

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 5

ΟΓΚΟΙ ΑΠΟ ΓΕΝΝΗΤΙΚΑ ΚΥΤΤΑΡΑ ΣΕ ΝΕΟΥΣ ΑΝΔΡΕΣ

Μούντζιος Ιωάννης

Παθολόγος Ογκολόγος

251 Γενικό Νοσοκομείο Αεροπορίας

Οι όγκοι από γεννητικά κύτταρα αποτελούν μια ιδιαίτερη και με μοναδικά χαρακτηριστικά νοσολογική οντότητα που χαρακτηρίζεται από αυξημένη επίπτωση σε νέους άνδρες (18-40 ετών) αλλά και από την εξαιρετικά καλή πρόγνωση, ακόμη και στα προχωρημένα στάδια της νόσου. Η μεγάλη πλειοψηφία των όγκων αυτών εμφανίζεται στους γονάδες (όρχεις), ενώ σε ένα μικρό ποσοστό οι όγκοι από γεννητικά κύτταρα μπορεί να εμφανιστούν και σε εξωγοναδικές θέσεις της μέσης γραμμής που εμβρυολογικά αντιστοιχούν στην εξωδερματικής προέλευσης κεντρική ακρολοφία (επίφυση, μεσοθωράκιο, οπισθοπεριτόναιο)

A. ΚΑΡΚΙΝΟΣ ΤΟΥ ΟΡΧΗ

I. Επιδημιολογία-Γενετικό υπόβαθρο-Μοριακή βιολογία

Μολονότι ο καρκίνος του όρχη αποτελεί μόλις το 1% των συμπαγών όγκων στους ενήλικες με επίπτωση 3:100.000 άρρενες ανά έτος, είναι η συνηθέστερη κακοήθεια στους νέους ενήλικες ηλικίας 16-40 ετών. Τα τελευταία 40 χρόνια η επίπτωση του καρκίνου του όρχεως έχει διπλασιαστεί παγκοσμίως με αποτέλεσμα σήμερα η πιθανότητα ενός άνδρα της Λευκής φυλής να αναπτύξει ορχική κακοήθεια στη διάρκεια της ζωής του να είναι 0.2%. Η επίπτωση της νόσου παρουσιάζει σχέση 5:1 στους Καυκάσιους σε σχέση με έγχρωμους άνδρες και είναι συχνότερη στις αναπτυγμένες χώρες της Βόρειας Αμερικής και της Βόρειας-Δυτικής Ευρώπης ακολουθώντας το Δυτικό τρόπο ζωής και διατροφής.

Σημαντικός προδιαθεσικός παράγοντας για την εμφάνιση καρκίνου του όρχεως είναι η κρυπορχία, με το σχετικό κίνδυνο να κυμαίνεται από 8.8 έως

40. Επιπρόσθετα, οποιαδήποτε νοσολογική οντότητα σχετίζεται με δυσγενετικές γονάδες, όπως στα σύνδρομα Down και Klinefelter, εμφανίζει αυξημένη συχνότητα εμφάνισης καρκίνου όρχεως. Παράλληλα, επίκτητες φλεγμονές του ορχικού παρεγχύματος όπως η ιογενής ορχίτις από ιό παρωτίτιδος ή HIV, χαρακτηρίζονται από αυξημένη επίπτωση καρκίνου του όρχεως. Εντούτοις, παρά την αναμφίβολη επίδραση περιβαλλοντικών (επιγενών) παραγόντων, επιδημιολογικές και γενετικές μελέτες παρέχουν ενδείξεις για πιθανό γενετικό υπόβαθρο για την εμφάνιση της νόσου, τουλάχιστον σε ορισμένες οικογένειες. Οι αδελφοί ασθενών έχουν 10πλάσιο κίνδυνο εμφάνισης όγκου του όρχεως σε σχέση με το γενικό πληθυσμό, ενώ οι άρρενες απόγονοι 4πλάσιο, συχνά με πρωϊμότερη έναρξη της νόσου.

Κυτταρογενετικές μελέτες έδειξαν ότι σχεδόν πάντα οι όγκοι από γεννητικά κύτταρα του όρχεως είναι υπερδιπλοειδικοί. Η πλέον συνήθης καρυοτυπική ανωμαλία είναι η ύπαρξη τρίτου αντιγράφου του βραχέος σκέλους του χρωμοσώματος 12 (i12p) με έλλειψη του μακρού σκέλους του ίδιου χρωμοσώματος. Νεότερα δεδομένα ενοχοποιούν το γονίδιο της κυκλίνης D2, η οποία αποτελεί σημαντικό ρυθμιστή του σημείου ελέγχου G1/S του κυτταρικού κύκλου, ως την εντόπιση της προαναφερθείσας γενετικής βλάβης. Με βάση αυτή τη θεωρία, νεότερες προκλινικές μελέτες έδειξαν ότι πιθανά μια ανώμαλη ανταλλαγή χρωματίδων και ανασυνδυασμός τμημάτων DNA κατά τη μείωση οδηγεί σε δημιουργία υπεραρίθμων 12p αντιγράφων στο γεννητικό κύτταρο, υπερέκφραση της κυκλίνης D2 και ώθηση του κυττάρου σε διαρκώς ενεργό κυτταρικό κύκλο με συσσώρευση επιπρόσθετων γενετικών βλαβών. Οι γνήσιοι διηθητικοί όγκοι των γεννητικών κυττάρων χαρακτηρίζονται μοριακά από ανωμαλίες στο μονοπάτι του γονιδίου του ρετινοβλαστώματος (RB1) που περιλαμβάνουν την υπερρύθμιση της κυκλίνης D2 και του p27 και την κατασταλτική ρύθμιση του RB1 και των αναστολέων των κυκλινοεξαρτώμενων κινασών p16, p18, p19 και p21. Οι εν λόγω συνεργικές επιδράσεις συνδυαζόμενες με ανωμαλίες στο γονίδιο του υποδοχέα του αυξητικού παράγοντα, αποτελούν σχεδόν παθολογικές ανωμαλίες των όγκων από εμβρυικά κύτταρα που σπάνια απαντούν σε άλλους όγκους.

