

PAPER DETAILS

TITLE: Testis Kanseri Tedavisinde Güncel Yaklasim

AUTHORS: Senol TONYALI

PAGES: 1-5

ORIGINAL PDF URL: <https://dergipark.org.tr/tr/download/article-file/1854426>



TESTİS KANSERİ TEDAVİSİNDE GÜNCEL YAKLAŞIM

CURRENT APPROACH IN TESTICULAR CANCER TREATMENT

 Şenol Tonyalı^{1*}¹İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Üroloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

ORCID iD: Şenol Tonyalı: 0000-0003-1657-4044

*Sorumlu Yazar / Corresponding Author: Şenol Tonyalı, e-posta / e-mail: dr.senoltonyali@gmail.com

Geliş Tarihi / Received: 09.07.2021

Kabul Tarihi / Accepted: 06.09.2021

Yayın Tarihi / Published: 21.03.2022

Öz

Testis kanseri 15-44 yaş arası genç erkekleri etkileyen en sık kanserdir. Sıklığı gelişmiş ülkelerde giderek artmaktadır. Testis kanserinin artan insidansına rağmen mortalitesi özellikle gelişmiş ülkelerde on yıllar boyunca düşmektedir. Gelişmiş ülkelerde evre I testis kanseri kür oranı %100'e ulaşmaktadır. Metastatik hastalıkta ise prognostik risk gruplarına göre kür oranı %90 ile %48 arasında değişmektedir. Testiste şüpheli kitlesi olan erkek orşiektomiye gitmeden önce alfa-fetoprotein (AFP), human koryonik gonadotropin (HCG) ve laktat dehidrogenazı (LDH) içeren serum tümör belirteçleri görülmelidir. Tanı için görüntüleme skrotal ultrasonografi yeterlidir. Testis kanserinin primer tedavisi inguinal kesi ile yapılan ve testis ile beraber spermatik kordun internal inguinal ring düzeyine dek tümüyle çıkarılmasından oluşan radikal orşiektomi operasyonudur. Testis kanserinde kemoterapi, özellikle sisplatin bazlı olanlar, testis kanserinin kemo-sensitivitesi nedeniyle mükemmel tedavi oranlarına sahiptir. Testis kanseri tedavisi kanserin evresi ve seminom patolojisinde olup olmamasına göre şekillendirilir.

Anahtar Kelimeler: Testis kanseri, orşiektomi, retroperitoneal lenf nodu diseksiyonu.

Abstract

Testicular cancer is the most common cancer affecting young men aged 15-44. Its incidence is increasing in developed countries. Despite the increasing incidence of testicular cancer, its mortality has been decreasing for decades, especially in developed countries. In developed countries, the cure rate of stage I testicular cancer reaches 100%. In metastatic disease, the cure rate varies between 90% and 48%, depending on the prognostic risk groups. Serum tumor markers including alpha-fetoprotein (AFP), human chorionic gonadotropin (HCG), and lactate dehydrogenase (LDH) should be seen before a man with a suspicious mass in the testis undergoes orchiectomy. Scrotal ultrasonography is sufficient for diagnosis. The primary treatment of testicular cancer is a radical orchiectomy operation, which is performed with an inguinal incision and consists of the complete removal of the testis and the spermatic cord up to the level of the internal inguinal ring. Chemotherapy in testicular cancer, especially those based on cisplatin, has excellent cure rates because of the chemo-sensitivity of testicular cancer. Treatment of testicular cancer is shaped according to the stage of the cancer and whether it is in the pathology of seminoma.

Keywords: Testicular cancer, orchiectomy, retroperitoneal lymph node dissection.

