

ΚΑΡΚΙΝΟΣ ΤΩΝ ΟΡΧΕΩΝ
ΚΑΤΕΥΘΥΝΤΗΡΙΕΣ ΟΔΗΓΙΕΣ ΔΙΑΓΝΩΣΗΣ
ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ ΚΑΙ ΕΠΟΠΤΕΙΑΣ
ΜΑΙΟΣ 2019

Επεξεργασία-Έκδοση
Γερμανική Ουρολογική Εταιρεία
(Deutsche Gesellschaft für Urologie, DGU)
και
Γερμανική Ογκολογική Εταιρεία
(Deutsche Krebsgesellschaft, DKG)

Μετάφραση-Επιμέλεια
Χρήστος Αθ. Καλαϊτζής
Καθηγητής Ουρολογίας Δημοκρίτειου
Πανεπιστημίου Θράκης

Ευχαριστίες

Ευχαριστώ τη Γερμανική Ογκολογική και Ουρολογική Εταιρεία (Deutsche Krebsgesellschaft, DKG- Deutsche Gesellschaft für Urologie, DGU) για τη χορήγηση άδειας μετάφρασης στην Ελληνική των νέων κατευθυντήριων οδηγιών «Όγκοι των όρχεων». Επίσης εκφράζω τις ευχαριστίες μου στον κ. Langer, Αναπλ. Δ/ντή του γραφείου του προγράμματος «κατευθυνήτριες οδηγίες στην Ογκολογία» για τη συνδρομή του και για τις προτάσεις του αναφορικά με τη διαμόρφωση της Ελληνικής έκδοσης.

Περιεχόμενα	Σελ.
Ευχαριστίες	2
1. Πληροφορίες για τις προκείμενες κατευθυντήριες οδηγίες	11
1.1. Εκδότης	11
1.2. Πρωτοστατούσα (ες) επιστημονική (ες) εταιρεία (ες)	11
1.3. Χρηματοδότηση των κατευθυντήριων οδηγιών	11
1.4. Επικοινωνία	11
1.5. Τίτλος παράθεσης	11
1.6. Ιδική αναφορά	12
1.7. Στόχοι του προγράμματος «κατευθυντήριες ογκολογικές οδηγίες»	12
1.8. Περαιτέρω ντοκουμέντα σ' αυτές τις κατευθυντήριες οδηγίες	13
1.9. Συνοπτική απαρίθμηση των ομάδων σύνταξης των κατευθυντήριων οδηγιών	13
1.10. Συμμετέχουσες ιατρικές εταιρείες και οργανώσεις	14
1.11. Συμμετοχή ασθενών	18
1.12. Μεθοδική συνοδεία	18
1.13. Ειδικοί	18
1.14. Επιπλέον υποστήριξη	18
2. Εισαγωγή	18
2.1. Πεδίο εφαρμογής και σκοπός	18
2.1.1. Σκοπός και αντικείμενο	18
2.1.2. Παραλήπτες	19
2.1.3. Διάρκεια ισχύος και τρόποι επικαιροποίησης	
2.2. Μεθοδικές αρχές	19
2.2.1 Το σχήμα τεκμηρίωσης	20
2.3. Διατύπωση συστάσεων και δηλώσεων	21
2.3.1. Δηλώσεις	22
2.3.2. Συναίνεση ειδικών	22
2.3.3. Ανεξαρτησία και αποτύπωση πιθανών συγκρούσεων συμφερόντων	23
3. Ποιότητα της ιατρικής φροντίδας	23

4. Επιδημιολογία, παράγοντες κινδύνου, ανιχνευτικές εξετάσεις (screening), πρόληψη	25
4.1. Παράγοντες κινδύνου	28
4.2. Ανιχνευτικές εξετάσεις (screening)	30
4.3. Πρωτοπαθής πρόληψη	31
5. Ιστοπαθολογική ταξινόμηση	31
5.1. Ταξινόμηση της WHO	31
6. Διαγνωστική, στάδια και συστήματα ταξινόμησης	32
6.1. Διαγνωστική	32
6.1.1 Συμπτώματα και κλινική εξέταση	33
6.1.2 Απεικονιστικές τεχνικές στο πλαίσιο της διαγνωστικής της τοπικής και/ή μεταστατικής νόσου	34
6.1.3 Καρκινικοί δείκτες (πρωταρχική διαγνωστική και διαγνωστική επεκτατικής νόσου)	37
6.1.4 Χειρουργική διαγνωστική/βουβωνική αποκάλυψη του όρχεως (συμπεριλαμβανομένης της διατήρησης του οργάνου)	38
6.1.5 Ιστοπαθολογική εξέταση του ορχικού ιστού (συμπεριλαμβανομένης της GCNIS)	42
6.2. Γονιμότητα και κρυσσυντήρηση σπερματοζωαρίων	44
6.3. Διαγνωστική επεκτατικής νόσου και σταδιοποίηση	36
6.3.1. Σταδιοποίηση	36
6.3.2. Προγνωστική ταξινόμηση του μεταστατικού καρκίνου των όρχεων (IGCCCG)	50
7. Πρόγνωση	51
7.1. Πρόγνωση σταδίων	51
7.1.1. Ολική και καρκινο-ειδική επιβίωση	52
7.2. Προγνωστικοί παράγοντες στο στάδιο I	52
8. Αρχική θεραπεία και θεραπεία πρώτης γραμμής	53
8.1. Βουβωνική αποκάλυψη	53
8.2. Θεραπεία του καρκινώματος βλαστικών κυττάρων in situ [Germ cell neoplasia in situ (GCNIS)]	54
8.2.1. Ενεργής παρακολούθηση επί μιας GCNIS	56
8.2.2. Συστηματική χημειοθεραπεία της GCNIS	57

8.2.3. Θεραπεία της νεοπλασίας βλαστικών κυττάρων in situ (GCNIS) με μια ορχεκτομή	58
8.2.4. Τοπική ακτινοθεραπεία	58
8.3. Σεμίνωμα μη μεταστατικού κλινικού σταδίου I (cSI)	59
8.3.1. Εισαγωγή	60
8.3.2. Θεραπευτικές στρατηγικές προσαρμοσμένες στον κίνδυνο	61
8.3.3. Ενεργή παρακολούθηση	62
8.3.4. Επικουρική θεραπεία στο σεμίνωμα κλινικού σταδίου I	63
8.3.4.1.Επικουρική χημειοθεραπεία με καρβοπλατίνα	63
8.3.4.2. Χημειοθεραπεία με καρβοπλατίνα έναντι ενεργούς παρακολούθησης	64
8.3.4.3. Επικουρική ακτινοθεραπεία	64
8.3.4.4. Επικουρική ακτινοθεραπεία έναντι ενεργούς παρακολούθησης	65
8.3.4.5. Επικουρική ακτινοθεραπεία έναντι καρβοπλατίνας	66
8.3.4.6. Επικουρική ακτινοθεραπεία έναντι καρβοπλατίνας έναντι ενεργούς παρακολούθησης	66
8.3.4.7. Επικουρική ακτινοθεραπεία-θεραπευτικός πραγματισμός	66
8.3.4.8. Επικουρική ακτινοθεραπεία – Διενέργεια	67
8.4. Μη-σεμινωματώδεις όγκοι βλαστικού επιθηλίου, μη μεταστατικού κλινικού σταδίου (cSI)	68
8.4.1. Εισαγωγή	68
8.4.2. Κατηγοριοποίηση των μη-σεμινωματωδών όγκων βλαστικού επιθηλίου σε χαμηλού και υψηλού ρίσκου	69
8.4.3. Θεραπευτικές επιλογές σε μη-σεμινωματώδεις όγκους κλινικού σταδίου I προσαρμοσμένες στον κίνδυνο	69

8.5. Μεταστατικοί όγκοι βλαστικού επιθηλίου του όρχεως	75
8.5.1. Στάδιο I με αυξημένους καρκινικούς δείκτες στον ορό (cSIS)	75
8.5.1.1. Ανοδος των καρκινικών δεικτών μετά την ορχεκτομή	75
8.5.2.Στάδιο IIA/B	77
8.5.2.1 Στάδιο IIA/B, σεμίνωμα	77
8.5.2.1.1. Ορισμός σταδίων και περιορισμοί	78
8.5.2.1.2. Μελέτες και η ποιότητα τεκμηρίωσης στην ομάδα κλινικού σταδίου SII (cSII)	78
8.5.2.1.3.Θεραπευτικοί στόχοι και θεραπευτικές επιλογές	79
8.5.2.1.4. Διενέργεια της θεραπείας	80
8.5.2.1.5. Συμπερασματικά	82
8.5.2.2. Στάδιο IIA/B, μη-σεμινωμάτωσης όγκοι όρχεως	83
8.5.2.2.1. cSIIA, αρνητικοί καρκινικοί δείκτες στον ορό	84
8.5.3. Στάδιο IIC/III	86
8.5.3.1. Χημειοθεραπεία	86
8.5.3.1.1. Ενδείξεις για μια πρωταρχική χημειοθεραπεία και επακόλουθη ορχεκτομή στα μεταστατικά στάδια IIC/III	88
8.5.3.2. Προγνωστική ομάδα καλής πρόγνωσης – Σεμίνωμα	89
8.5.3.3. Προγνωστική ομάδα ενδιάμεσης πρόγνωσης –Σεμίνωμα	90
8.5.3.4. Προγνωστική ομάδα καλής πρόγνωσης -Μη-σεμινωμάτωσης όγκοι	91
8.5.3.5. Προγνωστική ομάδα ενδιάμεσης πρόγνωσης -Μη-σεμινωμάτωσης όγκοι	92
8.5.3.6. Προγνωστική ομάδα πτωχής πρόγνωσης -Μη-σεμινωμάτωσης όγκοι	93
8.5.3.6.1. Εξαιρέσεις ομάδων ασθενών με πτωχή πρόγνωση--Μη-σεμινωμάτωσης όγκοι	95
8.5.3.7. Ειδικές καταστάσεις	99
8.5.3.7.1. Εξ αρχής εγκεφαλικά μεταστατικοί ορχικοί όγκοι	99
8.5.3.7.2. Εξ αρχής οστικά μεταστατικοί καρκίνοι όρχεως	101
8.5.3.7.3. Καρκίνοι βλαστικού επιθηλίου όρχεων- μη σεμινωμάτωση καρκινώματα με εξ αρχής μεταστάσεις στο μεσοθωράκιο	102
8.5.3.7.4. Θεραπεία ασθενών με τεράτωμα και νεοπλασματικούς σωματικούς μετασχηματισμούς	103
8.5.3.7.5. Αντενδείξεις για μια θεραπεία με μπλεομυκίνη	103

8.5.3.7.6. Θεραπεία ασθενών με μεταστατική νόσο και περιορισμένη νεφρική λειτουργία	104
8.5.3.7.7. Θεραπεία HIV-θετικών ασθενών με μεταστατική νόσο	105
8.5.3.7.8. Η θεραπεία προχωρημένων ορχικών όγκων σε κέντρα με αντίστοιχη πιστοποίηση	106
8.6. Επανασταδιοποίηση και θεραπεία υπολειπόμενων όγκων	107
8.6.1. Εξ αρχής χημειοθεραπεία πριν την ορχεκτομή	107
8.6.2. Σεμίνωμα μετά τη χημειοθεραπεία	108
8.6.3. Μη-σεμινωματώδεις όγκοι όρχεως μετά τη χημειοθεραπεία	109
8.6.4. Χειρουργική διαχείριση υπολειπόμενων όγκων	109
8.6.4.1. Υπολειπόμενος όγκος μετά από χημειοθεραπεία σεμινωμάτων	109
8.6.4.2. Υπολειπόμενος όγκος μετά από χημειοθεραπεία μη-σεμινωματώδων όγκων	110
8.6.4.3. Χειρουργική εκτομή υπολειπόμενων όγκων στους πνεύμονες και στο μεσοθωράκιο μετά από τη χημειοθεραπεία μη-σεμινωματώδων όγκων	111
8.6.5. Στρατηγική και ποιότητα της χειρουργικής εκτομής υπολειπόμενων όγκων	113
8.6.6. Περαιτέρω θεραπεία επί ύπαρξης ζωτικών νεοπλασματικών στοιχείων στον εξαιρεθέντα υπολειπόμενο όγκο	113
8.6.7. Χειρουργική εκτομή υπολειπόμενου όγκου μετά από χημειοθεραπεία μιας υποτροπής	116
9. Υποτροπές και όγκοι ανθεκτικοί στη θεραπεία	116
9.1 Υποτροπές επί αρχικού σταδίου I	116
9.1.1 Υποτροπές επί αρχικού σταδίου I	117
9.1.1.1. Θεραπεία επί υποτροπής ενός σεμινώματος μετά το στάδιο I	117
9.1.2. Υποτροπή ενός μη-σεμινωματώδους όγκου μετά το στάδιο I	117
9.1.2.1. Θεραπεία επί υποτροπής ενός μη-σεμινωματώδους όγκου μετά το στάδιο I	118
9.2 Υποτροπές μετά από μια θεραπεία ενός μεταστατικού σταδίου	118
9.2.1. Προγνωστικοί παράγοντες σε μεταστατικό στάδιο	119
9.2.1.1 Επιλογές διασωστικής θεραπείας	119
9.2.1.1.1. Επιλογές διασωστικής θεραπείας	120
9.2.1.1.2. Επιλογή του χημειοθεραπευτικού σχήματος υψηλών δόσεων	122
9.2.1.2. Δεύτερη ή επακόλουθη διασωστική χημειοθεραπεία	122

9.2.1.3. Εκτομή υπολειπόμενου όγκου μετά από μια διασωστική χημειοθεραπεία	123
9.2.1.4. Συνοπτικά για τη διασωστική θεραπεία	124
9.2.2. Ασθενείς με οστικές μεταστάσεις επί υποτροπής	125
9.2.3. Μεταστάσεις κεντρικού νευρικού συστήματος (ΚΝΣ) στο πλαίσιο υποτροπής	126
9.2.4. Απώτερες υποτροπές	128
9.2.4.1. Εντοπισμός των απώτερων υποτροπών	128
9.2.4.2. Παράγοντες κινδύνου για μια απώτερη υποτροπή	128
9.2.4.3. Θεραπεία μιας απώτερης υποτροπής	129
9.2.4.4. Προγνωστικοί παράγοντες	129
9.3. Ορχικοί όγκοι ανθεκτικοί στη θεραπεία και πολλαπλώς υποτροπιάζοντες	131
9.3.1. Χημειοθεραπευτικές επιλογές επί ανθεκτικών καταστάσεων	131
9.3.1.1. Μεμονωμένα φάρμακα	131
9.3.1.2. Συνδυασμός χημειοθεραπειών	132
9.3.2. Εκτομή υπολειπόμενων όγκων επί μιας ανθεκτικής κατάστασης	133
9.3.3. Χειρουργική επέμβαση απελπισίας	133
9.4. Ειδικές περιπτώσεις	134
9.4.1. Σύνδρομο αναπτυσσόμενου τερατώματος (Growing Teratoma Syndrome)	134
9.4.2. Κακοήθες σωματικός μετασχηματισμός	137
10. Ειδικές μορφές	139
10.1. Σπερματοκυστικός όγκος	141
10.2. Εξωγοναδικοί όγκοι όρχεων	142
10.3. „Εξαντλημένος” (αποκαμένος) όγκος / μη ταξινομήσιμος όγκος	145
10.4. Διαχωρισμός από τους προ-εφηβικούς όγκους όρχεων	146
10.5. Όγκοι του ορχικού στρώματος (Όγκοι κυττάρων Leydig και Sertoli)	146
10.5.1. Όγκοι των κυττάρων του Leydig	146
10.5.2. Όγκοι των κυττάρων του Sertoli	148
10.5.3. Η θεραπεία των όγκων από κύτταρα Leydig και Sertoli	149
10.6. Άλλοι όγκοι όρχεων από μη βλαστικό επιθήλιο	149

11. Εποπτεία μετά από τη θεραπευτική αντιμετώπιση	150
11.1. Εποπτεία σχετιζόμενη με τον όγκο	150
11.2. Ειδική εποπτεία τοξικότητας	160
12.Τοξικότητα, διαχείριση της τοξικότητας και υποστηρικτικά μέτρα	161
12.1. Άμεση τοξικότητα της θεραπείας	162
12.2. Γονιμότητα	162
12.3. Υπογοναδισμός	164
12.4.. Δευτερογενείς νεοπλασίες	165
12.5. Λευχαιμία	165
12.6. Καρδιαγγειακή τοξικότητα και θρομβοεμβολικά συμβάματα	165
12.7. Λοιμώξεις	166
12.8. Πνευμονικές επιπλοκές	167
12.9. Φαινόμενο Raynaud	167
12.10. Νευροτοξικότητα	167
12.11. Ωτοτοξικότητα	168
12.12. Νεφροτοξικότητα	168
12.13. Κόπωση	168
12.14. Απώτερες τοξικότητες υπό διαφορετικά θεραπευτικά σχήματα	169
12.14.1. Μη-σεμινωματώδεις όγκοι όρχεως cSI: Σχήμα προσαρμοσμένο στο ρίσκο έναντι μη προσαρμοσμένου	169
12.14.2. Σεμίνωμα cSI -Μονοθεραπεία με καρβοπλατίνα έναντι ενεργούς παρακολούθησης	169
12.14.3. Μεταστατικοί όγκοι όρχεων: Χημειοθεραπεία έναντι ακτινοθεραπείας	171
12.14.4. Μεταστατικοί όγκοι όρχεων: Στάνταρτ χημειοθεραπεία έναντι τροποποιημένης χημειοθεραπείας	171
13. Ποιότητα ζωής και αποκατάσταση	172
13.1. Ποιότητα ζωής	172
13.2.Αποκατάσταση	173
13.3. Προγράμματα „Cancer-Survivorship“	174

14. Παρηγορητική ιατρική, ψυχο-ογκολογία	175
14.1. Παρηγορητική ιατρική	175
14.2. Ψυχο-ογκολογία	176
15. Βιβλιογραφία	178

1. Πληροφορίες για τις προκείμενες κατευθυντήριες οδηγίες

1.1. Εκδότης

Πρόγραμμα κατευθυντήριων οδηγιών ογκολογίας των επιστημονικών εταιρειών Γερμανική Ογκολογική Εταιρεία [Deutschen Krebsgesellschaft e.V. (DKG)] και Γερμανική Ογκολογική Αρωγή [Deutschen Krebshilfe (DKH)].

1.2. Πρωτοστατούσα (ες) επιστημονική (ες) εταιρεία (ες)

Γερμανική ουρολογική εταιρεία [Deutsche Gesellschaft für Urologie e.V. (DGU)]



Γερμανική ουρολογική εταιρεία [Deutsche Gesellschaft für Urologie e.V. (DGU)]

1.3. Χρηματοδότηση των κατευθυντήριων οδηγιών

Τούτες οι κατευθυντήριες οδηγίες χρηματοδοτήθηκαν από τη Γερμανική Εταιρεία Ογκολογικής Αρωγής στο πλαίσιο του προγράμματος <Κατευθυντήριες οδηγίες ογκολογίας>

1.4. Επικοινωνία

Office Leitlinienprogramm Onkologie
c/o Deutsche Krebsgesellschaft e.V.
Kuno-Fischer-Straße 8, 14057 Berlin
leitlinienprogramm@krebsgesellschaft.de
www.leitlinienprogramm-onkologie.de

1.5. Τίτλος παράθεσης

Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF): S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge der Keimzelltumoren des Hodens, Langversion 1.0, 2019, AWMF-Registernummer: 043/049OL, <https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/hodentumoren> (abgerufen am: TT.MM.JJJJ).

1.6. Ιδική αναφορά

Η ιατρική υπόκειται σε μια διαρκή διαδικασία εξέλιξης, έτσι ώστε όλες οι αναφορές, ιδιαίτερα για τα διαγνωστικά και θεραπευτικά μέτρα, μπορούν να αντιστοιχούν μόνο σε γνώσεις μέχρι τη χρονική στιγμή της εκτύπωσης των οδηγιών. Αναφορικά με τις συστάσεις για τη θεραπεία και επιλογή της δόσης φαρμάκων δόθηκε η μεγαλύτερη δυνατή προσοχή. Ταυτόχρονα καλούνται οι χρήστες να λαμβάνουν υπόψη και τις οδηγίες χρήσης των φαρμάκων και επί αμφιβολίας να ζητούν τη συνδρομή ειδικών. Πιθανές δυσαρμονίες οφείλουν να γνωστοποιούνται στη συντακτική επιτροπή των κατευθυντήριων οδηγιών για γενικό όφελος. Ο χρήστης είναι τελικά υπεύθυνος για κάθε διαγνωστική και θεραπευτική εφαρμογή, για τη επιλογή του φαρμάκου και της δόσης. Σε τούτες τις κατευθυντήριες οδηγίες δεν κοινοποιούνται εμπορικά ονόματα. Δεν μπορεί όμως να προκύψει από τη μη αναφορά εμπορικών ονομασιών, ότι πρόκειται για ελεύθερα σκευάσματα. Το έργο είναι σε όλα του τα επιμέρους κεφάλαια προστατευμένο. Απαγορεύεται και επισύρει τιμωρία κάθε χρήση του χωρίς τη γραπτή συγκατάθεση του εκδότη των κατευθυντήριων οδηγιών. Δεν επιτρέπεται η αναπαραγωγή κανενός τμήματος αυτού του έργου χωρίς τη γραπτή συγκατάθεση του εκδότη. Αυτό ισχύει ιδιαίτερα για αναπαραγωγή, μετάφραση, φωτογράφιση και αποθήκευση, χρήση και αξιοποίηση σε ηλεκτρονικά και διαδικτυακά μέσα.

1.7. Στόχοι του προγράμματος <κατευθυντήριες ογκολογικές οδηγίες>

Η ομάδα εργασίας των επιστημονικών Ιατρικών Εταιρειών, η Γερμανική Ογκολογική Εταιρεία και η Γερμανική Εταιρεία ογκολογικής αρωγής, έθεσαν με το πρόγραμμα κατευθυντήριες ογκολογικές οδηγίες ως στόχο, να προωθήσουν και να στηρίξουν μαζί την εξέλιξη, διαρκή ενημέρωση και την εφαρμογή επιστημονικά τεκμηριωμένων και εφαρμόσιμων κατευθυντήριων οδηγιών στην ογκολογία. Το πρόγραμμα βασίζεται σε ιατρο-επιστημονικά δεδομένα επιστημονικών εταιρειών και της Γερμανικής Ογκολογικής Εταιρείας, σε συναίνεση Ειδικών, χρηστών και ασθενών, όπως επίσης και στους κανόνες της ομάδας εργασίας των επιστημονικών Ιατρικών Εταιρειών και στην επιστημονική υποστήριξη και χρηματοδότηση της Γερμανικής Ογκολογικής Εταιρείας. Για να απεικονιστεί η επίκαιρη ιατρική γνώση και για τη συνεχή εξέλιξη, οι κατευθυντήριες οδηγίες οφείλουν να επικαιροποιούνται και να προσαρμόζονται συνεχώς. Η χρήση των κανόνων της της ομάδας εργασίας των επιστημονικών Ιατρικών Εταιρειών οφείλουν επί αυτού να αποτελούν τη βάση για τη διατύπωση ποιοτικών κατευθυντήριων οδηγιών. Επειδή οι κατευθυντήριες οδηγίες αποτελούν ένα σημαντικό εργαλείο της διασφάλισης της ποιότητας και της ποιότητας του μάνατζμεντ στην ογκολογία, οφείλουν να ενσωματωθούν στην καθημερινή ιατρική πράξη. Μ' αυτόν τον τρόπο, μέτρα ενεργούς εφαρμογής και προγράμματα αξιολόγησης είναι μέρος της στήριξης του προγράμματος των ογκολογικών κατευθυντήριων οδηγιών. Σκοπός του προγράμματος είναι να καταστούν δυνατές στη Γερμανία μεσοπρόθεσμες επαγγελματικές και οικονομικά διασφαλισμένες προϋποθέσεις για την ανάπτυξη και διάθεση ποιοτικών κατευθυντήριων οδηγιών. Διότι τέτοιες ποιοτικές κατευθυντήριες οδηγίες δεν χρησιμεύουν μόνο σε μια

τυποποιημένη ανταλλαγή γνώσης, αλλά έχουν τη θέση τους και στη διαμόρφωση των υγειονομικών υποδομών. Αναφέρονται οι τεκμηριωμένες κατευθυντήριες οδηγίες ως βάση για την προσαρμογή προγραμμάτων Disease Management ή ως ποιοτικοί δείκτες στο πλαίσιο πιστοποίησης ογκολογικών κέντρων.

1.8. Περαιτέρω ντοκουμέντα σ' αυτές τις κατευθυντήριες οδηγίες

Στο παρόν έργο πρόκειται για την έκδοση της αναλυτικής μορφής των κατευθυντήριων οδηγιών για τη διαγνωστική, θεραπεία και εποπτεία των γοναδικών όγκων, η οποία είναι προσβάσιμη στην σελίδα:

AWMF (<http://www.awmf.org/leitlinien/aktuelle-leitlinien.html>)

Leitlinienprogramm Onkologie (<https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/hodentumoren>)

Πέραν της αναλυτικής έκδοσης υπάρχουν και οι επακόλουθες μορφές:

- Kurzfassung der Leitlinie
- Leitlinienreport zur Leitlinie
- Patientenleitlinie (Laienversion)
- Englische Version

1.9. Συνοπτική απαρίθμηση των ομάδων σύνταξης των κατευθυντήριων οδηγιών

Πίνακας 1: Συντονισμός και σύνταξη

Συμμετέχουσες εταιρείες και οργανώσεις	Συντονισμός και σύνταξη
Koordinatorin	Prof. Dr. Sabine Kliesch
Koordinator (Stellvertreter)	Prof. Dr. Peter Albers
UroEvidence	Dr. Stefanie Schmidt
UroEvidence	Dr. Doris Wilborn
Γραμματεία κατευθυντήριων γραμμών	Janine Weiberg
AG-Leiter	Prof. Dr. Jens Bedke
AG-Leiter	PD Dr. Jonas Busch
AG-Leiterin	PD Dr. Julia Heinzlbecker
AG-Leiter	Prof. Dr. David Pfister
AG-Leiter	PD Dr. Christian Ruf
AG-Leiter	Dr. Christian Winter
AG-Leiter	Dr. Friedemann Zengerling

1.10. Συμμετέχουσες ιατρικές εταιρείες και οργανώσεις

Πίνακας 2: Συμμετέχουσες ιατρικές εταιρείες και οργανώσεις

Εταιρείες και οργανώσεις	Εντολολήπτες
Berufsverband Deutscher Pathologen (BVP)	Prof. Dr. Glen Kristiansen (Stellvertreter Prof. Dr. Stefan Schweyer)
Berufsverband Deutscher Urologen (BvDU)	Dr. Bernt Göckel-Beining (Stellvertreter Dipl. Med. Roger Zillmann)
Deutsche Gesellschaft für Allgemein und Viszeralchirurgie (DGAV)	Prof. Dr. Marko Kornmann
Deutsche Gesellschaft für Andrologie (DGA)	Prof. Dr. Hans Schmelz (Stellvertreterin Prof. Dr. Kathleen Herkommer*)
Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie (DGHO)	Prof. Dr. Anja Lorch (Stellvertreter Dr. Christoph Oing)
Deutsche Gesellschaft für Nuklearmedizin (DGN)	Prof. Dr. Jörg Kotzerke
Deutsche Gesellschaft für Palliativmedizin (DGP)	Dr. Matthias Gockel
Deutsche Gesellschaft für Pathologie (DGP)	Prof. Dr. Stefan Schweyer (Stellvertreter Prof. Dr. Glen Kristiansen)
Deutsche Gesellschaft für Pflegewissenschaft (DGP)	Heinrich Recken, B.A. (Stellvertreterin Prof. Dr. Stefanie Seeling*)
Deutsche Gesellschaft für Radioonkologie (DEGRO)	Prof. Dr. Johannes Claßen (Stellvertreter Prof. Dr. Rainer Souchon)
Deutsche Gesellschaft für Thoraxchirurgie (DGT)	Prof. Dr. Clemens Aigner
Deutsche Gesellschaft für Urologie (DGU)	Prof. Dr. Susanne Krege (Stellvertreterin Prof. Dr. Sabine Kliesch)
Deutsche Röntgengesellschaft (DRG)	PD Dr. Dirk Beyersdorff (Stellvertreter PD Dr. Sascha Kaufmann)
Österreichische Gesellschaft für Urologie und Andrologie (ÖGU)	PD Dr. Walter Albrecht (Stellvertreterin Dr. Renate Pichler*)
Schweizerische Gesellschaft für Urologie (SGU)	Dr. Thomas Hermanns
AK Rehabilitation urologische & nephrologische Erkrankungen (AKR)	Prof. Dr. Ullrich Otto (Stellvertreter Prof. Dr. Dirk-Henrik Zer-mann)
AK Schmerztherapie, Supportivtherapie, Lebensqualität und Palliativmedizin	Dr. Matthias Beintker (Stellvertreter Prof. Dr. Oliver

	Hakenberg)
Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie (AIO)	Prof. Dr. Carsten Bokemeyer
Arbeitsgemeinschaft Onkologische Pathologie (AOP)	Prof. Dr. Christian Wittekind
Arbeitsgemeinschaft Onkologische Thoraxchirurgie (AOT)	Prof. Dr. Joachim Schirren
Arbeitsgemeinschaft Palliativmedizin (APM)	Prof. Dr. Karin Oechsle
Arbeitsgemeinschaft Prävention und integrative Medizin in der Onkologie (PRiO)	Dr. Ivonne Rudolph
Arbeitsgemeinschaft Radiologische Onkologie (ARO)	Prof. Dr. Heinz Schmidberger (Stellvertreter PD Dr. Arndt-Christian Müller)
Arbeitsgemeinschaft Supportive Maßnahmen in der Onkologie, Rehabilitation und Sozialmedizin (ASORS)	Prof. Dr. Oliver Rick (Stellvertreterin Prof. Dr. Maike de Wit)
Arbeitsgemeinschaft Tumorklassifikation in der Onkologie (ATO)	Prof. Dr. Christian Wittekind
Arbeitsgemeinschaft Urologische Onkologie (AUO)	Prof. Dr. Mark Schrader (Stellvertreter Prof. Dr. Axel Heidenreich)
Arbeitskreis Andrologie (AKA)	PD Dr. Thorsten Diemer (Stellvertreterin PD Dr. Kathleen Herkommer*)
Arbeitskreis Onkologie (AKO)	Prof. Dr. Oliver Hakenberg (Stellvertreter PD Dr. Jonas Busch)
German Testicular Cancer Study Group (GTCSG)	Prof. Dr. Klaus Peter Dieckmann (Stellvertreter PD Dr. Christian Ruf)
Arbeitsgemeinschaft Psychoonkologie der DKG (PSO)	Dipl.-Psych. Uwe Hölzel (bis März 2018)

Πίνακας 3:Ομάδες εργασίας και τα μέλη τους

Ομάδες Εργασίας- Διεύθυνση/Αναπληρωτής	Μέλη της ομάδας εργασίας
AG 1 Dr. Christian Winter (Stellvertreter Prof. Dr. Stefan Schweyer)	PD Dr. Walter Albrecht Prof. Dr. Klaus Peter Dieckmann Prof. Dr. Sabine Kliesch Prof. Dr. Glen Kristiansen Timur Ohloff, B.A. Dr. Ivonne Rudolph
AG 2 Dr. Friedemann Zengerling (Stellvertreter PD Dr. Dirk Beyersdorff)	PD Dr. Walter Albrecht PD Dr. Thorsten Diemer PD Dr. Sascha Kaufmann Prof. Dr. Jörg Kotzerke Timur Ohloff, B.A. Prof. Dr. Mark Schrader Prof. Dr. Christian Wittekind
AG 3 PD Dr. Christian Ruf (Stellvertreterin Prof. Dr. Karin Oechsle)	Prof. Dr. Johannes Claßen Prof. Dr. Klaus Peter Dieckmann Prof. Dr. Sabine Kliesch Prof. Dr. Susanne Krege PD Dr. Arndt-Christian Müller Prof. Dr. Stefan Schweyer
AG 4 PD Dr. Julia Heinzlbecker (Stellvertreter Dr. Christoph Oing)	Prof. Dr. Carsten Bokemeyer Prof. Dr. Oliver Hakenberg Prof. Dr. Anja Lorch Prof. Dr. Hans Schmelz Prof. Dr. Heinz Schmidberger
AG 5 Prof. Dr. Jens Bedke (Stellvertreter Prof. Dr. Joachim Schirren)	Prof. Dr. Clemens Aigner Prof. Dr. Peter Albers Dr. Thomas Hermanns Prof. Dr. Marko Kornmann Prof. Dr. Jörg Kotzerke Dr. Ekkehard Ost Prof. Dr. Rainer Souchon

AG 6 Prof. Dr. David Pfister (Stellvertreterin Prof. Dr. Anja Lorch)	Prof. Dr. Clemens Aigner Prof. Dr. Carsten Bokemeyer Dr. Matthias Gockel Prof. Dr. Axel Heidenreich
Ομάδες Εργασίας- Διεύθυνση/Αναπληρωτής	Μέλη της ομάδας εργασίας
AG 1 Dr. Christian Winter (Stellvertreter Prof. Dr. Stefan Schweyer)	PD Dr. Walter Albrecht Prof. Dr. Klaus Peter Dieckmann Prof. Dr. Sabine Kliesch Prof. Dr. Glen Kristiansen Timur Ohloff, B.A. Dr. Ivonne Rudolph
AG 2 Dr. Friedemann Zengerling (Stellvertreter PD Dr. Dirk Beyersdorff)	PD Dr. Walter Albrecht PD Dr. Thorsten Diemer PD Dr. Sascha Kaufmann Prof. Dr. Jörg Kotzerke Timur Ohloff, B.A. Prof. Dr. Mark Schrader Prof. Dr. Christian Wittekind
AG 3 PD Dr. Christian Ruf (Stellvertreterin Prof. Dr. Karin Oechsle)	Prof. Dr. Johannes Claßen Prof. Dr. Klaus Peter Dieckmann Prof. Dr. Sabine Kliesch Prof. Dr. Susanne Krege PD Dr. Arndt-Christian Müller Prof. Dr. Stefan Schweyer
AG 4 PD Dr. Julia Heinzlbecker (Stellvertreter Dr. Christoph Oing)	Prof. Dr. Carsten Bokemeyer Prof. Dr. Oliver Hakenberg Prof. Dr. Anja Lorch Prof. Dr. Hans Schmelz Prof. Dr. Heinz Schmidberger

1.11. Συμμετοχή ασθενών

Τη συμμετοχή ασθενών ανέλαβε ο κ. Tmur Ohloff από Γερμανικό ίδρυμα νέων και ενηλίκων καρκινοπαθών.

1.12. Μεθοδική συνοδεία

Από το πρόγραμμα κατευθυντήριες οδηγίες στην ογκολογία:

- Dr. Markus Follmann, MPH MSc (DKG, OL-Office)
- Dipl.-Soz. Wiss. Thomas Langer (DKG, OL-Office)
- Dr. Monika Nothacker, MPH (AWMF-IMWi)

Εξωτερικό σύμβουλος:

PD Dr. med. Simone Wesselmann, MBA und Dr. Henning Adam (Bereich Zertifizierung der Deutschen Krebsgesellschaft) – Erstellung der Qualitätsindikatoren

1.13. Ειδικοί

Κατά την επεξεργασία αυτών των κατευθυντήριων γραμμών συμμετείχαν ως σύμβουλοι σε μεμονωμένα τμήματα με κοινωνικοϊατρική συνάφεια Ιατροί του ειδικού κέντρου της ένωσης δημοσίων ασφαλιστικών ταμείων (GKV) και της ιατρικής υπηρεσίας των ασφαλιστικών ταμείων (MDK). Αυτοί δεν πήραν μέρος στην εκλογή για τις διάφορες συστάσεις και δεν ευθύνονται για το περιεχόμενο αυτών των κατευθυντήριων οδηγιών. Η επεξεργασία του κεφαλαίου <επιδημιολογία> υποστηρίχθηκε από τον κ. Dr. Klaus Kraywinkel του ινστιτούτου Robert Koch.

1.14. Επιπλέον υποστήριξη

Ευχαριστούμε τον Καθ. K. Rainer Souchon για την εκδοτική στήριξη κατά την διατύπωση της τελικής μορφής των κατευθυντήριων οδηγιών.

2. Εισαγωγή

2.1. Πεδίο εφαρμογής και σκοπός

2.1.1. Σκοπός και αντικείμενο

Σκοπός τούτων των κατευθυντήριων οδηγιών είναι να συνοψήσει και να αξιολογήσει συστηματικά την επίκαιρη τεκμηριωμένη γνώση για τη διάγνωση, αντιμετώπιση και εποπτεία ασθενών με όγκους του βλαστικού επιθηλίου. Επιπλέον διατυπώνονται πάνω σ' αυτήν τη βάση συστάσεις, που θα βοηθήσουν ιατρικό και άλλο προσωπικό που εμπλέκονται στη θεραπεία όπως επίσης και τους ασθενείς.

