

ΕΘΝΙΚΟ ΚΑΙ ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΑΘΗΝΩΝ

ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ

ΤΜΗΜΑ ΠΑΘΟΛΟΓΙΚΗΣ ΑΝΑΤΟΜΙΚΗΣ

**ΜΠΣ : «ΝΕΟΠΛΑΣΜΑΤΙΚΗ ΝΟΣΟΣ ΣΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ: ΣΥΓΧΡΟΝΗ
ΚΛΙΝΙΚΟΠΑΘΟΛΟΓΟΑΝΑΤΟΜΙΚΗ ΠΡΟΣΕΓΓΙΣΗ ΚΑΙ ΕΡΕΥΝΑ»**

**ΧΗΜΕΙΟΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΟΙ ΧΕΙΡΙΣΜΟΙ ΣΤΑ ΚΑΚΟΗΘΗ
ΝΕΟΠΛΑΣΜΑΤΑ ΤΩΝ ΟΡΧΕΩΝ**

ΚΑΛΛΙΝΙΚΑΣ ΓΕΩΡΓΙΟΣ

ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΟΣ ΦΟΙΤΗΤΗΣ

ΑΘΗΝΑ, 2013

Η παρούσα διπλωματική εργασία εκπονήθηκε στο πλαίσιο των σπουδών για την απόκτηση του Μεταπτυχιακού Διπλώματος Ειδίκευσης στη

**ΝΕΟΠΛΑΣΜΑΤΙΚΗ ΝΟΣΟΣ ΣΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ: ΣΥΓΧΡΟΝΗ
ΚΛΙΝΙΚΟΠΑΘΟΛΟΓΟΑΝΑΤΟΜΙΚΗ ΠΡΟΣΕΓΓΙΣΗ ΚΑΙ ΕΡΕΥΝΑ**

που απονέμει η Ιατρική Σχολή του Εθνικού & Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών.

Η ΤΡΙΜΕΛΗΣ ΕΠΙΤΡΟΠΗ

ΟΝΟΜΑΤΕΠΩΝΥΜΟ

ΒΑΘΜΙΔΑ

ΥΠΟΓΡΑΦΗ

ΑΓΑΠΗΤΟΣ (Επιβλέπων) ΑΝ.ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ

ΣΤΡΑΒΟΔΗΜΟΣ ΕΠ. ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ

ΛΑΖΑΡΗΣ ΑΝ. ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ

Αφιερωμένο

Στον Φραζέσκο, την Ειρήνη, τον Αναστάση...

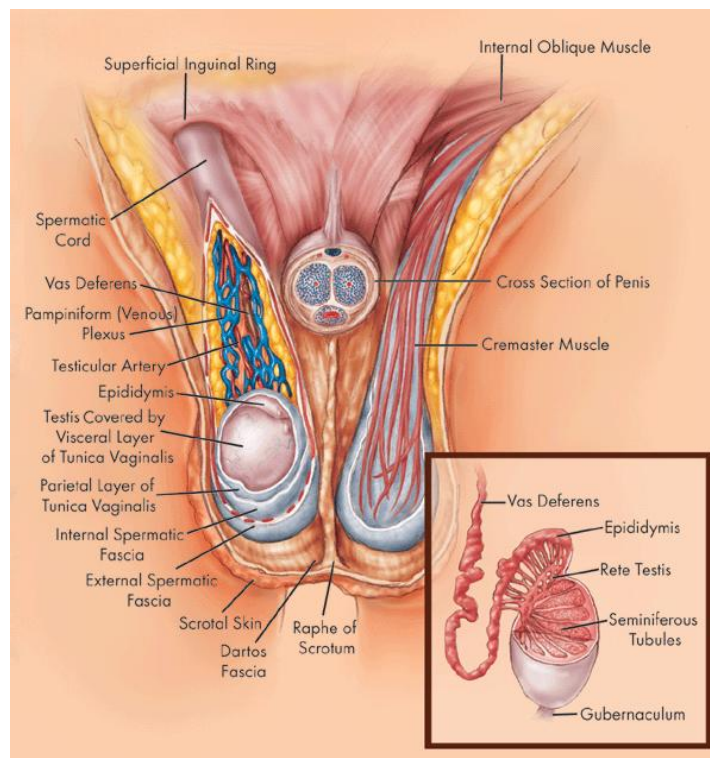
*Ευχαριστώ τα μέλη της τριμελούς που αγόγγυστα με βοήθησαν στην εκπόνηση της
διπλωματικής αυτής.*

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ		
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1	ΑΝΑΤΟΜΙΑ – ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ – ΙΣΤΟΛΟΓΙΑ – ΕΜΒΡΥΟΛΟΓΙΑ	
1.1	ΟΡΧΕΙΣ - ΑΝΑΤΟΜΙΑ	1
1.2	ΕΜΒΡΥΟΛΟΓΙΑ	3
1.2.1	Η ΚΑΘΟΔΟΣ ΤΩΝ ΟΡΧΕΩΝ	6
1.3	Η ΥΠΟΘΕΣΗ ΤΗΣ ΟΓΚΟΓΕΝΕΣΗΣ ΑΠΟ ΤΑ ΓΕΝΝΗΤΙΚΑ ΚΥΤΤΑΡΑ	8
1.4	ΔΟΜΗ ΤΟΥ ΟΡΧΕΩΣ	8
1.5	ΟΡΧΙΚΕΣ ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΕΣ	12
1.5.1	ΠΑΡΑΓΩΓΗ ΟΡΜΟΝΩΝ	13
1.5.2	ΣΠΕΡΜΑΤΟΓΕΝΕΣΗ	16
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2	ΟΓΚΟΙ ΤΩΝ ΟΡΧΕΩΝ - ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ	23
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3	ΠΑΘΟΛΟΓΟΑΝΑΤΟΜΙΚΗ ΠΡΟΣΕΓΓΙΣΗ ΤΩΝ ΟΓΚΩΝ ΤΟΥ ΟΡΧΕΩΣ	35
3.1	ΙΣΤΟΛΟΓΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΟΓΚΩΝ ΟΡΧΕΩΣ ΚΑΤΑ WHO	36
3.2	ΣΤΑΔΙΟΠΟΙΗΣΗ ΚΑΤΑ ΤΝΜ ΤΩΝ ΚΑΚΟΗΘΩΝ ΝΕΟΠΛΑΣΜΑΤΩΝ ΕΚ ΓΕΝΝΗΤΙΚΩΝ ΚΥΤΤΑΡΩΝ ΟΡΧΕΩΣ	38
3.3	ΟΔΟΙ ΜΕΤΑΣΤΑΤΙΚΗΣ ΔΙΑΣΠΟΡΑΣ ΤΩΝ ΚΑΡΚΙΝΩΝ ΤΟΥ ΟΡΧΕΩΣ	42
3.4	ΓΕΝΕΤΙΚΗ ΤΩΝ ΚΑΚΟΗΘΩΝ ΝΕΟΠΛΑΣΜΑΤΩΝ ΟΡΧΕΩΣ	43
3.5	ΠΡΟΔΙΗΘΗΤΙΚΕΣ ΑΛΛΟΙΩΣΕΙΣ (ΕΝΔΟΣΩΛΗΝΑΡΙΑΚΗ ΝΕΟΠΛΑΣΙΑ ΓΕΝΝΗΤΙΚΩΝ ΚΥΤΤΑΡΩΝ ΟΡΧΕΩΣ)	48
3.6	ΟΓΚΟΙ ΕΝΟΣ ΙΣΤΟΛΟΓΙΚΟΥ ΤΥΠΟΥ	50
3.6.1.α	ΣΕΜΙΝΩΜΑ	51
3.6.1.β	ΑΛΛΟΙ ΤΥΠΟΙ ΣΕΜΙΝΩΜΑΤΩΝ	53
3.6.1.γ	ΣΠΕΡΜΑΤΟΚΥΤΤΑΡΙΚΟ ΣΕΜΙΝΩΜΑ	56
3.6.1.δ	ΣΠΕΡΜΑΤΟΚΥΤΤΑΡΙΚΟ ΣΕΜΙΝΩΜΑ ΜΕ ΣΑΡΚΩΜΑ	59
3.6.2	ΕΜΒΡΥΪΚΟ ΚΑΡΚΙΝΩΜΑ	60
3.6.3	ΟΓΚΟΣ ΛΕΚΙΘΙΚΟΥ ΑΣΚΟΥ	63
3.6.4	ΤΡΟΦΟΒΛΑΣΤΙΚΟΙ ΟΓΚΟΙ	67
3.6.4.α	ΧΟΡΙΟΚΑΡΚΙΝΩΜΑ	67
3.6.4.β	ΟΓΚΟΙ ΤΡΟΦΟΒΛΑΣΤΙΚΩΝ ΚΥΤΤΑΡΩΝ ΠΛΗΝ ΤΟΥ	70

	ΧΟΡΙΟΚΑΡΚΙΝΩΜΑΤΟΣ	
3.6.5	ΤΕΡΑΤΩΜΑ	70
3.6.7	ΜΟΝΟΔΕΡΜΙΚΑ ΤΕΡΑΤΩΜΑΤΑ	75
3.6.8	ΤΕΡΑΤΩΜΑΤΑ ΜΕ ΣΩΜΑΤΙΚΟΥ ΤΥΠΟΥ ΚΑΚΟΗΘΕΙΑ	75
3.7	ΟΓΚΟΙ ΜΕ ΠΕΡΙΣΣΟΤΕΡΟΥΣ ΤΟΥ ΕΝΟΣ ΙΣΤΟΛΟΓΙΚΟΥΣ ΤΥΠΟΥΣ (ΜΕΙΚΤΕΣ ΜΟΡΦΕΣ)	77
3.8	ΟΓΚΟΙ ΓΕΝΝΗΤΙΚΗΣ ΤΑΙΝΙΑΣ - ΣΤΡΩΜΑΤΟΣ	80
3.8.1	ΟΓΚΟΣ ΑΠΟ ΚΥΤΤΑΡΑ LEYDIG	80
3.8.2	ΟΓΚΟΣ ΑΠΟ ΚΥΤΤΑΡΑ ΤΟΥ SERTOLI	83
3.8.3	ΟΓΚΟΙ ΤΟΥ ΩΟΦΟΡΟΥ ΔΙΣΚΟΥ	85
3.8.4	ΟΓΚΟΙ ΤΗΣ ΚΑΤΗΓΟΡΙΑΣ ΤΟΥ ΘΗΚΩΜΑΤΟΣ - ΙΝΩΜΑΤΟΣ	86
3.8.5.α	ΟΓΚΟΙ ΓΕΝΝΗΤΙΚΗΣ ΤΑΙΝΙΑΣ – ΣΤΡΩΜΑΤΟΣ ΑΤΕΛΩΣ ΔΙΑΦΟΡΟΠΟΙΗΜΕΝΟΙ	86
3.8.5.β	ΟΓΚΟΙ ΓΕΝΝΗΤΙΚΗΣ ΤΑΙΝΙΑΣ – ΓΕΝΝΗΤΙΚΩΝ ΚΥΤΤΑΡΩΝ (ΜΕΙΚΤΕΣ ΜΟΡΦΕΣ)	87
3.8.5.γ	ΚΑΚΟΗΘΕΙΣ ΟΓΚΟΙ ΓΕΝΝΗΤΙΚΗΣ ΤΑΙΝΙΑΣ – ΓΕΝΝΗΤΙΚΩΝ ΚΥΤΤΑΡΩΝ	87
3.9	ΟΓΚΟΙ ΠΟΥ ΠΕΡΙΕΧΟΥΝ ΣΤΟΙΧΕΙΑ ΓΕΝΝΗΤΙΚΩΝ ΚΥΤΤΑΡΩΝ – ΓΕΝΝΗΤΙΚΗΣ ΤΑΙΝΙΑΣ	87
3.9.1	ΓΟΝΑΔΟΒΛΑΣΤΩΜΑ	87
3.9.2	ΑΤΑΞΙΝΟΜΗΤΟΙ ΟΓΚΟΙ ΕΚ ΓΕΝΝΗΤΙΚΩΝ ΚΥΤΤΑΡΩΝ – ΓΕΝΝΗΤΙΚΗΣ ΤΑΙΝΙΑΣ/ΣΤΡΩΜΑΤΟΣ	90
3.10	ΑΛΛΟΙ ΟΓΚΟΙ ΤΩΝ ΟΡΧΕΩΝ ΚΑΙ ΤΩΝ ΠΑΡΑΟΡΧΙΚΩΝ ΔΟΜΩΝ	90
3.10.1	ΛΕΜΦΩΜΑ ΤΩΝ ΟΡΧΕΩΝ ΚΑΙ ΤΩΝ ΠΑΡΑΟΡΧΙΚΩΝ ΔΟΜΩΝ	90
3.10.2	ΛΕΜΦΩΜΑ ΚΑΙ ΠΛΑΣΜΑΤΟΚΥΤΤΩΜΑ ΤΩΝ ΟΡΧΕΩΝ	91
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4	ΧΗΜΕΙΟΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΠΟΥ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΟΥΝΤΑΙ ΣΤΗ ΧΗΜΕΙΟΘΕΡΑΠΕΙΑ ΤΟΥ ΚΑΡΚΙΝΟΥ ΤΟΥ ΟΡΧΕΩΣ	94
4.1	ΜΠΛΕΟΜΥΚΙΝΗ	94
4.2	ΕΤΟΠΟΣΙΔΗ	95
4.3	ΣΙΣΠΛΑΤΙΝΗ ΚΑΙ ΚΑΡΜΠΟΠΛΑΤΙΝΗ	96
4.3.α	ΣΙΣΠΛΑΤΙΝΗ	97
4.3.β	ΚΑΡΜΠΟΠΛΑΤΙΝΗ	98

4.4	ΙΦΩΣΦΑΜΙΔΗ	98
4.5	ΠΑΚΛΙΤΑΞΕΛΗ	99
4.6	ΒΙΝΜΠΛΑΣΤΙΝΗ	101
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 5	ΚΛΙΝΙΚΑ ΚΑΙ ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΑΚΑ ΔΕΔΟΜΕΝΑ	102
5.1	ΚΛΙΝΙΚΗ ΕΞΕΤΑΣΗ	102
5.2	ΥΠΕΡΗΧΟΓΡΑΦΙΚΟΣ ΕΛΕΓΧΟΣ	104
5.3	ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΗ ΕΠΕΜΒΑΣΗ - ΟΡΧΕΚΤΟΜΗ	105
5.4	ΚΑΡΚΙΝΙΚΟΙ ΔΕΙΚΤΕΣ	106
5.5	ΑΠΕΙΚΟΝΙΣΗ	108
5.5.1	ΑΚΤΙΝΟΓΡΑΦΙΑ ΘΩΡΑΚΑ	108
5.5.2	ΑΞΟΝΙΚΗ ΤΟΜΟΓΡΑΦΙΑ	108
5.5.3	PET (POSITRON EMISSION TOMOGRAPHY)	109
5.6	ΠΡΟΓΝΩΣΤΙΚΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ - ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΚΙΝΔΥΝΟΥ	111
5.7	ΘΕΜΑΤΑ ΠΟΥ ΑΦΟΡΟΥΝ ΣΤΗ ΓΟΝΙΜΟΤΗΤΑ	112
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 6	ΘΕΡΑΠΕΙΑ	114
6.1	ΒΙΟΨΙΑ ΣΤΟΝ ΕΤΕΡΟΠΛΕΥΡΟ ΟΡΧΙ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΓΝΩΣΗ ΤΗΣ ΕΝΓΚΟ (ΤΙΝ/ΙΝΓCΤ)	114
6.2	ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΕΝΓΚΟ	115
6.3	ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΣΕΜΙΝΩΜΑΤΩΝ ΣΤΑΔΙΟΥ Ι	116
6.4	ΜΗ ΣΕΜΙΝΩΜΑΤΩΔΕΙΣ ΟΓΚΟΙ ΕΚ ΓΕΝΝΗΤΙΚΩΝ ΚΥΤΤΑΡΩΝ ΣΤΑΔΙΟΥ Ι	120
6.5	ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΤΩΝ ΜΕΤΑΣΤΑΤΙΚΩΝ ΟΓΚΩΝ ΕΚ ΓΕΝΝΗΤΙΚΩΝ ΚΥΤΤΑΡΩΝ	126
6.5.1	ΜΕΤΑΣΤΑΤΙΚΗ ΝΟΣΟΣ ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΕΝΗΣ ΕΚΤΑΣΗΣ (ΣΤΑΔΙΑ ΙΙΑ,ΙΙΒ)	126
6.5.2	ΠΡΟΧΩΡΗΜΕΝΗ ΜΕΤΑΣΤΑΤΙΚΗ ΝΟΣΟΣ	128
6.6	ΠΑΡΑΚΟΛΟΥΘΗΣΗ ΜΕΤΑ ΤΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ	139
6.7	ΤΟ ΜΕΛΛΟΝ	141
7	ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ	142
	ΑΝΑΦΟΡΕΣ	

1.1.ΟΡΧΕΙΣ ANATOMIA^{1 2 3 4}



Οι όρχεις αποτελούν το βασικότερο από τα όργανα του γεννητικού - αναπαραγωγικού συστήματος του άρρενος. Είναι διφυείς αδένες οι οποίοι βρίσκονται μέσα στο όσχεο και έχουν σαν κύριο ρόλο την παραγωγή σπερματοζωαρίων και ανδρικών γεννητικών ορμονών. Κάθε όρχις κρέμεται στο σύστοιχο ημιμόριο του οσχέου από ένα αγγειο-νευρο-ινώδη μίσχο: τον σπερματικό τόνο. Ο σπερματικός τόνος εξέρχεται από το κύτος της κοιλίας διαμέσου του βουβωνικού πόρου.

Οι όρχεις έχουν ελλειπτικό σχήμα και μήκος 4 – 5 cm. Περιγραφικά εμφανίζουν δύο άκρα: τον άνω και τον κάτω πόλο, δύο επιφάνειες: την έσω και την έξω καθώς και πρόσθιο και οπίσθιο χείλος. Το οπίσθιο χείλος είναι στο μεγαλύτερο τμήμα του

διάτρητο και πεπαχυσμένο. Η περιοχή αυτή αποτελεί το μεσαύλιο του όρχεως δια του οποίου διέρχονται τα εκφορητικά σωληνάρια του όρχεως που φέρονται στην επιδιδυμίδα, τα νεύρα και τα αγγεία του όρχεως (κλάδοι φλεβών και αρτηριών).

Η επιδιδυμίδα επικάθεται στον άνω πόλο και στο οπίσθιο χείλος του όρχεως αποτελείται δε από την κεφαλή το σώμα και την ουρά. Συνέχεια της ουράς της επιδιδυμίδας αποτελεί ο σπερματικός τόνος οποίος μαζί με το αγγειονευρώδες περίβλημά του αποτελεί το σπερματικό πόρο.

Οι όρχεις αιματώνονται από τις ορχικές αρτηρίες (έσω σπερματικές), οι οποίες εκφύονται από την κοιλιακή αορτή υπό τις νεφρικές αρτηρίες. Η απαγωγή του αίματος γίνεται διαμέσου των νεφρικών φλεβών από τις οποίες η μεν δεξιά ορχική φλέβα εκβάλλει στην κάτω κοίλη φλέβα, η δε αριστερή, εκβάλλει στην αριστερή νεφρική φλέβα. Οι ορχικές φλέβες σχηματίζουν περί τους όρχεις ένα εκτεταμένο πλέγμα το ορχικό πλέγμα, οι παθολογικές διευρύνσεις των αγγείων του οποίου σχηματίζουν την κιρσοκήλη. Τα λεμφαγγεία του όρχεως εκβάλλουν στα οσφυϊκά και στα λεμφογάγγλια της κάτω κοίλης φλέβας και της αορτής.

Η συμπαθητική νεύρωση των όρχεων προέρχεται από το κοιλιακό πλέγμα

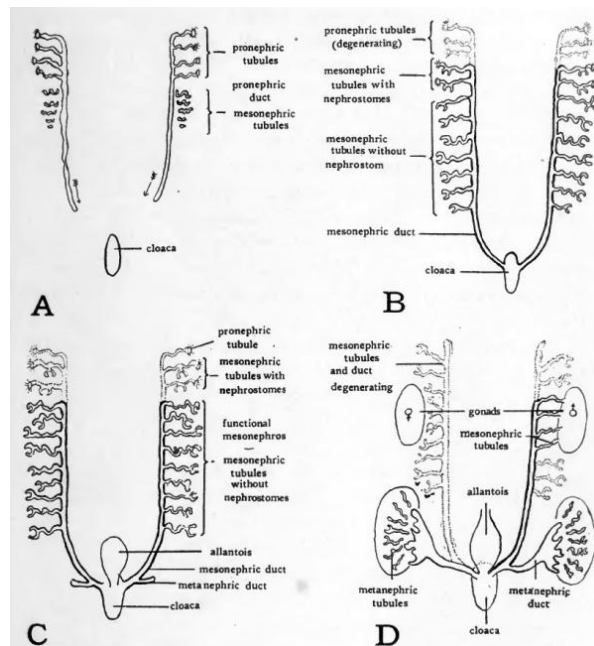
Οι όρχεις περιβάλλονται από επάλληλους χιτώνες οι οποίοι από έξω προς τα μέσα είναι: το όσχεο (δέρμα), ο δαρτός, η κρεμαστήρια περιτονία, ο έξω κρεμαστήρας μυς, ο κοινός ελυτροειδής χιτώνας, ο ιδίως ελυτροειδής χιτώνας. Ο ιδίως ελυτροειδής χιτώνας αφορίζεται από δύο πέταλα το περιόρχιο και το επιόρχιο μεταξύ των οποίων σχηματίζεται σχισμοειδής κοιλότητα η υπερπλήρωση της οποίας με υγρό δημιουργεί πάθηση γνωστή ως υδροκήλη. Ο έξω κρεμαστήρας μυς ανέλκει

τον όρχι εκουσίως ή αντανakλαστικά κατά την εκσπερμάτιση. Ο δαρτός χιτώνας είναι ένα λεπτό ινομυώδες πέταλο το οποίο προέρχεται από τον υποδόριο συνδετικό ιστό αλλά αντί για λίπος περιέχει λείες μυϊκές ίνες. Με την αντανakλαστική σύσπαση του δαρτού το δέρμα του οσχέου ρυτιδώνεται και τα αγγεία συμπλησιάζουν έτσι ελαττώνεται η αποβολή θερμότητας. Αντίθετα σε χαλάρωση του δαρτού η αποβολή θερμότητας είναι αυξημένη.

1.2 EMBRYOLOGIA^{5 6 7 8 9}

Το ουρογεννητικό σύστημα αναπτύσσεται από τρείς πηγές: α) από ο ενδιάμεσο μεσόδερμα 2) από το μεσοθήλιο (κοιλωματικό επιθήλιο) που επενδύει την περιτοναϊκή κοιλότητα και 3) από το ενδόδερμα του γεννητικού κόλπου. Το γεννητικό σύστημα αναπτύσσεται σε στενή συνάρτηση με το ουροποιητικό σύστημα.

Το φύλο καθορίζεται μεν κατά τη γονιμοποίηση (X ή Y το ένα από τα δύο χρωμοσώματα του 23^{ου} ζεύγους χρωμοσωμάτων, για το θήλυ ή το άρρεν αντίστοιχα) αλλά οι γονάδες αποκτούν φυλετικά χαρακτηριστικά κατά την έβδομη εβδομάδα.



Τα αρχέγονα γεννητικά κύτταρα δεν προέρχονται από τις γονάδες. Σχηματίζονται στο τοίχωμα του λεκιθικού ασκού κατά τη διάρκεια της τέταρτης εβδομάδας και μεταναστεύουν στις αναπτυσσόμενες γονάδες κατά μήκος του μεσεντερίου του τελικού εντέρου του εμβρύου, όπου διαφοροποιούνται σε γεννητικά κύτταρα (σπερματογόνια εν προκειμένω). Τελικά εγκαθίστανται στις γεννητικές ταινίες. Επί απουσίας των γεννητικών κυττάρων, η ανάπτυξη των γονάδων δεν είναι φυσιολογική. Οι γονάδες (τα πρωταρχικά φυλετικά όργανα ενός ατόμου) σχηματίζονται από τμήμα του επιθηλίου της εμβρυϊκής σπλαχνικής κοιλότητας, το υποκείμενο μεσέγχυμα και τα αρχέγονα γεννητικά κύτταρα που μεταναστεύουν από το λεκιθικό ασκό. Η αδιαφοροποίητη γονάδα αποτελείται εξωτερικά από φλοιό και εσωτερικά από μυελό. Στα έμβρυα με φυλετικά χρωμοσώματα XX ο φλοιός εξελίσσεται σε ωοθήκη και ο μυελός ατροφεί, στα δε έμβρυα με χρωμοσώματα XY, ο μυελός διαφοροποιείται σε όρχι και ο φλοιός ατροφεί.

Η ανάπτυξη του αρχέγονου όρχι: στα αρσενικά έμβρυα τα αρχέγονα γεννητικά κύτταρα μεταναστεύουν από το φλοιό της γονάδας στον οποίον είχαν ενσωματωθεί, στις αρχέγονες γεννητικές χορδές. Οι αρχέγονες γεννητικές χορδές, αποκτούν αυλό και γίνονται σπερματικά σωληνάκια. Τα αρχέγονα γεννητικά κύτταρα διαφοροποιούνται σε σπερματογόνια. Οι γεννητικές χορδές δίνουν γένεση στα κύτταρα του Sertoli .

Το γοναδικό φύλο καθορίζεται από τον ορχεοκαθοριστικό παράγοντα TDF (Testis Determining Factor) του χρωμοσώματος Y. Ο ορχεοκαθοριστικός παράγοντας εντοπίζεται στην περιοχή που καθορίζει το φύλο στο βραχύ σκέλος του χρωμοσώματος Y SRY (Sex-determining Region of Y chromosome). Ο ορχεοκαθοριστικός παράγων διευθύνει την ορχική διαφοροποίηση.

Τόσο τα άρρενα όσο και τα θήλεα φέρουν δύο ζεύγη γεννητικών πόρων. Οι μεσονεφρικοί πόροι (του Wolf) διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο στην ανάπτυξη του γεννητικού συστήματος των ανδρών. Στα άρρενα έμβρυα η παραγόμενη από τους όρχεις τεστοστερόνη προάγει την ανάπτυξη των μεσονεφρικών πόρων σε άρρενες γεννητικούς πόρους. Οι όρχεις παράγουν επίσης τον παράγοντα υποτροφής των πόρων του Muller.

Τα κύτταρα του Leydig παράγουν τεστοστερόνη η οποία προάγει την ανάπτυξη των μεσονεφρικών πόρων σε άρρενες γεννητικούς πόρους. (τα εν λόγω ανδρογόνα προάγουν επίσης την ανάπτυξη των έξω γεννητικών οργάνων σε πέος και όσχεο). Ο παράγοντας αναστολής των κυττάρων του MIF (Mullerian Inhibitory Factor) που παράγεται από τα κύτταρα του Sertoli των όρχεων, αναστέλλει την ανάπτυξη των

παραμεσονεφρικών πόρων (οι παραμεσονεφρικοί πόροι στα θήλεα σχηματίζουν τις σάλπιγγες).

Σε μερικά άρρενα έμβρυα δεν επιτυγχάνεται αρρενοποίηση λόγω αντιστάσεως στη δράση της τεστοστερόνης. Τα έμβρυα αυτά έχουν την εμφάνιση φυσιολογικών θήλεων ατόμων αλλά φέρουν όρχεις οι οποίοι δεν είναι λειτουργικοί. Η εν λόγω κατάσταση καλείται : «σύνδρομο μη ευαισθησίας στα ανδρογόνα». Ωριμάζοντας τα παιδιά αυτά γίνονται τόσο σωματικά όσο και κατά τον ψυχικό προσανατολισμό θήλεις οι οποίες όμως είναι στείρες.

Τα έξω γεννητικά όργανα προσλαμβάνουν τον άρρενα χαρακτήρα τους τη δωδέκατη εβδομάδα.

1.2.1 Η ΚΑΘΟΔΟΣ ΤΩΝ ΟΡΧΕΩΝ^{8 6 5 10}

Μέχρι και τον 7^ο εμβρυϊκό μήνα οι όρχεις βρίσκονται εντός του κοιλιακού κύτους. Περί το τέλος της εμβρυϊκής ζωής οι όρχεις κατέρχονται διαμέσω του βουβωνικού πόρου στο όσχεο. Φυσιολογικά οι όρχεις φτάνουν στο έξω στόμιο του βουβωνικού πόρου στην αρχή του 8^{ου} εμβρυϊκού μήνα και στην αρχή του 9^{ου} εμβρυϊκού μήνα εισέρχονται στο όσχεο. Η κάθοδος των όρχεων γίνεται μέσω μιας πτυχής του οπίσθιου τοιχωματικού περιτοναίου η οποία συμπαρασύρεται μέχρι το όσχεο και στη συνέχεια αφού αποφραχθεί η σύνδεση με την περιτοναϊκή κοιλότητα αποτελεί τον ιδίως ελυτροειδή χιτώνα του όρχεως.

Κατά την προετοιμασία για κάθοδο οι μεσόνεφροι και οι πόροι του Wolf (μεσονεφρικοί) ατροφούν, έτσι οι όρχεις είναι πλέον ελεύθεροι να κατέλθουν από το οπίσθιο κοιλιακό τοίχωμα στο όσχεο. Η κάθοδος συμβαίνει σε τρία στάδια κατά το προαναφερθέν χρονικό διάστημα. Κατά τη διάρκεια του πρώτου σταδίου, η αύξηση της γαστροπυελικής περιοχής προκαλεί καταρχήν μια καθοδική κίνηση των όρχεων στη βουβωνική περιοχή. Ο ρόλος του εμβρυϊκού συνδέσμου (ο σύνδεσμος που προσφύεται με το ένα άκρο στις στον κάτω πόλο του όρχι και με το άλλο στις χειλεοοσχεϊκές πτυχές –σημ. από τη συνένωση των χειλεοοσχεϊκών πτυχών προκύπτει το όσχεο) δεν είναι επακριβώς τεκμηριωμένος αν και μάλλον θεωρείται ότι καθοδηγεί τον όρχι στην τελική του θέση στο όσχεο. Το δεύτερο στάδιο της καθόδου του όρχεως είναι η πρόπτωση του κοιλιακού τοιχώματος παρακείμενα του συνδέσμου. Με τον τρόπο αυτό, σχηματίζεται η ελυτροειδής απόφυση η οποία στη συνέχεια πτυχώνεται γύρω από το σύνδεσμο και σχηματίζει το βουβωνικό πόρο. Στο τρίτο στάδιο ο σύνδεσμος αυξάνει προσεγγίζοντας τη διάμετρο του όρχεως. Καθώς το κεντρικό τμήμα του ατροφεί, ο σύνδεσμος έλκει τον όρχι στο όσχεο διαμέσω της ελυτροειδούς απόφυσης.

Κατά προσέγγιση στο 97,5% των τελειόμηνων νεογνών και στο 79% των πρόωγων, οι όρχεις έχουν ολοκληρώσει τη κάθοδό τους κατά τη γέννηση. Στους 9 μήνες της μετεμβρυϊκής ζωής, μόνο στο 0,8% των αρσενικών βρεφών δεν έχουν κατέλθει οι όρχεις, στους δε ενήλικες η επίπτωση μειώνεται στο 0,2%.

Η κάθοδος των όρχεων αποτελεί σαφέστατα ανδρογονο-εξαρτώμενη διαδικασία και η ανάπτυξη των δομών που αφορούν στην κάθοδο του όρχι εξαρτάται από τη τεστοστερόνη. Έτσι σε άτομα με διαταραχές στην έκκριση ή τη δράση της

τεστοστερόνης οι όρχεις των γενετικά αρσενικών ατόμων, δεν κατέρχονται. Το φαινόμενο αυτό μπορεί να παρατηρηθεί σε άτομα με έλλειψη της 5-α αναγωγάσης ή επί πλήρους ανοχής στα ανδρογόνα.

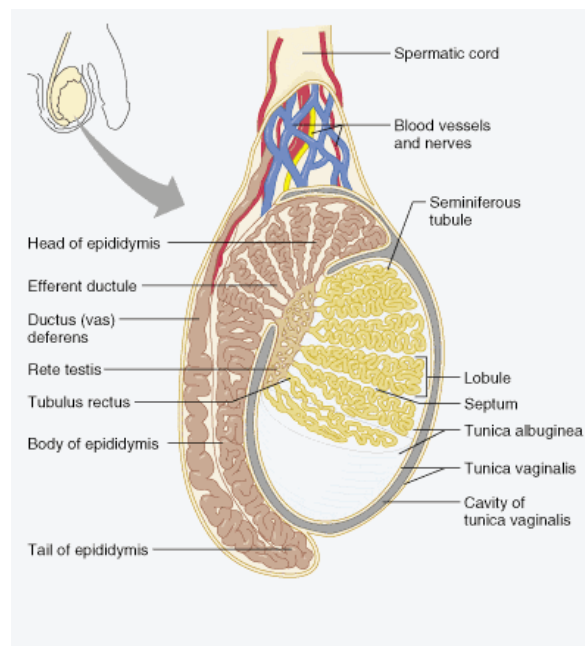
Επικρατέστερη εκδοχή για το φαινόμενο της καθόδου των όρχεων είναι η αποφυγή της ενδοκοιλιακής θερμοκρασίας η οποία είναι κατά μέσον όρο 5 ° C υψηλότερη από τη θερμοκρασία στο όσχεο. Η υψηλότερη θερμοκρασία είναι επιβλαβής για το σχηματισμό των σπερματοζωαρίων όχι όμως και για το σχηματισμό των γεννητικών ορμονών. Η ανώμαλη παραμονή των όρχεων στην κοιλιακή κοιλότητα καλείται κρυπορχία. Εν τοιαύτη περιπτώσει προκαλείται αυξημένη καταστροφή των σπερματικών σωληναρίων και μειωμένη ορχική λειτουργία.

1.3 ΥΠΟΘΕΣΗ ΤΗΣ ΟΓΚΟΓΕΝΕΣΗΣ ΑΠΟ ΤΑ ΓΕΝΝΗΤΙΚΑ ΚΥΤΤΑΡΑ¹

Κατά τη διάρκεια της εμβρυϊκής εξέλιξης, τα ολοδύναμα γεννητικά κύτταρα (ολοδύναμα κύτταρα = αδιαφοροποίητα κύτταρα τα οποία έχουν την ικανότητα να διαιρούνται και να παράγουν διαφοροποιημένα κύτταρα) ακολουθούν τις οδούς της φυσιολογικής διαφοροποίησης προκειμένου να μετατραπούν σε ώριμα σπερματοκύτταρα. Παρ' όλα αυτά αν ο αλγόριθμος της φυσιολογικής διαφοροποίησης διαταραχθεί, τότε είναι δυνατό να προκύψουν σεμίνωμα ή εμβρυϊκό καρκίνωμα (όγκοι ολοδύναμων κυττάρων) Εάν τα κύτταρα αυτά ακολουθήσουν περεταίρω διαφοροποίηση διαμέσω «ενδοεμβρυϊκών» οδών διαφοροποίησης τότε προκύπτει τεράτωμα, αν η περεταίρω διαφοροποίηση αφορά σε οδούς εκτός του εμβρύου, τότε δυνητικά προκύπτουν όγκοι λεκιθικού ασκού ή χοριοκαρκίνωμα. Η υπόθεση αυτή εξηγεί γιατί συγκεκριμένοι ιστολογικοί τύποι παράγουν συγκεκριμένους (καρκινικούς) δείκτες. Εντυπωσιακό το γεγονός ότι ο όγκος του

λεκιθικού ασκού παράγει μέσα στον όρχι Α-εβρυϊκή πρωτεΐνη (AFP) όπως ακριβώς ο λεκιθικός ασκός παράγει AFP κατά την κύηση όπως επίσης το γεγονός ότι το χοριοκαρκίνωμα παράγει β-χοριακή γοναδοτροφίνη όπως ακριβώς ο πλακούντας στις εγκύους!

1.4 ΔΟΜΗ ΤΟΥ ΟΡΧΕΩΣ^{11 12 8 13}



Κάθε όρχις περιβάλλεται από ένα παχύ στέρεο στρώμα από συνδετικό ιστό το οποίο καλείται ινώδης χιτώνας. Ο συνδετικός αυτός ιστός στο άνω οπίσθιο τμήμα κάθε όρχεως είναι διάτρητος και σχηματίζει όπως προαναφέρθηκε το μεσαύλιο του όρχεως. Από των ινώδη χιτώνα μέχρι το μεσαύλιο φέρονται ινώδη διαφράγματα τα οποία χωρίζουν το παρέγχυμα του όρχεως σε 200 – 300 ορχικά λόβια. Κάθε λόβιο περικλείει πολυάριθμα εσπειραμένα σπερματικά σωληνάρια. Κάθε σωληνάριο έχει πάχος 140 -300μ και μήκος 30 – 60 mm. Τα σπερματικά σωληνάρια συγκλίνουν προς το μεσαύλιο του όρχεως όπου εκβάλλουν στα ευθέα σωληνάρια τα οποία

σχηματίζουν αναστομωτικό δίκτυο το ορχικό δίκτυο ή δίκτυο του Haller και μέσω των απαγωγών σωληναρίων συνεχίζουν στον πόρο της επιδιδυμίδας ο οποίος οδηγεί στον σπερματικό πόρο.

Μεταξύ των σπερματικών σωληναρίων (στον ενδιάμεσο ιστό του όρχεως) υπάρχουν τα κύτταρα του Leydig. Τα κύτταρα αυτά εκκρίνουν τα ανδρογόνα, με αντιπροσωπευτικότερη την τεστοστερόνη.

Τα εσπειραμένα σπερματικά σωληνάκια χωρίζονται από τον περιβάλλοντα συνδετικό ιστό με βασική μεμβράνη και έχουν πολύστοιβο επιθήλιο το οποίο αποτελείται από δύο τύπους κυττάρων τα κύτταρα της σπερματικής σειράς από όπου προέρχονται τα σπερματοζωάρια και τα κύτταρα του Sertoli.

Η βασική στοιβάδα των γεννητικών κυττάρων επικάθεται σε βασική μεμβράνη η οποία περιβάλλεται από χόριο, το οποίο περιέχει σειρές ατρακτοειδών ινομυοκυττάρων (μυοειδή κύτταρα). Τα κύτταρα αυτά είναι υπεύθυνα για την παραγωγή κολλαγόνων και ελαστικών ινών ενώ διαθέτουν την ικανότητα συστολής έτσι ώστε να διευκολύνεται η μετακίνηση των σπερματοζωαρίων κατά μήκος των σπερματικών σωληναρίων.

Τα σπερματογόνια (δηλαδή τα γεννητικά κύτταρα) καταλαμβάνουν τη βασική στοιβάδα του σπερματικού επιθηλίου. Τα σπερματογόνια διαιρούμενα με μίτωση δίνουν δύο τύπους γεννητικών κυττάρων : τα σπερματογόνια τύπου Α τα οποία εισέρχονται διαιρούνται μιτωτικά δίνοντας ακόμη περισσότερα γεννητικά κύτταρα και τα σπερματογόνια τύπου Β τα οποία τα οποία εισέρχονται άμεσα σε μειωτική διαίρεση. Τα σπερματογόνια τύπου Α χαρακτηρίζονται από τον ευμεγέθη ωοειδή ή

στρογγυλό πυρήνα με συμπυκνωμένη χρωματίνη. Ο πυρήνας είναι δυνατό να περιέχει εμφανή πυρήνια κοντά στην πυρηνική μεμβράνη καθώς και ένα πυρηνικό κενοτόπιο. Η χρωματίνη στον πυρήνα των σπερματογόνιων τύπου Β κυττάρων είναι αραιοχρωματική, τα πυρήνια εντοπίζονται στο κέντρο του πυρήνα και δεν υπάρχει πυρηνικό κενοτόπιο. Το κυτταρόπλασμα είναι ελάχιστο και αραιοχρωματικό εις αμφοτέρους τους τύπους.

Τα σπερματογόνια τύπου Β εισέρχονται στα πρώτα στάδια της μειωτικής διαίρεσης οπότε και χαρακτηρίζονται πρωτογενή σπερματοκύτταρα. Στον άνθρωπο ο πρώτος αυτός κύκλος της κυτταρικής διαίρεσης ολοκληρώνεται σε τρεις βδομάδες και τα κύτταρα τα οποία προκύπτουν καλούνται δευτερογενή σπερματοκύτταρα. Τα δευτερογενή σπερματοκύτταρα με το μικρότερο μέγεθος εισέρχονται άμεσα στη δεύτερη μειωτική διαίρεση και οι γαμέτες που προκύπτουν με τον τρόπο αυτό καλούνται σπερματίδες. Οι σπερματίδες εισέρχονται σε μια διαδικασία ωρίμανσης τη σπερμιογένεση από την οποία προκύπτουν τα ώριμα σπερματοζωάρια.

Τα κύτταρα του Sertoli ανήκουν στον επιθηλιακό ιστό είναι κυλινδρικά και στηρίζονται στη βασική μεμβράνη που περιβάλλει το σπερματικό σωληνάριο. Έχουν άφθονο κυτταρόπλασμα και προσεκβολές έτσι ώστε να εισέρχονται ανάμεσα στα βλαστικά κύτταρα και να τα περιβάλλουν. Το κυτταρόπλασμα περιέχει μέτριο αριθμό μιτοχονδρίων, άφθονα λιποσταγονίδια και σχετικά μικρή ποσότητα αδρού ενδοπλασματικού δικτύου. Η κορυφή του κυττάρου στρέφεται προς τον αυλό. Στην κορυφή κάθε κυττάρου Sertoli εφάπτονται οι σπερματίδες που ολοκληρώνουν την ωρίμανσή τους. Κάθε κύτταρο διαθέτει μεγάλο ωοειδή πυρήνα με διάχυτη χρωματίνη και πυρήνιο με το οποίο συνδυάζονται δύο πυκνά σωματίδια χρωματίνης. Ο πυρήνας

σχηματίζει χαρακτηριστικά ορθή γωνία με τη βασική μεμβράνη ενώ σε αρκετές περιπτώσεις φέρει βαθιά εντομή. Το περίγραμμα των κυττάρων του Sertoli είναι εξαιρετικά τραχύ προκειμένου να διευκολύνεται η μετακίνηση των αναπτυσσόμενων σπερματοζωαρίων προς την προσαύλια επιφάνεια του σπερματικού σωληναρίου.

Τα κύτταρα Sertoli συνδέονται μεταξύ τους με εκτεταμένες, στενές συνάψεις οι οποίες εντοπίζονται προς τη βασική στοιβάδα του σπερματικού επιθηλίου. Αυτό οδηγεί στο διαχωρισμό του σωληναρίου σε βασικό και παρααυλικό διαμέρισμα. Το παρααυλικό διαμέρισμα περιέχει τις σπερματίδες οι οποίες με τον τρόπο αυτό απομονώνονται από τη συστηματική κυκλοφορία μέσω ενός αιματο-ορχικού φραγμού. Ο αιματο-ορχικός φραγμός εμποδίζει την έκθεση των γαμετών (οι οποίοι είναι αντιγονικά διαφορετικοί από τα σωματικά κύτταρα) στη δράση του ανοσοποιητικού συστήματος με αποτέλεσμα να παρεμποδίζονται αυτοάνοσες αντιδράσεις.

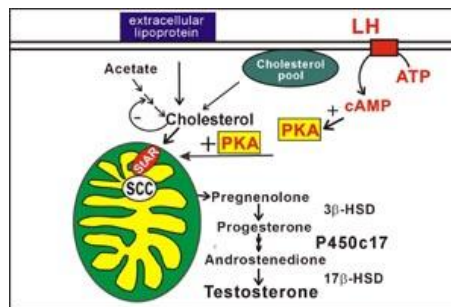
Τα κύτταρα του Sertoli παίζουν τόσο διατροφικό όσο και στηρικτικό ρόλο απέναντι στους αναπτυσσόμενους γαμέτες. Κατά τη διάρκεια της σπερμιογένεσης φαγοκυτταρώνουν το πλεονάζον κυτταρόπλασμα της σπερματίδας.



1.5 ΟΡΧΙΚΕΣ ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΕΣ

Οι ορχικές λειτουργίες, δηλαδή τόσο η παραγωγή των γαμετών (σπερματογένεση) από τα ορχικά σωληνάρια όσο και η σύνθεση των ανδρογόνων από τα κύτταρα του Leydig βρίσκονται υπό τον έλεγχο του υποθαλαμοϋποφυσιακού συστήματος.

1.5.1 ΠΑΡΑΓΩΓΗ ΟΡΜΟΝΩΝ^{14 9 8}



Ο υποθάλαμος παράγει την γοναδοεκλυτίνη GnRH ή LHRH από κύτταρα του τοξοειδή πυρήνα και της προοπτικής περιοχής του , η οποία διεγείρει τα γοναδοτρόπα στην πρόσθια υπόφυση οδηγώντας από αυτή στην έκλυση των δύο γοναδοτροπινών της ωχρινοτρόπου ορμόνης (LH) και της θυλακιοτρόπου ορμόνης (FSH). Οι LH και FSH ελέγχουν αντίστοιχα τα κύτταρα του Leydig και του Sertoli. Η LH προσδένεται σε υποδοχείς στα κύτταρα Leydig, ενεργοποιώντας τη μεταγραφή πρωτεϊνών που εμπλέκονται στη βιοσύνθεση της τεστοστερόνης. Η FSH προσδένεται σε υποδοχείς στη μεμβράνη των κυττάρων του Sertoli προάγοντας τη μεταγραφή γονιδίων που συνθέτουν πρωτεΐνες όπως η ανδρογονοδεσμευτική (ή δεσμευτική της τεστοστερόνης ή TBG), η αρωματάση, αυξητικοί παράγοντες και η ανασταλτίνη (ινχιμπίνη).

Η αρνητική παλίνδρομη ρύθμιση στον άξονα υποθάλαμος – υπόφυση – όρχεις προκύπτει με δύο τρόπους: α) η τεστοστερόνη αναστέλλει την παλμική έκλυση της GnRH από τους νευρώνες του υποθαλάμου και την απελευθέρωση LH από τα γοναδοτρόπα κύτταρα στην πρόσθια υπόφυση και β) η ανασταλτίνη αναστέλλει την απελευθέρωση FSH από τα γοναδοτρόπα κύτταρα της πρόσθιας υπόφυσης.

Η GnRH εκκρίνεται από τον υποθάλαμο κατά ώσεις προκαλώντας αντίστοιχη παλμική έκκριση των LH και FSH από την υπόφυση. Τόσο η συνεχής χορήγηση GnRH όσο και η χορήγηση της σε μεγάλες δόσεις προκαλεί την αδρανοποίηση του συστήματος υποθάλαμος – υπόφυση – όρχεις.

Οι γοναδοτροπίνες και οι σχετικές αναλογίες κάθε γοναδοτροπίνης που εκλύονται από την πρόσθια υπόφυση εξαρτώνται από την ηλικία και το ορμονικό περιβάλλον. Τα γοναδοτρόπα κύτταρα του υποθαλάμου γίνονται λειτουργικά στο τέλος του πρώτου τριμήνου της ενδομήτριας ζωής. Από εκεί και μετά η έκλυση των γοναδοτροφινών αυξάνει ταχέως και κατόπιν σταθεροποιείται. Η έκλυση των γοναδοτροφινών ελαττώνεται ενδομητρίως προς το τέλος της εμβρυϊκής ζωής και αυξάνει μετά τη γέννηση. Αμέσως μετά τη γέννηση παρατηρείται μια μικρή άνοδος της LH με μικρή διάρκεια ζωής όμως.

Η GnRH δίνει το έναυσμα για την έκλυση της LH σε αρσενικό ενήλικα. Η εκλεκτική αυτή απελευθέρωση ενδεχομένως αντανάκλα την ωρίμανση των όρχεων. Η έκλυση της FSH είναι μεγαλύτερη από αυτή της LH κατά τη διάρκεια της προεφηβικής περιόδου η αναλογία αυτή αντιστρέφεται αμέσως μετά την εφηβεία.

Η LH που εκκρίνεται από τον πρόσθιο λοβό της υπόφυσης αποτελεί τη βασική προϋπόθεση για τη έκκριση της τεστοστερόνης από τους όρχεις. Όπως έχει προαναφερθεί τα κύτταρα Leydig είναι αυτά που παράγουν την τεστοστερόνη στους άρρενες χρησιμοποιώντας ως πρόδρομο μόριο την χοληστερόλη. Το μεγαλύτερο ποσοστό της τεστοστερόνης στην κυκλοφορία, είναι δεσμευμένο σε συγκεκριμένες δεσμευτικές πρωτεΐνες. Το 45% περίπου της τεστοστερόνης στο πλάσμα είναι δεσμευμένο στη σφαιρίνη που δεσμεύει τις φυλετικές ορμόνες (SHBG sex hormone binding globulin) που επίσης ονομάζεται και σφαιρίνη που δεσμεύει την τεστοστερόνη (testosterone binding globulin TBG). Το δε 55% της τεστοστερόνης είναι δεσμευμένο στην αλβουμίνη του ορού και στη σφαιρίνη που δεσμεύει τα κορτικοστεροειδή (CBG corticosterone binding protein). Μόνο ένα μικρό κλάσμα της τεστοστερόνης ~2% κυκλοφορεί αδέσμευτο στο πλάσμα.

Η LH επάγει τη σύνθεση και άλλων πρωτεϊνών όπως η πρωτεΐνη φορέας της στερόλης και η πρωτεΐνη ενεργοποιητής της στερόλης (SCP και SAP αντίστοιχα) οι οποίες η μετέχουν στην είσοδο της χοληστερόλης στα μιτοχόνδρια (η πρώτη) και στην επακόλουθη παραγωγή στεροειδών (της τεστοστερόνης εν προκειμένω).

Τα κύτταρα του Sertoli αποτελούν την κύρια θέση δράσης της FSH.

Η FSH οδηγεί στη σύνθεση των πρωτεϊνών που δεσμεύουν τα ανδρογόνα (ABP androgen binding protein) στον αυλό των σπερματικών σωληναρίων πλησίον της θέσης των αναπτυσσόμενων σπερματοκυττάρων.

Η FSH προκαλεί τη σύνθεση της P450-αρωματάσης η οποία μετατρέπει την τεστοστερόνη η οποία παράγεται στα κύτταρα του Leydig σε οιστραδιόλη.

Επίσης η FSH οδηγεί στην παραγωγή αυξητικών παραγόντων και άλλων προϊόντων τα οποία υποστηρίζουν τα σπερματοκύτταρα και τη σπερματογένεση. Επομένως η δράση της FSH στη σπερματογένεση είναι έμμεση μέσω της δράσης αυτής στα κύτταρα του Sertoli.

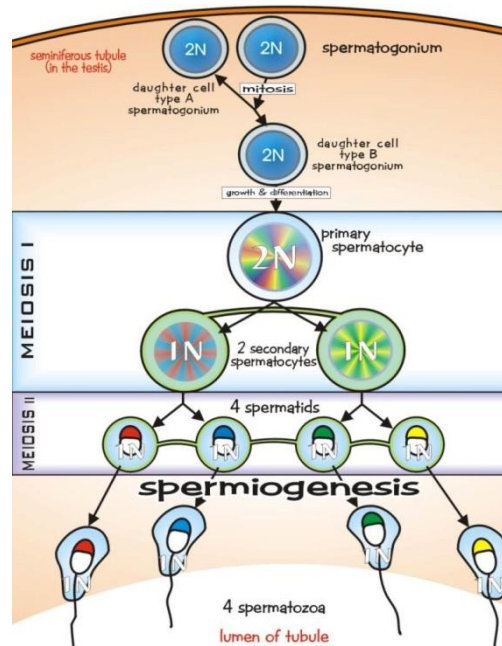
Οι ανασταλτίνες βρίσκονται επίσης υπό τον έλεγχο της FSH.

Τα κύτταρα του Sertoli βρίσκονται σε συνεχή και διασταυρούμενη επικοινωνία με τα κύτταρα του Leydig. Χαρακτηριστικά, η τεστοστερόνη που δρα πάνω στα κύτταρα του Sertoli παράγεται στα κύτταρα του Leydig.

ΤΕΣΤΟΣΤΕΡΟΝΗ ΚΑΙ ΓΗΡΑΣ¹⁴

Με την πάροδο της ηλικίας οι άνδρες βιώνουν μια βαθμιαία μείωση των επιπέδων της τεστοστερόνης στον οργανισμό τους. Η μείωση αυτή σχετίζεται με πολλές από τις αλλαγές που συνοδεύουν τη γήρανση όπως η ελάττωση της μυϊκής μάζας, η πτώση της libido, η ελάττωση της τριχοφυΐας, η πτώση του αιματοκρίτη. Παρόλο όμως που τα επίπεδα της ολικής και της αδέσμευτης τεστοστερόνης μειώνονται με την ηλικία, τα επίπεδα της ωχρινοτρόπου είναι φυσιολογικά ανεβασμένα. Αυτό μεθερμηνευόμενο σημαίνει ότι πιθανό να υπάρχει κάποιος βαθμός δυσλειτουργίας στον άξονα: υποθάλαμος – υπόφυση- όρχεις.

1.5.2 ΣΠΕΡΜΑΤΟΓΕΝΕΣΗ^{6 8 14 12}



Μια σειρά σύνθετων μετασχηματισμών, οδηγεί από τα αρχέγονα γεννητικά κύτταρα στα ώριμα σπερματοκύτταρα. Στον αυλό των σπερματικών σωληναρίων, τα λιγότερο ώριμα κύτταρα κείνται παρακείμενα της βασικής μεμβράνης ενώ τα περισσότερα ώριμα, πλησίον του αυλού.

Όπως έχει ήδη ειπωθεί τα αρχέγονα βλαστικά κύτταρα μεταναστεύουν στις γονάδες κατά τη διάρκεια της εμβρυογένεσης. Τα κύτταρα αυτά γίνονται τα ώριμα βλαστικά κύτταρα (ή σπερματογόνια). Με την έναρξη της εφηβείας και μέχρι το τέλος της ζωής του ανθρώπου, τα κύτταρα αυτά, τα ευρισκόμενα εγγύς της βασικής μεμβράνης του πολύστοιβο επιθηλίου των σπερματικών σωληναρίων, διαιρούνται μιτωτικά. Τούτου δοθέντος, τα σπερματογόνια είναι διπλοειδικά κύτταρα με 46 χρωμοσώματα (22 ζεύγη αυτοσωμικών χρωμοσωμάτων συν ένα ζεύγος φυλετικών XX για το θήλυ, XY για τον άρρεν).

Ένας αριθμός σπερματογονίων, εισέρχονται στην πρώτη μειωτική διαίρεση και γίνονται πρωτογενή σπερματοκύτταρα. Στην πρόφαση της πρώτης μειωτικής διαίρεσης και κατόπιν της σύναψης και του επιχιασμού (διπλασιασμός των χρωμοσωμάτων, τοποθέτηση του ενός απέναντι από το ομόλογό του και ανταλλαγή μεταξύ τους γενετικού υλικού) τα κύτταρα έχουν το διπλάσιο αριθμό τόσο αυτοσωμικών όσο και φυλετικών χρωμοσωμάτων. Με την ολοκλήρωση όμως της πρώτης μειωτικής διαίρεσης τα κύτταρα πλέον καλούνται δευτερογενή σπερματοκύτταρα και έχουν απλοειδή αριθμό χρωμοσωμάτων (22 διπλασιασμένα αυτοσωμικά και είτε ένα διπλασιασμένο φυλετικό X είτε ένα διπλασιασμένο φυλετικό Y χρωμόσωμα). Τα δευτερογενή σπερματοκύτταρα εισέρχονται αμέσως στη δεύτερη μειωτική διαίρεση από την οποία προκύπτουν μικρότερα σε μέγεθος κύτταρα τα οποία καλούνται σπερματίδες και έχουν απλοειδή αριθμό μη διπλασιασμένων χρωμοσωμάτων. Η απλοειδική μάζα του DNA αποτελεί περίπου το 20% του συνολικού βάρους του σπερματοζωαρίου. Οι σπερματίδες σχηματίζουν το εσωτερικό στρώμα το επιθηλίου και οργανώνονται σε συναθροίσεις λόγω της κοινής καταγωγής τους από ένα σπερματογόνιο. Από τις σπερματίδες θα προκύψουν τα σπερματοζωάρια μέσω μιας διαδικασίας που καλείται σπερματογένεση η οποία μεταξύ άλλων περιλαμβάνει την ελάττωση του όγκου του κυτταροπλάσματος και τη διαφοροποίηση της ουράς.

Καθώς οι επόμενες γενιές ωριμάζουν τα «ώριμα σπερματοζωάρια» μετατοπίζονται προς τον αυλό του σωλήνα.

Ο μετασχηματισμός των σπερματογονίων σε ώριμα σπερματοκύτταρα απαιτεί περί τις 72 ημέρες. Κάθε στάδιο της σπερματογένεσης έχει πεπερασμένη διάρκεια.

Για τον άνθρωπο η διάρκεια ζωής είναι 16 με 18 ημέρες για τα σπερματογόνια, 23 ημέρες για τα πρωτογενή σπερματοκύτταρα , μια ημέρα για τα δευτερογενή σπερματοκύτταρα και 23 ημέρες κατά προσέγγιση για τις σπερματίδες. Ο ρυθμός σπερματογένεσης δεν επιταχύνεται από ορμόνες όπως οι γοναδοτροπίνες ή τα ανδρογόνα, αντίθετα παραμένει σταθερός. Εάν το περιβάλλον είναι τέτοιο που να μην επιτρέπει τη διαφοροποίηση των βλαστικών κυττάρων σε φυσιολογικό βαθμό, τότε τα βλαστικά κύτταρα εκφυλίζονται και αποπίπτουν.

Όπως συμβαίνει και με τις ορμόνες του φύλου, έτσι και ο ρυθμός παραγωγής του σπέρματος ελαττώνεται με την ηλικία. Έτσι λοιπόν ο μέσος ημερήσιος ρυθμός παραγωγής σπερματικών κυττάρων για έναν άνδρα 20 ετών είναι 6,5 εκατομμύρια σπερματοκύτταρα ανά γραμμάριο ορχικού ιστού την ημέρα, ο ρυθμός παραγωγής πέφτει στα 3,8 εκατομμύρια σπερματοκύτταρα ανά γραμμάριο ορχικού ιστού την ημέρα για άνδρες ηλικίας 50- 90 ετών. Μεταξύ των ηλικιών 50-90 παρατηρείται επίσης ελάττωση του ποσοστού των μορφολογικά φυσιολογικών και κινητικών σπερματοζωαρίων.

Εν περιλήψει οι τρεις διαδικασίες που λαμβάνουν χώρα στο σπερματικό επιθήλιο είναι:

- Αύξηση του αριθμού των κυττάρων με μίτωση
- Μείωση του αριθμού των χρωμοσωμάτων με μείωση
- Παραγωγή ώριμων σπερματοκυττάρων από σπερματίδες με την σπερμιογένεση.

