ayrıca daha önce testis tümörü nedeni ile aldıkları tedaviler, uygulanacak yeni tedavileri kısıtlayabilir ve sağkalımı azaltabilir (20,21). Örneğin, daha önce uygulamış RT'nin neden olduğu fibrozis, uygulanabilecek cerrahi işlemleri kısıtlayabilir ve muhtemel bir RT'nin dozunun azaltılmasını gerektirebilir (22). Ek olarak, daha önce alınan tedavinin oluşturduğu karsinogenezis mekanizmaları (genomik instabilite gibi), ikincil tümörün tedaviye vereceği cevabı kötü yönde etkileyebilir (23).

Travis ve ark. 1943-2001 tarihleri arasında testis tümörü nedeni ile tedavi edilen hastalardaki ikincil kanser riskini araştırdıkları çalışmalarında, lösemi ve bazı solid tümörlerde (malign mezotelyoma, akciğer kanseri, tiroit, özefagus, mide, pankreas, kolon, rektum, böbrek, mesane, bağıdokususu) artış olduğunu saptamışlardır (18). Yine aynı çalışmada 1975'ten sonra tedavi edilen nonseminomatöz testis tümörlü hastaların, daha erken dönemlerde tedavi edilenlere göre daha düşük ikincil solid tümör riski taşıdıkları bulunmuştur. Ancak risk seminomlu hastalar için hala yüksektir. Bu durum nonseminom grubundaki hastalarda azalan RT kullanımına ve seminom grubunda devam eden yüksek oranda RT kullanımına bağlanabilir. Amerikan Ulusal Kanser Enstitüsünün, yakın zamanlı (1973-2000) vakaların değerlendirildiği yazısında, ikincil kanserler için seminomlarda yüksek risk bulunurken (RR 1,33), nonseminomlarda (RR 1,14) bulunmamıştır (24).

Lösemi

Testis tümörü nedeniyle yapılan radyoterapi ve kemoterapiden sonra artmış lösemi riski vardır. Radyasyon uygulaması ile AML, KML, ALL riski artmaktadır. Radyoterapinin neden olduğu lösemi riski, aktif

“Kemoterapi sonrası lösemi riski tedavi sonrası 1-2 yılda artmaya başlar, 5-10 yılda tepe noktasına ulaşır ve daha sonra azalır. Genellikle tedaviye dirençlidir ve sağkalım kötüdür.”

kemik iliğine uygulanan doz, doz aralığı, toplam radyasyon dozu ile ilişkilidir (25). Lösemi riski düşük doz uygulamalarında yüksek doz uygulamalarından daha fazladır. Çünkü yüksek doz uygulamasında hücreler ölmektedir. Gerçekten de servikal kanserlerde olduğu gibi, sınırlı kemik iliği alanına yapılan yüksek doz uygulamalarında çok az ya da hiç lösemi gözlenmezken, tüm vücutlarına düşük dozda radyasyona maruz kalan atom bombası mağdurlarında daha fazla lösemi saptanmıştır (26). Benzer şekilde non- Hodgkin lenfomada kullanılan tüm vücut düşük doz RT'den sonrada artmış lösemi riski olduğu bulunmuştur.

8 kanser merkezinin ikincil tümör riskinin değerlendirildiği 18000 vakalık çalışmasında 36 lösemi vakası saptanmıştır (27). Ortalama ortaya çıkış zamanı 6,8 yıl olup, vakaların %25'inde tedaviden 10 yıl sonra saptanmıştır. Ortalama sağkalım 8,4 (0,1-103) ay olup, birincil lösemilerinkinden kısadır. Ayrıca lösemi gelişen vakaların çoğu düşük evreli testis tümörü olup, %83'ü evre 1-2 vakalardır. 36 ikincil lösemi vakasının aldığı tedaviler değerlendirildiğinde; 4'ünün hiçbir ek tedavi almadığı, 22'sinin sadece RT, 8'inin sadece alkilleyici ajan içeren KT, 2'sinin hem RT hem de KT aldığı görülmüştür.

