



ΕΘΝΙΚΟ ΚΑΙ ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΑΘΗΝΩΝ  
ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ ΑΘΗΝΩΝ  
ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ  
«ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΗ ΟΓΚΟΛΟΓΙΑ»

## **ΟΠΙΣΘΟΠΕΡΙΤΟΝΑΪΚΟΣ ΛΕΜΦΑΔΕΝΙΚΟΣ ΚΑΘΑΡΙΣΜΟΣ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΚΑΡΚΙΝΟ ΟΡΧΕΩΣ**

Ευάγγελος Βαφίας (ΑΜ 20181080)  
Επιβλέπων Καθηγητής: Κωνσταντίνος Τούτουζας

Αθήνα, 2024

## **ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ**

Θα ήθελα να ευχαριστήσω τον επιβλέποντα καθηγητή μου, κ. Κωνσταντίνο Τούτουζα για την εξαιρετική καθοδήγηση που μου πρόσφερε, όπως και το συνάδελφο ουρολόγο κ. Βασίλειο Σπαπή για την πολύτιμη βοήθειά του. Τέλος την οικογένεια μου και κυρίως τη μητέρα μου για την υποστήριξή της καθόλη τη διάρκεια των σπουδών μου.

## ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Ο καρκίνος όρχεως είναι η συχνότερη κακοήθεια συμπαγών οργάνων που απαντάται σε νεαρούς άνδρες ηλικίας 15 – 35 ετών. Οι όγκοι εκ γεννητικών κυττάρων αποτελούν τη συντριπτική πλειοψηφία των περιπτώσεων και διακρίνονται σε σεμινωματώδεις και μη σεμινωματώδεις όγκους (NSGCTs). Ιδιαίτερο χαρακτηριστικό τους αποτελεί η λεμφογενής διασπορά στους οπισθοπεριτοναϊκούς λεμφαδένες. Η ανταπόκριση σε χημειοθεραπεία βασισμένη σε πλατίνα είναι συνήθως εξαιρετική, αλλά πολλές φορές απαιτείται η διενέργεια οπισθοπεριτοναϊκού λεμφαδενικού καθαρισμού (RPLND), ιδιαίτερα όσον αφορά τους NSGCTs. Η διαταραχή της σεξουαλικής λειτουργίας με απώλεια της ορθόδρομης εκσπερμάτισης αποτελεί συχνή μετεγχειρητική επιπλοκή και επηρεάζει σημαντικά τη γονιμότητα και την ποιότητα ζωής του ασθενούς. Με την πάροδο του χρόνου, η απόκτηση χειρουργικής εμπειρίας και η καλύτερη κατανόηση της ανατομίας του οπισθοπεριτοναϊκού χώρου αλλά και του μοτίβου λεμφογενούς διασποράς της νόσου οδήγησε στην υιοθέτηση νέων χειρουργικών προσεγγίσεων με καλύτερα μετεγχειρητικά αποτελέσματα. Σε αυτές περιλαμβάνονται τα τροποποιημένα όρια εκτομής, η εκτομή με διαφύλαξη των νεύρων και οι ελάχιστα επεμβατικές τεχνικές. Η σωστή σταδιοποίηση, η επιλογή της κατάλληλης θεραπείας και η εφαρμογή της βέλτιστης χειρουργικής τεχνικής αποφέρουν τα καλύτερα δυνατά ογκολογικά και λειτουργικά αποτελέσματα.

**Λέξεις – Κλειδιά:** Καρκίνος όρχεως, μη σεμινωματώδεις όγκοι εκ γεννητικών κυττάρων, NSGCTs, οπισθοπεριτοναϊκός λεμφαδενικός καθαρισμός, RPLND

## **ABSTRACT**

Testicular cancer comprises the most common solid malignancy affecting males between the ages of 15 and 35. Germ cell tumors (GCTs) account for the vast majority of testicular cancer cases and are distributed between pure seminomas and nonseminomatous germ cell tumors (NSGCTs). Metastatic GCTs most frequently involve the retroperitoneal lymph nodes. Although the response to platin-based systemic chemotherapy is mostly excellent, retroperitoneal lymph node dissection (RPLND) is often required to remove the retroperitoneal disease, especially in the case of NSGCTs. Men with testicular cancer undergoing RPLND are at risk for sexual dysfunction and infertility due to loss of antegrade ejaculation resulting in deterioration of quality of life. Improvements in the understanding of anatomy and the pattern of metastatic nodal involvement resulted in the introduction of new surgical approaches with better postoperative results and lower morbidity. These approaches include the modified templates, the nerve-sparing RPLND and the minimally invasive techniques. The cornerstones of treatment include proper staging, a multimodal approach and an appropriate surgical technique.

**Keywords:** Testicular cancer, nonseminomatous germ cell tumors, NSGCTs, retroperitoneal lymph node dissection, RPLND

## ΠΙΝΑΚΑΣ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΩΝ

ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΙΚΟΝΩΝ – ΠΙΝΑΚΩΝ – ΔΙΑΓΡΑΜΜΑΤΩΝ .....	6
ΣΥΝΤΟΜΕΥΣΕΙΣ.....	7
ΚΑΡΚΙΝΟΣ ΟΡΧΕΩΣ .....	8
1.1 ΕΙΣΑΓΩΓΗ .....	9
1.2 ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑ .....	10
1.3 ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΚΙΝΔΥΝΟΥ .....	12
1.4 ΔΙΑΓΝΩΣΤΙΚΗ ΠΡΟΣΕΓΓΙΣΗ.....	15
1.5 ΣΤΑΔΙΟΠΟΙΗΣΗ.....	18
1.6 ΘΕΡΑΠΕΙΑ.....	21
ΟΠΙΣΘΟΠΕΡΙΤΟΝΑΪΚΟΣ ΛΕΜΦΑΔΕΝΙΚΟΣ ΚΑΘΑΡΙΣΜΟΣ.....	26
2.1 ΕΙΣΑΓΩΓΗ .....	27
2.2 ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ .....	28
2.3 ΑΝΑΤΟΜΙΑ.....	29
2.4 ΟΡΙΑ ΕΚΤΟΜΗΣ.....	32
2.5 ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΗ ΤΕΧΝΙΚΗ .....	35
2.6 ΛΑΠΑΡΟΣΚΟΠΙΚΗ ΚΑΙ ΡΟΜΠΟΤΙΚΗ ΠΡΟΣΕΓΓΙΣΗ.....	38
2.7 ΕΠΠΛΟΚΕΣ ΟΠΙΣΘΟΠΕΡΙΤΟΝΑΪΚΟΥ ΛΕΜΦΑΔΕΝΙΚΟΥ ΚΑΘΑΡΙΣΜΟΥ .....	39
2.8 ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ .....	40
ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ.....	42
ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ .....	45

## ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΙΚΟΝΩΝ – ΠΙΝΑΚΩΝ – ΔΙΑΓΡΑΜΜΑΤΩΝ

Εικόνα 1	Παγκόσμια επίπτωση και θνησιμότητα του καρκίνου όρχεως	11
Εικόνα 2	Οπισθοπεριτοναϊκοί λεμφαδένες	29
Εικόνα 3	Άνω και κάτω υπογάστριο πλέγμα	31
Εικόνα 4	Όρια αμφοτερόπλευρου οπισθοπεριτοναϊκού λεμφαδενικού καθαρισμού	32
Εικόνα 5	Τροποποιημένα όρια εκτομής	33
Εικόνα 6	Χειρισμός Cattell-Braasch	35
Εικόνα 7	Split and roll τεχνική και τεχνική διαφύλαξης συμπαθητικών νευρικών ινών	37
Πίνακας 1	pTNM - 8η έκδοση AJCC	18
Πίνακας 2	Ταξινόμηση IGCCCG (International Germ Cell Cancer Collaborative Group)	42
Διάγραμμα 1	Θεραπευτικός αλγόριθμος για μη σεμινωματώδεις όγκους σταδίου I	43
Διάγραμμα 2	Θεραπευτικός αλγόριθμος για μη σεμινωματώδεις όγκους σταδίου II	44

## ΣΥΝΤΟΜΕΥΣΕΙΣ

AFP	α-εμβρυική σφαιρίνη
EAU	European Association of Urology
GCNIS	Germ cell neoplasia in situ
GCT	Germ cell tumor
Globocan	Global Cancer Observatory
IGCCCG	International Germ Cell Cancer Collaborative Group
L-RPLND	Laparoscopic Retroperitoneal Lymph Node Dissection
LDH	Γαλακτική αφυδρογονάση
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
ns RPLND	Nerve sparing Retroperitoneal Lymph Node Dissection
NSGCT	Non-Seminoma Germ cell tumor
PC-RPLND	Post-Chemotherapy Retroperitoneal Lymph Node Dissection
RPLND	Retroperitoneal Lymph Node Dissection
R-RPLND	Robotic Retroperitoneal Lymph Node Dissection
TNM	Tumor, Node, Metastasis
TSS	Testis-Sparing Surgery
β-hCG	β-χοριακή γοναδοτροπίνη
ΠΟΥ	Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας

**ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ**

**ΚΑΡΚΙΝΟΣ ΟΡΧΕΩΣ**



# 1. ΚΑΡΚΙΝΟΣ ΟΡΧΕΩΣ

## 1.1 ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Ο καρκίνος του όρχεως είναι ο συχνότερος συμπαγής κακοήθης όγκος που επηρεάζει τους άνδρες ηλικίας 15 με 35 ετών, αν και αφορά μόλις το 1% των κακοήθων όγκων στους άνδρες, και το 5% των όγκων του ουροποιητικού συστήματος (1,2). Το 95% του συνόλου των καρκίνων όρχεως αφορά όγκους εκ γεννητικών κυττάρων (Germ cell tumors, GCTs), ενώ το υπόλοιπο 5% αποτελούν οι όγκοι γεννητικής ταινίας – στρωματικοί όγκοι.

Όσων αφορά τους όγκους εκ γεννητικών κυττάρων στους ενήλικες, τα σεμινώματα αποτελούν περίπου τις μισές περιπτώσεις, και οι άλλες μισές αφορούν μη σεμινωματώδεις όγκους εκ γεννητικών κυττάρων (NSGCTs). Στους μη σεμινωματώδεις όγκους περιλαμβάνονται το εμβρυικό καρκίνωμα, ο όγκος λεκιθικού ασκού, το τεράτωμα των ενηλίκων, το χοριοκαρκίνωμα και οι μικτοί όγκοι από γεννητικά κύτταρα. Τα προαναφερθέντα νεοπλάσματα αναπτύσσονται σε έδαφος μίας πρόδρομης αλλοίωσης, της ενδοσωληνιακής νεοπλασίας in situ, και ταξινομούνται με αυτό το κριτήριο από τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας (ΠΟΥ). Ο σπερματοκυτταρικός όγκος ανήκει στα νεοπλάσματα εκ γεννητικών κυττάρων που δεν αναπτύσσονται σε έδαφος της ενδοσωληνιακής νεοπλασίας in situ (3).

Στο παρελθόν ο καρκίνος όρχεως ήταν υπεύθυνος για το 11% των θανάτων από καρκίνο στους άνδρες ηλικίας μεταξύ 25 και 34 ετών με 5ετή επιβίωση 64% (4). Με την καλύτερη κατανόηση της φυσικής ιστορίας της νόσου, τη βελτιωμένη σταδιοποίηση και τις χειρουργικές τεχνικές, καθώς και με την εισαγωγή της αποτελεσματικής χημειοθεραπείας βασισμένης σε πλατίνα, η συνολική 5ετής επιβίωση έχει ανέλθει σε άνω του 95% στις ΗΠΑ (5). Η υψηλή πιθανότητα για επίτευξη πλήρους ίασης σε άνδρες με μη προχωρημένη νόσο έχει μετακινήσει το ενδιαφέρον στην ελάττωση των ανεπιθύμητων ενεργειών στη σεξουαλική και αναπαραγωγική λειτουργία και στον περιορισμό της τοξικότητας της χημειοθεραπείας.

## 1.2 ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑ

Στις ΗΠΑ περίπου 10000 άνδρες διαγιγνώσκονται με καρκίνο όρχεως ετησίως, αλλά λιγότεροι από 500 θα πεθάνουν από τη νόσο (5). Σύμφωνα με τη βάση δεδομένων Globocan (Global Cancer Observatory, 2021) παγκοσμίως 71000 περιπτώσεις διαγιγνώσκονται με τη νόσο κάθε χρόνο, και 9500 πεθαίνουν από αυτή. Τα σεμινώματα ανευρίσκονται συχνότερα στην 4<sup>η</sup> δεκαετία της ζωής, ενώ οι μη-σεμινωματώδεις όγκοι στην 3<sup>η</sup> δεκαετία.

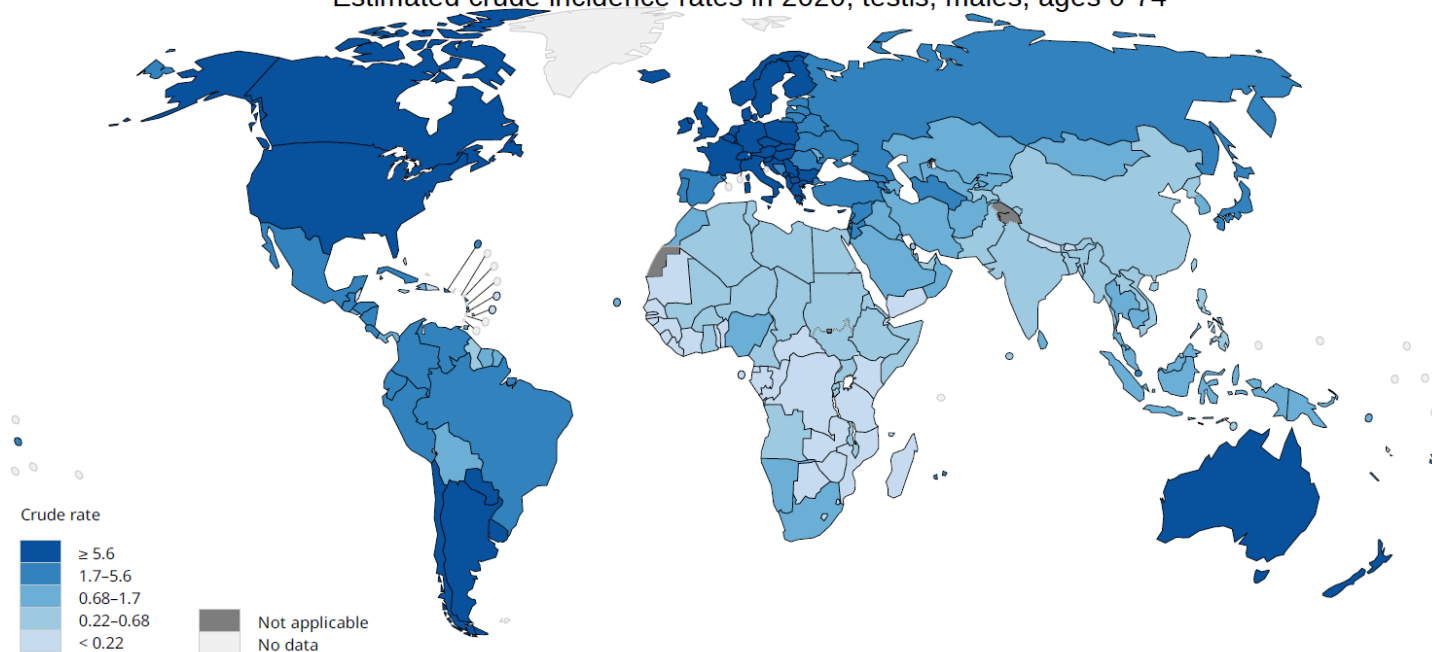
Σύμφωνα με επιδημιολογικά δεδομένα η επίπτωση του καρκίνου όρχεως παγκοσμίως αυξάνεται από τις αρχές του εικοστού αιώνα. Στις ΗΠΑ η επίπτωση του καρκίνου όρχεως εκ γεννητικών κυττάρων αυξήθηκε από 3.35 ανά 100000 άνδρες την περίοδο 1973 – 1978 σε 4.84 ανά 100000 άνδρες την περίοδο 1994 – 1998 (6). Πιο συγκεκριμένα η επίπτωση των σεμινωματώδων όγκων αυξήθηκε κατά 62%, ενώ αυτή των μη σεμινωματώδων όγκων αυξήθηκε κατά 24%. Μία συστηματική ανασκόπηση με δεδομένα από 12 ευρωπαϊκές χώρες κατέδειξε ετήσια αύξηση της επίπτωσης των GCTs κατά 1% με 6% (7). Η θνητότητα όμως της νόσου εμφανίζει πτωτική τάση, γεγονός που αντικατοπτρίζει τη βελτιωμένη αποτελεσματικότητα της θεραπείας.

Η επίπτωση του καρκίνου όρχεως είναι σαφώς μικρότερη στους έγχρωμους άνδρες. Στους Αφροαμερικανούς άνδρες είναι 4 φορές μικρότερη, αλλά παρόλα αυτά αυξάνεται και σε αυτούς με ταχείς ρυθμούς (8). Πιο συγκεκριμένα, σύμφωνα με την αμερικανική βάση δεδομένων, από την περίοδο 1988 - 1992 έως την περίοδο 1998 – 2001 η επίπτωση έχει διπλασιαστεί (9). Επίσης οι άνδρες αυτοί φαίνεται να έχουν χειρότερη πρόγνωση (10).

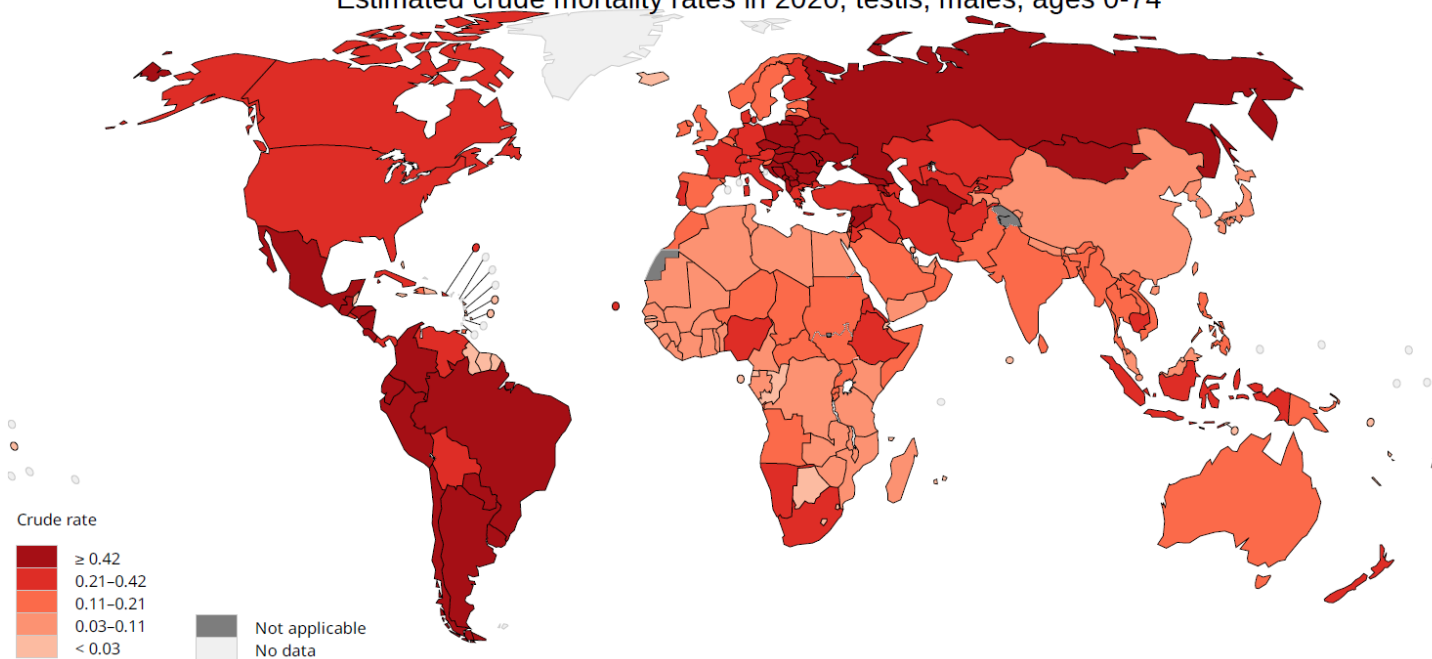
Οι παράγοντες που ευθύνονται για την αύξηση της επίπτωσης είναι ασαφείς. Διάφορες υποθέσεις έχουν προταθεί, όπως η έκθεση του εμβρύου στη διαιθυλοστιλβεστρόλη, η έκθεση σε ιούς και άλλους περιβαλλοντικούς παράγοντες, και ο τραυματισμός του όρχεως (11,12). Παρόλα αυτά οι παράγοντες αυτοί δεν επαρκούν για την πλήρη αιτιολόγηση της παρατηρηθείσας αύξησης της επίπτωσης του καρκίνου όρχεως.

Παγκοσμίως η μικρότερη επίπτωση παρατηρείται στην Αφρική και την Ασία, ενώ υψηλότερη επίπτωση περιγράφεται στις Σκανδιναβικές χώρες, τη Γερμανία, την Ελβετία και τη Νέα Ζηλανδία (13). Τα συγκεκριμένα δεδομένα απεικονίζονται στην Εικόνα 1.

Estimated crude incidence rates in 2020, testis, males, ages 0-74



Estimated crude mortality rates in 2020, testis, males, ages 0-74



**Εικόνα 1.** Παγκόσμια επίπτωση (πάνω) και θνησιμότητα (κάτω) του καρκίνου όρχεως ανά 100000 κατοίκους. Πηγή: Globocan 2020

### 1.3 ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΚΙΝΔΥΝΟΥ

Υπάρχουν διάφοροι γνωστοί παράγοντες κινδύνου για τον καρκίνο όρχεως, στους οποίους περιλαμβάνονται η κρυπορχία, το ατομικό ή οικογενειακό ιστορικό καρκίνου όρχεως, η υπογονιμότητα και η HIV λοίμωξη (14–16). Αυτοί οι παράγοντες κινδύνου προδιαθέτουν στην ανάπτυξη ενδοσωληνιακής νεοπλασίας *in situ* και διηθητικού καρκίνου όρχεως.

