

Testis tümörü: radyoterapide yenilikler

Testicular cancers: developments in radiotherapy

Dr. Şefik İğdem¹, Dr. Gül Alço²

¹*İstanbul Bilim Üniversitesi, Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı, İstanbul*

²*Florence Nightingale Gayrettepe Hastanesi, Radyasyon Onkolojisi Departmanı, İstanbul*

ÖZET

Testiküler seminomların yaklaşık %80'i 1. evrede tanı almaktadır. Bu hastalarda paraaortik ve ipsilateral pelvik lenf nodlarına yapılan postoperatif radyoterapi uzun yıllardır standart tedavidir. Ancak, inguinal veya skrotal orşiektomi olmaksızın pelvik radyoterapi gereksizdir. Son yıllarda bu hasta grubunun tedavisinde yeni modaliteler geliştirilmiştir. Tek ajan olarak karboplatin tedavisi, radyoterapiye benzer sonuçları nedeniyle umut vericidir. Bununla beraber, aktif izlem orşiektomi sonrası bir çok hasta için güvenli bir tedavi olabilir. Yeni bilgiler, rete testis invazyonu ve tümör boyutu gibi risk faktörlerinin, nüks riskinin yüksek olduğu hastaların tespitinin mümkün olduğunu göstermektedir. Bu bilgiler aktif izlem ve adjuvant tedavilere uygun hastaları belirlemeye yardımcı olabilir. Sonuç olarak tedavi kararı, risk faktörleri, sağlık sisteminin durumu ve hasta tercihinine bağlıdır. Ülkemizdeki hasta izlem zorluğu ve sağlık sistemine getirdiği ek maliyet göz önüne alınır, erken evre seminomlarda subklinik hastalığı eradike etmekteki başarısı nedeniyle, yeterli ve düşük doz postoperatif radyoterapinin altın standart olduğunu düşünüyoruz.

Anahtar kelimeler: Testiküler kanser, seminom, radyoterapi, izlem

İletişim (✉): sefikigdem@gmail.com, gulalco@hotmail.com

ABSTRACT

About 80% of men with testicular seminoma are diagnosed with stage I disease. For many years, the standard treatment for this patient group has been radiation to paraaortic and ipsilateral pelvic lymph nodes after orchiectomy. However, pelvic radiotherapy is unnecessary in patients without prior inguinal or scrotal surgery. Furthermore, in recent years, other treatment modalities for this patient group have evolved. The use of single agent carboplatin has shown promising results, similar to the effects obtained by radiotherapy. In addition, surveillance after primary orchiectomy with no additional treatment is found to be a safe management for many of these patients. On the basis of new information about primary tumor risk factors like rete testis invasion and tumor size, it is now possible to identify patients at a particular high risk of relapse. This will be a helpful tool to identify patients who can be safely included into a surveillance program, and those who could have adjuvant treatment. The final decision about treatment will depend on risk factors, capacity of health care system and patient's own preferences. In our country, with the current problems in patient follow up and the additional cost of a follow up protocol to the healthcare, we think that the postoperative radiotherapy to smaller volumes with doses effective enough to eradicate the subclinc disease is still the golden standart for early stage testicular seminoma.

Key words: Testicular cancer, seminoma, radiotherapy, follow-up protocols

Seminom olgularının yaklaşık %80'i klinik evre I hastalıkla doktora başvurmaktadır. Bu olguların %15-20'sinde genellikle paraaortik bölgede subklinik hastalık bulunmakta, fakat bu olgular güvenli bir şekilde belirlenememektedir. Günümüzde Evre I-IIa, hatta IIb olgularda yüksek inguinal orşiektomi ve postoperatif adjuvan radyoterapi standart tedavi olarak kabul edilmektedir. Tüm grupta %100'e yaklaşan kür oranı elde etmek için olguların %80-85'i gereksiz adjuvan tedavi almaktadır. Bu nedenle orşiektomi sonrası adjuvan tedaviyi en aza indirmek, hatta tamamen kaldırmak amacıyla izlem politikaları, kısa kemoterapi rejimleri gibi alternatifler ortaya atılmıştır.

Testis seminomunda radyoterapi

Paraaortik ve ipsilateral pelvik lenf nodlarına yapılan postoperatif radyoterapi evre I seminomlarda standart tedavidir. Bilgisayarlı

“Günümüzde Evre I-IIa, hatta IIb olgularda yüksek inguinal orşiektomi ve postoperatif adjuvan radyoterapi standart tedavi olarak kabul edilmektedir.”

