

Testis tümörlerinde retroperiton dışı nüksler ve tedavisi

Dr. Sinan Ekici

Maltepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji Anabilim Dalı, İstanbul

ABSTRACT

The introduction of cisplatin-based chemotherapy for the treatment of testicular germ-cell tumors (GCTs) in the late 1970's transformed testicular cancer into a model of a curable neoplasm. However, recurrence of testicular germ cell tumors has still been a problem. Recurrences can be seen early or late. Recurrence pattern change according to mainly histological type, stage and primary treatment modalities. Additionally, late-relapse germ cell tumors behave differently from primary or early relapse germ cell tumors in terms of tumor biology and response.

The aim of the present review was to outline the clinical characteristics, tumor biology and therapeutic outcome of recurrences especially those seen outside of the retroperitoneum.

ÖZET

Testiküler germ hücreli tümörlerin tedavisinde 1970'lerin sonundan itibaren sisplatin temelli kemoterapilerin kullanılmasıyla testis kanseri tedavi edilebilir bir kanser modeli olmuştur. Bununla birlikte testis tümörlerinde nüks önemli bir sorun olmaya devam etmektedir. Nüksler erken ve geç nüksler şeklinde olabilmektedir. Nükslerin oluş şekilleri ve karakterleri testis tümörlerinin temel olarak histolojik tiplerine, evrelerine ve uygulanan primer tedavi yöntemlerine göre değişmektedir. Ayrıca geç nüks gösteren germ hücreli tümörler primer veya erken nüks gösterenlere göre tümör biyolojisi ve tedaviye yanıtı açısından farklılıklar sergilemektedir. Bu derlemenin amacı germ hücreli testis tümörlerinde nüksler ve özellikle retroperiton dışında oluşan nükslerin klinik, biyolojik karakterleri ve tedavi sonuçları üzerinde durmaktır.

Testis tümörü 15-35 yaş arası erkeklerde en sık görülen solid tümör olup Amerika Birleşik Devletleri ve Avrupa'da insidansı artmaktadır (1). Sisplatin tabanlı kemoterapi protokolleri ve/veya cerrahinin uygulanmasıyla erken evrede sağkalımın %95-100'e çıkması ve ileri evre hastalıkta %70 kür oranı elde edilmesi testis tümörlerini tedavi edilebilir solid tümör modeli haline getirmiştir. Germ hücreli testis tümörlerinde en önemli prognostik faktörler primer tümörün histolojisi (seminom veya nonseminomatöz germ hücreli tümör (NSGHT) olması), primer tümörün yeri (mediastinum gibi), tedavi öncesi serum tümör belirleyicilerinin düzeyi ve organ metastazları özellikle beyin ve karaciğer metastazlarının varlığıdır.

Bu yazıda testis tümörlerinde histolojik tip ve evrelere göre uygulanan tedavi protokolleri sonuçlarına göre nüksleri değerlendirilecek ve özellikle retroperiton dışı nüksler üzerinde durulacaktır. Ayrıca farklı özellikler arz eden geç nüksler ve tedavileri üzerinde durulacaktır.

Evre 1 testis tümörü

Seminom

Seminom hücreleri oldukça radyosensitiftir. Modern radyoterapiyi takiben nükslerin (%2-5 oranında) tamamına yakını radyasyon uygulanan alanın dışında (supradyafragmatik lenf nodları, akciğerler) ortaya çıkar (2,3). Nüksler sıklıkla 2 yıldan önce görülür. Geç nüksler oldukça nadir olup, 5 yıldan sonra nüks görülen olgu sunumları rapor edilmiştir (4,5). İzlem uygulanan hastalarda nüks oranı 5 yılda

%15-20'dir. İzlem protokolüne alınan hastalarda nükslerin çoğu ilk yıl içinde görülmesine rağmen, 2-5 yıl arasında da nüksler görülmektedir (6). Nüksler öncelikle infradyafragmatik lenf nodlarında başlar. Nüks gösteren hastaların %70'i düşük volümlü olması nedeniyle sadece radyoterapiyle tedavi edilebilir. Bu hastaların %20'si tekrar nüks gösterebilir ve bu nüksler kemoterapi ile tedavi edilebilir. Bir kür karboplatin uygulamasının radyoterapi ile karşılaştırılması sonucu nüks oranı ve nükse kadar geçen sürede bir farklılık görülmemiştir.

NSGHT

Evre 1 NSGHT'lerin %25-30'unda subklinik metastaz vardır ve radikal orşiyektomiye takiben izlem uygulanırsa bunlar nüks olarak ortaya çıkar. Bu nükslerin %75-90'ı ilk yıl olmak üzere azalan oranlarda 4. ve 5. yıllarda %1'e inerek ortaya çıkar (7). Nükslerin %60'ı retroperitonda yer almaktadır. Akciğerlerde ve diğer organlarda nüks ve sadece tümör belirleyici yüksekliği nadirdir. Nükslerin tedavisinde primer standart sisplatin tabanlı kemoterapi uygulanır ve %96-100 sağkalım elde edilir (8,9). Eğer rezidü kitle kalırsa rezeksiyon uygulanır.

Evre 1 NSGHT'de retroperitoneal lenf nodu diseksiyonu (RPLND) standart tedavi yöntemidir. Teorik olarak usulüne uygun yapılmış RP-LND sonrasında nüks cerrahi alanın dışında görülür. M.D. Anderson Kanser Merkezi'nden bildirilen bir çalışmada RPLND uygulanıp canlı tümör hücresi bulunmayan hastalarda (patolojik Evre 1) %18 nüks görüldüğü (diğer büyük çalışmalarda %5-15), %12.3'ünde retroperiton dışı nüksler (akciğerler ve beyin) görüldüğü belirtilmiştir (10). Donohue ve ark. 323 patolojik evre 1 hastanın 37'sinde nüks (23 ak-

ciğerlerde, 5 mediastinumda, 1 karaciğerde, 2 pelviste, 3 inguinalde ve 3 sadece tümör belirleyici yüksekliği şeklinde) bildirmişlerdir (11). Orşiyektomi materyalinde lenfovasküler invazyon olması ve embriyonel karsinom oranı >%50 olması retroperitoneal ve sistemik yayılım için yüksek risk faktörleridir. Her ikisinin varlığı nüks riskini %30'a çıkarır (12). Patolojik evre T1 hastalıkta nüks riski %15 iken, evre T2-4 hastalıkta nüks riski %50'ye çıkar (9,13). Patolojik evre 1 sonrası sadece tümör belirleyicilerinin yükseldiği sistemik nüks veya uzak nükslerin tedavisinde öncelikle kemoterapi uygulanır. Kür oranı %97-99 arasındadır (12).

RPLND uygulandığında hastaların %30'unda retroperitoneal lenf nodlarında metastatik tutulum olduğu yani evrenin patolojik Evre 2 olduğu görülmüştür (14). Bu durumda 2 kür bleomisin, etoposid, sisplatin (BEP) kemoterapisi verilerek teratom nüksü dahil nüks riski <%2 indirilir (15,16). Eğer lenf nodları temiz çıkarsa yani patolojik Evre 1 ise, hastaların uzak bölgelerde nüks gösterme riski %10'dur (9,15).

Yüksek riskli hastalara primer RPLND yerine 2 kür BEP kemoterapisi verilebilir (17). Bu hastalarda <%5 nüks riski vardır. Primer kemoterapi sonrasında yavaş büyüyen retroperitoneal teratom varlığını ortaya koymak önemlidir. Çünkü teratomlar kemorezistan geç nükslerin ortaya çıkmasına neden olurlar (18). Primer tümörde teratom olması retroperitondaki metastatik lezyonda teratom olabileceğini gösterirken, teratom olmaması retroperitonda teratom olmayacağını göstermez. Sheinfeld ve ark. yaptığı bir çalışmada teratom insidansını patolojik evre 2'de %21, klinik evre 1'de %9 olarak rapor etmişlerdir (19).

orşiyektomiyi takiben düşmeyen yükselen tümör belirleyici seviyesi rezidüel sistemik hastalık (Evre 1S) göstergesidir. Bu hastalarda RPLND %87 pozitif sonuç verir (20). Karşı testis de mutlaka bir skrotal ultrasonografi ile değerlendirilmelidir. Evre 1S hastaların tedavisi halen tartışmalı olmakla birlikte 3 kür BEP önerilir.