Ιδιαιτερός στόχος είναι η σύνταξη τεκμηριωμένων οδηγιών για τη διαγνωστική και φροντίδα με τη βοήθεια επιστημονικά βασισμένων πληροφοριών, που έχουν προσαρμοστεί στις δομές του γερμανικού συστήματος υγείας. Εκτός της ρύθμισης μιας υπερθεραπείας ή μιας λάθος θεραπείας οφείλουν να βελτιώσουν την διεπιστημονική συνεργασία όλων των εμπλεκόμενων μερών. Πέραν τούτων οφείλει να επιτευχθεί μια μείωση της τοξικότητας και έτσι βελτίωση της ποιότητας ζωής και μια μείωση της απώτερης τοξικότητας της θεραπείας. Σε προχωρημένα στάδια οφείλει να επιτευχθεί μια βελτίωση της θεραπείας και έτσι της πιθανότητας επιβίωσης. Επί αυτού τονίζεται, ότι αυτές οι κατευθυντήριες οδηγίες οφείλουν να γίνουν αντιληπτές ως μια σύσταση. Κατευθυντήριες οδηγίες δεν δύναται ποτέ να αντικαταστήσουν την κλινική εμπειρογνωσία των ιατρών. Οι εξατομικευμένες θεραπευτικές αποφάσεις υπό την έννοια της τεμηριωμένης ιατρικής περιλαμβάνουν τις προσωπικές αξίες και επιθυμίες των ασθενών, όπως επίσης και την εμπειρογνωσία των θεράποντων ιατρών. Μόνο ο συνδιασμός αυτών των τριών παραγόντων οδηγεί σε ένα ιδανικό θεραπευτικό αποτέλεσμα και σε μεγάλη ικανοποίηση των ασθενών.

2.1.2. Παραλήπτες

Οι πρωταρχικοί παραλήπτες των κατευθυντήριων οδηγιών είναι ιατροί και άλλοι παροχοί υγείας, που εμπλεκονται στη διάγνωση, θεραπεία και εποπτεία ασθενών με ένα καρκίνο βλαστικού επιθηλίου (όλα τα στάδια, κλινική και περιπατητική φροντίδα και αποκατάσταση). Επίσης απευθύνονται με μια ειδική μορφή για μη γνώστες και στους ασθενείς και συγγενείς των ασθενών. Η ομάδα διατύπωσης κατευθυντήριων οδηγιών αποτελείται από διεπιστημονικό ειδικό προσωπικό. Έτσι συμπεριλήφθηκαν κατά την επιλογή των περιεχομένων όλοι οι παροχοί υγείας, όπως επίσης και εκπρόσωποι ασθενών.

2.1.3. Διάρκεια ισχύος και τρόποι επικαιροποίησης

Οι κατευθυντήριες οδηγίες έχουν ισχύ μέχρι την επόμενη επικαιροποίηση, η διάρκεια ισχύος υπολογίζεται σε πέντε έτη. Προβλέπονται επικαιροποιήσεις σε κανονικά διαστήματα. Η ανάγκη συμπλήρωσης και αλλαγών των κατευθυντήριων οδηγιών εξετάζεται από μια καθοδηγητική ομάδα. Σχόλια και επισημάνσεις επιθυμούνται και μπορούν να αποσταλούν στη διεύθυνση:

hodentumoren@leitlinienprogramm-onkologie.de

2.2. Μεθοδικές αρχές

Οι μέθοδοι διατύπωσης των κατευθυντήριων οδηγιών αποτυπώνονται στις αναφορές. Αυτές βρίσκονται ελεύθερα στη διάθεση καθενός π.χ. στο διαδύκτιο:

(<https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/hodentumoren>) και (<http://www.awmf.org>).

2.2.1 Το σχήμα τεκμηρίωσης

Ο βαθμός τεκμηρίωσης μελετών για την πρόγνωση και διαγνωστική αξιολογήθηκε με τα κριτήρια της Οξφόρδης. Για την αξιολόγηση της τεκμηρίωσης μελετών για τη θεραπεία χρησιμοποιήθηκε η μέθοδος GRADE [Guyatt et al. 2013; Guyatt et al. 2008].

Πίνακας 4: Το σύστημα βαθμού τεκμηρίωσης της Οξφόρδης (2009)

Βαθμός τεκμηρίωσης	Διαγνωστικές μελέτες	Μελέτες για τη θεραπεία, πρόληψη και αιτιολογία
1a	Εργασίες συστηματικής ανασκόπησης με επίπεδο διαγνωστικής 1 (με μεγάλο βαθμό ομοιογένειας), διαγνωστικές αποφάσεις βασισμένες σε μελέτες 1b, επικυρωμένες σε διάφορα κλινικά κέντρα.	Εργασίες συστηματικής ανασκόπησης (με μεγάλο βαθμό ομοιογένειας) τυχαιοποιημένων κλινικών μελετών.
1b	Επικυρωμένες μελέτες κοόρτης με καλή κατάσταση αναφορών ή κανόνες λήψης απόφασης επικυρωμένες από ένα κέντρο.	Μεμονωμένες κλινικές μελέτες (με στενό διάστημα εμπιστοσύνης)
1c	Αρχή του Όλα ή Τίποτα (αρχή SpPins und SnNouts).	Αρχή του Όλα ή Τίποτα.
2a	Εργασίες συστηματικής ανασκόπησης με διαγνωστικές μελέτες επιπέδου >2 (με μεγάλο βαθμό ομοιογένειας).	Εργασία συστηματικής ανασκόπησης (με υψηλό βαθμό ομοιογένειας) μελετών κοόρτης.
2b	Διερευνητικές μελέτες κοόρτης με καλή κατάσταση αναφορών, διαγνωστικές αποφάσεις ως παράγωγο ή πιστότητα μόνο μετά από διαχωρισμό δειγμάτων ή τράπεζα δεδομένων.	Μεμονωμένες μελέτες κοόρτης ή μια τυχαιοποιημένη μελέτη χαμηλής ποιότητας.
2c		Μελέτες δραστηκότητας ή οικολογικές μελέτες.
3a	Εργασίες συστηματικής ανασκόπησης με διαγνωστικές μελέτες επιπέδου 3	Εργασία συστηματικής ανασκόπησης (με υψηλό βαθμό ομοιογένειας) μελετών ασθενών-μαρτύρων.
3b	Μη διαδοχική μελέτη ή μελέτη χωρίς σταθερά εφαρμοζόμενα πρότυπα αναφοράς.	Μια μελέτη ασθενών-μαρτύρων.

4	Μελέτες ασθενών-μαρτύρων, ανεπαρκή ή μη ανεξάρτητα πρότυπα αναφοράς.	Σειρές περιστατικών ή κοόρτες –και μελέτες ασθενών-μαρτύρων χαμηλής ποιότητας.
5	Γνώμη εμπειρογνομόνων χωρίς αποκλειστική αξιολόγηση της τεκμηρίωσης ή βασισμένη σε φυσιολογικά μοντέλα/εργαστηριακή έρευνα.	Γνώμη εμπειρογνομόνων χωρίς αποκλειστική αξιολόγηση της τεκμηρίωσης ή βασισμένη σε φυσιολογικά μοντέλα/εργαστηριακή έρευνα.

Πίνακας 5: Διαβάθμιση τεκμηρίωσης κατά GRADE

Ποιότητα και τεκμηρίωση	Περιγραφή	Σύμβολο
Υψηλή ποιότητα	Είμαστε πολύ βέβαιοι, ότι το πραγματικό αποτέλεσμα αγγίζει το εκτιμώμενο.	⊕⊕⊕⊕
Μέτρια ποιότητα	Έχουμε μετρίου βαθμού εμπιστοσύνης στην εκτίμηση: Το πραγματικό αποτέλεσμα μπορεί να βρίσκεται πιθανώς κοντά στο εκτιμώμενο, αλλά υπάρχει η δυνατότητα να είναι και διαφορετικό.	⊕⊕⊕⊖
Χαμηλή ποιότητα	Η εμπιστοσύνη μας στην εκτίμηση είναι χαμηλή: Το πραγματικό αποτέλεσμα μπορεί μήτε άλλο να είναι διαφορετικό από το εκτιμώμενο.	⊕⊕⊖⊖
Πολύ χαμηλή ποιότητα	Έχουμε πολύ λίγη εμπιστοσύνη στην εκτίμηση: Το πραγματικό αποτέλεσμα είναι πιθανώς διαφορετικό από το εκτιμώμενο.	⊕⊖⊖⊖

2.3. Διατύπωση συστάσεων και δηλώσεων

Η μεθοδολογία του προγράμματος για τις ογκολογικές κατευθυντήριες οδηγίες προβλέπει την παροχή συστάσεων από τους συγγραφείς στο πλαίσιο μιας συναινετικής διαδικασίας. Επί αυτού διοργανώθηκαν από την ομάδα εργασίας επιστημονικών ιατρικών εταιρειών (AWMF) δομημένα συνέδρια (AWMF 2012). Στο πλαίσιο αυτών των διαδικασιών ψηφίζονταν από τους ειδικούς ψηφοφόρους οι συστάσεις. Οι περισσότερες συστάσεις και δηλώσεις ψηφίζονταν εκ των προτέρων online. Στα συνέδρια μετά συζητιόνταν μόνο προτάσεις με μια συναίνεση $\leq 95\%$, και μετά συνιστώνταν. Τα συναινετικά συνέδρια διευθύνονταν από δύο συμβούλους της (AWMF) (Dr. Nothacker MPH, Dr. Follmann MPH MSc). Τα αποτελέσματα της εκάστοτε ψηφοφορίας και της αντίστοιχης σύστασης απεικονίζονται στον πίνακα 7.

Στις κατευθυντήριες οδηγίες εμφανίζονται οι τεκμηριωμένες δηλώσεις και συστάσεις, και οι μελέτες στις οποίες βασίζονται, όπως επίσης και η ισχύς της σύστασης. Αναφορικά με την ισχύ της σύστασης διαχωρίζονται τρεις βαθμοί, που απεικονίζονται στη διατύπωση της σύστασης.

Τα κριτήρια λήψης απόφασης για τον καθορισμό του βαθμού σύστασης αναφέρονται στο κεφάλαιο <αναφορές> αυτών των κατευθυντήριων γραμμών.

Πίνακας 6: Διαβάθμιση συστάσεων

Βαθμός σύστασης	Περιγραφή	Τρόπος έκφρασης
A	Ισχυρή σύσταση	Οφείλει/δεν οφείλει
B	Αδύνατη σύσταση	Θα όφειλε/δεν θα όφειλε
0	Προαιρετική	Δύναται

Πίνακας 7: Ισχύ συναίνεσης

Ισχύ συναίνεσης	Συναίνεση σε ποσοστά
Ισχυρή συναίνεση	> 95 % των ψηφισάντων
Συναίνεση	> 75-95 % των ψηφισάντων
Συναίνεση κατά πλειοψηφία	> 50-75 % των ψηφισάντων
Έλλειψη συναίνεσης	< 50 % των ψηφισάντων

2.3.1. Δηλώσεις

Ως δηλώσεις χαρακτηρίζονται παρουσιάσεις και επεξηγήσεις ειδικών θεμάτων ή ζητημάτων χωρίς ανάγκη μιας άμεσης παρέμβασης. Αποφασίζονται σύμφωνα με τη μεθοδολογία στο πλαίσιο μιας συναινετικής διαδικασίας και μπορούν να βασίζονται είτε σε αποτελέσματα μελετών ή σε γνώμη ειδικών.

2.3.2. Συναίνεση ειδικών

Δηλώσεις/συστάσεις που αποφασίστηκαν χωρίς να έχει προηγηθεί μια αναλυτική επεξεργασία της βιβλιογραφίας ή δεν προσαρμόστηκαν σε κατευθυντήριες οδηγίες καλούνται ως <συναίνεση ειδικών>. Για τη συστατική ταξινόμηση αυτών των συστάσεων δεν κατοχυρώνονται αποκλειστικά οι βαθμοί σύστασης (A/B/0). Η ισχύς της σύστασης προκύπτει από τη χρήση της διατύπωσης (οφείλει/θα όφειλε/δύναται), όπως στον πίνακα 6.

2.3.3. Ανεξαρτησία και αποτύπωση πιθανών συγκρούσεων συμφερόντων

Κατά τις συναντήσεις Kick-off αποφασίστηκε η σύσταση μιας ομάδας εργασίας, που θα εξέταζε πιθανές συγκρούσεις συμφερόντων και θα πρότεινε ένα μανάτζμεντ πιθανών συγκρούσεων μέσα στις κατευθυντήριες οδηγίες (Μέλη: Dr. Follmann, Dr. Nothacker, T. Langer, ein Vertreter des MDK, Prof. Kliesch, Dr. Schmidt). Η σύγκρουση συμφερόντων των μελών της ομάδας διατύπωσης κατευθυντήριων οδηγιών καταγράφηκε με το έντυπο της AWMF. Αυτό εξετάστηκε από την ομάδα εργασίας και σε τηλεφωνικές συνομιλίες προτάθηκαν ορισμοί, πάνω στους οποίους βασίστηκε το μανάτζμεντ. Οι αναφορές σύγκρουσης συμφερόντων βρίσκονται στις αναφορές των κατευθυντήριων οδηγιών. Από της ομάδα εργασίας αποφασίστηκαν τα εξής κριτήρια αναφορικά με το μανάτζμεντ της σύγκρουσης συμφερόντων: Ως ΜΙΚΡΕΣ ταξινομήθηκαν αμειβόμενες διαλέξεις, αμειβόμενες έρευνες από τη βιομηχανία και αμειβόμενες διαλέξεις <10.000 Ευρώ ανά έτος και επιχείρηση. Ως ΜΕΤΡΙΑ ταξινομήθηκε μια δραστηριότητα Advisory Board ή μια αμειβόμενη εργασία ως εμπειρογνώμονας. Ως ΥΨΗΛΗ ταξινομήθηκε, εάν ο κύριος μισθός προέρχεται από μια βιομηχανία ιατρικού εξοπλισμού ή μια φαρμακοβιομηχανία ή η κατοχή πατέντας ή μετοχών. Η αξιολόγηση του εντύπου έδειξε, ότι αναφορικά με το περιεχόμενο των κατευθυντήριων οδηγιών υπήρχε μόνο μια μικρή σχέση. Ταυτοποιήθηκε μια σύγκρουση συμφερόντων με μεγάλη απήχηση μόνο αναφορικά με το θέμα καρκινικοί δείκτες miRNA. Το θέμα αυτό δεν είναι όμως αντικείμενο τούτων των κατευθυντήριων οδηγιών.

3. Ποιότητα της ιατρικής φροντίδας

Βαθμός σύστασης A	Τεκμηριωμένη σύσταση Ασθενείς με ένα μεταστατικό καρκίνο όρχεως της πτωχής προγνωστικής ομάδας κατά IGCCCG οφείλουν να αντιμετωπίζονται σε κέντρα με πιστοποιημένη εμπειρία.
Επίπεδο τεκμηρίωσης 2b	Πηγές: [Collette et al. 1999],[Albany et al. 2018] Βαθμός συναίνεσης 100%
Συναίνεση ειδικών	Σύσταση βασισμένη σε συναίνεση Στους ασθενείς με καρκίνο όρχεως και ένα μεταχημειοθεραπευτικό υπολειπόμενο όγκο οφείλει να διενεργείται μια χειρουργική εκτομή υπολειπόμενου όγκου μόνο μετά από μια προηγηθείσα διεπιστημονική προσέγγιση σε κέντρα με πιστοποιημένη εμπειρία και δυνατότητα διεπιστημονικών χειρουργικών επεμβάσεων. Βαθμός συναίνεσης 95,6%

Το „Belgian Health Care Knowledge Centre“ έχει ταυτοποιήσει δώδεκα ποιοτικούς δείκτες σε ασθενείς με καρκίνο όρχεων μετά από μια συστηματική ανάλυση της βιβλιογραφίας και την επακόλουθη αξιολόγηση από εμπειρογνώμονες [Vluyen et al. 2012]. Εκτός της αξιολόγησης της επιβίωσης ελεύθερης νόσου και της ολικής

επιβίωσης, αυτοί οι ποιοτικοί δείκτες εκτιμούν την ποιότητα της διαγνωστικής και της διενέργειας της θεραπείας κατά την αντιμετώπιση των ορχικών καρκινωμάτων.

Τα κάτωθι ποιοτικά στοιχεία έχουν σημασία κατά τη θεραπεία ασθενών με καρκίνο όρχεων: Ασθενείς με ένα μεταστατικό καρκίνο όρχεως της ομάδας με πτωχή πρόγνωση κατά IGCCCG [IGCCCG 1997] έχουν μια μεγαλύτερη πιθανότητα επιβίωσης, εάν αντιμετωπιστούν σ' ένα κέντρο με πιστοποιημένη εμπειρία [Collette et al. 1999; Cost et al. 2016; Jeldres et al. 2014]. Στην μελέτη EORTC/MRC 30895/TE 13, ασθενείς της ομάδας πτωχής πρόγνωσης είχαν σημαντικά υψηλότερους βαθμούς επιβίωσης (HR 1,85 (95% KI 1,16–2,03)), εάν αντιμετωπιζόταν σε ένα κέντρο, το οποίο συμμετείχε στη μελέτη με τουλάχιστον πέντε ασθενείς [Collette et al. 1999]. Πάνω απ' αυτό το Cut-off δεν διαφάνηκαν κάποιες διαφορές στις άλλες ομάδες (5-9, 10-19, ≥ 20 ασθενείς) αναφορικά με την επιβίωση ελεύθερης νόσου και την ολική επιβίωση [Collette et al. 1999].

Αναδρομικές μελέτες από ένα κέντρο με πιστοποιημένη εμπειρία στην αντιμετώπιση μεταστατικών καρκίνων όρχεως (Indiana University, Indianapolis) έδειξαν σαφώς καλύτερα αποτελέσματα, αναφορικά με την πιθανότητα επιβίωσης, απ' ότι αναμενόταν σύμφωνα με την ταξινόμηση κατά IGCCCG, κάτι που συνηγορεί υπέρ μιας επιτυχημένης θεραπείας των ασθενών με καρκίνο όρχεως σ' αυτό το κέντρο [Albany et al. 2018].

Μια αναδρομική μελέτη της National Cancer Database στις ΗΠΑ έδειξε, ότι ασθενείς με ένα καρκίνο όρχεως παρουσίαζαν μια σημαντικά καλύτερη 5-ετή ολική επιβίωση (HR 1,83 ($p < 0,05$)), εάν αντιμετωπιζόταν σε μια κλινική με υψηλό ετήσιο αριθμό ασθενών ($>26,1$ περιστατικά/έτος, >99 εκατοστημόρια), σε σχέση με μια κλινική με πολύ μικρό αριθμό περιστατικών ($<1,8$ περιστατικά/έτος, <25 εκατοστημόρια). Αυτό διαφάνηκε προπάντων σε μεταστατικά μη-σεμινωμάτωση καρκινώματα όρχεων, ανεξάρτητα από τη προγνωστική ομάδα κατά IGCCCG (5-ετής ολική επιβίωση κλινικού σταδίου II: 98% έναντι 78%, κλινικού σταδίου III: 77% έναντι 67%), ενώ δεν διαφάνηκε κάποια σημαντική συσχέτιση μεταξύ αριθμού περιστατικών και πιθανότητα επιβίωσης στα μεταστατικά σεμινώματα (5-ετής ολική επιβίωση κλινικού σταδίου II 97% έναντι 87%, κλινικού σταδίου III 88% έναντι 69%) και στους όγκους κλινικού σταδίου I (5-ετής ολική επιβίωση επί σεμινώματος: 98% έναντι 97%, επί μη σεμινωμάτους όγκου: 96% έναντι 90%) [Woldu et al. 2018].

Ασθενείς με μια μεταχημειοθεραπευτική εκτομή υπολειπόμενου όγκου παρουσιάζουν μια χαμηλότερη περιεγχειρητική θνητότητα και μια υψηλότερη πιθανότητα επιβίωσης, εάν αντιμετωπιστούν σε μια κλινική με μεγάλο αριθμό διενεργηθέντων εκτομών υπολειπόμενου όγκου. Αυτό προκύπτει από μια ανάλυση μιας SEER-τράπεζας δεδομένων, η οποία κατέγραψε ένα βαθμό 90μερούς θνητότητας 6,0% σε ασθενείς, στους οποίους διενεργήθηκε μια μεταχημειοθεραπευτική εκτομή υπολειπόμενου όγκου σε διάφορες κλινικές στις ΗΠΑ [Capitanio et al. 2009]. Σε αντίθεση μ' αυτό αναφέρθηκε ένας σημαντικά χαμηλότερος βαθμός θνητότητας με ένα ποσοστό 0,6% σε ειδικό κέντρο του πανεπιστημίου Indiana (Indianapolis) [Baniel et al. 1995]. Πολυάριθμες διεθνείς κατευθυντήριες οδηγίες συνιστούν, αυτοί οι ασθενείς να αντιμετωπίζονται σε μια κλινική με υψηλή εξειδίκευση και

διεπιστημονικότητα αναφορικά με επεμβάσεις εκτομής υπολειπόμενου όγκου σε ασθενείς με καρκίνο όρχεων EAU 2018a; NCCN 2018a; SIGN 2011].

Μια αναδρομική μελέτη από τη Γαλλία έδειξε, ότι ο βαθμός μη εμφάνισης υποτροπής σε ασθενείς μετά από μια επέμβαση εκτομής υπολειπόμενου όγκου σχετίζεται θετικά με την εμπειρία και τον αριθμό των διενεργηθέντων επεμβάσεων από το χειρουργό αντιστοίχως [Flechon et al. 2010].

Παρά της τυποποίησης της αντιμετώπισης του καρκίνου των όρχεων με τις διεθνείς κατευθυντήριες οδηγίες, η εφαρμογή της στην κλινική πράξη είναι ανεπαρκής [Paffenholz et al. 2017; Schrader et al. 2010]. Η δυνατότητα λήψης δεύτερης γνώμης επικοινωνώντας με το πρόγραμμα: δεύτερη γνώμη ‘καρκίνος όρχεων’, αποσκοπεί στην καλύτερη εφαρμογή των επίκαιρων κατευθυντήριων οδηγιών στην κλινική πράξη [Schrader et al. 2010; Schrader et al. 2016; Zengerling et al. 2014].

4. Επιδημιολογία, παράγοντες κινδύνου, ανιχνευτικές εξετάσεις (screening), πρόληψη

Επιδημιολογία

<p>Επίπεδο τεκμηρίωσης</p> <p>2b</p>	<p>Τεκμηριωμένη δήλωση Ο καρκίνος των όρχεων είναι στους άνδρες μεταξύ 20 και 44 ετών με ένα ποσοστό 25% ο συχνότερος καρκίνος.</p> <p>Πηγές: [Bertz et al. 2017]</p> <p>Βαθμός συναίνεσης 100%</p>
<p>Επίπεδο τεκμηρίωσης</p> <p>2b</p>	<p>Τεκμηριωμένη δήλωση Η ετήσια επίπτωση του καρκίνου των όρχεων αυξήθηκε με το χρόνο σε όλες τις βιομηχανικές χώρες, επίσης και στη Γερμανία, και ανέρχεται σήμερα στη Γερμανία σε 10 περιστατικά σε 100.000 άνδρες (ακατέργαστος βαθμός νόσησης)</p> <p>Πηγές: [Bertz et al. 2017]</p> <p>Βαθμός συναίνεσης 96,6%</p>
<p>Επίπεδο τεκμηρίωσης</p> <p>2b</p>	<p>Τεκμηριωμένη δήλωση Ο καρκίνος των όρχεων ανήκει στις νεοπλασίες με τη μεγαλύτερη πιθανότητα ίασης. Η πρόγνωση εξαρτάται κατά κύριο λόγο από την ιστοπαθολογία και το στάδιο του όγκου, από την ηλικία του ασθενούς και την ποιότητα των παρεχόμενων ιατρικών υπηρεσιών της χώρας.</p> <p>Πηγές: [Bertz et al. 2017], [Albany et al. 2018]</p> <p>Βαθμός συναίνεσης 100%</p>

Επίπεδο τεκμηρίωσης 2b	Τεκμηριωμένη δήλωση Αναγνωρισμένοι παράγοντες κινδύνου είναι η δυσκάθοδος των όρχεων (κρυπορχία), όγκος στον ένα όρχι, θετικό οικογενειακό ιστορικό και η υπογονιμότητα. Πηγές: [Behre et al. 1995; Dieckmann et al. 2008; Latif et al. 2017; Lerro et al. 2010; Olesen et al. 2017; Raman et al. 2005] Βαθμός συναίνεσης 91,3%
Βαθμός σύστασης A Επίπεδο τεκμηρίωσης 5	Τεκμηριωμένη σύσταση Δεν υπάρχει ανάγκη διενέργειας ανιχνευτικών εξετάσεων (screening) για ανίχνευση ενός καρκίνου όρχεως. Πηγές: [EAU 2018a; Ilie et al. 2011; USPSTF 2011] Βαθμός συναίνεσης 96%
Συναίνεση ειδικών	Σύσταση βασισμένη σε συναίνεση Μια αυτοεξέταση των όρχεων θα όφειλε να συνιστάται, ιδιαίτερα στους νέους άνδρες, διότι αυτή μπορεί να οδηγήσει σε μια έγκαιρη διάγνωση. Βαθμός συναίνεσης 96%
Συναίνεση ειδικών	Σύσταση βασισμένη σε συναίνεση Επί ύπαρξης παραγόντων κινδύνου οφείλει να αποκλειστεί ένας καρκίνος όρχεων. Βαθμός συναίνεσης 84%

Τα επιδημιολογικά μεγέθη στην Γερμανία προκύπτουν από τη στατιστική του ινστιτούτου Robert Koch. Τα καρκινικά μητρώα είναι με διατιθέμενη πηγή για επίκαιρες και πλήρης κάλυψης πληροφορίες επί του θέματος. Ακολούθως γίνεται χρήση του όρου καρκίνος βλαστικού επιθηλίου για όλα τα δημοσιευμένα δεδομένα για τον καρκίνο των όρχεων, αν και ένα μικρό μέρος (<10%) των ορχικών καρκινωμάτων δεν ανήκει στους καρκίνους βλαστικού επιθηλίου (μεταξύ αυτών καρκινώματα, σαρκώματα).

Επίπτωση

Το έτος 2014 καταγράφηκαν στη Γερμανία 4.100 περίπου νέα περιστατικά με καρκίνο όρχεως [RKI 2017]. Η ετήσια επίπτωση ανέρχεται έτσι σε 10,3 νέα περιστατικά σε 100.000 άνδρες [RKI 2017]. Το ποσοστό αυτού του όγκου στα συνολικά καοήθη νεοπλάσματα ανέρχεται στο 1,6% [Bertz et al. 2017]. Έτσι, αυτή η κακοήθης ανδρική νόσος ανήκει στα σπάνια νεοπλάσματα του ανδρός. Σε αντίθεση με άλλα νεοπλάσματα, ο καρκίνος των όρχεων προσβάλλει προπαντός νέους άνδρες. Σε πάνω από 80% των ασθενών η διάγνωση τίθεται πριν το 50στό έτος της ηλικίας. Εδώ και μερικές δεκαετίες παρατηρείται όμως μια μετατόπιση προς μεγαλύτερες ηλικίες [Ruf et al. 2014]. Ο καρκίνος των όρχεων είναι τους άνδρες μεταξύ 20 και 44 ετών με ένα ποσοστό 25% το συχνότερο κακοήθες νεόπλασμα. Σε ένα ποσοστό 1%

των ανδρών απαντάται μια ταυτόχρονη προσβολή αμφοτέρων των όρχεων. Με ένα ποσοστό μεταξύ 2,5% και 5% των ασθενών με έναν όγκο στον ένα όρχι εξελίσσεται στην πορεία μεταχρονικά και ένα καρκίνωμα του ετερόπλευρου όρχεως [Harland et al. 1993]. Η επίπτωση του καρκίνου του όρχεως ήταν για πολλά έτη ανοδική σ' όλες τις βιομηχανικές χώρες [Bertz et al. 2017; Ghazarian et al. 2015 ; Le Cornet et al. 2013; Nigam et al. 2015; Znaor et al. 2014], τα τελευταία χρόνια όμως παρατηρείται σε πολλές χώρες μια σταθεροποίηση του ποσοστού. Οι αιτίες γι' αυτό το πράγμα δεν είναι προς το παρόν γνωστές. Αξιοσημείωτες είναι οι γεωγραφικές διαφορές, με την μεγαλύτερη επίπτωση να καταγράφεται στις βόρειες χώρες [Bray et al. 2006; Mikuz 2014].

Επιπολασμός

Ένας πρόσφατος υπολογισμός έδειξε, ότι στη Γερμανία αυτό το χρονικό διάστημα ζουν περίπου 40.000 άνδρες, οι οποίοι νόσησαν από ένα καρκίνο όρχεως μέσα στα τελευταία δέκα χρόνια που πέρασαν. Σχεδόν κάθε τρίτος είναι νεότερος των 35 ετών [Bertz et al. 2017].

Θνητότητα

Η ειδική θνητότητα από τη νόσο υποχωρεί στη Γερμανία σταθερά από το 1970. Τελευταία αποβιώνουν στη Γερμανία απ' αυτήν τη νόσο 150 άνδρες ετησίως [RKI 2017]. Αξιοσημείωτο είναι όμως επί αυτού μια σταθερά υψηλότερη θνητότητα στα ανατολικά κρατίδια, απ' ότι στα δυτικά της ομοσπονδιακής Γερμανίας [Stang et al. 2015].

Επιβίωση

Παρατηρώντας τις πιθανότητες επιβίωσης μετά από πέντε χρόνια διαπιστώνεται, ότι συγκρίνοντάς τους με άνδρες του γενικού πληθυσμού ίδιας ηλικίας το 96% των ασθενών επιβιώνουν. Και μετά από δέκα έτη, το ποσοστό αυτό ανέρχεται στο 95% [Bertz et al. 2017]. Έτσι, η νόσος ανήκει στις νεοπλασματικές παθήσεις με τη μεγαλύτερη πιθανότητα επιβίωσης. Η πρόγνωση των ασθενών εξαρτάται επί το πλείστον από την ιστοπαθολογία, το στάδιο του όγκου και την ηλικία του ασθενούς. Η επιβίωση από τη νεοπλασματική νόσο επηρεάζεται επίσης και από τις πρώιμες και αργότερες τοξικότητες της διενεργηθείσας θεραπείας, όπως π.χ. η εμφάνιση δευτεροπαθών νεοπλασιών από την ακτινο- ή χημειοθεραπεία [Kvammen et al. 2016].

Κατανομή, ιστοπαθολογία

Οι πρόσφατοι αριθμοί από το γερμανικό μητρώο νεοπλασιών για τα έτη 2009-2013 δείχνουν ένα ποσοστό 93% καρκινωμάτων του βλαστικού επιθηλίου στο συνολικό αριθμό νεοπλασμάτων του όρχεως [RKI 2017]. Πολλές μελέτες έδειξαν μια σχετική συχνότητα καρκίνου βλαστικού επιθηλίου της τάξεως των 90% [Ruf et al. 2014]. Περίπου 60% των καρκίνων του βλαστικού επιθηλίου είναι αμιγή σεμινώματα, των

οποίων το σχετικό ποσοστό στο συνολικό αριθμό των καρκινωμάτων του βλαστικού επιθηλίου αυξάνει τα τελευταία χρόνια [Ruf et al. 2014]. Οι ασθενείς με σεμίνωμα έχουν με μια ενδιάμεση ηλικία 41 ετών μια ηλικία νόσησης μεγαλύτερη κατά δέκα έτη, απ' ότι οι ασθενείς με μη-σεμινωματοειδείς όγκους. Επίσης και περισσότεροι των σπάνιων όγκων μη βλαστικού επιθηλίου εμφανίζονται περισσότερο σε μεγαλύτερες ηλικίες [Banerji et al. 2016; Conkey et al. 2005].

4.1. Παράγοντες κινδύνου

Η αιτιολογία των καρκίνων του όρχεως δεν είναι γνωστή. Η έρευνα για την αιτιολογία τους δυσχεραίνει από το γεγονός, ότι δεν υπάρχουν πειραματικά μοντέλα σε ζώα και ότι αυτά τα νεοπλάσματα είναι σχετικά πολύ σπάνια. Η έρευνα βασίζεται πολύ περισσότερο σε κλινικές παρατηρήσεις και σε επιδημιολογικά στοιχεία. Επί αυτού ταυτοποιήθηκαν διάφοροι κλινικοί παράγοντες κινδύνου, οι οποίοι σχετίζονται σε σημαντικό βαθμό με την εμφάνιση ενός καρκίνου όρχεως [Dieckmann et al. 2004].

Ως σίγουροι παράγοντες κινδύνου για εμφάνιση ενός καρκίνου όρχεως ταυτοποιήθηκαν:

Προηγούμενη νόσηση ενός όρχεως

Ένας καρκίνος στον ένα όρχι αποτελεί το σοβαρότερο παράγοντα κινδύνου εμφάνισης ενός δεύτερου νεοπλάσματος και στον άλλο όρχι. Επί αυτού, ένα ποσοστό των ασθενών μεταξύ 2,5% και 5% με έναν όγκο στον ένα όρχι εμφανίζουν στην πορεία και έναν όγκο στον ετερόπλευρο όρχι [Harland et al. 1993].

Δυσκάθοδος του όρχεως (κρυπορχία)

Ο από παλιά πιο γνωστός παράγοντας κινδύνου εμφάνισης ενός καρκίνου όρχεως είναι η δυσκάθοδος του όρχεως [Cook et al. 2010; Lip et al. 2013]. Το σχετικό ρίσκο νόσησης υπολογίστηκε σε μια πρόσφατη ανάλυση στο 2,90% (95% ΚΙ 2,21–3,82) [Lip et al. 2013] και OR 4,30 (95% ΚΙ 3,62–5,11) αντιστοίχως [Cook et al. 2010]. Υπολογίζεται ότι ο κίνδυνος εμφάνισης ενός καρκίνου είναι επίσης αυξημένος και στο φυσιολογικό (κανονικά κατελθόντα) ετερόπλευρο όρχι [Giwercman et al. 1987; Moller et al. 1996] και ότι μια κοιλιακή κρυπορχία ενέχει ένα μεγαλύτερο κίνδυνο απ' ότι μια βουβωνική [Abratt et al. 1992; Batata et al. 1982]. Δεν έχει αποσαφηνιστεί οριστικά, εάν μια έγκαιρη χειρουργική αποκατάσταση της κρυπορχίας προστατεύει από την ανάπτυξη ενός καρκινώματος [Pike et al. 1986]. Υπάρχουν όμως τουλάχιστον κάποιες ενδείξεις, ότι μετά από μια χειρουργική αποκατάσταση μέσα στο πρώτο έτος της ζωής ενσκήπτουν σημαντικά λιγότερα καρκινώματα, απ' ότι μετά από μια απώτερη αποκατάσταση της κρυπορχίας [Banks et al. 2012; Chan et al. 2014; Pettersson et al. 2007].

Οικογενειακή προδιάθεση

Οικογενειακές συσσωρεύσεις ορχικών νεοπλασμάτων είναι κατά πολύ συχνότερες απ' ό,τι σε άλλα νεοπλάσματα [Mai et al. 2010]. Σε μια σκανδιναβική μελέτη μπόρεσε να καταδειχθεί, ότι επί νόσησης του πατέρα το σχετικό ρίσκο ανέρχεται στο 2,0 (95% ΚΙ 1,7–2,4), επί νόσησης του αδελφού στο 4,1 (95% ΚΙ 3,6–4,6), επί νόσησης περισσότερων του ενός οικογενειακών μελών 17 (95% ΚΙ 10–26) και επί νόσησης ενός δίδυμου αδελφού 20 (95% ΚΙ 13–31) [Kharazmi et al. 2015]. Γονιδιακές μελέτες συσχέτισης μπόρεσαν και ταυτοποιήσαν συνολικά 19 γονιδιακές θέσεις (SNPs), που σχετίζονται με τη νόσηση από καρκίνο όρχεως [Litchfield et al. 2015]. Αυτόν τον καιρό χάρει προτίμησης ένα πολυγονιδιακό μοντέλο παθογένεσης, κατά το οποίο περισσότερα γονίδια με χαμηλή διεισδυτικότητα πυροδοτούν την έναρξη της νόσου [Greene et al. 2015].

Υπογονιμότητα

Η επίπτωση του καρκίνου των όρχεων αυξάνει στο 1:200 άνδρες επί υπογονιμότητας. [Behre et al. 1995; Olesen et al. 2017; Raman et al. 2005]. Ο όγκος εξελίσσεται στο σεμίνωμα και στο μη-σεμινωματώδη όγκο από τα προκαρκινικά πρόδρομα κύτταρα του καρκινώματος *in situ* και διαταράσσει τη φυσιολογική σπερματογένεση με απώτερο αποτέλεσμα την περιορισμένη σπερματική ποιότητα. Ιδιαίτερα βαριές μορφές της υπογονιμότητας σχετίζονται σημαντικά με ένα υψηλότερο κίνδυνο εμφάνισης ενός καρκίνου όρχεων [Latif et al. 2017].

Ύψος σώματος

Πολλές μελέτες δείχνουν μια σχέση μεταξύ ύψους και πιθανότητα νόσησης [Lerito et al. 2010]. Ιδιαίτερα άνδρες με ένα ύψος >195 εκ. φαίνεται να διατρέχουν ένα μεγαλύτερο κίνδυνο νόσησης από καρκίνο όρχεως (OR 3,35) [Dieckmann et al. 2008]. Αντιθέτως, σε μια πρόσφατη μελέτη από το έτος 2017 δεν διαφαίνεται κάποια σαφή σχέση μεταξύ του ύψους και ενός μεγαλύτερου κινδύνου εμφάνισης καρκίνου των όρχεων [Levy et al. 2017].

