

# Όψιμη υποτροπή από όγκο όρχεως γεννητικών κυττάρων, 23 χρόνια μετά την αρχική διάγνωση και θεραπεία

Εμμανουήλ Πάτρης<sup>1</sup>,  
Βασίλειος Πάτρης<sup>2</sup>,  
Χρήστος Καλαϊτζής<sup>1</sup>,  
Ιωάννης Ευθυμίου<sup>1</sup>,  
Παντελής Τσίπας<sup>2</sup>,  
Μάριος Κωνσταντίνου<sup>2</sup>,  
Σταύρος Τουλουπίδης<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Πανεπιστημιακή Ουρολογική Κλινική,  
Πανεπιστημίου Αλεξανδρούπολης  
<sup>2</sup>Β' Θωρακοχειρουργική Κλινική, ΓΝΝΘ  
"Σωτηρία", Αθήνα

#### Λέξεις κλειδιά:

- τεράτωμα
- όψιμη υποτροπή
- θεραπεία

#### Αλληλογραφία:

Βασίλης Πάτρης  
Μαρτινέγου 44-48, 115 24 Νέα Φιλοθέη, Αθήνα  
6972-831268, vaspatriis@in.gr

**ΠΕΡΙΛΗΨΗ.** Οι όψιμες (πέραν της πενταετίας) υποτροπές των όγκων του όρχεως είναι σπάνιες. Ακόμα σπανιότερες είναι αυτές οι οποίες συνδυάζονται με σκελετικές εντοπίσεις και οι οποίες σχεδόν πάντα είναι λυτικού τύπου. Παρουσιάζομε την περίπτωση ασθενή ο οποίος εμφάνισε υποτροπή (οστικές, πνευμονικές και λεμφαδενικές εντοπίσεις) από όγκο όρχεως γεννητικών κυττάρων, 23 χρόνια μετά την αρχική διάγνωση και θεραπεία. *Πνεύμων 2010, 23(1):103-106.*

## ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Σε ποσοστό 60% οι όγκοι του όρχεως από γεννητικά κύτταρα είναι σεμινωματώδεις και το 40% μη- σεμινωματώδεις όγκοι (NSGCT). Οι μη-σεμινωματώδεις όγκοι συχνά αποτελούν μωσαϊκό ιστολογικών τύπων. Χαρακτηριστικοί τύποι είναι: το τεράτωμα μέσης κακοήθειας, το αδιαφοροποίητο κακόηθες τεράτωμα, το τροφοβλαστικό κακόηθες τεράτωμα, οι όγκοι από τον σάκο του Yolk και το διαφοροποιημένο τεράτωμα<sup>1</sup>.

Ο καρκίνος των όρχεων θεωρείται σήμερα θεραπεύσιμος. Ίαση επιτυγχάνεται σε ποσοστό 95-100% για το πρώιμο στάδιο της νόσου και 70-80% για ασθενείς που βρίσκονται στο τρίτο στάδιο της νόσου κατά την διάγνωση<sup>2</sup>.

Όψιμη υποτροπή θεωρείται η μετάσταση που εμφανίζεται 2 χρόνια μετά την αρχική διάγνωση και θεραπεία, απουσία άλλης εμφανούς πρωτοπαθούς εστίας<sup>3</sup>. Το ποσοστό εμφάνισης των υποτροπών υπολογίζεται σε 1,3%-28% ενώ στην πλειονότητα τους εμφανίζονται μέσα στα 2 πρώτα χρόνια. Ελάχιστες περιπτώσεις έχουν αναφερθεί στη διεθνή βιβλιογραφία με μεσοδιάστημα άνω των 10 ετών<sup>4</sup>. Η χρήση των κλασικών καρκινικών δεικτών για τη νόσο, δεν φαίνεται να συμβάλλει στην πρώιμη ανίχνευση όψιμων υποτροπών. Πρόσφατες μελέτες περιγράφουν αλλοιώσεις στην έκφραση γονιδίων ειδικών για κάθε τύπο μη-σεμινωματώδους όγκου (NSGCT) οι οποίες θα μπορούσαν να χρησιμεύσουν είτε ως νέα διαγνωστικά εργαλεία είτε ως δείκτες προόδου της νόσου<sup>5</sup>.