II. Ιστολογία

Η πιο βασική ιστολογική διάκριση στους όγκους των γεννητικών (βλαστικών) κυττάρων του όρχεως αφορά σε δυο κατηγορίες: το σεμίνωμα (σεμινωματώδεις όγκοι) και τους μη σεμινωματώδεις όγκους των βασικών κυττάρων. Και οι δυο κατηγορίες αναπτύσσονται από το σπερματικό επιθήλιο

του ώριμου ή ωριμάζοντος όρχεως. Οι μη σεμινωματώδεις όγκοι διαφοροποιούνται προς μια ή περισσότερες εμβρυϊκές δομές με αντίστοιχα μορφολογικά και ιστολογικά χαρακτηριστικά, με αποτέλεσμα στη μεγάλη τους πλειοψηφία οι όγκοι αυτοί να εμφανίζονται με μεικτή μορφολογία (μεικτός μη σεμινωματώδης όγκος). Στην περίπτωση αυτή δύνανται να αναγνωριστούν τέσσερα βασικά πρότυπα στους μη σεμινωματώδεις όγκους: α) εμβρυϊκό καρκίνωμα, β) ώριμο και άωρο καρκίνωμα, γ) χοριοκαρκίνωμα και δ) όγκος λεκιθικού ασκού. Επισημαίνεται ότι η διαφοροποίηση μπορεί να προχωρήσει προς δυο ή περισσότερα πρότυπα μέσα στον ίδιο όγκο ή ακόμη και να εμφανιστεί μεταστατική νόσος με ιστολογικά χαρακτηριστικά ενός πιο διαφοροποιημένου (μεταγενέστερου στην οντογενετική διαδικασία) ιστολογικού τύπου, πχ χοριοκαρκίνωμα σε υποτροπή όγκου λεκιθικού ασκού, με αποτέλεσμα να προκύπτουν αρκετοί συνδυασμοί (μικτοί σεμινωματώδεις και μη σεμινωματώδεις όγκοι ή και μεικτοί μη σεμινωματώδεις όγκοι).

Το σύνολο των συχνότερων ιστολογικών υπότυπων των όγκων του όρχεως φαίνεται στον ακόλουθο πίνακα:

I. Όγκοι από βλαστικά κύτταρα

A. Ενδοσωληναριακή νεοπλασία των γεννητικών κυττάρων (in situ)

B. Σεμίνωμα

Γ. Σπερματοκυτταρικό σεμίνωμα

Δ. Εμβρυϊκό καρκίνωμα

Ε. Όγκος λεκιθικού ασκού

- Στ. Χοριοκαρκίνωμα
- Z. Τεράτωμα
- H. Μονοδερμικές ποικιλίες
- Θ. Μεικτοί όγκοι

II. Όγκοι από κύτταρα γεννητικής ταινίας

A. Διαμεσίωμα ή όγκος από κύτταρα Leydig

B. Όγκος από κύτταρα Seroli

III. Μικτοί όγκοι γεννητικών κυττάρων και γεννητικής ταινίας

Γοναδοβλάστωμα

III Κλινική Εικόνα-Διάγνωση

Οι όγκοι των όρχεων γενικά εμφανίζονται σε νέους άνδρες στην 3^η και 4^η δεκαετία της ζωής τους. Στο 78% των περιπτώσεων εμφανίζεται σε άνδρες ηλικίας 20-40 ετών, στο 20% σε άνδρες >40 ετών, ενώ στο 2% σε αγόρια κάτω των 18 ετών. Συνήθως ο ασθενής προσέρχεται με ανώδυνη, ετερόπλευρη μάζα στο όσχεο που ανακαλύπτεται τυχαία από τον ασθενή. Σε ένα ποσοστό 20% των περιπτώσεων το πρώτο σύμπτωμα είναι πόνος ή βάρος στο όσχεο, ενώ μέχρι και 30% των ασθενών έχουν πόνο τοπικά κατά την ψηλάφηση του όρχεως. Σπανιότερα μπορεί η νόσος να διαγνωσθεί μετά από εξέταση για τυχαίο τραυματισμό στο όσχεο. Άλγος στην οσφύ εμφανίζεται εμφανίζεται σε ποσοστό 10% των περιπτώσεων (λόγω οπισθοπεριτοναϊκών μεταστάσεων). Σε ένα ποσοστό 10% ο όγκος μπορεί να μιμηθεί την κλινική εικόνα της ορχεοεπιδυμιτίδας με αποτέλεσμα συχνά την καθυστέρηση της διάγνωσης, ενώ σπανιότερα μπορεί να εμφανιστεί γυναικομαστία, κυρίως σε περιπτώσεις χοριοκαρκινώματος. Συχνά ο όγκος μπορεί να συνοδεύεται από υδροκήλη και για αυτό σε κάθε αμφιβολία θα πρέπει να γίνεται υπερηχογράφημα οσχέου. Σε περίπτωση μεταστάσεων, η πρώτη εκδήλωση της νόσου μπορεί να είναι δύσπνοια ή βήχας (πνευμονικές

μεταστάσεις), σκελετικά άλγη (οστικές μεταστάσεις), κεφαλαλγία, εστιακή νευρολογική σημειολογία, ή συμπτώματα από το κεντρικό νευρικό σύστημα (εγκεφαλικές μεταστάσεις). Η διαφορική διάγνωση του καρκίνου του όρχεως θα πρέπει να γίνεται από επιδιδυμίτιδα ή ορχεοεπιδιδυμίτιδα, υδροκήλη, σπερματοκήλη, αιματοκήλη, κοκκιωματώδη ορχίτιδα, κίρσοκήλη και επιδερμοειδή κύστη όρχεως ή επιδιδυμίδα.