Epidemiyoloji

Testis kanseri 15-44 yaş arası genç erkekleri etkileyen en sık kanserdir. Sıklığı gelişmiş ülkelerde giderek artmaktadır. Sıklığının Kuzey ve Batı Avrupa'da 100 binde 9, Afrika'da ise 100 binde 1'den az olduğu belirtilmiştir.¹

Testis kanserinin artan insidansına rağmen mortalitesi özellikle gelişmiş ülkelerde on yıllar boyunca düşmektedir. Amerika Birleşik Devletleri'nde testis kanseri mortalitesi yıllık insidansın %4'ü civarındadır. Gelişmiş ülkelerde evre I testis kanseri kür oranı %100'e ulaşmaktadır. Metastatik hastalıkta ise prognostik risk gruplarına göre kür oranı %90 ile %48 arasında değişmektedir.¹

Tanı ve Değerlendirme

Fizik muayene ya da görüntüleme testiste saptanan solid kitle aksi ispat edilene dek malignite olarak kabul edilmeli ve yönetilmelidir. Testiste şüpheli kitlesi olan erkek orşiektomiye gitmeden önce alfa-fetoprotein (AFP), human koryonik gonadotropin (HCG) ve laktat dehidrogenazı (LDH) içeren serum tümör belirteçleri görülmelidir. Tanı için görüntüleme skrotal ultrasonografi yeterlidir. İlk değerlendirmede magnetik rezonans görüntüleme kullanılmamalıdır.² Kesin tedavi öncesi hastalar hipogonadizm ve infertilite açısından bilgilendirilmeli ve uygun durumlarda sperm dondurulması önerilmelidir. Serum tümör belirteçleri normal olan ve fizik muayene ya da ultrasonografide malignite tanısı net olmayan hastalara 6-8 hafta sonra tekrar görüntüleme yapılabilir.²

Testis Kanseri Tedavisi

Testis kanserinin primer tedavisi inguinal kesi ile yapılan ve testis ile beraber spermatik kordun internal inguinal ring düzeyine dek tümüyle çıkarılmasından oluşan radikal orşiektomi operasyonudur.³ Hastanın hayatını tehdit eden dissemine hastalık durumunda klinik durum testis kanserini güçlü bir şekilde işaret ediyorsa orşiektomi ertelenip bir an önce kemoterapi başlanabilir.⁴⁻⁵

Testis kanserinin yüksek kemo-sensitivitesi nedeniyle tedavide kemoterapi (özellikle cisplatin bazlı olanlar) mükemmel başarı oranlarına sahiptir. Testis kanseri tedavisi kanserin evresi ve seminom patolojisinde olup olmamasına göre şekillendirilir.⁶

Evre I Germ Hücreli Tümörler

İntratübüler Germ hücreli neoplaziler (İTGHN)

İTGHN varlığında diğer testis sağlıklı ise orşiektomi ya da yakın takip yapılabilir. Soliter testiste İTGHN varlığında ise 2 Gy fraksiyonlarda toplam 18-20 Gy ile lokal radyoterapi (RT) verilebilir.⁷

Evre I Seminoma

1. *İzlem:* Beş yıllık relaps oranları %12,2 ile %20,3 arasında bildirilmiştir. Relaps genelde retroperitoneal lenf nodlarında ortaya çıkar. Genel olarak 4 cm'den küçük ve rete testis stromal invazyonu olmayan hastalarda relaps oranı düşüktür. Adjuvan KT veya RT relaps riskini azaltır fakat izleme göre daha iyi bir kansere özgü sağ kalım sunmaz.⁷

2. *Adjuvan kemoterapi:* Tek doz karboplatin eğri altı alan 7, adjuvan RT veya izleme alternatif olabilir. Swedish and Norwegian Testicular Cancer Group (SWENOTECA) tarafından güncel olarak yürütülen ABC randomize Faz 3 çalışması tek doz karboplatin ile tek doz bleomycin,

etoposide ve cisplatin (BEP)'in etkinliğini karşılaştırmaktadır.⁸ SWENOTECA-ABC çalışmasına hasta kabulü 2015 yılında başlamıştır ve toplamda 348 hastanın randomize edilmesi planlanmaktadır. Günümüz itibari ile çalışma devam etmektedir.

