
ÜROONKOLOJİ

Editör

Doç. Dr. Çetin DİNÇEL

ÜROONKOLOJİ

© Doç. Dr. Çetin DİNÇEL

ISBN 978 – 975 – 01100 – 0 – 9

İletişim Adresi

Doç. Dr. Çetin DİNÇEL
Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi
I. Üroloji Klinik Şefi
Yeşilyurt – İZMİR
Tel: 0 232 244 44 44 / 22 61
GSM: 0 532 297 77 08
E-posta: cetin_dincel@yahoo.com

Bu kitapta verilen bilgiler sürekli değişen ve yenilenen tıp biliminin son verilerini sunmayı amaçlamaktadır. Ancak bu kitabın editör ve yayıncısı olarak bunların kalıcı doğrular olamayacağını, insan hataları içerebileceği ve her bölümde verilen bilgilerin sorumluluğunun o bölümün yazarları olduğunu vurgulamak isterim.

Meta Basım Matbaacılık Hizmetleri
✉ metabasim@gmail.com ☎ 0 232 343 64 54
Bornova - İzmir, 2007

6. Testis Kanserlerinde Görüntüleme Yöntemleri <i>Gökhan ÖZER</i>	745
7. Testis Kanserlerinde Evreleme <i>Ahmet ÖZTÜRK</i>	755
8. Germ Hücreli Testis Tümörlerinde Tedavi <i>Selami ALBAYRAK, Önder CANGÜVEN</i>	759
9. Postkemoterapi Testis Kanserlerinde Retroperitoneal Rezidüel Kitlelere Yaklaşım <i>Cevdet KAYA, M. İhsan KARAMAN</i>	771
10. Testis Kanserlerinde Rekürrens ve Tedavisi <i>Tarık ZENGİN, Cengiz GİRGİN, Çetin DİNÇEL</i>	779
11. Testis kanserinde cerrahi tedavi	
11 a. Radikal Orşiektomi <i>Bilal GÜMÜŞ</i>	787
11 b. Retroperitoneal Lenf Nodu Disseksiyonu <i>Selami ALBAYRAK, Önder CANGÜVEN, Rahim HORUZ</i>	789
11 c. Metastatik Testis Kanserlerinde Rezeksiyon <i>Kemal SARICA</i>	795
12. Metastatik Germ Hücreli Testis Kanserlerinde Kemoterapi <i>Ahmet Yaser MÜSLÜMANOĞLU, Abdulkadir TEPELER</i>	799
13. Germ Hücreli Testis Tümörlerinde Radyoterapi <i>Faruk YAĞCI, Sakıp ERTURHAN</i>	805
14. Extra Gonadal Germ Hücreli Tümörler <i>Mustafa KIRIÇ, Bora KÜPELİ</i>	809
15. Diğer Testis Tümörleri <i>Deniz ARSLAN, Çetin DİNÇEL</i>	813
İNDEKS	823

KONU 12

Metastatik Germ Hücreli Testis Tümörlerinde Kemoterapi

Ahmet Yaser MÜSLÜMANOĞLU

Abdulkadir TEPELER

Giriş

Germ hücreli testis tümörleri, insidansı her 20 yılda %100 artan, genç erkeklerin en sık malign tümörlerindedir (1). Ancak sisplatinyum içeren kemoterapötiklere duyarlılıkları nedeniyle radyoterapi ve cerrahi tedavi ile birlikte erken evrelerde tedavi başarı şansı %99'lara varırken, orta ve ileri dönem kanserlerde bu oran %50- %80 arasında değişmektedir (2). Sisplatinyumun kullanımından önceki dönemlerle karşılaştırıldığında %10'dan fazla hasta uzun dönem hastaliksız yaşama kavuşmuştur.

Tedavi stratejisi tümörün histolojisi, evresi gibi prognostik faktörlere, tümörün doğal seyrine ve tedavi yapılan merkezin imkanlarına göre planlanır. Hasta popülasyonunun genç olması nedeniyle kemoterapötiklerin erken ve geç dönem toksisitelelerinden kaçınmak için uygun tedaviye başlamadan önce klinik evreleme gereklidir.