IV. Σταδιοποίηση

Μετά την διάγνωση, την επέμβαση (ριζική ορχεκτομή) και τον καθορισμό του ιστολογικού τύπου του όγκου, το επόμενο βήμα είναι η πλήρης σταδιοποίηση της νόσου. Για την πλήρη σταδιοποίηση απαιτείται τόσο απεικονιστικός έλεγχος για έλεγχο τυχόν διογκωμένων λαγονίων, παρααορτικών, οπισθοπεριτοναϊκών και λεμφαδένων μεσοθωρακίου, του ήπατος και των πνευμόνων, καθώς και η τιμή των καρκινικών δεικτών β-χοριακής γοναδοτροπίνης και α-φετοπρωτεΐνης προεγχειρητικά και μετεγχειρητικά. Επισημαίνεται ότι η β-χοριακή γοναδοτροπίνη αυξάνεται σε περιπτώσεις μη σεμινωματοειδών όγκων και σπανιότερα σεμινωμάτων που περιέχουν συγκυτιοτροφοβλαστικά και κυτταροτροφοβλαστικά στοιχεία, ενώ η α-φετοπρωτεΐνη αυξάνεται μόνο στους μη σεμινωματοειδείς όγκους που περιέχουν στοιχείο εμβρυϊκού καρκινώματος ή όγκου λεκιθικού ασκού. Η ημιπερίοδος ζωής για την α-φετοπρωτεΐνη είναι 5-7 ημέρες και για τη β-χοριακή γοναδοτροπίνη είναι 2-3 μέρες. Έτσι η ύπαρξη αυξημένων τιμών δεικτών μετά την ορχεκτομή είναι ενδεικτική υπολειμματικής νόσου. Αξονική τομογραφία εγκεφάλου και σπινθηρογράφημα οστών πραγματοποιούνται μόνο επί κλινικών ενδείξεων. Με βάση τα κριτήρια αυτά η νόσος σταδιοποιείται ως σταδίου I, II ή III όπως φαίνεται στον **Πίνακα 1**. Η νόσος σταδίου I αναφέρεται σε νόσο περιορισμένη στον όρχι, η νόσος σταδίου II σε παρουσία διογκωμένων υποδιαφραγματικών λεμφαδένων και η νόσος σταδίου III σε νόσο πάνω από το διάφραγμα ή σε παρεγχυματικές εντοπίσεις.

Σύντομα φάνηκε ότι οι ασθενείς με νόσο σταδίου II και III αποτελούν μια ετερογενή ομάδα με αρκετά διαφορετική πρόγνωση και ότι η ενσωμάτωση των καρκινικών δεικτών σε αυτή την ταξινόμηση μπορούσε να προσφέρει στην καλύτερη διάκριση μεταξύ των προγνωστικών ομάδων. Ένα από τα σημαντικότερα βήματα στο πεδίο αυτό υπήρξε η διεθνής ταξινόμηση της International Germ Cell Cancer Collaborative Group (IGCCCG). Η συλλογική αυτή προσπάθεια ταυτοποίησε ομάδες ασθενών με διαφορετική έκβαση και κατέστησε έτσι τη θεραπευτική αντιμετώπισή τους περισσότερο ορθολογική: Από τη μια νεαροί άρρωστοι που ανήκουν σε ομάδα χαμηλού κινδύνου θα λάβουν θεραπεία λιγότερο επιθετική με ιδιαίτερη έμφαση στην αποφυγή απώτερων τοξικοτήτων από μη αναγκαίες θεραπευτικές επιλογές ενώ άρρωστοι σε ομάδα υψηλού κινδύνου πρέπει να λάβουν περισσότερο τοξική θεραπεία με υψηλότερο ουδό αποδοχής κινδύνων από απώτερες επιπλοκές, ώστε να έχουν βέλτιστες πιθανότητες μακροχρόνιας επιβίωσης (**Πίνακας 2**).

V. Θεραπευτική αντιμετώπιση

Ορχεκτομή

Η χειρουργική εξαίρεση του πάσχοντος όρχεως πραγματοποιείται συνήθως πριν από κάθε άλλο θεραπευτικό χειρισμό. Ειδικά σε ασθενείς με καλπάζουσα μεταστατική νόσο που είναι απειλητική για τη ζωή, προηγείται χημειοθεραπεία και ακολουθεί η ορχεκτομή. Η ριζική ορχεκτομή πραγματοποιείται μέσω βουβωνικής τομής. Ακολουθεί η en block αφαίρεση του όρχεως μαζί με το σύνολο των χιτώνων του και το σπερματικό τόνο μέχρι το ύψος του έσω βουβωνικού στομίου. Σε ασθενείς με αρνητικούς καρκινικούς δείκτες στον ορό προεγχειρητικά και μικρούς, πιθανά καλοήθεις όγκους, θα πρέπει να προηγείται στατιστική ανάλυση με ταχείες βιοψίες ώστε να αποφευχθεί μια περιττή ορχεκτομή και να επιτραπεί μια μικρότερη επέμβαση με διατήρηση του οργάνου.

Σεμινωμα σταδίου I

Το ποσοστό υποτροπής μετά από ορχεκτομή ανέρχεται σε 15-20% εάν δεν ακολουθήσει κάποιας μορφής συμπληρωματική χημειοθεραπεία. Οι θεραπευτικές επιλογές στο στάδιο I του σεμινώματος περιλαμβάνουν παρακολούθηση, ακτινοθεραπεία και χημειοθεραπεία.

