



Διάγνωση και Θεραπεία όγκων όρχεων σταδίου I



Μ. ΧΡΥΣΟΦΟΣ

ΑΝ. ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ

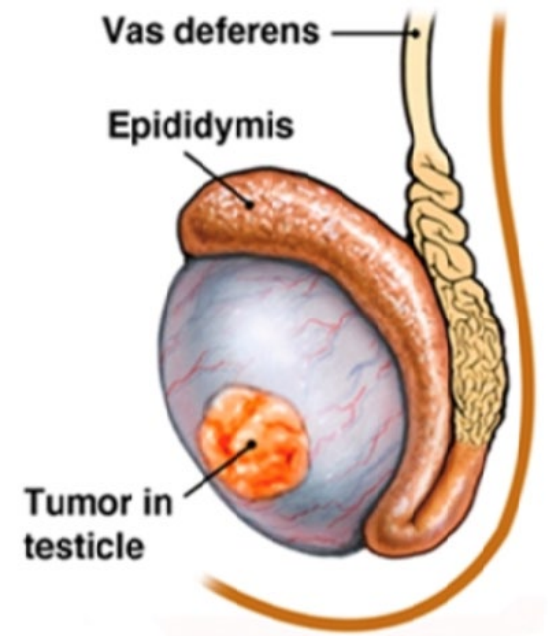
Β' ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΑΚΗ ΟΥΡΟΛΟΓΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ

Π.Γ.Ν. "ΑΤΤΙΚΟΝ"



Εισαγωγή

- ▶ 1% των καρκίνων στους άνδρες παγκοσμίως
- ▶ Η πιο συχνή κακοήθεια στους άντρες ηλικίας 15-40 ετών
- ▶ Περίπου 9310 νέες περιπτώσεις στις ΗΠΑ το 2018
- ▶ Περίπου 400 θάνατοι στις ΗΠΑ το 2018





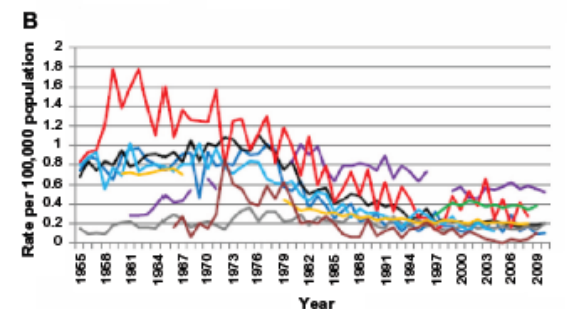
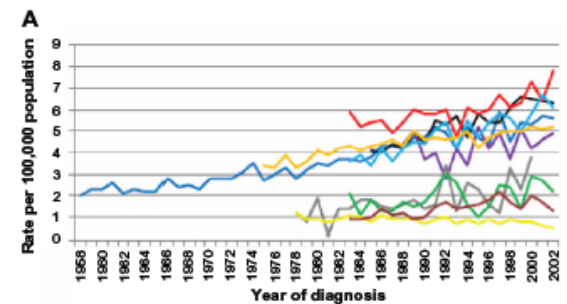
Επίπτωση και Θνητότητα

- ▶ Αύξηση της ετήσιας επίπτωσης του καρκίνου όρχεων (μεγαλύτερη στις αναπτυγμένες σε σχέση με τις αναπτυσσόμενες χώρες)

- ▶ 5.7/100.000 το 1992 → 6.8/100.000 το 2009

- ▶ Μείωση της ετήσιας θνητότητας παγκοσμίως (πιθανόν λόγω της εφαρμογής των κατευθυντήριων οδηγιών και της χημειοθεραπείας με βάση την πλατίνη)

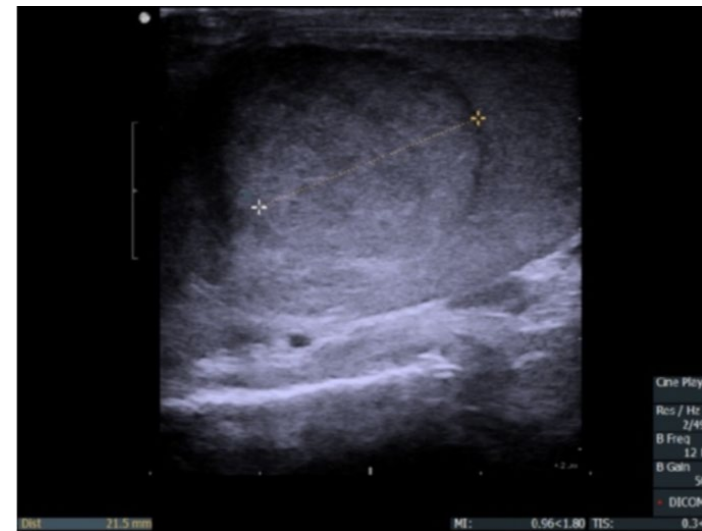
- ▶ 5ετής επιβίωση: 83% (1975-1977)
97% (2005-2011)





Επί υποψίας καρκίνου των όρχεων

- ▶ Κλινική εξέταση
- ▶ Υπερηχογράφημα των όρχεων
 - ▶ MRI υψηλότερη ευαισθησία , υψηλότερο κόστος
- ▶ Καρκινικοί δείκτες στον ορό
- ▶ Κατάθεση σπέρματος σε τράπεζα
- ▶ Χειρουργική αντιμετώπιση
 - ▶ Εντός 24-48 (max10 ημερών)

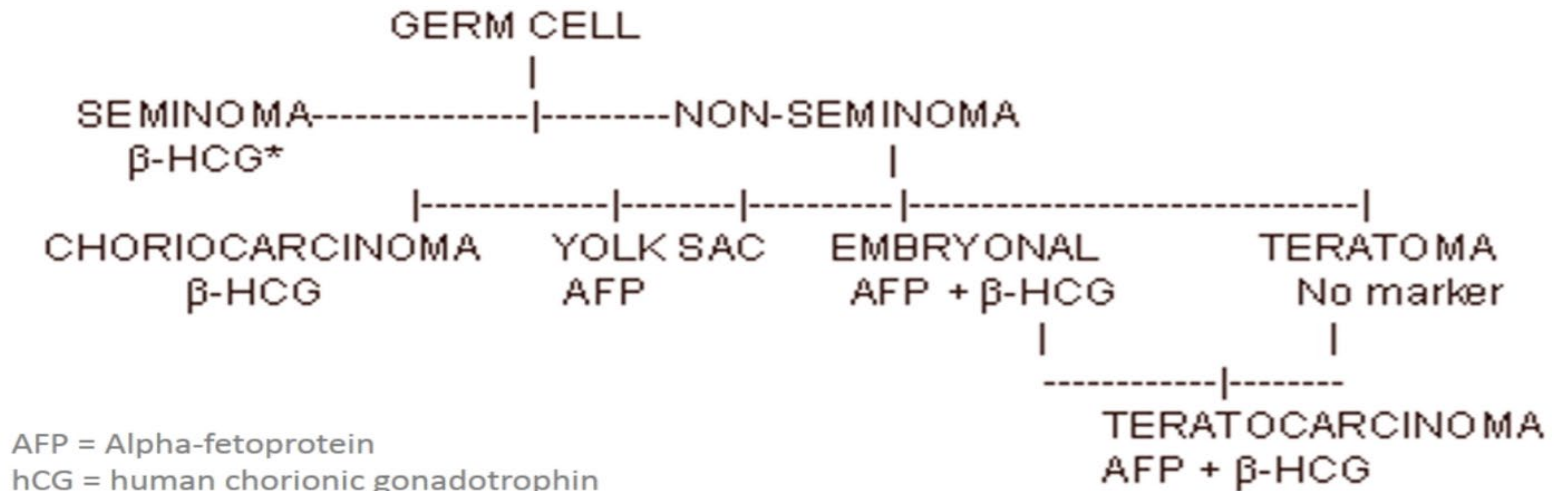




Serum tumour markers (STMs)

