ΕΘΝΙΚΟ ΚΑΙ ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΑΘΗΝΩΝ

ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ

ΤΜΗΜΑ ΠΑΘΟΛΟΓΙΚΗΣ ΑΝΑΤΟΜΙΑΣ

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

ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

ΚΑΡΚΙΝΟΣ ΤΟΥ ΟΡΧΕΩΣ: ΚΛΙΝΙΚΟΠΑΘΟΛΟΓΙΚΗ ΠΡΟΣΕΓΓΙΣΗ.

ΘΕΟΧΑΡΗ ΜΑΡΙΑ

ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΗ ΦΟΙΤΗΤΡΙΑ

ΑΘΗΝΑ, 2014

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
Λάζαρης Α.	Επ. Καθηγητής	……..
Γκούβερης Π.		……..
Σιατέλης Α.		……..

Θερμές ευχαριστίες στον Αναπληρωτή καθηγητή Ανδρέα Λάζαρη, όπου μέσα από τη σκοπιά του παθολογοανατόμου φώτισε τα μάτια ενός κλινικού γιατρού.

Πίνακας περιεχομένων

1 ΕΙΣΑΓΩΓΗ 5

2 ΠΡΟΔΙΑΘΕΣΙΚΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΚΑΡΚΙΝΟΥ ΟΡΧΕΩΣ 6

3 ΕΜΒΡΥΟΛΟΓΙΑ – ΑΝΑΤΟΜΙΚΗ ΤΟΥ ΟΡΧΕΩΣ 7

4 ΟΓΚΟΓΕΝΕΣΗ 9

5 ΕΝΔΟΣΩΛΗΝΑΡΙΑΚΗ ΝΕΟΠΛΑΣΙΑ ΤΟΥ ΟΡΧΕΩΣ. 9

6 ΠΑΘΟΛΟΓΟΑΝΑΤΟΜΙΚΗ ΠΡΟΣΕΓΓΙΣΗ 11

6.1 ΤΑΞΙΝΟΜΗΣΗ ΤΩΝ ΝΕΟΠΛΑΣΙΩΝ ΤΩΝ ΟΡΧΕΩΝ 12

6.2 ΣΕΜΙΝΩΜΑ 14

6.3 ΣΠΕΡΜΑΤΟΚΥΤΤΑΡΙΚΟ ΣΕΜΙΝΩΜΑ 14

6.4 ΕΜΒΡΥΙΚΟ ΚΑΡΚΙΝΩΜΑ 14

6.5 ΛΕΚΙΘΙΚΟΣ ΑΣΚΟΣ 15

6.6 ΧΟΡΙΟΚΑΡΚΙΝΩΜΑ 15

6.7 ΤΕΡΑΤΩΜΑ 15

6.8 Ο ΡΟΛΟΣ ΤΟΥ ΠΑΘΟΛΟΓΟΑΝΑΤΟΜΟΥ 15

6.9 ΛΕΜΦΩΜΑ ΟΡΧΕΩΣ 16

7 ΚΛΙΝΙΚΗ ΕΙΚΟΝΑ ΚΑΡΚΙΝΟΥ ΟΡΧΕΩΣ. 17

8 ΔΙΑΓΝΩΣΤΙΚΗ ΠΡΟΣΕΓΓΙΣΗ 19

8.1 ΥΠΕΡΗΧΟΓΡΑΦΗΜΑ 19

8.2 ΑΞΟΝΙΚΗ ΤΟΜΟΓΡΑΦΙΑ 19

8.3 ΜΑΓΝΗΤΙΚΗ ΤΟΜΟΓΡΑΦΙΑ 19

8.4 PET/SCAN 20

8.5 ΟΡΟΛΟΓΙΚΟΙ ΔΕΙΚΤΕΣ ΚΑΙ ΣΗΜΑΣΙΑ ΤΟΥΣ. 20

8.5.1 Β-ΧΟΡΙΑΚΗ ΓΟΝΑΔΟΤΡΟΠΙΝΗ 20

8.5.2 Α-ΦΕΤΟΠΡΩΤΕΙΝΗ 21

8.5.3 LDH 21

9 ΣΤΑΔΙΟΠΟΙΗΣΗ ΤΩΝ ΟΓΚΩΝ ΤΩΝ ΟΡΧΕΩΝ 22

10 ΚΡΥΟΣΥΝΤΗΡΗΣΗ ΣΠΕΡΜΑΤΟΣ. 27

11 ΡΙΖΙΚΗ ΟΡΧΕΚΤΟΜΗ 28

12 ΟΠΙΣΘΟΠΕΡΙΤΟΝΑΙΚΗ ΛΕΜΦΑΔΕΝΕΚΤΟΜΗ ΣΕ ΜΗ ΣΕΜΙΝΩΜΑΤΩΔΕΙΣ ΟΓΚΟΥΣ ΑΡΧΙΚΟΥ ΣΤΑΔΙΟΥ 29

13 ΤΡΟΠΟΙ ΔΙΑΣΠΟΡΑΣ ΤΗΣ ΝΟΣΟΥ 30

14 ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ 31

14.1 ΣΤΑΔΙΟΥ Ι ΣΕΜΙΝΩΜΑ 31

14.2 ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΣΤΑΔΙΟΥ ΙΙ ΣΕΜΙΝΩΜΑΤΟΣ 31
14.3 ΜΗ ΣΕΜΙΝΩΜΑΤΑ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΣΤΑΔΙΟΥ Ι..... 32
14.4 ΜΗ ΣΕΜΙΝΩΜΑΤΩΔΕΙΣ ΟΓΚΟΙ ΣΤΑΔΙΟΥ ΙΙ –ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ 33
14.5 ΜΗ ΣΕΜΙΝΩΜΑΤΩΔΕΙΣ ΟΓΚΟΙ ΣΤΑΔΙΟΥ ΙΙΙ – ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ 33
14.6 ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΉ ΠΡΟΣΕΓΓΙΣΗ ΤΩΝ ΝΕΟΠΛΑΣΜΑΤΩΝ ΜΕ ΠΡΟΧΩΡΗΜΕΝΗ ΝΟΣΟ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΟ ΔΙΕΘΝΕΣ ΠΡΟΓΝΩΣΤΙΚΟ ΣΥΣΤΗΜΑ. 34
14.6.1 ΚΑΛΗΣ ΠΡΟΓΝΩΣΗΣ 34
14.6.2 ΕΝΔΙΑΜΕΣΗΣ ΠΡΟΓΝΩΣΗΣ 34
14.6.3 ΧΑΜΗΛΗΣ ΠΡΟΓΝΩΣΗΣ 34
14.7 ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΥΠΟΛΕΙΜΑΤΙΚΗΣ ΝΟΣΟΥ ΤΟΥ ΟΡΧΕΩΣ 34
14.8 ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΥΠΟΤΡΟΠΗΣ..... 36
15 ΑΚΤΙΝΟΘΕΡΑΠΕΙΑ ΣΤΟ ΚΑΡΚΙΝΟ ΤΟΥ ΟΡΧΕΩΣ. 38
16 ΠΑΡΑΚΟΛΟΥΘΗΣΗ ΚΑΙ ΚΑΘΥΣΤΕΡΗΜΕΝΗ ΤΟΞΙΚΟΤΗΤΑ. 39
17 ΔΙΑΦΟΡΙΚΗ ΔΙΑΓΝΩΣΗ 41
18 ΠΕΡΙΛΗΨΗ 42
18.1 ABSTRACT 42
19 Βιβλιογραφία..... 44

1 ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Ο καρκίνος του όρχεως είναι η πιο συχνή νεοπλασία σε ηλικίες αγοριών από 15 έως 35 ετών. Οι καλοήθεις όγκοι είναι στο 96% και μόνο το 1-2 % των όγκων είναι κακοήθεις. Ανεξαρτήτως της έκτασης της νόσου ή του σταδίου, ο θεραπευτικός στόχος είναι η ίαση, η οποία για να επιτευχθεί χρειάζεται ένα ογκολογικό συμβούλιο από πολλές ιατρικές ειδικότητες.

Πιο συχνά εμφανίζεται στη λευκή φυλή. Αυξημένη επίπτωση στη Δανία.

Συχνότερη εντόπιση του καρκίνου είναι στον δεξιό όρχι . Σπάνια εμφανίζεται αμφοτερόπλευρα.

Στο 95% των περιπτώσεων προέρχονται από τα αρχέγονα γεννητικά κύτταρα.

Ιστολογικά ταξινομούνται σε 2 μεγάλες υποκατηγορίες στο σεμίνωμα και στο μη σεμίνωμα. Η διάκριση των όγκων σε αυτές τις υποκατηγορίες είναι σημαντική γιατί η θεραπευτική προσέγγιση είναι διαφορετική.

Η ενδοσωληναριακή νεοπλασία του όρχεως χαρακτηρίζεται από την παρουσία κακοήθων αρχέγονων κυττάρων στα σπερματικά σωληνάρια.

Στόχος του νεοπλάσματος αυτού είναι η ίαση. Οι όγκοι του όρχεως είναι μία πρόκληση για έρευνα .

2 ΠΡΟΔΙΑΘΕΣΙΚΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΚΑΡΚΙΝΟΥ ΟΡΧΕΩΣ

Προδιαθεσικούς παράγοντες καρκίνου του όρχεως αποτελούν τα εξής:

- Η κρυψορχία είναι ο κυριότερος παράγοντας κινδύνου. Κατά την εμβρυϊκή περίοδο οι όρχεις φυσιολογικά βρίσκονται εντός της κοιλίας και κατεβαίνουν στη φυσιολογική τους θέση πριν από τη γέννηση. Εάν δεν συμβεί κάτι τέτοιο, η νόσος αντιμετωπίζεται χειρουργικά. Υποστηρίζεται ότι το ιστορικό και μόνο κρυψορχίας είναι παράγοντας κινδύνου.

  Άτομα με κρυψορχία χειρουργηθείσα ή μη παρουσιάζουν 3-14 φορές πιθανότητα εμφάνισης καρκινώματος στον όρχι από ότι τα φυσιολογικά άτομα, ενώ ο άλλος ο φυσιολογικός, σε ποσοστά μέχρι 5% μπορεί να φιλοξενεί καρκίνωμα in-situ. Αυτό σημαίνει ότι η κρυψορχία πρέπει οπωσδήποτε να χειρουργείται, αν μέσα στον πρώτο χρόνο της ζωής του ατόμου ο όρχις δεν καταλήξει στη φυσιολογική του θέση, όπου παρέχεται η ευχέρεια της εύκολης ψηλάφησης και έγκαιρης διάγνωσης.

- Δυσγενεσία.

- Κληρονομικό ιστορικό. Το κληρονομικό ιστορικό αυξάνει την πιθανότητα εμφάνισης καρκίνου του όρχεως 4 με 10 φορές.

Η ορχεοπηξία ή χειρουργική διόρθωση της κρυψορχίας μειώνει την πιθανότητα εμφάνισης του καρκίνου του όρχεως, κυρίως εάν αντιμετωπιστεί στην εφηβική ηλικία.

Παράγοντες οι οποίοι σχετίζονται με αυξημένη θνησιμότητα περιλαμβάνουν την ηλικία άνω των 40 , τη μαύρη φυλή και το χαμηλό κοινωνικό οικονομικό προφίλ.

Οι ασθενείς που φέρουν τον ιό HIV θετικό ,εμφανίζουν συχνότερα ιστολογικό τύπο σεμινώματος .

Άνδρες που υποβάλλονται σε έλεγχο γονιμότητας και στη βιοψία όρχεως αναγνωρίζεται καρκίνωμα in situ έχουν 50% πιθανότητα διηθητικού καρκινώματος στη 5ετία.

3 ΕΜΒΡΥΟΛΟΓΙΑ – ΑΝΑΤΟΜΙΚΗ ΤΟΥ ΟΡΧΕΩΣ

Η ανάπτυξη των γονάδων εμφανίζεται κατά τη 5η εβδομάδα της κυήσεως . Το αλλήρειο δίκτυο σχηματίζεται από τις πρωτογενείς φυλετικές χορδές οι οποίες συμπυκνώνονται και διακλαδίζονται. Ο

λευκός χιτώνας είναι μια παχιά ινώδης κάψα . Οι φυλετικές χορδές αφού σχηματίσουν το αλλήρειο δίχτυο ονομάζονται σπερματικές χορδές και αναπτύσσονται τα σπερματικά σωληνάρια όπου τα τοιχώματά τους αποτελούνται από 2 είδη κυττάρων , τα στηρικτικά κύτταρα και τα σπερματογόνα.