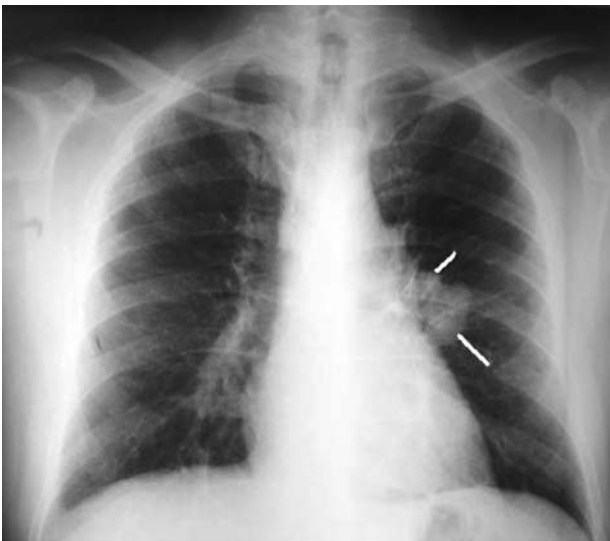
### ΠΕΡΙΓΡΑΦΗ ΤΗΣ ΠΕΡΙΠΤΩΣΗΣ

Άντρας 52 ετών εισήχθη στο νοσοκομείο μας λόγω έντονου άλγους, στη δεξιά κατ'ισχίον άρθρωση από 3μήνου, μη ανταποκρινόμενου σε αγωγή με μη-στεροειδή αντιφλεγμονώδη σκευάσματα. Από το ιστορικό του αναφέρεται δεξιά ορχεκτομή λόγω καρκίνου όρχεως, στην Γαλλία, το 1985 (έλλειψη επαρκών ιατρικών πληροφοριών). Η διάγνωση ήταν μικτός όγκος όρχεως από γεννητικά κύτταρα, σταδίου IIIc κατά τη διάγνωση (χοριοκαρκίνωμα και εμβρυικό καρκίνωμα με πνευμονική συμμετοχή).