- AFP - produced by yolk sac cells
- hCG - expression of trophoblasts
 - All choriocarcinomas
 - 50% embryonal carcinomas
- LDH (lactate dehydrogenase)
 - less specific
 - Proportional to tumour volume
 - Elevated in 80% advanced TC

- **STMs elevated in \approx 50%**
- **NSGCT**
 - **90%** one or both
 - AFP in 50-70%
 - hCG in 40-60%
- **Seminomas**
 - Up to 30% elevated hCG





Αντιμετώπιση πρωτοπαθούς όγκου

- Ριζική ορχεκτομή
 - Βουβωνική τομή
 - Εκτομή όρχεος και σπερματικού τόνου στο ύψος του έσω βουβωνικού στομίου
- Χειρουργική διατήρησης οργάνου
 - Εξειδικευμένα κέντρα
 - Μικροί όγκοι
 - Αμφοτερόπλευροι όγκοι
 - Μονήρης όρχις
 - Ετερόπλευρος ατροφικός όρχις

Annals of Oncology 2013; 24 (Supplement 6): 125-132

European Germ Cell Cancer Consensus group (EGCCCG): δεν θεωρούν ως ρουτίνα βιοψία του ετερόπλευρου όρχι

Ann Oncol 2013; 24: 878-888.

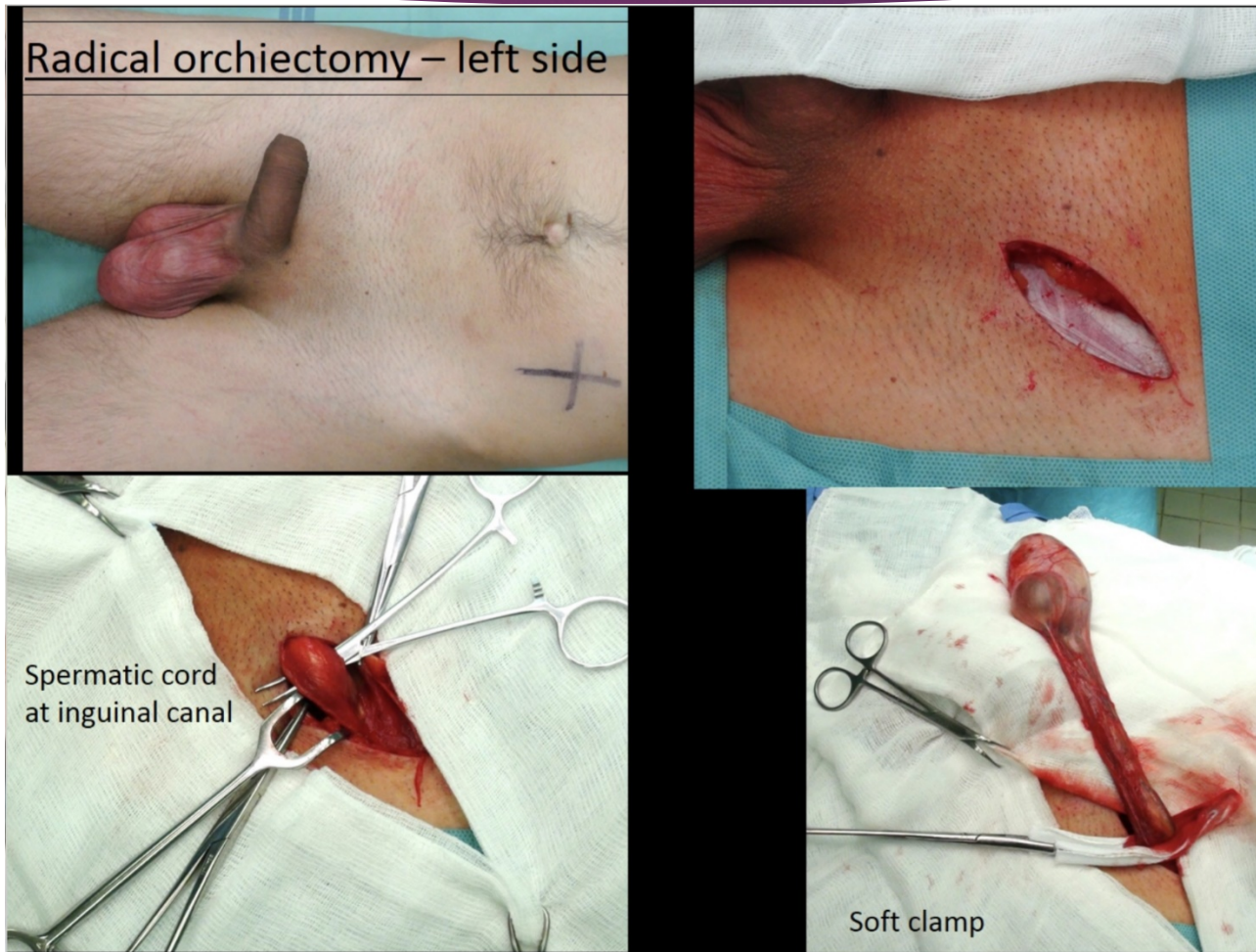


Διάγνωση και θεραπεία του GCNIS (Germ cell neoplasia in situ)

- ▶ Βιοψία του ετερόπλευρου όρχι θα πρέπει να γίνεται σε ασθενείς υψηλού κινδύνου για ετερόπλευρο TIN
 - ▶ Π.χ. όγκος όρχεων < 12 ml
 - ▶ Ιστορικό κρυπορχίας ή χαμηλής σπερματογένεσης (Johnsen score 1-3)
- ▶ Ετερόπλευρη βιοψία δεν χρειάζεται σε ασθενείς άνω των 40 ετών χωρίς παράγοντες κινδύνου
 - ▶ 10 complete spermatogenesis and perfect tubules
 - ▶ 9 many spermatozoa present but disorganized spermatogenesis
 - ▶ 8 only a few spermatozoa present
 - ▶ 7 no spermatozoa but many spermatids present;
 - ▶ 6 only a few spermatids present
 - ▶ 5 no spermatozoa or spermatids present but many spermatocytes present
 - ▶ 4 only a few spermatocytes present
 - ▶ 3 only spermatogonia present
 - ▶ 2 no germ cells present
 - ▶ 1 neither germ cells nor Sertoli cells present