Tomografi (BT) eşliğinde yapılan simülasyonlarda hedef volümler ve risk altındaki organlar lokalize edilmekte, tedavi sırasında özellikle böbreklerin tolerans dozlarının aşılmasına özen gösterilmektedir. Kemik anatomi temel alınarak belirlenen klinik hedef volümlerde alan üst sınırı Dorsal 10 ve 11. vertebra arasından, alt sınır ise obturator foramenlerin üstünden geçer. Spermatik kord invazyonu

“Bu standart saha ve dozlar kullanıldığında modern serilerde evre I olgularda %1-5 nüks ve %100 kanser spesifik sağkalım oranları bildirilmektedir.”

olmadıkça tüm orşiektomi skarını alana dahil etmeye gerek yoktur. Konvansiyonel olarak patolojik lenf nodu olmadıkça alan yan sınırlarının transvers proçesleri içine alacak şekilde yerleştirilir. BT rehberliğinde yapılan üç boyutlu planlamalarda geleneksel paraaortik alanlarla anatomik olarak belirlenen hedef volümlere düşük doz verilebileceği, bu yüzden her olguda hedef volümlerin bireyselleştirilmesi önerilmektedir (1). Sağlıklı dokunun gereksiz radyasyon almaması amacıyla kurşun bloklarla veya çok yapraklı kolimatörlerle bireysel korumalar yapılmalıdır.

Tomografi eşliğinde yapılan simülasyonlarda tecrübenin artması ile nodal klinik hedef volümü (CTV) oluşturmak amacıyla vasküler anatomi temel alınmaya başlanmıştır. Boujelbene ve ark. nodal CTV'nin sağ testis için parakaval, prekaval, ve interaortakaval lenf nodlarını; sol testis için ise en azından lateroaortik ve preaortik lenf nodlarını kapsamasını önermektedir (2). Nodal CTV'nin yaratılmasında kullanılan diğer bir yöntem de inferior vena kava ya 1.2cm, aortaya da 1.9cm marj vererek lateroaortik lenf nodlarını da kapsayan CTV'yi oluşturmaktır (3). CTV'den kemik ve barsak ansları traşlanır ve bu volüme 0.5cm marj eklenerek Planlama Hedef Volümü (PTV) yaratılır.

Bruns ve ark. alan üst sınırını D11 vertebra-nın üstünden D12 vertebra-nın üstüne alçaltıklarında 7 yıllık takip sonrasında küçültülen volümde nüks rastlamadıklarını bildirmişler (4). Üst sınırın D12'nin üstüne kaydırılması böbrek, mide ve barsak dozlarının azalmasına, dolayısıyla ikincil kanser riskinin düşmesine neden olacaktır.

Olgular yüksek enerjili fotonlarla karşılıklı paralel ön/arka iki alandan tedavi edilir. Seminomlar radyoduyarlı tümörler olduğu için 25-30Gy subklinik hastalığın kontrolünde yeterli olmaktadır. 15 fraksiyonda verilen 25.5 veya 30Gy bir çok departman tarafından standart olarak kullanılmaktadır. 1985 yılında düzenlenen Leeds Kanseri Konferansı'nda evre I seminomda radyoterapi dozu olarak

15-20 fraksiyonda verilecek 25Gy tavsiye edilmiştir (5). Özellikle gastrointestinal akut yan etki gözleendiğinde 1.7-2Gy olan günlük dozlar 1.25-1.5Gy'e düşürülebilir.

Evre II olgularda ise standart radyoterapi tamamlandıktan sonra metastatik lenf nodu ve 2cm çevresine IIA olgularda 10Gy/2Gy fraksiyonda, IIB olgularda ise 16Gy/2Gy fraksiyonda ek doz verilerek toplam doz 36-40Gy'e çıkartılır.

Toksistenin azaltılması için hiçbir böbreğin %50'den fazlasının 8Gy'den fazla doz ($D_{50} \leq 8Gy$) almaması önerilmektedir. Her iki böbrek volümü birleştirildiğinde ortalama doz 9Gy'den fazla olmamalıdır (6).