3. *Adjuvan Radyoterapi:* Seminomlar radyoterapiye aşırı duyarlı tümörlerdir. Adjuvan radyoterapi Evre I seminom hastalarında 10 yıllar boyunca standart adjuvan tedavi yöntemi idi. Radyoterapinin paraaortik ve/veya ipsilateral iliak lenf nodlarına verilmesi relaps oranını %5'in altına düşürür.⁹ Günümüzde kullanılan modern radyoterapi yöntemleri (10 fraksiyonda toplamda 20 Gy) ile görülen sekonder malignite riski geçmişe göre oldukça düşüktür.¹⁰ Radyoterapi, karboplatin alamayacak olan (örneğin kemik iliği depresyonu ya da ağır kardiyovasküler morbiditesi olan) hastalarda önerilebilir.⁵

Evre I Non-Seminomatöz Germ Hücreli Tümörler (NSGHT)

Risk faktörlerine bağlı olmakla birlikte Evre I NSGHT hastalarının %50'sinin subklinik metastazları vardır ve izlemde relaps görülür. Lenfovasküler invazyon varlığı (LVİ) relaps için kabul edilen majör risk faktörüdür.¹¹

1. *İzlem:* Hastalar %48'e varan oranda orşiektomi sonrası izlemde ilk 2 yıl içinde relaps geliştirir. Takibi reddeden ya da uyumlu olmama riski olan hastalarda diğer tedavi seçenekleri önerilebilir.⁷

2. *Adjuvan Kemoterapi:* Tek doz BEP önerilebilir.

3. *Retroperitoneal Lenf Nodu Diseksiyonu (RPLND):* Primer RPLND'nin yeri izlem altında relaps durumunda yapılan kurtarma tedavileri ve adjuvan kemoterapiler ile düşük relaps oranları nedeniyle giderek azalmaktadır.

Metastatik Germ Hücreli Tümörler

Evre IIA/B Seminoma: Evre IIA/B seminomlarda süregelen tedavi seçeneği radyoterapiydi. Güncel olarak standart radyasyon alanı paraaortik ve ipsilateral inguinal lenf nodlarını içerir. Evre IIA için 2 Gy fraksiyonda toplam 30 Gy, Evre IIB için 2 Gy fraksiyonda toplam 36 Gy verilir. Günümüzde kemoterapi radyoterapiye alternatif olarak tercih edilmektedir. Üç kür BEP ya da bleomisin kontrendike olduğu ya da yaşlı hastalarda 4 kür etoposid-sisplatin (EP) uygulanabilir.⁵ Tek doz karboplatin kemoterapisi BEP ya da EP'e alternatif değildir.¹²

Evre IIA/B Seminoma Dışı Tümörler: Tüm ileri evre NSGHT'lerde tek bir istisna dışında kabul edilen ilk tedavi seçeneği kemoterapidir. Sadece post-pubertal teratomu içeren serum tümör belirteçlerinin yüksek olmadığı evre IIA/B NSGHT'ler primer RPLND ile tedavi edilebilir.⁷ Primer kemoterapi ve sinir koruyucu RPLND benzer onkolojik sonuçlara sahiptir.¹³ Fakat erken ve geç dönem yan etkiler ve toksisite farklıdır ve bu yüzden tedavi seçiminde hastanın tercihi önem kazanmaktadır.¹⁴

Evre IIC-III Germ Hücreli Tümörler

Primer Kemoterapi

İyi Prognoz Risk Grubu- Seminomatöz GHT: 3 kür BEP ya da 4 kür EP (özellikle bleomisin kontrendike ise) verilebilir.

Orta Prognoz Risk Grubu- Seminomatöz GHT: 4 kür BEP ya da bleomisin kullanımının kontrendike olduğu hastalarda 4 kür etoposid, sisplatin, ifosfamid (VIP) verilebilir.

İyi Prognoz Risk Grubu- Seminom Dışı GHT: Temel tedavi üç kür 5-günlük BEP kemoterapi rejimidir. Bleomisin kontrendike olduğu hastalarda dört kür EP verilebilir. *Orta*

Prognoz Risk Grubu- Seminom Dışı GHT: Standart tedavi 4 kür BEP kemoterapisidir.⁷

Kötü Prognoz Risk Grubu- Seminom Dışı GHT: Standart tedavi rejimi 4 kür BEP kemoterapisidir. Bu tedavi ile beş yıllık progresyonsuz sağ kalımın %45-50 olduğu unutulmamalıdır. Bir ya da iki doz sisplatin bazlı adjuvan kemoterapi sonrası tümör belirteçlerindeki düşüş değerlendirilmelidir; örneğin: GETUG risk calculator: <https://www.gustaveroussy.fr/calculations-tumor/NSGCT.html> kullanılabilir. Yeterli tümör belirteci yanıtı alınamadığında erken doz artırımına gidilebilir.⁵