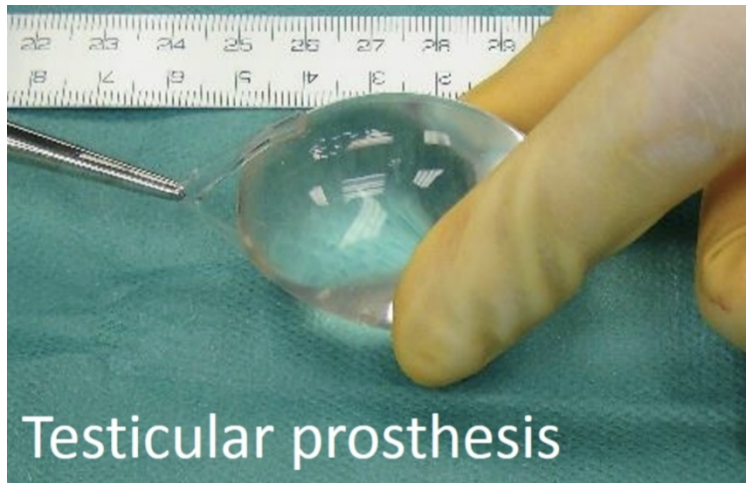


Ριζική ορχεκτομή





Ριζική ορχεκτομή





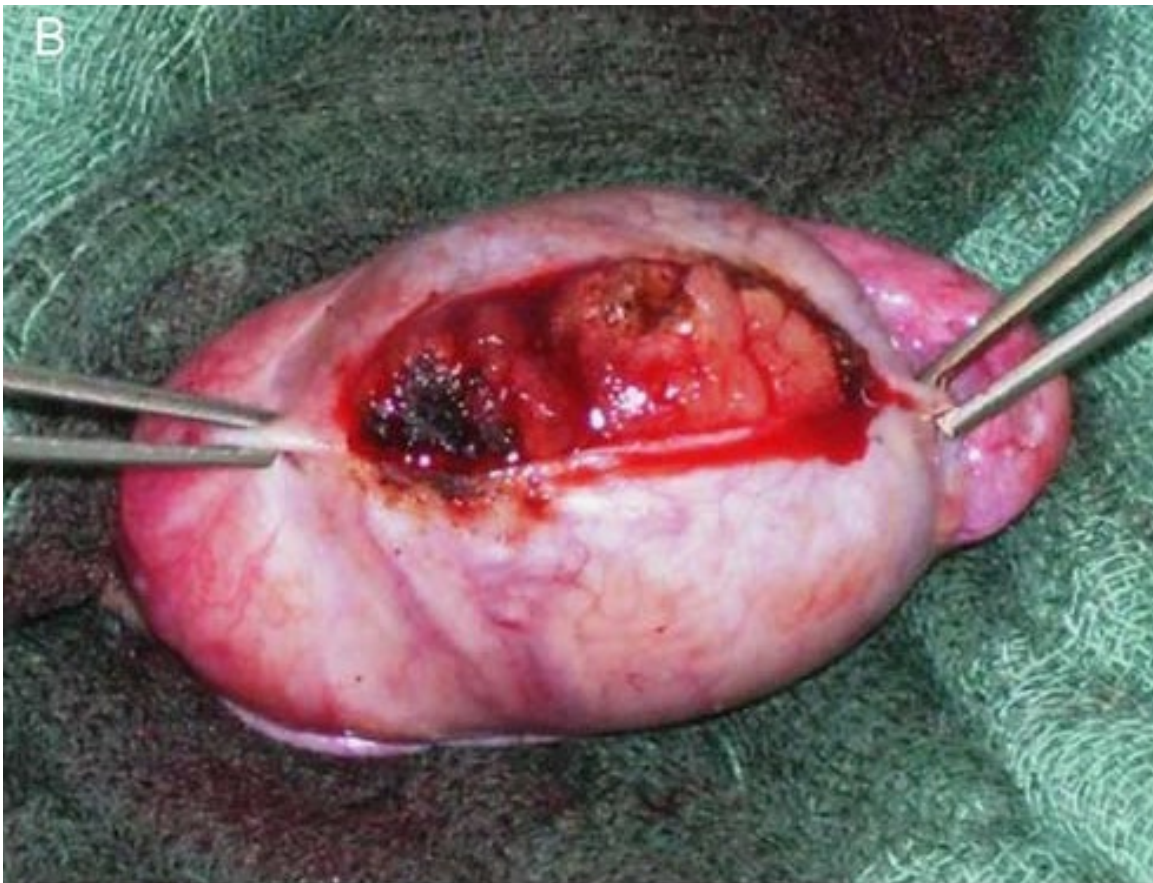
Χειρουργική διατήρησης οργάνου



(A) Incision of tunica vaginalis



Χειρουργική διατήρησης οργάνου



(B) Incision of tunica albuginea just above the tumour



Χειρουργική διατήρησης οργάνου



(C) The adjacent testicular parenchyma is gently peeled away from the tumour, which exhibits a typical pseudocapsule.



Χειρουργική διατήρησης οργάνου



(D) The tumour is completely exposed.



Χειρουργική διατήρησης οργάνου



(E) The tumour is completely excised.



Χειρουργική διατήρησης οργάνου



(F) The tumour is split into two halves; one is sent for frozen section examination, the other for definitive pathology.



ΠΡΟΤΕΙΝΟΜΕΝΕΣ ΕΞΕΤΑΣΕΙΣ ΓΙΑ ΣΤΑΔΙΟΠΟΙΗΣΗ ΤΗΣ ΔΙΑΓΝΩΣΗΣ

Test	ΣΥΣΤΑΣΗ ΓΙΑ	Strength rating
Καρκινικοί δείκτες ορού	α-φетоπρωτεΐνη β-χοριακή γοναδοτροπίνη -LDH	Strong
C/T Ανω/Κάτω κοιλίας-οπισθοπεριτοναίου	Όλοι οι Ασθενείς	Strong
C/T Θώρακος	Όλοι οι Ασθενείς	Strong
U/S Οσχέου Sensitiv: 92-98%, Specific: 95-99%	Όλοι οι Ασθενείς	Strong
Σπινθηρογράφημα οστών ή MRI Σ.Σ.	Στη περίπτωση συμπτωμάτων	Strong
(C/T , MRI) εγκεφάλου	Σε περίπτωση συμπτωμάτων και ασθενών με μεταστατική νόσο με πολλαπλές πνευμονικές μεταστάσεις και/ή υψηλών επιπέδων β' χοριακής γοναδοτροπίνης	Strong
ΠΕΡΑΙΤΕΡΩ ΕΞΕΤΑΣΕΙΣ		
Διερεύνηση Γονιμότητας : -Ολική τεστοστερόνη -LH -FSH -Σπερμοδιάγραμμα		Weak
Κατάθεση σε τράπεζα σπέρματος	Θα πρέπει να προσφέρεται	Strong



Σταδιοποίηση TNM (UICC 2017)

pT – Πρωτοπαθής Όγκος

pTX Ο πρωτοπαθής όγκος δε μπορεί να εκτιμηθεί

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

pTis Ενδοσωληναριακή νεοπλασία από γεννητικά κύτταρα (καρκίνωμα in situ)

pT1 Όγκος περιορισμένος σε όρχη και επιδιδυμίδα χωρίς αγγειακή/λεμφική διήθηση: ο όγκος μπορεί να διηθεί τον ινώδη χιτώνα αλλά όχι τον ελυτροειδή

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

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

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

N – Περιοχικοί Λεμφαδένες κλινικά

NX/pNx Οι περιοχικοί λεμφαδένες δε μπορούν να εκτιμηθούν

N0/pN0 Χωρίς μεταστάσεις σε περιοχικούς λεμφαδένες

N1/pN1 Μετάσταση σε έναν λεμφαδένα 2 εκ. ή μικρότερο στη μέγιστη διάμετρο ή σε περισσότερους λεμφαδένες από τους οποίους κανένας δεν έχει μέγιστη διάσταση πάνω από 2 εκ

N2/pN2 Μετάσταση με λεμφαδενική μάζα μεγαλύτερη από 2 εκ. αλλά όχι μεγαλύτερη από 5 εκ. στη μέγιστη διάσταση ή πολλαπλοί λεμφαδένες με μέγιστη διάσταση πάνω από 2 εκ., αλλά όχι μεγαλύτερη από 5 εκ.