#### *Ενδοσωληνιακή νεοπλασία in situ*

Η ενδοσωληνιακή νεοπλασία *in situ* (Germ cell neoplasia *in situ*, GCNIS) είναι μία προκαρκινική κατάσταση που προηγείται όλων των όγκων εκ γεννητικών κυττάρων σε ενήλικες άνδρες, με την εξαίρεση του σπερματοκυτταρικού όγκου. Η νεοπλασία αυτή έχει ανευρεθεί στο 0.4 με 1.1% των ανδρών που υποβάλλονται σε βιοψία όρχεως λόγω υπογονιμότητας, αλλά είναι λίγο σπανιότερη στο γενικό πληθυσμό (17).

Η GCNIS ανευρίσκεται στους παρακείμενους ιστούς σε ποσοστό 90% των ενηλίκων με GCT (18). Ανιχνεύεται επίσης σε υψηλό ποσοστό σε άνδρες υψηλού κινδύνου για GCT, παραδείγματος χάριν σε άνδρες με κρυπορχία (έως 5%) (19,20) και άνδρες με σύνδρομο έλλειψης ευαισθησίας στα ανδρογόνα (18,21). Ο κίνδυνος εξέλιξης της ενδοσωληνιακής νεοπλασίας *in situ* σε διηθητική νόσο είναι περίπου 50% σε 5 έτη (22). Δεν έχει διευκρινιστεί αν όλες οι περιπτώσεις GCNIS καταλήγουν σε κακοήθεια.

#### *Κρυπορχία*

Οι άνδρες με κρυπορχία ή εκτοπία όρχεως έχουν αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου του όρχεως. Για αυτό το λόγο συστήνεται προφυλακτική ορχεκτομή, ιδιαίτερα αν η θέση του όρχεως είναι ενδοκοιλιακή (23). Στην περίπτωση εντοπισμού του όρχεως εντός του βουβωνικού πόρου ο κίνδυνος καρκινογένεσης είναι μικρότερος. Σε αυτούς τους ασθενείς είναι συνετή η προσεκτική παρακολούθηση και η αναβολή του χειρουργείου (24). Αξιοσημείωτο είναι το γεγονός ότι αν και το 10% των καρκίνων όρχεως αφορούν τους συγκεκριμένους άνδρες, 1 στις 5 περιπτώσεις εξ αυτών αφορούν τον αντίπλευρο όρχι που βρίσκεται στη φυσιολογική του θέση.

#### *Ετερόπλευρος καρκίνος όρχεως*

Σε ένα μικρό ποσοστό ανδρών με καρκίνο όρχεως θα ανευρεθεί καρκίνος και στον ετερόπλευρο όρχι, είτε σύγχρονος είτε μετάχρονος (25,26). Η μεγαλύτερη μελέτη συμπεριέλαβε 29515 περιπτώσεις ανδρών με καρκίνο όρχεως κάτω των 55 ετών από το πρόγραμμα παρακολούθησης του εθνικού κέντρου National Cancer Institute των ΗΠΑ από το 1973 έως το 2001 (25). 175 ασθενείς εμφανίστηκαν με σύγχρονο καρκίνο στον άλλο όρχι (0,6%). Ο αθροιστικός κίνδυνος για μετάχρονο καρκίνο του

αντίπλευρου όρχι υπολογίστηκε 1,9% σε βάθος 15ετίας, ποσοστό που συμφωνεί και με άλλες μελέτες με μακρόχρονη παρακολούθηση των ασθενών (27,28). Από τα δεδομένα που συλλέχθηκαν διαπιστώθηκε επίσης πως ασθενείς που έλαβαν αρχικά χημειοθεραπεία βασισμένη στην πλατίνα εμφάνισαν μειωμένο κίνδυνο εμφάνισης μετάχρονου καρκίνου στον άλλο όρχι (27).

Η επίπτωση του καρκίνου στον ετερόπλευρο όρχι είναι άμεσα συνδεδεμένη με την επίπτωση της ενδοσωληνιακής νεοπλασίας GCNIS σε ασθενείς με καρκίνο όρχεως που υποβάλλονται σε βιοψία του ετερόπλευρου όρχι την ώρα της ορχεκτομής. Οι άνδρες με θετική βιοψία έχουν τον υψηλότερο κίνδυνο εμφάνισης ετερόπλευρου καρκίνου (29,30). Μία μελέτη συμπεριέλαβε 500 ασθενείς που υποβλήθηκαν σε βιοψία του ετερόπλευρου όρχεως κατά την ορχεκτομή για GCT (29). Επτά από τους 27 ασθενείς με θετική βιοψία για GCNIS ανέπτυξαν αργότερα διηθητικό καρκίνο στον ετερόπλευρο όρχι, σε αντίθεση με τους υπόλοιπους 473 οι οποίοι είχαν αρνητική βιοψία και κανένας δεν εμφάνισε κακοήθεια στον άλλο όρχι.

#### *Υποσπαδίας*

Έχει βρεθεί αυξημένη επίπτωση των όγκων εκ γεννητικών κυττάρων σε άνδρες με ιστορικό υποσπαδία. Σε μία δανική μελέτη που συμπεριέλαβε 5441 άνδρες με GCTs, βρέθηκε σημαντικά αυξημένος σχετικός κίνδυνος (relative risk 2.13) (31).

#### *Οικογενειακό ιστορικό*

Το 1 με 3% περίπου των ασθενών με καρκίνο όρχεως εκ γεννητικών κυττάρων έχει ένα συγγενή με την ίδια νόσο, γεγονός που υποδηλώνει την παρουσία γενετικής προδιάθεσης και πιθανώς σχετίζεται σε κάποιο βαθμό με μία μετάλλαξη στο χρωμόσωμα Xq27 (32–34). Αν και ο βαθμός της επίδρασης της γενετικής προδιάθεσης είναι δύσκολο να καθοριστεί, υπάρχουν στοιχεία που την επιβεβαιώνουν: Σε μία από τις μεγαλύτερες μελέτες ασθενών – μαρτύρων που εξέτασε τους παράγοντες κινδύνου για GCT, η κληρονομικότητα ήταν ο σημαντικότερος παράγοντας κινδύνου (35). Επιπλέον ο σχετικός κίνδυνος ανάπτυξης GCT όρχεως είναι 4 με 10 φορές μεγαλύτερος μεταξύ αδερφών ή υιών ασθενών με GCT (35–37). Άλλες μελέτες πάνω στην κληρονομικότητα σε συγγενείς πρώτου βαθμού και δίδυμους αδερφούς ανέδειξαν τον αυξημένο ρόλο της κληρονομικότητας στον καρκίνο όρχεως, σε βαθμό πιθανώς μεγαλύτερο από άλλες κακοήθειες όπως στον καρκίνο μαστού, ωοθηκών ή τον κολοορθικό καρκίνο (38).

#### *HIV λοίμωξη*

Έχει παρατηρηθεί μια ελαφρώς αυξημένη επίπτωση των όγκων όρχεως σε ασθενείς με HIV λοίμωξη, που αφορά κυρίως τα σεμινώματα. Σε μία μετα-ανάλυση 7 μελετών που περιέλαβαν περισσότερους από 440000 άνδρες με AIDS ή HIV λοίμωξη, υπήρχε μία

μικρή αύξηση του σχετικού κινδύνου έως 1.8 σε σχέση με το γενικό πληθυσμό (39). Η αύξηση αυτή περιορίζεται στα σεμινώματα και δεν επηρεάζει την επίπτωση των μη σεμινωματώδων όγκων (40).

#### *Γενετικές διαταραχές*

Άνδρες με σύνδρομο έλλειψης ευαισθησίας στα ανδρογόνα έχουν αυξημένο κίνδυνο για εμφάνιση GCNIS (41). Το σύνδρομο Down έχει συσχετισθεί με καρκίνο όρχεως και το σύνδρομο Klinefelter έχει συσχετισθεί με εξωγοναδικούς όγκους εκ γεννητικών κυττάρων (42,43). Οι άνδρες με σύνδρομο Peutz-Jeghers έχουν αυξημένη επίπτωση όγκων από κύτταρα Sertoli, οι οποίοι είναι συχνά ορμονικά ενεργοί και σχετίζονται με γυναικομαστία, ταχεία ανάπτυξη και αυξημένα επίπεδα οιστραδιόλης (44). Όγκοι από κύτταρα Sertoli εμφανίζονται επίσης συχνότερα σε άνδρες με σύνπλεγμα Carney, ένα σπάνιο σύνδρομο με αυτοσωμική επικρατή κληρονομικότητα (45).

#### *Επίδραση οιστρογόνων στο έμβρυο*

Κάποιες μελέτες ασθενών – μαρτύρων έχουν συμπεράνει ότι η αυξημένη έκθεση του εμβρύου σε οιστρογόνα αυξάνει τον κίνδυνο για GCT. Σε μία μελέτη η έκθεση σε εξωγενή οιστρογόνα σχετίστηκε με 4.9 φορές αυξημένο κίνδυνο για GCT (46). Παρόλα αυτά σε άλλη μελέτη δεν παρατηρήθηκε αυτή η συσχέτιση σε παιδιά νεότερα των 15 ετών (47).

Ο ρόλος της διαιθυλοστιλβεστρόλης, ένα συνθετικό μη στεροειδές οιστρογόνο, στην ανάπτυξη του καρκίνου όρχεως αποτελεί αντικείμενο αντιπαράθεσης. Αξιοσημείωτη είναι η αυξημένη συχνότητα κρυπορχίας σε άρρενα παιδιά γυναικών που έχουν εκτεθεί σε διαιθυλοστιλβεστρόλη ή άλλα οιστρογόνα κατά την περίοδο της κύησης. Όπως έχει αναφερθεί προηγουμένως, η κρυπορχία έχει συσχετισθεί με αυξημένο κίνδυνο για εμφάνιση καρκίνου όρχεως. Εντούτοις, άλλες μελέτες έχουν αποτύχει να αποδείξουν μία σαφή αιτιολογική σχέση μεταξύ της διαιθυλοστιλβεστρόλης και του καρκίνου όρχεως (48,49).

Μία άλλη έμμεση ένδειξη αποτελεί μία μελέτη ασθενών - μαρτύρων που έδειξε αυξημένα επίπεδα χλωριωμένων υδρογονανθράκων, ουσίες που χρησιμοποιούνται σαν εντομοκτόνα, στο αίμα μερικών ασθενών με GCT (50). Οι ουσίες αυτές προσδένονται σε οιστρογονικούς υποδοχείς, και η έκθεση κατά την εμβρυϊκή ζωή μπορεί να συμβάλλει στην ανάπτυξη GCT.

#### *Χρήση κάνναβης*

Διάφορες μελέτες έχουν δείξει ότι η τακτική χρήση κάνναβης πιθανώς σχετίζεται με σχεδόν δύο φορές αυξημένο κίνδυνο για εμφάνιση μη σεμινωματώδων όγκων όρχεως (51).

## 1.4 ΔΙΑΓΝΩΣΤΙΚΗ ΠΡΟΣΕΓΓΙΣΗ

### Φυσική εξέταση

Ο καρκίνος όρχεως συνήθως εμφανίζεται σαν μονόπλευρη μάζα στον όρχι που γίνεται αντιληπτή από τον ασθενή ή την/τον σύντροφό του, ή σαν τυχαίο υπερηχογραφικό εύρημα. Το 27% των ασθενών θα διαμαρτυρηθεί για αίσθημα βάρους στο όσχεο ενώ το 11% των ασθενών θα διαμαρτυρηθεί για οσφυαλγία (52). Περίπου το 1% των ασθενών με γυναικομαστία έχουν ένα όγκο όρχεως εκ γεννητικών κυττάρων ή έναν άλλο γοναδικό όγκο (53). Οι ασθενείς στους οποίους υπάρχει η κλινική υποψία για καρκίνο όρχεως θα πρέπει να υποβάλλονται σε λεπτομερή φυσική εξέταση που περιλαμβάνει την κοιλιακή, τη βουβωνική, την τραχηλική και την υπερκλείδια χώρα.

### Απεικόνιση

Όλοι οι ασθενείς θα πρέπει να υποβάλλονται σε υπερηχογραφικό έλεγχο του οσχέου με ραδιοσυχνότητες υψηλής συχνότητας (>10MHz), ακόμα και σε κλινικά εμφανή όγκο όρχεως (52,54). Επίσης συστήνεται διενέργεια US οσχέου σε όλους τους ασθενείς με οπισθοπεριτοναϊκούς ή σπλαχνικούς όγκους με ή χωρίς αυξημένη χοριακή γοναδοτροπίνη (hCG) ή άλφα-φετοπρωτεΐνη (AFP) (52,54).

Η αξονική τομογραφία (CT) με ενδοφλέβιο σκιαγραφικό είναι η εξέταση εκλογής για έλεγχο του θώρακα, της κοιλίας και της πυέλου για σταδιοποίηση του καρκίνου όρχεως (55). Η αξονική τομογραφία προτείνεται σε όλους τους ασθενείς για σταδιοποίηση πριν την ορχεκτομή, αλλά μπορεί να καθυστερήσει μέχρι την ιστολογική επιβεβαίωση της νόσου. Ασθενείς που εμφανίζουν νευρολογική σημειολογία, έχουν NSGCT, πολλαπλές πνευμονικές μεταστάσεις ή πτωχή πρόγνωση (hCG>5000 UI/L) θα πρέπει να υποβάλλονται επίσης σε απεικόνιση εγκεφάλου με MRI ή CT με ενδοφλέβιο σκιαγραφικό για ανίχνευση πιθανών δευτεροπαθών εντοπίσεων (56).

Η μαγνητική τομογραφία έχει παρόμοια ακρίβεια με την αξονική τομογραφία στην ανίχνευση οπισθοπεριτοναϊκών λεμφαδενικών διογκώσεων και μπορεί να χρησιμοποιηθεί για τη σταδιοποίηση σε περίπτωση αλλεργίας στο ιωδιούχο ενδοφλέβιο σκιαγραφικό (57). Επίσης μπορεί να χρησιμοποιηθεί σε περίπτωση μη διαγνωστικού υπερηχογραφικού ελέγχου, για καλύτερη απεικόνιση της τοπικής έκτασης της νόσου και το χαρακτηρισμό των ενδοορχικών βλαβών (58,59).

Δεν υπάρχουν επαρκή δεδομένα που να υποστηρίζουν τη συστηματική χρήση της PET-CT ή του σπινθηρογραφήματος οστών για τη σταδιοποίηση και το follow-up των ασθενών με καρκίνο όρχεως (60,61). Εξάιρεση αποτελεί η χρήση της PET-CT για την επανασταδιοποίηση μετά τη χημειοθεραπεία σε ασθενείς με σεμίνωμα και υπολειπόμενη μάζα μεγαλύτερη από 3 εκατοστά (62). Σε αυτή την περίπτωση θα

πρέπει να διενεργείται τουλάχιστον δύο μήνες έπειτα από τον τελευταίο κύκλο χημειοθεραπείας για την αποφυγή ψευδώς θετικού αποτελέσματος (61).

## **Δείκτες ορού**

Μέτρηση των δεικτών ορού AFP, β-hCG και LDH θα πρέπει να γίνεται πριν από την ορχεκτομή αλλά και αργότερα κατά την τακτική παρακολούθηση του ασθενούς, καθώς συμβάλλουν στη σταδιοποίηση της νόσου και βοηθούν στην αξιολόγηση της απόκρισης στη θεραπεία (63). Αν και μία φυσιολογική τιμή των δεικτών αυτών δεν αποκλείει τον καρκίνο όρχεως, η παρουσία υψηλών καρκινικών δεικτών και μετά από την ορχεκτομή υποδεικνύει την πιθανή παρουσία μεταστατικής νόσου (64).

Οι σεμινωματώδεις όγκοι συνήθως δε συνοδεύονται από μεγάλη αύξηση β-hCG, και ποτέ δε θα προκαλέσουν αύξηση της AFP. Ένας σεμινωματώδης όγκος που συνοδεύεται από αυξημένη AFP θεωρείται αυτόματα μικτός όγκος εκ γεννητικών κυττάρων και αντιμετωπίζεται ως μη σεμινωματώδης όγκος. Αντίθετα, στους μη σεμινωματώδεις όγκους ανευρίσκεται συχνά αυξημένη β-hCG και AFP.

## **Διερεύνηση βουβωνικής χώρας και αρχική αντιμετώπιση**

Η επέμβαση εκλογής σε ασθενείς με καρκίνο όρχεως είναι η ριζική ορχεκτομή με διαίρεση του σπερματικού τόνου στο επίπεδο του έσω βουβωνικού στομίου. Η προσπέλαση γίνεται πάντοτε με βουβωνική τομή (65).

Χειρουργική επέμβαση με διατήρηση όρχεως (Testis-sparing surgery, TSS) μπορεί να εφαρμοστεί σε ασθενείς με σύγχρονους αμφοτερόπλευρους ή μετάχρονους ετερόπλευρους όγκους, καθώς και σε ασθενείς με μη ψηλαφητές αλλοιώσεις και αρνητικούς δείκτες έτσι ώστε να διατηρηθεί η γονιμότητα (66). Έχει βρεθεί ότι οι μη ψηλαφητές διογκώσεις του όρχεως μεγέθους μικρότερου από 1 εκατοστό σχετίζονται με καλοήθεις όγκους σε ποσοστό 70% (67). Η επιλογή αυτή θα πρέπει πάντοτε να συνοδεύεται από πλήρη εκτομή και ταχεία βιοψία της βλάβης, λήψη τουλάχιστον 2 επιπλέον βιοψιών προς αποκλεισμό παρουσίας GCNIS, και η χειρουργική προσπέλαση να πραγματοποιηθεί με βουβωνική τομή (68,69). Αν και υπάρχουν περιορισμένα δεδομένα σχετικά με την ογκολογική ασφάλεια της απόφασης αυτής, η υψηλή συχνότητα υποτροπής καθιστά αναγκαία την εντατική παρακολούθηση και τη πιθανή χρήση επικουρικής ακτινοβολίας σε παρουσία GCNIS (70).

Σε όλους τους ασθενείς που υποβάλλονται σε μονόπλευρη ή αμφοτερόπλευρη ορχεκτομή θα πρέπει να προσφέρεται η επιλογή τοποθέτησης ορχικού ενθέματος (71). Η επιλογή για προγραμματισμένη βιοψία του αντίπλευρου όρχι για πιθανή ανίχνευση GCNIS θα πρέπει να συζητείται με όλους τους ασθενείς και να προτείνεται σε ασθενείς



υψηλού κινδύνου, δηλαδή σε ασθενείς με όγκο όρχεως <12ml, ιστορικό κρυπορχίας και ηλικία μικρότερη των 40 ετών (72).

## **Παθολογοανατομική έκθεση**

Μετά την ορχεκτομή η παθολογοανατομική εξέταση του παρασκευάσματος θα πρέπει να περιλαμβάνει τις εξής πληροφορίες (73):

Τα μακροσκοπικά χαρακτηριστικά όπως το μέγεθος του όρχεως και τα μακροσκοπικά χαρακτηριστικά της επιδιδυμίδας, του σπερματικού τόνου και του ελυτροειδούς χιτώνα. Δειγματοληψία και τομή θα πρέπει να λαμβάνεται από κάθε εκατοστό της μέγιστης διαμέτρου του όγκου, το φυσιολογικό παρέγχυμα, τον ελυτροειδή χιτώνα, την επιδιδυμίδα και τις ύποπτες περιοχές, καθώς και τουλάχιστον μία τομή του σπερματικού τόνου περιφερικά και κεντρικά. Θα πρέπει να περιγράφονται τα μικροσκοπικά χαρακτηριστικά και ο ιστολογικός τύπος της βλάβης σύμφωνα με τις οδηγίες του ΠΟΥ, που περιλαμβάνουν την παρουσία ή απουσία αγγειακής ή λεμφαγγειακής διήθησης, GCNIS σε φυσιολογικό μακροσκοπικά παρέγχυμα κ.α. Η σταδιοποίηση pT πρέπει να γίνεται σύμφωνα με το TNM 2016. Τέλος, η ανοσοϊστοχημική διερεύνηση AFP και hCG είναι απαραίτητη στα σεμινώματα και τους μικτούς όγκους, ενώ άλλοι εξειδικευμένοι ανοσοϊστοχημικοί δείκτες υπάρχουν για τους περισσότερους ιστολογικούς τύπους.

## **Προσυμπτωματικός έλεγχος**

Δεν υπάρχουν μελέτες που να υποστηρίζουν προγράμματα πρόληψης και προσυμπτωματικού ελέγχου για καρκίνο όρχεως. Όταν υπάρχουν παράγοντες κινδύνου και οικογενειακό ιστορικό καρκίνου όρχεως οι άνδρες θα πρέπει να ενημερώνονται για την σημασία της αυτοεξέτασης με ψηλάφηση (74).

## **Αντίκτυπο στη γονιμότητα**

Ασθενείς με καρκίνο όρχεως εμφανίζουν συχνά υπογονιμότητα προ του χειρουργείου λόγω oligospermίας (75). Επίσης η θεραπεία για καρκίνο όρχεως, συμπεριλαμβανομένου της ορχεκτομής, έχει αρνητικό αντίκτυπο στην αναπαραγωγική λειτουργία (76). Για αυτό το λόγο σε όλους τους ασθενείς θα πρέπει να προτείνεται διαφύλαξη δείγματος σε τράπεζα σπέρματος προ της θεραπείας και ιδανικά προ της ορχεκτομής. Εναλλακτικά, διαφύλαξη δείγματος μπορεί να γίνει μετά την ορχεκτομή αλλά πριν τη χημειοθεραπεία ή/και την ακτινοθεραπεία (77).

