

Testis tümürlü hastalarımızda prognostik faktörler ve tedavi sonuçlarımız

Prognostic factors and treatment results in testicular cancer

Didem KARAÇETİN, Özlem MARAL, Begüm ÖKTEN, Berrin YALÇIN, Oktay İNCEKARA

Şişli Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Radyasyon Onkolojisi Kliniği

ÖZET

Amaç: Bu çalışmada 2004-2006 yılları arasında postoperatif dönemde kliniğimize testis tümörü tanısıyla başvuran hastaların retrospektif olarak prognostik faktörleri ve tedavi sonuçlarımızın değerlendirilmesi amaçlandı.

Materyal ve Metod: 2004-2006 yılları arasında, Şişli Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi Radyasyon Onkolojisi Kliniğinde, 6 ay ve üzeri takip edilen 38 hasta değerlendirmeye alınmıştır.

Bulgular: 18 hasta (%46,4)seminom, 20 hasta (%53,6)non-seminomdur. Evrelere göre seminom tanılı hastaların 12'si evre I, 6'sı evre II'dir. Nonseminom tanılı hastaların 8'i evre I(%57,1), 5'i evre II(%7,1), 5'i evre III(%35,8) olup 2 hasta extranodal lenfoma tanısıyla takip edilmiştir. Lenfoma tanılı hastaya 6xCHOP ile sistemik kemoterapi yapılmış ve 69 yaşındaki hasta hala takip edilmektedir. Seminom tanılı 13 hastaya paraaortik alan radyoterapisi ortalama 25 Gy Co-60 ile yapılmıştır. Nonseminom tanılı hastalara 3-4 kür BEP ile sistemik kemoterapi uygulanmıştır. Radyoterapi uygulanan hastalarda grade1-2 bulantı kusma, dispepsi dışında yan etki saptanmamıştır. Kemoterapi uygulanan hastaların %20'sinde (3 hasta) ilerleyen kürlerde grade 2 hematolojik toksisite gözlemlenmiştir. Bleomisine bağlı grade 2 pulmoner toksisite 1 hastada saptanmıştır. Genel sağkalım seminom tanılı hastalarda 26,6 ay, median 27 ay; nonseminom tanılı hastalarda 19,2 ay, median 18 ay olarak bulunmuştur. 2 ve 3 yıllık sağkalım oranları seminom tanılı hastalarda %94- %85, nonseminom hastalarında %78- %63 olarak bulunmuştur.

Tartışma ve Sonuç: Pür seminomlar lokalize kalmaya eğilimli olup, non-seminomatöz tümörler daha çok hematogen yolla yayılırlar. Seminom tedavisinde erken evrede paraaortik radyoterapi veya takip tercih edilebilir. Nonseminomatöz tümörlerin tedavisinde cisplatin bazlı sistemik kemoterapi uygulanmalıdır. Hastaların tedavi ve takibinde klğimizin bulguları literatürle örtüşmektedir.

Anahtar kelimeler: Testis kanseri, nonseminomatöz tümör, seminom, radyoterapi, kemoterapi

ABSTRACT

Purpose: In this study, we evaluated retrospectively, prognostic factors and treatments of testicular post-operative -cancer patients, who were followed up in our clinic, between the years of 2004-2006

Material and Methods: 38 patients who followed up for more than 6 months, were evaluated during 3 years period.

Results: 18 patients (46.4%) were seminoma, 20 patients (53.6%) were nonseminoma. 12 of seminomas were stage I and 6 of were stage II. 8 of non- seminomas were stage I, 5 of were stage II, 5 of were stage III. 2 patients were lymphoma. Patients with lymphoma was given 6 cycles of CHOP chemotherapy. Radiotherapy was given 25 Gy, Co60 units for 13 patients with seminoma using paraaortic fields. Non seminoma patients were given 3-4 cycles BEP chemotherapy. Grade 1-2 nausea was seen in patients who was given radiotherapy. 3 patients who were given chemotherapy developed ,grade 2 hematologic toxicity. Pulmoner toxicity was seen 1 patient. Overall survival 26.6 months, and median survival 27 months for seminoma patients, and 19.2 months, median 18 months for nonseminoma patients. 2 years survival rates for seminoma patients is 94%, for nonseminoma patients is 78%, 3 years survival rates for seminoma patients is 85%, nonseminoma patients is 63%.