N3/pN3 Μετάσταση με λεμφαδενική μάζα πάνω από 5 εκ. στη μέγιστη διάσταση

M – Απομακρυσμένες Μεταστάσεις

MX Οι απομακρυσμένες μεταστάσεις δε μπορούν να εκτιμηθούν

M0 Χωρίς απομακρυσμένες μεταστάσεις

M1 Με απομακρυσμένες μεταστάσεις

M1a Μετάσταση σε μη περιοχικούς λεμφαδένες ή στον πνεύμονα

M1b Μετάσταση σε άλλες περιοχές



Σταδιοποίηση TNM (UICC 2017)

S - Serum Tumour Markers

SX Serum marker studies not available or not performed

S0 Serum marker study levels within normal limits

	LDH (U/l)	hCG (mIU/mL)	AFP (ng/mL)
S1	< 1.5 x N and	< 5,000 and	< 1,000
S2	1.5-10 x N or	5,000-50,000 or	1,000-10,000
S3	> 10 x N or	> 50,000 or	> 10,000



Σύμφωνα με την κατάταξη TNM 2009 stage I - IIA testicular cancer περιλαμβάνουν:

Stage I	pT1-T4	N0	M0	SX
Stage IA	pT1	N0	M0	S0
Stage IB	pT2 - pT4	N0	M0	S0
Stage IS	Any pT/TX	N0	M0	S1-3
Stage II	Any pT/TX	N1-N3	M0	SX
Stage IIA	Any pT/TX	N1	M0	S0
	Any pT/TX	N1	M0	S1

75-80% of seminoma patients, and about 55% of patients with NSGCT cancer have stage I disease at diagnosis



Histology of GCT

- ▶ according to the World Health Organisation (WHO) classification:
 - ▶ tumour size,
 - ▶ multiplicity,
 - ▶ extension of tumour (e.g. in rete testis or other tissue)
- ▶ according to the American Joint Committee on Cancer, AJCC, Union for International Cancer Control, UICC:
 - ▶ pT category
 - ▶ all histological components with corresponding percentages
 - ▶ presence or absence of vascular invasion
 - ▶ testicular intraepithelial neoplasia (TIN)
 - ▶ presence of syncytiotrophoblasts (In seminomas)



Stage I at diagnosis

- ▶ 75-80% of Seminoma
- ▶ 55% of NSGCT



- The post-orchidectomy (5-7 days after) serum tumour markers

– AFP	half-time	5-7 days
– hCG		2-3 days
– LDH		2 days



Παράγοντες κινδύνου για την υποκλινική μεταστατική νόσο στον καρκίνο των όρχεων σταδίου I

	Για σεμινώματα	Για μη σεμινωματώδης όγκους
Παθολογικό (στάδιο I)		
Ιστοπαθολογικός τύπος	<ul style="list-style-type: none">• Μέγεθος όγκου (> 4 cm)• Διήθηση ορχικού δικτύου	<ul style="list-style-type: none">• Αγγειακή και λεμφική διήθηση του όγκου• Ταχύτητα διάδοσης (Proliferation rate) > 70%• Ποσοστό εμβρυικού καρκινώματος > 50%

Το 15-20% των ασθενών με σεμίνωμα σταδίου I, έχουν υποκλινική μεταστατική νόσο, συνήθως στο οπισθοπεριτόναιο, και θα υποτροπιάσουν μετά από την ορχεκτομή όταν αυτή εφαρμόζεται ως μόνη θεραπεία



Σεμίνωμα σταδίου I - Επιτήρηση

EUROPEAN UROLOGY 70 (2016) 365-371

available at www.sciencedirect.com
journal homepage: www.europeanurology.com



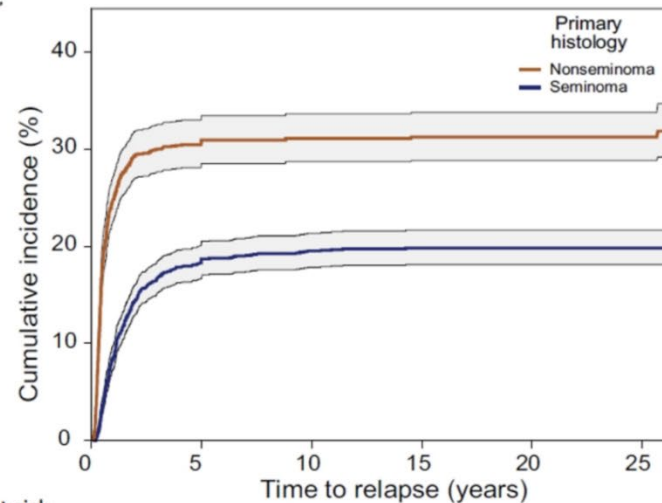
Testis Cancer

Late Relapses in Stage I Testicular Cancer Patients on Surveillance

Mette Saksø Mortensen^{a,c}, Jakob Lauritsen^a, Maria Gry Gundgaard Kier^{a,b}, Mikkel Bandak^a,
Ane Lindegaard Appelt^a, Mads Agerbæk^c, Niels Vilstrup Holm^d, Mette Moe Kempel^e,
Hans von der Maase^a, Gedske Daugaard^a

- Higher in NSGCT
- Mostly in first years

Relapse in stage I on surveillance



No. at risk	0	5	10	15	20	25
Nonseminoma	1366	913	692	492	292	130
Seminoma	2000	1574	1151	819	464	155

Fig. 1 - Cumulative incidence of relapse from time of orchietomy.



Σεμίνωμα σταδίου I - Επιτήρηση

- ▶ **Relapse (occult metastatic disease): 15-20% at 5 years (usually in retroperitoneum)**
 - ▶ **Ασθενείς χαμηλού κινδύνου** (μέγεθος όγκου <4 cm χωρίς διήθηση ορχικού δικτύου): η **υποτροπή** υπό επιτήρηση είναι **χαμηλότερη του 6% (infra-diaphragmatic lymph nodes)**
- ▶ **Χημειοθεραπεία:** πιθανή θεραπεία **για υποτροπή σεμινώματος υπό επιτήρηση**
- ▶ **70% των ασθενών με υποτροπή:** μόνο **ακτινοθεραπεία**
- ▶ Οι ασθενείς που **υποτροπιάζουν μετά την ακτινοθεραπεία διάσωσης** μπορούν να αντιμετωπιστούν αποτελεσματικά με **χημειοθεραπεία**
- ▶ Η **χημειοθεραπεία με καρβοπλατίνη** και η **σύγχρονη ακτινοθεραπεία** για την αντιμετώπιση της υποτροπής σεμινώματος χαμηλού σταδίου (IIA/IIIB) είναι **υπό έρευνα**
- ▶ Το **συνολικό, ειδικού για τον καρκίνο ποσοστό επιβίωσης** υπό επιτήρηση είναι : **97-100% για το σεμίνωμα σταδίου I.**
- ▶ Το **κύριο μειονέκτημα της επιτήρησης** είναι η ανάγκη για πιο **εντατική παρακολούθηση** (επαναλαμβανόμενες εξετάσεις απεικόνισης των οπισθοπεριτοναϊκών λεμφαδένων).

Spanish Germ Cell Cancer Cooperative Group (GG). Ann Oncol 2003 Jun;14(6):867-72.

Binational Prospective Population-Based Study From the Swedish Norwegian Testicular Cancer Study Group (SWENOTECA). J Clin Oncol 2011 Feb;29(6):719-25.



Σεμίνωμα σταδίου I - Επικουρική χημειοθεραπεία

- ▶ Medical Research Council (MRC) and the European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) (MRC TE 19 trial)
 - ▶ Ένας κύκλος καρβοπλατίνης σε σύγκριση με επικουρική ακτινοθεραπεία :
Δεν παρατηρήθηκε σημαντική διαφορά:
 - ▶ Στο ποσοστό υποτροπής,
 - ▶ Στον χρόνο επανεμφάνισης
 - ▶ και την επιβίωση μετά από μια μέση περίοδο παρακολούθησης 4 ετών
- ▶ Δυο κύκλοι χημειοθεραπείας με καρβοπλατίνα **φαίνεται να μειώνουν** το ποσοστό υποτροπής στο **1-3%**

MRC TE19/EORTC 30982 study (ISRCTN27163214). J Clin Oncol 2011 Mar;29(8):957-62

MRC TE19 collaborators and the EORTC 30982 collaborators. Lancet 2005 Jul;366(9482):293-300

MRC/EORTC seminoma trial collaborators. J Natl Cancer Inst 2011 Feb;103(3):241-9.