Bu standart saha ve dozlar kullanıldığında modern serilerde evre I olgularda %1-5 nüks ve %100 kanser spesifik sağkalım oranları bildirilmektedir (7-9). Alan içi nüksler nadiren görülür, şüphelenildiğinde non seminomatöz hastalık olasılığını ekarte etmek için biopsi yapılmalıdır. Adjuvan radyoterapi sonrası en sık nüks görülen bölgeler mediasten, akciğer ve sol supraklaviküler fossadır. Predispozan faktörler bulunduran, küçük bir hasta grubunda da inguinal nüksler görülebilir. Supradiafragmatik nükslerde en iyi tedavi seçeneği kemoterapidir.

Nükslerin çoğu radyoterapi sonrası ilk 2 yıl içinde ortaya çıkmaktadır. Prenses Margaret Hastanesi'nde 1981-1999 yılları arasında tedavi edilen 282 olguda nüks kadar geçen süre medyan 18 ay, en geç nüks görülme zamanı da 6 yıl olarak bildirilmiştir. Dolayısıyla tedavi sonrası izlemde ilk iki yıla odaklanması önerilmektedir.(10) İzlemde ilk iki yıl dört ayda bir, 5. yıla kadar 6 ayda bir, daha sonra senelik fizik muayenenin yanı sıra düz akciğer filmi ve tümör belirteçlerine bakılması, aktif izlem protokollerinde de bunlara her kontrolde abdominopelvik BT tetkiki eklenmesi gerekmektedir.

Kontrol oranlarının bu kadar iyi olması bir çok radyoterapi departmanının konservatif davranmasına ve yeni protokollerin kolaylıkla benimsenmemesine neden olmaktadır.

Özellikle izlem çalışmalarında düşük riskli grupta pelvik/inguinal tutulumun çok düşük olduğu gözlenmiştir. Teorik olarak pelvik alanın ışınlanmaması gastrointestinal sistem ve kemik iliği üzerine olan yan etkiyi azaltacak, infertilite riskini düşürecek ve tedaviye bağlı ikincil kanserlerin görülme olasılığını azaltacaktır.

Medical Research Council'in 478 evre I seminomlu olguyu kapsayan çok merkezli

randomize çalışmasında ipsilateral pelvis ve paraaortik nodların ışınlandığı geleneksel “köpek bacağı” alanı sadece paraaortik alan ışınlanması ile karşılaştırılmış ve her iki grupta eşdeğer hastaliksız sağkalım oranları, sınırlı alan ışınlanan grupta ise daha az tedaviye bağlı toksisite bildirilmiştir (8).

Toksisiteyi azaltmanın başka bir yolu da toplam dozu azaltmaktır. Medical Research Council'in TE18 ve EORTC'nin 30942 çalışmalarında 625 evre I seminomlu olgu orşiektomi sonrası iki haftada 20Gy/10 fraksiyon ve 3 haftada 30Gy/15 fraksiyon radyoterapiye randomize edilmiş ve 61 aylık median takip sonrası hastaliksız sağkalımda bu iki grup arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır. Kısa süreli radyoterapi kolundaki olgularda yorgunluk anlamlı olarak daha az gözlenmiş, bu olguların işlerine devamının daha iyi olduğu bildirilmiştir (11). Gene bu çalışmada paraaortik ve pelvik radyoterapi alan grupta tüm yinelemelerin supradiafragmatik bölgede olduğu, sadece paraaortik radyoterapi uygulanan 4 olgunun pelviste nüks ettiği gözlenmiştir. Dolayısıyla sadece paraaortik ışınlama yapılan olgularda pelvik yinelemenin erken saptanması için pelvik tomografi ile takibin devam etmesi önerilmektedir.

Christie Hastanesi'nde 1988-2000 yılları arasında evre I seminom tanısıyla 431 olguya sadece paraaortik bölgeye radyoterapi uygulanmıştır. Doz yarı derinlikte 8 fraksiyonda 20Gy olarak tanımlanmıştır. Median 62 aylık takip sonrasında 15 olguda (%3.5) nüks saptanmıştır. 5 yıllık genel sağkalım %98'dir. 13 olguda sekonder kanser saptanmış, bunlardan 7'si kontralateral testis tümörü, 5'i solid tümör, 1'i de lösemidir. Yazarlar kısa süreli, sınırlı alan radyoterapisinin evre I seminomlu olgularda güvenli ve efektif bir tedavi olduğunu savunmaktadır (12).