Metastatik testis kanseri kemoterapisinde esas gelişmeler ilk olarak 1960 yılında Li ve arkadaşları tarafından bildirilmiştir (3). Klorambusil, metotreksat ve daktinomisin (aktinomisin D) kullandıkları hastalarda %30'a varan oranlarda cevap aldıkları bildirilmektedir. İlerleyen yıllarda testis kanserinde vinblastin ve bleomicinin etkili olduğu bulundu ve daktinomisin ve bleomisin kombinasyonu kullanılmaya başlandı (4). Bu kombinasyon ile %57 ora-

nında tam cevap alınırken, %45 hastada uzun dönem hastaliksız survey sağlanmıştı.

1965 yılında Rosenberg ve arkadaşları platinyumun bakteriyel replikasyonu inhibe ettiğini (5), ilerleyen yıllarda ise in vitro çalışmalarda organizmaların büyümesini engelleyen, cis-diaminekloroplatinyum (sisplatin), oldukça etkili bir antitümör ajan olduğunu bildirmiştir (6). 1974 yılında ise Roswell Park Cancer enstitüsündeki araştırmacılar, çeşitli kanser hastalarında sisplatin Faz-I çalışması gerçekleştirmiş ve 11 testiküler kanser vakasından 3'ünde tam, 9'unda ise kısmi cevap alınmıştır (7).

Sisplatin, vinblastin ve bleomisin kombine tedavisi

Indiana Üniversitesi'nden Einhorn ve Donohue, 1974 ve 1976 yılları arasında 47 metastatik germ hücreli testis kanseri hastasında sisplatin, vinblastin ve bleomisin kombine tedavisini (PVB) uygulayarak, %74 hastada tam, %26 hastada ise kısmi cevap aldılar (8). Ayrıca bu hastaların takibinde 5 yıllık sağ kalım oranı %64 iken, %57 hastada ise tam kür sağlanmıştı.

Tedavideki bu başarıya rağmen hastaların %38'inde granülositopenik ateş, %15'inde Gram negatif septisemisi ve yüksek doz vinblastine bağlı ciddi nöromusküler toksisite gözlenmiştir. Bu tok-

sisitelerden kaçınmak için yapılan çalışmalar göstermiştir ki; düşük doz vinblastinin (0.3mg/kg) kullanıldığı kombine tedavide tedavi sonuçları değişmezken, nöromusküler ve hematolojik toksisite oraları belirgin olarak azalmaktadır (9). 1986 yılında Avrupa Kanser Araştırma ve Tedavi Organizasyonu'nun (EORTC) 239 hasta üzerinde yaptığı çalışmada sisplatin, vinblastin ve bleomisin kombine tedavisinde düşük ve yüksek doz vinblastin kullanılmış ancak tedavi başarısı açısından anlamlı farklılıklar bulunmamıştır (10). 1978 yılında Southeastern Cancer Study Group (SECSG) tarafından yürütülen bir çalışmada PVB kombine tedavisi sonrası uzun dönem vinblastin verilen ve verilmeyen hastalar karşılaştırılmış, verilen hastalarda toksisitenin arttığı, ancak sağ kalım süresinin artmadığı gözlenmiştir (11).

Bir sisplatin analogu olan karboplatinin nefrotoksik, nörotoksik ve ematojenik etkileri sisplatinine göre daha düşüktür. Ancak Amerika ve Avrupa'da yapılmış bir çok çalışma sisplatin yerine karboplatin kullanılan kombinasyon tedavilerinin hastaliksız sağ kalım süresini kısalttığını ve yan etki oranının daha fazla olduğunu bildirmektedir (18,19).

Etoposid tedavisi üzerine çalışmalar

Sisplatin ile sinerjistik etki gösteren etoposid, dirençli testis kanseri tedavisinde bleomisin ve sisplatin ile kombine (BEP) edilerek kullanılır ve PVB kombinasyonuna göre daha az nörolojik yan etki içerir. İlerlemiş metastatik testis kanserinde daha fazla sağ kalım süresi sağlamaktadır (12). (Tablo 1).