NSGHT'ye bağlı yaygın akciğer metastazı olan ve dispne ile prezente olan hastalar kemoterapi indüksiyonu sonrası ilk hafta içinde akut respiratuvar distres sendromu geliştirme ve ölüm açısından yüksek risk altındadırlar. Bu sendrom erken tümör nekrozuna bağlı akut intra-alveolar kanama nedeniyle gelişir. Bu nedenle kötü prognozlu NSGHT'si olan hastalara tam doz indüksiyon kemoterapisi verilmemelidir. 3 gün azaltılmış doz sisplatin (20 mg/m²/gün) ve etoposid (100 mg/m²/gün) verilip tedavinin kalanı (bleomisin ve 2 gün sisplatin-etoposid) hasta daha iyi duruma gelince 2 hafta sonra verilebilir.¹⁵

Testis Kanserinde İleri Tedaviler

Rezidüel Tümör Rezeksiyonu

Seminom: Seminomun kemoterapi sonrası kalan kitlelerinin görüntüleme ve tümör belirteçleri ile takibi gerekir.⁷ Bilgisayarlı tomografi (BT) veya MR ile son kemoterapinin üzerinden 2 ay geçtikten sonra hasta değerlendirilir. Boyuttan bağımsız olarak primer rezeksiyon önerilmez.⁵ Üç cm'den büyük rezidü kitlelerde tümör canlılığını değerlendirmek için FDG-PET kullanılmalıdır.¹⁶ Üç cm'nin altında FDG-PET opsiyoneldir. FDG-PET'in negatif prediktif değeri %90'ın üzerindedir.¹⁶ Negatif FDG-PET'i olan büyümeyen ya da regrese olan kitleler takip edilir. Pozitif FDG-PET'i olan kitlelerin davranışı öngörülemez bu yüzden rezolüsyon ya da progresyona dek takip önerilir. Persistan FDG-PET pozitifliği olan nodüler şekilli rezidüel kitlelerde kemoterapi sonrası RPLND uygulanabilir.¹⁷

Seminom Dışı GHT: Hastalar son kemoterapinin başlangıç tarihinden 4-6 hafta sonra BT ya da MR ile değerlendirilmelidir.⁵ İlk basamak kemoterapi tedavisi sonrası rezidü kitlelerin yaklaşık %15'i aktif kanser içerirken, %35'i teratom ve %50'si nekrotik doku içerir.¹⁸ Kemoterapi sonrası yeniden evreleme yapmak için FDG-PET yapılma endikasyonu yoktur.⁵ Kesitsel görüntülemelerde 1 cm'den büyük rezidü kitlesi olan ve normal serum tümör belirteçlerine sahip olan hastalarda rezeksiyon yapılmalıdır. 1cm' nin altındaki kitlelerde rezeksiyon önerilebilir. Bir cm'den küçük rezidüel lezyonu olan hastalarda %20 oranında matür teratom ve %8 oranında canlı kanser dokusu olabileceği retrospektif çalışmalarda gösterilmiştir. Eğer ilk patolojide teratom varsa rezidüel teratom olma ihtimali daha da artar.¹⁸

Kemoterapi sonrası rezidü kitlesi ve serum tümör belirteci yüksekliği olan hastalar hemen opere edilmemelidirler. Belirli aralıklarla tümör belirteçleri düşen ya da düşük seviyede stabil kalan hastalar cerrahiye aday olabilir. Serum tümör belirteçleri özellikle β -HCG'si artan hastalar rezeksiyon öncesi tam doz kurtarma kemoterapisine adaydırlar.⁵

Relaps veya Refrakter hastalıkta Sistemik Kurtarma Tedavisi

İlk basamak kemoterapi ardından relaps olan hastalarda sisplatin bazlı kombine kurtarma kemoterapisi hastaların %54'ünde uzun dönem remisyon sağladığı gösterilmiştir.¹⁹ Dört kür üçlü kombine kemoterapi tercih edilir. Üçlü rejimin iki ilacını sisplatin ve ifosfamid oluştururken bunlara etoposid (PEI/VIP), paklitaksel (TIP) veya gemitabin (GIP) eklenebilir.²⁰