Aktif kemik iliğine uygulanan doz arttıkça risk de artmaktadır (27). Abdominal ve pelvik bölgeye sınırlı, aktif kemik iliği dozu ortalama 10,9 Gy ve toplam tedavi dozu 32,7 Gy olanlarda kontrol grubuna göre löseminin 2,9 kat daha fazla görülmüştür, ancak fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (27). Ancak hastalar ek olarak göğüs kafesine de RT aldıklarında, aktif kemik iliği dozu 19,5 Gy'e yükselmektedir ve lösemi riski 11 kat artmıştır. Kemik iliğine uygulanan doz 10 Gy iken lösemi riski <5, 5-10,11-14, >15 yıl için sırasıyla; 2,9; 14,1 ;4,1; 0,2 bulunmuştur. Ancak fark istatistiksel anlamlı değildir. Sadece pelvik ve abdominal bölgeye RT uygulandığında, kemik iliğine uygulanan dozdan bağımsız olarak toplam doz değerlendirildiğinde; sırasıyla 25, 30 ve 35 Gy için

rölatif risk 2,2 ;2,5 ve 2,9 olarak bulunmuştur. Bu değerler arasında istatistiksel fark bulunmamıştır (27).

Kemoterapi ikincil tümör riskini arttırmaktadır özellikle cisplatin ve etoposide risk oluşturmaktadır. Etoposide verilmeksizin cisplatin ile tedavi edilen hastaların lenfositlerinde kalıcı kromozomal aberasyonlar saptanmıştır (28). Ayrıca platinin laboratuvar hayvanlarında ve invitro olarak da karsinogenik etkiye sahip olduğu gösterilmiştir (29). Etoposide ve cisplatin beraber ve etoposide yüksek kümülatif dozlarda (3000 mg/m²) kullanıldığında artmış lösemi riski vardır (25). Farklı etki mekanizmaları olan sitotoksik ilaçların (cisplatin DNA'ya doğrudan bağlanarak ,etoposide DNA topoizomeraz II'ı inhibe ederek) lösemi oluşumunda sinerjistik etkiye sahip olduğu gösterilmiştir (30).

Kemoterapi sonrası lösemi riski tedavi sonrası 1-2 yılda artmaya başlar, 5-10 yılda tepe noktasına ulaşır ve daha sonra azalır. Genellikle tedaviye dirençlidir ve sağkalım kötüdür. Bunu destekleyen bir çalışmada, Hodgkin lenfomalı hastalarda kemoterapiye bağlı gelişen akut lösemi vakalarının ortalama ve 5 yıllık sağkalımları sırasıyla 8,4 ay ve % 4,9 olduğu bulunmuştur (31).

Lösemi riski uygulanan kümülatif doz ve tedavi süresine bağlıdır (27,32). Cisplatin kullanılarak tedavi edilen testis tümürlü hastaların lösemi riski, kümülatif doz 1000 mg'ın üzerine çıktığında over tümürlü hastalardaki risk (RR 7,6) ile benzerdir (32). Over kanserli hastalarda yapılan en geniş sayılı çalışmada , platin temelli tedavi sonrasındaki genel risk %4 olarak saptanmış olup, <500, 500-749, 750-999, >1000 mg dozları için rölatif risk sırasıyla, 1,9; 2,1; 4,1; 7,6 bulunmuştur (p<0,001)(32). Aynı çalışmada risk tedavi süresi ile de ilişkili bulunmuştur. Tedavi süresi 12 aydan fazla olan kadınlarda rölatif risk 7 olarak saptanmıştır. Güncel olarak 1,8 m² vücut yüzeyi olan testis tümürlü bir hasta, 540-720 mg'lık cisplatin kümülatif dozu ile tedavi edilmektedir.650 mg gibi düşük kümülatif cisplatin dozunda beklenen lösemi riski 3,2 kat artmış olup, bu risk 600 mg cisplatin kullanılan over kanserli hastalardaki 3,3 risk ile uyumludur (32)