Η απλή παρακολούθηση εμφανίζει τα πλεονεκτήματα ότι πάνω από 80% των ασθενών αποφεύγουν μια άσκοπη θεραπεία αφού ούτως ή άλλως δεν θα υποτροπιάζαν κι επομένως αποφεύγεται η επακόλουθη τοξικότητα. Επίσης, ακόμη και σε περίπτωση υποτροπής, τα ποσοστά ίασης εξακολουθούν να είναι εξαιρετικά υψηλά. Από την άλλη, η παρακολούθηση σε αυτές τις περιπτώσεις είναι εντατική και μακροχρόνια, απαιτεί υψηλό βαθμό συμμόρφωσης από τους ασθενείς και συνεπάγεται σημαντικό βαθμό άγχος κι επιβάρυνση για το φόβο υποτροπής. Γενικά, η μέθοδος αυτή προτείνεται σε περιπτώσεις σεμινώματος σταδίου I χωρίς παράγοντες κινδύνου (μέγεθος όγκου < 4 cm, απουσία διήθησης ορχικού δικτύου).

Η ακτινοθεραπεία υπήρξε η πρώτη θεραπεία που χρησιμοποιήθηκε στο στάδιο I του σεμινώματος και βασίστηκε στην γνωστή ακτινοευαισθησία που εμφανίζουν τα σεμινωματικά κύτταρα. Αρχικά το ακτινοθεραπευτικό πεδίο αφορούσε σε παραορτικούς και λαγόνιους λεμφαδένες. Τα ποσοστά υποτροπής της νόσου ήταν πάντα μικρότερα του 10%. Για το λόγο αυτό η προσπάθεια επικεντρώθηκε στη μείωση των πεδίων και της συνολικής δόσης. Σήμερα χρησιμοποιείται μόνο η ακτινοβολήση των παραορτικών λεμφαδένων με δόση 2000 rads.

Η χημειοθεραπεία αποτελεί τον καθιερωμένο τρόπο αντιμετώπισης στις περισσότερες ευρωπαϊκές χώρες σε ασθενείς με νόσο σταδίου I που εμφανίζουν παράγοντες αυξημένου κινδύνου για υποτροπή (μέγεθος όγκου > 4 εκατοστά, διήθηση αλλήρειου ορχικού δικτύου). Η χορήγηση χημειοθεραπείας σε αυτές τις περιπτώσεις οδηγεί σε ίαση στο 98% των ασθενών. Την

καθιερωμένη θεραπεία σήμερα αποτελεί η χορήγηση καρμποπλατίνης είτε δυο κύκλων με AUC 6 ή ενός κύκλου με AUC 7.

Μη σεμινωματώδεις όγκοι σταδίου I

Οι θεραπευτικές επιλογές περιλαμβάνουν την απλή παρακολούθηση, την χορήγηση επικουρικής χημειοθεραπείας και τον προληπτικό οπισθοπεριτοναϊκό λεμφαδενικό καθαρισμό. Η απλή παρακολούθηση, όπως και στην περίπτωση του σεμινώματος, περιλαμβάνει ένα αρκετά εντατικό πρωτόκολλο παρακολούθησης που απαιτεί μεγάλο βαθμό συνεργασιμότητας από τον άρρωστο και εφαρμόζεται μόνο στις περιπτώσεις που απουσιάζουν παράγοντες κινδύνου. Οι προγνωστικοί αυτοί παράγοντες, όπως έχουν προκύψει μέσα από μεγάλες σειρές ασθενών με μη σεμινωματώδεις όγκους όρχεων σταδίου I, περιλαμβάνουν το μέγεθος του όγκου, τη διήθηση του ελυτροειδούς χιτώνα του όρχεως και του σπερματικού τόνου και την παρουσία νεοπλασματικών εμβόλων στο φλεβικό δίκτυο του όρχεως. Η πιθανότητα υποτροπής κυμαίνεται από 15-20% και συνήθως συμβαίνει στα δυο πρώτα έτη παρακολούθησης, γι αυτό και το πρωτόκολλο παρακολούθησης για το διάστημα αυτό είναι πιο εντατικό περιλαμβάνοντας κλινική εξέταση ανά μήνα, μετρήσεις καρκινικών δεικτών ανά δίμηνο και απεικονιστικό έλεγχο ανά τρίμηνο.

Ο προληπτικός οπισθοπεριτοναϊκός λεμφαδενικός καθαρισμός βασίζεται σε δεδομένα που δείχνουν ότι η μεγάλη πλειοψηφία (97%) των λεμφαδενικών υποτροπών σε μη σεμινωματώδεις όγκους σταδίου I αφορούν σε λαγόνιους, παρααορτικούς και οπισθοπεριτοναϊκούς λεμφαδένες κι εμφανίζει ποσοστά ίασης της τάξης του 95-97%. Από την άλλη, η μέθοδος αυτή απαιτεί μια τεχνικά απαιτητική χειρουργική επέμβαση που συνοδεύεται από αυξημένη πιθανότητα παλίνδρομης εκσπερμάτισης από βλάβη του έσω αιδοϊκού πλέγματος (5-10%) και υποβάλλει πάνω από το 80% των ασθενών σε μια «περιπτή» χειρουργική επέμβαση αφού οι ασθενείς αυτοί δεν θα υποτροπιάζαν. Για το λόγο αυτό η τεχνική αυτή σήμερα εφαρμόζεται μόνο σε εξειδικευμένα κέντρα, ιδίως των Η.Π.Α και είναι λιγότερο δημοφιλής στην Ευρώπη.