İkinci Relapsı Olan Hasta

Konvansiyonel dozda ilk basamak ve ilk kurtarma kemoterapisini alan hastalarda otolog kök hücre desteği ile yüksek doz kemoterapi denenebilir. Hastaların performans durumlarının iyi olması ve yeterli organ fonksiyonlarının olması gerekir.²¹

Refrakter Hastalığı Olan Hasta

Platin-bazlı tedavilere rağmen progrese olan veya platin bazlı tedaviler sonrası 4-8 hafta içinde relaps olan hastalar ile birlikte yüksek doz kemoterapiden kısa süre sonra relaps olan hastalar sisplatin refrakter sayılır. Bu hastalara gemitabin, oksaliplatin ya da gemitabin, oksaliplatin ve paklitaksel kombinasyonları verilebilir.^{22,23} Ayrıca everolimus, pazopanib, bevacizumab, Brentuximab Vedotin gibi ajanlar da denenmiştir.²⁴⁻²⁷

Geç Relaps (ilk basamak tedavinin bitimi üzerinden geçen süre 2 yıldan fazla) Olan Hastalar

Geç relaps metastatik testis kanseri kemoterapisinin ardından kür sağlanmasını takiben 2 yıldan fazla bir süre sonra rekürrens olmasını ifade eder. Uygun ise geç relaps eden seminom dışı hastaların tüm lezyonları radikal cerrahi ile çıkarılmalıdır. Lezyonlar tam olarak çıkarılamıyorsa histolojik değerlendirme için biyopsi alınmalı ve buna göre kurtarma kemoterapisi başlanmalıdır. Kurtarma kemoterapisine yanıt veren hastalarda ikincil cerrahi mümkünse yapılmalıdır. Çıkarılması mümkün olmayan lokalize hastalıkta stereotaktik veya konvansiyonel radyoterapi akılda tutulmalıdır.^{5,7}

Beyin Metastazı Olan Hastaların Kurtarma Tedavisi

İlk basamak sisplatin-bazlı kemoterapi sonrası beyin metastazı ile birlikte relaps ya da progrese olan hastaların prognozu kötü olmakla birlikte multimodal tedavi (tercihen yüksek doz kemoterapiye ek olarak radyoterapi ve/veya cerrahi) önerilebilir.^{5,28}

Çizelge 1. Testis kanseri tedavi önerileri

Evre 1 Seminom	Tek doz karboplatin eğri altı alan 7 (AUC7) standart adjuvan kemoterapi rejimidir. Düşük relaps riskli seminom hastalarına izlem önerilirken yüksek relaps riskli hastalarda izlem ya da kemoterapi önerilebilir.
Evre 1 Non-Seminom	
İyi prognoz risk grubu ✓ Primerin testis/retroperiton olması ✓ Akciğer dışında visseral metastaz olmaması ✓ AFP < 1,000 ng/mL olması ✓ hCG < 5,000 IU/L (1,000 ng/mL) olması ✓ LDH < 1.5 x Normal limitin üst sınırı olması (Yukarıdaki kriterlerden hepsi sağlanmalı)	İzlem önerilebilir. Hasta izlem istemiyorsa tek doz BEP* verilebilir.
Kötü prognoz risk grubu ✓ Mediastinal primer olması ✓ Akciğer dışı visseral metastaz olması ✓ AFP > 10,000 ng/mL olması ✓ hCG > 50,000 IU/L (10,000 ng/mL) olması ✓ LDH > 10 x Normalin üst limiti olması (Yukarıdaki kriterlerin herhangi biri)	Tek doz BEP kemoterapisi standart adjuvan kemoterapi rejimidir. İzlem kemoterapiye alternatif olabilir. Kemoterapi kontrendike ise RPLND** yapılabilir. Primer RPLND somatik-tip teratomu olan hastalara önerilir.
Evre IIA/B seminoma	
IIA seminoma IIB	Radyoterapi ya da kemoterapi (3 kür BEP/ 4 kür EP) önerilebilir. Radyoterapiye alternatif olarak 3 kür BEP ya da 4 kür EP verilebilir.
Evre IIA/B Seminom Dışı GHT	Yüksek serum tümör belirteci olan iyi-orta prognoz grubu hastalarda 3 veya 4 kür BEP Serum tümör belirteçleri yüksek değilse embriyonel karsinom biyopsi ile dışlanır. Mümkün değilse 6 hafta sonra tekrar evrenir.
Metastatik Non –seminom GHT	İyi prognoz risk grubuna 3 kür BEP Orta/Kötü prognoz risk grubuna 4 kür BEP