Τα κύτταρα του Sertoli έχουν υποστηρικτικό και τροφοφόρο ρόλο απέναντι στις σπερματίδες. Τα κύτταρα του Sertoli είναι μεγάλα κύτταρα τα οποία επεκτείνονται από τη βασική μεμβράνη προς τον αυλό του σπερματικού σωληναρίου. Στα αρχικά στάδια της σπερμιογένεσης, οι σπερματίδες είναι τοποθετημένες παράπλευρα στον αυλό των σπερματικών σωληναρίων και πλαισιώνονται από κυτταροπλασματικές προεκβολές των κυττάρων του Sertoli. Τα κύτταρα του Sertoli συνδέονται μεταξύ τους με στενές συνάψεις ενώ οι συνάψεις μεταξύ των κυττάρων του Sertoli και του και των αναπτυσσόμενων σπερματοζωαρίων είναι χασματικές για να διευκολύνεται η μεταφορά μεταβολικών προϊόντων μεταξύ των δύο αυτών κυττάρων. Οι σπερματίδες κινούνται σταδιακά προς τον αυλό του σωληναρίου και τελικά χάνουν επαφή με τα κύτταρα του Sertoli. Η διαδικασία αυτή καλείται σπερματοποίηση.

Τα σπερματικά σωληνάρια σχηματίζουν ένα δίκτυο το ορχικό δίκτυο το οποίο χρησιμεύει για την αποθήκευση του σπέρματος ενώ ένα άλλο δίκτυο αυτό των απαγωγών σωληνίσκων συνδέει το ορχικό δίκτυο με την επιδιδυμίδα.

Η μιτωτική δραστηριότητα του σπερματικού επιθηλίου είναι πολύ έντονη και διαρκεί ολόκληρη σχεδόν τη ζωή. Η παραγωγή για τον άνθρωπο σε ένα μόνο κύκλο ανέρχεται σε 200.000 σπερματίδες ανά εκατοστό σπερματικού σωληναρίου, ποσό σχεδόν τριπλάσιο από το αντίστοιχο του κουνελιού (80.000 ανά εκατοστό).

*ΜΟΡΦΟΛΟΓΙΚΕΣ ΑΛΛΑΓΕΣ ΣΤΗ ΣΠΕΡΜΙΟΓΕΝΕΣΗ*⁶

- Φάση Golgi: τα κοκκία πέριξ του ακροσώματος, που περιέχονται σε κυστίδια της συσκευής Golgi και έχουν γλυκοπρωτεϊνική σύσταση, συνενώνονται και σχηματίζουν το ακρόσωμα, ένα μεγάλο κυστίδιο που προσκολλάται στο μελλοντικό

πρόσθιο πόλο του πυρήνα του σπερματοζωαρίου. Στην ίδια φάση τα κεντριόλια μεταναστεύουν στον αντίθετο πόλο.

- Φάση καλύπτρας: το ακρόσωμα απλώνεται και καλύπτει το πρόσθιο μισό του πυρήνα, τα κεντριόλια στον αντίθετο πόλο του πυρήνα, είναι κοντά στο πυρηνικό περίβλημα και ένα από τα δύο σχηματίζει το βασικό σωματίο του μαστιγίου που θα αναπτυχθεί. Η σπερματίδα αρχίζει να επιμηκύνεται.

- Φάση ακροσώματος: ο πυρήνας ελαττώνεται σε μέγεθος και η χρωματίνη συμυκνώνεται. Το ακρόσωμα προσαρμόζεται στο σχήμα του πυρήνα. Το κυτταρόπλασμα μετατοπίζεται στον οπίσθιο κάτω πόλο του κυττάρου και περιβάλλει το εγγύς τμήμα του μαστιγίου. Περί του μαστιγίου υπάρχουν τα μιτοχόνδρια που θα σχηματίσουν μελλοντικά τη μιτοχονδριακή έλικα του μέσου τμήματος. Γύρω από τη βάση του μαστιγίου σχηματίζεται ένα περίβλημα από μικροσωληνίσκους. Γύρω από το μαστίγιο παρατηρείται μια δακτυλιοειδής μορφή (δακτύλιος Jensen)

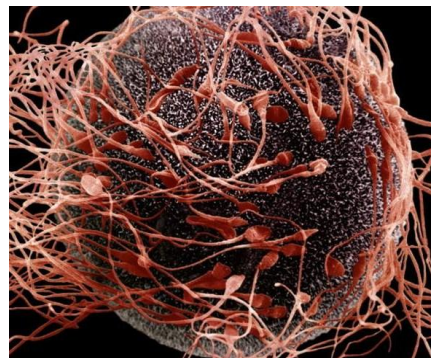
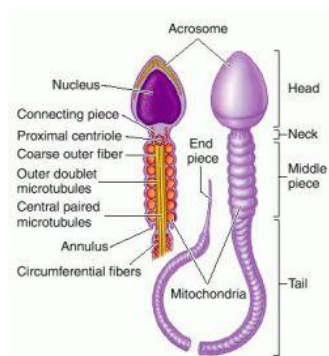
- Φάση τελικής διαφοροποίησης: το σχήμα του πυρήνα και του ακροσώματος αποκτά το χαρακτηριστικό του σχήμα (αμυγδαλοειδές για τον άνθρωπο). Η χρωματίνη του πυρήνα γίνεται πιο πυκνή. Ο δακτύλιος του Jensen μεταναστεύει κατά μήκος του μαστιγίου και σταματά στο όριο μεταξύ μέσου τμήματος και ουράς του σπερματοζωαρίου. Τα κύτταρα του Sertoli φαγοκυτταρώνουν την περίσσεια κυτταροπλάσματος. Το ελάχιστο κυτταρόπλασμα που απομένει θα απομακρυνθεί με την οριστική ωρίμανση του σπερματοζωαρίου που λαμβάνει χώρα στην επιδιδυμίδα.

Στην τελική μορφή που αποκτά το σπερματοκύτταρο αποτελείται από:

- Την κεφαλή περιέχει τον πυρήνα που καλύπτεται από το ακρόσωμα. Το περιεχόμενο του ακροσώματος είναι πλούσιο σε φωσφολιπίδια, γλυκοπρωτεΐνες και λυτικά ένζυμα. Πίσω από το ακρόσωμα υπάρχει η μετα- ακροσωμιακή καλύπτρα.

- Το ενδιάμεσο τμήμα: αποτελείται από τον αυχένα με δύο κεντριόλια και το μέσο τμήμα με το αξονόνημα, τις δέσμες των περιφερικών ινών και τα μιτοχόνδρια που σχηματίζουν έλικα.

- Η ουρά δεν περιέχει μιτοχόνδρια. Είναι ένα περίβλημα από κυκλοτερείς ίνες γύρω από το αξονόνημα και τις δέσμες των περιφερικών ινών. Το περίβλημα εξαφανίζεται κοντά στο άκρο του μαστιγίου, έτσι στο τέλος της ουράς δεν υπάρχει κάτι άλλο από το αξονόνημα .



Παράγοντες που επηρεάζουν τη σπερματογένεση:

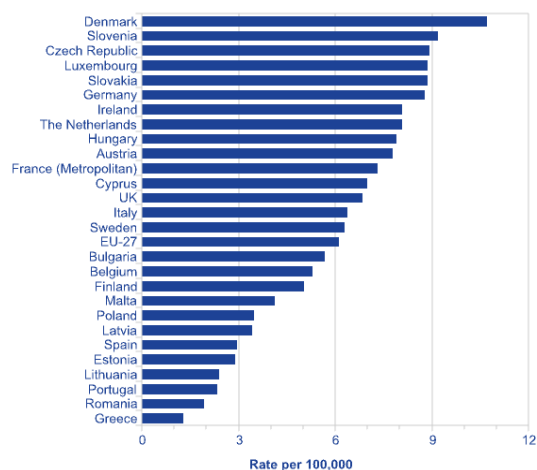
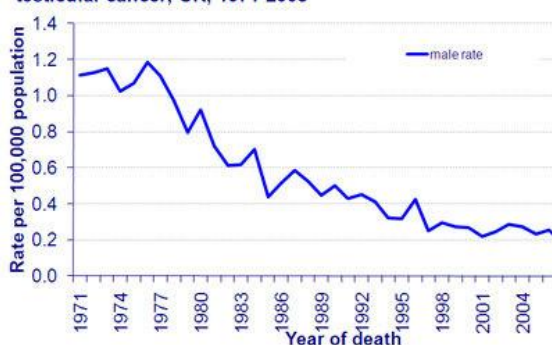
- Θερμοκρασία: στην κρυπορχία, όταν δεν έχουν κατέλθει οι όρχεις και βρίσκονται σε περιβάλλον με θερμοκρασία 2-3⁰ C υψηλότερη από ότι στον οσχέϊκό σάκο τότε η σπερματική σειρά είναι σχεδόν ανύπαρκτη.

- Βιταμίνες: η πλήρης ανεπάρκεια των βιταμινών Α και κυρίως Ε οδηγεί στη μη αντιστρεπτή απώλεια των σπερματογόνιων στον αρουραίο.

- Δόση 250 R₀ οδηγεί σε στέρωση ενός έτους στον άνθρωπο ενώ με δόσεις 500-600 R₀ η στέρωση είναι οριστική. Όσο λιγότερο διαφοροποιημένα είναι τα κύτταρα τόσο μεγαλύτερη η ευαισθησία που παρουσιάζουν στην ακτινοβολία. Αν ο όρχις ακτινοβοληθεί με χαμηλή δόση ακτινοβολίας καταστρέφονται μόνο τα σπερματογόνια. Ο χρόνος που απαιτείται για να φανεί η έλλειψη σπερματοζωαρίων στο σπερματικό υγρό είναι για τον άνθρωπο περίπου 74 ημέρες.

2. ΟΓΚΟΙ ΤΩΝ ΟΡΧΕΩΝ - ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

Figure 2.2: Age-standardised (European) mortality rates, testicular cancer, UK, 1971-2008



Ο καρκίνος του όρχεως αποτελεί το 1% -1,5% του συνολικού αριθμού των νεοπλασμάτων που εμφανίζονται σε άνδρες και 5% των ουρολογικών όγκων γενικά με 3 – 10 νέες περιπτώσεις ανά 100.000 ανδρικού πληθυσμού ανά έτος για το δυτικό κόσμο¹⁵⁻¹⁷. Κατά τη διάρκεια των δεκαετιών του 70 και του 80 παρουσιάστηκε αύξηση της επίπτωσης, ειδικά στις χώρες της Βόρειας Ευρώπης, ενώ υπάρχει σαφής

τάση της αύξησης της επίπτωσης τα τελευταία 30 έτη στην πλειοψηφία των βιομηχανικά ανεπτυγμένων κρατών της Ευρώπης, της Βόρειας Αμερικής και της Ωκεανίας. Οι παρατηρούμενες διαφορές στην επίπτωση ανάμεσα σε γειτονικά κράτη είναι ορισμένες φορές εντυπωσιακές^{18 19}. Όσον αφορά στην Αμερική και ειδικά για το σεμίνωμα η επίπτωση είναι αυξημένη για τους Καυκάσιους²⁰.

Η επίπτωση του καρκίνου του όρχεως έχει διπλασιαστεί κατά τη διάρκεια των τελευταίων 40 ετών¹⁵ παγκοσμίως. Ωστόσο παραμένει μια μάλλον σπάνια νόσος με την επίπτωσή της να κυμαίνεται από 1/100000 στους Ασιάτες, Αφρικάνους και Αφροαμερικάνους έως 9,2/100000 στη Δανία¹⁶. Η ηλικιακή κατανομή των ασθενών με καρκίνο του όρχεως έχει σαφείς διαφορές από αυτή των άλλων κακοήθων νεοπλασμάτων με την πλειοψηφία των ασθενών να ευρίσκονται εντός του ηλικιακού εύρους 25-35 ετών¹⁷. Μια δεύτερη αλλά σαφώς μικρότερη αιχμή στην κατανομή των νεοπλασμάτων αυτών εμφανίζεται μετά την ηλικία των 80 ετών^{17 18 19}. Όσον αφορά στη συσχέτιση φυλής – επίπτωσης καρκίνου του όρχεως, η λευκή φυλή παρουσιάζει σαφέστατα αυξημένη επίπτωση σε σχέση με τις υπόλοιπες²⁰.

Από τα μέσα του εικοστού αιώνα, η επίπτωση του καρκίνου του όρχεως έχει διπλασιαστεί στις χώρες του λεγόμενου «δυτικού κόσμου» όπως Καναδάς¹⁷, ΗΠΑ¹⁸, Αγγλία²¹ και Σκανδιναβία²². Ιδιαίτερα όσον αφορά στον Καναδά η επίπτωση έχει αυξηθεί κατά 50% κατά τα τελευταία 25 έτη¹⁷. Ο καρκίνος του όρχεως συμβαίνει κυρίως σε νέους άνδρες και αποτελεί σημαντική αιτία θνητότητας για τη συγκεκριμένη ηλικιακή ομάδα¹⁷. Οι δείκτες θνητότητας παρ' όλα αυτά είναι αρκετά χαμηλοί με την πενταετή επιβίωση να αυξάνει από 63% σε περισσότερο από 90% κατά τη διάρκεια των τελευταίων 30 ετών.

Αιτιολογικοί παράγοντες

Κρυψορχία: Οι πρώτες αναφορές για συσχέτιση της κρυψορχίας με τον καρκίνο του όρχεως ανάγονται στον 19^ο αιώνα²³. Αν και αιτιολογική συσχέτιση δεν έχει ακόμη αποδειχθεί, βάσει επανειλημμένων μελετών τον παράγον που στατιστικά σχετίζεται περισσότερο με τον καρκίνο του όρχεως είναι η κρυψορχία^{24 25 26 27 28 29 30 23 31 32 33}. Η διαταραχή μπορεί να είναι ετερόπλευρη ή αμφοτερόπλευρη. Η κρυψορχία αυξάνει τον κίνδυνο ανάπτυξης καρκίνου του όρχεως 2-4 φορές^{24 34}, ενώ ορισμένες έρευνες πενταπλασιάζουν έως δεκαπλασιάζουν τον σχετικό κίνδυνο ανάπτυξης καρκίνου του όρχεως σε άτομα με κρυψορχία^{35 30 36 37}. Κατά τη διάρκεια των τελευταίων 40 ετών τα δανέζικα επιδημιολογικά στοιχεία αναφέρουν αύξηση της επίπτωσης της κρυψορχίας³⁸! Εντυπωσιακό ωστόσο είναι το γεγονός ότι μεταξύ των γειτονικών χωρών Δανίας και Φινλανδίας ανευρέθηκαν σημαντικές διαφορές που αφορούν τόσο στην ποιότητα του σπέρματος³⁹, όσο και στην επίπτωσης της κρυψορχίας³⁹. Μεταξύ των δύο αυτών χωρών, υφίστανται εντυπωσιακές διαφορές όσον αφορά και την επίπτωση του καρκίνου του όρχεως⁴⁰.

Καρκίνωμα in situ (Cis): η συσχέτιση αυτή πρωτοπεριγράφηκε το 1972⁴¹. Το Cis αποτελεί στην ουσία την πρόδρομη ιστολογική αλλοίωση από την οποία θα προκύψουν στη συνέχεια οι σεμινωματώδεις ή (και) οι μη-σεμινωματώδεις όγκοι του όρχεως⁴². Εξαίρεση δείχνουν να αποτελούν το βρεφικό και το σπερματοκυτταρικό σεμίνωμα⁴². Το 50% των ασθενών που θα διαγνωστούν με Cis θα αναπτύξουν διηθητικό καρκίνο μέσα στα επόμενα 5 έτη²³.

Παράγοντες σχετιζόμενοι με την κύηση και περιγεννητικοί παράγοντες:

όσον αφορά τη συσχέτιση βάρους κατά τη γέννηση και ανάπτυξης καρκίνου του όρχεως άλλες έρευνες καταλήγουν σε θετική συσχέτιση^{43 44 45} και άλλες σε ασαφή συσχέτιση^{25 46 47 48}. Αυξημένη πιθανότητα ανάπτυξης καρκίνου κατά 50% παρατηρήθηκε στα νεογνά που γεννήθηκαν κατά τουλάχιστον 2 εβδομάδες νωρίτερα, ενώ τα υπερώριμα νεογνά παρουσίαζαν ελαττωμένες πιθανότητες ανάπτυξης του καρκίνου^{25 45}. Βάσει τούτων υποτέθηκε ότι η θετική συσχέτιση μεταξύ πρόωρης γέννησης και ανάπτυξης του καρκίνου του όρχεως οφείλεται στην αυξημένη έκθεση σε οιστρογόνα ενδομητρίως²⁵.

Παλαιότερα η υπερεμμεσία της κύησης είχε συσχετισθεί με αυξημένη πιθανότητα ανάπτυξης του καρκίνου του όρχεως κατά την ενηλικίωση²³ οι νεότερες μελέτες δεν κατέληξαν σε ανάλογα συμπεράσματα^{31 36 49}.

Παρά την αυξημένη φιλολογία σχετικά με το κατά πόσο η ηλικία της μητέρας αποτελεί προδιαθεσικό παράγοντα για την ανάπτυξη του καρκίνου του όρχεως οι έρευνες δεν δείχνουν να καταλήγουν σε σαφή συμπεράσματα. Έτσι λοιπόν υπάρχουν έρευνες που υποστηρίζουν ότι όσο μεγαλύτερη η ηλικία της μητέρας, τόσο αυξημένη η πιθανότητα να αναπτύξει το παιδί στο μέλλον καρκίνο του όρχεως^{46 50 47}, έρευνα που υποστηρίζει το εντελώς αντίθετο⁴⁵, ενώ κάποιες άλλες δεν καταλήγουν σε συγκεκριμένη συσχέτιση^{25 51}.

Πιο συγκεκριμένα δείχνουν να είναι τα πράγματα όσον αφορά στα τέκνα γυναικών οι οποίες κάπνιζαν κατά τη διάρκεια της κύησης. Οι περισσότερες έρευνες

καταλήγουν στο συμπέρασμα της σαφούς συσχέτισης του κινδύνου ανάπτυξης καρκίνου του όρχεως με το κάπνισμα της εγκύου^{25 52 53}. Εντυπωσιακή είναι η παρατήρηση της θετικής συσχέτισης μεταξύ μετάχρονης ανάπτυξης καρκίνου του πνεύμονα σε γυναίκες που κάπνιζαν κατά την εγκυμοσύνη και ανάπτυξης καρκίνου του όρχεως στα άρρενα τέκνα αυτών⁵³. Η καρκινογόνος δράση του καπνίσματος εν προκειμένω ενισχύεται από την αντι-οιστρογονική δράση αυτού^{52 54}.

Ορμόνες: Αρκετές έρευνες συμπεραίνουν ότι οι νεότεροι υιοί των πολύτοκων μητέρων παρουσιάζουν ελαττωμένο κίνδυνο ανάπτυξης καρκίνου στον όρχι σε σχέση με τους υιούς ολιγοτόκων μητέρων^{46 47 55 56}. Χωρίς ωστόσο η θετική αυτή συσχέτιση να επιβεβαιώνεται από άλλες μελέτες^{50 43 45}.

Με βάση το γεγονός ότι η ενδομήτρια έκθεση του αρρενος εμβρύου σε αυξημένη συγκέντρωση οιστρογόνων προδιαθέτει για την ανάπτυξη καρκίνου στον όρχι και βασιζόμενοι στην υπόθεση ότι η ενδομήτρια συγκέντρωση των οιστρογόνων είναι αυξημένη στους πρώτους τοκετούς σε σχέση με τους επόμενους για την ίδια μητέρα οδηγούμαστε στο συμπέρασμα ότι οι πρωτότοκοι υιοί παρουσιάζουν αυξημένες πιθανότητες ανάπτυξης καρκίνου στον όρχι σε σχέση με τους επόμενους. Την υπόθεση αυτή δείχνει να επιβεβαιώνει μια σχετικά πρόσφατη έρευνα που αφορά σε άνδρες γεννημένους στη Σουηδία πριν το 1960⁵⁷.

Η διαιθυλοστιλβεστρόλη, μια ορμόνη η οποία συνταγογραφήθηκε σε εγκύους για την αποφυγή επιπλοκών της κύησης την περίοδο από το 1940 μέχρι και τη δεκαετία του '70 και στη συνέχεια αποσύρθηκε λόγω της αποδεδειγμένης συσχέτισής της με την εμφάνιση διαυγοκυτταρικού καρκίνου του κόλπου στα θήλα τέκνα

γυναικών που ελάμβαναν την ορμόνη κατά την περίοδο της κύησης⁵⁸, υποτίθεται ότι σχετίζεται και με την ανάπτυξη του καρκίνου στον όρχι με ανάλογο τρόπο⁵⁹ σαφείς όμως αποδείξεις δεν υπάρχουν^{34 60 61} κυρίως λόγω έλλειψης στατιστικής σημαντικότητας. Η χορήγηση ορμονών γενικά (και ανεξαρτήτως είδους) προδιαθέτει στην ανάπτυξη καρκίνου του όρχεως^{25 31 44}.

Παράγοντες σχετιζόμενοι με το ίδιο το άτομο

Ηλικία: Ο καρκίνος γενικά αποτελεί μια νόσο των μεγάλων ηλικιών και ο καρκίνος του όρχεως αποτελεί την εξαίρεση που επιβεβαιώνει τον κανόνα! Η ηλικιακή κατανομή του νεοπλασματος είναι σαφής με τη βασική αιχμή στις ηλικίες μεταξύ 25 – 35 ετών¹⁷, με μια σαφώς μικρότερη μετά την ηλικία των 80 ετών^{17 18 19}. Η εμφάνιση των συγκεκριμένων περιστατικών σύντομα μετά την εφηβεία οδήγησε στην υπόθεση ότι η έκρηξη των γεννητικών ορμονών κατά την εφηβεία είναι αυτή που ωθεί στην επιβίωση και επικράτηση των καρκινικών κυττάρων^{62 63}.

Φυλή : Από έρευνες που έχουν πραγματοποιηθεί σε όλη την υφήλιο, τα περιστατικά του καρκίνου του όρχεως έχουν σαφέστατα αυξημένη επίπτωση στη λευκή φυλή σε σχέση με τις υπόλοιπες^{64 20}. Η αιτιολογία δεν έχει μέχρι τώρα διαλευκανθεί παρότι υπάρχουν ενδείξεις ορμονικής συμμετοχής^{65 66 67}.

Ανδρογόνα : μία έρευνα η οποία συσχέτισε την εμφάνιση φαλάκρας με τον καρκίνο του όρχεως, κατέληξε στο συμπέρασμα ότι οι άνδρες με εκτεταμένη φαλάκρα παρουσίαζαν κατά 20% μειωμένη πιθανότητα ανάπτυξής του⁶⁸. Βιολογικά οι άνδρες με αυξημένα επίπεδα ανδρογόνων στον ορό εμφανίζουν ηλικιακά νωρίτερα φαλάκρα. Επομένως ο ρόλος των ανδρογόνων δείχνει να είναι προστατευτικός.

Ηλικία έναρξης της εφηβείας: Αν και ο παράγων «ηλικία έναρξης της εφηβείας» είναι καθαρά υποκειμενικός και εξαιρετικά δύσκολος στον προσδιορισμό του, υπάρχει το ενδεχόμενο η καθυστερημένη ηλικία έναρξης της εφηβείας στους άνδρες να έχει προστατευτική δράση απέναντι στον καρκίνο του όρχεως^{43 69 70 71 72}.

Δείκτης μάζας σώματος (BMI): τα στοιχεία που αφορούν τη συσχέτιση BMI με τον καρκίνο του όρχεως είναι αρκετά συγκεχυμένα. Αναφέρεται αυξημένος κίνδυνος ανάπτυξης του κακοήθους νεοπλασματος τόσο σε ασθενείς με αυξημένο⁷³ όσο και σε ασθενείς με ελαττωμένο^{74 49} BMI. Ενώ υπάρχουν έρευνες που αποτυγχάνουν να αποδείξουν συσχέτιση^{48 75 76 77}! Όσον αφορά στο βάρος μόνο του, δεν φαίνεται να υπάρχει συσχέτιση του βάρους με την πιθανότητα ανάπτυξης του καρκίνου του όρχεως. Τα πράγματα δείχνουν να είναι πιο σαφή όσον αφορά στο καρκίνο του όρχεως σε σχέση με το ύψος. Εκεί η συντριπτική πλειοψηφία των ερευνητών καταλήγουν σε θετική συσχέτιση ύψους – καρκίνου^{76 77 74}. Η πιθανή αιτιολογία έχει αποδοθεί τόσο σε διατροφικούς⁷⁷ όσο και σε ορμονολογικούς παράγοντες κυρίως σχετιζόμενους με τον IGF^{78 79}.

Εργασιακό περιβάλλον: αν και κατά καιρούς έχει ειπωθεί ότι υπάρχει θετική συσχέτιση μεταξύ επαγγέλματος και ανάπτυξης καρκίνου του όρχεως^{20 80 81 82 83 84 85 86 87 88 89 90 91 92 93 94} το τοπίο εντούτοις παραμένει θολό. Πιθανότερο η συσχέτιση να έχει να κάνει με συγκεκριμένους παράγοντες που αφορούν στο εργασιακό περιβάλλον. Το διμεθυλφορμαμίδιο (DMF) έχει υποδειχθεί ως καρκινογενετικός παράγων στους βυρσοδέψες⁹⁵ και τους εργάτες επισκευής αεροσκαφών⁹⁶. Άλλοι παράγοντες οι οποίοι ανήκουν σε αυτούς που ενδεχομένως προκαλούν καρκινογένεση είναι: τα λιπάσματα⁹⁷ και ιδιαίτερα τα πλούσια σε νιτρώδη

λιπάσματα⁹⁸, η έκθεση σε αναθυμιάσεις και καπνό⁹⁷, οι χημικοί παράγοντες που χρησιμοποιούνται στις παρασιτοκτονίες^{83 86}. Έχει επίσης παρατηρηθεί αυξημένη επίπτωση της νόσου σε άτομα τα οποία σε νεαρή ηλικία κατοικούσαν σε περιοχές αυξημένης μόλυνσης των υδάτων από νιτρώδη⁹⁹.

Αναπαραγωγική ικανότητα: πολλές έρευνες έχουν μελετήσει τη στειρότητα ως παράγοντα κινδύνου για τον καρκίνο του όρχεως^{72 97 100 101}. Ως «στειρότητα» ορίζεται «η αδυναμία σύλληψης μετά από ένα έτος τακτικών επαφών χωρίς καμία προφύλαξη με τον ίδιο σύντροφο»¹⁰². Επειδή η στειρότητα ως όρος υπονοεί έναν ενδεχόμενο αποκλεισμό της πιθανότητας σύλληψης, για το λόγο αυτό στη σύγχρονη ιατρική χρησιμοποιείται ο όρος υπογονιμότητα αφήνοντας την πιθανότητα της σύλληψης ανοικτή... Οι μέχρι στιγμής έρευνες που έχουν καταπιαστεί με το θέμα αυτό καταλήγουν στο συμπέρασμα ότι υπάρχει αυξημένος κίνδυνος στους υπογόνιμους άνδρες να αναπτύξουν καρκίνο του όρχεως^{72 100 27}. Δεν έχει ακόμα εξακριβωθεί αν η υπογονιμότητα αποτελεί παράγοντα κινδύνου για την ανάπτυξη του καρκίνου του όρχεως ή αν ο καρκίνος και η υπογονιμότητα μοιράζονται κοινούς αιτιολογικούς παράγοντες.

Ιδιαίτερα ενδιαφέρον είναι το γεγονός ότι με βάση τα επιδημιολογικά στοιχεία, μετά το δεύτερο παγκόσμιο πόλεμο η ανδρική γονιμότητα συνεχώς ελαττώνεται ενώ κατά την ίδια περίοδο, η επίπτωση του καρκίνου του όρχεως συνεχώς αυξάνει⁶⁰. Μια μετα-ανάλυση δεδομένων 61 ερευνών κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι υπάρχει ουσιώδης μείωση τόσο του όγκου του σπέρματος όσο και του αριθμού των σπερματοζωαρίων από το 1938 έως το 1990¹⁰³. Υπάρχουν αρκετές λογικές υποθέσεις που ξηγούν το γεγονός αυτό όπως: η ενδομήτρια έκθεση στη διαιθυλοστιλβεστρόλη⁶⁰

και η έκθεση σε χημικά του περιβάλλοντος τα οποία παρεισφρέουν και διαταράσσουν τις λειτουργίες των ενδοκρινών αδένων¹⁰⁴. Η μεταβολή στις διατροφικές συνήθειες η οποία συνοδεύει την αύξηση του βιοτικού επιπέδου¹⁰⁵ και η επικράτηση της καθιστικής ζωής¹⁰⁶ ενδεχομένως είναι παράγοντες που υποστηρίζουν την καθιερωμένη αυτή συσχέτιση.

Απολίνωση ή διατομή του σπερματικού πόρου: έρευνες που είχαν διεξαχθεί γύρω στα τέλη της δεκαετίας του 80 κατέληγαν στο συμπέρασμα ότι η απολίνωση ή η διατομή του σπερματικού πόρου αποτελεί προδιαθεσικό παράγοντα ανάπτυξης καρκίνου του όρχεως^{107 108}. Επειδή η συγκεκριμένη πρακτική αποτελεί διαδεδομένη μέθοδο αντισύλληψης σε πολλές χώρες, έγιναν περεταίρω έρευνες που μελέτησαν την αξιοπιστία του παραπάνω ευρήματος, οι οποίες στην πλειοψηφία τους κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι η προαναφερθείσα συσχέτιση, δεν υφίσταται^{27 109}.

Νοσήματα με πιθανή συσχέτιση με τα νεοπλάσματα του όρχεως

Νεόπλασμα στον ετερόπλευρο όρχι : οι άνδρες οι οποίοι έχουν αναπτύξει νεόπλασμα στον ένα όρχι έχουν αυξημένες πιθανότητες να αναπτύξουν καρκίνο του όρχεως στον ετερόπλευρο όρχι^{110 111 112}.

Βουβωνοκήλη: αν και οι βουβωνοκήλες οι οποίες έχουν διαγνωστεί πριν την ηλικία των δεκαπέντε ετών φαίνεται να σχετίζονται με την ανάπτυξη νεοπλασμάτων στον όρχι^{69 71}, εντούτοις όσον αφορά την ύπαρξη βουβωνοκήλης γενικά, υπάρχουν βιβλιογραφικά δεδομένα που υποστηρίζουν τόσο τη θετική συσχέτιση μεταξύ βουβωνοκήλης-νεοπλάσματος^{71 97 113}, όσο και τη μη μεταξύ τους συσχέτιση^{28 30 34 37}.

Μια πλειάδα λοιμωδών και μη παραγόντων έχουν μελετηθεί όσον αφορά στην πιθανή τους συσχέτιση με τα κακοήθη νεοπλάσματα του όρχεως. Μεταξύ αυτών βρίσκονται: τα σεξουαλικά μεταδιδόμενα νοσήματα¹¹⁴, η ύπαρξη υδροκήλης⁹⁰, η λοιμώδης μονοπυρήνωση³⁷, ο βρεφικός ίκτερος⁴⁷ και η ορχίτις της παρωτίτιδας^{115 29 49 90 43 114 116}. Όσον αφορά στον τελευταίο παράγοντα, παρά την ευρύτητα διαδεδομένη άποψη περί του αντιθέτου, η πλειοψηφία των μελετών, απέτυχε να αποδείξει κάποια θετική συσχέτιση^{115 29 49 27 116}.

Άλλοι παράγοντες

Κάπνισμα: Το κάπνισμα αποτελεί έναν αποδεδειγμένα καρκινογόνο παράγοντα για πολλές νεοπλασματικές νόσους. Ο καρκίνος του όρχεως είναι νόσος των σχετικά νεαρών ηλικιών, οπότε οι ασθενείς είτε δεν έχουν καν ξεκινήσει το κάπνισμα, είτε δεν έχουν εκτεθεί για μεγάλο χρονικό διάστημα στα βλαβερά προϊόντα του καπνού, για το λόγο αυτό οι μελέτες που μελετούν τη συσχέτιση καπνίσματος – νεοπλασμάτων των όρχεων είναι ελάχιστες.

Ηλεκτρομαγνητικά κύματα: παρότι τα ηλεκτρομαγνητικά έχουν κυριολεκτικά εισβάλλει στην καθημερινή μας ζωή κατά τα τελευταία 30 χρόνια τουλάχιστον, οι μελέτες που εστιάζουν στη συσχέτιση των ηλεκτρομαγνητικών πεδίων σε εξωεργασιακούς χώρους με την πιθανότητα ανάπτυξης κακοήθων νεοπλασμάτων του όρχεως, είναι πρακτικά ανύπαρκτες! Η μοναδική μελέτη (η οποία μελετά την επίδραση των ηλεκτρομαγνητικών κυμάτων που παράγονται από ηλεκτρικές κουβέρτες στην πιθανότητα ανάπτυξης κακοήθων νεοπλασμάτων όρχεων!) δεν φαίνεται να καταλήγει σε θετική συσχέτιση¹¹⁷.

Μηχανικό τραύμα: ο τραυματισμός του οσχέου θεωρείται «παραδοσιακά» προδιαθεσικός παράγοντας ανάπτυξης του καρκίνου του όρχεως^{29 30 97 114 116}. Στις ημέρες μας πλέον το τραύμα δε θεωρείται τόσο ότι προκαλεί de novo καρκίνο, όσο ότι είτε αυξάνει τη μιτωτική δραστηριότητα σε έναν όρχι στον οποίο ήδη υπάρχει νεόπλασμα είτε ότι ωθεί το άτομο να δώσει προσοχή σε μια περιοχή στην οποία η κακοήθης διαταραχή προϋπήρχε.

Θερμοκρασία περιβάλλοντος όρχεων: παρά την ευρύτητα διαδεδομένη περί του αντιθέτου άποψη, δεν υπάρχουν έρευνες που να συσχετίζουν εμπεριστατωμένα την αυξημένη θερμοκρασία του περιβάλλοντος των όρχεων με την ανάπτυξη καρκίνου του όρχεως^{116 114 97}!!!

Παράγοντες που σχετίζονται με τον τρόπο ζωής

Οικογενειακή κατάσταση: υπάρχουν μελέτες που αποδίδουν τόσο θετική¹¹⁸ όσο και αρνητική⁸⁵ συσχέτιση μεταξύ ανύπανδρων ανδρών και πιθανότητας ανάπτυξης καρκίνου του όρχεως. Ωστόσο οι περισσότερες έρευνες συγκλίνουν σε μη στατιστικά σημαντικά αποτελέσματα^{31 32 85 119 120}.

Κοινωνικοοικονομική κατάσταση: σε δύο έρευνες το αυξημένο κοινωνικοοικονομικό status αναφέρεται ως προδιαθεσικός παράγοντας ανάπτυξης καρκίνου του όρχεως^{92 121}. Η εκπαίδευση, ένας ευρύτητα διαδεδομένος δείκτης κοινωνικοοικονομικής κατάστασης, έχει ενοχοποιηθεί ως προδιαθεσικός παράγων ανάπτυξης του καρκίνου του όρχεως¹²². Μια πιο πρόσφατη έρευνα η οποία αφορά στη Φινλανδία, καταλήγει στο συμπέρασμα ότι οι παλαιότερες διαφορές που αφορούσαν στη συσχέτιση της κοινωνικοοικονομικής θέσης με την πιθανότητα

ανάπτυξης κακοήθων νεοπλασμάτων στον όρχι, τείνουν σε βάθος χρόνου να εξαλειφθούν¹²¹.

Φυσική κατάσταση: γενικά δεν υπάρχουν αξιόπιστες μελέτες που να συσχετίζουν την φυσική κατάσταση του ατόμου με την ανάπτυξη του καρκίνου στον όρχι.

Διατροφικές συνήθειες: πάρα πολλές μελέτες έχουν συσχετίσει την ανάπτυξη του καρκίνου στον όρχι με τις διατροφικές συνήθειες^{123 72 73 124 125}. Παρά την ενδεχόμενη επιφυλακτικότητα η συσχέτιση των διατροφικών συνηθειών με την ογκογένεση, κερδίζει συνεχώς έδαφος. Τόσο ο καρκίνος του όρχεως^{126 127} όσο και μια πλειάδα ορμονοεξαρτώμενων καρκίνων όπως μαστός, προστάτης, ωοθήκες, παχύ έντερο, έχουν συσχετισθεί με την αυξημένη διατροφική πρόσληψη λιπαρών οξέων^{127 128 129}¹³⁰. Η ένταξη της αυξημένης κατανάλωσης των γαλακτοκομικών προϊόντων από τις δεκαετίες του '40 και του '50 συμπίπτει με την παράλληλη αύξηση της επίπτωσης των κακοήθων νεοπλασμάτων των όρχεων¹³¹. Με βάση το γεγονός ότι τα προϊόντα αυτά εμφανίζουν αυξημένη περιεκτικότητα σε θηλυκές ορμόνες όπως τα οιστρογόνα και η προγεστερόνη, εκφράστηκε η υπόθεση ότι οι θηλυκές ορμόνες των γαλακτοκομικών προϊόντων είναι αυτές που πυροδοτούν την εμφάνιση του καρκίνου του όρχεως¹³². Μία έρευνα που καταπιάστηκε με τη μελέτη της καρκινογένεσης όσον αφορά στον όρχι σε άτομα που λαμβάνουν φυτοοιστρογόνα, δεν κατέληξε σε θετική συσχέτιση¹³³. Η χαμηλή κατανάλωση φρούτων και λαχανικών¹³⁴ και η αυξημένη κατανάλωση κρέατος^{73 124 127 134} σχετίζονται θετικά με την πιθανότητα ανάπτυξης καρκίνου στον όρχι.

Η ζωή στο άστυ: παρά την εδραιωμένη περί του αντιθέτου αντίληψη, δεν έχει τεκμηριωθεί επιστημονικά ότι η ζωή στις πόλεις αποτελεί προδιαθεσικό παράγοντα ανάπτυξης του καρκίνου στον όρχι^{135 136}.

Οικογενής συσχέτιση – γενετική προδιάθεση:

Η αυξημένη οικογενής επίπτωση του καρκίνου του όρχεως^{115 26 137 138 139 140} οδηγεί στην υπόθεση της ύπαρξης γονιδιώματος το οποίο προδιαθέτει στην ανάπτυξη της σχετικής νόσου. Το ισοχρωμόσωμα 12 i(12p) εμφανίζεται στο 80% των κακοήθων νεοπλασμάτων του όρχεως, πράγμα που το κάνει την πιο συχνά παρατηρούμενη μετάλλαξη στους καρκίνους αυτού του τύπου^{141 142}. Χρωμοσωμικές προσθήκες στα χρωμοσώματα 7,8,12,21,X και απαισιόφες στα χρωμοσώματα 11,13,18 παρατηρούνται αρκετά συχνά¹⁴³. Ένα πρόσφατα ενοχοποιημένο γονίδιο είναι το Xq27¹⁴⁴ το οποίο ανευρίσκεται στο 33% των περιπτώσεων ανάπτυξης του καρκίνου του όρχεως¹³⁹.

3.ΠΑΘΟΛΟΓΟΑΝΑΤΟΜΙΚΗ ΠΡΟΣΕΓΓΙΣΗ ΤΩΝ ΟΓΚΩΝ ΤΟΥ ΟΡΧΕΩΣ

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η συντριπτική πλειοψηφία των κακοήθων νεοπλασμάτων του όρχεως είναι όγκοι εκ γεννητικών κυττάρων. Περισσότεροι από τους μισούς όγκους περιέχουν άνω του ενός ιστολογικούς τύπους όπως: σεμίνωμα, εμβρυϊκό καρκίνωμα, όγκος λεκιθικού ασκού, πολυεμβρύωμα, χοριοκαρκίνωμα και τεράτωμα. Κάθε ιστολογικός τύπος ανεξάρτητα από την καλοήγη ή μη εμφάνισή του, διαθέτει μεταστατικό δυναμικό και

αυτό σε καμία περίπτωση δεν θα πρέπει να διαλάθει της προσοχής του ιατρού. Η παθολογοανατομική έκθεση μπορεί να εξηγεί τη συσχέτιση του ιστολογικού προτύπου ανάπτυξης του όγκου, των τιμών των καρκινικών δεικτών του ορού και της ανταπόκρισης του όγκου στις θεραπευτικές παρεμβάσεις μετά την ορχεκτομή. Επί μη ανταποκρίσεως των μεταστάσεων στη μετεγχειρητική αγωγή πιθανολογείται η ύπαρξη τερατώματος και εν τοιαύτη περιπτώσει το χειρουργείο αποτελεί την θεραπεία εκλογής.

Στο 10% των περιπτώσεων, οι μεταστάσεις εμφανίζουν διαφορετικά ιστολογικά χαρακτηριστικά σε σχέση με τον πρωτοπαθή όγκο. Εδώ λεπτομερέστερη επανεξέταση της πρωτοπαθούς εστίας είναι δυνατό να φανερώσει όγκο ο οποίος έχει υποστρέψει τοπικά.

Η ηλικία του ασθενή επίσης παρέχει στοιχεία για τον περισσότερο πιθανό ιστολογικό τύπο του καρκίνου. Στα νεογνά ο πλέον κοινός ιστολογικός τύπος είναι ο νεανικός κοκκιοκυτταρικός όγκος. Οι περισσότεροι όγκοι των όρχεων αφορούν σε ηλικίες μεταξύ των 20 – 50 ετών. Πριν την εφηβεία το σεμίνωμα είναι εξαιρετικά σπάνιο ενώ ο όγκος του λεκιθικού ασκού και οι καλύτερα διαφοροποιημένοι τύποι τερατώματος είναι οι συνήθεις όγκοι εκ γεννητικών κυττάρων. Το σπερματοκυτταρικό σεμίνωμα και το κακόηθες λέμφωμα, αφορούν συνήθως μεγαλύτερες ηλικίες χωρίς σε καμία περίπτωση να αποκλείονται και οι μικρότερες.

3.1 ΙΣΤΟΛΟΓΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΤΩΝ ΟΓΚΩΝ ΤΟΥ ΟΡΧΕΩΣ ΚΑΤΑ

WHO

Όγκοι γεννητικών κυττάρων

- Ενδοσωληνώδης νεοπλασία (IGCN)
- Μη ειδικού τύπου ενδοσωληνώδης νεοπλασία (IGCNU)
- Άλλοι τύποι

Όγκοι ενός ιστολογικού τύπου

Σεμίνωμα

- Σεμίνωμα με συγκυτιοτροφοβλαστικά κύτταρα
Σπερματοκυτταρικό σεμίνωμα
- Σπερματοκυτταρικό σεμίνωμα με σάρκωμα
Εμβρυϊκό καρκίνωμα

Όγκος λεκιθικού ασκού

Τροφοβλαστικοί όγκοι

- Χorioκαρκίνωμα
- Τροφοβλαστικά νεοπλάσματα εκτός χοριοκαρκινώματος
- Μονοφασικό χοριοκαρκίνωμα
- Πλακουντιακός εστιακός τροφοβλαστικός όγκος
Τεράτωμα
- Δερμοειδής κύστη
- Μονοδερμικό τεράτωμα
- Τεράτωμα με κακοήθειες σωματικού τύπου

Όγκοι με περισσότερους από έναν ιστολογικούς τύπους

Μεικτό εμβρυϊκό καρκίνωμα και τεράτωμα

Μεικτό τεράτωμα και σεμίνωμα

Χorioκαρκίνωμα και τεράτωμα – εμβρυϊκό καρκίνωμα

Άλλοι τύποι

Όγκοι γεννητικής ταινίας – στρωματικοί όγκοι (απλές μορφές)

- Όγκος από κύτταρα του Leydig
- Κακοήθης όγκος από κύτταρα του Leydig
- Όγκος κυττάρων του Sertoli
- Όγκος κυττάρων του Sertoli πλούσιος σε λιπίδια
- Σκληρυντικός όγκος κυττάρων του Sertoli
- Όγκος μεγάλων κυττάρων του Sertoli με ασβεστοποίηση
Κακοήθης όγκος κυττάρων του Sertoli
- Όγκος ωοφόρου δίσκου
- Όγκος ωοφόρου δίσκου τύπου ενήλικα
- Νεανικού τύπου όγκος ωοφόρου δίσκου
- Όγκοι της κατηγορίας θηλώματος/ινώματος
 - Θήλωμα
 - ίνωμα

Όγκοι γεννητικής ταινίας – στρωματικοί όγκοι (συνέχεια)

Μεικτοί όγκοι γεννητικών κυττάρων – γεννητικής ταινίας

Ατελώς διαφοροποιημένοι

Κακοήθεις όγκοι γεννητικών κυττάρων – γεννητικής ταινίας

Όγκοι που περιέχουν στοιχεία γεννητικών κυττάρων – γεννητικής ταινίας

- Γοναδοβλάστωμα
- Αταξινόμητοι όγκοι γεννητικών κυττάρων – γεννητικής ταινίας

Διάφοροι όγκοι του όρχεως

Καρκινοειδής όγκος

Όγκος των επιθηλιακών κυττάρων της ωοθήκης

- Ορώδης όγκος οριακής κακοήθειας
- Ορώδες καρκίνωμα
- Καλώς διαφοροποιημένο ενδομητριοειδές καρκίνωμα
- Βλεννώδες κυσταδένωμα
- Βλεννώδες κυσταδενοκαρκίνωμα

- Όγκος Brenner
- Νεφροβλάστωμα
- Παραγαγγλίωμα

Αιμοποιητικοί όγκοι

Όγκοι των αθροιστικών πόρων και του ορχικού δικτύου

Αδένωμα

Καρκίνωμα

Όγκοι των παραορχικών δομών

αδενοματοειδής όγκος

κακόηθες μεσοθηλίωμα

καλόηθες μεσοθηλίωμα

- καλώς διαφοροποιημένο θηλώδες μεσοθηλίωμα
- κυστικό μεσοθηλίωμα

αδενοκαρκίνωμα της επιδιδυμίδας

θηλώδες κυσταδένωμα της επιδιδυμίδας

μελανωτικός νευροεξωδερμικός όγκος

δεσμοπλαστικός όγκος μικρών στρογγυλών κυττάρων

Μεσεγχυματικοί όγκοι του σπερματικού τόνου και των ορχικών εξαρτημάτων

δευτεροπαθείς όγκοι του όρχεως

3.2 ΣΤΑΔΙΟΠΟΙΗΣΗ ΚΑΤΑ TNM ΤΩΝ ΚΑΚΟΗΘΩΝ ΝΕΟΠΛΑΣΜΑΤΩΝ ΕΚ ΓΕΝΝΗΤΙΚΩΝ ΚΥΤΤΑΡΩΝ ΟΡΧΕΩΣ

(Η κατάταξη κατά TNM των κακοήθων νεοπλασμάτων αποτελεί ένα παγκόσμιο σύστημα σταδιοποίησης το οποίο αξιολογεί τρεις βασικές παραμέτρους και πρακτικά εκφράζει την ποσότητα του καρκίνου στο σώμα του ασθενή. Το T (tumor) υποδηλώνει την έκταση του όγκου στην πρωτοπαθή εστία και κατά πόσον αυτός επεκτείνεται στους πέριξ ιστούς, το N (nodes) φανερώνει το βαθμό εμπλοκής των λεμφαδένων, το M (metastasis) δείχνει την ύπαρξη ή μη μεταστάσεων σε απομακρυσμένα όργανα. Αδρός σκοπός της σταδιοποίησης είναι :α) η εκτίμηση της πρόγνωσης της νόσου, β) σχεδιασμός της θεραπείας, γ) αξιολόγηση των αποτελεσμάτων της εφαρμοζόμενης θεραπείας, δ) καλύτερη συνεργασία των επιστημόνων υγείας ανά την υφήλιο .

Σταδιοποίηση των όγκων γεννητικών κυττάρων του όρχεως	
TNM σταδιοποίηση	
T – πρωτοπαθής όγκος. Με εξαίρεση το pTis και το pT4 όπου η ριζική ορχεκτομή δεν είναι πάντα απαραίτητη, για λόγους σταδιοποίησης στις υπόλοιπες περιπτώσεις η έκταση του πρωτεύοντος όγκου αξιολογείται μετά τη ριζική ορχεκτομή. Στην περίπτωση που δεν προηγείται ριζική ορχεκτομή, χρησιμοποιείται ο όρος TX.	
T – πρωτοπαθής όγκος	
pTX	Μη εκτιμήσιμος
pT0	Απουσία όγκου
pTis	Καρκίνωμα in situ
pT1	Όγκος που περιορίζεται στον όρχι και επιδιδυμίδα χωρίς αγγειακή / λεμφική διήθηση. Μπορεί να διηθεί τον ινώδη χιτώνα αλλά όχι το έλυτρο.
pT2	Όγκος που περιορίζεται στον όρχι και επιδιδυμίδα με αγγειακή / λεμφική διήθηση, ή όγκος που διηθεί τον ινώδη χιτώνα και τον έλυτρο.
pT3	Όγκος που διηθεί τον σπερματικό τόνο με ή χωρίς αγγειακή / λεμφική διήθηση.
pT4	Όγκος που διηθεί το όσχεο με ή χωρίς αγγειακή / λεμφική διήθηση.

ΕΠΙΧΩΡΙΟΙ ΛΕΜΦΑΔΕΝΕΣ (Κλινικά)	
NX	Μη εκτιμήσιμοι
N0	Απουσία λεμφικών μεταστάσεων
N1	Μεταστάσεις σε ένα ή περισσότερους λεμφαδένες $\leq 2\text{cm}$
N2	Μεταστάσεις σε ένα ή περισσότερους λεμφαδένες $> 2\text{cm}$ και $\leq 5\text{cm}$
N3	Μεταστάσεις σε ένα ή περισσότερους λεμφαδένες $> 5\text{cm}$
ΕΠΙΧΩΡΙΟΙ ΛΕΜΦΑΔΕΝΕΣ (Παθολογοανατομικά)	
pNX	Μη εκτιμήσιμοι
pN0	Απουσία μετάστασης στους επιχώριους λεμφαδένες
pN1	Μεταστάσεις σε ένα λεμφαδένα $\leq 2\text{cm}$ ή σε λιγότερο από 5 θετικούς επιχώριους αλλά $< 2\text{cm}$
pN2	Μεταστάσεις σε ένα λεμφαδένα $> 2\text{cm}$ και $\leq 5\text{cm}$ ή σε περισσότερους από 5 θετικούς επιχώριους αλλά $\leq 5\text{cm}$ ή ύπαρξη εξωλεμφαδενικής διήθησης.
pN3	Μετάσταση σε επιχώριο λεμφαδένα $> 5\text{cm}$
ΑΠΟΜΑΚΡΥΣΜΕΝΕΣ ΜΕΤΑΣΤΑΣΕΙΣ	
MX	Μη εκτιμήσιμες
M0	Απουσία απομακρυσμένης μετάστασης
M1	Απομακρυσμένες μεταστάσεις
M1a	Μη επιχώριος λεμφαδένας ή πνευμονική μετάσταση
M1b	Άλλη εντόπιση σε άλλα όργανα
Πίνακας 1. TNM σταδιοποίηση	

ΚΑΡΚΙΝΙΚΟΙ ΔΕΙΚΤΕΣ ΟΡΟΥ (S)	
Sx οι τιμές των καρκινικών δεικτών είτε δεν είναι διαθέσιμες είτε δεν έγινε έλεγχος των δεικτών	
S0 οι τιμές των καρκινικών δεικτών κυμαίνονται σε φυσιολογικά επίπεδα	
S1	LDH $< 1.5 \times$ φυσιολογικό β-HCG $< 5,000 \text{ IU/L}$ AFP $< 1,000 \text{ ng/ml}$
S2	LDH $1.5\text{--}10 \times$ φυσιολογικό ή

	β-HCG 5,000–50,000 IU/L ή AFP 1,000–10,000 ng/ml
S3	LDH > 10 × φυσιολογικό ή β-HCG > 50,000 IU/L ή AFP > 10,000 ng/ml

Πίνακας 2

Σταδιοποίηση βάσει συστήματος TNM και καρκινικών δεικτών

Stage 0	pTis, N0, M0, S0, SX
Stage I	pT1–4, N0, M0, SX
IA	pT1 N0, M0, S0
IB	pT2-4 N0, M0, S0
IS	Any pT/Tx, N0, M0, S1-3
Stage II	Any pT/Tx, N1–3, M0, SX
IIA	Any pT/Tx, N1, M0, S0 Any pT/Tx, N1, M0, S1
IIB	Any pT/Tx, N2, M0, S0 Any pT/Tx, N2, M0, S1
IIC	Any pT/Tx, N3, M0, S0 Any pT/Tx, N3, M0, S1
Stage III	Any pT/Tx Any N, M1, M1a, SX
IIIA	Any pT/Tx, Any N, M1, M1a, S0 Any pT/Tx Any N, M1, M1a, S1
IIIB	Any pT/Tx, N1–3, M0, S2 Any pT/Tx, Any N, M1, M1a, S2

IIIC	Any pT/Tx, N1–3, M0, S3 Any pT/Tx, Any N, M1, M1a, S3 Any pT/Tx, Any N, M1b, Any S
------	--

Πίνακας 3

Από πληθυσμιακές έρευνες ευρείας κλίμακας προέκυψε ότι το 75-80% των ασθενών με σεμίνωμα και 50% των ασθενών με μη σεμινωματοειδείς όγκους των γεννητικών κυττάρων είναι σταδίου 1 κατά τη στιγμή της διάγνωσης¹⁴⁵. Το πραγματικό στάδιο IS όπου οι καρκινικοί δείκτες ορού είτε παραμένουν υψηλοί είτε και αυξάνονται μετά την ορχεκτομή ευρίσκονται στο 5% των μη σεμινωματοειδών όγκων. Εάν οι ασθενείς σταδίου IS υποβάλλονταν σε οπισθοπεριτοναϊκό λεμφαδενικό καθαρισμό για σταδιοποίηση σχεδόν όλοι οι ασθενείς θα σταδιοποιούνταν στο στάδιο II της νόσου^{146 147 148}.

Σταδιοποίηση των όγκων γεννητικών κυττάρων στην παιδιατρική ογκολογία	
Στάδιο 1:	ο όγκος περιορίζεται στον όρχι. Δεν προκύπτουν ιστολογικά, κλινικά ή ακτινολογικά στοιχεία εξωορχικής επέκτασης του όγκου έχει προκύψει ελάττωση των τιμών της AFP ορού.(t½ AFP 5ημέρες)
Στάδιο 2:	μικροσκοπική επέκταση της νόσου ανευρίσκεται στο όσχεο ή υψηλά στον σπερματικό τόνο (<5cm από το εγγύς άκρο του). Οπισθοπεριτοναϊκός λεμφαδένας (<2cm). Οι τιμές της AFP παραμένουν υψηλές μετεγχειρητικά
Στάδιο 3:	οπισθοπεριτοναϊκοί λεμφαδένες (>2cm). Δεν προκύπτουν στοιχεία υπερδιαφραγματικής ή σπλαχνικής μετάστασης
Στάδιο 4:	ύπαρξη απομακρυσμένων μεταστάσεων

Πίνακας 4

3.3 ΟΔΟΙ ΜΕΤΑΣΤΑΤΙΚΗΣ ΔΙΑΣΠΟΡΑΣ ΤΩΝ ΚΑΡΚΙΝΩΝ ΤΟΥ ΟΡΧΕΩΣ

Οι όγκοι των όρχεων ακολουθούν συγκεκριμένη οδό μετάστασης δια του λεμφαγγειακού συστήματος (η αιματογενείς μεταστάσεις είναι σπάνιες στα αρχικά στάδια). Ο δεξιός όρχις αρχικά δίνει μεταστάσεις στους παραορτικούς λεμφαδένες και στους λεμφαδένες περί την κάτω κοίλη φλέβα, στη συνέχεια οι μεταστάσεις επεκτείνονται στους αριστερούς παραορτικούς λεμφαδένες και από εκεί στους λεμφαδένες της κοινής και έξω λαγονίου. Ο αριστερός όρχις δίνει αρχικά μεταστάσεις στους παραορτικούς λεμφαδένες και τους λεμφαδένες της κάτω κοίλης φλέβας και από εκεί στους λεμφαδένες της κοινής και έξω λαγόνιας. Η μεταστατική διασπορά από δεξιά προς τα αριστερά είναι συχνή λόγω λεμφικής αποχέτευσης ενώ δεν συμβαίνει το αντίθετο.

Η ύπαρξη μεταστατικής νόσου σε λαγόνιους λεμφαδένες υποδηλώνει πρωτίστως την κατά συνέχεια ιστού προσβολή της επιδιδυμίδας και του σπερματικού τόνου και κατά δεύτερο λόγο την επέκταση της νόσου από τους παραορτικούς λεμφαδένες. Βουβονικές λεμφαδενικές μεταστάσεις είναι δυνατό να διαπιστωθούν εφόσον είτε έχει διηθηθεί ο ινώδης χιτώνας του όρχεως είτε έχει προηγηθεί κάποια επέμβαση στην περιοχή (π.χ ορχεοπηξία) η οποία έχει αλλάξει την οδό της λεμφικής παροχέτευσης. Οι λεμφαδενικές μεταστάσεις πάνω από το διάφραγμα είναι μάλλον σπανιότερες και σχετίζονται με προχωρημένη νόσο.

Οι απομακρυσμένες μεταστάσεις των όγκων όρχεως αφορούν κυρίως τους πνεύμονες και δευτερευόντως το ήπαρ, τον εγκέφαλο ή τα οστά.

3.4 ΓΕΝΕΤΙΚΗ ΤΩΝ ΚΑΚΟΗΘΩΝ ΝΕΟΠΛΑΣΜΑΤΩΝ ΟΡΧΕΩΣ

Οικογενής προδιάθεση.

Οι οικογενείς όγκοι εκ γεννητικών κυττάρων του όρχεως των εφήβων και των ενηλίκων (TGCT), είναι υπεύθυνοι για το 1,5-2% όλων των όγκων εκ γεννητικών κυττάρων των ενηλίκων. Ο σχετικός κίνδυνος για TGCT είναι 3,8x για τους πατέρες, 8,3x για τους αδελφούς και 3,9x για τους υιούς – φορείς, πράγμα που φανερώνει ότι η γενετική προδιάθεση αποτελεί σημαντικό παράγοντα προδιάθεσης ανάπτυξης καρκίνου του όρχεως¹⁴⁹. Η πρόιμη ηλικία έναρξης της νόσου, η αμφοτερόπλευρη ύπαρξη εστιών, και η αυξημένη επιθετικότητα της νόσου συνηγορούν υπέρ της οικογενούς προδιάθεσης¹⁵⁰. Σε σχετικές έρευνες που διερεύνησαν τη συσχέτιση γενετικής προδιάθεσης – πιθανότητα ανάπτυξης καρκίνου του όρχεως ενηλίκων¹⁵¹, το σχετικό ποσοστό θετικής συσχέτισης προσδιορίστηκε στο 25%. Γενικά οι διαφορές που αφορούν στις χρωμοσωμικές μεταβολές μεταξύ των οικογενών/αμφοτερόπλευρων και των σποραδικών TGCT είναι αμελητέες¹⁵². Ωστόσο το TCLC (Testicular Cancer Linkage Consortium) έχει προσδιορίσει μια περιοχή η οποία ευθύνεται τόσο για το TGCT όσο και για την κρυπορχία στο Xq27. Γενικά η άποψη της γενετικής προδιάθεσης στην ανάπτυξη των καρκίνων του όρχεως είναι καθιερωμένη αλλά η ύπαρξη μονήρους μετάλλαξης υπεύθυνης για το σύνολο των κακοηθειών θα πρέπει μάλλον να αποκλειστεί. Ο ρόλος δε των περιβαλλοντικών παραγόντων είναι εξίσου σημαντικός.