Σεμίνωμα σταδίου I - *Επικουρική ακτινοθεραπεία*

- ▶ Η **επικουρική ακτινοθεραπεία** σε παρααορτικό επίπεδο (ή σε παρααορτικούς και σύστοιχους λαγόνιους λεμφαδένες), με μέτριες δόσεις (συνολικά 20-24 Gy), **θα μειώσει** το ποσοστό υποτροπής στο **1-3%**
- ▶ Η κύρια ανησυχία γύρω από την επικουρική ακτινοθεραπεία είναι ο **αυξημένος κίνδυνος της ακτινοβολίας** που μπορεί να προκαλέσει δευτεροπαθείς κακοήθειες
- ▶ Σε νέους ηλικιακά ασθενείς δεν θα πρέπει πλέον να χρησιμοποιείται (<40 ετών) επικουρική ακτινοθεραπεία.



Σεμίνωμα σταδίου Ι – Επικουρική Rx Vs Chem

Radiotherapy versus single-dose carboplatin in adjuvant treatment of stage I seminoma: a randomised trial



R T D Oliver, M D Mason, G M Mead, H von der Maase, G J S Rustin, J K Joffe, R de Wit, N Aass, J D Graham, R Coleman, S J Kirk, S P Stenning, for the MRC TE19 collaborators and the EORTC 30982 collaborators*

Summary

Background Adjuvant radiotherapy is effective treatment for stage I seminoma, but is associated with a risk of late non-germ-cell cancer and cardiovascular events. After good results in initial studies with one injection of carboplatin, we undertook a large randomised trial to compare the approaches of radiotherapy with chemotherapy in seminoma treatment.

Lancet 2005; 366: 293–300

See Comment page 267

*Participants listed at end of report

- 1996-2001, 1477 patients
- randomly assigned to receive
 - radiotherapy (para-aortic strip or dog-leg field; n=904)
 - or one injection of carboplatin (n=573)
 - Dose increased to AUC7 (AUC=area under the dose-time concentration curve)
 - dose based on the formula $7[\text{glomerular filtration rate}25] \text{ mg}$
- the non-inferiority of carboplatin to radiotherapy

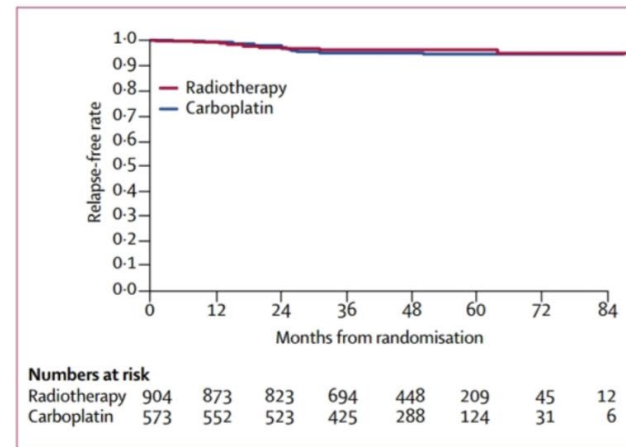


Figure 3: Relapse-free rate by allocated treatment



Stage I seminoma - Risk-adapted treatment

- ▶ **μέγεθος όγκου > 4 cm και διήθηση ορχικού δικτύου**, σε ασθενείς με σεμίνωμα σταδίου I
 - ▶ μπορεί να υποδιαιρεθούν σε:
 - ▶ μια **ομάδα χαμηλού κινδύνου** με συγκαλυμμένη μεταστατική νόσο (occult metastatic disease)
 - ▶ μια **ομάδα υψηλού κινδύνου** με συγκαλυμμένη μεταστατική νόσο (occult metastatic disease)
- ▶ **Και οι δύο παράγοντες** : κίνδυνος συγκαλυμμένης νόσου στο **32%**
→ **δύο κύκλοι καρβοπλατίνας**
- ▶ **Χωρίς παράγοντες**: κίνδυνος συγκαλυμμένης νόσου στο **12%** → **επιτήρηση**



Στρατηγική αντιμετώπισης σεμινώματος σταδίου I: ESMO Guidelines

- ▶ Ποσοστά επιβίωσης 99% για το στάδιο I, ανεξαρτήτως της επιλεγόμενης στρατηγικής αντιμετώπισης
- ▶ Ως εκ τούτου, η τοξικότητα της θεραπείας πρέπει να λαμβάνεται υπόψη

	Stage I
First line	<p>Low risk*</p> <p>Preferred :</p> <ul style="list-style-type: none">• Surveillance <p>Alternatively :</p> <ul style="list-style-type: none">▪ Carboplatin x 1 (AUC 7)▪ Radiotherapy (20 Gy) <p>High risk#</p> <p>Preferred:</p> <ul style="list-style-type: none">• Surveillance• Carboplatin x 1 (AUC 7) <p>Alternatively:</p> <ul style="list-style-type: none">• Radiotherapy (20 Gy)
Residual disease	n/a
Relapse	<p>Post-surveillance/carboplatin</p> <ul style="list-style-type: none">▪ Localised: Radiotherapy▪ Otherwise: BEPx3-4 <p>Post-radiotherapy</p> <ul style="list-style-type: none">▪ BEPx3 (EPx4)



Seminoma clinical stage I treatment outcomes

	Surveillance	Radiation	Chemotherapy
CSS (%)	99	99	99
5-y risk of relapse (%)	15	3-5	2-5
Relapse site	Retroperitoneum	Outside Retroperitoneum	Retroperitoneum
Treatment of relapse	Chemotherapy or radiation	Chemotherapy	Chemotherapy or radiation



Κατευθυντήριες οδηγίες για το σεμίνωμα σταδίου I

Recommendations	Strength rating
Fully inform the patient about all available management options, including surveillance or adjuvant chemotherapy after orchiectomy, as well as treatment-specific recurrence rates and acute and long-term side effects.	Strong
Offer surveillance as a management option if facilities are available and the patient is compliant.	Strong
Offer one course at area under curve (AUC) 7, if carboplatin chemotherapy is considered.	Strong
Do not perform adjuvant treatment in patients at very low risk (no risk factors).	Strong
Do not perform radiotherapy as adjuvant treatment.	Strong



Recommended minimal follow-up for seminoma stage I on active surveillance or after adjuvant treatment (carboplatin or radiotherapy)

Follow-up in seminoma stage I

- CT every 6 mo for 2 years, at the end of 3rd and 5th year
- Markers every 6 mo/ 12 mo (year 4-5)

Table 8.1: Recommended minimal follow-up for seminoma stage I on active surveillance or after adjuvant treatment (carboplatin or radiotherapy)

EAU guidelines 2018

Modality	Year 1	Year 2	Year 3	Years 4 & 5	After 5 years
Tumour markers ± doctor visit	2 times	2 times	2 times	once	Further management according to survivorship care plan
Chest X-ray	-	-	-	-	
Abdominopelvic computed tomography/magnetic resonance imaging	2 times	2 times	Once at 36 months	Once at 60 months	



ΜΗ ΣΕΜΙΝΩΜΑΤΩΔΕΙΣ ΟΓΚΟΙ ΑΠΟ ΒΛΑΣΤΙΚΑ ΚΥΤΤΑΡΑ (NSGCT) ΚΛΙΝΙΚΟΥ ΣΤΑΔΙΟΥ Ι





ΜΗ ΣΕΜΙΝΩΜΑΤΩΔΕΙΣ ΟΓΚΟΙ ΑΠΟ ΒΛΑΣΤΙΚΑ ΚΥΤΤΑΡΑ (NSGCT) ΚΛΙΝΙΚΟΥ ΣΤΑΔΙΟΥ Ι - ΕΠΙΤΗΡΗΣΗ

- ▶ Έως **30%** των ασθενών με **NSGCT με κλινικό στάδιο Ι (CS1)** της νόσου **έχουν υποκλινικές μεταστάσεις** και θα **υποτροπιάζουν** μετά την ορχεκτομή αν εφαρμόζεται **μόνο η επιτήρηση**.
- ▶ 80% των υποτροπών συμβαίνουν κατά τη διάρκεια των πρώτων 12 μηνών της παρακολούθησης,
- ▶ 12% κατά το δεύτερο έτος
- ▶ 6% κατά το τρίτο έτος,
- ▶ 1% κατά το τέταρτο και πέμπτο έτος, και περιστασιακά ακόμη και αργότερα
- ▶ Το **35%** των ασθενών που υποτροπιάζουν, έχουν **φυσιολογικά επίπεδα των καρκινικών δεικτών ορού**
- ▶ Το **60%** των υποτροπών βρίσκονται **οπισθοπεριτοναϊκά**