Οι όρχεις κρέμονται μέσα στο όσχεο από τον σπερματικό τόνο. Ο αριστερός όρχις βρίσκεται χαμηλότερα από τον δεξιό. Ο όρχις είναι ένα μικρό όργανο των 19-20 γραμμαρίων. Από περιγραφική άποψη εμφανίζει 2 χείλη, πρόσθιο και οπίσθιο, δύο άκρα, άνω και κάτω και 2 επιφάνειες την έσω και έξω. Στον άνω πόλο του όρχεως ακουμπά η κεφαλή της επιδιδυμίδας και μια μικρή κύστη, η υδατίδα του Morgagni. Ο όρχις είναι μικτός αδένας και αποτελείται από:

- Ινώδη χιτώνα ,ο οποίος περιβάλλει από παντού τον όρχι. Σχηματίζει διαφράγματα τα οποία χωρίζουν το ορχικό παρέγχυμα σε 200-300 λόβια. Το άνω τριτημόριο του οπισθίου χείλους αυτού ονομάζεται μεσαύλιο.
- Τα σπερματικά σωληνάρια τα οποία παράγουν τα σπερματοζωάρια και τη διάμεσο ουσία.
- Διάμεσο ουσία όπου αποτελείται από τα διάμεσα κύτταρα και έχουν ενδοκρινική λειτουργία παράγοντας κυρίως τεστοστερόνη.

Οι όρχεις περιβάλλονται από πολλούς χιτώνες ,που είναι προεκβολές από τις διάφορες στοιβάδες του πρόσθιου κοιλιακού τοιχώματος. Οι χιτώνες αυτοί είναι

- ✓ Το όσχεο, όπου είναι το δερματικό περίβλημα του όρχεως.
- ✓ Ο δαρτός, όπου είναι ένα πέταλο από λείες μυϊκές ίνες.
- ✓ Η κρεμαστήριος περιτονία, όπου είναι προεκβολή της επιπολής κοιλιακής περιτονίας.
- ✓ Ο έξω κρεμαστήρας μυς.
- ✓ Ο κοινός ελυτροειδής χιτώνας προέρχεται από την εγκάρσια περιτονία.
- ✓ Ο ίδιος ελυτροειδής χιτώνας, όπου είναι ο ορογόνος χιτώνας του όρχι και προέρχεται από την περιτονία.

Η επιδιδυμίδα ανήκει στην εκφορητική οδό του όρχι και εμφανίζει τρία μέρη, την κεφαλή, το σώμα και την ουρά.

Ο σπερματικός πόρος είναι η συνέχεια της επιδιδυμίδας και φτάνει μέχρι τη βάση του προστάτη.

Περιγραφικά διακρίνεται η τονική μοίρα η οποία βρίσκεται μέσα στο σπερματικό τόνο, η βουβωνική μοίρα η οποία βρίσκεται μέσα στο βουβωνικό πόρο και η πυελική μοίρα. Η τελευταία μοίρα ονομάζεται σπερματική λήκυθος.

4 ΟΓΚΟΓΕΝΕΣΗ

Στη φυσιολογική σπερμιογένεση τα σπερμιογόνια πολλαπλασιάζονται και γίνονται σπερματοκύτταρα. Τα σπερματοκύτταρα είναι λοιπόν τα κύτταρα στόχος και εκεί πραγματοποιείται η κακοήθης εξαλλαγή, το οποίο είναι ακριβώς πριν από την πρώτη μειωτική διαίρεση. Έχει διπλοειδικό αριθμό χρωμοσωμάτων.

Υπάρχει διαφορετική έκφραση γονιδίων αναλόγως με τους τύπους των γεννητικών κυττάρων. Πολύ σημαντικό είναι το γονίδιο KIT όπου σηματοδοτεί τη φάση του σεμινώματος.

Κάποιες περιοχές στο χρωμόσωμα 12, στο βραχύ σκέλος επαυξάνονται με αποτέλεσμα την ενεργοποίηση γονιδίων όπως το KRAS, η κυκλίνη D2,η οποία φωσφορυλιώνει το ογκοκατασταλτικό γονίδιο του ρετινοβλαστώματος με αποτέλεσμα την απενεργοποίησή του.

Ένα από τα πιο σημαντικά μοριακά συμβάματα είναι η αποσιωποίηση των αναστολέων των κυκλινοεξαρτώμενων κινασών.

5 ΕΝΔΟΣΩΛΗΝΑΡΙΑΚΗ ΝΕΟΠΛΑΣΙΑ ΤΟΥ ΟΡΧΕΩΣ.

Πρώτος που αναγνώρισε την ενδοσωληναριακή νεοπλασία είναι ο καθ. Niels Skakkebaek. Η ενδοσωληναριακή νεοπλασία αταξινόμητου τύπου είναι μη διηθητική αλλοίωση και προκαρκινωματώδη αλλοίωση του καρκίνου του όρχεως ,εκτός από το σπερματοκυτταρικό σεμίνωμα στον ενήλικα και τους όγκους από γεννητικά κύτταρα των παιδιών όπου έχουν διαφορετική ιστογένεση. Χαρακτηρίζεται από πολλαπλασιασμό των γεννητικών κυττάρων και πλήρωση του αυλού των σπερματικών σωληναρίων σε άλλοτε άλλο βαθμό. Οι γενετικές αλλοιώσεις οι οποίες έχουν παρατηρηθεί αφορούν ανωμαλίες στο βραχύ σκέλος του χρωμοσώματος 12. Είναι πολύ σημαντικό όταν υπάρχει νεοπλασία να εξετάζεται και ο γύρω ιστός παθολογοανατομικά για ενδοσωληναριακή νεοπλασία, γιατί η ενδοσωληναριακή νεοπλασία εκφράζει επιθετική βιολογική συμπεριφορά.

Μακροσκοπικά η ενδοσωληναριακή νεοπλασία εμφανίζεται με άτυπα κύτταρα κοντά στη βασική μεμβράνη με μεγάλους υπερχρωματικούς πυρήνες, με προέχοντα πυρήνια και διαυγές

κυτταρόπλασμα και πεπαχυσμένες πυρηνικές μεμβράνες. Τα κύτταρα Sertoli εξαφανίζονται.

Πρώτοι οι οποίοι παρατήρησαν την εμφάνιση αυτών των άτυπων κυττάρων και τη συσχέτιση τους με κακοήθεια ήταν ο shakkebaek και συν.

Η αντιμετώπιση της ενδοσωληναριακής νεοπλασίας δεν είναι ξεκάθαρη. Στις ευρωπαϊκές χώρες υποστηρίζεται η άποψη ότι η ενδοσωληναριακή νεοπλασία θα μετατραπεί σε διηθητικό καρκίνο, για αυτό πραγματοποιείται αμφοτερόπλευρη βιοψία και επιθετική θεραπεία της ενδοσωληναριακής νεοπλασίας. Η διάγνωση πραγματοποιείται με βιοψία και τίθεται μικροσκοπικά με ή χωρίς τη χρήση ανοσοϊστοχημείας (PLAP, OCT ¾, p53, NANOG). Τα κύτταρα της IGCNU είναι θετικά στη πλακουντιακή αλκαλική φωσφατάση στο 97% των περιπτώσεων. Το πρωτοογκογονίδιο c-kit είναι επίσης χρήσιμος δείκτης. Αρκετά άλλα μονοκλωνικά αντισώματα όπως M2A, 43-9F,TRA-1-60 έχουν χρησιμοποιηθεί για τη ταυτοποίηση της IGCNU με μεγάλη ευαισθησία. Η θεραπεία της ΕΝΚΝΑ είναι χαμηλή δόση της ακτινοθεραπείας.

6 ΠΑΘΟΛΟΓΟΑΝΑΤΟΜΙΚΗ ΠΡΟΣΕΓΓΙΣΗ

Μετά την ενδοσωληναριακή νεοπλασία ποιοι όγκοι εμφανίζονται;

Προστάδιο όλων των όγκων είναι το σεμίνωμα και χαρακτηρίζεται από την έκφραση του γονιδίου c-kit. Όταν χαθεί η έκφραση του γονιδίου c-kit προκύπτουν οι άλλες 2 μορφές όγκου με κάποιες μορφές διαφοροποίησης. Εάν το κύτταρο προκύπτει από τον αρχέγονο ζυμωτή πρόκειται για το εμβρυικό καρκίνωμα, εάν η διαφοροποίηση σχετίζεται με εμβρυικούς ιστούς προκύπτουν τα τερατώματα. Άρα , τα τερατώματα έχουν κακοήθη βιολογική συμπεριφορά ανεξαρτήτως εάν μορφολογικά εμφανίζουν καλοήθη χαρακτηριστικά. Τα άωρα στοιχεία ενός τερατώματος δεν υποδηλώνουν πιο κακοήθη βιολογική συμπεριφορά.

Ένα σεμίνωμα το οποίο εμφανίζεται με αύξηση της άλφα φετοπρωτείνης πρόκειται για όγκο του λεκιθικού ασκού. Άρα πρόκειται για μικτό όγκο με χειρότερη πρόγνωση.

Εάν στο σεμίνωμα εμφανίζονται συγκιοτροφοβλαστικά κύτταρα τότε μπορεί το σεμίνωμα να μετατραπεί σε χοριοκαρκίνωμα. Για να τεθεί όμως η διάγνωση του χοριοκαρκινώματος πρέπει να εμφανίζονται 2 μορφές κυττάρων, τα συγκιοτροφοβλαστικά κύτταρα και τα κυτταροτροφοβλαστικά κύτταρα. Συμπερασματικά λοιπόν υπάρχουν διάφοροι οδοί διαφοροποίησης και ο ένας όγκος μπορεί να μεταπέσει στον άλλο.

Η παθολογοανατομική έκθεση της ριζικής ορχεκτομής πρέπει να περιλαμβάνει τα παρακάτω:

- Επίπεδα των ορολογικών καρκινικών δεικτών – β-χοριακή, LDH, Α-φετοπρωτείνη.
- Ένδειξη ανατομικής εντοπίσεως του εξαιρεθέντος όρχεως (δεξί ή αριστερό).
- Μονοεστιακή ή πολυεστιακή ανάπτυξη του όγκου.
- Μέγεθος όγκου. Στο σεμίνωμα πρέπει να αναγράφεται εάν ο όγκος είναι πάνω από 4 εκ.
- Μακροσκοπική επέκταση του όγκου. Στο σεμίνωμα πρέπει να αναγράφεται εάν διηθεί τον αλλήρειο τρίποδα, διότι μπορεί να αυξάνεται η πιθανότητα υποκλινικής μετάστασης.
- Ιστολογική μορφή του όγκου.
- Κατάσταση των ορίων εκτομής.
- Μικροσκοπική εκτίμηση της διηθητικής ανάπτυξης του όγκου.

- Παρουσία ή απουσία διηθήσεως λεμφικών ή φλεβικών αγγείων. Σε μη σεμινωματώδη όγκο θα πρέπει να υπολογίζεται εάν υπάρχουν έμβολα κυρίως στη μη διηθητική παρυφή του όγκου.
- Παθολογοανατομική σταδιοποίηση κατά TNM μαζί με τη συνιστώσα S των ορολογικών δεικτών.
- Ανεύρεση ενδοσωληναριακής νεοπλασίας αταξινόμητου τύπου και ατροφία ορχικών σωληναρίων.

Όλα τα παραπάνω έχουν αυξημένη ογκολογική σημασία για τον κλινικό ιατρό.

Σημαντική είναι επίσης και η παθολογοανατομική έκθεση οπισθοπεριτοναικής λεμφαδενεκτομής η οποία πρέπει να περιλαμβάνει τα παρακάτω:

- Είδος της αγωγής που έχει χορηγηθεί.
- Κατάσταση των ορολογικών καρκινικών δεικτών.
- Ανατομική προέλευση των παρασκευασμάτων.
- Τον αριθμό των λεμφαδενικών ομάδων και παρασκευασθέντων λεμφαδένων.
- Το μέγεθος της μεγαλύτερης μεταστατικής εστίας σε λεμφαδένα.
- Την παρουσία ιστολογικά βιώσιμου νεοπλάσματος.
- Τον ιστολογικός τύπος μεταστατικού νεοπλάσματος.
- Τη συνιστώσα σταδιοποίησης Pn
- Την παρουσία μεταστάσεως σε μη επιχώριο λεμφαδένα(M1a στάδιο).

6.1 ΤΑΞΙΝΟΜΗΣΗ ΤΩΝ ΝΕΟΠΛΑΣΙΩΝ ΤΩΝ ΟΡΧΕΩΝ

Περίπου το 95% των όγκων όρχεων προέρχεται από τα βλαστικά κύτταρα. Οι περισσότεροι από αυτούς του όγκους είναι αρκετά επιθετικοί και ικανοί για γρήγορη και ευρεία διασπορά. Παρόλα αυτά, η θνησιμότητα των ασθενών με κακοήθεις όγκους όρχεων έχει μειωθεί εντυπωσιακά λόγω της αποτελεσματικότητας της χημειοθεραπείας που περιλαμβάνει cisplatin. Αντίθετα, οι όγκοι που δεν προέρχονται από τα βλαστικά κύτταρα είναι σε γενικές γραμμές καλοήθεις. Η ταξινόμηση των όγκων των όρχεων δυστυχώς ποικίλει σε μεγάλο βαθμό λόγω της διαφορετικής αντίληψης σχετικά με την ιστογένεση των όγκων, της ποικιλίας στη μορφολογία ενός ιστολογικού τύπου καθώς και της παρουσίας περισσοτέρων του ενός ιστολογικών τύπων εντός ενός όγκου.