Artmış risk grubu için kemoterapötiklerin cevabını arttırmaya yönelik, düşük risk grubu için ise kemoterapötiklerin tedavi edici etkilerini azaltmadan yan tesirlerini azaltmaya yönelik çalışmalar devam etmektedir. Düşük risk grubunda yapılan bir çalışmada süresi ve dozu azaltılarak yapılan BEP tedavisinin hasta sağ kalım süresini kısaltmayıp, maliyeti ve toksisiteyi azalttığı bildirilmiştir (13).

Metastatik testis tümörlü artmış risk grubundan 159 hasta üzerinde yapılan bir Faz-III çalışmasında standart doz (20mg/m²/gün, 5 gün boyunca) ve çift doz (40mg/m²/gün, 5 gün boyunca) sisplatin içeren BEP protokolü uygulanmış ve hastaliksız sağ kalım ve tedaviye cevap oranlarında anlamlı farklı-

lıklar saptanmamış, aksine çift doz sisplatin içeren grupta nötrojenik ateş, sepsis, otolojik, nörolojik ve gastrointestinal komplikasyonlara daha sık rastlanmıştır (14). Loehrer ve arkadaşları, ifosfamidin tekrarlayan germ hücreli tümörlerde etkili olduğunu, ifosfamid ve sisplatin içeren kombinasyonların ikinci ve üçüncü basamak kurtarma tedavisinde kullanıldığında sağ kalım süresini uzattığını bildirmektedir (15). Ancak ilerlemiş dönem germ hücreli tümörlü hastalarda vinblastin, ifosfamid ve sisplatin (VIP) ve BEP tedavisini karşılaştıran çalışmalar, hastaliksız sağ kalım oranlarında anlamlı fark olmadığını, VIP grubunda toksisitenin daha fazla görüldüğünü bildirmektedir (16,17).

Tablo 1. İndiana Üniversitesi disemine testis kanseri evreleme sistemi.Minimal ve orta düşük risk grubu, ilerlemiş ise artmış risk grubunu oluşturmaktadır.

Minimal
1. Artmış tümör belirteçleri
2. Palpe edilebilen servikal nodlar (±palpe edilemeyen retroperitoneal nodlar)
3. Rezeke edilemeyen, palpe edilemeyen retroperitoneal yayılmış hastalık
4. Akciğerde 5'den fazla metastaz varlığı(en büyüğü <2cm) (±palpe edilemeyen retroperitoneal hastalık)
Orta
5. Palpe edilebilen abdominal kitle
6. Akciğerde 5-10 metastaz varlığı (2-3 cm arası büyüklükte) (±palpe edilemeyen retroperitoneal hastalık)
İlerlemiş
7. Akciğerde sayısı 10'dan fazla veya >3cm birçok metastaz varlığı (±palpe edilemeyen retroperitoneal hastalık) veya primer mediastinel nonseminomatöz germ hücreli tümör varlığı
8. Palpe edilebilen abdominal kitle + supradiafragmatik hastalık
9. Karaciğer, kemik veya santral sinir sistemi metastazi

Adjuvan kemoterapi

Testis kanseri esas tedavisini radikal orşiektomi oluşturur. Akciğer veya organ metastazı olmayan, retroperitoneal lenfadenopatisi olan hastalara lenf nodu diseksiyonu yapılır. Lenf nodu tutulumu olan hastaların %30-50'sinde lenf nodu diseksiyonu sonrası rekürrens gözlenir (20,21). Testicular Cancer Intergroup tarafından yapılan bir çalışmada patolojik evre II testis tümörlerinin 2 dönem olmak üzere adjuvan kemoterapi uygulayarak veya çok yakın takip edilip relaps saptandığında ise 3 veya 4 dönem kemoterapi ile tedavi edilebileceği bildiril-

mektedir. Böylece her iki grup arasında hastaliksız sağ kalım süreleri arasında anlamlı fark saptanmamaktadır (22). Bugün retroperitoneal lenf nodu diseksiyonu sonrası rekürrens oranı yaklaşık olarak %30'dur. Bu oran preoperatif evlendirmenin daha iyi yapılması gerektiğini ve retroperitoneal yayılımı olan (3-10cm) hastalarında primer kemoterapi ile tedavi edilmesine doğru bir eğilimin olduğunu olduğunu göstermektedir (23).