Ülkemizden de Gürkaynak ve arkadaşları paraaortik ve ipsilateral pelvik 20Gy/10 fraksiyon adjuvan radyoterapi uyguladıkları 53 evre I seminomlu olguda median 42 aylık takip sonrası %100 ve %98 5 yıllık sağkalım ve hastaliksız sağkalım oranları ve kabul edilebilir grad 1-2 akut gastrointestinal yan etki bildirmişlerdir (13).

Seminomlu olguların %15-20'sinde başvuru anında radyolojik olarak paraaortik bölgede metastatik lenf nodu saptanır ve bu olgular Evre II olarak evrelenir. En büyük metastatik lenf nodunun transvers çapına göre bu olgular üç gruba ayrılır: $\leq 2cm$ (Evre IIA), 2.1-5cm (Evre IIB), ve $\geq 5cm$ (Evre IIC) (14). Prenses Margeret Hastanesi deneyimini bildiren bir çalışmada radyoterapi uygulanan

“Günümüzde kullanılan düşük dozlarda radyoterapiye bağlı akut yan etkilerin kabul edilebilir sınırlarda ve çoğunlukla gastrointestinal kaynaklı olması beklenmektedir.”

Evre II olgularda metastatik lenf nodu boyutu tek prognostik faktör olarak öne çıkmıştır. Beş yıllık hastaliksız sağkalım Evre IIa ve b olgularda %91 iken, bu oran IIc olgularda %44'e gerilemiştir (15). Literatürdeki diğer retrospektif çalışmalar da bu bulguları desteklemektedir (7,16). Bu yüzden küçük metastatik lenf nodları varlığında Evre II hastalıkta radyoterapi standart tedavi olarak kabul edilmektedir. Büyük retroperitoneal lenf nodlarının (Evre IIc) varlığında ise primer tedavi kemoterapi seçilmelidir.

Radyoterapinin Yan Etkileri: Günümüzde kullanılan düşük dozlarda radyoterapiye bağlı akut yan etkilerin kabul edilebilir sınırlarda ve çoğunlukla gastrointestinal kaynaklı olması beklenmektedir. Kısa süreli mide bulantısı, zaman zaman kusma, diare ve tedavi sırasında ve sonrasında performansda azalma olguların %20-50'sinde görülür. Kemik iliği alan içine girdiğinden kan değerlerinde geçici düşüşler görülebilir. Bu toksisitenin nedeni her zaman olmasa da radyasyon alanı ve/veya dozuna bağlıdır. Verilen dozun yaklaşık %1-2'sinin karşı testise gitmesi sperm üretimi ve fertilitede geçici azalmaya neden olabilir. Testis bloklarının kullanılması diğer testisin saçılan ışınlardan aldığı dozu azaltmaktadır, fakat bu koruma tüm hastalarda spermatogenezin tamamıyla korunmasını garanti altına alamaz. Sadece paraaortik ve paraaortik ve pelvik ışınlamayı karşılaştıran MRC çalışmasında iki grup arasında tedavi sonrası sperm sayısının normale dönme zamanı paraaortik tedavi alanlarda anlamlı derecede daha kısa bulunmuştur (8). Üç yıllık takip sonrasında ise her iki grup arasında sperm sayılarındaki fark anlamlılığını yitirmiştir. Testis korumasının tedavi sonrası fertilitasını korumayı arzulayan tüm olgularda kullanılması önerilmektedir (17).

En sık görülen geç yan etki gastrik yan etkilerdir. 35-40Gy/2Gy fraksiyonda radyoterapi uygulanan olgularda %6 oranında dispepsi ve ülserasyon bildirilmiştir (18). 25Gy 20

fraksiyon kullanan radyoterapi şemalarında ise hiç gastrointestinal geç yan etki bildirilmemiştir (19). Bir kaç retrospektif çalışmada elektif mediastinal ışınlanmanın kardiyopulmoner yan etkileri arttırdığı gözlenmiştir (20,21). Günümüzde yan etkilerin fazlalığı nedeniyle ve hastaliksız sağkalıma anlamlı etkisi gösterilemediğinden erken evre seminom olgularında elektif mediasten ışınlaması endikasyonu konmamaktadır.