Conclusion: Seminoma is radiosensitive tumor, and early-stages- paraaortic radiotherapy is an effective treatment method. Nonseminomatous tumors invades hematologically, treatment choicic for this type of tumors is cisplatin- systemic-chemotherapy

Key words: Testicular cancer, nonseminomatous tumors, radiotherapy, chemotherapy.

GİRİŞ

Testis tümörleri tedavisi mümkün olan ve

Yazışma adresi:

Dr. Didem KARAÇETİN
Şişli Etfal EAH, Radyasyon Onkoloji Kliniği, Şişli/İstanbul
Tel: (0212) 231 22 09 / 1398

Geliş tarihi / Date of receipt: 17 Haziran 2008 / June 17, 2008

Kabul tarihi / Date of acceptance: 15 Temmuz 2008 / July 17, 2008

yüksek oranda kür elde edilebilen genç ve orta yaşlı erkeklerde (15-35) daha sık izlenen tümörlerdir. Yetişkin erkeklerde testis tümörü kanserden ölüm sıralamasında 4. sıradadır (1,2,3). Tedavi ile 5 yıllık genel sağkalım oranı %85-90 gibi oldukça yüksektir. Tüm testis tümörlerinin %90-95'i germ hücreli tümörlerdir. Bunlar da seminomatöz ve nonseminomatöz olarak iki büyük gruba ayrılmaktadır Seminom grubu testis tümörleri radyoterapiye çok duyarlı olup orşiektomi ve

ışınlama ile tüm evreler için %90'nın üstünde kür oranı elde edilir (4). Non-seminom testis kanserlerinin tedavisinde efektif kemoterapi kombinasyonlarının kullanılmaya başlanmasıyla kür oranı %40'lardan %80'lere yükselmiştir (5,6).

Yüksek risk içeren hastaların 3-4 kür Bleomisin-Etoposid-Sisplatin tedavisi sonrasında, 8 yıl kadar izlenen bir çok çalışmada çok az toksisite izlenmiş olup aynı zaman da nüks oranı da %2,7 kadardır (7,8).

Sonuç olarak prognostik faktörlere göre yüksek riskli hastalarda primer kemoterapi, etkin bir alternatif olarak son yıllarda gündeme gelmektedir (9).

Testis tümörleri ilk ve en sık metastazını retroperitoneal alana yapmaktadır. Bu yüzden bu bölgenin değerlendirilmesi son derece önemlidir. Non-invaziv tekniklerin zamanla birlikte gelişmesine rağmen günümüzde RPLND (retroperitoneal lenf nodu disseksiyonu) testis tümörünün doğru evrelendirmesi ve tedavisinde kullanılmaktadır.

Bu farklı tedavi yaklaşımlarının ortada olması tedavi seçiminde bir takım prognostik faktörlerin de araştırılmasını gündeme getirmiştir. Nitekim bu faktörler ışığında tedavi seçimi söz konusu olabilir (9,10). Bu risk faktörleri olarak vasküler invazyon ve lenfatik invazyon, lokal evre, embriyonel karsinoma (%30-50'den fazla olması), yolk salk tümör olmaması gibi orşiektomi materyaline dayanan kriterler kabul görmektedir.

Bu risk faktörleri ışığında mikrometastaz olasılığını daha sağlıklı olarak değerlendirmek olası görülmektedir. Freedman ve arkadaşları bu patolojik risk faktörlerinin üçünün varlığında nüks oranı 2 yıl için %58 olarak belirtmişlerdir (11). Bu faktörler arasında vasküler veya lenfatik invazyon son derece önemli olduğu belirtilmektedir. Bunun yanı sıra embriyonel karsinoma varlığının da tek başına önemli olduğu da bildirilmiştir (12). Bu prognostik faktörlere ilave olarak yeni immunhistokimyasal ve moleküler belirteçler için arayışlar devam etmektedir.