Διευρυτικά άτομα

Άτομα με 46XY, 45X/46XY γοναδικές δυσγενεσίες, παρουσιάζουν εξαιρετικά αυξημένες πιθανότητες ανάπτυξης καρκίνου του όρχεως με έρευνες να τοποθετούν το ποσοστό αυτό 10-50%^{153 154}.

Όγκοι γεννητικών κυττάρων εφήβων και ενηλίκων – σεμινώματα και μη σεμινωματοειδείς όγκοι.

Χρωμοσωμική σύνθεση

Όλοι οι όγκοι του όρχεως εκ γεννητικών κυττάρων εφήβων και ενηλίκων (TGCT) της πρόδρομης αλλοίωσης συμπεριλαμβανομένης, (αταξινόμητη ενδοεπιθηλιακή νεοπλασία – IGCNU) είναι ανευπλοειδικοί^{155 156 157} τα κύτταρα στα σεμινώματα και την αταξινόμητη ενδοεπιθηλιακή νεοπλασία είναι υπερτριπλοειδικά ενώ στους μη – σεμινωματοειδείς όγκους, τα κύτταρα είναι υποτριπλοειδικά ανεξάρτητα από τον ιστολογικό τους υπότυπο. Αυτό ενδεχομένως σημαίνει ότι η ύπαρξη πολυπλοειδίας είναι το αρχικό γεγονός που οδηγεί σε τετραπλοειδία επί IGCNU και στη συνέχεια νέες χρωμοσωμικές απώλειες.

Με τη βοήθεια της μοριακής βιολογίας διαπιστώθηκε ότι τμήματα των χρωμοσωμάτων 4,5,11,13,18 και Y υποεκφράζονται ενώ αντιστοίχως τμήματα των χρωμοσωμάτων 7,8,12 και X υπερεκφράζονται. Τα σεμινώματα παρουσιάζουν σημαντικά αυξημένο αριθμό αντιτύπων των χρωμοσωμάτων 7,15,17,19 και 22¹⁵⁸.

Υπερέκφραση του 12p και υποψήφια γονίδια

Η μόνη σταθερή δομική χρωμοσωμική ανωμαλία που παρατηρείται στα διηθητικά TGCT είναι η επαύξηση (gain) των αλληλουχιών του βραχέως σκέλους του

χρωμοσώματος 12 (12p) κυρίως με τη μορφή του ισοχρωμοσώματος i(12p). Η μοριακή ανάλυση ανέδειξε ότι το i(12p) έχει καταγωγή από το γενετικό υλικό του ενός εκ των δύο γονέων¹⁵⁹ (ο πιθανός μηχανισμός είναι διπλασιασμός του βραχέως σκέλους με ταυτόχρονη απώλεια του μακρού σκέλους του 12 χρωμοσώματος χωρίς χιασματυπία των ομόλογων (12χ) χρωμοσωμάτων)¹⁶⁰! Ιδιαίτερα ενδιαφέρον είναι το γεγονός ότι οι σχετική μετάλλαξη i(12p) δεν αφορά μόνο τους σεμινωματώδεις και μη σεμινωματώδεις καρκίνους του όρχεως αλλά και εμπλέκεται και σε ορισμένους τύπους καρκίνου των ωοθηκών, του μεσοθωρακίου και της μέσης γραμμής του εγκεφάλου. Σχεδόν το 80% των TGCT παρουσιάζουν τη σχετική μετάλλαξη¹⁶¹ ενώ κάποιου είδους εξαλλαγή που αφορά στο 12p παρατηρείται και στην πλειοψηφία των υπόλοιπων περιπτώσεων^{162,163}. Οι παραπάνω παρατηρήσεις οδηγούν στο συμπέρασμα ότι η επαύξηση του 12p αποτελεί σημαντικό βήμα για την ανάπτυξη αυτού του καρκίνου ιδιαίτερα όσον αφορά στην απόκτηση διηθητικού δυναμικού¹⁶⁴.

Αρκετά είναι τα υποψήφια γονίδια που πιθανά συμμετέχουν στην επαύξηση του 12p. Αυτά περιλαμβάνουν το KRAS2 το οποίο είναι σπάνια μεταλλαγμένο και ορισμένες φορές υπερεκφράζεται στους TGCT^{155 165 166 167 168} καθώς και η κυκλίνη D2 (CCND2)^{169 170 171 168}. Η κυκλίνη D2 συμμετέχει στη μετάβαση από τη φάση G1 στη φάση S του κυτταρικού κύκλου. 8-10% των πρωτοπαθών TGCT ιδιαίτερα δε εκείνα που δεν εμφανίζουν i(12p) παρουσιάζουν αυξημένη ενίσχυση μιας συγκεκριμένης περιοχής του 12p¹⁷². Η μετάλλαξη αυτή αφορά κυρίως στα σεμινώματα¹⁷³ ενώ είναι αρκετά σπανιότερη στους μη – σεμινωματώδεις όγκους. Έτσι λοιπόν με τον ένα ή τον άλλο τρόπο [i(12p) ή ενίσχυση αντίστοιχα], τα υπερεκφραζόμενα γονίδια του 12p οδηγούν στην ανάπτυξη κακοήθους δυναμικού.

Τα σεμινώματα με τη σχετική γονιδιακή ενίσχυση έχουν μειωμένη ευαισθησία στην απόπτωση¹⁷³. Πιθανότατα ένα ή περισσότερα γονίδια επί του 12p βοηθούν το καρκινικό κύτταρο να αποφύγει την απόπτωση¹⁷⁴.

Γενετικές μεταλλάξεις σε μοριακό επίπεδο

Οι σεμινωματοειδείς και οι μη σεμινωματοειδείς όγκοι παρουσιάζουν διαφορά στη μεθυλίωση του γενετικού τους υλικού το οποίο παρουσιάζεται υπομεθυλιωμένο στους πρώτους και υπερμεθυλιωμένο στους δεύτερους^{175 176}. Το γεγονός αυτό πιθανότατα αντανάκλα τόσο την εμβρυολογική τους καταβολή όσο και την ικανότητα των μη σεμινωματοειδών όγκων στη μίμηση εμβρυϊκών και εξωεμβρυϊκών δομών. Προς επίρρωση των παραπάνω, υπάρχουν οι υποθέσεις της έκφρασης του OCT3/4 (POU5F1) και της απενεργοποίησης του X χρωμοσώματος.

Όσον αφορά στις έρευνες που εστιάζουν στην απώλεια ετεροζυγωτίας με σκοπό την ανακάλυψη ογκοκατασταλτικών γονιδίων, αυτές θα πρέπει να αντιμετωπίζονται με επιφυλακτικότητα¹⁷⁷ αφού τα καρκινικά κύτταρα του καρκίνου του όρχεως είναι ανευπλοειδικά επί το πλείστον και με εξαιρετικά αυξημένο αριθμό μεταλλάξεων σε βαθμό που η μελέτη αυτών να είναι αρκετά δύσκολη¹⁷⁸. Τα ολοδύναμα αρχέγονα εμβρυϊκά κύτταρα ως γνωστόν παρουσιάζουν αυξημένη συχνότητα και είδη μεταλλάξεων σε σχέση με τα σωματικά κύτταρα¹⁷⁹.

Γενετικές μεταλλάξεις και ανταπόκριση στη θεραπεία

Το γεγονός ότι στους TGCT ανευρίσκεται σε υψηλό ποσοστό φυσιολογική (wild type) πρωτεΐνη- παράγωγο του ογκοκατασταλτικού γονιδίου TP53 σε συνδυασμό με

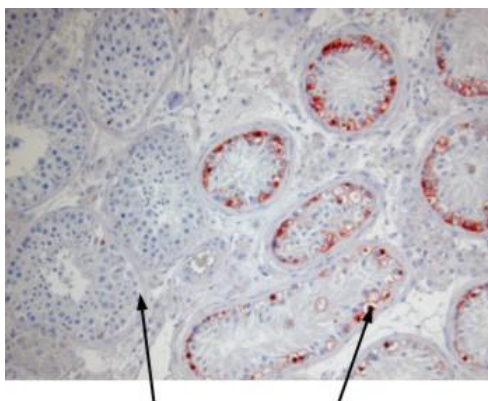
το γεγονός ότι οι μεταλλάξεις απενεργοποίησης της είναι σπάνιες έκανε τους επιστήμονες αρχικά να θεωρήσουν ότι η εκσεσημασμένη ευαισθησία στη χημειοθεραπεία οφείλεται στο συνδυασμό αυτό, αν και η θεωρία αυτή αποδεικνύεται υπεραπλουστευμένη¹⁸⁰. Τουναντίον η απενεργοποίηση της TP53 εξηγεί ένα μόνο μικρό μέρος των ανθεκτικών στη χημειοθεραπεία TGCT¹⁸¹. Η χημειοευαισθησία των νεοπλασμάτων αυτών πιθανότερο σχετίζεται με την εμβρυολογική τους καταβολή.

Η ανοχή στη χημειοθεραπεία τόσο στα σεμινώματα όσο και στους μη σεμινωματοδείς όγκους έχει συσχετισθεί με γονιδιακές ενισχύσεις στα 20q11.2-12,9q32-34,1q31-32,15q23-24,2p23-24, 7q21,9q32-34¹⁸². Η χαμηλή έκφραση του γονιδίου της μελαγχρωματικής ξηροδερμίας (XPA) κωδικοποιεί την ομώνυμη πρωτεΐνη η οποία λαμβάνει μέρος στην επιδιόρθωση του DNA που έχει υποστεί βλάβες. Η χαμηλή έκφραση του XPA σχετίζεται με την ευαισθησία των TGCT στη χημειοθεραπεία με cis-πλατίνη¹⁸³. Η υψηλή έκφραση πρωτεϊνών οι οποίες αντικαθιστούν τις βάσεις του DNA οι οποίες έχουν υποστεί βλάβη σχετίζεται με την ανοχή στη χημειοθεραπεία¹⁸⁴.

Τόσο η μικροδορυφορική αστάθεια όσο και οι διαταραχές στην οδό της MMR (mismatch repair – ανίχνευση και επιδιόρθωση βλαβών στις βάσεις του DNA) είναι ένα κοινό εύρημα στα ανθεκτικά στη χημειοθεραπεία με cis-platin σεμινώματα¹⁸⁵ κάτι όμως που δεν ισχύει για όλους τους όγκους εκ γεννητικών κυττάρων^{186,185,187,188}.

3.5 ΠΡΟΔΙΗΘΗΤΙΚΕΣ ΑΛΛΟΙΩΣΕΙΣ

ΕΝΔΟΣΩΛΗΝΑΡΙΑΚΗ ΝΕΟΠΛΑΣΙΑ ΓΕΝΝΗΤΙΚΩΝ ΚΥΤΤΑΡΩΝ ΟΡΧΕΩΣ (ΕΝΓΚΟ-IGCNU).



Ορισμός who : παρουσία γεννητικών κυττάρων με άφθονο κενοτοπιώδες κυτταρόπλασμα, μεγάλους ανώμαλους πυρήνες με προέχον πυρήνιο, εντός των ορχικών σωληναρίων.

Η επίπτωση της ΕΝΓΚΟ κυμαίνεται, έτσι είναι 2-4% σε άτομα με ιστορικό κρυπορχιάς^{189 190 191 192 193 194 195 196}, σε περιπτώσεις υπογονιμότητας η επίπτωση είναι 1% περίπου^{197 189 198 199}, σε ασθενείς με κάποιο διεμφυλικό σύνδρομο και ένα Υ χρωμόσωμα 6-25%^{200 201 202 203} στους όρχεις με κακόηθες νεόπλασμα η ΕΝΓΚΟ συνυπάρχει με αυτό σε ποσοστό 82,5% περίπου^{204 205} ενώ η ύπαρξη ΕΝΓΚΟ στον ένα όρχι αυξάνει 25-50 φορές τον κίνδυνο ανάπτυξης κακοήθους νεοπλασματος του όρχι στον ετερόπλευρο όρχι^{206 207 208}. Η ΕΝΓΚΟ απαντάται στο 42% των ασθενών με όγκους του οπίσθιου περιτοναίου^{209 210 211} αλλά είναι σπάνια σε ασθενείς με όγκους του μεσοθωρακίου²¹². Έρευνες στο γενικό πληθυσμό βασισμένες σε υλικό βιοψιών κατατάσσουν την επίπτωση της ΕΝΓΚΟ στα ίδια επίπεδα με την επίπτωση των όγκων εκ γεννητικών κυττάρων^{213 191}. Στα παιδιά γενικά η εκτίμηση της επίπτωσης είναι δυσκολότερη αφού τα μορφολογικά και ανοσοϊστοχημικά

χαρακτηριστικά των γεννητικών κυττάρων πριν την εφηβεία ομοιάζουν με αυτά την ΕΝΓΚΟ. Παρ' όλα αυτά τα άτομα με γοναδικές δυσγενεσίες^{214 202} και κρυπορχία²¹⁵ παρουσιάζουν υψηλότερο ποσοστό ΕΝΓΚΟ.

Το 50% των ΕΝΓΚΟ θα εξελιχθούν σε κακοήγη νεοπλάσματα εκ γεννητικών κυττάρων την επόμενη πενταετία και σχεδόν το 90% μέσα στην επόμενη επταετία¹⁹⁷
²¹⁶. Η μη εξέλιξη σε κακοήθεια αποτελεί σπάνιο γεγονός^{189 217 218 219}.

Ιστοπαθολογία ανοσοϊστοχημεία ΕΝΓΚΟ

Τα κακοήγη γενετικά κύτταρα είναι μεγαλύτερα από τα σπερματογόνια, με άφθονο διαυγές ή κενотоπιώδες κυτταρόπλασμα πλούσιο σε γλυκογόνο όπως περιοδικά καταδεικνύει η όξινη-Schiff (PAS) χρώση. Οι πυρήνες είναι μεγάλοι, ανώμαλοι, υπερχρωματικοί, με ένα ή περισσότερα εμφανή πυρήνια. Τα κύτταρα έχουν πασσαλοειδή διάταξη μεταξύ των κυττάρων του Sertoli. Οι πυρηνοκινήσεις δεν είναι σπάνιες. Η σπερματογένεση γενικά απουσιάζει αλλά αρκετές φορές φαίνεται παζετοειδής διασπορά στα σωληνάκια. Η εμπλοκή των σωληναρίων συνήθως είναι εστιακή δεν αποκλείεται όμως να είναι και διάχυτη. Τα κακοήγη κύτταρα μπορεί επίσης να απαντώνται τόσο στον ινώδη χιτώνα όσο και στους πόρους της επιδιδυμίδας. Κακοήγη κύτταρα στο διάμεσο ιστό ή τα λεμφαγγεία υποδηλώνουν μικρομεταστατική νόσο. Η λεμφοκυτταρική αντίδραση συνήθως αποκαλύπτει μικροδιηθητικές εστίες.

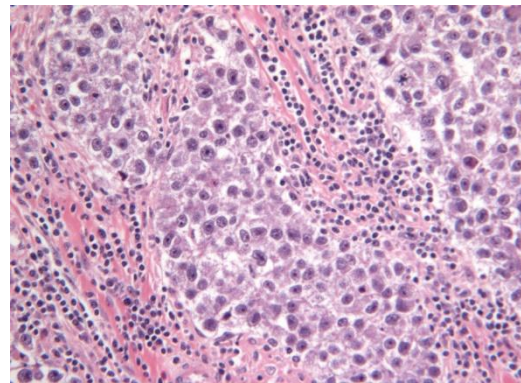
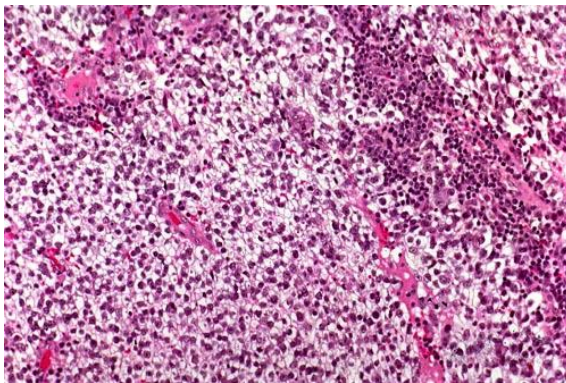
Η πλακουντιακή αλκαλική φωσφατάση (PLAP) ανιχνεύεται σε ποσοστό 83-99% των ΕΝΓΚΟ και για το λόγο αυτό η χρήση της είναι ευρύτατα διαδεδομένη^{220 221 222}
^{223 209 224 205 225}, άλλοι συχνά χρησιμοποιούμενοι δείκτες είναι το CD117 (c-kit)^{226 227}

^{228 229}, M2A^{230 231}, 43-9F^{204 232}, TRA-1-60^{233 234}. Η ετερογένεια στην έκφραση αυτών των δεικτών ωστόσο είναι μεγάλη. Στις περιπτώσεις δε που συνυπάρχουν τόσο το σεμινωματώδες όσο και οι μη σεμινωματώδες πρότυπο, η ετερογένεια στην έκφραση είναι ακόμη πιο μεγάλη.

Όσον αφορά στη γενετική, τα κύτταρα της ΕΝΓΚΟ είναι όμοια με τα κακοήγη των TGCT όσον αφορά στη πλοειδικότητα ^{235 236 198} όχι όμως όσον αφορά στο i(12p)^{237 162 164 238} το οποίο παραμένει αποκλειστικό ίδιον των διηθητικών όγκων. Η παρατήρηση αυτή οδηγεί στην υπόθεση ότι η ΕΝΓΚΟ αποτελεί προδιηθητική αλλοίωση η μετεξέλιξη της οποίας είναι οι TGCT.

3.6 ΟΓΚΟΙ ΕΝΟΣ ΙΣΤΟΛΟΓΙΚΟΥ ΤΥΠΟΥ

3.6.1.α ΣΕΜΙΝΩΜΑ



Ορισμός WHO: Όγκος εκ γεννητικών κυττάρων που περιλαμβάνει αρκετά ομοιόμορφα κύτταρα τα οποία έχουν διαυγή ή πυκνό γλυκογόνο, μεγάλο ομοιόμορφο πυρήνα, με ένα ή περισσότερα πυρήνια και σαφώς οριζόμενα κυτταρικά όρια.

Διασπορά

Τα σεμινώματα μεθίστανται λεμφογενώς κυρίως στους παραορτικούς λεμφαδένες στη συνέχεια στο μεσοθωράκιο και τους υπερκλείδιους λεμφαδένες. Οι αιματογενείς μεταστάσεις συμβαίνουν αργότερα κατά την εξέλιξη της νόσου.

Ιστοπαθολογικά και ανοσοϊστοχημικά ευρήματα

Ο όρχις που περιλαμβάνει το σεμίνωμα συνήθως είναι διογκωμένος ενώ οι φλέβες του ινώδους χιτώνα είναι διατεταμένες. Το σεμίνωμα μακροσκοπικά παρουσιάζεται ως γκρίζα, λευκωπή ή φαιά πολύλοβη μάζα με σαφές όριο η οποία μπορεί να περιλαμβάνει ακανόνιστες εστίες κιτρινωπής νέκρωσης. Η δημιουργία κύστεων και οι αιμορραγικές νεκρώσεις είναι σπάνιες. Η διασπορά στην επιδιδυμίδα και στον σπερματικό πόρο είναι σπάνια.

Τα σεμινώματα τυπικά αποτελούνται από ομοειδή κύτταρα τα οποία μπορεί να οργανώνονται σε σχήμα αποπλατυσμένο ή να διαιρούνται μέσω λεπτών ινωδών δοκίδων σε στήλες ή συστάδες (ιδιαίτερα στις περιπτώσεις λεμφοκυτταρικής διήθησης η οποία μπορεί κατά περίπτωση να είναι πυκνή). Τα πλασματοκύτταρα και τα ηωσινόφιλα μπορεί να βρίσκονται εντός του πεδίου. Αρκετά σπανιότερα είναι δυνατό να παρατηρηθούν ινώδεις ταινίες και κυστικοί χώροι οι οποίοι οφείλονται σε οίδημα εντός του όγκου. Η κοκκιωματώδης αντίδραση και η ίνωση είναι αρκετά συχνές και σε αρκετές περιπτώσεις τόσο εκτεταμένες που μπορεί να αποκρύπτουν τον ίδιο το όγκο. Τα σεμινώματα συνήθως καταστρέφουν τη φυσιολογική αρχιτεκτονική ενώ στα πρότυπα ανάπτυξής τους περιλαμβάνονται : μικροδιήθησεις (του διάμεσου ιστού συμπεριλαμβανόμενου) συχνά στα όρια ενός ευμεγέθους όγκου, διηθήσεις των

ορχικών σωληναρίων, παζετοειδής διασπορά κατά μήκος του ινώδους χιτώνα του όρχι.

Τα κύτταρα του σεμινώματος είναι κυκλικά ή πολυγωνικά με ευδιάκριτη μεμβράνη ενώ το κυτταρόπλασμα είναι συνήθως διαυγές, πράγμα που αντανακλά την υψηλή του περιεκτικότητα σε γλυκογόνο ή λιπίδια. Σπανιότερα το κυτταρόπλασμα χρωματίζεται έντονα. Οι πυρήνες εμφανίζουν προέχον πυρήνιο το οποίο μπορεί να έχει τη μορφή ράβδου. Ο αριθμός των πυρηνοκινήσιων ποικίλλει.

Η πλακουντιακή αλκαλική φωσφατάση (PLAP) ανιχνεύεται διάχυτα στο 85-100% των κλασσικών σεμινωμάτων με μεμβρανώδες ή διάστικτο περιπυρηνικό πρότυπο (dot – like)^{239 240} είναι δε πιο έντονη στις νεκρωτικές περιοχές²⁴¹. Το c-kit ανιχνεύεται με την ίδια συχνότητα και έχει παρόμοια κατανομή με την PLAP^{242 243}. Το VASA είναι έντονα θετικό²⁴⁴. Το μετατρεπτικό ένζυμο της αγγειοτενσίνης (CD143) έχει ανάλογη κατανομή με την PLAP και το CD117²⁴³ αλλά δεν πολυχρησιμοποιείται για διαγνωστικούς σκοπούς. Οι πανκυττοκερατίνες (cam 5.2, AE1/3) και το CD30 απαντώνται λιγότερο συχνά και συνήθως έχουν εστιακή κατανομή^{243 240}.

Όσον αφορά στη διαφορική διαγνωστική:

- Σεμίνωμα vs εμβρυϊκό καρκίνωμα: ο συνδυασμός αρνητικού CD 117, και θετικού CD30^{242 239}, η εκτεταμένη ανίχνευση πανκυττοκερατινών μεμβράνης CK8, CK18, CK19²³⁹ συνηγορούν υπέρ του εμβρυϊκού καρκινώματος.
- Κλασσικό σεμίνωμα vs σπερματοκυτταρικό σεμίνωμα η διάχυτη ανίχνευση της PLAP είναι υπέρ του σπερματοκυτταρικού σεμινώματος.

3.6.1.β ΑΛΛΟΙ ΤΥΠΟΙ ΣΕΜΙΝΩΜΑΤΩΝ

Ηθμοειδής, ψευδοαδενωματώδης και σωληνόμορφος τύπος σεμινώματος. Τα κύτταρα του σεμινώματος μπορεί να διατάσσονται φωλεές ψευδοαδενωματώδους, κυψελιδικού ή ηθμοειδούς προτύπου με σπάνια λεμφοκύτταρα²⁴⁵. Το σωληνώδες πρότυπο συχνά μπορεί να συγχέεται με όγκο κυττάρων του Sertoli²⁴⁶. Οι θετικές χρώσεις PLAP και Ckit και η αρνητική χρώση για ινχιμίνη, α-εμβρυϊκή πρωτεΐνη και CD30 επιβεβαιώνουν τη διάγνωση του απλού σεμινώματος.

Το σεμίνωμα με υψηλό αριθμό μιτώσεων, μεγαλύτερο από την συνήθη βαθμό κυτταρικού πλειομορφισμού, ελάχιστο αριθμό στρωματικής λεμφοκυτταρικής διείσδυσης καλείται *άτυπο σεμίνωμα, αναπλαστικό σεμίνωμα ή σεμίνωμα με υψηλό μιτωτικό ρυθμό*²⁴⁷. Η κλινική εξέλιξη του αναπλαστικού σεμινώματος είναι συνήθως ίδια με την κλινική εξέλιξη του κλασσικού σεμινώματος γι' αυτό αρκετές φορές δεν κατηγοριοποιείται ξεχωριστά. Υπάρχουν έρευνες ωστόσο που δίνουν στους τύπους σεμινώματος «υψηλού μιτωτικού δυναμικού», με ανευπλοειδίες, υψηλό κλάσμα κυττάρων στη φάση S και αυξημένο όγκο πυρήνα υψηλότερο ποσοστό μεταστάσεων^{248 249} και χαμηλότερα ποσοστά επιβίωσης^{250 251} ενώ το στάδιό τους τείνει να είναι πιο προχωρημένο κατά τη διάγνωση^{252 243}.

Σεμίνωμα με συγκυτιοτροφοβλαστικά κύτταρα: γιγαντιαία κύτταρα του όγκου είναι δυνατό να παρατηρηθούν ανάμεσα στις μορφολογικές δομές των συγκυτιοτροφοβλαστικών κυττάρων (ΣΤΚ)²⁵³. Τα ΣΤΚ είναι συνήθως πολυπύρρηνα με άφθονο ελαφρώς ηωσινόφιλο κυτταρόπλασμα και μπορεί να εμφανίζουν κυτταροπλασματικά χάσματα ενώ μερικά μπορεί να έχουν αραιό κυτταρόπλασμα με συνονθυλεύματα πυρήνων που δίνουν την εικόνα μούρου (mulberry – like). Μπορεί

να τα περιβάλλουν εστιακές αιμορραγίες. Στα κύτταρα αυτά ανιχνεύονται τόσο χοριακή γοναδοτροφίνη όσο και άλλες πρωτεΐνες ή κυτταροκερατίνες που σχετίζονται με την κύηση²⁵⁴.

Σχεδόν στο 7% των περιπτώσεων κλασσικού σεμινώματος αναγνωρίζονται ΣΤΚ ωστόσο το ποσοστό των κυττάρων που είναι θετικά στην hCG είναι έως 25%²⁵⁵. Η παρουσία των κυττάρων που είναι θετικά στη hCG συνήθως σχετίζεται με αύξηση των επιπέδων της hCG του ορρού²⁵⁶. Υψηλότερα επίπεδα μπορεί να φανερώνουν προχωρημένη νόσο ίσως δε χοριοκαρκίνωμα^{249 257}. Τα σεμινώματα με ΣΤΚ ή υψηλές τιμές hCG πλάσματος, έχουν την ίδια πρόγνωση με το κλασσικό σεμίνωμα δεδομένου του ιδίου σταδίου της νόσου²⁵⁷. Άλλα γιγάντια κύτταρα που είναι δυνατό να απαντήσουμε στον όγκο είναι τα κύτταρα του Langhans τα οποία δε σχετίζονται τόσο με τη νόσο καθεαυτή όσο με τη φλεγμονώδη αντίδραση του οργανισμού.

Διαφορική διάγνωση

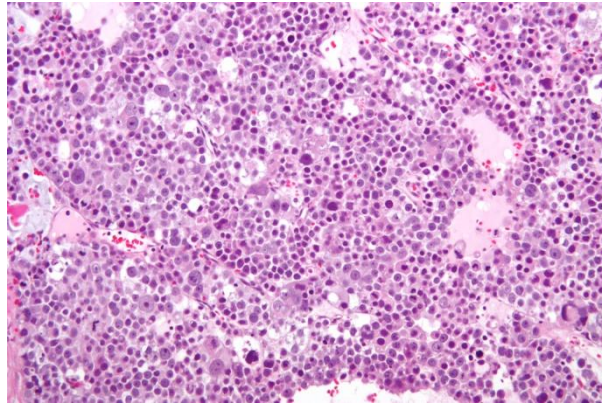
Η διαφορική διάγνωση μεταξύ σεμινώματος και εμβρυϊκού καρκινώματος είναι δυνατό να παρουσιάσει δυσκολίες. Κατά τη διάγνωση θα πρέπει να λαμβάνονται υπόψιν: τα σαφώς ομοιόμορφα κύτταρα του σεμινώματος σε σχέση με τα πλειόμορφα κύτταρα του εμβρυϊκού καρκινώματος. Η λεμφοκυτταρική και κοκκιοκυτταρική αντίδραση είναι συχνή στο σεμίνωμα (για το λόγο αυτό ορισμένες φορές το σεμίνωμα διαγιγνώσκεται λανθασμένα ως φλεγμονώδης βλάβη) αλλά σπάνια στο εμβρυϊκό καρκίνωμα. Οι PLAP και CD117 έχουν σαφώς πιο εκτεταμένη κατανομή στο σεμίνωμα σε σχέση με το εμβρυϊκό καρκίνωμα ενώ το CD30 και οι πανκυττοκερατίνες απαντώνται κυρίως στο εμβρυϊκό καρκίνωμα.

Από τη άλλη πλευρά αρκετοί σπάνιοι όγκοι διαγιγνώσκονται λανθασμένα ως κλασσικό σεμίνωμα. Μεταξύ αυτών περιλαμβάνονται: το σπερματοκυτταρικό σεμίνωμα, ο όγκος από κύτταρα του Leydig, ο όγκος από κύτταρα του Sertoli (στην περίπτωση που η διαμόρφωση των σωληναρίων ομοιάζει εκείνης του σωληνώδους τύπου του σεμινώματος), δευτεροπαθείς εντοπίσεις από άλλους πρωτοπαθείς όγκους. Σημαντική βοήθεια μπορεί να προσφέρει η απουσία ΕΝΓΚ ενώ η ανοσοϊστοχημεία είναι σημαντικό εργαλείο στα χέρια του παθολογοανατόμου για τον περιορισμό των σφαλμάτων.

ΠΡΟΓΝΩΣΤΙΚΟΙ ΔΕΙΚΤΕΣ

Το μέγεθος του σεμινώματος, οι νεκρώσεις και η προσβολή του ινώδους χιτώνα του όρχεως σχετίζονται όλοι με το στάδιο της νόσου κατά την αρχική διάγνωση^{243 258}. Σε ασθενείς με νόσο σταδίου I ορισμένα πρωτόκολλα παρακολούθησης θεωρούν το μέγεθος της πρωτοπαθούς εστίας και την προσβολή του ινώδους χιτώνα του όρχεως, ανεξάρτητους προγνωστικούς δείκτες υποτροπής^{223 259}. Η 4ετής επιβίωση χωρίς υποτροπή τη νόσου αναφέρεται 94%,82%,64% για όγκους μεγέθους 3, 3-6 και 6cm αντίστοιχα²¹⁶. Η διήθηση των λεμφαγγείων και των αιμοφόρων αγγείων πιθανό να σχετίζεται με την υποτροπή της νόσου χωρίς ωστόσο να τεκμηριώνεται στατιστική σημαντικότητα.

3.6.1.γ ΣΠΕΡΜΑΤΟΚΥΤΤΑΡΙΚΟ ΣΕΜΙΝΩΜΑ



Ορισμός WHO: όγκος αποτελούμενος από γεννητικά κύτταρα τα οποία ποικίλουν σε μέγεθος από λεμφοκυτταρικού τύπου κύτταρα έως γιγάντια κύτταρα διαμέτρου 100μ, με το μεγαλύτερο μέρος του όγκου να αποτελείται από κύτταρα μέσου μεγέθους.

Το σπερματοκυτταρικό σεμίνωμα αποτελεί έναν σπάνιο όγκο με φυλετική κατανομή ανάλογη του τυπικού σεμινώματος ο οποίος δεν φαίνεται να σχετίζεται με την κρυπορχία. Αποτελεί γενικά όγκο των μεγαλύτερων ηλικιών απαντάται όμως και σε άτομα στην τρίτη δεκαετία της ζωής. Η πρωτοπαθής εστία του σπερματοκυτταρικού καρκινώματος εντοπίζεται αποκλειστικά στον όρχι (σε αντίθεση με άλλους όγκου γεννητικών κυττάρων που είναι δυνατό να απαντηθούν σε μεσοθωράκιο, ωοθήκες κ.ά.).

Ιστοπαθολογικά και ανοσοϊστοχημικά στοιχεία

Τα κύτταρα του όγκου δεν παρουσιάζουν ιδιαίτερη συνοχή και υποστηρίζονται από ελάχιστο ή οίδηματώδες στρώμα. Το οίδημα μπορεί να προκαλεί την εμφάνιση ψευδοαδενωματώδους προτύπου. Ο όγκος μπορεί να διαμερισματοποιείται από ταινίες κολλαγόνου. Οι λεμφοκυτταρική διήθηση και η κοκκιωματώδης αντίδραση

του στρώματος αποτελούν σπάνιες εκφάνσεις του όγκου. Ο όγκος αποτελείται κυρίως από 3 διαφορετικούς κυτταρικούς τύπους^{223 260}. Ο κυρίαρχος κυτταρικός τύπος αποτελείται από στρογγυλά κύτταρα ποικίλου μεγέθους με ηωσινόφιλο κυτταρόπλασμα. Γλυκογόνο δεν ανιχνεύεται. Ο πυρήνας είναι στρογγυλός και η χρωματίνη έχει δαντελωτή μορφή (lacy) με πρότυπο ανάπτυξης ανάλογο αυτού που απαντάται στα σπερματοκύτταρα. Ο δεύτερος τύπος αφορά σε μικρά κύτταρα, έντονα κεχρωσμένο πυρήνα και ελάχιστο ηωσινόφιλο κυτταρόπλασμα. Ο τρίτος και τελευταίος τύπος αφορά σε μόνο- και σπανιότερα πολυπύρηνα γιγαντοκύτταρα με σφαιρικό, ωοειδή ή οδοντωτό πυρήνα και τυπική σπειραματοειδή (spirme – like) κατανομή της χρωματίνης . Σε ορισμένες περιπτώσεις τα κύτταρα είναι αρκετά μονότονα με προέχον πυρήνιο²⁶¹ . Οι μιτώσεις και οι πυρηνοκινησίες είναι συχνές. Τα λεμφοκύτταρα, τα αγγεία και ο ινώδης χιτώνας συχνά έχουν υποστεί διήθηση. Η ΕΝΓΚ η οποία απαντάται σε άλλους τύπους όγκων γεννητικών κυττάρων είναι απύσχα.

Από τις κυτταρικές μεμβράνες απουσιάζουν οι πτυχώσεις και οι οδοντώσεις ενώ συχνά παρατηρούμενες είναι και διακυτταρικές γέφυρες. Η κατανομή της χρωματίνης είναι είτε ομοιόμορφη, είτε κατά τόπους συμπυκνωμένη και το πυρήνιο έχει τη μορφή διχτιού .

Το γενετικό υλικό των κυττάρων του σπερματοκυτταρικού σεμινώματος είναι διαφορετικό από εκείνο των κυττάρων του σεμινώματος, με τα κύτταρα κυρίως να παρουσιάζονται ως διπλοειδικά ή υπερδιπλοειδικά^{262 263 158} ενώ τα απλοειδικά κύτταρα απουσιάζουν²⁶³. Τα κύτταρα του σπερματοκυτταρικού σεμινώματος εμφανίζουν χαρακτηριστικά κυττάρων που ευρίσκονται στη διαδικασία της μείωσης.

Σχεδόν όλα τα κύτταρα στα σπερματοκυτταρικά σεμινώματα, εμφανίζουν ανευπλοειδία του χρωμοσώματος 9. Δεν έχει ανιχνευθεί συγκεκριμένο γονίδιο που να σχετίζεται με την ανάπτυξη του σπερματοκυτταρικού σεμινώματος. Στο 5% των περιπτώσεων το νεόπλασμα είναι αμφοτερόπλευρο και μάλιστα τα κύτταρα φέρουν τις ίδιες γενετικές ανωμαλίες γεγονός που υποδηλώνει ότι η βλάβη επήλθε αρκετά νωρίς στη διαδικασία της εμβρυογένεσης²⁶⁴.

Πολλοί από τους δείκτες που χρησιμοποιούνται στη διάγνωση άλλων τύπων κακοήθων νεοπλασμάτων του όρχεως είναι αρνητικοί στο σπερματοκυτταρικό σεμίνωμα. Το VASA ανιχνεύεται διάχυτα²⁴⁴ ενώ η PLAP ανιχνεύεται σε απομονωμένες ή μικρές ομάδες καρκινικών κυττάρων^{205 262}. Η κυτταροκερατίνη 18 ανιχνεύεται στο διάστικτο (dot like) πρότυπο²⁶⁵. Ένα ειδικό καρκινικό αντιγόνο (NY-ESO-1) ανιχνεύθηκε μεν στο 50% των σπερματοκυτταρικών σεμινωμάτων αλλά δεν ανιχνεύθηκε σε κανένος άλλου τύπου όγκο εκ γεννητικών κυττάρων²⁶⁶. Οι AFP, hCG, CEA, actin, desmin, LCA, CD30, δεν ανιχνεύονται. Οι XP, SSX, SCP1 ενίοτε ανιχνεύονται²⁶⁴.

Διαφορική διάγνωση

Περιλαμβάνει κυρίως το τυπικό σεμίνωμα και το λέμφωμα.

Πρόγνωση

Γενικά καλή

3.6.1.δ ΣΠΕΡΜΑΤΟΚΥΤΤΑΡΙΚΟ ΣΕΜΙΝΩΜΑ ΜΕ ΣΑΡΚΩΜΑ

Ορισμός WHO: Σπερματοκυτταρικό σεμίνωμα το οποίο σχετίζεται με αδιαφοροποίητο ή ακόμα σπανιότερα με διαφοροποιημένο σάρκωμα

Πρόκειται για ένα εξαιρετικά σπάνιο νόσημα με σχεδόν 12 περιπτώσεις να έχουν περιγραφεί στην παγκόσμια βιβλιογραφία!

Μακροσκοπική εικόνα και ιστοπαθολογία

Γενικά πρόκειται για ευμεγέθη όγκο ο οποίος παρουσιάζει περιοχές αιμορραγίας και μυξοειδούς εκφύλισης. Ο σαρκωματικός τύπος του νεοπλάσματος μπορεί να λαμβάνει χαρακτήρες ραβδομυοσαρκώματος, λειομυοσαρκώματος, χονδοσαρκώματος ενίοτε δε πολλούς χαρακτήρες ταυτόχρονα^{267 268 269 268}.

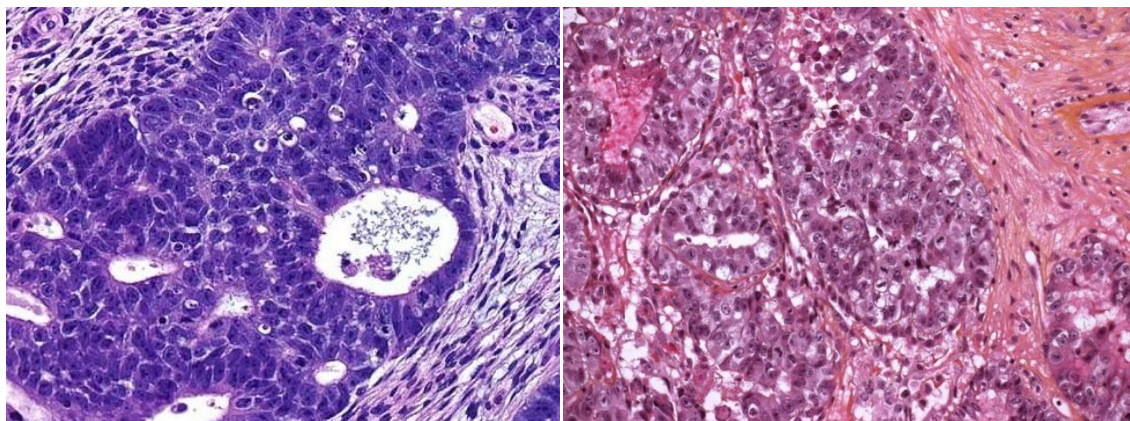
Διαφορική διάγνωση

Περιλαμβάνει τη σαρκωματώδη μετατροπή του όγκου εκ γεννητικών κυττάρων, το πρωτοπαθές σάρκωμα του όρχεως και το μεταστατικό σάρκωμα. Η απουσία τερατώματος και η παρουσία σπερματοκυτταρικού σεμινώματος, διευκολύνουν τη διάγνωση.

Πρόγνωση

Γενικά κακή

3.6.2 ΕΜΒΡΥΪΚΟ ΚΑΡΚΙΝΩΜΑ



Ορισμός WHO : όγκος ο οποίος αποτελείται από αδιαφοροποίητα κύτταρα επιθηλιακής μορφολογίας με άφθονο κυτταρόπλασμα η υφή του οποίου ποικίλει από διαυγής έως κοκκιώδης ενώ υπάρχει ποικιλία προτύπων ανάπτυξης.

Η παρουσία του εμβρυϊκού καρκινώματος ως αυτόνομου ιστολογικού τύπου είναι μάλλον σπάνια (2-10%). Η πλειοψηφία των εμβρυϊκών καρκινωμάτων εμφανίζεται ως στοιχείο κακοήθους όγκου εκ γεννητικών κυττάρων με περισσότερους του ενός ιστολογικούς τύπους .

Ιστοπαθολογία και ανοσοϊστοχημεία

Μακροσκοπικά το εμβρυϊκό καρκίνωμα προκαλεί μικρή έως μέτρια διόγκωση του όρχεως . Η τοπική διήθηση του ινώδους χιτώνα του όρχεως και της επιδιδυμίδας δεν είναι σπάνια. Ο όγκος είναι συνήθως μαλακός και πολύλοβος, γριζωπός, λευκός ή ροζ στο χρώμα, συχνά με εστιακές αιμορραγίες και νεκρώσεις. Η μακροσκοπική του διάκριση από τους γύρω ιστούς ενίοτε είναι δύσκολη. Η παρουσία ινωδών διαφραγματίων, σχισμών και κυστών δεν είναι σπάνια²⁷⁰.

Το πρότυπο ανάπτυξης ποικίλει από συμπαγές και συγκυτιακό έως θηλωματώδες με ή χωρίς ινοαγγειώδεις στρωματικούς άξονες οι οποίοι δημιουργούν σχισμοειδείς αδενωματώδεις δομές. Τα κύτταρα του όγκου είναι αδιαφοροποίητα και επιθηλιακής μορφολογίας. Είναι μεγάλα, πολυγωνικά ή ενίοτε έχουν τη μορφή στηλών με ευμεγέθη ανώμαλο πυρήνα. Υπάρχουν ένα ή περισσότερα πυρήνια ενώ οι πυρηνικές μεμβράνες είναι ευδιάκριτες. Συνήθως παρατηρείται άφθονο λεπτοκοκκιώδες κυτταρόπλασμα το εύρος χρώσης του οποίου κυμαίνεται από ηωσινόφιλο έως βασίφιλο. Ο κυτταρικός συνωστισμός είναι μεγάλος με συχνή αλληλεπικάλυψη τόσο των κυτταρικών ορίων όσο και των πυρήνων. Οι πυρηνοκινησίες είναι πολλές και συχνές. Ανάμεσα στα κύτταρα του όγκου, είναι δυνατό να παρατηρηθούν συγκυτιοτροφοβλαστικά κύτταρα. Τα κύτταρα στην περιφέρεια των καρκινικών σχηματισμών μπορεί να έχουν αποπτωτική ή εκφυλισμένη μορφή μιμούμενα την διφασική μορφή του χοριοκαρκινώματος. Η μορφή του στρώματος ποικίλει από αραιό εντός των συμπαγών σχηματισμών έως άφθονο στην περιφέρεια του όγκου δε είναι ινώδες, περισσότερο ή λιγότερο κυτταροβριθές, με ή χωρίς λεμφοκυτταρική διήθηση. Η παρουσία ηωσινοφίλων και κοκκιωματώδους αντίδρασης, είναι σπάνια. Στον παρακείμενο «φυσιολογικό» ορχικό ιστό είναι δυνατό να υπάρχουν εστίες εμβρυϊκού καρκινώματος ενίοτε με νεκρωτικά ή αποτιτανωμένα στοιχεία.

Παρότι το εμβρυϊκό καρκίνωμα εκφράζει μια πλειάδα δεικτών που φανερώνουν την εμβρυολογική του καταγωγή, δυστυχώς οι δείκτες αυτοί δεν μπορούν να αξιοποιηθούν καλά στην κλινική πράξη. Το CD30 και διάφορες κυτταροκερατίνες, είναι συχνά παρούσες σε αντίθεση με τα EMA (επιθηλιακό μεμβρανικό αντιγόνο),

CEA (καρκινοεμβρυϊκό αντιγόνο) και βιμεντίνη που σπανίζουν^{271 272}. Η PLAP είναι δυνατό να χρωματίσει εστιακά την κυτταρική μεμβράνη ή το κυτταρόπλασμα. Έως και 50% των εμβρυϊκών καρκινωμάτων, παρουσιάζουν θετική χρώση στο TP53²⁷³. Οι χρώσεις με AFP και HPL είναι σποραδικές ενώ οι HCG και SP1 χρωματίζουν μόνο τα συγκυτιοτροφοβλαστικά στοιχεία και όχι το ίδιο το εμβρυϊκό καρκίνωμα^{274 273 275 276 277}.

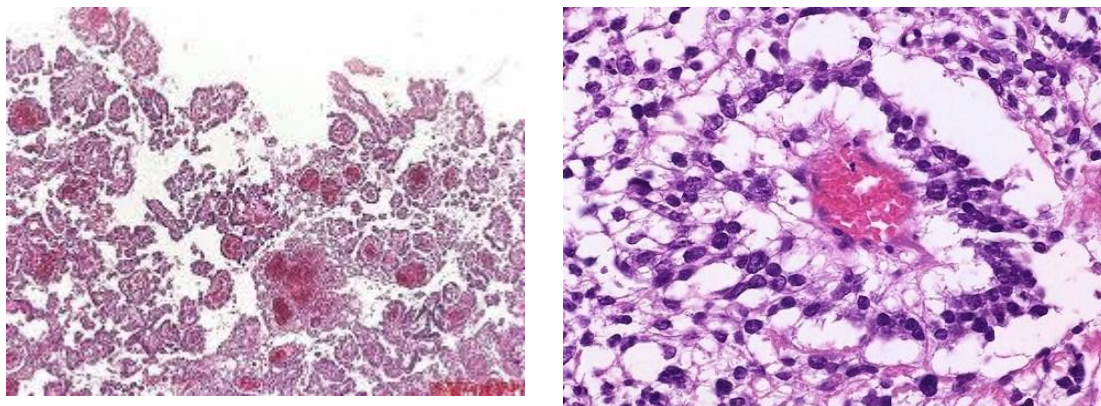
Διαφορική διάγνωση

Η διαφορική διάγνωση περιλαμβάνει το σεμίνωμα, το συμπαγή τύπο του όγκου του λεκιθικού ασκού, το χοριοκαρκίνωμα, το αναπλαστικό λέμφωμα από μεγάλα κύτταρα, το κακόηθες νεόπλασμα από κύτταρα του Sertoli και τέλος οι δευτεροπαθείς εντοπίσεις άλλων πρωτοπαθών.

Πρόγνωση

Ο πιο σημαντικός προγνωστικός παράγοντας, είναι η σταδιοποίηση της νόσου. Ο όγκος μεθίσταται λεμφογενώς αρχικά στους οπισθοπεριτοναϊκούς λεμφαδένες και στη συνέχεια στο μεσοθωράκιο. Γενικά οι ασθενείς με (μόνο) εμβρυϊκό καρκίνωμα και αγγειακή διήθηση εμφανίζουν πιο προχωρημένο στάδιο της νόσου κατά τη διάγνωση²⁷⁸.

3.6.3 ΟΓΚΟΣ ΛΕΚΙΘΙΚΟΥ ΑΣΚΟΥ



Ορισμός WHO : όγκος ο οποίος χαρακτηρίζεται από μια πλειάδα προτύπων ανάπτυξης που προσομοιάζουν στο λεκιθικό ασκό, την αλλαντοΐδα και το εμβρυϊκό μεσέγχυμα.

Ο όγκος λεκιθικού ασκού (ΟΛΚ yolk sack tumor –YST) απαντάται σε δύο ηλικιακές ομάδες: βρέφη και μικρά παιδιά από τη μία και ενήλικες μετά την εφηβεία από την άλλη. Στα παιδιά αποτελεί το πιο συχνά απαντούμενο νεόπλασμα των όρχεων²⁷⁹. Η μέση ηλικία εμφάνισης είναι 16-17 μηνών^{279 280}. Στους ενήλικες ο ΟΛΚ συνυπάρχει ως στοιχείο των όγκων εκ γεννητικών κυττάρων είναι δε παρών στο 40% των μη σεμινωματοδών όγκων εκ γεννητικών κυττάρων²⁸¹. Το 90% των περιπτώσεων εμφανίζει αυξημένη την AFP του ορού^{282 279}.

Ο όγκος μεθίσταται κυρίως αιματογενώς με το 40% των περιπτώσεων να παρουσιάζουν μόνο αιματογενείς μεταστάσεις²⁸³. Το 20-26% των περιπτώσεων τα κλινικά συμπτώματα που οδηγούν στη διάγνωση αφορούν συμπτώματα από τις πνευμονικές μεταστάσεις^{283 279}. Το 10-20% των παιδιών παρουσιάζουν μεταστάσεις κατά τη στιγμή της διάγνωσης^{279 284}.

Ιστοπαθολογία – ανοσοϊστοχημεία

Η παρουσία ενός ιστολογικού προτύπου είναι σπάνια, πολλά ιστολογικά πρότυπα συνήθως αναμειγνύονται μεταξύ τους^{281 285}. Η ιστοπαθολογική εικόνα είναι η ίδια ανεξάρτητα από την ηλικία εμφάνισης του νεοπλάσματος^{285 279 281}.

Τα πρότυπα ιστολογικής ανάπτυξης του ΟΛΚ είναι:

Μικροκυστικό ή δικτυωτό πρότυπο: το πλέον συχνά απαντούμενο πρότυπο ανάπτυξης. Αποτελείται από ένα κενοτοπιώδες δίκτυο κυττάρων το οποίο δίνει την εικόνα μελικυρήθρας. Τα καρκινικά κύτταρα είναι μικρά, συνήθως συμπιεσμένα από τα κενοτόπια με ελαφρά ηωσινόφιλο χαρακτήρα. Οι πυρήνες μπορεί να ποικίλουν σε μέγεθος αλλά γενικά είναι μικροί. Η μιτωτική δραστηριότητα είναι μάλλον έντονη. Συχνή είναι και η παρουσία σφαιριδίων υαλίνης^{286 287}.

Μακροκυστικό πρότυπο: αποτελείται από λεπτοτοιχωματικούς χώρους διαφόρων μεγεθών οι οποίοι είτε συνέχονται στενά είτε διαχωρίζονται από άλλα ιστολογικά πρότυπα.

Συμπαγές πρότυπο: αποτελείται από οζώδεις σχηματισμούς ή συνονθυλεύματα πολυγωνικών καρκινικών κυττάρων με διαυγές κυτταρόπλασμα προέχοντες πυρήνες και έντονη μιτωτική δραστηριότητα. Συχνά περιβάλλεται από μικροκυστικούς χώρους πράγμα που βοηθά στη διαφορική του διάγνωση από το τυπικό σεμίνωμα και το εμβρυϊκό καρκίνωμα. Σε ορισμένες περιπτώσεις παρατηρείται έντονος πλειομορφισμός με παρουσία γιγαντοκυττάρων.

Αδενοειδές – κυψελιδικό πρότυπο: αποτελεί μια ανάμειξη χώρων που μοιάζουν με αδένες ή κυψελίδες ασαφούς σχήματος μαζί με σωληνώδεις δομές που αποτελούνται από κύτταρα πεπλατυσμένης, κυβοειδούς ή πολυγωνικής μορφής. Σχηματίζεται έτσι ένα δίκτυο σπηλαίων και σωλήνων το οποίο ενίοτε αναμειγνύεται με μυξωματώδη ιστό.

Πρότυπο του κόλπου του ενδοδέρματος: αποτελείται από δομές που περιέχουν συνδετικό ιστό, λεπτοτοιχωματικά αγγεία, μια επιφανειακή σειρά κυβοειδών κυττάρων με διαυγές κυτταρόπλασμα και προέχοντα πυρήνα. Η μιτωτική δραστηριότητα είναι εμφανής. Τα σωματίδια αυτά τα οποία καλούνται σωματίδια Schiller-Duval αποτελούν παθογνωμονικό στοιχείο των όγκων του λεκιθικού ασκού²⁸⁸ χωρίς ωστόσο η απουσία τους να αποκλείει τη διάγνωση. Συνήθως βρίσκονται διεσπαρμένα εντός των στοιχείων του όγκου.

Θηλώδες πρότυπο: αφορά σε λεπτές θηλές που αποτελούνται από ένα μίσχο συνδετικού ιστού ο οποίος επενδύεται από κύτταρα με προέχοντες πυρήνες και ζωνρή μιτωτική δραστηριότητα. Οι μίσχοι του συνδετικού ιστού ποικίλουν από χαλαροί και οιδηματώδεις έως ινώδεις υαλοειδοποιημένοι. Μερικές φορές παρατηρούνται άμορφες ηωσινόφιλες θηλές που αποτελούνται από εναποθέσεις υαλίνης

Μυξωματώδες πρότυπο: αποτελείται από μυξωματώδη ιστό ο οποίος περιέχει αραιές ταινίες ή συλλογές μεμονωμένων κυττάρων με προέχοντα πυρήνα ή έντονη μιτωτική δραστηριότητα.

Πολυκυστικό λεκιθικό πρότυπο: αφορά σε σπάνιο πρότυπο που αποτελείται από κύστες διαφόρων σχημάτων και μεγεθών οι οποίες περιβάλλονται από συνδετικό ιστό άλλοτε άλλης μορφολογίας. Οι κύστες αφορίζονται από επίπεδα κύτταρα, μπορεί να εφάπτονται η μια της άλλης ή μπορεί να έχουν σχήμα κλεψύδρας²⁸⁸.

Ηπατοειδές πρότυπο: αρκετές φορές και ιδίως σε όγκους της μετεφηβικής ηλικίας είναι δυνατό να παρατηρηθούν ηπατόμορφα κύτταρα. Αν και συνήθως τα κύτταρα είναι λιγοστά και μικρά σε μέγεθος, ορισμένες φορές μπορεί να είναι πολυπληθή και ευμεγέθη^{289 290}. Συχνά παρατηρούνται και σφαιρίδια υαλίνης.

Εντερικό πρότυπο: αφορά σε μεμονωμένες συλλογές ελαφρά αδιαφοροποίητων αδένων^{286 289}. Μπορεί να ομοιάζουν στην αλλαντοΐδα, τους εντερικούς αδένες ή τους αδένες του ενδομητρίου. Μερικές φορές συγχέονται με ορισμένα αδενικά πρότυπα των τερατωμάτων αλλά η απουσία μυϊκού στοιχείου και η συσχέτιση με άλλα στοιχεία των όγκων λεκιθικού ασκού βοηθούν στη διάγνωση. Τα σφαιρίδια υαλίνης είναι συνήθως άφθονα.

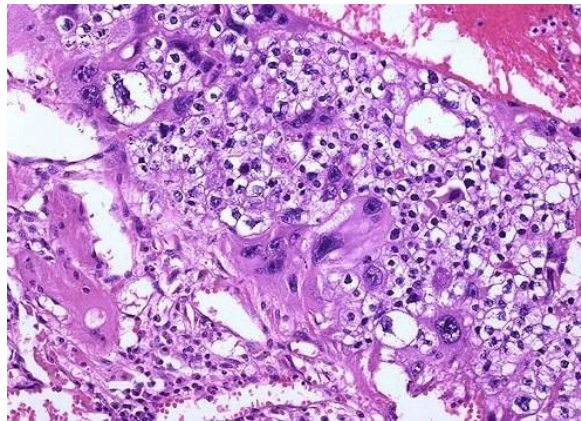
Παρότι η AFP βοηθάει πολύ στη διάγνωση η ένταση της χρώσης της ποικίλει και μερικές φορές μπορεί να είναι ασθενέστατη ενώ η αρνητική χρώση δεν αποκλείει τους όγκους του λεκιθικού ασκού. Οι όγκοι λεκιθικού ασκού παρουσιάζουν αυξημένη τάση για χρώσεις με κερατίνες χαμηλού μοριακού βάρους. Παρούσες είναι και ορισμένες από τις πρωτεΐνες που απαντώνται στο εμβρυϊκό ήπαρ όπως οι : αλβουμίνη, φερριτίνη α1-αντιθρυψίνη²⁸⁶.

Η απώλεια του βραχέως σκέλους στο χρωμόσωμα 1 (ιδιαίτερα στην p36 περιοχή), του μακρού σκέλους του χρωμοσώματος 6, η επαύξηση του μακρού

σκέλους των χρωμοσωμάτων 1, 20 καθώς και ο πλήρης διπλασιασμός του χρωμοσώματος 22 αποτελούν συχνά ευρήματα στους ΟΛΚ των νεογνών^{291 292 287}. Στους ενήλικες αντίστοιχα, οι ΟΛΚ παρουσιάζουν αυξημένη τάση να είναι ανευπλοειδικοί²³⁷. Συχνό εύρημα αποτελεί επίσης η απώλεια του μακρού σκέλους του 6^{ου} χρωμοσώματος πράγμα που μας οδηγεί στην υπόθεση της συσχέτισης του συμβάντος αυτού με τους ΟΛΚ.

3.6.4 ΤΡΟΦΟΒΛΑΣΤΙΚΟΙ ΟΓΚΟΙ

3.6.4.α ΧΟΡΙΟΚΑΡΚΙΝΩΜΑ



Ορισμός WHO: το χοριοκαρκίνωμα αποτελεί κακόηθες νεόπλασμα το οποίο αποτελείται από συγκυτιοτροφοβλαστικά κύτταρα, κυτταροτροφοβλαστικά κύτταρα, και διάμεσα τροφοβλαστικά κύτταρα.

Το χοριοκαρκίνωμα αποτελεί το 1% των όγκων από γεννητικά κύτταρα και αποτελεί συνοδό εύρημα στο 8% των περιπτώσεων όγκων εκ γεννητικών κυττάρων²⁹³. Η επίπτωση του νεοπλάσματος είτε ως αυτόνομου όγκου είτε ως στοιχείου κακοήθους νεοπλάσματος με περισσότερα του ενός στοιχεία είναι περίπου 0,8

περιπτώσεις στους 100.000 άνδρες για τις περιοχές με υψηλή επίπτωση του καρκίνου του όρχεως.