*: BEP: Bleomycin, etoposide ve cisplatin ; **: RPLND: Retroperitoneal Lenf Nodu Diseksiyon

Çizelge 2. Kemoterapi protokolleri

Rejim	İlaç	Doz	Verileceği Günler
BEP	Sisplatin	20 mg/m ²	1-5 günler
	Etoposid	100 mg/m ²	1-5 günler
	Bleomisin	30 mg	1.,8. ve 15. günler
PEI/VIP	Sisplatin	20 mg/m ²	1-5 günler
	Etoposid	75-100 mg/m ²	1-5 günler
	İfosfamid	1.2 g/m ²	1-5 günler
TIP	Paklitaksel	250 mg/m ²	1. gün /24 saat infüzyon
	İfosfamid	1.5 g/m ²	2-5 günler
	Sisplatin	25 mg/m ²	2-5 günler
GIP	Gemsitabin	1000 mg/m ²	1. ve 5. günler
	İfosfamid	1200 mg/m ²	1-5 günler
	Sisplatin	20 mg/m ²	1-5 günler

Kaynaklar

- Woldu SL, Bagrodia A. Update on epidemiologic considerations and treatment trends in testicular cancer. *Curr Opin Urol*. 2018;28(5):440-447.
- Stephenson A, Eggener SE, Bass EB, Chelnick DM, Daneshmand S, Feldman D, et al. Diagnosis and Treatment of Early Stage Testicular Cancer: AUA Guideline. *J Urol*. 2019;202(2):272-281.
- Vaz RM, Bordenali G, Bibancos M. Testicular Cancer-Surgical Treatment. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2019;10:308.
- Baird DC, Meyers GJ, Hu JS. Testicular Cancer: Diagnosis and Treatment. *Am Fam Physician*. 2018;97(4):261-268.
- Honecker F, Aparicio J, Berney D, Beyer J, Bokemeyer C, Cathomas R, et al. ESMO Consensus Conference on testicular germ cell cancer: diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2018;29(8):1658-1686.
- Ehrlich Y, Margel D, Lubin MA, Baniel J. Advances in the treatment of testicular cancer. *Transl Androl Urol*. 2015;4(3):381-390.
- EAU Guidelines on Testicular Cancer [Internet]. 2020. Available from: <https://uroweb.org/guideline/testicular-cancer/>.
- Tandstad T, Stahl O, Dahl O, Haugnes HS, Hakansson U, Karlsdottir A, et al. Treatment of stage I seminoma, with one course of adjuvant carboplatin or surveillance, risk-adapted recommendations implementing patient autonomy: a report from the Swedish and Norwegian Testicular Cancer Group (SWENOTECA). *Ann Oncol*. 2016;27(7):1299-1304.
- Melchior D, Hammer P, Fimmers R, Schuller H, Albers P. Long term results and morbidity of paraaortic compared with