Düşük volümlü metastatik hastalık (evre 2A/B)

Testis tümörlerinde metastazlar öncelikle lenfatik yol ile retroperitoneal lenf nodlarına, ardından hematogen yol ile organlara olur. Supradyafragmatik lenfatik metastazlar ilerlemiş hastalığın bulgusudur. Ancak, muhtemelen testis lenfatiklerinin torasik kanalla direk bağlantıları nedeniyle %5 oranında RPLN'na metastaz olmadan uzak metastazlar görülebilmektedir. Otopsi çalışmaları beyin, karaciğer ve kemik metastazlarının hastalık süreci içerisinde geç ortaya çıktığını ve çoğu hastada beraberinde büyük retroperitoneal

metastazlar olduğunu ortaya koymuştur. Bu düzene uymayan koryokarsinom erken hematogen yayılımla organ metastazı yapabilir.

Seminom

Evre II A ve B hastalığın tedavisinde standart tedavi radyoterapi olup, ipsilateral paraaortik alan ve iliak bölgeyi hedef alan, metastatik kitleyi 1-1.5 cm güvenlik marjini içine alacak şekilde sırasıyla 30 ve 36 Gy uygulama yapılır. 6 yıllık hastaliksız sağkalım sırasıyla %95 ve %89 olarak bildirilmiştir (21). Alternatif olarak 3 kür BEP (iyi prognozlu gruba 4 kür EP) kemoterapisi kullanılabilir (22). Evre 2 seminomlarda çoğunlukla nüksler ilk 2 yıl içinde görülür. Nükslerin %25'i de 2 yıldan sonra görülür (6). Genellikle radyoterapi etki alanının dışında mediastinum, sol supraklavikular lenf nodları, akciğer parankimi, inguinal lenf nodlarını tutar (23). Akciğer dışı organ metastazları (karaciğer, beyin) nadir görülür, fakat kötü prognoz göstergesidir (24).

NSGHT

Orşiyektomiyi takiben belirleyicileri normal düzeye inen Evre II A/B NSGHT hastalarda RPLND veya izlem yapılabilirken, yüksek kalanlarda tedavi International Germ Cell Consensus Classification (IGCCCG)'ye göre iyi veya orta prognozlu grupta 3 veya 4 kür BEP ve takiben rezidüel kitle rezeksiyonu veya RPLND yapılır (25,26). Kemoterapi alanların %30'unda komplet remisyon elde edilemez ve rezidüel kitle rezeksiyonu gerekir.

Kemoterapiye alternatif bir seçenek de RPLND olup, tam rezeksiyon sonucu canlı tümör tespit edilir ve tümör belirleyicileri normale inerse adjuvan 2 kür kemoterapi verilir. Her iki durumda da kür oranı %98'e yakındır (27-29). Ek olarak, burada özellikle dikkat edilmesi gereken nokta; RPLND inkomplet yapılmışsa veya tümör belirleyicileri RPLND sonrasında hala yüksek ise bu durumda tam doz standart kemoterapi verilir (30). Bu tedavilerden sonra düşük fakat devam eden nüks riski vardır (6,18,31). Usulüne uygun yapılmış primer RPLND sonrası adjuvan kemoterapiyi takiben nüks gelişirse, bu çoğunlukla retroperiton dışında görülür. Tümör belirleyici yüksekliği varlığında 3 kür BEP kemoterapisi verilir (30).

İlerlemiş metastatik hastalık

İlerlemiş germ hücreli kanser olguları >5 cm retroperitoneal lenfadenopati veya supradyafragmatik lenfadenektomi veya organ metastazı veya primer ekstragonadal, mediastinal veya retroperitoneal hastalık varlığı olarak tanımlanır. Sisplatin tabanlı kemote-

rapı standart birincil kemoterapidir. Komplet remisyon oranı %70-90'dır (32). Fakat bir grup hastada (%25) kemoterapiye komplet remisyon yanıtı alınamamakta veya komplet remisyon yanıtından bir süre sonra nüks gelişmektedir (30). Hem seminom hem de NSGHT'de tedavi IGCCCG sınıflamasına göre iyi prognozlu grupta 3 kür BEP (bleomisine kontrendikasyon durumunda 4 kür EP), orta prognozlu grupta 4 kür BEP şeklindedir (24). Orta prognozlu grupta BEP+Paklitaksel de bir alternatif olarak araştırılmaktadır (33). Kötü prognozlu grupta standart tedavi 4 kür BEP'dir. 4 kür PEI (sisplatin, etoposid, ifosfamid) aynı etkinlikte fakat daha toksiktir (34). 2 yıldan sonra nüks görülmesi oldukça nadirdir (6). 5 yıllık nüksüz sağkalım %45-50'dir. Bu grupta yüksek doz karboplatin kemoterapisi kemik iliği transplantasyonu ile birlikte uygulanması (YDKT+KİT) bir alternatiftir (35). 2 kür sonrasındaki değerlendirmede serum tümör belirleyici yüksekliği tespit edilirse kurtarma kemoterapisi verilmelidir.

Seminomlu hastalarda boyutu ne olursa olsun kemoterapi sonrası rezidüel kitleye rezeksiyon uygulanmaz, florodeoksiglukoz kullanılarak yapılan pozitron emisyon tomografisi (FDG-PET), radyolojik yöntemler ve belirleyicilerle izlenir. Rezidüel kitlede canlı tümör bulunma olasılığı boyutu <3 cm olanlarda %3, >3 cm olanlarda %30'dur. Bu nedenle izleme alınıp, progresyon veya nüks geliştiğinde uygunsa cerrahi, değilse önce kurtarma kemoterapisi sonra uygunsa cerrahi ve gerekirse radyoterapi uygulanır (36).

NSGHT hastalarda kemoterapi sonrası rezidüel kitle <1 cm dahi olsa rezidüel kanser veya teratom riski olduğu için ve hala FDG-PET dahil hiçbir yöntemin rezidüel kitle patolojisini tahmin etmede yeterli olmaması nedeniyle tespit edilen her kitle rezeke edilmelidir (37). Rezidüel kitle patolojisi canlı tümör hücreli veya immatür teratom gelirse ve tümör belirleyicileri normale inmiş ise 2 kür kemoterapi verilir. Kemoterapi sonrası yapılan RPLND'nin komplet yapılması çok önemli bir faktördür. Patoloji tümör ise komplet rezeksiyonu takiben verilen kemoterapi faydalı olur; patoloji teratom ise komplet alınmasıyla hastalığın nüksü ve germ hücreli olmayan tümör gelişimi önlenmiş olur.

İlerlemiş, nüks gösteren germ hücreli hastalıkta özellikle karaciğer veya santral sinir sistemi metastazı varlığı standart ve kurtarma kemoterapilerine yetersiz yanıt verme eğiliminde olup bu hastalarda YDKT+KİT bir alternatiftir (38). Büyük merkezlerden elde edilen veriler eşliğinde, kemoterapi sırasında veya sonrasında ilk 1 ay içinde yükselen serum tümör belirleyici düzeyi, bir başka deyimle sisplatin-rezistan tümör varlığı, RPLND için kontrendikasyon oluştururken, morbidite-

“Kurtarma kemoterapisinden sonra tümör belirleyicilerinin belirli bir düzeyde kalması durumunda 4-6 hafta içinde rezidü kitleye kurtarma cerrahisi uygulanır. Kurtarma kemoterapisi sonrası belirleyici düzeyleri yüksek seyrederse ve kullanılacak başka bir kemoterapi seçeneği kalmazsa, rezidüel kitleler rezeke edilebilir durumdaysa son bir ümit olarak “desperation (ümitsizlik) cerrahisi” uygulanabilir. Bu tutumla %25 uzun süreli sağkalım elde edilebilir (46,57).”

te ve mortalite oranı yüksek olan YDKT+KİT uygulamasına alternatif olarak, rezeke edilebilecek kitleleri olan bir grup hastada RPLND (desperation RPLND) uygulanması önerilmiştir (39). Bu uygulamanın üç yönlü katkısı olabilir: cerrahi ile komplet rezeksiyon yapılırsa YDKT+KİT'nin morbiditesinden kaçınılır, cerrahi sonrasında progresyon gelişirse YDKT verme şansımız hala saklı kalmaktadır, eğer önce YDKT verilir ve takiben progresyon oluşarak kitle rezeke edilemeyecek duruma gelirse cerrahi şansı kaçırılmış olur (39). Bu tedavilerle kalıcı komplet cevap santral sinir sistemi ve karaciğer metastazlarında %13, lenf nodu, akciğer ve kemik metastazlarında %58 oranında alınabilmektedir.