Μικρολιθίαση

Η μικρολιθίαση όρχεως σχετίζεται σημαντικά με έναν καρκίνο των όρχεων. Επίκαιρες μεταanalύσεις υπολογίζουν ένα σχετικό ρίσκο 8,5 (95% ΚΙ 4,5–16,1) και 12,0 (95% ΚΙ 8,18–19,71) αντιστοίχως, όμως, αυτά τα δεδομένα περιγράφουν το ρίσκο ταυτόχρονης εμφάνισης ενός ορχικού καρκινώματος κατά τη χρονική στιγμή διάγνωσης της μικρολιθίασης [Tan et al. 2010] και όχι το ρίσκο εμφάνισης ενός καρκίνου όρχεως στην πορεία [Marte et al. 2017; Wang et al. 2015]. Στη μεγαλύτερη μελέτη εποπτείας μιας ορχικής μικρολιθίασης εμφανίστηκε μόνο σε δύο από τους 442 ασθενείς (0,5%) ένας καρκίνος όρχεως. Αμφότεροι οι ασθενείς παρουσίαζαν ταυτόχρονα και άλλους περαιτέρω κινδύνους για μια ορχική νεοπλασία [Patel et al. 2016]. Σε μια συγκριτική βιβλιογραφική ανασκόπηση με 5.899 ασθενείς με

υπογονιμότητα εμφανίστηκε στους άνδρες με μια μικρολιθίαση (139 άνδρες) ένα ορχικό νεόπλασμα στην πορεία με ένα ποσοστό 4% (17 άνδρες), σε σχέση με το 1% στους άνδρες με μικρολιθίαση και απουσία άλλων κινδύνων (87 ορχικές μικρολιθιάσεις επί 1.702 μαρτύρων) [van Casteren et al. 2009]. Αυτά τα αποτελέσματα δείχνουν, ότι η ορχική μικρολιθίαση οφείλει να εκτιμάται σε συνδυασμό με άλλους επιβεβαιωμένους παράγοντες κινδύνου [ESUR 2015]. Η σημασία της ορχικής μικρολιθίασης ως ένας ανεξάρτητος παράγοντας αμφισβητείται όλο και περισσότερο [Pedersen et al. 2016], επειδή σχεδόν πάντοτε συνυπάρχουν επιπλέον παράγοντες κινδύνου.

Περαιτέρω αναφερόμενοι παράγοντες κινδύνου, όπως χρήση καννάβης, [Callaghan et al. 2017; Gurney et al. 2015], σύνδρομο Down και προγεννητική περίσσεια οιστρογόνων [Strohsnitter et al. 2001] δεν μπορούν να τεκμηριωθούν επαρκώς στη βιβλιογραφία. Εάν και σε ποιο ποσοστό συμμετέχουν και άλλοι παράγοντες στην ορχική καρκινογένεση δεν είναι προς το παρόν γνωστό.

Σύνδρομο ορχικής δυσγενεσίας

Η θεωρία του συνδρόμου της ορχικής δυσγενεσίας “ (TDS) προσπαθεί να ενσωματώσει σε ένα συνολικό πακέτο τους μέχρι τώρα υποτιθέμενους παράγοντες κινδύνου [Skakkebaek 2004], σύμφωνα με την οποία το TDS γίνεται αντιληπτό ως μια βασική νόσος διαφόρων αναπαραγωγικών διαταραχών. Κατά τη θεωρία ενσκήπτουν λειτουργικές διαταραχές της σπερματογένεσης, ανατομικές διαταραχές, όπως υποσπαδίας και κρυψορχία, ιστοπαθολογικές μεταβολές, όπως και διαταραχές διαφοροποίησης βλαστικών κυττάρων μέχρι τη νεοπλασία των βλαστικών κυττάρων, που συμβάλουν στην εμφάνιση ενός καρκίνου όρχεων. Παρά του ελκυστικού χαρακτήρα αυτής της προσέγγισης η τεκμηρίωσή της δεν είναι σαφής.

4.2. Ανιχνευτικές εξετάσεις (screening)

Μια ανασκόπηση Cochrane από το έτος 2011 διαπίστωσε την έλλειψη αξιόπιστων τυχαιοποιημένων ελεγχόμενων μελετών αναφορικά με το screening με ιατρικές εξετάσεις ή με την αυτοεξέταση [Bueno et al. 2017; Ilic et al. 2011]. Αυτό επιβεβαιώθηκε και από μια πρόσφατη ανασκόπηση [Bueno et al. 2017]. Τελευταίες μελέτες για το θέμα παρουσιάζουν αντιθέτως τα αποτελέσματα αναφορικά με το τι γνωρίζουν και πώς διάκεινται οι νέοι άνδρες σ’ αυτήν τη μορφή έγκαιρης διάγνωσης.

Επίσης και στις διεθνείς κατευθυντήριες οδηγίες [Albers et al. 2017; USPSTF 2011] δεν συνιστώνται προγράμματα ανιχνευτικών εξετάσεων για τους άνδρες. Τα μέλη της U.S. Preventive Services Task Force 2011 αιτιολογούν αυτό το γεγονός με τη χαμηλή επίπτωση του καρκίνου των όρχεων επί καλών θεραπευτικών αποτελεσμάτων ακόμα και στους ασθενείς με προχωρημένα στάδια της νόσου. Έτσι φαίνεται, ότι οι άνδρες δεν θα είχαν θεωρητικά ή τουλάχιστον μόνο ένα πολύ μικρό όφελος, ενώ από την άλλη μεριά εκτός ενός μεγάλου κόστους, κάτι τέτοιο θα συνοδευόταν από πιθανά αρνητικά στοιχεία (ψευδώς θετικά αποτελέσματα, φοβίες των ανδρών, και διαταραχές από τις εξετάσεις).

Στο ερώτημα για ανιχνευτικές εξετάσεις μέσω καθορισμού των καρκινικών δεικτών στον ορό σε ασυμπτωματικούς άνδρες, η American Society of Clinical Oncology (ASCO) διαπιστώνει το έτος 2010, ότι ένα screening μ' αυτόν τον τρόπο δεν συνιστάται λόγω έλλειψης επαρκούς τεκμηρίωσης για κάποιο όφελος [Gilligan et al. 2010].

4.3. Πρωτοπαθής πρόληψη

Υπάρχουσες συστηματικές μελέτες, που έλεγξαν προληπτικά μέτρα, εστιάζουν σε δραστηριότητες, όπως διανομή φυλλαδίων, παρουσίαση βίντεο ή εκπαίδευση στην αυτοεξέταση. Αυτές οι παρεμβάσεις εξετάστηκαν σε νέους άνδρες σε προοπτικές, τυχαιοποιημένες και μη-τυχαιοποιημένες μελέτες. Οι μελέτες καταδεικνύουν, ότι η προσοχή, η ενημέρωση και η στάση στην αυτοεξέταση μπορούν να επηρεαστούν θετικά [de Souza et al. 2011; Rovito et al. 2015; Saab et al. 2016].

5. Ιστοπαθολογική ταξινόμηση

5.1. Ταξινόμηση της WHO

Συναίνεση ειδικών	Δήλωση βασισμένη σε συναίνεση Η ιστοπαθολογική αξιολόγηση των ορχικών καρκινωμάτων οφείλει να γίνεται στη βάση της ταξινόμησης της WHO του 2016. Βαθμός συναίνεσης 100%
--------------------------	--

Πίνακας 8: WHO Ταξινόμηση 2016 κατά Moch et.al.

<p>Όγκοι όρχεων που προέρχονται από ένα καρκίνωμα in situ του βλαστικού επιθηλίου <i>Μη διηθητική νεοπλασία βλαστικού επιθηλίου</i> Νεοπλασία βλαστικού επιθηλίου in situ Ειδικές μορφές ενδοσωληναριακής νεοπλασίας βλαστικού επιθηλίου</p> <p><i>Όγκοι με ένα μόνο ιστολογικό τύπο (αμιγείς μορφές)</i> Σεμίνωμα Σεμίνωμα με συγκυτταροβλαστικά γιγαντοκύτταρα</p> <p><i>Μη-σεμινωματώδεις όγκοι όρχεων</i> Εμβρυϊκό καρκίνωμα Όγκοι λεκιθικού σάκου μετ' εφηβικού τύπου Τροφοβλαστικοί όγκοι Χοριοκαρκίνωμα Μη χοριοκαρκινωματώδεις τροφοβλαστικοί όγκοι Τροφοβλαστικός πλακουντιακός όγκος Επιθηλοειδής τροφοβλαστικός όγκος Κυστικός τροφοβλαστικός όγκος</p> <p>Τεράτωμα μετ' εφηβικού τύπου</p>
--

Τεράτωμα με νεοπλασίες σωματικού τύπου

Μη-σεμινωματώδεις όγκοι όρχεων με περισσότερους από έναν ιστολογικούς τύπους
Μικτοί όγκοι όρχεων

Όγκοι όρχεων αγνώστου τύπου
Όγκοι που έχουν υποστρέψει

Όγκοι όρχεων που δεν προέρχονται από ένα καρκίνωμα in situ του βλαστικού επιθηλίου

Σπερματοκυστικός όγκος

Τεράτωμα προεφηβικού τύπου

Δερμοειδής κύστη

Επιδερμοειδής κύστη

Νευροενδοκρινής όγκος υψηλής διαφοροποίησης (μονοδερματικό τεράτωμα)

Μικτό τεράτωμα με όγκο λεκιθικού σάκου προεφηβικού τύπου

Όγκος λεκιθικού σάκου προεφηβικού τύπου

Όγκοι βλαστικής χορδής-στρώματος

Αμυγείς όγκοι

Όγκος των κυττάρων του Leydig

Κακοήθης όγκος των κυττάρων του Leydig

Όγκος των κυττάρων Sertoli

Κακοήθης όγκος των κυττάρων Sertoli

Μεγαλοκυτταρικός αποτιτανωμένος όγκος των κυττάρων Sertoli

Ενδοσωληνιακή μεγαλοκυτταρική υαλοειδής νεοπλασία των κυττάρων Sertoli

Όγκος κυττάρων κοκκιοστοιβάδας

Ωριμος όγκος κυττάρων κοκκιοστοιβάδας

Νεανικός όγκος κυττάρων κοκκιοστοιβάδας

Όγκοι της Ομάδας-Ίνωμα-Θήκωμα

Μικτοί και μη ταξινομημένοι όγκοι στρώματος

Μη ταξινομημένοι όγκοι στρώματος

Όγκοι που περιέχουν στοιχεία βλαστικών κυττάρων και βλαστικής χορδής

Γοναδοβλάστωμα

6. Διαγνωστική, στάδια και συστήματα ταξινόμησης

6.1 Διαγνωστική

Επισημάνση: Σ' αυτό το κεφάλαιο γίνεται διαχωρισμός μεταξύ πρωταρχικής διαγνωστικής και διαγνωστικής της επεκτατικής νόσου. Οι συγγραφείς αντιλαμβάνονται ως πρωταρχική διαγνωστική τις εξετάσεις που δύναται να οδηγήσουν στη διάγνωση. Η διαγνωστική της επέκτασης της νόσου αντιθέτως χαρακτηρίζεται από τις εξετάσεις, που αναγνωρίζουν τη μεταστατική επέκταση της ήδη επιβεβαιωμένης ή με ύψιστη πιθανότητα υπάρχουσας διάγνωσης ενός καρκίνου όρχεως.

6.1.1 Συμπτώματα και κλινική εξέταση

Συμπτώματα

Ο όγκος των όρχεων είναι τις περισσότερες φορές ένα ετερόπλευρο εύρημα. Δεν υπάρχει καμία διαφορά μεταξύ αριστερού και δεξιού όρχεως. Σε ένα ποσοστό 1% απαντάται μια ταυτόχρονη αμφοτερόπλευρη προσβολή [Germa-Lluch et al. 2002]. Στο 90% των ασθενών διαπιστώνεται κατά την κλινική εξέταση μια διόγκωση του όρχεως [Germa-Lluch et al. 2002], σε σπάνιες περιπτώσεις όμως επίσης και μια σμίκρυνση του όρχεως [SIGN 2011]. Ένας όγκος όρχεως μπορεί να ανιχνευθεί με μια αυτοψηλάφηση του όρχεως από τον ασθενή, με τη ψηλάφηση του όρχεως από τον ιατρό ή ως τυχαίο εύρημα στο πλαίσιο μιας υπερηχογραφικής εξέτασης του οσχέου. Σε μεγάλες σειρές, το 26-50% των ασθενών αναφέρουν άλγος στον αντίστοιχο όρχι, όπως επίσης το 5-19% των περιπτώσεων συμπτώματα από μεταστάσεις [Moul 2007].

Λεμφοξιδιακές οπισθοπεριτοναϊκές μεταστάσεις οδηγούν σε άλγος στη πλάτη/μέση, λεμφοξιδιακές μεταστάσεις στο μεσοθωράκιο οδηγούν σε επιμένον βήχα και δυσκαταπνοσία, πνευμονικές μεταστάσεις σε αιμόπτυση και προβλήματα αερισμού και οι εγκεφαλικές μεταστάσεις σε νευρολογικές απώλειες. Σε 1,5% των περιπτώσεων αναφέρονται συμπτώματα γυναικομαστίας ή μιας τάσης στους μαστούς, ως έκφραση μιας ορμονικής δυσλειτουργίας, π.χ. από όγκους που παράγουν β-χοριακή γοναδοτροπίνη (β-hCG) [Moul 2007].

Κλινική εξέταση

Στην κλινική εξέταση ανήκει εκτός της επισκοπικής εκτίμησης η ψηλάφηση των όρχεων με την αμφίχειρη τεχνική για τη εκτίμηση της χωροκατακτητικής εξεργασίας και σκληρίας. Η κλινική εξέταση συμπεριλαμβάνει τη ψηλάφηση των υπερκλειδίων λεμφαδένων, των μαστών, της κοιλίας και των βουβωνικών λεμφαδένων (για αποκλεισμό άτυπων μεταστάσεων). Επί υποψίας για ένα καρκίνο όρχεως απαιτούνται πέραν της κλινικής εξέτασης και άλλες περαιτέρω εξετάσεις.

6.1.2 Απεικονιστικές τεχνικές στο πλαίσιο της διαγνωστικής της τοπικής και/ή μεταστατικής νόσου

Συναίνεση ειδικών	<p>Σύσταση βασισμένη σε συναίνεση Επί κλινικής υποψίας για ένα καρκίνο όρχεως οφείλει να διενεργείται άμεσα μια κλινική εξέταση και μια υπερηχογραφία αμφοτέρων των όρχεων με μια κεφαλή, τουλάχιστον 7,5 MHz.</p> <p>Βαθμός συναίνεσης 100%</p>
--------------------------	--

<p>Βαθμός σύστασης A</p> <p>Επίπεδο τεκμηρίωσης 5</p>	<p>Τεκμηριωμένη σύσταση Στους άνδρες με πρωτοδιαγνωσμένο καρκίνο όρχεων οφείλει να διενεργείται μια CT κοιλίας/ελάσσονος πυέλου και θώρακος με χρήση σκιαστικού για την εκτίμηση της μεταστατικής επέκτασης.</p> <p>Πηγές: : [KCE 2010; SIGN 2011] Βαθμός συναίνεσης 100%</p>
<p>Βαθμός σύστασης A B</p> <p>Επίπεδο τεκμηρίωσης 5</p>	<p>Τεκμηριωμένη δήλωση Μια MRI της κοιλίας/ελάσσονος πυέλου οφείλει να διενεργείται σε άνδρες με πρωτοδιαγνωσμένο καρκίνο όρχεως αντί της CT επί αντενδείξεων για χορήγηση σκιαστικού φαρμάκου, όπως αλλεργία, περιορισμένη νεφρική λειτουργία, διαταραχές λειτουργίας θυρεοειδούς αδένου.</p> <p>Επιπλέον, επί των αναφερθέντων αντενδείξεων οφείλει να διενεργείται μια CT θώρακος χωρίς σκιαστικό για τον αποκλεισμό μιας πνευμονικής συμμετοχής.</p> <p>Πηγές: [KCE 2010] Βαθμός συναίνεσης 100%</p>
<p>Βαθμός σύστασης B</p> <p>Επίπεδο τεκμηρίωσης 5</p>	<p>Τεκμηριωμένη σύσταση Στους ασθενείς της πτωχής προγνωστικής ομάδας κατά IGCCCG , όπως επίσης και σ' αυτούς με υπερβολικά αυξημένες τιμές β- HCG, πολλαπλές πνευμονικές μεταστάσεις ή νευρολογικά συμπτώματα, η διαγνωστική της μεταστατικής επέκτασης οφείλει να συμπληρώνεται με μια MRI του κρανίου.</p> <p>Πηγές: [EAU 2018a] Βαθμός συναίνεσης 100%</p>
<p>Βαθμός σύστασης A</p> <p>Επίπεδο τεκμηρίωσης 1α</p>	<p>Τεκμηριωμένη σύσταση Ένα FDG-PET/CT δεν είναι απαραίτητο ως εξέταση ρουτίνας κατά την αρχική διαγνωστική της μεταστατικής επέκτασης.</p> <p>Πηγές: [Zhao et al. 2014] Βαθμός συναίνεσης 100%</p>
<p>Βαθμός σύστασης 0</p> <p>Συναίνεση ειδικών</p> <p>Επίπεδο τεκμηρίωσης 1α</p>	<p>Τεκμηριωμένη σύσταση Ένα FDG-PET/CT δύναται να διενεργηθεί σε ασθενείς με ένα σεμίνωμα, εάν μετά το τέλος της θεραπείας και επί φυσιολογικών ή υποχωρούντων καρκινικών δεικτών ανιχνευθεί ένας υπολειπόμενος όγκος μεγαλύτερος των 3 εκ. σε διάμετρο.</p> <p>Η CT στο πλαίσιο μιας FDG-PET/CT οφείλει να διενεργείται με χρήση σκιαστικού φαρμάκου.</p> <p>Πηγές: [Zhao et al. 2014] Βαθμός συναίνεσης 100%</p>

Συναίνεση ειδικών	<p>Σύσταση βασισμένη σε συναίνεση Το χρονικό σημείο της διενέργειας ενός FDG-PET/CT για την αξιολόγηση υπολειπόμενων όγκων σε ασθενείς με ένα σεμίνωμα και αρνητικούς καρκινικούς δείκτες οφείλει να είναι το νωρίτερο 6 εβδομάδες μετά το τέλος του τελευταίου κύκλου χημειοθεραπείας.</p> <p>Βαθμός συναίνεσης 96%</p>
Συναίνεση ειδικών	<p>Σύσταση βασισμένη σε συναίνεση Ένα FDG-PET/CT οφείλει να μη διενεργείται σε ασθενείς με μη-σεμινωματώδεις όγκους όρχεων.</p> <p>Βαθμός συναίνεσης 88%</p>

Υπέρηχος

Υπερηχογραφική εξέταση του όρχεως (τοπική διαγνωστική)

Επί υποψίας για ένα καρκίνο όρχεως διενεργείται μια υπερηχογραφική εξέταση του οσχέου. Η υπερηχογραφική εξέταση είναι μια οικονομική, μη επεμβατική εξέταση και συνιστάται και σε κλινικά προφανή καρκινώματα. Συνιστάται μια εξέταση αμφοτέρων των όρχεων [KCE 2010]. Η υπερηχογραφία διενεργείται με μια επίπεδη κεφαλή (τουλάχιστον 7,5 MHz). Ο υπερηχογραφικός έλεγχος των όρχεων έχει ως προς τη διάγνωση ενός καρκίνου όρχεων μια πάρα πολύ καλή ευαισθησία 90-100% και μια μέτρια ειδικότητα 44-99% [EAU 2018a; KCE 2010]. Η χρήση του υπερήχου επιτρέπει ένα ασφαλή διαχωρισμό μεταξύ μιας εξω- και μιας ενδορχικής χωροκατακτητικής εξεργασίας [Behre et al. 1995]; [EAU 2018a]. Οι περισσότεροι ορχικοί όγκοι ξεχωρίζουν δια μιας αφορισμένης βλάβης της αλλιώς ομοιογενούς ηχοδομής του ορχικού παρεγχύματος. Κάποιες διαγνωστικές ανασφάλειες δύναται να προκύψουν επί μεγάλων όγκων που καταλαμβάνουν όλον τον όρχι και έχουν ομοιογενή ηχοδομή. Σε σπάνιες περιπτώσεις ενός εξαντλημένου (αποκαμένου) όγκου „Burned-out Tumors“ η υπερηχογραφική εξέταση δεν οδηγεί στη σωστή διάγνωση, αυτή δείχνει ενδεχομένως μόνο μια μικρή περιγεγραμμένη αποτιτάνωση μέσα στον όρχι. [El Sanharawi et al. 2016]. Συνιστάται η υπερηχογραφική εξέταση του ετερόπλευρου όρχι για τον αποκλεισμό ενός ταυτόχρονου όγκου (συχνότητα 1% των περιπτώσεων) Akdogan et al. 2007; Campobasso et al. 2017; Coogan et al. 1998] ή για τον αποκλεισμό μιας μικρολιθίασης. Η μικρολιθίαση των όρχεων σχετίζεται με μια βλαστική νεοπλασία in situ. [Winter et al. 2016].

Υπερηχογραφική εξέταση κοιλίας (τοπική διαγνωστική και διαγνωστική μεταστατικής επέκτασης)

Μια υπερηχογραφική εξέταση της κοιλίας και της ελάσσονος πυέλου για τον αποκλεισμό λεμφοξιδιακών μεταστάσεων έχει πολύ πτωχά αποτελέσματα και εξαρτάται κατά πολύ από την εμπειρία του εξεταστή, γι αυτό δεν μπορεί να αντικαταστήσει την αξονική ή μαγνητική τομογραφία. [Yacoub et al. 2016].

Με την υπερηχογραφική εξέταση στο πλαίσιο της αρχικής διάγνωσης θα μπορούσαν να διαγνωστούν δευτεροπαθείς επιπτώσεις του καρκινώματος, όπως π.χ. μια νεφρική απόφραξη.

Ακτινογραφία (διαγνωστική μεταστατικής επέκτασης)

Η απλή ακτινογραφία του θώρακα έχει σημασία μόνο ως μια γενική προσανατολιστική εξέταση ανίχνευσης πνευμονικών μεταστάσεων. Αναφορικά με την εκτίμηση της μεταστατικής επέκτασης του καρκίνου των όρχεων παρουσιάζει μόνο μια περιορισμένη ευαισθησία, δια τούτω είναι απαραίτητη η διενέργεια μιας αξονικής τομογραφίας του θώρακα. [NCCN 2018a].

Αξονική τομογραφία (διαγνωστική μεταστατικής επέκτασης)

Η αξονική τομογραφία (CT) επιτρέπει την αξιολόγηση των οπισθοπεριτοναϊκών και μεσοθωρακικών λεμφοζιδίων όπως και άλλων οργάνων, που δύναται να προσβληθούν από μεταστάσεις, όπως π.χ. των πνευμόνων και του ήπατος. Η αξονική τομογραφία του θώρακα εντοπίζει μέχρι στο 10% των περιπτώσεων μικρές υπο-υπεζωκοτικές εστίες, που δεν ανιχνεύονται με τη συμβατική ακτινογραφία θώρακος [See et al. 1993]. Οι υπερκλειδίοι λεμφαδένες δεν συμπεριλαμβάνονται κατά κανόνα στο πεδίο της αξονικής τομογραφίας του θώρακα, γι αυτό, σε περίπτωση κλινικής υπόνοιας για διήθησή των οφείλει να ζητείται από τον ακτινολόγο η διεύρυνση του πεδίου προς κρανιακά. Η διαγνωστική ακρίβεια κατά την απεικόνιση της κοιλίας εξαρτάται από το μέγεθος και τη διαμόρφωση της βλάβης. Οι τιμές ευαισθησίας και ειδικότητας που επιτυγχάνονται με τα μονοκύλινδρα CT-μηχανήματα, κυμαίνονται μεταξύ 65-96% για την ευαισθησία και 81-100% για την ειδικότητα [EAU 2018a; Yacoub et al. 2016]. Η CT προσφέρει επαναλήψιμα αποτελέσματα και έχει μια καλή απεικονιστική ποιότητα στην περιοχή των οπισθοπεριτοναϊκών και μεσοθωρακικών λεμφοζιδίων. Επί πολύ λεπτόσωμων νέων ανδρών, ο διαχωρισμός των λεμφοζιδίων από το περιβάλλον δυσχεραίνει. Από ποιο μέγεθος και πάνω, ένας λεμφαδένας εκτιμάται ως παθολογικός είναι αντικείμενο ζωηρής συζήτησης. Ένα μήκος του βραχύτερου άξονα ≥ 10 mm παρουσιάζει τη μεγαλύτερη ειδικότητα, χαμηλή όμως ευαισθησία. Για τη N-σταδιοποίηση λαμβάνεται υπόψη η μεγαλύτερη κατ' άξονα διάμετρος [Coursey Moreno et al. 2015].

Μαγνητική τομογραφία (διαγνωστική μεταστατικής επέκτασης)

Κατά την αρχική διαγνωστική διερεύνηση του όρχεως, μια μαγνητική τομογραφία δεν υπερτερεί του υπερήχου, παρά μόνο σε σπάνιες μεμονωμένες περιπτώσεις, όπως π. χ. κατά τη διαφορική διάγνωση ενός λεμφώματος όρχεων, τραυματικών εστιών ή άλλων καλοήθων ευρημάτων [Yacoub et al. 2016].

Η μαγνητική τομογραφία κοιλίας προσφέρει σε σχέση με την αξονική τομογραφία παρόμοια αποτελέσματα αναφορικά με την ακρίβεια, με το πλεονέκτημα της απουσίας έκθεσης σε ιοντίζουσα ακτινοβολία και έχει σίγουρη θέση στις περιπτώσεις που μια αξονική τομογραφία αντενδείκνυται (αλλεργία στο σκιαστικό, περιορισμένη νεφρική λειτουργία, υπερθυρεοειδισμός) [KCE 2010]. Τα μειονεκτήματά της είναι όμως σε σχέση με την CT ο μεγαλύτερος εξεταστικός χρόνος, το μεγαλύτερο κόστος και η περιορισμένη διάθεσή της. Δια τούτω η μαγνητική τομογραφία δεν συνιστάται

κατά την αρχική διαγνωστική διαδικασία, Μια μαγνητική τομογραφία του θώρακα δεν έχει κάποια θέση μέχρι σήμερα. Μια μαγνητική τομογραφία του κρανίου συνιστάται σε ασθενείς με πτώχή πρόγνωση κατά IGCCCG, όπως επίσης και σε ασθενείς με υπερβολικά αυξημένες τιμές β-hCG, πολλαπλές πνευμονικές μεταστάσεις ή σε ασθενείς με νευρολογικά συμπτώματα. [EAU 2018a; Yacoub et al. 2016].

Φθοριοδεσοξυγλυκόζη-Ποζιτρόνιο-Εκπομποτομογραφία (FDG-PET/CT) (διαγνωστική μεταστατικής επέκτασης)

Υπάρχει μόνο μια χαμηλή τεκμηρίωση για τη διενέργεια μιας FDG-PET/CT κατά την αρχική διαγνωστική διαδικασία στους όγκους των όρχεων [Poon 2016; Wild et al. 2015]. Μια μετανάλυση του Zhao et al. έδειξε μεν μια ακρίβεια 0,75 (95% ΚΙ 0,70-0,80) (ευαισθησία) και 0,87 (95% ΚΙ 0,84-0,89) (ειδικότητα) αναφορικά με την εντόπιση μεταστάσεων στον καρκίνο των όρχεων, οι ερευνητές αξιολογούν όμως το PET μόνο ως μια συμπληρωματική εξέταση στην CT και MRI [Zhao et al. 2014]. Η εξέταση PET έχει μια ιδιαίτερη αξία κατά την εκτίμηση υπολειπόμενων όγκων στα σεμινώματα μετά από μια χημειοθεραπεία.

6.1.3 Καρκινικοί δείκτες (πρωταρχική διαγνωστική και διαγνωστική επεκτατικής νόσου)

Συναίνεση ειδικών	<p>Σύσταση βασισμένη σε συναίνεση Σε ασθενείς με υποψία για καρκίνο όρχεων οφείλουν να μετρούνται στον ορό οι καρκινικοί δείκτες AFP, β-hCG και LDH πριν την αφαίρεση του όρχεως.</p> <p>Βαθμός συναίνεσης 100%</p>
Συναίνεση ειδικών	<p>Σύσταση βασισμένη σε συναίνεση Οι καρκινικοί δείκτες AFP, β-hCG και LDH οφείλουν να καθορίζονται μετεγχειρητικά σε ασθενείς με αρχικά υψηλές τιμές κάθε 5-7 ημέρες μέχρι να φτάσουν σε φυσιολογικές τιμές ή στο ναδίρ τους ή αντιστοίχως μέχρι να αρχίσουν να ανεβαίνουν εκ νέου.</p> <p>Βαθμός συναίνεσης 100%</p>

Οι καρκινικοί δείκτες στον ορό AFP, β-hCG και LDH μετρούνται κατά την πρωταρχική διάγνωση (πριν την ορχεκτομή) όπως επίσης επί προεγχειρητικών υψηλών τιμών, την πρώτη μετεγχειρητική ημέρα και μετά κάθε πέντε μέχρι επτά ημέρες, μέχρι να φτάσουν σε ένα ναδίρ, για το προσδιορισμό του σταδίου S [Alberta-Health-Services 2016; EAU 2018a; NCCN 2018a]. Το μετεγχειρητικό ναδίρ των καρκινικών δεικτών στον ορό (και όχι το ύψος των προεγχειρητικά μετρηθέντων καρκινικών δεικτών στον ορό) χρησιμοποιείται για τη σταδιοποίηση UICC όπως επίσης και για τη σταδιοποίηση IGCCCG επί μεταστατικών όγκων.

Μια ιδιαιτερότητα αποτελεί το στάδιο cSIS, το οποίο χαρακτηρίζεται από σταθερά αυξημένες μετεγχειρητικές τιμές των καρκινικών δεικτών στον ορό επί φυσιολογικού

ετερόπλευρου όρχεως και απουσίας μιας μεταστατικής επέκτασης στις απεικονιστικές εξετάσεις. Αυτό το στάδιο έχει μια ιδιαίτερη θέση κατά την αντιμετώπιση των ορχικών καρκινωμάτων.

Σε κάθε σχεδόν δεύτερο ασθενή με καρκίνο όρχεως, οι καρκινικοί δείκτες στον ορό είναι αυξημένοι [EAU 2018a; Germa-Lluch et al. 2002]. Μια αύξηση της τιμής της AFP απαντάται στο 40-60% των ασθενών με ένα μη-σεμινωματώδη όγκο. Αυξημένες τιμές της β-hCG απαντώνται σε ασθενείς με ένα μη-σεμινωματώδη όγκο όρχεως στο 40-60% των περιπτώσεων και σε ασθενείς με ένα σεμίνωμα στο 10-25% των περιπτώσεων. Μια πάρα πολύ αυξημένη τιμή της β-hCG δηλώνει ένα (μεταστατικό) χοριοκαρκίνωμα. Τα χοριοκαρκινώματα παράγουν σχεδόν χωρίς εξαίρεση β-hCG. Επί αμιγών σεμινωμάτων και αμιγών χοριοκαρκινωμάτων δεν απαντώνται σχεδόν ποτέ υψηλές τιμές της AFP [Yacoub et al. 2016].

Η γαλακτική αφυδρογονάση (LDH), που προσδιορίζεται στον ορό, είναι ένας μη χαρακτηριστικός δείκτης για τον καρκίνο των όρχεων, το ύψος της τιμής της σχετίζεται όμως με το μέγεθος του όγκου και την πολλαπλασιαστική του δυναμική αντιστοίχως και είναι μέρος της ταξινόμησης μεταστατικών καρκίνων του όρχεως κατά IGCCCG (βλέπε κεφάλαιο, ταξινόμηση). Η LDH είναι αυξημένη στον ορό στο περίπου 80% των ασθενών με μεταστατικό προχωρημένο καρκίνο όρχεως. Επί μιας μόνο ελαφρώς αυξημένης τιμής της AFP στο ορό είναι πιθανό διαφοροδιαγνωστικά να προέρχεται αυτή από το ήπαρ, π.χ. επί καλοήθων ή κακοήθων ηπατικών νοσημάτων, λήψης βιοτίνης και χιαστών αντισωμάτων. Ελαφρώς αυξημένες τιμές της β-hCG δύναται να προκληθούν από κατανάλωση καννάβεως ή από έναν υπογοναδισμό [Takizawa et al. 2018].

Ένας περαιτέρω καρκινικός δείκτης στον ορό είναι το MicroRNA miR-371a-3p, το οποίο βρίσκεται ακόμα σε κλινική δοκιμή. Η ευαισθησία του MicroRNA miR-371a-3p για τη διάγνωση ενός καρκίνου όρχεως ανερχόταν σε προοπτικές μελέτες στο 88,7% [Dieckmann et al. 2017]. Τα μέχρι τώρα αποτελέσματα δείχνουν, ότι το miR-371a-3p θα είχε ίσως μεγαλύτερη ευαισθησία και ειδικότητα από τους κλασικούς καρκινικούς δείκτες. Οι τιμές του miR-371a-3p σχετίζονται κατά πρώτη εκτίμηση με το καρκινικό φορτίο και το θεραπευτικό αποτέλεσμα, δεν προσφέρονται όμως για την ανίχνευση τερατωμάτων ή μιας αμιγούς ενδορχικής νεοπλασίας in situ [Dieckmann et al. 2017; Radtke et al. 2017]. Πριν την ενσωμάτωση αυτού του δείκτη στη διαγνωστική ρουτίνα αναμένονται η πιστοποίησή της με τη μελέτη AUO-Nr. AH 14/15 και η εμπορική διαθεσιμότητά της [Dieckmann et al. 2017]

6.1.4 Χειρουργική διαγνωστική/βουβωνική αποκάλυψη του όρχεως (συμπεριλαμβανομένης της διατήρησης του οργάνου)

<p>Βαθμός σύστασης</p> <p style="text-align: center;">A</p> <p>Επίπεδο τεκμηρίωσης</p> <p style="text-align: center;">5</p>	<p>Τεκμηριωμένη σύσταση Επί υποψίας για ένα καρκίνο όρχεως οφείλει να διενεργείται μια βουβωνική αποκάλυψη του όρχεως και επί επιβεβαίωσης του καρκινώματος η ορχεκτομή.</p> <p>Πηγές: ESMO 2013, EAU 2018</p> <p>Βαθμός συναίνεσης 95,8%</p>
<p>Συναίνεση ειδικών</p>	<p>Σύσταση βασισμένη σε συναίνεση Επί ύπαρξης ενός υγιούς ετερόπλευρου όρχεως οφείλει να μη διενεργείται επί κακοήθους όγκου όρχεως μια εκτομή με διασφάλιση του οργάνου (με εξαίρεση ενός τερατώματος χωρίς συνοδό καρκίνωμα in situ).</p> <p>Βαθμός συναίνεσης 100%</p>
<p>Συναίνεση ειδικών</p>	<p>Σύσταση βασισμένη σε συναίνεση Σε ασθενείς με αμφοτερόπλευρο καρκίνο όρχεως, όγκο σε μονόρχι, όγκους στρώματος ή άλλους καλοήθεις όγκους (επιδερμοειδής κύστη, μονοδερματικό τεράτωμα) οφείλει να αναλογιστεί η δυνατότητα μιας εκτομής του όγκου με διασφάλιση του οργάνου.</p> <p>Βαθμός συναίνεσης 100%</p>

Επί υποψίας για καρκίνο των όρχεων ακολουθεί η (βουβωνική) αποκάλυψη του όρχεως. Για τη σωστή χειρουργική τακτική δεν υπάρχει επαρκής τεκμηρίωση αναφορικά με τα απαραίτητα, μεμονωμένα και προγνωστικής σημασίας έχοντα χειρουργικά βήματα. Η επέμβαση διενεργείται έτσι κατά το γνωστό χειρουργικό τρόπο. Εάν κλινικά και μακροσκοπικά υπάρχει αμφιβολία για την ύπαρξη μιας κακοήθειας ακολουθεί λήψη βιοψίας ταχείας τομής. Εάν το εύρημα είναι μικρό μπορεί μάλιστα να διενεργηθεί μια εξ' ολοκλήρου εκπυρήνισή του. Επί επιβεβαίωσης καρκινώματος ακολουθεί η αφαίρεση όλου του όρχεως μαζί με την επιδιδυμίδα και τον σπερματικό τόνο μέχρι την είσοδό του στο εξωτερικό βουβωνικό στόμιο (βουβωνική ορχεκτομή) [EAU 2018a]. Εάν ο ασθενής το επιθυμεί, στην ίδια συνεδρία μπορεί να τοποθετηθεί και μια ορχική πρόθεση από την ίδια προσπέλαση. Η ορχεκτομή είναι τις περισσότερες φορές το πρώτο θεραπευτικό βήμα μετά τη διάγνωση ενός καρκίνου όρχεως, επίσης και επί μεταστατικών σταδίων. Μόνο στη σπάνια περίπτωση εκτεταμένων και απειλητικών για τη ζωή μεταστάσεων άρχεται άμεσα η συστηματική χημειοθεραπεία πριν την ορχεκτομή. Η ορχεκτομή διενεργείται τότε μετά το τέλος της χημειοθεραπείας πρώτης γραμμής σε συνδυασμό αντιστοίχως με μια αφαίρεση ενδεχομένων υπολειπόμενων οπισθοπεριτοναϊκών όγκων ή μεταστάσεων [EAU 2018a]. Ήδη πριν την αρχική ορχεκτομή, αλλά το αργότερο πριν την έναρξη της χημειοθεραπείας οφείλουν να ληφθούν υπόψη οι συστάσεις για τη διασφάλιση της γονιμότητας.