Topoizomeraz II inhibitörü (etoposide) ilişkili AML'lerin latent periyodu 2-3 yıl gibi kısa sürelidir. Morfoloji genellikle monoblastik veya miyelomonositik olup dengeli kromozomal translokasyonlar içerirler. 1990'lardan itibaren etoposidin testis tümörü KT'sinde kullanılmaya başlaması ile lösemi riskinde artışın daha belirgin olduğunu ileri süren çalışmalar vardır (33). Hatta kümülatif doz, tedavi süresi ile ilişkisi tam olarak ortaya konulmamışsa da riski oluşturan asil

“Solid tümörler bölgelere ayrılarak incelendiğinde, 10 yıllık sağkalımı olan hastalarda mesane, mide, böbrek ve pankreas tümörleri gibi infradiyafragmatik tümör riskinde artış olduğu bulunmuştur.”

kemoterapötüğün etoposid olduğu belirtilmektedir. Bunu destekleyen bazı retrospektif çalışmalarda, etoposide içermeyen kemoterapi rejimlerinin risk oluşturmadığı öne sürülmüştür (15,16,34). Pedersen-Bjergaard ve ark. ilk defa etoposidin yüksek kümülatif dozu ile lösemi riski arasındaki ilişkiyi tanımlamışlardır (35). Daha sonra 2g/m²'nin üzerindeki kümülatif etoposide dozlarında riskin arttığı gösterilmiştir(36, 37,38). Risk 2 gr'ın altında %1'den az iken, 2 gr'ın üzerine çıktığında %2-3 olmaktadır (39,40,41).

Abdomen ve pelvik bölgeye radyoterapi veya kemoterapi uygulanan bir grup testis tümürlü hastanın verilerinden yola çıkılarak yapılan değerlendirmede; RT (25-30 Gy) ile tedavi edilmiş 10000 testis tümürlü hastada, 15 yıl sonra 9-11 lösemi vakası gelişeceği, aynı periyotta kümülatif dozu 650 mg olan cisplatin ile tedavi edilen hastalarda 16 dan fazla lösemi vakası gelişeceği öngörülmektedir (27).

Solid tümörler

Travis ve ark. 20 yıldan fazla takibi olan 7800 ve 30 yıldan fazla takibi olan 2065 hastayı içeren yaklaşık 40576 hastalık çalışmalarında, tanı anındaki yaş, tanıdan sonra geçen süre, testis tümörü histolojisi, ilk tedavi tipi ile tanı konan ikincil 2200 solid tümör arasındaki ilişkiyi değerlendirmişlerdir(18). Hastaların %5,6'sında ikincil tümör gelişmiştir. Yaş ile kanser riski arasında ilişki saptanmış ve artmış kanser riskinin tanıdan 35 yıl sonra da devam ettiği görülmüştür. Bu çalışmada ilk defa plevra ve ösefagus kanserlerinde istatistiksel olarak anlamlı artış olduğu bulunmuştur. İlk tanı yaşının düşük olması muhtemel solid tümör riskini arttırmaktadır. Örneğin 20 yaşında tanı almış bir hasta 40 yaşında tanı almış bir hastaya göre 3 kat daha fazla solid tümör riski taşımaktadır. Ortalama 17,6 yıllık takibi olan bir diğer çalışmada da infradiyafragmatik radyoterapinin ikincil tümörlerde anlamlı artışa neden