## 1.5 ΣΤΑΔΙΟΠΟΙΗΣΗ

Για τη σταδιοποίηση της νόσου χρησιμοποιείται η ταξινόμηση TNM (Tumor, Node, Metastasis) 2016, όπως φαίνεται στον παρακάτω πίνακα:

<b>T – Πρωτοπαθής Όγκος</b>	
pTX	Ο πρωτοπαθής όγκος δε δύναται να αξιολογηθεί
pT0	Χωρίς ένδειξη πρωτοπαθούς όγκου
pTIS	Ενδοσωληναριακή νεοπλασία γεννητικών κυττάρων in situ (καρκίνωμα in situ)
pT1	Όγκος που περιορίζεται στον όρχι χωρίς διήθηση αγγείων/λεμφαγγείων. Ο όγκος μπορεί να διηθεί τον ινώδη χιτώνα του όρχεως αλλά όχι τον ελυτροειδή χιτώνα
pT2	Όγκος που περιορίζεται στον όρχι με διήθηση αγγείων/λεμφαγγείων, ή όγκος που διηθεί την επιδιδυμίδα με ή χωρίς λεμφαγγειακή διήθηση, ή όγκος που διηθεί τον ινώδη χιτώνα του όρχεως και επεκτείνεται στον ελυτροειδή χιτώνα
pT3	Όγκος που διηθεί τον σπερματικό τόνο με ή χωρίς αγγειακή/λεμφαγγειακή διήθηση
pT4	Όγκος που επεκτείνεται στο όσχεο με ή χωρίς λεμφαγγειακή διήθηση
<b>cN – Λεμφαδενικές Μεταστάσεις – Κλινικοεργαστηριακή εκτίμηση</b>	
cNX	Οι επιχώριοι λεμφαδένες δε δύναται να αξιολογηθούν
cN0	Χωρίς μετάσταση σε επιχώριους λεμφαδένες
cN1	Μετάσταση σε ένα ή περισσότερους λεμφαδένες μεγέθους έως 2cm
cN2	Μετάσταση σε ένα ή περισσότερους λεμφαδένες μεγέθους από 2cm έως 5cm
cN3	Λεμφαδενική μετάσταση μεγέθους άνω των 5cm
<b>pN – Λεμφαδενικές Μεταστάσεις – Παθολογοανατομική εκτίμηση</b>	
pNX	Οι επιχώριοι λεμφαδένες δε δύναται να αξιολογηθούν
pN0	Χωρίς μετάσταση σε επιχώριους λεμφαδένες
pN1	Μετάσταση σε ένα έως 5 λεμφαδένες μεγέθους έως 2cm
pN2	Μετάσταση σε ένα ή περισσότερους λεμφαδένες μεγέθους άνω των 2cm και έως 5cm, ή σε περισσότερους από 5 λεμφαδένες έως 5cm, ή εξωλεμφαδενική επέκταση του όγκου
pN3	Λεμφαδενική μετάσταση μεγέθους άνω των 5cm
<b>M – Απομακρυσμένες Μεταστάσεις</b>	
MX	Δε δύναται να αξιολογηθούν
M0	Χωρίς απομακρυσμένες μεταστάσεις
M1	Παρουσία απομακρυσμένων μεταστάσεων
M1a	Απομακρυσμένες λεμφαδενικές μεταστάσεις ή πνευμονικές μεταστάσεις
M1b	Άλλες απομακρυσμένες μεταστάσεις

<b>S – Καρκινικοί Δείκτες Ορού (προ χημειοθεραπείας)</b>			
SX	Χωρίς δεδομένα		
S0	Φυσιολογικοί δείκτες		
	<b>LDH (U/l)</b>	<b>hCG (mIU/mL)</b>	<b>AFP (ng/mL)</b>
S1	< 1.5 φορές την ανώτερη φυσιολογική τιμή <b>και</b>	<5000 <b>και</b>	<1000
S2	1.5 – 10 φορές την ανώτερη φυσιολογική τιμή <b>ή</b>	5000– 50000 <b>ή</b>	1000 - 10000
S3	>10 φορές την ανώτερη φυσιολογική τιμή <b>ή</b>	>50000 <b>ή</b>	>10000

**Πίνακας 1. pTNM - 8η έκδοση AJCC**

Με βάση την ταξινόμηση TNM, οι ασθενείς με καρκίνο όρχεως σταδιοποιούνται ως εξής:

- **Στάδιο 0:** Παρουσία GCNIS χωρίς λεμφαδενικές ή απομακρυσμένες μεταστάσεις (pTISN0M0).
- **Στάδιο IA:** Ασθενείς με όγκο που περιορίζεται στον όρχι χωρίς μικροσκοπική διήθηση αγγείων ή λεμφαγγείων και χωρίς απομακρυσμένες μεταστάσεις (pT1N0M0S0).
- **Στάδιο IB:** Ασθενείς με τοπικά εκτεταμένη νόσο χωρίς λεμφαδενικές ή απομακρυσμένες μεταστάσεις (pT2-4N0M0S0)
- **Στάδιο IS:** Ασθενείς χωρίς λεμφαδενικές ή απομακρυσμένες μεταστάσεις, που έχουν σταθερά αυξημένους δείκτες ορού μετά την ορχεκτομή, γεγονός που υποδηλώνει πιθανή μεταστατική νόσο που δεν έχει διαγνωσθεί (pTN0M0S1-3)
- **Στάδιο IIA:** Ασθενείς με οποιοδήποτε πρωτοπαθή όγκο και μετάσταση σε ένα ή περισσότερους λεμφαδένες μεγέθους έως 2 εκατοστά, χωρίς απομακρυσμένες μεταστάσεις (TN1M0S0-1).
- **Στάδιο IIB:** Ασθενείς με οποιοδήποτε πρωτοπαθή όγκο και μετάσταση σε ένα ή περισσότερους λεμφαδένες μεγέθους μεγαλύτερου από 2 και έως 5 εκατοστά, χωρίς απομακρυσμένες μεταστάσεις (TN2M0S0-1).
- **Στάδιο IIC:** Ασθενείς με οποιοδήποτε πρωτοπαθή όγκο και μετάσταση σε ένα ή περισσότερους λεμφαδένες μεγέθους άνω των 5 εκατοστών, χωρίς απομακρυσμένες μεταστάσεις (TN3M0S0-1).
- **Στάδιο III:** Περιλαμβάνει όλες τις περιπτώσεις απομακρυσμένων μεταστάσεων. Πιο συγκεκριμένα, στο στάδιο IIIA ανήκουν τα περιστατικά με απομακρυσμένες λεμφαδενικές ή πνευμονικές μεταστάσεις (TNM1aS0-1). Το στάδιο IIIB περιλαμβάνει τις περιπτώσεις με θετικούς δείκτες ορού (S2) και διασπορά σε λεμφαδένες ή πνεύμονες (TN1-3M0S2 και TNM1aS2). Το στάδιο IIIC αφορά ασθενείς με μεγάλη αύξηση των δεικτών ορού (S3) ή με άλλες απομακρυσμένες μεταστάσεις (TN1-3M0S3, TNM1aS3, TNM1b).

Οι ασθενείς με μεταστατικό GCT κατατάσσονται σε προγνωστικά στάδια σύμφωνα με την ταξινόμηση IGCCCG (International Germ Cell Cancer Collaborative classification), ανάλογα με συγκεκριμένους προγνωστικούς παράγοντες. Η συγκεκριμένη ταξινόμηση δημιουργήθηκε το 1997 και έκτοτε έχει αναθεωρηθεί (78).

Λαμβάνοντας υπόψη την εντόπιση του πρωτοπαθούς όγκου, την παρουσία ή μη μεταστάσεων και την τιμή των δεικτών ορού, η ταξινόμηση IGCCCG διαχωρίζει τα σεμινώματα σε δύο προγνωστικές ομάδες: Την ομάδα καλής πρόγνωσης με 5ετή επιβίωση 95% και την ομάδα ενδιάμεσης πρόγνωσης με 5ετή επιβίωση 88%. Οι μη σεμινωματώδεις όγκοι διαχωρίζονται σε 3 προγνωστικές ομάδες: Την ομάδα καλής πρόγνωσης με 5ετή επιβίωση 90%, ενδιάμεσης πρόγνωσης με 5ετή επιβίωση 89% και την ομάδα πτωχής πρόγνωσης με 5ετή επιβίωση 67% (79). Η ταξινόμηση IGCCCG επισυνάπτεται στο παράρτημα (Πίνακας 2).

Οι σεμινωματώδεις όγκοι είναι περισσότερο πιθανό να παρουσιαστούν ως εντοπισμένη νόσος. Περίπου το 80% των ασθενών με σεμίνωμα θα διαγνωσθούν με νόσο σταδίου I, ενώ το 15% θα έχουν νόσο σταδίου II. Λιγότερο από το 5% των ασθενών αυτών θα εμφανισθούν με διασπορά νόσου πέρα των οπισθοπεριτοναϊκών λεμφαδένων. Συγκριτικά, προχωρημένη νόσος σταδίου III ανευρίσκεται συχνότερα σε ασθενείς με μη σεμινωματώδεις όγκους.

## 1.6 ΘΕΡΑΠΕΙΑ

Η επίτευξη πλήρους ίασης από τον καρκίνο όρχεως έχει καταστεί δυνατή από τη διαθεσιμότητα της χημειοθεραπείας βασισμένης στη σισπλατίνη, στην οποία παρουσιάζει μεγάλη ευαισθησία, σε συνδυασμό με τη χειρουργική εξαίρεση ή την ακτινοθεραπεία σε επιλεγμένες περιπτώσεις (80). Συγκεκριμένα, τα σεμινώματα είναι εξαιρετικά ακτινοευαίσθητα, ενώ οι μη σεμινωματώδεις όγκοι είναι περισσότερο ανθεκτικοί στην ακτινοθεραπεία. Η προσεκτική σταδιοποίηση, η έγκαιρη έναρξη της θεραπείας έπειτα από ογκολογικό συμβούλιο, και η εντατική παρακολούθηση αποτελούν ακρογωνιαίους λίθους για επιτυχή αποτελέσματα.

### *Στάδιο 0*

Οι ασθενείς με έναν όρχι και ενδοσωληναριακή νεοπλασία *in situ* μπορούν να υποβληθούν σε ακτινοθεραπεία τοπικά (18 – 20 Gy συνολικά σε δόσεις των 2 Gy) (81). Εφόσον ο ετερόπλευρος όρχις είναι φυσιολογικός μπορούν να υποβληθούν σε ορχεκτομή. Εναλλακτικά ασθενείς που επιθυμούν να τεκνοποιήσουν μπορεί να επιλέξουν να ενταχθούν σε πρόγραμμα παρακολούθησης με τακτικό υπερηχογραφικό έλεγχο, καθώς ο κίνδυνος ανάπτυξης καρκίνου όρχεως τα επόμενα 5 έτη είναι 50% (82).

### *Στάδιο I*

Όσον αφορά τους σεμινωματώδεις όγκους, περίπου το 15% των ασθενών σταδίου I έχουν ήδη υποκλινική μεταστατική νόσο και θα εμφανίσουν υποτροπή μετά την ορχεκτομή (83). Οι συνεργάσιμοι ασθενείς θα πρέπει να εντάσσονται σε πρόγραμμα εντατικής παρακολούθησης μετά το χειρουργείο αφού προηγηθεί ενημέρωσή τους για τις θεραπευτικές επιλογές που υπάρχουν και τον κίνδυνο της υποτροπής (84). Σε ασθενείς με παράγοντες κινδύνου για υποτροπή μπορεί να χορηγηθεί μία δόση καρβοπλατίνης (85). Επιλεγμένοι ασθενείς που δεν μπορούν να τεθούν σε πρόγραμμα παρακολούθησης και έχουν αντένδειξη για χημειοθεραπεία, όπως οι ηλικιωμένοι ασθενείς, μπορούν να υποβληθούν σε ακτινοθεραπεία των παρααορτικών και ομόπλευρων λαγόνιων λεμφαδένων (86).

Οι επιλογές για τη διαχείριση ασθενών με μη σεμινωματώδεις όγκους σταδίου I περιλαμβάνουν την παρακολούθηση, τον οπισθοπεριτοναϊκό λεμφαδενικό καθαρισμό και τη χημειοθεραπεία. Στο 70% των ασθενών αυτών επιτυγχάνεται πλήρης ίαση μόνο με την ορχεκτομή (87). Η λεμφαγγειακή διήθηση αποτελεί το βασικό παράγοντα κινδύνου για υποτροπή: Το 50% των ασθενών με διήθηση λεμφαγγείων στο παρασκεύασμα της ορχεκτομής θα εμφανίσει υποτροπή, έναντι του 15% των ασθενών χωρίς λεμφαγγειακή διήθηση. Σε ασθενείς σταδίου IA η παρακολούθηση αποτελεί την προτιμότερη επιλογή, και απαιτεί τακτικό έλεγχο με απεικόνιση με αξονική

τομογραφία, μέτρηση των καρκινικών δεικτών ορού και κλινική εξέταση (87). Εναλλακτικά ορισμένοι από τους ασθενείς αυτούς μπορεί να επιλέξουν να υποβληθούν σε ένα κύκλο χημειοθεραπείας με το σχήμα BEP, που αποτελεί συνδυασμό μπλεομυκίνης, ετοποσίδης και σισπλατίνης (88). Μία δόση του σχήματος BEP θα πρέπει να προσφέρεται σε όλους τους ασθενείς με μη σεμινωμάτωδη όγκο σταδίου IB ή με παρουσία λεμφαγγειακής διήθησης στο παρασκεύασμα λόγω του αυξημένου κινδύνου υποτροπής.

Ο ρόλος του οπισθοπεριτοναϊκού λεμφαδενικού καθαρισμού σε ασθενείς με μη σεμινωμάτωδεις όγκους σταδίου I έχει περιοριστεί έπειτα από την εισαγωγή της χημειοθεραπείας βασισμένη στην πλατίνα. Παρόλα αυτά αποτελεί επιλογή για τους ασθενείς που δεν επιθυμούν ή δε δύνανται να υποβληθούν σε χημειοθεραπεία. Επίσης υπάρχει ένδειξη σε ασθενείς με ιστολογικό τύπο μετεφηβικού τερατώματος και σωματικό κακοήθες στοιχείο λόγω της υψηλότερης συχνότητας λεμφαδενικών μεταστάσεων στους ασθενείς αυτούς (89). Τα ανωτέρω παρουσιάζονται επιγραμματικά στο Διάγραμμα 1, που επισυνάπτεται στο παράρτημα.

Οι ασθενείς κλινικού σταδίου I με παρουσία όμως παθολογικά υψηλών τιμών των καρκινικών δεικτών ορού (στάδιο IS) πρέπει να υποβάλλονται σε διερεύνηση που περιλαμβάνει υπέρηχο του ετερόπλευρου όρχι και επανάληψη της σταδιοποίησης με περαιτέρω απεικόνιση για εντοπισμό απομακρυσμένων μεταστάσεων 4 εβδομάδες μετά την ορχεκτομή (90). Η θεραπευτική προσέγγιση θα πρέπει να είναι παρόμοια με εκείνη που ακολουθείται στους μη σεμινωμάτωδεις όγκους σταδίου II (91).

### *Στάδιο IIA και IIB*

Οι ασθενείς με σεμίνωμα σταδίου IIA και αρνητικούς δείκτες ορού μπορούν να υποβληθούν σε επανέλεγχο μετά από 6 με 8 εβδομάδες, καθώς οι απεικονιζόμενοι λεμφαδένες έως 2 εκατοστά πιθανώς να μην είναι μεταστατικοί. Η θεραπεία θα ξεκινήσει έπειτα από ιστολογική επιβεβαίωση, απεικονιστική επιδείνωση ή αύξηση των δεικτών ορού (92,93). Η θεραπεία εκλογής είναι η χημειοθεραπεία με 3 κύκλους BEP (μπλεομυκίνη, ετοποσίδη και σισπλατίνη) ή 4 κύκλους ετοποσίδης και σισπλατίνης σε περίπτωση που υπάρχει αντένδειξη για τη χορήγηση μπλεομυκίνης ή σε ηλικιωμένους ασθενείς (94). Επιλεγμένοι ασθενείς που δεν μπορούν να υποβληθούν σε χημειοθεραπεία μπορούν εναλλακτικά να υποβληθούν σε ακτινοθεραπεία, με συνολικά χορηγούμενη δόση 30 Gy και 36 Gy στους παραορτικούς και ομόπλευρους λαγόνιους λεμφαδένες σε ασθενείς με σεμίνωμα σταδίου IIA και IIB αντίστοιχα (95).

Η κλινική μελέτη PRIMETEST ολοκληρώθηκε το 2022 και διερεύνησε το όφελος του πρωτογενούς οπισθοπεριτοναϊκού λεμφαδενικού καθαρισμού σε ασθενείς με σεμίνωμα σταδίου IIA και IIB, έτσι ώστε να αποφευχθεί η τοξικότητα της επικουρικής θεραπείας (96). Αν και δεν επιτεύχθη ο στόχος του χαμηλότερου από 30% ποσοστού υποτροπής στους ασθενείς αυτούς, ο ρόλος του πρωτογενούς οπισθοπεριτοναϊκού λεμφαδενικού καθαρισμού σε επιλεγμένους ασθενείς με σεμίνωμα αυτού του σταδίου παραμένει υπό διερεύνηση.

Για τους ασθενείς με μη σεμινωματώδεις όγκους σταδίου ΙΙΑ χωρίς αυξημένους δείκτες ορού, ο οπισθοπεριτοναϊκός λεμφαδενικός καθαρισμός είναι η αρχική θεραπεία εκλογής (97,98). Επιλογή για τους ασθενείς με NSGCT, φυσιολογικούς δείκτες ορού και λεμφαδένες μικρότερους των 2 εκατοστών στη μέγιστη διάμετρό τους αποτελεί και η προσεκτική παρακολούθηση, με επανεκτίμηση μετά από έξι εβδομάδες. Όλοι οι ασθενείς με μη σεμινωματώδεις όγκους σταδίου ΙΙΑ και ΙΙΒ και θετικούς δείκτες ορού στον αρχικό έλεγχο πρέπει να υποβάλλονται σε χημειοθεραπεία ανάλογα με την προγνωστική ομάδα στην οποία ανήκουν. Ο θεραπευτικός αλγόριθμος για τους NSGCTs σταδίου ΙΙ παρουσιάζεται στο Διάγραμμα 2 που επισυνάπτεται στο παράρτημα.

### *Στάδιο ΙΙC και ΙΙΙ*

Γενικά, οι ασθενείς με μεταστατική νόσο πρέπει να λάβουν αρχικά χημειοθεραπεία και κατόπιν χειρουργική εξαίρεση της υπολειπούμενης νόσου. Οι ασθενείς με σεμίνωμα και καλή πρόγνωση υποβάλλονται αρχικά σε 3 κύκλους με το σχήμα BEP, ή σε 4 κύκλους με ετοποσίδη και σισπλατίνη (EP) εφόσον υπάρχει αντένδειξη για χορήγηση μπλεομυκίνης (99). Ασθενείς με σεμίνωμα ενδιάμεσης πρόγνωσης θα πρέπει να υποβάλλονται σε 4 κύκλους σχήματος BEP ή 4 κύκλους ετοποσίδης, σισπλατίνης και ιφωσφαμίδης (VIP) σε περίπτωση αντένδειξης για χορήγηση μπλεομυκίνης.

Οι ασθενείς με μεταστατική νόσο από μη σεμινωματώδεις όγκους πρέπει επίσης να υποβάλλονται σε 3 κύκλους χημειοθεραπείας με σχήμα BEP, εφόσον έχουν καλή πρόγνωση (100). Το σχήμα μπορεί να αλλάξει σε 4 κύκλους EP αν υπάρχει αντένδειξη στην μπλεομυκίνη, όπως ισχύει και για τα σεμινώματα καλής πρόγνωσης (101). Σε περίπτωση που οι ασθενείς ανήκουν σε ομάδα ενδιάμεσης ή πτωχής πρόγνωσης, η αρχική θεραπεία περιλαμβάνει 4 κύκλους σχήματος BEP (102,103). Η απόκριση στη θεραπεία αξιολογείται μεταξύ άλλων από τη μείωση των τιμών των δεικτών ορού. Το χημειοθεραπευτικό σχήμα μπορεί να εντατικοποιηθεί με χορήγηση περισσότερων δόσεων σε περιπτώσεις μη ικανοποιητικής απόκρισης, όπως όταν υπάρχει μικρή μείωση των δεικτών ορού, ή μεταστατική νόσος στο μεσοθωράκιο και στον εγκέφαλο (104–106).

### **Αξιολόγηση της θεραπείας**

Η απόκριση στη θεραπεία αξιολογείται αρχικά έπειτα από τον πρώτο κύκλο με επανάληψη της απεικόνισης ή / και την επαναξιολόγηση των δεικτών ορού. Η ικανοποιητική απάντηση αντικατοπτρίζεται στην πτώση των τιμών των δεικτών ορού και την απεικονιστική βελτίωση. Σε περιπτώσεις που υπάρχει πτώση των δεικτών αλλά απεικονιστική πρόοδος της μεταστατικής νόσου, η έγκαιρη εκτομή της νόσου θα πρέπει να ακολουθεί την ολοκλήρωση της θεραπείας (107).

Η παραμονή σταθερού παθολογικού επιπέδου της β-hCG θα πρέπει να παρακολουθείται στενά έως την ομαλοποίηση της. Σε περιπτώσεις παραμονής αυξημένης AFP θα πρέπει να γίνεται εκτομή της υπολειπόμενης νόσου. Χημειοθεραπεία διάσωσης θα πρέπει να χορηγείται μόνο στους ασθενείς με αυξανόμενους δείκτες ορού παρά τη χορήγηση χημειοθεραπείας (108,109).

## **Υπολειπόμενη νόσος**

Οι ασθενείς με σεμίνωμα και υπολειπόμενη μάζα μετά τη θεραπεία θα πρέπει να παρακολουθούνται απεικονιστικά και εργαστηριακά, ανεξαρτήτως του μεγέθους της μάζας (110). Αν συνυπάρχει αύξηση της AFP θα πρέπει να αντιμετωπίζονται σαν μικτοί όγκοι, και οι ασθενείς να θεωρούνται υποψήφιοι για χειρουργική εκτομή. Αν η υπολειπόμενη μάζα είναι μεγαλύτερη από 3 εκατοστά, συνιστάται η διενέργεια PET-CT για την αξιολόγηση της (111). Η PET-CT θα πρέπει να πραγματοποιηθεί τουλάχιστον 2 μήνες μετά το πέρας της χημειοθεραπείας, έτσι ώστε να αποφευχθούν τα ψευδώς θετικά αποτελέσματα. Εφόσον η υπολειπόμενη μάζα μετά τη χημειοθεραπεία σεμινώματος παραμένει σταθερή στην PET-CT, συνιστάται επανάληψη της μετά από 6 εβδομάδες. Η απεικονιστική πρόοδος της νόσου αποτελεί ένδειξη για χημειοθεραπεία ή ακτινοθεραπεία διάσωσης (112). Η χειρουργική εξαίρεση της νόσου αποτελεί επιλογή στις περιπτώσεις που υπάρχει αντένδειξη για χημειοθεραπεία ή ακτινοθεραπεία (113).