BULGULAR

Hastalar inguinal orşiektomiye takiben kliniğimize başvurmuştur. Üç yıllık periyotta 6 ay ve üzeri takip edilen 38 hasta değerlendirmeye alın-

mıştır. 18 hasta (%46,4) seminom, 20 hasta (%53,6) non-seminomdur. Nonseminom tanılı hastaların 14'ü mixt germ hücreli, 2'si matür teratom, 2'si B hücreli lenfoma, 2'si pür embriyonel hücreli tümördür. Seminomların ise 3'ü anaplastik, 15'i klasik tiptedir. Hastaların 17'ünde sağ, 21'inde sol testis tutulmuş; 5 hastada kriptomizim tesbit edilmiştir. Seminom tanılı hastalarda median yaş 34, ortalama yaş 36 (21-49). Nonseminom tanılı hastalarda median yaş 29, ortalama yaş 26 (20-43) bulunmuştur. Evrelere göre seminom tanılı hastaların 12'si evre I, 6'sı evre II'dir. Nonseminom tanılı hastaların 8'i evre I (%57,1), 5'i evre II(%7,1), 5'i evre III (%35,8) olup 2 hasta lenfoma tanısıyla takip edilmiştir. Lenfoma tanılı hastaya 6xCHOP ile sistemik kemoterapi yapılmış ve 69 yaşındaki hasta hala takip edilmektedir. Seminom tanılı 13 hastaya paraaortik alan radyoterapisi ortalama 26 Gy Co-60 ile paralel karşılıklı iki alandan yapılmıştır. Nonseminom tanılı hastalara 3-4 kür PEB ile sistemik kemoterapi uygulanmıştır. Nonseminom tanılı hastaların preoperatif dönemde AFP, B-HCG, serum LDH seviyeleri yüksek bulunmuştur. Nonseminom tanılı 7 hastadan 1'inde karaciğer, 3'ünde akciğer, 3'ünde batında LAM ile metastaz saptanmıştır. Radyoterapi uygulanan hastalarda grade1-2 bulantı kusma, dispepsi dışında yan etki saptanmamıştır. Kemoterapi uygulanan hastaların %20'sinde (3 hasta) ilerleyen kürlerde grade 2 hematolojik toksisite saptanmıştır. Hastalar semptomatik tedaviye cevap vermişlerdir. Bleomisine bağlı pulmoner toksisite 1 hastada saptanmıştır.

Genel sağkalım seminom tanılı hastalarda 26,6 ay, median 27 ay; nonseminom tanılı hastalarda 19,2 ay, median 18 ay olarak bulunmuştur. 2 ve 3 yıllık sağkalım oranları seminom tanılı hastalarda %94- %85, nonseminom hastalarında %78- %63 olarak bulunmuştur.

TARTIŞMA VE SONUÇ

Testis tümörleri günümüzde tedavi edilebilir kanserlerin başında gelmektedir. Tedavi alternatifleri çeşitli olup birbirlerine yakın başarı oranları bulunmaktadır. Tedavi seçenekleri tümörün evresine, prognostik faktörlere, hastanın tercihi-

ne ve uyumuna göre değişmektedir. Unutmamak gereken önemli nokta ise erken teşhisle birlikte hastanın tam olarak değerlendirmesinin yapılmasının gerekliliğidir.

Testiküler tümörlerinin çoğunluğu (%95) germ hücreli tümörlerdir. Germinal hücreli tümörler seminom ve non-seminom olmak üzere iki ana gruba ayrılırlar. Seminomların klasik, anaplastik ve spermatik alt grupları vardır. Embryonel karsinom, koryokarsinom, yolk salk tümörü, teratomlar ise non-seminomatöz germ hücreli tümörlerin alt gruplarıdır.

20-34 yaşları arasında görülme sıklıkları artar. Testiste ağrılı veya ağrısız şişlik en sık izlenen semptomdur. Human koryonik gonodotropin (HCG) salgılayan tümörlerde jinekomasti izlenebilir. Paraortik tutulumda ilk bulgu bel ağrısı olabilir (1,2,3).

İlk yayılımları spermatik ven boyunca renal pedikül ve paraortik bölge lenfatiklerine doğru olur. Paraortik ve vena cava çevresindeki lenfatiklere yayılım çoğu kez retrograttır. Daha sonraki yayılım duktus torasikus yoluyla sol supraklavikuler bölgeye veya transdiyafragmatik lenfatiklere olur. Hematojen metastazlar ise direk vasküler invazyonla en çok akciğer, karaciğer, beyin, ve kemiğe olur. Seminomlar çoğunlukla erken evrede teşhis edilebilirken (%65'i evre I ve %25'i evre II) non-seminomlarda daha geç evrelerde tanı koymak mümkün olabilir (%45'i evre I, %35'i evre II, ve %25'i evre III).