Οι ασθενείς με χοριοκαρκίνωμα βρίσκονται στο ηλικιακό εύρος των 25-30 ετών. Τα κύρια συμπτώματα που οδηγούν έναν ασθενή στον ιατρό συνήθως έχουν να κάνουν με τις αιματογενείς μεταστάσεις του νεοπλάσματος όπως: αιμόπτυση, δύσπνοια, διαταραχές του ΚΝΣ, μέλαινες, αιματέμεση, αναιμία κ.ά. Η αιμορραγία από πολλαπλά όργανα αποτελεί χαρακτηριστικό ενός συνδρόμου που αποκαλείται «σύνδρομο χοριοκαρκινώματος»²⁹⁴. Οι ασθενείς παρουσιάζουν εξαιρετικά υψηλά επίπεδα χοριακής γοναδοτροφίνης (hCG) με αποτέλεσμα 10% των ασθενών να παρουσιάζει γυναικομαστία ενώ ορισμένοι ασθενείς παρουσιάζουν υπερθυρεοειδισμό (λόγω της διασταυρούμενης δράσης της hCG με την TSH). Ακόμη και σε περιπτώσεις με ευρεία μεταστατική διασπορά, η κλινική εξέταση μπορεί να μην αναδείξει πρωτοπαθή εστία στους όρχεις.

Το χοριοκαρκίνωμα μεθίσταται τόσο λεμφογενώς όσο και αιματογενώς. Οι βιοψίες έχουν αναδείξει ποσοστό συμμετοχής 100% για τους πνεύμονες, 86% για το ήπαρ, και 56% για σπλήνα, εγκέφαλο και επινεφρίδια.

Το γεγονός ότι το χοριοκαρκίνωμα γίνεται συνήθως αντιληπτό σε πιο προχωρημένα στάδια σχετίζεται με τη χειρότερη πρόγνωσή του. Οι υψηλές τιμές hCG σχετίζονται με υψηλότερο καρκινικό φορτίο και προδικάζουν μια μάλλον χειρότερη πρόγνωση^{295 296 297}.

Ιστοπαθολογία και ανοσοϊστοχημεία

Μακροσκοπικά ο όγκος παρουσιάζεται συνήθως ως μια αιμορραγική εστία που περιβάλλεται από μια άλω ή απόχρωση της οποίας ποικίλλει από λευκή έως καφεοειδής. Σε ορισμένες περιπτώσεις υποστροφής το μόνο ευδιάκριτο σημείο μπορεί να είναι μια λευκόφαιη ουλή.

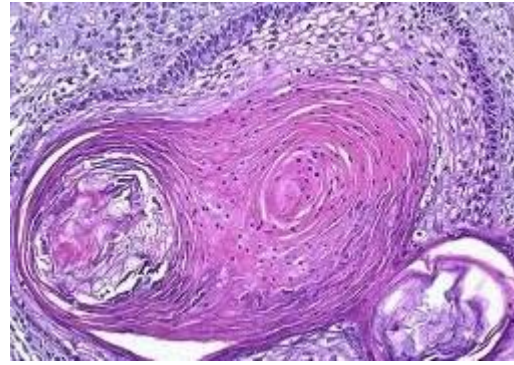
Το χοριοκαρίνωμα αποτελεί συνονθύλευμα συγκυτιοτροφοβλαστικών, κυτταροτροφοβλαστικών και διάμεσων τροφοβλαστικών κυττάρων το ιστολογικό πρότυπο ανάπτυξης των οποίων ποικίλλει αλλά συνήθως βρίσκεται σε ένα αιμορραγικό και νεκρωτικό περιβάλλον. Οι κυτταροτροφοβλάστες και οι συγκυτιοτροφοβλάστες συσχετίζονται άναρχα μεταξύ τους στην περιφέρεια ενός όγκου ο οποίος παρουσιάζει κεντρική εστία νέκρωσης και αιμορραγίας. Σπανιότερα οι συγκυτιοτροφοβλάστες περιβάλλουν μηνοειδώς φωλιές κυτταροτροβλαστών κατ' αναλογία της αρχιτεκτονικής των χοριακών λαχνών. Στο «μονοφασικό» πρότυπο, η παρουσία των συγκυτιοτροφοβλαστικών κυττάρων είναι ανύπαρκτη ενώ κυτταροτροφοβλαστικά και τα διάμεσα κυτταροτροφοβλαστικά κύτταρα υπερέχουν²⁶⁷². Τα συγκυτιοτροφοβλαστικά κύτταρα είναι συνήθως πολυπύρρηνα ενώ το κυτταρόπλασμά τους βάφεται έντονα (από ηωσινόφιλο έως αμφίφιλο). Οι πυρήνες είναι μάλλον ακαθόριστου σχήματος και υπερχρωματικοί. Τα κυτταροτροφοβλαστικά κύτταρα έχουν διαυγές ή ωχροό κυτταρόπλασμα και πυρήνα ανώμαλου σχήματος με ένα έως δύο προέχοντα πυρήνια. Τα διάμεσα τροφοβλαστικά κύτταρα έχουν ηωσινόφιλο έως διαυγές κυτταρόπλασμα και είναι μονοπύρρηνα, έχουν μεγαλύτερο μέγεθος από τις κυτταροτροφοβλάστες αλλά χωρίς τη βοήθεια της ανοσοϊστοχημείας η διάκρισή τους από αυτές είναι δύσκολη.

Οι συγκυτιοτροφοβλάστες βάφονται θετικά για την hCG, την α- υπομονάδα της ινχίμπίνης, και το επιθηλιακό μεμβρανικό αντιγόνο^{298 299 271}. Ορισμένα μεγάλα κύτταρα που μάλλον αντιπροσωπεύουν μεταβατικές μορφές μεταξύ μονοπύρηνων τροφοβλαστικών και συγκυτιοτροφοβλαστικών κυττάρων, βάφονται θετικά στην hCG. Τα διάμεσα τροφοβλαστικά κύτταρα βάφονται θετικά στο ανθρώπινο πλακουντιακό λακτογόνο^{274 300} και επί το πλείστον στις MEL-CAM και HLA-G³⁰¹. Όλοι οι κυτταρικοί τύποι εκφράζουν κυτταροκερατίνες ενώ η πλακουντιακή αλκαλική φωσφατάση είναι παρούσα στις μισές περιπτώσεις.

3.6.4.β ΟΓΚΟΙ ΤΡΟΦΟΒΛΑΣΤΙΚΩΝ ΚΥΤΤΑΡΩΝ ΠΛΗΝ ΤΟΥ ΧΟΡΙΟΚΑΡΚΙΝΩΜΑΤΟΣ

Έχουν περιγραφεί δύο περιπτώσεις τροφοβλαστικών όγκων των όρχεων οι οποίοι δεν ακολουθούν το τυπικό διφασικό μοντέλο του χοριοκαρκινώματος αλλά αποτελούνται ή από κυτταροτροφοβλαστικά ή από συγκυτιοτροφοβλαστικά κύτταρα³⁰². Ένα άλλο ιστολογικό πρότυπο το οποίο χαρακτηρίστηκε ως κυστικός τροφοβλαστικός όγκος περιγράφηκε σε 18 περιπτώσεις οπισθοπεριτοναϊκών μεταστάσεων ασθενών οι οποίοι είχαν λάβει χημειοθεραπεία³⁰³.

3.6.5 ΤΕΡΑΤΩΜΑ



Ορισμός WHO: ο όγκος αποτελείται από διαφορετικούς τύπους ιστού οι οποίοι αντιπροσωπεύουν τα τρία διαφορετικά βλαστικά δέρματα (εξώδερμα, μεσόδερμα, ενδόδερμα). Μπορεί να αποτελούνται αποκλειστικά από καλώς διαφοροποιημένους ιστούς, ή να περιέχουν ιστούς οι οποίοι μοιάζουν στους εμβρυϊκούς. Έχει προταθεί όλες αυτές οι μορφές να θεωρούνται ως μια ενιαία οντότητα βασισμένη στη γενετική. Τα τερατώματα καθώς και οι επιδερμοειδείς κύστεις στα παιδιά είναι καλοήθεις. Οι όγκοι οι οποίοι αποτελούνται αποκλειστικά από εξώδερμα, μεσόδερμα, ή ενδόδερμα, χαρακτηρίζονται ως μονοδερμικά τερατώματα. Ο σαφώς διαφοροποιημένος ιστός ο οποίος σχετίζεται με σεμίνωμα, εμβρυϊκό καρκίνωμα, όγκο λεκιθικού ασκού ή χοριοκαρκίνωμα, χαρακτηρίζεται ως «τερατωματώδες στοιχείο». Το τεράτωμα μπορεί να περιέχει συγκυτιοτροφολαστικά γιγαντοκύτταρα.

Η επίπτωση του τερατώματος είναι : για τους μεν ενήλικες με τη μορφή του απλού τερατώματος 2,7-7%³⁰⁴, ενώ ως στοιχείο όγκων γεννητικών κυττάρων 47-50%³⁰⁵. Στα παιδιά η επίπτωση είναι μεταξύ 24-36%^{283 306}. Συχνά συνυπάρχουν με συγγενείς ανωμαλίες του ουρογεννητικού συστήματος^{307 308}. Στις προεφηβικές ηλικίες, η ύπαρξη της ΕΝΓΚΟ δεν μπορεί να αποδειχθεί αφού οι δείκτες που

χρησιμοποιούνται δεν μπορούν να θεωρηθούν ειδικοί για τη διάγνωση της ΕΝΓΚΟ σε αυτή την ηλικία^{309 310 311}.

Στα παιδιά, το 65% των τερατωμάτων ανακαλύπτεται το πρώτο ή το δεύτερο έτος της ζωής. Τα συμπτώματα αφορούν στο τοπικό οίδημα (2-3% των τερατωμάτων αρχικά διαγιγνώσκονται λανθασμένα ως υδροκήλη) ή οφείλονται στις μεταστάσεις. Στους ενήλικες τα επίπεδα των AFP και hCG στον ορό του αίματος μπορεί να είναι αυξημένα. Τα τερατώματα σε γενικές γραμμές είναι ορμονικά ανενεργοί όγκοι και για το λόγο αυτό η πρόωμη ήβη δεν είναι κάτι που παρατηρείται σε αυτές τις περιπτώσεις. Η AFP του ορού συνήθως μας βοηθάει στη διαφορική διάγνωση των τερατωμάτων από τους όγκους του λεκιθικού ασκού^{312 310}. Αξίζει να σημειωθεί ότι υπερηχογραφικά η παρουσία οστικών ή χόνδρινων στοιχείων μπορεί να δώσει έντονη ακουστική σκιά ενώ οι επιδερμοειδείς κύστες παρουσιάζουν χαρακτηριστική ηχομορφολογία δίκην κρεμμυδιού ή στόχου^{313 314}. Ωστόσο δε θα πρέπει να μας διαφεύγει ότι σε γενικές γραμμές, η υπερηχογραφική μορφή των τερατωμάτων δεν διαφέρει από άλλα κακοήγη νεοπλάσματα.

Τα τερατώματα στην προεφηβική ηλικία δεν διαθέτουν μεταστατικό δυναμικό δεν συμβαίνει το ίδιο όμως και με τους ενήλικες.

Η πρόγνωση των τερατωμάτων στις δύο ηλικιακές ομάδες, διαφέρει ριζικά. Στην προεφηβική ηλικία το τεράτωμα έχει καλοήγη συμπεριφορά³¹⁰. Στη μετεφηβική ηλικιακή ομάδα, παρά την ενδεχόμενη καλοήγη εμφάνιση, το τεράτωμα παρουσιάζει μεταστάσεις στο 22-37% των περιπτώσεων. Οι μεταστάσεις είναι σύγχρονες (ανακαλύπτονται μαζί με την πρωτοπαθή εστία) ενώ στο 13% των περιπτώσεων οι

μεταστάσεις είναι μετάχρονες³⁰¹. Στην περίπτωση που υπάρχει ουλή (ένδειξη στοιχείου υποστροφής) η συχνότητα των μεταστάσεων είναι 66%. Σε μια αμερικάνικη σειρά δεδομένων, το 37% των ασθενών με τεράτωμα είχαν σύγχρονες μεταστάσεις³¹⁵. Οι δευτεροπαθείς εστίες του τερατώματος μπορεί να έχουν χαρακτηριστικά όμοια με της πρωτοπαθούς εστίας^{316 317 318} ή να είναι περισσότερο διαφοροποιημένα. Η κυτταρική σύνθεση των μεταστάσεων μπορεί να διαφέρει από εκείνη του όγκου που θεωρείται ως πρωτοπαθής³¹⁹.

Ιστοπαθολογία και ανοσοϊστοχημία

Μακροσκοπικά οι όγκοι αυτοί είναι πολύλοβοι και σκληροί. Οι καλώς διαφοροποιημένοι τύποι των τερατωμάτων αποτελούνται από κερατινοποιημένο ή μη κερατινοποιημένο πλακώδες επιθήλιο, νευρικό και αδενικό ιστό, ενώ μπορεί να διαθέτουν στοιχεία και των τριών δερμάτων (δέρμα, τρίχες, δόντια έντερο, ουρητήρες κ.α.) σπανίως είναι δυνατό να παρατηρηθεί και θυρεοειδικός ιστός³²⁰. Από τα στοιχεία του μεσοδέρματος πιο συχνά συναντάται ο μυϊκός ιστός³¹⁹.

Οι εμβρυϊκού τύπου ιστοί μπορεί να περιέχουν έξω-, μέσο-, ενδοδερμικά στοιχεία τα οποία μπορεί να έχουν οργανοειδή διαμόρφωση. Η διαφορική διάγνωση μεταξύ ιστών εμβρυϊκού τύπου και τερατώματος με στοιχεία κακοήθειας σωματικού τύπου μπορεί να είναι αρκετά δύσκολη. Ως μονοδερμικά τερατώματα έχουν περιγραφεί περιπτώσεις : θυρεοειδικού ιστού των όρχεων (Struma testis), απλού χονδρογενούς τερατώματος²⁶¹ και πιθανώς επιδερμοειδούς κύστεως. Το τεράτωμα μπορεί να διηθήσει τόσο τους παραορχικούς ιστούς όσο και τα ενδο- και περιορχικά αγγεία.

Ο ανοσοϊστοφαινότυπος του τερατώματος ποικίλλει ανάλογα με τον τύπο του ιστού που υπάρχει σε κάθε τεράτωμα. Παραγωγή AFP σημειώνεται σε περίπου 19-36% των τερατωμάτων στις περιοχές γαστρεντερικής και ηπατικής διαφοροποίησης^{275 276}. Άλλοι χρησιμοποιούμενοι δείκτες είναι οι: α1- αντιθρυψίνη, το CEA (καρκινοεμβρυϊκό αντιγόνο), και η φεριττίνη²⁷⁶. Η hCG απαντάται στα συγκυτιοτροφοβλαστικά κύτταρα, ενώ η PLAP σε αδενοειδείς δομές^{274 304 321}.

Τα νεογνικά τερατώματα των όρχεων είναι διπλοειδικά^{322 323}. Γενικά δεν υπάρχει απόδειξη συγκεκριμένων χρωμοσωμικών μεταβολών σε αυτούς τους όγκους^{291 292}. Η μια περίπτωση οικογενούς προδιάθεσης ανάπτυξης τερατώματος στην ιερή περιοχή σε νεαρή ηλικία, στην οποία υπάρχει διαμετάθεση μεταξύ των χρωμοσωμάτων 12 και 15, μένει να αποδειχθεί αν σχετίζεται και με την ανάπτυξη τερατώματος στους όρχεις³²⁴. Σε αντίθεση με τον διπλοειδικό χαρακτήρα των τερατωμάτων στα βρέφη, τα τερατώματα των ενηλίκων είναι υποτριπλοειδικά³²⁵. Ακόμα και τα καλώς διαφοροποιημένα στοιχεία του τερατώματος που απομένουν μετά τη χημειοθεραπεία για μη σεμινωματώδεις όγκους, είναι υποτριπλοειδικά³²⁶.

3.6.6 ΔΕΡΜΟΕΙΔΗΣ ΚΥΣΤΗ

Ορισμός WHO : πρόκειται για ώριμο τεράτωμα με την υπεροχή ενός ή δύο κύστεων οι οποίες επενδύονται από πλακώδες κερατινοποιημένο επιθήλιο με δερματικά εξαρτήματα, με ή χωρίς μικρές περιοχές στοιχείων τερατώματος. Οι επιδερμοειδείς κύστεις δεν διαθέτουν δερματικά εξαρτήματα.

Η δερμοειδής κύστη αποτελεί ένα καλοήγη αλλά σπάνιο όγκο των όρχεων με μόλις 20 περιπτώσεις να έχουν περιγραφεί^{327 328 329}. Είναι όγκος ανάλογος με τον καλοήγη όγκο των ωοθηκών³²⁷.

Μακροσκοπικά υπάρχει συνήθως μια κύστη η οποία έχει τρίχες και κερατινοποιημένο ρυπαρό περιεχόμενο. Μικροσκοπικά η κύστη επενδύεται με το κερατινοποιημένο επιθήλιο που συνήθως απαντάται στο δέρμα. Η επένδυση ενίοτε μπορεί να περιέχει πλήρως διαφοροποιημένα στοιχεία και των τριών δερμάτων. Τα σπερματικά σωληνάρια παράγουν σπερματοζώαρια κανονικά ενώ η ΕΝΓΚΟ είναι απύσα.

Η πρόγνωση των ασθενών αυτών είναι εξαιρετική.

3.6.7 ΜΟΝΟΔΕΡΜΙΚΑ ΤΕΡΑΤΩΜΑΤΑ

Ορισμός WHO: όγκος ο οποίος αποτελείται από ένα μόνο από τα τρία βλαστικά δέρματα (ενδόδερμα, μεσόδερμα, εξώδερμα). Π.χ πρωτόγονος νευροεξωδερμικός όγκος^{330 270 331}.

3.6.8 ΤΕΡΑΤΩΜΑ ΜΕ ΣΩΜΑΤΙΚΟΥ ΤΥΠΟΥ ΚΑΚΟΗΘΕΙΑ

Ορισμός WHO: αφορά σε τεράτωμα το οποίο περιέχει κακοήγη στοιχεία τα οποία τυπικά ανήκουν σε άλλα όργανα ή ιστούς π.χ σαρκώματα και καρκινώματα.

Οι κακοήγεις όγκοι που δεν οφείλονται στα γεννητικά κύτταρα, είναι δυνατό να παρατηρηθούν τόσο σε πρωτοπαθείς όσο και σε μεταστατικές εστίες όγκων από γεννητικά κύτταρα και μάλλον προκύπτουν από το τεράτωμα. Απαντώνται στο 3-6% των ασθενών με μεταστατικούς όγκους εκ γεννητικών κυττάρων³³².

Όταν οι όγκοι αυτοί περιορίζονται στον όρχι η πρόγνωσή τους είναι πολύ καλή^{333 334}. Το αντίθετο όμως συμβαίνει όταν οι όγκοι αυτοί εντοπίζονται σε μεταστατικές εστίες αφού η ανταπόκρισή τους στη χημειοθεραπεία είναι πολύ πτωχή^{333 335}.

Ιστοπαθολογία – ανοσοϊστοχημεία

Οι όγκοι αυτοί (που δεν έχουν καταγωγή δηλαδή από τα γεννητικά κύτταρα) χαρακτηρίζονται από ένα διηθητικό συμπαγές πρότυπο υψηλού δυναμικού πολλαπλασιασμού το είναι υπερβολικά αυξημένο σε σχέση με το γειτονικό όγκο εκ γεννητικών κυττάρων. Σημασία πρέπει να δοθεί στο γεγονός ότι η κυτταρική ατυπία η οποία επάγεται από τη χημειοθεραπεία, είναι δυνατό να έχει ανάλογη εικόνα και αυτή η παράμετρος πρέπει να ληφθεί υπόψιν κατά τη μελέτη του ιστού. Η πιο συχνός τύπος κακοήθειας ο οποίος παρατηρείται σε ασθενείς με όγκους όρχεως εκ γεννητικών κυττάρων, είναι το σάρκωμα^{334 336 337 338}. Σχεδόν τα μισά είναι αδιαφοροποίητα σαρκώματα και τα περισσότερα από τα υπόλοιπα εμφανίζουν διαφοροποίηση λείων ή γραμμωτών μυών. Στους όγκους εκ γεννητικών κυττάρων μπορεί να συμμετέχει οποιοσδήποτε τύπος σαρκώματος (π.χ χονδροσάκωμα, οστεοσάκωμα, κακόηθες ινώδες ιστιοκύττωμα, κ.ά.) . Οι πρωτόγονοι νευροεξωδερμικοί όγκοι (Primitive Neuroectodermal Tumors – PNETS) διαγιγνώσκονται με ολοένα και αυξανόμενη συχνότητα^{331 339 340}. Μπορεί να ομοιάζουν με νευροβλάστωμα, μυελοεπιθηλίωμα, περιφερικό νευροεπιθηλίωμα, επενδυμοβλάστωμα κ.ά.

Οι περισσότεροι όγκοι είναι θετικοί στις χρώσεις για κυτταροκερατίνες , συναπτοφυσίνη και Leu 7. Το 30% είναι θετικοί και στη χρώση της χρωμογρανίνης.

Μπορεί να είναι θετικοί στις χρώσεις με αντισώματα για την S-100 πρωτεΐνη, GFAP, και HBA71. Οι ανάλογοι του νεφροβλαστώματος όγκοι είναι σπάνιοι στις πρωτοπαθείς εστίες του όρχεως αλλά είναι πολύ συχνοί στις μεταστάσεις³⁴¹. Τα καρκινώματα (αδενοκαρκίνωμα, καρκίνωμα πλακώδους επιθηλίου, νευροενδοκρινή καρκινώματα) αν και κατά καιρούς μπορεί να αναφέρονται, μάλλον παραμένουν σπάνια^{342 333 337}. Οι όγκοι αυτοί είναι θετικοί στη χρώση με κυτταροκερατίνες, EMA και ορισμένες φορές CEA. Οι χρώσεις για PLAP, AFP, hCG, είναι αρνητικές.

Σε αρκετές περιπτώσεις, ο όγκος που δεν είναι από τα γεννητικά κύτταρα, παρουσιάζει τη γενετική ανωμαλία του ισοχρωμοσώματος 12 που έχει άμεση συσχέτιση με τους όγκους από τα γεννητικά κύτταρα ενώ σε άλλες οι γενετικές ανωμαλίες ομοιάζουν περισσότερο με εκείνες που παρατηρούνται στους σωματικούς όγκους.

3.7 ΟΓΚΟΙ ΜΕ ΠΕΡΙΣΣΟΤΕΡΟΥΣ ΤΟΥ ΕΝΟΣ ΙΣΤΟΛΟΓΙΚΟΥΣ ΤΥΠΟΥΣ (ΜΕΙΚΤΕΣ ΜΟΡΦΕΣ)

Ορισμός : όγκοι οι οποίοι αποτελούνται από έναν ή περισσότερους ιστολογικούς τύπους.

Η πρόγνωση των όγκων που υπερέχει το σεμινωματώδες στοιχείο έχουν καλύτερη πρόγνωση από αυτούς που περιέχουν λίγα ή ελάχιστα σεμινωματώδη στοιχεία.

Η αγγειακή – λεμφαγγειακή διήθηση στον πρωτοπαθή όγκο είναι κακός προγνωστικός δείκτης για την ύπαρξη μεταστάσεων και υποτροπής^{343 344 306}. Η ύπαρξη και η έκταση του εμβρυϊκού καρκινώματος (ως ποσοστό επί του συνολικού)

αποτελεί προγνωστικό παράγοντα νόσου σταδίου II^{343 344 345 346}. Στον αντίποδα, η ύπαρξη τερατώματος και όγκου λεκιθικού ασκού σχετίζεται σε πολύ χαμηλότερο βαθμό με την ύπαρξη δευτεροπαθών εντοπίσεων^{343 344 345 347}.

Ιστοπαθολογία – ανοσοϊστοχημεία

Όλοι οι τύποι των όγκων από γεννητικά κύτταρα είναι δυνατό να προκύψουν σε οποιονδήποτε συνδυασμό. Η διάγνωση θα πρέπει να περιλαμβάνει τα στοιχεία τα οποία είναι παρόντα καθώς επίσης και το ποσοστό του κάθε στοιχείου. Όπως έχει αναφερθεί ο μεικτός τύπος αποτελεί το συχνότερο τύπο εμφάνισης για τα κακοήγη νεοπλάσματα εκ γεννητικών κυττάρων. Το εμβρυϊκό καρκίνωμα και το τεράτωμα είναι παρόντα στο 47% των περιπτώσεων, και οι όγκοι του λεκιθικού ασκού είναι παρόντες στο 41%. Στο 40% των περιπτώσεων μεικτών όγκων, απαντώνται συγκυτιοτροφοβλαστικά κύτταρα³⁴⁸. Οι πιο συχνοί συνδυασμοί ήταν: τεράτωμα και εμβρυϊκό καρκίνωμα σε μια έρευνα και εμβρυϊκό καρκίνωμα, όγκος λεκιθικού ασκού, τεράτωμα, και συγκυτιοτροφοβλαστικά κύτταρα σε μια άλλη³⁴⁸. Το πολυεμβρύωμα, ένας σπάνιος όγκος εκ γεννητικών κυττάρων, αποτελείται από στοιχεία εμβρυϊκού καρκινώματος, όγκου λεκιθικού ασκού, συγκυτιοτροφοβλαστικών κυττάρων και τερατώματος, θεωρείται ωστόσο μια ενιαία ιστολογική οντότητα³⁴⁹.

Η ιστολογική ανάλυση των μεταστάσεων αντανakλά την ιστολογία του πρωτοπαθούς όγκου στο 88% των περιπτώσεων. Στις περιπτώσεις του τερατώματος, εμβρυϊκού καρκινώματος και όγκου του λεκιθικού ασκού το ποσοστό αυτό είναι 90%, 95% και 83% αντίστοιχα³⁰⁶.

Ιστολογικά αποτελέσματα μετά τη θεραπεία (treatment effect): η χημειοθεραπεία και η ακτινοθεραπεία μπορεί να προκαλέσουν τις ακόλουθες ιστολογικές αλλαγές:

- Η νέκρωση συχνά συσχετίζεται με νεκρωτικά κύτταρα “δίκην φαντάσματος” (ghost like) τα οποία περιβάλλει ξανθοκοκκιωματούδης αντίδραση.
- Η ίνωση μπορεί να αναδείξει κυτταρικό πλειομορφισμό.
- Το υπολειπόμενο τεράτωμα είναι συχνά κυστικό και μπορεί να έχει κυτταρικό πλειομορφισμό ή πραγματική κακοήγη εξαλλαγή με ή χωρίς επιλεκτική ανάπτυξη.
- Ο υπολειπόμενος όγκος μπορεί να πάψει να εκφράζει συγκεκριμένους δείκτες (π.χ AFP, hCG)³⁵⁰.

Όγκος εκ γεννητικών κυττάρων ο οποίος έχει υποστεί υποστροφή (burn out): σε ορισμένες περιπτώσεις όγκων εκ γεννητικών κυττάρων ιδιαίτερα δε στις περιπτώσεις του χοριοκαρκινώματος, οι όγκοι μπορεί να υποστούν νέκρωση και υποστροφή αφήνοντας μια ομοιόμορφη ουλή^{351 352 353 354}. Η ουλή αυτή σχετίζεται με σωμάτια θετικά στη χρώση αιματοξυλίνης – ηωσίνης τα οποία περιέχουν όχι μόνο στοιχεία ασβεστοποίησης αλλά και DNA³⁵². Η ουλή μπορεί να συσχετισθεί με την ύπαρξη κακοήθων κυττάρων ενδοσωληνιακά ή με υπολειπόμενο όγκο^{355 356 308}. Οι μεταστάσεις συνήθως διαφέρουν από τον υπολειπόμενο όγκο³⁵⁷.

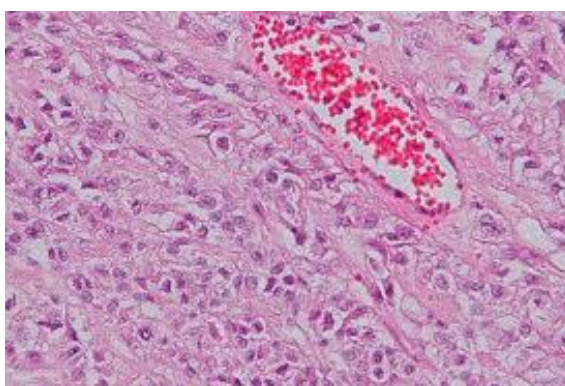
Οι περισσότεροι όγκοι είναι θετικοί στη χρώση με AFP στα σημεία των αδενικών στοιχείων του τερατώματος, των ηπατοειδών κυττάρων και του όγκου του λεκιθικού ασκού. Πιθανολογείται συσχέτιση μεταξύ των αυξημένων τιμών

πλάσματος της AFP και της ύπαρξης όγκου του λεκιθικού ασκού³⁰⁴. Τα συγκυτιοτροφοβλαστικά κύτταρα είτε κατά μονάς είτε στα πλαίσια του χοριοκαρκινώματος είναι θετικά στη χρώση με hCG και άλλες πλακουντιακές γλυκοπρωτεΐνες (ανθρώπινο πλακουντιακό λακτογόνο, πλακουντιακή αλκαλική φωσφατάση, ειδική της κύησης γλυκοπρωτεΐνη).

3.8 ΟΓΚΟΙ ΓΕΝΝΗΤΙΚΗΣ ΤΑΙΝΙΑΣ - ΣΤΡΩΜΑΤΟΣ

Στην κατηγορία αυτή ανήκουν κυρίως οι όγκοι από τα κύτταρα του Leydig και του Sertoli, οι όγκοι από κύτταρα του ωοφόρου δίσκου των ωοθηκών και οι όγκοι του ινώματος – θηκώματος. Αποτελούν το 4-6% των όγκων του όρχεως στους ενήλικες και το 30% των όγκων όρχεως των παιδιών. Το όνομα της κατηγορίας δεν προδίδει την εμβρυογενετική καταγωγή των όγκων αυτών. Το 10% των νεοπλασμάτων αυτών δίνει μεταστάσεις. Επί το πλείστον η ιστολογική μορφολογία των όγκων αυτών δεν προδικάζει τη συμπεριφορά τους.

3.8.1 ΟΓΚΟΣ ΑΠΟ ΚΥΤΤΑΡΑ ΤΟΥ LEYDIG



Ορισμός WHO: όγκος τα κύτταρα του οποίου συνοψίζουν την ανάπτυξη και την εξέλιξη των κυττάρων του Leydig.

Οι όγκοι αυτοί αποτελούν το 1-3% των όγκων του όρχεως^{358 308}. Στα παιδιά αποτελούν το 14% των όγκων του διάμεσου ιστού³⁵⁹. Σε αντίθεση με τους όγκους εκ γεννητικών κυττάρων καμία φυλή δεν παρουσιάζει ιδιαίτερη προδιάθεση στην ανάπτυξη των όγκων αυτών. Το 50% των ασθενών έχουν ιστορικό κρυπορχίας³⁵⁸ ενώ τα άτομα με σύνδρομο Klinefelter παρουσιάζουν σχετική προδιάθεση²⁷⁰.

Πρόκειται για όγκο ο οποίος παράγει ορμόνες όπως η τεστοστερόνη, η ανδροστενδιόνη, η DHEA³⁶⁰, οιστρογόνα και οιστραδιόλη. Έτσι λοιπόν τα κλινικά σημεία και συμπτώματα όπως η γυναικομαστία, η πτώση της libido, οι στυτική δυσλειτουργία, η πρόωμη ήβη στα παιδιά δεν είναι σπάνια. Η προγεστερόνη και τα 17-κετοστεροειδή του αίματος μπορεί να είναι αυξημένα^{361 362}.

Σχεδόν το 10% των όγκων Leydig χαρακτηρίζονται ως «κακοήθεις». Κριτήρια για το χαρακτηρισμό αυτό αποτελούν: το αυξημένο μέγεθος (συνήθως άνω των 5cm) η κυτταρική ατυπία, η αυξημένη μιτωτική δραστηριότητα, η νέκρωση και η διήθηση των αιμοφόρων αγγείων^{363 358}. Η πλειοψηφία των όγκων διαθέτουν όλα τα παραπάνω χαρακτηριστικά³⁶³.

Οι κακοήθεις όγκοι δεν ανταποκρίνονται σε ακτινοθεραπεία και χημειοθεραπεία. Έτσι λοιπόν επί αποτυχίας της χειρουργικής παρέμβασης η πρόγνωση είναι κακή και οι ασθενείς αναπτύσσουν μεταστάσεις και καταλήγουν.

Ιστοπαθολογία – ανοσοϊστοχημεία

Οι όγκοι συνήθως είναι περιγεγραμμένοι, περιβάλλονται από κάψα και το χρώμα τους ποικίλλει από κιτρινωπό έως καφεοειδές. Μπορεί να υπάρχουν στοιχεία

υαλοειδοποίησης και αποτιτανώσεις. Στο 10-15% των περιπτώσεων παρατηρείται διήθηση των γύρω ιστών³⁵⁸.

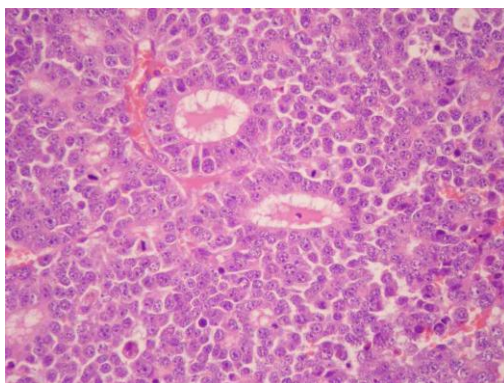
Βάσει ορισμού ο όγκος ανακεφαλαιώνει όλα τα στάδια της εξέλιξης των κυττάρων του Leydig. Στην πλέον συχνά απαντούμενη μορφή τους οι όγκοι αποτελούνται από πολυγωνικά κύτταρα μεσαίου ή μεγάλου μεγέθους με ευδιάκριτα όρια και άφθονο ηωσινόφιλο κυτταρόπλασμα. Ανάλογα με το περιεχόμενο του κυτταροπλάσματος σε λιπίδια, αυτό μπορεί να λαμβάνει αφρώδη ή κενотоπιώδη όψη. Στο 30-40% των περιπτώσεων παρατηρούνται οι χαρακτηριστικοί κρύσταλλοι του Reinke^{364 365} οι οποίοι συνήθως βρίσκονται στο κυτταρόπλασμα αλλά μπορεί να παρατηρηθούν και στον πυρήνα ή το διάμεσο χώρο. Έως και στο 15% των περιπτώσεων παρατηρούνται χρωστικές λιποφουσκίνης. Σπανιότερα τα κύτταρα μπορεί να είναι ατρακτοειδή και να διαθέτουν αραιό κυτταρόπλασμα. Το σχήμα του πυρήνα ποικίλλει, οι μιτώσεις είναι σπάνιες ενώ ενίοτε παρατηρείται κυτταρική ατυπία.

Το αγγειακό δίκτυο περί τον όγκο είναι αρκετά πλούσιο (όπως άλλωστε συμβαίνει με τους περισσότερους ενδοκρινείς όγκους). Το στρώμα συνήθως είναι αραιό και σε αρκετές περιπτώσεις οιδηματώδες. Περιστασιακό εύρημα αποτελεί και η ύπαρξη ψαμμωδών σωματίων³⁶⁶. Το πρότυπο ανάπτυξης είναι συνήθως διάχυτο και σπανιότερα μπορεί να λαμβάνει τη μορφή δοκίδων, νησιδίων κ.ά.

Η χρώση των όγκων αυτών είναι θετική για τις στεροειδείς ορμόνες, τις βιμεντίνη και ιχμπίνη^{367 368 369}, ορισμένες φορές την S-100. Η θετική χρώση για κυτταροκερατίνες δεν αποκλείει τη διάγνωση.

Οι καλοήθεις όγκοι είναι διπλοειδικοί (εξαιρετικά σπάνια ανευπλοειδικοί) με χαμηλό δυναμικό πολλαπλασιασμού σε αντίθεση με τους κακοήθεις οι οποίοι είναι κυρίως ανευπλοειδικοί και παρουσιάζουν υψηλό δυναμικό πολλαπλασιασμού^{363 370} .

3.8.2 ΟΓΚΟΣ ΤΩΝ ΚΥΤΤΑΡΩΝ ΤΟΥ SERTOLI



Ορισμός WHO: ο όγκος των κυττάρων του Sertoli είναι ένας όγκος όρχεως, της γεννητικής ταινίας, ο οποίος αποτελείται από κύτταρα που εκφράζουν χαρακτηριστικά των κυττάρων του Sertoli από το εμβρυϊκό και προεφηβικό στάδιο καθώς και από το στάδιο του ενήλικα.

Αποτελούν λιγότερο από το 1% των όγκων των όρχεων των ενηλίκων. Τυπικά απαντώνται σε μεσήλικες (μέση ηλικία διάγνωσης τα 45 έτη) και εξαιρετικά σπάνιοι σε ηλικίες κάτω των 20 ετών³⁷¹. Όταν απαντώνται σε παιδιά και βρέφη συνήθως είναι στα πλαίσια κάποιου συνδρόμου. Τα σύνδρομα με τα οποία κατά καιρούς έχουν συσχετισθεί είναι το σύνδρομο έλλειψης ευαισθησίας στα ανδρογόνα³⁷² και τα σύνδρομα Carney³⁷³ και Peutz-Jeghers³⁷¹ .

Οι όγκοι των κυττάρων του Sertoli δεν είναι ορμονοπαραγωγικοί όγκοι.

Υπερηχογραφικά οι όγκοι αυτοί μπορεί να είναι πολυεστιακοί με εστίες αποτιτανώσεων.

Υπάρχουν περίπου 50 περιπτώσεις στη διεθνή βιβλιογραφία όγκων κυττάρων του Sertoli που χαρακτηρίζονται ως «κακοήθεις».

Ιστοπαθολογία – ανοσοϊστοχημεία

Οι όγκοι ποικίλλουν σε μέγεθος (1-20cm) και σχήμα (σφαιρικό ή πολύλοβο σχήμα). Σε διατομή έχουν κίτρινη-καφέ ή λευκόγκριζη όψη. Οι εστίες αιμορραγιών είναι συχνές ενώ οι νεκρώσεις σπάνιες. Οι όγκοι είναι συνήθως ετερόπλευροι με εξαίρεση το σύνδρομο Peutz Jeghers οπότε μπορεί να είναι αμφοτερόπλευροι με αποτιτανώσεις³⁷⁴.

Τα κύτταρα του όγκου είναι συνήθως διαθέτουν στρογγυλό ή επιμήκη πυρήνα χωρίς εμφανές πυρήνιο. Οι πυρηνοκινήσιες σπανίζουν. Το κυτταρόπλασμα μπορεί να είναι ελαφρώς ηωσινόφιλο ή κενοτοπιώδες και διαφανές λόγω των λιπιδίων. Η εμφάνιση των κυττάρων έχει «καλοήγη χαρακτηριστικά». Οι πυρηνοκινήσιες αποτελούν την εξαίρεση και όταν παρατηρούνται πάνω των 5 ανά οπτικό πεδίο συνδέονται με κακοήγη συμπεριφορά. Τα κύτταρα τυπικά οργανώνονται σε σωληνοειδή διάταξη επικαθήμενα σε βασική μεμβράνη ενώ σπάνια οι σχηματισμοί λαμβάνουν πιο συμπαγή μορφή. Το στρώμα είναι συνήθως ινωτικό, υαλοειδοποιημένο με ήπια κυτταρική παρουσία και διατρέχεται από διατεταμένα αγγεία. Φλεγμονώδη κύτταρα δεν παρατηρούνται. Στο 10% των περιπτώσεων παρατηρούνται αποτιτανώσεις.

Τα κύτταρα του Sertoli είναι θετικά στη χρώση με βιμεντίνη (90%), κυτταροκερατίνες (80%), ινχιμπίνη (40%), S100 (30%) ³⁷¹ και αρνητικά στις AFP, PLAP, hCG.

Αναγνωρίζονται 2 πολύ σπάνιοι υπότυποι του όγκου των κυττάρων του Sertoli: ο σκληρυντικός όγκος των κυττάρων του Sertoli (SSCT-20 περιπτώσεις) και ο όγκος των κυττάρων του Sertoli από μεγάλα κύτταρα με ασβεστοποίηση (LCCST-50 περιπτώσεις). Αξιοσημείωτο στη δεύτερη περίπτωση είναι οι ορμονικές διαταραχές και τα συνοδά φαινόμενα της γυναικομαστίας και της πρόωξης ήβης.

3.8.3 ΟΓΚΟΙ ΤΟΥ ΩΟΦΟΡΟΥ ΔΙΣΚΟΥ

Οι όγκοι που εντοπίζονται στον όρχι έχουν παρόμοια χαρακτηριστικά με τους αντίστοιχους των ωοθηκών. Υπάρχουν δύο τύποι του ενήλικα και ο νεανικός. Όπως πολύ σωστά μπορεί να υποτεθεί οι όγκοι αυτοί είναι σπάνιοι.

Οι όγκοι του τύπου του ενήλικα είναι θετικό στις χρώσεις για βιμεντίνη, ακτίνη των λείων μυών, MIC2 (013 δείκτης για το σάρκωμα Ewing) και εστιακά κυτταροκερατίνες³⁷⁵ ενώ έχει αρκετά καλή πρόγνωση. Του νεανικού τύπου όγκοι από κύτταρα του ωοφόρου δίσκου είναι θετικοί στις χρώσεις για βιμεντίνη, κυτταροκερατίνες, S-100³⁷⁶, και εστιακά για τον αντι-Μυλλεριανό παράγοντα³⁷⁷ ενώ τα κύτταρα που ομοιάζουν με τα κύτταρα της θήκης του ωοθυλακίου (theca-like cells) είναι θετικά στις χρώσεις για βιμεντίνη, ακτίνη των λείων μυϊκών ινών και εστιακά δεσμίνη. Οι χρώσεις αυτές χρησιμοποιούνται στη διαφορική διάγνωση του όγκου αυτού από τον όγκο του λεκιθικού ασκού.

3.8.4 ΟΓΚΟΙ ΤΗΣ ΚΑΤΗΓΟΡΙΑΣ ΤΟΥ ΘΗΚΩΜΑΤΟΣ ΙΝΩΜΑΤΟΣ

Πρόκειται για καλοήθεις κατά βάση όγκους οι οποίοι βρίσκονται σε πλήρη αναλογία με τους αντίστοιχους όγκους των ωοθηκών. Έχουν στρωματική προέλευση, διαθέτουν διάφορου βαθμού κολλαγονοποίηση, είναι σαφέστατα περιγεγραμμένοι και δεν περιβάλλονται από κάψα. Η διαφορική διάγνωση περιλαμβάνει το λειομύωμα, το νευρίνωμα, ορισμένους στρωματικούς όγκους κ.ά.

3.8.5.α ΟΓΚΟΙ ΓΕΝΝΗΤΙΚΗΣ ΤΑΙΝΙΑΣ – ΣΤΡΩΜΑΤΟΣ: ΑΤΕΛΩΣ ΔΙΑΦΟΡΟΠΟΙΗΜΕΝΟΙ

Ορισμός: όγκοι οι οποίοι αποτελούνται κυρίως από αδιαφοροποίητο ιστό στον οποίο απεκκριτικοί σωληναριακοί σχηματισμοί, νησίδια κυττάρων του Leydig, ή άλλα στοιχεία όγκων της γεννητικής ταινίας ή/και γεννητικών κυττάρων περιπλέκονται μεταξύ τους. Στην κατηγορία αυτή εμπίπτουν όλοι οι όγκοι γεννητικής ταινίας – γεννητικών κυττάρων χωρίς σαφή κυτταρική διαφοροποίηση.

Η ανοσοϊστοχημική τους χρώση είναι θετική για τις βιμεντίνη, ακτίνη των λείων μυϊκών ινών και περιστασιακά δεσμίνη S-100 πρωτεΐνη και κυτταροκερατίνες ενώ είναι αρνητική για τις ινχιμπίνη και CD99. Το πρότυπο χρώσης αυτό βρίσκεται σε αναλογία με τους όγκους του ωοφόρου δίσκου. Παρά τα περιορισμένα βιβλιογραφικά δεδομένα, πρόκειται για όγκους μάλλον καλοήθους συμπεριφοράς³⁷⁸. Εξαίρεση αποτελούν οι μεγάλοι και ατελώς διαφοροποιημένοι όγκοι³⁷⁹.

3.8.5.β ΟΓΚΟΙ ΓΕΝΝΗΤΙΚΗΣ ΤΑΙΝΙΑΣ – ΓΕΝΝΗΤΙΚΩΝ ΚΥΤΤΑΡΩΝ ΜΕΙΚΤΕΣ ΜΟΡΦΕΣ

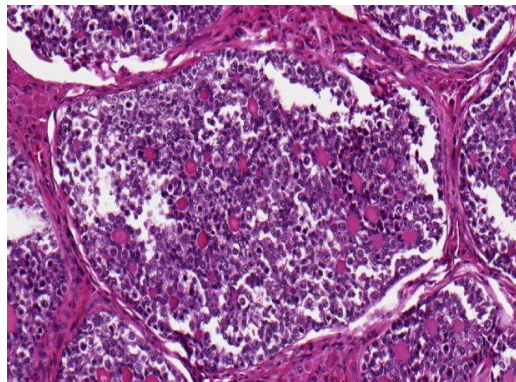
Ορισμός WHO: μπορεί να περιλαμβάνει κάθε δυνατό συνδυασμό κυττάρων π.χ Leydig, Sertoli και ωοφόρου δίσκου. Ομοίως ποικίλλουν οι ανοσοϊστοχημικές χρώσεις.

3.8.5.γ ΚΑΚΟΗΘΕΙΣ ΟΓΚΟΙ ΓΕΝΝΗΤΙΚΗΣ ΤΑΙΝΙΑΣ – ΓΕΝΝΗΤΙΚΩΝ ΚΥΤΤΑΡΩΝ

Το 18 – 20% των όγκων του στρώματος (των γονάδων- όρχεων) είναι κακοήθεις. Οι όγκοι αυτοί συνήθως είναι πολύ μεγάλοι σε μέγεθος, με ασαφή όρια, ενώ εμφανίζουν εστίες νέκρωσης και αιμορραγίας. Ιστολογικά εμφανίζουν κυτταρικό πλειομορφισμό, έντονες πυρηνοκινήσεις, άτυπες μορφές πυρήνων και αγγειακή διήθηση^{380 379 308}.

3.9 ΟΓΚΟΙ ΟΙ ΟΠΟΙΟΙ ΠΕΡΙΛΑΜΒΑΝΟΥΝ ΣΤΟΙΧΕΙΑ ΓΕΝΝΗΤΙΚΩΝ ΚΥΤΤΑΡΩΝ ΚΑΙ ΓΕΝΝΗΤΙΚΗΣ ΤΑΙΝΙΑΣ/ΣΤΡΩΜΑΤΟΣ

3.9.1 ΓΟΝΑΔΟΒΛΑΣΤΩΜΑ



Ορισμός: όγκος ο οποίος αποτελείται από δύο βασικούς κυτταρικούς τύπους: μεγάλα γεννητικά κύτταρα παρόμοια με αυτά του σεμινώματος και μικρά κύτταρα που μοιάζουν με ανώριμα κύτταρα Sertoli και του ωοφόρου δίσκου. Μπορεί να συνυπάρχουν στοιχεία που ομοιάζουν με κύτταρα Leydig ή ωχρινικά (lutein like).

Όγκοι αυτού του τύπου πιο συχνά απαντώνται σε γοναδικές δυσγενεσίες και ιδιαίτερα σε άτομα με καρύοτυπους: 45,X και γεννητικό υλικό τμήματος του Y χρωμοσώματος^{381 382}. Στις περιπτώσεις αυτές μάλιστα ο κίνδυνος ανάπτυξης

γοναδοβλαστώματος είναι περίπου 25%³⁸³. Σε μια έρευνα το 24% των ασθενών με σύνδρομο Turner 45, X0 διέθεταν γενετικό υλικό τμήματος του Y χρωμοσώματος³⁸³. Σπανιότερα το γοναδοβλάστωμα απαντάται σε φαινο- και γονοτυπικά άρρενες.

Ο όγκος μπορεί να αποτελείται από πολλές και μικρές εστίες ή να αφορά σε μονήρη εστία μεγάλης διαμέτρου (έως 8 cm). Κατά τη διατομή η χροιά είναι κίτρινη ή καφεοειδής.

Ιστοπαθολογία – ανοσοϊστοχημεία

Η βλάβη αποτελείται από συναθροίσεις κύτταρων του Sertoli τα οποία πολύ συχνά περιβάλλουν εστίες υαλίνης επικαθήμενα σε βασική μεμβράνη. Ενίοτε τα κύτταρα Sertoli περιβάλλουν εστίες γεννητικών κυττάρων. Σε μετεφηβικούς ασθενείς το στρώμα περιλαμβάνει μεγάλα πολυγωνικά κύτταρα τα οποία είναι δύσκολο να διακριθούν από κύτταρα Leydig. Η παρουσία εστιακών αποτιτανώσεων δεν είναι σπάνιο φαινόμενο. Το 50% των ασθενών με γοναδοβλάστωμα θα αναπτύξουν όγκους γεννητικών κυττάρων (κυρίως σεμινώματα) και το 8% άλλους τύπους όγκων εκ γεννητικών κυττάρων. Έως την ηλικία των 40 ετών το 25% των ασθενών με γοναδικές δυσγενεσίες και στοιχεία DNA του Y χρωμοσώματος θα αναπτύξουν γοναδοβλάστωμα και όγκους γεννητικών κυττάρων¹⁶²⁰. Πρόκειται για όγκο που απαντάται εξαιρετικά σπάνια σε φυσιολογικούς φαινο- και γονοτυπικά άρρενες.

Τα γεννητικά κύτταρα του γοναδοβλαστώματος είναι ανευπλοειδικά³⁸⁴. Στον FISH (fluorescent in situ hybridization), τα γοναδοβλαστώματα περιέχουν τμήμα του Y χρωμοσώματος. Το χρωμόσωμα αυτό (Y) περιλαμβάνει το υποψήφιο γονίδιο για το γοναδοβλάστωμα³⁸⁵. Ιδιαίτερο ενδιαφέρον παρουσιάζει το γεγονός ότι τα κύτταρα

των σεμινωμάτων και μη σεμινωμάτων που προέρχονται από γονάδες με δυσγενεσίες είναι συνήθως διπλοειδικά σε αντίθεση με τα αντίστοιχα που προέρχονται από μη δυσγενετικές γονάδες^{386 387}.

Τα γεννητικά κύτταρα του γοναδοβλαστώματος εκφράζουν την πρωτεΐνη VASA²⁴⁴ την ειδική πρωτεΐνη του όρχεως που κωδικοποιείται στο Υ χρωμόσωμα (TSPY)³⁸⁸ και υπερεκφράζουν την p53 πρωτεΐνη³⁸⁹. Η έκφραση των PLAP και c-kit τους προσδίδει στοιχεία σωληναριακών κακοήθων κυττάρων³⁸⁴. Τα κύτταρα του στρώματος εκφράζουν ινχιμπίνη και την πρωτεΐνη του όγκου του Wilms (WT-1)³⁸⁹.

3.9.2 ΑΤΑΞΙΝΟΜΗΤΟΙ ΟΓΚΟΙ ΕΚ ΓΕΝΝΗΤΙΚΩΝ ΚΥΤΤΑΡΩΝ – ΓΕΝΝΗΤΙΚΗΣ ΤΑΙΝΙΑΣ/ΣΤΡΩΜΑΤΟΣ

Πρόκειται για κατηγορία όγκων υπό αμφισβήτηση!

3.10 ΑΛΛΟΙ ΟΓΚΟΙ ΤΩΝ ΟΡΧΕΩΝ ΚΑΙ ΤΩΝ ΠΑΡΑΟΡΧΙΚΩΝ ΔΟΜΩΝ

Η κατηγορία αυτή περιλαμβάνει μια πλειάδα όγκων οι οποίοι μπορεί να απαντηθούν και στους όρχεις αλλά αφενός μεν η ύπαρξή τους είναι σπάνια αφετέρου δε εκφεύγει από το σκοπό εκπόνησης της διπλωματικής εργασίας αυτής.

Επιγραμματικά τέτοιοι όγκοι είναι: το καρκινοειδές των όρχεων 0,23% επί του συνόλου των όγκων όρχεως³⁹⁰, όγκοι όρχεων του επιθηλίου των ωοθηκών, όγκος Brenner (κατ' αναλογία με τις ωοθήκες με καλοήγη συμπεριφορά), νεφροβλάστωμα, παραγαγγλίωμα (οι δύο τελευταίοι αφορούν στα εξαρτήματα του όρχεως), αδένωμα και αδenoκαρκίνωμα του ορχικού δικτύου, αδenoματοειδής όγκος καλόηθες και κακόηθες μεσοθηλίωμα, αδenoματώδης υπερπλασία του μεσοθηλίου, (με προέλευση

από τον ινώδη χιτώνα του όρχεως), αδenoκαρκίνωμα της επιδιδυμίδας, θηλώδες κυσταδένωμα της επιδιδυμίδας (συσχέτιση με το VHL), μελανωτικός όγκος του εξωδέρματος, δεσμοπλαστικός όγκος των μικρών στρογγυλών κυττάρων, δευτεροπαθείς εντοπίσεις άλλων πρωτοπαθών εστιών κ.ά.

3.10.1 ΛΕΜΦΩΜΑ ΚΑΙ ΠΛΑΣΜΟΚΥΤΤΩΜΑ ΤΩΝ ΟΡΧΕΩΝ ΚΑΙ ΤΩΝ ΠΑΡΑΟΡΧΙΚΩΝ ΔΟΜΩΝ

Ορισμός: Τα πρωτοπαθή λεμφώματα και πλασματοκυττώματα των όρχεων και παραορχικών δομών δεν σχετίζονται ούτε με την ύπαρξη λεμφώματος σε άλλο σημείο του σώματος ούτε με λευχαιμία. Όταν οι δομές αυτές (όρχεις – εξαρτήματα) προσβάλλονται στα πλαίσια γενικευμένης νόσου, τότε μιλάμε για δευτεροπαθές λέμφωμα.

3.10.2 ΛΕΜΦΩΜΑ ΚΑΙ ΠΛΑΣΜΑΤΟΚΥΤΤΩΜΑ ΤΩΝ ΟΡΧΕΩΝ

Η πλειοψηφία των λεμφωμάτων του γεννητικού συστήματος του άρρενος εντοπίζεται στους όρχεις^{391 392 393}. Τα λεμφώματα του όρχεως αποτελούν το 2% του συνόλου των νεοπλασμάτων του όρχεως και το 5% των λεμφωμάτων με εξωλεμφαδενική εντόπιση. Στο ηλικιακό εύρος 60-80 ετών το λέμφωμα των όρχεων αποτελεί τον πιο συχνό όγκο όρχεων^{394 395}. Στα παιδιά τα πρωτοπαθή νεοπλάσματα των όρχεων είναι σπάνια και συνήθως εμφανίζονται πριν την εφηβεία^{396 397 398}. Σε ποσοστό 5% των συστηματικών λεμφωμάτων παιδών, προσβάλλονται και οι όρχεις³⁹⁹. Το 25-60% των πρωτοπαθών λεμφωμάτων όρχεων, επεκτείνονται στις παραορχικές δομές^{393 391 396 400}.

Στην κλινική του εμφάνιση ο όγκος αυτός είναι συνήθως ετερόπλευρος ή προκαλεί οίδημα της βουβονικής περιοχής. Τα Β-συμπτώματα (συστηματικές εκδηλώσεις όπως πυρετός, κνησμός κ.ά.) απουσιάζουν. Η ταυτόχρονη προσβολή και των δύο όρχεων, είναι πολύ συχνή στο λεμφοβλαστικό λέμφωμα αλλά σπάνια στους άλλους τύπους λεμφωμάτων³⁹¹. Κατά την υποτροπή των λεμφωμάτων, η αμφοτερόπλευρη προσβολή των όρχεων αποτελεί συχνό φαινόμενο^{392 393}.

Κατά την επιφάνεια διατομής, ο όγκος είναι συνήθως ασαφώς περιγεγραμμένος, σκούρος καφέ στο χρώμα και εμφανίζει είτε οζίδια με πολυεστιακά σημεία με νεκρώσεις και αιμορραγίες, είτε διάχυτη προσβολή του όρχεως και των παραορχικών δομών^{396 399 398 401}.

Ιστοπαθολογία – ανοσοϊστοχημεία

Στους ενήλικες και όσον αφορά στην εντόπιση στον όρχι, το διάχυτο λέμφωμα από μεγάλα Β-κύτταρα (DLCL) αποτελεί τον πλέον συχνό τύπο λεμφώματος^{392 393}. Τα κακοήθη Β-λεμφοκύτταρα διηθούν τα σπερματικά σωληνάρια προκαλώντας διακοπή της σπερματογένεσης, ίνωση του διάμεσου ιστού, υαλοειδοποίηση και καταστροφή των σπερματικών σωληναρίων^{391 402}. Το πρωτοπαθές πλασματοκύττωμα των όρχεων αποτελεί σπανιότερη οντότητα από το DLCL, σχηματίζει αδένια τα οποία αποτελούνται από συνοστιζόμενα άτυπα πλασματοκύτταρα, τα οποία σπάνια διηθούν τα σπερματοφόρα σωληνάρια⁴⁰³. Στα παιδιά η πλειοψηφία των λεμφωμάτων του όρχεως συνήθως αντιπροσωπεύουν δευτεροπαθείς εντοπίσεις λεμφωμάτων Burkitt, DLCL ή λεμφοβλαστικό λέμφωμα. Το πρωτοπαθές θυλακιώδες λέμφωμα του όρχεως στα παιδιά αποτελεί ξεχωριστή οντότητα βάσει μορφολογικών,

ανοσοϊστοχημικών και γενετικών χαρακτηριστικών ενώ η πρόγνωση του είναι πολύ καλή^{396 398}.

Τα λεμφώματα αυτά δεν παρουσιάζουν ούτε ανοσοϊστοχημικές ιδιαιτερότητες ούτε έχουν αναφερθεί γενετικές μεταλλάξεις που να σχετίζονται με την ανάπτυξη των λεμφωμάτων αυτών.

Στους ενήλικες η πρόγνωση του λεμφώματος των όρχεων είναι γενικά πτωχή. Συνυπολογίζοντας όλα τα στάδια και όλους τους ιστολογικούς υπότυπους λεμφωμάτων, η μέση επιβίωση είναι 32-53 μήνες^{393 392}. Η πενταετής και δεκαετής συνολική επιβίωση ήταν 37-48%, και 19-27% αντίστοιχα³⁹³. Τα πρωτοπαθή λεμφώματα του όρχεως και του σπερματικού τόνου έχουν τη χειρότερη πρόγνωση από όλα τα λεμφώματα με εξωλεμφαδενική εντόπιση³⁹³. Περισσότερο από 50% των περιπτώσεων λεμφωμάτων όρχεως θα παρουσιάσουν υποτροπή με το 70-90% να αφορά εξωλεμφαδενικές εντοπίσεις. Το 30% των περιπτώσεων αυτών αφορούν το κεντρικό νευρικό σύστημα ΚΝΣ ή τον ετερόπλευρο όρχι^{393 392}.

4. ΧΗΜΕΙΟΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΠΟΥ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΟΥΝΤΑΙ ΣΤΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΤΟΥ ΚΑΡΚΙΝΟΥ ΤΟΥ ΟΡΧΕΩΣ^{404 405 406}

4.1 ΜΠΛΕΟΜΥΚΙΝΗ

Η μπλεομυκίνη ανήκει στα αντιβιοτικά του τύπου της ανθρακυκλίνης και προέρχεται από το μύκητα *Streptomyces Verticillus*.

Μηχανισμός δράσης: η μπλεομυκίνη δρα προκαλώντας ρήξεις στη διπλή έλικα του DNA των καρκινικών κυττάρων μέσω επαγωγής του οξειδωτικού stress. Πιο συγκεκριμένα ένα σύμπλοκο μπλεομυκίνης- Fe^{++} οξειδώνεται προς μπλεομυκίνη- Fe^{+++} και τα ηλεκτρόνια που απελευθερώνονται αντιδρούν με το οξυγόνο απελευθερώνοντας ελεύθερες ρίζες οι οποίες προκαλούν ρήξεις στη δεσοξυριβόζη των θυμυδυλικών και άλλων νουκλεοτιδίων. Η μπλεομυκίνη συσσωρεύεται στα κύτταρα που ευρίσκονται στη G2 φάση του κυτταρικού κύκλου. Η μπλεομυκίνη διασπάται από ένα ένζυμο, την υδρολάση της μπλεομυκίνης, η οποία βρίσκεται σε πολλούς φυσιολογικούς ιστούς έχει όμως χαμηλή συγκέντρωση στους πνεύμονες και

δεν υπάρχει στο δέρμα γεγονός που εξηγεί την τοξικότητα του φαρμάκου σε αυτά τα όργανα.

Απορρόφηση – αποβολή: μετά από την ενδοφλέβια χορήγηση οι υψηλότερες συγκεντρώσεις του φαρμάκου απαντώνται στο δέρμα. Η αποβολή του φαρμάκου γίνεται μέσω του ουροποιητικού συστήματος με σπειραματική διήθηση. Ο χρόνος ημίσειας ζωής του φαρμάκου είναι οι τρεις ώρες. Η μπλεομυκίνη δεν διέρχεται τον αιματοεγκεφαλικό φραγμό.

Ανεπιθύμητες ενέργειες: ιδιαίτερο χαρακτηριστικό της μπλεομυκίνης αποτελεί το γεγονός ότι δεν προκαλεί μυελοτοξικότητα. Η σοβαρότερη ανεπιθύμητη ενέργεια είναι η προσβολή του πνεύμονα η οποία εκδηλώνεται με συμπτωματολογία λοίμωξης του κατώτερου αναπνευστικού αλλά μπορεί να φτάσει μέχρι τη θανατηφόρο ίνωση. Οι πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες αφορούν στο δέρμα όπου μπορεί να παρατηρηθούν υπερκεράτωση, ερυθρότητα, χρώση του δέρματος, αλωπεκία και σπανιότερα φαινόμενο Reynaud. Σε περίπου 1% των ασθενών είναι δυνατό να παρατηρηθεί υπόταση, υπερθερμία και καρδιοαναπνευστικό collapse.

Ανθεκτικότητα: σχετίζεται με την αυξημένη δράση της υδρολάσης, αδρανοποίηση του φαρμάκου από τις θειόλες, επισκευή των θραυσμάτων των αλυσίδων, κ.ά.

4.2 ΕΤΟΠΟΣΙΑΗ

Η ετοποσίδη ανήκει στην οικογένεια των επιποδοφυλοτοξινών οι οποίες είναι παράγωγα της ποδοφυλοτοξίνης (μιας τοξίνης που παράγεται από το μύκητα *Podophyllum Peltatum*).

Μηχανισμός δράσης: Η ετοποσίδη σχηματίζει ένα τριπλό σύμπλοκο με το σύμπλοκο DNA-τοποϊσομεράσης II εμποδίζοντας την αποδέσμευση της τοποϊσομεράσης από το DNA. Αυτό έχει σαν αποτέλεσμα τη συσσώρευση θραυσμάτων DNA και τον κυτταρικό θάνατο. Τα κύτταρα που βρίσκονται στις φάσεις G2 και S του κυτταρικού κύκλου είναι πιο ευαίσθητα στη δράση της ετοποσίδης.

Απορρόφηση-αποβολή: μετά την ενδοφλέβια χορήγηση του φαρμάκου παρατηρείται άμεσα η μέγιστη συγκέντρωσή του στο πλάσμα. Σχεδόν το 40% του φαρμάκου αποβάλλεται άθικτο από το ουροποιητικό. Ο χρόνος ημίσειας ζωής του φαρμάκου είναι οι 6-8 ώρες. Η ετοποσίδη συνδέεται σε μεγάλη έκταση με τις πρωτεΐνες του πλάσματος και δεν διέρχεται τον αιματοεγκεφαλικό φραγμό.

Ανεπιθύμητες ενέργειες: η ναυτία, ο έμετος, η διάρροια και η στοματίτιδα αποτελούν επιπλοκή για το 15% των θεραπευόμενων. Η ετοποσίδη παρουσιάζει δοσοεξαρτώμενη μυελοτοξικότητα. Η λευκοπενία παρουσιάζει τον ελάχιστο αριθμό λευκών αιμοσφαιρίων στις 10 – 14 ημέρες και η ανάκαμψη ξεκινά από τις 3 εβδομάδες. Η θρομβοπενία αποτελεί σπανιότερη παρενέργεια. Η ηπατοτοξικότητα σχετίζεται κυρίως με τις υψηλότερες δόσεις χορήγησης του φαρμάκου.

Ανθεκτικότητα: σχετίζεται με τον πολλαπλασιασμό του γονιδίου *mdr-I* και το παράγωγο αυτού P – γλυκοπρωτεΐνη, τη μετάλλαξη ή την ελαττωμένη έκφραση της τοποϊσομεράσης II, μετάλλαξη του ογκοκατασταλτικού p53.

4.3 ΣΙΣΠΛΑΤΙΝΗ ΚΑΙ ΚΑΡΜΠΟΠΛΑΤΙΝΗ

Η σισπλατίνη και η καρμποπλατίνη ανήκουν στην κατηγορία των αλκυλιωτικών παραγόντων.

Μηχανισμός δράσης: τόσο η σις- όσο και η καρμποπλατίνη μεταφέρονται ενεργητικά (μέσω αντλίας Cu^{++}) στο εσωτερικό του κυττάρου όπου με τη βοήθεια του ύδατος μετατρέπονται σε έντονα θετικά φορτισμένο ιόν το οποίο προκαλεί βλάβες στο DNA και τις ενδοκυττάρειες πρωτεΐνες που περιέχουν –SH σχηματίζοντας γέφυρες. Η δραστηριότητα του φαρμάκου εξαρτάται από τη χαμηλή συγκέντρωση των ιόντων χλωρίου τόσο ενδοκυττάρια όσο και στα ούρα για το λόγο αυτό συνιστάται η διούρηση των ιόντων του χλωρίου.

4.3.α ΣΙΣΠΛΑΤΙΝΗ

Απορρόφηση – αποβολή: η σισπλατίνη χορηγείται αποκλειστικά ενδοφλέβια. Περισσότερο από το 90% της σισπλατίνης βρίσκεται δεσμευμένο στις πρωτεΐνες του πλάσματος. Ο χρόνος ημίσειας ζωής τόσο του δεσμευμένου όσο και του ελεύθερου φαρμάκου είναι $\geq 24\text{h}$. Σε διάστημα 5 ημερών το 43% του φαρμάκου έχει αποβληθεί από το ουροποιητικό κυρίως με τη μορφή συμπλόκων πρωτεϊνών. Στον όρχι παρατηρείται ιδιαίτερα υψηλή συγκέντρωση του φαρμάκου. Το φάρμακο διέρχεται ελάχιστα τον αιματοεγκεφαλικό φραγμό. Απαραίτητη για λόγους δράσης και προστασίας είναι η χορήγηση 1-2L NS 0,9%

πριν τη θεραπεία. Η σισπλατίνη δεν πρέπει να έρχεται σε επαφή με σύριγγες που περιέχουν αλουμίνιο (αργίλιο Al) λόγω της τάσης να αντιδρά έντονα με αυτό.

Ανεπιθύμητες ενέργειες: εντός της πρώτης ώρας από τη χορήγηση της σισπλατίνης εμφανίζεται επίμονος έμετος ο οποίος μπορεί να διαρκέσει έως 5 ημέρες. Η προφυλακτική χορήγηση αντιεμετικών συνιστάται. Συχνή παρενέργεια είναι η νεφροτοξικότητα η οποία μετριάζεται από την προφυλακτική ενυδάτωση. Η μυελοτοξικότητα είναι ήπιας ή μέσης μορφής οι θρομβοκυττοπενία και λευκοπενία είναι παροδικές αλλά η αναιμία μπορεί να είναι έντονη μετά από μερικούς κύκλους. Η υπομαγνησισαιμία και υπασβεσταιμία συμβαίνουν λόγω καταστροφής των εσπειραμένων σωληναρίων και χρειάζονται άμεση επιδιόρθωση. Όπως όλα τα φάρμακα που δημιουργούν σύμπλοκα με το DNA η σισπλατίνη είναι δυνατό να προκαλέσει οξεία μυελογενή λευχαιμία ≥ 4 έτη μετά την αρχική της χορήγηση. Άλλες ανεπιθύμητες ενέργειες είναι το αναφυλακτικό shock, η ωτοτοξικότητα, η νευροτοξικότητα κ.ά.

4.3.β ΚΑΡΜΠΟΠΛΑΤΙΝΗ

Ο μηχανισμός δράσης, η αντίσταση και το εύρος των κλινικών δράσεων της καρμποπλατίνης είναι ανάλογο με αυτό της σισπλατίνης. Ωστόσο η φαρμακοκινητική και οι ανεπιθύμητες ενέργειες διαφέρουν ριζικά. Η καρμποπλατίνη είναι λιγότερο δραστική χημικά και τα μόριά της δεν δεσμεύονται αλλά παραμένουν ελεύθερα στο πλάσμα. Ο χρόνος ημιζωής για το πλάσμα είναι οι 2 ώρες.

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες είναι γενικά πιο περιορισμένες από της σισπλατίνης με εξαίρεση την αναφυλαξία. Η καρμποπλατίνη μπορεί να αποτελέσει εναλλακτική λύση στους ασθενείς που δεν ανέχονται τη σισπλατίνη. Η δοσολογία της καρμποπλατίνης προσαρμόζεται πάντα ανάλογα με την κάθαρση της κρεατινίνης.

Ανθεκτικότητα: τόσο η σισπλατίνη όσο και η καρμποπλατίνη εμφανίζουν ανθεκτικότητα συνήθως σε κύτταρα που διαθέτουν υψηλά επίπεδα γλουταθειόνης, όταν το DNA έχει τη δυνατότητα γρήγορης επισκευής, όταν υπάρχουν υψηλές ενδοκυττάριας συγκεντρώσεις γλουταθειόνης, μεταλλθειονίνης και άλλων ουσιών με –SH, σχετικά αυξημένη έκφραση του NER κ.ά.

4.4 ΙΦΩΣΦΑΜΙΔΗ

Η ιφωσφαμίδα ανήκει στη μεγάλη οικογένεια των αλκυλιωτικών παραγόντων οι οποίοι ασκούν την κυτταροτοξική τους δράση συνδεδεμένοι ομοιοπολικά με πυρηνόφιλες ομάδες διαφόρων συστατικών του κυττάρου.

Μηχανισμός δράσης: εν πολλοίς ακόμη και σήμερα άγνωστος! Η ιφωσφαμίδα μετατρέπεται με τη βοήθεια του κυτοχρώματος P450 σε υδροξυλιωμένο παράγωγο η διάσπαση του οποίου δίνει τα δραστικά παράγωγα φωσφοραμιδική μουστάρδα και ακρολεΐνη. Η φωσφοραμιδική μουστάρδα είναι αυτή που αντιδρά με το DNA ιδιαίτερα των ταχέως πολλαπλασιαζόμενων κυττάρων.

Απορρόφηση – αποβολή: μεγάλο προτέρημα της ιφωσφαμίδης αποτελεί το γεγονός ότι χορηγείται από το στόμα. Οι ποσότητες του αρχικά χορηγούμενου φαρμάκου που ανιχνεύονται στο αίμα ή τα ούρα είναι μηδαμινές. Ο χρόνος ημιζωής διαφέρει από άτομο σε άτομο (ανάλογα με την επάρκεια του CYP).

Ανεπιθύμητες ενέργειες: οι πιο συχνές αλωπεκία, ναυτία, έμετος, διάρροια. Σημαντική παρενέργεια αποτελεί η μυελοτοξικότητα με ελάττωση όλων των σειρών με το ελάχιστο των περιφερικών κυττάρων του αίματος να παρατηρείται στις 6-10

ημέρες και η ανάκαμψη να ξεκινά στις 14-21 ημέρες. Τόσο η κυτταρική όσο και η χυμική ανοσία καταστέλλονται. Λόγω της προσβολής των βλεννογόνων συχνά είναι τα έλκη σε αυτούς ενώ χαρακτηριστική παρενέργεια της ιφωσφαμίδης είναι η αιμορραγική κυστίτιδα και για το λόγο αυτό συνιστάται η συγχορήγηση mesna και ύδατος κατά τη θεραπεία. Η ιφωσφαμίδα είναι ισχυρά νεφροτοξική και νευροτοξική.

Ανθεκτικότητα: συνήθως λόγω μειωμένης ενδοκυττάριας εισόδου του φαρμάκου, αυξημένης ενδοκυττάριας συγκέντρωσης θειολών κ.ά.

4.5 ΠΑΚΛΙΤΑΞΕΛΗ

Ανήκει στην οικογένεια των ταξανών. Σήμερα χρησιμοποιείται ένα είδος ημισυνθετικής πακλιταξέλης.

Μηχανισμός δράσης: η πακλιταξέλη αναστέλλει τη μίτωση προάγοντας τον ανεξέλεγκτο πολυμερισμό της τουμπουλίνης σε μικροσωληνίσκους (τα αλκαλοειδή τις vinca αναστέλλουν τη μίτωση εμποδίζοντας τον πολυμερισμό της τουμπουλίνης).

Απορρόφηση – αποβολή: η πακλιταξέλη χορηγείται ενδοφλεβίως. Ο μεταβολισμός του φαρμάκου γίνεται στο ήπαρ (μέσω του CYP) και ως εκ τούτου δεν χρειάζεται προσαρμογή της δόσης σε άτομα με νεφρική ανεπάρκεια. Ο χρόνος ημιζωής της πακλιταξέλης είναι 10-14ώρες. Οι αυξημένες δόσεις προκαλούν γρηγορότερη κάθαρση της πακλιταξέλης. Στα άτομα με ηπατικές μεταστάσεις >2cm και παθολογικές τιμές χολερυθρίνης χρειάζεται προσαρμογή της δόσης κατά 50%-75% προκειμένου να ελαττωθούν οι τοξικές παρενέργειες.

Αντοχή: σχετίζεται με το γονίδιο mdr-I και το παράγωγο αυτού γλυκοπρωτεΐνη-P, την αυξημένη συγκέντρωση της σουρβιβίνης (αντιαποπτωτικός παράγων), την α-aurora κινάση (ένα ένζυμο που προάγει τη μίτωση) κ.ά.

Ανεπιθύμητες ενέργειες: η βασική παρενέργεια της χορήγησης πακλιταξέλης είναι η ουδετεροπενία. Ξεκινά 8 – 10 ημέρες μετά τη χορήγηση του φαρμάκου και η αναστροφή συμβαίνει στις 15 – 21 ημέρες. Η χρήση filgastrim (G-SCF granulocytes stimulating coloni factor) βοηθά στο να μετριαστούν τα προβλήματα αυτά. Οι αντιδράσεις υπερευαισθησίας είναι συχνές και πολύ σοβαρές και για το λόγο αυτό χορηγούνται προφυλακτικά δεξαμεθαζόνη, διφαινυδραμίνη και ένας H₂ αναστολέας. Οι μυαλγίες καθώς και η περιφερική νευροπάθεια τύπου «γαντιού-κάλτσας» μπορεί να είναι τόσο έντονα που να περιορίζουν την κινητικότητα του ατόμου. Η αλωπεκία, οι βλενογονίτιδες, ο έμετος και η διάρροια είναι σπάνιες παρενέργειες.

4.6 ΒΙΝΜΠΛΑΣΤΙΝΗ

Η βινμπλαστίνη ανήκει στην κατηγορία των αλκαλοειδών της vinca (Vinca Rosea, Cantharanthus Roseus) τα οποία αναστέλλουν τη μίτωση καταστρέφοντας τη μιτωτική άτρακτο μέσω αποδιοργάνωσης του συστήματος των μικροσωληνίσκων.

Μηχανισμός δράσης: τα μόρια της βινμπλαστίνης προσδένονται στην β-τουμπουλίνη και αναστέλλουν τον πολυμερισμό της σε μικροσωληνίσκους.

Απορρόφηση – αποβολή: η βινμπλαστίνη μεταβολίζεται μέσω του CYP στο ήπαρ και αποβάλλεται μέσω των χοληφόρων. <15% της αρχικής δόσης αποβάλλεται μέσω

του ουροποιητικού. Σε ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία και χολερυθρίνη >3mg/dl συνιστάται αναπροσαρμογή της δόσης 50-75%.

Ανεπιθύμητες ενέργειες: εκσεσημασμένη ουδετεροπενία είναι δυνατό να εμφανισθεί στις 7 ημέρες μετά τη χορήγηση του φαρμάκου η οποία υποστρέφει στις επόμενες 7 ημέρες. Η εξαγγείωση κατά τη διάρκεια της χορήγησης του φαρμάκου μπορεί να οδηγήσει σε φλεβίτιδα ή κυτταρίτιδα. Η ναυτία, ο έμετος, η ανορεξία και η διάρροια αποτελούν σχετικά συχνές παρενέργειες. Αναφορές υπάρχουν για το σύνδρομο απρόσφορης έκκρισης της αντιδιουρητικής ορμόνης. Η αλωπεκία και ο έμετος ανήκουν στις σπανιότερες παρενέργειες.

Αντοχή: σχετίζεται με την αυξημένη παρουσία της γλυκοπρωτεΐνης P και του γονιδίου mdr

5. ΚΛΙΝΙΚΑ ΚΑΙ ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΑΚΑ ΔΕΔΟΜΕΝΑ



Το σύνηθες αίτιο προσέλευσης ενός ασθενή στον ειδικό ιατρό είναι η ανώδυνη διόγκωση του ενός όρχι ενώ το 30% αναφέρει αίσθημα βάρους ή επίμονο βύθιο πόνο.

Όχι σπάνια οι ασθενείς έχουν τεθεί από άλλον ιατρό υπό αγωγή για ορχεοεπιδιδυμίτιδα.

5.1 Κλινική εξέταση

Η φυσική εξέταση του όρχεως πραγματοποιείται χρησιμοποιώντας τον αντίχειρα, το δείκτη και τον παράμεσο και των δύο χεριών, ξεκινώντας πάντοτε από τον όρχι που μοιάζει «φυσιολογικός». Ελέγχονται σε αντιπαραβολή το σχετικό μέγεθος, η υφή και η ακεραιότητα των όρχεων. Ο φυσιολογικός όρχις είναι ελαστικός, ευκίνητος και σαφώς διαχωριζόμενος από τη γειτονική επιδιδυμίδα. Κάθε σκληρός, πολύλοβος όρχις, εγείρει υποψία για κακοήθεια. Ιδιαίτερη προσοχή θα πρέπει να δίνεται στην εμπλοκή του σπερματικού τόνου, των περιβλημάτων του όρχεως και του δέρματος του οσχέου.

Ο καρκίνος του όρχεως συνήθως εμφανίζεται σαν μια ανώδυνη, ετερόπλευρη ψηλαφητή μάζα του οσχέου⁴⁰⁷. Στο 20% περίπου των περιπτώσεων το πρώτο σύμπτωμα είναι ο πόνος στο όσχεο⁴⁰⁸. Συχνά ένας τραυματισμός στο όσχεο, είναι η αιτία της αποκάλυψης ενός όγκου των όρχεων. Η γυναικομαστία κάνει την εμφάνισή της στο 7% των μη- σεμινωματώδων όγκων, ενώ ραχιαλγία και οσφυαλγία εμφανίζονται στο 11% του συνόλου των όγκων⁴⁰⁸. Σε ποσοστό 10% περίπου, ο καρκίνος μιμείται την κλινική εικόνα της ορχεοεπιδιδυμίτιδας με επακόλουθη καθυστέρηση στη θεραπευτική παρέμβαση^{408 409}. Γενικά οι όγκοι του όρχεως αποτελούν ωοειδείς μάζες περιορισμένες στον ιδίως ελυτροειδή χιτώνα, ενώ 10%-15% των όγκων επεκτείνονται στην επιδιδυμίδα ή το σπερματικό πόρο. Η ύπαρξη

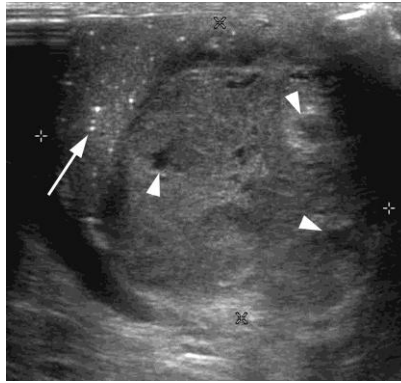
υδροκήλης στη σύστοιχη περιοχή μπορεί να καθυστερήσει την έγκαιρη διάγνωση του νεοπλάσματος.

Η φυσική εξέταση αποκαλύπτει τα χαρακτηριστικά της μάζας και σε καμία περίπτωση δεν θα πρέπει να περιορίζεται στο όσχεο αλλά να επεκτείνεται σε όλο το σώμα προκειμένου να αποδεικνύει την ύπαρξη απομακρυσμένων μεταστάσεων (π.χ υποκλείδιοι λεμφαδένες), ψηλαφητής μάζας στην κοιλιά, η γυναικομαστίας.

Σε κάθε ύπαρξη αμφιβολίας θα πρέπει να διενεργείται υπερηχογραφικός έλεγχος του οσχέου αφού δεν θα πρέπει να διαλάθει της προσοχής μας ότι κάθε σκληρία του οσχέου, αποτελεί εν δυνάμει κακόηθες νεόπλασμα⁴¹⁰!

Η διαφορική διάγνωση του καρκίνου του όρχεως περιλαμβάνει τη συστροφή του όρχεως, την επιδιδυμίτιδα, την ορχεοεπιδιδυμίτιδα και σπανιότερες καταστάσεις όπως η υδροκήλη, η βουβωνοκήλη, η σπερματοκήλη κ.ά. Σε κάθε περίπτωση συμπαγούς σκληρίας του όρχεως η ο καρκίνος είναι πρώτος με διαφορά στη λίστα της διαφορικής διάγνωσης. Το μεγαλύτερο όπλο στη φαρέτρα του κλινικού ιατρού στην περίπτωση δυσκολίας κλινικής διάγνωσης είναι ο υπέρηχος, η έλευση του οποίου ελάττωσε σημαντικά τη δυσκολία όσον αφορά στη διάκριση μεταξύ ορχεοεπιδιδυμίτιδας και νεοπλάσματος.

5.2 ΥΠΕΡΗΧΟΓΡΑΦΙΚΟΣ ΕΛΕΓΧΟΣ



Ο υπέρηχος αποτελεί σημαντικό εργαλείο όχι μόνο γιατί μας βοηθάει να επιβεβαιώσουμε την ύπαρξη της μάζας του όρχεως αλλά και γιατί μας βοηθάει να ελέγξουμε τον ετερόπλευρο όρχι. Η ευαισθησία του στην ανίχνευση ενός ορχικού όγκου είναι 100% ενώ είναι θεμελιώδες το γεγονός ότι μας υποδεικνύει αν η μάζα είναι ενδο- ή έξω- ορχική⁴¹¹. Ο υπέρηχος έχει χαμηλό κόστος και γι' αυτό συνιστάται η πραγματοποίησή του ακόμη και στις περιπτώσεις που η μάζα του όρχεως διαπιστώνεται με την κλινική εξέταση⁴¹².

Σε υπερηχογραφικό έλεγχο οσχέου οφείλουν να υποβάλλονται οι νεαροί άνδρες οι οποίοι έχουν οπισθοπεριτοναϊκές μάζες ή όγκους σε συμπαγή όργανα ή αυξημένα επίπεδα AFP ή hCG ή έχουν προβλήματα υπογονιμότητας έστω και αν δεν διαπιστώνεται κλινικά μάζα στους όρχεις^{413 414 415}. Στον αυτό έλεγχο υποβάλλονται οι άνδρες κατά την παρακολούθηση της εξέλιξης της νόσου (follow up)⁴¹⁶, όταν υπάρχουν παράγοντες κινδύνου (π.χ ανομοιογενές ορχικό παρέγχυμα, έκτοπος όρχις, όγκος όρχεως <12ml κ.ά.). Η μικρολιθίαση από μόνη της δεν δικαιολογεί ούτε τη διενέργεια υπερήχου ούτε βιοψίας⁴¹⁷.

Η μαγνητική τομογραφία αποτελεί εξέταση εξαιρετικά υψηλής ακρίβειας (ευαισθησία 100%, ειδικότητα 95-100%)⁴¹⁸ αλλά το υψηλό της κόστος αποτρέπει τη χρήση της στα πλαίσια του ελέγχου για τη διάγνωση της νόσου.

5.3 ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΗ ΕΠΕΜΒΑΣΗ – ΟΡΧΕΚΤΟΜΗ



Κάθε ασθενής με «ύποπτη» μάζα όρχεων θα πρέπει να υποβάλλεται σε εκτομή του όρχεως και των περιβλημάτων αυτού. Σε περίπτωση κακοήθειας θα πρέπει να αφαιρείται και ο σπερματικός τόνος από το ύψος του έξω βουβωνικού στομίου και κάτω. Επί εκτεταμένης νόσου και απειλητικών για τη ζωή μεταστάσεων, γίνεται υποσταδιοποίηση της νόσου και ο ασθενής υποβάλλεται στη συνέχεια, εφόσον σταθεροποιηθεί η κατάσταση της υγείας του, σε ορχεκτομή.

Τμηματική ορχεκτομή

Αν δεν υπάρχει όγκος και στον ετερόπλευρο όρχι, η επέμβαση αυτή δε συνιστάται. Μπορεί να πραγματοποιηθεί σε ειδικές περιπτώσεις όπως: σε αμφοτερόπλευρο όγκο όρχεων, σε μετάχρονη ανάπτυξη όγκου στον ετερόπλευρο

όρχι, σε όγκο σε ασθενή με ένα όρχι και φυσιολογικές τιμές τεστοστερόνης πριν την επέμβαση. Σε κάθε περίπτωση ο όγκος θα πρέπει να καταλαμβάνει <30% του συνολικού όγκου του όρχεως. Μετά το χειρουργείο, επειδή υπάρχουν αυξημένα ποσοστά ύπαρξης ΕΝΓΚΟ στον υπολειπόμενο όρχι, ο ασθενής θα πρέπει να υποβάλλεται σε ακτινοθεραπεία (16-20Gy)⁴¹⁹. Η υπογονιμότητα και η αναποτελεσματική λειτουργία των κυττάρων του Leydig, είναι οι δύο βασικές παρενέργειες της ακτινοθεραπείας⁴²⁰ οι οποίες θα πρέπει να εξηγηθούν στον ασθενή πριν τη λήψη οποιασδήποτε απόφασης. Σε γόνιμους ασθενείς οι οποίοι επιθυμούν τεκνοποίηση, η ακτινοθεραπεία θα μπορούσε να καθυστερήσει.

Η τμηματική ορχεκτομή αποτελεί επέμβαση μεγάλης ευθύνης και θα πρέπει να πραγματοποιείται μόνο σε εξειδικευμένα κέντρα^{421 422}.

5.4 ΚΑΡΚΙΝΙΚΟΙ ΔΕΙΚΤΕΣ^{423 424}

Υπάρχουν δύο βασικοί καρκινικοί δείκτες του ορού που αφορούν στους καρκίνους του όρχεως: η α – εμβρυϊκή πρωτεΐνη (AFP) και η β υπομονάδα της ανθρώπινης χοριακής γοναδοτροφίνης (β-hCG). Η πρώτη απαντάται σε ασθενείς με όγκους του λεκιθικού ασκού και τερατώματα ενώ η δεύτερη απαντάται σε όλους τους όγκους που περιλαμβάνουν συγκυτιοτροφοβλαστικά κύτταρα.

Η AFP φυσιολογικά συντίθεται από τον εμβρυϊκό λεκιθικό ασκό, το ήπαρ και το γαστρεντερικό. Βρίσκεται με αυξημένες τιμές στο 50-70% των μη σεμινωματοδών όγκων εκ γεννητικών κυττάρων (NSGCT) και έχει χρόνο ημίσειας ζωής τις 4,5 ημέρες^{256 425}.

Η hCG εκκρίνεται φυσιολογικά από τα τροφοβλαστικά κύτταρα του πλακούντα και έχει δύο υπομονάδες: την α- και τη β- με τη β- να είναι εκείνη που κυρίως μας ενδιαφέρει στους καρκίνους του όρχεως. Η β-hCG έχει χρόνο ημίσειας ζωής 24 – 36 ώρες και παρουσιάζεται με αυξημένες τιμές στο 40-60% των ασθενών με μη σεμινωματώδεις όγκους γεννητικών κυττάρων(NSGCT). Οι ασθενείς με χοριοκαρκίνωμα έχουν αυξημένες τιμές β- hCG ενώ οι ασθενείς με σεμίνωμα παρουσιάζουν αυξημένες τιμές β-hCG σε ποσοστό 10-25%⁴²⁶. Περίπου το 90% των μη σεμινωματωδών όγκων παρουσιάζει αύξηση των τιμών σε ένα ή δύο καρκινικούς δείκτες. Έως και 30% των σεμινωματωδών όγκων παρουσιάζουν αύξηση των τιμών της β-hCG κατά την πορεία της εξέλιξης της νόσου⁴²⁷.

Η γαλακτική αφυδρογονάση (LDH) είναι ένας μη- ειδικός δείκτης ο οποίος όμως έχει άμεση συσχέτιση με το καρκινικό φορτίο. Οι τιμές της μπορεί να είναι αυξημένες στο 80% των περιπτώσεων με προχωρημένο καρκίνο.

Αύξηση των τιμών των καρκινικών δεικτών παρατηρείται στο 51% των περιπτώσεων των καρκίνων του όρχεως^{428,407}. Σε περίπτωση που οι τιμές των δεικτών αυτών παραμένουν υψηλές μετά τη χειρουργική επέμβαση (ριζική ορχεκτομή) τότε θα πρέπει να υποψιαζόμαστε υπολειπόμενη νόσο. Σε καμία περίπτωση βέβαια φυσιολογικές τιμές των καρκινικών δεικτών αυτών δεν υποδεικνύουν απουσία της νόσου.

Από τους λοιπούς καρκινικούς δείκτες που δείχνουν να σχετίζονται με τον καρκίνο του όρχεως, ιδιαίτερο ενδιαφέρον παρουσιάζει η πλακουντιακή αλκαλική φωσφατάση (PLAP), η αξία της οποίας έγκειται στην παρακολούθηση ασθενών με

απλό σεμίνωμα. Ωστόσο η ευρωπαϊκή ουρολογική εταιρεία επαφίει τη χρήση της στην κρίση του κλινικού ιατρού πράγμα που δε συμβαίνει με τους άλλους τρεις δείκτες!

5.5 ΑΠΕΙΚΟΝΙΣΗ

5.5.1 ΑΚΤΙΝΟΓΡΑΦΙΑ ΘΩΡΑΚΑ

Αποτελούσε για έτη την εξέταση εκλογής όσον αφορά διερεύνηση της δευτεροπαθούς προσβολής των πνευμόνων τόσο σε κατά μέτωπο όσο και σε οβελιαία λήψη (F/P αντίστοιχα).

Προσφάτως η ευρωπαϊκή ουρολογική αντικατέστησε την απλή ακτινογραφία με την αξονική τομογραφία πνευμόνων ως εξέταση εκλογής για την ανίχνευση πνευμονικών μεταστάσεων.

5.5.2 ΑΞΟΝΙΚΗ ΤΟΜΟΓΡΑΦΙΑ (CT)

Αποτελεί την εξέταση εκλογής για τη διάγνωση των λεμφαδενικών μεταστάσεων τόσο στον οπισθοπεριτοναϊκό χώρο όσο και στο πεδίο άνωθεν των σκελών του διαφράγματος, καθώς και των απομακρυσμένων σπλαχνικών μεταστάσεων. Η αξονική τομογραφία πυέλου – άνω – κάτω κοιλίας αποκαλύπτει κατά 70-80% την κατάσταση των οπισθοπεριτοναϊκών λεμφαδένων. Η ουδός των 3mm είναι αυτή που θα πρέπει να χρησιμοποιείται στις παραμέτρους ανίχνευσης⁴²⁹. Η ευαισθησία της εξέτασης είναι μεγάλη αλλά η ειδικότητά της μικρή. Αυτό δυστυχώς σημαίνει ότι δεν υπάρχει η δυνατότητα καθορισμού διάγνωσης με ακτινολογικά κριτήρια μόνο αφού η διαφορική διάγνωση π.χ μεταξύ ινώσεως, τερατώματος και κακοήθειας είναι ακτινοσκοπικά αδύνατη.

Η αξονική τομογραφία θώρακος αποτελεί την πιο ευαίσθητη μέθοδο ανίχνευσης μεταστάσεων στο θώρακα και το μεσοθωράκιο. Όλοι οι ασθενείς με καρκίνο του όρχεως θα πρέπει να υποβάλλονται σε CT θώρακα μιας και η επίπτωση των μη ορατών στην απλή ακτινογραφία μεταστάσεων φάνει το 10%⁴³⁰.

Η CT σπονδυλικής στήλης, εγκεφάλου καθώς και ο υπέρηχος ήπατος θα πρέπει να πραγματοποιούνται μόνο σε ασθενείς στους οποίους υπάρχει η υποψία μεταστάσεων.

5.5.3 PET

Η PET (positron emission tomography) δεν θα πρέπει να χρησιμοποιείται για τη σταδιοποίηση της νόσου^{431,432} αλλά μόνο για την εκτίμηση της ανταπόκρισης ασθενών με σεμίνωμα που έχουν υποβληθεί σε χημειοθεραπεία για τον καθορισμό της περαιτέρω αντιμετώπισης^{433,434,435}.

Προτεινόμενες εξετάσεις για τη σταδιοποίηση της νόσου (EAU 2011)	
AFP, LDH, hCG	Όλοι οι ασθενείς
CT άνω-κάτω κοιλίας και πυέλου	Όλοι οι ασθενείς
CT θώρακα	Όλοι οι ασθενείς
Υπέρηχος οσχέου	Όλοι οι ασθενείς
Σπινθηρογράφημα οστών	Επί συμπτωμάτων
CT/MRI εγκεφάλου	Επί συμπτωμάτων σε ασθενείς με μεταστατική νόσο, πολλαπλές μεταστάσεις πνευμόνων και υψηλές τιμές β-hCG
Σε όλους τους ασθενείς που έχουν υποβληθεί σε ορχεκτομή θα πρέπει να προτείνεται φύλαξη σπέρματος σε τράπεζα σπέρματος.	

Πίνακας 5

Πίνακας πρόγνωσης για τους μεταστατικούς όγκους εκ γεννητικών κυττάρων του όρχεως

ΟΜΑΔΑ ΚΑΛΗΣ ΠΡΟΓΝΩΣΗΣ	
Μη σεμινωματώδεις όγκοι (56% των περιπτώσεων) Πενταετής πρόοδος ελεύθερης νόσου 89% Πενταετής επιβίωση 92%	<u>Όλα τα παρακάτω κριτήρια</u> Πρωτοπαθής όγκος σε όρχεις-οπίσθιο περιτόναιο Απουσία μη-πνευμονικών σπλαχνικών μεταστάσεων AFP <1000 B-hCG <5000 LDH <1,5x τη φυσιολογική τιμή
Σεμίνωμα (90% των περιπτώσεων) Πενταετής πρόοδος ελεύθερης νόσου (82%) Πενταετής επιβίωση (86%)	<u>Όλα τα παρακάτω κριτήρια</u> Οποιαδήποτε πρωτοπαθής εστία Καμία μη-πνευμονική σπλαχνική μετάσταση Φυσιολογική AFP Οποιαδήποτε hCG Οποιαδήποτε LDH
ΟΜΑΔΑ ΜΕΣΗΣ ΠΡΟΓΝΩΣΗΣ	
Μη σεμίνωμα (28% των περιπτώσεων) Πενταετής πρόοδος ελεύθερη νόσου (75%) Πενταετής επιβίωση (80%)	Πρωτοπαθής σε όρχεις/οπισθοπεριτόναιο Απουσία μη-πνευμονικών σπλαχνικών μεταστάσεων AFP 1000-10000ng/ml ή hCG 5000-50000 IU/L ή LDH 1,5 – 10x ανώτατων φυσιολογικών τιμών
Σεμίνωμα (10% των περιπτώσεων) Πενταετής πρόοδος ελεύθερης νόσου (67%) Πενταετής επιβίωση (72%)	<u>Οποιοδήποτε από τα κάτωθι κριτήρια</u> Οποιαδήποτε πρωτοπαθής εστία Μη-πνευμονικές σπλαχνικές μεταστάσεις Φυσιολογική AFP Οποιαδήποτε hCG Οποιαδήποτε LDH
ΟΜΑΔΑ ΚΑΚΗΣ ΠΡΟΓΝΩΣΗΣ	
Μη σεμίνωμα (16% των περιπτώσεων) Πενταετής πρόοδος ελεύθερης νόσου (41%)	<u>Οποιοδήποτε από τα ακόλουθα κριτήρια</u> Πρωτοπαθής όγκος στο μεσοθωράκιο

Πενταετής επιβίωση (48%)	Μη-πνευμονικές σπλαχνικές μεταστάσεις AFP >10.000 ng/ml ή hCG >50000 IU/L LDH >10x ανώτατη φυσιολογική τιμή
Κανένας ασθενής με σεμίνωμα δεν κατατάσσεται στην ομάδα πτωχής πρόγνωσης	

Πίνακας 6

5.6 ΠΡΟΓΝΩΣΤΙΚΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ - ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΚΙΝΔΥΝΟΥ

Όσον αφορά στους σεμινωματώδεις όγκους σταδίου I, τόσο το μέγεθος του όγκου >4cm όσο και η διήθηση του ορχικού δικτύου έχουν αναγνωριστεί ως παράγοντες κινδύνου υποτροπής της νόσου με βάση αναδρομική μελέτη⁴³⁶. Δεν υπάρχει δυστυχώς αναδρομική μελέτη που να επιβεβαιώνει την υπόθεση, ωστόσο η απουσία και των δύο αυτών παραγόντων συνδυάζεται με χαμηλή πιθανότητα υποτροπής 6%⁴³⁷.

Όσον αφορά στους μη σεμινωματώδεις όγκους σταδίου I, η διήθηση των αγγείων και των λεμφαγγείων από τον πρωτοπαθή όγκο αποτελεί παράγοντα κινδύνου εμφάνισης απομακρυσμένων μεταστάσεων. Ο ρυθμός πολλαπλασιασμού καθώς και το ποσοστό του εμβρυϊκού καρκινώματος αποτελούν προγνωστικούς παράγοντες που βελτιώνουν τη θετική ή την αρνητική προγνωστική αξία της αγγειακής διήθησης^{438,439}.

Οι σημαντικότεροι παθολογοανατομικοί και κλινικοί προγνωστικοί παράγοντες για τον καρκίνο του όρχεως σταδίου I παρατίθενται στον παρακάτω πίνακα

	Σεμίνωμα	Μη - σεμίνωμα
παθολογοανατομικά		

Ιστολογικός τύπος	Μέγεθος όγκου >4cm Διήθηση του ορχικού δικτύου	Αγγειακή/λεμφαγγειακή ή ιστική διήθηση πέριξ του όγκου Ρυθμός πολλαπλασιασμού >70% Ποσοστό εμβρυϊκού καρκινώματος >50%
Κλινικά (για μεταστατική νόσο)		
Πρωτοπαθής εστία		
Αυξημένοι καρκινικοί δείκτες		
Παρουσία μη-πνευμονικών σπλαχνικών μεταστάσεων		

Πίνακας 7

5.7 ΘΕΜΑΤΑ ΠΟΥ ΑΦΟΡΟΥΝ ΣΤΗ ΓΟΝΙΜΟΤΗΤΑ

Οι ασθενείς με όγκους των όρχεων συνήθως παρουσιάζουν ανωμαλίες σπέρματος επιπροσθέτως η ακτινοβολία και η χημειοθεραπεία επιδεινώνουν τη γονιμότητα . έτσι λοιπόν οι ασθενείς που βρίσκονται σε αναπαραγωγική ηλικία πρέπει να υποβάλλονται σε έλεγχο της γονιμότητας πριν τη θεραπεία (σπερμοδιάγραμμα, τεστοστερόνη, LH, FSH) αν πρόκειται να δοθεί σπέρμα σε τράπεζα, αυτό θα πρέπει να γίνει πριν από την οποιαδήποτε θεραπευτική αγωγή^{420,440,441,442,443,444,445} .

Στις περιπτώσεις αμφοτερόπλευρης ορχεκτομής ή επί χαμηλών επιπέδων τεστοστερόνης μετά τη θεραπεία για ΕΝΓΚΟ ο ασθενής θα πρέπει να λαμβάνει συμπληρωματικά τεστοστερόνη εφ' όρου ζωής⁴⁴⁶ . Σε όλες τις περιπτώσεις ορχεκτομής θα πρέπει να προτείνεται στον ασθενή ορχικό πρόθεμα⁴⁴⁷ .

Κατευθυντήριες οδηγίες για τη διάγνωση και τη σταδιοποίηση των όγκων των όρχεων (EAU 2011)

- Υποχρεωτικά υπερηχογράφημα οσχέου
- Η ορχεκτομή και η παθολογοανατομική εκτίμηση του παρασκευάσματος είναι αναγκαίες προκειμένου να επιβεβαιωθεί η διάγνωση και να διαπιστωθεί η τοπική επέκταση. Στην περίπτωση απειλητικής για τη ζωή κατάστασης λόγω μεταστάσεων, η χημειοθεραπεία θα πρέπει να προηγείται της ορχεκτομής.
- Καθορισμός των τιμών πλάσματος για τις AFP, hCG, LDH πριν και μετά την ορχεκτομή

- ο *προκειμένου να γίνει η σταδιοποίηση και να καθοριστεί η πρόγνωση του νεοπλάσματος*
Οι λεμφαδένες του μεσοθωρακίου, του οπίσθιου περιτοναίου καθώς και τα σπλάχνα είναι υποχρεωτικό να εκτιμώνται στους όγκους των όρχεων

6. ΘΕΡΑΠΕΙΑ

Η ορχεκτομή είναι η απόλυτα ενδεδειγμένη θεραπεία η οποία θα πρέπει να πραγματοποιείται πριν ο ασθενής υποβληθεί στην οποιαδήποτε άλλη θεραπεία. Εξαιρέση αποτελούν οι περιπτώσεις όπου απειλείται άμεσα η ζωή του ασθενή και η

κλινική διάγνωση του όγκου εκ γεννητικών κυττάρων είναι προφανής μέσω της αύξησης των καρκινικών δεικτών. Στην τελευταία περίπτωση ο ασθενής υποβάλλεται άμεσα σε χημειοθεραπεία. Η μέτρηση των καρκινικών δεικτών θα πρέπει να λαμβάνει χώρα πριν το χειρουργείο και 7 ημέρες κατόπιν αυτού, ακόμη και αν οι τιμές των δεικτών ήταν φυσιολογικές προ του χειρουργείου. Οι δείκτες θα πρέπει να παρακολουθούνται μέχρι να βρεθούν εντός φυσιολογικών ορίων.

Η ριζική ορχεκτομή πραγματοποιείται μέσω βουβωνικής τομής (IIA) . οποιαδήποτε τομή στο όσχεο προκειμένου να πραγματοποιηθεί βιοψία ή ορχεκτομή θα πρέπει να αποφεύγεται! Ο όρχις ο οποίος φέρει τον όγκο, θα πρέπει να εκτέμνεται με το σπερματικό πόρο στο επίπεδο του έσω βουβωνικού δακτυλίου. Σε περιπτώσεις αμφιβολιών και δη μικρών όγκων, συνιστάται ταχεία βιοψία πριν την οριστική εκτομή προκειμένου ενδεχομένως να γίνει επέμβαση σωτηρίας του οργάνου (organ sparing surgery).

6.1 ΒΙΟΨΙΑ ΣΤΟΝ ΕΤΕΡΟΠΛΕΥΡΟ ΟΡΧΙ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΓΝΩΣΗ ΤΗΣ ΤΙΝ/ΙΝΓΚΤ(ΕΝΓΚΟ)

3-5% των ασθενών με καρκίνο του όρχεως, έχουν ΕΝΓΚΟ στον ετερόπλευρο όρχι. Υψηλότερες πιθανότητες εμφάνισης της δυσπλασίας έχουν οι ασθενείς με ατροφία του όρχεως (όγκος <12ml), ηλικία <40 ετών, εξοορχικό καρκίνο εκ γεννητικών κυττάρων πριν τη χημειοθεραπεία (~33%) (αλλά 10% μετά τη χημειοθεραπεία). Αν η ΕΝΓΚΟ αφηθεί χωρίς θεραπεία, μέσα στα επόμενα επτά έτη το 70% των ασθενών θα αναπτύξει διηθητικό καρκίνο. Έτσι λοιπόν όλοι οι ασθενείς θα πρέπει να ενημερώνονται για την πιθανότητα να αναπτύξουν ΕΝΓΚΟ στον

ετερόπλευρο όρχι και να οδηγηθούν είτε σε βιοψία είτε σε συστηματική παρακολούθηση με απεικονιστικές μεθόδους (ανεξαρτήτως επιλογής παρακολούθησης η επιβίωση είναι περίπου 100%). Στην περίπτωση που ο ασθενής έχει υποβληθεί σε χημειοθεραπεία η βιοψία θα πρέπει να πραγματοποιηθεί μετά την πάροδο τουλάχιστον 2 ετών.

6.2 ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΕΝΓΚΟ

Κατόπιν της διαγνώσεως της ΕΝΓΚΟ οι θεραπευτικές επιλογές περιλαμβάνουν:

- Άμεση θεραπεία
- Εποπτεία και θεραπευτική αντιμετώπιση σε δεύτερο χρόνο
- Καμία αντιμετώπιση

Η απόφαση έγκειται αποκλειστικά στον ασθενή! Στις περιπτώσεις που υπάρχει θέμα τεκνοποίησης, η θεραπεία μπορεί να καθυστερήσει μέχρι την επίτευξη αυτής. Μέχρι τότε ο ασθενής θα πρέπει να τεθεί σε αυξημένη εποπτεία. Αξίζει να σημειωθεί ότι οι ασθενείς αυτοί συνήθως παρουσιάζουν «χαμηλό δυναμικό» τεκνοποίησης.

Αν δεν τίθεται θέμα τεκνοποίησης, τότε ο ασθενής υποβάλλεται σε ακτινοθεραπεία (16-20 Gy). Στις περιπτώσεις που ο ασθενής δεν έχει καρκίνο στον ετερόπλευρο όρχι (π.χ διάγνωση στα πλαίσια τυχαίας βιοψίας), τότε προτιμάται η εκτομή του όρχεως που φέρει την ΕΝΓΚΟ προκειμένου να αποφευχθούν πιθανές βλάβες του υγιούς όρχεως από την σκεδαζόμενη ακτινοβολία.

Στις περιπτώσεις ασθενών με ΕΝΓΚΟ που λαμβάνουν ήδη χημειοθεραπεία, στα 2/3 των ασθενών η δυσπλασία θα εξαφανιστεί. Έτσι σε θεραπεία για ΕΝΓΚΟ θα υποβληθούν οι ασθενείς στους οποίους έχει ξαναγίνει βιοψία μετά την πάροδο δύο ετών από την αρχική χημειοθεραπεία. Αντί ριζικής θεραπείας για την ΕΝΓΚΟ συνιστάται η παρακολούθηση του ασθενή με απεικονιστικές μεθόδους και ίσως η πιθανότητα διενέργειας νέας βιοψίας.

6.3 ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΣΕΜΙΝΩΜΑΤΩΝ ΣΤΑΔΙΟΥ Ι

Οι ασθενείς με σεμίνωμα σε ποσοστό 75% βρίσκονται κατά τη διάγνωση στο στάδιο Ι. Η επιβίωσή τους φτάνει το 99% ανεξαρτήτως της θεραπευτικής στρατηγικής που θα ακολουθηθεί. Απόλυτος στόχος του θεράποντα θα πρέπει να πρέπει να είναι ο περιορισμός των εμποδίων στη θεραπεία. Η συνδυαστική (adjuvant) θεραπεία θα πρέπει να αποφεύγεται και να αντικατασταθεί από αυξημένη εποπτεία ανεξάρτητα από την πιθανότητα υποτροπής .

Ο κίνδυνος υποτροπής στην πενταετία είναι 12%, 16% και 32% για τους ασθενείς χωρίς κανέναν, με έναν ή με δύο παράγοντες κινδύνου (μέγεθος όγκου >4cm και διήθηση του ορχικού δικτύου) αντίστοιχα (II, B). Στο 97% η υποτροπή αφορά στους οπισθοπεριτοναϊκούς ή τους άνω λαγόνιους λεμφαδένες. Καθυστερημένη υποτροπή είναι δυνατό να συμβεί ακόμη και μετά την πάροδο δεκαετίας.

Η επιλογή της επικουρικής θεραπείας ανάλογα με τους παράγοντες κινδύνου του κάθε ασθενή είναι ακόμη στο στάδιο της διερεύνησης. Μετά την εκτομή του όγκου και εφόσον τεθεί σε αυξημένη εποπτεία, σχεδόν το 88% του γενικού

πληθυσμού δε θα χρειαστεί θεραπεία πέραν της εκτομής. Σε περίπτωση που ο ασθενής δεν μπορεί να τεθεί σε αυξημένη εποπτεία, εξίσου αποδοτικές προσεγγίσεις είναι είτε επικουρική χορήγηση καρμποπλατίνης (ένας κύκλος) ^{1,Α} είτε επικουρική ακτινοθεραπεία (20 Gy σε κλάσματα των 2 Gy).

Η χημειοθεραπεία είναι μια πιθανή επιλογή στους ασθενείς που υποτροπιάζουν για πρώτη φορά παρ' όλα αυτά το 70% των ασθενών αυτών θα ανταποκριθούν πολύ ικανοποιητικά σε μονοθεραπεία με ακτινοβολία εξαιτίας της πολύ μικρής έκτασης του όγκου κατά τη στιγμή της διάγνωσης. Οι ασθενείς που θα ξαναυποτροπιάσουν θα πρέπει να λάβουν χημειοθεραπευτική αγωγή η πρόγνωση ωστόσο στην ομάδα αυτή είναι μάλλον πτωχή ⁴⁴⁸.

Επειδή ανεξαρτήτως επιλογής (εποπτεία ή επικουρική καρμποπλατίνη ή ακτινοθεραπεία) η επιβίωση αγγίζει το 98%, προτιμάται η εποπτεία ως λιγότερο «επιβαρυντική». Η εποπτεία στις περιπτώσεις ατές θα πρέπει να επεκτείνεται και πέραν της πενταετίας καθότι υπάρχει (μικρός μεν αλλά υπαρκτός) κίνδυνος καθυστερημένης χρονικά εμφάνισης μεταστάσεων πέρα της πενταετίας. Το βασικό μειονέκτημα της «εποπτείας» είναι ότι απαιτείται συνεχής έλεγχος ειδικά όσον αφορά στους οπισθοπεριτοναϊκούς λεμφαδένες και σημαντικός αριθμός απεικονιστικών εξετάσεων κατά τη διάρκεια τουλάχιστον της πρώτης πενταετίας.

ΕΠΙΚΟΥΡΙΚΗ ΧΗΜΕΙΟΘΕΡΑΠΕΙΑ

Μια συλλογική έρευνα του MRC (Medical Research Council) και του EORTC (European Organisation for Research and Treatment of Cancer) η οποία έκανε σύγκριση τη θεραπεία με ένα κύκλο καρμποπλατίνης και την ακτινοθεραπεία, δεν

ανέδειξε σημαντικές διαφορές όσον αφορά στο χρόνο υποτροπής, στο ρυθμό υποτροπής και την επιβίωση για χρονικό διάστημα παρακολούθησης τεσσάρων ετών^{449,450,451,421}. Έτσι λοιπόν η θεραπεία ενός κύκλου με καρμποπλατίνη αποτελεί εναλλακτική της ακτινοθεραπείας ή της εποπτείας για τα σεμινώματα σταδίου Ι^{452,449,450,451}. Δύο κύκλοι καρμποπλατίνης ενδεχομένως μειώνουν περαιτέρω τον κίνδυνο υποτροπής κατά 1-2% αλλά χρειάζονται περαιτέρω έρευνες για την τεκμηρίωση των στοιχείων αυτών⁴³⁷.

ΕΠΙΚΟΥΡΙΚΗ ΑΚΤΙΝΟΘΕΡΑΠΕΙΑ

Τα σεμινώματα είναι εξαιρετικά ακτινοευαίσθητοι όγκοι. Η επικουρική ακτινοθεραπεία θα ελαττώσει το ρυθμό υποτροπής στο 1-2%^{453 454 455}. Η συντριπτική πλειοψηφία των υποτροπών αφορά στη μη ακτινοβοληθείσα περιοχή.

Υπάρχουν έρευνες που προτείνουν την ακτινοβολία ως δεδομένη επικουρική θεραπεία για όλους τους ασθενείς σταδίου Ι, T1-T3⁴⁵³.

.

Οι μακροπρόθεσμες επιπτώσεις στον οργανισμό λόγω βαριάς τοξικότητας είναι <2%, οι μεσοπρόθεσμες γαστρεντερικές διαταραχές αφορούν το 5% των ασθενών ενώ οι άμεσες γαστρεντερικές διαταραχές αφορούν στο 60% του πληθυσμού που θα ακτινοβοληθεί⁴⁵³. Η κυριότερη ανησυχία που αφορά στους ασθενείς που υποβάλλονται σε ακτινοθεραπεία είναι η επαγωγή δευτεροπαθών όγκων γεννητικών οργάνων που δεν οφείλονται στα γεννητικά κύτταρα^{456 457 458 459 460}.

ΟΠΙΣΘΟΠΕΡΙΤΟΝΑΪΚΟΣ ΛΕΜΦΑΔΕΝΙΚΟΣ ΚΑΘΑΡΙΣΜΟΣ

Θα πρέπει να αποφεύγεται στους ασθενείς με σεμινωματώδεις όγκους σταδίου I αφού σχετίζεται με αυξημένο ποσοστό οπισθοπεριτοναϊκών μεταστάσεων⁴⁶¹.

ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΠΡΟΣΑΡΜΟΣΜΕΝΗ ΣΕ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΚΙΝΔΥΝΟΥ

Οι ασθενείς με σεμινωματώδεις όγκους σταδίου I μπορούν να υποκατηγοριοποιηθούν σε δύο ομάδες υψηλού και χαμηλού κινδύνου ύπαρξης υποκλινικών μεταστάσεων, ανάλογα με το αν ο όγκος έχει διστάσεις άνω των 4cm και αν παρατηρείται διήθηση του ορχικού δικτύου. Οι ασθενείς που συνδυάζουν και τους δύο παράγοντες έχουν κίνδυνο ανάπτυξης μη διαπιστώσιμων μεταστάσεων 32% ενώ αν δεν έχουν κανένα παράγοντα 12%. Τόσο αναδρομικές όσο και προοπτικές μελέτες τείνουν να συμφωνούν με τα δεδομένα αυτά⁴³⁶.

Οι ασθενείς της ομάδας υψηλού κινδύνου οι οποίοι έλαβαν θεραπεία με καρμποπλατίνη, εμφάνισαν ρυθμό υποτροπής 1,4% σε 34μηνια παρακολούθηση⁴³⁷. Όμως με βάση το γεγονός ότι σε ασθενείς με σεμίνωμα σταδίου I η ίαση πλησιάζει το 100% ανεξαρτήτως θεραπευτικής προσέγγισης (εποπτεία, επικουρική ακτινο-, επικουρική χημειοθεραπεία), η λήψη χημειοθεραπείας από ασθενείς σταδίου I «υψηλού κινδύνου», υπέχει τον κίνδυνο της υπερθεραπείας.

ΚΑΤΕΥΘΥΝΤΗΡΙΕΣ ΟΔΗΓΙΕΣ ΓΙΑ ΤΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΣΕΜΙΝΩΜΑΤΟΣ ΣΤΑΔΙΟΥ I

- Η εποπτεία αποτελεί τη συνιστώμενη θεραπευτική προσέγγιση (χρειάζονται δεδομένες παροχές όσον αφορά στα μηχανήματα και πλήρης συμμόρφωση του ασθενή)

- Ενδεχομένως να μπορεί να γίνει χρήση ενός κύκλο καρμποπλατίνης
- Δεν συνιστάται επικουρική θεραπεία για τους ασθενείς πολύ χαμηλού κινδύνου
- Η ακτινοθεραπεία δεν συνιστάται ως επικουρική θεραπεία

6.4 ΜΗ ΣΕΜΙΝΩΜΑΤΩΔΕΙΣ ΟΓΚΟΙ ΕΚ ΓΕΝΝΗΤΙΚΩΝ ΚΥΤΤΑΡΩΝ ΣΤΑΔΙΟΥ Ι

Έως και 30% των ασθενών με ΜΣΟΓΚ σταδίου Ι έχουν μη διαγνωσμένες μεταστάσεις και θα υποτροπιάσουν αν τεθούν σε εποπτεία μόνο, μετά την ορχεκτομή.

Με βάση τις μεγαλύτερες έρευνες που αφορούν στη εποπτεία, έως και 30% των ασθενών θα παρουσιάσουν υποτροπή ενώ στο 80% των περιπτώσεων αυτό θα συμβεί εντός των πρώτων 12 μηνών από την έναρξη της παρακολούθησης, 12% κατά το δεύτερο έτος, 6% στο τρίτο έτος και 1% στο 4^ο και 5^ο έτος ορισμένες δε φορές μεταγενέστερα^{462 463}. Σχεδόν ένας στους τρεις ασθενείς έχουν φυσιολογικές τιμές καρκινικών δεικτών κατά τν υποτροπή. Το 60% των υποτροπών αφορά στο οπίσθιο περιτόναιο. Ακόμα και αν υπάρχει στενή παρακολούθηση των ασθενών, το 11% αυτών θα παρουσιάσουν μεγάλης έκτασης υποτροπή.

Βάσει δεδομένων συνολικής επιβίωσης, η αυξημένη εποπτεία βασισμένη σε ένα εξειδικευμένο πρόγραμμα θα πρέπει να αφορά σε ασθενείς ΜΣΟΓΚ σταδίου Ι χωρίς κανένα παράγοντα κινδύνου, με υψηλή συμμόρφωση και αφού έχουν ενημερωθεί για τους κινδύνους υποτροπής και οριστικής θεραπείας^{464 465}.