Recommended minimal follow-up for non-seminoma stage I on active surveillance

Modality	Year 1	Year 2	Year 3	Years 4 & 5	After 5 years
Tumour markers ± doctor visit	4 times**	4 times	2 times	1-2 times	Further management according to survivorship care plan
Chest X-ray	2 times	2 times	Once in case of LVI+	At 60 months if LVI+	
Abdominopelvic computed tomography/ magnetic resonance imaging	2 times	At 24*** months	Once at 36 months*	Once at 60 Months*	

EAU 2017

* Recommended by 50% of consensus group members.

** In case of high risk (LVI+) a minority of consensus group members recommended six times.

*** In case of high risk (LVI+) a majority of consensus group members recommended an additional CT at eighteen months.



NSGCT clinical stage I - *Adjuvant chemotherapy*

- ▶ **δύο κύκλοι με σισπλατίνη, ετοποσίδη και βλεομυκίνη (BEP) σε ασθενείς υψηλού κινδύνου (με παρούσα αγγειακή διήθηση).**
 - ▶ παρακολούθηση 7,9 χρόνια → ποσοστό υποτροπής 2,7% με πολύ μικρή μακροπρόθεσμη τοξικότητα.
- ▶ **Οι πολύ μακροπρόθεσμες (> 20 ετών) παρενέργειες της επικουρικής χημειοθεραπείας είναι προς το παρόν άγνωστες.**

German Testicular Cancer Study Group: clinical stage I (CS1) NSGCT without risk-adaption

- ▶ **nerve-sparing RPLND (surgery) → 2-ετή επιβίωση ελεύθερης υποτροπής στο 92,37%**
- ▶ **Μια συνεδρεία με BEP (επικουρική χημειοθεραπεία) → 2-ετή επιβίωση ελεύθερης υποτροπής στο 99,41%**



NSGCT clinical stage I - Adjuvant chemotherapy

- ▶ **SWENOTECA** (Swedish and Norwegian Testicular Cancer Project):
- ▶ Ένας κύκλος BEP σε ασθενείς με λεμφαγγειακή διήθηση (LVI+)
 - ▶ (Υποτροπή μετά από BEP x 1, συνιστώνται 3 κύκλοι BEP)
- ▶ ασθενείς χωρίς λεμφαγγειακή διήθηση (LVI-) : **επιτήρηση ή BEP x 1**
- ▶ **Ποσοστά υποτροπής:**
 - ▶ BEP x 1 στα **5 χρόνια:**
 - ▶ **3.2%** για ασθενείς LVI+
 - ▶ **1.6%** για ασθενείς LVI -

One course of adjuvant BEP in clinical stage I nonseminoma mature and expanded results from the SWENOTECA group. Ann 2014 Nov;25(11):2567-72

- ▶ **Διαχείριση προμελετημένου κινδύνου (risk-adapted policy):**
 - ▶ ασθενείς με αγγειακή διήθηση → επικουρική χημειοθεραπεία
 - ▶ ασθενείς χωρίς αγγειακή διήθηση → στρατηγική επιτήρησης



Χημειοθεραπεία (ΒΕΡ)

Οξεία τοξικότητα

- ▶ μυελοκαταστολή
- ▶ Ναυτία και έμετος
- ▶ Αλωπεκίαση
- ▶ Στοματίτις
- ▶ Θρομβοεμβολικά επεισόδια
- ▶ Θάνατοι (3)
- ▶ Τοξικότητα
 - ▶ Βαθμού 1 ή 2 ~ 50%
 - ▶ Βαθμού 3 ή 4 ~ 8% - 15%

Μεταγενέστερες και/ή μόνιμες συνέπειες

- ▶ νεφροτοξικότητα
- ▶ νευροτοξικότητα
 - ▶ ωτοτοξικότητα
 - ▶ περιφερική νευροπάθεια
- ▶ σύνδρομο Raynaud
- ▶ υπογοναδισμός
- ▶ στειρότητα
- ▶ καρδιακή τοξικότητα
- ▶ Μεταβολικό σύνδρομο
- ▶ δευτεροπαθείς κακοήθειες

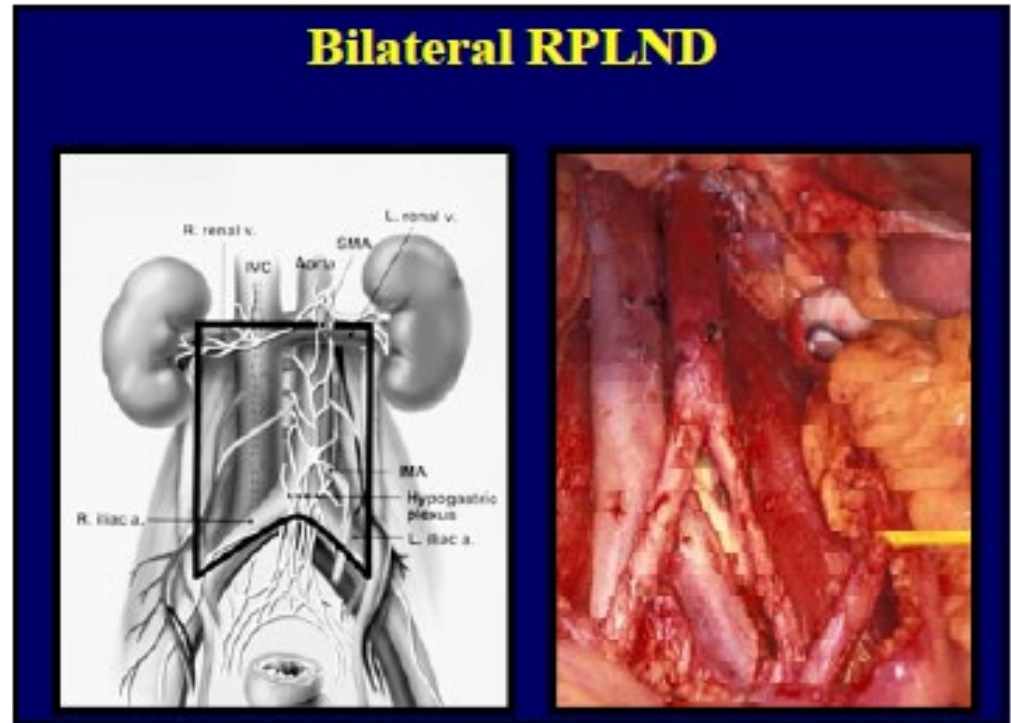


Retroperitoneal lymph node dissection

- ▶ Το **18-30%** των ασθενών έχουν βρεθεί με **οπισθοπεριτοναϊκή λεμφαδενική μετάσταση** σε RPLND (παθολογικό στάδιο II)
- ▶ Το **10%** των ασθενών με **PS1**, υποτροπιάζουν σε απομακρυσμένες θέσεις

Eur Urol 2010 Dec;58(6):912-8.

J Urol 1993 Feb;149(2):237-43.