Düşük risk grubunda kemoterapi

Birçok onkoloji kliniği ve kanser araştırma grubu metastatik testis tümörlerini klinik, laboratuvar bulguları ve tümör yayılımına göre iyi ve kötü prognoz grubuna ayırmıştır (32,33,34). Prognozun belirlenmesinde tümör hacmi, serum alfa-fetoprotein (AFP), human koryonik gonadotropin (HCG) ve laktat dehidrojenaz (LDH) seviyeleri, tümör histolojisi, yaş, visseral organ tutulumu, metastaz sayısı gibi bir çok faktör rol oynamasına rağmen, biyolojik tümör belirteçleri (HCG, LDH ve AFP), tümör hacmi ve hastalığın yayılım derecesi prognozun belirlenmesinde esas rol oynamaktadır (30,31). Ve tedavi protokolleri de artmış ve azalmış risk grubunda farklılıklar göstermektedir.

Sisplatinin bulunmasıyla metastatik germ hücreli testis tümörlü hastalarda tedavi başarı oranı %70-80'lere varmıştır (24,25). Hastalara idame tedavisi gereksinimini ortadan kaldıran sisplatin, vinblastin ve bleomisin sülfat (PVB) veya vinblastin, bleomisin, daktinomisin ve siklofosamid (VAB-6) içeren kemoterapi rejimleri verilmektedir (24,26,27). Hastaların çoğunda standart doz sisplatin içeren rejimler kullanılmasına rağmen, pulmoner fibrozis, Raynaud's femomeni, koroner arter hastalığı, nefrotoksisite, intestinal ileus ve emezis gibi toksik etkiler görülmektedir (25,28,29). Memorial Sloan-Kettering Kanser Merkezi tarafından yürütülen bir çalışmada düşük risk taşıyan metastatik germ hücreli testis tümörlü hastalara 2 farklı tedavi rejimi (VAB-6 ve EP) uygulanmış ve takip süreleri sonunda hastaların relaps, sağ kalım süreleri arasında anlamlı farklılıklar saptanmamış ancak EP protokolü alan hastalarda toksisite oranının oldukça düşük olduğu dikkat çekmektedir (35). Bleomisin yüksek toksisite etkisine rağmen tedavi protokollerinden çıkarılmaması gerektiğini savunan çalışmalar da bulunmaktadır (36,37).

Bir sisplatin analogu olan karboplatin, daha az gastrointestinal, renal ve nörolojik toksik etkilere sahiptir. Etoposid + karboplatin (EC) ile etoposid + sisplatin (EP) tedavi kombinasyonlarını karşılaştıran çalışma sonucunda tedavi başarı oranlarında anlamlı farklılıklar gözlenmeyip, EC tedavisi alan hastalarda anemi, trombositopeni ve nötropeni/ nötropenik ateş sık görülürken, EP tedavisi alan hastalarda ise nöropati ve ototoksisiteye daha sık rastlanmıştır (38).

Yüksek risk grubunda kemoterapi

Metastatik testis tümörleri kemoterapi kombinasyonları ile %80-90 oranında tedavi edilebilmektedir. Birçok merkez tarafından değişik prognoz belirleme skalası ve buna göre tedavi protokolleri kullanılmasına rağmen, Uluslararası Germ Hücreli Kanser Klasifikasyonu bu karışıklığı sona erdirmiş, bu alanda yapılmış en geniş kapsamlı çalışmadır³⁹

(Tablo 2). Kötü prognoz grubundaki hastaların bir çoğunda tanı anında malnutrisyon, hemoraji, dispne ve organ metastazına (vena kava inferior, böbrek ve üreter, santral sinir sistemi) bağlı klinik bulgular görülebilir.