Sekonder kanserler hakkında en kapsamlı çalışma Travis ve arkadaşları tarafından yapılmıştır. Tüm dünyadan 15000'i seminoma olan 28000 testis kanserli olgu değerlendirilmeye alınmış, karşı testis tümörleri dışarıda bırakılarak tüm grupta 981 beklenene karşılık 1406 sekonder kanser tesbit edilmiştir. Testis dışı sekonder kanser gelişme riskinin tanı sonrası zamanla arttığı ve 25 yılda %18 olduğu gözlenmiştir (22).

Sekonder lösemnin radyoterapi ve kemoterapiye; mide, mesane, pankreas tümörlerindeki artışın ise önceden yapılmış radyoterapiye bağlı olabileceği bildirilmiştir. Radyoterapi alanlarının sadece paraaortik bölgeyle sınırlandırılmasının bu riski daha da düşüreceği düşünülmektedir (23).

Aktif izlem

Herhangi bir hastalıkta izlem protokolleri üretebilmek için dört ana koşul aranmalıdır. Hastalığın subklinik metastaz yapma olasılığının düşük olması, yinelemelerin erken saptanması için bir izlem protokolünün belirlenmesi, nüks saptandığında tedavi edilebilir olması ve takip protokolünün ve kurtarma tedavisinin yan etkilerinin tüm olgulara uygulanan profilaktik tedavinin yan etkilerinden daha az olması gerekmektedir. Testis seminomunu bu kriterlere göre inceleyecek olursak subklinik metastazların historik serilerde %8-30 oranında gözlendiğini (24-26), yinelemelerin büyük bir çoğunluğunun ilk iki yılda görüldüğünü (27), evre IV olguların bile kür şansının yüksek olduğunu ve yinelemenin erken yakalandığı durumlarda aynı profilaktik radyoterapi ile kür şansı yakalanabileceği görülecektir.

Erken evre seminomda alternatif politikalar aramanın altında yatan en büyük etken tedavi edilen popülasyonun genç oluşu ve radyoterapinin karsinogenez ve kardiovasküler olaylar gibi geç yan etkilerinin bulunmasıdır.

Seminomda izlem politikasıyla ilgili Toronto, Danimarka ve İngiltere'den üç büyük seri yayınlanmıştır (24-26). Toronto ve Danimarka serilerinde bilgisayarlı tomografi ilk 2 yıl 4

ayda bir, 2-4 yıllarda 6 ayda bir, daha sonra yılda bir kez yapılmıştır. Amaç olası retroperitoneal nüksü erken dönemde yakalamak ve uzak metastaz yapmasına olanak vermeden tedavi etmektir. İngiltere çalışmasında ise ilk tomografi 12.ayda alınmış ve 2 yıl daha ultrasonla dönüşümlü olarak 6 ayda bir yapılmıştır. 3 yıllık relaps riski İngiltere çalışmasında %15.5, Danimarka'da %19, Toronto'da ise %14.3 bulunmuş, genel yineleme riski ise %15.7 olarak hesaplanmıştır. Nüks kadar geçen median süre 12-15 aydır. Nükslerin büyük bir bölümü retroperitoneal bölgededir. Nüks sırasında olguların %80'i infradiaphragmatik radyoterapi ile diğerleri ise kemoterapi ile tedavi edilmiştir. İkinci nüksler İngiltere çalışmasında anlamlı olarak daha fazla gözlenmiş, bunun sebebi de tomografi çekim aralıklarının uzun oluşunun tümörün yayılımına olanak sağlaması olarak yorumlanmıştır. Olguların %1'i hastalık ve tedaviye bağlı nedenlerle ölmüştür. Elde edilen %99.5'lük hastalığa bağlı sağkalım oranı retroperitoneal adjuvan radyoterapi ile elde edilen sağkalım oranlarına eşittir.

İzlem altındaki olgularda yineleme üzerine etkili prognostik faktörleri araştırmak amacıyla Princess Margeret, Royal Marsden, Royal London Hastaneleri ve Danimarka Testis Kanseri Çalışma Grubu çalışmalarına dahil olan 638 olgunun verileri analiz edilmiştir (28). 7 yıllık median takip sonrasında 121 yineleme gözlenmiştir. 5 yıllık nüksüz sağkalım %82.3 olarak bildirilmiş, nükslerin büyük bir çoğunluğunun orşiektomi sonrası ilk iki yılda olduğu gözlenmiştir. Yapılan analizde 4cm'den büyük ve rete testis invazyonu yapmış tümörlerde yineleme riskinin anlamlı derecede arttığı gözlenmiştir: 5 yılda her iki risk faktörü varlığında %31.5 olan lokal başarısızlık, tek risk faktörü olduğunda %15.9, iki risk faktörü de olmadığında %12.2'ye gerilemektedir.