Αφαίρεση όγκου όρχεως με διασφάλιση του οργάνου

<p>Συναίνεση ειδικών</p>	<p>Σύσταση βασισμένη σε συναίνεση Για την εκρίζωση του καρκινώματος in situ μετά από επέμβαση με διατήρηση του οργάνου επί μονήρους όρχεως οφείλει να διενεργείται μια επικουρική ακτινοθεραπεία του αντίστοιχου όρχεως με 18-20 Gy. Επειδή η εκδήλωση ενός καρκινώματος μπορεί να διαρκέσει και χρόνια, οφείλουν, επί μη διενέργειας μιας ακτινοθεραπείας λόγω επιθυμίας απόκτησης παιδιών να συζητηθούν με τον ασθενή υπερηχογραφικοί έλεγχοι σε τακτικά χρονικά διαστήματα.</p> <p>Βαθμός συναίνεσης 95,8%</p>
<p>Βαθμός σύστασης</p> <p style="text-align: center;">A</p> <p>Επίπεδο τεκμηρίωσης</p> <p style="text-align: center;">4</p>	<p>Τεκμηριωμένη σύσταση Σε ασθενείς, που κατά τη χρονική στιγμή της ορχεκτομής παρουσιάζουν έναν υψηλό κίνδυνο για μια νεοπλασία βλαστικών κυττάρων in situ (GCNIS) του ετερόπλευρου όρχεως, οφείλει να διενεργείται, μετά από ενημέρωση, και μια λήψη βιοψίας από τον ετερόπλευρο όρχι.</p> <p>Πηγές: [Dieckmann et al. 2007]</p> <p>Βαθμός συναίνεσης 78,2%</p>

Σε ασθενείς με αμφοτερόπλευρους ορχικούς όγκους ή όγκο σε μονόρχι ή σε όγκους του στρώματος ή σε άλλους καλοήθεις όγκους (επιδερμοειδείς κύστες, μονοδερματικό τεράτωμα) δύναται να διενεργηθεί εκτομή μόνο του όγκου.

Μη ψηλαφητές βλάβες επί αρνητικών καρκινικών δεικτών είναι στο 80% περίπου των περιπτώσεων καλοήθεις. [EAU 2018a; Giannarini et al. 2010]. Σε ένα τέτοιο συνδυασμό ευρημάτων και/ή αρνητικούς καρκινικούς δείκτες στον ορό απαιτείται βιοψία ταχείας τομής. Σε περίπτωση εκτομής μόνο του όγκου απαιτείται λήψη βιοψίας από το παρακείμενο ιστό για τον αποκλεισμό μιας συνοδούς νεοπλασίας βλαστικών κυττάρων in situ (GCNIS) [EAU 2018a; Giannarini et al. 2010]. Επί κατάδειξης ενός καρκινώματος και ακέραιου ετερόπλευρου όρχεως διενεργείται η ορχεκτομή, επί μη ξεκάθαρου αποτελέσματος της ταχείας τομής, η ορχεκτομή δύναται να διενεργηθεί μετά την οριστική ιστοπαθολογική έκθεση. Επειδή στο 80% των καρκίνων όρχεως απαντάται και μια συνοδός GCNIS (Germ cell neoplasia in situ) (νεοπλασία βλαστικών κυττάρων in situ) οφείλει σε περίπτωση εξαίρεσης μόνο του όγκου να διενεργηθεί μια επικουρική ακτινοθεραπεία του όρχεως με κατά προτίμηση 18-20 Gy σε 10 συνεδρίες. Μια τέτοια οδηγεί σε μόνιμη αζωοσπερμία και σε μια πιθανή ανεπάρκεια των κυττάρων του Leydig [Petersen et al. 2002b; Sedlmayer et al. 2001a]. Σε περίπτωση μιας επικείμενης άμεσης επιθυμίας γονιμοποίησης και επί επαρκούς γονιμότητας, η ακτινοθεραπεία μπορεί να διενεργηθεί και αργότερα [Dieckmann et al. 2013b; Heidenreich et al. 2001], αυξάνει όμως τον κίνδυνο μιας τοπικής υποτροπής. Στοιχεία όμως για το πιθανό χρονικό διάστημα αναμονής μέχρι την ακτινοθεραπεία δεν υπάρχουν.

Ασθενείς με διασφάλιση του οργάνου και επακόλουθη ακτινοθεραπεία του αντίστοιχου όρχεως με 18 Gy, διατρέχουν όμως έναν αυξημένο κίνδυνο για λεμφοξιδιακές ή απόμακρες μεταστάσεις σε σχέση με τους ασθενείς που

υποβλήθηκαν σε ορχεκτομή. Αυτό προκύπτει από μια συστηματική εργασία του [Giannarini et al. 2010], Σ' αυτήν τη μελέτη συμπεριλήφθηκαν 101 ασθενείς με σεμίνωμα ή μη-σεμινωματώδη όγκο, οι οποίοι υποβλήθηκαν σε μερική ορχεκτομή και επί ύπαρξης μιας GCNIS και σε μια επικουρική ακτινοθεραπεία. Σε ένα ενδιάμεσο χρόνο παρακολούθησης 80 μηνών, η καρκινο-ειδική επιβίωση ανερχόταν στο 99%, 6 από τους 101 ασθενείς παρουσίασαν μια τοπική υποτροπή, όμως 4 από αυτούς είχαν αρνηθεί την επικουρική ακτινοθεραπεία.

Βιοψία ετερόπλευρου όρχεως

Μια βιοψία του ετερόπλευρου όρχεως για τον αποκλεισμό μιας νεοπλασίας βλαστικών κυττάρων *in situ* (απαντάται σε περίπου 9% των περιπτώσεων) οφείλει να διενεργείται σε ασθενείς, που παρουσιάζουν υψηλό κίνδυνο εμφάνισης όγκου όρχεως και στο ετερόπλευρο όρχι. Ο ορισμός αυτής της ομάδας ασθενών δεν είναι ενιαίος στις παγκόσμιες κατευθυντήριες οδηγίες. Ως παράγοντες κινδύνου αναφέρονται μια ηλικία < των 30 ετών, ένα μέγεθος του ετερόπλευρου όρχεως <12 ml, μια κρυψορχία στο ιστορικό όπως επίσης και διαταραχές σπερμιογένεσης με ένα score κατά Johnson 1-3. [EAU 2018a; SIGN 2011. Η βιοψία διενεργείται ως διπλή βιοψία για τη βελτίωση της ευαισθησίας της (πιθανότητα ανίχνευσης μιας GCNIS >99%.) [Dieckmann et al. 2007; Kliesch et al. 2003]. Επειδή η κατάδειξης μιας GCNIS γίνεται σήμερα ανοσοϊστοχημικά δεν είναι πλέον απαραίτητη η διατήρηση του παρασκευάσματος σε ειδικά διαλύματα, όπως διάλυμα Bouian ή Stieve. Επί όμως πάντοτε διαφορετικών δυνατοτήτων των εκάστοτε ιστοπαθολογικών εργαστηρίων, είναι καλό, να γίνεται συνεννόηση για τον τρόπο διατήρησης της βιοψίας για την επικείμενη ανάλυση.

Ορχική μικρολιθίαση και βιοψία.

Μια βιοψία σ' ένα όρχι με μικρολιθίαση μπορεί να διενεργηθεί σε ασθενείς με υπογονιμότητα, προηγούμενο όγκο όρχεως, συγγενείς 1^{ου} βαθμού με καρκίνο όρχεως, κρυψορχία στο ιστορικό, ή μικρό μέγεθος του ετερόπλευρο όρχεως. [ESUR 2015; Tan et al. 2010]. Αυτοί οι ασθενείς παρουσιάζουν αυξημένο κίνδυνο να έχουν μια GCNIS.

6.1.5 Ιστοπαθολογική εξέταση του ορχικού ιστού (συμπεριλαμβανομένης της GCNIS)

<p>Βαθμός σύστασης</p> <p style="text-align: center;">A</p> <p style="text-align: center;">0</p> <p>Επίπεδο τεκμηρίωσης</p> <p style="text-align: center;">4</p>	<p>Τεκμηριωμένη σύσταση</p> <p>Σε ασθενείς με μια μικρολιθίαση κατά την υπερηχογραφική απεικόνιση δεν χρειάζεται να διενεργείται μια ορχική βιοψία, εάν δεν συνυπάρχουν περαιτέρω παράγοντες κινδύνου.</p> <p>Σε ασθενείς με μια μικρολιθίαση και έναν τουλάχιστο των κάτωθι παραγόντων: Υπογονιμότητα, προηγηθέν καρκίνωμα όρχεως, συγγενής 1^{ου} βαθμού με καρκίνο όρχεως, ιστορικό κρυψορχίας ή ορχική ατροφία με ένα υπερηχογραφικό μέγεθος όρχεως < 12 ml, μπορεί να συστηθεί μια βιοψία όρχεως.</p> <p>Πηγές: [Tan et al. 2010]</p> <p>Βαθμός συναίνεσης 100%</p>
<p>Συναίνεση ειδικών</p>	<p>Σύσταση βασισμένη σε συναίνεση</p> <p>Η ιστοπαθολογική έκθεση του ορχικού παρασκευάσματος οφείλει να περιέχει τις εξής αναφορές:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Πλευρά • Μέγεθος του όρχεως • Μέγιστο μέγεθος του όγκου (σε 3 διαστάσεις) • Μακροσκοπικά χαρακτηριστικά της επιδιδυμίδας • του σπερματικού τόνου και του ελυτροειδούς χιτώνα • Όγκος στα όρια εκτομής (Ναι/Όχι) • Ιστοπαθολογικός τύπος με προσδιορισμό μεμονωμένων στοιχείων και το ποσοστό συμμετοχή τους στον όγκο κατά WHO 2016 • Περικαρκινική φλεβική και/ή λεμφική διήθηση (Ναι/Όχι) • Διήθηση του ινώδους χιτώνα (Ναι/Όχι) • του ελυτροειδούς χιτώνα (Ναι/Όχι) • του ορχικού δικτύου (Ναι/Όχι) • μαλακών μορίων της πύλης (Ναι/Όχι) • της επιδιδυμίδας ή του σπερματικού τόνου (Ναι/Όχι) • Νεοπλασία βλαστικών κυττάρων in situ στο μη καρκινικό παρέγχυμα (Ναι/Όχι) • Κατηγορία pT κατά την TNM ταξινόμηση του 2017 <p>Βαθμός συναίνεσης 96,9%</p>

Η ιστοπαθολογική εξέταση οφείλει να λαμβάνει υπόψη τα εξής πράγματα (τροποποιημένη κατά [EAU 2018a]):

Μακροσκοπικά χαρακτηριστικά: Πλευρά, μέγεθος του όρχεως, μέγιστο μέγεθος του όγκου (σε τρεις διαστάσεις), βάρος, μακροσκοπικά χαρακτηριστικά της επιδιδυμίδας, σπερματικού τόνου και του ελυτροειδούς χιτώνα.

Δείγμα: Ένα τεμάχιο μεγέθους 1 εκ². για κάθε εκατοστό της μεγαλύτερης διαμέτρου, συμπεριλαμβανομένου τμήματος μακροσκοπικά φυσιολογικού παρεγχύματος (εάν υπάρχει), ινώδους χιτώνα και επιδιδυμίδας, με επιλογή ύποπτων περιοχών.

- Τουλάχιστον ένα εγγύς σημείο εκτομής και ένα άπω του σπερματικού τόνου συν κάθε ύποπτο σημείο.
- Μικροσκοπικά χαρακτηριστικά και διάγνωση: Ιστοπαθολογικός τύπος με προσδιορισμό μεμονωμένων στοιχείων και το ποσοστό συμμετοχή τους στον όγκο κατά WHO 2016.
- Λεμφαγγειακή διήθηση: Ναι/Όχι.
- Διήθηση περινευρίου: Ναι/Όχι.
- Διήθηση του ινώδους χιτώνα, του ελυτροειδούς χιτώνα, του ορχικού δικτύου (αναφορά εάν παγετοειδής επέκταση ή διήθηση στρώματος του ορχικού δικτύου), της επιδιδυμίδας, των μαλακών μορίων της πύλης ή του σπερματικού τόνου: Ναι/Όχι.
- Νεοπλασία βλαστικού επιθηλίου in situ (GCNIS): Ναι/Όχι.
- Κατηγορία pT κατά TNM 2017.
- Ανοσοϊστοχημική εξέταση: AFP και β-hCG
- Συνιστώμενοι ανοσοϊστοχημικοί δείκτες επί διαγνωστικής ανασφάλειας (Ulbricht 2014):
- Επί σεμινώματος: Oct3/4, CD117, D2-40, CD30 (εναλλακτικά Podoplanin, SOX17, AE1/3, SOX2).
- Επί εμβρυϊκού καρκινώματος: OCT 3/4, CD117, CD30 (εναλλακτικά Podoplanin, SOX17, AE1/3, SOX2).
- Επί όγκων λεκιθικού σάκου: OCT3/4, Glypican-3, AFP, Beta-hCG, PLAP.
- Επί σπερματοκυστικού σεμινώματος: OCT3/4, Gypican-3, AFP, Beta-hCG, PLAP.
- Επί χοριοκαρκινώματος: OCT3/4, Gypican-3, AFP, Beta-hCG, PLAP
- Σε GCNIS: PLAP, c-kit.
- Άλλοι συνιστώμενοι δείκτες: Chromogranin A (Cg A), Ki-67 (MIB-1).

Πίνακας 9: Συνιστώμενες εξετάσεις για την πρωταρχική σταδιοποίηση

Εξέταση	Ασθενείς
Σωματική εξέταση	Σε όλους τους ασθενείς
Υπέρηχος όρχεως (αμφοτερόπλευρα)	Σε όλους τους ασθενείς
Καρκινικοί δείκτες στον ορό: AFP β-hCG LDH	Σε όλους τους ασθενείς
Αξονική τομογραφία θώρακος, κοιλίας, ελάσσονος πυέλου	Σε όλους τους ασθενείς

MRI-Εγκεφάλου	Σε ασθενείς με συμπτώματα και σε ασθενείς της ομάδας με πτωχή πρόγνωση κατά IGCCCG ή σε ασθενείς με πολλαπλές πνευμονικές μεταστάσεις και/ή υψηλές τιμές της β-hCG (> 5.000 IU/l).
Περαιτέρω εξετάσεις Εξετάσεις γονιμότητας Τεστοστερόνης LH FSH Ανάλυση σπέρματος	Σε ασθενείς που δεν ολοκλήρωσαν ακόμα τον οικογενειακό τους προγραμματισμό ή αντιστοίχως με παρούσα ή απώτερη επιθυμία απόκτησης παιδιών, όπως επίσης και για τον αποκλεισμό ενός υπογοναδισμού.
Με όλους του ασθενείς οφείλει να συζητηθεί, κατά προτίμηση πριν από την ορχεκτομή, μια κρυοσυντήρηση σπέρματος και ενδεχομένως μια παραπομπή σε έναν ανδρολόγο ή σε ένα κέντρο οικογενειακού προγραμματισμού.	

6.2. Γονιμότητα και κρυοσυντήρηση σπερματοζωαρίων

Συναίνεση ειδικών	Δήλωση βασισμένη σε συναίνεση Η θεραπεία του καρκίνου όρχεως επηρεάζει, ανάλογα με το θεραπευτικό σχήμα και την αρχική κατάσταση, τη γονιμότητα του ασθενούς σε διαφορετικό βαθμό. Βαθμός συναίνεσης 95,8%
Βαθμός σύστασης A Επίπεδο τεκμηρίωσης 5	Τεκμηριωμένη σύσταση Επί υποψίας για ένα καρκίνο όρχεως, στον ασθενή οφείλει να προσφερθεί (πριν από την ορχεκτομή, το αργότερο πριν την χημειο- ή ακτινοθεραπεία) η δυνατότητα κρυοσυντήρησης σπερματοζωαρίων. Πηγές: [DGGG et al. 2017; EAU 2018a] Βαθμός συναίνεσης 100%
Βαθμός σύστασης A Επίπεδο τεκμηρίωσης 5	Τεκμηριωμένη δήλωση Στους ασθενείς με μια αζωοσπερμία κατά τη χρονική στιγμή της προβλεπόμενης κρυοσυντήρησης οφείλει να προσφέρεται μια αμφοτερόπλευρη TESE, (κατά δύναμη συγχρόνως με την ορχεκτομή). Πηγές [DGGG et al. 2017] Βαθμός συναίνεσης 100%
Συναίνεση ειδικών	Δήλωση βασισμένη σε συναίνεση Για τον καθορισμό της ανατομικής επέκτασης του καρκίνου των όρχεων οφείλει να χρησιμοποιείται η ταξινόμηση TNM. Βαθμός συναίνεσης 100%

Γονιμότητα

Οι ασθενείς με καρκίνο όρχεως παρουσιάζουν συχνά μια υπογονιμότητα, ήδη πριν από την έναρξη της θεραπείας [Djaladat et al. 2014]. Οι πιθανώς επακόλουθες θεραπείες, όπως μια χημειοθεραπεία, ακτινοθεραπεία, ένας λεμφαδενικός καθαρισμός μπορούν να επιδεινώσουν περαιτέρω την υπογονιμότητα, και μια ανάκαμψη της σπερματογένεσης στις μεμονωμένες περιπτώσεις δεν δύναται να προγνωσθεί.

Επί ενός γοναδικού καρκίνου όρχεως, η ικανότητα σπερματογένεσης και έτσι η γονιμότητα είναι μέχρι στο $\frac{3}{4}$ των ασθενών σημαντικά περιορισμένη [Rives et al. 2012; Suzuki et al. 2015; van Casteren et al. 2010; Williams et al. 2009].

Μια ακέραια σπερματική εικόνα απαντάται, κατά την χρονική στιγμή της διάγνωσης, μόνο στο 25% των ασθενών με καρκίνο όρχεως και έτσι πολύ πιο σπάνια απ' ό,τι σε άλλες νεοπλασίες [van der Kaaij et al. 2009; Williams et al. 2009]. Μια αζωοσπερμία κατά τη χρονική στιγμή της διάγνωσης απαντάται στο 15% των ασθενών με καρκίνο όρχεως [Kliesch et al. 1996; Kliesch et al. 2009]. Μια προϋπάρχουσα παθολογική σπερματική εικόνα οδηγεί επί επακόλουθης θεραπείας σχεδόν πάντοτε σε μόνιμη υπογονιμότητα [Kliesch et al. 2003].

Μια τοπική ακτινοθεραπεία μετά από μια ορχεκτομή και μια ετερόπλευρη εκτομή όγκου με διασφάλιση του οργάνου επί αμφοτερόπλευρων καρκινωμάτων ή επί ετερόπλευρου GCNIS επί διηθητικού καρκινώματος της άλλης πλευράς οδηγεί μακροπρόθεσμα σε απώλεια της γονιμότητας [Kliesch et al. 1997].

Ο βαθμός βλάβης της σπερματογένεσης από μια χημειοθεραπεία εξαρτάται από την ηλικία του ασθενούς όπως επίσης από τη μορφή, δόση και διάρκεια της χημειοθεραπείας. Αν και ο βαθμός ανάκαμψης της σπερματογένεσης μετά από 2 κύκλους PEB χημειοθεραπείας και επί προθεραπευτικής νορμοσπερμίας αναφέρεται ως καλός, μια εύστοχη πρόγνωση δεν είναι δυνατή λόγω της ποικιλομορφίας των δεδομένων. Μετά από μια θεραπεία με καρβοπλατίνα, η αποκατάσταση της σπερματογένεσης είναι κάπως καλύτερη, και σ' αυτήν την περίπτωση όμως αναφέρονται αζωοσπερμίες [Lampe et al. 1997].

Το βλαστικό επιθήλιο καταστρέφεται ανεπανόρθωτα, όταν η ακτινοθεραπευτική ολική δόση ξεπεράσει τα 2,5 Gy. Αυτό συμβαίνει κατά την ακτινοθεραπεία μιας νεοπλασίας βλαστικών κυττάρων in situ (GCNIS) σε μονόρχι [Classen et al. 2003; Classen et al. 2003b; Classen et al. 2003a; Dieckmann 2015a; Zhang et al. 2006]. Μια μεμονωμένη δόση > 6 Gy οδηγεί σε μόνιμη αζωοσπερμία [Meistrich 2013]. Μια αποκατάσταση της σπερματογένεσης αρχίζει το νωρίτερο 9 μήνες μετά το τέλος μιας ακτινοθεραπείας, εάν η χορηγηθείσα μέγιστη γοναδική δόση έφτασε τα 0,5-0,8 Gy. Αυτή παρατείνεται στους τουλάχιστον 14-26 μήνες επί μιας δόσης στα περίπου 1,7 Gy [Meistrich 2013; Silber 1997].

Πέραν τούτων, η γονιμότητα δύναται να επηρεαστεί και από χειρουργικές επεμβάσεις στον οπισθοπεριτοναϊκό χώρο. Κατά την τροποποιημένη οπισθοπεριτοναϊκή λεμφαδενεκτομή σε ασθενείς με μη σεμινωματώδη όγκο σταδίου I, μελέτες έδειξαν την απώλεια ικανότητας πρόδρομης εκσπερμάτισης σε ένα ποσοστό 7%. [Heidenreich et al. 2003; Steiner et al. 2008]. Το πρόβλημα της παλίνδρομης ή της απουσίας εκσπερμάτισης αυξάνει με την εντατικοποίηση της θεραπείας.

Επί διενέργειας μιας οπισθοπεριτοναϊκής λεμφαδενεκτομής με διασφάλιση των νεύρων επί μεταστατικού σταδίου ή μετά από μια χημειοθεραπεία επί υπολειπόμενου όγκου, η ανικανότητα εκσπερμάτισης προσβάλλει το 1/3 των ασθενών, λόγω τρώσης των συμπαθητικών νεύρων [Heidenreich et al. 2009; Pettus et al. 2009]. Η ριζική οπισθοπεριτοναϊκή λεμφαδενεκτομή οδηγεί σχεδόν χωρίς εξαίρεση σε απώλεια ικανότητας πρόδρομης εκσπερμάτισης.

Κρυοσυντήρηση σπέρματος

Στους ασθενείς με καρκίνο όρχεως οφείλει να δίνεται η δυνατότητα κρυοσυντήρησης σπέρματος πριν από την πρωταρχική θεραπεία (βουβωνική αποκάλυψη και ορχεκτομή) [DGGG et al. 2017], [Kliesch et al. 2009]. Σε ασθενείς με καρκίνο όρχεως και μια αζωοσπερμία ή απουσία ικανότητας πρόδρομης εκσπερμάτισης δύναται να λαμβάνονται σπερματοζωάρια με τη μέθοδο TESE, σε ιδανική περίπτωση σε συνδυασμό με την ορχεκτομή, και να κρυοσυντηρούνται. Μια TESE από περισσότερα σημεία ή μια μικροχειρουργική TESE συνοδεύεται από καλύτερα αποτελέσματα απ' ό τι μια TESE από ένα σημείο μόνο [DGGG et al. 2017] [EAU 2018b].

6.3. Διαγνωστική επεκτατικής νόσου και σταδιοποίηση

6.3.1. Σταδιοποίηση

Μετά τη διάγνωση ενός καρκίνου όρχεως ακολουθεί ο προσδιορισμός της ανατομικής επέκτασης με την ταξινόμηση TNM [Wittekind 2017]. Επί μεταστατικών καρκίνων όρχεως ακολουθεί μια προγνωστική εκτίμηση κατά IGCCCG του 1997 [IGCCCG 1997]. Λαμβάνοντας υπόψη τις τιμές των καρκινικών δεικτών στον ορό, την ιστοπαθολογική εξέταση και τα απεικονιστικά ευρήματα ακολουθεί η εξατομικευμένη κατανομή του ασθενούς σε ένα στάδιο.

TNM: Κλινική ταξινόμηση [Wittekind 2017]

T- Πρωτοπαθής όγκος

Με εξαίρεση ενός pTis και pT4, όπου η ορχεκτομή δεν είναι απαραίτητη για την ταξινόμηση, η τοπική επέκταση του όγκου καθορίζεται μετά τη ριζική ορχεκτομή. Εάν δεν διενεργηθεί μια ριζική ορχεκτομή, ο όγκος κωδικοποιείται ως TX.

N – Επιχώρια λεμφοζίδια

NX Τα επιχώρια λεμφοζίδια δεν δύναται να εκτιμηθούν.

N0 Καμία μετάσταση στα επιχώρια λεμφοζίδια.

- N1 Μετάσταση με τη μορφή ενός λεμφοζιδιακού συμπυκνώματος ή (σε ένα ή πολλά λεμφοζίδια) με ένα εκάστοτε μέγεθος όχι μεγαλύτερο των 2 εκ. στη μεγαλύτερη έκταση.
- N2 Μετάσταση με τη μορφή ενός λεμφοζιδιακού συμπυκνώματος ή σε πολλαπλά λεμφοζίδια με ένα μέγεθος άνω των 2 εκ. και όχι μεγαλύτερο των 5 εκ.
- N3 Μετάσταση με τη μορφή ενός λεμφοζιδιακού συμπυκνώματος με ένα μέγεθος μεγαλύτερο των 5 εκ. στη μεγαλύτερη έκταση.

M-Απόμακρες μεταστάσεις

- M0 Καμία μετάσταση.
- M1 Απόμακρες μεταστάσεις.
- M1a Μη επιχώριοι λεμφαδένες ή πνευμονικές μεταστάσεις.
- M1b Άλλες οργανικές μεταστάσεις.

pTNM: Ιστοπαθολογική ταξινόμηση

T-πρωτοπαθούς όγκου

- pT Πρωτοπαθής όγκος.
- pTX Ο πρωτοπαθής όγκος δεν μπορεί να εκτιμηθεί.
- pT0 Απουσία πρωτοπαθούς όγκου (π. χ. ιστολογικά ουλή στο ορχικό παρέγχυμα).
- pTis Καρκίνωμα in situ.
- pT1 Ο όγκος περιορίζεται στον όρχι (συμπεριλαμβανομένης μιας διήθησης του ορχικού δικτύου) άνευ διήθησης αιμοφόρων αγγείων ή λεμφαγγείων.
- pT2 Ο όγκος περιορίζεται στον όρχι (συμπεριλαμβανομένης μιας διήθησης του ορχικού δικτύου) με διήθηση των αιμοφόρων αγγείων ή λεμφαγγείων ή όγκος με διήθηση των μαλακών μορίων της πύλης, της επιδιδυμίδας ή με διατρύπηση του μεσοθηλίου δια του ινώδη λευκού χιτώνα με προσβολή του ελυτροειδή χιτώνα.
- pT3 Ο όγκος διηθεί το σπερματικό τόνο (με /ή άνευ διήθησης αιμοφόρων αγγείων ή λεμφαγγείων).
- pT4 Ο όγκος διηθεί το όσχεο (με /ή άνευ διήθησης αιμοφόρων αγγείων ή λεμφαγγείων).

pN – Επιχώρια λεμφοζίδια

- pNX Τα επιχώρια λεμφοζίδια δεν δύναται να εκτιμηθούν.

pN0 Καμία μετάσταση στα επιχώρια λεμφοζίδια.

pN1 Μεταστάσεις με τη μορφή ενός λεμφοζιδιακού συμπυκνώματος, 2 εκ. ή λιγότερο στη μεγαλύτερη έκταση, ή πέντε ή λιγότερα λεμφοζίδια, κανένα μεγαλύτερο των 2 εκ. στη μεγαλύτερη έκταση.

pN2 Μεταστάσεις με τη μορφή ενός λεμφοζιδιακού συμπυκνώματος, περισσότερο των 2 εκ., αλλά όχι περισσότερο των 5 εκ. στη μεγαλύτερη έκταση, ή περισσότερα από πέντε θετικά λεμφοζίδια, κανένα άνω των 5 εκ. στη μεγαλύτερη έκταση, ή εξωγοναδική επέκταση του όγκου.

pN3 Μεταστάσεις με τη μορφή ενός λεμφοζιδιακού συμπυκνώματος, άνω των 5 εκ. στη μεγαλύτερη έκταση.

pM – Απόμακρες μεταστάσεις

pM1 Απόμακρες μεταστάσεις, μικροσκοπικά επιβεβαιωμένες.

S-Καρκινικοί δείκτες ορού

SX Οι τιμές των καρκινικών δεικτών στον ορό δεν διατίθενται ή αυτοί δεν μετρήθηκαν.

S0 Τιμές των καρκινικών δεικτών στον ορό σε φυσιολογικά όρια.

S1-S3 Τουλάχιστον ένας καρκινικό δείκτης στον ορό αυξημένος

	LDH		b-HCG (IU/l)	AFP (ng/ml)	
S1	<1,5 N	και	<5000	και	<1000
S2	1,5-10 N	ή	5.000-50.000	ή	1000-10.000
S3	>10N	ή	>50.000	ή	>10.000

(N = ανώτατο όριο της φυσιολογικής τιμής)

Πίνακας 10: Κατανομή σε προγνωστικές ομάδες

Στάδια				
Στάδιο 0	pTis	N0	M0	S0, SX
Στάδιο I	pT1-T4	N0	M0	SX
Στάδιο IA	pT1	N0	M0	S0
Στάδιο IB	pT2-pT4	N0	M0	S0
Στάδιο IS	Κάθε pT/TX	N0	M0	S1-3

Στάδιο II	Κάθε pT/TX	N1-N3	M0	SX
Στάδιο IIA	Κάθε pT/TX	N1	M0	S0
	Κάθε pT/TX	N2	M0	S1
Στάδιο IIB	Κάθε pT/TX	N2	M0	S0
	Κάθε pT/TX	N2	M0	S1
Στάδιο IIC	Κάθε pT/TX	N3	M0	S0
	Κάθε pT/TX	N3	M0	S1
Στάδιο III	Κάθε pT/TX	Κάθε N	M1, M1a	SX
Στάδιο IIIA	Κάθε pT/TX	Κάθε N	M1, M1a	S0, S1
Στάδιο IIIB	Κάθε pT/TX	N1-N3	M0	S2
	Κάθε pT/TX	Κάθε N	M1, M1a	S2
Στάδιο IIIC	Κάθε pT/TX	N1-N3	M0	S3
	Κάθε pT/TX	Κάθε N	M1, M1a	S3
	Κάθε pT/TX	Κάθε N	M1b	Κάθε S

6.3.2. Προγνωστική ταξινόμηση του μεταστατικού καρκίνου των όρχεων (IGCCCG)

Πίνακας 11: Προγνωστική ταξινόμηση του μεταστατικού καρκίνου των όρχεων (IGCCCG 1997)*

Ομάδα καλής πρόγνωσης	
Μη-σεμινωματώδεις όγκοι (56% των περιπτώσεων)	Όλα τα ακόλουθα κριτήρια: -Όγκος στον όρχι ή οπισθοπεριτόναιο -Καμία εξωπνευμονική σπλαχνική μετάσταση -AFP < 1.000 ng/ml -β-hCG < 5.000 IU/l (1.000 ng/mL) -LDH < 1,5 x N
Σεμινώματα (90% των περιπτώσεων)	Όλα τα ακόλουθα κριτήρια: -Κάθε εντοπισμός του πρωτοπαθούς όγκου -Καμία εξωπνευμονική σπλαχνική μετάσταση -Φυσιολογικές τιμές της AFP -Όλες οι τιμές της β-hCG -Όλες οι τιμές της LDH
Ομάδα ενδιάμεσης πρόγνωσης	
Μη-σεμινωματώδεις όγκοι (28% των περιπτώσεων)	-Όγκος στον όρχι ή οπισθοπεριτόναιο -Καμία εξωπνευμονική σπλαχνική μετάσταση Ένα από τα ακόλουθα κριτήρια: -AFP 1.000 – 10.000 ng/ml ή -β-hCG 5.000 – 50.000 IU/l ή -LDH 1,5 - 10 x N
Σεμινώματα (10% των περιπτώσεων)	Όλα τα ακόλουθα κριτήρια: -Εξωπνευμονικές σπλαχνικές μεταστάσεις -Φυσιολογικές τιμές της AFP -Όλες οι τιμές της β-hCG -Όλες οι τιμές της LDH
Ομάδα πτωχής πρόγνωσης	
Μη-σεμινωματώδεις όγκοι (16% των περιπτώσεων)	Τουλάχιστον ένα από τα ακόλουθα κριτήρια: -Εξ αρχής στο μεσοθωράκιο -Εξωπνευμονικές σπλαχνικές μεταστάσεις - AFP > 10.000 ng/ml ή -β-hCG > 50.000 IU/l (10,000 ng/ml) ή -LDH > 10 x N
Σεμινώματα	Καμία ταξινόμηση σε πτωχή πρόγνωση

*Για την ταξινόμηση σε στάδια λαμβάνονται υπόψη οι τιμές των καρκινικών δεικτών άμεσα (την ίδια μέρα) πριν την έναρξη της χημειοθεραπείας.

7. Πρόγνωση

7.1. Πρόγνωση σταδίων

<p>Επίπεδο τεκμηρίωσης</p> <p style="text-align: center;">2b</p>	<p>Τεκμηριωμένη δήλωση Η 5-ετής επιβίωση σε ασθενείς με καρκίνο όρχεως, ανεξάρτητα από το στάδιο, ανέρχεται στη Γερμανία για τα σεμινώματα στο 97,9% και για τους μη-σεμινωμάτωσης όγκους στο 94,9%.</p> <p>Πηγές: Bertz et al. 2017]</p> <p>Βαθμός συναίνεσης 100%</p>
<p>Επίπεδο τεκμηρίωσης</p> <p style="text-align: center;">2b</p>	<p>Τεκμηριωμένη δήλωση Στους ασθενείς με καρκίνο όρχεως σταδίου I, η καρκινο-ειδική 10-ετής επιβίωση ανέρχεται στο 99,7% και η ολική 10-ετής επιβίωση στο 95-99%.</p> <p>Πηγές: [Kollmannsberger et al. 2015]</p> <p>Βαθμός συναίνεσης 96,6%</p>
<p>Επίπεδο τεκμηρίωσης</p> <p style="text-align: center;">2b</p>	<p>Τεκμηριωμένη δήλωση Η 5-ετής επιβίωση σ' ένα μεταστατικό καρκίνο όρχεως κυμαίνεται σε ασθενείς της ομάδας με καλή πρόγνωση μεταξύ 86% και 95%, σε ασθενείς της ομάδας με ενδιάμεση πρόγνωση μεταξύ 72% και 85% και σε ασθενείς με κακή πρόγνωση μεταξύ 48% και 67%.</p> <p>Πηγές: [IGCCCG 1997; Kier et al. 2017]</p> <p>Βαθμός συναίνεσης 96,6%</p>
<p>Επίπεδο τεκμηρίωσης</p> <p style="text-align: center;">2b</p> <p style="text-align: center;">1b</p>	<p>Τεκμηριωμένη δήλωση Στους μη σεμινωμάτωσης όγκους, η διήθηση λεμφαγγείων είναι ο μοναδικός προοπτικά πολυμετρικά τεκμηριωμένος παράγοντας για την εμφάνιση υποτροπών σε ασθενείς κλινικού σταδίου I.</p> <p>Στο σεμίνωμα υπάρχει μια θετική συσχέτιση μεταξύ μεγέθους του όγκου και εμφάνισης υποτροπών στο κλινικό στάδιο I. Δεν υπάρχουν ενιαίες αναφορές σχετικά με τη σημασία της διήθησης του ορχικού δικτύου. Επί ενός μεγέθους του όγκου < 4 εκ. και απουσίας διήθησης του ορχικού δικτύου ο κίνδυνος υποτροπής είναι ελάχιστος και εκτιμάται στο < 5%.</p> <p>Πηγές: [Albers et al. 2003; Daugaard et al. 2014; Dong et al. 2013; Howard et al. 2014; Li et al. 2015; Nicolai et al. 2010; Williams et al. 2011; Zengerling et al. 2017]</p> <p>Βαθμός συναίνεσης 95,6%</p>
<p>Συναίνεση ειδικών</p>	<p>Δήλωση βασισμένη σε συναίνεση Η ταξινόμηση των μεταστατικών καρκινωμάτων όρχεως οφείλει να γίνεται κατά τα προγνωστικά κριτήρια της IGCCCG.</p> <p>Βαθμός συναίνεσης 100%</p>

Η 5-ετής επιβίωση, ανεξάρτητα από το στάδιο, σε ασθενείς με καρκίνο όρχεως ανέρχεται, σύμφωνα με τα στοιχεία του ινστιτούτου Robert Koch, στη Γερμανία για τα σεμινώματα στο 97,9% και για τους μη-σεμινωμάτωδεις όγκους στο 94,9%. Bertz et al. 2017].