Kemoterapi sonrasında görülen nüksler

Seminom

Primer kemoterapiyi takiben nüks eden olgularda sisplatin temelli kombinasyon kemoterapileri (4 kür PEI/VIP, sisplatin, etoposid, ifosfamid; 4 kür TIP, paklitaksel, ifosfamid, sisplatin; 4 kür VelP, vinblastin, ifosfamid, sisplatin) ile %50 uzun süreli remisyon elde edilebilir (40). Bu grup hastaların sayısı prospektif randomize çalışmalar yapmaya uygun olmadığı için tedavide henüz bir standardizasyon yapılamamıştır.

Beyin, kemik metastazları nadirdir ve genellikle multipl organ tutulumlarıyla birliktedir (41,42). Tedavi öncelikle kemoterapi olup, rezeke edilebilecek kitle varlığında ve vertebral tutulumda nörolojik bozukluk ve inatçı ağrı varlığında cerrahi uygulamadır. Cerrahi uygulamak mümkün değilse palyatif amaçlı radyoterapi uygulanabilir (43).

NSGHT

Kemoterapi sonrasında nüks gösteren hastalarla sisplatin rezistan hastalığı birbirinden ayırt etmek gerekmektedir. Nüks gösteren hastalar kemoterapi sonrasında remisyonu takiben radyografik veya serolojik olarak hastalık bulguları gösterirler. Serolojik bulgu olmadan radyografik nüks bulguları olan hastalarda “growing teratoma syndrome (GTS)” (%2-7 oranında) akıldan bulundurulmalıdır. GTS için üç kriter olmalıdır: 1) daha önce yüksek olan tümör belirleyicileri kemoterapi sonrası normal düzeyde olmalıdır, 2) kemoterapi sırasında veya sonrasında tümör volümü artış göstermelidir ve 3) tümörde matür teratom dışında NSGHT bulunmamalıdır. GTS'nin tedavisi radikal rezeksiyondur (30,44).

Primer kemoterapiyi takiben tümör belirleyicilerinde yükselmeye giden nüks gösteren olgularda tedavi olarak, benzer sonuçlar elde edilen sisplatin temelli kurtarma kombinasyon kemoterapileri (4 kür PEI/VIP, 4 kür TIP veya 4 kür VelP) verilir (45). Bu tedavilerle taşıdıkları risk faktörlerine göre hastaların %15-40'ında uzun süreli remisyon elde edilebilir (46,47). Elde edilecek sonucu öngörmede faydalı olan risk faktörleri primer tümörün yeri ve histolojisi, primer kemoterapiye cevap, nüksüz geçen remisyon süresi ve nüks olduğunda belirleyicilerin düzeyidir (46-48).

Elde edilen sonuçların iyileştirilmesi için yapılan arayışlar ilk kurtarma kemoterapisinde myoablatif yüksek dozda karboplatin, etoposid ve siklofosfamid veya ifosfamid verip ardından otolog kemik iliği veya periferik kök hücreler vererek kemik iliğini yenileme prensibine dayanan “yüksek doz kemoterapi ve kemik iliği transplantasyonu (YDKT+KİT)” seçeneğini ortaya çıkarmıştır. Bazı faz 2 çalışmaları %10 ek başarı oranı sağlandığını fakat yan etkisinin yüksek olduğunu (%10 ölüm riski) ortaya koymuştur (49,50). İyi risk grubu hastalarda yapılmış randomize IT94 çalışması yüksek doz kemoterapinin avantajının olmadığını rapor etmiştir (51). Kötü prognozlu olgularda yüksek doz kemoterapinin sağkalımda iyileştirme yaptığı bazı faz II çalışmalarda ortaya konulmuştur (48,52,53). Bugün için YDKT+KİT tedavisinin uygulama alanı standardize edilmemiştir ve bu konuda çalışmalar devam etmektedir. Bu nedenle iyi

“Retroperiton dışı nükslerin en sık görüldüğü organ akciğerlerdir. Bu hastalara öncelikle kemoterapi verilip ardından rezidüel kitle rezeksiyonu uygulamak kabul gören uzun süreli sağkalım ortaya koyan bir yaklaşımdır. Cerrahide pulmoner metastazektomi, mediastinal diseksiyon veya her ikisi birlikte uygulanır (58). Kemoterapi sonrası tümör belirleyicilerinin normal olması durumunda retroperitonda da rezidü kitle varsa önce retroperitoneal rezidü kitlenin rezeksiyonunu yapmanın akciğere yönelik cerrahi ihtiyacını ortadan kaldıracabileceği ve primer tümörde teratom varlığı ve retroperitonda kanser veya teratom bulunmasının akciğerdeki olası kanser veya teratom için öngörü değerinin olabileceği yönündeki tartışmalar halen devam etmektedir.”

risk grubu hastalarda konvansiyonel kurtarma kemoterapisi daha uygun bir seçim olacaktır.

YDKT+KİT sonrası remisyon uzun süreli sağkalım elde edilmesinde prognostik öneme sahiptir (54). Kemorezistan veya refrakter hastalığı olan bazı testis tümörü hastalarında YDKT+KİT takiben rezidüel kitleye cerrahi rezeksiyon sonucunda komplet remisyon elde edilebilmekte (%23-55) ve bunların yarısında da cevap uzun süreli olmaktadır (54). Bu tedavi sonucunda komplet remisyon elde edilemeyen hastaların çoğunda nüks ortaya çıkmaktadır. Konvansiyonel sisplatin dozunun oluşturduğu sisplatin-rezistan hastalık yüksek doz karboplatine cevap verebilir. Fakat sisplatin-rezistan hastalık gelişimi

“Karaciğer metastazları da genellikle diğer organ metastazları ile birlikte dir. Karaciğere metastaz varlığı bağımsız kötü prognostik göstergedir (63). Kitleye yönelik cerrahi girişimin komplike olması yanında, bu konuda yeterli cerrahi tecrübe olmaması nedeniyle etkinliği konusunda da şüpheler vardır. Bu nedenle ilk tedavi seçeneği cerrahi değil kemoterapidir. Primer tümörün embriyonal karsinom olması, karaciğer metastazının >3 cm olması ve kemoterapi sonrası karaciğerdeki rezidüel kitlenin canlı tümör hücresi içermesi kötü prognostik faktörlerdir (63).”

komplet remisyon ve uzun süreli sağkalım elde etmek açısından kötü prognoz gösteresidir (55).

YDKT+KİT tedavisine yanıt vermeyen hastalar sisplatin-rezistan, mediastinal NSGHT olan, primer kemoterapiyi takiben 1 ay içinde nüks gösteren ve/veya kemik iliği transplantasyonu sırasında βHCG düzeyi yüksek olan hastalardır (54). Bu grup hastalar için yeni tedavi yöntemleri arayışı devam etmektedir. Yakın zamanlarda taksol ve gemsitabinin sisplatin ile sinerjistik olduğu ve refrakter germ hücreli tümörlerin tedavisinde aktif olduğu ispatlanmıştır (56).

Kurtarma cerrahisi

Birincil veya ikincil kemoterapi sonrasında persistan NSGHT'si olan hastalar, geç nüks görülen NSGHT'si olan hastalar ve NSGHT dejenerasyonu sonucu non-germ hücreli tümör gelişmiş hastalara uygulanan kemoterapi ile aktif tümörü ortadan kaldırmanın mümkün olmadığı durumlarda uygulanan cerrahidir. Kemorezistan olan bu tümörlerde cerrahi dışında bir tedavi şansı yoktur. Kurtarma kemoterapisinden sonra tümör belirleyicilerinin belirli bir düzeyde kalması durumunda 4-6 hafta içinde rezidü kitle-

ye kurtarma cerrahisi uygulanır. Kurtarma kemoterapisi sonrası belirleyici düzeyleri yüksek seyrederse ve kullanılabilir başka bir kemoterapi seçeneği kalmazsa, rezidüel kitleler rezeke edilebilir durumdaysa son bir ümit olarak “desperation (ümitsizlik) cerrahisi” uygulanabilir. Bu tutumla %25 uzun süreli sağkalım elde edilebilir (46,57). Bu durumda patoloji sonucunda %50 aktif tümör, %40 teratom ve sadece %10 nekroz görülür (57). Canlı tümör varlığı kötü prognoz göstergesidir, çünkü bu tümör kemorezistandır. Komplet rezeksiyon yapıldığında kurtarma cerrahisi hastaların %50'si için başarılı olmakta, diğer yarısı nüks göstermektedir (57). Bu hastalarda cerrahi öncesinde β-HCG düzeyi yüksek olanlar, organ metastazlarına cerrahi girişim uygulamak, rezidü kitlenin tam rezeke edilememesi kötü prognoz göstergeleridir. Kurtarma cerrahisinin β-HCG düzeyi yüksek olan hızlı ilerleyen hastalıkta başarıları çok düşüktür ve uygulanmamalıdır.