Ακολούθησε πέντε κύκλους χημειοθεραπείας (μπλε



**ΕΙΚΟΝΑ 1.** Απλή ακτινογραφία της πυέλου με τη χαρακτηριστική οστεολυτική βλάβη.

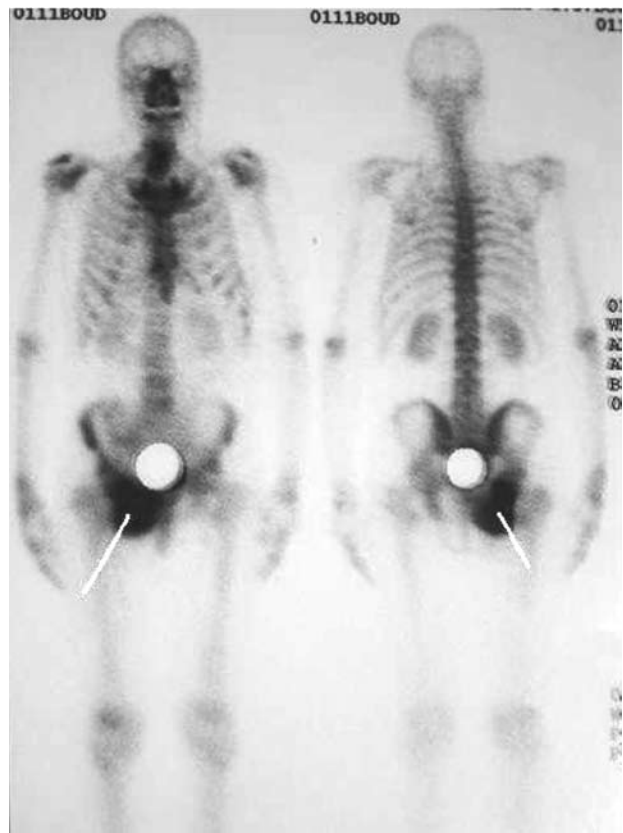


**ΕΙΚΟΝΑ 2.** Ακτινογραφία θώρακα με διόγκωση λεμφαδένων.

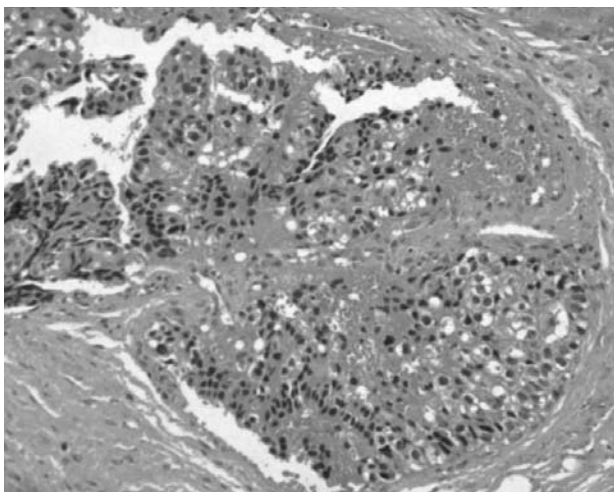
ομυκίνη, VP15 και ακτινομυκίνη) ενώ υπεβλήθη και σε οπισθοπεριτοναϊκό λεμφαδενικό καθαρισμό (RPLND) λόγω υπολειπόμενου οπισθοπεριτοναϊκού όγκου (ώριμο τεράτωμα). Πέντε επιπλέον κύκλοι χημειοθεραπείας κρίθηκαν αναγκαίοι εξαιτίας των αυξημένων μετεγχειρητικά



**ΕΙΚΟΝΑ 3.** C/T λεκάνης. Οστεολυτική βλάβη του δεξιού ηβοϊσχιακού κλάδου.



**ΕΙΚΟΝΑ 4.** Scann οστών με θερμή περιοχή στο δεξιό ισχίο.



**ΕΙΚΟΝΑ 5.** Αποτέλεσμα της βιοψίας του ηβοισχιακού κλάδου. Διαφαινονται τα μεταστατικά καρκινικά κύτταρα/(αναπλαστικό σεμίνωμα), (αιματοξυλίνη - ηωσίνη).

καρκινικών δεικτών. Για τα επόμενα πέντε χρόνια (από την αρχική διάγνωση και θεραπεία) οι καρκινικοί δείκτες AFP, hCG, LDH υπήρξαν αρνητικοί.

Κατά τη κλινική εξέταση αναγνωρίστηκε φυσιολογικός αριστερός όρχις και απουσία του δεξιού (ορχεκτομή). Από τα υπόλοιπα συστήματα τίποτα το αξιόλογο δεν παρατηρήθηκε. Η γενική αίματος και οι βιοχημικές εξετάσεις υπήρξαν φυσιολογικές. Οι καρκινικοί δείκτες CEA, CA125, CA 15,3, CA19.9, PSA και β-hCG ήταν φυσιολογικοί. Η τιμή της α-φετοπρωτεΐνης (AFP) ήταν 169.48 ng/ml (φ.τ 0.0 - 7.0 ng/ml) ενώ η τιμή της γαλακτικής δευδρογενάσης (LDH) ήταν 1155 U/L (φ.τ 230 - 460 U/L).

Στην απλή ακτινογραφία λεκάνης αναγνωρίζεται διάχυτη οστεολυτική βλάβη κατά το δεξιό ηβοισχιακό κλάδο. Η CT/θώρακα, άνω κάτω κοιλίας και λεκάνης ανέδειξαν: α) δύο μικρές περιφερικές βλάβες άνω πόλου του αριστερού πνεύμονα και δυο άνω πόλου του δεξιού πνεύμονα με συμμετοχή λεμφαδένων του μεσοθωρακίου, β) λεμφαδενική διόγκωση κατά την πύλη του αριστερού νεφρού, γ) οστεολυτική βλάβη στο δεξιό ισχίο. Το σπινθηρογράφημα των οστών ανέδειξε θερμή περιοχή πρόσληψης του ραδιοφαρμάκου κατά το δεξιό ηβοισχιακό κλάδο.

Ο ασθενής υπεβλήθη σε βιοψία αριστερού όρχεως και δεξιού ισχίου. Η βιοψία όρχεως υπήρξε αρνητική για ύπαρξη καρκινικών κυττάρων. Η ιστολογική εξέταση του ισχίου ανέδειξε την ύπαρξη μεταστατικών καρκινικών κυττάρων όρχεως συμβατά με αναπλαστικό σεμίνωμα. Η ανοσοιστοχημική εξέταση επιβεβαιώνει την διάγνωση κα-

θόσον θετική για την α-φετοπρωτεΐνη (AFP) και αρνητική για την β-χοριακή γοναδοτροπίνη (β-hCG), πανκρατίνες (pancratines) και καρκινοεμβρυικό αντιγόνο (CEA).