7.1.1. Ολική και καρκινο-ειδική επιβίωση

Σε ασθενείς με ένα καρκίνο όρχεως σταδίου I αναφέρεται μια καρκινο-ειδική 10-ετής επιβίωσης 99,7% και μια 10-ετής ολική επιβίωση 95-99% [Kollmannsberger et al. 2015].

Επί μεταστατικών όγκων (στάδιο > II), η 5-ετής επιβίωση μπορεί να υπολογιστεί από την προγνωστική ομάδα κατά IGCCCG.

Σε σχέση με το γενικό πληθυσμό, ασθενείς με καρκίνο όρχεως παρουσιάζουν μια σχετικά χαμηλότερη επιβίωση της τάξεως του 81.8-95.2% μετά από 10 έτη, 75.8 - 93% μετά από 20 έτη και 62.4-89.4% μετά από 30 έτη [Kvammen et al. 2016]. Ως αιτίες αναφέρονται εκτός της καρκινο-ειδικής θνητότητας οι επιπτώσεις της χημειο- και ακτινοτοξικότητας.

7.2. Προγνωστικοί παράγοντες στο στάδιο I

Τόσο σε ασθενείς με σεμίνωμα όσο και σ' αυτούς με μη-σεμινωμάτωδεις όγκους, μια επικουρική θεραπεία ενέχει τον κίνδυνο μιας υπερθεραπείας, διότι πάνω από το 50% των ασθενών παραμένουν ελεύθεροι υποτροπής και χωρίς κάποια επικουρική θεραπεία. Με μια επικουρική θεραπεία προσαρμοσμένη στον κίνδυνο οφείλει να μειωθεί ο κίνδυνος της υπερθεραπείας. Γι' αυτόν το σκοπό είναι απαραίτητο να προσδιοριστούν παράγοντες κινδύνου, με τη βοήθεια των οποίων θα είναι δυνατή μια διαστρωμάτωση του κινδύνου εμφάνισης υποτροπής.

Σεμίνωμα σταδίου I

Μια επίκαιρη συστηματική ανασκόπηση με επίπεδο τεκμηρίωσης 2a συνοψίζει την υπάρχουσα κατάσταση αναφορικά με τους προγνωστικούς παράγοντες στο σεμίνωμα σταδίου I [Zengerling et al. 2017]. Σ' αυτήν την εργασία διαφάνηκε σε 10 από τις 14 μελέτες που αναλύθηκαν μια συσχέτιση μεταξύ του μεγέθους του όγκου και της εμφάνισης μιας υποτροπής. Δεν μπόρεσε όμως να προσδιοριστεί μια κατώτερη τιμή για το μέγεθος του όγκου. Η χρήση του συνεστήθη ως μια συνεχής μεταβλητή [Chung et al. 2015; Mortensen et al. 2014]. Ο βαθμός επηρεασμού του μεγέθους του όγκου αναφορικά με την εμφάνιση μιας υποτροπής είχε σε μεμονωμένες μελέτες ένα HR από 1,33 (95% ΚΙ 1,14–1,56) μέχρι 3,17 (95% ΚΙ 1,08–9,26). Μια διήθηση του ορχικού δικτύου παρουσίασε σε 4 από 12 μελέτες μια συσχέτιση με την εμφάνιση υποτροπής. Ο βαθμός επηρεασμού είχε ένα HR από 1,18 (95% ΚΙ 0,921,51) μέχρι 1,36 (95% ΚΙ 0,81-2,28). Σε μια επίκαιρη μελέτη εξετάστηκε το μέγεθος του όγκου (≥ 4 εκ) και η διήθηση του ορχικού δικτύου [Boormans et al. 2017]. Σ' αυτήν την εργασία δεν προέκυψε κάποια τεκμηρίωση για αμφότερα τα μεγέθη, έτσι ώστε οι ερευνητές να μη τα συνιστούν ως προγνωστικούς παράγοντες.

Περαιτέρω ιστοπαθολογικοί και κλινικοί παράμετροι δεν έδειξαν κάποια προγνωστική αξία [Zengerling et al. 2017]. Η ανοσοϊστοχημική έκφραση της DNA-μεθυλικής τρανσφεράσης 3B (DNMT3B) και της Core 2 N-ακετυλικής γλυκοσαμινοτρανσφεράσης-1 (C2GnT-1) έδειξε μια συσχέτιση με την εμφάνιση κάποιων υποτροπών [Arai et al. 2012a; Hatakeyama et al. 2010]. Σ' αυτές τις μελέτες όμως ο αριθμός των ασθενών ήταν σχετικά χαμηλός (n=70 και n=43) και τα αποτελέσματα δεν ελέγχθηκαν προοπτικά.

Μη-σεμινωματώδη όγκοι σταδίου I.

Για τους μη-σεμινωματώδεις όγκους σταδίου I μπόρεσε και ταυτοποιήθηκε ως παράγοντας κινδύνου για την εμφάνιση μιας υποτροπής μια διήθηση αιμο- ή λεμφοφόρων αγγείων στον πρωτοπαθή ορχικό όγκο. [Albers et al. 2003]. Σύμφωνα μ' αυτό, ασθενείς με μια λεμφαγγειακή εισβολή (LVI+) παρουσιάζουν έναν κίνδυνο εμφάνισης υποτροπής της τάξεως του 44,3 %, ενώ σε ασθενείς χωρίς κάποια λεμφαγγειακή εισβολή (LVI-) ο κίνδυνος ανέρχεται στο 14,1% [Kollmannsberger et al. 2015]. Η διήθηση λεμφαγγείων είναι η σημαντικότερη παράμετρος για μια θεραπεία προσαρμοσμένη στον κίνδυνο στους μη-σεμινωματώδεις όγκους του όρχεως σταδίου I.

Ως περεταίρω προγνωστικοί παράγοντες αναφέρονται ένας βαθμός κυτταρικού πολλαπλασιασμού στον πρωτοπαθή όγκο > 70% και ένα ποσοστό εμβρυϊκού καρκινώματος >50% [Albers et al. 1996] [Albers et al. 2003].

Η πρόσφατη βιβλιογραφία επιβεβαιώνει τη σημασία των παραμέτρων «λεμφαγγειακή διήθηση» και «ποσοστό εμβρυϊκού καρκινώματος» [Daugaard et al. 2014; Dong et al. 2013; Howard et al. 2014; Li et al. 2015; Nicolai et al. 2010; Williams et al. 2011].

8. Αρχική θεραπεία και θεραπεία πρώτης γραμμής

8.1. Βουβωνική αποκάλυψη

Επί μιας χωροκατακτητικής εξεργασίας του όρχεως, η χειρουργική, βουβωνική αποκάλυψη του όρχεως είναι τόσο μέρος της διάγνωσης όσο και της θεραπείας. Αυτή διενεργείται με ή άνευ επιβεβαίωσης τους ήθους του όγκου με βιοψία ταχείας τομής, αναλόγως του αρχικού ευρήματος, ως αφαίρεση του όγκου με διασφάλιση του οργάνου (εκπυρήνιση) ή ως ολική αφαίρεση του όρχεως (ορχεκτομή), συμπεριλαμβανομένου του σπερματικού τόνου. Επί επικίνδυνων για τη ζωή καταστάσεων με εκτεταμένες μεταστάσεις, η ορχεκτομή δύναται να διενεργηθεί και στην πορεία.

Μια εξαίρεση από τη βουβωνική προσπέλαση αποτελούν οι σπάνιοι γιγαντιαίοι όγκοι (ονομαζόμενοι „Giant tumors“) με ένα μέγεθος όγκου άνω των 10 εκ.. Σ' αυτές τις περιπτώσεις οφείλει αρχικά να επιλεγεί μια οσχεο-βουβωνική προσπέλαση με αφαίρεση του αντίστοιχου οσχεϊκού τμήματος, διότι τέτοιοι γιγάντιοι όγκοι δεν μπορούν να αποκαλυφθούν βουβωνικά και με μια οσχεο-βουβωνική τομή αποφεύγονται περιττές πιέσεις επί του όγκου [Lo et al. 2001].

Δεν υπάρχουν δεδομένα που να δικαιολογούν μια οσχεϊκή ορχεκτομή ως ένα κριτήριο αποκλεισμού για μια στρατηγική ενεργούς παρακολούθησης.

Μια κρυοσυντήρηση σπερματοζωαρίων οφείλει να διενεργείται πριν από το πρώτο θεραπευτικό βήμα, συνήθως την ορχεκτομή.

Μια εμφύτευση ορχικής πρόθεσης από σιλικόνη στο πλαίσιο της ορχεκτομής οφείλει να συζητηθεί με τον ασθενή και να του προσφερθεί. Κάτι τέτοιο δεν συνοδεύεται από ένα υψηλότερο κίνδυνο λοιμώξεων. Οι χειρουργικές επιπλοκές ανέρχονται στο 7% [Herrinton et al. 2003]. Ο βαθμός ικανοποίησης αυτών των ασθενών ξεπερνάει το 80% [Dieckmann et al. 2015b; Robinson et al. 2016]. Πολλές συστηματικές ανασκοπικές μελέτες δεν μπόρεσαν να καταγράψουν μια βέβαιη τεκμηρίωση για συστηματικές ή χρόνιες παθήσεις ως αποτέλεσμα εμφυτευμάτων στήθους από σιλικόνη [Balk et al. 2016; Lipworth et al. 2004]. Δεν υπάρχουν μεν απώτερα αποτελέσματα από ασθενείς με ορχικές προθέσεις, όμως είναι δικαιολογημένη μια σύγκριση με εμφυτεύματα στήθους που έχουν την ίδια χημικο-τεχνολογική σύσταση με τις ορχικές προθέσεις.

8.2. Θεραπεία του καρκινώματος βλαστικών κυττάρων in situ [Germ cell neoplasia in situ (GCNIS)]

<p>Επίπεδο τεκμηρίωσης</p> <p>2b</p>	<p>Τεκμηριωμένη δήλωση Επί μιας GCNIS σε μονόρχι, η τοπική ακτινοθεραπεία με 18-20 Gy οδηγεί σε πάνω από 95% των περιπτώσεων σε εκρίζωση των κυττάρων της GCNIS.</p> <p>Πηγές: [Bang et al. 2009; Dieckmann et al. 2013b]</p> <p>Βαθμός συναίνεσης 95,5%</p>
<p>Συναίνεση ειδικών</p>	<p>Σύσταση βασισμένη σε συναίνεση Επί μόνο παρακολούθησης της GCNIS, στο 50% των ασθενών εξελίσσεται μέσα στα επόμενα 5 έτη ένας διηθητικός καρκίνος όρχεως.</p> <p>Βαθμός συναίνεσης 95,5%</p>
<p>Συναίνεση ειδικών</p>	<p>Σύσταση βασισμένη σε συναίνεση Επί μιας GCNIS σε ένα όρχι και ύπαρξης υγιούς ετερόπλευρου όρχεως οφείλει να διενεργείται ή μια ορχεκτομή ή μια υπερηχογραφική παρακολούθηση (ενεργής παρακολούθηση).</p> <p>Βαθμός συναίνεσης 100%</p>
<p>Συναίνεση ειδικών</p>	<p>Σύσταση βασισμένη σε συναίνεση Επί μιας αμφοτερόπλευρης GCNIS οφείλει να διενεργείται μια ακτινοβολία αμφοτέρων των όρχεων.</p> <p>Βαθμός συναίνεσης 96,5%</p>

<p>Βαθμός σύστασης B</p> <p>Επίπεδο τεκμηρίωσης 2b</p>	<p>Τεκμηριωμένη σύσταση Μετά από μια επικουρική χημειοθεραπεία, πάνω από το 50% των περιπτώσεων μιας GCNIS μεταβαίνουν σε εμφανείς όγκους. Δια τούτω οφείλει να διενεργείται μια επιπλέον ακτινοθεραπεία.</p> <p>Πηγές: [Brabrand et al. 2012; Dieckmann et al. 2013b]</p> <p>Βαθμός συναίνεσης 95,8%</p>
<p>Συναίνεση ειδικών</p>	<p>Σύσταση βασισμένη σε συναίνεση Η ακτινοθεραπεία επί μιας GCNIS οδηγεί σε υπογονιμότητα. Δια τούτω, στον ασθενή οφείλει να προσφέρεται η δυνατότητα μιας κρυοσυντήρησης σπερματοζωαρίων (από το σπέρμα ή επί αζωοσπερμίας με τη βοήθεια μιας TESE).</p> <p>Βαθμός συναίνεσης 96,5%</p>
<p>Βαθμός σύστασης A</p> <p>Επίπεδο τεκμηρίωσης 2b</p>	<p>Τεκμηριωμένη σύσταση Μετά από μια τοπική ακτινοθεραπεία με 18-20 Gy, στο 30% των ασθενών εξελίσσεται μακροπρόθεσμα ένας υπογοναδισμός. Ένας έλεγχος της τεστοστερόνης σε τακτά διαστήματα είναι απαραίτητος.</p> <p>Πηγές: [Bang et al. 2009; Dieckmann et al. 2013b]</p> <p>Βαθμός συναίνεσης 96,5%</p>
<p>Βαθμός σύστασης B</p> <p>Επίπεδο τεκμηρίωσης 2b</p>	<p>Τεκμηριωμένη σύσταση Μια χημειοθεραπεία με πλατίνα με 3 ή περισσότερους κύκλους οδηγεί σε ένα ποσοστό 60-70% των περιπτώσεων σε μια εκρίζωση της GCNIS. Μια επανάληψη της βιοψίας πριν από μια τοπική ακτινοθεραπεία, ή εάν η περαιτέρω θεραπεία εξαρτάται από το αποτέλεσμα της, οφείλει να διενεργείται το νωρίτερο 2 έτη μετά τη χημειοθεραπεία.</p> <p>Πηγές: [Bang et al. 2009; Dieckmann et al. 2013b]</p> <p>Βαθμός συναίνεσης 95,8%</p>

Γενικές παρατηρήσεις

Η ονοματοδοσία του ιστογενετικού πρόδρομου του καρκίνου των όρχεων άλλαξε πολλές φορές μετά την πρώτη του περιγραφή από τον Skakkebaek το 1972 [Dieckmann et al. 1999; Skakkebaek 1972; Spiller et al. 2017]. Οι όροι „καρκίνωμα in situ“ CIS), „ορχική ενδοεπιθηλιακή νεοπλασία“ (TIN), και „μη ειδική ενδοπορώδης νεοπλασία βλαστικού επιθηλίου“ (IGCNU) αντικαταστάθηκαν το 2016 από τον όρο Germ Cell Neoplasia In Situ“ (GCNIS) [Berney et al. 2016], ελληνιστή: νεοπλασία βλαστικών κυττάρων in situ.

Η αντιμετώπιση της GCNIS μπορεί να είναι μια ενεργή παρακολούθηση ή μια θεραπεία. Επί αυτού λαμβάνονται υπόψη 3 κλινικοί συνδυασμοί:

Συνδυασμός 1: GCNIS σε μονόρχι. Ο ετερόπλευρος όρχις αφαιρέθηκε ή απουσιάζει από καταβολής.

Συνδυασμός 2: GCNIS στον ένα όρχι επί υγιούς ετερόπλευρου δεύτερου όρχεως.

Συνδυασμός 3: GCNIS σε αμφοτέρους τους όρχεις.

8.2.1. Ενεργής παρακολούθηση επί μιας GCNIS

50-70% όλων των ασθενών με GCNIS αναπτύσσουν μέσα στα επόμενα 5-7 έτη έναν όγκο όρχεως [Brabrand et al. 2012; Dieckmann et al. 2013b; Hoei-Hansen et al. 2005; Rorth et al. 2000; Skakkebaek et al. 1981]. Γι' αυτόν το λόγο δικαιολογείται μια τακτική ενεργούς παρακολούθησης και έναρξη θεραπείας σε περίπτωση προόδου και όχι έναρξη μιας άμεσης θεραπείας [Albers et al. 2015; EAU 2018a; Mortensen et al. 2011]. Αυτή η τακτική έχει νόημα ιδιαίτερα σε ασθενείς που δεν έχουν ολοκληρώσει ακόμα τον οικογενειακό τους προγραμματισμό, διότι οι θεραπείες (ιδιαίτερα η ορχεκτομή και η ακτινοθεραπεία του ετερόπλευρου όρχι) θα οδηγήσουν σε μια δραματική επιδείνωση της ήδη κατά τη διάγνωση προϋπάρχουσας παθολογικής σπερματικής εικόνας, με αποτέλεσμα την οριστική υπογονιμότητα [Kliesch et al. 1997] [Dieckmann et al. 2007; Petersen et al. 1999; Skakkebaek et al. 2016]. Η τακτική ενεργούς παρακολούθησης επί μιας GCNIS έχει προπάντων τότε περισσότερο νόημα, όταν στο σπερμοδιάγραμμα δεν διαφαίνεται ακόμα μια αζωοσπερμία. Μεμονωμένα περιστατικά επίτευξης γονιμοποίησης από ασθενείς με GCNIS δικαιολογούν αυτήν την τακτική [Dieckmann et al. 1993; Heidenreich et al. 1997b; Houlgatte et al. 1999]. Λόγω της στις περισσότερες φορές προϋπάρχουσας περιορισμένης γονιμότητας οφείλουν να ληφθούν εγκαίρως όλα τα μέτρα για μια υποβοηθούμενη αναπαραγωγή, συμπεριλαμβανομένης της κρυοσυντήρησης σπέρματος και σε περίπτωση μιας αζωοσπερμίας της TESE [Kliesch et al. 2009] [Kliesch et al. 1997]. Η πρόοδος της GCNIS σε εμφανή όγκο επιτελείται συνήθως περίπου μέσα στα επόμενα 7 έτη [Dieckmann et al. 1999; Hoei-Hansen et al. 2005; Skakkebaek et al. 1981]. Σε μεμονωμένες περιπτώσεις, η πρόοδος της νόσου μπορεί να εμφανιστεί και αργότερα, περισσότερο και από 10 έτη [Brabrand et al. 2012; Dieckmann et al. 2013b]. Σε περισσότερες από 20 περιπτώσεις εμφανίστηκε ένα όγκος και στον ετερόπλευρο όρχι και μετά από ένα διάστημα 20 ετών [Andreassen et al. 2011]. Παρόλα αυτά δεν μπορεί να αποκλειστεί το γεγονός, να μην εξελιχθεί μια GCNIS σε ένα εμφανή όγκο κατά τη διάρκεια όλης της ζωής. Έτσι επί μιας περιορισμένης ύπαρξης αναφορών δεν μπορεί να τεκμηριωθεί σύσταση για το εύρος και τη συχνότητα των ελέγχων.

Απαραίτητη είναι μια ενδελεχή ενημέρωση του ασθενούς και μια σύσταση για μια αυτοψηλάφηση του όρχεως. Συνιστώνται επίσης βμηνιαίες υπερηχογραφικές εξετάσεις του όρχεως. Μετά από 6 έτη οι υπερηχογραφικές εξετάσεις και η κλινική εξέταση του οσχέου οφείλουν να διενεργούνται ετησίως.

8.2.2. Συστηματική χημειοθεραπεία της GCNIS

Λόγω του αιματο-ορχικού φραγμού, μια συστηματική θεραπεία με πρωτόκολλα που περιέχουν πλατίνα έχει μόνο μια περιορισμένη κυτταροστατική δράση στον όρχι, σε σχέση με το υπόλοιπο σώμα. Πέραν τούτου, σε αντίθεση με τα κύτταρα του σεμινώματος και των άλλων ορχικών όγκων, προϋπάρχει πιθανώς και μια ανθεκτικότητα στα κυτταροστατικά λόγω της χαμηλής μιτωτικής δραστηριότητας των κυττάρων της GCNIS. Ασθενείς με καρκίνο στον ένα όρχι και μια GCNIS στο ετερόπλευρο μπορούν να εμφανίσουν όγκο και στον ετερόπλευρο όρχι ακόμα και αν έχουν υποβληθεί σε χημειοθεραπεία επί προχωρημένης κατάστασης του πρώτου όγκου [Kier et al. 2015].

Διά βιοψιών μετά από μια χημειοθεραπεία καταγράφηκε στο 50% των περιπτώσεων μια ανθεκτικότητα των κυττάρων της GCNIS [Mortensen et al. 2011]. Η πρόοδος της GCNIS σε εμφανή όγκο εξαρτάται όμως από την ολική χημειοθεραπευτική δόση [Brabrand et al. 2012]. Η ένταση της χημειοθεραπείας επηρεάζει τη ταχύτητα προόδου της GCNIS. Ο ενδιαμέσος χρόνος ελεύθερου συμβάντος ανέρχεται σε 0,9 έτη μετά από καρβοπλατίνα, σε 3 έτη μετά από 2 κύκλους χημειοθεραπείας και σε 9,8 έτη μετά από περισσότερους κύκλους. Ο κίνδυνος προόδου της GCNIS σε ένα εμφανή καρκίνωμα δεν εξαλείφεται μετά από μια χημειοθεραπεία [Dieckmann et al. 2013b].

Αυτό διαπιστώνεται και από μια αναδρομική μελέτη στη Δανία, όπου διαπιστώθηκε μια εμφάνιση όγκων μετά από μια χημειοθεραπεία με μια συσσωρευτική συχνότητα 21% μετά από 5 έτη και 42% μετά από 10 έτη [Christensen et al. 1998].

Ο βασικά χαμηλός βαθμός δραστηριότητας της χημειοθεραπείας αναφορικά με την εκρίζωση της GCNIS καταδεικνύεται και από την εμφάνιση ακολούθων ορχικών όγκων παρά μιας προηγηθείσας χημειοθεραπείας επί ενός όγκου όρχεως. Αυτό το φαινόμενο απαντάται σε περίπου 20-30% όλων των δεύτερων όγκων [Fossa et al. 2003a; Hentrich et al. 2005; Pamentier et al. 2003; Zequi et al. 2012]. Παρόμοιο φαινόμενο παρατηρήθηκε αρχικά και σε εξωγοναδικούς όγκους όρχεων, κατά τους οποίους απαντάται μια GCNIS στο 30% περίπου των περιπτώσεων [Fossa et al. 2003a]. Παρά μιας επιτυχημένης ίασης του εξωγοναδικού όγκου με χημειοθεραπευτικά πρωτόκολλα που περιείχαν πλατίνα, το συσσωρευτικό ρίσκο ανάπτυξης ενός όγκου όρχεων σε βάθος χρόνου ανέρχεται στο 10-14% [Hartmann et al. 2001]. Και στις περιπτώσεις, όπου αφαιρέθηκε ο όρχις, αφού πρώτα διενεργήθηκε μια χημειοθεραπεία, βρέθηκαν συχνά GCNIS-κύτταρα στο ορχικό παρασκεύασμα [Dieckmann et al. 1995; Ramani et al. 2008; Ramsey et al. 2013].

Συνοψίζοντας, η χημειοθεραπεία με πρωτόκολλα πλατίνας δεν οδηγεί σε ασφαλή εκρίζωση μιας GCNIS. Τίθεται σ' έναν ασθενή με GCNIS από ογκολογικής πλευράς η ένδειξη για μια χημειοθεραπεία, τότε οφείλει ο ασθενής να ενημερωθεί, ότι αυτή δεν επαρκεί να εκριζώσει την GCNIS σε ένα ποσοστό 20-50% ανάλογα με την ολική χημειοθεραπευτική δόση. Εάν ο ασθενής επιθυμεί να γνωρίζει, εάν συνεχίζει να υφίσταται μια GCNIS και μετά τη χημειοθεραπεία, τότε οφείλει να διενεργηθεί μια διπλή βιοψία όρχεως 2 έτη περίπου μετά το τέλος της χημειοθεραπείας.

8.2.3. Θεραπεία της νεοπλασίας βλαστικών κυττάρων *in situ* (GCNIS) με μια ορχεκτομή

Κατά το συνδυασμό I (GCNIS σε μονόρχι), πέραν της αναφερόμενης ενεργούς παρακολούθησης δύναται να διενεργηθούν μια ορχεκτομή ή μια τοπική ακτινοθεραπεία. [Mortensen et al. 2011].

Η αφαίρεση του προσβεβλημένου από μια GCNIS όρχεως είναι μεν η πιο ασφαλής λύση, όμως ταυτόχρονα και με τις σοβαρότερες συνέπειες. Ο ασθενής δεν απωλλύει μόνο μια υπολειπόμενη γονιμότητα αλλά και τη δυνατότητα παραγωγής τεστοστερόνης. Επίσης προστίθεται και η ψυχολογική επίπτωση της απώλειας και του μοναδικού όρχεως. Φυσικά θα μπορούσε να τοποθετηθεί μια πρόθεση από σιλικόνη και ο ασθενής να υποβάλλεται σε θεραπεία υποκατάστασης της τεστοστερόνης, μια θεραπεία όμως που θα είναι απαραίτητη δια βίου. Παρ' όλα αυτά το ενδεχόμενο της ορχεκτομής, προπάντων επί μικρού όρχεως και ήδη υπάρχοντος υπογοναδισμού, όπως επίσης και σε περίπτωση χρόνιου άλγους δεν μπορεί να αποκλειστεί.

Επί ενός υγιούς ετερόπλευρου όρχι (συνδυασμός 2) η θεραπεία εκλογής είναι ή η ορχεκτομή ή η υπερηχογραφική παρακολούθηση, επειδή ο ετερόπλευρος υγιής όρχις δεν εκτίθεται σε κάποια τοξικότητα.

8.2.4. Τοπική ακτινοθεραπεία

Μια εναλλακτική θεραπευτική επιλογή αντιμετώπισης της GCNIS (σε μονόρχι, συνδυασμός 1, ή σε αμφοτέρους τους όρχεις, συνδυασμός 3) είναι η τοπική ακτινοθεραπεία του προσβεβλημένου όρχεως. Το νόημα αυτής της θεραπείας είναι η επιλεκτική εξόντωση των κυττάρων της GCNIS με ταυτόχρονη διατήρηση της λειτουργίας των λιγότερο ακτινοευαίσθητων κυττάρων του Leydig, με ταυτόχρονη επίσης διατήρηση της αισθητικής εικόνας [Giwerzman et al. 1994]. Το αποτέλεσμα είναι όμως η εγκαθίδρυση μιας οριστικής υπογονιμότητας στον ασθενή. Κατά την αξιολόγηση αυτής της παραμέτρου όμως οφείλει να ληφθεί υπόψη η στις περισσότερες περιπτώσεις ήδη προϋπάρχουσα υπογονιμότητα του ασθενούς. Μια ιδανική ολική δόση αναφορικά με τη ικανότητά της να εξοντώσει την GCNIS με όμως όσο το δυνατό λιγότερη επίδραση στα κύτταρα του Leydig δεν έχει καθοριστεί με σαφήνεια. Με μια ολική δόση 20 Gy, σε 10 συνεδρίες μέσα σε 2 εβδομάδες μπορούν να θεραπευτούν σχεδόν όλοι οι ασθενείς [Bang et al. 2009; Petersen et al. 2002a], όμως έχουν αναφερθεί σε μεμονωμένες περιπτώσεις αναπτύξεις όγκων παρά την ακτινοθεραπεία [Dieckmann et al. 2002; Dieckmann et al. 2013b; Tandstad et al. 2014]. Εν όψει αυτού του υψηλού βαθμού ίασης δεν είναι απαραίτητες βιοψίες όρχεως κατά την εποπτεία, παρά μόνο υπερηχογραφικοί έλεγχοι. Η ακτινοθεραπεία με 20 Gy οδηγεί σε μια πτώση των επιπέδων τεστοστερόνης κατά μέσο όρο 9% ετησίως [Bang et al. 2009]. Σε ένα διάστημα 5 ετών μετά από μια ακτινοθεραπεία με 20 Gy εξελίσσεται σε 30-57% των περιπτώσεων ένας κλινικά σημαντικός υπογοναδισμός [Bang et al. 2009; Dieckmann et al. 2013b]. Λόγω αυτής της σημαντικής ανεπιθύμητης ενέργειας διενεργήθηκαν μελέτες με μικρότερες ολικές δόσεις. Επί αυτού διαφάνηκε, ότι μια μείωση της ολικής δόσης στα 16 Gy

συνοδεύεται από μια σημαντικά μικρότερη επίπτωση στην ανδρογονική σύνθεση [Bang et al. 2009]. Αναφέρθηκαν όμως τοπικές υποτροπές και υπολειπόμενα ζωτικά κύτταρα GCNIS μετά από 16 και 18 Gy [Classen et al. 2003b; Mortensen et al. 2011]

Μια μείωση της δόσης σε κλάσματα 1,3 Gy επί ίδιου αριθμού συνεδριών μελετήθηκε μόνο ανεπαρκώς. Τα οριστικά αποτελέσματα αναμένονται [Sedlmayer et al. 2001b].

Μετρήσεις της τεστοστερόνης είναι δια τούτω απαραίτητοι κατά την παρακολούθηση των ασθενών μετά από ακτινοθεραπεία του όρχεως.

Επί μιας GCNIS στον ένα όρχι και υγιούς ετερόπλευρου όρχεως (συνδυασμός 2) δεν ενδείκνυται η ακτινοθεραπεία λόγω της προσβολής και του υγιούς όρχεως από τη σκεδαζόμενη ακτινοβολία, που οδηγεί σε ανεπανόρθωτες βλάβες και στον υγιή όρχι.

8.3. Σεμίνωμα μη μεταστατικού κλινικού σταδίου I (cSI)

<p>Επίπεδο τεκμηρίωσης</p> <p style="text-align: center;">2b</p>	<p>Τεκμηριωμένη δήλωση Στο σεμίνωμα κλινικού σταδίου I υπάρχει μια θετική συσχέτιση μεταξύ του μεγέθους του όγκου και της ύπαρξης λανθανόντων μικρομεταστάσεων. Επί αυτού, τα δεδομένα αναφορικά με μια διήθηση του ορχικού δικτύου δεν είναι ακόμα ενιαία. Επί ενός μεγέθους του όγκου < 4 εκ. και απουσίας μιας διήθησης του ορχικού δικτύου, η πιθανότητα ύπαρξης λανθανόντων μικρομεταστάσεων είναι πολύ χαμηλή (<5%).</p> <p>Πηγές: [Zengerling et al. 2017]</p> <p>Βαθμός συναίνεσης 95,6%</p>
<p>Βαθμός</p> <p>⊕⊕⊕⊕ (OS) ⊕⊕⊕⊕ (CSS)</p>	<p>Τεκμηριωμένη δήλωση Όλες οι θεραπευτικές εναλλακτικές επιλογές (ενεργή παρακολούθηση, επικουρική χημειοθεραπεία με καρβοπλατίνα, επικουρική ακτινοθεραπεία) έχουν το ίδιο αποτέλεσμα αναφορικά με την επιβίωση, όταν σε περίπτωση υποτροπής διενεργείται η σωστή θεραπεία προσαρμοσμένη στο στάδιο.</p> <p>Πηγές: [Chau et al. 2015; Detti et al. 2011; Haugnes et al. 2014; Kollmannsberger et al. 2011; Serdar et al. 2015; Soper et al. 2014; Tandstad et al. 2011; Tandstad et al. 2016]</p> <p>Βαθμός συναίνεσης 100%</p>
<p>Συναίνεση ειδικών</p>	<p>Σύσταση βασισμένη σε συναίνεση Κατά την επιλογή της θεραπείας οφείλουν να λαμβάνονται υπόψη η ηλικία, η συνοσηρότητα, η επιθυμία και η συνεργασιμότητα του ασθενούς.</p> <p>Βαθμός συναίνεσης 100%</p>

<p>Βαθμός σύστασης</p> <p>A</p> <p>Βαθμός</p> <p>⊕⊕⊕⊕ (OS) ⊕⊕⊕⊕ (CSS)</p>	<p>Τεκμηριωμένη σύσταση</p> <p>Ασθενείς με σεμίνωμα κλινικού σταδίου I οφείλουν να παρακολουθούνται ενεργά και σε περίπτωση υποτροπής της νόσου να αντιμετωπίζονται σύμφωνα με το στάδιο που παρουσιάζουν.</p> <p>Πηγές: [Cummins et al. 2010; Haugnes et al. 2014; Kamba et al. 2010; Kollmannsberger et al. 2011; Leung et al. 2013; Mortensen et al. 2014; Soper et al. 2014]</p> <p>Βαθμός συναίνεσης 96,5%</p>
<p>Βαθμός σύστασης</p> <p>0</p> <p>Επίπεδο τεκμηρίωσης</p> <p>2b</p>	<p>Τεκμηριωμένη σύσταση</p> <p>Σε ασθενείς με μια διάμετρο όγκου > 4 εκ. μπορεί να συσταθεί μια επικουρική θεραπεία, ιδιαίτερα, αν συντρέχουν λόγοι συνεργασιμότητας ή ψυχολογικής φόρτισης του ασθενούς.</p> <p>Ως επικουρική θεραπεία μπορεί να διενεργηθεί μια χημειοθεραπεία με 1-2 κύκλους καρβοπλατίνας (δοσολογισμένη κατά AUC 7) ή εναλλακτικά μια ακτινοθεραπεία των παραορτικών λεμφαδένων με 20 Gy. Η κάθε μία θεραπευτική επιλογή έχει πλεονεκτήματα και μειονεκτήματα που οφείλουν να συζητηθούν διεξοδικά με τον ασθενή.</p> <p>Πηγές: [Aparicio et al. 2011; Tandstad et al. 2016]</p> <p>Βαθμός συναίνεσης 95,8%</p>

8.3.1. Εισαγωγή

Το 55% περίπου των ορχικών καρκινωμάτων είναι σεμινώματα. Απ' αυτά το 70-80% περίπου διαγιγνώσκονται στο κλινικό στάδιο I. Ασθενείς με όγκο που περιορίζεται στον όρχι θεωρούνται μετά την ορχεκτομή ως θεραπευμένοι.

Όμως, επί κλινικού σταδίου I σε ένα ποσοστό 5-30% υπάρχουν ήδη κατά τη χρονική στιγμή της διάγνωσης λανθάνουσες μικρομεταστάσεις. Αυτοί οι ασθενείς χρήζουν μιας περαιτέρω θεραπείας. Έχουν μεν περιγραφεί προγνωστικοί παράγοντες για την ύπαρξη μικρομεταστάσεων, μια όμως εξατομικευμένη πρόγνωση για μια υποτροπή δεν είναι εφικτή με βεβαιότητα.

Για τους ασθενείς με σεμίνωμα σταδίου I μετά την ορχεκτομή είναι δια τούτω δυνατόν ή μια ενεργή παρακολούθηση και σε περίπτωση μιας υποτροπής μια θεραπεία με σκοπό την ίαση, ή η διενέργεια μιας επικουρικής θεραπείας για την αντιμετώπιση των τυχόν μικρομεταστάσεων. Ως επικουρική θεραπεία συνιστάται μια χημειοθεραπεία με 1 ή 2 κύκλους καρβοπλατίνας ή μια ακτινοθεραπεία των οπισθοπεριτοναϊκών λεμφαδένων [EAU 2018a; Krege et al. 2008a; Krege et al. 2008b]. Στο σεμίνωμα κλινικού σταδίου I δεν υπάρχουν προοπτικές τυχαιοποιημένες μελέτες άμεσης σύγκρισης της ενεργούς παρακολούθησης με την επικουρική χημειοθεραπεία με καρβοπλατίνη ή την παραορτική ακτινοθεραπεία. Υπάρχει όμως μια τυχαιοποιημένη σύγκριση μεταξύ επικουρικής ακτινοθεραπείας και μιας μονοθεραπείας με καρβοπλατίνη [Mead et al. 2011].

Μια εναλλακτική χημειοθεραπεία με ένα κύκλο PEB εξετάζεται στη προοπτική μελέτη ABC [Tandstad et al. 2017] και δεν πρέπει να διενεργείται ακόμα εκτός ερευνητικών πρωτοκόλλων. Η συλλογή δεδομένων θα διαρκέσει μέχρι το Δεκέμβριο του 2020.

Επί ενός βαθμού ίασης σχεδόν 100% με τις θεραπευτικές στρατηγικές που έχουμε στη διάθεσή μας, ο θεραπευτικός στόχος σήμερα δεν είναι πλέον να αυξήσουμε το προσδόκιμο ζωής. Η θεραπευτική μας αξίωση οφείλει να είναι η μείωση ή ο αποκλεισμός μιας νοσηρότητας οφειλόμενη στην θεραπεία.

8.3.2. Θεραπευτικές στρατηγικές προσαρμοσμένες στον κίνδυνο

Βασισμένη σε μια συνοπτική αναδρομική ανάλυση με 638 ασθενείς, το 2002 μελετήθηκαν το μέγεθος του όγκου > 4 εκ. και/ή η ύπαρξη μιας διήθησης του στρώματος του ορχικού δικτύου ως παράγοντες κινδύνου για λανθάνουσες μικρομεταστάσεις. Τα δεδομένα επιβεβαιώθηκαν από μια μεγάλη προοπτική μελέτη κοόρτης της SWENOTECA [Tandstad et al. 2016; Warde et al. 2002]. Σε προοπτικές μελέτης κοόρτης επί απουσίας αμοτέρων των παραγόντων, το ρίσκο υποτροπής ανέρχεται στο 4% και 6% αντιστοίχως [Aparicio et al. 2011; Tandstad et al. 2016]. Επί ύπαρξης ενός παράγοντα κινδύνου, το ρίσκο υποτροπής κατά την ενεργή παρακολούθηση ανέρχεται στο 13,6% για όγκους > 4 εκ. και στο 20% επί διήθησης του ορχικού δικτύου [Aparicio et al. 2011]. Οι Mortensen et al. αναφέρουν στη μέχρι σήμερα μεγαλύτερη αναδρομική μελέτη με 1954 ασθενείς με σεμίνωμα, που παρακολούθησαν ενεργά, ένα βαθμό υποτροπής στο 18,9% ανεξάρτητα από την ύπαρξη ή μη των παραγόντων κινδύνου.