“Seminomlarda izlemi zorlaştıran en büyük özellik hastalık nüksünü erken haber verebilecek güvenilir bir tümör belirtecinin olmaması ve yapılan maliyet analizlerinde izlem maliyetinin radyoterapi maliyetinin üzerinde olmasıdır.”

Toronto'da yapılan bir başka çalışmada evre I seminomlu 88 olgu orşiektomi sonrası izleme alınmış, olgulara ilk 2 yıl 2 ayda bir, 3-5. yıllarda 6 ayda bir fizik muayene, serumda belirteç tayini ve düz akciğer filmi çekilmiş, abdomen ve pelvis BT tetkiki ise ilk iki yıl 4 ayda bir, 3-5.yıllarda 6 ayda bir yapılmıştır. Median 12 yıl takip sonrası 15 yıllık relapssız sağkalım oranı %80 olarak bildirilmektedir. Nükslerin çoğu (15/17) diafragma altında gözlenmiş, 14 olgu radyoterapiyle 3 olgu ise kemoterapi ile tedavi edilmiştir. Rete testis invazyonu bu çalışmada da yineleme riskini anlamlı derecede arttıran faktör olarak ortaya çıkmaktadır (29).

Seminomlarda izlemi zorlaştıran en büyük özellik hastalık nüksünü erken haber verebilecek güvenilir bir tümör belirtecinin olmaması ve yapılan maliyet analizlerinde izlem maliyetinin radyoterapi maliyetinin üzerinde olmasıdır.

Sonuç

Seminom olgularının tedavisinde tartışmaya açık en önemli alan evre I seminomlu olgulara yaklaşımdır. Elimizde olan aktif izlem, adjuvan radyoterapi ve tek doz karboplatin verilerine göre orşiektomi sonrası hangi yaklaşım seçilirse seçilsin %100'e varan sağkalım oranları bildirilmektedir. Fakat,

radyoterapi sonrası ikinci kanser gelişme riskinin düşüğe olsa varlığı uzun dönem tabiki olan çalışmalarda ortaya konmaktadır. Avrupa ve Kanada kılavuzlarında risk faktörlerine bakılmaksızın Evre I seminom tanısı almış her olgu için aktif izlem standart yaklaşım olarak önerilmektedir. Ancak aktif izlemin uygun olmadığı durumlarda radyoterapi veya kemoterapi aynı etkiye sahip tedavi alternatifleri olarak gösterilmektedir. NCCN kılavuzlarına bakıldığında ise radyoterapi tüm olgular için aktif izlem ve kemoterapiye eşdeğer olarak sunulmaktadır. Ülkemizde izlem protokollerinin güçlüğü kaçınılmaz bir gerçekse de, aktif izlem bir tedavi yaklaşımı olarak hastalara sunulmalıdır.