Η ταξινόμηση των όγκων όρχεων με βάση τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας (Π.Ο.Υ) είναι:

- **Όγκοι από γεννητικά κύτταρα (Germ Cell Tumors):**
  - Ενδοσωληναριακή νεοπλασία από γεννητικά κύτταρα.
  - Σεμίνωμα (συμπεριλαμβάνονται περιπτώσεις με συγκυτιοτροφοβλαστικά κύτταρα).
  - Σπερματοκυτταρικό σεμίνωμα (αναφέρεται αν υπάρχει σαρκωματώδες στοιχείο).
  - Εμβρυογενές καρκίνωμα.
  - Όγκοι του Λεκιθικού ασκού.
  - Χοριοκαρκίνωμα.
  - Τεράτωμα (ώριμο, ανώριμο, με κακοήθη στοιχεία).
  - Όγκοι με περισσότερους από έναν ιστολογικούς τύπους (καθορίζεται το ποσοστό % του κάθε τύπου).
- **Στρωματικοί όγκοι της γεννητικής χορδής/γονάδων (Sex Cord Stromal Tumors):**
  - Όγκοι από κύτταρα Leydig.
  - Κακοήθεις όγκοι από κύτταρα Leydig.
  - Όγκοι από κύτταρα Sertoli (άφθονοι σε λιπίδια, σκληρυντικό, με ασβεστοποίηση μεγάλων κυττάρων)
  - Κακοήθεις όγκοι από κύτταρα Sertoli
  - Κοκκιωματώδεις (ενηλίκων και εφηβικοί).
  - Θήκωμα/ίνωμα.
  - Άλλοι στρωματικοί όγκοι της γεννητικής χορδής/γονάδων (ατελώς διαφοροποιημένοι, μικτοί).
  - Όγκοι που περιέχουν γεννητικά κύτταρα και στρωματικό στοιχείο της γεννητικής χορδής/γονάδων (γοναδοβλάστωμα).
- **Διάφοροι μη ειδικοί στρωματικοί όγκοι:**
  - Ωοθηκικοί επιθηλιακοί όγκοι.
  - Όγκοι από μη ειδικό στρώμα (καλοήθεις ή κακοήθεις).

- Όγκοι από το Αλλήρειο και το αποχετευτικό δίκτυο.

6.2 ΣΕΜΙΝΩΜΑ

Το κλασσικό και το σπερματοκυταρικό (όπου εμφανίζεται σε ηλικιωμένους ασθενείς με αργή εξέλιξη).

Πρόκειται για το συχνότερο κακοήθη όγκο σε ηλικίες 30-40 ετών. Εμφανίζεται με αυξημένη συχνότητα σε κρυψόρχεις. Μακροσκοπικά εμφανίζεται ως συμπαγής, κιτρινόφαιος και ομοιογενής όγκος.

Η μικροσκοπική του εμφάνιση έχει ομοιόμορφα σφαιρικά κύτταρα διαυγές κυτταρόπλασμα με γλυκογόνο θετικό (θετική χρώση PAS), σαφή κυτταρικά όρια και μεγάλο κεντρικό πυρήνα, λεμφοκυτταρικές διηθήσεις σε ινώδη διαφραγμάτια και πιθανή κοκκιωματώδη αντίδραση. Η παρουσία συγκιοτροφοβλαστικών κυττάρων ανιχνεύεται στο 20-25% των περιπτώσεων. Τα σεμινώματα είναι θετικά για PLAP, c-kit, OCT-4, SALL-4 και είναι αρνητικά για κυτταροκερατίνες και CD30.

Το 70% των περιπτώσεων εμφανίζεται σε στάδιο I και συνήθως δίνουν λεμφαδενικές μεταστάσεις στο οπισθοπεριτόναιο.

6.3 ΣΠΕΡΜΑΤΟΚΥΤΤΑΡΙΚΟ ΣΕΜΙΝΩΜΑ

Μέση ηλικία εμφάνισης είναι τα 65 έτη. Έχει άριστη πρόγνωση , εκτός και εάν συνυπάρχει σαρκωματώδες συστατικό. Εμφανίζει μεγάλη ποικιλομορφία νεοπλασματικών κυττάρων(3 τύπους) και δεν συνδυάζεται με άλλο όγκο γεννητικών κυττάρων.

6.4 ΕΜΒΡΥΙΚΟ ΚΑΡΚΙΝΩΜΑ

Είναι συμπαγής όγκος. Εμφανίζει εκτεταμένες εστίες νέκρωσης και αιμορραγίας . Εμφανίζει πυρηνική πλειομορφία ,αρκετές μιτώσεις και καρκινωματώδες πρότυπο ανάπτυξης . Εκφράζει CD30,SOX-2, χαμηλού μοριακού βάρους κερατίνες , είναι αρνητικό για c-kit και ποδοπλανίνη. Το εμβρυικό καρκίνωμα πρέπει πάντα να πραγματοποιείται διαφορική διάγνωση από μεταστατικό καρκίνωμα και σεμίνωμα. Συμπερασματικά είναι σημαντική η διαφορική διάγνωση σεμινώματος από εμβρυικό καρκίνωμα και εκφράζουν διαφορετικούς δείκτες . Δίνει γρήγορα αιματογενείς μεταστάσεις.

6.5 ΛΕΚΙΘΙΚΟΣ ΑΣΚΟΣ

Εμφανίζει αμιγή μορφή. Εμφανίζεται η AFP αυξημένη . Μακροσκοπικά εμφανίζει μικρές κύστεις (μικροκυστικό πρότυπο) και αιμορραγίες. Εμφανίζει σωμάτια περιαγγειακά και σφαιρίδια υαλίνης (ηπατοειδές πρότυπο). Εμφανίζει κακή πρόγνωση εάν συνυπάρχουν και άλλοι όγκοι γεννητικών κυττάρων, ενώ το αμιγές νεόπλασμα έχει καλή πρόγνωση.

6.6 ΧΟΡΙΟΚΑΡΚΙΝΩΜΑ

Είναι σπάνιο νεόπλασμα, υψηλής κακοήθειας, συνήθως μικρού μεγέθους και μικροσκοπικά εμφανίζει συγκιοτροφοβλάστη και κυτταροφλοβλάστη σε διφασικό πλεξοειδές πρότυπο, λαχνοειδείς σχηματισμοί, έκφραση β–χοριακής, έντονη μιτωτική δραστηριότητα, παρουσία μικρής αιμορραγίας και νέκρωσης. Σπάνια υπάρχει πλήρης υποστροφή. Εμφανίζουν πρώτα πνευμονικές μεταστάσεις και εγκεφαλικές .

6.7 ΤΕΡΑΤΩΜΑ

Τα είδη του τερατώματος είναι το ώριμο, το άωρο, η δερμοειδής κύστη (κυστοείδες τεράτωμα) με καλοήθη πορεία, το μονοδερμικό τεράτωμα του τύπου του καρκινοειδές, το τεράτωμα με κακοήθειες σωματικού τύπου (PNET-ραβδομυοσάρκωμα-αδενοκαρκίνωμα). Το τεράτωμα είναι χημειοανθεκτικό. Στο τεράτωμα με κακοήθη εκτροπή μπορεί να αναδειχτεί αδενοκαρκίνωμα, μαλπιγγιακό καρκίνωμα ή σάρκωμα που έχει και την δυσμενέστερη πρόγνωση.

6.8 Ο ΡΟΛΟΣ ΤΟΥ ΠΑΘΟΛΟΓΟΑΝΑΤΟΜΟΥ

Σημαντικά στοιχεία τα οποία θα πρέπει να αναγράφονται από τον παθολογοανατόμο και θα πρέπει να εκτιμούνται από τον κλινικό γιατρό είναι τα εξής:

- ✓ Στους μικτούς όγκους θα πρέπει να υπολογίζεται το ποσοστό του εμβρυικού καρκινώματος (σχετίζεται με τη πρόγνωση-μικρότερο η μεγαλύτερο από 50%).
- ✓ Αναζήτηση διήθησης φλεβικών ή λεμφαγειακών κλάδων πέριξ του όγκου.
- ✓ Στα σεμινώματα πρέπει να αναζητείται η διήθηση του αλλήρειου δικτύου.
- ✓ Εκτίμηση του ρυθμού πολλαπλασιασμού των κακοήθων κυττάρων σε μη σεμινωματώδεις όγκους.

- ✓ Παρουσία ή απουσία ΕΝΚΝΑ στο υπόλοιπο ορχικό παρέγχυμα.
- ✓ Κατηγορία μεγέθους όγκους σταδιοποίησης .

Λοιπές κατηγορίες ορχικών νεοπλασμάτων

- ✓ Όγκοι από κύτταρα γεννητικής ταινίας –κύτταρα υποστρώματος.
- ✓ Μικτοί όγκοι από γεννητικά κύτταρα και γεννητικής ταινίας υποστρώματος (γοναδοβλάστωμα).
- ✓ Όγκοι αποχετευτικού δικτύου (επιδυδιμίδας και σπερματικού τόνου).
- ✓ Όγκοι παραορχικών δομών.
- ✓ Μεσεγχυματογενείς όγκοι.
- ✓ Δευτεροπαθείς μεταστατικοί όγκοι.

6.9 ΛΕΜΦΩΜΑ ΟΡΧΕΩΣ

Είναι ο συχνότερος όγκος σε άτομα ηλικίας μεγαλύτερα των 65 ετών. Εμφανίζεται με ομοιογενή διόγκωση του όρχεως και έχει υπόλευκη επιφάνεια διατομής. Πρόκειται για χαμηλής κακοήθειας λέμφωμα.

Η σωστή μονιμοποίηση του παρασκευάσματος είναι πρωταρχικής σημασίας για τη σωστή διάγνωση. Η τοποθέτηση στην φορμόλη του όρχεως μη διατετμημένου και περιβαλλόμενου από τους χιτώνες αποτρέπει την σωστή μονιμοποίηση του εσωτερικού του ορχικού παρεγχύματος και προάγει την αυτόλυση και την πιθανότητα λανθασμένης ταξινόμησης.

7 ΚΛΙΝΙΚΗ ΕΙΚΟΝΑ ΚΑΡΚΙΝΟΥ ΟΡΧΕΩΣ.

Παθογνωμικό χαρακτηριστικό της κλινικής εικόνας είναι μία ανώδυνη σκληρή μάζα στον όρχι, συνήθως μονόπλευρα και γίνεται αντιληπτή από τον ίδιο τον ασθενή ή την ερωτική του σύντροφο.

Οι άντρες με μικρούς ατροφικούς όρχεις θα παρατηρήσουν διόγκωση. Οι ασθενείς αυτοί εμφανίζουν πολλές φορές ένα αίσθημα βάρους και ένα αμβλύ πόνο στη περιοχή των γεννητικών οργάνων.

Οξύ άλγος εμφανίζεται μόνο στο 10% ως προεξάρχων σύμπτωμα. Σε ασθενή με κρυψορχία οξύ άλγος μπορεί να οφείλεται σε συστροφή κακοήθους όγκου του όρχεως.

Οι ασθενείς που εμφανίζουν οξύ άλγος συνήθως λαμβάνουν αντιβιοτική αγωγή για 2 εβδομάδες για φλεγμονώδη αίτια στη περιοχή και σε μη υποχώρηση των συμπτωμάτων υποβάλλονται σε υπερηχογραφικό έλεγχο.

Πολλοί ασθενείς εμφανίζονται με κλινική εκδήλωση από τη θέση της μεταστάσεως. Η πρώτη εκδήλωση σχετίζεται με τη θέση της μεταστάσεως και μπορεί να είναι:

- ✓ Διόγκωση υπερκλειδίων λεμφαδένων.
- ✓ Βήχας, δύσπνοια, αιμόπτυση σε πνευμονικές μεταστάσεις.
- ✓ Οσφυαλγία από ευμεγέθεις μεταστάσεις στον παραορτικό και οπισθοπεριτοναικό χώρο.

Γυναικομαστία εμφανίζεται στο 10% των ασθενών ως συστηματική ενδοκρινολογική εκδήλωση αυτών των νεοπλασμάτων με συνοδό αύξηση συνήθως της β χοριακής ορμόνης. Δύο παρανεοπλασματικές εκδηλώσεις είναι ο υπερθυρεοειδισμός και η εγκεφαλίτιδα.

Σημαντική είναι η αξιολόγηση των ευρημάτων από την κλινική εξέταση του ασθενούς , κυρίως από την εξέταση των όρχεων. Η κλινική εξέταση των όρχεων περιλαμβάνει την εξέταση όλων των περιοχών του όρχεως. Η μάζα στον όρχι είναι σκληρή και το όσχεο συνήθως φυσιολογικό στην εμφάνιση εκτός και εάν υπάρχει μεγάλη μάζα η οποία προκαλεί διάταση του οσχέου.