Η χορήγηση επικουρικής χημειοθεραπείας αποτελεί τη συνηθέστερα εφαρμοζόμενη στρατηγική σε ασθενείς με μη σεμινωματώδεις όγκους σταδίου I που εμφανίζουν έναν ή περισσότερους παράγοντες κινδύνου. Το καθιερωμένο θεραπευτικό σχήμα σήμερα είναι το σχήμα BEP (μπλεομυκίνη, ετοποσίδη σισπλατίνη), το οποίο χορηγείται σε δυο πενθήμερους κύκλους με διαφορά τριών εβδομάδων και οδηγεί σε ποσοστό ίασης έως και 97%. Η τοξικότητα του σχήματος περιλαμβάνει κυρίως μυελική καταστολή, ναυτία-εμμέτους, αλωπεκία, νεφροτοξικότητα που απαιτεί εντατική ενυδάτωση προ και μετά τη χορήγηση της σισπλατίνης και πνευμονική τοξικότητα σχετιζόμενη με τη μπλεομυκίνη που απαιτεί προθεραπευτικό και μεταθεραπευτικό έλεγχο της αναπνευστικής λειτουργίας. Επίσης, λόγω της καταστολής των γονάδων που προκαλεί η χημειοθεραπεία και η οποία μπορεί να προκαλέσει ή να επιδεινώσει μια προϋπάρχουσα ολιγοσπερμία ή ασθενοσπερμία (πχ σε έδαφος προϋπάρχουσας κισσοκήλης), συνιστάται η προθεραπευτική κατάψυξη σπέρματος.

Σεμίνωμα σταδίου II

Το στάδιο II με χαμηλό φορτίο όγκου (IIA και IIB) περιλαμβάνει ασθενείς με οπισθοπεριτοναϊκή νόσο μικρότερη από 5 εκατοστά στη μέγιστη εγκάρσια διάμετρο. Η ακτινοβολία των οπισθοπεριτοναϊκών λεμφαδένων αποτελεί διεθνώς τη θεραπεία εκλογής για τους περισσότερους από αυτούς τους ασθενείς, με χρήση της τεχνικής ακτινοβολίας «πόδι σκύλου» (dog leg). Αντενδείξεις για την εφαρμογή ακτινοβολίας περιλαμβάνουν ασθενείς με πεταλοειδή νεφρό μ η προηγηθείσα ακτινοβολία για άλλο λόγο και οι φλεγμονώδεις νόσοι του εντέρου. Αντίθετα, στο στάδιο II με υψηλό φορτίο νόσου (IIC, bulky disease), θεραπεία εκλογής αποτελεί η χημειοθεραπεία, συνήθως με τρεις κύκλους BEP και λαμβανομένων όλων των μέτρων προφύλαξης για την αποφυγή του συνδρόμου λύσης όγκου.

Μη Σεμινωματώδεις όγκοι σταδίου II

Το στάδιο II στους μη σεμινωματώδεις όγκους περιλαμβάνει συνήθως νόσο ομόπλευρα στον αρχικό όγκο, στο επίπεδο ή και κάτω από τη νεφρική πύελο και είναι συνήθως ασυμπτωματικό. Στην περίπτωση αυτή τόσο η χημειοθεραπεία όσο και ο οπισθοπεριτοναϊκός λεμφαδενικός καθαρισμός

αποτελούν αξιόπιστες επιλογές. Σε περισσότερο εκτεταμένη νόσο με ετερόπλευρη ή αμφοτερόπλευρη ανάπτυξη, εκδήλωση συμπτωμάτων όπως η οσφυαλγία, διάμετρο νόσου μεγαλύτερη από 3 εκατοστά και αυξημένες τιμές καρκινικών δεικτών η πιθανότητα μιας χειρουργικά μη εξαιρεσιμής νόσου είναι μεγαλύτερη και προτιμάται σαφώς η συστηματική χημειοθεραπεία, συνήθως με 3 κύκλους BEP.

Στάδιο III

Ο διαχωρισμός των ασθενών χαμηλού κινδύνου από τον ενδιάμεσο και υψηλού κινδύνου (κακής πρόγνωσης) πληθυσμό αποτελεί μια κρίσιμη αξιολόγηση πριν από τη χημειοθεραπεία. Τα κριτήρια IGCCCG που αναφέρθηκαν παραπάνω χρησιμοποιούνται για να καθορίσουν τον κίνδυνο **(Πίνακας 2)**. Οι ασθενείς που κατατάσσονται ως χαμηλού κινδύνου (55% των περιπτώσεων) επιτυγχάνουν 5ετή επιβίωση 92-95%. Καθώς αυτό το εκπληκτικό για μεταστατική κακοήθεια ποσοστό ίασης φαίνεται δύσκολο να βελτιωθεί περαιτέρω, οι ερευνητικές προσπάθειες τα τελευταία χρόνια έχουν επικεντρωθεί στην μείωση της τοξικότητας της απαιτούμενης θεραπείας. Αποτέλεσμα αυτών των προσπαθειών είναι η χορήγηση 3 κύκλων BEP αντί για 4 και η προτίμηση, ιδιαίτερα στην Ευρώπη, του 3ήμερου σχήματος αντί του 5μερου. Υπάρχει επίσης η δυνατότητα, σε περίπτωση αντένδειξης στη χορήγηση μπλεομυκίνης, χορήγησης 4 κύκλων EP (σισπλατίνης-ιφωσφαμίδης) αντί για 3 κύκλους BEP. Προσπάθεια αντικατάστασης της νεφροτοξικής σισπλατίνης από την καλύτερα ανεκτή καρμποπλατίνη απέτυχαν λόγω της κατώτερης επιβίωσης των ασθενών που έλαβαν συνδυασμούς με καρμποπλατίνη. Πρέπει επίσης να τονίσουμε ότι όλες οι μελέτες του σχήματος BEP διεξήχθησαν με συνολική δόση ετοποσίδης 500 mg/m² ανά κύκλο. Συνεπώς αν κάποιος άρρωστος αντιμετωπιστεί με την εναλλακτική δόση των 360 mg/m² (BE₃₆₀P), υποχρεούται να αντιμετωπιστεί με τίποτε λιγότερο από 4 κύκλους BE₃₆₀P.