olduğu gösterilmiştir (42). Solid tümörler bölgelere ayrılarak incelendiğinde, 10 yıllık sağkalımı olan hastalarda mesane, mide, böbrek ve pankreas tümörleri gibi infradiyafragmatik tümör riskinde artış olduğu bulunmuştur. İliak RT esnasında aynı taraf mesane tüm radyasyon dozuna maruz kalmaktadır. Artmış mesane tümörü riski 35 yıl sonrasında halen devam etmektedir (18). Mide kanseri riski abdominal RT alan hastalarda yüksek olup 30. yılda da devam etmektedir (18). Ancak takip süresi uzadıkça risk azalmaktadır. RT esnasında pankreasın aldığı radyasyon dozu 28 Gy'den fazladır. Pankreas kanseri riskinde de anlamlı artış bulunmuştur ve risk 30 yıldan sonra da devam etmektedir (18). Böbrek kanseri için risk testis tümörü tanısından 10 yıl sonra da artmaya devam etmektedir (18). Radyoterapi esnasında böbreğin mediali ve renal pelvis 10 Gy'den fazla radyasyona maruz kalmaktadır. Ösefagus, plevra ve akciğer gibi supradiyafragmatik organlar değerlendirildiğinde, artmış ösefagus kanseri riskinin, daha önceki dönemlerde uygulanan ve ösefagusun maruz kaldığı toplam radyasyon dozunun 21,5 Gy'ı geçtiği supradiyafragmatik RT ile ilişkisi olduğu düşünülmektedir. Meme kanseri ve Hodgkin hastalığı için RT yapılan hastalarda da artmış ösefagus kanseri riski gösterilmiştir (43,44). Mediastinal RT esnasında akciğerlerin medial kısımları 16,8 Gy'den fazla radyasyona maruz kalmaktadır. Aynı şekilde akciğer kanseri için 2-5 kat artmış risk olduğunu gösteren çalışmalarda vardır (45).

Hollanda'da ortalama 17,6 yıllık takip dönemi olan 2707 testis tümürlü hastada, subdiyafragmatik RT uygulanmış olmasının, ikincil tümör riskini arttırdığı bulunmuştur (42). Aynı çalışmada 20 yıllık takip dönemi içerisinde ikincil tümör riskinin sadece cerrahi grubuna göre kemoterapi alanlarda %4, RT yapılanlarda %1,5 daha fazla olduğu saptanmıştır. Sadece cerrahi grubuna göre subdiyafragmatik RT grubunda risk 1,8, supradiyafragmatik ve mediastinal RT alanlarda 3,7 ve kemoterapi alanlarda 1,9 kat daha fazladır.

“Testis tümörü tanısı konup 10 yıllık sağkalımı olanlarda solid tümör relatif risk oranları sadece RT, sadece KT ve her iki tedaviyi birden alanlarda sırasıyla, 2; 1,8; 2,9 olup, istatistiksel olarak anlamlı artış göze çarpmaktadır.”

Bonn Üniversitesinin evre 1 seminomlu 129 hastadan oluşan serilerinde, paraaortik ve aynı taraf iliak lenf nodlarına 36 Gy RT alanlar ikincil tümörler için risk altında iken, 28 Gy RT alanların risk altında olmadığı bulunmuştur (46). Bu bulgular sınırlı alanlara daha düşük doz RT kullanılmasının ikincil tümör riskini azaltabileceğini düşündürmektedir.

2010 yılında SEER verilerine dayanarak sunulan bir bildiri, 1973-2006 yılları arasında testis tümörü tanısı ile RT alan 8530 hastada radyoterapinin uzun dönem etkileri araştırıldığında, lösemi-lenfoma görülme oranının 61,1/100000, mesane kanseri görülme oranının 44/100000 olduğu ve bu oranların normal popülasyondan daha yüksek olduğu öne sürülmüştür (47).

1975'ten sonra tedavi edilmiş nonseminomatöz testis tümörlerinde daha önceden tedavi edilenlere göre solid tümör riski azalmıştır. Riskteki azalma, efektif kemoterapinin kullanılmaya başlanması, RT doz ve alanlarının sınırlanması ve izlem protokollerinin kullanılmaya başlanması ile açıklanabilir. Seminomlarda devam eden risk ise halen devam eden RT kullanımına bağlanmaktadır.

Kemoterapi kullanımının solid tümör riskini arttırdığı Travis ve ark. çalışmalarında saptanmıştır (18). Testis tümörü tanısı konup 10 yıllık sağkalımı olanlarda solid tümör relatif

risk oranları sadece RT, sadece KT ve her iki tedaviyi birden alanlarda sırasıyla, 2; 1,8; 2,9 olup, istatistiksel olarak anlamlı artış göze çarpmaktadır. Ancak tedaviye özgü risklerin ölçülmesi ve sebeplerinin tespit edilmesi için analitik çalışmalara ihtiyaç vardır. Kullanılan platinin uzun süre vücutta kalmaya devam ettiği ve solid tümör oluşumuna neden olduğu prelinik çalışmalarda gösterilmiştir(48,49). Ayrıca RT ile beraber KT kombinasyonu alanlarda sadece RT alanlara göre, istatistiksel olarak anlamlı olmasa da, daha fazla solid tümör görüldüğü saptanmıştır (18,45).