Έχει περιγραφεί ότι οι υπολειπόμενοι όγκοι μετά τη χημειοθεραπεία πρώτης γραμμής σε ασθενείς με μη σεμινωματοειδείς όγκους περιέχουν ενεργά καρκινικά κύτταρα σε ποσοστό 6 – 10%, τεράτωμα σε ποσοστό 50% και ινωτικό – νεκρωτικό ιστό σε ποσοστό 40% (114). Δεν υπάρχει ένδειξη για διενέργεια PET-CT με στόχο την επανασταδιοποίηση των ασθενών αυτών. Αντίθετα, θα πρέπει να υποβάλλονται σε χειρουργική εκτομή με οπισθοπεριτοναϊκό λεμφαδενικό καθαρισμό σε περίπτωση υπολειπόμενης μάζας μεγαλύτερης από ένα εκατοστό, 6 με 8 εβδομάδες μετά τον τελευταίο κύκλο χημειοθεραπείας (115). Οι ασθενείς με υπολειπόμενη μάζα μικρότερη από ένα εκατοστό είναι υποψήφιοι είτε για χειρουργική εκτομή είτε για προσεκτική παρακολούθηση με ποσοστό υποτροπής 6 - 9% (116). Σε οπισθοπεριτοναϊκό λεμφαδενικό καθαρισμό θα πρέπει επίσης να υποβάλλονται όλοι οι ασθενείς που έχουν υποβληθεί σε χημειοθεραπεία διάσωσης ή υψηλής δόσης για μη σεμινωματοειδείς όγκους και με υπολειπόμενη μάζα ανεξαρτήτου μεγέθους, καθώς έχει βρεθεί ότι σε αυτούς τους ασθενείς υπάρχουν υπολειπόμενα καρκινικά κύτταρα σε αυξημένο ποσοστό ακόμα και όταν η υπολειπόμενη μάζα είναι μικρότερη από ένα εκατοστό (116,117).



## Υποτροπή

Το 50% των ασθενών που εμφανίζουν υποτροπή θα έχουν καλή ανταπόκριση σε θεραπεία διάσωσης βασισμένη στη πλατίνα. Το χημειοθεραπευτικό σχήμα που χορηγείται σε αυτές τις περιπτώσεις είναι 4 κύκλοι τριπλού σχήματος που αποτελείται από σισπλατίνη, ιφωσφαμίδη και έναν ακόμα παράγοντα εκ των ετοποσίδη, πακλιταξέλη ή γεμισιταμπίνη (118). Δεν υπάρχει προοπτική μελέτη που να συγκρίνει τις θεραπείες αυτές. Θα πρέπει να χορηγούνται από έμπειρους ογκολόγους λόγω της αιματολογικής τοξικότητας που μπορεί να προκαλέσουν.

Μία αναδρομική μελέτη από το International Prognostic Factors Study Group αξιολόγησε τον κίνδυνο υποτροπής σε ασθενείς που είχαν λάβει τουλάχιστον 3 κύκλους χημειοθεραπείας με πλατίνα σαν σχήμα πρώτης γραμμής (119). Αναγνωρίστηκαν επτά μεταβλητές σαν ανεξάρτητοι παράγοντες κινδύνου για υποτροπή: Ο ιστολογικός τύπος, η αρχική εντόπιση του όγκου, το διάστημα επιβίωσης χωρίς εξέλιξη της νόσου μετά τη λήψη χημειοθεραπείας, τα επίπεδα AFP, β-hCG και η παρουσία ηπατικής, οστικής ή εγκεφαλικής μετάστασης τη χρονική στιγμή της χορήγησης θεραπείας διάσωσης. Με αυτά τα κριτήρια οι ασθενείς ταξινομήθηκαν σε πέντε ομάδες ανάλογα με τον υπολογιζόμενο κίνδυνο για υποτροπή, με σημαντικές διαφορές στην επιβίωση χωρίς εξέλιξη νόσου και τη συνολική επιβίωση. Όπως συμβαίνει και μετά τη χημειοθεραπεία πρώτης γραμμής, έτσι και στην υποτροπή η πτώση των καρκινικών δεικτών μετά τη χορήγηση χημειοθεραπείας έχει προγνωστική σημασία. Η χορήγηση θεραπείας διάσωσης υψηλής δόσης συνδέθηκε με 10 – 15% βελτίωση στη συνολική επιβίωση, και αυτή τη στιγμή μελετάται από τυχαιοποιημένη ελεγχόμενη μελέτη (Tiger trial). Είναι σημαντικό οι ασθενείς με υποτροπή να συμμετέχουν σε κλινικές μελέτες σε εξειδικευμένα κέντρα.

Ως όψιμη υποτροπή ορίζεται η υποτροπή μετά από τουλάχιστον 2 έτη από την επιτυχή ολοκλήρωση της θεραπείας για μεταστατικό καρκίνο όρχεως. Η όψιμη υποτροπή αφορά περίπου το 1,4% των ασθενών με σεμίνωμα και το 3,2% των ασθενών με μη σεμινωμάτωση όγκο (120). Οι ασθενείς με όψιμη υποτροπή σεμινώματος θα πρέπει να λαμβάνουν χημειοθεραπεία και ακτινοθεραπεία (121)

Αντίθετα, οι ασθενείς με όψιμη υποτροπή NSGCT θα πρέπει να υποβάλλονται σε χειρουργική εκτομή αν είναι δυνατό, σε συνδυασμό ή μη με χημειοθεραπεία. Μερικοί από τους ασθενείς που παρουσιάζουν ταχέως αυξανόμενα επίπεδα β-hCG ίσως να επωφεληθούν αρχικά από θεραπεία διάσωσης και επανεκτίμηση για χειρουργική εκτομή της υπολειπόμενης νόσου (98). Παρόλα αυτά το χειρουργείο παραμένει η κύρια θεραπεία για τους ασθενείς αυτούς ανεξαρτήτως καρκινικών δεικτών, έτσι ώστε να αφαιρεθούν όλες οι πιθανές εστίες μετεμφυβικού τερατώματος.

Σε όλες τις περιπτώσεις υποτροπής από καρκίνο όρχεως θα πρέπει να πραγματοποιείται ιστολογική επανεκτίμηση της νόσου, καθώς ο ιστολογικός τύπος της υποτροπής είναι πιο σημαντικός για τη συνολική επιβίωση από τον τύπο της αρχικής νόσου. Σε περίπτωση που δεν είναι δυνατή η πλήρης εκτομή της νόσου, επιλογή αποτελεί η βιοψία της βλάβης. Αυτή θα πρέπει να ελέγχεται από έμπειρο παθολογοανατόμο και οι όλοι οι ασθενείς με όψιμη υποτροπή θα πρέπει να λαμβάνουν θεραπεία σε έμπειρα κέντρα.

## **ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ**

# **ΟΠΙΣΘΟΠΕΡΙΤΟΝΑΪΚΟΣ ΛΕΜΦΑΔΕΝΙΚΟΣ ΚΑΘΑΡΙΣΜΟΣ**

## 2. ΟΠΙΣΘΟΠΕΡΙΤΟΝΑΪΚΟΣ ΛΕΜΦΑΔΕΝΙΚΟΣ ΚΑΘΑΡΙΣΜΟΣ

### 2.1 ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Ο πρώτος καταγεγραμμένος οπισθοπεριτοναϊκός λεμφαδενικός καθαρισμός (Retroperitoneal Lymph Node Dissection, RPLND) πραγματοποιήθηκε από τον Ελβετό χειρουργό Τέοντορ Κόχερ το 1883. Το πρωτοποριακό αυτό επίτευγμα ακολούθησαν πολλαπλές τροποποιήσεις και βελτιστοποιήσεις όσον αφορά τη χειρουργική τεχνική και την περιεγχειρητική φροντίδα (122). Σήμερα αποτελεί μια ασφαλή και αποτελεσματική χειρουργική επέμβαση σε έμπειρα χέρια (123).

Ο οπισθοπεριτοναϊκός λεμφαδενικός καθαρισμός αποτελεί ένα πολύτιμο εργαλείο για τη θεραπεία του καρκίνου όρχεως, ιδιαίτερα όσον αφορά τους μη σεμινωμάτωδεις όγκους. Το όφελος που προσφέρει είναι διπλό, καθώς επιτυγχάνει τόσο την ακριβή παθολογοανατομική σταδιοποίηση με την ανίχνευση λεμφαδενικών μικρομεταστάσεων, όσο και την εκτομή της νόσου. Έχει βρεθεί ότι η αξονική και η μαγνητική τομογραφία υποσταδιοποιεί το 20 – 25% των ασθενών με NSGCT κλινικού σταδίου I (124). Επίσης η διενέργεια οπισθοπεριτοναϊκού λεμφαδενικού καθαρισμού χωρίς τη χορήγηση χημειοθεραπείας σε ασθενείς σταδίου ΙΑ προσφέρει ίαση σε ποσοστό 90%, ενώ σε ασθενείς σταδίου ΙΒ και χορήγηση 2 κύκλων επικουρικής χημειοθεραπείας το ποσοστό φτάνει το 98% (125,126).

Λόγω του αυξημένου κινδύνου που έχουν οι NSGCTs για λεμφαδενικές μεταστάσεις και της μειωμένης ευαισθησίας τους στην ακτινοθεραπεία, οι άνδρες αυτοί είναι περισσότερο πιθανό να χρειαστεί να υποβληθούν σε οπισθοπεριτοναϊκό λεμφαδενικό καθαρισμό στα πλαίσια της θεραπείας τους. Οι ασθενείς αυτοί έχουν εξαιρετική πρόγνωση και θα πρέπει επίσης να δίνεται έμφαση στη διατήρηση της γονιμότητας και της σεξουαλικής λειτουργίας. Ο ανεπαρκής οπισθοπεριτοναϊκός λεμφαδενικός καθαρισμός οδηγεί σε μείωση της 5ετούς επιβίωσης από 99 σε 86% (127). Για αυτό το λόγο θα πρέπει να εφαρμόζεται από έμπειρους χειρουργούς που πραγματοποιούν επαρκή αριθμό των συγκεκριμένων επεμβάσεων κάθε χρόνο.

## 2.2 ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ

Όπως έχει ήδη αναφερθεί, ο ρόλος του οπισθοπεριτοναϊκού λεμφαδενικού καθαρισμού έχει ελαττωθεί τα τελευταία έτη για τους ασθενείς με NSGCT σταδίου I, λόγω της εξαιρετικής αποτελεσματικότητας της χημειοθεραπείας. Παρόλα αυτά θα πρέπει να προσφέρεται σε ασθενείς αυτού του σταδίου που δεν επιθυμούν να υποβληθούν σε χημειοθεραπεία. Επιπρόσθετα ασθενείς με ιστολογικό τύπο μετεφηβικού τερατώματος και σωματικό κακοήθες στοιχείο έχουν ένδειξη για RPLND. Ο RPLND παραμένει η θεραπεία εκλογής για ασθενείς με NSGCT σταδίου ΙΙΑ χωρίς αυξημένους δείκτες ορού.

Ιδιαίτερα σημαντικός είναι και ο ρόλος του στην εκτομή της υπολειπόμενης νόσου έπειτα από τη χημειοθεραπεία. Ασθενείς με υπολειπόμενη νόσο μεταστατικού σεμινώματος μετά την αρχική χημειοθεραπεία, που δεν μπορούν να υποβληθούν σε ακτινοθεραπεία ή χημειοθεραπεία διάσωσης, μπορούν να υποβληθούν σε λεμφαδενικό καθαρισμό. Σε RPLND πρέπει να υποβάλλονται και οι ασθενείς με αρχική διάγνωση σεμινώματος και υπολειπόμενη μάζα που εμφάνισαν στην πορεία αύξηση των επιπέδων AFP.

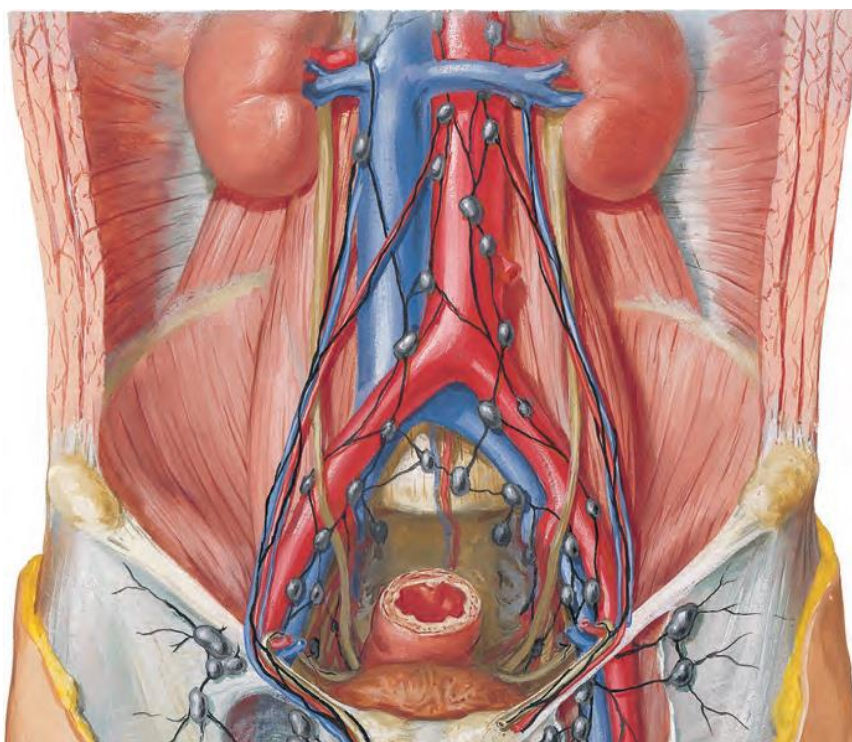
Επιπλέον, όλοι οι ασθενείς με μη σεμινωμάτωδεις όγκους και υπολειπόμενη νόσο άνω του ενός εκατοστού μετά την αρχική χημειοθεραπεία, έχουν ένδειξη για οπισθοπεριτοναϊκό λεμφαδενικό καθαρισμό. Σε οπισθοπεριτοναϊκό λεμφαδενικό καθαρισμό θα πρέπει επίσης να υποβάλλονται όλοι οι ασθενείς που έχουν υποβληθεί σε χημειοθεραπεία διάσωσης ή υψηλής δόσης για μη σεμινωμάτωδεις όγκους και εμφανίζουν υπολειπόμενη μάζα ανεξαρτήτου μεγέθους. Τέλος, σε χειρουργική εξαίρεση της νόσου θα πρέπει να υποβάλλονται ασθενείς με NSGCT που παρουσιάζουν καθυστερημένη υποτροπή, τουλάχιστον δύο έτη μετά την αρχική θεραπεία.

## 2.3 ANATOMIA

### Ανατομία λεμφικού συστήματος

Το μοντέλο επέκτασης του καρκίνου όρχεως στους οπισθοπεριτοναϊκούς λεμφαδένες έχει περιγραφεί ήδη από το 1982 σε μία μελέτη που συμπεριέλαβε 100 άνδρες με NSGCTs σταδίου II (128). Τα ευρήματα της ήταν τα εξής:

Όγκοι στον δεξί όρχι είχαν μετάσταση στους λεμφαδένες μεταξύ κάτω κοίλης φλέβας και αορτής στο 93% των ασθενών, ενώ όγκοι στον αριστερό όρχι είχαν μετάσταση στους προαορτικούς και παρααορτικούς λεμφαδένες σε ποσοστό 88 και 86% αντίστοιχα. Οι ασθενείς με νόσο σταδίου ΠΑ είχαν επέκταση στους σύστοιχους κοινούς λαγόνιους λεμφαδένες σε ποσοστό 14%. Η επέκταση σε λεμφαδένες άνωθεν της νεφρικής φλέβας ήταν σπάνια. Οι ασθενείς με πρώιμο στάδιο σπάνια είχαν μετάσταση στους λεμφαδένες της αντίθετης πλευράς. Παρόλα αυτά η συγκεκριμένη επέκταση της νόσου ήταν συχνότερη σε ασθενείς με όγκους στο δεξί όρχι, πιθανώς λόγω της λεμφικής απορροής από τη δεξιά προς την αριστερή πλευρά. Μετάσταση στους βουβωνικούς λεμφαδένες μπορεί να προκληθεί από την παλίνδρομη επέκταση της εκτεταμένης οπισθοπεριτοναϊκής λεμφαδενικής νόσου, την τοπική διήθηση, ή τη μη ριζική ορχεκτομή. Οι διήθηση πυελικών λεμφαδένων μπορεί να είναι ενδεικτική της προχωρημένης τοπικά νόσου. Το χοριοκαρκίνωμα, που αποτελεί τον πλέον επιθετικό ιστολογικό τύπο, δεν ακολουθεί αυστηρά αυτό το μοτίβο λεμφαδενικής επέκτασης και τείνει να μεθίσταται αιματογενώς.



**Εικόνα 2.** Οπισθοπεριτοναϊκοί λεμφαδένες. Πηγή: *Atlas of Human Anatomy*, 6<sup>th</sup> Edition, F. Netter

Με βάση τα παραπάνω ευρήματα, είναι φανερό ότι πριν τον οπισθοπεριτοναϊκό λεμφαδενικό καθαρισμό θα πρέπει να γίνεται έλεγχος των οπισθοπεριτοναϊκών, των πυελικών και των βουβωνικών λεμφαδένων. Τα λεμφαγγεία του σπερματικού τόνου καταλήγουν στους οπισθοπεριτοναϊκούς λεμφαδένες. Πιο συγκεκριμένα, τα λεμφαγγεία του δεξιού όρχεως παροχετεύουν σε λεμφαδένες ανάμεσα στην αορτή και την κάτω κοίλη φλέβα, στο επίπεδο του Ο2 σπονδύλου. Η λεμφική παροχέτευση του αριστερού όρχι πραγματοποιείται σε προαορτικούς και παραορτικούς λεμφαδένες που εντοπίζονται κάτωθεν της αριστερής νεφρικής φλέβας, επί τα εκτός της αορτής, επί τα εντός του σύστοιχου ουρητήρα και άνωθεν της έκφυσης της κάτω μεσεντερίου αρτηρίας. Αντίθετα η λεμφική παροχέτευση της επιδιδυμίδας γίνεται σε έξω λαγόνιους και πυελικούς λεμφαδένες.

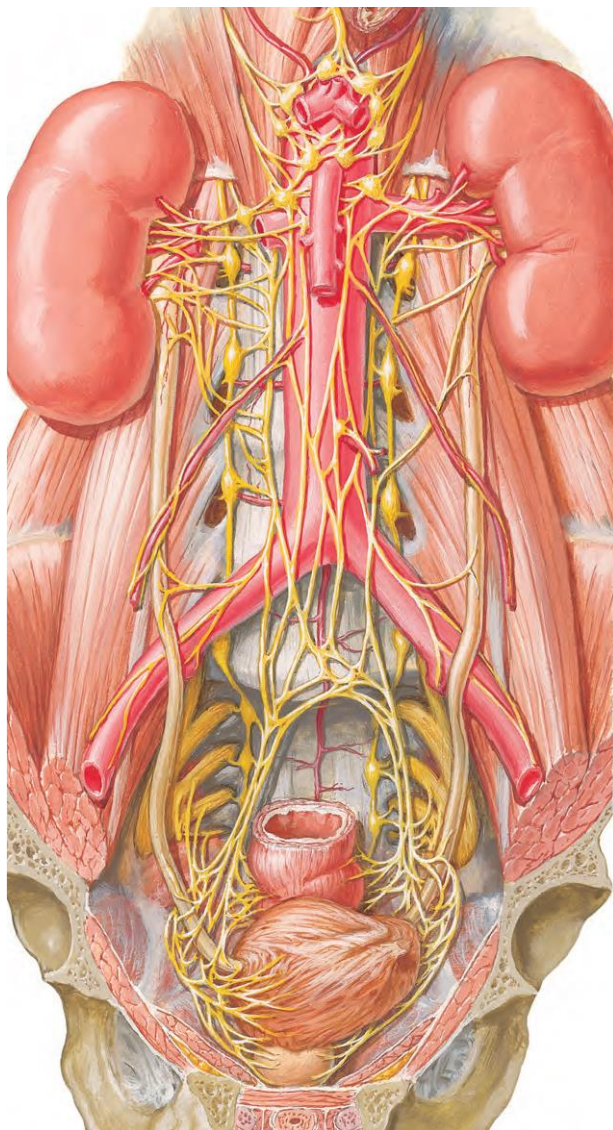
### **Μηχανισμός εκσπερμάτισης και νευροανατομία**

Η κατανόηση του μηχανισμού της σεξουαλικής και στυτικής λειτουργίας είναι απαραίτητη, καθώς ο οπισθοπεριτοναϊκός λεμφαδενικός καθαρισμός ενέχει το ρίσκο της σεξουαλικής δυσλειτουργίας και της υπογονιμότητας. Ο μηχανισμός της εκσπερμάτισης περιλαμβάνει τρεις επιμέρους φάσεις: α) της προώθησης, β) της σύγκλεισης του κυστικού αυχένα και γ) της εκσπερμάτισης.

Προώθηση ονομάζεται η μεταφορά του σπερματικού υγρού στο οπίσθιο τμήμα της ουρήθρας αμέσως πριν την εκσπερμάτιση. Στη φάση αυτή, στην οποία μεσολαβούν συμπαθητικά νεύρα από τις νωτιαίες ρίζες Θ12 έως Ο3, ο προστάτης, οι σπερματοδόχες κύστεις, και τα ανώτερα τμήματα του σπερματικού πόρου υφίστανται συσπάσεις. Για την εκσπερμάτιση απαιτείται η σύγκλειση του κυστικού αυχένα (συμπαθητικό αντανακλαστικό), η χαλάρωση του έξω ουρηθρικού σφιγκτήρα (παρασυμπαθητικό αντανακλαστικό) και η σύσπαση του βολβοσηραγγώδους μυός που δέχεται σωματική νεύρωση από κλάδους του περινεϊκού νεύρου. Επομένως στην εκσπερμάτιση συμμετέχουν τόσο το αυτόνομο όσο και το σωματικό νευρικό σύστημα, με νευρικές ίνες από τις οσφυϊκές νωτιαίες ρίζες και το ιερό πλέγμα.