Στον ασθενή χορηγήθηκαν δύο κύκλοι χημειοθεραπείας με σισπλατίνη-εταποσίδη-μπλεομυκίνη (BEP) ενώ υπεβλήθη και σε ακτινοθεραπεία για τον έλεγχο του άλγους. Η θεραπεία διακόπηκε πέντε μέρες αργότερα λόγω παρενεργειών (υψηλός πυρετός, λευκοπενία, αιμορραγία από το ανώτερο πεπτικό μη δυνάμενη να αντιμετωπιστεί χειρουργικά). Δέκα ημέρες αργότερα ο ασθενής κατέληξε στη Μονάδα Εντατικής Θεραπείας όπου και νοσηλεύεται.

## ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Η όψιμη υποτροπή σε ασθενείς με καρκίνο όρχεως από γεννητικά κύτταρα είναι σπάνια και η ανάγκη παρακολούθησης (follow-up) αμβλύνεται μετά την 5ετία, εκτός των περιπτώσεων με διάγνωση μη - σεμινωμάτωση όγκου ήδη μεταστατικού κατά την πρώτη διάγνωση. Επιπλέον η παρουσία ώριμου τερατώματος αναγνωρίζεται ως παράγοντας κινδύνου για την εμφάνιση όψιμης υποτροπής<sup>6,7</sup>.

Από τις έως τώρα δημοσιευμένες μελέτες, ο μέσος χρόνος εμφάνισης όψιμης υποτροπής σε μη - σεμινωμάτωδους όγκους υπολογίζεται σε 73 μήνες με το μεγαλύτερο μεσοδιάστημα τα 32 χρόνια (384 μήνες)<sup>8-10</sup>. Στη δική μας περίπτωση το μεσοδιάστημα εμφάνισης της υποτροπής ήταν 23 χρόνια (276 μήνες) με συνυπάρχουσα οστική, πνευμονική και λεμφαδενική προσβολή. Ελάχιστες περιπτώσεις οστικών μεταστάσεων έχουν αναφερθεί και αυτές αφορούν κυρίως το σκελετό(σπόνδυλοι- πλευρές)<sup>11</sup>.

Στην περίπτωσή μας η διάγνωση βασίστηκε α) στην υπέρμετρη αύξηση της α-φετοπρωτεΐνης (AFP) η οποία είναι χαρακτηριστική της όψιμης υποτροπής(τιμές υψηλότερες από 100U/l συνοδεύονται με πτωχότερη πρόγνωση)<sup>14</sup> και β) στην απουσία άλλης εμφανούς πρωτοπαθούς εστίας. Επιπλέον οι όψιμες υποτροπές μοιράζονται και κάποια κλινικά χαρακτηριστικά (εμφανιζόμενα και στη δική μας περίπτωση) τα οποία αφορούν α) τους προσβεβλημένους λεμφαδένες, οι οποίοι κατά σειρά μειούμενης συχνότητας είναι οπισθοπεριτοναϊκοί 50-80%, μεσοθωρακίου 12%, τραχηλικοί 12%) και β) οι πνεύμονες αποτελούν τη συχνότερη εξωγοναδική εντόπιση της υποτροπής-μετάστασης (22%)<sup>12,13</sup>.

Η χρήση της β-χοριακής γοναδοτροπίνης (β-hCG) ως προγνωστικού δείκτη για την παρακολούθηση ασθενών (follow-up) με όγκο όρχεως αμφισβητείται<sup>3,6,7</sup>.

Έως σήμερα δεν υπάρχουν κατευθυντήριες οδηγίες θεραπευτικής αντιμετώπισης των όψιμων υποτροπών. Πρόσφατες πολυκεντρικές μελέτες αξιολογούν τη σκοπιμότητα της επιθετικής χημειοθεραπείας (εταποσίδη-ισοσαφαιδίδη-σιπλατίνη) σε συνδυασμό με πακλιταξέλη και χρήση βλαστοκυττάρων περιφερικού αίματος. Τα ποσοστά επιβίωσης στην 2ετία και 5ετία ανέρχονται σε 77,6% και 75,2% αντίστοιχα<sup>15,16</sup>.

## ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑ

Το διάστημα της 5ετούς παρακολούθησης ( μετά το πέρας της θεραπείας) ασθενών με όγκο όρχεως, αποδεικνύεται σε πολλές περιπτώσεις επισφαλές. Από την

παρουσίαση της κλινικής περίπτωσης γίνεται κατανοητή η ανεπάρκεια των σημερινών διαγνωστικών εργαλείων για στοχοποίηση ασθενών που πιθανόν θα εμφανίσουν όψιμες υποτροπές - μεταστάσεις ενώ συγχρόνως προβάλλεται και η ανάγκη εύρεσης νέων διαγνωστικών δεικτών ετήσιας παρακολούθησης για την ανίχνευση υποτροπής στην ασυμπτωματική φάση. Έως τότε, ο ετήσιος δια βίου έλεγχος σε επιλεγμένους ασθενείς (μη- σεμινωμάτωδης όγκοι -NSGCT) κρίνεται αναγκαίος σύμφωνα και με τα αναθεωρημένα (2009) guidelines της Ευρωπαϊκής Ουρολογικής Εταιρείας.

## ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

(Βλέπε αγγλικό κείμενο)

# Late relapse of testicular tumour at 23 years invading the ischium with pulmonary involvement and thoracic - abdominal adenopathy. Case report

Emmanouil Patris<sup>1</sup>,  
Vasilios Patris<sup>2</sup>,  
Christos Kalaitzis<sup>1</sup>,  
Ioannis Efthimiou<sup>1</sup>,  
Pantelis Tsipas<sup>2</sup>,  
Marios Konstantinou<sup>2</sup>,  
Stauros Touloupidis<sup>1</sup>

<sup>1</sup>University Clinic of Urology, Alexandroupoli  
University Hospital

<sup>2</sup>2<sup>nd</sup> Clinic of Thoracic Surgery, Sotiria General  
Hospital, Athens

**Key words:**

- late relapse
- teratoma
- therapy

**Correspondence to:**

Patris Vasilis  
44-48 Martinegou street, 115 24 Nea Filothei, Athens  
6972-831268, vaspatis@in.gr

**SUMMARY.** Late relapse of testicular germ cell tumour is uncommon, especially with skeletal metastases. It appears that late relapse of non-seminomatous germ cell tumours presents with more aggressive biological features and is clinically distinct from early relapse. This report describes the case of a non-seminomatous germ cell tumour which recurred 23 years after the initial diagnosis and treatment. A 52-year-old man developed an ischial bone osteolytic mass which was discovered during investigation of severe pain in the hip joint. *Pneumon 2010, 23(1):107-110.*

## INTRODUCTION

Approximately 60% of testicular germ cell tumours (GCTs) are seminomas and 40% are non-seminomatous (NSGCT). The NSGCTs often consist of more than one histological type, and the types represented are: intermediate malignant teratoma, undifferentiated malignant teratoma, trophoblastic malignant teratoma (choriocarcinoma), yolk sac tumour and differentiated teratoma<sup>1</sup>.

Testicular cancer is considered to be a curable neoplasm. Almost 95-100% of patients with early stage disease and 70-80% with stage III disease are curable<sup>2</sup>. Late relapse is defined as metastasis arising 2 years after initial diagnosis and complete response to treatment, in the absence of a contralateral GCT, extragonadal GCT or non-testicular secondary cancer<sup>3</sup>. The incidence rate of relapse is 1.3% to 28%. Recurrences usually occur within 2 years and only a few cases have been reported more than 10 years after the initial presentation<sup>4</sup>. Recently alterations in gene expression have been identified that are specific for each type of NSGCT, which may serve as novel markers for diagnosis or tumour progression<sup>5</sup>.

## CASE REPORT

A 52 year-old man was admitted because of severe joint pain in the right ischium. He had a history of right radical orchidectomy for GCT 23 years earlier. The initial diagnosis was stage IIIc (pulmonary involvement) GCT. Following diagnosis he had received five cycles of chemotherapy with bleomycin, VP15 and actinomycin, and retroperitoneal lymph node dissection (RPLND) was performed because of retroperitoneal lymph node metastases (i.e., mature teratoma). Because of elevated post-RPLND serum tumour markers he received five further cycles of bleomycin, VP15 and actinomycin. He was followed up for 5 years after the initial diagnosis, during which serum tumour markers were negative.