Θα πρέπει πάντα να πραγματοποιείται ψηλάφηση των υπερκλειδίων λεμφαδένων για πιθανή λεμφαδενοπάθεια και

ψηλάφηση της κοιλιακής χώρας για πιθανή αποκάλυψη μεγάλης οπισθοπεριτοναικής μάζας.

Η κλινική εξέταση θα πρέπει να γίνεται με αμφίχειρη ψηλάφηση.

8 ΔΙΑΓΝΩΣΤΙΚΗ ΠΡΟΣΕΓΓΙΣΗ

Η διάγνωση περιλαμβάνει την κλινική εξέταση του όρχι και τη γενική εξέταση για αποκλεισμό διογκωμένων λεμφαδένων ή κοιλιακών μαζών. Η ακριβής διάγνωση είναι σημαντική για τον ασθενή και τον θεράποντα γιατρό που θα στηριχτεί σε αυτήν για αποτελεσματικότερο θεραπευτικό χειρισμό.

Η διάγνωση επιβεβαιώνεται με την ριζική ορχεκτομή και την ιστολογική εξέταση. Η συμπλήρωση της κλινικής εξέτασης γίνεται με την χρήση υπερήχου στην περιοχή. Υπάρχει σε όλα τα εξιδεικευμένα κέντρα καθυστέρηση διάγνωσης με μέσο όρο 26 εβδομάδων.

8.1 ΥΠΕΡΗΧΟΓΡΑΦΗΜΑ

Εμφανίζει υψηλή ακρίβεια στη διάγνωση και μπορεί να εντοπίσει αλλοιώσεις μικρές από 1-2 mm στη διάγνωση. Οι κυστικές αλλοιώσεις συνήθως δεν αντιπροσωπεύουν κακοήθεια. Τα σεμινώματα εμφανίζονται σαν υπόηχες μάζες χωρίς κυστικές περιοχές, ενώ οι μη σεμινωματώδεις όγκοι εμφανίζονται ανομοιογενείς με αποτιτανώσεις και κυστικές περιοχές, καθώς και ακαθόριστα όρια. Η ακριβής σταδιοποίηση του μεγέθους του όγκου δεν μπορεί να εκτιμηθεί λόγω μη απεικονίσεως του λευκού χιτώνα.

8.2 ΑΞΟΝΙΚΗ ΤΟΜΟΓΡΑΦΙΑ

Αξονική τομογραφία υψηλής ευκρίνειας άνω και κάτω κοιλίας πραγματοποιείται για τον αποκλεισμό μεταστατικής και οπισθοπεριτοναικής νόσου. Ψευδώς αρνητικά αποτελέσματα εμφανίζονται στο 44%, γεγονός που υποδηλώνει το 20-25% ποσοστό υποτροπής στον οπισθοπεριτοναικό χώρο σε κλινικό στάδιο Ι.

Αξονική τομογραφία θώρακος ενδείκνυται σε παθολογική ακτινογραφία θώρακος ή σε μεγάλη κλινική υποψία μεταστατικής νόσου. Αξονική εγκεφάλου πραγματοποιείται μόνο επί ενδείξεων κλινικής συμπτωματολογίας.

8.3 ΜΑΓΝΗΤΙΚΗ ΤΟΜΟΓΡΑΦΙΑ

Δεν ενδείκνυται λόγω μη παροχής επιπρόσθετων πληροφοριών.

8.4 PET/SCAN

Η εξέταση αυτή δεν χρησιμοποιείται στην αρχική σταδιοποίηση του νεοπλάσματος αλλά κυρίως στην εκτίμηση υπολειμματικής μάζας .

8.5 ΟΡΟΛΟΓΙΚΟΙ ΔΕΙΚΤΕΣ ΚΑΙ ΣΗΜΑΣΙΑ ΤΟΥΣ.

Τρεις ορολογικοί δείκτες έχουν ρόλο στο καρκίνο του όρχεως και είναι

i. β –χοριακή γοναδοτροπίνη.
ii. άλφα φετοπρωτείνη.
iii. γαλακτική αφυδρογονάση.

Αύξηση της β-χοριακής και της AFP εμφανίζεται στο 80-85% των μη σεμινωματώδων όγκων.
Σε αντίθεση η β –χοριακή αυξάνεται σε λιγότερο από το 25% των περιστατικών σε σεμινώματα.
Ένα αμιγές σεμίνωμα δεν εκφράζει ποτέ α- φετοπρωτείνη.
Είναι χρήσιμοι δείκτες για τη διάγνωση, τη παρακολούθηση της ανταπόκρισης στη θεραπεία και την ανάδειξη της υποτροπής πρώιμα κατά τη διάρκεια της παρακολούθησης.

8.5.1 Β-ΧΟΡΙΑΚΗ ΓΟΝΑΔΟΤΡΟΠΙΝΗ

Πρόκειται για μία γλυκοπρωτείνη η οποία παράγεται από τα κύτταρα της συγκιοτροφοβλάστης του πλακούντα κατά τη διάρκεια της κύησης. Η παραγωγή της αρχίζει την 5^{η} ημέρα από τη σύλληψη και φτάνει τη μέγιστη τιμή της την 8^{η} – 10^{η} εβδομάδα της κύησης. Αποτελείται από 2 υπομονάδες την α και την β υπομονάδα. Οι φυσιολογικές τιμές είναι κάτω από 5-10 iu/l. Ο χρόνος ημίσειας ζωής είναι 1,5-3 ημέρες και αυτό είναι σημαντικό για την ανταπόκριση στη θεραπεία. Γρήγορη αρνητικοποίηση του δείκτη μετά από ριζική ορχεκτομή σε στάδιο Ι υποδηλώνει την εξαφάνιση του καρκινικού όγκου, ενώ παραμονή του δείκτη υποδηλώνει παρουσία μεταστατικής νόσου. Υπάρχουν πολλές πιθανότητες για ψευδώς θετικό δείκτη λόγω άλλων παραγόντων όπως ο υπογοναδισμός, η χρήση μαριχουάνας, λύση όγκου κατά τη διάρκεια του πρώτου κύκλου της χημειοθεραπείας.

8.5.2 Α-ΦΕΤΟΠΡΩΤΕΙΝΗ

Είναι μία γλυκοπρωτείνη και παράγεται στο ήπαρ, στο γαστρεντερικό σύστημα και στο λεκιθικό ασκό του εμβρύου. Ομοιάζει δομικά με την αλβουμίνη. Το ανώτερο φυσιολογικό είναι 10-15 microg/l. Τιμές άνω των 10000 εμφανίζονται αποκλειστικά σε ηπατοκυτταρικό καρκίνωμα και μη σεμινωματώδη όγκο. Ο χρόνος ημίσειας ζωής είναι 5-7 ημέρες και η αρνητικοποίηση του δείκτη επέρχεται σε 30 ημέρες περίπου. Τα αμιγή σεμινώματα και τα χοριοκαρκινώματα δεν εκφράζουν δείκτη. Η παραμονή αυξημένων επιπέδων μετά το τέλος της χημειοθεραπείας είναι δύσκολο διαγνωστικό πρόβλημα και μπορεί να οφείλεται σε ηπατική δυσλειτουργία λόγω τοξικότητας από χημειοθεραπεία. Σταθερά επίπεδα afp μεταξύ 10-30 για 12 εβδομάδες χωρίς άλλες ενδείξεις ενεργού νόσου είναι συμβατά με πλήρη ύφεση.

8.5.3 LDH

Πρόκειται για μη ειδικό δείκτη. Χρησιμοποιείται κυρίως ως μέτρο καρκινικού φορτίου.

9 ΣΤΑΔΙΟΠΟΙΗΣΗ ΤΩΝ ΟΓΚΩΝ ΤΩΝ ΟΡΧΕΩΝ

Η σταδιοποίηση πραγματοποιείται με το μέγεθος του όγκου, τις λεμφαδενικές μεταστάσεις και τις αιματογενείς μεταστάσεις.
Υπάρχει και άλλο ένα προγνωστικό σύστημα το οποίο στηρίζεται στο εάν η πρωτοπαθής εστία είναι στο μεσοθωράκιο, στο βαθμό αύξησης των δεικτών και στη παρουσία μη πνευμονικών σπλαχνικών μεταστάσεων.
Σύμφωνα λοιπόν με τα παραπάνω χαρακτηριστικά οι όγκοι χωρίζονται σε ομάδες καλής πρόγνωσης, ενδιάμεσης πρόγνωσης και χαμηλής πρόγνωσης.
Η μοναδικότητα αυτού του συστήματος είναι ότι συνδυάζει την έκφραση των δεικτών με τους τύπους της ιστολογίας.

Σταδιοποίηση των όγκων των όρχεων εκ βλαστικών κυττάρων (WHO).

Σταδιοποίηση
Στάδιο 0 pTis N0 M0 S0
Στάδιο I pT1-4 N0 M0 SX
Στάδιο IA pT1 N0 M0 S0
Στάδιο IB pT2-4 N0 M0 S0
Στάδιο IS Κάθε pT/TX N0 M0 S1-3
Στάδιο II Κάθε pT/TX N1-3 M0 SX
Στάδιο IIA Κάθε pT/TX N1 M0 S0-1
Στάδιο IIB Κάθε pT/TX N2 M0 S0-1
Στάδιο IIC Κάθε pT/TX N3 M0 S0-1
Στάδιο III Κάθε pT/TX Κάθε N M1, SX
Στάδιο IIIA Κάθε pT/TX Κάθε N M1, M1a S0-1
Στάδιο IIIB Κάθε pT/TX Κάθε N M0, M1, M1a S2
Στάδιο IIIC Κάθε pT/TX Κάθε N M0, M1, M1a, M1β κάθε S.
M1b
Κάθε S, S3

Σύστημα σταδιοποίησης Tumor, Node, Metastasis (TNM) Σταδιοποίηση του καρκίνου του όρχι.

pT – Πρωτοπαθής Όγκος

pTX Ο πρωτοπαθής όγκος δε μπορεί να εκτιμηθεί(εάν δεν έχει πραγματοποιηθεί ριζική ορχεκτομή).

pT0 Χωρίς ένδειξη πρωτοπαθούς όγκου (πχ. ιστολογική ουλή στον όρχι)

pTis Ενδοσωληναριακή νεοπλασία από γεννητικά κύτταρα (καρκίνωμα in situ)

pT1 Όγκος περιορισμένος σε όρχι και επιδιδυμίδα χωρίς αγγειακή/λεμφική προσβολή: ο όγκος μπορεί να προσβάλλει τον ινώδη χιτώνα αλλά όχι τον ελυτροειδή

pT2 Όγκος περιορισμένος σε όρχι και επιδιδυμίδα με αγγειακή/λεμφική προσβολή ή όγκος που επεκτείνεται μέσω του ινώδη χιτώνα με συμμετοχή του ελυτροειδή

pT3 Όγκος που προσβάλλει το σπερματικό τόνο με ή χωρίς αγγειακή /λεμφική προσβολή

pT4 Όγκος που προσβάλλει το όσχεο με ή χωρίς αγγειακή/ λεμφική προσβολή

N – Περιοχικοί Λεμφαδένες κλινικά

N X Οι περιοχικοί λεμφαδένες δε μπορούν να εκτιμηθούν

N 0 Χωρίς μεταστάσεις σε περιοχικούς λεμφαδένες

N1 Μετάσταση σε έναν ή περισσότερους λεμφαδένες από τους οποίους κανένας δεν έχει μέγιστη διάταση πάνω από 2 εκ.

N2 Μετάσταση με λεμφαδενική μάζα μεγαλύτερη από 2 εκ. αλλά όχι μεγαλύτερη από 5 εκ. στη μέγιστη διάσταση ή πολλαπλοί λεμφαδένες με μέγιστη διάσταση για οποιονδήποτε πάνω από 2 εκ., αλλά όχι μεγαλύτερη από 5 εκ.

N3 Μετάσταση λεμφαδενική μάζα με μέγιστη διάσταση πάνω από 5 εκ.

pN – Λεμφαδένες παθολογοανατομικά

pNX Οι περιοχικοί λεμφαδένες δε μπορούν να εκτιμηθούν

pN0 Χωρίς μεταστάσεις σε περιοχικούς λεμφαδένες

pN1 Μετάσταση με λεμφαδενική μάζα με μέγιστη διάσταση 2 εκ. ή λιγότερο και 5 ή λιγότερους θετικούς λεμφαδένες, από τους οποίους κανένας δεν έχει μέγιστη διάσταση πάνω από 2 εκ.

pN2 Μετάσταση με λεμφαδενική μάζα με μέγιστη διάσταση πάνω από 2 εκ. αλλά λιγότερο από 5 εκ., ή πάνω από 5 θετικούς λεμφαδένες, από τους οποίους κανένας δεν έχει μέγιστη διάσταση πάνω από 5 εκ., ή απόδειξη εξωλεμφαδενικής επέκτασης του όγκου

pN3 Μετάσταση με ένα λεμφαδένα με μέγιστη διάσταση πάνω από 5 εκ.