Επιπλέον, αυτοί οι ερευνητές βρήκαν ότι μια διήθηση αγγείων είναι ένας ανεξάρτητος παράγοντας κινδύνου, όπως και το μέγεθος του όγκου και η διήθηση του ορχικού δικτύου, τα οποία στη μελέτη του Warde του 2002 δεν είχαν κάποια σημαντικότητα [Warde et al. 2002]. Μια μεταεξέταση της ανάλυσης από το 2002 σε 687 ασθενείς έδειξε μεν μια συσχέτιση του μεγέθους του όγκου (όχι όμως με έναν ουδό 4 εκ. αλλά ως μια συνεχή μεταβλητή) και καμία συσχέτιση με μια διήθηση του ορχικού δικτύου [Chung et al. 2015]. Το μέγεθος του όγκου είναι ο βασικότερος παράγοντας. Η διήθηση του ορχικού δικτύου και μια διήθηση αγγείων αποκτούν στατιστική σημαντικότητα μόνο επί απουσίας του εκάστοτε άλλου παράγοντα [Mortensen et al. 2014]. Σε μια τελευταία συστηματική συνοπτική εργασία, τα δεδομένα μιας μετανάλυσης από τον Zengerling et al. αναφορικά με τους προγνωστικούς παράγοντες έδειξαν, ότι σε 10 από τις 14 μελέτες που συμπεριλήφθηκαν το μέγεθος του όγκου είναι σημαντικό για μια υποτροπή (HR 1,33 (95% KI 1,14–1,56)) μέχρι 3,17 (95% KI 1,08–9,26) [Zengerling et al. 2017]. Σε μια περεταίρω συστηματική επισκοπική μελέτη, οι Boormans et al υπολόγισαν αναφορικά με τη συσχέτιση μεταξύ μεγέθους όγκου >4 εκ. και διάστημα ελεύθερο υποτροπής ένα HR 1,59 (95% KI 1,31-1,92) –2,8 (95% KI 1,2-6,6) [Boormans et al. 2017].

Στο πλαίσιο της προοπτικής μελέτης κοόρτης (SWENOTECA) με συνολικά 897 ασθενείς, οι ασθενείς με ένα ή δύο παράγοντες κινδύνου έλαβαν μια επικουρική χημειοθεραπεία με ένα κύκλο καρβοπλατίνα AUC7. Ο κίνδυνος υποτροπής σ' αυτήν

την ομάδα ανερχόταν στο 9,3%. Η γερμανική μελέτη NSR [Dieckmann et al. 2016], όπως επίσης και μια μικρή σειρά από την Σλοβακία [Ondrusova et al. 2015] έδειξαν ίδια υψηλά ποσοστά υποτροπής μετά από 1 κύκλο καρβοπλατίνας, έτσι ώστε να έχουν προκύψει αμφιβολίες για τη δραστικότητα ενός κύκλου καρβοπλατίνας σε ασθενείς υψηλού κινδύνου. Η χορήγηση 2 κύκλων καρβοπλατίνας AUC7 επί ύπαρξης παραγόντων κινδύνου συνοδευόταν σε 2 προοπτικές μελέτες με ένα χρόνο παρακολούθησης 3 μέχρι 5 ετών με ένα ρίσκο υποτροπής της τάξεως του 1,4% (επί ύπαρξης αμοτέρων των παραγόντων) και 1,5% (1-2 παράγοντες) [Aparicio et al. 2011; Dieckmann et al. 2016]. Η τοξικότητα των δύο κύκλων είναι χαμηλή με 50% θρομβοκυτταροπενία (βαθμός 1-2) και 37% λευκοκυτταροπενία (βαθμός 1-2). Ουδετεροπενικά πυρετικά επεισόδια δεν παρατηρήθηκαν [Steiner et al. 2011].

8.3.3. Ενεργή παρακολούθηση

Η τεκμηρίωση για μια ενεργή παρακολούθηση προκύπτει από προοπτικές και αναδρομικές συγκριτικές μελέτες. Ο βαθμός υποτροπών ανέρχεται στο 5-30%. Μια καρκινοειδική επιβίωση στο σεμίνωμα της τάξεως σχεδόν του 100% επιτυγχάνεται και με την ενεργή παρακολούθηση [Groll et al. 2007]. Στην προοπτική μελέτη κοόρτης (SWENOTECA), το ρίσκο μιας υποτροπής επί ενεργούς παρακολούθησης (ρίσκο 14,3%) ήταν 3,9X υψηλότερο απ' ό τι μετά από μια επικουρική χημειοθεραπεία με ένα κύκλο καρβοπλατίνας AUC7 (ρίσκο υποτροπής 3,9%). Δεν ταυτοποιήθηκε κάποιος παράγοντας κινδύνου, που να οδηγεί σ' ένα μεγαλύτερο ρίσκο επί μιας ενεργούς παρακολούθησης. Η 5-ετής καρκινοειδική επιβίωση ανέρχεται στο 99,8% επί μιας ενεργούς παρακολούθησης και στο 100% μετά από μια ακτινοθεραπεία ή χημειοθεραπεία [Tandstad et al. 2011]. Σε μια άλλη μελέτη με 725 ασθενείς, οι οποίοι κατά σύσταση του θεράποντος ιατρού έλαβαν ή δεν έλαβαν μια επικουρική θεραπεία, η καρκινοειδική επιβίωση ανερχόταν επίσης στο 100%, ανεξάρτητα από μια επικουρική θεραπεία. Ο βαθμός υποτροπής επί μιας ενεργούς παρακολούθησης ανερχόταν στο 8,2%. Και εδώ επίσης δεν μπόρεσε να ταυτοποιηθεί κάποιος προβλεπτικός παράγοντας για μια υποτροπή στους ασθενείς υπό ενεργή παρακολούθηση [Dieckmann et al. 2016]. Μελέτες για την ποιότητα ζωής στους ασθενείς που υποβάλλονται σε ενεργή παρακολούθηση λείπουν.

Περαιτέρω αναδρομικές μελέτες κοόρτης αναφέρουν σε μη τυχαιοποιημένες κοόρτες με σεμινώματα βαθμούς υποτροπής της τάξεως του 11-21% επί μιας ενεργούς παρακολούθησης [Cummins et al. 2010; Haugnes et al. 2014; Kamba et al. 2010; Kollmannsberger et al. 2011; Leung et al. 2013; Mortensen et al. 2014; Soper et al. 2014]. Και σ' αυτές τις μελέτες η καρκινοειδική επιβίωση αγγίζει σχεδόν το 100%.

Έτσι, η στρατηγική της ενεργούς παρακολούθησης αποτελεί για τους ασθενείς με σεμίνωμα κλινικού σταδίου I μια ασφαλή θεραπεία. Μια επικουρική θεραπεία αποτελεί για το 80-95% των ασθενών μια υπερθεραπεία, της οποίας τα πλεονεκτήματα και μειονεκτήματα πρέπει να αντισταθμιστούν.

8.3.4. Επικουρική θεραπεία στο σεμίνωμα κλινικού σταδίου I

8.3.4.1.Επικουρική χημειοθεραπεία με καρβοπλατίνα

Η δραστηριότητα μιας επικουρικής χημειοθεραπείας μ' ένα κύκλο καρβοπλατίνας AUC7 μελετήθηκε σε αρκετές αναδρομικές και προοπτικές μελέτες με ένα ή περισσότερους βραχίονες. Στις περισσότερες μη τυχαιοποιημένες μελέτες αναφέρεται ένα 5-ετές ρίσκο υποτροπής μετά από ένα κύκλο καρβοπλατίνας περίπου 2-5% [Chau et al. 2015; Dieckmann et al. 2016; Kollmannsberger et al. 2011; Tandstad et al. 2011]. Μια εντατικοποίηση της θεραπείας δια της χορήγησης 2 κύκλων καρβοπλατίνας μειώνει τον κίνδυνο εμφάνισης υποτροπής κατά 50%. Η δράση 2 κύκλων καρβοπλατίνας μελετήθηκε σε 2 προοπτικές και 4 αναδρομικές μελέτες [Aparicio et al. 2011; Argirovic 2005; Dieckmann et al. 2016; Koutsoukos et al. 2016; Reiter et al. 2001; Steiner et al. 2011]. Οι Dieckmann et al. ανέφεραν μια μείωση του ρίσκου υποτροπής μετά από 2 κύκλους καρβοπλατίνας στο 1,5% σε σχέση με το 5% μετά από έναν κύκλο [Dieckmann et al. 2016]. Το τοξικό προφίλ των δύο κύκλων χημειοθεραπείας με καρβοπλατίνα AUC7 είναι ευνοϊκό με τις εξής ανεπιθύμητες ενέργειες (βαθμού 3-4): Θρομβοκυτταροπενία (8%), απυρετική ουδετεροπενία (4%), αναιμία (2%), έμετος (2%) [Aparicio et al. 2011]. Χαμηλότερες δόσεις θα έχουν πιθανώς και μικρότερη δραστηριότητα [Cathomas et al. 2014]: Με μια δοσολογία 2X 400 mg/m², ο βαθμός υποτροπής μετά από 5 έτη ανέρχεται στο 1,9% και μετά από 10 έτη στο 6,1 % ανεξάρτητα από την ύπαρξη παραγόντων κινδύνου [Steiner et al. 2011]. Δευτεροπαθείς νεοπλασίες ανέκυψαν σε 5/263 ασθενείς (1,9%) και καρδιαγγειακά συμβάντα σε 6/263 (2,3%) (δεν έγινε όμως σύγκριση με τον κανονικό πληθυσμό). Με μια δοσολογία 2 φορές καρβοπλατίνα AUC6, ο βαθμός υποτροπής μετά από 5 έτη ανερχόταν στο 3,2% [Koutsoukos et al. 2016].

Η άμεση τοξικότητα της εφάπαξ χορήγησης καρβοπλατίνας AUC 7 ελέγχθηκε σε δύο αναδρομικές μελέτες ενός βραχίονα [Diminutto et al. 2016; Koutsoukos et al. 2016]. Από τους 155 ασθενείς παρουσίασε μια θρομβοκυτταροπενία (βαθμού3-4) το 5,2%, μια ουδετεροπενία (βαθμού 3) το 2,1-2,6%. Συχνότερα ανέκυψαν μια κόπωση (βαθμού 1-2) 40% , αναγούλα/έμετος (βαθμού 1-2) 41,7% και μια αναιμία βαθμού I (20%). Μια νεφροτοξικότητα ή λοιμογόνες επιπλοκές δεν παρατηρήθηκαν.

Οι μακροπρόθεσμες επιπλοκές μιας μονοθεραπείας με καρβοπλατίνα εξετάστηκαν σε μια προοπτική μελέτη ενός βραχίονα σε 199 ασθενείς [Powles et al. 2008]. Δεν παρατηρήθηκε κάποια αυξημένη θνησιμότητα από καρδιαγγειακά συμβάντα ή από εξωγοναδικά καρκινώματα σε σχέση με τον κοινό πληθυσμό (ενδιάμεσος χρόνος παρακολούθησης 9 έτη). Και μια αυστριακή μελέτη (406 ασθενείς με σεμίνωμα, ενδιάμεσος χρόνος παρακολούθησης 8,6 έτη) δεν εντόπισε αυξημένη συχνότητα καρδιαγγειακών συμβαμάτων μετά από χορήγηση καρβοπλατίνας. [Terbuch et al. 2017].

8.3.4.2. Χημειοθεραπεία με καρβοπλατίνα έναντι ενεργούς παρακολούθησης

Δεν υπάρχουν προοπτικές τυχαιοποιημένες μελέτες σύγκρισης μιας μονοθεραπείας με καρβοπλατίνα με την ενεργή παρακολούθηση. Υπάρχουν όμως δεδομένα αναφορικά με τις πιθανότητες επιβίωσης και του βαθμού υποτροπών από κυρίως προοπτικές μελέτης κούρτης πολλαπλών βραχιόνων.

Η ελεύθερη νόσου 3-ετής επιβίωση ανέρχεται για τη μονοθεραπεία με καρβοπλατίνα στο 98,0% (95% ΚΙ 94,0-100%) και στους ασθενείς μετά από ενεργή παρακολούθηση στο 88,1% (95% ΚΙ 82,393,9%) [Aparicio et al. 2011].

Διαφαίνονται χαμηλοί βαθμοί υποτροπής της τάξεως του 0,0-5,2% για την καρβοπλατίνα σε σχέση με 8,2-22,3% κατά την ενεργή παρακολούθηση [Bilici et al. 2015; Dieckmann et al. 2016; Diminutto et al. 2016; Haugnes et al. 2014; Tandstad et al. 2011]

Μόνο μια μελέτη έδειξε υψηλότερους βαθμούς υποτροπής της τάξεως του 12,5% μετά από 1 κύκλο καρβοπλατίνας, όμως σε ασθενείς με υψηλό ρίσκο, σε σχέση με 9,5% επί ενεργούς παρακολούθησης σε ασθενείς χαμηλού ρίσκου [Ondrusova et al. 2015].

Οι χαμηλοί βαθμοί υποτροπής δεν έχουν ως αποτέλεσμα κάποια διαφορά στην επιβίωση (ολική ή καρκινοειδική) μετά από πέντε και δέκα έτη. Αυτή ανέρχεται στο 98,9-99,9% για την καρβοπλατίνα και στο 98,4-99,2 για την ενεργή παρακολούθηση [Tandstad et al. 2011; Tandstad et al. 2016]. Η 10-ετής επιβίωση ανέρχεται στους ασθενείς στους οποίους χορηγήθηκε καρβοπλατίνα στο 98,5% και στο 96,8% επί ενεργούς παρακολούθησης [Tandstad et al. 2016]. Τα 5-ετή καρκινοειδικά μεγέθη έδειξα σχεδόν 100% για αμφότερες τις θεραπευτικές επιλογές [Dieckmann et al. 2016; Tandstad et al. 2011; Tandstad et al. 2016]. Η επιβίωση ίσως να επηρεάστηκε, όμως (θετικά), σε αμφότερες τις μελέτες του Tandstad (2011 και 2016) από μια επιλεκτική προτίμηση, επειδή οι ασθενείς μπορούσαν να επιλέξουν τη θεραπεία, ακόμα και αν η σύσταση του θεράποντος ιατρού ήταν διαφορετική. Έτσι στην μελέτη του 2016 μόνο 11% των συμπεριλαμβανομένων ασθενών είχαν δύο παράγοντες κινδύνου και θα έπρεπε κατά το πρωτόκολλο να θεραπευτούν με καρβοπλατίνα, το 35% των ασθενών προτίμησαν και χωρίς την ύπαρξη παραγόντων κινδύνου τη θεραπεία με καρβοπλατίνα.

8.3.4.3. Επικουρική ακτινοθεραπεία

Το σεμίνωμα είναι ένας πολύ ακτινοευαίσθητος όγκος [Bamberg et al. 1999a; Bamberg et al. 1999b]. Για την εξόντωση μιας μικρομεταστατικής διάδοσης στο τυπικό λεμφικό πεδίο (παραορτικά, οπισθοπεριτοναϊκά) επαρκεί μια χαμηλή ακτινική δόση [Classen et al. 2004; Jones et al. 2005]. Σε μεγάλες μη τυχαιοποιημένες σειρές αναφέρεται ένα 5-ετές ρίσκο υποτροπής περίπου στο 0,8-2,4% μετά από μια επικουρική χημειοθεραπεία [Dieckmann et al. 2016; Kollmannsberger et al. 2011; Tandstad et al. 2011].

8.3.4.4. Επικουρική ακτινοθεραπεία έναντι ενεργούς παρακολούθησης

Δεν υπάρχουν προοπτικές τυχαιοποιημένες μελέτες άμεσης σύγκρισης της ενεργούς παρακολούθησης με την επικουρική ακτινοθεραπεία των οπισθοπεριτοναϊκών λεμφικών οδών σε ασθενείς με σεμίνωμα κλινικού σταδίου I.

Μια αναδρομική μελέτη κοόρτης δύο βραχιόνων απέδειξε τη δραστικότητα της επικουρικής ακτινοθεραπείας σε 473 ασθενείς με σεμίνωμα μ' έναν αρχικό ορχικό όγκο ≥ 6 εκ. [Mortensen et al. 2017]. Μετά από μια επικουρική ακτινοθεραπεία μειώθηκε το ρίσκο μιας υποτροπής μετά από δέκα έτη από το 32% στο 2,8%. Δεν διαφάνηκε κάποια διαφορά στην ολική 10-ετή επιβίωση (92,4% ενεργή παρακολούθηση έναντι 94,2% ακτινοθεραπεία) ή στην εμφάνιση δευτερογενών όγκων (15-ετής επίπτωση 6,5% ενεργή παρακολούθηση έναντι 9,9% ακτινοθεραπεία). Η αξιοποίηση της αμερικανικής βάσης δεδομένων SEER έδειξε μια καλύτερη ολική επιβίωση στους ασθενείς μετά από ακτινοθεραπεία μετά από κατά μέσο όρο 7,6 έτη, όπως επίσης μετά από πέντε και δέκα έτη, χειρότερη όμως μετά από 20 έτη. Η καρκινοειδική επιβίωση ήταν στην ομάδα με την ακτινοθεραπεία μετά από πέντε, δέκα και είκοσι έτη καλύτερη απ' ότι στη ομάδα με την ενεργή παρακολούθηση. Σ' αυτήν τη μελέτη με 5200 ακτινοθεραπευμένους και 1500 ασθενείς σε ενεργή παρακολούθηση και έτσι με ένα διαφορετικό μέγεθος των δύο ομάδων οφείλει να ληφθεί υπόψη, ότι δεν υπάρχουν πληροφορίες για τη δόση και το πεδίο της ακτινοβολίας, όπως επίσης και το ότι το μέσο διάστημα παρακολούθησης ανερχόταν στα 7,6 έτη, ενώ η συχνότητα δευτερογενών όγκων αυξάνει μετά από δέκα έτη [Jones et al. 2013].

8.3.4.5. Επικουρική ακτινοθεραπεία έναντι καρβοπλατίνας

Αμφότερες οι θεραπευτικές επιλογές, χημειοθεραπεία με καρβοπλατίνα έναντι ακτινοθεραπείας συγκρίθηκαν σε μια τυχαιοποιημένη μελέτη κοόρτης (TE19) με 1477 ασθενείς [Oliver et al. 2005]; [Oliver et al. 2011]. Η μελέτη έδειξε μια παρόμοια δραστικότητα αμφοτέρων των θεραπευτικών επιλογών σε μη επιλεγμένους ασθενείς με σεμίνωμα κλινικού σταδίου I (61 μήνες παρακολούθησης). Η καρκινοειδική επιβίωση ανερχόταν μετά από 5 έτη στο 100% στο βραχίονα της χημειοθεραπείας και στο 99,9% στο βραχίονα της ακτινοθεραπείας. Ο βαθμός υποτροπής μετά από πέντε έτη ήταν με 5,3% μετά από καρβοπλατίνα ελαφρώς μεγαλύτερος από ότι μετά από ακτινοθεραπεία με 4,0%. Στην τυχαιοποιημένη μελέτη (TE18), 625 ασθενείς έλαβαν ή μια ολική δόση 30 Gy σε 15 κλάσματα ή 20 Gy σε 10 κλάσμα [Jones et al. 2005]. Μέσα σε πέντε έτη εμφανίστηκαν υποτροπές στο 2% στον βραχίονα με τα 30 Gy και 3% στο βραχίονα με τα 20 Gy (η διαφορά ήταν στατιστικά μη σημαντική).

Οι συχνότερες άμεσες ανεπιθύμητες ενέργειες ήταν αναγούλα και έμετος (βαθμός 3-4) 19,7% (30 Gy), 18,4% (20 Gy), $p=0,06$ και ουδετεροπενία [όλοι οι βαθμοί 18,3% (30 Gy) έναντι 14,1% (20 Gy)]. Ασθενείς που έλαβαν υψηλότερες δόσεις παραπονέθηκαν για ληθαργία (20% έναντι 5%) και ανικανότητα εργασίας (48% έναντι 28%). Δώδεκα εβδομάδες μετά το τέλος της θεραπείας δεν υφίστατο κάποια διαφορά στην ποιότητα ζωής. Δευτερογενείς καρκινώματα παρατηρήθηκαν σε 6 ασθενείς, όλοι στην ομάδα με τα 30 Gy. Περαιτέρω 469 ασθενείς συμπεριλήφθηκαν

μετά το τέλος της TE18-μελέτης στη μελέτη TE19 και έτσι συνολικά τυχαιοποιήθηκαν 1094 ασθενείς μεταξύ 30 Gy και 20 Gy ολική δόση. Επί ενός μικρού μόνο χρόνου παρακολούθησης διαφάνηκε μια μείωση του βαθμού υποτροπής για όλους τους ασθενείς στο 1,3% προς όφελος της χαμηλότερης δόσης. Επίσης και σε μια αναδρομική μεγάλου χρόνου μελέτη (ενδιάμεση ολική δόση 25,5 Gy, ακτινοθεραπεία 74% παραορτικά και σύστοιχα πυελικά) της κλινική ΜΑΥΟ διαφάνηκε ένας βαθμός υποτροπής της τάξεως του 1% μετά από δέκα έτη και 2% μετά από είκοσι έτη στο σεμίνωμα κλινικού σταδίου I [Hallemeier et al. 2014].

8.3.4.6. Επικουρική ακτινοθεραπεία έναντι καρβοπλατίνας έναντι ενεργούς παρακολούθησης

Κατά τη σύγκριση των τριών θεραπευτικών επιλογών, η επικουρική ακτινοθεραπεία ήταν είτε ισάξια της εφ' άπαξ χορήγησης καρβοπλατίνας (5-ετής βαθμός υποτροπών: 2-2,4% έναντι 2-5% μετά από καρβοπλατίνα) [Dieckmann et al. 2016; Kollmannsberger et al. 2011] ή ανώτερη (5-ετής βαθμός υποτροπών μετά από ακτινοθεραπεία 0,8% έναντι 3,9% μετά από καρβοπλατίνα: $p=0,03$) [Tandstad et al. 2011]. Σε σχέση με την ενεργή παρακολούθηση, η ακτινο- και χημειοθεραπεία ήταν σαφώς ανώτερες (5-ετής βαθμός υποτροπών επί ενεργούς παρακολούθησης 8,2%, 19,7%, 14,3% [Dieckmann et al. 2016; Kollmannsberger et al. 2011; Tandstad et al. 2011]. Η ολική και η καρκινοειδική επιβίωση ήταν όμως μετά από πέντε έτη παρόμοιες [Tandstad et al. 2011].

8.3.4.7. Επικουρική ακτινοθεραπεία-θεραπευτικός πραγματισμός

Ο χαμηλός βαθμός υποτροπών μετά από μια επικουρική ακτινοθεραπεία καταδεικνύει την υψηλή δραστηριότητά της. Το άμεσο τοξικό προφίλ της είναι υπό αντιεμετική θεραπεία ευνοϊκό. Αυτό το επιβεβαίωσαν εκτός των άνω αναφερθέντων τυχαιοποιημένων μελετών και άλλα τρία πρωτόκολλα με ένα βραχίονα [Detti et al. 2011; Gamulin et al. 2011; Serdar et al. 2015]. Μια από τις λίγες μελέτες κοόρτης με δόσης ακτινοβολίας < 30 Gy (24-26 Gy) και μεγαλύτερα πεδία ακτινοβολίας (δίκηνη μπαστουνιού χόκεϋ) σε σεμινώματα κλινικού σταδίου I δεν έδειξε υψηλούς βαθμούς δευτερογενών καρκινωμάτων μετά από 15 έτη [Mortensen et al. 2017]. Η μοναδική μελέτη με 20 Gy παραορτικής ακτινοβολίας δεν ανέφερε σε ένα ενδιάμεσο διάστημα 5,1 ετών κάποια δευτερογενή καρκινώματα επί ακτινοθεραπείας με τα σημερινά στάνταρτ [Jones et al. 2005].

Έτσι σχετικοποιούνται κάποιοι φόβοι αναφορικά με μια πρόκληση δευτερογενών καρκινωμάτων, όπως πρόκυπτε από παλιά δεδομένα τεσσάρων αναδρομικών μελετών [Horwich et al. 2014; Jones et al. 2013; Kier et al. 2016; Lewinshtein et al. 2012]. Σ' αυτές, το ακτινοβολημένο πεδίο ήταν κατά πολύ μεγαλύτερο (όλη η κοιλιακή χώρα, μεσοθωράκιο, τραχηλικοί λεμφαδένες) και η ολική δόση πολύ μεγαλύτερη (μέχρι 46 Gy). Πέραν τούτων, η αξιοπιστία αυτών των μελετών είναι περιορισμένη λόγω της απουσίας αναφοράς σε παράγοντες κινδύνου (κάπνισμα, κατανάλωση αλκοόλ, συνοδά νοσήματα κτλ). Περαιτέρω, μια μελέτη με το μεγαλύτερο χρόνο παρακολούθησης (21,8 έτη, 1960-1982), ολική δόση 30-40 Gy) του Horwich 2014

καταδεικνύει, ότι επί περιορισμού του πεδίου ακτινοβολίας παραορτικά, ο βαθμός πρόκλησης δευτερογενών καρκινωμάτων δεν ήταν υψηλός (SIR=0,91) [Horwich et al. 2014].

8.3.4.8. Επικουρική ακτινοθεραπεία - Διενέργεια

Η ένδειξη τίθεται αντισταθμίζοντας το εξατομικευμένο όφελος-ρίσκο για κάθε ασθενή, που δεν επιθυμεί την ενεργή παρακολούθηση. Μετά το πέρας της επούλωσης του τραύματος μπορεί να γίνει έναρξη της 3D-ακτινοθεραπείας. Σημαντικές προετοιμασίες είναι ο καθορισμός της νεφρικής κάθαρσης για κάθε πλευρά (σε περίπτωση που περιλαμβάνεται νεφρό στο πεδίο ακτινοθεραπείας για τη προστασία του καλύτερου νεφρού) αξονική τομογραφία σε ύπτια θέση, χρήση οσχεοπροστασίας (επί μονόρχεως) και μια αντιεμετική προθεραπεία, ενδεχομένως γαστροπροστασία.

Το πεδίο περιλαμβάνει την παραορτική περιοχή (άνω χείλος του 11ου θωρακικού σπονδύλου, κάτω χείλος του 5ου οσφυϊκού σπονδύλου με ασφαλή συμπερίληψη του αορτικού διχασμού, προς τα πλάγια αναλόγως της πορείας των αγγείων (αορτή/κάτω κοίλη) συμπερίληψη της λεμφικής παροχέτευσης με το σύστοιχο νεφρικό μίσχο.

Ως προσανατολισμός χρησιμεύει το κλασικό εύρος 10 εκ. μέχρι τις εγκάρσιες αποφύσεις. Η δόση ανέρχεται στα 5 X 2,0 Gy εβδομαδιαίως μέχρι την ολική δόση των 20 Gy με ≥ 6 MV φωτόνια. Η επιλογή της τεχνικής ακτινοβολίας κρίνεται εξατομικευμένα λαμβάνοντας υπόψη την ελάχιστη ενσωματωμένη δόση και την ελαχιστοποίηση του κινδύνου για το εκάστοτε όργανο [Bentzen et al. 2010]. Οφείλει να δίνεται προσοχή σε μια συνεχή επαλήθευση (π.χ. ημερησίως) (νεφροπροστασία).

8.4. Μη-σεμινωματώδεις όγκοι βλαστικού επιθηλίου, μη μεταστατικού κλινικού σταδίου (cSI)

<p>Επίπεδο τεκμηρίωσης</p> <p style="text-align: center;">2b</p>	<p>Τεκμηριωμένη δήλωση</p> <p>Η διήθηση λεμφοφόρων αγγείων στον αρχικό όγκο είναι ο σημαντικότερος παράγοντας κινδύνου για λανθάνουσες οπισθοπεριτοναϊκές μικρομεταστάσεις. Στις περιπτώσεις χαμηλού κινδύνου (άνευ λεμφαγγειακής διήθησης) το ρίσκο λανθανόντων μικρομεταστάσεων ανέρχεται περίπου στο 15%. Στις περιπτώσεις υψηλού κινδύνου (διήθηση λεμφαγγείων) μέχρι στο 50%.</p> <p>Πηγές: [Albers et al. 2003; Daugaard et al. 2014; Dong et al. 2013; Howard et al. 2014; Kollmannsberger et al. 2015; Li et al. 2015; Nicolai et al. 2010; Read et al. 1992; Williams et al. 2011]</p> <p>Βαθμός συναίνεσης 100%</p>
<p>Βαθμός σύστασης</p> <p style="text-align: center;">A</p> <p>Επίπεδο τεκμηρίωσης</p> <p style="text-align: center;">2b</p>	<p>Τεκμηριωμένη σύσταση</p> <p>Στην ομάδα χαμηλού κινδύνου οφείλει να προτιμάται η ενεργής παρακολούθηση.</p> <p>Πηγές: [Maroto et al. 2005; Oliver et al. 2004; Ondrus et al. 2015]</p> <p>Βαθμός συναίνεσης 100%</p>
<p>Βαθμός σύστασης</p> <p style="text-align: center;">B</p> <p>Βαθμός</p> <p>⊕⊕⊕⊕ (OS)</p> <p>⊕⊕⊕⊕ (OS)</p>	<p>Τεκμηριωμένη σύσταση</p> <p>α) Στις περιπτώσεις υψηλού κινδύνου οφείλει να συζητείται με τον ασθενή η δυνατότητα ενός κύκλου χημειοθεραπείας PEB έναντι μιας ενεργούς παρακολούθησης. Ένας κύκλος PEB μειώνει τον κίνδυνο υποτροπής από το 50% στο 3%. Η ολική επιβίωση αμοφοτέρων των ομάδων δεν διαφέρει.</p> <p>β) Επί απουσίας συγκατάθεσης του ασθενούς ή ύπαρξης αντενδείξεων για μια επικουρική χημειοθεραπεία οφείλει να προτείνεται ως εναλλακτική επιλογή μια τροποποιημένη οπισθοπεριτοναϊκή λεμφαδενεκτομή με διασφάλιση των νεύρων. Αυτή η επέμβαση οφείλει να διενεργείται αποκλειστικά σε κέντρα με πιστοποιημένη εξειδίκευση.</p> <p>Πηγές: [Albers et al. 2008; Ondrus et al. 2015; Tandstad et al. 2014]</p> <p>Μελέτες παρακολούθησης</p> <p>Τυχαιοποιημένες μελέτες</p> <p>α) Βαθμός συναίνεσης 87,5%</p> <p>β) Βαθμός συναίνεσης 95,8%</p>

8.4.1. Εισαγωγή

Ο μη-σεμινωματώδης όγκος βλαστικού επιθηλίου μπορεί να αποτελείται από διάφορα ιστολογικά στοιχεία. Σ' αυτά ανήκουν κύτταρα εμβρυϊκού καρκινώματος, τερατοκαρκίνωμα, χοριοκαρκίνωμα, κύτταρα λεκιθικού σάκου, σεμίνωμα, τεράτωμα. Αναφορικά με τους καρκινικούς δείκτες, τόσο η AFP όσο και η b-hCG μπορεί να

είναι αυξημένες. Μιλάμε για κλινικό στάδιο I μόνο, εάν μετά την ορχεκτομή οι τιμές των καρκινικών δεικτών δεν είναι πλέον αυξημένες και από την κλινική εξέταση και την τομογραφική απεικόνιση (θώρακος/κοιλιάς/ελάσσονος πυέλου) δεν προκύπτουν κάποιες μεταστάσεις. Όμως απόκρυφες οπισθοπεριτοναϊκές μικρομεταστάσεις δεν μπορούν να ανιχνευθούν ακόμα και με τον πιο μοντέρνο απεικονιστικό εξοπλισμό. Ο βαθμός υποτροπής χωρίς να ληφθούν υπόψη παράγοντες κινδύνου κυμαίνεται μεταξύ 20 και 30%. Αυτός ανέρχεται στο 15% σε περιπτώσεις χαμηλού ρίσκου και στο 50% σ' αυτές υψηλού ρίσκου [Daugaard et al. 2014; Kollmannsberger et al. 2010a; Kollmannsberger et al. 2015; Sturgeon et al. 2011].

Αυτό οφείλει να λαμβάνεται υπόψη κατά τη σύσταση για κάποια θεραπεία.

8.4.2. Κατηγοριοποίηση των μη-σεμινωματοδών όγκων βλαστικού επιθηλίου σε χαμηλού και υψηλού ρίσκου

Για τον υπολογισμό της πιθανότητας λανθανόντων οπισθοπεριτοναϊκών μικρομεταστάσεων αναλύονται διάφοροι παράγοντες [Albers et al. 2003; Albers et al. 1996; Bohlen et al. 1999; Heidenreich et al. 1997a; Klepp et al. 1997; Madej et al. 1991; Ondrus et al. 1998; Pont et al. 1990; Read et al. 1992; Sogani et al. 1998]. Ως ο σημαντικότερος πρόδρομος τεκμηριωμένος παράγοντας αναδεικνύεται η διήθηση λεμφαγγείων στον αρχικό όγκο [Read et al. 1992]. Περαιτέρω σημαντικοί παράγοντες είναι το ποσοστό εμβρυϊκού καρκινώματος στον όγκο και ο βαθμός του κυτταρικού πολλαπλασιασμού [Albers et al. 1996; Heidenreich et al. 1997a; Ondrus et al. 1998; Read et al. 1992]. Αυτοί όμως υπολείπονται της λεμφαγγειακής διήθησης κατά την πολυπαραγοντική ανάλυση. Σήμερα, στον μη-σεμινωματοδή όγκο βλαστικού επιθηλίου διαχωρίζονται 2 ομάδες επικινδυνότητας, ανάλογα με την ύπαρξη ή μη μιας λεμφαγγειακής διήθησης. Ασθενείς άνευ λεμφαγγειακής διήθησης αποτελούν το ιστοπαθολογικό στάδιο pT1 και το κλινικό στάδιο Ia, ήτοι την ομάδα ασθενών χαμηλού ρίσκου. Ασθενείς με μια λεμφαγγειακή διήθηση κατατάσσονται στο ιστοπαθολογικό στάδιο pT2 και κλινικό στάδιο Ib, ήτοι αποτελούν την ομάδα ασθενών υψηλού ρίσκου. Στην τελευταία, το ρίσκο μιας υποτροπής άνευ επικουρικής θεραπείας ανέρχεται στο 27-50%, ενώ στην ομάδα χαμηλού ρίσκου μόνο στο 12-19% [Daugaard et al. 2014; Kollmannsberger et al. 2010a; Kollmannsberger et al. 2015; Sturgeon et al. 2011].

8.4.3. Θεραπευτικές επιλογές σε μη-σεμινωματοδείς όγκους κλινικού σταδίου I προσαρμοσμένες στον κίνδυνο

Σε ασθενείς με ένα μη-σεμινωματοδή όγκο βλαστικού επιθηλίου κλινικού σταδίου I έχουμε βασικά στη διάθεσή μας τρεις θεραπευτικές επιλογές: Την ενεργή παρακολούθηση, την επικουρική χημειοθεραπεία ή την οπισθοπεριτοναϊκή λεμφαδενεκτομή με διασφάλιση των νεύρων [Beyer et al. 2013; ESMO 2013; Krege et al. 2008a; Krege et al. 2008b]. Η στάθμιση των διαφορετικών θεραπευτικών επιλογών οφείλει να βασίζεται σε μια ενδεδειγμένη ενημέρωση του ασθενούς, στο εξατομικευμένο προφίλ του ρίσκου, στα πλεο- και μειονεκτήματα της κάθε θεραπείας

και στον τρόπο ζωής του εκάστοτε ασθενούς. Πριν την έναρξη κάποιας επικουρικής θεραπείας, οι ασθενείς οφείλουν να ενημερώνονται για τις δυνατότητες διασφάλισης της γονιμότητάς των.

Οι τρεις θεραπευτικές επιλογές δεν διαφέρουν σχετικά με την ολική επιβίωση, η οποία ανέρχεται στο 98-99% [Daugaard et al. 2014; Kollmannsberger et al. 2015; Sturgeon et al. 2011]. Υπάρχουν όμως διαφορές αναφορικά με το βαθμό υποτροπής, που αντιστοίχως σημαίνει, ότι ένα μεγάλο μέρος των ασθενών θα χρειαστεί μια διασωστική χημειοθεραπεία με τρεις μέχρι τέσσερες κύκλους PEB-χημειοθεραπείας. Ακολουθώντας κατατίθενται οι σημαντικότερες μελέτες για τη θεραπεία των μη-σεμινωματωδών όγκων όρχεως κλινικού σταδίου I, οι οποίες υποδεικνύουν και τις μελλοντικές τάσεις.