Sonuç

Testis tümörü nedeni ile radyoterapi ve kemoterapi alan hastalar ikincil tümör gelişimi için yüksek risk altındadır. Güncel RT ve KT tekniklerinin risk ve yararları dengelendiği zaman, sağkalım bakımından elde edilen kazanım oluşabilecek lösemi riskinden çok daha fazla olmaktadır. Ayrıca radyasyon dozunu azaltmaya yönelik güncel uygulamalar, gelecekte ikincil solid tümörlerin testis tümürlü hastaların hayatında daha az öneme sahip olacağını düşündürmektedir. Hastaların sıkı ve sürekli takip (10 yıldan fazla) altında kalmaları muhtemel ikincil tümörlerin erken saptanması için önemlidir. Ancak ikincil tümörler erken saptandığında, tedaviye dirençli olması nedeni ile nasıl tedavi edileceği konusu yeterince açıklığa kavuşmamıştır. Diğer taraftan testis tümürlü hastalarda sigarayı bırakma gibi sağlıklı yaşam kuralları uygulamaya geçirilmeli, sağlık durumlarında herhangi bir değişiklikte doktor tarafından değerlendirmeye alınmalı ve de genel popülasyon için uygulanan tarama kılavuzları bu hasta grubunda daha titizlikle uygulanmalıdır. Gelecekteki çalışmalarda ise ikincil kanser alanlarına uygulanan radyasyon dozu ve sitotoksik ilaçların kümülatif dozları tespit edilerek, tedavinin uzun dönem sonuçlarının kantitatif olarak hesaplanmasına çalışılmalıdır.

Kaynaklar

1. Bosl GJ, Motzer RJ. Testicular germ-cell cancer. N Engl J Med 1997;337:242-53.
2. Oliver RT. Testis cancer. Curr Opin Oncol 1997;9:287-94.
3. Buetow SA. Epidemiology of testicular cancer. Epidemiol Rev 1995;17:433-49.
4. Einhorn LH. Testicular cancer as a model for a curable neoplasm: The Richard and Hinda Rosenthal Foundation Award Lecture. Cancer Res 1981;41:3275-3280.
5. Jemal A, Murray T, Ward E, Samuels A, Tiwari RC, Ghafoor A, Feuer EJ, Thun MJ: Cancer statistics, 2005. CA Cancer J Clin 2005;55:10-29.
6. Thomas G. Over 20 years of progress in radiation oncology: seminoma. Semin Radiat Oncol 1997;7:135-45.
7. Schmoll HJ, Souchon R, Krege S, Albers P, Beyer J, Kollmannsberger C, ve ark. 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.
8. Sant M, Aareleid T, Berrino F, Bielska Lasota M, Carli PM, Faivre J, ve ark. EURO-CARE-3: survival of cancer patients diagnosed 1990-94—results and commentary. Ann Oncol 2003;14(Suppl 5): v61-v118.
9. Hanks GE, Peters T, Owen J. Seminoma of the testis: long-term beneficial and deleterious results of radiation. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1992; 24: 913-9.
10. Fossa SD, Horwich A, Russell JM, Roberts JT, Cullen MH, Hodson NJ, et al. Optimal planning target volume for stage I testicular seminoma: a Medical Research Council randomized trial. J Clin Oncol 1999;17:1146-54.