Tablo 2. Uluslararası metastatik germ hücreli testis tümörü prognostik sınıflaması

İyi Prognoz
Nonseminomatöz
Primer testiküler veya retroperitoneal
Akciğer dışı visseral metastaz
AFP<1.0 ng/ml, hCG<5.0 IU/L ve LDH<normal değerinin 1.5 katı
Seminomatöz
Herhangi bir primer odak
Akciğer dışı visseral metastaz
Normal AFP ve herhangi bir hCG ve LDH değeri
Orta Prognoz
Nonseminomatöz
Primer testiküler veya retroperitoneal
Akciğer dışı visseral metastaz
AFP 1.0-10.0 ng/ml, hCG 5.0-50.0 IU/ml veya LDH normal değerinin 1.5-10 katı
Seminomatöz
Primer testiküler veya retroperitoneal
Normal AFP ve herhangi bir hCG ve LDH değeri
Akciğer dışı visseral metastaz
Kötü prognoz
Nonseminomatözlerde şu kriterlerin herhangi biri
Primer mediastinel
Akciğer dışı visseral metastaz
AFP>10.0 ng/ml, hCG>50.0 IU/L veya LDH >normal değerinin 10 katı

1970'li yılların ortalarında sisplatin, vinblastin ve bleomisin (PVB) bulunmasıyla metastatik germ hücreli testis kanseri tedavisinde yeni bir devir başlamıştır. Ancak ilerleyen yıllarda PVB tedavisi yerini, daha az toksik fakat daha etkili olan bleomisin, etoposid ve sisplatin (BEP) protokolüne bırakmıştır. BEP protokolünde sisplatin yerine karboplatin kullanan çalışma sonuçları toksisite oranının azaldığını ancak tedavi başarı oranının da azaldığına dikkat çekmektedir (19).

Kötü prognozlu dissemine germ hücreli testis kanseri tedavisinde yüksek ve standart doz sisplatinin kullanıldığı BEP ve PVB protokollerini karşılaştıran çalışma sonuçlarında anlamlı farklılıklar saptanmamış, yüksek doz sisplatine bağlı toksisitenin arttığı gözlenmiştir (14).

Metastatik ajanlara karşı rezistansı önlemek amacıyla ardışık kemoterapi rejimleri geliştirilmiştir.

Bu tedavi modelinin prototipi olan sisplatin-vinkristin-metotreksat-bleomisin (POMB) ve siklofosfamid-daktinomisin-etoposid (ACE) tedavisidir. Bu tedavi protokolü ile metastatik nonseminomatöz germ hücreli testis tümörleri tedavisinde mükemmel sonuçlar bildirilmiştir (40). Farklı ardışık kemoterapi protokolleri geliştirilmesine rağmen, bu sonuçlar randomize çalışmalar yapılarak onaylanmamıştır.

Daha önce sisplatin içeren kemoterapi protokolü uygulanmış hastalarda paklitakselin aktivitesi olduğu, BEP protokolüne filgrastim ile eklenebileceği bildirilmektedir (41). Ancak bu tedavi protokolü halen gelişim aşamasındadır. Ayrıca çalışma aşamasında olan diğer bir kemoterapötik ajan gemsitabindir (42).