Αφού στην δεκαετία του '90 διενεργήθηκαν πολυάριθμες μελέτες υπολογισμού των παραγόντων κινδύνου ύπαρξης λανθανόντων μικρομεταστάσεων, ακολούθησαν επίσης μικρότερες πολυάριθμες μελέτες, κατά τις οποίες ασθενείς υψηλού ρίσκου έλαβαν δύο κύκλους PEB-χημειοθεραπείας.

Ήδη το 1993 σε μια προοπτική μελέτη με 43 ασθενείς υψηλού κινδύνου διαφάνηκε μια μείωση του ρίσκου εμφάνισης μιας υποτροπής στο 2,5% μετά από 2 κύκλους χημειοθεραπείας βασισμένη σε πλατίνα [Studer et al. 1993]. Μάλιστα, ο Cullen et al ανακοίνωσαν το 1996 σε μια σειρά με 114 ασθενείς μια μείωση του βαθμού υποτροπής κάτω του 2% μετά από δύο κύκλους PEB-χημειοθεραπείας [Cullen et al. 1996]. Σε μια άλλη μελέτη με 42 ασθενείς, που έλαβαν 2 κύκλους PEB-χημειοθεραπείας, το ρίσκο μιας υποτροπής ανερχόταν στο 4,8% [Pont et al. 1996].

Σε μια άλλη μελέτη από το έτος 1999, στην οποία ασθενείς υψηλού ρίσκου έλαβαν 2 κύκλους PVB-χημειοθεραπείας εμφανίστηκε μόνο σ' έναν από τους 58 ασθενείς μια υποτροπή της νόσου, η οποία αποτελούνταν αποκλειστικά από ώριμο τεράτωμα [Bohlen et al. 1999]. Σε μια γαλλική σειρά με ασθενείς υψηλού κινδύνου δεν υποτροπίασε κανένας των 40 ασθενών μετά από 2 κύκλους PEB-χημειοθεραπείας [Chevreau et al. 2004] και σε μια ελληνική σειρά εμφανίστηκε μόνο μια υποτροπή σε 142 ασθενείς [Bamias et al. 2011]. Οφείλει όμως να σημειωθεί, ότι σ' αυτές τις σειρές ο ορισμός του ασθενούς υψηλού ρίσκου ήταν διαφορετικός και ότι αυτός επηρεάστηκε και από άλλους παράγοντες κινδύνου εκτός της λεμφαγγειακής διήθησης, που σήμερα δεν είναι πλέον αποδεκτοί [Bamias et al. 2011; Bohlen et al. 1999; Chevreau et al. 2004; Studer et al. 1993].

Πίνακας 12: Βαθμός υποτροπής σε μελέτες με μη-σεμινωματώδεις όγκους βλαστικού επιθηλίου, κλινικού σταδίου I

n	Θεραπεία	Βαθμός υποτροπής (%)	Βιβλιογραφία
43	2xPEB	2,5	[Studer et al. 1993]
114	2xPEB	1,7	[Cullen et al. 1996]
42	2xPEB	4,8	[Pont et al. 1996]
58	2xPEB	1,7	[Bohlen et al. 1999]
40	2xPEB	-	[Chevreau et al. 2004]
142	2xPEB	0,7	[Bamias et al. 2011]

Ο Oliver et al. συνόψισαν τους ασθενείς της αγγλικής τράπεζας των μη-σεμινωματώδων όγκων όρχεων, κλινικού σταδίου I. Από το 1978 μέχρι το 1986 παρακολούθηθηκαν ενεργά, από το 1986 έλαβαν ένα ή δύο κύκλους PEB-χημειοθεραπείας [Oliver et al. 2004]. Αργότερα καθιερώθηκε η επικουρική θεραπεία προσαρμοσμένη στον κίνδυνο, όπου στους ασθενείς χαμηλού ρίσκου συνίστατο μια ενεργής παρακολούθηση και σ' αυτούς υψηλού ρίσκου μια επικουρική χημειοθεραπεία. Σε μια προοπτική μελέτη από την Ισπανία το ρίσκο υποτροπής σε 231 ασθενείς με αγγειακή διήθηση ανερχόταν στο 1% μετά από 2 κύκλους PEB-χημειοθεραπείας, ενώ στην ομάδα με 358 ασθενείς χαμηλού ρίσκου στο 19% επί μιας ενεργούς παρακολούθησης [Maroto et al. 2005]. Η ομάδα SWENOTECA παρουσίασε δύο προοπτικές μελέτες αναφορικά με την τακτική προσαρμοσμένη στον κίνδυνο. Μια, με ενεργή παρακολούθηση έναντι ενός κύκλου επικουρικής χημειοθεραπείας με CVB σε ασθενείς με αγγειακή διήθηση όπως και μια άλλη με δύο κύκλους CVB-χημειοθεραπείας σε ασθενείς με αγγειακή διήθηση. Τα συγκεντρωτικά στοιχεία αμφοτέρων των μελετών έδειξαν, ότι ο βαθμός υποτροπής στους ασθενείς χωρίς παράγοντες κινδύνου δεν είναι καλύτερος μετά από ένα κύκλο CVB-χημειοθεραπείας απ' ότι επί ενεργούς παρακολούθησης, όμως δύο κύκλοι CVB-χημειοθεραπείας σε ασθενείς υψηλού ρίσκου μειώνουν το ρίσκο εμφάνισης υποτροπής σε σχέση με την ενεργή παρακολούθηση κατά >90% (ο αριθμός ασθενών με υποτροπή στην ομάδα ενεργούς παρακολούθησης ανερχόταν στο n=16 και στην ομάδα μετά από δύο κύκλους CVB-χημειοθεραπείας στον n=1) [Tandstad et al. 2010]. Σε μια περαιτέρω προοπτική μη τυχαιοποιημένη μελέτη τακτικής προσαρμοσμένης στον κίνδυνο της ομάδας SWENOTECA, ασθενείς με αγγειακή διήθηση έλαβαν 1 κύκλο PEB-χημειοθεραπείας, ενώ αυτοί χωρίς διήθηση μπορούσαν να επιλέξουν μεταξύ ενός κύκλου PEB-χημειοθεραπείας ή ενεργούς παρακολούθησης. Για το σύνολο των ασθενών που έλαβαν ένα κύκλο PEB-χημειοθεραπείας ο βαθμός υποτροπής ανερχόταν στο 2,3%. Στους ασθενείς με αγγειακή διήθηση ανερχόταν στο 3,2% σε σχέση με 1,6% στους ασθενείς άνευ αγγειακής διήθησης [Tandstad et al. 2014]. Μια πολωνική σειρά αντιμετωπίστηκε με

την τακτική προσαρμοσμένη στον κίνδυνο, είτε με ενεργή παρακολούθηση (n=287) είτε με 2 κύκλους PEB-χημειοθεραπείας (n=167). Ο βαθμός υποτροπής ανερχόταν στο 16,7% και 1,2% αντιστοίχως [Ondrus et al. 2015].

Συνολικά διαφαίνεται, ότι η μείωση της χημειοθεραπείας σε ένα κύκλο PEB βελτιώνει για τον ασθενή τη σχέση όφελος/ρίσκου: χαμηλότερη τοξικότητα επί σταθερού χαμηλού ρίσκου υποτροπής.

Πίνακας 13: Βαθμός υποτροπής και χημειοθεραπείες έναντι ενεργούς παρακολούθησης σε ασθενείς με μη-σεμινωματώδεις όγκους βλαστικού επιθηλίου, κλινικού σταδίου I

n	Θεραπεία	Βαθμός υποτροπής (%)	Βιβλιογραφία
234 148	Ενεργής παρακολούθηση 1-2 x PEB	30,0 4,0 (6,5 + 3,6)	[Oliver et al. 2004]
231 358	2 x PEB (hr) Ενεργής παρακολούθηση (lr)	0,8 19,0	[Maroto et al. 2005]
60 124 40	2 x CVB (hr) Ενεργής παρακολούθηση/ 1 x CVB (lr)	1,6 12,9 10,0	[Tandstad et al. 2010]
258 255	1 x PEB (hr) 1 x PEB/ Ενεργής παρακολούθηση (lr)	3,1 1,6	[Tandstad et al. 2014]
167 287	2 x PEB (hr) Ενεργής παρακολούθηση (lr)	1,2 16,7	[Ondrus et al. 2015]

hr = high risk, lr = low risk

Σε μια γερμανική μελέτη φάσης III χορηγήθηκε στον ένα βραχίονα 1 κύκλος PEB έναντι μιας διαγνωστικής οπισθοπεριτοναϊκής λεμφαδενεκτομής, ανεξάρτητα όμως από το προφίλ ρίσκου [Albers et al. 2008]. Σε μια άλλη μελέτη με ασθενείς χαμηλού ρίσκου συγκρίθηκε η ενεργής παρακολούθηση με μια οπισθοπεριτοναϊκή λεμφαδενεκτομή [Fan et al. 2015].,

Πίνακας 14: Βαθμός υποτροπής και RLA έναντι ενεργούς παρακολούθησης ή χημειοθεραπείας σε μελέτες με ασθενείς με μη-σεμινωματώδεις όγκους βλαστικού επιθηλίου

n	Θεραπεία	Βαθμός υποτροπής (%)	Βιβλιογραφία
191 191	RLA 1 x PEB	7,8 1,0	[Albers et al. 2008]
54 27	Ενεργής παρακολούθηση RLA	10,2 13,0	[Fan et al. 2015]

Σε ασθενείς με τεράτωμα και σωματικούς μετασχηματισμούς του αρχικού όγκου, ως θεραπεία οφείλει να προτιμάται η οπισθοπεριτοναϊκή λεμφαδενεκτομή με διασφάλιση των νεύρων [Heidenreich et al. 2003; Neyer et al. 2007]. Είναι σημαντικό, η οπισθοπεριτοναϊκή λεμφαδενεκτομή να διενεργείται με διασφάλιση των νεύρων από έναν έμπειρο χειρουργό σε κέντρο με πιστοποιημένη εξειδίκευση [Albers et al. 2018; EAU 2018a; Heidenreich et al. 2003; Neyer et al. 2007].

Επειδή όλο και πιο συχνά υπάρχουν αναφορές για μια απώτερη τοξικότητα της χημειοθεραπείας, δημοσιεύτηκαν αξιολογήσεις μεγάλων σειρών αναφορικά με την ενεργή παρακολούθηση ανεξάρτητα από παράγοντες κινδύνου [Daugaard et al. 2014; Kollmannsberger et al. 2015; Sturgeon et al. 2011], όπου όμως αργότερα υπολογίστηκε το καταληκτικό σημείο στρωματοποιημένο κατά παράγοντες κινδύνου. Ο Sturgeon et al. μελέτησαν δύο χρονικά διαστήματα: 1988-1992 και 1993-2005 [Sturgeon et al. 2011].

Αναφορικά με τις ανεπιθύμητες ενέργειες μετά από μια χημειοθεραπεία οφείλει να ειπωθεί, ότι τελικά υπάρχουν πολύ λίγα δεδομένα για την απώτερη τοξικότητα και την εμφάνιση δευτερογενών νεοπλασιών μετά από ένα ή δύο κύκλους PEB-χημειοθεραπείας. Ο Vidal et al. δημοσίευσαν μια αξιολόγηση διαστήματος 15 ετών μετά από τη χορήγηση ενός κύκλου PEB-χημειοθεραπείας σε 40 ασθενείς με έναν μη-σεμινωματώδη όγκο υψηλού ρίσκου κλινικού σταδίου I. Ένας ασθενής (2,5%) εμφάνισε μια πνευμονική υποτροπή και έλαβε μια διασωστική θεραπεία με δύο περεταίρω κύκλους PEB-χημειοθεραπείας. Τελικά απεβίωσε μετά από έναν γαστρεντερικό δεύτερο όγκο. Τρεις ασθενείς (7,5%) εμφάνισαν μεταχρονικά έναν όγκο βλαστικού επιθηλίου. Επίσης 3 ασθενείς (7,5%) εμφάνισαν έναν δεύτερο όγκο, μέσα στους οποίους ήταν και ο ήδη αναφερόμενος. Εκτός ενός ακόμα γαστρεντερικού όγκου παρουσιάστηκε και μια λευχαιμία. Αυτός ο ασθενής έκφραζε όμως το χρωμόσωμα Φιλαδέλφεια, έτσι ώστε ως πιθανός δευτερογενής όγκος μετά από ένα κύκλο PEB-χημειοθεραπείας μπορεί να μετρήσει το πολύ μόνο ένας γαστρεντερικός όγκος [Vidal et al. 2015].

Πίνακας 15: Βαθμός υποτροπής σε μελέτες σε ασθενείς με μη-σεμινωματώδεις όγκους βλαστικού επιθηλίου, κλινικού σταδίου I πριν το 1992 και μετά το 1993

n	Ομάδα ρίσκου	Βαθμός υποτροπής (%)	Βιβλιογραφία
371 (συνολικά) 157 (1988-1992)	lr hr	28,0 18,7 54,5	[Sturgeon et al. 2011]
214 (1993-2005)	lr hr	14,2 49,2	[Sturgeon et al. 2011]
1.226 (συνολικά)	lr hr	30,6 12,0 50,0	[Daugaard et al. 2014]
1.139 (συνολικά)		19,0	[Kollmannsberger et al. 2015]

hr = high risk, lr = low risk

Τα τελευταία χρόνια, το ποσοστό των ασθενών ενεργούς παρακολούθησης αυξάνει, ιδιαίτερα στο κλινικό στάδιο SIA. Ο Weiner et al. παραθέτουν το ποσοστό της θεραπευτικής επιλογής σε 4.080 ασθενείς στο κλινικό στάδιο SIA και σε 2.580 ασθενείς στο κλινικό στάδιο SIB. Η ενεργής παρακολούθηση εφαρμόστηκε σε ένα ποσοστό 70 και 46% αντιστοίχως, μια επικουρική χημειοθεραπεία στο 13 και 34% αντιστοίχως και μια διαγνωστική RLA στο 13 και 20% αντιστοίχως [Weiner et al. 2017]. Ο Yap et al. σύγκριναν σε 3.961 ασθενείς, πως η επιλογή της θεραπείας άλλαξε μεταξύ του 1988 και 2010. Συνολικά προέκυψε η κάτωθι κατανομή: Ενεργής παρακολούθηση: (1988: 35%, 2010 61%), RLA: (1988 44%, 2010 10%), χημειοθεραπεία: (1988 28%, 2010 29%) [Yap et al. 2017].

8.5. Μεταστατικοί όγκοι βλαστικού επιθηλίου του όρχεως

7.5.1. Στάδιο I με αυξημένους καρκινικούς δείκτες στον ορό (cSIS)

Συναίνεση ειδικών	Σύσταση βασισμένη σε συναίνεση Σε ασθενείς με επιμένουσες αυξημένες τιμές των καρκινικών δεικτών στον ορό και μετά την ορχεκτομή οφείλουν να αποκλειστούν, πέραν του ορχικού καρκίνου, και άλλα νοσήματα ως αιτία των αυξημένων τιμών. Βαθμός συναίνεσης 100%
Συναίνεση ειδικών	Σύσταση βασισμένη σε συναίνεση Σε ασθενείς με επιμένοντες αυξημένους καρκινικούς δείκτες στον ορό μετά την ορχεκτομή, αρνητικές απεικονιστικές εξετάσεις και επί απουσίας άλλης αιτίας για την επιμονή των αυξημένων καρκινικών δεικτών στον ορό οφείλουν, πριν από τη λήψη κάποιας απόφασης για μια περαιτέρω θεραπεία, να διενεργούνται τακτικοί έλεγχοι, έως ότου οι δείκτες AFP και b-hCG παρουσιάσουν μια σταθερή αύξηση ή οι απεικονιστικές εξετάσεις αναδείξουν κάποιο εύρημα. Βαθμός συναίνεσης 84%

Μετά από την ορχεκτομή επί αρχικά αυξημένων καρκινικών δεικτών και ταυτοχρόνως απουσίας ευρημάτων στις απεικονιστικές εξετάσεις, οι καρκινικοί δείκτες οφείλουν να καθορίζονται μετεγχειρητικά σε τακτικά χρονικά διαστήματα μέχρι την ομαλοποίησή τους. Ο χρόνος ομαλοποίησης των δεικτών εξαρτάται από την αρχική τιμή και από το χρόνο ημιζωής αποβολής του δείκτη (AFP: 5 ημέρες, b-hCG 1,5 ημέρες). Επί ενός σταδίου I με προεγχειρητική αύξηση των δεικτών, αυτοί πρέπει να ομαλοποιούνται πάντοτε μετά την ορχεκτομή.

Εάν αντιθέτως δεν ομαλοποιηθούν (επιμονή δεικτών) οφείλουν αρχικά να αποκλειστούν άλλες αιτίες για οριακές ή ελαφρώς αυξημένες τιμές της AFP και b-hCG. Μια ελαφρώς αυξημένη LDH μπορεί να οφείλεται και σε άλλες αιτίες, γι' αυτό η κλινική σημασία μιας μετεγχειρητικά αυξημένης LDH δεν είναι σαφής.

Επί μιας συνεχιζόμενης διατήρησης αυξημένων τιμών για τους καρκινικούς δείκτες οφείλουν αρχικά να επαναληφθούν οι απεικονιστικές εξετάσεις, έξη μέχρι οκτώ εβδομάδες μετά την ορχεκτομή [Tandstad et al. 2009]. Λόγω μιας χαμηλής ευαισθησίας, η διενέργεια ενός PET-SCAN δεν ενδείκνυται σ' αυτήν την περίπτωση [Krege et al. 2008a; Krege et al. 2008b].

Επί συνεχόμενης επιμονής των αυξημένων δεικτών άνευ κατάδειξης μεταστάσεων, η περαιτέρω πρακτική είναι αμφιλεγόμενη. Από τη μια μεριά μπορεί κάποιος να περιμένει ακόμα, από την άλλη μπορεί να γίνει έναρξη χημειοθεραπείας. Εναλλακτικά δύναται να διενεργηθεί σ' αυτήν την περίπτωση και μια διαγνωστική RLA, η οποία επί εντόπισης λεμφικών μικρομεταστάσεων έχει ταυτόχρονα και θεραπευτικό αποτέλεσμα. Οι συντάκτες των NCCN κατευθυντήριων οδηγιών είναι της άποψης, ότι βασικά επί επιμονής των αυξημένων καρκινικών δεικτών και απουσίας ευρημάτων στις απεικονιστικές εξετάσεις υφίστανται μεταστάσεις έξω από

το οπισθοπεριτοναϊκό λεμφικό πεδίο και δια τούτω προτιμούν τη διενέργεια μιας χημειοθεραπείας [NCCN 2018a]. Κατά την λήψη απόφασης, συστηματική θεραπεία έναντι RLA, μπορούν να συνυπολογιστούν προγνωστικοί παράγοντες στον αρχικό όγκο [Boormans et al. 2017; Culine et al. 1996; Davis et al. 1994; Krege et al. 2008a; Krege et al. 2008b; Rajpert-De Meyts et al. 2016; Zengerling et al. 2017]. Ο οριστική τακτική καθορίζεται γενικά από την εικόνα των δεικτών και τα επίπεδά τους. Οι ασθενείς οφείλουν σε τέτοιες περιπτώσεις να παραπέμπονται σε κέντρα με πιστοποιημένη εξειδίκευση.

8.5.1.1. Άνοδος των καρκινικών δεικτών μετά την ορχεκτομή

Παρουσιάζεται κατά τους μετεγχειρητικούς ελέγχους μια σημαντική εκ νέου αύξηση των καρκινικών δεικτών σε επαναλαμβανόμενες μετρήσεις, τότε υφίστατο, ανεξάρτητα από τις προεγχειρητικές τιμές και εντόπισης ευρημάτων στους απεικονιστικούς ελέγχους, ένα μεταστατικό στάδιο, που οφείλει να αντιμετωπιστεί σύμφωνα με τις συστάσεις αντιμετώπισης μεταστατικών σταδίων. Πιθανός είναι και ένας ετερόπλευρος ορχικός όγκος που οφείλει να αποκλειστεί υπερηχογραφικά. Πριν από τη θεραπεία είναι απαραίτητη η επανάληψη των απεικονιστικών ελέγχων.

8.5.2.Στάδιο ΙΙΑ/Β

8.5.2.1 Στάδιο ΙΙΑ/Β, σεμίνωμα

<p>Επίπεδο τεκμηρίωσης</p> <p style="text-align: center;">A</p> <p>Βαθμός ⊕⊕⊕⊕</p>	<p>Τεκμηριωμένη σύσταση Ασθενείς με σεμίνωμα κλινικού σταδίου cSIIA οφείλουν να αντιμετωπίζονται ή ακτινοθεραπευτικά ή χημειοθεραπευτικά με τρεις κύκλους PEB (εναλλακτικά 4 κύκλους EP επί αντενδείξεων για χορήγηση μπλεομυκίνης). Επί απουσίας προοπτικών τυχαιοποιημένων μελετών άμεσης σύγκρισης της ακτινοθεραπείας με τη χημειοθεραπεία στο σεμίνωμα σταδίου cSIIA/B δεν είναι δυνατή κάποια τοποθέτηση για την υπεροχή κάποιας των δύο θεραπευτικών επιλογών ή για την ισοδυναμία τους αναφορικά με την ογκολογική δραστηριότητά τους. Ο κάθε ασθενής οφείλει να ενημερώνεται για τα υπέρ και τα κατά της εκάστοτε θεραπείας.</p> <p>Πηγές: [Ahmed et al. 2015; Domont et al. 2013; Hallemeier et al. 2013; Paly et al. 2016]</p> <p>Βαθμός συναίνεσης 96%</p>
<p>Επίπεδο τεκμηρίωσης</p> <p style="text-align: center;">A</p> <p>Βαθμός ⊕⊕⊕⊕</p>	<p>Τεκμηριωμένη σύσταση Ασθενείς με σεμίνωμα κλινικού σταδίου cSIIΒ οφείλουν να λαμβάνουν τρεις κύκλους PEB ή επί αντενδείξεων για μπλεομυκίνη τέσσερις κύκλους EP. Εναλλακτικά μπορεί να διενεργηθεί μια ακτινοθεραπεία. Επί απουσίας προοπτικών τυχαιοποιημένων μελετών άμεσης σύγκρισης της ακτινοθεραπείας με τη χημειοθεραπεία στο σεμίνωμα cSIIΒ δεν είναι δυνατή κάποια τοποθέτηση για την υπεροχή κάποιας των δύο θεραπευτικών επιλογών ή για την ισοδυναμία τους αναφορικά με την ογκολογική δραστηριότητά τους. Ο κάθε ασθενής οφείλει να ενημερώνεται για τα υπέρ και τα κατά της εκάστοτε θεραπείας.</p> <p>Πηγές: [Ahmed et al. 2015; Domont et al. 2013; Hallemeier et al. 2013; Paly et al. 2016]</p> <p>Βαθμός συναίνεσης 100%</p>
<p>Βαθμός σύστασης</p> <p style="text-align: center;">A</p> <p>Επίπεδο τεκμηρίωσης</p> <p style="text-align: center;">2b</p>	<p>Τεκμηριωμένη σύσταση Μια ακτινοθεραπεία σε ασθενείς με σεμίνωμα κλινικού σταδίου cSIIA οφείλει να διενεργείται με μια ολική δόση 30 Gy και σταδίου cSIIΒ με μια δόση 36 Gy.</p> <p>Πηγές: [Ahmed et al. 2015; Domont et al. 2013; EAU 2018a; NCCN 2018a; Paly et al. 2016]</p> <p>Βαθμός συναίνεσης 92,5%</p>
<p>Συναίνεση ειδικών</p>	<p>Σύσταση βασισμένη σε συναίνεση Δύο μέχρι τρεις μήνες μετά από μια ακτινοθεραπεία οφείλει να διενεργείται έλεγχος με μια αξονική τομογραφία κοιλίας/ελάσσονος πυέλου. Το ίδιο και μετά από μια χημειοθεραπεία. Το αποτέλεσμα αυτών των εξετάσεων αποτελεί ταυτόχρονα και την αφετηρία για την περαιτέρω παρακολούθηση του ασθενούς.</p> <p>Βαθμός συναίνεσης 92,5%</p>

8.5.2.1.1. Ορισμός σταδίων και περιορισμοί

Τα ορχικά σεμινώματα παρουσιάζουν μια υψηλή ευαισθησία σε ιοντίζουσες ακτινοβολίες και στη χημειοθεραπεία που περιλαμβάνει πλατίνα. Πέραν τούτων οι μεταστάσεις τους είναι επί το πλείστον λεμφογενείς και μόνο περίπου 3% αιματογενείς [Borski 1973; Busch et al. 1965; Ray et al. 1974]. Έτσι, το περιορισμένο λεμφογενές μεταστατικό σεμίνωμα είναι ιάσιμο με την ακτινοθεραπεία. Δεν υπάρχει όμως κάποια άμεση σύγκριση μέχρι ποίου μεγέθους των λεμφαδενικών μεταστάσεων πρέπει να προτιμάται μια τοπική ακτινοθεραπεία και από ποιο μέγεθος και μετά το ρίσκο μιας συστηματικής διασποράς είναι τόσο σημαντικό, ώστε να διενεργείται αντί της ακτινοθεραπείας μια χημειοθεραπεία.

Η επιχώρια λεμφογενής διασπορά επιτελείται στο πεδίο της κοινής λαγόνιας, οπισθοπεριτοναϊκής, παρά- και προ κοιλής φλέβας, ενδοαορτοκοιληκής και προαορτικής λεμφικής απορροής μέχρι το ύψος της κάτω μεσεντέριας αρτηρίας. Πρώτος σταθμός είναι οι λεμφαδένες στο ύψος της εκβολής της σπερματικής φλέβας στην κάτω κοίλη φλέβα επί όγκων του δεξιού όρχεως ή της αριστερής σπερματικής φλέβας στην νεφρική φλέβα επί προσβολής του αριστερού όρχεως. Αριθμός και μέγεθος των προσβεβλημένων λεμφαδένων καθορίζουν την ταξινόμηση του όγκου σε ένα στάδιο N [Brierley et al. 2017; Wittekind 2017].

Για την ακριβή σταδιοποίηση του μεταστατικού σεμινώματος διενεργείται μια αξονική τομογραφία με χρήση σκιαστικού φαρμάκου και επί αντενδείξεων για χρήση σκιαστικού μια μαγνητική τομογραφία των υποδιαφραγματικών λεμφαδένων. Η αξιολόγηση ενός ευρήματος ως παθολογικό εξαρτάται από το μέγεθος και τον αριθμό των λεμφαδένων: Στάδιο ΠΑ σε ένα λεμφαδένα με ένα μέγεθος μέχρι 2 εκ., στάδιο ΠΒ σε περισσότερους λεμφαδένες με ένα μέγεθος μέχρι 2 εκ. ή σε μεμονωμένο με ένα μέγεθος 2-5 εκ. (βλέπε κεφάλαιο σταδιοποίηση). Το κατώτερο μέγεθος για το διαχωρισμό από ένα μη παθολογικό λεμφαδένα ανέρχεται στα 8 μέχρι 10 χιλιοστά [Kreydin et al. 2013; Krug et al. 1999; Leibovitch et al. 1998; Leibovitch et al. 1995]. Στο στάδιο cSIIB οφείλει να ληφθεί υπόψη, ότι υπάρχει μια διαγνωστική ανασφάλεια, επειδή δεν μπορεί να αποκλειστεί ένα ψευδώς θετικό αποτέλεσμα αναφορικά με το μέγεθος των λεμφαδένων και έτσι να υφίσταται ένα στάδιο cSIIA. Επίσης πρέπει να αποκλειστεί μια προσβολή των υπερδιαφραγματικών λεμφαδένων με μια αξονική τομογραφία θώρακος.

8.5.2.1.2. Μελέτες και η ποιότητα τεκμηρίωσης στην ομάδα κλινικού σταδίου SII (cSII)

Το ποσοστό των σεμινωμάτων στο στάδιο cSII ανέρχεται περίπου στο 10-15% όλων των καρκινωμάτων βλαστικού επιθηλίου, με ένα ποσοστό περίπου 7% στο στάδιο cSII, και 3,5% στο cSIIB και παρέμεινε σταθερό κατά τη διάρκεια των τελευταίων 10ετιών [Classen et al. 2003a; Milosevic et al. 1999; Patterson et al. 2001; von der Maase 2001; Wortel et al. 2015]. Αυτό το σχετικό χαμηλό ποσοστό του σταδίου cSII είναι η κυριότερη αιτία για την απουσία προοπτικών τυχαιοποιημένων μελετών σύγκρισης της ακτινο-με τη χημειοθεραπεία [Giannatempo et al. 2015]. Ως εκ τούτου δεν είναι δυνατή μια έκφραση γνώμης με υψηλό επίπεδο τεκμηρίωσης αναφορικά με

μια υπεροχή της μιας ή της άλλης θεραπείας για τα στάδια cSIIA/B [Giannatempo et al.]. Στη βάση τεσσάρων προοπτικών και εννέα αναδρομικών μελετών, όπως επίσης και περιπτώσιολογικών σειρών με συνολικά 607 ακτινοθεραπευμένους και 283 χημειοθεραπευμένους ασθενείς, συντετάχθη μια συστηματική εργασία και μια επακόλουθη μετανάλυση, που είχε ως αποτέλεσμα να καταδείξει μια παρόμοια δραστηριότητα αμφοτέρων των θεραπευτικών επιλογών επί όμως μιας πιθανής διαφορετικής απώτερης τοξικότητας της χημειοθεραπείας έναντι της ακτινοθεραπείας. Οι ερευνητές επισήμαναν όμως ρητά τους περιορισμούς της αξιολόγησής των λόγω των χαμηλών αριθμών των περιστατικών της εκάστοτε μελέτης και της περιορισμένης ποιότητας επί της αναδρομικής μορφής των και εν μέρει των υπάρχοντων κενών και της απουσίας συγκριτικών αξιολογήσεων [Giannatempo et al. 2015].

Η εδώ αναφερόμενη αξιολόγηση των διαφορετικών θεραπευτικών επιλογών προκύπτει από τα δεδομένα, επί το πλείστον αναδρομικών μελετών, που διενεργήθηκαν στο χρονικό διάστημα 2010-2018. Απ' αυτές οι έξι μελέτες σχεδιάστηκαν να είναι πολλαπλών βραχιόνων και τρεις ενός βραχίονα. Στοιχεία για τα καταληκτικά σημεία ποιότητα ζωής ή απώτερη τοξικότητα δεν συλλέχθηκαν [Ahmed et al. 2015; Domont et al. 2013; Hallemeier et al. 2013; Kollmannsberger et al. 2011; Paly et al. 2016; Tandstad et al. 2016; Tookman et al. 2013; Wortel et al. 2015]. Έτσι, απ' αυτά τα αναδρομικά δεδομένα μπορεί να προκύψει το πολύ ένα επίπεδο τεκμηρίωσης 2b, ακόμα και αν επί ύπαρξης μιας συστηματικής ανασκόπησης και μιας επακόλουθης μετανάλυσης πληρούνται τα τυπικά κριτήρια ενός επιπέδου τεκμηρίωσης 2a [Giannatempo et al. 2015].

8.5.2.1.3. Θεραπευτικοί στόχοι και θεραπευτικές επιλογές

Επειδή στους ασθενείς με σεμινωματώδεις όγκους όρχεως στο στάδιο της επιχώριας λεμφικής μεταστατικής διασποράς < 5 εκ. ο βαθμός ίασης αγγίζει σχεδόν το 100%, έχει μεγάλη σημασία να ληφθούν υπόψη, επί όμοιας θεραπευτικής δραστηριότητας, οι πιθανές άμεσες και απώτερες επιπλοκές τόσο της άμεσης θεραπείας όσο επίσης και μιας πιθανής επακόλουθης διασωστικής θεραπείας.

Στο επιβεβαιωμένο στάδιο cSIIA η ακτινοθεραπεία των οπισθοπεριτοναϊκών λεμφαδένων με μια ολική δόση 30 Gy αποτελεί την ενδεδειγμένη θεραπεία. Εναλλακτικά δύναται να χορηγηθεί και μια χημειοθεραπεία με τρεις κύκλους PEB ή επί αντενδείξεων για μπλεομυκίνη με τέσσερις κύκλους EP ως ισοδύναμης θεραπείας [Tandstad et al. 2011]. Η καρκινοειδική επιβίωση μετά από 5 έτη ανέρχεται στο άνω του 90%. Αμφιλεγόμενη είναι η αντιμετώπιση του σταδίου cSIIIB. Η ακτινοθεραπεία των επιχώριων οπισθοπεριτοναϊκών λεμφαδένων με 36 Gy ολική δόση ήταν για το στάδιο cSIIIB πολύ καιρό η μόνη ενδεδειγμένη θεραπεία [Glaser et al. 2016]. Σε μια μελέτη της ισπανικής ομάδας μελέτης του καρκίνου του βλαστικού επιθηλίου (SGCCCG) εξετάστηκε η χορήγηση χημειοθεραπείας βασισμένη σε πλατίνα ως μια πιθανή εναλλακτική θεραπεία [Garcia-delMuro et al. 2008]. Τα αποτελέσματά της ήταν ανάλογα μ' αυτά της ακτινοθεραπείας αναφορικά με την επιβίωση ελεύθερης νόσου. Δεν συγκρίθηκε όμως η τοξικότητα μ' αυτήν της ακτινοθεραπείας [Ahmed et al. 2015; Paly et al. 2016]. Αυτή η μελέτη οδήγησε σε μια νέα αξιολόγηση των

θεραπευτικών επιλογών για το στάδιο cSIIB στις κατευθυντήριες οδηγίες [Garcia-del-Muro et al. 2008]. Μια χημειοθεραπεία βασισμένη σε πλατίνα θεωρείται σήμερα ισάξια της ακτινοθεραπείας αναφορικά με το θεραπευτικό αποτέλεσμα [EAU 2018a; ESMO 2010; Krege et al. 2008a; Krege et al. 2008b; NCCN 2016, 2018a; SIGN 2011; Wood et al. 2010]. Αυτή μπορεί να διενεργηθεί -όπως και στο στάδιο cSIIc- είτε με τρεις κύκλους PEB (σισπλατίνα, ετοποσίδη, μπλεομυκίνη) ή με τέσσερις κύκλους EP (ετοποσίδη, σισπλατίνα). Η σουηδική-νορβηγική ομάδα εργασίας ορχικών όγκων (SWENOTECA) δημοσίευσε το 2011 τις εμπειρίες της σε ασθενείς με σεμίνωμα σταδίου cSII [Tandstad et al. 2011]. Οι ερευνητές συνηγορούν υπέρ της κατάργησης της θεραπευτικής επιλογής της ακτινοθεραπείας σε ασθενείς με σεμίνωμα σταδίου cSIIA/B. Πάνω από 10% (3/9) των ασθενών με σεμίνωμα σταδίου cSIIA, που έλαβαν μια ακτινοθεραπεία, παρουσίασαν μια υποτροπή. Όλοι οι 73 ασθενείς με στάδιο cSIIA/B που έλαβαν μια PEB-χημειοθεραπεία έμειναν αντιθέτως ελεύθεροι υποτροπής. Αυτά τα συμπεράσματα πρέπει όμως να αξιολογηθούν με προσοχή. Η ακτινοθεραπευτική δόση σ' αυτήν τη μελέτη ανερχόταν στο στάδιο cSIIA στα 27 Gy ολική δόση, κλασματοποιημένη σε κλάσματα των 1.8 Gy/ημερ., κάτι που αντιστοιχεί σε 26 Gy νορμοκλασματοποιημένης θεραπείας ($\alpha/\beta=10$) και κινούνταν έτσι σε υποβέλτιστα πεδία. Από την άλλη μεριά, η χημειοθεραπεία PEB σε ασθενείς με «υψηλό καρκινικό φορτίο» ή επί μιας μη επαρκούς ανταπόκρισης κατά τον απεικονιστικό έλεγχο διευρύνθηκε σε τέσσερις κύκλους ή συγχορηγήθηκε και ιφωσφαμίδη, που σημαίνει εντατικοποίηση της χημειοθεραπείας [Tandstad et al. 2011]. Η μελέτη αυτή όμως καταδεικνύει την υψηλή δραστηριότητα της χημειοθεραπείας σ' αυτό το στάδιο. Ενώ η άμεση τοξικότητα της χημειοθεραπείας είναι επί το πλείστον αιματολογική, αυτή της ακτινοθεραπείας είναι γαστρεντερική (ναυτία, έμετος). Αναφορικά με τις απώτερες επιπλοκές, ιδιαίτερα πρόκληση δευτερογενών μη γοναδικών όγκων, αλλά και καρδιαγγειακών επιπλοκών ή μεταβολικών λειτουργικών διαταραχών, η κλινική τους συνάφεια είναι επί απουσίας επαρκών επιστημονικών δεδομένων ασαφής [Giannatempo et al. 2015]. Τα περισσότερα μη-γοναδικά δευτερογενή καρκινώματα εμφανίστηκαν στο πεδίο της ακτινοβολίας [Giannatempo et al. 2015]. Μια μονοθεραπεία με καρβοπλατίνα (AUC 7) στο σεμίνωμα στο στάδιο επιχώριας περιορισμένης μεταστατικής διασποράς αποδείχθηκε σε μια προοπτική μελέτη φάσης II της ομάδας GTCSG με τρεις κύκλους στο στάδιο cSIIA και τέσσερις κύκλους στο στάδιο cSIIB με 19 μη ανταποκρίσεις σε 108 ασθενείς ως ανεπαρκής [Krege et al. 2006] και έτσι υποδεέστερη της ακτινοθεραπείας ή της χημειοθεραπείας με το σχήμα PEB [Krege et al. 2008a; Krege et al. 2008b; Krege et al. 2006].