- paraortic and iliac adjuvant radiation in clinical stage I seminoma. *Anticancer Res.* 2001;21(4B):2989-93.
10. Zwahlen DR, Martin JM, Millar JL, Schneider U. Effect of radiotherapy volume and dose on secondary cancer risk in stage I testicular seminoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2008;70(3):853-858.
 11. Bernard B, Sweeney CJ. Diagnosis and Treatment of Testicular Cancer: A Clinician's Perspective. *Surg Pathol Clin.* 2015;8(4):717-723.
 12. Kroke S, Boergermann C, Baschek R, Hinke A, Pottek T, Kliesch S, et al. 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.
 13. Tabakin AL, Shinder BM, Kim S, Rivera-Nunez Z, Polotti CF, Modi PK, et al. Retroperitoneal Lymph Node Dissection as Primary Treatment for Men With Testicular Seminoma: Utilization and Survival Analysis Using the National Cancer Data Base, 2004-2014. *Clin Genitourin Cancer.* 2019.
 14. Weissbach L, Bussar-Maatz R, Flechtner H, Pichlmeier U, Hartmann M, Keller L. RPLND or primary chemotherapy in clinical stage IIA/B nonseminomatous germ cell tumors? Results of a prospective multicenter trial including quality of life assessment. *Eur Urol.* 2000;37(5):582-594.
 15. Massard C, Plantade A, Gross-Goupil M, Loriot Y, Besse B, Raynard B, et al. Poor prognosis nonseminomatous germ-cell tumours (NSGCTs): should chemotherapy doses be reduced at first cycle to prevent acute respiratory distress syndrome in patients with multiple lung metastases? *Ann Oncol.* 2010;21(8):1585-1588.
 16. De Santis M, Becherer A, Bokemeyer C, Stoiber F, Oechsle K, Sellner F, et al. 2-18fluoro-deoxy-D-glucose positron emission tomography is a reliable predictor for viable tumor in postchemotherapy seminoma: an update of the prospective multicentric SEMPET trial. *J Clin Oncol.* 2004;22(6):1034-9.
 17. Herr HW, Sheinfeld J, Puc HS, Heelan R, Bajorin DF, Mencil P, et al. Surgery for a post-chemotherapy residual mass in seminoma. *J Urol.* 1997;157(3):860-862.
 18. Heidenreich A, Pfister D. Retroperitoneal lymphadenectomy and resection for testicular cancer: an update on best practice. *Therapeutic Advances in Urology.* 2012;4(4):187-205.
 19. 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.
 20. Fizazi K, Gravis G, Flechon A, Geoffrois L, Chevreau C, Laguerre B, et al. Combining gemcitabine, cisplatin, and ifosfamide (GIP) is active in patients with relapsed metastatic germ-cell tumors (GCT): a prospective multicenter GETUG phase II trial. *Ann Oncol.* 2014;25(5):987-991.
 21. Lorch A, Neubauer A, Hackenthal M, Dieing A, Hartmann JT, Rick O, et al. High-dose chemotherapy (HDCT) as second-salvage treatment in patients with multiple relapsed or refractory germ-cell tumors. *Ann Oncol.* 2010;21(4):820-5.
 22. Kollmannsberger C, Beyer J, Liersch R, Schoeffski P, Metzner B, Hartmann JT, 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(1):108-114.
 23. Oechsle K, Kollmannsberger C, Honecker F, Mayer F, Waller CF, Hartmann JT, 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;60(4):850-855.
 24. Mego M, Svetlovska D, Miskovska V, Obertova J, Palacka P, Rajec J, et al. Phase II study of everolimus in refractory testicular germ cell tumors. *Urol Oncol.* 2016;34(3):122 e17-22.
 25. Necchi A, Lo Vullo S, Giannatempo P, Raggi D, Calareso G, Togliardi E, et al. Pazopanib in advanced germ cell tumors after chemotherapy failure: results of the open-label, single-arm, phase 2 Pazotest trial. *Ann Oncol.* 2017;28(6):1346-1351.
 26. Jain A, Brames MJ, Vaughn DJ, Einhorn LH. Phase II clinical trial of oxaliplatin and bevacizumab in refractory germ cell tumors. *Am J Clin Oncol.* 2014;37(5):450-453.
 27. Albany C, Einhorn L, Garbo L, Boyd T, Josephson N, Feldman DR. Treatment of CD30-Expressing Germ Cell Tumors and Sex Cord Stromal Tumors with Brentuximab Vedotin: Identification and Report of Seven Cases. *Oncologist.* 2018;23(3):316-323.
 28. Feldman DR, Lorch A, Kramar A, Albany C, Einhorn LH, Giannatempo P, et al. Brain Metastases in Patients With Germ Cell Tumors: Prognostic Factors and Treatment Options--An Analysis From the Global Germ Cell Cancer Group. *J Clin Oncol.* 2016;34(4):345-351.