ΠΡΩΤΑΡΧΙΚΗ ΧΗΜΕΙΟΘΕΡΑΠΕΙΑ

Αρκετές έρευνες αναφέρουν ότι οι ασθενείς υψηλού κινδύνου (αυτοί δηλαδή που έχουν 50% πιθανότητες για υποτροπή της νόσου θα πρέπει να λαμβάνουν δύο κύκλους BEP (μπλεομυκίνη, ετοποσίδη, σισπλατίνη) ως πρωταρχική θεραπεία μετά την ορχεκτομή^{466 467 468 469 470}. Σε αυτές τις έρευνες που αφορούν σχεδόν 200 ασθενείς και με μέση παρακολούθηση τα 8 έτη⁴⁶⁶, παρατηρήθηκε υποτροπή μόνο στο 2,7% των ασθενών ενώ οι μακροπρόθεσμες επιπλοκές λόγω τοξικότητας ήταν πολύ περιορισμένες. Η λήψη επικουρικής θεραπείας που βασίζεται σε σισπλατίνη, δεν δείχνουν να επηρεάζει αρνητικά τη γονιμότητα και τη σεξουαλική λειτουργία⁴⁷¹. Τα μακροπρόθεσμα αποτελέσματα (>20 ετών) ωστόσο της επικουρικής χημειοθεραπείας δεν είναι γνωστά προς το παρόν και αυτό θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψιν κατά την όποια επιλογή ειδικά δε όσον αφορά στις επιπλοκές του καρδιαγγειακού στους επιζήσαντες από όγκους εκ γεννητικών κυττάρων⁴⁷².

Η επαγρύπνηση απέναντι σε βραδέως αναπτυσσόμενα οπισθοπεριτοναϊκά τερατώματα είναι πάντοτε σημαντική⁴⁷³. Όσον αφορά στο κόστος συγκρίνοντας την εποπτεία, τη χημειοθεραπεία και τον οπισθοπεριτοναϊκό λεμφαδενικό καθαρισμό, οι έρευνες δεν έχουν καταλήξει σε συγκεκριμένο συμπέρασμα⁴⁷⁴. Ωστόσο η παρακολούθηση μέσω διενέργειας αξονικών τομογραφιών βάσει ενός πρωτοκόλλου στηριζόμενου σε μη σεμινωματώδεις καρκίνους, μπορεί να μειώσει σημαντικά το κόστος.

ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΠΡΟΣΑΡΜΟΣΜΕΝΗ ΣΕ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΚΙΝΔΥΝΟΥ

Η ε λόγω θεραπεία αφορά στον παράγοντα κινδύνου «αγγειακή διήθηση». Η κατηγοριοποίηση των ασθενών με σταδίου I μη-σεμινωματώδες νεόπλασμα εκ γεννητικών κυττάρων βάσει της πιθανότητας υποτροπής, αποτελεί μια λογική

προσέγγιση. Υπάρχουν αρκετές έρευνες οι οποίες υιοθετούν ανάλογες κατηγοριοποιήσεις και επιτυγχάνουν ιάσεις που πλησιάζουν το 100% ανεξαρτήτως θεραπευτικής στρατηγικής^{466 467 469 468 470 475 476 477}. Επομένως η κατηγοριοποίηση ανάλογα με τον κίνδυνο υποτροπής αποτελεί εξίσου αποτελεσματική εναλλακτική για ασθενείς με ΜΣΟΓΚ σταδίου I.

Βάσει της παραπάνω προσέγγισης, συνιστάται οι ασθενείς στους οποίους διαπιστώνεται αγγειακή διήθηση να λάβουν επικουρική χημειοθεραπεία με δύο κύκλους BEP ενώ οι ασθενείς χωρίς αγγειακή διήθηση τίθενται υπό εποπτεία. Στην περίπτωση που είτε οι ασθενείς είτε οι ιατροί δεν επιθυμούν την υιοθέτηση της στρατηγικής που βασίζεται σε παράγοντες κινδύνου, ή εάν οι συνθήκες δεν επιτρέπουν τέτοιου είδους προσέγγιση, ακολουθούνται οι εναλλακτικές θεραπείες. Σε κάθε περίπτωση η ενημέρωση του ασθενή θα πρέπει να θεωρείται δεδομένη.

Προσφάτως η έρευνα SWENOTECA (Swedish-Norwegian testicular cancer project) κατέληξε στη διαπίστωση με τη χρήση ενός μόνο κύκλου BEP σε πληθυσμό προσαρμοσμένο στους παράγοντες κινδύνου και για μια περίοδο 4,7 ετών, ο ρυθμός υποτροπής ήταν 3,2% για τους ασθενείς με αγγειακή διήθηση. Ωστόσο επειδή ακόμη η θεραπεία με ένα κύκλο BEP δεν έχει αποδείξει την υπεροχή της ή την ίση της αξία απέναντι στους δύο κύκλους, δεν συνιστάται παρά μόνο σε ειδικά θεραπευτικά πρωτόκολλα.

ΟΠΙΣΘΟΠΕΡΙΤΟΝΑΪΚΟΣ ΛΕΜΦΑΔΕΝΙΚΟΣ ΚΑΘΑΡΙΣΜΟΣ

Στο 1/3 των ασθενών οι οποίοι υποβάλλονται σε οπισθοπεριτοναϊκό λεμφαδενικό καθαρισμό, διαπιστώνονται οπισθοπεριτοναϊκές μεταστάσεις πράγμα το

οποίο τους κατατάσσει στο παθολογοανατομικό στάδιο II της νόσου^{478 479 480}. Εάν κατά τον καθαρισμό δεν διαπιστωθούν προσβεβλημένοι λεμφαδένες σχεδόν το 10% των ασθενών θα παρουσιάσουν απομακρυσμένες μεταστάσεις^{439 464 481 482 483}. Ο μόνος παράγων κινδύνου για υποτροπή σε ασθενείς με ΜΣΟΓΚ σταδίου I είναι η παθολογοανατομική τεκμηρίωση της αγγειακής διήθησης των καρκινικών κυττάρων περί τον πρωτοπαθή όγκο^{464 483 484 439 485}. Η αγγειακή διήθηση αποτελεί ισχυρότατο προγνωστικό παράγοντα ο οποίος έχει κλινική εφαρμογή^{476 483}. Η απουσία της αγγειακής διήθησης, έχει αρνητική προγνωστική αξία 77% πράγμα που αφήνει στον κλινικό ιατρό την δυνατότητα της εποπτείας ασθενών με χαμηλό κίνδυνο και υψηλή συμμόρφωση⁴³⁹. Οι ασθενείς χωρίς αγγειακή διήθηση αποτελούν το 50-70% των ασθενών κλινικού σταδίου I και οι ασθενείς αυτοί έχουν κίνδυνο 15-20% να υποτροπιάσουν εφόσον τεθούν σε εποπτεία. Το ποσοστό υποτροπής για τους ασθενείς με αγγειακή διήθηση είναι 50%. Για τους ασθενείς με παθολογοανατομικό στάδιο I, ο κίνδυνος υποτροπής είναι κάτω από 10% όταν δεν διαπιστώνεται αγγειακή διήθηση και σχεδόν 30% όταν διαπιστώνεται αγγειακή διήθηση^{476 483 437 486}. Εάν οι ασθενείς κλινικού σταδίου I και παθολογοανατομικού σταδίου II τεθούν υπό παρακολούθηση μετά τον οπισθοπεριτοναϊκό λεμφαδενικό καθαρισμό, σχεδόν το 30% θα υποτροπιάσει κυρίως σε περιοχές εκτός πυέλου και κοιλίας. Ο κίνδυνος υποτροπής σχετίζεται άμεσα με την ποσότητα της νόσου που αφαιρέθηκε με τον καθαρισμό^{487 488}. Εάν επικουρικά του καθαρισμού χορηγηθούν δύο ή παραπάνω κύκλοι βασισμένοι στη σισπλατίνη σε ασθενείς παθολογοανατομικού σταδίου II ο κίνδυνος υποτροπής ελαττώνεται σε κάτω από 2% της υποτροπής του τερατώματος συμπεριλαμβανομένης^{464 484 489}. Ο κίνδυνος της οπισθοπεριτοναϊκής υποτροπής, εκσπερματικής δυσλειτουργίας και άλλων παρενεργειών κατόπιν ενός *lege artis*

οπισθοπεριτοναϊκού καθαρισμού ο οποίος προφυλάσσει τα νεύρα είναι κάτω του 2%

484 487 488

Η παρακολούθηση μετά τον οπισθοπεριτοναϊκό λεμφαδενικό καθαρισμό είναι απλούστερη και λιγότερο κοστοβόρος από αυτήν που ακολουθεί την ορχεκτομή λόγω της ελαττωμένης ανάγκης εκτέλεσης αξονικών τομογραφιών κοιλίας⁴⁸⁴. Στη σπάνια περίπτωση που μπορεί να απαιτηθεί οπισθοπεριτοναϊκός λεμφαδενικός καθαρισμός για τη σταδιοποίηση της νόσου, συνιστάται αυτός να γίνει λαπαροσκοπικά ή ρομποτικά σε εξειδικευμένο κέντρο. Η προσέγγιση αυτή δεν συνιστάται να πραγματοποιείται εκτός εξειδικευμένων κέντρων^{490 491 492}. Σε μια τυχαιοποιημένη έρευνα σύγκρισης του οπισθοπεριτοναϊκού καθαρισμού με έναν κύκλο επικουρικής χημειοθεραπείας με BEP, η επικουρική χημειοθεραπεία αύξησε το ποσοστό της ελεύθερης νόσου επιβίωσης στη διατία στο 99,41% ενώ για τη χειρουργική επέμβαση το ποσοστό της ελεύθερης-νόσου επιβίωσης ήταν 92,37%. Με βάση τα παραπάνω ένας κύκλος BEP είναι προτιμότερος του οπισθοπεριτοναϊκού λεμφαδενικού καθαρισμού σε ασθενείς που δεν έχουν κατηγοριοποιηθεί βάσει κινδύνου υποτροπής. Στην έρευνα SWENOTECA αναφέρεται ότι η επικουρική BEP μειώνει τον κίνδυνο υποτροπών στο 3,2% για τους ασθενείς υψηλού κινδύνου και στο 1,4% για τους ασθενείς χαμηλού κινδύνου⁴⁷⁵.

ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΚΛΙΝΙΚΟΥ ΣΤΑΔΙΟΥ IS ΜΕ ΕΠΙΜΟΝΑ ΑΥΞΗΜΕΝΟΥΣ ΚΑΡΚΙΝΙΚΟΥΣ ΔΕΙΚΤΕΣ.

Οι καρκινικοί δείκτες πρέπει να ακολουθούνται στενά μέχρι οι τιμές τους να βρεθούν κοντά στις «φυσιολογικές τιμές αναφοράς». Εάν οι τιμές των δεικτών αρχίσουν να αυξάνονται μετά την ορχεκτομή, ο ασθενής έχει υπολειπόμενη νόσο.

Εάν οι ασθενείς αυτοί υποβληθούν σε οπισθοπεριτοναϊκό λεμφαδενικό καθαρισμό, αναμένεται να βρεθούν προσβεβλημένοι λεμφαδένες σε ποσοστό έως 87%¹⁶⁴. Στην περίπτωση που δεν έχει ελεγχθεί υπερηχογραφικά ο ετερόπλευρος όρχις, αυτό θα πρέπει να γίνει άμεσα. Η θεραπεία ασθενών δεν είναι πλήρως καθορισμένη. Θα μπορούσαν να ακολουθηθούν τρεις κύκλοι BEP και παρακολούθηση όμοια με των ασθενών κλινικού σταδίου IB (υψηλού κινδύνου) μετά την αρχική χημειοθεραπεία⁴⁹³ ή τον οπισθοπεριτοναϊκό λεμφαδενικό καθαρισμό⁴⁹⁴. Η παρουσία αγγειακών διηθήσεων ισχυροποιεί την ένδειξη για χημειοθεραπεία, ενώ οι περισσότεροι ασθενείς κλινικού σταδίου IS θα χρειαστούν χημειοθεραπεία ούτως ή άλλως.

ΚΑΤΕΥΘΥΝΤΗΡΙΕΣ ΟΔΗΓΙΕΣ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ ΜΣΟΓΚ ΠΡΟΣΑΡΜΟΣΜΕΝΕΣ ΣΤΟΥΣ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΚΙΝΔΥΝΟΥ (ΑΓΓΕΙΑΚΗ ΔΙΗΘΗΣΗ)

Κλινικό στάδιο IA,pT1,χωρίς αγγειακή διήθηση
Εφόσον ο ασθενής θέλει και είναι σε θέση να συμμορφωθεί με την παρακολούθηση, μακροπρόθεσμη εποπτεία διάρκειας τουλάχιστον 5 ετών
Σε χαμηλού κινδύνου ασθενείς που είτε δε θέλουν είτε δεν μπορούν να τεθούν υπό εποπτεία, η επικουρική χημειοθεραπεία ή ο οπισθοπεριτοναϊκός λεμφαδενικός καθαρισμός είναι οι θεραπείες εκλογής. Αν ο καθαρισμός αποκαλύψει PN+ (λεμφαδενική εμπλοκή), τότε χορηγούνται συμπληρωματικά 2 κύκλοι BEP.
Κλινικό στάδιο IB(pT2-pT4): υψηλός κίνδυνος
Συνιστάται πρωταρχικά χημειοθεραπεία με δύο κύκλους BEP.
Η εποπτεία και ο οπισθοπεριτοναϊκός καθαρισμός με διατήρηση των νεύρων, παραμένουν επιλογές για αυτούς που δεν επιθυμούν να λάβουν επικουρική χημειοθεραπεία.

Πίνακας 7

6.5 ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΤΩΝ ΜΕΤΑΣΤΑΤΙΚΩΝ ΟΓΚΩΝ ΕΚ ΓΕΝΝΗΤΙΚΩΝ ΚΥΤΤΑΡΩΝ

Η θεραπεία των μεταστατικών ΟΓΚ εξαρτάται από:

- Την ιστολογία του πρωτοπαθούς όγκου

- Την κατηγοριοποίηση ανάλογα με την πρόγνωση όπως ορίζεται από την IGCCCG (International Germ Cell Collaborative Group – πίνακες 10 - 11).

6.5.1 ΜΕΤΑΣΤΑΤΙΚΗ ΝΟΣΟΣ ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΕΝΗΣ ΕΚΤΑΣΗΣ (ΣΤΑΔΙΑ ΙΙΑ,Β)

A. Σεμίνωμα σταδίων ΙΙΑ,Β

Μέχρι στιγμής η δεδομένη θεραπεία για το σεμίνωμα σταδίου ΙΙΑ,Β είναι η ακτινοθεραπεία. Η επιβίωση ελεύθερη νόσου φτάνει για τα στάδια ΙΙΑ, ΙΙΒ το 92% και 90% αντίστοιχα. Η συνολική επιβίωση φτάνει το 100%^{495 496}. Αν και οι τοξικές επιδράσεις είναι σίγουρα περισσότερες, ένα σχήμα 4 x EP ή 3 x BEP μπορεί να επιτύχει ανάλογα αποτελέσματα⁴⁹⁷ αυτό όμως δεν ισχύει όσον αφορά στη μονοθεραπεία με καρμποπλατίνη⁴⁹⁸.

B. Μη – σεμίνωμα σταδίων ΙΙΑ, Β

Υπάρχει γενικά ομοφωνία ότι η θεραπεία θα πρέπει να ξεκινά αρχικά με χημειοθεραπεία σε όλες τις περιπτώσεις προχωρημένου καρκίνου ΜΣΟΓΚ εκτός από τους ΜΣΟΓΚ σταδίου ΙΙ στους οποίους δεν υπάρχει αύξηση των καρκινικών δεικτών. Στην τελευταία περίπτωση μπορεί εναλλακτικά να γίνει οπισθοπεριτοναϊκός λεμφαδενικός καθαρισμός ή ο ασθενής να τεθεί σε εποπτεία (surveillance) προκειμένου να καθοριστεί στο ακριβές στάδιο^{499 474}. Εφόσον επιλεγεί η λύση της εποπτείας, γίνεται επανέλεγχος σε διάστημα 6 εβδομάδων προκειμένου να καθοριστεί αν η νόσος επεκτείνεται, παραμένει σταθερή ή υποστρέφει. Εφόσον παρατηρηθεί υποστροφή τότε είναι πιθανό η παρατηρούμενη βλάβη να μην οφείλεται νεοπλασματική νόσο και για το λόγο αυτό χρήζει περαιτέρω παρακολούθησης. Μια

σταθερή σε μέγεθος ή σταθερά αυξανόμενη μάζα, πολύ πιθανό αφορά σε τεράτωμα ή αδιαφοροποίητο κακόηθες νεόπλασμα. Στην περίπτωση που η μάζα μεγαλώνει χωρίς ωστόσο να παρατηρείται αύξηση των καρκινικών δεικτών του ορού (AFP, hCG), τότε πρέπει να διενεργηθεί οπισθοπεριτοναϊκός λεμφαδενικός καθαρισμός λόγω της πιθανότητας ύπαρξης τερατώματος. Στην περίπτωση που παρατηρείται αύξηση του όγκου με ταυτόχρονη αύξηση των τιμών των AFP, hCG, τότε ο ασθενής δεν υποβάλλεται σε επέμβαση αλλά σε χημειοθεραπεία με BEP βάσει συστάσεων της IGCCCG^{500 501 502}. Μια εναλλακτική λύση στους αναπτυσσόμενους ΜΣΟΓΚ οι οποίοι δε συνοδεύονται από αύξηση των καρκινικών δεικτών και στους οποίους υποπτευόμαστε την ύπαρξη αδιαφοροποίητου κακοήθους νεοπλασματος, είναι η διενέργεια βιοψίας υπό αξονικό τομογράφο εφόσον κάτι τέτοιο είναι τεχνικά εφικτό. Η χρήση της PET δεν είναι εν τοιαύτη περιπτώσει επαρκώς τεκμηριωμένη.

Οι ασθενείς οι οποίοι δεν επιθυμούν να τεθούν σε χημειοθεραπεία εξ αρχής, έχουν την επιλογή του οπισθοπεριτοναϊκού λεμφαδενικού καθαρισμού με διατήρηση των νεύρων και επικουρικής χημειοθεραπείας (δύο κύκλοι BEP) στην περίπτωση μεταστατικής νόσου παθολογοανατομικού σταδίου II A/B (p II A/B). Τόσο η χημειοθεραπεία όσο και ο οπισθοπεριτοναϊκός λεμφαδενικός καθαρισμός ως πρωταρχικές λύσεις έχουν εξίσου καλά αποτελέσματα με τη θεραπεία να φτάνει το 98%^{489 503 504 505 506 507}. Η τοξικότητα όμως και οι παρενέργειες διαφέρουν πολύ και για το λόγο αυτό η τελική επιλογή θεραπείας θα πρέπει να επαφίεται στη κρίση του ασθενή⁵⁰⁸.

6.5.2 ΠΡΟΧΩΡΗΜΕΝΗ ΜΕΤΑΣΤΑΤΙΚΗ ΝΟΣΟΣ

ΠΡΩΤΑΡΧΙΚΗ ΧΗΜΕΙΟΘΕΡΑΠΕΙΑ

Η πρωταρχική θεραπεία εκλογής για τη προχωρημένη νόσο είναι τρεις ή τέσσερις κύκλοι με BEP (βλ. πίνακα 8) ανάλογα με την κατάταξη της IGCCCG. Η συγκεκριμένη αγωγή υπερέχει του BVP (μπλεομυκίνη, βινμπλαστίνη, σισπλατίνη) στους ασθενείς με προχωρημένη νόσο^{509 510 511}. Με βάση τα μέχρι στιγμής δεδομένα η τριήμερη αγωγή είναι εξίσου αποτελεσματική με την πενθήμερη αλλά έχει υψηλότερη τοξικότητα όταν το σχήμα περιλαμβάνει 4 κύκλους.

<i>Αγωγή BEP (με μεσοδιαστήματα 21 ημερών)</i>		
<i>φάρμακο</i>	<i>δοσολογία</i>	<i>Διάρκεια κύκλων</i>
σισπλατίνη	20 mg/m ²	Ημέρες 1-5 (+ ενυδάτωση)
μπλεομυκίνη	100 mg/m ²	Ημέρες 1-5
ετοποσίδη	30 mg	Ημέρες 1, 8, 15

Πίνακας 8

Για τους ασθενείς οι οποίοι με βάση την κατάταξη του IGCCCG ανήκουν στην ομάδα της «καλής πρόγνωσης»⁵¹² η συνιστώμενη θεραπεία αποτελείται από 3 κύκλους BEP και μόνο σε σπάνιες περιπτώσεις όπου υπάρχει αντένδειξη χρήσης της μπλεομυκίνης, από 4 κύκλους EP^{512 511 513 514 515 516}. Η θεραπεία θα πρέπει να χορηγείται περιοδικά σε διαστήματα 21 ημερών χωρίς ελάττωση της δοσολογίας. Η καθυστέρηση του επόμενου χημειοθεραπευτικού σχήματος δικαιολογείται μόνο στις περιπτώσεις πυρετού με κοκκιοκυττοπενία <1000/mm³ ή θρομβοκυττοπενία <100.000/mm³. Δεν υπάρχει ένδειξη προφυλακτικής χορήγησης αυξητικών παραγόντων (πχ. G-CSF). Παρ' όλα αυτά αν προκύψει λοίμωξη κατά τη διάρκεια της χημειοθεραπείας, συνιστάται η προφυλακτική χορήγηση του G-CSF (granulocyte colony stimulating factor) για τους επόμενους κύκλους^{514 517}.

Η ομάδα «μέσης πρόγνωσης» βάσει κατάταξης IGCCCG ορίζεται ως « ασθενείς με πενταετή επιβίωση σχεδόν 80%». Τα διαθέσιμα στοιχεία υποστηρίζουν τους 4 κύκλους BEP ως βασική θεραπεία^{512 518}.

Για τους ασθενείς με «κακή πρόγνωση», η βασική θεραπεία αποτελείται από 4 κύκλους BEP. Οι 4 κύκλοι IEP (ιφωσφαμίδη, ετοποσίδη, σισπλατίνη) έχουν τα ίδια αποτελέσματα αλλά μειονεκτούν όσον αφορά στη μυελοτοξικότητα^{519 520}. Η πενταετής επιβίωση χωρίς πρόοδο της νόσου είναι μεταξύ 45-50%. Βάσει τυχαιοποιημένων μελετών, η αύξηση της δοσολογίας των χημειοθεραπευτικών φαρμάκων δεν υπερτερεί όσον αφορά στο αποτέλεσμα για την ομάδα «κακής πρόγνωσης»^{521 522 523}. Στην περίπτωση που παρατηρείται ελαττωμένος ρυθμός μείωσης των καρκινικών δεικτών μετά τη χημειοθεραπεία, ενδεχομένως η εντατικοποίηση των δόσεων να προσφέρει κάποιο όφελος⁵²¹. Η εντατικοποιημένη χημειοθεραπεία ενδεχομένως να αποκτήσει στο μέλλον θέση στους ασθενείς με πολύ πτωχή πρόγνωση (π.χ πρωτοπαθής εστία στο μεσοθωράκιο, εγκεφαλικές μεταστάσεις). Η εντατικοποιημένη χημειοθεραπεία σε ασθενείς με πτωχή πρόγνωση βρίσκεται ακόμη υπό διερεύνηση και για το λόγο αυτό οι ασθενείς που ανήκουν στις συγκεκριμένες ομάδες θα πρέπει να μεταφέρονται σε κέντρα αναφοράς καθότι αναφέρονται καλύτερα αποτελέσματα όταν οι ασθενείς αυτοί θεραπεύονται στα πλαίσια κλινικών μελετών μεγάλων κέντρων⁵²⁴. Γενικά δεν υπάρχουν συστάσεις όσον αφορά τις μετατροπές στη θεραπεία για τα άτομα με κακή γενική κατάσταση (<50% της κλίμακας Karnofsky) ή εκτεταμένη προσβολή του ήπατος. Στους ασθενείς με πνευμονικές μεταστάσεις και πιθανότητα ARDS οι δόσεις της BEP θα πρέπει να προσαρμόζονται κατά τον πρώτο κύκλο (μόνο 3 ημέρες EP χωρίς μπλεομυκίνη προτάθηκαν για να ελαττώσουν τον κίνδυνο του πρόωρου θανάτου)⁵²⁵.

ΕΠΑΝΑΣΤΑΔΙΟΠΟΙΗΣΗ ΚΑΙ ΠΕΡΑΙΤΕΡΩ ΘΕΡΑΠΕΙΑ

Επανασταδιοποίηση

Η επανασταδιοποίηση περιλαμβάνει απεικονιστικές μεθόδους και έλεγχο των καρκινικών δεικτών πλάσματος. Εφόσον οι τιμές των καρκινικών δεικτών φθίνουν και ο όγκος παραμένει σταθερός σε μέγεθος ή υποστρέφει, το χημειοθεραπευτικό σχήμα ολοκληρώνεται^{526 527 512}. Στην περίπτωση που οι καρκινικοί δείκτες φθίνουν μεν αλλά απεικονιστικά ο όγκος δεν υποστρέφει, τότε πρέπει μετά την ολοκλήρωση της χημειοθεραπείας να γίνει χειρουργική εκτομή του υπολειπόμενου όγκου⁵²⁸.

Ο ασθενής ο οποίος μετά από δύο κύκλους χημειοθεραπείας δεν παρουσιάζει ελάττωση των καρκινικών δεικτών, είναι υποψήφιος για να τεθεί σε ειδικά ερευνητικά θεραπευτικά πρωτόκολλα^{529 530}. Οι ασθενείς στους οποίους ο ρυθμός ελάττωσης της hCG ,μετά την ολοκλήρωση της θεραπείας, είναι χαμηλότερος από τον αναμενόμενο, τίθενται υπό αυστηρή επιτήρηση μέχρι οι τιμές των καρκινικών δεικτών να ομαλοποιηθούν. Στους ασθενείς στους οποίους ο ρυθμός ελάττωσης της AFP είναι χαμηλός, ακολουθεί χειρουργική εκτομή των υπολειπόμενων όγκων με εκ νέου μετεγχειρητική παρακολούθηση των καρκινικών δεικτών. Η χημειοθεραπεία «σωτηρίας» (salvage) έχει θέση μόνο στην περίπτωση που παρατηρείται αύξηση των καρκινικών δεικτών μετά την ολοκλήρωση των σχημάτων^{531 532}.

Χειρουργική εκτομή του υπολειπόμενου όγκου

Επί σεμινώματος ο υπολειπόμενος όγκος δεν χειρουργείται αλλά ο ασθενής τίθεται υπό παρακολούθηση^{533 534 535 536 537 538 539}. Οι ασθενείς οι οποίοι έχουν υπολειπόμενο όγκο >3cm θα πρέπει να υποβάλλονται σε PET 2 μήνες μετά την ολοκλήρωση του χημειοθεραπευτικού ενώ για όγκους <3cm το PET είναι προερατικό⁴³⁵.

Επί προόδου της νόσου συνιστάται θεραπεία σωτηρίας (χημειοθεραπεία, χειρουργείο, ακτινοβολία)^{540 541 542 543 544}. Οι ασθενείς με σεμίνωμα, στους οποίους παρατηρείται πρόοδος της νόσου με ταυτόχρονη αύξηση της hCG μετά την ολοκλήρωση της χημειοθεραπείας, πρέπει να λαμβάνουν χημειοθεραπεία «σωτηρίας» και μόνον αν ο όγκος είναι περιορισμένου μεγέθους ακτινοθεραπεία. Στους ασθενείς στους οποίους παρατηρείται πρόοδος της νόσου χωρίς αύξηση της hCG, γίνεται εκ νέου ιστολογική εκτίμηση του όγκου (π.χ χειρουργική επέμβαση) πριν να χορηγηθεί χημειοθεραπεία «σωτηρίας».

Επί μη σεμινώματος και πλήρους υποστροφής του όγκου μετά τη χημειοθεραπεία, δεν χρειάζεται χειρουργείο^{545 546 547 548 549 550 551 552}. Ο ρυθμός υποτροπής στην ομάδα αυτή είναι 6-9% και το 30% των σθενών με υποτροπή δεν επιβιώνουν⁵⁵². Εάν οι καρκινικοί δείκτες επιστρέψουν σε φυσιολογικά επίπεδα αλλά απεικονιστικά παρατηρείται υπολειπόμενη μάζα, ο ασθενής υποβάλλεται σε χειρουργική επέμβαση. Για υπολειπόμενους όγκους <1cm αν και υπάρχει ο κίνδυνος της ύπαρξης τερατώματος στη υπολειπόμενη μάζα, η θέση της χειρουργικής επέμβασης δεν είναι βέβαιη. Για οπισθοπεριτοναϊκούς όγκους >1cm ο ασθενής υποβάλλεται σε χειρουργική επέμβαση εκτομής τις 4-6 εβδομάδες μετά την ολοκλήρωση του χημειοθεραπευτικού σχήματος^{545 552 553 554 555 556 557 558 559 560}.

Γενικά μετά την ολοκλήρωση του σχήματος BEP, μόνο το 10% των υπολειπόμενων μαζών περιέχουν καρκίνο, το 50% περιέχουν ώριμο τεράτωμα, και το 40% περιέχουν νεκρωτικό και ινώδη ιστό. Επειδή ακόμη και οι πιο σύγχρονες απεικονιστικές μέθοδοι αδυνατούν να διαφοροδιαγνώσουν τους ιστολογικούς τύπους του όγκου, συνιστάται χειρουργική εκτομή όλων των όγκων με μέγεθος >1cm^{546 547}.

548 559 560 561 562 563 561 564 ανεξάρτητα από τη θέση εντόπισής τους σε εξειδικευμένα
κέντρα^{565 566}.

*Χημειοθεραπεία για τη αποφυγή υποτροπής μετά το δεύτερο χειρουργείο
(consolidation chemotherapy).*

Εάν ο όγκος που έχει αφαιρεθεί με το δεύτερο χειρουργείο είναι νεκρωτικός, ώριμο ή άωρο τεράτωμα, τότε δε χρειάζεται περαιτέρω χημειοθεραπεία. Στην περίπτωση που ο όγκος εκ γεννητικών κυττάρων ανήκει σε κάποια άλλη ιστολογικά κατηγορία και δεν έχει αφαιρεθεί στο σύνολό του, τότε 2 κύκλοι χημειοθεραπείας βασιζόμενης στη σισπλατίνη μπορούν να χορηγηθούν σε συγκεκριμένες ομάδες^{567 568} (με προσοχή πάντα στις αθροιστικές δόσεις της μπλεομυκίνης). Στην περίπτωση που έχει αφαιρεθεί >90% του συνολικού όγκου του καρκίνου, ειδικά για τους ασθενείς στην ομάδα της «καλής πρόγνωσης» κατά IGCCCG επειδή ο ρυθμός υποτροπής είναι πολύ χαμηλός, η επικουρική θεραπεία για την αποφυγή υποτροπής της νόσου θεωρείται υπερβολική. Στην περίπτωση που έχουν δοθεί επάλληλα χημειοθεραπευτικά σχήματα και εξακολουθεί να ανευρίσκεται καρκίνος στα νέα χειρουργικά παρασκευάσματα μετά την ολοκλήρωση των σχημάτων, τότε συνιστάται πλήρης απόσυρση κάθε χημειοθεραπευτικού σχήματος ως μη αποτελεσματικού^{558 562}.

Συστηματική χημειοθεραπεία διάσωσης (salvage) στην περίπτωση ανθεκτικής νόσου ή υποτροπής.

Ένα χημειοθεραπευτικό σχήμα διάσωσης το οποίο βασίζεται στην σισπλατίνη οδηγεί σε μακροχρόνιες υφέσεις το 50% των ασθενών οι οποίοι θα υποτροπιάσουν

μετά τη χημειοθεραπεία της πρώτης γραμμής⁵⁶⁹. Οι βασικές επιλογές σχημάτων κυμαίνονται μεταξύ 4 κύκλων PEI/VIP (ετοποσίδη, ιφωσφαμίδη, σισπλατίνη), τέσσερις κύκλους TIP (πακλιταξέλη, ιφωσφαμίδη, σισπλατίνη), ή τέσσερις κύκλους VeIP (βινμπλαστίνη ιφωσφαμίδη, σισπλατίνη).

Σε τυχαιοποιημένη μελέτη αναδείχθηκε ότι ένα χημειοθεραπευτικό σχήμα τριών κύκλων VeIP συν ένα σχήμα υψηλών δόσεων, δεν πλεονεκτεί έναντι ενός σχήματος 4 κύκλων VeIP όσον αφορά τόσο στην επιβίωση ελεύθερης νόσου όσο και στη συνολική επιβίωση⁵⁷⁰. Στην παρούσα φάση είναι υπό διερεύνηση το κατά πόσο η εντατικοποίηση της χημειοθεραπείας μπορεί να είναι πιο ωφέλιμη ως θεραπεία διάσωσης σε σχέση με την έως τώρα προτεινόμενη θεραπεία του σχήματος των τεσσάρων κύκλων.

Σημαντικό βοήθημα όσον αφορά στη σπάνια αυτή ομάδα ασθενών αποτελεί το γεγονός ότι μεγάλες αναδρομικές έρευνες καταλήγουν στο συμπέρασμα ότι μάλλον υπάρχουν διαφορετικές ομάδες ασθενών όσον αφορά στην υποτροπή μετά τη χορήγηση θεραπείας πρώτης γραμμής^{571 572}.

Χημειοθεραπευτικά σχήματα PEI/VIP, TIP και VeIP (με διαστήματα 21 ημερών)		
<i>Χημειοθεραπευτικοί παράγοντες</i>	<i>δοσολογία</i>	<i>Διάρκεια σε ημέρες</i>
PEI/VIP		
Σισπλατίνη	20 mg/m ²	Ημέρα 1-5
Ετοποσίδη	75-100 mg/m ²	Ημέρα 1-5
Ιφωσφαμίδη	1,2 mg/m ²	Ημέρα 1-5
TIP		
Πακλιταξέλη	250 mg/m ²	24ωρη έγχυση την πρώτη ημέρα
Ιφωσφαμίδη	1,5 g/m ²	Ημέρες 2-5

Σισπλατίνη	25 mg/m ²	Ημέρες 2-5
VeIP		
Βινμπλαστίνη	0,11 mg/kg	Ημέρα 1+2
Ιφωσφαμίδη	1,2 g/m ²	Ημέρες 1-5
Σισπλατίνη	20 mg/m ²	Ημέρες 1-5
Προσοχή χρειάζεται πάντα ενυδάτωση στους ασθενείς που λαμβάνουν σισπλατίνη και προφυλακτική χορήγηση mesna στους ασθενείς που λαμβάνουν ιφωσφαμίδη		

Πίνακας 9

Η χημειοθεραπεία επιβίωσης μπορεί να επιτύχει μακροπρόθεσμες υφέσεις (ανάλογα με τους παράγοντες κινδύνου) στο 15-40% των ασθενών.

Το άθροισμα κατά IGCCCG – 2 ή Lorch-Beyer λαμβάνει υπόψιν του 7 σημαντικών παράγοντες όπως φαίνονται στον παρακάτω πίνακα και κατατάσσει τους ασθενείς σε 5 διαφορετικές ομάδες κινδύνου όσον αφορά την επιβίωση χωρίς νόσο και τη συνολική επιβίωση (-1=πολύ χαμηλός κίνδυνος, 0=χαμηλός κίνδυνος, 1-2=μέσος κίνδυνος, 3-4=υψηλός κίνδυνος, ≥5=πολύ υψηλός κίνδυνος). Ο παρακάτω πίνακας αντιπροσωπεύει το προσδόκιμο 2ετούς ελεύθερης νόσου επιβίωσης και τριετούς συνολικής επιβίωσης.

Βαθμοί	-1	0	1	2	3
<i>Παράγοντες</i>					
Ιστολογικός τύπος	σεμίνωμα	Μη σεμίνωμα			
Πρωτοπαθής εντόπιση		γοναδική	οπισθοπεριτοναϊκή		μεσοθωράκιο
ανταπόκριση		Πλήρης ανταπόκριση/μερική ανταπόκριση χωρίς μεταστάσεις	Μερική ανταπόκριση με μεταστάσεις/σταθερή νόσος	Πρόοδος της νόσου	
Διάστημα ελεύθερο πλατίνας		>3 μήνες	3 μήνες		
AFP		φυσιολογικό	<1000	1000	
hCG		<1000	1000		
Αλκαλικό εκχύλισμα L. Barbarum		όχι	ναι		

Πίνακας 10 IGCCC score

Επιβίωση ελεύθερης νόσου και συνολική επιβίωση βάσει IGCCCG score			
	%	2ετής ελεύθερης νόσου επιβίωση	3ετής επιβίωση συνολική
<i>Ομάδα κινδύνου</i>			
<i>Πολύ χαμηλός</i>	5.3	75.1	77
<i>Χαμηλός</i>	17.9	52.6	69
<i>Μέσος</i>	45	42.8	57.3
<i>Υψηλός</i>	24.5	26.4	31.7
<i>Πολύ υψηλός</i>	7.3	11.5	14.7

Πίνακας 11

Η θεραπεία διάσωσης με VeIP δεν φαίνεται να πλεονεκτεί έναντι των συμβατικών σχημάτων χημειοθεραπείας τα οποία βασίζονται στη σισπλατίνη. Η πακλιταξέλη και η γεμισιταμπίνη φαίνεται να παρουσιάζουν σημαντική συνέργεια με τη σισπλατίνη για την αντιμετώπιση των ανθεκτικών στη χημειοθεραπεία όγκων εκ γεννητικών κυττάρων^{568 569}.

Δυστυχώς με βάση πρόσφατα στοιχεία τα αποτελέσματα της χημειοθεραπείας διάσωσης μετά τη χορήγηση χημειοθεραπείας πρώτης γραμμής που βασίζεται στην πλατίνη είναι πτωχά⁵³². Όσο για τα οφέλη της εντατικοποίησης της χημειοθεραπείας σε αυτούς τους ασθενείς, τα αποτελέσματα των μελετών είναι αντιφατικά^{573 574 575 576}. Στους ασθενείς αυτής της κατηγορίας με «καλή πρόγνωση» η χημειοθεραπεία διάσωσης θα πρέπει να περιορίζεται στις συμβατικές δόσεις αφού η εντατικοποίηση των δόσεων μάλλον δεν προσφέρει τίποτε⁵⁷⁰. Αντίθετα με βάση τα μέχρι τώρα στοιχεία οι ασθενείς με «κακή πρόγνωση» θα πρέπει να λαμβάνουν υψηλές δόσεις χημειοθεραπευτικών παραγόντων και ει δυνατόν να εισέρχονται σε ειδικά ερευνητικά θεραπευτικά πρωτόκολλα^{571 577 578 579}.

Καθυστερημένη υποτροπή

Ως καθυστερημένη ορίζεται η υποτροπή ασθενούς η οποία συμβαίνει μετά τα 2 έτη από τη λήψη χημειοθεραπευτικής αγωγής για μη μεταστατικό σεμίνωμα. Εάν είναι εφικτό και ανεξάρτητα από τις τιμές των καρκινικών δεικτών, όλοι αυτοί οι ασθενείς θα πρέπει υποβληθούν σε χειρουργική επέμβαση αφαίρεσης των υπολειπόμενων όγκων^{580 581}. Οι ασθενείς με υψηλές τιμές hCG ενδεχομένως μπορούν να ωφεληθούν περισσότερο αν λάβουν αρχικά χημειοθεραπεία και οδηγηθούν στη συνέχεια στο χειρουργείο.

Εάν δεν καταστεί δυνατό να αφαιρεθούν όλες οι βλάβες, τότε λαμβάνονται βιοψίες και ακολουθεί χημειοθεραπεία διάσωσης βάσει του αποτελέσματος της ιστολογικής έκθεσης από έμπειρο παθολογοανατόμο⁵⁸². Στην περίπτωση που ο ασθενής ανταποκριθεί στη χημειοθεραπεία διάσωσης, επιχειρείται εκ νέου η χειρουργική αφαίρεση του υπολειπόμενου όγκου. Στην περίπτωση που η νόσος είναι τοπική μεν αλλά μη χειρουργήσιμη ο ασθενής είναι δυνατό να λάβει ακτινοθεραπεία.

Τονίζεται εκ νέου ότι αυτοί οι ασθενείς αποτελούν ειδικές περιπτώσεις και η θεραπεία του οφείλει να λαμβάνει χώρα σε εξειδικευμένα κέντρα⁵⁸³.

Θεραπεία επί εγκεφαλικών μεταστάσεων

Γενικά η ύπαρξη εγκεφαλικών μεταστάσεων αποτελεί έναν κακό προγνωστικό δείκτη. Η επιβίωση των ασθενών στους οποίους εντοπίζονται εγκεφαλικές μεταστάσεις κατά την αρχική διάγνωση κυμαίνεται μεταξύ 30 -40% στην περίπτωση δε που οι εγκεφαλικές μεταστάσεις διαπιστωθούν κατά την υποτροπή της νόσου η πρόγνωση είναι τραγική (πενταετής επιβίωση 2-5%)^{584 585}. Η θεραπεία εκλογής στην περίπτωση αυτή είναι η χημειοθεραπεία ενώ επικουρικά μπορεί να χρησιμοποιηθεί

και ακτινοθεραπεία. Η χειρουργική επέμβαση έχει ένδειξη σε απόλυτα εξειδικευμένες περιπτώσεις.

ΚΑΤΕΥΘΥΝΤΗΡΙΕΣ ΟΔΗΓΙΕΣ ΓΙΑ ΤΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΤΩΝ ΜΕΤΑΣΤΑΤΙΚΩΝ ΟΓΚΩΝ ΕΚ ΓΕΝΝΗΤΙΚΩΝ ΚΥΤΤΑΡΩΝ

1. Οι μη-σεμινωματώδεις όγκοι εκ γεννητικών κυττάρων (ΜΣΟΓΚ) με χαμηλό φορτίο νόσου σταδίου ΙΑ/Β θεωρούνται καλής ή μέσης πρόγνωσης ΜΣΟΓΚ και λαμβάνουν τέσσερις κύκλους ΒΕΡ
2. Για το στάδιο ΙΑ/Β χωρίς παθολογικούς καρκινικούς δείκτες γίνεται βιοψία του ίδιου του όγκου ή οπισθοπεριτοναϊκός λεμφαδενικός καθαρισμός προκειμένου να τεθεί ιστολογική διάγνωση. Μετά από έξι εβδομάδες εποπτείας (surveillance) γίνεται εκ νέου σταδιοποίηση προκειμένου να καθοριστεί η θεραπευτική στρατηγική.
3. Επί μεταστατικού ΜΣΟΓΚ (στάδιο >ΙΙC) και καλή πρόγνωση, η αρχική θεραπεία εκλογής είναι 3 κύκλοι ΒΕΡ.
4. Επί μεταστατικού ΜΣΟΓΚ μέσης ή πτωχής πρόγνωσης, η πρωταρχική θεραπεία εκλογής είναι 4 κύκλοι ΒΕΡ και υπαγωγή του ασθενή σε κλινικές δοκιμές.
5. Η χειρουργική εξαίρεση μετά τη χημειοθεραπεία σε ΜΣΟΓΚ, ενδείκνυται στην περίπτωση ύπαρξης υπολειπόμενων μαζών κι εφόσον οι καρκινικοί δείκτες είναι σε φυσιολογικά επίπεδα ή τείνουν να ομαλοποιηθούν.
6. Το σεμίνωμα κλινικού σταδίου ΙΑ/Β μπορεί να θεραπευθεί με ακτινοθεραπεία. Εάν υπάρξει ανάγκη χημειοθεραπείας διάσωσης, τότε

αυτή γίνεται κατά αναλογία των προγνωστικών ομάδων για τους ΜΣΟΓΚ.

7. Στο σεμίνωμα κλινικού σταδίου IB η χημειοθεραπεία (4xEP ή 3xBEP στους ασθενείς καλής πρόγνωσης) αποτελεί μια καλή εναλλακτική της ακτινοθεραπείας.
8. Το σεμίνωμα κλινικού σταδίου $\geq$ IC λαμβάνει εξ αρχής χημειοθεραπεία βάσει των ίδιων αρχών που ισχύουν για τους ΜΣΟΓΚ.

6.6 ΠΑΡΑΚΟΛΟΥΘΗΣΗ ΜΕΤΑ ΤΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ

Βασικές αρχές

Ανεξάρτητα από το στάδιο του όγκου του όρχεως καλό θα είναι οι ακόλουθες πληροφορίες να λαμβάνονται υπόψιν:

- Η περισσότερες υποτροπές μετά από τη θεραπεία συμβαίνουν στο διάστημα των 2 πρώτων ετών για το λόγο αυτό η επαγρύπνηση θα πρέπει να είναι αυξημένη κατά το διάστημα αυτό.
- Υπάρχουν περιπτώσεις καθυστερημένων υποτροπών μετά την πενταετία και για το λόγο αυτό ένας ετήσιος έλεγχος εφ' όρου ζωής ενδεχομένως να ήταν χρήσιμος.
- Μετά από οπισθοπεριτοναϊκό λεμφαδενικό καθαρισμό, οι υποτροπές στο οπίσθιο περιτόναιο είναι σπάνιες. Το πιο πιθανό σημείο υποτροπής είναι ο θώρακας.
- Η αξία της ακτινογραφίας θώρακα έχει τεθεί υπό αμφισβήτηση για ασθενείς εκτεταμένης νόσου που βρίσκονται σε πλήρη ύφεση^{586 587}.

- Η αξονική τομογραφία θώρακος έχει υψηλότερη προγνωστική αξία από την απλή ακτινογραφία⁵⁸⁷.
- Τα αποτελέσματα της θεραπείας εξαρτώνται από το μέγεθος της νόσου και για το λόγο αυτό η εντατικές προσπάθειες για την ανεύρεση υπολειπόμενης νόσου έχουν θέση στη θεραπευτική μας στρατηγική.
- Τόσο η ακτινο- όσο και η χημειοθεραπεία είναι δυνατό να επάγουν δευτεροπαθή κακοήγη νεοπλάσματα.
- Επειδή η ακτινοβολήση με ακτίνες X για διαγνωστικούς σκοπούς είναι δυνατό να προκαλέσει δευτεροπαθή νεοπλάσματα οι αξονικές τομογραφίες θα πρέπει να γίνονται με φειδώ και εφόσον υπάρχει ανάγκη αφού η πλειοψηφία των ασθενών με νεοπλάσματα όρχεως είναι νεαρής ηλικίας.
- Σε εξειδικευμένα κέντρα η αξονική τομογραφία (CT) μπορεί να αντικατασταθεί από τη μαγνητική τομογραφία (MRI) ωστόσο επειδή τα αποτελέσματα της δεύτερης εξαρτώνται άμεσα από το πρωτόκολλο λειτουργίας της, οι MRI θα πρέπει να γίνονται στο ίδιο κέντρο!
- Το υπερηχογράφημα για την ανίχνευση οπισθοπεριτοναϊκών μεταστάσεων θα πρέπει να αποφεύγεται.
- Οι ασθενείς θα πρέπει μετά τη χημειοθεραπεία (ή την ακτινοθεραπεία) να υποβάλλονται σε μακροχρόνιο έλεγχο προκειμένου να ανιχνευθούν έγκαιρα οι όποιες παρενέργειες αυτής.

<i>Συνιστώμενη παρακολούθηση (follow up) για ΜΣΟΓΚ σταδίου I</i>				
<i>διαδικασία</i>	<i>έτος</i>			
	1	2	3-5	6-10
Φυσική εξέταση	4 φορές	4 φορές	1 ανά έτος	1 ανά έτος
Καρκινικοί δείκτες	4 φορές	4 φορές	1 ανά έτος	1 ανά έτος

Ακτινογραφία θώρακα	2 φορές	2 φορές		
CT άνω-κάτω κοιλίας	2 φορές (στους 3 & 12 μήνες			

Πίνακας 12

Συνιστώμενη παρακολούθηση μετά από οπισθοπεριτοναϊκό λεμφαδενικό καθαρισμό η επικοινωνική χημειοθεραπεία ΜΣΟΓΚ σταδίου 1				
<u>διαδικασία</u>	<u>έτος</u>			
	1	2	3-5	6-10
Φυσική εξέταση	4 φορές	4 φορές	1 ανά έτος	1 ανά έτος
Καρκινικοί δείκτες	4 φορές	4 φορές	1 ανά έτος	1 ανά έτος
Ακτινογραφία θώρακα	2 φορές	2 φορές		
CT άνω-κάτω κοιλίας	1 φορά	1 φορά		

Πίνακας 13

Συνιστώμενη παρακολούθηση για σεμινώματα σταδίου I (μετά από ορχεκτομή και χημειο- ή ακτινοθεραπεία)				
<u>διαδικασία</u>	<u>έτος</u>			
	1	2	3-5	6-10
Φυσική εξέταση	3 φορές	3 φορές	1 ανά έτος	1 ανά έτος
Καρκινικοί δείκτες	3 φορές	3 φορές	1 ανά έτος	1 ανά έτος
Ακτινογραφία θώρακα	2 φορές	2 φορές		
CT άνω-κάτω κοιλίας	2 φορές	2 φορές		

Πίνακας 14

Συνιστώμενη παρακολούθηση για σεμινώματα σταδίου I (μετά από ορχεκτομή και χημειο- ή ακτινοθεραπεία)				
<u>διαδικασία</u>	<u>έτος</u>			
	1	2	3-5	έκτοτε
Φυσική εξέταση	4 φορές	4 φορές	2 ανά έτος	1 ανά έτος
Καρκινικοί δείκτες	4 φορές	4 φορές	2 ανά έτος	1 ανά έτος
Ακτινογραφία θώρακα	4 φορές	4 φορές	2 ανά έτος	
CT άνω-κάτω κοιλίας	2 φορές	2 φορές	Όπως ενδείκνυται	Όπως ενδείκνυται
CT θώρακα	Όπως ενδείκνυται	Όπως ενδείκνυται	Όπως ενδείκνυται	Όπως ενδείκνυται
CT εγκεφάλου	Όπως ενδείκνυται	Όπως ενδείκνυται	Όπως ενδείκνυται	Όπως ενδείκνυται
Η αξονική τομογραφία κοιλίας θα πρέπει να λαμβάνει χώρα τουλάχιστον μια φορά ανά έτος εάν έχει βρεθεί τεράτωμα στον οπισθοπεριτοναϊκό χώρο. Εάν μετά την ολοκλήρωση της χημειοθεραπείας σε ασθενείς με σεμίνωμα ανευρεθεί μάζα > 3cm η CT θα πρέπει να επαναληφθεί 2 και 4 μήνες αργότερα προκειμένου να βεβαιωθούμε ότι η μάζα υποστρέφει. Εφόσον υπάρχει διαθέσιμο PET συνιστάται σχετικός έλεγχος. Η CT θώρακος συνιστάται εφόσον διαπιστώνεται κάποια ανωμαλία στην απλή ακτινογραφία θώρακα καθώς και μετά από χειρουργείο θώρακα.				

Πίνακας 15

6.7 TO ΜΕΛΛΟΝ

Οι έρευνες που διεξάγονται στην παρούσα φάση αφορούν κυρίως τη θεραπεία των προχωρημένων καρκίνων του όρχεως ιδίως μετά από υποτροπή ή ανοχή στη χημειοθεραπεία και εστιάζουν στην εντατικοποίηση των σχημάτων,^{588 589} τη χρήση εναλλακτικών σχημάτων^{590 591 592} ή τη χρήση νέων⁵⁹³ ή παλαιότερων χημειοθεραπευτικών φαρμάκων που χρησιμοποιούνται ήδη σε άλλες μορφές καρκίνου⁵⁹⁴.

7. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Ο καρκίνος των όρχεων αποτελεί μια μάλλον σπάνια νόσο η επίπτωση της οποίας όμως διπλασιάζεται κάθε 20 έτη στην Ευρώπη. Η επίπτωση του θανάτου για τη συγκεκριμένη νόσο είναι πολύ χαμηλή με μόλις 0,38 περιπτώσεις για 100.000 άτομα ανά έτος. Το 60% των κακοήθων νεοπλασμάτων γεννητικών κυττάρων του όρχεως είναι μη σεμινωματώδεις όγκοι ενώ το 40% είναι σεμινώματα. Είναι νόσος που αφορά κυρίως τις μικρές και μεσαίες ηλικίες. Η αιτιολογία της νόσου είναι εν πολλοίς άγνωστη. Τα καρκινικά κύτταρα του καρκίνου του όρχεως παρουσιάζουν μεγάλη ποικιλία γενετικών μεταλλάξεων με την πιο χαρακτηριστική (απαντάται στο 80% των σχετικών όγκων) να είναι η δημιουργία του ισοχρωμοσώματος i12p.

Γενικά οι όγκοι εκ γεννητικών κυττάρων όρχεως έχουν άριστη ανταπόκριση στην ακτινοθεραπεία και τη χημειοθεραπεία μετά τη χειρουργική

επέμβαση. Η πλειοψηφία των ασθενών με όγκο εκ γεννητικών κυττάρων όρχεως θα θεραπευθούν ακολουθώντας την κατάλληλη θεραπεία. Για να συμβεί κάτι τέτοιο είναι απαραίτητη η προσεκτική σταδιοποίηση της νόσου και η αυστηρή εφαρμογή των πρωτόκολλων θεραπείας με βάση τις διεθνείς κατευθυντήριες οδηγίες. Τα κακοήγη νεοπλάσματα όρχεως από γεννητικά κύτταρα είναι δυνατό να υποτροπιάσουν αρκετά χρόνια μετά την αρχική τους θεραπεία. Για το λόγο αυτό η μακρόχρονη παρακολούθηση των ασθενών είναι απαραίτητη.

1. TANAGHO. Smith's General Urology. 17th Revised edition. McGraw-Hill; 2008.
2. ΚΑΤΡΙΤΣΗΣ ΕΠΑΜΕΙΝΩΝΔΑΣ, ΝΙΚΟΛΑΟΣ ΠΑΠΑΔΟΠΟΥΛΟΣ. ΑΝΑΤΟΜΙΚΗ ΤΟΥ ΑΝΘΡΩΠΟΥ (ΒΙΒΛΙΟ ΙΙΙ). ΙΑΤΡΙΚΕΣ ΕΚΔΟΣΕΙΣ ΛΙΤΣΑΣ;
3. Fritsch H, Kühnel W, Leonhardt H, μτφ Ν.Παπαδόπουλος. dtv - Atlas der Anatomie II. Innere Organe. Dtv; 1997.
4. Κωστακόπουλος Ν.Α. Ουρολογία. Ιατρικές Εκδόσεις Πασχαλίδη;
5. FAAA KLMMsPFF, FAAA TVNPMPPDsFrcp (Lond), MedSc KSMD, Moore KL, Persaud TVN. Color Atlas of Clinical Embryology. 2nd ed. Saunders; 2000.
6. Αγγελοπούλου Ρωξάνη. Εμβρυολογία. Ιατρικές Εκδόσεις Πασχαλίδη;
7. O'Rahilly RR, Müller F. Human Embryology & Teratology, 3rd Edition. 3rd ed. Wiley-Liss; 2001.
8. Silbernagl S. Color atlas of physiology. 3rd rev. and enl. ed. Thieme; 1986.
9. PhD WFBM, MD ELB. Medical Physiology, 2e Updated Edition: with STUDENT CONSULT Online Access, 2e (MEDICAL PHYSIOLOGY. 2nd ed. Saunders; 2011.
10. (Hon WSMMD, (Hon) AJWMP, MD LRK, et al. Campbell-Walsh Urology 10th Edition Review, 1e. 10 Pap/Psc. Saunders; 2011.

11. FRCPA BYBsMSPMBcM, PhD(Melbourne) JWHBs, ελλ.επιμ. Κίττας Χρήστος. Wheater's Functional Histology: A Text and Colour Atlas. 4th ed. Churchill Livingstone; 2000.
12. επιμ. Κίττας Χρήστος. ΣΥΝΟΨΗ ΜΑΘΗΜΑΤΩΝ ΙΣΤΟΛΟΓΙΑΣ. ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΟ ΙΣΤΟΛΟΓΙΑΣ ΚΑΙ ΕΜΒΡΥΟΛΟΓΙΑΣ: ΙΑΤΡΙΚΕΣ ΕΚΔΟΣΕΙΣ ΠΑΣΧΑΛΙΔΗ;
13. Carneiro J, Junqueira LCU, Junqueira LC. Basic Histology. Appleton & Lange; 1989.
14. Widmaier E, Raff H, Strang K. Vander's Human Physiology with Connect Plus Access Card. 12th ed. McGraw-Hill Science/Engineering/Math; 2010.
15. Huyghe E, Matsuda T, Thonneau P. Increasing incidence of testicular cancer worldwide: a review. J Urol 2003;170(1):5–11.
16. Hakulinen T. Cancer Incidence in Five Continents Vol. VII. D. M. Parkin, S. L. Whelan, J. Ferlay, L. Raymond and J. Young (eds), IARC Scientific Publications No. 143, Lyon, 1997. No. of pages: xxxiv+1240. Price: £129. ISBN 92 832 2143 5. Statist Med 2000;19(9):1261–3.
17. Liu S, Wen SW, Mao Y, Mery L, Rouleau J. Birth cohort effects underlying the increasing testicular cancer incidence in Canada. Can J Public Health 1999;90(3):176–80.
18. Zheng T, Holford TR, Ma Z, Ward BA, Flannery J, Boyle P. Continuing increase in incidence of germ-cell testis cancer in young adults: experience from Connecticut, USA, 1935-1992. Int J Cancer 1996;65(6):723–9.
19. Wanderås EH, Tretli S, Fosså SD. Trends in incidence of testicular cancer in Norway 1955-1992. Eur J Cancer 1995;31A(12):2044–8.
20. Ross RK, McCurtis JW, Henderson BE, Menck HR, Mack TM, Martin SP. Descriptive epidemiology of testicular and prostatic cancer in Los Angeles. Br J Cancer 1979;39(3):284–92.
21. Dos Santos Silva I, Swerdlow AJ, Stiller CA, Reid A. Incidence of testicular germ-cell malignancies in England and Wales: trends in children compared with adults. Int J Cancer 1999;83(5):630–4.
22. Bergström R, Adami HO, Möhner M, et al. Increase in testicular cancer incidence in six European countries: a birth cohort phenomenon. J Natl Cancer Inst 1996;88(11):727–33.
23. Giwercman A, Müller J, Skakkeboek NE. Cryptorchidism and testicular neoplasia. Horm Res 1988;30(4-5):157–63.
24. Boyle P, Zaridze DG. Risk factors for prostate and testicular cancer. Eur J Cancer 1993;29A(7):1048–55.
25. Weir HK, Marrett LD, Kreiger N, Darlington GA, Sugar L. Pre-natal and peri-natal exposures and risk of testicular germ-cell cancer. Int J Cancer 2000;87(3):438–43.