Akciğer metastazlarının tedavisi

Retroperiton dışı nükslerin en sık görüldüğü organ akciğerlerdir. Bu hastalara öncelikle kemoterapi verilip ardından rezidüel kitle rezeksiyonu uygulamak kabul gören uzun süreli sağkalım ortaya koyan bir yaklaşımdır. Cerrahide pulmoner metastazektomi, mediastinal diseksiyon veya her ikisi birlikte uygulanır (58).

Kemoterapi sonrası tümör belirleyicilerinin normal olması durumunda retroperitonda da rezidü kitle varsa önce retroperitoneal rezidü kitlenin rezeksiyonunu yapmanın akciğere yönelik cerrahi ihtiyacını ortadan kaldırdığı ve primer tümörde teratom varlığı ve retroperitonda kanser veya teratom bulunmasının akciğerdeki olası kanser veya teratom için öngörü değerinin olabileceği yönündeki tartışmalar halen devam etmektedir. Kabul gören görüş primer tümör patolojisi ve retroperitonda saptanmış rezidüel kitle patolojisi ne olursa olsun akciğerdeki saptanabilen rezidüel kitlelerin boyutlarına bakılmaksızın çıkartılması gerekliliği yönündedir (59,60). Bu nedenle uygun hastalarda retroperitoneal ve akciğerdeki rezidüel kitlelerin rezeksiyonlarının aynı seansta yapılabileceği bildirilmiştir (61). Rezidüel kitle rezeksiyonunda akciğer parankimini mümkün olduğunca koruyarak kitlelerin lokalizasyonları, şekilleri ve sayısına bağlı olarak, wedge rezeksiyon, koter ile eksizyon, parsiyel lobektomi veya lobektomi, büyük kitlelerin varlığında pnömonektomi uygulanır (37,38,42). Mediastinal metastatik lezyonların tedavisi de akciğerdeki lezyonlara yaklaşımla aynıdır. Çok merkezli bir çalışma akciğer metastatik lezyonlarında kemoterapi sonrasında ka-

“Beyin metastazları sistemik nükslerle birlikte olup çok nadiren tek başına görülür. Abdominal ve toraks radyolojik görüntülenmesi normal fakat tümör belirleyicileri yüksek seyreden hastalarda ve özellikle kötü prognozlu ileri evre hastalarda beyin metastazları mutlaka araştırılmalıdır. Ayrıca akciğerde büyük hacimli metastazları olan hastalarda %32 oranında beyin metastazı eşlik etme veya gelişme olasılığı olduğu için bu grup hastalarda da beyin metastazı açısından inceleme yapılması önerilmektedir.”

lan rezidü kitlede teratom veya canlı tümör hücresi varlığını öngörebilecek prognostik faktörlerin primer tümörün histolojisi, serum tümör belirleyicilerinin düzeyi, kemoterapi sırasında kitle boyutundaki değişim, metastazların sayısı ve lokalizasyonu ve RPLND ile birlikte opere ediliyorsa retroperitoneal lenf nodlarının histolojik tanısı olduğunu bildirmiştir (62).

Karaciğer metastazlarının tedavisi

Karaciğer metastazları da genellikle diğer organ metastazları ile birlikte dir. Karaciğere metastaz varlığı bağımsız kötü prognostik göstergedir (63). Kitleye yönelik cerrahi girişimin komplike olması yanında, bu konuda yeterli cerrahi tecrübe olmaması nedeniyle etkinliği konusunda da şüpheler vardır. Bu nedenle ilk tedavi seçeneği cerrahi değil kemoterapidir. Primer tümörün embriyonal karsinom olması, karaciğer metastazının >3 cm olması ve kemoterapi sonrası karaciğerdeki rezidüel kitlenin canlı tümör hücresi içermesi kötü prognostik faktörlerdir (63). Tümör belirleyiciler normal düzeye indiğinde uygulanan postkemoterapi rezeksiyon, rezidüel kitle boyutu > 3 cm ise faydası az (nüks riski komplet rezeksiyona rağmen yüksektir), <1 cm ise gereksizdir. Cerrahi için uygun olan hasta grubu rezidü kitle boyutu 1-2.9 cm arası olan, primer veya mikst tümörü içinde

“Testis germ hücreli tümörlerde primer tedaviyi takiben iki yıldan sonra görülen nöksler “geç nöks (GN)” olarak adlandırılır. Geç nöks tanısı için gerekli kriterler: primer patolojik tanının seminom veya nonseminomatöz germ hücreli tümör olması; tümör nöksünün primer GHT’ün başarılı bir şekilde tedavi edilmesinden 2 yıl sonra oluşması; nöks eden tümörün biyopsi, tümör belirleyici yüksekliği veya stabil olan GHT odağının büyümesi ile ortaya konulması; ve ikinci bir primer GHT, ektragonadal GHT ve tümör belirleyicilerinin yükselmesine neden olan ikincil nedenlerin olmaması.”

embriyonel karsinomu olmayan hastalarda (63). Komplet rezeksiyon yapılması en önemli faktördür. Rezidüel kitlesi <1 cm olanlar yakın izlem altına alınabilir ve sadece kitle boyutunda artış olursa rezeke edilir. 3 cm’den büyük kitlesi olanlar izlem altına alınarak “growing teratoma” ile yaşayan hastalarda karaciğerdeki kitleye de cerrahi rezeksiyon uygulanabilir. Bu amaçla yakın zamanlı bir çalışmada PET-CT’nin etkinliği araştırılmış ve canlı tümör hücresi varlığını oldukça güvenilir bir şekilde ortaya koyduğu fakat nekroz/fibroz-teratom ayrımını yapamadığı rapor edilmiştir (64) Multipl metastazları nedeniyle ağır kemoterapiler almış hastalarda nadir görülen metastazlar olması nedeniyle, kemoterapi sonrası karaciğer metastazları geliştiren hastaların tedavi opsiyonları daha komplikedir.

Bein metastazlarının tedavisi

Bein metastazları sistemik nökslerle birlikte olup çok nadiren tek başına görülür. Abdominal ve toraks radyolojik görüntülenmesi normal fakat tümör belirleyicileri yüksek sey-

reden hastalarda ve özellikle kötü prognozlu ileri evre hastalarda bein metastazları mutlaka araştırılmalıdır. Ayrıca akciğerde büyük hacimli metastazları olan hastalarda %32 oranında bein metastazı eşlik etme veya gelişme olasılığı olduğu için bu grup hastalarda da bein metastazı açısından inceleme yapılması önerilmektedir. NSGHT’de ilk tanı anında bein metastazı olması uzun süreli sağkalım oranını %30-40’a indirir. Bununla birlikte daha kötü prognoz göstergesi bein metastazlarının nöks olarak ortaya çıkmasıdır ki 5 yıllık sağkalım %2-5’tir (65). Bein metastazı nöks olarak ortaya çıkan hastalarda genellikle sistemik metastaz olduğu için multipl organ metastazlarıyla birlikte. Bein metastazı varlığında etkin bir tedavi planı oluşturulamamış olmakla birlikte, ilk tedavi seçeneği sistemik kemoterapi olup mutlaka ek radyoterapiyle desteklenmelidir. Soliter bein metastazı olan seçilmiş olgularda metastazın lokalizasyonu, primer tümörün histolojisi ve hastanın genel durumu dikkate alınarak cerrahi rezeksiyon uygulanabilir (65).

Boyun metastazlarının tedavisi

Retroperiton dışı oluşan nökslerin %3-5’i de boyun lenf nodlarında görülür (66). Genellikle supradiyafragmatik lenfatiklerin tutulumu sonucu olmakla birlikte, mediastinal GHT’ün yayılımı sonucu da gelişebilir. Sıklıkla mediastinal ve retroperitoneal kitlelerle birlikte bulunur. Tedavi tercihi kemoterapi olup rezidü kitlelere rezeksiyon (modifiye boyun diseksiyonu) uygulanır.