Τα συμπαθητικά νεύρα που είναι υπεύθυνα για την φάση προώθησης και τη σύγκλειση του κυστικού αυχένα πορεύονται από το νωτιαίο μυελό διά των πρόσθιων ριζών των νωτιαίων νεύρων Θ12 έως Ο3. Στη συνέχεια εισέρχονται στα παρασπονδυλικά συμπαθητικά γάγγλια, που εντοπίζονται πίσω από την έσω επιφάνεια της κάτω κοίλης φλέβας στα δεξιά, πίσω από την αορτή στα αριστερά, και στην αύλακα που σχηματίζεται ανάμεσα στα σπονδυλικά σώματα και τον ψοΐτη μυ. Τα νεύρα συνεχίζουν την οπισθοπεριτοναϊκή τους πορεία συγκλίνοντας προς τη μέση γραμμή, ενώ νευρικές ίνες από τα δεξιά συμπαθητικά γάγγλια πορεύονται προσθιοπλάγια από το έσω χείλος της κάτω κοίλης φλέβας και προσθίως της αορτής και συνενώνονται με ίνες από τα αριστερά γάγγλια. Λίγο χαμηλότερα σχηματίζουν το άνω υπογάστριο πλέγμα το οποίο εντοπίζεται προσθίως του σώματος του Ο5 σπονδύλου και του διχασμού της κοιλιακής αορτής και πίσω από την αριστερή κοινή λαγόνια φλέβα. Από το άνω υπογάστριο πλέγμα το αριστερό και το δεξί υπογάστριο νεύρο οδεύουν προς το κάτω υπογάστριο πλέγμα το οποίο εκτείνεται οπισθοπλάγια των σπερματοδόχων κύστεων και της

ουροδόχου κύστης, χωρίζεται από το ορθό από λεπτό ινολιπώδη ιστό και δίνει επιπλέον ελάχιστους κλάδους στην προσθιοπλάγια επιφάνεια αυτού (Εικόνα 3).

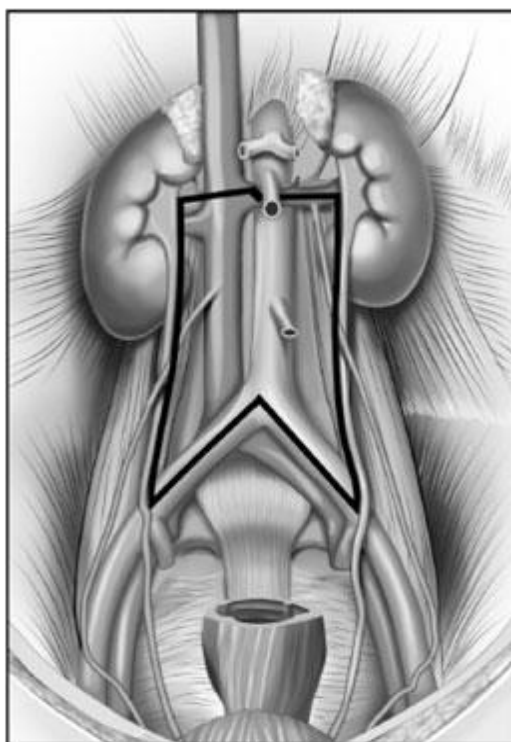


**Εικόνα 3.** Άνω και κάτω υπογάστριο πλέγμα. Πηγή: *Atlas of Human Anatomy, 6<sup>th</sup> Edition, F. Netter*

Είναι φανερό ότι ο οπισθοπεριτοναϊκός λεμφαδενικός καθαρισμός θα πρέπει να ακολουθεί την αναγνώριση των νευρικών ιών προκειμένου να αποφευχθεί η κάκωση τους. Μόνο έπειτα από εξαιρετικά προσεκτική παρασκευή είναι δυνατή η ασφαλής αναγνώριση των συμπαθητικών νευρικών αλύσεων και του υπογάστριου πλέγματος. Με αυτό τον τρόπο μπορεί να διατηρηθεί η ορθόδρομη εκσπερμάτιση στο 95% των ασθενών που υποβάλλονται σε λεμφαδενικό καθαρισμό σαν πρώτη θεραπεία και στο 79% των ασθενών που έχουν ήδη υποβληθεί σε χημειοθεραπεία (129,130).

## 2.4 ΟΡΙΑ ΕΚΤΟΜΗΣ

Ο πλήρης αμφοτερόπλευρος λεμφαδενικός καθαρισμός επεκτεινόταν παραδοσιακά άνωθεν του επιπέδου των νεφρικών αρτηριών. Όμως η εκτεταμένη αυτή εκτομή έχει συνδεθεί με αυξημένη συχνότητα χυλοπεριτοναίου και επιπλοκών από το πάγκρεας και τους νεφρούς, με ελάχιστο ογκολογικό όφελος (131). Λόγω των ευρημάτων αυτών, αλλά και της βελτίωσης στην απεικόνιση και την προεγχειρητική σταδιοποίηση, ο οπισθοπεριτοναϊκός λεμφαδενικός καθαρισμός δεν επεκτείνεται άνωθεν του επιπέδου των νεφρικών αγγείων, εκτός και αν υπάρχει διαγνωσμένη υπολειπόμενη νόσος μετά τη χημειοθεραπεία. Πλέον ο κλασσικός αμφοτερόπλευρος οπισθοπεριτοναϊκός λεμφαδενικός καθαρισμός έχει ως άνω όριο τα νεφρικά αγγεία, πλάγια τους ουρητήρες, κάτω το διχασμό των κοινών λαγονίων αρτηριών και οπισθίως την οσφυϊκή περιτονία και την περιτονία του ψοΐτη (Εικόνα 4). Στους λεμφαδένες που αφαιρούνται περιλαμβάνονται οι παραορτικοί, οι προαορτικοί, οι λεμφαδένες παρά την κάτω κοίλη φλέβα, αυτοί που εντοπίζονται ανάμεσα στην κάτω κοίλη και την αορτή, και οι σύστοιχοι με τη νόσο λεμφαδένες της γοναδικής φλέβας, έως το επίπεδο του εν τω βάθει βουβωνικού στομίου (132).



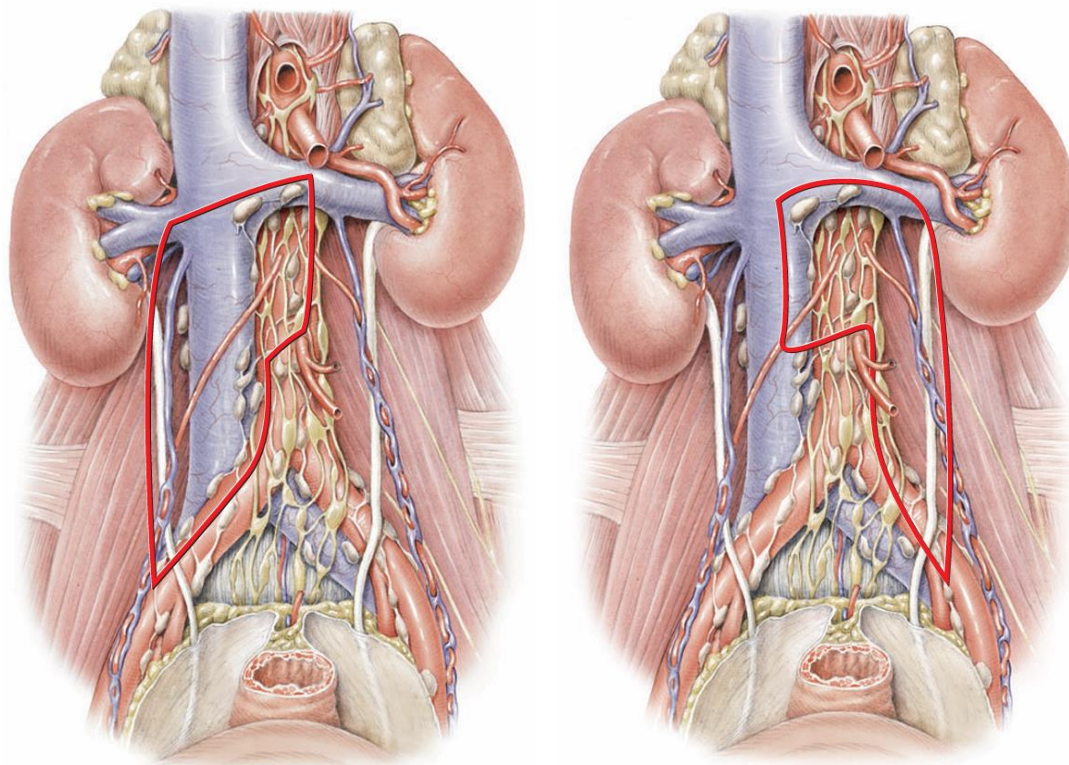
**Εικόνα 4.** Όρια αμφοτερόπλευρου οπισθοπεριτοναϊκού λεμφαδενικού καθαρισμού.  
*Πηγή: The evolution, controversies, and potential pitfalls of retroperitoneal lymph node dissection templates, Katz et al, World J Urol (2009) 27:477–483*

Η κατανόηση της νευροανατομίας της εκσπερμάτισης, οι ανατομικές μελέτες λεμφαδενικής μεταστατικής διασποράς της νόσου και η χειρουργική χαρτογράφηση



οδήγησαν στην ανάπτυξη νέων ορίων εκτομής με στόχο τη διατήρηση των νεύρων και τη μείωση της νοσηρότητας. Βασική αρχή της προσέγγισης αυτής είναι η εκτομή των λεμφαδένων που βρίσκονται στην ίδια πλευρά με τον όρχι που πάσχει. Η συγκεκριμένη μέθοδος έχει το πλεονέκτημα της διατήρησης των ετερόπλευρων απαγωγών νευρικών ινών και τη μείωση της νοσηρότητας και του ποσοστού παλίνδρομης εκσπερμάτισης μετά το χειρουργείο, αλλά ενέχει τον κίνδυνο της ανεπαρκούς εκτομής και της πιθανής υποτροπής.

Για όγκους στο δεξί όρχι, τα τροποποιημένα όρια εκτομής συνιστούν ο δεξιός ουρητήρας πλάγια, τα νεφρικά αγγεία άνω, η πρόσθια επιφάνεια της αορτής άνωθεν της κάτω μεσεντερίου αρτηρίας κεντρικά και ο διχασμός της δεξιάς λαγονίου αρτηρίας κάτω. Με αυτό τον τρόπο αφαιρούνται οι λεμφαδένες παρά την κάτω κοίλη φλέβα, οι λεμφαδένες μεταξύ της αορτής και της κάτω κοίλης φλέβας καθώς και οι προαορτικοί μέχρι το επίπεδο της κάτω μεσεντερίου αρτηρίας και οι λεμφαδένες της δεξιάς γοναδικής φλέβας. Για όγκους στον αριστερό όρχι τα αντίστοιχα όρια είναι ο αριστερός ουρητήρας πλάγια, τα νεφρικά αγγεία άνω, το έσω χείλος της κάτω κοίλης φλέβας άνωθεν του επιπέδου της κάτω μεσεντερίου αρτηρίας κεντρικά και ο διχασμός της αριστερής λαγονίου αρτηρίας κάτω. Στους λεμφαδένες που αφαιρούνται περιλαμβάνονται οι παραορτικοί, οι προαορτικοί και οι λεμφαδένες μεταξύ κάτω κοίλης φλέβας και αορτής άνωθεν της κάτω μεσεντερίου αρτηρίας και οι λεμφαδένες της αριστερής γοναδικής φλέβας (132). Τα τροποποιημένα όρια φαίνονται παρακάτω στην Εικόνα 5.



**Εικόνα 5.** Τροποποιημένα όρια εκτομής. Πηγή: *Modified retroperitoneal lymphadenectomy, Richard Foster, BJU Int 2004 Oct;94(6):941-55*

Η επιπρόσθετη διαφύλαξη των απαγωγών νευρικών ινών στην πλευρά όπου γίνεται ο λεμφαδενικός καθαρισμός θεωρητικά εξασφαλίζει την ορθόδρομη εκσπερμάτιση. Αυτή η τεχνική (nerve-sparing technique) χρησιμοποιείται συχνά μαζί με τα τροποποιημένα όρια εκτομής για μειωμένη νοσηρότητα, αλλά μπορεί να χρησιμοποιηθεί και στον αμφοτερόπλευρο λεμφαδενικό καθαρισμό. Επομένως ο τροποποιημένος οπισθοπεριτοναϊκός λεμφαδενικός καθαρισμός με διαφύλαξη νεύρων (modified nerve-sparing RPLND) ουσιαστικά περιλαμβάνει δύο ξεχωριστές επεμβάσεις: Την προσεκτική παρασκευή και διαφύλαξη των ομόπλευρων νεύρων και τον λεμφαδενικό καθαρισμό με τα κατάλληλα όρια εκτομής.

Σε μερικούς ασθενείς, ιδιαίτερα σε όσους υποβάλλονται σε RPLND μετά από χημειοθεραπεία (post chemotherapy RPLND, PC-RPLND), θα χρειαστούν επιπλέον εκτομές οργάνων που διηθούνται από τη νόσο, όπως είναι ο νεφρός, ο ψοίτης μυς και τμήμα μείζονων αγγείων. Περίπου το 20% των ασθενών με ενδιάμεση ή πτωχή πρόγνωση και υπολειπόμενη νόσο μεγέθους μεγαλύτερου από 5 εκατοστά θα χρειαστεί κάποια αγγειακή παρέμβαση και αποκατάσταση (133). Από άλλη μελέτη έχει περιγραφεί ότι στο 51% των ασθενών που υποβλήθηκαν σε PC-RPLND χρειάστηκε κάποια επιπλέον παρέμβαση στο χειρουργείο (134). Από αυτές τις παρεμβάσεις το 36% αποτελούσε η τμηματική εκτομή και σύνθετη αποκατάσταση της κάτω κοίλης φλέβας ή της αορτής, και το 11% η νεφρεκτομή. Η εκτομή παθολογικών λεμφαδένων εκτός των καθορισμένων ορίων εκτομής, η εντερεκτομή, η εκτομή μεσεντερίου και η ηπατεκτομή απαιτήθηκαν επίσης σε μερικούς ασθενείς προκειμένου να γίνει ριζική εκτομή της νόσου.

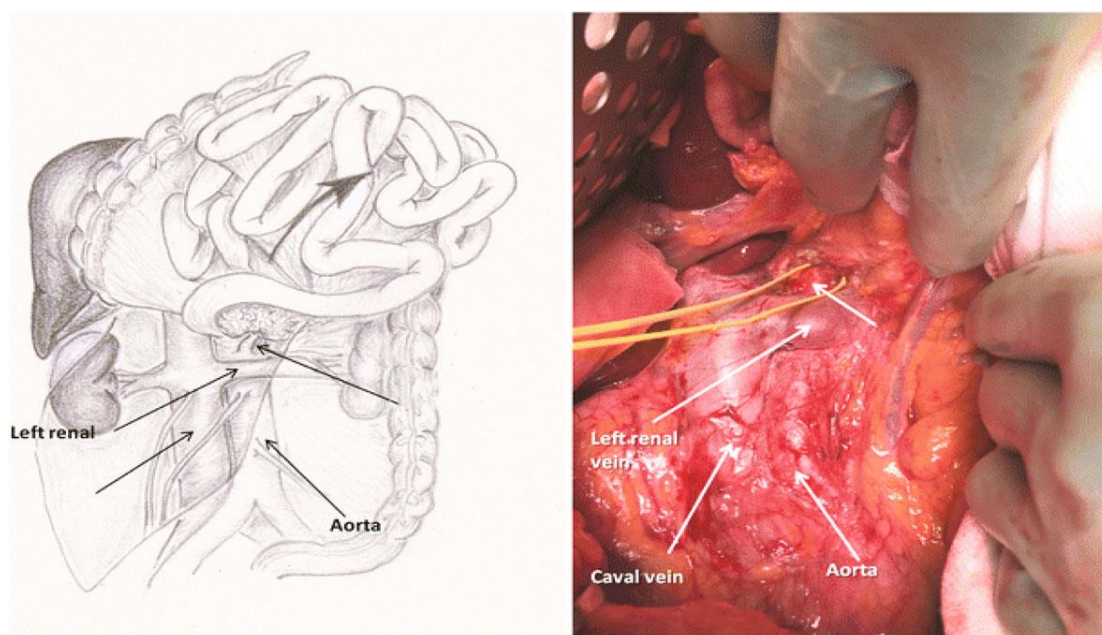
Σύμφωνα με το NCCN (National Comprehensive Cancer Network) των ΗΠΑ, τα τροποποιημένα όρια εκτομής και οι τεχνικές διατήρησης των νεύρων θα πρέπει να χρησιμοποιούνται σε ασθενείς που υποβάλλονται σε πρωτογενή RPLND για μη σεμινωματώδεις όγκους σταδίου I. Επίσης μπορούν να χρησιμοποιηθούν σε ορισμένους ασθενείς σταδίου ΙΙΑ/Β εφόσον η νόσος εντοπίζεται μέσα στα καθορισμένα όρια εκτομής. Σε ασθενείς όμως που υποβάλλονται σε RPLND μετά από χημειοθεραπεία, η πλήρης εκτομή της νόσου είναι απαραίτητη και δεν πρέπει να υποβαθμίζεται σε μία προσπάθεια διατήρησης της ορθόδρομης εκσπερμάτισης. Ο αμφοτερόπλευρος οπισθοπεριτοναϊκός λεμφαδενικός καθαρισμός εφαρμόζεται στους ασθενείς αυτούς, ενώ ενδέχεται να χρειαστούν και περαιτέρω εκτομές, όπως αναφέρθηκε προηγουμένως. Παρόμοια σύσταση κάνει και η Ευρωπαϊκή Ουρολογική Εταιρεία (European Association of Urology, EAU). Σύμφωνα με τις οδηγίες της τελευταίας, επιλεγμένοι ασθενείς με υπολειπόμενο όγκο μικρότερο από 5 εκατοστά και απεικονιστικά ευρήματα πριν και μετά τη χημειοθεραπεία μόνο στην ίδια πλευρά με τον πάσχοντα όρχι μπορούν να υποβληθούν σε μονόπλευρο τροποποιημένο λεμφαδενικό καθαρισμό.

## 2.5 ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΗ ΤΕΧΝΙΚΗ

Στην παρούσα ενότητα περιγράφεται η τυπική χειρουργική τεχνική του ανοικτού αμφοτερόπλευρου οπισθοπεριτοναϊκού λεμφαδενικού καθαρισμού με έμφαση στη διαφύλαξη νεύρων.

Ο ασθενής είναι σε ύπτια θέση και η προτιμώμενη τομή είναι η μέση υπερυπομφάλιος, από την ξιφοειδή απόφυση έως την ηβική σύμφυση. Μετά την είσοδο στην περιτοναϊκή κοιλότητα γίνεται απολίνωση και διατομή του στρογγύλου συνδέσμου του ήπατος. Με αυτό τον τρόπο καθίσταται δυνατή η ανάσπαση του ήπατος με άγκιστρο χωρίς τάση. Ακολουθεί η κινητοποίηση του εγκαρσίου κόλου και του μείζονος επιπλόου κεφαλικά και ο προσεκτικός έλεγχος της κοιλίας για παρουσία δευτεροπαθών εντοπίσεων.

Η ανάσπαση του λεπτού εντέρου προς τα άνω και δεξιά αποκαλύπτει τη ρίζα του μεσεντερίου. Το οπίσθιο περιτόναιο διατέμνεται προσεκτικά με διαθερμία από το σύνδεσμο του Treitz έως το τυφλό. Διατομή επίσης του δεξιού πλάγιου περιτοναίου κατά μήκος της γραμμής του Toldt και κινητοποίηση του δεξιού κόλου. Ακολουθεί κινητοποίηση του λεπτού εντέρου και του δεξιού κόλου κεφαλικά και αναγνώριση της δεξιάς γοναδικής φλέβας. Κατόπιν διενεργείται χειρισμός Kocher και κινητοποιείται προσεκτικά η τρίτη και η τέταρτη μοίρα του δωδεκαδακτύλου και η κεφαλή του παγκρέατος με έμφαση στη σχολαστική απολίνωση και διατομή των λεμφαγγείων όπισθεν των δομών αυτών. Το τελικό αποτέλεσμα αποτελεί το χειρισμό 'super extended Kocher maneuver' ή 'Cattell-Braasch maneuver' (Εικόνα 6). Με αυτό τον τρόπο αποκαλύπτεται η αριστερή νεφρική φλέβα, η οποία αποτελεί το άνω όριο εκτομής στην αριστερή πλευρά. Πλέον είναι δυνατή η έκθεση του οπισθοπεριτοναϊκού χώρου έπειτα από την ανάσπαση του λεπτού εντέρου και του δεξιού κόλου.



**Εικόνα 6.** Χειρισμός Cattell-Braasch. Πηγή: *Open and Minimal Approaches to Pancreatic Adenocarcinoma, Bhogal et al, Gastr Research and Practice 2020*

Είσοδος στο ανάγγειο πλάνο μεταξύ της κάτω μεσεντερίου φλέβας και της αριστερής γοναδικής φλέβας και επέκταση προς τα κάτω. Διατομή του αριστερού πλάγιου περιτοναίου κατά μήκος της γραμμής του Tolddt, είσοδος στο πλάνο μεταξύ του μεσόκολου και της περιτονίας του Gerota και κινητοποίηση του αριστερού κόλου. Επιτυγχάνεται έτσι η καλύτερη έκθεση του παραορτικού οπισθοπεριτοναϊκού χώρου. Αναγνώριση των ουρητήρων αμφοτερόπλευρα πλησίον στο διχασμό των λαγονίων, παρασκευή και κινητοποίηση τους. Οι ουρητήρες αποτελούν τα πλάγια όρια της εκτομής.