Evreleme çalışmasında fizik muayene, akciğer röntgeni, tam kan, rutin biyokimya (özellikle LDH), sedimentasyon gibi tetkikler mutlaka istenmelidir. Bipedal lenf anjiyografi ve IVP bilgisayarlı abdominopelvik tomografi tetkikinin yoğun şekilde kullanılmasından dolayı artık sık kullanılmamaktadır. AFP (alfa fetoprotein) ve BHCG gibi tümör belirteçleride mutlaka istenmelidir. Seminomlarda % 10-15 oranında BHCG yükselir (Sinsidyotroblastik hücrelerden salınır). Ancak AFP yüksekliği izlenmez, eğer izleniyorsa bunlar non-seminom tümör gibi tedavi edilmelidir. Nonseminom tümörlerin yaklaşık %90'da BHCG ve AFP yükselir. BHCG'nin yarı ömrü 1-3 gün iken AFP'de bu süre 5-7 güne ulaşır.

Takipte akciğer filmi, AFP, BHCG, LDH, ab-

dominopelvik bilgisayarlı tomografi istenmelidir. American Joint Comitee on Cancer (AJCC)'nin TNM evrelemesi sıklıkla kullanılır. Bunun yanı sıra Royal Marsden evrelemesi de kullanılan diğer bir sistemdir. Evre I kanser testise sınırlıdır. Skrotum invazyonu evreyi değiştirmez ancak inguinal lenf nodlarına sıçrama riskini yükseltir. Epididim, tunika albuginea, spermatik kord tutulumu da evreyi arttırmaz, ancak retroperitoneal nod tutulumu ve nüks olasılığını arttırır. Evre II'de paraortik ve retroperitoneal lenf nodları tutulmuştur. Beş lenf nodundan fazla tutulum, 2 cm'den büyük lenf nodu varlığı, ekstanodal yağ dokusu invazyonu nüks ihtimalini arttırır. 5 cm'den büyük lenf nodu (bulky hastalık) tutulumu kötü prognoza işaret eder. Evre III'de ise hastalık artık retroperitoneal nodları da aşmıştır.

Erken evre seminomlarda (Evre I ve II) yüksek orşiektomiye takip eden radyoterapi ile %90'nın üzerinde kür sağlanır. Mikroskobik yayılım riski altındaki lenf nodu bölgeleri (homolateral iliak ve retroperitoneal) 25 Gy dozda ışınlanır ve evre I'de %98 oranında kür sağlanır. Bu hastalarda aynı taraf iliak lenf nodlarının paraortik bölgeyle birlikte ışınlanmasının sadece paraortik bölge ışınlanması ile karşılaştırılmasında üç yıllık nüks oranları sırasıyla %96.0 ve %96.6 olarak bulunmuştur. Sağ kalımda benzer şekilde %100 ve %99.3 olarak bulunmuştur. Bu yüzden sadece paraortik bölge ışınlanması risk grubunda olmayan hastalarda alternatif bir tedavi yaklaşımıdır. Cerrahi sonrası ışınlama yapılmaksızın sadece takip yapılan hastalarda nüks oranı %15 olarak bulunmuştur. Bu hastalarda nüks radyoterapi ve kemoterapi ile tedavi edilebilmiş, ve beş yıllık sebebe bağlı sağ kalım %99.5 olarak bildirilmiştir. Bu yüzden düşük risk grubu hastalarda diğer bir alternatifte radyoterapisiz takip olabilir. Evre II'de gross hastalık bölgesine 10 Gy ek doz verilir. 5 yıllık sağ kalım %90 civarındadır. Gerek duyularsa bu hastalarda mediasten ve sol supraklavikuler bölgede ışınlanabilir. Evre IIB'de toplam doz gross hastalık bölgesinde 45 Gy'e kadar çıkabilir (13,14). Cisplatin içeren kombinasyon kemoterapileride tedaviye eklenebilir. Bu grup hastalarda beş yıllık sağ kalım %60 civarındadır. Evre III-IV hastalıkta ilk tedavi kemoterapi olmalı

ve rezidüel hastalığa radyoterapi yapılmalıdır. En sık bleomisin, etoposid ve sisplatin kombinasyonları kullanılır. EP, PVB, VIP rejimleri de diğer kullanılan şemalardır. Bu grup hastalarda ise beş yıllık sağ kalım %60'ın altındadır.