Kaynaklar

- Martin JM, Joon DL, Ng N, et al. Towards individualised radiotherapy for stage I seminoma. *Radiat Oncol* 2005;76(3):251-6.
- Boujelbene N, Cosinschi A, Khanfir K, et al. Pure seminoma: A review and update. *Radiat Oncol* 2011;8(6):90.
- Dinniwell R, Chan P, Czarnota G, et al. Pelvic lymph node topography in radiotherapy treatment planning from ferumoxtran-10 contrast enhanced magnetic resonance imaging. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009;74(3):844-51.
- Bruns F, Brenner M, Meyer A, et al. Adjuvant radiotherapy in stage I seminoma: Is there a role for further reduction of treatment volume? *Acta Oncol* 2005;44(2):142-8.
- Thomas GM. The role of radiation therapy in all stages and extents of seminoma. In Jones WG, Milford Ward A, Anderson CK, eds. *Advances in the biosciences. Germ cell tumours II. Proceedings of the 2nd Germ Cell Tumour Conference, Leeds, April 15-19, 1985.* Oxford Pergamon Press, 1986:sayfa:219-27.
- Wilder RB, Buyyounouski MK, Efstathiou JA, et al. Radiotherapy treatment planning for testicular seminoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012;83(4):e445-52.
- Bayens YC, Hele PA, Van PW, et al. Orchidectomy followed by radiotherapy in 176 stage I and II testicular seminoma patients: benefits of a 10 year follow up study. *Radiat Oncol* 1992;25(2):97-102.
- Fossa S, Horwich A, Russell J, et al. Optimal planning target volume for stage I testicular seminoma: A Medical Research Council randomized trial. *J Clin Oncol* 1999;17(4):1146-54.
- Hultenschmidt B, Budach V, Genters K, et al. Results of radiotherapy for 230 patients with stage I-II seminomas. *Strahlenther Onkol* 1996;172(4):186-92.
- Warde P, Gospodarowicz MK, Panzarella T, et al. Stage I testicular seminoma: results of adjuvant irradiation and surveillance. *J Clin Oncol* 1995;13(9):2255-62.
- WG, Fossa SD, Mead GM, et al. Randomized trial of 30 versus 20Gy in the adjuvant treatment of stage I testicular seminoma: A report on Medical Research Council Trial TE18, EORTC trial 30942. *J Clin Oncol* 2005;23(6):1200-8.
- Logue JP, Harris MA, Livsey JE, et al. Short course paraaortic radiation for stage I seminoma of the testis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003;57(5):1304-9.
- Gürkaynak M, Akyol F, Zorlu F, et al. Stage I testicular seminoma: para-aortik and iliac irradiation with reduced dose after orchietomy. *Urol Int* 2003;71(4):385-8.
- Sobin LH, Wittekind CL, eds: *International Union Against Cancer (UICC): TNM Classification of Malignant Tumors, 6th ed.* New York, John Wiley and Sons, 2002
- Chung PW, Gospodarowicz MK, Panzarella T, et al. Stage II testicular seminoma: patterns of recurrence and outcome of treatment. *Eur Urol* 2004;45(6):754-59; discussion 759-60.
- Zagars GK, Pollack A: Radiotherapy for stage II testicular seminoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001;51(3):643-9.
- Bieri S, Rouzaud M, Miralbell R: Seminoma of the testis: is scrotal shielding necessary when radiotherapy is limited to the paraaortic nodes? *Radiat Oncol* 1999;50(3):349-53.
- Fossa SD, Aass N, Kaalhus O: Radiotherapy for testicular seminoma stage I: Treatment results and long term post irradiation morbidity in 365 patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1989;16(2):383-8.
- Thomas GM, Rider WD, Dembo AJ, et al. Seminoma of the testis: Results of treatment and patterns of failure after radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1982;8(2):165-74.
- Stewart JR, Fajardo LF: Radiation induced heart disease: an update. *Progr Cardiovasc Dis* 1984;27(3):173-94.
- Corn BW, Trock BJ, Goodman RL: Irradiation related ischemic heart disease. *J Clin Oncol* 1990;8(4):741-50.
- Travis L, Curtis R, Storm H, et al. Risk of second malignant neoplasms among long term survivors of testicular cancer. *J Natl Cancer Inst* 1997;89(19):1429-39.
- Fossa SD, Langmark F, Aass N, et al. Second non germ cell malignancies after radiotherapy of testicular cancer with or without chemotherapy. *Br J Cancer* 1990;61(4):639-43.
- Von der Maase H, Specht L, Jacobsen GK, et al. Surveillance following orchietomy for stage I seminoma of the testis. *Eur J Cancer* 1993;29A(14):1931-4.
- Warde PR, Gospodarowicz MK, Goodman PJ, et al. Results of a policy of surveillance in stage I testicular seminoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1993;27(1):11-5.
- Horwich A, Alsanjari N, A'Hern R, et al. Surveillance following orchidectomy for stage I testicular seminoma. *Br J Cancer* 1992;65(5):775-8.
- Chung P, Parker C, Panzarella T, et al. Surveillance in stage I testicular seminoma-risk of late relapse. *Can J Urol* 2002;9(5):1637-40.
- Warde P, Specht L, Horwich A, et al. Prognostic factors for relapse in stage I seminoma managed by surveillance: A pooled analysis. *J Clin Oncol*, 2002;20(22):4448-52.
- Choo R, Thomas G, Woo T, et al. Long term outcome of postorchietomy surveillance for stage I seminoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005;61(3):736-40.