M – Μεταστάσεις απομακρυσμένες

MX Οι απομακρυσμένες μεταστάσεις δε μπορούν να εκτιμηθούν

M0 Χωρίς απομακρυσμένες μεταστάσεις

M1 Με απομακρυσμένες μεταστάσεις

M 1a Μετάσταση σε μη περιοχικούς λεμφαδένες ή στον πνεύμονα

M1b Μετάσταση σε άλλες περιοχές

S – Καρκινικοί δείκτες ορού

Sx Καρκινικοί δείκτες ορού δεν είναι διαθέσιμοι ή δεν μετρήθηκαν

S0 Καρκινικοί δείκτες ορού μέσα σε φυσιολογικά όρια

LDH(U/L) hCG(mlU/ml) AFP (ng/ml)

S1 <1,5 x N και <5000 και <1000

S2 1,5-10 x N < 5000-50.000 < 1000-10.000

S3 >10 x N < > 50.000 < >10.000

Πίνακας: Ταξινόμηση με βάση προγνωστικούς παράγοντες του

μεταστατικού καρκίνου από γεννητικά κύτταρα (IGCCCG)	
Ομάδα Καλής πρόγνωσης	
Μη Σεμινώματα (56% των περιπτώσεων)	Όλα τα παρακάτω κριτήρια
5ετής PFS 89% 5ετής επιβίωση 92%	Όρχις/Οπισθοπεριτοναϊκή πρωτοπαθής Μη εξωπνευμονικές σπλαχνικές μεταστάσεις AFP< 1000 ng/ml hCG< 5000 mIU/l LDH< 1,5* ανώτερου φυσιολογικού ορίου
Σεμίνωμα (90% των περιπτώσεων)	Όλα τα παρακάτω κριτήρια
5ετής PFS 82% 5ετής επιβίωση 86%	Οποιαδήποτε πρωτοπαθής εστία Μη εξωπνευμονικές σπλαχνικές μεταστάσεις - φυσιολογική AFP Οποιαδήποτε hCG Οποιαδήποτε LDH
Ομάδα Ενδιάμεσης πρόγνωσης	
Μη Σεμινώματα (28% των περιπτώσεων)	Όλα τα παρακάτω κριτήρια
5ετής PFS 75% 5ετής επιβίωση 80%	Όρχις/Οπισθοπεριτοναϊκή πρωτοπαθής Μη εξωπνευμονικές σπλαχνικές μεταστάσεις AFP 1000-10.000 ng/ml hCG 5000-50.000 mIU
	LDH 1,5-10 * ανώτερου φυσιολογικού ορίου
Σεμίνωμα (10% των περιπτώσεων)	Οποιοδήποτε από τα παρακάτω κριτήρια
5ετής PFS 67% 5ετής επιβίωση 72%	Οποιαδήποτε πρωτοπαθής Μη εξωπνευμονικές σπλαχνικές μεταστάσεις Φυσιολογική AFP Φυσιολογική hCG Φυσιολογική LDH

Ομάδα Κακής πρόγνωσης	
Μη Σεμινώματα	Όλα τα παρακάτω κριτήρια

(16% των περιπτώσεων)	
5ετής PFS 41% 5ετής επιβίωση 48%	Πρωτοπαθής μεσοθωρακίου Μη πνευμονικές σπλαχνικές μεταστάσεις AFP>10.000 ng/ml ή hCG>50.000 mIU/l (10.000ng/ml) ή LDH>10* ανώτερου φυσιολογικού ορίου
Σεμίνωμα10% των περιπτώσεων **Κανείς ασθενής δεν μπαίνει στη κατηγορία κακής πρόγνωσης**	Οποιοδήποτε από τα παρακάτω κριτήρια
PFS = Επιβίωση ελεύθερη νόσου AFP = alpha-fetoprotein; hCG = beta- human chorionic gonadotrophin; LDH = lactate dehydrogenase; ULN = ανώτερο φυσιολογικό όριο.	

Γενικά η νόσος σταδίου I εντοπίζεται στον όρχι , η νόσος σταδίου II στους παραορτικούς λεμφαδένες και η νόσος σταδίου III στους λεμφαδένες πάνω από το διάφραγμα και τα σπλάγχνα.

10 ΚΡΥΟΣΥΝΤΗΡΗΣΗ ΣΠΕΡΜΑΤΟΣ.

Ενδείκνυται να γίνει σε όλους τους ασθενείς πριν την έναρξη της θεραπείας ,για όσους θέλουν να διατηρήσουν την γονιμότητα. 50% των ασθενών εμφανίζουν αλλοιώσεις στη σπερματογένεση λόγω της γοναδικής δυσγενεσίας. Κρυοσυντήρηση είναι η διατήρηση κυττάρων σε συνθήκες βαθιάς κατάψυξης σε υγρό άζωτο ,ώστε να διακοπούν οι μοριακές κινήσεις και οι βιοχημικές μεταβολικές διεργασίες.

11 ΡΙΖΙΚΗ ΟΡΧΕΚΤΟΜΗ

Πρόκειται για τη 1η γραμμή θεραπείας μετά τη διάγνωση ενός όγκου. Ριζική ορχεκτομή ονομάζεται η en block αφαίρεση του όρχεως και του σύστοιχου σπερματικού τόνου μετά των περιβλημάτων αυτών δια μέσου μιας βουβωνικής τομής χωρίς να θιγεί το όσχεο. Η διαδερμική βιοψία του όρχεως μέσω του όσχεου πρέπει να αποφεύγεται, διότι ενέχονται κίνδυνοι τροποποίησης της οδού της λεμφικής διασποράς του καρκίνου και να δοθούν μεταστάσεις και στους σύστοιχους βουβωνικούς λεμφαδένες. Η πιο συχνή επιπλοκή της ριζικής ορχεκτομής είναι μετεγχειρητική αιμορραγία που εκδηλώνεται με αιμάτωμα στο όσχεο ή οπισθοπεριτοναικά. Υπάρχουν βέβαια περιπτώσεις όπου σε ασθενείς με όγκους προχωρημένων σταδίων ξεκινάει πρώτα η χημειοθεραπεία και μετά την ολοκλήρωση της πραγματοποιείται καθυστερημένη ορχεκτομή. Η επιλογή της θεραπείας μετά την ριζική ορχεκτομή γίνεται με την παθολογοανατομική προσέγγιση και την έκφραση των ορολογικών δεικτών. Υπάρχουν και περιπτώσεις όπου πραγματοποιείται μερική ορχεκτομή ,η οποία όμως δεν συνάδει με τους κανόνες της σωστής χειρουργικής ογκολογικής αντιμετώπισης.

12 ΟΠΙΣΘΟΠΕΡΙΤΟΝΑΙΚΗ ΛΕΜΦΑΔΕΝΕΚΤΟΜΗ ΣΕ ΜΗ ΣΕΜΙΝΩΜΑΤΩΔΕΙΣ ΟΓΚΟΥΣ ΑΡΧΙΚΟΥ ΣΤΑΔΙΟΥ

Βοηθάει την αναγνώριση των ασθενών όπου χρειάζονται μετεγχειρητική χημειοθεραπεία.

Είναι ο πιο ακριβής τρόπος για να γίνει παθολογοανατομική προσέγγιση αυτών των ασθενών για τις λεμφαδενικές μεταστάσεις.

Οι ασθενείς με στάδιο Ι οι οποίοι έχουν υποβληθεί σε οπισθοπεριτοναική λεμφαδενεκτομή παρακολουθούνται μόνο με ακτινογραφία θώρακος και ορολογικούς δείκτες, γιατί η πιθανότητα υποτροπής είναι μικρότερη του 1%.

Οι ασθενείς οι οποίοι δεν έχουν υποβληθεί σε λεμφαδενεκτομή χρειάζονται πιο στενή παρακολούθηση με απεικόνιση της κοιλίας γιατί το ποσοστό υποτροπής ανέρχεται σε 20 με 25%. Η επέμβαση αυτή θα πρέπει να πραγματοποιείται σε εξειδικευμένα κέντρα για να μην υπάρχουν επιπλοκές .

Οι ενδείξεις της οπισθοπεριτοναικής λεμφαδενεκτομής είναι:

- ✓ Στάδιο Ι με τη παρουσία τουλάχιστον ενός παράγοντα κινδύνου (φλεβική διήθηση ή παρουσία εμβρυικού στοιχείου στον πρωτοπαθή όγκο).
- ✓ Στάδιο ΙΙΑ –με λεμφαδενική μάζα 2 εκ ή λιγότερο.

Δεν ενδείκνυται σε στάδιο ΙΙΒ ή μεγαλύτερο. Σε αυτό το στάδιο έχει ένδειξη η χημειοθεραπεία.

Σε ασθενείς με υπολειπόμενη λεμφαδενική μάζα 1 εκ μετά από χημειοθεραπεία ενδείκνυται η οπισθοπεριτοναική λεμφαδενεκτομή. Η οπισθοπεριτοναική λεμφαδενεκτομή χωρίζεται σε δύο είδη τύπου Ι και τύπου ΙΙ. Υπάρχει διαφορετική προσέγγιση αντιμετώπισης σε Ευρώπη και Αμερική. Στην Ευρώπη προτιμούν την παρακολούθηση.

13 ΤΡΟΠΟΙ ΔΙΑΣΠΟΡΑΣ ΤΗΣ ΝΟΣΟΥ

Ο αριστερός όρχις αποχετεύει στους αριστερούς παραορτικούς λεμφαδένες ,σε αυτούς που βρίσκονται πάνω από τα αγγεία της αριστερής νεφρικής πύλης και σε αυτούς οι οποίοι βρίσκονται στη περιοχή μεταξύ αορτής και κάτω κοίλης φλέβας, χωρίς όμως να αποχετεύει στους δεξιούς παρά τη κάτω κοίλη φλέβα λεμφαδένες.

Ο δεξιός όρχις αποχετεύει σε λεμφαδένες στην περιοχή μεταξύ αορτής και κάτω κοίλης φλέβας και ταυτόχρονα στους δεξιούς λεμφαδένες παρά τη κάτω κοίλη φλέβα καθώς και σε λεμφαδένες κάτω από τα αγγεία της δεξιάς νεφρικής πύλης και στους αριστερούς παραορτικούς λεμφαδένες.

Όταν η νόσος λοιπόν εντοπίζεται στο δεξί όρχι είναι πιο συχνές οι αιματογενείς μεταστάσεις.

14 ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ

14.1 ΣΤΑΔΙΟΥ Ι ΣΕΜΙΝΩΜΑ

Στάδιο Ι είναι οι όγκοι Τ1-Τ4 χωρίς λεμφαδενικές μεταστάσεις ή άλλες αιματογενείς μεταστάσεις και αρνητικούς δείκτες μετά την ορχεκτομή. Ο κίνδυνος υποτροπής είναι στο 15-20% των ασθενών.

Οι ασθενείς με στάδιο Ι έχουν άριστη πρόγνωση μετά από την ριζική ορχεκτομή. Απόλυτη ένδειξη είναι η απλή παρακολούθηση.

Για τους ασθενείς που γνωρίζουν τη τοξικότητα της χημειοθεραπείας, αλλά θέλουν να ελαχιστοποιήσουν οποιαδήποτε πιθανότητα υποτροπής είναι η χορήγηση επικουρικής χημειοθεραπείας με καρμποπλατίνα (1ή δύο κύκλοι). Η άλλη επιλογή αυτών των ασθενών είναι η χορήγηση ακτινοθεραπείας στους παραορτικούς λεμφαδένες.

Ακτινοθεραπεία αντενδείκνυται σε φλεγμονώδη νόσο του εντέρου και σε αυτούς που έχουν πεταλοειδές νεφρό. Η ίαση αγγίζει το 100%. Ο μέσος χρόνος υποτροπής είναι 12 μήνες. Υπάρχουν και πιθανότητες καθυστερημένης υποτροπής μετά από 5 χρόνια και για αυτό πάντα θα υποβάλλονται σε αξονική κοιλίας και πυέλου.

14.2 ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΣΤΑΔΙΟΥ ΙΙ ΣΕΜΙΝΩΜΑΤΟΣ

Κλινικό στάδιο ΙΙ πρόκειται για στάδιο με θετικούς λεμφαδένες και χωρίζονται σε 3 κατηγορίες:

- ✓ Στάδιο ΙΙ Α όταν πρόκειται για λεμφαδένες μικρότερους από 2 εκ (χαμηλό φορτίο νόσου),
- ✓ Στάδιο ΙΙΒ(χαμηλό φορτίο νόσου) όταν πρόκειται για λεμφαδένες μεγαλύτερους από 2 εκ και μικρότερους από 5 εκ και
- ✓ Στάδιο ΙΙC όπου πρόκειται για μεγάλο φορτίο νόσου με λεμφαδένες μεγαλύτερους από 5 εκ.

Για τα 2 πρώτα στάδια δίδεται ακτινοβολία, ενώ για το τελευταίο προτείνεται η χρήση επικουρικής χημειοθεραπείας συνήθως με 3 κύκλους πλατίνας, ετοποσίδης και μπλεομυκίνης. Η θεραπεία εκλογής είναι η χρήση πλατίνας και όχι καρμποπλατίνας.