The patient presented with a 3 month history of severe joint pain in his right ischium. Clinical examination was unremarkable except for the absence of the right testis. The left testis was normal on palpation. The blood count and biochemical blood studies were unremarkable. Serum tumour markers CEA, CA125, CA 15.3 CA19.9, PSA and  $\beta$ -hCG were in the normal range. He had raised serum levels of alpha-fetoprotein (AFP) (169.48 ng/ml, normal range 0.0-7.0 ng/ml), lactate dehydrogenase (LDH) (1155 U/L, normal range 230-460 U/L) and alkaline phosphatase (104 U/L, normal range 3-128 U/L).

Pelvic X-ray showed an osteolytic lesion in the right ischium. CT scan of the chest showed 4 small peripheral lesions, two in the apex of the left lung and two in the right lung, and mediastinal adenopathy. CT scan of abdomen showed adenopathy of the left renal hilum and an osteolytic lesion on the right os ischii and hip joint. Bone scan was positive for metastatic disease.

Biopsy of the testis was negative. Biopsy of the lytic bone lesion was carried out to confirm the diagnosis. Histological and immunohistochemical examination of the biopsy cylinders showed an anaplastic seminoma. Immunohistochemical testing was positive for AFP and negative for  $\beta$ -HCG, panceratins and CEA.

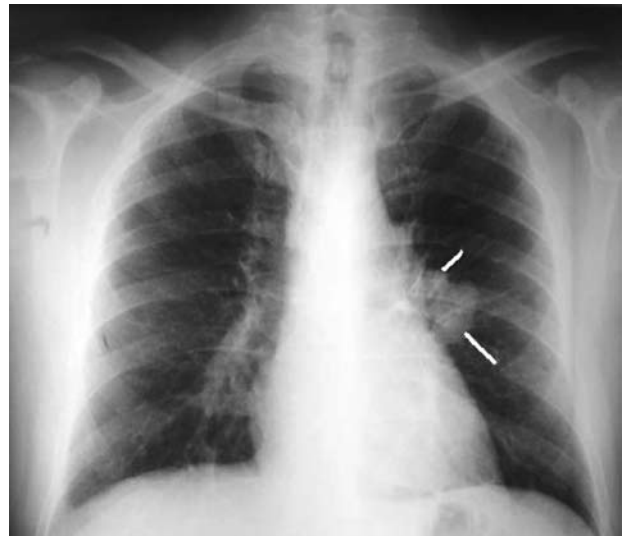
The patient received two cycles of chemotherapy with cisplatin, etoposide and bleomycin, and local radiotherapy for relief of the bone pain. Treatment was discontinued ten days later due to systemic complications. He developed high fever, leucopenia and upper gastrointestinal tract haemorrhage and died ten days later.

## DISCUSSION

Late recurrences are rare in patients with testicular



**FIGURE 1.** Plain X-ray film of pelvis showing lytic lesion of the right ischium.



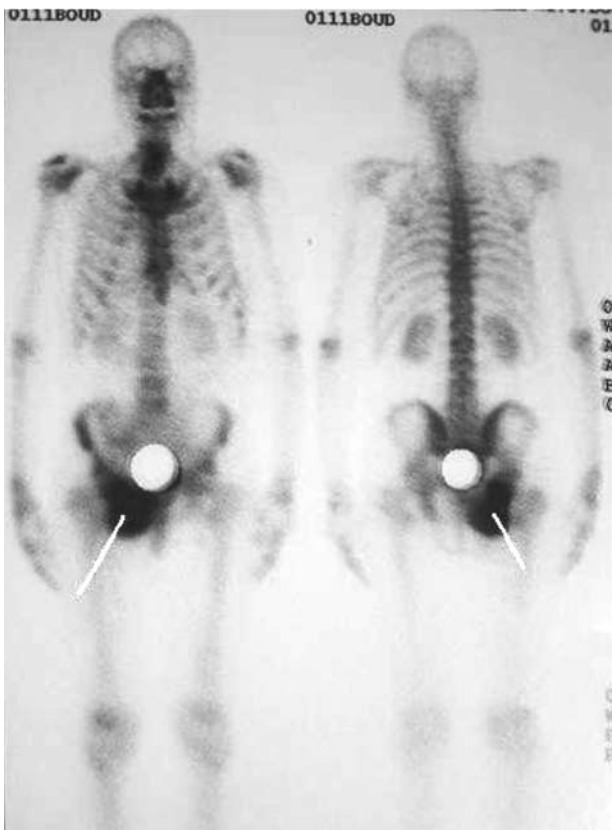
**FIGURE 2.** Chest X-ray showing lung metastases and hilar lymphadenopathy.