Testis tümörlerinin retroperiton dışında metastaz gösterdiği diğer alanlar kemikler, böbrekler, adrenal bezler, gastrointestinal sistem, dalak ve deridir. Bu alanlardaki metastazlar sıklıkla daha sık görülen metastazlarla birlikte ve varlıkları kötü prognoz göstergesidir (24).

Geç nöks

Testis germ hücreli tümörlerde primer tedaviyi takiben iki yıldan sonra görülen nöksler “geç nöks (GN)” olarak adlandırılır. Geç nöks tanısı için gerekli kriterler: primer patolojik tanının seminom veya nonseminomatöz germ hücreli tümör olması; tümör nöksünün primer GHT’ün başarılı bir şekilde tedavi edilmesinden 2 yıl sonra oluşması; nöks eden tümörün biyopsi, tümör belirleyici yüksekliği veya stabil olan GHT odağının büyümesi ile ortaya konulması; ve ikinci bir primer GHT, ektragonadal GHT ve tümör belirleyicilerinin yükselmesine neden olan ikincil nedenlerin olmaması.

Geç nökslerin bildirilen insidansı %2.3-4.3 arasındadır (6,31,67). Evre I seminom

ve NSGHT’de GN rapor edilmiş ve %1.9 insidans bildirilmiştir (8,67). Büyük çalışmaların sonuçlarına göre GN’ler 7-10 yıl (2-32yıl, medyan 6.2 yıl, %60’ı 5 yıl sonra) sonrasında ortaya çıkmaktadır (18). GN’lerin %60-72’si semptomlar sonucu, sadece %28-40’ı yükselen tümör belirleyicileri veya anormal radyografik bulgular sonucu tanı almıştır.

GN gösteren hastaların %48-65’inin primer tümörleri retroperitonda lokalizedir (68). Düşük evre hastalıkta yapılan RPLND yeterli olmazsa postoperatif verilen adjuvan kemoterapi geç nöksü önlemeyecektir. Çünkü geç nöksler retroperitondan yeterli uzaklaştırılmamış teratom varlığında daha sık görülür (18).

GN’lerin en sık görüldüğü alanlar retroperiton (%47-83), akciğer ve mediastinumdur. En sık görülen semptomlar sırt ağrısı ve karın ağrısıdır. Daha az oranda GN görülen alanlar servikal lenf nodları, karaciğer, kemik ve beyindir (67).

NSGHT’de geç nökslerin birincil kemoterapileri takiben kalan rezidüel teratomlardan kaynaklandığı düşünülmektedir. Birincil kemoterapi sonrası cerrahi uygulanan ve 5 yıl sonra nöks geliştiren hastaların hepsinde orşiyektomi materyalinde teratom olduğu rapor edilmiş (6). Bu nedenle geç nöks riski bulunan metastatik NSGHT hastalar ömür boyu izlenmelidir. GN’lerin oluşumunda teratom varlığının önemli rolü vardır. Indiana Üniversitesinde GN göstermiş hastaların %60’ında teratomun tek başına veya diğer germ hücre tipleriyle birlikte olduğu bildirilmiştir (69). Teratom malign diferansiyasyon gösterebildiği için GN’lerin %23’ünde sıklıkla sarkom ve adenokarsinom gibi germ hücreli olmayan malign tümörlere rastlanılmıştır. Ayrıca teratomun diğer germ hücreli tümörlere de diferansiye olma yeteneğine sahip olduğu bildirilmiştir (70). Sonuç olarak, teratom varlığında oluşan GN gösteren tümörlerde germ hücreli ve germ hücreli olmayan tümörlerle karşılaşmak mümkündür. Primer kitlesi çok büyük ve teratom içeren retroperitoneal tümörü olanlar yüksek rekürens riskine sahiptir (70). Rezeke edilen kemoterapi sonrası rezidüel kitlelerin %40’ının teratom olduğu bildirilmiştir (71). Teratom büyüyüp önemli organlara yapışarak komplet rezeksiyonunu zorlaştırır. Ayrıca sadece tümöral kitleler çıkarılır ve normal görünen fakat içinde mikroskopik teratom odakları bulunduran lenf nodları çıkarılmazsa teratomlar mevcut biyolojik potansiyelleri nedeniyle GN’e neden olabilirler (72). Bu nedenlerle ve kemoterapiye duyarlı olmadıkları için teratomların çıkartılmasıyla retroperitonun yeterli kontrolü sağlanırsa retroperitonda GN’ler önenebilir. Indiana Üniversitesi’nde uygulanan bilateral templa-

te postkemoterapi RPLND ile retroperitonda hiç GN olmadığı bildirilmiştir (18).

GN gösteren nonseminomlu hastaların çoğunda tümör belirleyicileri yükselir. AFP beta-HCG'den daha fazla yükselir. Geç nüks gösteren hastalarda beta-HCG yüksekliği nadirdir (31). Bunu nedeni tam olarak bilinmemekle birlikte geç nüks gösteren teratomlardan kaynaklanabilir. Ayrıca, beta-HCG üreten tümörler hızlı büyüdükleri için erken nüks gösterilebilirler ve kemosenitif olabilirler. AFP'deki yükselme GN'in radyolojik tanısından 2-44 ay önce görülmekte, bu da GN gösteren AFP üreten bu tümörlerin yavaş ilerleme karakterini taşıdığını göstermektedir. AFP'in sıklıkla yükselmesinin nedeni bu hastalarda yol sak tümörünün sıklıkla bulunması olabilir. Yakın zamanda Indiana Üniversitesi'nden yapılan bir çalışmada GN'lerin farklı histolojik karakterde olduğu bildirilmiştir (69). GN'leri altı farklı kategoride incelemiştir: teratomlar, non-germ hücreli tümörler (NGHT), yol sak tümör (YST), YST dışındaki NSGHT, YST ve diğer NSGHT birlikteliği, GHT ve NGHT birlikteliği. Genel olarak, GN'de en sık (%60) görülen histolojik tanı teratomlardır. Diğer GHT'lere eşlik de ederler. Teratomlardan sonra sık görülen YST, tek başına görülen teratomların iki katı sıklıkta görülmüştür. GHT'de daha sonra embriyonal karsinom siktir. Diğer GHT'ler (seminom dahil) kemoterapilere cevap verme oranı yüksek olduğu için GN lezyonları içinde az görülmektedir. GN'lerin çoğunda kemoterapi başarısız olmuş, serum belirleyicileri normal, lezyonlar küçük ve komplet rezeksiyon yapılabilecekse tedavi seçeneğinin cerrahi olması gerektiği önerilmiştir (18,31). Komplet rezeksiyon imkanı yoksa kemoterapi verilebilir ve sonrasında rezidüel kitleye rezeksiyon tekrar değerlendirilir. GN'ler içinde prognozu en iyi olan grup sadece teratomlardan oluşurlardır. Prognoz diğer kategorilerde daha kötüdür. GN'lerin kemoterapiye dirençli olması YST sıklığının yüksek olmasına bağlanmıştır (69). Çünkü YST ve özellikle bazı alt tipleri sisplatin tabanlı kemoterapilere diğer histolojik tiplere göre daha az yanıt verir ve GN için odak oluştururlar. Bu nedenle ilerlemiş testis tümöründe YST varlığı kötü prognoz göstergesi olarak bildirilmiştir (69).

GN gösteren seminomlu olgular farklı özellikler içerir. Dieckmann ve ark. nin serisinde GN gösteren seminomlu hastaların %80'i evre 1 seminomdu. Radyoterapi sonrası GN riski %0.6, izlem sonrası %1.9 idi. Radyoterapiyi takiben görülen GN radyoterapi alanının dışında olma eğilimindedir. GN gösteren seminomlu hastalarda belirgin artan belirleyici LDH (%52) idi. BHCG (%33) ve AFP (%9) onu takip etmiştir (73). Seminom ve Evre 1 NSGHT hastaları için 5 yıldan sonra rutin izlem şart olmamakla birlikte, Evre 2-4 NSGHT hastaları

düşük de olsa devam eden nüks riski nedeniyle ömür boyu izlemde tutulmalıdır (6).