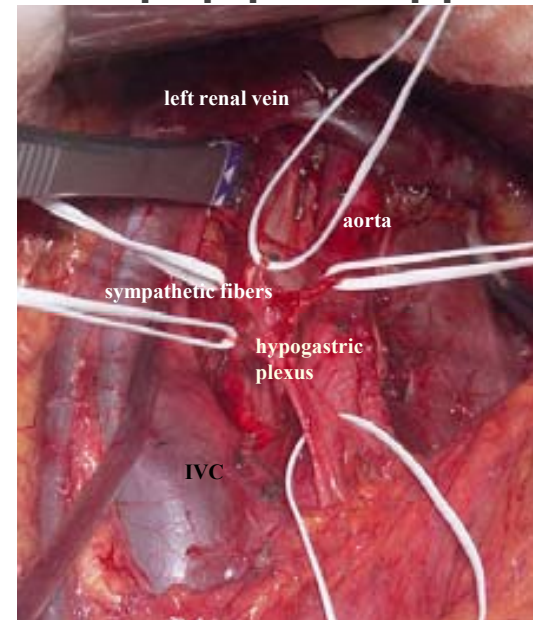
Retroperitoneal lymph node dissection

Οξεία Νοσηρότητα

- ▶ Διαπύηση τραύματος
- ▶ Πνευμονολογικές επιπλοκές
- ▶ Χυλώδης ασκίτης (<1%)
- ▶ Λεμφοκήλη (<1%)
- ▶ Παγκρεατική βλάβη (<1%)
- ▶ Επιπλοκές:
 - ▶ **Σημαντικές <5%**
 - ▶ **Μη σημαντικές 5%**

Μακροπρόθεσμες συνέπειες

- ▶ Ουλή 100%
- ▶ Κοιλιακή Κήλη ~ 1%
- ▶ **Παλινδρομη εκσπερμάτιση <5%**





Στρατηγική αντιμετώπισης μη σεμινωματώδων όγκων σταδίου I: ESMO Guidelines

- ▶ Ποσοστά επιβίωσης 98-100% για το στάδιο I
- ▶ Χαμηλού κινδύνου (20% ποσοστό υποτροπής): απουσία αγγειακής διήθησης
- ▶ Υψηλού κινδύνου (40-50% ποσοστό υποτροπής): παρουσία αγγειακής διήθησης

Oldenburg J, et al. Annals of Oncology 2013; 24 (Supplement 6): 125-132

	Stage I
First line	<p>Vascular invasion present Preferred: • Surveillance</p> <p>Alternatively: ▪ 1-2xBEP ▪ RPLND (rarely)</p> <p>Vascular invasion absent Preferred: ▪ 1-2xBEP ▪ Surveillance</p> <p>Alternatively: ▪ RPLND (rarely)</p>
Residual disease	n/a
Relapse	<p>Post-surveillance or post-RPLND: ▪ BEPx3-4 Surgery in case of a single resectable lesion</p> <p>Post-chemotherapy: ▪ Salvage chemotherapy Surgery in case of a single resectable lesion</p>



Nonseminoma clinical stage I treatment outcomes

	Surveillance	RRLND	Chemotherapy
CSS (%)	99	99	99
5-y risk of relapse (%)	25-30	10	3
Relapse site	Retroperitoneum	Outside Retroperitoneum	Retroperitoneum
Treatment if relapse	Chemotherapy	Chemotherapy	RRLND



Guidelines for the treatment of NSGCT stage I

Recommendations	Strength rating
Οι ασθενείς με CS 1 NSGCT πρέπει να ενημερώνονται για όλες τις επικουρικές επιλογές θεραπείας μετά από ορχεκτομή (επιτήρηση, επικουρική χημειοθεραπεία, και RPLND) συμπεριλαμβανομένων των ειδικών για τη θεραπεία ποσοστών υποτροπής, καθώς και των άμεσων και μακροπρόθεσμων παρενεργειών	Strong
Στους ασθενείς με NSGCT stage I προσφέρεται η παρακολούθηση ή η θεραπεία προμελετημένου κινδύνου (risk-adapted treatment), επί εδάφους αγγειακής διήθησης.	Strong
Εάν οι ασθενείς δεν είναι πρόθυμοι να υποστούν στρατηγική επιτήρησης, ένας κύκλος BEP ως επικουρική θεραπεία έχει αποδειχθεί ότι είναι ανώτερος από RPLND, όσον αφορά το ποσοστό υποτροπής	Strong
Σε ασθενείς με θετικούς δείκτες λόγω υποτροπής και/ή εξέλιξης της νόσου κατά τη διάρκεια της επιτήρησης, η θεραπεία διάσωσης αποτελείται από 3 ή 4 κύκλους χημειοθεραπείας με BEP, σύμφωνα με την ταξινόμηση IGCCCG, και οπισθοπεριτοναϊκό λεμφαδενικό καθαρισμό μετά τη χημειοθεραπεία εφόσον κριθεί απαραίτητο.	Strong



ΜΗ ΣΕΜΙΝΩΜΑΤΩΔΕΙΣ ΟΓΚΟΙ ΑΠΟ ΒΛΑΣΤΙΚΑ ΚΥΤΤΑΡΑ (NSGCT) ΚΛΙΝΙΚΟΥ ΣΤΑΔΙΟΥ I – II Αρνητικοί καρκινικοί δείκτες ορού (STM)

- ▶ Μεταστατικό μη-σεμίνωμα το οποίο δεν είναι αμιγές τεράτωμα θα πρέπει να αντιμετωπίζεται (IGCCCG's recommendations)
- ▶ Μικροί λεμφαδένες πιθανόν να μην είναι μεταστατικοί.
- ▶ Κίνδυνος υπερθεραπείας. Προς αποφυγή δύο στρατηγικές:
 - ▶ Στενή παρακολούθηση με απεικόνιση της κοιλιάς κάθε 6 εβδομάδες μέχρι την υποχώρηση ή εξέλιξη αυτών.
 - ▶ Σε εξέλιξη: nerve-sparing RPLND (αν υπάρχει μόνο ένας λεμφαδένας με φυσιολογικούς δείκτες –πιθανόν τεράτωμα- ή χημειοθεραπεία)
 - ▶ Βιοψία των λεμφαδένων ή nerve-sparing RPLND.
 - ▶ Αν υπάρχει ενεργός όγκος: Adjuvant chemotherapy post-RPLND in form of two cycles BEP
 - ▶ Αν είναι τεράτωμα: παρακολούθηση



ΜΗ ΣΕΜΙΝΩΜΑΤΩΔΕΙΣ ΟΓΚΟΙ ΑΠΟ ΒΛΑΣΤΙΚΑ ΚΥΤΤΑΡΑ (NSGCT) ΚΛΙΝΙΚΟΥ ΣΤΑΔΙΟΥ I - II Αυξημένοι καρκινικοί δείκτες ορού (STM)

- ▶ Συνήθως αντικατοπτρίζουν **συστηματική νόσο** και οι ασθενείς θα πρέπει να λαμβάνουν **πρώτης γραμμής χημειοθεραπεία**
- ▶ ↑ **STM pre-RPLND είναι προγνωστική για:**

- ▶ 1. Συστηματική υποτροπή(100%) σε κλινικό στάδιο IS

(J Urol 152:1111, 1994)

- ▶ 2. Περιορισμένη υποτροπή (pN1) οπισθοπεριτοναϊκή νόσος (RP)

(J Clin Oncol 19:2020, 2001)

- ▶ 3. Ανθεκτικοί **NSGCT** (↑ STM) σε υψηλά επίπεδα (pN2/3) RP νόσος

(Proc ASCO 18:308A, 1999)