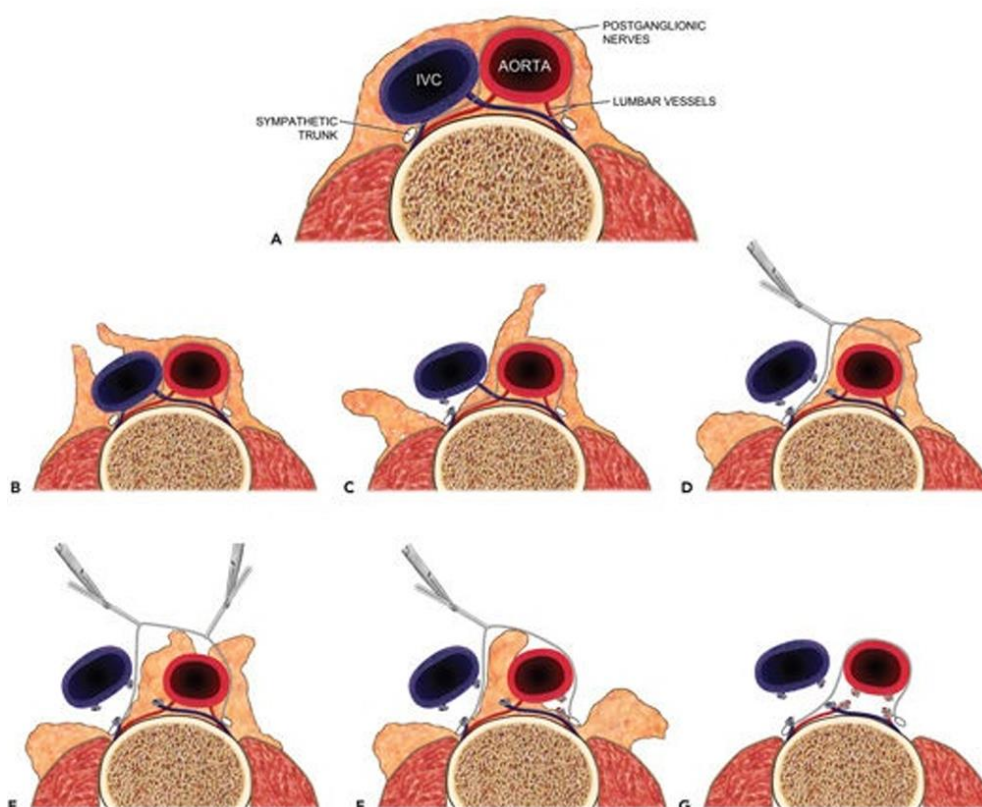
Μετά τις κινητοποιήσεις που περιγράφηκαν ακολουθεί ο λεμφαδενικός καθαρισμός. Η πλήρης έκθεση του οπισθοπεριτοναϊκού χώρου είναι καθοριστικής σημασίας για την ασφάλεια και την ογκολογική επάρκεια του χειρουργείου. Η τεχνική 'split and roll' χρησιμοποιείται πλησίον των μεγάλων αγγείων προκειμένου να αναγνωριστούν και να απολινωθούν με ασφάλεια οι αγγειακοί κλάδοι, όπως φαίνεται στην Εικόνα 7 (135). Το ιδανικό πλάνο είναι ο χαλαρός συνδετικός ιστός που περιβάλλει τα μείζονα αγγεία, μειώνοντας έτσι τον κίνδυνο θετικών ορίων εκτομής και αιμορραγίας.

Η εκτομή ξεκινά στην αριστερή νεφρική φλέβα, όπου παρασκευάζεται ο λεμφικός ιστός στο κάτω όριο του αγγείου και αποκαλύπτεται η πρόσθια επιφάνεια της αορτής. Απολίνωση της αριστερής γοναδικής φλέβας στην εκβολή της στην αριστερή νεφρική, αν ο όγκος εντοπίζεται αριστερά. Η παρασκευή συνεχίζεται ουραία όπου αναγνωρίζεται η έκφυση της κάτω μεσεντερίου αρτηρίας. Ενδέχεται να χρειαστεί απολίνωση και διατομή της τελευταίας προκειμένου να επιτευχθεί καλύτερη έκθεση. Απαραίτητη είναι η προσεκτική απολίνωση των μεγαλύτερων λεμφαγγείων έτσι ώστε να αποφευχθεί η μετεγχειρητική λεμφόρροια και το χυλοπεριτόναιο. Η πρόσβαση στο λεμφικό ιστό μεταξύ αορτής και κάτω κοίλης φλέβας επιτυγχάνεται με κύλιση του παρασκευάσματος προς τα δεξιά και αναγνώριση και απολίνωση των δεξιών οσφυϊκών αρτηριών. Ομοίως, έπειτα από κύλιση του ιστού προς τα αριστερά αναγνωρίζονται και απολινώνονται οι αριστερές οσφυϊκές αρτηρίες. Η σύστοιχη με τον όγκο γοναδική αρτηρία αναγνωρίζεται, απολινώνεται και διατέμνεται κεντρικά.

Η ίδια τεχνική χρησιμοποιείται για να παρασκευασθούν οι λεμφαδένες παρά την κάτω κοίλη φλέβα (ΚΚΦ) και έμπροσθεν αυτής, ξεκινώντας από τη δεξιά νεφρική πύλη. Σημαντική είναι η αναγνώριση και η απολίνωση της δεξιάς γοναδικής φλέβας στην εκβολή της για σύστοιχους όγκους, καθώς και των οσφυϊκών φλεβών, αποφεύγοντας έτσι την αιμορραγία και τηρώντας τις ογκολογικές αρχές της επέμβασης. Η επαρκής κινητοποίηση της ΚΚΦ καθιστά δυνατή την εκτομή του λεμφικού ιστού περίξ και όπισθεν αυτής έως την περιτονία του ψοίτη.

Όπως έχει ήδη αναφερθεί, η αναγνώριση και διατήρηση των συμπαθητικών νευρικών ινών είναι απαραίτητη για τη διατήρηση της ορθόδρομης εκσπερμάτισης. Νευρικές ίνες από τα δεξιά συμπαθητικά γάγγλια ανέρχονται από το έσω χείλος της ΚΚΦ και πορεύονται προσθιοπλάγια και προσθίως της αορτής, για να ενωθούν τελικά με ίνες από τα αριστερά συμπαθητικά γάγγλια. Οι νευρικές αυτές ίνες αναγνωρίζονται στο χώρο μεταξύ της ΚΚΦ και της αορτής και πλάγια της τελευταίας, παρασκευάζονται οξέως και προφυλάσσονται κατά τη διάρκεια του λεμφαδενικού καθαρισμού σχηματίζοντας ένα τόξο με απαλή έλξη εκτός του χειρουργικού πεδίου όπως φαίνεται στην Εικόνα 7. Η μέθοδος αυτή εφαρμόζεται από το επίπεδο του κάτω χείλους της

αριστερής νεφρικής φλέβας έως την αριστερή κοινή λαγόνια αρτηρία. Απαραίτητη είναι επίσης η διαφύλαξη του άνω υπογάστριου πλέγματος που σχηματίζεται μπροστά από τον Ο5. Η τεχνική δυσκολία για τη διαφύλαξη των νεύρων αυξάνεται σημαντικά μετά από χημειοθεραπεία λόγω της επακόλουθης δεσμοπλαστικής αντίδρασης. Δε θα πρέπει να υποβαθμίζεται η ογκολογική επάρκεια της εκτομής σε μία προσπάθεια για τη διαφύλαξη των νεύρων (135).



**Εικόνα 7.** Split and roll τεχνική και τεχνική διαφύλαξης συμπαθητικών νευρικών ινών.  
 Πηγή: Glenn's Urologic Surgery, 8<sup>th</sup> Edition

Το κάτω όριο του λεμφαδενικού καθαρισμού καθορίζεται από το διχασμό των κοινών λαγόνιων αρτηριών. Τα σύστοιχα με τον όγκο γοναδικά αγγεία παρασκευάζονται μέχρι το επίπεδο του έσω βουβωνικού στομίου μαζί με το λεμφικό ιστό που τα περιβάλλει, απολινώνονται και διατέμνονται. Ακολουθεί παρασκευή και εκτομή του σύστοιχου υπολειπόμενου σπερματικού τόνου μαζί με τον σπερματικό πόρο, ο οποίος απολινώνεται περιφερικότερα.

Μετά την ολοκλήρωση του λεμφαδενικού καθαρισμού ακολουθεί επιμελής αιμόσταση και έλεγχος για λεμφόρροια, η οποία θα πρέπει να ελεγχθεί. Μετά την επαναφορά των σπλάχνων στην ανατομική τους θέση γίνεται συρραφή του οπίσθιου περιτοναίου. Η τοποθέτηση παροχέτευσης είναι προαιρετική. Το χειρουργικό τραύμα συγκλείεται, ο ασθενής ανανήπτει και μεταφέρεται στο θάλαμο νοσηλείας όπου συνήθως παραμένει περίπου για 5 με 7 ημέρες.

## 2.6 ΛΑΠΑΡΟΣΚΟΠΙΚΗ ΚΑΙ ΡΟΜΠΟΤΙΚΗ ΠΡΟΣΕΓΓΙΣΗ

Ο λαπαροσκοπικός οπισθοπεριτοναϊκός λεμφαδενικός καθαρισμός (L-RPLND) παρουσιάστηκε για πρώτη φορά ως εναλλακτική της ανοικτής επέμβασης το 1992 και χρησιμοποιήθηκε τότε σε ασθενείς κλινικού σταδίου I και νόσο χαμηλού φορτίου κλινικού σταδίου II (136). Συγκριτικά με τον ανοικτό λεμφαδενικό καθαρισμό, ο L-RPLND σχετίστηκε με μειωμένη νοσηρότητα. Παρόλα αυτά, δεδομένου ότι η λαπαροσκοπική συγκομιδή λεμφαδένων υστερούσε σε σχέση με την ανοικτή, θεωρούνταν επέμβαση σταδιοποίησης και όχι θεραπευτική (137). Επιπλέον, η λαπαροσκοπική προσέγγιση είναι τεχνικά απαιτητική όσον αφορά την πρόσβαση στους λεμφαδένες περίξ των μεγάλων αγγείων και τον έλεγχο σημαντικής αιμορραγίας. Για αυτούς τους λόγους η διενέργειά της περιορίστηκε σε ελάχιστα κέντρα με εκτεταμένη εμπειρία στη λαπαροσκοπική χειρουργική.

Ο ρομποτικός οπισθοπεριτοναϊκός λεμφαδενικός καθαρισμός (R-RPLND) αποτελεί μία εναλλακτική ελάχιστα επεμβατική τεχνική που συνδυάζει τη μειωμένη νοσηρότητα με βελτιωμένη απεικόνιση, μεγαλύτερη χειρουργική ακρίβεια και εργονομία. Ο πρώτος R-RPLND πραγματοποιήθηκε το 2006 και έκτοτε έχει αποδειχθεί ότι αποτελεί μία εφικτή και ασφαλή χειρουργική προσέγγιση (138). Προσφέρει βελτιωμένη ικανότητα παρασκευής περίξ των αγγείων και ελέγχου της αιμορραγίας. Η απόκτηση εμπειρίας στη ρομποτική χειρουργική οδήγησε στη μετατροπή της ελάχιστα επεμβατικής προσέγγισης από επέμβαση σταδιοποίησης σε θεραπευτική.

Έχει περιγραφεί η χρήση της ρομποτικής τεχνικής ως η κύρια θεραπεία σε ασθενείς με μη σεμινωμάτωδεις όγκους κλινικού σταδίου I, υψηλού κινδύνου και με αρνητικούς δείκτες ορού (139). Υψηλού κινδύνου χαρακτηρίζονται οι όγκοι με λεμφαγγειακή διήθηση ή εμβρυικό καρκίνωμα πάνω από 50% στην παθολογοανατομική έκθεση του εξαιρεθέντος όρχεως. Επίσης διερευνάται η εφαρμογή του R-RPLND σε σεμίνωμα χαμηλού σταδίου, χωρίς όμως να έχει αποσαφηνιστεί ακόμα ο ρόλος του (140). Ίσως υπάρχει ένδειξη για ρομποτική παρέμβαση σε ασθενείς με μη σεμινωμάτωδεις όγκους κλινικού σταδίου IIA και σε ορισμένες περιπτώσεις IIB . Επιπλέον, υποψήφιοι για R-RPLND μπορούν να θεωρηθούν ασθενείς που έχουν λάβει χημειοθεραπεία και εμφανίζουν υπολειπόμενη μάζα μεγαλύτερη από 1 εκατοστό και αρνητικούς δείκτες ορού (141).

Τα οφέλη των ελάχιστα επεμβατικών τεχνικών είναι σαφή και περιλαμβάνουν μικρότερη απώλεια αίματος, λιγότερο πόνο, βραχύτερη νοσηλεία και μειωμένη νοσηρότητα (142,143). Παρόλα αυτά οι περισσότερες μελέτες παρουσιάζουν σειρές ασθενών που υποβλήθηκαν σε πρωτογενή λεμφαδενικό καθαρισμό και με βραχυπρόθεσμη μετεγχειρητική ογκολογική παρακολούθηση συγκριτικά με την ανοικτή μέθοδο. Με αυτά τα δεδομένα η Ευρωπαϊκή Ουρολογική Εταιρεία προτείνει την εφαρμογή των τεχνικών αυτών μόνο σε κέντρα αναφοράς. Αντίστοιχα το National Comprehensive Cancer Network (NCCN) των ΗΠΑ δεν προτείνει την ελάχιστα επεμβατική τεχνική ως επέμβαση εκλογής, παρά μόνο σε εξαιρετικά επιλεγμένες περιπτώσεις σε κέντρα αναφοράς.

## 2.7 ΕΠΙΠΛΟΚΕΣ ΟΠΙΣΘΟΠΕΡΙΤΟΝΑΪΚΟΥ ΛΕΜΦΑΔΕΝΙΚΟΥ ΚΑΘΑΡΙΣΜΟΥ

Ο οπισθοπεριτοναϊκός λεμφαδενικός καθαρισμός αποτελεί μία μείζονα χειρουργική επέμβαση που συνοδεύεται συχνά τόσο από διεγχειρητικές όσο και από μετεγχειρητικές επιπλοκές. Διάφορα ποσοστά επιπλοκών έχουν περιγραφεί στη βιβλιογραφία, που κυμαίνονται από 1% έως σχεδόν 50% (144,145). Ο οπισθοπεριτοναϊκός λεμφαδενικός καθαρισμός μετά από χημειοθεραπεία είναι τεχνικά περισσότερο απαιτητικός από τον πρωτογενή λεμφαδενικό καθαρισμό λόγω της δεσμοπλαστικής αντίδρασης μεταξύ του λεμφικού ιστού και των μεγάλων αγγείων, καθώς και άλλων οπισθοπεριτοναϊκών δομών, ως αποτέλεσμα της χημειοθεραπείας, και συνοδεύεται από υψηλότερη συχνότητα επιπλοκών (146,147). Στους ασθενείς αυτούς υπάρχει αυξημένη πιθανότητα να χρειαστούν επιπλέον παρεμβάσεις κατά τη διάρκεια του χειρουργείου, όπως είναι η νεφρεκτομή και η επιδιόρθωση μεγάλων αγγείων (148,149). Αξίζει να σημειωθεί το ενδεχόμενο συνύπαρξης επηρεασμένης νεφρικής, πνευμονικής ή καρδιαγγειακής λειτουργίας λόγω της χημειοθεραπείας (150).

Μία αναδρομική μελέτη του 2020 από το κέντρο MD Anderson Cancer Center ανέλυσε τις επιπλοκές που προέκυψαν σε 453 ασθενείς που υπεβλήθησαν σε αμφοτερόπλευρο RPLND έπειτα από χημειοθεραπεία (134). Η συχνότερη διεγχειρητική επιπλοκή ήταν η κάκωση μεγάλων αγγείων, σε ποσοστό 20%, ενώ υπήρξε ένας θάνατος λόγω καρδιακής ανακοπής κατά τη διάρκεια του χειρουργείου. 121 ασθενείς εμφάνισαν μετεγχειρητικό ειλεό (27%), που στην πλειοψηφία των περιπτώσεων αντιμετωπίστηκε συντηρητικά, ενώ 59 ασθενείς εμφάνισαν χυλοπεριτόναιο (13%), με την τοποθέτηση διαδερμικής παροχέτευσης να απαιτείται σε 29 εξ αυτών. Η διαπύση του χειρουργικού τραύματος (11%), η οξεία νεφρική βλάβη (9%), η μετεγχειρητική αιμορραγία (6%) και η πλευριτική συλλογή (4%) συμπληρώνουν τις συχνότερες μετεγχειρητικές επιπλοκές. Κατεγράφη ένας θάνατος λόγω αναπνευστικής ανεπάρκειας κατά τη διάρκεια της νοσηλείας και επιπλέον δύο θάνατοι τις επόμενες 90 ημέρες μετά το εξιτήριο λόγω επιπλοκών από τη νόσο (συνολική θνητότητα 0.9%). Από την ανάλυση των δεδομένων οι συγγραφείς συμπέραναν ότι το μεγάλο μέγεθος του όγκου, η παρουσία απομακρυσμένων μεταστάσεων, το κακό προγνωστικό στάδιο, ο προηγούμενος RPLND, και η ανάγκη για επιπλέον επεμβάσεις κατά τη διάρκεια του χειρουργείου σχετίζονται με αυξημένη συχνότητα διεγχειρητικών συμβάντων και μετεγχειρητικών επιπλοκών.

Μία σκανδιναβική μελέτη ανέλυσε επίσης τις επιπλοκές του PC-RPLND σε 318 ασθενείς, με έμφαση στη διατήρηση ή μη της ορθόδρομης εκσπερμάτισης (151): Έπειτα από αμφοτερόπλευρο λεμφαδενικό καθαρισμό το 59% των ασθενών ανέφερε παλίνδρομη εκσπερμάτιση, σε αντίθεση με το 32% των ασθενών που υπεβλήθησαν σε μονόπλευρο λεμφαδενικό καθαρισμό. Η χειρουργική τεχνική με διατήρηση των νεύρων συνδέθηκε με χαμηλότερα ποσοστά παλίνδρομης εκσπερμάτισης και για τις δύο τεχνικές, με ποσοστό 36% και 28% αντίστοιχα.

## 2.8 ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Αν και ο καρκίνος όρχεως δεν είναι συχνός, αποτελεί τον συχνότερο συμπαγή κακοήθη όγκο σε νέους άνδρες, και η επίπτωσή του φαίνεται να αυξάνεται παγκοσμίως. Συνήθως η διάγνωση γίνεται σε πρώιμο στάδιο. Η σωστή σταδιοποίηση και η έγκαιρη έναρξη της θεραπείας συμβάλλουν στην εξαιρετική πρόγνωση που έχουν οι ασθενείς αυτοί, με υψηλή πιθανότητα πλήρους ίασης. Ακόμα και σε περιπτώσεις μεταστατικής νόσου ο συνδυασμός της χημειοθεραπείας με ακτινοθεραπεία ή χειρουργική εξαίρεση της νόσου, όπου αυτή ενδείκνυται, προσφέρει ικανοποιητική επιβίωση. Λόγω του νεαρού της ηλικίας των ασθενών αυτών η διατήρηση φυσιολογικής σεξουαλικής λειτουργίας έχει κυρίαρχο ρόλο στην ποιότητα ζωής τους.

Ο οπισθοπεριτοναϊκός λεμφαδενικός καθαρισμός αποτελεί ένα πολύτιμο εργαλείο για τη θεραπεία του καρκίνου όρχεως, ιδιαίτερα όσον αφορά τους μη σεμινωμάτωδεις όγκους εκ γεννητικών κυττάρων. Οι όγκοι αυτοί είναι ανθεκτικοί στην ακτινοθεραπεία και έχουν την τάση να μεθίστανται λεμφογενώς στους οπισθοπεριτοναϊκούς λεμφαδένες. Κατά τη διάρκεια του χειρουργείου θα πρέπει να δίνεται έμφαση στη διατήρηση της γονιμότητας και της σεξουαλικής λειτουργίας, χωρίς να υποβαθμίζεται όμως το ογκολογικό όφελος, καθώς ο ανεπαρκής λεμφαδενικός καθαρισμός έχει δυσμενή επίπτωση στην επιβίωση του ασθενούς.

Τα τελευταία 30 χρόνια η χειρουργική τεχνική του RPLND έχει γνωρίσει σημαντική πρόοδο, καθιστώντας έτσι τη χειρουργική επέμβαση ασφαλή, ογκολογική, και με μειωμένη νοσηρότητα για τον ασθενή. Οι τεχνικές που έχουν επιστρατευτεί είναι η τροποποίηση των ορίων εκτομής του αμφοτερόπλευρου λεμφαδενικού καθαρισμού, η εισαγωγή των νέων τροποποιημένων ορίων εκτομής ανάλογα της εντόπισης της νόσου, η προσεκτική διαφύλαξη των νεύρων και φυσικά οι ελάχιστα επεμβατικές τεχνικές. Όσον αφορά τα τροποποιημένα όρια εκτομής ανάλογα της εντόπισης, θα πρέπει να χρησιμοποιούνται σε ασθενείς που υποβάλλονται σε πρωτογενή RPLND για μη σεμινωμάτωδεις όγκους σταδίου I. Επίσης μπορούν να χρησιμοποιηθούν σε ορισμένους ασθενείς σταδίου ΙΙΑ/Β εφόσον η νόσος εντοπίζεται σαφώς μέσα στα καθορισμένα όρια εκτομής. Μετά τη χημειοθεραπεία όμως η τεχνική δυσκολία του οπισθοπεριτοναϊκού λεμφαδενικού καθαρισμού αυξάνεται σημαντικά λόγω της έντονης δεσμοπλαστικής απάντησης που δυσχεραίνει την παρασκευή του όγκου από τα μείζονα αγγεία. Αναμενόμενα οι διεγχειρητικές και μετεγχειρητικές επιπλοκές σε αυτές τις συνθήκες είναι συχνότερες. Σε αυτές τις περιπτώσεις η επέμβαση εκλογής σύμφωνα με το NCCN είναι ο αμφοτερόπλευρος λεμφαδενικός καθαρισμός, ενώ ίσως απαιτηθούν επιπλέον εκτομές οργάνων προκειμένου να επιτευχθεί το ογκολογικό αποτέλεσμα.

Η προσπάθεια για διατήρηση των συμπαθητικών νευρικών ινών θα πρέπει να γίνεται πάντοτε και συνδέεται με καλύτερα αποτελέσματα αναφορικά με τη διατήρηση της ορθόδρομης εκσπερμάτισης. Μπορεί να εφαρμοστεί τόσο στον αμφοτερόπλευρο όσο και τον ετερόπλευρο λεμφαδενικό καθαρισμό. Όπως ισχύει και με τα όρια εκτομής όμως, δε θα πρέπει να υποβαθμίζεται η ογκολογική επάρκεια του χειρουργείου σε μία επίμονη προσπάθεια να διατηρηθούν τα νεύρα. Ο κανόνας αυτός έχει ιδιαίτερη



εφαρμογή σε περιπτώσεις ασθενών που υποβάλλονται σε χειρουργείο μετά από χημειοθεραπεία.