Effektif kemoterapi rejimlerinin gelişmesiyle bu tümörlerin iyileşmesinde hayli başarı sağlanmıştır. Erken evrede erişkinlerde abdominal yoldan testisin çıkarılması ve retroperitoneal lenf diseksiyonu uygulanan bir methodur. (Bu metodun uygulandığı klinik olarak evre I olan %27 hasta evre II ye yükselmiştir) Ancak çocuklarda retroperitoneal lenf nodu diseksiyonunun morbidite (tam empotans veya retrograt ejakülasyon) dışında tedaviye bir katkısı yoktur. Kemoterapi nüks düşünülüğünde hemen uygulanmalıdır. İleri hastalıkta (bulky evre II, evre III ve IV'de) kombinasyon kemoterapisi uygulanır (BEP) (15,16). Kemoterapi orşiektomiye takiben de uygulanabilir. Seçilmiş vakalarda kemoterapi sonrası residü hastalığı olanlarda residü kitlenin çıkarılması da bir alternatiftir (Ancak sağ kalım avantajı göstermez, fakat rasidüde malign hücrelerin varlığı kemoterapiyi uzzattırabilir). Diğer bir alternatifte mikroskobik hastalığa veya büyük lezyona radyoterapi uygulanmasıdır (40-45 Gy). Klinik çalışmada otolog kemik iliği nakli ve yüksek doz kemoterapi uygulamaları devam etmekte olup, sonuçları netleşmemiştir. İleri hastalık grubunda kür oranı %60-80 arasında değişmektedir.

Evre I nonseminomatöz tümörlerde tedavi yaklaşımı konusunda farklı görüşlerin varlığı dikkati çekmektedir. Bu tümörlerde yaklaşık %30 mikrometastaz olasılığı farklı ekollerini gündeme getirmektedir: İzlem, RPLND ve kemoterapi yaklaşımlarının taraftarları arasındaki tartışma devam etmektedir. Bu yöntemleri karşılaştı-

ran prospektif randomize çalışmaların son derece sınırlı sayıda olduğu da görülmektedir. Bir çalışmada gösterildiği üzere, ki bu çalışmada izlem ve RPLND arasında benzer sağkalım (sırasıyla %99 ve %98) olduğu bildirilmiştir (17). Her üç yaklaşımla da benzer başarı elde edileceği ortadır. Dolayısıyla tedavi seçiminde mevcut seçeneklerin sağkalım dışındaki artı ve eksilerinin dikkate almak gerekmektedir. Yine de prognostik faktörleri göz önünde bulundurmak ve buna göre tercih sıralaması yapmak doğru bir davranış olacaktır. Bu bağlamda uygun hasta sayılarına ve uzun takip sürelerini içeren randomize, prospektif çalışma sonuçları bu tartışmayı sonlandırabilecektir. Güncel yaklaşım açısından tüm risk faktörlerini dikkate alarak hasta ve hekiminin birlikte karar vermesi en doğru yaklaşım olmalıdır.

Nonseminomatöz testis karsinomlu hastaların tedavisinde genellikle orşiektomi ve sisplatin içeren kemoterapi uygulanmaktadır. Bu tedaviye rağmen herhangi bir bölgede rezidüel ya da metastatik hastalık saptanırsa, primer hastalığı kontrol altına alabilmek ve fatal komplikasyonlardan sakınabilmek için bu rezidüel ya da metastatik hastalık cerrahi olarak tedavi edilmelidir (19,20).

25 Gy dozunda uygulanan radyoterapide yoğun yan etkiler gözlenmesi nadirdir. Bulantı, iştahsızlık, diyare izlenebilir. Tedavi sırasında böbreğin aldığı doza dikkat edilmelidir. İkincil malignite oluşması oldukça nadir olup en erken tedaviden 10 yıl sonra gözlenebilir. Kemoterapiye bağlı olarak erken dönemde bulantı kusma, halsizlik, nötropeni ve alopesi gözlenir. Kemoterapiye bağlı oligospermi, ikincil lösemi, renal fonksiyon bozukluğu, işitme kaybı (sisplatin içeren rejimlerde), pulmoner toksik etkiler (bleomisin içeren rejimlerde) geç dönemde gözlenebilir.