Eğer teknik olarak uygunsa tümör belirleyicilerinin seviyesine bakmaksızın, geç nüks gösteren tüm hastalarda indifferansiye germ hücreli tümörleri, matür teratomu veya sekonder non-germ hücreli kanserleri uzaklaştırmak için metastatik kitlelerin tamamı rezekt edilmelidir (68). Eğer bu metastatik kitlelere komplet rezeksiyon uygulanmazsa, biyopsi yapılarak histolojik tanısı belirlenmeli ve buna uygun kurtarma kemoterapisi verilmelidir. Hasta bu kemoterapiye cevap verirse, tekrar cerrahi yapmak ne zaman mümkün hale gelirse o zaman yapılmalıdır. Rezeke edilemeyen, lokalize refrakter hastalıkta radyoterapi de bir alternatif olabilir. Bu hastaların tedavisi mortalite oranını azaltmak için bu konuda deneyimli merkezlerde yapılmalıdır.

Geç nüks için risk faktörleri

Uygulanan tedavilerin tümörün klinik davranışını etkileyebileceği düşünülmeyle birlikte GHT'nin GN gösterme eğilimi tümörün biyolojik farklılığından kaynaklanmaktadır. Geç nüksler primer GHT veya erken nükslerden tümör biyolojisi ve cevabı açısından farklıdır.

Primer veya kurtarma kemoterapileri, primer veya postkemoterapi RPLND, Evre 1 seminomlarda adjuvan radyoterapi ve Evre 1 tümörler için izlem protokolü sonrasında GN rapor edilmiştir.

Bildirilen GN'lerin ortak özellikleri olmaması nedeniyle, GN açısından risk altında olan hastaların değerlendirilebilmesi için henüz risk faktörleri ortaya konulamamıştır. Primer tedavileri takiben 2 yıl sonra oluşabilecek nüksleri öngörebilecek prognostik faktörler tek değişkenli analizde ileri tümör evresi, tanı anında pozitif tümör belirleyicileri, çok değişkenli analizde sadece cerrahi spesimende teratom varlığı olduğu rapor edilmiştir (6). IGCCC kriterlerine göre "iyi risk" grubunda olanların veya primer tedaviyi takiben erken rekürrens göstermeyenlerin GN açısından düşük riskli olduğu rapor edilmişse de diğer çalışmalarda bu desteklenmemiştir (6,18,31).

GN'lerde kemoterapi rezistanslığı önemli bir biyolojik ve klinik problemdir. Yakın zamanda KIT ve epidermal büyüme faktörü reseptörünün (EGFR) kemoterapi refraktör GN'lerde önemli derecede eksprese edildiği belirlenmiştir (74).

Geç nükslerin tedavisi

Cerrahi

Rezeke edilebilen GN'lerde tercih edilen tedavi yöntemi cerrahidir. Özellikle teratom ve GHT olmayan tümör olması ihtimali yüksek olan

tümör belirleyicileri negatif olan kitleler ve bir odakta rezeke edilebilir pozitif tümör belirteci olan hastalar cerrahiden fayda görürler (31).

Geç nüks gösteren tümörlerin klinik davranışları primer tümörden ve erken nüks gösteren tümörlerden farklıdır. Bu tümörler sıklıkla kemorezistan olup kesin tedavileri eğer kitle teknik olarak çıkarılabilecek durumda ise cerrahi ile sağlanabilir. Bu durumda tümör belirleyicileri normal olmasa bile cerrahi yapılması önerilir (18).

Kemoterapi

Uzun süreli hastaliksız sağkalım elde etmekte cerrahi kemoterapiye göre daha üstündür. GN'ler sadece kemoterapi ile nadiren kür edilebilir. Bu durum GN'lerin histolojik karakterlerinden kaynaklanır: genellikle canlı GHT, teratom veya sisplatin tabanlı kemoterapilere cevap vermeyen malign diferansiyasyon göstermiş teratom içerirler. Kemoterapi adayı olan hastalar sadece opere edilemez durumda olan hastalardır. Bu yolla opere edilebilir hale getirilebilir veya çok nadiren kalıcı komplet remisyon elde edilebilir. Kemoterapinin başarılı olabilmesi için cerrahi ile kombine edilmelidir (18,68). Motzer ve ark. paklitaksel, sisplatin ve ifosfamid ile ümit verici sonuçlar rapor etmiştir. Ama hala sağkalım oranı komplet cerrahi ile birlikte %26-46 arasındadır (56,73).

Kemoterapi almamış (naive) hastalar hastalar izlem veya radyoterapi uygulanmış Evre 1 hastalar, primer RPLND sonrası Evre 2 NSGHT hastalardır. Radyoterapi almış hastalar da dahil olmak üzere, GN gösteren kemoterapi almamış hastaların çoğu kemoterapiye yanıt verir.

Sadece tümör belirleyici yüksekliği ile giden hastaların tedavisi

Gerl ve ark. nın çalışmasında GN gösteren 16 hastanın 12'sinde radyolojik tanıdan 6-44 ay (medyan 27 ay) önce AFP'de artış gözlenmiştir (31). Bildirilen bir hastada sadece BHCG seviyesinde artış ile GN tanısı konulmuştur (68). Bu hastalarda kemoterapinin de yan etkileri dikkate alınarak, hasta tümör kitlesi radyolojik yöntemlerle görünebilir veya cerrahi olarak rezeke edilebilir hale gelene kadar izlenebilir.

Geç nüksden sonra nüks

GN başarıyla tedavi edildikten sonra hastalar erken veya geç tekrar olabilecek rekürrens riski ile karşı karşıyadırlar. Indiana Üniversitesinin bir çalışmasında GN tedavi edildikten sonra %20 kadar hastada 2 yıldan sonra tekrar rekürrens görülmüştür (18). İlk GN'de yüksek AFP seviyesi olması tekrar rekürrens için risk faktörüdür. Bu hastaların prognozu da kötüdür.