11. Jones WG , Fossa SD, Mead GM , Roberts TJ, Sokal M , Horwich A, ve ark. A randomized trial of 30 Gy vs 20 Gy in the adjuvant treatment of stage I testicular seminoma (MRC TE18, EORTC 30942, ISRCTN18525328 J Clin Oncol 2005;23: 1200-8.
12. Hay JH, Duncan W, Kerr GR: Subsequent malignancies in patients irradiated for testicular tumours. Br J Radiol 1984;57:597-602.
13. Fossa SD, Langmark F, Aass N, ve ark.: Second non-germ cell malignancies after radiotherapy of testicular cancer with or without chemotherapy. Br J Cancer 1990;61:639-643.
14. Moller H, Mellemegaard A, Jacobsen GK, ve ark.: Incidence of second primary cancer following testicular cancer. Eur J Cancer 1993;29A:672-676.
15. Bokemeyer C, Schmoll HJ: Secondary neoplasms following treatment of malignant germ cell tumors. J Clin Oncol 1993;11:1703-1709.
16. van Leeuwen FE, Stiggelbout AM, van den Belt-Dusebout AW, ve ark.: Second cancer risk following testicular cancer: A follow-up study of 1,909 patients. J Clin Oncol 1993;11:415-424.
17. Wanderas EH, Fossa SD, Tretli S. Risk of subsequent non-germ cell cancer after treatment of germ cell cancer in 2006 Norwegian male patients. Eur J Cancer 1997; 33:253-262.
18. Travis LB , Fossa SD , Schonfeld SJ , McMaster ML , Lynch CF , Storm H , ve ark. Second cancers among 40,576 testicular cancer patients: focus on long-term survivors . J Natl Cancer Inst 2005;97:1354-65.
19. Travis LB, Curtis RE, Storm H, Hall P, Holowaty E, Van Leeuwen FE, ve ark. Risk of second survivors of testicular cancer. J Natl Cancer Inst 1997;89:1429-39.
20. Nieder C , Milas L , Ang KK . Tissue tolerance to reirradiation . Semin Radiat Oncol 2000;10:200-9.
21. Robinson E, Neugut Al . Clinical aspects of multiple primary neoplasms . Cancer Detect Prev 1989;13:287-92.
22. Fajardo LF. The pathology of ionizing radiation as defined by morphologic patterns . Acta Oncol 2005;44:13-22.
23. Claij N, te Riele H . Microsatellite instability in human cancer: a prognostic marker for chemotherapy? Exp Cell Res 1999;246:1-10.
24. Curtis R, Freedman DM, Ron E, et al. New malignancies among cancer survivors: SEER cancer registries, 1973-2000. National Cancer Institute, NIH Publication No. 05-5302. Bethesda, MD, 2006.
25. Van Leeuwen FE, Travis LB. Cancer: principles and practice of oncology. 7.baskı. Philadelphia, Lippincott Williams and Wilkins, 2005;2575-602.
26. Boice JD Jr, Inskip PD. Leukemia. 6.baskı. Philadelphia, Saunders, 1996;195-209.
27. Travis LB, Andersson M, Gospodarowicz M, ve ark. Treatment-associated leukemia following testicular cancer. J Natl Cancer Inst. 2000;92(14):1165-1171.
28. Gundy S, Baki M, Bodrogi I, Czeizel A. Persistence of chromosomal aberrations in blood lymphocytes of testicular cancer patients. Oncology 1990;47:410-4.
29. Greene MH. Is cisplatin a human carcinogen? J Natl Cancer Inst 1992;84:306-12.)
30. Pedersen-Bjergaard J, Rowley JD. The balanced and the unbalanced chromosome aberrations of acute myeloid leukemia may develop in different ways and may contribute differently to malignant transformation. Blood 1994; 83:2780-6.
31. Ng AK, Bernardo MVP, Weller E, ve ark. Second malignancy after Hodgkin disease treated with radiation therapy with or without chemotherapy: long-term risks and risk factors. Blood 2002;100:1989-96.
32. Travis LB, Holowaty E, Bergfeldt K, Lynch CF, Kohler BA, Wiklund T, ve ark. Risk of leukemia following platinum-based chemotherapy for ovarian cancer. N Engl J Med 1999;340:351-7.