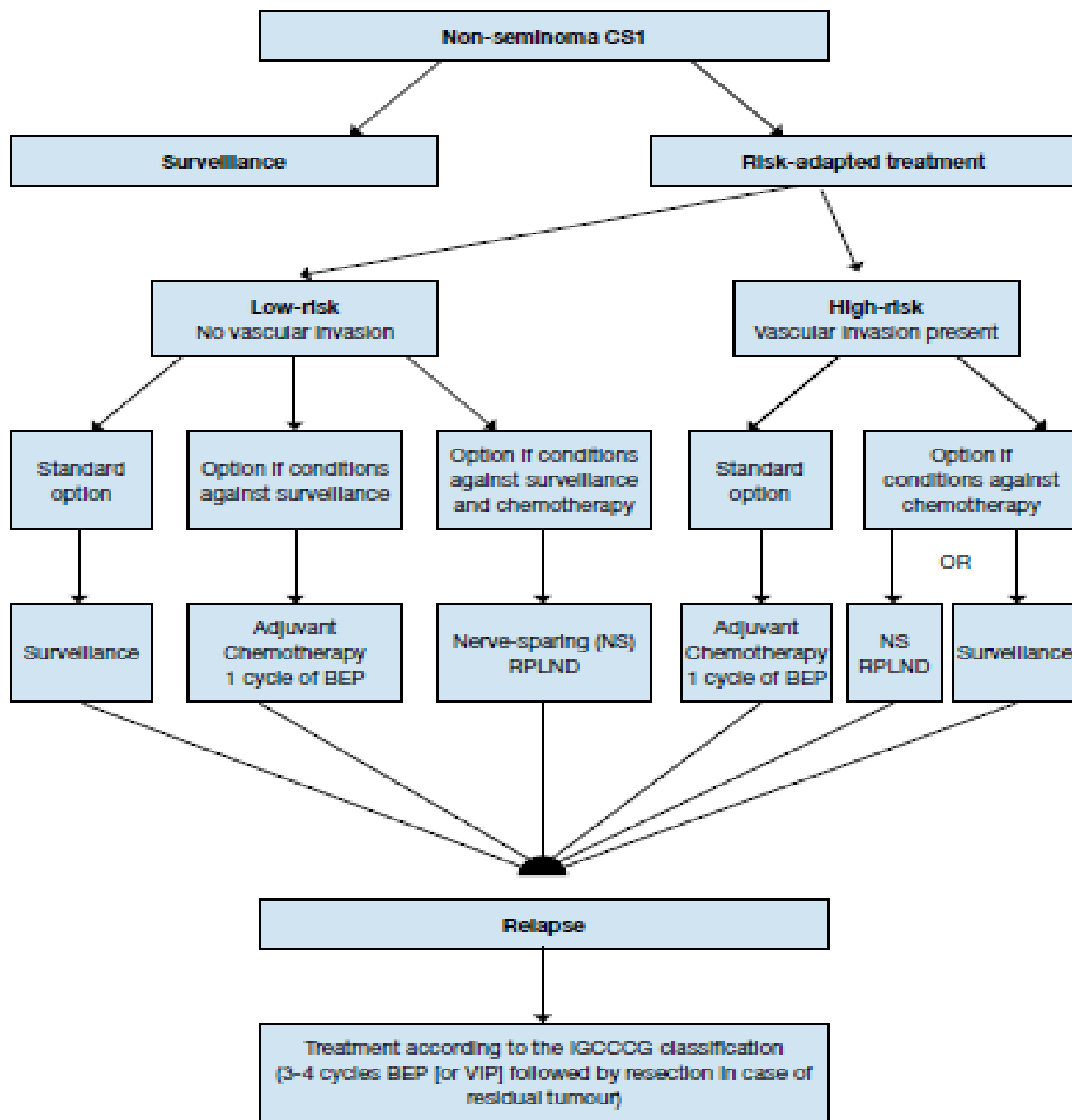
- ▶ **3 κύκλοι BEP**



Risk-adapted treatment for CS1 based on vascular invasion

Recommendations	Strength rating
Stage 1A (pT1, χωρίς αγγειακή διήθηση): χαμηλή επικινδυνότητα	
Επιτήρηση συνιστάται εάν ο ασθενής είναι πρόθυμος και ικανός να συμμορφωθεί.	Strong
Σε ασθενείς χαμηλού κινδύνου που δεν είναι πρόθυμοι (ή κατάλληλοι) για να υποβληθούν σε επιτήρηση, συνιστάται η επικουρική χημειοθεραπεία με 1 κύκλο BEP.	Strong
Stage 1B (pT2-pT4): υψηλής επικινδυνότητας	
Συνιστάται πρώτη γραμμής χημειοθεραπεία με ένα κύκλο BEP ή επιτήρηση.	Strong
Οι ασθενείς θα πρέπει να ενημερώνονται σχετικά με τα πλεονεκτήματα και τα μειονεκτήματα των δύο κύκλων BEP.	Strong
Επιτήρηση συνιστάται στους ασθενείς που δεν είναι πρόθυμοι να υποβληθούν σε επικουρική χημειοθεραπεία.	Strong
Επιτήρηση ή nerve-sparing RPLND σε ασθενείς υψηλού κινδύνου, παραμένουν επιλογές για εκείνους που δεν είναι πρόθυμοι να υποβληθούν σε επικουρική χημειοθεραπεία.	Strong

Risk-adapted treatment in patients with clinical stage 1 non-seminoma NSGCT CS1*





καθυστερημένη υποτροπή

- ▶ **Late relapse 2%–3% pts** : new tumour growth **>2 years** after at least three cycles of preceding chemotherapy.
- ▶ are best managed with surgical resection rather than salvage chemotherapy
- ▶ These relapses do not respond so well to new chemotherapy (often yolk sac tumour, usually AFP positive, or slow-growing teratoma)
- ▶ has shown promise in the clinical trial setting is gemcitabine with paclitaxel.

J Clin Oncol 2006; 24: 5503–5511.

[Eur Urol 2012;62\(5\):867–76](#)



Recommended minimal follow-up for non- seminoma stage I on active surveillance or after adjuvant treatment (carboplatin or radiotherapy)

Follow-up NSGCT: stage I on active surveillance

Table 8.2: Recommended minimal follow-up for non-seminoma stage I on active surveillance

Modality	Year 1	Year 2	Year 3	Years 4 & 5	After 5 years
Tumour markers ± doctor visit	4 times	4 times**	2 times	1-2 times	Further management according to survivorship care plan
Chest X-ray	2 times	2 times	Once, in case of LVI+	At 60 months if LVI+	
Abdominopelvic computed tomography/magnetic resonance imaging	2 times	At 24 months***	Once at 36 months*	Once at 60 months*	

EAU guidelines 2018

Follow-up NSGCT: stage I after adjuvant treatment

Table 8.3: Recommended minimal follow up after adjuvant treatment or complete remission for advanced disease (excluded: poor prognosis and no remission)

Modality	Year 1	Year 2	Year 3	Years 4 & 5	After 5 years
Tumour markers ± doctor visit	4 times	4 times	2 times	2 times	Further management according to survivorship care plan**
Chest X-ray	1-2 times	Once	Once	Once	
Abdominopelvic computed tomography (CT)/magnetic resonance imaging	1-2 times	At 24 months	Once at 36 months	Once at 60 months	
Thorax CT	*	*	*	*	

*Same time points as abdominopelvic CT/MRI in case of pulmonary metastases at diagnosis.

**In case of teratoma in resected residual disease: the patient should remain with the uro-oncologist.



Συμπεράσματα

- ▶ Ο καρκίνος όρχεων είναι ιάσιμος σε υψηλό ποσοστό
- ▶ Τα μεγαλύτερα ποσοστά ίασης επιτυγχάνονται σε εξειδικευμένα κέντρα αναφοράς
- ▶ Στόχος η επίτευξη υψηλών ποσοστών ίασης με ελαχιστοποίηση της τοξικότητας της θεραπείας
- ▶ Απαραίτητη η σωστή επιλογή των ασθενών σε κάθε στάδιο



ΕΥΧΑΡΙΣΤΩ