Οι ασθενείς που πάσχουν από νόσο σταδίου III ενδιάμεσης (28% των περιπτώσεων) και πτωχής πρόγνωσης (16% των περιπτώσεων) έχουν λιγότερο καλή πρόγνωση, που στην πρώτη ομάδα είναι γύρω στο 80% ενώ

στη δεύτερη είναι κάτω του 50%. Σε αυτές τις κατηγορίες ασθενών η θεραπεία ρουτίνας εξακολουθεί να είναι 4 κύκλοι BEP. Προσπάθειες που έγιναν για να βελτιωθεί η έκβαση σε αυτή τη δυσμενή ομάδα ασθενών με καρκίνο όρχεως περιέλαβαν υβριδικά σχήματα εναλασσόμενων χημειοθεραπευτικών συνδυασμών (BOP/VIP-B, POMB-ACE), προσθήκη ιφωσφαμίδης ή πακλιταξέλης στο κλασσικό σχήμα BEP (IBEP, T-BEP, TIP) ή και αύξηση της πυκνότητας δόσης ή έντασης δόσης των πλατινούχων σκευασμάτων. Η επιτυχία της υψηλής δόσης καρμποπλατίνης σε κάποιους ασθενείς με πλατινοευαίσθητη υποτροπή οδήγησε στην ενσωμάτωση της στην θεραπεία σε κάποια σχήματα διάσωσης (μεγαθεραπεία) ακολουθούμενα ή όχι από αυτόλογη μεταμόσχευση αρχέγονων αιμοποιητικών κυττάρων. Μέχρι στιγμής καμιά τυχαίοποιημένη μελέτη δεν έχει αποδείξει την ανωτερότητα των προσεγγίσεων αυτών με όρους συνολικής επιβίωσης έναντι του κλασσικού σχήματος BEP. Τα συχνότερα χρησιμοποιούμενα σχήματα σήμερα στη θεραπεία 1^{ης} αλλά και 2^{ης} και 3^{ης} γραμμής φαίνονται **στον πίνακα 3**.

B. Εξωγοναδικά νεοπλάσματα εκ γεννητικών κυττάρων

Μολονότι η πλειοψηφία των όγκων από γεννητικά κύτταρα αναπτύσσονται στις γονάδες, υπάρχουν εξωγοναδικές εντοπίσεις χωρίς ύπαρξη πρωτοπαθούς όγκου στα γεννητικά όργανα. Οι όγκοι αυτοί αναπτύσσονται σε οποιοδήποτε σημείο κατά μήκος της μέσης γραμμής, από το κρανίο (επίφυση) ως την ιεροκοκκυγική χώρα, διατρέχοντας έναν νοητό άξονα που αντιστοιχεί στην εμβρυϊκή ουρογεννητική γέφυρα. Πιστεύεται ότι τα νεοπλάσματα αυτά εξορμούνται από γεννητικά κύτταρα που παραμένουν σε θέσεις κατά μήκος του κεφαλουραίου άξονα ως αποτέλεσμα διαταραχής της μετανάστευσής τους στη διαδικασία της οντογενεσης κατά την πρώιμη εμβρυϊκή ζωή και στη συνέχεια υφίστανται για κάποιο λόγο κακοήγη εξαλλαγή.

Οι εξωγοναδικοί όγκοι ανέρχονται σε ποσοστό 2-5% του συνόλου των νεοπλασμάτων από γεννητικά κύτταρα σε νέους άρρενες και συνηθέστερα εντοπίζονται στο μεσοθωράκιο (50-70%), οπισθοπεριτόναιο (30-50%) και την επίφυση (<5%), ενώ σπανιότατα έχουν περιγραφεί και σε άλλες θέσεις. Μια ειδική μορφή των εξωγοναδικών γεννητικών νεοπλασμάτων είναι αυτή του

καρκινώματος αγνώστου πρωτοπαθούς εστίας (ΚΑΠΕ) με αδιαφοροποίητη ιστολογική εικόνα, αυξημένους δείκτες ορού (α-FP, β-HCG, LDH) κι εντόπιση στις δομές της μέσης γραμμής. Τα νεοπλάσματα αυτά μοιάζουν με τα νεοπλάσματα των γονάδων αντίστοιχης ιστολογίας σε ότι αφορά τα μορφολογικά, παθολογοανατομικά, γενετικά (ισοχρωμόσωμα 12p), βιολογικά και φαρμακογενωμικά χαρακτηριστικά (ευαισθησία στην πλατίνα), συνήθως όμως εμφανίζονται ως μη σεμινωματώδεις όγκοι (χοριοκαρκίνωμα, εμβρυϊκό καρκίνωμα, όγκος λεκιθικού ασκού) και χαρακτηρίζονται από πτωχή πρόγνωση (5ετής επιβίωση 25-30% για τα πρωτοπαθή χοριοκαρκινώματα. Αυτός είναι και ο λόγος που τα εξωγοναδικά κακοήγη νεοπλάσματα εκ γεννητικών κυττάρων του μεσοθωρακίου κατατάσσονται εξορισμού στην κατηγορία υψηλού ρίσκου (πτωχής πρόγνωσης) κατά IGCCCG.