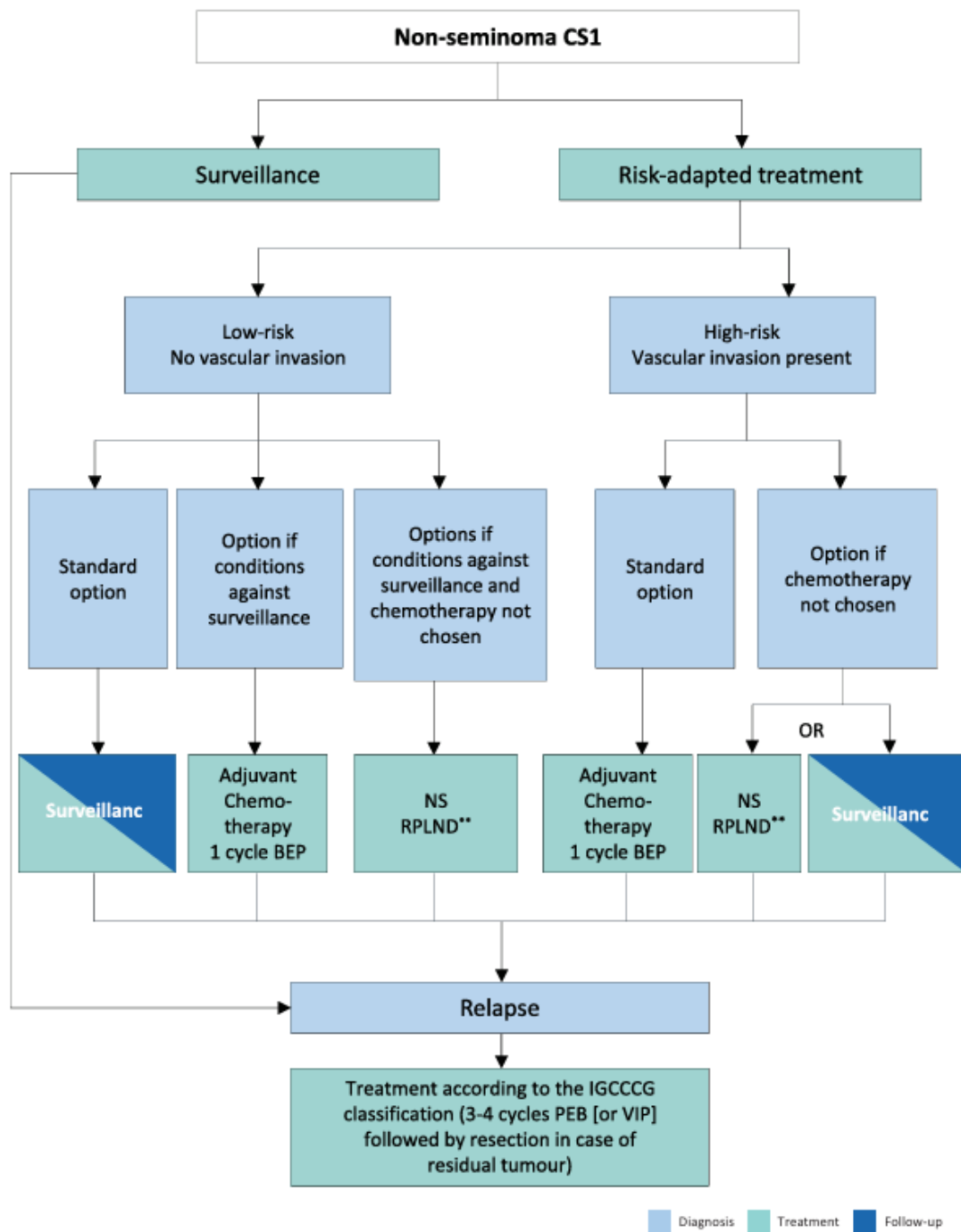
Οι ελάχιστα επεμβατικές τεχνικές περιλαμβάνουν το λαπαροσκοπικό και ρομποτικό οπισθοπεριτοναϊκό λεμφαδενικό καθαρισμό. Με τη σταδιακή απόκτηση εμπειρίας η ρομποτική προσέγγιση εφαρμόζεται όλο και συχνότερα, καθώς προσφέρει σαφή πλεονεκτήματα εργονομίας και χειρουργικής ακρίβειας σε σχέση με τη λαπαροσκοπική. Παρόλα αυτά δεν υπάρχουν ακόμα αρκετές μελέτες που να αποδεικνύουν τη μακροπρόθεσμη ογκολογική αποτελεσματικότητα των τεχνικών αυτών. Για αυτό το λόγο γενικά προτείνεται η εφαρμογή τους μόνο σε εξαιρετικά επιλεγμένες περιπτώσεις ασθενών που χειρουργούνται σε κέντρα αναφοράς. Συνήθως οι ελάχιστα επεμβατικές τεχνικές συνδυάζονται με τα τροποποιημένα όρια εκτομής και τη διαφύλαξη νεύρων.

Συμπερασματικά, η αντιμετώπιση των ασθενών με καρκίνο όρχεως εκ γεννητικών κυττάρων απαιτεί έγκαιρη πολυεπίπεδη αντιμετώπιση, με στόχο την αποτελεσματική θεραπεία και τη διατήρηση της σεξουαλικής λειτουργίας και της ποιότητας ζωής. Οι σύγχρονες τεχνικές οπισθοπεριτοναϊκού λεμφαδενικού καθαρισμού συμβάλλουν προς αυτή την κατεύθυνση. Θεμελιώδης αρχή αποτελεί η εξατομικευμένη αντιμετώπιση του κάθε ασθενούς, τόσο στη χορήγηση της κατάλληλης θεραπείας, όσο και στην επιλογή της κατάλληλης χειρουργικής τεχνικής.

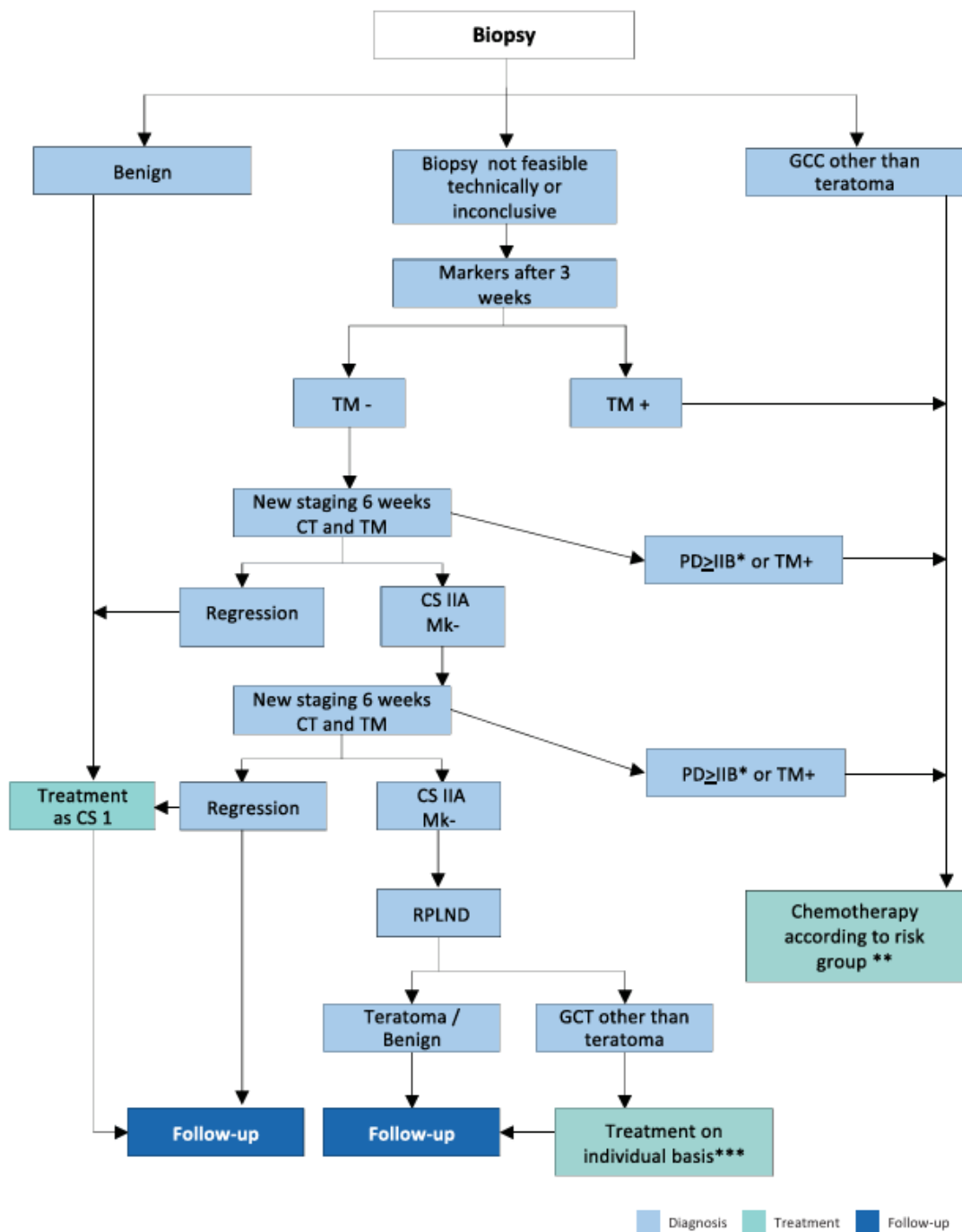
## ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ

<b>Good-prognosis group</b>	
<b>NSGCT</b> 5-year PFS 90% 5-year survival 96%	<i>All of the following criteria:</i> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Testis/retro-peritoneal primary</li> <li>• No non-pulmonary visceral metastases</li> <li>• AFP &lt; 1,000 ng/mL</li> <li>• β-hCG &lt; 5,000 IU/L (1,000 ng/mL)</li> <li>• LDH &lt; 1.5 x ULN</li> </ul>
<b>SGTC</b> 5-year PFS 89% 5-year survival 95%	<i>All of the following criteria:</i> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Any primary site</li> <li>• No non-pulmonary visceral metastases</li> <li>• Normal AFP</li> <li>• Any β-hCG</li> <li>• Any LDH</li> </ul>
<b>Intermediate-prognosis group</b>	
<b>NSGCT</b> 5-year PFS 78% 5-year survival 89%	<i>Any of the following criteria:</i> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Testis/retro-peritoneal primary</li> <li>• No non-pulmonary visceral metastases</li> <li>• AFP 1,000 - 10,000 ng/mL or</li> <li>• β-hCG 5,000 - 50,000 IU/L or</li> <li>• LDH 1.5 - 10 x ULN</li> </ul>
<b>SGCT</b> 5-year PFS 79% 5-year survival 88%	<i>All of the following criteria:</i> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Any primary site</li> <li>• Non-pulmonary visceral metastases</li> <li>• Normal AFP</li> <li>• Any β-hCG</li> <li>• Any LDH</li> </ul>
<b>Poor-prognosis group</b>	
<b>NSGCT</b> 5-year PFS 54% 5-year survival 67%	<i>Any of the following criteria:</i> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Mediastinal primary</li> <li>• Non-pulmonary visceral metastases</li> <li>• AFP &gt; 10,000 ng/mL or</li> <li>• β-hCG &gt; 50,000 IU/L (10,000 ng/mL) or</li> <li>• LDH &gt; 10 x ULN</li> </ul>
<b>SGCT</b>	No patients classified as poor-prognosis

**Πίνακας 2.** Ταξινόμηση IGCCCG (*International Germ Cell Cancer Collaborative Group*). Πηγή: *EAU Guidelines on Testicular Cancer, 2024*



**Διάγραμμα 1.** Θεραπευτικός αλγόριθμος για μη σεμινοματώδεις όγκους σταδίου I. NS RPLND: Nerve Sparing RPLND. Πηγή: EAU Guidelines on Testicular Cancer, 2024



**Διάγραμμα 2.** Θεραπευτικός αλγόριθμος για μη σεμινωματώδεις όγκους σταδίου II.  
 Πηγή: EAU Guidelines on Testicular Cancer, 2024

## ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Park JS, Kim J, Elghiaty A, Ham WS. Recent global trends in testicular cancer incidence and mortality. *Medicine*. 2018 Sep;97(37):e12390.
2. Siegel RL, Miller KD, Fuchs HE, Jemal A. Cancer statistics, 2022. *CA Cancer J Clin*. 2022;72(1):7–33.
3. Moch H, Amin MB, et al. The 2022 WHO Classification of Tumours of the Urinary System and Male Genital Organs-Part A: Renal, Penile, and Testicular Tumours. *Eur Urol*. 2022 Jul 16;
4. Einhorn LH. Treatment of testicular cancer: a new and improved model. *J Clin Oncol*. 1990 Nov;8(11):1777–81.
5. Siegel RL, Miller KD, Fuchs HE, Jemal A. Cancer statistics, 2022. *CA Cancer J Clin*. 2022;72(1):7–33.
6. McGlynn KA, Devesa SS, Sigurdson AJ, Brown LM, Tsao L, Tarone RE. Trends in the incidence of testicular germ cell tumors in the United States. *Cancer*. 2003 Jan 1;97(1):63–70.
7. Bray F, Richiardi L, et al. Trends in testicular cancer incidence and mortality in 22 European countries: continuing increases in incidence and declines in mortality. *Int J Cancer*. 2006 Jun 15;118(12):3099–111.
8. Gajendran VK, Nguyen M, Ellison LM. Testicular cancer patterns in African-American men. *Urology*. 2005 Sep;66(3):602–5.
9. McGlynn KA, Devesa SS, Graubard BI, Castle PE. Increasing incidence of testicular germ cell tumors among black men in the United States. *J Clin Oncol*. 2005 Aug 20;23(24):5757–61.
10. Biggs M lou, Schwartz SM. Differences in testis cancer survival by race and ethnicity: a population-based study, 1973-1999 (United States). *Cancer Causes Control*. 2004 Jun;15(5):437–44.
11. Ekblom A, Richiardi L, et al. Age at immigration and duration of stay in relation to risk for testicular cancer among Finnish immigrants in Sweden. *J Natl Cancer Inst*. 2003 Aug 20;95(16):1238–40.
12. Zheng T, Holford TR, et al. Continuing increase in incidence of germ-cell testis cancer in young adults: experience from Connecticut, USA, 1935-1992. *Int J Cancer*. 1996 Mar 15;65(6):723–9.
13. Nichols CR. Testicular cancer. *Curr Probl Cancer*. 22(4):187–274.
14. Walsh TJ, Croughan MS, Schembri M, Chan JM, Turek PJ. Increased risk of testicular germ cell cancer among infertile men. *Arch Intern Med*. 2009 Feb 23;169(4):351–6.
15. Raman JD, Nobert CF, et al. Increased incidence of testicular cancer in men presenting with infertility and abnormal semen analysis. *J Urol*. 2005 Nov;174(5):1819–22; discussion 1822.
16. Richiardi L, Akre O, Montgomery SM, et al. Fecundity and twinning rates as measures of fertility before diagnosis of germ-cell testicular cancer. *J Natl Cancer Inst*. 2004 Jan 21;96(2):145–7.
17. 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.
18. Dieckmann KP, Skakkebaek NE. Carcinoma in situ of the testis: review of biological and clinical features. *Int J Cancer*. 1999 Dec 10;83(6):815–22.
19. Batata MA, Chu FC, Hilaris BS, Whitmore WF, Golbey RB. Testicular cancer in cryptorchids. *Cancer*. 1982 Mar 1;49(5):1023–30.

20. Skakkebaek NE, Berthelsen JG, Müller J. Carcinoma-in-situ of the undescended testis. *Urol Clin North Am.* 1982 Oct;9(3):377–85.
21. Cassio A, Cacciari E, D’Errico A, et al. Incidence of intratubular germ cell neoplasia in androgen insensitivity syndrome. *Acta Endocrinol (Copenh).* 1990 Oct;123(4):416–22.
22. von der Maase H, Rørth M, Walbom-Jørgensen S, Sørensen BL, Christophersen IS, Hald T, 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 Nov 29;293(6559):1398–401.
23. Petersen PM, Giwercman A, Skakkebaek NE, Rørth M. Gonadal function in men with testicular cancer. *Semin Oncol.* 1998 Apr;25(2):224–33.
24. Skakkebaek NE, Berthelsen JG, Müller J. Carcinoma-in-situ of the undescended testis. *Urol Clin North Am.* 1982 Oct;9(3):377–85.
25. Schnack TH, Poulsen G, et al. Familial coaggregation of cryptorchidism, hypospadias, and testicular germ cell cancer: a nationwide cohort study. *J Natl Cancer Inst.* 2010 Feb 3;102(3):187–92.
26. Fosså SD, Chen J, Schonfeld SJ, et al. Risk of contralateral testicular cancer: a population-based study of 29,515 U.S. men. *J Natl Cancer Inst.* 2005 Jul 20;97(14):1056–66.
27. Kier MGG, Lauritsen J, et al. Screening for carcinoma in situ in the contralateral testicle in patients with testicular cancer: a population-based study. *Ann Oncol.* 2015 Apr;26(4):737–42.
28. Zequi S de C, da Costa WH, Santana TBM, Favaretto RL, Sacomani CAR, Guimaraes GC. Bilateral testicular germ cell tumours: a systematic review. *BJU Int.* 2012 Oct;110(8):1102–9.
29. Batata MA, Chu FC, Hilaris BS, Whitmore WF, Golbey RB. Testicular cancer in cryptorchids. *Cancer.* 1982 Mar 1;49(5):1023–30.
30. Dieckmann KP, Loy V. Prevalence of contralateral testicular intraepithelial neoplasia in patients with testicular germ cell neoplasms. *J Clin Oncol.* 1996 Dec;14(12):3126–32.
31. Oh J, Landman J, Evers A, Yan Y, Kibel AS. Management of the postpubertal patient with cryptorchidism: an updated analysis. *J Urol.* 2002 Mar;167(3):1329–33.
32. Dieckmann KP, Pichlmeier U. The prevalence of familial testicular cancer: an analysis of two patient populations and a review of the literature. *Cancer.* 1997 Nov 15;80(10):1954–60.
33. Dong C, Lönnstedt I, Hemminki K. Familial testicular cancer and second primary cancers in testicular cancer patients by histological type. *Eur J Cancer.* 2001 Oct;37(15):1878–85.
34. Lutke Holzik MF, Rapley EA, Hoekstra HJ, Sleijfer DT, Nolte IM, Sijmons RH. Genetic predisposition to testicular germ-cell tumours. *Lancet Oncol.* 2004 Jun;5(6):363–71.
35. Forman D, Oliver RT, et al. Familial testicular cancer: a report of the UK family register, estimation of risk and an HLA class 1 sib-pair analysis. *Br J Cancer.* 1992 Feb;65(2):255–62.
36. Hemminki K, Chen B. Familial risks in testicular cancer as aetiological clues. *Int J Androl.* 2006 Feb;29(1):205–10.
37. del Risco Kollerud R, Ruud E, et al. Family history of cancer and risk of paediatric and young adult’s testicular cancer: A Norwegian cohort study. *Br J Cancer.* 2019;120(10):1007–14.
38. Litchfield K, Thomsen H, Mitchell JS, et al. Quantifying the heritability of testicular germ cell tumour using both population-based and genomic approaches. *Sci Rep.* 2015 Sep 9;5:13889.
39. Grulich AE, van Leeuwen MT, Falster MO, Vajdic CM. Incidence of cancers in people with HIV/AIDS compared with immunosuppressed transplant recipients: a meta-analysis. *Lancet.* 2007 Jul 7;370(9581):59–67.

40. Powles T, Bower M, Daugaard G, Shamash J, et al. Multicenter study of human immunodeficiency virus-related germ cell tumors. *J Clin Oncol*. 2003 May 15;21(10):1922–7.
41. Levin HS. Tumors of the testis in intersex syndromes. *Urol Clin North Am*. 2000 Aug;27(3):543–51, x.
42. Dieckmann KP, Rube C, Henke RP. Association of Down's syndrome and testicular cancer. *J Urol*. 1997 May;157(5):1701–4.
43. Hasle H, Mellempgaard A, Nielsen J, Hansen J. Cancer incidence in men with Klinefelter syndrome. *Br J Cancer*. 1995 Feb;71(2):416–20.
44. Wilson DM, Pitts WC, Hintz RL, Rosenfeld RG. Testicular tumors with Peutz-Jeghers syndrome. *Cancer*. 1986 Jun 1;57(11):2238–40.
45. Carney JA. Carney complex: the complex of myxomas, spotty pigmentation, endocrine overactivity, and schwannomas. *Semin Dermatol*. 1995 Jun;14(2):90–8.
46. 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 Aug 1;87(3):438–43.
47. Shankar S, Davies S, Giller R, Krailo M, Davis M, Gardner K, et al. In utero exposure to female hormones and germ cell tumors in children. *Cancer*. 2006 Mar 1;106(5):1169–77.
48. Schottenfeld D, Warshauer ME, Sherlock S, Zauber AG, Leder M, Payne R. The epidemiology of testicular cancer in young adults. *Am J Epidemiol*. 1980 Aug;112(2):232–46.
49. Strohsnitter WC, Noller KL, Hoover RN, Robboy SJ, Palmer JR, Titus-Ernstoff L, et al. Cancer risk in men exposed in utero to diethylstilbestrol. *J Natl Cancer Inst*. 2001 Apr 4;93(7):545–51.
50. McGlynn KA, Quraishi SM, Graubard BI, et al. Persistent organochlorine pesticides and risk of testicular germ cell tumors. *J Natl Cancer Inst*. 2008 May 7;100(9):663–71.
51. Ghasemiesfe M, Barrow B, et al. Association Between Marijuana Use and Risk of Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Netw Open*. 2019 Nov 1;2(11):e1916318.
52. Moul JW. Timely diagnosis of testicular cancer. *Urol Clin North Am*. 2007 May;34(2):109–17; abstract vii.
53. Mieritz MG, Christiansen P, Jensen MB, Joensen UN, et al. Gynaecomastia in 786 adult men: clinical and biochemical findings. *Eur J Endocrinol*. 2017 May;176(5):555–66.
54. Shaw J. Diagnosis and treatment of testicular cancer. *Am Fam Physician*. 2008 Feb 15;77(4):469–74.
55. Pierorazio PM, Cheaib JG, Tema G, et al. Performance Characteristics of Clinical Staging Modalities for Early Stage Testicular Germ Cell Tumors: A Systematic Review. *J Urol*. 2020;203(5):894–901.
56. Feldman DR, Lorch A, Kramar A, et al. Brain Metastases in Patients With Germ Cell Tumors: Prognostic Factors and Treatment Options--An Analysis From the Global Germ Cell Cancer Group. *J Clin Oncol*. 2016 Feb 1;34(4):345–51.
57. Pierorazio PM, Cheaib JG, Tema G, Patel HD, Gupta M, Sharma R, et al. Performance Characteristics of Clinical Staging Modalities for Early Stage Testicular Germ Cell Tumors: A Systematic Review. *J Urol*. 2020 May;203(5):894–901.
58. Cassidy FH, Ishioka KM, McMahon CJ, Chu P, Sakamoto K, Lee KS, et al. MR imaging of scrotal tumors and pseudotumors. *Radiographics*. 2010 May;30(3):665–83.
59. Tsili AC, Argyropoulou MI, Dolciami M, Ercolani G, Catalano C, Manganaro L. When to ask for an MRI of the scrotum. *Andrology*. 2021 Sep;9(5):1395–409.