KAYNAKLAR

1. European consensus on diagnosis and treatment of germ cell cancer: A report of the European Germ Cell Cancer Consensus Group (EGCCCG). *Annals of Oncology* 15: 1377-1399, 2004.
2. Jones, R. H., & Vasey, P. A. Part II: Testicular cancer-Management of advanced disease. *Lancet Oncol*, 4, 738-747, 2003.
3. Li M, Whitmore W, Golbey R, Grabstald H. Effects of combined drug therapy on metastatic cancer of testicular. *JAMA* 1960; 19: 1369-1376.
4. Samuels M, Lanzotti V, Holoye P, Boyle L, Smith T, Johnson D. Combination chemotherapy in germinal cell tumors. *Cancer Treat Rev* 1976; 3: 185-204.
5. Rosenberg B, Van Camp L, Krigas T. Inhibition of cell division in *E. coli* by electrolysis products from platinum electrode. *Nature* 1965; 205: 698-699.
6. Rosenberg B, Van Camp L, Trosko J, Mansour V. Platinum compound-a new class of potent antitumor agents. *Nature* 1969; 22: 385-386.
7. Higby D, Wallace H, Albert D, Holland J. Diaminedichloroplatinum: a phase I study showing responses in testicular and other tumors. *Cancer* 1974; 33: 1219-1225.
8. Einhorn LH, Donohue JP. Cis-diaminedichloroplatinum, vinblastine, and bleomycin combination chemotherapy in disseminated testicular cancer. *Ann Intern Med* 1977; 87: 293-298.
9. Einhorn LH, Williams SD. Chemotherapy of disseminated testicular cancer: a random prospective study. *Cancer* 1980; 46: 1339-1344.
10. Stoter G, Sleyfer DT, ten Bokkel Huinink WW, et al. High-dose versus low-dose vinblastine in cisplatin-vinblastine-bleomycin combination chemotherapy of nonseminomatous testicular cancer: a randomized study of the EORTC Genitourinary Tract Cancer Cooperative Group. *J Clin Oncol* 1986; 4: 1199-1206.
11. Einhorn LH, Williams SD, Troner M, Birch R, Greco FA. The role of maintenance therapy in disseminated testicular cancer. *N Engl J Med* 1981; 305: 727-731.
12. Williams SD, Birch R, Einhorn LH, Irwin L, Greco FA, Loehrer PJ. Treatment of disseminated germ-cell tumors with cisplatin, bleomycin and either vinblastine or etoposide. *N Engl J Med* 1987; 316: 1435-1440.
13. Einhorn LH, Williams SD, Loehrer PJ, et al. Evaluation of optimal duration of chemotherapy in favorable-prognosis disseminated germ cell tumors: A Southern Cancer Study Group protocol. *J Clin Oncol* 1989; 7: 387-391.
14. Nichols C, Williams S, Loehrer P, et al. Randomized study of cisplatin dose intensity in poor-risk germ cell tumors: a Southeastern Cancer Study Group and Southwest Oncology Group protocol. *J Clin Oncol* 1991; 9: 1163-1172.
15. Loehrer PJ, Laurer R, Roth BJ, Williams SD, Kalasinski LA, Einhorn LH. Salvage therapy in recurrent germ cell cancer: ifosfamide and cisplatin plus either vinblastine or etoposide. *Ann Intern Med* 1988; 109: 540-546
16. Nichols CR, Catalano PJ, Crawford ED, Vogelzang NJ, Einhorn LH, Loehrer PJ. Randomized comparison of cisplatin and etoposide and either bleomycin or ifosfamide in treatment of advanced disseminated germ cell tumors: an Eastern Cooperative Oncology Group,