KAYNAKLAR

1. Bosl GI, Bajarın DF, Sheinfeld J, et al. Cancer of the testis. In: DeVita VT, Hellman S, Rosenberg SA, eds. Cancer: Principles and Practice of Oncology., 5.th edition, Philadelphia, Lippincott-Raven Publishers, 1997, pp.1397-1425.
2. Mead GM, Stenning SP, Parkinson MC, et al. The second Medical Research Council study of prognostic factors in nonseminomatous germ cell tumors. Journal of Clinical Oncology, 10: 85-94, 1992.
3. Capelouto CC, Clark PE, Ransil BJ, et al. A review of scrotal violation in testicular cancer: is adjuvant local therapy necessary? Journal of Urology, 153: 981-985, 1995.
4. Stutzman RE, McLeod DG. Radiation therapy: a primary treatment modality for seminoma. Urologic Clinics of North America, 7: 757-764, 1980.
5. Gospadarowicz MK, Sturgeon JP, Jewett MA. Early stage and advanced seminoma: role of radiation therapy, surgery, and chemotherapy. Seminars in Oncology, 25: 160-173, 1998.

6. Pont J, Albrecht W, Hostner G, et al. Adjuvant chemotherapy for high risk clinical stage I nonseminomatous testicular germ cell cancer: long-term results of a prospective trial. *Journal of Clinical Oncology*, 14: 441-448, 1996.
7. Williams SD, Birch R, Einhorn LH, et al. Treatment of disseminated germ-cell tumors with cisplatin, bleomycin, and either vinblastin or etoposide. *New England Journal of Medicine*, 316: 1435-1440, 1987.
8. Böhlen D, Borner M, Sonntag RW, Fey MY, Studer UE: Long-term results following adjuvant chemotherapy in patients with clinical stage I testicular nonseminomatous malignant germ cell tumors with high risk factors. *J Urol*. 161: 1148-1152, 1999.
9. Warde P, Gospodarowicz MK, Banerjee et al. Prognostic factors for relaps in stage I testicular seminoma treated with surveillance. *Journal of Urology*, 157: 1705-1710, 1997.
10. Mostofi FK, Scesterhenn IA, Davis CJ. Developments in histopathology of testicular germ cell tumors. *Seminars in Urology*, 6: 171-188, 1988.
11. Freedman LS, Parkinson MC, Jones WG, et al: Histopathology in the prediction of relapse of patients with stage I testicular teratoma treated by orchidectomy. *Lancet*. 2: 294-298, 1987.
12. Sheinfeld J, Pohar K, Rabboni F, et al: Results of retroperitoneal lymph node dissection for clinical stage I and II pure embryoneal carcinoma of the testis. *J Urol*. 163: 569 A, 2000.
13. Chao KS, Perez CA, Brady LW. Testis. In: Chao KS, Perez CA, Brady LW, eds. *Radiation Oncology Management Decisions*, 1st edition, Philadelphia, Lippincott Raven Publishers, 1999, pp.467-479.
14. Fossa SD, Horwich A. For the Medical Research Council Testicular Tumor Working Party. Optimal planning target volume for stage I testicular seminoma: a Medical Research Council randomized trial. *Journal of Clinical Oncology*, 17: 1146-1154, 1999.
15. Pont J, Albrecht W, Postner G, Sellner F, Angel K, Holtl W. Adjuvant chemotherapy for high risk clinical stage I nonseminomatous testicular germ cell cancer: long-term results of a prospective trial. *J Clin Oncol*. 14: 441-448, 1996.
16. Studer UE, Fey MY, Calderoni A: Adjuvant chemotherapy after orchiectomy in high risk patients with clinical stage I nonseminomatous testicular cancer. *Eur Urol*. 23: 444-449, 1993.
17. Cullen MH, Stenning SP, Parkinson MC, Fossa SD, Kaye SB, Horwich AH, Harland SJ, Williams MV, Jakes R. Short-course adjuvant chemotherapy in high-risk stage I nonseminoma germ cell tumours of the testis: a Medical Research Council report. *J Clin Oncol*. 14: 1106- 1113, 1996.
19. Ball BD, Barrett A, Peckham MJ. The management of metastatic seminoma of testes. *Cancer*, 50: 2289-2291, 1982.
20. Hurley LJ, Libertino JA: Recurrence of a nonseminomatous germ cell tumor 9 years postoperatively: Is surveillance alone acceptable? *J Urol*. 153(3pt2): 1060-2, 1995.