26. Swerdlow AJ, De Stavola BL, Swanwick MA, Maconochie NE. Risks of breast and testicular cancers in young adult twins in England and Wales: evidence on prenatal and genetic aetiology. *Lancet* 1997;350(9093):1723–8.
27. Møller H, Knudsen LB, Lynge E. Risk of testicular cancer after vasectomy: cohort study of over 73,000 men. *BMJ* 1994;309(6950):295–9.
28. Pinczowski D, McLaughlin JK, Läckgren G, Adami HO, Persson I. Occurrence of testicular cancer in patients operated on for cryptorchidism and inguinal hernia. *J Urol* 1991;146(5):1291–4.
29. Stone JM, Cruickshank DG, Sandeman TF, Matthews JP. Laterality, maldescent, trauma and other clinical factors in the epidemiology of testis cancer in Victoria, Australia. *Br J Cancer* 1991;64(1):132–8.
30. Strader CH, Weiss NS, Daling JR. Vasectomy and the incidence of testicular cancer. *Am J Epidemiol* 1988;128(1):56–63.
31. Henderson BE, Benton B, Jing J, Yu MC, Pike MC. Risk factors for cancer of the testis in young men. *Int J Cancer* 1979;23(5):598–602.
32. Li FP, Fraumeni JF. Testicular cancers in children: epidemiologic characteristics. *J Natl Cancer Inst* 1972;48(6):1575–81.
33. Herrinton LJ, Zhao W, Husson G. Management of cryptorchism and risk of testicular cancer. *Am J Epidemiol* 2003;157(7):602–5.
34. Schottenfeld D, Warshauer ME, Sherlock S, Zauber AG, Leder M, Payne R. The epidemiology of testicular cancer in young adults. *Am J Epidemiol* 1980;112(2):232–46.
35. Swerdlow AJ, De Stavola B, Maconochie N, Siskind V. A population-based study of cancer risk in twins: relationships to birth order and sexes of the twin pair. *Int J Cancer* 1996;67(4):472–8.
36. Giwercman A, Grindsted J, Hansen B, Jensen OM, Skakkebaek NE. Testicular cancer risk in boys with maldescended testis: a cohort study. *J Urol* 1987;138(5):1214–6.
37. Moss AR, Osmond D, Bacchetti P, Torti FM, Gurgin V. Hormonal risk factors in testicular cancer. A case-control study. *Am J Epidemiol* 1986;124(1):39–52.
38. Boisen KA, Kaleva M, Main KM, et al. Difference in prevalence of congenital cryptorchidism in infants between two Nordic countries. *Lancet* 2004;363(9417):1264–9.
39. Jørgensen N, Carlsen E, Nermoen I, et al. East-West gradient in semen quality in the Nordic-Baltic area: a study of men from the general population in Denmark, Norway, Estonia and Finland. *Hum Reprod* 2002;17(8):2199–208.

40. Adami HO, Bergström R, Möhner M, et al. Testicular cancer in nine northern European countries. *Int J Cancer* 1994;59(1):33–8.
41. Skakkebaek NE. Possible carcinoma-in-situ of the testis. *Lancet* 1972;2(7776):516–7.
42. Rørth M, Rajpert-De Meyts E, Andersson L, et al. Carcinoma in situ in the testis. *Scand J Urol Nephrol Suppl* 2000;(205):166–86.
43. Møller H, Skakkebaek NE. Risks of testicular cancer and cryptorchidism in relation to socio-economic status and related factors: case-control studies in Denmark. *Int J Cancer* 1996;66(3):287–93.
44. Depue RH, Pike MC, Henderson BE. Estrogen exposure during gestation and risk of testicular cancer. *J Natl Cancer Inst* 1983;71(6):1151–5.
45. Coupland CAC, Forman D, Chilvers CED, Davey G, Pike MC, Oliver RTD. Maternal risk factors for testicular cancer: a population-based case-control study (UK). *Cancer Causes Control* 2004;15(3):277–83.
46. Sabroe S, Olsen J. Perinatal correlates of specific histological types of testicular cancer in patients below 35 years of age: a case-cohort study based on midwives' records in Denmark. *Int J Cancer* 1998;78(2):140–3.
47. Wanderås EH, Grotmol T, Fosså SD, Tretli S. Maternal health and pre- and perinatal characteristics in the etiology of testicular cancer: a prospective population- and register-based study on Norwegian males born between 1967 and 1995. *Cancer Causes Control* 1998;9(5):475–86.
48. Rasmussen F, Gunnell D, Ekbom A, Hallqvist J, Tynelius P. Birth weight, adult height, and testicular cancer: cohort study of 337,249 Swedish young men. *Cancer Causes Control* 2003;14(6):595–8.
49. Petridou E, Roukas KI, Dessypris N, et al. Baldness and other correlates of sex hormones in relation to testicular cancer. *Int J Cancer* 1997;71(6):982–5.
50. Møller H, Skakkebaek NE. Testicular cancer and cryptorchidism in relation to prenatal factors: case-control studies in Denmark. *Cancer Causes Control* 1997;8(6):904–12.
51. Swerdlow AJ, Stiller CA, Wilson LM. Prenatal factors in the aetiology of testicular cancer: an epidemiological study of childhood testicular cancer deaths in Great Britain, 1953–73. *J Epidemiol Community Health* 1982;36(2):96–101.
52. Pettersson A, Kaijser M, Richiardi L, Askling J, Ekbom A, Akre O. Women smoking and testicular cancer: one epidemic causing another? *Int J Cancer* 2004;109(6):941–4.
53. Kaijser M, Akre O, Cnattingius S, Ekbom A. Maternal lung cancer and testicular cancer risk in the offspring. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2003;12(7):643–6.

54. Baron JA, La Vecchia C, Levi F. The antiestrogenic effect of cigarette smoking in women. *Am J Obstet Gynecol* 1990;162(2):502–14.
55. Westergaard T, Andersen PK, Pedersen JB, Frisch M, Olsen JH, Melbye M. Testicular cancer risk and maternal parity: a population-based cohort study. *Br J Cancer* 1998;77(7):1180–5.
56. Prener A, Hsieh CC, Engholm G, Trichopoulos D, Jensen OM. Birth order and risk of testicular cancer. *Cancer Causes Control* 1992;3(3):265–72.
57. Richiardi L, Akre O, Lambe M, Granath F, Montgomery SM, Ekbom A. Birth order, sibship size, and risk for germ-cell testicular cancer. *Epidemiology* 2004;15(3):323–9.
58. Herbst AL, Ulfelder H, Poskanzer DC. Adenocarcinoma of the vagina. Association of maternal stilbestrol therapy with tumor appearance in young women. *N Engl J Med* 1971;284(15):878–81.
59. Schrager S, Potter BE. Diethylstilbestrol exposure. *Am Fam Physician* 2004;69(10):2395–400.
60. Jensen TK, Toppari J, Keiding N, Skakkebaek NE. Do environmental estrogens contribute to the decline in male reproductive health? *Clin Chem* 1995;41(12 Pt 2):1896–901.
61. Leary FJ, Resseguie LJ, Kurland LT, O'Brien PC, Emslander RF, Noller KL. Males exposed in utero to diethylstilbestrol. *JAMA* 1984;252(21):2984–9.
62. Møller H. Clues to the aetiology of testicular germ cell tumours from descriptive epidemiology. *Eur Urol* 1993;23(1):8–13; discussion 14–15.
63. Møller H, Evans H. Epidemiology of gonadal germ cell cancer in males and females. *APMIS* 2003;111(1):43–46; discussion 46–48.
64. Parkin DM; M, C. s , Whelan, S. L. , Gao, Y.-t , Ferlay, J. , Powell, J. (eds. *Cancer Incidence in Five Continents, Volume 6*. unknown; 1993.
65. Troisi R, Potischman N, Roberts J, et al. Associations of maternal and umbilical cord hormone concentrations with maternal, gestational and neonatal factors (United States). *Cancer Causes Control* 2003;14(4):347–55.
66. Morrison JA, Barton BA, Biro FM, Sprecher DL. Sex hormones and the changes in adolescent male lipids: longitudinal studies in a biracial cohort. *J Pediatr* 2003;142(6):637–42.
67. Ellis L, Nyborg H. Racial/ethnic variations in male testosterone levels: a probable contributor to group differences in health. *Steroids* 1992;57(2):72–5.
68. Mostofi FK. Proceedings: Testicular tumors. Epidemiologic, etiologic, and pathologic features. *Cancer* 1973;32(5):1186–201.

69. Coupland CA, Chilvers CE, Davey G, Pike MC, Oliver RT, Forman D. Risk factors for testicular germ cell tumours by histological tumour type. United Kingdom Testicular Cancer Study Group. *Br J Cancer* 1999;80(11):1859–63.
70. Weir HK, Kreiger N, Marrett LD. Age at puberty and risk of testicular germ cell cancer (Ontario, Canada). *Cancer Causes Control* 1998;9(3):253–8.
71. Aetiology of testicular cancer: association with congenital abnormalities, age at puberty, infertility, and exercise. United Kingdom Testicular Cancer Study Group. *BMJ* 1994;308(6941):1393–9.
72. Swerdlow AJ, Huttly SR, Smith PG. Testis cancer: post-natal hormonal factors, sexual behaviour and fertility. *Int J Cancer* 1989;43(4):549–53.
73. Garner MJ, Birkett NJ, Johnson KC, Shatenstein B, Ghadirian P, Krewski D. Dietary risk factors for testicular carcinoma. *Int J Cancer* 2003;106(6):934–41.
74. Akre O, Ekblom A, Sparén P, Tretli S. Body size and testicular cancer. *J Natl Cancer Inst* 2000;92(13):1093–6.
75. Davies TW, Prener A, Engholm G. Body size and cancer of the testis. *Acta Oncol* 1990;29(3):287–90.
76. Richiardi L, Askling J, Granath F, Akre O. Body size at birth and adulthood and the risk for germ-cell testicular cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2003;12(7):669–73.
77. Dieckmann K-P, Pichlmeier U. Is risk of testicular cancer related to body size? *Eur Urol* 2002;42(6):564–9.
78. Juul A, Bang P, Hertel NT, et al. Serum insulin-like growth factor-I in 1030 healthy children, adolescents, and adults: relation to age, sex, stage of puberty, testicular size, and body mass index. *J Clin Endocrinol Metab* 1994;78(3):744–52.
79. Khandwala HM, McCutcheon IE, Flyvbjerg A, Friend KE. The effects of insulin-like growth factors on tumorigenesis and neoplastic growth. *Endocr Rev* 2000;21(3):215–44.
80. Andersson E, Nilsson R, Torén K. Testicular cancer among Swedish pulp and paper workers. *Am J Ind Med* 2003;43(6):642–6.
81. Davis RL, Mostofi FK. Cluster of testicular cancer in police officers exposed to hand-held radar. *Am J Ind Med* 1993;24(2):231–3.
82. Finkelstein MM. Cancer incidence among Ontario police officers. *Am J Ind Med* 1998;34(2):157–62.
83. Fleming LE, Bean JA, Rudolph M, Hamilton K. Cancer incidence in a cohort of licensed pesticide applicators in Florida. *J Occup Environ Med* 1999;41(4):279–88.

84. Garland FC, Gorham ED, Garland CF, Ducatman AM. Testicular cancer in US Navy personnel. *Am J Epidemiol* 1988;127(2):411–4.
85. Graham S, Gibson R, West D, Swanson M, Burnett W, Dayal H. Epidemiology of cancer of the testis in upstate New York. *J Natl Cancer Inst* 1977;58(5):1255–61.
86. Hardell L, Näsman A, Ohlson CG, Fredrikson M. Case-control study on risk factors for testicular cancer. *Int J Oncol* 1998;13(6):1299–303.
87. Hayes RB, Brown LM, Pottern LM, et al. Occupation and risk for testicular cancer: a case-control study. *Int J Epidemiol* 1990;19(4):825–31.
88. Knight JA, Marrett LD, Weir HK. Occupation and risk of germ cell testicular cancer by histologic type in Ontario. *J Occup Environ Med* 1996;38(9):884–90.
89. Marshall EG, Melius JM, London MA, Nasca PC, Burnett WS. Investigation of a testicular cancer cluster using a case-control approach. *Int J Epidemiol* 1990;19(2):269–73.
90. Mills PK, Newell GR, Johnson DE. Testicular cancer associated with employment in agriculture and oil and natural gas extraction. *Lancet* 1984;1(8370):207–10.
91. Rhomberg W, Schmoll HJ, Schneider B. High frequency of metalworkers among patients with seminomatous tumors of the testis: a case-control study. *Am J Ind Med* 1995;28(1):79–87.
92. Swerdlow AJ, Skeet RG. Occupational associations of testicular cancer in south east England. *Br J Ind Med* 1988;45(4):225–30.
93. Tarone RE, Hayes HM, Hoover RN, et al. Service in Vietnam and risk of testicular cancer. *J Natl Cancer Inst* 1991;83(20):1497–9.
94. Van den Eeden SK, Weiss NS, Strader CH, Daling JR. Occupation and the occurrence of testicular cancer. *Am J Ind Med* 1991;19(3):327–37.
95. Levin SM, Baker DB, Landrigan PJ, et al. Testicular cancer in leather tanners exposed to dimethylformamide. *Lancet* 1987;2(8568):1153.
96. Ducatman AM, Conwill DE, Crawl J. Germ cell tumors of the testicle among aircraft repairmen. *J Urol* 1986;136(4):834–6.
97. Haughey BP, Graham S, Brasure J, Zielezny M, Sufrin G, Burnett WS. The epidemiology of testicular cancer in upstate New York. *Am J Epidemiol* 1989;130(1):25–36.
98. Kristensen P, Andersen A, Irgens LM, Bye AS, Vagstad N. Testicular cancer and parental use of fertilizers in agriculture. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1996;5(1):3–9.

99. Møller H. Work in agriculture, childhood residence, nitrate exposure, and testicular cancer risk: a case-control study in Denmark. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1997;6(2):141–4.
100. Jacobsen R, Bostofte E, Engholm G, et al. Risk of testicular cancer in men with abnormal semen characteristics: cohort study. *BMJ* 2000;321(7264):789–92.
101. Møller H, Skakkebaek NE. Risk of testicular cancer in subfertile men: case-control study. *BMJ* 1999;318(7183):559–62.
102. Wong WY, Thomas CM, Merkus JM, Zielhuis GA, Steegers-Theunissen RP. Male factor subfertility: possible causes and the impact of nutritional factors. *Fertil Steril* 2000;73(3):435–42.
103. Carlsen E, Giwercman A, Keiding N, Skakkebaek NE. Evidence for decreasing quality of semen during past 50 years. *BMJ* 1992;305(6854):609–13.
104. Oliver RT, Oliver JC. Endocrine hypothesis for declining sperm count and rising incidence of cancer. *Lancet* 1996;347(8997):339–40.
105. Joffe M. Are problems with male reproductive health caused by endocrine disruption? *Occup Environ Med* 2001;58(4):281–287; quiz 287–288, 260.
106. Sharpe RM. Lifestyle and environmental contribution to male infertility. *Br Med Bull* 2000;56(3):630–42.
107. Cale AR, Farouk M, Prescott RJ, Wallace IW. Does vasectomy accelerate testicular tumour? Importance of testicular examinations before and after vasectomy. *BMJ* 1990;300(6721):370.
108. Thornhill JA, Conroy RM, Kelly DG, Walsh A, Fennelly JJ, Fitzpatrick JM. An evaluation of predisposing factors for testis cancer in Ireland. *Eur Urol* 1988;14(6):429–33.
109. Hewitt G, Logan CJ, Curry RC. Does vasectomy cause testicular cancer? *Br J Urol* 1993;71(5):607–8.
110. Colls BM. Causes of testicular cancer. *Lancet* 1998;351(9097):214.
111. Osterlind A, Berthelsen JG, Abildgaard N, et al. Risk of bilateral testicular germ cell cancer in Denmark: 1960-1984. *J Natl Cancer Inst* 1991;83(19):1391–5.
112. Colls BM, Harvey VJ, Skelton L, Thompson PI, Frampton CM. Bilateral germ cell testicular tumors in New Zealand: experience in Auckland and Christchurch 1978-1994. *J Clin Oncol* 1996;14(7):2061–5.
113. Møller H, Prener A, Skakkebaek NE. Testicular cancer, cryptorchidism, inguinal hernia, testicular atrophy, and genital malformations: case-control studies in Denmark. *Cancer Causes Control* 1996;7(2):264–74.

114. Social, behavioural and medical factors in the aetiology of testicular cancer: results from the UK study. UK Testicular Cancer Study Group. *Br J Cancer* 1994;70(3):513–20.
115. Buetow SA. Epidemiology of testicular cancer. *Epidemiol Rev* 1995;17(2):433–49.
116. Brown LM, Pottern LM, Hoover RN. Testicular cancer in young men: the search for causes of the epidemic increase in the United States. *J Epidemiol Community Health* 1987;41(4):349–54.
117. Verreault R, Weiss NS, Hollenbach KA, Strader CH, Daling JR. Use of electric blankets and risk of testicular cancer. *Am J Epidemiol* 1990;131(5):759–62.
118. Davies JM. Is testicular cancer incidence related to marital status? *Int J Cancer* 1981;28(6):721–4.
119. Morrison AS. Some social and medical characteristics of Army men with testicular cancer. *Am J Epidemiol* 1976;104(5):511–6.
120. Graham S, Gibson RW. Social epidemiology of cancer of the testis. *Cancer* 1972;29(5):1242–9.
121. Pukkala E, Weiderpass E. Socio-economic differences in incidence rates of cancers of the male genital organs in Finland, 1971-95. *Int J Cancer* 2002;102(6):643–8.
122. Srivastava A, Kreiger N. Relation of physical activity to risk of testicular cancer. *Am J Epidemiol* 2000;151(1):78–87.
123. Swerdlow AJ, De Stavola BL, Swanwick MA, Mangtani P, Maconochie NE. Risk factors for testicular cancer: a case-control study in twins. *Br J Cancer* 1999;80(7):1098–102.
124. Decarli A, La Vecchia C. Environmental factors and cancer mortality in Italy: correlational exercise. *Oncology* 1986;43(2):116–26.
125. Davies TW, Palmer CR, Ruja E, Lipscombe JM. Adolescent milk, dairy product and fruit consumption and testicular cancer. *Br J Cancer* 1996;74(4):657–60.
126. Armstrong B, Doll R. Environmental factors and cancer incidence and mortality in different countries, with special reference to dietary practices. *Int J Cancer* 1975;15(4):617–31.
127. Sigurdson AJ, Chang S, Annegers JF, et al. A case-control study of diet and testicular carcinoma. *Nutr Cancer* 1999;34(1):20–6.
128. Giovannucci E, Rimm EB, Colditz GA, et al. A prospective study of dietary fat and risk of prostate cancer. *J Natl Cancer Inst* 1993;85(19):1571–9.

129. Whittemore AS, Wu-Williams AH, Lee M, et al. Diet, physical activity, and colorectal cancer among Chinese in North America and China. *J Natl Cancer Inst* 1990;82(11):915–26.
130. Risch HA, Jain M, Marrett LD, Howe GR. Dietary fat intake and risk of epithelial ovarian cancer. *J Natl Cancer Inst* 1994;86(18):1409–15.
131. Sharpe RM, Skakkebaek NE. Are oestrogens involved in falling sperm counts and disorders of the male reproductive tract? *Lancet* 1993;341(8857):1392–5.
132. Ganmaa D, Li X-M, Wang J, Qin L-Q, Wang P-Y, Sato A. Incidence and mortality of testicular and prostatic cancers in relation to world dietary practices. *Int J Cancer* 2002;98(2):262–7.
133. Walcott FL, Hauptmann M, Duphorne CM, Pillow PC, Strom SS, Sigurdson AJ. A case-control study of dietary phytoestrogens and testicular cancer risk. *Nutr Cancer* 2002;44(1):44–51.
134. Gallagher RP, Huchcroft S, Phillips N, et al. Physical activity, medical history, and risk of testicular cancer (Alberta and British Columbia, Canada). *Cancer Causes Control* 1995;6(5):398–406.
135. Sonneveld DJ, Schaapveld M, Sleijfer DT, et al. Geographic clustering of testicular cancer incidence in the northern part of The Netherlands. *Br J Cancer* 1999;81(7):1262–7.
136. Schouten LJ, Meijer H, Huveneers JA, Kiemeneij LA. Urban-rural differences in cancer incidence in The Netherlands 1989-1991. *Int J Epidemiol* 1996;25(4):729–36.
137. Spermon JR, Witjes JA, Nap M, Kiemeneij LA. Cancer incidence in relatives of patients with testicular cancer in the eastern part of The Netherlands. *Urology* 2001;57(4):747–52.
138. Westergaard T, Olsen JH, Frisch M, Kroman N, Nielsen JW, Melbye M. Cancer risk in fathers and brothers of testicular cancer patients in Denmark. A population-based study. *Int J Cancer* 1996;66(5):627–31.
139. Nicholson PW, Harland SJ. Inheritance and testicular cancer. *Br J Cancer* 1995;71(2):421–6.
140. Hemminki K, Li X. Cancer risks in twins: results from the Swedish family-cancer database. *Int J Cancer* 2002;99(6):873–8.
141. Atkin NB, Baker MC. Specific chromosome change, i(12p), in testicular tumours? *Lancet* 1982;2(8311):1349.
142. Murty VV, Chaganti RS. A genetic perspective of male germ cell tumors. *Semin Oncol* 1998;25(2):133–44.

143. Van Echten J, Timmer A, Van der Veen AY, Molenaar WM, De Jong B. Infantile and adult testicular germ cell tumors. a different pathogenesis? *Cancer Genet Cytogenet* 2002;135(1):57–62.
144. Rapley EA, Crockford GP, Teare D, et al. Localization to Xq27 of a susceptibility gene for testicular germ-cell tumours. *Nat Genet* 2000;24(2):197–200.
145. Klepp O, Flodgren P, Maartman-Moe H, et al. Early clinical stages (CS1, CS1Mk+ and CS2A) of non-seminomatous testis cancer. Value of pre- and post-orchietomy serum tumor marker information in prediction of retroperitoneal lymph node metastases. Swedish-Norwegian Testicular Cancer Project (SWENOTECA). *Ann Oncol* 1990;1(4):281–8.
146. Schottenfeld D, Warshauer ME, Sherlock S, Zauber AG, Leder M, Payne R. The epidemiology of testicular cancer in young adults. *Am J Epidemiol* 1980;112(2):232–46.
147. La Vecchia C, Bosetti C, Lucchini F, et al. Cancer mortality in Europe, 2000–2004, and an overview of trends since 1975. *Ann Oncol* 2010;21(6):1323–60.
148. Bosl GJ, Motzer RJ. Testicular germ-cell cancer. *N Engl J Med* 1997;337(4):242–53.
149. Czerniak B, Li L, Chaturvedi V, et al. Genetic modeling of human urinary bladder carcinogenesis. *Genes Chromosomes Cancer* 2000;27(4):392–402.
150. Han S, Peschel RE. Father-son testicular tumors: evidence for genetic anticipation? A case report and review of the literature. *Cancer* 2000;88(10):2319–25.
151. Czene K, Lichtenstein P, Hemminki K. Environmental and heritable causes of cancer among 9.6 million individuals in the Swedish Family-Cancer Database. *Int J Cancer* 2002;99(2):260–6.
152. Skotheim RI, Kraggerud SM, Fosså SD, et al. Familial/bilateral and sporadic testicular germ cell tumors show frequent genetic changes at loci with suggestive linkage evidence. *Neoplasia* 2001;3(3):196–203.
153. Rutgers JL, Scully RE. Pathology of the testis in intersex syndromes. *Semin Diagn Pathol* 1987;4(4):275–91.
154. Verp MS, Simpson JL. Abnormal sexual differentiation and neoplasia. *Cancer Genet Cytogenet* 1987;25(2):191–218.
155. Moul JW, Theune SM, Chang EH. Detection of RAS mutations in archival testicular germ cell tumors by polymerase chain reaction and oligonucleotide hybridization. *Genes Chromosomes Cancer* 1992;5(2):109–18.
156. el-Naggar AK, Ro JY, McLemore D, Ayala AG, Batsakis JG. DNA ploidy in testicular germ cell neoplasms. Histogenetic and clinical implications. *Am J Surg Pathol* 1992;16(6):611–8.

157. Oosterhuis JW, Castedo SM, De Jong B, et al. Ploidy of primary germ cell tumors of the testis. Pathogenetic and clinical relevance. *Lab Invest* 1989;60(1):14–21.
158. Rosenberg C, Mostert MC, Schut TB, et al. Chromosomal constitution of human spermatocytic seminomas: comparative genomic hybridization supported by conventional and interphase cytogenetics. *Genes Chromosomes Cancer* 1998;23(4):286–91.
159. Sinke RJ, Suijkerbuijk RF, De Jong B, Oosterhuis JW, Geurts van Kessel A. Uniparental origin of i(12p) in human germ cell tumors. *Genes Chromosomes Cancer* 1993;6(3):161–5.
160. Mukherjee AB, Murty VV, Rodriguez E, Reuter VE, Bosl GJ, Chaganti RS. Detection and analysis of origin of i(12p), a diagnostic marker of human male germ cell tumors, by fluorescence in situ hybridization. *Genes Chromosomes Cancer* 1991;3(4):300–7.
161. Van Echten J, Oosterhuis JW, Looijenga LH, et al. No recurrent structural abnormalities apart from i(12p) in primary germ cell tumors of the adult testis. *Genes Chromosomes Cancer* 1995;14(2):133–44.
162. Rodriguez E, Houldsworth J, Reuter VE, et al. Molecular cytogenetic analysis of i(12p)-negative human male germ cell tumors. *Genes Chromosomes Cancer* 1993;8(4):230–6.
163. Suijkerbuijk RF, Sinke RJ, Meloni AM, et al. Overrepresentation of chromosome 12p sequences and karyotypic evolution in i(12p)-negative testicular germ-cell tumors revealed by fluorescence in situ hybridization. *Cancer Genet Cytogenet* 1993;70(2):85–93.
164. Rosenberg C, Van Gorp RJ, Geelen E, Oosterhuis JW, Looijenga LH. Overrepresentation of the short arm of chromosome 12 is related to invasive growth of human testicular seminomas and nonseminomas. *Oncogene* 2000;19(51):5858–62.
165. Mulder MP, Keijzer W, Verkerk A, et al. Activated ras genes in human seminoma: evidence for tumor heterogeneity. *Oncogene* 1989;4(11):1345–51.
166. Olie RA, Looijenga LH, Boerrigter L, et al. N- and KRAS mutations in primary testicular germ cell tumors: incidence and possible biological implications. *Genes Chromosomes Cancer* 1995;12(2):110–6.
167. Ridanpää M, Lothe RA, Onfelt A, Fosså S, Børresen AL, Husgafvel-Pursiainen K. K-ras oncogene codon 12 point mutations in testicular cancer. *Environ Health Perspect* 1993;101 Suppl 3:185–7.
168. Skotheim RI, Monni O, Mousses S, et al. New insights into testicular germ cell tumorigenesis from gene expression profiling. *Cancer Res* 2002;62(8):2359–64.

169. Houldsworth J, Reuter V, Bosl GJ, Chaganti RS. Aberrant expression of cyclin D2 is an early event in human male germ cell tumorigenesis. *Cell Growth Differ* 1997;8(3):293–9.
170. Schmidt BA, Rose A, Steinhoff C, Strohmeyer T, Hartmann M, Ackermann R. Up-regulation of cyclin-dependent kinase 4/cyclin D2 expression but down-regulation of cyclin-dependent kinase 2/cyclin E in testicular germ cell tumors. *Cancer Res* 2001;61(10):4214–21.
171. Sicinski P, Donaher JL, Geng Y, et al. Cyclin D2 is an FSH-responsive gene involved in gonadal cell proliferation and oncogenesis. *Nature* 1996;384(6608):470–4.
172. Suijkerbuijk RF, Sinke RJ, Weghuis DE, et al. Amplification of chromosome subregion 12p11.2-p12.1 in a metastasis of an i(12p)-negative seminoma: relationship to tumor progression? *Cancer Genet Cytogenet* 1994;78(2):145–52.
173. Zafarana G, Gillis AJM, Van Gurp RJHLM, et al. Coamplification of DAD-R, SOX5, and EKI1 in human testicular seminomas, with specific overexpression of DAD-R, correlates with reduced levels of apoptosis and earlier clinical manifestation. *Cancer Res* 2002;62(6):1822–31.
174. Frisch SM, Francis H. Disruption of epithelial cell-matrix interactions induces apoptosis. *J Cell Biol* 1994;124(4):619–26.
175. Gillis AJ, Verkerk AJ, Dekker MC, Van Gurp RJ, Oosterhuis JW, Looijenga LH. Methylation similarities of two CpG sites within exon 5 of human H19 between normal tissues and testicular germ cell tumours of adolescents and adults, without correlation with allelic and total level of expression. *Br J Cancer* 1997;76(6):725–33.
176. Smiraglia DJ, Szymanska J, Kraggerud SM, Lothe RA, Peltomäki P, Plass C. Distinct epigenetic phenotypes in seminomatous and nonseminomatous testicular germ cell tumors. *Oncogene* 2002;21(24):3909–16.
177. Looijenga LH, Abraham M, Gillis AJ, Saunders GF, Oosterhuis JW. Testicular germ cell tumors of adults show deletions of chromosomal bands 11p13 and 11p15.5, but no abnormalities within the zinc-finger regions and exons 2 and 6 of the Wilms' tumor 1 gene. *Genes Chromosomes Cancer* 1994;9(3):153–60.
178. Loeb LA. A mutator phenotype in cancer. *Cancer Res* 2001;61(8):3230–9.
179. Cervantes RB, Stringer JR, Shao C, Tischfield JA, Stambrook PJ. Embryonic stem cells and somatic cells differ in mutation frequency and type. *Proc Natl Acad Sci USA* 2002;99(6):3586–90.
180. Kersemaekers A-MF, Mayer F, Molier M, et al. Role of P53 and MDM2 in treatment response of human germ cell tumors. *J Clin Oncol* 2002;20(6):1551–61.
181. Houldsworth J, Xiao H, Murty VV, et al. Human male germ cell tumor resistance to cisplatin is linked to TP53 gene mutation. *Oncogene* 1998;16(18):2345–9.

182. Rao PH, Houldsworth J, Palanisamy N, et al. Chromosomal amplification is associated with cisplatin resistance of human male germ cell tumors. *Cancer Res* 1998;58(19):4260–3.
183. Köberle B, Masters JR, Hartley JA, Wood RD. Defective repair of cisplatin-induced DNA damage caused by reduced XPA protein in testicular germ cell tumours. *Curr Biol* 1999;9(5):273–6.
184. Robertson KA, Bullock HA, Xu Y, et al. Altered expression of Ape1/ref-1 in germ cell tumors and overexpression in NT2 cells confers resistance to bleomycin and radiation. *Cancer Res* 2001;61(5):2220–5.
185. Mayer F, Gillis AJM, Dinjens W, Oosterhuis JW, Bokemeyer C, Looijenga LHJ. Microsatellite instability of germ cell tumors is associated with resistance to systemic treatment. *Cancer Res* 2002;62(10):2758–60.
186. Devouassoux-Shisheboran M, Mauduit C, Bouvier R, et al. Expression of hMLH1 and hMSH2 and assessment of microsatellite instability in testicular and mediastinal germ cell tumours. *Mol Hum Reprod* 2001;7(12):1099–105.
187. Murty VV, Li RG, Mathew S, et al. Replication error-type genetic instability at 1q42-43 in human male germ cell tumors. *Cancer Res* 1994;54(15):3983–5.
188. Peltomäki P, Lothe RA, Aaltonen LA, et al. Microsatellite instability is associated with tumors that characterize the hereditary non-polyposis colorectal carcinoma syndrome. *Cancer Res* 1993;53(24):5853–5.
189. Burke AP, Mostofi FK. Intratubular malignant germ cells in testicular biopsies: clinical course and identification by staining for placental alkaline phosphatase. *Mod Pathol* 1988;1(6):475–9.
190. Ford TF, Parkinson MC, Pryor JP. The undescended testis in adult life. *Br J Urol* 1985;57(2):181–4.
191. Giwercman A, Müller J, Skakkebaek NE. Prevalence of carcinoma in situ and other histopathological abnormalities in testes from 399 men who died suddenly and unexpectedly. *J Urol* 1991;145(1):77–80.
192. Hamper UM, Sheth S, Walsh PC, Epstein JI. Bright echogenic foci in early prostatic carcinoma: sonographic and pathologic correlation. *Radiology* 1990;176(2):339–43.
193. Hornák M, Pauer M, Bárdos A Jr, Ondrus D. The incidence of carcinoma in situ in postpubertal undescended testis. *Int Urol Nephrol* 1987;19(3):321–5.
194. Pedersen KV, Boiesen P, Zetterlund CG. Experience of screening for carcinoma-in-situ of the testis among young men with surgically corrected maldescended testes. *Int J Androl* 1987;10(1):181–5.

195. Radojković M, Ilić S. [Carcinoma in situ in cryptorchid testes in post-pubertal patients]. *Vojnosanit Pregl* 1992;49(5):493–7.
196. Rogers E, Teahan S, Gallagher H, et al. The role of orchiectomy in the management of postpubertal cryptorchidism. *J Urol* 1998;159(3):851–4.
197. Bettocchi C, Coker CB, Deacon J, Parkinson C, Pryor JP. A review of testicular intratubular germ cell neoplasia in infertile men. *J Androl* 1994;15 Suppl:14S–16S.
198. Nistal M, Codesal J, Paniagua R. Carcinoma in situ of the testis in infertile men. A histological, immunocytochemical, and cytophotometric study of DNA content. *J Pathol* 1989;159(3):205–10.
199. Skakkebaek NE. Carcinoma in situ of the testis: frequency and relationship to invasive germ cell tumours in infertile men. N. E. Skakkebaek. *Histopathology* 1978; 2; 157-170. *Histopathology* 2002;41(3A):2–3; discussion 3–4.
200. Williams JC, Merguerian PA, Schned AR, Amdur RJ. Bilateral testicular carcinoma in situ in persistent müllerian duct syndrome: a case report and literature review. *Urology* 1994;44(4):595–8.
201. Ramani P, Yeung CK, Habeebu SS. Testicular intratubular germ cell neoplasia in children and adolescents with intersex. *Am J Surg Pathol* 1993;17(11):1124–33.
202. Müller J, Skakkebaek NE. Testicular carcinoma in situ in children with the androgen insensitivity (testicular feminisation) syndrome. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1984;288(6428):1419–20.
203. Cassio A, Cacciari E, D’Errico A, et al. Incidence of intratubular germ cell neoplasia in androgen insensitivity syndrome. *Acta Endocrinol* 1990;123(4):416–22.
204. Giwercman A, Lindenberg S, Kimber SJ, Andersson T, Müller J, Skakkebaek NE. Monoclonal antibody 43-9F as a sensitive immunohistochemical marker of carcinoma in situ of human testis. *Cancer* 1990;65(5):1135–42.
205. Burke AP, Mostofi FK. Placental alkaline phosphatase immunohistochemistry of intratubular malignant germ cells and associated testicular germ cell tumors. *Hum Pathol* 1988;19(6):663–70.
206. Dieckmann KP, Loy V, Büttner P. Prevalence of bilateral testicular germ cell tumours and early detection based on contralateral testicular intra-epithelial neoplasia. *Br J Urol* 1993;71(3):340–5.
207. Wanderås EH, Fosså SD, Tretli S. Risk of a second germ cell cancer after treatment of a primary germ cell cancer in 2201 Norwegian male patients. *Eur J Cancer* 1997;33(2):244–52.

208. Osterlind A, Berthelsen JG, Abildgaard N, et al. Risk of bilateral testicular germ cell cancer in Denmark: 1960-1984. *J Natl Cancer Inst* 1991;83(19):1391-5.
209. Hofmann MC, Jeltsch W, Brecher J, Walt H. Alkaline phosphatase isozymes in human testicular germ cell tumors, their precancerous stage, and three related cell lines. *Cancer Res* 1989;49(17):4696-700.
210. Daugaard G, Rørth M, Von der Maase H, Skakkebaek NE. Management of extragonadal germ-cell tumors and the significance of bilateral testicular biopsies. *Ann Oncol* 1992;3(4):283-9.
211. Böhle A, Studer UE, Sonntag RW, Scheidegger JR. Primary or secondary extragonadal germ cell tumors? *J Urol* 1986;135(5):939-43.
212. Hailemariam S, Engeler DS, Bannwart F, Amin MB. Primary mediastinal germ cell tumor with intratubular germ cell neoplasia of the testis--further support for germ cell origin of these tumors: a case report. *Cancer* 1997;79(5):1031-6.
213. Dieckmann KP, Skakkebaek NE. Carcinoma in situ of the testis: review of biological and clinical features. *Int J Cancer* 1999;83(6):815-22.
214. Müller J, Skakkebaek NE, Ritzén M, Plöen L, Petersen KE. Carcinoma in situ of the testis in children with 45,X/46,XY gonadal dysgenesis. *J Pediatr* 1985;106(3):431-6.
215. Krabbe S, Skakkebaek NE, Berthelsen JG, et al. High incidence of undetected neoplasia in maldescended testes. *Lancet* 1979;1(8124):999-1000.
216. Von der Maase H, Rørth M, Walbom-Jørgensen S, et al. Carcinoma in situ of contralateral testis in patients with testicular germ cell cancer: study of 27 cases in 500 patients. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1986;293(6559):1398-401.
217. Skakkebaek NE, Berthelsen JG, Müller J. Carcinoma-in-situ of the undescended testis. *Urol Clin North Am* 1982;9(3):377-85.
218. Pryor JP, Cameron KM, Chilton CP, et al. Carcinoma in situ in testicular biopsies from men presenting with infertility. *Br J Urol* 1983;55(6):780-4.
219. Giwercman A, Von der Maase H, Skakkebaek NE. Epidemiological and clinical aspects of carcinoma in situ of the testis. *Eur Urol* 1993;23(1):104-110; discussion 111-114.
220. Beckstead JH. Alkaline phosphatase histochemistry in human germ cell neoplasms. *Am J Surg Pathol* 1983;7(4):341-9.
221. Manivel JC, Jessurun J, Wick MR, Dehner LP. Placental alkaline phosphatase immunoreactivity in testicular germ-cell neoplasms. *Am J Surg Pathol* 1987;11(1):21-9.

222. Koide O, Iwai S, Baba K, Iri H. Identification of testicular atypical germ cells by an immunohistochemical technique for placental alkaline phosphatase. *Cancer* 1987;60(6):1325–30.
223. Jacobsen GK, Nørgaard-Pedersen B. Placental alkaline phosphatase in testicular germ cell tumours and in carcinoma-in-situ of the testis. An immunohistochemical study. *Acta Pathol Microbiol Immunol Scand A* 1984;92(5):323–9.
224. Giwerzman A, Cantell L, Marks A. Placental-like alkaline phosphatase as a marker of carcinoma-in-situ of the testis. Comparison with monoclonal antibodies M2A and 43-9F. *APMIS* 1991;99(7):586–94.
225. Burke AP, Mostofi FK. Intratubular malignant germ cells in testicular biopsies: clinical course and identification by staining for placental alkaline phosphatase. *Mod Pathol* 1988;1(6):475–9.
226. Izquierdo MA, Van der Valk P, Van Ark-Otte J, et al. Differential expression of the c-kit proto-oncogene in germ cell tumours. *J Pathol* 1995;177(3):253–8.
227. Strohmeyer T, Reese D, Press M, Ackermann R, Hartmann M, Slamon D. Expression of the c-kit proto-oncogene and its ligand stem cell factor (SCF) in normal and malignant human testicular tissue. *J Urol* 1995;153(2):511–5.
228. Manova K, Bachvarova RF. Expression of c-kit encoded at the W locus of mice in developing embryonic germ cells and presumptive melanoblasts. *Dev Biol* 1991;146(2):312–24.
229. Keshet E, Lyman SD, Williams DE, et al. Embryonic RNA expression patterns of the c-kit receptor and its cognate ligand suggest multiple functional roles in mouse development. *EMBO J* 1991;10(9):2425–35.
230. Giwerzman A, Lindenberg S, Kimber SJ, Andersson T, Müller J, Skakkebaek NE. Monoclonal antibody 43-9F as a sensitive immunohistochemical marker of carcinoma in situ of human testis. *Cancer* 1990;65(5):1135–42.
231. Bailey D, Baumal R, Law J, et al. Production of a monoclonal antibody specific for seminomas and dysgerminomas. *Proc Natl Acad Sci USA* 1986;83(14):5291–5.
232. Pettijohn DE, Stranahan PL, Due C, Rønne E, Sørensen HR, Olsson L. Glycoproteins distinguishing non-small cell from small cell human lung carcinoma recognized by monoclonal antibody 43-9F. *Cancer Res* 1987;47(4):1161–9.
233. Badcock G, Pigott C, Goepel J, Andrews PW. The human embryonal carcinoma marker antigen TRA-1-60 is a sialylated keratan sulfate proteoglycan. *Cancer Res* 1999;59(18):4715–9.
234. Andrews PW, Banting G, Damjanov I, Arnaud D, Avner P. Three monoclonal antibodies defining distinct differentiation antigens associated with different high

molecular weight polypeptides on the surface of human embryonal carcinoma cells. *Hybridoma* 1984;3(4):347–61.

235. De Graaff WE, Oosterhuis JW, De Jong B, et al. Ploidy of testicular carcinoma in situ. *Lab Invest* 1992;66(2):166–8.
236. el-Naggar AK, Ro JY, McLemore D, Ayala AG, Batsakis JG. DNA ploidy in testicular germ cell neoplasms. Histogenetic and clinical implications. *Am J Surg Pathol* 1992;16(6):611–8.
237. Looijenga LH, Rosenberg C, Van Gurp RJ, et al. Comparative genomic hybridization of microdissected samples from different stages in the development of a seminoma and a non-seminoma. *J Pathol* 2000;191(2):187–92.
238. Summersgill B, Osin P, Lu YJ, Huddart R, Shipley J. Chromosomal imbalances associated with carcinoma in situ and associated testicular germ cell tumours of adolescents and adults. *Br J Cancer* 2001;85(2):213–20.
239. Ulbright TM, Amin MB, Young RH. Intratubular large cell hyalinizing sertoli cell neoplasia of the testis: a report of 8 cases of a distinctive lesion of the Peutz-Jeghers syndrome. *Am J Surg Pathol* 2007;31(6):827–35.
240. Cheville JC, Rao S, Iczkowski KA, Lohse CM, Pankratz VS. Cytokeratin expression in seminoma of the human testis. *Am J Clin Pathol* 2000;113(4):583–8.
241. Florentine BD, Roscher AA, Garrett J, Warner NE. Necrotic seminoma of the testis: establishing the diagnosis with Masson trichrome stain and immunostains. *Arch Pathol Lab Med* 2002;126(2):205–6.
242. Leroy X, Augusto D, Leteurtre E, Gosselin B. CD30 and CD117 (c-kit) used in combination are useful for distinguishing embryonal carcinoma from seminoma. *J Histochem Cytochem* 2002;50(2):283–5.
243. Tickoo SK, Hutchinson B, Bacik J, et al. Testicular seminoma: a clinicopathologic and immunohistochemical study of 105 cases with special reference to seminomas with atypical features. *Int J Surg Pathol* 2002;10(1):23–32.
244. Zeeman A-M, Stoop H, Boter M, et al. VASA is a specific marker for both normal and malignant human germ cells. *Lab Invest* 2002;82(2):159–66.
245. Damjanov I, Niejadlik DC, Rabuffo JV, Donadio JA. Cribriform and sclerosing seminoma devoid of lymphoid infiltrates. *Arch Pathol Lab Med* 1980;104(10):527–30.
246. Young RH, Finlayson N, Scully RE. Tubular seminoma. Report of a case. *Arch Pathol Lab Med* 1989;113(4):414–6.

247. Lombardi M, Valli M, Brisigotti M, Rosai J. Spermatocytic seminoma: review of the literature and description of a new case of the anaplastic variant. *Int J Surg Pathol* 2011;19(1):5–10.
248. Fujikawa K, Matsui Y, Oka H, Fukuzawa S, Sasaki M, Takeuchi H. Prognosis of primary testicular seminoma: a report on 57 new cases. *Cancer Res* 2000;60(8):2152–4.
249. Hori K, Uematsu K, Yasoshima H, Yamada A, Sakurai K, Ohya M. Testicular seminoma with human chorionic gonadotropin production. *Pathol Int* 1997;47(9):592–9.
250. Mor Y, Leibovich I, Raviv G, et al. Testicular seminoma: clinical significance of nuclear deoxyribonucleic acid ploidy pattern as studied by flow cytometry. *J Urol* 1995;154(3):1041–1043; discussion 1044.
251. Yashi M, Hashimoto S, Muraishi O, Tozuka K, Tokue A. Leiomyoma of the ureter. *Urol Int* 2000;64(1):40–2.
252. Nativ O, Winkler HZ, Reiman HR Jr, Earle JD, Lieber MM. Primary testicular seminoma: prognostic significance of nuclear DNA ploidy pattern. *Eur Urol* 1997;31(4):401–4.
253. Sehested M, Jacobsen GK. Ultrastructure of syncytiotrophoblast-like cells in seminomas of the testis. *Int J Androl* 1987;10(1):121–6.
254. Damjanov I, Osborn M, Miettinen M. Keratin 7 is a marker for a subset of trophoblastic cells in human germ cell tumors. *Arch Pathol Lab Med* 1990;114(1):81–3.
255. Mostofi FK, Sesterhenn IA. Pathology of germ cell tumors of testes. *Prog Clin Biol Res* 1985;203:1–34.
256. Hartmann M, Pottek T, Bussar-Maatz R, Weissbach L. Elevated human chorionic gonadotropin concentrations in the testicular vein and in peripheral venous blood in seminoma patients. An analysis of various parameters. *Eur Urol* 1997;31(4):408–13.
257. Weissbach L, Bussar-Maatz R, Löhns U, et al. Prognostic factors in seminomas with special respect to HCG: results of a prospective multicenter study. Seminoma Study Group. *Eur Urol* 1999;36(6):601–8.
258. Marks LB, Rutgers JL, Shipley WU, et al. Testicular seminoma: clinical and pathological features that may predict para-aortic lymph node metastases. *J Urol* 1990;143(3):524–7.
259. 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.
260. Rosai J, Silber I, Khodadoust K. Spermatocytic seminoma. I. Clinicopathologic study of six cases and review of the literature. *Cancer* 1969;24(1):92–102.

261. Albores-Saavedra J, Huffman H, Alvarado-Cabrero I, Ayala AG. Anaplastic variant of spermatocytic seminoma. *Hum Pathol* 1996;27(7):650–5.
262. Dekker I, Rozeboom T, Delemarre J, Dam A, Oosterhuis JW. Placental-like alkaline phosphatase and DNA flow cytometry in spermatocytic seminoma. *Cancer* 1992;69(4):993–6.
263. Talerman A, Fu YS, Okagaki T. Spermatocytic seminoma. Ultrastructural and microspectrophotometric observations. *Lab Invest* 1984;51(3):343–9.
264. Stoop H, Van Gurp R, De Krijger R, et al. Reactivity of germ cell maturation stage-specific markers in spermatocytic seminoma: diagnostic and etiological implications. *Lab Invest* 2001;81(7):919–28.
265. Cummings OW, Ulbright TM, Eble JN, Roth LM. Spermatocytic seminoma: an immunohistochemical study. *Hum Pathol* 1994;25(1):54–9.
266. Satie A-P, Rajpert-De Meyts E, Spagnoli GC, et al. The cancer-testis gene, NY-ESO-1, is expressed in normal fetal and adult testes and in spermatocytic seminomas and testicular carcinoma in situ. *Lab Invest* 2002;82(6):775–80.
267. True LD, Otis CN, Rosai J, Scully RE, Delprado W. Spermatocytic seminoma of testis with sarcomatous transformation. *Am J Surg Pathol* 1988;12(10):806.
268. Matoska J, Talerman A. Spermatocytic seminoma associated with rhabdomyosarcoma. *Am J Clin Pathol* 1990;94(1):89–95.
269. Floyd C, Ayala AG, Logothetis CJ, Silva EG. Spermatocytic seminoma with associated sarcoma of the testis. *Cancer* 1988;61(2):409–14.
270. Young RH, Ulbright TM, Amin MB. Tumors of the Testis Adnexa Spermatic Cord and Scrotum: Fascicle 25: Fascicle 27. American Registry of Pathology; 1999.
271. Niehans GA, Manivel JC, Copland GT, Scheithauer BW, Wick MR. Immunohistochemistry of germ cell and trophoblastic neoplasms. *Cancer* 1988;62(6):1113–23.
272. FCAP DGBMM, FRCPA JNEMM. Urologic Surgical Pathology. Mosby; 1996.
273. Ulbright TM, Orazi A, De Riese W, et al. The correlation of P53 protein expression with proliferative activity and occult metastases in clinical stage I non-seminomatous germ cell tumors of the testis. *Mod Pathol* 1994;7(1):64–8.
274. Manivel JC, Jessurun J, Wick MR, Dehner LP. Placental alkaline phosphatase immunoreactivity in testicular germ-cell neoplasms. *Am J Surg Pathol* 1987;11(1):21–9.
275. Jacobsen GK, Jacobsen M. Alpha-fetoprotein (AFP) and human chorionic gonadotropin (HCG) in testicular germ cell tumours. A prospective

- immunohistochemical study. *Acta Pathol Microbiol Immunol Scand A* 1983;91(3):165–76.
276. Jacobsen GK, Jacobsen M, Clausen PP. Distribution of tumor-associated antigens in the various histologic components of germ cell tumors of the testis. *Am J Surg Pathol* 1981;5(3):257–66.
 277. Mostofi FK, Sesterhenn IA, Davis CJ Jr. Developments in histopathology of testicular germ cell tumors. *Semin Urol* 1988;6(3):171–88.
 278. Jacobsen GK, Rørth M, Osterlind K, et al. Histopathological features in stage I non-seminomatous testicular germ cell tumours correlated to relapse. Danish Testicular Cancer Study Group. *APMIS* 1990;98(4):377–82.
 279. Kaplan GW, Cromie WC, Kelalis PP, Silber I, Tank ES Jr. Prepubertal yolk sac testicular tumors--report of the testicular tumor registry. *J Urol* 1988;140(5 Pt 2):1109–12.
 280. Ross JH, Rybicki L, Kay R. Clinical behavior and a contemporary management algorithm for prepubertal testis tumors: a summary of the Prepubertal Testis Tumor Registry. *J Urol* 2002;168(4 Pt 2):1675–1678; discussion 1678–1679.
 281. Talerman A. Endodermal sinus (yolk sac) tumor elements in testicular germ-cell tumors in adults: comparison of prospective and retrospective studies. *Cancer* 1980;46(5):1213–7.
 282. Terenziani M, Piva L, Spreafico F, et al. Clinical stage I nonseminomatous germ cell tumors of the testis in childhood and adolescence: an analysis of 31 cases. *J Pediatr Hematol Oncol* 2002;24(6):454–8.
 283. Brosman SA. Testicular tumors in prepubertal children. *Urology* 1979;13(6):581–8.
 284. Pinkerton CR. Malignant germ cell tumours in childhood. *Eur J Cancer* 1997;33(6):895–901; discussion 901–902.
 285. Harms D, Jänig U. Germ cell tumours of childhood. Report of 170 cases including 59 pure and partial yolk-sac tumours. *Virchows Arch A Pathol Anat Histopathol* 1986;409(2):223–39.
 286. Jacobsen GK, Talerman A. *Atlas of Germ Cell Tumours*. Wiley-Blackwell; 1989.
 287. Van Echten J, Timmer A, Van der Veen AY, Molenaar WM, De Jong B. Infantile and adult testicular germ cell tumors. a different pathogenesis? *Cancer Genet Cytogenet* 2002;135(1):57–62.
 288. TEILUM G. Endodermal sinus tumors of the ovary and testis. Comparative morphogenesis of the so-called mesoepithroma ovarii (Schiller) and extraembryonic (yolk sac-allantoic) structures of the rat's placenta. *Cancer* 1959;12:1092–105.

289. Ulbright TM, Roth LM, Brodhecker CA. Yolk sac differentiation in germ cell tumors. A morphologic study of 50 cases with emphasis on hepatic, enteric, and parietal yolk sac features. *Am J Surg Pathol* 1986;10(3):151–64.
290. Jacobsen GK, Jacobsen M. Possible liver cell differentiation in testicular germ cell tumours. *Histopathology* 1983;7(4):537–48.
291. Mostert M, Rosenberg C, Stoop H, et al. Comparative genomic and in situ hybridization of germ cell tumors of the infantile testis. *Lab Invest* 2000;80(7):1055–64.
292. Perlman EJ, Hu J, Ho D, Cushing B, Lauer S, Castleberry RP. Genetic analysis of childhood endodermal sinus tumors by comparative genomic hybridization. *J Pediatr Hematol Oncol* 2000;22(2):100–5.
293. Krag Jacobsen G, Barlebo H, Olsen J, et al. Testicular germ cell tumours in Denmark 1976-1980. Pathology of 1058 consecutive cases. *Acta Radiol Oncol* 1984;23(4):239–47.
294. Logothetis CJ, Samuels ML, Selig DE, et al. Cyclic chemotherapy with cyclophosphamide, doxorubicin, and cisplatin plus vinblastine and bleomycin in advanced germinal tumors. Results with 100 patients. *Am J Med* 1986;81(2):219–28.
295. De Wit R, Sylvester R, Tsitsa C, et al. Tumour marker concentration at the start of chemotherapy is a stronger predictor of treatment failure than marker half-life: a study in patients with disseminated non-seminomatous testicular cancer. *Br J Cancer* 1997;75(3):432–5.
296. Bosl GJ, Geller NL, Cirrincione C, et al. Multivariate analysis of prognostic variables in patients with metastatic testicular cancer. *Cancer Res* 1983;43(7):3403–7.
297. Aass N, Klepp O, Cavallin-Stahl E, et al. Prognostic factors in unselected patients with nonseminomatous metastatic testicular cancer: a multicenter experience. *J Clin Oncol* 1991;9(5):818–26.
298. McCluggage WG, Ashe P, McBride H, Maxwell P, Sloan JM. Localization of the cellular expression of inhibin in trophoblastic tissue. *Histopathology* 1998;32(3):252–6.
299. Pelkey TJ, Frierson HF Jr, Mills SE, Stoler MH. Detection of the alpha-subunit of inhibin in trophoblastic neoplasia. *Hum Pathol* 1999;30(1):26–31.
300. Manivel JC, Niehans G, Wick MR, Dehner LP. Intermediate trophoblast in germ cell neoplasms. *Am J Surg Pathol* 1987;11(9):693–701.
301. Singer G, Kurman RJ, McMaster MT, Shih I-M. HLA-G immunoreactivity is specific for intermediate trophoblast in gestational trophoblastic disease and can serve as a useful marker in differential diagnosis. *Am J Surg Pathol* 2002;26(7):914–20.
302. Tamboli P, Mohsin SK, Hailemariam S, Amin MB. Colonic adenocarcinoma metastatic to the urinary tract versus primary tumors of the urinary tract with glandular

differentiation: a report of 7 cases and investigation using a limited immunohistochemical panel. *Arch Pathol Lab Med* 2002;126(9):1057–63.

303. Ulbright TM, Henley JD, Cummings OW, Foster RS, Cheng L. Cystic trophoblastic tumor: a nonaggressive lesion in postchemotherapy resections of patients with testicular germ cell tumors. *Am J Surg Pathol* 2004;28(9):1212–6.
304. Mostofi FK, Sesterhenn IA, Davis CJ Jr. Immunopathology of germ cell tumors of the testis. *Semin Diagn Pathol* 1987;4(4):320–41.
305. Von Hochstetter AR, Hedinger CE. The differential diagnosis of testicular germ cell tumors in theory and practice. A critical analysis of two major systems of classification and review of 389 cases. *Virchows Arch A Pathol Anat Histol* 1982;396(3):247–77.
306. Sesterhenn IA, Weiss RB, Mostofi FK, et al. Prognosis and other clinical correlates of pathologic review in stage I and II testicular carcinoma: a report from the Testicular Cancer Intergroup Study. *J Clin Oncol* 1992;10(1):69–78.
307. Damjanov I, Knowles BB, Solter D, editors. *The Human Teratomas: Experimental and Clinical Biology*. Humana Press; 1983.
308. Ulbright TM, M. D., Amin MB, Young RH. *Tumors of the Testis, Adnexa, Spermat Cord, and Scrotum*. 1st ed. American Registry of Pathology; 1999.
309. Manivel JC, Reinberg Y, Niehans GA, Fraley EE. Intratubular germ cell neoplasia in testicular teratomas and epidermoid cysts. Correlation with prognosis and possible biologic significance. *Cancer* 1989;64(3):715–20.
310. Rushton HG, Belman AB, Sesterhenn I, Patterson K, Mostofi FK. Testicular sparing surgery for prepubertal teratoma of the testis: a clinical and pathological study. *J Urol* 1990;144(3):726–30.
311. Stamp IM, Barlebo H, Rix M, Jacobsen GK. Intratubular germ cell neoplasia in an infantile testis with immature teratoma. *Histopathology* 1993;22(1):69–72.
312. Grady RW, Ross JH, Kay R. Epidemiological features of testicular teratoma in a prepubertal population. *J Urol* 1997;158(3 Pt 2):1191–2.
313. Shapeero LG, Vordermark JS. Epidermoid cysts of testes and role of sonography. *Urology* 1993;41(1):75–9.
314. Fu YT, Wang HH, Yang TH, Chang SY, Ma CP. Epidermoid cysts of the testis: diagnosis by ultrasonography and magnetic resonance imaging resulting in organ-preserving surgery. *Br J Urol* 1996;78(1):116–8.
315. Leibovitch I, Foster RS, Ulbright TM, Donohue JP. Adult primary pure teratoma of the testis. The Indiana experience. *Cancer* 1995;75(9):2244–50.

316. Steyerberg EW, Keizer HJ, Stoter G, Habbema JD. Predictors of residual mass histology following chemotherapy for metastatic non-seminomatous testicular cancer: a quantitative overview of 996 resections. *Eur J Cancer* 1994;30A(9):1231–9.
317. Rabbani F, Gleave ME, Coppin CM, Murray N, Sullivan LD. Teratoma in primary testis tumor reduces complete response rates in the retroperitoneum after primary chemotherapy. The case for primary retroperitoneal lymph node dissection of stage IIb germ cell tumors with teratomatous elements. *Cancer* 1996;78(3):480–6.
318. Oosterhuis JW, Suurmeyer AJ, Sleyfer DT, Koops HS, Oldhoff J, Fleuren G. Effects of multiple-drug chemotherapy (cis-diammine-dichloroplatinum, bleomycin, and vinblastine) on the maturation of retroperitoneal lymph node metastases of nonseminomatous germ cell tumors of the testis. No evidence for De Novo induction of differentiation. *Cancer* 1983;51(3):408–16.
319. MD WMM. *Urological Pathology*, 2e. 2nd ed. Saunders; 1997.
320. Waxman M, Vuletin JC, Pertschuk LP, Bellamy J, Enu K. Pleomorphic atypical thyroid adenoma arising in struma testis: light microscopic, ultrastructural and immunofluorescent studies. *Mt Sinai J Med* 1982;49(1):13–7.
321. Uchida T, Shimoda T, Miyata H, et al. Immunoperoxidase study of alkaline phosphatase in testicular tumor. *Cancer* 1981;48(6):1455–62.
322. Silver SA, Wiley JM, Perlman EJ. DNA ploidy analysis of pediatric germ cell tumors. *Mod Pathol* 1994;7(9):951–6.
323. Kommoss F, Bibbo M, Talerman A. Nuclear deoxyribonucleic acid content (ploidy) of endodermal sinus (yolk sac) tumor. *Lab Invest* 1990;62(2):223–31.
324. Veltman I, Van Asseldonk M, Schepens M, et al. A novel case of infantile sacral teratoma and a constitutional t(12;15)(q13;q25) pat. *Cancer Genet Cytogenet* 2002;136(1):17–22.
325. Oosterhuis JW, De Jong B, Cornelisse CJ, et al. Karyotyping and DNA flow cytometry of mature residual teratoma after intensive chemotherapy of disseminated nonseminomatous germ cell tumor of the testis: a report of two cases. *Cancer Genet Cytogenet* 1986;22(2):149–57.
326. Looijenga LH, Oosterhuis JW, Ramaekers FC, et al. Dual parameter flow cytometry for deoxyribonucleic acid and intermediate filament proteins of residual mature teratoma. All tumor cells are aneuploid. *Lab Invest* 1991;64(1):113–7.
327. Ulbright TM, Srigley JR. Dermoid cyst of the testis: a study of five postpubertal cases, including a pilomatrixoma-like variant, with evidence supporting its separate classification from mature testicular teratoma. *Am J Surg Pathol* 2001;25(6):788–93.