Kaynaklar

- McKiernan JM, Goluboff ET, Liberson GL, Golden R, Fisch H. Rising risk of testicular cancer by birth cohort in the United States from 1973 to 1995. *J Urol*. 1999 Aug;162(2):361-3.
- Fossa SD, Horwich A, Russell JM, Roberts JT, Cullen MH, Hodson NJ, Jones WG, Yosef H, Duchesne GM, Owen JR, Grosch EJ, Chetiyawardana AD, Reed NS, Widmer B, Stenning SP. Optimal planning target volume for stage I testicular seminoma: a Medical Research Council randomized trial. *J Clin Oncol* 1999;17(4):1146.
- Livsey JE, Taylor B, Mobarek N, Cooper RA, Carrington B, Logue PJ. Patterns of relapse following radiotherapy for stage I seminoma of the testis: implications for followup. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 2001;13(4):296-300.
- Giacchetti S, Raoul Y, Wibault P, Droz JP, Court B, Eschwege F. Treatment of stage I testis seminoma by radiotherapy: long-term results—a 30-year experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1993;27:3-9-5Lai PP, Bernstein MJ, Kim H, Perez CA, Wasserman TH, Kucik NA. Radiation therapy for stage I and IIA testicular seminoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1994;28:373-379.
- Bauman G, Venkatesan V, Ago C, Radwan J, Dar A, Winquist E. Postoperative radiotherapy for stage I/II seminoma: results for 212 patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1998;42:313-317.
- Shahidi M, Norman AR, Dearnaley DP, Nicholls J, Horwich A, Huddart RA. Late recurrence in 1263 men with testicular germ cell tumors. Multivariate analysis of risk factors and implications for management. *Cancer*. 2002 Aug 1;95(3):520-30.
- Nicolai N, Pizzocaro G. A surveillance study of clinical stage I nonseminomatous germ cell tumors of the testis: 10-year followup. *J Urol* 1995;154:1045.
- Sogani PC, Perrotti M, Herr HW, et al. Clinical stage I testis cancer: long-term outcome of patients on surveillance. *J Urol* 1998;159:855-8.
- Lashley DB, Lowe BA. A rational approach to managing stage I nonseminomatous germ cell cancer. *Urol Clin North Am* 1998;25:405-23.
- Spiess PE, Tannir NM, Brown GA, Liu P, Tu SM, Evans JG, Pisters LL. Recurrence in nonseminomatous germ cell testis tumor patients with no viable tumor at postchemotherapy retroperitoneal lymph node dissection. *Urology*. 2007 Dec;70(6):1173-8.
- Donohue JP, Thornhill JA, Foster RS, et al. Primary retroperitoneal lymph node dissection in clinical stage A non-seminomatous germ cell testis cancer. Review of the Indiana University experience 1965-1989. *Br J Urol* 1993;71:326.
- Hermans BP, Sweeney CJ, Foster RS, et al. Risk of systemic metastases in clinical stage I nonseminoma germ cell testis tumor managed by retroperitoneal lymph node dissection. *J Urol* 2000;163:1721.
- Krege S, Souchon R, Schmoll HJ; German Testicular Cancer Study Group. Interdisciplinary consensus on diagnosis and treatment of testicular germ cell tumours: result of an update conference on evidence-based medicine (EBM). *Eur Urol* 2001;40(4):372-391.
- Spermon JR, Roelvelde TA, van der Poel HG, Hulsbergen-van de Kaa CA, Ten Bokkel-Huinink WW, van de Vijver M, Witjes JA, Horenblas S. Comparison of surveillance and retroperitoneal lymph node dissection in stage I nonseminomatous germ cell tumours. *Urology* 2002;59(6):923-929.
- Klepp O, Olsson AM, Henrikson H, Aass N, Dahl O, Stenwig AE, Persson BE, Cavallin-Stahl E, Fossa SD, Wahlqvist L. Prognostic factors in clinical stage I nonseminomatous germ cell tumours of the testis: multivariate analysis of a prospective multicenter study. *J Clin Oncol* 1990;8(3):509-518.
- Williams SD, Stablein DM, Einhorn LH, Muggia FM, Weiss RB, Donohue JP, Paulson DF, Brunner KW, Jacobs EM, Spaulding JT. Immediate adjuvant chemotherapy versus observation with treatment at relapse in pathological stage II testicular cancer. *N Engl J Med* 1987;317(23):1433-1438.
- Bohlen D, Burkhard FC, Mills R, Sonntag RW, Studer UE. Fertility and sexual function following orchidectomy and 2 cycles of chemotherapy for stage I high risk nonseminomatous germ cell cancer. *J Urol* 2001;165(2):441-444.
- Baniel J, Foster RS, Gonin R, Messemer JE, Donohue JP, Einhorn LH. Late relapse of testicular cancer. *J Clin Oncol* 1995;13(5):1170-1176.
- Sheinfeld J, Motzer RJ, Rabbani F, McKiernan J, Bajorin D, Bosl GJ. Incidence and clinical outcome of patients with teratoma in the retroperitoneum following primary retroperitoneal lymph node dissection for clinical stages I and IIA nonseminomatous germ cell tumors. *J Urol*. 2003 Oct;170(4 Pt 1):1159-62.
- Pizzocaro G, Nicolai N, Salvioni R. Marker positive clinical stage I non seminomatous germ cell tumours (NSGCT) of the testis: which primary therapy? *J Urol* 1996;155(Suppl):328A.
- Classen J, Dieckmann K, Bamberg M, Souchon R, Kliesch S, Kuehn M, Loy V; German Testicular Cancer Study Group. Radiotherapy with 16 Gy may fail to eradicate testicular intraepithelial neoplasia: preliminary communication of a dose-reduction trial of the German Testicular Cancer Study Group. *Br J Cancer* 2003;88(6):828-831.
- Krege S, Boergermann C, Baschek R, Hinke A, Pottek T, Kliesch S, Dieckmann KP, Albers P, Knutzen B, Weinknecht S, Schmoll HJ, Beyer J, Ruebben H; German Testicular Cancer Study Group (GTCSG). Single agent carboplatin for CS IIA/B testicular seminoma. A phase II study of the German Testicular Cancer Study Group (GTCSG). *Ann Oncol* 2006;17(2):276-280.
- Patel MI, Motzer RJ, Sheinfeld J. Management of recurrence and follow-up strategies for patients with seminoma and selected high-risk groups. *Urol Clin North Am*. 2003 Nov;30(4):803-17.
- 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;15:594-603.
- Kondagunta GV, Sheinfeld J, Mazumdar M, Mariani TV, Bajorin D, Bacik J, Bosl GJ, Motzer RJ. Relapse-free and overall survival in patients with pathologic stage II nonseminomatous germ cell cancer treated with etoposid and cisplatin adjuvant chemotherapy. *J Clin Oncol* 2004;1;22(3):464-467.
- Steiner H, Müller T, Gozzi C, Akkad T, Bartsch G, Berger AP. Two cycles of cisplatin-based chemotherapy for low-volume retroperitoneal stage II nonseminomatous germ cell tumours. *BJU Int* 2006;98(2):349-352.
- Sternberg CN. Role of primary chemotherapy in stage I and low-volume stage II nonseminomatous germ-cell testis tumours. *Urol Clin North Am* 1993;20(1):93-109.
- Donohue JP, Thornhill JA, Foster RS, Bihrl R, Rowland RG, Einhorn LH. The role of retroperitoneal lymphadenectomy in clinical stage B testis cancer: the Indiana University Experience (1965 to 1989). *J Urol* 1995;153(1):85-89.
- Motzer RJ, Sheinfeld J, Mazumdar M, Bajorin DF, Bosl GJ, Herr H, Lyn P, Vlamis V. etoposid and cisplatin adjuvant therapy for patients with pathological stage II germ cell tumours. *J Clin Oncol* 1995;13(11):2700-2704.
- Jewett MA, Grabowski A, McKiernan J. Management of recurrence and follow-up strategies for patients with nonseminoma testis cancer. *Urol Clin North Am*. 2003 Nov;30(4):819-30.
- Gerl A, Clemm C, Schmeller N, Hentrich M, Lamerz R, Wilmanns W. Late recurrence of germ cell tumors after cisplatin-based chemotherapy. *Ann Oncol*. 1997;8:41-47.
- Mencel P, Motzer R, Bajorin D, et al. Advanced seminoma: treatment results, survival, and prognostic factors in 142 patients. *J Clin Oncol*. 1994;12:120-126.
- De Wit R, Stoter G, Sleijfer DT, Neijt JP, ten Bokkel Huinink WW, de Pryck L, Collette L, Sylvester R. Four cycles of PEB vs four cycles of VIP in patients with intermediate-prognosis metastatic testicular non-seminoma: a randomized study of the EORTC Genitourinary Tract Cancer Cooperative Group. European Organization for Research and Treatment of Cancer. *Br J Cancer* 1998;78(6):828-832.
- Nichols CR, Catalano PJ, Crawford ED, Vogelzang NJ, Einhorn LH, Loehrer PJ. Randomized comparison of cisplatin and etoposid and either bleomycin or ifosfamide in treatment of advanced disseminated germ cell tumours: and Eastern Cooperative Oncology Group, Southwest Oncology Group, and Cancer and Leukaemia Group B Study. *J Clin Oncol* 1998;16(9):1287-1293.
- Vuky J, Tickoo SK, Sheinfeld J, et al. Salvage chemotherapy for patients with advanced pure seminoma. *J Clin Oncol* 2002;20:297-301.
- Puc H, Heelan R, Mazumdar M, Herr H, Scheinfeld J, Vlamis V, Bajorin DF, Bosl GJ, Mencel P, Motzer RJ. Management of residual mass in advanced seminoma: results and recommendations from Memorial Sloan Kettering Cancer Center. *J Clin Oncol* 1996;14(2):454-460.
- Carver BS, Shayegan B, Serio A, Motzer RJ, Bosl GJ, Sheinfeld J. Long-term clinical outcome after postchemotherapy retroperitoneal lymph node dissection in men with residual teratoma. *J Clin Oncol* 2007;25(9):1033-1037.
- Gholam D, Fizazi K, Terrier-Lacombe MJ, Jan P, Culine S, Theodore C. 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 Aug 15;98(4):745-52.
- Beck SD, Foster RS, Bihrl R, Einhorn LH, Donohue JP. Post chemotherapy RPLND in patients with elevated markers: current concepts and clinical outcome. *Urol Clin North Am*. 2007 May;34(2):219-25.
- Miller KD, Loehrer PJ, Gonin R, Einhorn LH. Salvage chemotherapy with vinblastine, ifosfamide and cisplatin in recurrent seminoma. *J Clin Oncol* 1997;15(4):1427-1431.
- Mencel PJ, Motzer RJ, Mazumdar M, et al. Advanced seminoma: treatment results, survival, and prognostic factors in 142 patients. *J Clin Oncol* 1994;12:120-6.