Η ακτινοβολία είναι διεθνώς θεραπεία εκλογής με τη τεχνική ακτινοβολίας πόδι σκύλου (dog leg) μαζί με ένα boost στους

λεμφαδένες. Στη καθημερινή κλινική προσέγγιση όμως δεν χρησιμοποιείται η ακτινοβολία αλλά η χρήση χημειοθεραπείας .

14.3 ΜΗ ΣΕΜΙΝΩΜΑΤΑ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΣΤΑΔΙΟΥ Ι

Οι περισσότεροι ασθενείς με κλινικό στάδιο Ι εμφανίζουν φυσιολογικά ευρήματα στον απεικονιστικό έλεγχο και φυσιολογικούς δείκτες μετά την ριζική ορχεκτομή.

Το 30% έως 40% των ασθενών εμφανίζονται με κλινικό στάδιο Ι. Η θεραπευτική προσέγγιση αυτών των ασθενών περιλαμβάνει παρακολούθηση ή οπισθοπεριτοναική λεμφαδενεκτομή ή χημειοθεραπεία.

Η παρακολούθηση είναι επιλογή για τους ασθενείς χαμηλού ρίσκου με όγκους Τ1 χωρίς φλεβική ή λεμφαγγειακή διήθηση ή χωρίς διήθηση του λευκού χιτώνα, του σπερματικού τόνου ή του όσχεου. Η απουσία εμβρυικού καρκινώματος στο πρωτοπαθή όγκο και η παρουσία τερατώματος θεωρούνται ευνοϊκά ευρήματα.

Το 20 % αυτών των ασθενών θα εμφανίσουν υποτροπή της νόσου, συνήθως στο οπισθοπεριτοναικό χώρο και θα χρειαστούν χημειοθεραπεία. Οι πρώτες υποτροπές εμφανίζονται τα 2 πρώτα χρόνια μετά τη θεραπεία και αυτοί οι ασθενείς χρήζουν αυστηρή παρακολούθηση με πλήρες ιστορικό, ακτινογραφία θώρακος, μέτρηση δεικτών κάθε 2 μήνες καθώς και αξονική κοιλίας και πυέλου κάθε 4 μήνες κατά τη διάρκεια του πρώτου έτους. Το δεύτερο έτος η κλινική εξέταση, η ακτινογραφία θώρακος και οι δείκτες πραγματοποιούνται κάθε 2 μήνες και αξονική κοιλίας πρέπει να υποβάλλονται κάθε 4 μήνες. Καθυστερημένες υποτροπές εμφανίζονται.

Ασθενείς με κλινικό στάδιο Ι με αυξημένη πιθανότητα υποτροπής πάνω από το 50% στηριζόμενο σε παθολογοανατομικά ευρήματα όπως τη παρουσία εμβρυικού καρκινώματος πάνω από το 50% και τη παρουσία διηθήσεως φλεβικής , λεμφαγγειακής , του όσχεου και του σπερματικού τόνου , η καλύτερη θεραπευτική προσέγγιση είναι η οπισθοπεριτοναική λεμφαδενεκτομή.

Άρα είναι σημαντικός ο διαχωρισμός σε υψηλού και χαμηλού κινδύνου ασθενείς. Η οπισθοπεριτοναική λεμφαδενεκτομή η οποία προτιμάται είναι η αμφοτερόπλευρη nerve –sparing λεμφαδενεκτομή, όπου υπάρχουν λιγότερες υποτροπές στο οπισθοπεριτοναικό χώρο.

Συμπερασματικά, σε ασθενείς με στάδιο ΙΑ προτιμάται η παρακολούθηση ή η οπισθοπεριτοναική λεμφαδενεκτομή και σε στάδιο ΙΒ προτιμάται η οπισθοπεριτοναική λεμφαδενεκτομή ή χημειοθεραπεία , σε στάδιο IS προτιμάται η χρήση χημειοθεραπείας ως πιο προχωρημένο στάδιο.

Ένα προτεινόμενο χημειοθεραπευτικό σχήμα που προτιμάται είναι μπλεομυκίνη 30 mg την πρώτη ημέρα, την 8^{η} και την 15^{η} ημέρα , ετοποσίδη 100 mg/m2 την ημέρα από την 1^{η} έως την 5^{η} ημέρα και πλατίνας 20 mg/m2 από την 1^{η} έως 5^{η} ημέρα. Δίδονται συνήθως 3 κύκλοι.

14.4 ΜΗ ΣΕΜΙΝΩΜΑΤΩΔΕΙΣ ΟΓΚΟΙ ΣΤΑΔΙΟΥ ΙΙ –ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ .

Η κλασσική επιλογή θεραπείας είναι το στάδιο ΙΙΑ (λεμφαδενική μάζα 2 εκ ή λιγότερο) είναι τροποποιημένη αμφοτερόπλευρη οπισθοπεριτοναική λεμφαδενεκτομή.

Μπορεί να αποτελέσει λυσιτελή τοπική αγωγή με μικρή πιθανότητα υποτροπής, τα χειρουργικά όρια πρέπει να είναι επαρκή, τεχνικές διατήρησης των νεύρων μπορεί να εφαρμοσθούν ανάλογα με το μέγεθος και τη θέση της θεραπείας και δεν πρέπει να γίνονται συμβιβασμοί με σκοπό την αποφυγή της παλίνδρομής εκσπερμάτισης.

Οι ασθενείς με κλινικό στάδιο ΙΙΒ και ΙΙC χρήζουν χημειοθεραπείας. Το κλινικό στάδιο προκύπτει από την απεικόνιση.

Μόνο μετά από λεμφαδενεκτομή προκύπτει το παθολογοανατομικό στάδιο. Η μετεγχειρητική συμπληρωματική αγωγή έχει σαν αποτελέσματα 100% ελεύθερη υποτροπής επιβίωσης. Τυχαιοποιημένη μελέτη έδειξε ότι η παρακολούθηση με χορήγηση της θεραπείας εκλογής στην υποτροπή σε σύγκριση με 2 κύκλους χημειοθεραπείας είχαν σαν αποτέλεσμα ισοδύναμη τελική έκβαση στη επιβίωση.

14.5 ΜΗ ΣΕΜΙΝΩΜΑΤΩΔΕΙΣ ΟΓΚΟΙ ΣΤΑΔΙΟΥ ΙΙΙ – ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ

Πρόκειται για μεταστατική νόσο με επιλογή θεραπείας τη χημειοθεραπεία βασιζόμενη στη πλατίνα.

14.6 ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΉ ΠΡΟΣΕΓΓΙΣΗ ΤΩΝ ΝΕΟΠΛΑΣΜΑΤΩΝ ΜΕ ΠΡΟΧΩΡΗΜΕΝΗ ΝΟΣΟ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΟ ΔΙΕΘΝΕΣ ΠΡΟΓΝΩΣΤΙΚΟ ΣΥΣΤΗΜΑ.

(International Germ Cell Cancer Collaborative Group IGCCG).

14.6.1 ΚΑΛΗΣ ΠΡΟΓΝΩΣΗΣ .

Το 60 % των μη σεμινωματών όγκων και η πλειονότητα των σεμινωμάτων έχουν καλής πρόγνωσης όγκους. Τα αποτελέσματα των τυχαιοποιημένων μελετών είναι τα εξής:

- ✓ 4 κύκλοι ετοποσίδης (500 mg/m2) μαζί με πλατινούχο σκεύασμα ή 3 κύκλοι με BEP επιτυγχάνουν πλήρη ύφεση στο 90% των περιπτώσεων.
- ✓ Η σισπλατίνη δεν μπορεί να αντικατασταθεί από την καρμποπλατίνη γιατί είναι λιγότερο δραστική.

14.6.2 ΕΝΔΙΑΜΕΣΗΣ ΠΡΟΓΝΩΣΗΣ

Θεραπεία εκλογής αποτελούν 4 κύκλοι χημειοθεραπείας με BEP.

14.6.3 ΧΑΜΗΛΗΣ ΠΡΟΓΝΩΣΗΣ

Θεραπεία εκλογής τέσσερις κύκλοι χημειοθεραπείας .

14.7 ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΥΠΟΛΕΙΜΑΤΙΚΗΣ ΝΟΣΟΥ ΤΟΥ ΟΡΧΕΩΣ

Παρά το γεγονός ότι ο καρκίνος του όρχεως είναι χημειοευαίσθητη νόσος , ο χειρουργικός χειρισμός αποτελεί απαραίτητο στοιχείο στη θεραπεία σε ασθενείς με προχωρημένη νόσος.

Η πλειοψηφία των περιτοναικών μαζών εμφανίζονται οπισθοπεριτοναικά και μικρότερο ποσοστό ασθενών εμφανίζουν υπολειμματική νόσος σε άλλα όργανα (π.χ. πνεύμονα, ήπαρ, εγκέφαλο).

Η χειρουργική αντιμετώπιση ενδείκνυται σε αυτούς τους ασθενείς αν οι καρκινικοί δείκτες έχουν μειωθεί στις φυσιολογικές τιμές. Η χειρουργική αντιμετώπιση είναι απαραίτητη για να εκτιμηθεί σωστά η ανταπόκριση στη θεραπεία, να επιχειρηθεί αφαίρεση της ορατής νόσου, να ληφθεί η απόφαση για πιθανή αναγκαιότητα περαιτέρω θεραπείας.

Η ένδειξη και η επιλογή ασθενών για χειρουργική διερεύνηση και αντιμετώπιση της υπολειμματικής νόσου εξαρτάται και από τον ιστολογικό τύπο. Οι μη σεμινωματώδεις όγκοι εμφανίζουν στο

25% -30% υπολειμματική νόσος μετά από τη χορήγηση χημειοθεραπείας, ενώ τα σεμινώματα σπάνια εμφανίζουν υπολειμματική νόσος.

Άρα, γενικά είναι αναγνωρισμένο ότι όλες οι περιοχές της μετρήσιμης υπόλοιπης ασθένειας πρέπει να εξαιρούνται. Αυξανόμενες συγκεντρώσεις AFP και HCG μετά από τη χημειοθεραπεία υπονοούν ανεγχείρητο η μη εξαιρέσιμο βιώσιμο όγκο. Για αυτούς τους ασθενείς συνήθως χρησιμοποιείται χημειοθεραπεία διάσωσης.

Σε μη σεμινωματώδεις όγκους οι οπισθοπεριτοναικοί όγκοι που εξαιρούνται μετά από εισαγωγική χημειοθεραπεία είναι το 50% ίνωση και νέκρωση, το 40% τεράτωμα και 15% βιώσιμο όγκο. Η απουσία τερατώματος στην αρχική διάγνωση δεν αποκλείει τη παρουσία του σε μία οπισθοπεριτοναική μετάσταση. Τα ψευδώς αρνητικά αποτελέσματα είναι περίπου στο 20%. Ακόμη και σε ασθενείς με φυσιολογική αξονική μετά από τη χημειοθεραπεία ανευρίσκεται τεράτωμα ή βιώσιμος όγκος στο 15% των περιπτώσεων.

Η αξονική τομογραφία δεν είναι πολύ αξιόπιστη για να διακρίνει βιώσιμο όγκο από τεράτωμα ή νέκρωση. Το PET έχει μελετηθεί ως τεχνική για να ανιχνευθεί η νέκρωση και ή ίνωση ,αλλά το μικρό μέγεθος και η παρουσία τερατώματος αποτελούν παράγοντες σύγχυσης.

Εάν υπάρχει βιώσιμος όγκος τότε είναι χημειοανθεκτικό και θα υπάρξει πρόοδος νόσου. Η απλή παρακολούθηση μπορεί να μειώσει το ποσοστό ίασης, το ποσοστό ίασης είναι μόνο το 25% με θεραπεία υποτροπής, πλήρης εξαίρεση της νόσου ακολουθούμενη από 2 συμπληρωματικούς χημειοθεραπείας αποφέρει ποσοστό ίασης μεταξύ 50% -70%. Ειδικά αυτοί οι ασθενείς πρέπει να αντιμετωπίζονται σε εξειδικευμένα κέντρα. Το ποσοστό επιπλοκών της οπισθοπεριτοναικής λεμφαδενεκτομής είναι υψηλότερο από αυτό της αρχικής λεμφαδενεκτομής γιατί χρειάζεται προσεκτικός έλεγχος της οξυγόνωσης (ιδιαίτερα στους ασθενείς που έχουν λάβει μπλεομυκίνη) και προσεκτική αντικατάσταση των υγρών και για αυτό έχουν μειωθεί η πνευμονική τοξικότητα και ο περιεγχειρητικός θάνατος από το οξύ αναπνευστικό σύνδρομο.

Ο κίνδυνος για την υποτροπή στους ασθενείς με νέκρωση ή τεράτωμα κυμαίνεται στο 10% , οπότε δεν χρειάζεται πρόσθετη χημειοθεραπεία.