- Southwest Oncology Group, and Cancer and Leukemia Group B study. *J Clin Oncol* 1998; 16: 1287-1293.
17. de Wit R, Stoter G, Sleijfer D, et al. Four cycles of BEP 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: 828-832.
 18. Bajorin D, Sarosdy M, Pfister D, et al. Randomized trial of etoposide and cisplatin versus etoposide and carboplatin in patients with good-risk germ cell tumors: a multiinstitutional study. *J Clin Oncol* 1993; 11: 598-606.
 19. Horwich A, Sleijfer D, Fossa S, et al. Randomized trial of bleomycin, etoposide and cisplatin compared with bleomycin etoposide and carboplatin in good-prognosis metastatic nonseminomatous germ cell cancer: a Multiinstitutional Medical Research council/European Organization for Research and Treatment of Cancer trial. *J Clin Oncol* 1997; 15: 1844-1852.
 20. Donahue JP, Thornhill JA, Foster RS, Rowland RG, Bihle R. Retroperitoneal lymphadenectomy for clinical stage A testicular cancer (1965 to 1989): modifications of technique and impact on ejaculation. *J Urol* 1993; 149: 237-243.
 21. Vogelzang N, Fraley E, Lange P, Torkelson J, Levitt S, Kennedy B. Stage II nonseminomatous testicular cancer: a 10-year experience. *J Clin Oncol* 1983; 1: 171-178.
 22. Williams S, Stablein D, Einhorn L, et al. Immediate adjuvant chemotherapy versus observation with treatment at relapse in pathological stage II testicular cancer. *N Engl J Med* 1987; 317: 1433-1438.
 23. Baniel J, Foster RS, Gonin R, Messemer JE, Donohue JP, Einhorn LH. Late relapse of testicular cancer. *J Clin Oncol* 1995; 13: 1170-1176.
 24. Bosl GJ, Gluckman R, Geller NL, et al. VAB-6: an effective chemotherapy regimen for patients with germ-cell tumors. *J Clin Oncol* 1986; 4: 1493-1499.
 25. Williams SD, Birch R, Einhorn LH, Irwin L, Greco FA, Loehrer PJ. Treatment of disseminated germ-cell tumors with cisplatin, bleomycin, and either vinblastine or etoposide. *N Engl J Med* 1987; 316: 1435-1440.
 26. Einhorn LH. Testicular cancer as a model for a curable neoplasm: The Richard and Hinda Rosenthal Foundation Award Lecture. *Cancer Res* 1981; 41: 3275-3280.
 27. Einhorn LH, Williams SD, Troner M, Brich R, Greco FA. The role of maintenance therapy in disseminated testicular cancer. *N Engl J Med* 1981; 305: 727-731.
 28. Vogelzang M, Bosl GJ, Johnson K, Kennedy BJ. Raynaud's phenomenon-a common toxicity after combination chemotherapy for testicular cancer. *Ann Intern Med* 1981; 95: 288-292.
 29. Vogelzang NJ, Frenning DI, Kennedy BJ. Coronary artery disease after treatment with bleomycin and vinblastine. *Cancer Treat Rep* 1980; 64: 1159-1160.
 30. de Wit R, Stoter G, Sleijfer DT, et al. Four cycles of BEP versus an alternating regime of PVB and BEP in patients with poor-prognosis metastatic testicular non-seminoma; a randomised study of the EORTC Genitourinary Tract Cancer Cooperative Group. *Br J Cancer* 1995; 71: 1311-1314.
 31. Blayney DW, Goldberg DA, Leong KA, et al. High-risk germ cell tumors (GCT): severe toxicity with high dose (HD) cisplatin (p), vinblastine (Ve), Bleomycin (b) and VP-16 (v): PVeBV. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1986; 5: 101 (abst).
 32. Medical Research Council Working Party on Testicular Teratoma. Prognostic factors in advanced non-seminomatous germ-cell testicular teratoma: results of a multicentre study. *Lancet* 1985; 1: 8-11.
 33. Birch R, Williams S, Cone A, et al. Prognostic factors for favorable outcome in disseminated germ cell tumors. *J Clin Oncol* 1986; 4: 400-407.
 34. Mead GM, Stenning SP, Parkinson MC, et al. The second Medical Research Council study of prognostic factors in nonseminomatous germ cell tumors. *J Clin Oncol* 1992; 10: 85-95.
 35. Bosl GJ, Geller NL, Bajorin D, et al. A randomized trial of etoposide+cisplatin versus vinblastine+ bleomycin+cisplatin+cyclophosphamide+dactinomycin in patients with good-prognosis germ cell tumors. *J Clin Oncol* 1988; 6: 1231-1238.
 36. de Wit R, Stoter G, Kaye SB, et al. Importance of bleomycin i cumulative chemotherapy for good-prognosis testicular non-seminoma: a randomized study of the European Organization for Research and Treatment of Cancer. Genitourinary Tract Cancer Cooperative Group. *J Clin Oncol* 1997; 15: 1837-1843.
 37. Levi JA, Raghavan D, Harvey V, et al. The importance of bleomycin in combination chemotherapy for good-prognosis germ cell carcinoma. *J Clin Oncol* 1993; 11: 1300-1305.
 38. Bajorin DF, Sarosdy MF, Pfister DG, et al. Randomized trial of etoposide and cisplatin versus etoposide and carboplatin in patients with good-risk germ cell tumors: a multi-institutional study. *J Clin Oncol* 1993; 11: 598-606.
 39. International Germ Cell Cancer Collaborative Group. International germ cell consensus classification: a prognostic factor-based staging system for metastatic germ cell cancers. *J Clin Oncol* 1997; 15: 594.
 40. Bower M, Newlands ES, Holden L, et al. Treatment of men with metastatic non-seminomatous germ cell tumours with cyclical POMB/ACE chemotherapy. *Ann Oncol* 1997; 8: 477.
 41. de Wit R, Louwerens M, De Mulder PHM, et al. A dose finding study of paclitaxel (Taxol) added to fixed doses of bleomycin, etoposide, cisplatin (BEP) in patients with adverse prognosis germcell cancer or carcinoma of unknown primary. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1998; 17: 1240(abst 322)
 42. Stender MJ, Loehrer PJ, Williams SD, et al. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1998; 17: 1238 (abst 321)