60. Pierorazio PM, Cheaib JG, et al. Performance Characteristics of Clinical Staging Modalities for Early Stage Testicular GCTs: A Systematic Review. *J Urol*. 2020 May;203(5):894–901.
61. 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 Dec 20;26(36):5930–5.
62. Beyer J, Albers P, Altena R, et al. Maintaining success, reducing treatment burden, focusing on survivorship: highlights from the third European consensus conference on diagnosis and treatment of germ-cell cancer. *Ann Oncol*. 2013 Apr;24(4):878–88.
63. Gilligan TD, Seidenfeld J, Basch EM, Einhorn LH, Fancher T, Smith DC, et al. American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline on uses of serum tumor markers in adult males with germ cell tumors. *J Clin Oncol*. 2010 Jul 10;28(20):3388–404.
64. Barlow LJ, Badalato GM, McKiernan JM. Serum tumor markers in the evaluation of male germ cell tumors. *Nat Rev Urol*. 2010 Nov;7(11):610–7.
65. Patel HD, Gupta M, Cheaib JG, Sharma R, Zhang A, Bass EB, et al. Testis-sparing surgery and scrotal violation for testicular masses suspicious for malignancy: A systematic review and meta-analysis. *Urol Oncol*. 2020 May;38(5):344–53.
66. Nason GJ, Aditya I, Leao R, et al. Partial orchiectomy: The Princess Margaret cancer centre experience. *Urol Oncol*. 2020 Jun;38(6):605.e19-605.e24.
67. Scandura G, Verrill C, Protheroe A, et al. Incidentally detected testicular lesions <10 mm in diameter: can orchidectomy be avoided? *BJU Int*. 2018 Apr;121(4):575–82.
68. Dieckmann KP, Kulejewski M, Pichlmeier U, Loy V. Diagnosis of contralateral testicular intraepithelial neoplasia (TIN) in patients with testicular germ cell cancer: systematic two-site biopsies are more sensitive than a single random biopsy. *Eur Urol*. 2007 Jan;51(1):175–83; discussion 183-5.
69. Fankhauser CD, Roth L, Kranzbühler B, Eberli D, Bode P, Moch H, et al. The Role of Frozen Section Examination During Inguinal Exploration in Men with Inconclusive Testicular Tumors: A Systematic Review and Meta-analysis. *Eur Urol Focus*. 2021 Nov;7(6):1400–2.
70. Favilla V, Cannarella R, Tumminaro A, et al. Oncological and functional outcomes of testis sparing surgery in small testicular mass: a systematic review. *Minerva urology and nephrology*. 2021 Aug;73(4):431–41.
71. Skoogh J, Steineck G, Cavallin-Ståhl E, Wilderäng U, 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 Apr;34(2):183–92.
72. Heidenreich A, Moul JW. Contralateral testicular biopsy procedure in patients with unilateral testis cancer: is it indicated? *Semin Urol Oncol*. 2002 Nov;20(4):234–8.
73. Berney DM, Comperat E, Feldman DR, et al. Datasets for the reporting of neoplasia of the testis: recommendations from the International Collaboration on Cancer Reporting. *Histopathology*. 2019 Jan;74(1):171–83.
74. Thornton CP. Best Practice in Teaching Male Adolescents and Young Men to Perform Testicular Self-Examinations: A Review. *J Pediatr Health Care*. 2016;30(6):518–27.
75. Rives N, Perdrix A, Hennebicq S, Saïas-Magnan J, Melin MC, Berthaut I, et al. The semen quality of 1158 men with testicular cancer at the time of cryopreservation: results of the French National CECOS Network. *J Androl*. 2012;33(6):1394–401.
76. Petersen PM, Skakkebaek NE, Rørth M, et al. Semen quality and reproductive hormones before and after orchiectomy in men with testicular cancer. *J Urol*. 1999 Mar;161(3):822–6.



77. Gilbert K, Nangia AK, Dupree JM, Smith JF, Mehta A. Fertility preservation for men with testicular cancer: Is sperm cryopreservation cost effective in the era of assisted reproductive technology? *Urol Oncol*. 2018 Mar;36(3):92.e1-92.e9.
78. Gillessen S, Sauv e N, Collette L, Daugaard G, de Wit R, Albany C, et al. Predicting Outcomes in Men With Metastatic Nonseminomatous Germ Cell Tumors (NSGCT): Results From the IGCCCG Update Consortium. *J Clin Oncol*. 2021;39(14):1563–74.
79. Beyer J, Collette L, Sauv e N, et al. Survival and New Prognosticators in Metastatic Seminoma: Results From the IGCCCG-Update Consortium. *J Clin Oncol*. 2021;39(14):1553–62.
80. Hoffmann R, Plug I, McKee M, et al. Innovations in health care and mortality trends from five cancers in seven European countries between 1970 and 2005. *Int J Public Health*. 2014 Apr;59(2):341–50.
81. 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 Mar 15;20(6):1537–43.
82. Høei-Hansen CE, Rajpert-De Meyts E, Daugaard G, Skakkebaek NE. Carcinoma in situ testis, the progenitor of testicular germ cell tumours: a clinical review. *An Onc*. 2005 Jun;16(6):863–8.
83. Chung P, Daugaard G, Tyldesley S, et al. Evaluation of a prognostic model for risk of relapse in stage I seminoma surveillance. *Cancer Med*. 2015 Jan;4(1):155–60.
84. Huang MM, Su ZT, Cheaib JG, Biles MJ, Allaf ME, Patel HD, et al. Cost-effectiveness Analysis of Non-risk-adapted Active Surveillance for Postorchietomy Management of Clinical Stage I Seminoma. *Eur Urol Focus*. 2021 Nov;7(6):1409–17.
85. 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 Mar 10;29(8):957–62.
86. Jones WG, Fossa SD, Mead GM, Roberts JT, Sokal M, Horwich A, et al. Randomized trial of 30 versus 20 Gy in the adjuvant treatment of stage I Testicular Seminoma: a report on Medical Research Council Trial TE18, European Organisation for the Research and Treatment of Cancer Trial 30942 (ISRCTN18525328). *J Clin Oncol*. 2005 Feb 20;23(6):1200–8.
87. Kollmannsberger C, Tandstad T, Bedard PL, et al. Patterns of relapse in patients with clinical stage I testicular cancer managed with active surveillance. *J Clin Oncol*. 2015 Jan 1;33(1):51–7.
88. Tandstad T, Ståhl O, Håkansson U, Dahl O, Haugnes HS, Klepp OH, et al. One course of adjuvant BEP in clinical stage I nonseminoma mature and expanded results from the SWENOTECA group. *Ann Oncol*. 2014 Nov;25(11):2167–72.
89. Giannatempo P, Pond GR, Sonpavde G, et al. Treatment and Clinical Outcomes of Patients with Teratoma with Somatic-Type Malignant Transformation: An International Collaboration. *J Urol*. 2016 Jul;196(1):95–100.
90. Krege S, Beyer J, Souchon R, Albers P, et al. European consensus conference on diagnosis and treatment of germ cell cancer: a report of the second meeting of the European Germ Cell Cancer Consensus group (EGCCCG): part I. *Eur Urol*. 2008 Mar;53(3):478–96.
91. Aparicio J, Sánchez-Muñoz A, Ochendusko S, Gum a J, Fernández-Aramburo A, et al. Treatment and Outcome of Patients with Stage IS Testicular Cancer: A Retrospective Study from the Spanish Germ Cell Cancer Group. *J Urol*. 2019 Oct;202(4):742–7.
92. Krege S, Beyer J, Souchon R, et al. European consensus conference on diagnosis and treatment of germ cell cancer: a report of the second meeting of the European Germ Cell Cancer Consensus group (EGCCCG): part I. *Eur Urol*. 2008 Mar;53(3):478–96.

93. Aparicio J, Sánchez-Muñoz A, Ochenduszko S, et al. Treatment and Outcome of Patients with Stage IS Testicular Cancer: A Retrospective Study from the Spanish Germ Cell Cancer Group. *J Urol*. 2019 Oct;202(4):742–7.
94. Culine S, Kerbrat P, Kramar A, Théodore C, Chevreau C, Geoffrois L, 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 May;18(5):917–24.
95. Giannatempo P, Greco T, Mariani L, Nicolai N, Tana S, Farè E, et al. Radiotherapy or chemotherapy for clinical stage IIA and IIB seminoma: a systematic review and meta-analysis of patient outcomes. *Ann Oncol*. 2015 Apr;26(4):657–68.
96. Hiester A, Che Y, Lusch A, Kuß O, Niegisch G, Lorch A, et al. Phase 2 Single-arm Trial of Primary Retroperitoneal Lymph Node Dissection in Patients with Seminomatous Testicular Germ Cell Tumors with Clinical Stage IIA/B (PRIMETEST). *Eur Urol*. 2022 Nov 10;
97. Stephenson AJ, Bosl GJ, Motzer RJ, et al. Nonrandomized comparison of primary chemotherapy and retroperitoneal lymph node dissection for clinical stage IIA and IIB nonseminomatous germ cell testicular cancer. *J Clin Oncol*. 2007 Dec 10;25(35):5597–602.
98. Baniel J, Foster RS, Gonin R, Messemer JE, Donohue JP, Einhorn LH. Late relapse of testicular cancer. *J Clin Oncol*. 1995 May;13(5):1170–6.
99. Fizazi K, Delva R, Caty A, Chevreau C, Kerbrat P, Rolland F, et al. A risk-adapted study of cisplatin and etoposide, with or without ifosfamide, in patients with metastatic seminoma: results of the GETUG S99 multicenter prospective study. *Eur Urol*. 2014 Feb;65(2):381–6.
100. Mead GM, Stenning SP. The International Germ Cell Consensus Classification: a new prognostic factor-based staging classification for metastatic germ cell tumours. *Clin Onc (R Coll Radiol)*. 1997;9(4):207–9.
101. 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 Mar 15;19(6):1629–40.
102. de Wit R, Stoter G, Sleijfer DT, Neijt JP, ten Bokkel Huinink WW, 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 Sep;78(6):828–32.
103. Nichols CR, Catalano PJ, Crawford ED, et al. 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 Apr;16(4):1287–93.
104. Fizazi K, Pagliaro L, Laplanche A, Fléchon A, Mardiak J, Geoffrois L, et al. Personalised chemotherapy based on tumour marker decline in poor prognosis germ-cell tumours (GETUG 13): a phase 3, multicentre, randomised trial. *Lancet Oncol*. 2014 Dec;15(13):1442–50.
105. Kollmannsberger C, Nichols C, Meisner C, Mayer F, Kanz L, Bokemeyer C. Identification of prognostic subgroups among patients with metastatic ‘IGCCCG poor-prognosis’ germ-cell cancer: an explorative analysis using cart modeling. *Ann Oncol*. 2000 Sep;11(9):1115–20.
106. Bokemeyer C, Nichols CR, et al. Extragonadal germ cell tumors of the mediastinum and retroperitoneum: results from an international analysis. *J Clin Onc*. 2002 Apr 1;20(7):1864–73.
107. 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 Jul;36(11):1389–94.

108. 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 Apr;16(4):1294–7.
109. Fosså SD, Stenning SP, Gerl A, Horwich A, Clark PI, Wilkinson PM, et al. Prognostic factors in patients progressing after cisplatin-based chemotherapy for malignant non-seminomatous germ cell tumours. *Br J Cancer.* 1999 Jul;80(9):1392–9.
110. 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.
111. Bachner M, Lorient Y, Gross-Goupil M, Zucali PA, Horwich A, et al. 2-<sup>18</sup>F-fluoro-deoxy-D-glucose positron emission tomography (FDG-PET) for postchemotherapy seminoma residual lesions: a retrospective validation of the SEMPET trial. *Ann Oncol.* 2012 Jan;23(1):59–64.
112. Puc HS, Heelan R, Mazumdar M, Herr H, Scheinfeld J, Vlamis V, et al. 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.
113. Herr HW, Scheinfeld J, Puc HS, Heelan R, Bajorin DF, Mencil P, et al. Surgery for a post-chemotherapy residual mass in seminoma. *J Urol.* 1997 Mar;157(3):860–2.
114. Carver BS, Serio AM, Bajorin D, et al. Improved clinical outcome in recent years for men with metastatic nonseminomatous germ cell tumors. *J Clin Oncol.* 2007 Dec 10;25(35):5603–8.
115. Hendry WF, Norman AR, Dearnaley DP, Fisher C, Nicholls J, Huddart RA, et al. Metastatic nonseminomatous germ cell tumors of the testis: results of elective and salvage surgery for patients with residual retroperitoneal masses. *Cancer.* 2002 Mar 15;94(6):1668–76.
116. 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 Feb 1;28(4):531–6.
117. Rick O, Bokemeyer C, Weinknecht S, et al. Residual tumor resection after high-dose chemotherapy in patients with relapsed or refractory germ cell cancer. *J Clin Oncol.* 2004 Sep 15;22(18):3713–9.
118. Fizazi K, Gravis G, Flechon A, Geoffrois L, Chevreau C, et al. Combining gemcitabine, cisplatin, and ifosfamide (GIP) is active in patients with relapsed metastatic germ-cell tumors (GCT): a prospective multicenter GETUG phase II trial. *Ann Oncol.* 2014 May;25(5):987–91.
119. International Prognostic Factors Study Group, Lorch A, Beyer J, Bascoul-Mollevis C, et al. Prognostic factors in patients with metastatic germ cell tumors who experienced treatment failure with cisplatin-based first-line chemotherapy. *J Clin Oncol.* 2010 Nov 20;28(33):4906–11.
120. Oldenburg J, Martin JM, Fosså SD. Late relapses of germ cell malignancies: incidence, management, and prognosis. *J Clin Oncol.* 2006 Dec 10;24(35):5503–11.
121. Richardson NH, Althouse SK, Ashkar R, Cary C, et al. Late Relapse of Germ Cell Tumors After Prior Chemotherapy or Surgery-only. *Clin Genitourin Cancer.* 2023 Aug;21(4):467–74.
122. Donohue JP. Evolution of retroperitoneal lymphadenectomy (RPLND) in the management of non-seminomatous testicular cancer (NSGCT). *Urol Oncol.* 21(2):129–32.
123. Heidenreich A, Paffenholz P, Nestler T, Pfister D. Primary and Postchemotherapy Retroperitoneal Lymphadenectomy for Testicular Cancer. *Oncol Res Treat.* 2018;41(6):370–8.
124. Stephenson AJ, Klein EA. Surgical management of low-stage nonseminomatous germ cell testicular cancer. *BJU Int.* 2009 Nov;104(9 Pt B):1362–8.

125. Stephenson AJ, Sheinfeld J. The role of retroperitoneal lymph node dissection in the management of testicular cancer. *Urol Oncol.* 22(3):225–33; discussion 234-5.
126. Kondagunta GV, Sheinfeld J, Mazumdar M, Mariani T v, et al. Relapse-free and overall survival in patients with pathologic stage II nonseminomatous germ cell cancer treated with etoposide and cisplatin adjuvant chemotherapy. *J Clin Oncol.* 2004 Feb 1;22(3):464–7.
127. McKiernan JM, Motzer RJ, Bajorin DF, Bacik J, Bosl GJ, Sheinfeld J. Reoperative retroperitoneal surgery for nonseminomatous germ cell tumor: clinical presentation, patterns of recurrence, and outcome. *Urology.* 2003 Oct;62(4):732–6.
128. Donohue JP, Zachary JM, Maynard BR. Distribution of nodal metastases in nonseminomatous testis cancer. *J Urol.* 1982 Aug;128(2):315–20.
129. Donohue JP, Foster RS. Retroperitoneal lymphadenectomy in staging and treatment. The development of nerve-sparing techniques. *Urol Clin North Am.* 1998 Aug;25(3):461–8.
130. Pettus JA, Carver BS, Masterson T, Stasi J, Sheinfeld J. Preservation of ejaculation in patients undergoing nerve-sparing postchemotherapy retroperitoneal lymph node dissection for metastatic testicular cancer. *Urology.* 2009 Feb;73(2):328–31; discussion 331-2.
131. Donohue JP, Thornhill JA, Foster RS, Rowland RG, Bihrlle R. Retroperitoneal lymphadenectomy for clinical stage A testis cancer (1965 to 1989): modifications of technique and impact on ejaculation. *J Urol.* 1993 Feb;149(2):237–43.
132. Tran V, Gibson L, Sengupta S. Retroperitoneal lymph node dissection for germ cell tumour. *Transl Androl Urol.* 2020 Dec;9(6):3103–11.
133. Ehrlich Y, Kedar D, Zelikovski A, Konichezky M, Baniel J. Vena caval reconstruction during postchemotherapy retroperitoneal lymph node dissection for metastatic germ cell tumor. *Urology.* 2009 Feb;73(2):442.e17-9.
134. Umbreit EC, McIntosh AG, Suk-Ouichai C, et al. Intraoperative and early postoperative complications in postchemotherapy retroperitoneal lymphadenectomy among patients with germ cell tumors using validated grading classifications. *Cancer.* 2020;126(22):4878–85.
135. Tran V, Gibson L, Sengupta S. Retroperitoneal lymph node dissection for germ cell tumour. *Transl Androl Urol.* 2020 Dec;9(6):3103–11.
136. Rukstalis DB, Chodak GW. Laparoscopic retroperitoneal lymph node dissection in a patient with stage 1 testicular carcinoma. *J Urol.* 1992 Dec;148(6):1907–9; discussion 1909-10.
137. Rassweiler JJ, Scheitlin W, Heidenreich A, Laguna MP, Janetschek G. Laparoscopic retroperitoneal lymph node dissection: does it still have a role in the management of clinical stage I nonseminomatous testis cancer? A European perspective. *Eur Urol.* 2008 Nov;54(5):1004–15.
138. Davol P, Sumfest J, Rukstalis D. Robotic-assisted laparoscopic retroperitoneal lymph node dissection. *Urology.* 2006 Jan;67(1):199.
139. Mittakanti HR, Porter JR. Robot-assisted laparoscopic retroperitoneal lymph node dissection: a minimally invasive surgical approach for testicular cancer. *Transl Androl Urol.* 2020 Jan;9(Suppl 1):S66–73.
140. Hu B, Daneshmand S. Retroperitoneal Lymph Node Dissection as Primary Treatment for Metastatic Seminoma. *Adv Urol.* 2018;2018:7978958.
141. Motzer RJ, Agarwal N, Beard C, Bolger GB, Boston B, Carducci MA, et al. NCCN clinical practice guidelines in oncology: testicular cancer. *J Natl Compr Canc Netw.* 2009 Jun;7(6):672–93.
142. Rodrigues GJ, Guglielmetti GB, Orvieto M, Seetharam Bhat KR, Patel VR, Coelho RF. Robot-assisted retroperitoneal lymphadenectomy: The state of art. *Asian J Urol.* 2021 Jan;8(1):27–37.

143. Ohlmann CH, Saar M, Pierchalla LC, Zangana M, Bonaventura A, Stöckle M, et al. Indications, feasibility and outcome of robotic retroperitoneal lymph node dissection for metastatic testicular germ cell tumours. *Sci Rep*. 2021 May 21;11(1):10700.
144. Tanaka T, Kitamura H, Kunishima Y, Takahashi S, Takahashi A, Masumori N, et al. Modified and bilateral retroperitoneal lymph node dissection for testicular cancer: peri- and postoperative complications and therapeutic outcome. *Jpn J Clin Oncol*. 2006 Jun;36(6):381–6.
145. Cary C, Masterson TA, Bihrlé R, Foster RS. Contemporary trends in postchemotherapy retroperitoneal lymph node dissection: Additional procedures and perioperative complications. *Urol Oncol*. 2015 Sep;33(9):389.e15-21.
146. Subramanian VS, Nguyen CT, Stephenson AJ, Klein EA. Complications of open primary and post-chemotherapy retroperitoneal lymph node dissection for testicular cancer. *Urol Oncol*. 28(5):504–9.
147. Sheinfeld J, Herr HW. Role of surgery in management of germ cell tumor. *Semin Oncol*. 1998 Apr;25(2):203–9.
148. Nash PA, Leibovitch I, Foster RS, Bihrlé R, Rowland RG, Donohue JP. En bloc nephrectomy in patients undergoing post-chemotherapy retroperitoneal lymph node dissection for nonseminomatous testis cancer: indications, implications and outcomes. *J Urol*. 1998 Mar;159(3):707–10.
149. Beck SD, Foster RS, Bihrlé R, Koch MO, Wahle GR, Donohue JP. Aortic replacement during post-chemotherapy retroperitoneal lymph node dissection. *J Urol*. 2001 May;165(5):1517–20.
150. Fung C, Fossa SD, Williams A, Travis LB. Long-term Morbidity of Testicular Cancer Treatment. *Urol Clin North Am*. 2015 Aug;42(3):393–408.
151. Gerdtsen A, Håkansson U, Törnblom M, et al. Surgical Complications in Postchemotherapy Retroperitoneal Lymph Node Dissection for Nonseminoma Germ Cell Tumour: A Population-based Study from the Swedish Norwegian Testicular Cancer Group. *Eur Urol Oncol*. 2020;3(3):382–9.