33. Richiardi L, Ghislaine S, Boffetta P, Hemminki K, Pukkala E., Olsen JH, ve ark. Second malignancies among survivors of germ-cell testicular cancer: A pooled analysis between 13 cancer registries Int. J. Cancer 2006;120:623-631.
34. Roth BJ, Greist A, Kubilis PS, Williams SD, Einhorn LH. Cisplatin-based combination chemotherapy for disseminated germ cell tumors: long term follow-up. J Clin Oncol 1988;6:1239-1247.
35. Pedersen-Bjergaard J, Daugaard G, Hansen SW, Philip P, Larsen SO, Rorth M. Increased risk of myelodysplasia and leukemia after etoposide, cisplatin and bleomycin for germ cell tumors. Lancet 1991;338:359-363.
36. Bokemeyer C, Schmoll HJ, Kuczyk MA, Beyer J, Siegert W. Risk of secondary leukemia following high cumulative doses of etoposide during chemotherapy for testicular cancer. J Nat Cancer Inst 1995;87:58-60.
37. Boshoff C, Begent RH, Oliver RT, Rustin GJ, Newlands ES, Andrews R, Skelton M, Holden L, Ong J. Secondary tumors following etoposide containing therapy for germ cell cancer. Ann Oncol 1995;6:35-40.
38. Kollmannsberger C, Beyer J, Droz JP, Harstrick A, Hartmann JT, Biron P, Fle`chon A, Scho`ffski P, Kuczyk M, Schmoll HJ, Kanz L, Bokemeyer C. Secondary leukemia following high cumulative doses of etoposide in patients treated for advanced germ-cell tumors. J Clin Oncol 1998;16:3386-3391.
39. Nichols C, Breeden E, Loehrer P, ve ark.: leukemia associated with a conventional tumor protocols. J Natl Cancer Inst 1993;85:36-40.
40. Bajorin D, Motzer R, Rodriguez E, ve ark.: Acute nonlymphocytic leukemia in germ cell tumor patients treated with etoposide-containing chemotherapy. J Natl Cancer Inst 1993;85:60-62.
41. Kollmannsberger C, Hartmann J, Kanz L, ve ark.: Risk of secondary leukemia and myelodysplastic syndrome following standard dose chemotherapy or high dose chemotherapy with stem cell support in patients with potentially curable malignancies. J Cancer Res Clin Oncol 124:207-214, 1998.
42. van den Belt-Dusebout AW, de Wit R, Gietema JA, ve ark. Treatmentspecific risks of second malignancies and cardiovascular disease in 5-year survivors of testicular cancer. J Clin Oncol 2007;25:4370-4378.
43. Ahsan H, Neugut Al. Radiation therapy for breast cancer and increased risk for esophageal carcinoma. Ann Intern Med 1998;128:114-7.
44. Dores GM, Metayer C, Curtis RE, Lynch CF, Clarke EA, Glimelius B, ve ark. Second malignant neoplasms among long-term survivors of Hodgkin's disease: a population-based evaluation over 25 years. J Clin Oncol 2002;20:3484-94.
45. Hoff Wanderas E, Fossa SD, Tretli S. Risk of subsequent non-germ cell cancer after treatment of germ cell cancer in 2006 Norwegian male patients. Eur J Cancer 1997; 33:253-62.
46. Melchior D, Hammer P, Fimmers R, et al. Long term results and morbidity of paraaortic compared with paraaortic and iliac adjuvant radiation in clinical stage I seminoma. Anticancer Res. 2001;21:2989-2993.
47. Lewinshtein D, Porter CR. Risk of secondary malignancy in patients with testicular cancer who have received radiation therapy. 2010 ASCO Meeting, J Clin Oncol 2010;28:15suppl;abstr 4537.
48. Gietema JA, Meinardi MT, Messerschmidt J, Gelevert T, Alt F, Uges DR, ve ark. Circulating plasma platinum more than 10 years after cisplatin treatment for testicular cancer. Lancet 2000;355:1075-6.
49. Gerl A, Schierl R. Urinary excretion of platinum in chemotherapy-treated long-term survivors of testicular cancer. Acta Oncol 2000;39:519-22.