Η εύρεση βιώσιμου όγκου συνδέεται με υψηλό κίνδυνο υποτροπής και μειωμένη ελεύθερη νόσου επιβίωση, οπότε 2 πρόσθετοι κύκλοι χημειοθεραπείας αποτελούν τη θεραπεία εκλογής και το ποσοστό ίασης είναι 50-70%.

Τα σημαντικά χαρακτηριστικά γνωρίσματα διακρίνουν σεμίνωμα από μη σεμίνωμα μετά από τη χημειοθεραπεία είναι η ύπαρξη τερατώματος στην υπολειμματική νόσος είναι πολύ σπάνια , ριζική οπισθοπειτοναική λεμφαδενεκτομή δεν είναι πολύ εφικτή τεχνικά λόγω της βαριάς ινωτικής δεσμοπλαστικής αντιδράσεως και η περιεγχειρητική νοσηρότητα είναι υψηλότερη.

Σε ασθενείς με υπολειμματικές μάζες κάτω από 3 εκ συνιστάται απλή παρακολούθηση και στους μισούς από αυτούς τους ασθενείς η νόσος θα υποχωρήσει σε 1 έτος.

Σε ασθενείς με μάζα μεγαλύτερη από 3 εκ πραγματοποιείται PET και ένα είναι αρνητικό ο ασθενής τίθεται σε παρακολούθηση και εάν είναι θετικό σημαίνει ότι υπάρχει βιώσιμος όγκος οπότε τότε πραγματοποιείτε χειρουργική αντιμετώπιση.

Η αφαίρεση υπολειμματικής νόσου εκτός από το οπισθοπεριτόναιο είναι λιγότερο αμφισβητούμενη.

Πολύ μικρό ποσοστό ασθενών απαιτεί χειρουργική παρέμβαση σε μία ή περισσότερες θέσεις . Η ιστολογία σε μία υπολειμματική νόσος δεν μπορεί να προβλεφθεί σε άλλη.

14.8 ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΥΠΟΤΡΟΠΗΣ

Τα σχήματα της 1^{ης} γραμμής με βάση τη πλατίνα επιτυγχάνουν ίαση σε 70-80% των ασθενών. 20-30% των ασθενών θα υποβληθούν σε χημειοθεραπεία συμβατικών δόσεων και 20-30% επιτυγχάνουν μακροχρόνια επιβίωση.

Οι ασθενείς που δεν ανταποκρίνονται ή υποτροπιάζουν μετά ή κατά τη διάρκεια της χημειοθεραπείας διάσωσης έχουν δυσμενή πρόγνωση. Σχήματα που χρησιμοποιούνται στην υποτροπή είναι το TIP (πακλιταξέλη, ιφωσφαμίδη, πλατίνα), μονοθεραπεία με γεμσιταμπίνη, γεμσιταμπίνη και πακλιταξέλη , οξαλιπλατίνη. Μία σημαντική ελληνική μελέτη από Pectasides et al ανακοίνωσε ότι

από τους 28 ασθενείς που έλαβαν οξαλιπλατίνη και γεμζιταμπίνη οι 5 ασθενείς παρουσίασαν μερική ύφεση και οι 4 ασθενείς εμφάνισαν πλήρη ύφεση.

Από μία πολυπαραγοντική ανάλυση που έγινε βρέθηκαν κάποιοι αρνητικοί προγνωστικοί παράγοντες όπως η ελεύθερη υποτροπής επιβίωσης μικρότερη από 2 χρόνια, χωρίς πλήρη ύφεση στην αρχική χημειοθεραπεία και αυξημένοι δείκτες στην υποτροπή. Επίσης σημαντικό κομμάτι είναι και η χορήγηση μεγαθεραπείας.

15 ΑΚΤΙΝΟΘΕΡΑΠΕΙΑ ΣΤΟ ΚΑΡΚΙΝΟ ΤΟΥ ΟΡΧΕΩΣ.

Το σεμίνωμα είναι ιδιαίτερα ακτινοευαίσθητος όγκος . Η ακτινοθεραπεία είναι μια δοκιμασμένη καλά παραδοσιακή θεραπευτική προσέγγιση, αλλά έχει σημαντικές απώτερες παρενέργειες.

Τα μειονεκτήματα της χημειοθεραπείας περιλαμβάνουν την έκταση της νόσου, τα δεύτερα νεοπλάσματα, τις καρδιαγγειακές και γαστρεντερολογικές επιπλοκές.

16 ΠΑΡΑΚΟΛΟΥΘΗΣΗ ΚΑΙ ΚΑΘΥΣΤΕΡΗΜΕΝΗ ΤΟΞΙΚΟΤΗΤΑ.

Η ενεργός παρακολούθηση είναι ο ακρογωνιαίος λίθος της θεραπείας . Δεν υπάρχει διεθνής ομοφωνία για τα πρωτόκολλα παρακολούθησης αυτών των ασθενών. Οι διάφοροι οργανισμοί έχουν δημιουργήσει δικές τους κατευθυντήριες οδηγίες.

Υπάρχουν διαφορές ειδικά στη συχνότητα και τον τύπο των απεικονιστικών διαδικασιών. Θα ήταν ιδανικό να υπάρχουν σχήματα παρακολούθησης που να ανακαλύπτουν πρώιμα την υποτροπή χωρίς χρήσης μη αναγκαίας ακτινοβολίας σε νέους μακροχρόνιας επιβίωσης.

Έχουν μετρηθεί οι εκτεταμένοι κίνδυνοι ακτινοβολίας από αξονική τομογραφία. Η απλή αξονική θώρακος έχει 1000 φορές υψηλότερη δόση ακτινοβολίας από την απλή προσθιοπίσθια ακτινογραφία .Η έκθεση σε κάθε αξονική εγκυμονεί κίνδυνο καρκινογένεσης και ακόμη μεγαλύτερο σε πληθυσμό ασθενών νεαρής ηλικίας . Οι επαναλαμβανόμενες εξετάσεις έχουν αθροιστικό κίνδυνο. Ασθενείς με ετήσιο έλεγχο με αξονική έχουν 4% κίνδυνο να αναπτύξουν κακοήθεια.

Ασθενείς που έχουν υψηλό κίνδυνο υποτροπής χρήζουν αξονική πυέλου, δηλαδή σε ασθενείς που έχουν ογκώδη κοιλιακή νόσος (>5 εκ), ιστορικό μη κανονικής καθόδου όρχεως ή ορχεοπηξίας , ιστορικό προηγούμενου χειρουργείου οσχέου, διήθηση ελυτροειδούς χιτώνα του όρχεως, σε ασθενείς σταδίου Ι σεμίνωμα που έλαβαν ακτινοβολία.

Σε αναδρομική μελέτη φάνηκε ότι η υποτροπή φάνηκε από αυξημένους καρκινικούς δείκτες, κοιλιακή νόσο ή ορατές μεταστάσεις σε συμβατή απεικόνιση, η αξονική έχει ελάχιστο επιπρόσθετο όφελος , άρα προτείνεται απλή προσθιοπίσθια ακτινογραφία θώρακος.

Η αξονική κοιλίας είναι απαραίτητη για την ανεύρεση μικρών οπισθοπεριτοναικών μαζών , υπερτερεί του υπερηχογραφήματος χωρίς όμως να υπάρχουν αναδρομικές μελέτες.

Το PET/SCAN χρησιμοποιείται μόνο σε σεμινώματα. Οι κύριοι στόχοι της παρακολούθησης είναι η ανακάλυψη της υποτροπής , η πρόληψη και διάγνωση δευτερογενών νεοπλασιών και η πρώιμη διάγνωση νοσηρότητας από τη νόσο και τοξικότητας από τη χημειοθεραπεία.

Λόγω της μικρής ηλικίας κατά τη διάγνωση , επιτυχείς θεραπευτικούς συνδυασμούς έχουν ως αποτέλεσμα την επιβίωση κατά αρκετές δεκαετίες σε ασθενείς με προχωρημένη νόσο, με αποτέλεσμα το υψηλό ποσοστό ίασης να αντισταθμίζεται με την ανάπτυξη μακροπρόθεσμης νοσηρότητας.

Οι καθυστερημένες παρενέργειες είναι τα δευτερογενή νεοπλάσματα, η νευροτοξικότητα, η νεφροτοξικότητα, η πνευμονική τοξικότητα , ο υπογοναδισμός, η καρδιοτοξικότητα, το μεταβολικό σύνδρομο, η υπογονιμότητα, οι ψυχοκοινωνικές διαταραχές και οι διαταραχές συγκέντρωσης και νοητικών λειτουργιών.

Αίτια πρώιμου θανάτου είναι η καρδιαγγειακή νόσος και τα δευτερογενή νεοπλάσματα(συμπαγή νεοπλάσματα, λευχαιμία, ετερόπλευρος καρκίνος όρχεως. Το μεταβολικό σύνδρομο σχετίζεται με τη χορήγηση σισπλατίνης, μπλεομυκίνης και ετοποσίδης.

Συνιστώμενη ελάχιστη παρακολούθηση για προχωρημένο NSGCT και σεμίνωμα				
Παρέμβαση	Έτος 1^{ο}	Έτος 2^{ο}	Έτος 3^{ο}-5^{ο}	Έτος 6^{ο}-10^{ο}
Κλινική Εξέταση	τριμηνιαία	τριμηνιαία	εξαμηνιαία	ετήσια
Καρκινικοί δείκτες	τριμηνιαία	τριμηνιαία	εξαμηνιαία	ετήσια
Ακτινογραφία θώρακος	τριμηνιαία	τριμηνιαία	εξαμηνιαία	ετήσια
CT κοιλία	εξαμηνιαία	εξαμηνιαία	αναλόγως	αναλόγως
CT θώρακος	αναλόγως	αναλόγως	αναλόγως	αναλόγως
CT εγκεφάλου	αναλόγως	Αναλόγως	αναλόγως	αναλόγως
CT = computed tomography scan *CT κοιλίας πρέπει να γίνει τουλάχιστον ετησίως αν βρεθεί τεράτωμα στο οπισθοπεριτόναιο *#Αν η μετά χημειοθεραπεία εκτίμηση σε ασθενή με σεμίνωμα δείξει μάζα >3εκ. η κατάλληλη CT θα πρέπει να επαναληφθεί 2 και 4 μήνες αργότερα για να διαβεβαιωθεί ότι η μάζα συνεχίζει να υποχωρεί. Εάν είναι διαθέσιμο FDG-PET πρέπει να γίνει. ^CT θώρακος ενδείκνυται όταν ανωμαλία ανευρίσκεται στην ακτινογραφία θώρακος και μετά από πνευμονική εκτομή. ^^Σε ασθενείς με πονοκεφάλους, εστιακά νευρολογικά ελλείμματα ή οποιαδήποτε συμπτώματα κεντρικού νευρικού συστήματος.				

17 ΔΙΑΦΟΡΙΚΗ ΔΙΑΓΝΩΣΗ

Η διαφορική διάγνωση του καρκίνου του όρχεως θα πρέπει να γίνεται από

- ✓ Επιδιδυμίτιδα.
- ✓ Υδροκήλη.
- ✓ Σπερματοκήλη , δηλαδή κυστική μάζα στην επιδιδυμίδα.
- ✓ Αιματοκήλη, απότοκος τραυματισμού.
- ✓ Κοκκιωματώδη ορχίτιδα.
- ✓ Κιρσοκήλη, που εξαφανίζεται στην ύπτια θέση.
- ✓ Επιδερμοειδής κύστη , δηλαδή μονήρης καλοήθης ενδοορχική βλάβη, η διάκριση από την οποία γίνεται μόνο με βιοψία όρχεως.

18 ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Ο καρκίνος του όρχεως αποτελεί τη συχνότερη εμφανιζόμενη κακοήθεια στους νεαρούς άρρενες. Σε αυτήν την ανασκόπηση αναλύονται οι βασικοί μοριακοί μηχανισμοί, οι οποίοι οδηγούν στην ογκογένεση.

Επίσης, γίνεται αναφορά στα βασικά παθολογοανατομικά χαρακτηριστικά των γεννητικών όγκων του όρχεως καθώς και στην προγνωστική αξία του συστήματος σταδιοποίησης. Αναφέρονται τα βασικά διαγνωστικά εργαλεία που χρησιμοποιούνται στην καθημερινή πρακτική, όπως είναι η κλινική εξέταση, οι απεικονιστικές μέθοδοι και οι ορολογικοί δείκτες.

Ακόμη περιγράφονται οι βασικοί θεραπευτικοί χειρισμοί στο καρκίνο του όρχεως όπως είναι η ενεργός παρακολούθηση , η ακτινοθεραπεία , η χημειοθεραπεία , καθώς και η ριζική ορχεκτομή και η οπισθοπεριτοναική λεμφαδενεκτομή.

Γίνεται εκτενής αναφορά στη θεραπεία του προχωρημένου καρκινώματος του όρχι.

Τέλος , περιγράφεται η σύγχρονη παρακολούθηση του καρκίνου του όρχεως , όπου έχουν συμπεριληφθεί όλες οι κατευθυντήριες οδηγίες και η αναφορά της καθυστερημένης τοξικότητας από τις θεραπείες.