GCTs and follow-up to detect recurrence may not be needed 5 years after the initial diagnosis, except in those presenting with metastatic NSGCTs<sup>6</sup>. Early first relapse is probably a risk factor for late relapse in non-seminoma tumours, and the cumulative relapse risk is 9% at 5 years for patients with early relapse<sup>7</sup>. Residual viable cancer cells after initial treatment (inappropriate chemotherapy) persist with an atypical biological behaviour pattern, and may predispose to late recurrence. In addition, the presence of pure teratoma at initial diagnosis, as has been previously noted, is a risk factor for late recurrence<sup>6</sup>.

Studies have shown that the median interval for late

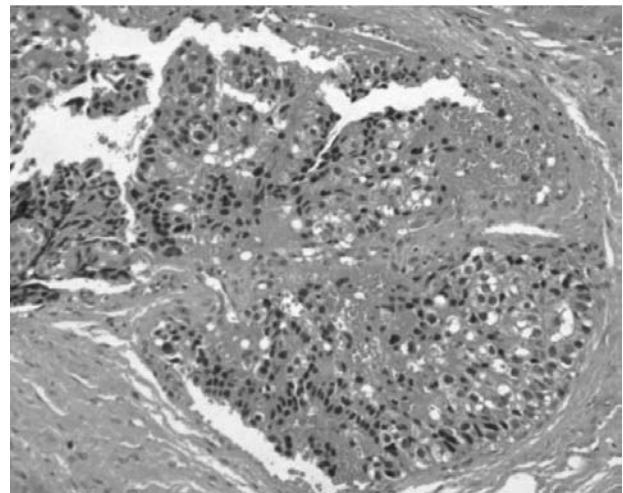


**FIGURE 3.** CT showing lytic lesion of the right ischium.



**FIGURE 4.** Bone scan showing warm area of the right ischium.

recurrence of non-seminoma GCT is 73 months, and the longest interval that has ever been reported was 32 years (384 months) [8, 9, 0]. In the case reported here, the diagnosis was straightforward because the patient presented with an elevated serum level of AFP, metastatic GCT was



**FIGURE 5.** Bone biopsy showing a focus of metastatic germ cells with abundant clear or weakly eosinophilic cytoplasm (Haematoxylin and eosin).

found was found in the bone biopsy, and no other primary site was detected. To the best of the authors' knowledge, this case is the second longest long-term interval for a metastatic GCT (23 years or 276 months) and the first presenting with ischial bone and lung metastases and with concomitant thoracic and abdominal adenopathy. Only a few cases of late bone metastases have been reported, which involved the axial skeleton (vertebrae-ribs) and the lesions were also lytic<sup>11</sup>.

Dieckmann et al reported that the recurrence interval in NSGCTs is significantly associated with previous chemotherapy and this could explain the shorter intervals of seminoma, for which chemotherapy is rarely administered<sup>3</sup>.

A number of studies have determined the clinical features in late relapse. It appears that late relapse lymphadenopathy most commonly occurs in the retroperitoneum (50-80%) followed by the mediastinum (12%) and the neck<sup>12</sup>. Lung metastases constitute the most common extra-nodal disease site, accounting for 21% of cases<sup>13</sup>.

George DW et al reported that an increase in serum AFP is a critical point in late recurrence and is a characteristic of non-seminoma GCTs<sup>14</sup>. Likewise Dieckmann KP et al<sup>3</sup> noted a elevation in AFP levels in 67% of Patients, while  $\beta$ -HCG was elevated in only 27%. He also noted that levels greater than 100U/l were significantly associated with an unfavourable outcome. Shahidi M et al made the same observation in his series<sup>6</sup>, and this opinion is supported by Gerl A et al who observed that AFP-producing tumours are relative slow developing and reported

that the median AFP doubling time following primary chemotherapy was 155 days<sup>7</sup>.