42. Gerl A, Clemm C, Kohl P, et al. Central nervous system as sanctuary site of relapse in patients treated with chemotherapy for metastatic testicular cancer. *Clin Exp Metastasis* 1994;12:226-30
43. Park DS, Prow DM, Amato RJ, et al. Management consideration in nonpulmonary visceral metastatic seminoma of testis. *J Korean Med Sci* 1999;14:431-7.
44. Logothetis CJ, Samuels ML, Trindade A, Johnson DE. The growing teratoma syndrome. *Cancer* 1982;50:1629-35.
45. Miller KD, Loehrer PJ, Gonin R, Einhorn LH. Salvage chemotherapy with vinblastine, ifosfamide and cisplatin in recurrent seminoma. *J Clin Oncol* 1997;15(4):1427-1431.
46. Fossa AD, Stenning SP, Gerl A, Horwich A, Clark PI, Wilkinson PM, Jones WG, Williams MV, Oliver RT, Newlands ES, Mead GM, Cullen MH, Kaye SB, Rustin GJ, Cook PA. Prognostic factors in patients progressing after cisplatin-based chemotherapy for malignant non-seminomatous germ cell tumours. *Br J Cancer* 1999;80(9):1392-1399.
47. Loehrer PJ, Gonin R, Nichols CR, Weathers T, Einhorn LH. Vinblastine plus ifosfamide plus cisplatin as initial salvage therapy in recurrent germ cell tumour. *J Clin Oncol* 1998;16(7):2500-2504.
48. Beyer J, Rick O, Siegert W, Bokemeyer C. Salvage chemotherapy in relapsed germ cell tumours. *World J Urol* 2001;19(2):90-93.
49. Beyer J, Stenning S, Gerl A, Fossa S, Siegert W. High-dose versus conventional-dose chemotherapy as a first-salvage treatment in patients with non-seminomatous germ-cell tumours: a matched pair analysis. *Ann Oncol* 2002;13(4):599-605.
50. Rosti G, Pico JL, Wandt H et al. High-dose chemotherapy (HDC) in the salvage treatment of patients failing first-line platinum chemotherapy for advanced germ cell tumours (GCT): first results of a prospective randomised trial of the European Group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT): IT-94 study. *Proc Ann Soc Clin Oncol* 2002;21:180a, abstract 716.
51. Pico JL, Rosti G, Kramar A, Wandt H, Koza V, Salvioni R, Theodore C, Lelli G, Siegert W, Horwich A, Marangolo M, Linkesch W, Pizzocaro G, Schmoll HJ, Bouzy J, Droz JP, Biron P; Genito-Urinary Group of the French Federation of Cancer Centers (GETUG-FNCLCC), France; European Group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT). A randomised trial of high-dose chemotherapy in the salvage treatment of patients failing first-line platinum chemotherapy for advanced germ cell tumours. *Ann Oncol* 2005;16(7):1152-1159.
52. Lorch A, Kollmannsberger C, Hartmann JT, Metzner B, Schmidt-Wolf IG, Berdel WE, Weissinger F, Schleicher J, Egerer G, Haas A, Schirren R, Beyer J, Bokemeyer C, Rick O; German Testicular Cancer Study Group. Single versus sequential high-dose chemotherapy in patients with relapsed or refractory germ cell tumors: a prospective randomized multicenter trial of the German Testicular Cancer Study Group. *J Clin Oncol* 2007;25(19):2778-2784.
53. Vaena DA, Abonour R, Einhorn LH. Long-term survival after high-dose salvage chemotherapy for germ cell malignancies with adverse prognostic variables. *J Clin Oncol* 2003;21(22):4100-4104.
54. Motzer RJ, Mazumdar M, Bosl GJ et al. High-dose carboplatin, etoposide, and cyclophosphamide for patients with refractory germ cell tumors: treatment results and prognostic factors for survival and toxicity. *J Clin Oncol* 1996; 14: 1098-1105.
55. Rodenhuis S, van der Wall E, ten Bokkel Huinink WW et al. Pilot study of a high-dose carboplatin-based salvage strategy for relapsing or refractory germ cell cancer. *Cancer Invest* 1995; 13: 355-362.
56. Motzer JR, Sheinfeld J, Mazumdar M, Bains M, Mariani T, Bacik J, Bajorin D, Bosl GJ. Paclitaxel, ifosfamide, and cisplatin second-line therapy for patients with relapsed testicular germ cell cancer. *J Clin Oncol* 2000;18(12):2413-2418
57. Coogan CL, Foster RS, Rowland RG, Bihrl R, Smith ER Jr, Einhorn LH, Roth BJ, Donohue JP. Postchemotherapy retroperitoneal lymph node dissection is effective therapy in selected patients with elevated tumour markers after primary chemotherapy alone. *Urology* 1997;50(6):957-962.
58. Horvath LG, McCaughan BC, Stockle M, Boyer MJ. Resection of residual pulmonary masses after chemotherapy in patients with metastatic non-seminomatous germ cell tumours. *Intern Med J.* 2002 Mar;32(3):79-83.
59. Gels ME, Hoekstra HJ, Sleijfer DT, Nijboer AP, Molenaar WM, Ebels T, Schraffordt Koops H. Thoracotomy for postchemotherapy resection of pulmonary residual tumor mass in patients with nonseminomatous testicular germ cell tumors: aggressive surgical resection is justified. *Chest.* 1997 Oct;112(4):967-73.
60. Cagini L, Nicholson AG, Horwich A, Goldstraw P, Pastorino U. Thoracic metastasectomy for germ cell tumours: long term survival and prognostic factors. *Ann Oncol.* 1998 Nov;9(11):1185-91.
61. Fadel E, Court B, Chapelier AR, Droz JP, Darteville P. One-stage approach for retroperitoneal and mediastinal metastatic testicular tumor resection. *Ann Thorac Surg.* 2000 Jun;69(6):1717-21.
62. Steyerberg EW, Keizer HJ, Messemer JE, Toner GC, Schraffordt Koops H, Fossa SD, Gerl A, Sleijfer DT, Donohue JP, Habbema JD. Residual pulmonary masses after chemotherapy for metastatic nonseminomatous germ cell tumor. Prediction of histology. ReHiT Study Group. *Cancer.* 1997 Jan 15;79(2):345-55.
63. Rivoire M, Elias D, De Cian F, Kaemmerlen P, Théodore C, Droz JP. Multimodality treatment of patients with liver metastases from germ cell tumors: the role of surgery. *Cancer.* 2001 Aug 1;92(3):578-87.
64. Stephens AW, Gonin R, Hutchins GD, Einhorn LH. Positron emission tomography evaluation of residual radiographic abnormalities in post chemotherapy germ cell tumor patients. *J Clin Oncol* 1996;14:1637-41.
65. Fossa SD, Bokemeyer C, Gerl A, Culine S, Jones WG, Mead GM, Germa-Luch JR, Pont J, Schmoll HJ, Tjulandin S. Treatment outcome of patients with brain metastases from malignant germ cell tumours. *Cancer* 1999;85(4):988-997.
66. See WA, Lorenzo JF, Dreicer R, Hoffman HT. Incidence and management of testicular carcinoma metastatic to the neck. *J Urol.* 1996 Feb;155(2):590-2.
67. Ehrlich Y, Baniel J. Late relapse of testis cancer. *Urol Clin North Am.* 2007 May;34(2):253-8.
68. George DW, Foster RS, Hromas RA, et al. Update on late relapse of germ cell tumor: a clinical and molecular analysis. *J Clin Oncol* 2003;21(1):113-22.
69. Michael H, Lucia J, Foster RS, et al. The pathology of late recurrence of testicular germ cell tumors. *Am J Surg Pathol* 2000;24(2):257-73.
70. Motzer RJ, Amsterdam A, Prieto V, et al. Teratoma with malignant transformation: diverse malignant histologies arising in men with germ cell tumors. *J Urol* 1998;159(1):133-8.
71. Steyerberg EW, Keizer HJ, Fossa SD, et al. Prediction of residual retroperitoneal mass histology after chemotherapy for metastatic nonseminomatous germ cell tumor: multivariate analysis of individual patient data from six study groups. *J Clin Oncol* 1995;13(5):1177-87.
72. Sonneveld DJ, Sleijfer DT, Koops HS, et al. Mature teratoma identified after postchemotherapy surgery in patients with disseminated nonseminomatous testicular germ cell tumors: a plea for an aggressive surgical approach. *Cancer* 1998;82(7):1343-51.
73. Dieckmann KP, Albers P, Classen J, et al. Late relapse of testicular germ cell neoplasms: a descriptive analysis of 122 cases. *J Urol* 2005;173(3):824-9.
74. Madani A, Kemmer K, Sweeney C, et al. Expression of KIT and epidermal growth factor receptor in chemotherapy refractory non-seminomatous germ-cell tumors. *Ann Oncol* 2003;14(6):873-80.