18.1 ABSTRACT

Testicular cancer is the leading cause of cancer in young men. In this review the basic molecular pathways, which lead to tumorogenesis are demonstrated.

Moreover, the basic pathologic elements of germ cell tumors (seminoma and non seminoma) are described. The prognostic value of accurate staging is also described.

Main diagnostic tools necessary for testicular cancer diagnosis, such as physical examination, imaging modalities and serum tumor markers are also described with the advantages and limitations of each method.

Furthermore, treatment advantages available for definitive treatment of testicular cancer are explained such as active surveillance, radiotherapy, radical orchiectomy and retroperitoneal lymphadenectomy.

In what concerns the advanced testicular cancer with its mechanism of action is outlined. Also the side effects and delayed toxicity are analyzed.

Finally, the current treatment algorithm for testicular cancer and guidelines for active surveillance is thoroughly described.

19 Βιβλιογραφία

- Schmoll HJ et al. European consensus on diagnosis and treatment of germ cell cancer: a report of the European Germ Cell Cancer Consensus Group (EGCCCG). Ann Oncol Sep;15(9):1377-99.
- Puc HS, Heelan R, Mazumdar M, Herr H, Scheinfeld J, Vlamis V, Bajorin DF, Bosl GJ, Mencel P, Motzer RJ. Management of residual mass in advanced seminoma: results and recommendations from the Memorial Sloan-Kettering Cancer Center. J Clin Oncol. 1996 Feb;14(2):454-60.
- Warde P, Specht L, Horwich A et al. Prognostic factors for relapse in stage I seminoma managed by surveillance. J Clin Oncol2002; 20: 4448–4452 (EBM IIB).
- Gospodarwicz MK, Sturgeon JF, Jewett MA. Early stage and advanced seminoma: role of radiation therapy, surgery, and chemotherapy.Semin Oncol. 1998 Apr;25(2):160-73. Review.
- Bajorin DF, Sarosdy MF, Pfister DG, Mazumdar M, Motzer RJ, Scher HI, Geller NL, Fair WR, Herr H, Sogani P, et al. Randomized trial of etoposide and cisplatin versus etoposide and carboplatin in patients with good-risk germ cell tumors: a multiinstitutional study. J Clin Oncol. 1993 Apr;11(4):598-606.
- de Wit R, Roberts JT, Wilkinson PM, de Mulder PH, Mead GM, Fosså SD, Cook P, de Prijck L, Stenning S, Collette L. 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 Mar 15;19(6):1629-40.
- 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 Feb;16(2):702-6.
- Puc HS, Heelan R, Mazumdar M, Herr H, Scheinfeld J, Vlamis V, Bajorin DF, Bosl GJ, Mencel P, Motzer RJ. Management of residual mass in advanced seminoma: results and recommendations from the Memorial Sloan-Kettering Cancer Center. J Clin Oncol. 1996 Feb;14(2):454-60.
- Becherer A, De Santis M, Karanikas G, Szabó M, Bokemeyer C, Dohmen BM, Pont J, Dudczak R, Dittrich C, Kletter K. FDG PET is superior to CT in the prediction of viable tumour in post-chemotherapy seminoma residuals. Eur J Radiol. 2005 May;54(2):284-8.
- Sava T, Consoli F, Santo A, Cetto GL. Adjuvant treatment in the management of testis-confined germ cell tumours after orchidectomy. BJU Int. 2008 Jan;101(2):155-9. Epub 2007 Jul 23.
- Culine S, Theodore C, Terrier-Lacombe MJ, Droz JP. Primary chemotherapy in patients with nonseminomatous germ cell tumors of the testis and biological disease only after orchiectomy. J Urol. 1996 Apr;155(4):1296-8.
- 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 May;37(5):582-94.

- Donohue JP, Thornhill JA, Foster RS, Bihrle 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 Jan;153(1):85-9.
- 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 Jan;151(1):72-7; discussion 77-8.
- Logothetis CJ, Swanson DA, Dexeus F, Chong C, Ogden S, Ayala AG, von Eschenbach AC, Johnson DE, Samuels ML.Primary chemotherapy for clinical stage II nonseminomatous germ cell tumors of the testis: a follow-up of 50 patients. J Clin Oncol. 1987 Jun;5(6):906-11.
- Jones RH, Vasey PA. Part II: testicular cancer--management of advanced disease. Lancet Oncol. 2003 Dec;4(12):738-47. Review.
- de Wit R, Stoter G, Sleijfer DT, Neijt JP, ten Bokkel Huinink WW, de Prijck L, Collette L, Sylvester R. 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 Sep;78(6):828-32.
- Toner GC, Motzer RJ. Poor prognosis germ cell tumors: current status and future directions. Semin Oncol. 1998 Apr;25(2):194-202. Review.
- Steyerberg EW, Keizer HJ, Fosså SD, Sleijfer DT, Toner GC, Schraffordt Koops H, Mulders PF, Messemer JE, Ney K, Donohue JP, 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 May;13(5):1177-87.
- Motzer RJ, Geller NL, Tan CC, Herr H, Morse M, Fair W, Sheinfeld J, Sogani P, Russo P, Bosl GJ. Salvage chemotherapy for patients with germ cell tumors.The Memorial Sloan-Kettering Cancer Center experience (1979-1989). Cancer. 1991 Mar 1;67(5):1305-10.
- Loehrer PJ Sr, Gonin R, Nichols CR, Weathers T, Einhorn LH. Vinblastine plus ifosfamide plus cisplatin as initial salvage therapy in recurrent germ cell tumor. J Clin Oncol. 1998 Jul;16(7):2500-4.
- Kollmannsberger C, Beyer J, Liersch R, Schoeffski P, Metzner B, Hartmann JT, Rick O, Stengele K, Hohloch K, Spott C, Kanz L, Bokemeyer C. Combination chemotherapy with gemcitabine plus oxaliplatin in patients with intensively pretreated or refractory germ cell cancer: a study of the German Testicular Cancer Study Group. J Clin Oncol. 2004 Jan 1;22(1):108-14.
- Pectasides D, Pectasides M, Farmakis D, Aravantinos G, Nikolaou M, Koumpou M, Gaglia A, Kostopoulou V, Mylonakis N, Skarlos D. Gemcitabine and oxaliplatin (GEMOX) in patients with cisplatin-refractory germ cell tumors: a phase II study. Ann Oncol. 2004 Mar;15(3):493-7.
- William K Oh. Overview of the treatment of testicular germ cell tumors.
- Siegel R, Ward E, Brawley O, Jemal A. Cancer statistics, 2011: The impact of eliminating socioeconomic and racial disparities on premature cancer deaths. CA Cancer J Clin 2011; 61:212.

- Einhorn LH. Treatment of testicular cancer: a new and improved model. J Clin Oncol 1990; 8:1777.
- Ries LA, Eisner MP, Kosary CL, et al. SEER Cancer Statistics Review, 1975-2001, National Cancer Institute, Bethesda, MD, 2004 http://seer.cancer.gov/csr/1975_2007/index.html (Accessed on April 11, 2011).
- Bosl GJ, Motzer RJ. Testicular germ-cell cancer. N Engl J Med 1997; 337:242.
- Tseng A Jr, Horning SJ, Freiha FS, et al. Gynecomastia in testicular cancer patients. Prognostic and therapeutic implications. Cancer 1985; 56:2534.
- Gabrilove JL, Nicolis GL, Mitty HA, Sohval AR. Feminizing interstitial cell tumor of the testis: personal observations and a review of the literature. Cancer 1975; 35:1184.
- Oosting SF, de Haas EC, Links TP, et al. Prevalence of paraneoplastic hyperthyroidism in patients with metastatic non-seminomatous germ-cell tumors. Ann Oncol 2010; 21:104.
- Voltz R, Gultekin SH, Rosenfeld MR, et al. A serologic marker of paraneoplastic limbic and brain-stem encephalitis in patients with testicular cancer. N Engl J Med 1999; 340:1788.
- Benson CB. The role of ultrasound in diagnosis and staging of testicular cancer. Semin Urol 1988; 6:189.
- Marth D, Scheidegger J, Studer UE. Ultrasonography of testicular tumors. Urol Int 1990; 45:237.
- Schultz-Lampel D, Bogaert G, Thüroff JW, et al. MRI for evaluation of scrotal pathology. Urol Res 1991; 19:289.
- Toren PJ, Roberts M, Lecker I, et al. Small incidentally discovered testicular masses in infertile men--is active surveillance the new standard of care? J Urol 2010; 183:1373.
- Eifler JB Jr, King P, Schlegel PN. Incidental testicular lesions found during infertility evaluation are usually benign and may be managed conservatively. J Urol 2008; 180:261.
- Powell TM, Tarter TH. Management of nonpalpable incidental testicular masses. J Urol 2006; 176:96.
- Rolle L, Tamagnone A, Destefanis P, et al. Microsurgical "testis-sparing" surgery for nonpalpable hypoechoic testicular lesions. Urology 2006; 68:381.
- Richie JP, Garnick MB, Finberg H. Computerized tomography: how accurate for abdominal staging of testis tumors? J Urol 1982; 127:715.
- 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; 10:1762.
- Gels ME, Hoekstra HJ, Sleijfer DT, et al. Detection of recurrence in patients with clinical stage I nonseminomatous testicular germ cell tumors and consequences for further follow-up: a single-center 10-year experience. J Clin Oncol 1995; 13:1188.
- Nicolai N, Pizzocaro G. A surveillance study of clinical stage I nonseminomatous germ cell tumors of the testis: 10-year followup. J Urol 1995; 154:1045.
- Socinski MA, Stomper PC. Radiologic evaluation of nonseminomatous germ cell tumor of the testis. Semin Urol 1988; 6:203.

- de Wit M, Hartmann M, Kotzerke J, et al. [18F]-FDG-PET in clinical stageI and II non-seminomatous germ cell tumors: first results of the german multicenter trial (abstract). J Clin Oncol 2005; 23:379s.
- Huddart RA, O'Doherty MJ, Padhani A, et al. 18fluorodeoxyglucose positron emission tomography in the prediction of relapse in patients with high-risk, clinical stage I nonseminomatous germ cell tumors: preliminary report of MRC Trial TE22--the NCRI Testis Tumour Clinical Study Group. J Clin Oncol 2007; 25:3090.
- Bower M, Rustin GJ. Serum tumor markers and their role in monitoring germ cell cancers of the testis. In: Textbook of Genitourinary Oncology, 2nd, Vogelzang NJ, Scardino PT, Shipley,WU, Coffey, DS (Eds), Lippincott, Williams and Wilkins, Philadelphia 2000. p.931.
- American Joint Committee on Cancer Staging Manual, 5th, Fleming ID, Cooper JS, Henson DE, et al (Eds), Lippincott-Raven, Philadelphia 1997. p.225.
- Birch R, Williams S, Cone A, et al. Prognostic factors for favorable outcome in disseminated germ cell tumors. J Clin Oncol 1986; 4:400.
- Samuels ML, Johnson DE, Holoye PY. Continuous intravenous bleomycin (NSC-125066) therapy with vinblastine (NSC-49842) in stage III testicular neoplasia. Cancer Chemother Rep 1975; 59:563.
- Bosl GJ, Geller NL, Cirrincione C, et al. Multivariate analysis of prognostic variables in patients with metastatic testicular cancer. Cancer Res 1983; 43:3403.
- Warde P, Gospodarowicz MK, Panzarella T, et al. Stage I testicular seminoma: results of adjuvant irradiation and surveillance. J Clin Oncol 1995; 13:2255.
- Hoskin P, Dilly S, Easton D, et al. Prognostic factors in stage I non-seminomatous germ-cell testicular tumors managed by orchiectomy and surveillance: implications for adjuvant chemotherapy. J Clin Oncol 1986; 4:1031.
- 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; 15:594.
- Karpathakis A, Jamal-Hanjani M, Kwan A, et al. Testicular germ cell tumors with bony metastases: Diagnosis, management, and outcomes (a case series). J Clin Oncol 30, 2012 (suppl 5; abstr 343).
- Fosså SD, Kravdal O. Fertility in Norwegian testicular cancer patients. Br J Cancer 2000; 82:737.
- Gordon W Jr, Siegmund K, Stanisic TH, et al. A study of reproductive function in patients with seminoma treated with radiotherapy and orchidectomy: (SWOG-8711). Southwest Oncology Group. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1997; 38:83.
- Ohl DA, Sonksen J. What are the chances of infertility and should sperm be banked? Semin Urol Oncol 1996; 14:36.
- Panidis D, Rousso D, Stergiopoulos K, et al. The effect of testicular seminoma in semen quality. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 1999; 83:219.
- Hallak J, Kolettis PN, Sekhon VS, et al. Sperm cryopreservation in patients with testicular cancer. Urology 1999; 54:894.
- Carroll PR, Whitmore WF Jr, Herr HW, et al. Endocrine and exocrine profiles of men with testicular tumors before orchiectomy. J Urol 1987;