Πίνακας 1: Σταδιοποίηση καρκίνου του όρχη κατά AJCC-UICC TNM

Όρχης (T)	II
pTis	Ενδοσωληνώδεις, in situ
pT1	Όρχης κι επιδιδυμίδα, χωρίς λεμφαγγειακή ή αγγειακή διήθηση
pT2	Λεμφαγγειακή ή αγγειακή διήθηση, διήθηση ινώδους ή και ελυτροειδούς χιτώνα
pT3	Διήθηση σπερματικού τόνου
pT4	Διήθηση οσχέου
Οπισθοπεριτοναϊκοί λεμφαδένες	
N1	< 2 εκατοστά
N2	2-5 εκατοστά
N3	> 5 εκατοστά

Μεταστάσεις

M1a	Μεταστάσεις σε μη περιοχικούς (πχ υπερδιαφραγματικούς) λεμφαδένες ή πνεύμονες
-----	---

M1b	Σπλαγγχνικές μεταστάσεις πέραν των πνευμόνων
-----	--

Δείκτες ορού

S1	LDH<1.5 N, HCG < 5000 IU/l AFP<1000 ng/ml,
----	--

S2	LDH 1.5-10 N, HCG 5.000-50.000IU/l
----	------------------------------------

	AFP 1000 – 10.000 ng/ml
--	-------------------------

S3	LDH >10 N, HCG >50.000IU/l
----	----------------------------

	AFP > 10.000 ng/ml
--	--------------------

Στάδιο νόσου

0	pTisN0M0 Sx
---	-------------

I	pT1-4 N0M0, S0-Sx
---	-------------------

IIA	pTany, N1 M0, S0-S1
-----	---------------------

IIB	pTany, N2 M0, S0-S1
-----	---------------------

IIC	pTany, N3 M0, S0-S1
-----	---------------------

IIIA	pTany, Nany M1a, S0-S1
------	------------------------

IIIB	pTany, Nany M0, S2
------	--------------------

	pTany, Nany M1a, S2
--	---------------------

IIIC	pTany, Nany M0, S3
------	--------------------

	pTany, Nany M1a, S3
--	---------------------

	pTany, Nany M1b, Sany
--	-----------------------

Πίνακας 2. Διεθνής Ταξινόμηση IGCCCG

Μη σεμινωματώδεις όγκοι	Σεμινωματώδεις όγκοι
ΚΑΛΗ ΠΡΟΓΝΩΣΗ	
Πρωτοπαθής όγκος ορχικός ή οπισθοπεριτοναϊκός και απουσία μη πνευμονικών σπλαγχνικών μεταστάσεων και δείκτες επιπέδου S1	Οποιαδήποτε πρωτοπαθής εντόπιση και απουσία μη πνευμονικών σπλαγχνικών μεταστάσεων και οποιαδήποτε τιμή δεικτών S
(56%, 5ετής επιβίωση 92%)	(90%, 5ετής επιβίωση 86%)
ΕΝΔΙΑΜΕΣΗ ΠΡΟΓΝΩΣΗ	
Πρωτοπαθής όγκος ορχικός ή οπισθοπεριτοναϊκός και απουσία μη πνευμονικών σπλαγχνικών μεταστάσεων και δείκτες επιπέδου S2	Οποιαδήποτε πρωτοπαθής εντόπιση και παρουσία μη πνευμονικών σπλαγχνικών μεταστάσεων και οποιαδήποτε τιμή δεικτών S
(26%, 5ετής επιβίωση 80%)	(10%, 5ετής επιβίωση 73%)
ΠΤΩΧΗΣ ΠΡΟΓΝΩΣΗΣ	
Πρωτοπαθής όγκος στο μεσοθωράκιο ή παρουσία μη πνευμονικών σπλαγχνικών μεταστάσεων ή δείκτες επιπέδου S3	Ουδείς
(16%, 5ετής επιβίωση 48%)	

Πίνακας 3. Τα συνηθέστερα χρησιμοποιούμενα σχήματα στη χημειοθεραπεία του προχωρημένου καρκίνου του όρχεως

Σχήμα (ανά 3 εβδομάδες)	Φάρμακα-δόσεις
BE₃₆₀P	Bleomycin 30 IU ημέρες 1,8,15 Etoposide 120 mg/m ² ημέρες 1,2,3 Cisplatin 50 mg/m ² ημέρες 1,2
BE₅₀₀P 5 ημερών	Bleomycin 30 IU ημέρες 1,8,15 Etoposide 100 mg/m ² ημέρες 1-5 Cisplatin 20 mg/m ² ημέρες 1-5
BE₅₀₀P 3 ημερών	Bleomycin 30 IU ημέρες 1,8,15 Etoposide 165 mg/m ² ημέρες 1,2,3 Cisplatin 50 mg/m ² ημέρες 1,2
VIP	Vinblastine 6 mg/m ² ημέρα 1 Ifosfamide 1,2 g/m ² ημέρες 1-5 + Mesna Cisplatin 20 mg/m ² ημέρες 1-5
VeIP	Etoposide 75 mg/m ² ημέρες 1-5 Ifosfamide 1,2 g/m ² ημέρες 1-5 + Mesna Cisplatin 20 mg/m ² ημέρες 1-5
TIP	Paclitaxel 175 mg/m ² ημέρα 1

	Ifosfamide 1,2 g/m ² ημέρες 1-5 + Mesna
	Cisplatin 20 mg/m ² ημέρες 1-5
PG	Paclitaxel 175 mg/m ² ημέρα 1
	Gemcitabine 1250 mg/m ² ημέρες 1,8