A standard treatment for late recurrence NSGCT has not yet been established. Hartmann et al<sup>15</sup> evaluated the feasibility of intensified chemotherapy with etoposide, ifosfamide and cisplatin combined with paclitaxel, plus peripheral blood haematopoietic stem cell treatment. The survival rates of 2 and 5 years were 77.6% and 75.2% respectively. Kondagunta et al, using a combination of paclitaxel, ifosfamide and cisplatin reported a 70% complete response rate, and a 2-year progression-free survival rate of 65%<sup>16</sup>.

Chemotherapy has only minor curative potential in the treatment of late recurrence, but patients with localized resectable disease can be cured. Unfortunately the patient reported here did not complete the chemotherapy due to lethal systemic complications.

## CONCLUSION

The clinical case reported here draws attention to the current insufficiency of diagnostic tools for late relapse of NSGCT and emphasizes the need for novel diagnostic markers and for annual follow-up which would be more accurate in the detection of relapse in the asymptomatic phase, which appears to be mandatory for selected patients (i.e., those with NSGCT). This regime is recommended in the latest (2009) update of the EAU guidelines.

## REFERENCES

1. Pugh RCB. Pathology of the testes. Oxford: Blackwell Scientific 1976.
2. European consensus conference on diagnosis and treatment of germ cell cancer: a report of the second meeting of the European Germ Cell Cancer Consensus Group (EGCCCG): part II. Eur Urol 2008;53(3):497-513. Epub 2007 Dec 26.
3. Dieckmann KP, Albers P, Classen J, et al. Late relapse of testicular germ cell neoplasms: A descriptive analysis of 122 cases. J Urol 173: 824-829, 2005
4. Oldenburg J, Alfsen GC, Waehre H, Fosse SD. Late recurrences

of germ cell malignancies: a population-based experience over three decades. Br J Cancer 2006;94(6):820-7.

5. Sugimura J, Foster RS, Cummings OW, et al. Gene expression profiling of early- and late-relapse nonseminomatous germ cell tumor and primitive neuroectodermal tumor of the testis. Clin Cancer Res 2004;10(7):2368-78.
6. 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;95(3):520-30.
7. Gerl A, Lamerz R, Mann K, Clemm C, Wilmanns W. Is serum tumor marker half-life a guide to prognosis in metastatic nonseminomatous germ cell tumors? Anticancer Res 1997;17(4B):3047-9.
8. Borge N, Fosse SD, Ous S, Stenwig AE, Lien HH. Late recurrence of testicular cancer. J Clin Oncol 1988; 6(8):1248-53.
9. Baniel J, Foster RS, Gonin R, Messermer JE, Donohue JP, Einhorn LH. Late relapse of testicular cancer. J Clin Oncol 1995;13(5):1170-6.
10. Ravi R, Oliver RT, Ong J, et al. A single-centre observational study of surgery and late malignant events after chemotherapy for germ cell cancer. Br J Urol 1997;80(4):647-52.
11. Rutherford EE, Ferguson JL, Geldart TR, Mead GM, Smart JM, Tung KT. Late relapse of metastatic non-seminomatous testicular germ cell tumours. Clin Radiol 2006;61(11):907-15. Review.
12. Carver BS, Motzer RJ, Kondagunta GV, Sogani PG, Sheinfeld J. Late relapse of testicular germ cell tumors. Urol Oncol 2005;23(6):441-5. Review.
13. Lipphardt ME, Albers P. Late relapse of testicular cancer. World J Urol 2004;22(1):47-54. Epub 2004 Apr 3. Review.
14. 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..
15. Hartmann JT, Gauler T, Metzner B, et al. German Testicular Cancer Study Group. Phase I/II study of sequential dose-intensified ifosfamide, cisplatin, and etoposide plus paclitaxel as induction chemotherapy for poor prognosis germ cell tumors by the German Testicular Cancer Study Group. J Clin Oncol 2007;25(36):5742-7.
16. Kondagunta GV, Bacik J, Donadio A, et al. Combination of paclitaxel, ifosfamide, and cisplatin is an effective second-line therapy for patients with relapsed testicular germ cell tumors J Clin Oncol 2005;23(27):6549-55.