328. Assaf G, Mosbah A, Homsy Y, Michaud J. Dermoid cyst of testis in five-year-old-child. *Urology* 1983;22(4):432–4.
329. Broggi G, Appetito C, Di Leone L, et al. Dermoid cyst in undescended testis in a 9-year-old boy. *Urol Int* 1991;47(2):110–2.
330. Nistal M, Paniagua R. Primary neuroectodermal tumour of the testis. *Histopathology* 1985;9(12):1351–9.
331. Aguirre P, Scully RE. Primitive neuroectodermal tumor of the testis. Report of a case. *Arch Pathol Lab Med* 1983;107(12):643–5.
332. Comiter CV, Kibel AS, Richie JP, Nucci MR, Renshaw AA. Prognostic features of teratomas with malignant transformation: a clinicopathological study of 21 cases. *J Urol* 1998;159(3):859–63.
333. Motzer RJ, Amsterdam A, Prieto V, et al. Teratoma with malignant transformation: diverse malignant histologies arising in men with germ cell tumors. *J Urol* 1998;159(1):133–8.
334. Ahmed T, Bosl GJ, Hajdu SI. Teratoma with malignant transformation in germ cell tumors in men. *Cancer* 1985;56(4):860–3.
335. Loehrer PJ Sr, Hui S, Clark S, et al. Teratoma following cisplatin-based combination chemotherapy for nonseminomatous germ cell tumors: a clinicopathological correlation. *J Urol* 1986;135(6):1183–9.
336. Ahlgren AD, Simrell CR, Triche TJ, Ozols R, Barsky SH. Sarcoma arising in a residual testicular teratoma after cytoreductive chemotherapy. *Cancer* 1984;54(9):2015–8.
337. Ulbright TM, Loehrer PJ, Roth LM, Einhorn LH, Williams SD, Clark SA. The development of non-germ cell malignancies within germ cell tumors. A clinicopathologic study of 11 cases. *Cancer* 1984;54(9):1824–33.
338. Ulbright TM, Michael H, Loehrer PJ, Donohue JP. Spindle cell tumors resected from male patients with germ cell tumors. A clinicopathologic study of 14 cases. *Cancer* 1990;65(1):148–56.
339. Kato K, Ijiri R, Tanaka Y, Toyoda Y, Chiba K, Kitami K. Testicular immature teratoma with primitive neuroectodermal tumor in early childhood. *J Urol* 2000;164(6):2068–9.
340. Michael H, Hull MT, Ulbright TM, Foster RS, Miller KD. Primitive neuroectodermal tumors arising in testicular germ cell neoplasms. *Am J Surg Pathol* 1997;21(8):896–904.
341. Michael H, Hull MT, Foster RS, Sweeney CJ, Ulbright TM. Nephroblastoma-like tumors in patients with testicular germ cell tumors. *Am J Surg Pathol* 1998;22(9):1107–14.

342. Michael H, Lucia J, Foster RS, Ulbright TM. The pathology of late recurrence of testicular germ cell tumors. *Am J Surg Pathol* 2000;24(2):257–73.
343. Freedman LS, Parkinson MC, Jones WG, et al. Histopathology in the prediction of relapse of patients with stage I testicular teratoma treated by orchidectomy alone. *Lancet* 1987;2(8554):294–8.
344. Fung CY, Kalish LA, Brodsky GL, Richie JP, Garnick MB. Stage I nonseminomatous germ cell testicular tumor: prediction of metastatic potential by primary histopathology. *J Clin Oncol* 1988;6(9):1467–73.
345. Moul JW, McCarthy WF, Fernandez EB, Sesterhenn IA. Percentage of embryonal carcinoma and of vascular invasion predicts pathological stage in clinical stage I nonseminomatous testicular cancer. *Cancer Res* 1994;54(2):362–4.
346. Roth BJ, Greist A, Kubilis PS, Williams SD, Einhorn LH. Cisplatin-based combination chemotherapy for disseminated germ cell tumors: long-term follow-up. *J Clin Oncol* 1988;6(8):1239–47.
347. Wishnow KI, Johnson DE, Swanson DA, et al. Identifying patients with low-risk clinical stage I nonseminomatous testicular tumors who should be treated by surveillance. *Urology* 1989;34(6):339–43.
348. Mostofi FK. Pathology of germ cell tumors of testis: a progress report. *Cancer* 1980;45(7 Suppl):1735–54.
349. Nakashima N, Murakami S, Fukatsu T, et al. Characteristics of “embryoid body” in human gonadal germ cell tumors. *Hum Pathol* 1988;19(10):1144–54.
350. Mostofi FK. Histological change ostensibly induced by therapy in the metastasis of germ cell tumors of testis. *Prog Clin Biol Res* 1985;203:47–60.
351. Lopez JI, Angulo JC. Burned-out tumour of the testis presenting as retroperitoneal choriocarcinoma. *Int Urol Nephrol* 1994;26(5):549–53.
352. AZZOPARDI JG, MOSTOFI FK, THEISS EA. Lesions of testes observed in certain patients with widespread choriocarcinoma and related tumors. The significance and genesis of hematoxylin-staining bodies in the human testis. *Am J Pathol* 1961;38:207–25.
353. AZZOPARDI JG, HOFFBRAND AV. RETROGRESSION IN TESTICULAR SEMINOMA WITH VIABLE METASTASES. *J Clin Pathol* 1965;18:135–41.
354. Burt ME, Javadpour N. Germ-cell tumors in patients with apparently normal testes. *Cancer* 1981;47(7):1911–5.
355. Böhle A, Studer UE, Sonntag RW, Scheidegger JR. Primary or secondary extragonadal germ cell tumors? *J Urol* 1986;135(5):939–43.

356. Daugaard G, Von der Maase H, Olsen J, Rørth M, Skakkebaek NE. Carcinoma-in-situ testis in patients with assumed extragonadal germ-cell tumours. *Lancet* 1987;2(8558):528–30.
357. Bär W, Hedinger C. Comparison of histologic types of primary testicular germ cell tumors with their metastases: consequences for the WHO and the British Nomenclatures? *Virchows Arch A Pathol Anat Histol* 1976;370(1):41–54.
358. Kim I, Young RH, Scully RE. Leydig cell tumors of the testis. A clinicopathological analysis of 40 cases and review of the literature. *Am J Surg Pathol* 1985;9(3):177–92.
359. Andersen CK, etc, editors. *Germ Cell Tumours: 2nd: Conference Proceedings*. Pergamon; 1985.
360. Boulanger P, Somma M, Chevalier S, Bleau G, Roberts KD, Chapdelaine A. Elevated secretion of androstenedione in a patient with a Leydig cell tumour. *Acta Endocrinol* 1984;107(1):104–9.
361. Czernobilsky H, Czernobilsky B, Schneider HG, Franke WW, Ziegler R. Characterization of a feminizing testicular Leydig cell tumor by hormonal profile, immunocytochemistry, and tissue culture. *Cancer* 1985;56(7):1667–76.
362. Perez C, Novoa J, Alcañiz J, Salto L, Barcelo B. Leydig cell tumour of the testis with gynaecomastia and elevated oestrogen, progesterone and prolactin levels: case report. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1980;13(5):409–12.
363. Cheville JC, Sebo TJ, Lager DJ, Bostwick DG, Farrow GM. Leydig cell tumor of the testis: a clinicopathologic, DNA content, and MIB-1 comparison of nonmetastasizing and metastasizing tumors. *Am J Surg Pathol* 1998;22(11):1361–7.
364. Sohval AR, Churg J, Suzuki Y, Katz N, Gabrilove JL. Electron microscopy of a feminizing Leydig cell tumor of the testis. *Hum Pathol* 1977;8(6):621–34.
365. Sohval AR, Churg J, Gabrilove JL, Freiberg EK, Katz N. Ultrastructure of feminizing testicular Leydig cell tumors. *Ultrastruct Pathol* 1982;3(4):335–45.
366. Minkowitz S, Soloway H, Soscia J. Ossifying interstitial cell tumor of the testes. *J Urol* 1965;94(5):592–5.
367. Miettinen M, Wahlstrom T, Virtanen I, Talerman A, Astengo-Osuna C. Cellular differentiation in ovarian sex-cord-stromal and germ-cell tumors studied with antibodies to intermediate-filament proteins. *Am J Surg Pathol* 1985;9(9):640–51.
368. McCluggage WG, Shanks JH, Whiteside C, Maxwell P, Banerjee SS, Biggart JD. Immunohistochemical study of testicular sex cord-stromal tumors, including staining with anti-inhibin antibody. *Am J Surg Pathol* 1998;22(5):615–9.

369. Iczkowski KA, Bostwick DG, Roche PC, Cheville JC. Inhibin A is a sensitive and specific marker for testicular sex cord-stromal tumors. *Mod Pathol* 1998;11(8):774–9.
370. McCluggage WG, Shanks JH, Arthur K, Banerjee SS. Cellular proliferation and nuclear ploidy assessments augment established prognostic factors in predicting malignancy in testicular Leydig cell tumours. *Histopathology* 1998;33(4):361–8.
371. Young RH, Koelliker DD, Scully RE. Sertoli cell tumors of the testis, not otherwise specified: a clinicopathologic analysis of 60 cases. *Am J Surg Pathol* 1998;22(6):709–21.
372. Rutgers JL, Scully RE. The androgen insensitivity syndrome (testicular feminization): a clinicopathologic study of 43 cases. *Int J Gynecol Pathol* 1991;10(2):126–44.
373. Washecka R, Dresner MI, Honda SAA. Testicular tumors in Carney's complex. *J Urol* 2002;167(3):1299–302.
374. Kratzner SS, Ulbright TM, Talermin A, et al. Large cell calcifying Sertoli cell tumor of the testis: contrasting features of six malignant and six benign tumors and a review of the literature. *Am J Surg Pathol* 1997;21(11):1271–80.
375. Groisman GM, Dische MR, Fine EM, Unger PD. Juvenile granulosa cell tumor of the testis: a comparative immunohistochemical study with normal infantile gonads. *Pediatr Pathol* 1993;13(4):389–400.
376. Tanaka Y, Sasaki Y, Tachibana K, Suwa S, Terashima K, Nakatani Y. Testicular juvenile granulosa cell tumor in an infant with X/XY mosaicism clinically diagnosed as true hermaphroditism. *Am J Surg Pathol* 1994;18(3):316–22.
377. Rey R, Sabourin JC, Venara M, et al. Anti-Müllerian hormone is a specific marker of sertoli- and granulosa-cell origin in gonadal tumors. *Hum Pathol* 2000;31(10):1202–8.
378. Greco MA, Feiner HD, Theil KS, Mufarrij AA. Testicular stromal tumor with myofilaments: ultrastructural comparison with normal gonadal stroma. *Hum Pathol* 1984;15(3):238–43.
379. MOSTOFI FK, THEISS EA, ASHLEY DJ. Tumors of specialized gonadal stroma in human male patients. Androblastoma, Sertoli cell tumor, granulosa-theca cell tumor of the testis, and gonadal stromal tumor. *Cancer* 1959;12:944–57.
380. Eble JN, Hull MT, Warfel KA, Donohue JP. Malignant sex cord-stromal tumor of testis. *J Urol* 1984;131(3):546–50.
381. Krasna IH, Lee M, Sciorra L, Salas M, Smilow P. The importance of surgical evaluation of patients with “Turner-like” sex chromosomal abnormalities. *J Pediatr Surg* 1985;20(1):61–4.
382. Krasna IH, Lee ML, Smilow P, Sciorra L, Eierman L. Risk of malignancy in bilateral streak gonads: the role of the Y chromosome. *J Pediatr Surg* 1992;27(11):1376–80.

383. Patsalis PC, Sismani C, Hadjimarcou MI, et al. Detection and incidence of cryptic Y chromosome sequences in Turner syndrome patients. *Clin Genet* 1998;53(4):249–57.
384. Jørgensen N, Müller J, Jaubert F, Clausen OP, Skakkebaek NE. Heterogeneity of gonadoblastoma germ cells: similarities with immature germ cells, spermatogonia and testicular carcinoma in situ cells. *Histopathology* 1997;30(2):177–86.
385. Salo P, Kääriäinen H, Petrovic V, Peltomäki P, Page DC, De la Chapelle A. Molecular mapping of the putative gonadoblastoma locus on the Y chromosome. *Genes Chromosomes Cancer* 1995;14(3):210–4.
386. Hamers A, De Jong B, Suijkerbuijk RF, et al. A 46,XY female with mixed gonadal dysgenesis and a 48,XY, +7, +i(12p) chromosome pattern in a primary gonadal tumor. *Cancer Genet Cytogenet* 1991;57(2):219–24.
387. Riopel MA, Spellerberg A, Griffin CA, Perlman EJ. Genetic analysis of ovarian germ cell tumors by comparative genomic hybridization. *Cancer Res* 1998;58(14):3105–10.
388. Lau Y, Chou P, Iezzoni J, Alonzo J, Kömüves L. Expression of a candidate gene for the gonadoblastoma locus in gonadoblastoma and testicular seminoma. *Cytogenet Cell Genet* 2000;91(1-4):160–4.
389. Hussong J, Crussi FG, Chou PM. Gonadoblastoma: immunohistochemical localization of Müllerian-inhibiting substance, inhibin, WT-1, and p53. *Mod Pathol* 1997;10(11):1101–5.
390. Berdjis CC, Mostofi FK. Carcinoid tumors of the testis. *J Urol* 1977;118(5):777–82.
391. Ferry JA, Harris NL, Young RH, Coen J, Zietman A, Scully RE. Malignant lymphoma of the testis, epididymis, and spermatic cord. A clinicopathologic study of 69 cases with immunophenotypic analysis. *Am J Surg Pathol* 1994;18(4):376–90.
392. Zouhair A, Weber D, Belkacémi Y, et al. Outcome and patterns of failure in testicular lymphoma: a multicenter Rare Cancer Network study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002;52(3):652–6.
393. Lagrange JL, Ramaioli A, Theodore CH, et al. Non-Hodgkin's lymphoma of the testis: a retrospective study of 84 patients treated in the French anticancer centres. *Ann Oncol* 2001;12(9):1313–9.
394. Zietman AL, Coen JJ, Ferry JA, Scully RE, Kaufman DS, McGovern FG. The management and outcome of stage IAE nonHodgkin's lymphoma of the testis. *J Urol* 1996;155(3):943–6.
395. Paladugu RR, Bearman RM, Rappaport H. Malignant lymphoma with primary manifestation in the gonad: a clinicopathologic study of 38 patients. *Cancer* 1980;45(3):561–71.

396. Finn LS, Viswanatha DS, Belasco JB, et al. Primary follicular lymphoma of the testis in childhood. *Cancer* 1999;85(7):1626–35.
397. Pakzad K, MacLennan GT, Elder JS, et al. Follicular large cell lymphoma localized to the testis in children. *J Urol* 2002;168(1):225–8.
398. Pileri SA, Sabattini E, Rosito P, et al. Primary follicular lymphoma of the testis in childhood: an entity with peculiar clinical and molecular characteristics. *J Clin Pathol* 2002;55(9):684–8.
399. Kellie SJ, Pui CH, Murphy SB. Childhood non-Hodgkin's lymphoma involving the testis: clinical features and treatment outcome. *J Clin Oncol* 1989;7(8):1066–70.
400. McDermott MB, O'Briain DS, Shiels OM, Daly PA. Malignant lymphoma of the epididymis. A case report of bilateral involvement by a follicular large cell lymphoma. *Cancer* 1995;75(8):2174–9.
401. Vega F, Medeiros LJ, Abruzzo LV. Primary paratesticular lymphoma: a report of 2 cases and review of literature. *Arch Pathol Lab Med* 2001;125(3):428–32.
402. Wilkins BS, Williamson JM, O'Brien CJ. Morphological and immunohistological study of testicular lymphomas. *Histopathology* 1989;15(2):147–56.
403. Ferry JA, Young RH, Scully RE. Testicular and epididymal plasmacytoma: a report of 7 cases, including three that were the initial manifestation of plasma cell myeloma. *Am J Surg Pathol* 1997;21(5):590–8.
404. Brunton L, Chabner B, Knollman B. Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics, Twelfth Edition. 12th ed. McGraw-Hill Professional; 2010.
405. PhD RAH, Champe PC, editors. Lippincott's Illustrated Reviews: Pharmacology, 4th Edition. Fourth, North American Edition. Lippincott Williams & Wilkins; 2008.
406. MD CPP, Curtis M, PhD MW, MD BH. Integrated Pharmacology, Updated Edition: with STUDENT CONSULT Access, 2e (Integrated Pharmacology. 2nd ed. Mosby; 2004.
407. Germà-Lluch JR, Garcia del Muro X, Maroto P, et al. Clinical pattern and therapeutic results achieved in 1490 patients with germ-cell tumours of the testis: the experience of the Spanish Germ-Cell Cancer Group (GG). *Eur Urol* 2002;42(6):553–562; discussion 562–563.
408. La Vecchia C, Bosetti C, Lucchini F, et al. Cancer mortality in Europe, 2000-2004, and an overview of trends since 1975. *Ann Oncol* 2010;21(6):1323–60.
409. Curado MP, Edwards B, Shin HR, et al., editors. Cancer Incidence in Five Continents: Volume IX. 1st ed. World Health Organization; 2009.

410. Richie JP, Birnholz J, Garnick MB. Ultrasonography as a diagnostic adjunct for the evaluation of masses in the scrotum. *Surg Gynecol Obstet* 1982;154(5):695–8.
411. Kim W, Rosen MA, Langer JE, Banner MP, Siegelman ES, Ramchandani P. US MR imaging correlation in pathologic conditions of the scrotum. *Radiographics* 2007;27(5):1239–53.
412. Shaw J. Diagnosis and treatment of testicular cancer. *Am Fam Physician* 2008;77(4):469–74.
413. Angulo JC, González J, Rodríguez N, et al. Clinicopathological study of regressed testicular tumors (apparent extragonadal germ cell neoplasms). *J Urol* 2009;182(5):2303–10.
414. Scholz M, Zehender M, Thalmann GN, Borner M, Thöni H, Studer UE. Extragonadal retroperitoneal germ cell tumor: evidence of origin in the testis. *Ann Oncol* 2002;13(1):121–4.
415. Mancini M, Carmignani L, Gazzano G, et al. High prevalence of testicular cancer in azoospermic men without spermatogenesis. *Hum Reprod* 2007;22(4):1042–6.
416. Elzinga-Tinke JE, Sirre ME, Looijenga LHJ, Van Casteren N, Wildhagen MF, Dohle GR. The predictive value of testicular ultrasound abnormalities for carcinoma in situ of the testis in men at risk for testicular cancer. *Int J Androl* 2010;33(4):597–603.
417. DeCastro BJ, Peterson AC, Costabile RA. A 5-year followup study of asymptomatic men with testicular microlithiasis. *J Urol* 2008;179(4):1420–1423; discussion 1423.
418. Johnson JO, Mattrey RF, Phillipson J. Differentiation of seminomatous from nonseminomatous testicular tumors with MR imaging. *AJR Am J Roentgenol* 1990;154(3):539–43.
419. Heidenreich A, Weissbach L, Hörtl W, et al. Organ sparing surgery for malignant germ cell tumor of the testis. *J Urol* 2001;166(6):2161–5.
420. Petersen PM, Giwercman A, Daugaard G, et al. Effect of graded testicular doses of radiotherapy in patients treated for carcinoma-in-situ in the testis. *J Clin Oncol* 2002;20(6):1537–43.
421. Heidenreich A, Hörtl W, Albrecht W, Pont J, Engelmann UH. Testis-preserving surgery in bilateral testicular germ cell tumours. *Br J Urol* 1997;79(2):253–7.
422. Weissbach L. Organ preserving surgery of malignant germ cell tumors. *J Urol* 1995;153(1):90–3.
423. Klein EA. Tumor markers in testis cancer. *Urol Clin North Am* 1993;20(1):67–73.

424. Cancer TIA for R on. WHO Classification of Tumours: Pathology and Genetics of Tumours of the Urinary System and Male Genital Organs. 1st ed. International Agency for Research on Cancer; 2004.
425. Vogelzang N, Shipley WU, Scardino PT, editors. Comprehensive Textbook of Genitourinary Oncology. 2 Sub. Lippincott Williams & Wilkins; 2000.
426. Hartmann M, Pottek T, Bussar-Maatz R, Weissbach L. Elevated human chorionic gonadotropin concentrations in the testicular vein and in peripheral venous blood in seminoma patients. An analysis of various parameters. *Eur Urol* 1997;31(4):408–13.
427. Javadpour N. The role of biologic tumor markers in testicular cancer. *Cancer* 1980;45(7 Suppl):1755–61.
428. Wanderås EH, Tretli S, Fosså SD. Trends in incidence of testicular cancer in Norway 1955-1992. *Eur J Cancer* 1995;31A(12):2044–8.
429. Leibovitch L, Foster RS, Kopecky KK, Donohue JP. Improved accuracy of computerized tomography based clinical staging in low stage nonseminomatous germ cell cancer using size criteria of retroperitoneal lymph nodes. *J Urol* 1995;154(5):1759–63.
430. See WA, Hoxie L. Chest staging in testis cancer patients: imaging modality selection based upon risk assessment as determined by abdominal computerized tomography scan results. *J Urol* 1993;150(3):874–8.
431. Oechsle K, Hartmann M, Brenner W, et al. [18F]Fluorodeoxyglucose positron emission tomography in nonseminomatous germ cell tumors after chemotherapy: the German multicenter positron emission tomography study group. *J Clin Oncol* 2008;26(36):5930–5.
432. Hinz S, Schrader M, Kempkensteffen C, et al. The role of positron emission tomography in the evaluation of residual masses after chemotherapy for advanced stage seminoma. *J Urol* 2008;179(3):936–940; discussion 940.
433. Cremerius U, Wildberger JE, Borchers H, et al. Does positron emission tomography using 18-fluoro-2-deoxyglucose improve clinical staging of testicular cancer?—Results of a study in 50 patients. *Urology* 1999;54(5):900–4.
434. Albers P, Bender H, Yilmaz H, Schoeneich G, Biersack HJ, Mueller SC. Positron emission tomography in the clinical staging of patients with Stage I and II testicular germ cell tumors. *Urology* 1999;53(4):808–11.
435. De Santis M, Becherer A, Bokemeyer C, 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.

436. Shelley MD, Burgon K, Mason MD. Treatment of testicular germ-cell cancer: a cochrane evidence-based systematic review. *Cancer Treat Rev* 2002;28(5):237–53.
437. Aparicio J, Germà JR, García del Muro X, et al. Risk-adapted management for patients with clinical stage I seminoma: the Second Spanish Germ Cell Cancer Cooperative Group study. *J Clin Oncol* 2005;23(34):8717–23.
438. Bokemeyer C, Kuczyk MA, Serth J, et al. Treatment of clinical stage I testicular cancer and a possible role for new biological prognostic parameters. *J Cancer Res Clin Oncol* 1996;122(10):575–84.
439. Albers P, Siener R, Kliesch S, et al. Risk factors for relapse in clinical stage I nonseminomatous testicular germ cell tumors: results of the German Testicular Cancer Study Group Trial. *J Clin Oncol* 2003;21(8):1505–12.
440. Petersen PM, Giwercman A, Skakkebaek NE, Rørth M. Gonadal function in men with testicular cancer. *Semin Oncol* 1998;25(2):224–33.
441. DeSantis M, Albrecht W, Hörtl W, Pont J. Impact of cytotoxic treatment on long-term fertility in patients with germ-cell cancer. *Int J Cancer* 1999;83(6):864–5.
442. Jacobsen KD, Fosså SD, Bjørro TP, Aass N, Heilo A, Stenwig AE. Gonadal function and fertility in patients with bilateral testicular germ cell malignancy. *Eur Urol* 2002;42(3):229–238; discussion 237–238.
443. Kliesch S, Behre HM, Jürgens H, Nieschlag E. Cryopreservation of semen from adolescent patients with malignancies. *Med Pediatr Oncol* 1996;26(1):20–7.
444. Giwercman A, Von der Maase H, Rørth M, Skakkebaek NE. Semen quality in testicular tumour and CIS in the contralateral testis. *Lancet* 1993;341(8841):384–5.
445. Spermon JR, Kiemeny LALM, Meuleman EJH, Ramos L, Wetzels AMM, Witjes JA. Fertility in men with testicular germ cell tumors. *Fertil Steril* 2003;79 Suppl 3:1543–9.
446. Nieschlag E, Behre HM, Nieschlag S, editors. *Testosterone: Action, Deficiency, Substitution*. 4th ed. Cambridge University Press; 2012.
447. Skoogh J, Steineck G, Cavallin-Ståhl E, et al. Feelings of loss and uneasiness or shame after removal of a testicle by orchidectomy: a population-based long-term follow-up of testicular cancer survivors. *Int J Androl* 2011;34(2):183–92.
448. Tandstad T, Smaaland R, Solberg A, et al. Management of seminomatous testicular cancer: a binational prospective population-based study from the Swedish norwegian testicular cancer study group. *J Clin Oncol* 2011;29(6):719–25.
449. Oliver RTD, Mead GM, Rustin GJS, et al. Randomized trial of carboplatin versus radiotherapy for stage I seminoma: mature results on relapse and contralateral testis

cancer rates in MRC TE19/EORTC 30982 study (ISRCTN27163214). *J Clin Oncol* 2011;29(8):957–62.

450. Oliver RTD, Mason MD, Mead GM, et al. Radiotherapy versus single-dose carboplatin in adjuvant treatment of stage I seminoma: a randomised trial. *Lancet* 2005;366(9482):293–300.
451. Mead GM, Fossa SD, Oliver RTD, et al. Randomized trials in 2466 patients with stage I seminoma: patterns of relapse and follow-up. *J Natl Cancer Inst* 2011;103(3):241–9.
452. Aparicio J, García del Muro X, Maroto P, et al. Multicenter study evaluating a dual policy of postorchietomy surveillance and selective adjuvant single-agent carboplatin for patients with clinical stage I seminoma. *Ann Oncol* 2003;14(6):867–72.
453. Fosså SD, Horwich A, Russell JM, et al. Optimal planning target volume for stage I testicular seminoma: A Medical Research Council randomized trial. Medical Research Council Testicular Tumor Working Group. *J Clin Oncol* 1999;17(4):1146.
454. Melchior D, Hammer P, Fimmers R, Schüller H, Albers P. Long term results and morbidity of paraaortic compared with paraaortic and iliac adjuvant radiation in clinical stage I seminoma. *Anticancer Res* 2001;21(4B):2989–93.
455. Livsey JE, Taylor B, Mobarek N, Cooper RA, Carrington B, Logue JP. Patterns of relapse following radiotherapy for stage I seminoma of the testis: implications for follow-up. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 2001;13(4):296–300.
456. Van Leeuwen FE, Stiggelbout AM, Van den Belt-Dusebout AW, et al. Second cancer risk following testicular cancer: a follow-up study of 1,909 patients. *J Clin Oncol* 1993;11(3):415–24.
457. Travis LB, Curtis RE, 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.
458. Robinson D, Møller H, Horwich A. Mortality and incidence of second cancers following treatment for testicular cancer. *Br J Cancer* 2007;96(3):529–33.
459. Bieri S, Rouzaud M, Miralbell R. Seminoma of the testis: is scrotal shielding necessary when radiotherapy is limited to the para-aortic nodes? *Radiother Oncol* 1999;50(3):349–53.
460. Van den Belt-Dusebout AW, De Wit R, Gietema JA, et al. Treatment-specific risks of second malignancies and cardiovascular disease in 5-year survivors of testicular cancer. *J Clin Oncol* 2007;25(28):4370–8.
461. Warszawski N, Schmücking M. Relapses in early-stage testicular seminoma: radiation therapy versus retroperitoneal lymphadenectomy. *Scand J Urol Nephrol* 1997;31(4):355–9.

462. Freedman LS, Parkinson MC, Jones WG, et al. Histopathology in the prediction of relapse of patients with stage I testicular teratoma treated by orchidectomy alone. *Lancet* 1987;2(8554):294–8.
463. Zuniga A, Kakiashvili D, Jewett MAS. Surveillance in stage I nonseminomatous germ cell tumours of the testis. *BJU Int* 2009;104(9 Pt B):1351–6.
464. Sturgeon JF, Moore MJ, Kakiashvili DM, et al. Non-risk-adapted surveillance in clinical stage I nonseminomatous germ cell tumors: the Princess Margaret Hospital's experience. *Eur Urol* 2011;59(4):556–62.
465. Kollmannsberger C, Moore C, Chi KN, et al. Non-risk-adapted surveillance for patients with stage I nonseminomatous testicular germ-cell tumors: diminishing treatment-related morbidity while maintaining efficacy. *Ann Oncol* 2010;21(6):1296–301.
466. Cullen MH, Stenning SP, Parkinson MC, et al. Short-course adjuvant chemotherapy in high-risk stage I nonseminomatous germ cell tumors of the testis: a Medical Research Council report. *J Clin Oncol* 1996;14(4):1106–13.
467. Oliver RT, Raja MA, Ong J, Gallagher CJ. Pilot study to evaluate impact of a policy of adjuvant chemotherapy for high risk stage 1 malignant teratoma on overall relapse rate of stage 1 cancer patients. *J Urol* 1992;148(5):1453–1455; discussion 1455–1456.
468. Pont J, Albrecht W, Postner G, Sellner F, Angel K, Hörtl W. Adjuvant chemotherapy for high-risk clinical stage I nonseminomatous testicular germ cell cancer: long-term results of a prospective trial. *J Clin Oncol* 1996;14(2):441–8.
469. Böhlen D, Borner M, Sonntag RW, Fey MF, 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* 1999;161(4):1148–52.
470. Chevreau C, Mazerolles C, Soulié M, et al. Long-term efficacy of two cycles of BEP regimen in high-risk stage I nonseminomatous testicular germ cell tumors with embryonal carcinoma and/or vascular invasion. *Eur Urol* 2004;46(2):209–214; discussion 214–215.
471. Böhlen D, Burkhard FC, Mills R, Sonntag RW, Studer UE. Fertility and sexual function following orchiectomy and 2 cycles of chemotherapy for stage I high risk nonseminomatous germ cell cancer. *J Urol* 2001;165(2):441–4.
472. Huddart RA, Norman A, Shahidi M, et al. Cardiovascular disease as a long-term complication of treatment for testicular cancer. *J Clin Oncol* 2003;21(8):1513–23.
473. Baniel J, Foster RS, Gonin R, Messemer JE, Donohue JP, Einhorn LH. Late relapse of testicular cancer. *J Clin Oncol* 1995;13(5):1170–6.

474. Baniel J, Roth BJ, Foster RS, Donohue JP. Cost and risk benefit in the management of clinical stage II nonseminomatous testicular tumors. *Cancer* 1995;75(12):2897–903.
475. Klepp O, Dahl O, Flodgren P, et al. Risk-adapted treatment of clinical stage 1 non-seminoma testis cancer. *Eur J Cancer* 1997;33(7):1038–44.
476. Ondrus D, Matoska J, Belan V, Kausitz J, Goncalves F, Hornák M. Prognostic factors in clinical stage I nonseminomatous germ cell testicular tumors: rationale for different risk-adapted treatment. *Eur Urol* 1998;33(6):562–6.
477. Tandstad T, Cohn-Cedermark G, Dahl O, et al. Long-term follow-up after risk-adapted treatment in clinical stage 1 (CS1) nonseminomatous germ-cell testicular cancer (NSGCT) implementing adjuvant CVB chemotherapy. A SWENOTECA study. *Ann Oncol* 2010;21(9):1858–63.
478. Heidenreich A, Albers P, Hartmann M, et al. Complications of primary nerve sparing retroperitoneal lymph node dissection for clinical stage I nonseminomatous germ cell tumors of the testis: experience of the German Testicular Cancer Study Group. *J Urol* 2003;169(5):1710–4.
479. Spermon JR, Roeleveld TA, Van der Poel HG, et al. Comparison of surveillance and retroperitoneal lymph node dissection in Stage I nonseminomatous germ cell tumors. *Urology* 2002;59(6):923–9.
480. Hendry WF, Norman A, Nicholls J, Dearnaley DP, Peckham MJ, Horwich A. Abdominal relapse in stage 1 nonseminomatous germ cell tumours of the testis managed by surveillance or with adjuvant chemotherapy. *BJU Int* 2000;86(1):89–93.
481. Pizzocaro G, Salvioni R, Zanoni F. Unilateral lymphadenectomy in intraoperative stage I nonseminomatous germinal testis cancer. *J Urol* 1985;134(3):485–9.
482. Donohue JP, Thornhill JA, Foster RS, Rowland RG, Bihrlé R. Retroperitoneal lymphadenectomy for clinical stage A testis cancer (1965 to 1989): modifications of technique and impact on ejaculation. *J Urol* 1993;149(2):237–43.
483. Lashley DB, Lowe BA. A rational approach to managing stage I nonseminomatous germ cell cancer. *Urol Clin North Am* 1998;25(3):405–23.
484. Foster RS, Roth BJ. Clinical stage I nonseminoma: surgery versus surveillance. *Semin Oncol* 1998;25(2):145–53.
485. Read G, Stenning SP, Cullen MH, et al. Medical Research Council prospective study of surveillance for stage I testicular teratoma. Medical Research Council Testicular Tumors Working Party. *J Clin Oncol* 1992;10(11):1762–8.
486. Ondrus D, Goncalves F, Kausitz J, Mat’oska J, Belan V. The value of prognostic factors in the management of stage I nonseminomatous germ cell testicular tumors (NSGCTT). *Neoplasma* 1996;43(3):195–7.

487. Donohue JP, Thornhill JA, Foster RS, Rowland RG, Bihrlé R. Clinical stage B non-seminomatous germ cell testis cancer: the Indiana University experience (1965-1989) using routine primary retroperitoneal lymph node dissection. *Eur J Cancer* 1995;31A(10):1599–604.
488. Richie JP, Kantoff PW. Is adjuvant chemotherapy necessary for patients with stage B1 testicular cancer? *J Clin Oncol* 1991;9(8):1393–6.
489. Williams SD, Stablein DM, Einhorn LH, et al. Immediate adjuvant chemotherapy versus observation with treatment at relapse in pathological stage II testicular cancer. *N Engl J Med* 1987;317(23):1433–8.
490. Rassweiler JJ, Frede T, Lenz E, Seemann O, Alken P. Long-term experience with laparoscopic retroperitoneal lymph node dissection in the management of low-stage testis cancer. *Eur Urol* 2000;37(3):251–60.
491. Custureri F, Urciuoli P, Iavarone C, et al. Laparoscopic retroperitoneal lymphadenectomy for stage I non-seminomatous testicular tumors. *Hepatogastroenterology* 2005;52(66):1677–80.
492. LeBlanc E, Caty A, Dargent D, Querleu D, Mazeman E. Extraperitoneal laparoscopic para-aortic lymph node dissection for early stage nonseminomatous germ cell tumors of the testis with introduction of a nerve sparing technique: description and results. *J Urol* 2001;165(1):89–92.
493. Davis BE, Herr HW, Fair WR, Bosl GJ. The management of patients with nonseminomatous germ cell tumors of the testis with serologic disease only after orchiectomy. *J Urol* 1994;152(1):111–113; discussion 114.
494. Rustin GJ, Mead GM, Stenning SP, et al. Randomized trial of two or five computed tomography scans in the surveillance of patients with stage I nonseminomatous germ cell tumors of the testis: Medical Research Council Trial TE08, ISRCTN56475197--the National Cancer Research Institute Testis Cancer Clinical Studies Group. *J Clin Oncol* 2007;25(11):1310–5.
495. Classen J, Schmidberger H, Meisner C, et al. Radiotherapy for stages IIA/B testicular seminoma: final report of a prospective multicenter clinical trial. *J Clin Oncol* 2003;21(6):1101–6.
496. Chung PWM, Gospodarowicz MK, Panzarella T, et al. Stage II testicular seminoma: patterns of recurrence and outcome of treatment. *Eur Urol* 2004;45(6):754–759; discussion 759–760.
497. Garcia-del-Muro X, Maroto P, Gumà J, et al. Chemotherapy as an alternative to radiotherapy in the treatment of stage IIA and IIB testicular seminoma: a Spanish Germ Cell Cancer Group Study. *J Clin Oncol* 2008;26(33):5416–21.

498. Krege S, Boergermann C, Baschek R, 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):276–80.
499. Frohlich MW, Small EJ. Stage II nonseminomatous testis cancer: the roles of primary and adjuvant chemotherapy. *Urol Clin North Am* 1998;25(3):451–9.
500. Peckham MJ, Hendry WF. Clinical stage II non-seminomatous germ cell testicular tumours. Results of management by primary chemotherapy. *Br J Urol* 1985;57(6):763–8.
501. Logothetis CJ, Samuels ML, Selig DE, Johnson DE, Swanson DA, Von Eschenbach AC. Primary chemotherapy followed by a selective retroperitoneal lymphadenectomy in the management of clinical stage II testicular carcinoma: a preliminary report. *J Urol* 1985;134(6):1127–30.
502. Horwich A, Stenning S. Initial chemotherapy for stage II testicular non-seminoma. *World J Urol* 1994;12(3):148–50.
503. Sternberg CN. Role of primary chemotherapy in stage I and low-volume stage II nonseminomatous germ-cell testis tumors. *Urol Clin North Am* 1993;20(1):93–109.
504. Horwich A, Norman A, Fisher C, Hendry WF, Nicholls J, Dearnaley DP. Primary chemotherapy for stage II nonseminomatous germ cell tumors of the testis. *J Urol* 1994;151(1):72–77; discussion 77–78.
505. Donohue JP, Thornhill JA, Foster RS, Bihrlé R, Rowland RG, Einhorn LH. The role of retroperitoneal lymphadenectomy in clinical stage B testis cancer: the Indiana University experience (1965 to 1989). *J Urol* 1995;153(1):85–9.
506. Motzer RJ, Sheinfeld J, Mazumdar M, et al. Etoposide and cisplatin adjuvant therapy for patients with pathologic stage II germ cell tumors. *J Clin Oncol* 1995;13(11):2700–4.
507. Logothetis CJ, Swanson DA, Dexeus F, et al. Primary chemotherapy for clinical stage II nonseminomatous germ cell tumors of the testis: a follow-up of 50 patients. *J Clin Oncol* 1987;5(6):906–11.
508. 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):582–94.
509. Saxman SB, Finch D, Gonin R, Einhorn LH. Long-term follow-up of a phase III study of three versus four cycles of bleomycin, etoposide, and cisplatin in favorable-prognosis germ-cell tumors: the Indian University experience. *J Clin Oncol* 1998;16(2):702–6.
510. De Wit R, Stoter G, Kaye SB, et al. Importance of bleomycin in combination chemotherapy for good-prognosis testicular nonseminoma: a randomized study of the

European Organization for Research and Treatment of Cancer Genitourinary Tract Cancer Cooperative Group. *J Clin Oncol* 1997;15(5):1837–43.

511. Horwich A, Sleijfer DT, Fosså SD, 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(5):1844–52.
512. International Germ Cell Consensus Classification: a prognostic factor-based staging system for metastatic germ cell cancers. International Germ Cell Cancer Collaborative Group. *J Clin Oncol* 1997;15(2):594–603.
513. De Wit R, Roberts JT, Wilkinson PM, et al. Equivalence of three or four cycles of bleomycin, etoposide, and cisplatin chemotherapy and of a 3- or 5-day schedule in good-prognosis germ cell cancer: a randomized study of the European Organization for Research and Treatment of Cancer Genitourinary Tract Cancer Cooperative Group and the Medical Research Council. *J Clin Oncol* 2001;19(6):1629–40.
514. Bokemeyer C, Kuczyk MA, Köhne H, Einsele H, Kynast B, Schmoll HJ. Hematopoietic growth factors and treatment of testicular cancer: biological interactions, routine use and dose-intensive chemotherapy. *Ann Hematol* 1996;72(1):1–9.
515. Xiao H, Mazumdar M, Bajorin DF, et al. Long-term follow-up of patients with good-risk germ cell tumors treated with etoposide and cisplatin. *J Clin Oncol* 1997;15(7):2553–8.
516. Culine S, Kerbrat P, Kramar A, et al. Refining the optimal chemotherapy regimen for good-risk metastatic nonseminomatous germ-cell tumors: a randomized trial of the Genito-Urinary Group of the French Federation of Cancer Centers (GETUG T93BP). *Ann Oncol* 2007;18(5):917–24.
517. Fosså SD, Kaye SB, Mead GM, et al. Filgrastim during combination chemotherapy of patients with poor-prognosis metastatic germ cell malignancy. European Organization for Research and Treatment of Cancer, Genito-Urinary Group, and the Medical Research Council Testicular Cancer Working Party, Cambridge, United Kingdom. *J Clin Oncol* 1998;16(2):716–24.
518. De Wit R, Stoter G, Sleijfer DT, 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(6):828–32.
519. De Wit R, Louwerens M, De Mulder PH, Verweij J, Rodenhuis S, Schornagel J. Management of intermediate-prognosis germ-cell cancer: results of a phase I/II study of Taxol-BEP. *Int J Cancer* 1999;83(6):831–3.

520. 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(4):1287–93.
521. Motzer RJ, Nichols CJ, Margolin KA, et al. Phase III randomized trial of conventional-dose chemotherapy with or without high-dose chemotherapy and autologous hematopoietic stem-cell rescue as first-line treatment for patients with poor-prognosis metastatic germ cell tumors. *J Clin Oncol* 2007;25(3):247–56.
522. Droz J-P, Kramar A, Biron P, et al. Failure of high-dose cyclophosphamide and etoposide combined with double-dose cisplatin and bone marrow support in patients with high-volume metastatic nonseminomatous germ-cell tumours: mature results of a randomised trial. *Eur Urol* 2007;51(3):739–746; discussion 747–748.
523. Daugaard G, Skoneczna I, Aass N, et al. A randomized phase III study comparing standard dose BEP with sequential high-dose cisplatin, etoposide, and ifosfamide (VIP) plus stem-cell support in males with poor-prognosis germ-cell cancer. An intergroup study of EORTC, GTCSG, and Grupo Germinal (EORTC 30974). *Ann Oncol* 2011;22(5):1054–61.
524. Collette L, Sylvester RJ, Stenning SP, et al. Impact of the treating institution on survival of patients with “poor-prognosis” metastatic nonseminoma. European Organization for Research and Treatment of Cancer Genito-Urinary Tract Cancer Collaborative Group and the Medical Research Council Testicular Cancer Working Party. *J Natl Cancer Inst* 1999;91(10):839–46.
525. Massard C, Plantade A, Gross-Goupil M, 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):1585–8.
526. Gerl A, Clemm C, Lamerz R, Mann K, Wilmanns W. Prognostic implications of tumour marker analysis in non-seminomatous germ cell tumours with poor prognosis metastatic disease. *Eur J Cancer* 1993;29A(7):961–5.
527. Murphy BA, Motzer RJ, Mazumdar M, et al. Serum tumor marker decline is an early predictor of treatment outcome in germ cell tumor patients treated with cisplatin and ifosfamide salvage chemotherapy. *Cancer* 1994;73(10):2520–6.
528. André F, Fizazi K, Culine S, et al. The growing teratoma syndrome: results of therapy and long-term follow-up of 33 patients. *Eur J Cancer* 2000;36(11):1389–94.
529. De Wit R, Collette L, Sylvester R, et al. Serum alpha-fetoprotein surge after the initiation of chemotherapy for non-seminomatous testicular cancer has an adverse prognostic significance. *Br J Cancer* 1998;78(10):1350–5.

530. Motzer RJ, Mazumdar M, Bajorin DF, Bosl GJ, Lyn P, Vlamis V. High-dose carboplatin, etoposide, and cyclophosphamide with autologous bone marrow transplantation in first-line therapy for patients with poor-risk germ cell tumors. *J Clin Oncol* 1997;15(7):2546–52.
531. Zon RT, Nichols C, Einhorn LH. Management strategies and outcomes of germ cell tumor patients with very high human chorionic gonadotropin levels. *J Clin Oncol* 1998;16(4):1294–7.
532. Fosså SD, Stenning SP, Gerl A, et al. Prognostic factors in patients progressing after cisplatin-based chemotherapy for malignant non-seminomatous germ cell tumours. *Br J Cancer* 1999;80(9):1392–9.
533. Fosså SD, Borge L, Aass N, Johannessen NB, Stenwig AE, Kaalhus O. The treatment of advanced metastatic seminoma: experience in 55 cases. *J Clin Oncol* 1987;5(7):1071–7.
534. Herr HW, Bosl G. Residual mass after chemotherapy for seminoma: changing concepts of management. *J Urol* 1987;137(6):1234–5.
535. Hofmockel G, Gruss A, Theiss M. Chemotherapy in advanced seminoma and the role of postcytostatic retroperitoneal lymph node dissection. *Urol Int* 1996;57(1):38–42.
536. Kamat MR, Kulkarni JN, Tongaonkar HB, Ravi R. Value of retroperitoneal lymph node dissection in advanced testicular seminoma. *J Surg Oncol* 1992;51(1):65–7.
537. Loehrer PJ Sr, Birch R, Williams SD, Greco FA, Einhorn LH. Chemotherapy of metastatic seminoma: the Southeastern Cancer Study Group experience. *J Clin Oncol* 1987;5(8):1212–20.
538. Motzer R, Bosl G, Heelan R, et al. Residual mass: an indication for further therapy in patients with advanced seminoma following systemic chemotherapy. *J Clin Oncol* 1987;5(7):1064–70.
539. Peckham MJ, Horwich A, Hendry WF. Advanced seminoma: treatment with cisplatin-based combination chemotherapy or carboplatin (JM8). *Br J Cancer* 1985;52(1):7–13.
540. Duchesne GM, Stenning SP, Aass N, et al. Radiotherapy after chemotherapy for metastatic seminoma--a diminishing role. MRC Testicular Tumour Working Party. *Eur J Cancer* 1997;33(6):829–35.
541. Bamberg M, Classen J. [Value of radiotherapy of residual tumors after chemotherapy of metastatic seminomas]. *Strahlenther Onkol* 1998;174(8):442–3.
542. Puc HS, Heelan R, Mazumdar M, et al. Management of residual mass in advanced seminoma: results and recommendations from the Memorial Sloan-Kettering Cancer Center. *J Clin Oncol* 1996;14(2):454–60.

543. Herr HW, Sheinfeld J, Puc HS, et al. Surgery for a post-chemotherapy residual mass in seminoma. *J Urol* 1997;157(3):860–2.
544. Mosharafa AA, Foster RS, Leibovich BC, Bihle R, Johnson C, Donohue JP. Is post-chemotherapy resection of seminomatous elements associated with higher acute morbidity? *J Urol* 2003;169(6):2126–8.
545. Kuczyk M, Machtens S, Stief C, Jonas U. Management of the post-chemotherapy residual mass in patients with advanced stage non-seminomatous germ cell tumors (NSGCT). *Int J Cancer* 1999;83(6):852–5.
546. Fosså SD, Ous S, Lien HH, Stenwig AE. Post-chemotherapy lymph node histology in radiologically normal patients with metastatic nonseminomatous testicular cancer. *J Urol* 1989;141(3):557–9.
547. Toner GC, Panicek DM, Heelan RT, et al. Adjunctive surgery after chemotherapy for nonseminomatous germ cell tumors: recommendations for patient selection. *J Clin Oncol* 1990;8(10):1683–94.
548. Donohue JP, Rowland RG, Kopecky K, et al. Correlation of computerized tomographic changes and histological findings in 80 patients having radical retroperitoneal lymph node dissection after chemotherapy for testis cancer. *J Urol* 1987;137(6):1176–9.
549. Richie JP. The surgical management of advanced abdominal disease. *Semin Urol* 1984;2(4):238–43.
550. Stomper PC, Fung CY, Socinski MA, Jochelson MS, Garnick MB, Richie JP. Detection of retroperitoneal metastases in early-stage nonseminomatous testicular cancer: analysis of different CT criteria. *AJR Am J Roentgenol* 1987;149(6):1187–90.
551. Kollmannsberger C, Daneshmand S, So A, et al. Management of disseminated nonseminomatous germ cell tumors with risk-based chemotherapy followed by response-guided postchemotherapy surgery. *J Clin Oncol* 2010;28(4):537–42.
552. Ehrlich Y, Brames MJ, Beck SDW, Foster RS, Einhorn LH. Long-term follow-up of Cisplatin combination chemotherapy in patients with disseminated nonseminomatous germ cell tumors: is a postchemotherapy retroperitoneal lymph node dissection needed after complete remission? *J Clin Oncol* 2010;28(4):531–6.
553. Carver BS, Shayegan B, Serio A, Motzer RJ, Bosl GJ, Sheinfeld J. Long-term clinical outcome after postchemotherapy retroperitoneal lymph node dissection in men with residual teratoma. *J Clin Oncol* 2007;25(9):1033–7.
554. Aprikian AG, Herr HW, Bajorin DF, Bosl GJ. Resection of postchemotherapy residual masses and limited retroperitoneal lymphadenectomy in patients with metastatic testicular nonseminomatous germ cell tumors. *Cancer* 1994;74(4):1329–34.

555. Herr HW. Does necrosis on frozen-section analysis of a mass after chemotherapy justify a limited retroperitoneal resection in patients with advanced testis cancer? *Br J Urol* 1997;80(4):653–7.
556. Hendry WF, A'Hern RP, Hetherington JW, Peckham MJ, Dearnaley DP, Horwich A. Para-aortic lymphadenectomy after chemotherapy for metastatic non-seminomatous germ cell tumours: prognostic value and therapeutic benefit. *Br J Urol* 1993;71(2):208–13.
557. Wood DP Jr, Herr HW, Heller G, et al. Distribution of retroperitoneal metastases after chemotherapy in patients with nonseminomatous germ cell tumors. *J Urol* 1992;148(6):1812–1815; discussion 1815–1816.
558. Hartmann JT, Schmoll HJ, Kuczyk MA, Candelaria M, Bokemeyer C. Postchemotherapy resections of residual masses from metastatic non-seminomatous testicular germ cell tumors. *Ann Oncol* 1997;8(6):531–8.
559. Rabbani F, Goldenberg SL, Gleave ME, Paterson RF, Murray N, Sullivan LD. Retroperitoneal lymphadenectomy for post-chemotherapy residual masses: is a modified dissection and resection of residual masses sufficient? *Br J Urol* 1998;81(2):295–300.
560. Tekgul S, Ozen HA, Celebi I, et al. Postchemotherapeutic surgery for metastatic testicular germ cell tumors: results of extended primary chemotherapy and limited surgery. *Urology* 1994;43(3):349–54.
561. Steyerberg EW, Keizer HJ, Fosså SD, et al. Prediction of residual retroperitoneal mass histology after chemotherapy for metastatic nonseminomatous germ cell tumor: multivariate analysis of individual patient data from six study groups. *J Clin Oncol* 1995;13(5):1177–87.
562. Stenning SP, Parkinson MC, Fisher C, et al. Postchemotherapy residual masses in germ cell tumor patients: content, clinical features, and prognosis. Medical Research Council Testicular Tumour Working Party. *Cancer* 1998;83(7):1409–19.
563. Sheinfeld J. The role of adjunctive postchemotherapy surgery for nonseminomatous germ-cell tumors: current concepts and controversies. *Semin Urol Oncol* 2002;20(4):262–71.
564. Vergouwe Y, Steyerberg EW, De Wit R, et al. External validity of a prediction rule for residual mass histology in testicular cancer: an evaluation for good prognosis patients. *Br J Cancer* 2003;88(6):843–7.
565. Capitanio U, Jeldres C, Perrotte P, et al. Population-based study of perioperative mortality after retroperitoneal lymphadenectomy for nonseminomatous testicular germ cell tumors. *Urology* 2009;74(2):373–7.

566. Fléchon A, Tavernier E, Boyle H, Meeus P, Rivoire M, Droz J-P. Long-term oncological outcome after post-chemotherapy retroperitoneal lymph node dissection in men with metastatic nonseminomatous germ cell tumour. *BJU Int* 2010;106(6):779–85.
567. Fizazi K, Tjulandin S, Salvioni R, et al. Viable malignant cells after primary chemotherapy for disseminated nonseminomatous germ cell tumors: prognostic factors and role of postsurgery chemotherapy--results from an international study group. *J Clin Oncol* 2001;19(10):2647–57.
568. Fizazi K, Oldenburg J, Dunant A, et al. Assessing prognosis and optimizing treatment in patients with postchemotherapy viable nonseminomatous germ-cell tumors (NSGCT): results of the sCR2 international study. *Ann Oncol* 2008;19(2):259–64.
569. Miller KD, Loehrer PJ, Gonin R, Einhorn LH. Salvage chemotherapy with vinblastine, ifosfamide, and cisplatin in recurrent seminoma. *J Clin Oncol* 1997;15(4):1427–31.
570. Pico J-L, Rosti G, Kramar A, et al. A randomised trial of high-dose chemotherapy in the salvage treatment of patients failing first-line platinum chemotherapy for advanced germ cell tumours. *Ann Oncol* 2005;16(7):1152–9.
571. Lorch A, Kollmannsberger C, Hartmann JT, et al. Single versus sequential high-dose chemotherapy in patients with relapsed or refractory germ cell tumors: a prospective randomized multicenter trial of the German Testicular Cancer Study Group. *J Clin Oncol* 2007;25(19):2778–84.
572. Oechsle K, Lorch A, Honecker F, et al. Patterns of relapse after chemotherapy in patients with high-risk non-seminomatous germ cell tumor. *Oncology* 2010;78(1):47–53.
573. Mead GM, Cullen MH, Huddart R, et al. A phase II trial of TIP (paclitaxel, ifosfamide and cisplatin) given as second-line (post-BEP) salvage chemotherapy for patients with metastatic germ cell cancer: a medical research council trial. *Br J Cancer* 2005;93(2):178–84.
574. Beyer J, Stenning S, Gerl A, Fossa S, Siegert W. High-dose versus conventional-dose chemotherapy as first-salvage treatment in patients with non-seminomatous germ-cell tumors: a matched-pair analysis. *Ann Oncol* 2002;13(4):599–605.
575. Bhatia S, Abonour R, Porcu P, et al. High-dose chemotherapy as initial salvage chemotherapy in patients with relapsed testicular cancer. *J Clin Oncol* 2000;18(19):3346–51.
576. 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.
577. Beyer J, Rick O, Siegert W, Bokemeyer C. Salvage chemotherapy in relapsed germ cell tumors. *World J Urol* 2001;19(2):90–3.

578. Vaena DA, Abonour R, Einhorn LH. Long-term survival after high-dose salvage chemotherapy for germ cell malignancies with adverse prognostic variables. *J Clin Oncol* 2003;21(22):4100–4.
579. Lorch A, Rick O, Wündisch T, Hartmann J-T, Bokemeyer C, Beyer J. High dose chemotherapy as salvage treatment for unresectable late relapse germ cell tumors. *J Urol* 2010;184(1):168–73.
580. Baniel J, Roth BJ, Foster RS, Donohue JP. Cost- and risk-benefit considerations in the management of clinical stage I nonseminomatous testicular tumors. *Ann Surg Oncol* 1996;3(1):86–93.
581. 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.
582. Lee AH, Mead GM, Theaker JM. The value of central histopathological review of testicular tumours before treatment. *BJU Int* 1999;84(1):75–8.
583. Lipphardt ME, Albers P. Late relapse of testicular cancer. *World J Urol* 2004;22(1):47–54.
584. Fosså SD, Bokemeyer C, Gerl A, et al. Treatment outcome of patients with brain metastases from malignant germ cell tumors. *Cancer* 1999;85(4):988–97.
585. Bokemeyer C, Nowak P, Haupt A, et al. Treatment of brain metastases in patients with testicular cancer. *J Clin Oncol* 1997;15(4):1449–54.
586. Rathmell AJ, Brand IR, Carey BM, Jones WG. Early detection of relapse after treatment for metastatic germ cell tumour of the testis: an exercise in medical audit. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 1993;5(1):34–8.
587. Gietema JA, Meinardi MT, Sleijfer DT, Hoekstra HJ, Van der Graaf WTA. Routine chest X-rays have no additional value in the detection of relapse during routine follow-up of patients treated with chemotherapy for disseminated non-seminomatous testicular cancer. *Ann Oncol* 2002;13(10):1616–20.
588. Choices NHS. Treatment of high risk testicular tumour with high dose chemotherapy with peripheral blood stem cells [Internet]. 2011 [cited 2012 Dec 26];Available from: <http://www.nhs.uk/conditions/cancer-of-the-testicle/pages/clinical-trial-details.aspx?TrialId=ISRCTN85255912&Condition=Cancer,%20testicular&pn=1&Rec=0&CT=0>
589. High-dose Chemotherapy for Poor-prognosis Relapsed Germ-Cell Tumors [Internet]. Available from: <http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00936936?term=testicular+cancer&rank=21>

590. Combination Chemotherapy in Treating Men With Germ Cell Cancer [Internet]. Available from: <http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00003643?term=germ+cell&rank=10>
591. Choices NHS. Gemcitabine, Paclitaxel, Ifosfamide, and Cisplatin in Treating Patients With Progressive or Relapsed Metastatic Germ Cell Tumors [Internet]. 2011 [cited 2012 Dec 26]; Available from: <http://www.nhs.uk/conditions/cancer-of-the-testicle/pages/clinical-trial-details.aspx?TrialId=NCT00551122&Condition=Cancer,%20testicular&pn=1&Rec=0&CT=0>
592. Ipilimumab After Allogeneic Stem Cell Transplant in Treating Patients With Persistent or Progressive Cancer [Internet]. Available from: <http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00060372?term=testicular+cancer&rank=30>
593. PD 0332991 in Treating Patients With Refractory Solid Tumors [Internet]. Available from: <http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01037790?term=testicular+cancer&rank=29>
594. Everolimus in Refractory Testicular Germ Cell Cancer [Internet]. Available from: <http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01466231?term=testicular+cancer&rank=17>