ΕΝΔΕΙΚΤΙΚΗ ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Einhorn LH. Curing metastatic testicular cancer. Proc Natl Acad Sci USA 2002;99:4592-5
2. Bosl GJ, Motzer RJ. Testicular germ-cell cancer. N Engl J Med 1997; 337:242-53
3. Thomas GM, Rider WD, Dembo AJ, et al. Seminoma of the testis: results of treatment and patterns of failure after radiation therapy. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1982;8:165.
4. Willan B, McGowan D. Seminoma of the testis: a 22-year experience with radiation therapy. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1985;11:1769.
5. Classen J, Schmidberger H, Meisner C, et al. Radiotherapy for stages IIA/B testicular seminoma: final report of a prospective multicenter clinical trial. J Clin Oncol 2003;21:1101.
6. Chung PW, Warde PR, Panzarella T, et al. Appropriate radiation volume for stage IIA/B testicular seminoma. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2003;56:746.
7. Warde P, Gospodarowicz M, Panzarella T, et al. Management of stage II seminoma. J Clin Oncol 1998;16:290.
8. Loehrer PJ, Birch R, Williams SD, et al. Chemotherapy of metastatic seminoma: the Southeastern Cancer Study Group experience. J Clin Oncol 1987;5:1212.

9. Rabbani F, Sheinfeld J, Farivar-Mohseni H, et al. Low-volume nodal metastases detected at retroperitoneal lymphadenectomy for testicular cancer: pattern and prognostic factors for relapse. *J Clin Oncol* 2001;19:2020
10. Kondagunta GV, Motzer RJ. Adjuvant chemotherapy for stage II nonseminomatous germ-cell tumors. *Semin Urol Oncol* 2002;20:239.
11. Williams SD, Stablein DM, Einhorn LH, et al. Immediate adjuvant chemotherapy versus observation with treatment at relapse in pathological stage II testicular cancer. *N Engl J Med* 1987;317:1433.
12. Behnia M, Foster R, Einhorn LH. Adjuvant bleomycin, etoposide and cisplatin in pathological stage II non-seminomatous testicular cancer. The Indiana University experience. *Eur J Cancer* 2000;36:472.
13. Kondagunta G, Sheinfeld J, Mazumdar M, 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;22:464.
14. Einhorn LH, Williams SD, Loehrer PJ, et al. Evaluation of optimal duration of chemotherapy in favorable-prognosis disseminated germ cell tumors: a Southeastern Cancer Study Group protocol. *J Clin Oncol* 1989;7:387. PubMed
15. Bosl GJ, Geller NL, Bajorin D, et al. A randomized trial of etoposide + cisplatin versus vinblastine + bleomycin + cisplatin + cyclophosphamide + dactinomycin in patients with good-prognosis germ cell tumors. *J Clin Oncol* 1988;6: 1231. PubMed
16. de Wit R, Stoter G, Kaye SB, et al. Importance of bleomycin in combination chemotherapy for good-prognosis testicular nonseminoma: a randomized study of the European Organization for Research and Treatment of Cancer Genitourinary Tract Cooperative Group. *J Clin Oncol* 1997;15:1837.
17. Loehrer PJ, Johnson DH, Elson P, et al. Importance of bleomycin in favorable prognosis disseminated germ cell tumors: an Eastern Cooperative Oncology Group Trial. *J Clin Oncol* 1995;13:470.
18. Bajorin DF, Sarosdy MF, Pfister DG, et al. Randomized trial of etoposide and cisplatin versus etoposide and carboplatin in patients with good-risk germ cell tumors: a multi-institutional study. *J Clin Oncol* 1993;11:598.
19. Horwich A, Sleijfer D, Fossa S, et al. Randomized trial of bleomycin, etoposide, and cisplatin compared with bleomycin, etoposide, and carboplatin in good-prognosis metastatic nonseminomatous germ cell cancer: a multi-institutional Medical Research Council/ European Organization for Research and Treatment of Cancer trial. *J Clin Oncol* 1997;15:1844.
20. Toner GC, Stockler MR, Boyer MJ, et al.

20. Comparison of two standard chemotherapy regimens for good-prognosis germcell tumours: a randomised trial. Australian and New Zealand Germ Cell Trial Group. *Lancet* 2001;357:739.

21. de Wit R, Stoter G, Sleijfer DT, et al. Four cycles of BEP versus an alternating regimen of PVB and BEP in patients with poor-prognosis metastatic testicular non-seminoma: a randomised study of the EORTC Genitourinary Tract Cancer Cooperative Group. *Br J Cancer* 1995;71:1311.

22. Nichols CR, Williams SD, Loehrer PJ, et al. Randomized study of cisplatin dose intensity in poor-risk germ cell tumors: a Southeastern Cancer Study Group and Southwest Oncology Group protocol. *J Clin Oncol* 1991;9:1163.

23. Kaye S, Mead G, Fossa S, et al. Intensive induction-sequential chemotherapy with BOP/VIP-B compared with treatment with BEP/EP for poor-prognosis metastatic nonseminomatous germ cell tumor: a randomized Medical Research Council/European Organization for Research and Treatment of Cancer study. *J Clin Oncol* 1998;16:692.

24. Nichols CR, Catalano P, 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;16:1287.

25. Motzer RJ, Mazumdar M, Gulati SC, et al. Phase II trial of high-dose carboplatin and etoposide with autologous bone marrow transplantation in first-line therapy for patients with poor-risk germ cell tumors. *J Natl Cancer Inst* 1993;85:1828.

26. Motzer RJ, Mazumdar M, Bajorin DF, et al. High-dose carboplatin, etoposide, and cyclophosphamide with autologous bone marrow transplantation in firstline therapy for patients with poor-risk germ cell tumors. *J Clin Oncol* 1997; 15:2546.

27. Schmoll H-J, Kollmannsberger C, Metzner JT, et al. Long-term results of first-line sequential high-dose VIPchemotherapy plus autologous stem cell support for patients with advanced metastatic germ cell cancer: an extended phase I/II study of the German Testicular Cancer Study Group. *J Clin Oncol* 2003;21:4083.