8.5.2.1.4. Διενέργεια της θεραπείας

Ακτινοθεραπεία

Σε σχέση με το στάδιο cSI, στα στάδια cSIIA και IIB το πεδίο της ακτινοθεραπείας διευρύνεται και στους σύστοιχους λαγόνιους λεμφαδένες επί σταθερού οπισθοπεριτοναϊκού παραορτικού/κοιληκού πεδίου. Η ολική δόση εξαρτάται από το καρκινικό φορτίο [Albers et al. 2018; EAU 2018a; Krege et al. 2008a; Krege et al.

2008b; NCCN 2018a; Schmoll et al. 2004b; SIGN 2011; Souchon et al. 2000; Wood et al. 2010].

Μετά από σχεδιασμό βασισμένο σε αξονική τομογραφία, η ακτινοθεραπεία διενεργείται ως διαδερμική ακτινοθεραπεία με φωτόνια του ευθύγραμμου επιταχυντή μιας ενέργειας > 10 MV με μεμονωμένες δόσεις των δύο Gy σε πέντε συνεδρίες/εβδομάδα μέχρι μιας ολικής δόσης 30 Gy για το στάδιο cSIIA και 36 Gy για το στάδιο cSIIB αντιστοίχως, περιλαμβάνοντας το οπισθοπεριτοναϊκό παρα-αορτικό και παρα-κοιλιακό όπως επίσης και το σύστοιχο λαγόνιο λεμφικό πεδίο [NCCN 2018a]. Νεότεροι σχεδιασμοί προβλέπουν μια ομοιογενή ακτινοβολία αυτών των λεμφικών περιοχών με μια ολική δόση μέχρι 20 Gy με επακόλουθη κορεστική ακτινοβολία, περιορισμένη στους παθολογικούς λεμφαδένες μέχρι συνολικά 30 Gy για το στάδιο cSIIA και 36 Gy για το στάδιο cSIIB [EAU 2018a]. Μ' αυτόν τον τρόπο η ακτινογενής τοξικότητα μπορεί να μειωθεί σημαντικά σε πολλές περιοχές του πεδίου, στις οποίες δεν διαπιστώνονται παθολογικοί λεμφαδένες επί μιας μείωσης της δόσης κατά 33% για το στάδιο cSIIA και 44% για το στάδιο cSIIB. Διαφορετικά από ότι η NCCN 2018 οι κατευθυντήριες οδηγίες της EAU συνιστούν την άνω αναφερόμενη ομοιογενή ακτινοβολία μέχρι 30 Gy ολική δόση, και μόνο για το στάδιο cSIIB την επακόλουθη κορεστική ακτινοβολία μέχρι στο σύνολο 36 Gy ολική δόση [EAU 2018a; NCCN 2018a].

Διαφορετικά απ' ότι στο στάδιο cSI, στο στάδιο cSII είναι απαραίτητη, επί μιας ακτινοθεραπείας, η χρήση μιας οσχεϊκής ακτινοπροστασίας για τη μείωση του κινδύνου μιας ακτινικής υπογονιμότητας από την σκεδαζόμενη ακτινοβολία λόγω της γειτνίασης του κάτω ορίου του πεδίου με το όσχεο Lieng et al. 2018; Schmoll et al. 2004b; Souchon et al. 2000]. Δύο (μέχρι τρεις) εβδομάδες μετά το πέρας της ακτινοθεραπείας οφείλει να ελεγχθεί η κατάσταση των λεμφωμάτων με μια αξονική τομογραφία της κοιλίας/ελάσσονος πυέλου. Το αποτέλεσμα χρησιμεύει ταυτόχρονα και ως αφετηρία για την περαιτέρω παρακολούθηση.

Χημειοθεραπεία

Η χημειοθεραπεία διενεργείται με τρεις κύκλους PEB ή επί αντενδείξεων για μπλεομυκίνη με τέσσερις κύκλους EP.

Νέα θεραπευτικά πρωτόκολλα (μόνο στο πλαίσιο μελετών)

Τελευταίως, σε μια κλινική μελέτη φάσης II εξετάζεται ένα πρωτόκολλο σειριακής χημειο-ακτινοθεραπείας με χορήγηση ενός κύκλου καρβοπλατίνης (AUC7) και επακόλουθης εξωτερικής ακτινοθεραπείας περιορισμένης στους αρχικά παθολογικούς λεμφαδένας (involved-node) (SAKK 01/10-Studie, NCT01593241).

Επί αυτού εξετάζεται, εάν μια αποκλιμάκωση της έντασης αμφοτέρων των θεραπειών οδηγεί επί μιας ισοδύναμης θεραπευτικής δράσης σε μια μείωση των ανεπιθύμητων ενεργειών σε σχέση με τις άνω αναφερόμενες σπάντα θεραπείες.

Επί μιας άλλης θεραπευτικής προσέγγισης εξετάζεται σε μια κλινική φάσης II μελέτη ενός βραχίονα σε ασθενείς με σεμινωματώδεις όγκους όρχεως κλινικού σταδίου cSIIA ή cSIIIB η επιβίωση ελεύθερη προόδου μετά από μια αρχική RLA (PRIMETEST, NCT02797626).

8.5.2.1.5. Συμπερασματικά

Προς το παρόν δεν υπάρχει στα μοντέρνα ακτινοθεραπευτικά πρωτόκολλα κανένα ασφαλές δεδομένο που να καταδεικνύει, ότι στα στάδια IIA/B μια μεμονωμένη συστηματική θεραπεία [Krege et al. 2008a; Krege et al. 2008b; Krege et al. 2006; Paly et al. 2016; Tandstad et al. 2011; Tookman et al. 2013] ή μια συνδυασμένη σειριακή χημειο-ακτινοθεραπεία (μελέτη SAKK 01/10) μπορεί να οδηγήσει σε μια βελτίωση των αποτελεσμάτων της μεμονωμένης ακτινοθεραπείας, αναφορικά με τον τοπικό έλεγχο του όγκου και το προσδόκιμο ζωής. Η ακτινοθεραπεία στο στάδιο cSIIA είναι η θεραπεία εκλογής. Εάν στο στάδιο cSIIIB μια χημειοθεραπεία με τρεις κύκλους PEB ή τέσσερις κύκλους EP είναι ισοδύναμη της ακτινοθεραπείας, αναφορικά με την καρκινοειδική επιβίωση, δεν μπορεί να αξιολογηθεί λόγω έλλειψης κάποιας τεκμηρίωσης. Επί απουσίας νεότερων δεδομένων αναφορικά με την ποιότητα ζωής και την απώτερη τοξικότητα ή την πρόκληση δευτερογενών νεοπλασμάτων της ακτινοθεραπείας υπό των σημερινών συνθηκών με καθορισμένες σταθερές ποιότητας και βελτιστοποιημένης τεχνικής παραμένει ασαφές, ποια θεραπεία παρουσιάζει την καλύτερη σχέση οφέλους/ρίσκου για τον εκάστοτε ασθενή [Giannatempo et al. 2015; Hauptmann et al. 2016; Hauptmann et al. 2015].

8.5.2.2. Στάδιο ΠΑ/Β, μη-σεμινωματώδεις όγκοι όρχεως

<p>Βαθμός σύστασης</p> <p style="text-align: center;">A</p> <p>Επίπεδο τεκμηρίωσης</p> <p style="text-align: center;">2b</p>	<p>Τεκμηριωμένη σύσταση Ασθενείς με επιβεβαιωμένο μη-σεμινωματώδη όγκο βλαστικού επιθηλίου cSIIA/B οφείλουν, σύμφωνα με την IGCCCG ομάδα πρόγνωσης, να αντιμετωπίζονται με τρεις μέχρι τέσσερις κύκλους χημειοθεραπείας PEB και επί ύπαρξης υπολειπόμενου όγκου με χειρουργική αφαίρεση του υπολειπόμενου όγκου.</p> <p>Εξαιρέση: Οι αρχικά στο ορχικό παρασκεύασμα από 100% τεράτωμα αποτελούμενοι ορχικοί όγκοι χωρίς άνοδο των καρκινικών δεικτών οφείλουν να αντιμετωπίζονται με RLA</p> <p>Πηγές: [Stephenson et al. 2005; Stephenson et al. 2007]</p> <p>Βαθμός συναίνεσης 96%</p>
<p>Βαθμός σύστασης</p> <p style="text-align: center;">B</p> <p>Επίπεδο τεκμηρίωσης</p> <p style="text-align: center;">2b</p>	<p>Τεκμηριωμένη σύσταση Σε ασθενείς με μη-σεμινωματώδεις όγκους βλαστικού επιθηλίου στο στάδιο cSIIA και επί αρνητικών καρκινικών δεικτών οφείλει αρχικά να διενεργείται μια ενεργής παρακολούθηση (μέτρηση καρκινικών δεικτών, επανάληψη των απεικονιστικών ελέγχων μετά από 6 μέχρι οκτώ εβδομάδες) ή εναλλακτικά μια διαγνωστική RLA.</p> <p>Πηγές: [Stephenson et al. 2005; Stephenson et al. 2007]</p> <p>Βαθμός συναίνεσης 96%</p>
<p>Βαθμός σύστασης</p> <p style="text-align: center;">A</p> <p style="text-align: center;">0</p> <p>Επίπεδο τεκμηρίωσης</p> <p style="text-align: center;">1b</p>	<p>Τεκμηριωμένη σύσταση Σε ασθενείς με έναν μη-σεμινωματώδη όγκο σταδίου cSIIA και αρνητικούς καρκινικούς δείκτες με ένα pN1 εύρημα (PS IIA) σε κατάσταση R0 οφείλει να διενεργείται μετά από μια αρχική RLA μια ενεργής παρακολούθηση. Εναλλακτικά μπορεί να χορηγηθούν επίσης δύο κύκλοι EP, εκτός εάν πρόκειται για αμιγές τεράτωμα.</p> <p>Πηγές: [Kondagunta et al. 2004; Motzer et al. 1995; Sheinfeld et al. 2003; Stephenson et al. 2005; Williams et al. 1987]</p> <p>Βαθμός συναίνεσης 92%</p>
<p>Βαθμός σύστασης</p> <p style="text-align: center;">B</p> <p style="text-align: center;">0</p> <p>Επίπεδο τεκμηρίωσης</p> <p style="text-align: center;">1b</p>	<p>Τεκμηριωμένη σύσταση Σε ασθενείς με ένα μη-σεμινωματώδη όγκο σταδίου cSIIA και αρνητικούς καρκινικούς δείκτες με ένα pN2 εύρημα (PS IIB) σε κατάσταση R0 οφείλει να διενεργείται μετά από μια αρχική RLA μια ενεργής παρακολούθηση. Εναλλακτικά μπορεί να χορηγηθούν επίσης δύο κύκλοι PEB ή EP, εκτός εάν πρόκειται για αμιγές τεράτωμα.</p> <p>Πηγές: [Kondagunta et al. 2004; Motzer et al. 1995; Sheinfeld et al. 2003; Stephenson et al. 2005; Williams et al. 1987]</p>

Ορισμοί:

pN0= PS (παθολογοανατομικό στάδιο) I

pN1= PS (παθολογοανατομικό στάδιο) ΙΑ

pN2= PS (παθολογοανατομικό στάδιο) ΙΙΒ

Ασθενείς με μη-σεμινωματώδεις όγκους βλαστικού επιθηλίου και ένα ιστολογικά ή/και λόγω των καρκινικών δεικτών επιβεβαιωμένο στάδιο ΙΑ/Β εμπίπτουν στην ομάδα καλής πρόγνωσης και αντιμετωπίζονται με τρεις κύκλους χημειοθεραπείας PEB [Horwich et al. 1994; Stephenson et al. 2005; Stephenson et al. 2007]. Επί μιας αντίστοιχης αύξησης των καρκινικών δεικτών στον ορό εμπίπτουν σύμφωνα με την IGCCCG στην ενδιάμεση προγνωστική ομάδα και λαμβάνουν τέσσερις κύκλους PEB. Επί ύπαρξης ενός υπολειπόμενου όγκου μετά το τέλος της χημειοθεραπείας ακολουθεί μια περαιτέρω θεραπεία (βλέπε κεφ. επανασταδιοποίηση και θεραπεία του υπολειπόμενου όγκου). Μοναδική εξαίρεση είναι το αμιγές τεράτωμα, που αντιμετωπίζεται με μια RLA.

8.5.2.2.1. cSIIA, αρνητικοί καρκινικοί δείκτες στον ορό

Μια κάπως πολύπλοκη κατάσταση είναι οι μη-σεμινωματώδεις όγκοι βλαστικού επιθηλίου με αρνητικούς καρκινικούς δείκτες στον ορό και αμφίβολο στάδιο ΙΑ (λεμφοζίδια ≤ 2 εκ.). Σ' αυτήν την περίπτωση υπάρχει μια διαγνωστική ανασφάλεια, επειδή το μέγεθος των λεμφοζιδίων δεν αποδεικνύει με βεβαιότητα μια προσβολή τους και ταυτόχρονα οι αλλιώς τυπικοί καρκινικοί δείκτες είναι αρνητικοί. Έτσι μπορεί να υφίσταται ένα ακτινολογικό ψευδώς-θετικό αποτέλεσμα αναφορικά με ένα στάδιο ΙΑ, ή ένα αμιγές τεράτωμα ή να υπάρχουν και άλλα ζωτικά στοιχεία στον όγκο, ιδιαίτερα ένα εμβρυϊκό καρκίνωμα, στο οποίο στο 30-40% των περιπτώσεων οι καρκινικοί δείκτες στον ορό μπορεί να είναι αρνητικοί. Σ' αυτές τις περιπτώσεις δεν μπορεί να αποκλειστεί με βεβαιότητα και μια φλεγμονώδης αντίδραση κατά μήκος των λεμφοζιδίων μετά από την ορχεκτομή. Σ' αυτές τις περιπτώσεις ο ασθενής δύναται αντιστοίχως να παρακολουθηθεί πολύ στενά (μέτρηση δεικτών, απεικονιστικές εξετάσεις μετά από έξι μέχρι οκτώ εβδομάδες) και να περάσει σε θεραπεία μόνο επί πρόοδο της νόσου ή εναλλακτικά να διενεργηθεί μια RLA με διαγνωστικό και θεραπευτικό σκοπό. Μια RLA μπορεί να διενεργηθεί με διαφορετικούς τρόπους: Ως αμφοτερόπλευρη, ετερόπλευρη ή αντιστοίχως τροποποιημένη "μορφή". Η εκτομή μόνο των στις απεικονίσεις ύποπτων λεμφοζιδίων δεν επαρκεί [Donohue et al. 1982; Ray et al. 1974; Weissbach et al. 1987]. Σε περίπτωση μιας πρωταρχικής RLA, αυτή οφείλει να διενεργείται με διασφάλιση της εκσπερμάτισης, ήτοι με διασφάλιση του παρασπονδυλικού συμπαθητικού νευρικού συστήματος, που κείται όπισθεν της κάτω κοίλης φλέβας και εμπροσθεν της αορτής. Για το στάδιο pN1 (παθολογοανατομικό στάδιο (PS) ΙΑ) ο βαθμός υποτροπής επί ετερόπλευρης τροποποιημένης RLA ανέρχεται στο 1-11% [Eggerer et al. 2007b]. Μια ετερόπλευρη RLA εκτείνεται από τα σύστοιχα λεμφοζίδια κάτωθεν της νεφρικής πύλης μέχρι το διχασμό της κοινής λαγόνιας αρτηρίας. Συμπεριλαμβανοντας, επί μιας

ετερόπλευρης δεξιάς RLA, και τα λεμφικά πεδία προαορτικά, παραορτικά και στην περιοχή της κοινής λαγόνιας αρτηρίας, όπως επίσης επί μιας αριστερής και τα λεμφικά πεδία ενδο-αορτο-κοιλικά, προκοιλικά, παρακοιλικά και στην περιοχή της αριστερής κοινής λαγόνιας αρτηρίας, ο βαθμός υποτροπής μπορεί να μειωθεί στο 2-3%

Μετά από μια πρωταρχική RLA, η περαιτέρω θεραπεία εξαρτάται από το ιστοπαθολογικό αποτέλεσμα του παρασκευάσματος.

Σύμφωνα με τα υπάρχοντα δεδομένα, στην RLA απαντάται σε περίπου 48% των ασθενών με στάδιο cSIIA και αρνητικούς καρκινικούς δείκτες στον ορό ένα στάδιο pN0 (=PS I) και σε 17% ένα τεράτωμα [Stephenson et al. 2005; Stephenson et al. 2007]. Ασθενείς χωρίς ενεργό καρκινικό ιστό ή τεράτωμα οφείλουν να ελέγχονται όπως σε ένα στάδιο I μη-σεμινωματώδων όγκων όρχεως και μάλιστα ανεξάρτητα από μια ή μη διήθηση λεμφαγγείων στο ορχικό παρασκεύασμα.

Σε ασθενείς με στάδιο cSIIA και αρνητικούς δείκτες στον ορό με νεοπλασματικό ιστό ή τεράτωμα στο παρασκεύασμα της RLA υφίσταται σε περίπου 2/3 των περιπτώσεων ένα εύρημα pN1 (=PS IIA). Σε ασθενείς με ένα εύρημα pN1 (=PS IIA) ή pN2 (=PS IIB) δύναται να διενεργηθεί μια ενεργής παρακολούθηση ή μια επικουρική χημειοθεραπεία. Χωρίς επικουρική ακτινοθεραπεία, το 60-90% των pN1 (=PS IIA) ασθενών παραμένουν ελεύθεροι νόσου [Sheinfeld et al. 2003; Stephenson et al. 2005; Williams et al. 1987]. Ασθενείς με pN2 εμφανίζουν ένα βαθμό υποτροπής άνω του 50% [Stephenson et al. 2005; Vogelzang et al. 1983; Williams et al. 1987].

Στους ασθενείς με pN1/pN2, ο βαθμός υποτροπής δύναται να μειωθεί <2% με δύο κύκλους χημειοθεραπείας PEB ή EP [Behnia et al. 2000; Kondagunta et al. 2004; Motzer et al. 1995; Stephenson et al. 2005]. Στην μελέτη του Behnia et al. με 86 ασθενείς με pN1 (57%) και pN2 (43%) στο παρασκεύασμα της RLA που έλαβαν δύο κύκλους επικουρικής χημειοθεραπείας (κάθε 28 ημέρες) παρουσίασε μόνο ένας ασθενής μια υποτροπή σε τραχηλικό λεμφαδένα υπό την έννοια ενός τερατώματος [Behnia et al. 2000]. Σε άλλες μελέτες χορηγήθηκαν μετά τη RLA δύο κύκλοι χημειοθεραπείας EP κάθε 21 ημέρες. Ο Motzer et al. έδειξαν, ότι σε ασθενείς με pN2/pN3 (n=50), μετά από δύο κύκλους EP, ο βαθμός υποτροπής μετά από δύο έτη ανέρχεται στο 0%, ο Stephenson et al. έδειξαν σε ασθενείς με pN1/pN2 (n=56) επίσης ένα βαθμό υποτροπής 0% και ο Kondagunta et al. σε 87 ασθενείς με pN1 (11%), 73 με pN2 (84%) und τέσσερεις με pN3 (5%) μια 5-ετής επιβίωση ελεύθερης υποτροπής 98% [Kondagunta et al. 2004; Motzer et al. 1995; Stephenson et al. 2005].

Επί χαμηλότερου τοξικού προφίλ και ανάλογης δραστηριότητας, όπως διαφάνηκε σε μελέτες με ένα βραχίονα, δύναται να χορηγούνται επικουρικά μετά την RLA αντί δύο κύκλοι χημειοθεραπείας PEB δύο κύκλοι PE.

Η απόφαση για την περαιτέρω θεραπευτική τακτική οφείλει να λαμβάνεται σε συναίνεση με τον ασθενή λαμβάνοντας υπόψη το εξατομικευμένο ρίσκο υποτροπής. Σε περίπτωση μιας υποτροπής πρέπει να διενεργείται αντί δύο κύκλων μια χημειοθεραπεία με τρεις ή τέσσερις κύκλους.

8.5.3. Στάδιο ΠC/ΠΙ

<p>Επίπεδο τεκμηρίωσης</p> <p>1b</p>	<p>Τεκμηριωμένη δήλωση Το στάνταρτ πρωτόκολλο της πολυχημειοθεραπείας επί μεταστατικών καταστάσεων αποτελείται από τη σισπλατίνα, την ετοποσίδη και τη μπλεομυκίνη (σχήμα PEB)</p> <p>Πηγές: [Williams et al. 1987] Βαθμός συναίνεσης 100%</p>
<p>Βαθμός σύστασης</p> <p>B</p> <p>Επίπεδο τεκμηρίωσης</p> <p>1b</p>	<p>Τεκμηριωμένη σύσταση Επί μιας χημειοθεραπείας με PEB οφείλουν να χορηγούνται αυξητικοί παράγοντες ως δευτερογενής προφύλαξη μετά από ένα ουδετεροπενικό πυρετό κατά τον προηγούμενο κύκλο.</p> <p>Πηγές: [Fossa et al. 1998; Williams et al. 1987] Βαθμός συναίνεσης 96%</p>
<p>Βαθμός σύστασης</p> <p>A</p> <p>Επίπεδο τεκμηρίωσης</p> <p>1b</p>	<p>Τεκμηριωμένη σύσταση Επί χρήσης του σχήματος PEI οφείλει να χορηγείται εξ αρχής ως προφύλαξη ένας μυελικός αυξητικός παράγοντας (G-CSF).</p> <p>Πηγές: [Cullen et al. 2005; Fossa et al. 1998] Βαθμός συναίνεσης 96,5%</p>
<p>Βαθμός σύστασης</p> <p>A</p> <p>Επίπεδο τεκμηρίωσης</p> <p>1b</p>	<p>Τεκμηριωμένη σύσταση Στους ασθενείς με μεταστατικό καρκίνο βλαστικού επιθηλίου στο στάδιο ΠC/ΠΙ της ομάδας με καλή πρόγνωση κατά την IGCCCG οφείλει να χορηγείται μια πολυχημειοθεραπεία με τρεις κύκλους PEB, με μια χορήγηση σισπλατίνας και ετοποσίδης σε διάρκεια πέντε ημερών.</p> <p>Πηγές: [Toner et al. 2001] [Culine et al. 2007; Grimison et al. 2010] Βαθμός συναίνεσης 100%</p>

8.5.3.1. Χημειοθεραπεία

Από το 1977 η σισπλατίνα είναι σταθερό τμήμα της χημειοθεραπείας μεταστατικών καρκινωμάτων βλαστικού επιθηλίου [Einhorn et al. 1977]. Σε σχέση με τον αρχικά χορηγούμενο συνδυασμό βιμπλαστίνη, μπλεομυκίνη και σισπλατίνα (PVB), η θεραπεία με μπλεομυκίνη, ετοποσίδη και σισπλατίνα (PEB) αποδείχθηκε δραστικά ανώτερη και καλύτερα ανεκτή αναφορικά με τη γαστρεντερική τοξικότητα [Williams et al. 1987] και αποτελεί έκτοτε το στάνταρτ σχήμα στα μεταστατικά στάδια. Επί αντενδείξεων για μπλεομυκίνη δύναται να χορηγηθούν σε συγκεκριμένες περιπτώσεις ετοποσίδη και σισπλατίνα χωρίς μπλεομυκίνη επί παράτασης του χρόνου θεραπείας (τέσσερις αντί τριών κύκλων) [de Wit 2007; Fizazi et al. 2014a; Kondagunta et al. 2005; Thibault et al. 2014]. Επί ένδειξης για τέσσερις κύκλους και πνευμονικών αντενδείξεων για μπλεομυκίνη, αυτή δύναται να αντικατασταθεί από ιφωσφαμίδη (PEI) με κόστος όμως μιας υψηλότερης αιματοτοξικότητας [de Wit et al. 1998]. Η θεραπεία πρέπει να διενεργείται πάντοτε σε όλη της τη δόση επί συνεπούς διατήρησης των διαστημάτων γιατί αλλιώς κινδυνεύει να απολέσει δραστικότητα.

Αρκετές μελέτες εξέτασαν τη συντόμευση των κύκλων σε τρεις μέρες με πιο πυκνές δόσεις. Αυτό αποδείχθηκε όμως είτε ως τοξικότερο (ωτο- και νεφροτοξικότητα) [de Wit et al. 2001] ή ως λιγότερο δραστικό [Grimison et al. 2010; Toner et al. 2001] και δεν συνιστάται δια τούτω. Η χρήση παραγόντων διέγερσης των κοκκιοκυττάρων (G-CSF) δεν συνιστάται εξ αρχής ως προφύλαξη κατά τη χημειοθεραπεία με PEB αλλά μετά την εμφάνιση λοιμώξεων ως δευτερογενής προφύλαξη. Επί μιας χημειοθεραπείας με PEI οι παράγοντες G-CSF οφείλουν αν χορηγούνται εξ αρχής [Cullen et al. 2005; Fossa et al. 1998; Leitlinienprogramm Onkologie 2017a].

Βασικά μια πολυχημειοθεραπεία, όπως ενδείκνυται σ' αυτές τις περιπτώσεις, οφείλει κατά δύναμη να διενεργείται σε κέντρα με αντίστοιχη εμπειρία στη θεραπεία τέτοιων ασθενών, διότι ο αριθμός των ασθενών που αντιμετωπίζονται σχετίζεται με την ποιότητα της θεραπείας και τελικά με το καταληκτικό σημείο [Feuer et al. 1999; Woldu et al. 2018].

Πίνακας 16: PEB-σχήμα

Δραστική ουσία	Δοσολογία	Χορήγηση
Σισπλατίνη	20 mg/m ² (1h i.v.)	Ημέρα 1-5
Ετοποσίδη	75-100 mg/m ² (1h i.v.)	Ημέρα 1-5
Μπλεομυκίνη	30 mg (ταχεία ενιαία i.v.)	Ημέρα 1, 8, 15
Επανάληψη ημέρα 22		

Πίνακας 17: EP-σχήμα

Δραστική ουσία	Δοσολογία	Χορήγηση
Ετοποσίδη	100 mg/m ² (1h i.v.)	Ημέρα 1-5
Σισπλατίνη	20 mg/m ² (1h i.v.)	Ημέρα 1-5
Επανάληψη ημέρα 22		

Πίνακας 18: ΕΡΓ-σχήμα

Δραστική ουσία	Δοσολογία	Χορήγηση
Σισπλατίνη	20 mg/m ² (1h i.v.)	Ημέρα 1-5
Ετοποσίδη	100 mg/m ² (1h i.v.)	Ημέρα 1-5
Ιφωσφαμίδη	1200 mg/m ² (2h i.v.)	Ημέρα 1-5
Επανάληψη ημέρα 22		

8.5.3.1.1. Ενδείξεις για μια πρωταρχική χημειοθεραπεία και επακόλουθη ορχεκτομή στα μεταστατικά στάδια ΠC/ΠΙ

Συναίνεση ειδικών	<p>Σύσταση βασισμένη σε συναίνεση Σε ασθενείς με απειλητικά για τη ζωή στάδια ενός μεταστατικού καρκίνου όρχεως οφείλει να διενεργείται μια χημειοθεραπεία πριν από την ορχεκτομή.</p> <p>Βαθμός συναίνεσης 100%</p>
<p>Βαθμός σύστασης</p> <p>A</p> <p>Επίπεδο τεκμηρίωσης</p> <p>4</p>	<p>Τεκμηριωμένη σύσταση Μετά το τέλος της χημειοθεραπείας οφείλει να διενεργείται η ορχεκτομή του αρχικά προσβεβλημένου όρχεως, αν αυτή είχε αναβληθεί λόγω απειλητικών για τη ζωή εκτενών μεταστάσεων.</p> <p>Πηγές: : [Geldart et al. 2002; Leibovitch et al. 1996; Ondrus et al. 2001; Ramani et al. 2008]</p> <p>Βαθμός συναίνεσης 100%</p>

Επί προχωρημένων, για τη ζωή απειλητικών μεταστατικών καρκινωμάτων βλαστικού επιθηλίου (π.χ. αναπνευστική ανεπάρκεια επί πολλαπλών πνευμονικών μεταστάσεων, ακραίο καρκινικό φορτίο, πολύ υψηλές τιμές των καρκινικών δεικτών, ιδιαίτερα της β-hCG), είναι απαραίτητη η έναρξη άμεσης χημειοθεραπείας, χωρίς να προηγηθεί η ορχεκτομή. Η διάγνωση επιβεβαιώνεται σ' αυτές τις περιπτώσεις μόνο από τους υψηλούς καρκινικούς δείκτες. Μετά το πέρας της χημειοθεραπείας οφείλει να διενεργείται η ορχεκτομή, διότι η κυτταροστατική δράση δεν επαρκεί για τα κύτταρα του αρχικού ορχικού όγκου. Στο 10-25% των μεταχημειοθεραπευτικών ορχικών παρασκευασμάτων απαντάται ακόμα ζωτικός καρκινικός ιστός [Geldart et al. 2002; Leibovitch et al. 1996; Ramani et al. 2008]. Σε 18-40% απαντάται ένα τεράτωμα [Geldart et al. 2002; Leibovitch et al. 1996; Ondrus et al. 2001; Ramani et al. 2008] και σε 8-12% μια νεοπλασία in situ (GCNIS) [Geldart et al. 2002; Ramani et al. 2008].

8.5.3.2. Προγνωστική ομάδα καλής πρόγνωσης - Σεμίνωμα

Βαθμός σύστασης A Επίπεδο τεκμηρίωσης 1a	Τεκμηριωμένη σύσταση Ασθενείς με ένα μεταστατικό σεμίνωμα σταδίου ΙΙC/ΙΙΙ και καλή πρόγνωση οφείλουν να αντιμετωπίζονται με τρεις κύκλους χημειοθεραπείας PEB. Πηγές: [Bokemeyer et al. 2004] Βαθμός συναίνεσης 100%
Βαθμός σύστασης A Επίπεδο τεκμηρίωσης 4	Τεκμηριωμένη σύσταση Ασθενείς με ένα μεταστατικό σεμίνωμα σταδίου ΙΙC/ΙΙΙ και καλή πρόγνωση οφείλουν, επί αντενδείξεων για μπλεομυκίνη, να λαμβάνουν τέσσερις κύκλους χημειοθεραπείας EP. Πηγές: [de Wit 2007; Kondagunta et al. 2005] Βαθμός συναίνεσης 100%

Για την ομάδα των μεταστατικών σεμινωμάτων με καλή πρόγνωση κατά IGCCCG υπάρχουν μόνο λίγα δεδομένα για τα στάδια από ΙΙC και άνω. Σε μία ανάλυση συγχωνευμένων ασθενών από δύο τυχαιοποιημένες μελέτες ολικού αριθμού 361 συγκρίθηκαν 177 ασθενείς που έλαβαν μόνο καρβοπλατίνα με 184 ασθενείς που έλαβαν πολυχημειοθεραπεία βασισμένη σε σισπλατίνα. Για τη μονοθεραπεία με καρβοπλατίνα η 5-ετής επιβίωση ελεύθερης προόδου ήταν σημαντικά χειρότερη (72% έναντι 92%, $p=0.0001$) απ' ότι για την πολυχημειοθεραπεία που ενείχε σισπλατίνα. Η ολική επιβίωση ήταν επίσης χειρότερη (89% έναντι 94%), η διαφορά δεν ήταν όμως στατιστικά σημαντική. Συνεπώς, μια πολυχημειοθεραπεία βασισμένη σε σισπλατίνα έχει καλύτερα αποτελέσματα από ότι η μονοθεραπεία με καρβοπλατίνα και γι' αυτό οφείλει να είναι η πρώτη επιλογή [Bokemeyer et al. 2004]. Ο κανόνας γι' αυτούς τους ασθενείς είναι μια πολυχημειοθεραπεία με τρεις κύκλους σισπλατίνα, ετοποσίδη και μπλεομυκίνη (PEB). Η θεραπεία με τέσσερις κύκλους ετοποσίδη συν σισπλατίνα (EP) είναι το ίδιο αποτελεσματική, όπως η προηγούμενη και έτσι μπορεί να χορηγηθεί εναλλακτικά επί αντενδείξεων για μπλεομυκίνη [[Calabro et al. 2012; de Wit 2007; Grimison et al. 2010; Kondagunta et al. 2005] [Alberta-HealthServices 2016; EAU 2018a; ESMO 2013; SIGN 2011].

8.5.3.3. Προγνωστική ομάδα ενδιάμεσης πρόγνωσης -Σεμίνωμα

Βαθμός σύστασης A Επίπεδο τεκμηρίωσης 1b	Τεκμηριωμένη σύσταση Ασθενείς με μεταστατικό σεμίνωμα και ενδιάμεση πρόγνωση οφείλουν να αντιμετωπίζονται με τέσσερις κύκλους PEB-χημειοθεραπείας. Πηγές: [Beyer et al. 2004; de Wit et al. 2012] Βαθμός συναίνεσης 100%
Βαθμός σύστασης A Επίπεδο τεκμηρίωσης 1b	Τεκμηριωμένη σύσταση Ασθενείς με μεταστατικό σεμίνωμα και ενδιάμεση πρόγνωση οφείλουν, επί αντενδείξεων για μπλεομυκίνη, να αντιμετωπίζονται με τέσσερις κύκλους χημειοθεραπείας PEI. Πηγές: [de Wit et al. 1998] Βαθμός συναίνεσης 100%

Για την υποομάδα των σεμινωμάτων με ενδιάμεση πρόγνωση δεν υπάρχουν ξεχωριστές τυχαιοποιημένες μελέτες. Αυτές εκτιμούνται μαζί με τις μελέτες για μη-σεμινωματώδεις όγκους. Για ασθενείς με ενδιάμεση πρόγνωση συνιστάται μια θεραπεία με τέσσερις κύκλους PEB [Beyer et al. 2004; de Wit et al. 2012]. Μια τυχαιοποιημένη μελέτη με τέσσερις κύκλους σισπλατίνα, ετοποσίδη και ιφωσφαμίδη (PEI) είχε ανάλογα αποτελέσματα, αλλά επί υψηλότερης αιματοτοξικότητας [de Wit et al. 1998]. Σε μια μεγάλη διεθνή αναδρομική μελέτη με πάνω από 700 ασθενείς διαφάνηκε προσφάτως, ότι για ασθενείς με καρκίνο βλαστικού επιθηλίου με ενδιάμεση πρόγνωση να είναι τρεις κύκλοι PEB πιθανώς επαρκείς [Seidel et al. 2018]. Για μια σύσταση μείωσης του αριθμού των κύκλων δεν επαρκεί όμως αυτή η τεκμηρίωση. Γενικά φαίνεται όμως σήμερα, η πρόγνωση για μια 5-ετή επιβίωση για αυτήν την ομάδα να κείται περισσότερο στο 90% παρά στο 80%. Συνεπώς για τα μεταστατικά σεμινώματα ενδιάμεσης πρόγνωσης συνεχίζει να είναι ο κανόνας μια χημειοθεραπεία με τέσσερις κύκλους PEB.

8.5.3.4. Προγνωστική ομάδα καλής πρόγνωσης -Μη-σεμινωματώδεις όγκοι

Βαθμός σύστασης A Επίπεδο τεκμηρίωσης 1b	Τεκμηριωμένη σύσταση Ασθενείς με ένα μεταστατικό μη-σεμινωματώδη όγκο όρχεως σταδίου ΠC/ΠΙ οφείλουν να αντιμετωπίζονται με τρεις κύκλους χημειοθεραπείας ΡΕΒ. Πηγές: [Culine et al. 2007] Βαθμός συναίνεσης 100%
Βαθμός σύστασης B Επίπεδο τεκμηρίωσης 1b	Τεκμηριωμένη σύσταση Ασθενείς με ένα μεταστατικό μη-σεμινωματώδη όγκο όρχεως ΠC/ΠΙ και καλή πρόγνωση οφείλουν, επί αντενδείξεων για μπλεομυκίνη, να αντιμετωπίζονται με τρεις κύκλους χημειοθεραπείας ΡΕΙ ή τέσσερις κύκλους ΕΡ. Πηγές: [Cary et al. 2018; Cary et al. 2015; Culine et al. 2007] Βαθμός συναίνεσης 92,5%

Οι ασθενείς με ένα μη-σεμινωματώδη όγκο βλαστικού επιθηλίου και καλή πρόγνωση αντιμετωπίζονται από το στάδιο ΠC με τρεις κύκλους χημειοθεραπείας ΡΕΒ. Σε μια προοπτική τυχαιοποιημένη μελέτη με 257 ασθενείς με μη-σεμινωματώδη όγκο όρχεως και καλή πρόγνωση συγκρίθηκαν τρεις κύκλοι χημειοθεραπείας ΡΕΒ με τέσσερις κύκλους ΕΡ. Ο 4-ετής χρόνος ελεύθερος υποτροπής έδειξε το πολύ μια τάση υπέρ της χημειοθεραπείας με τρεις κύκλους ΡΕΒ (91% έναντι 86%, $p=0.05$). Το ίδιο διαφάνηκε και στην 4-ετή ολική επιβίωση με πέντε έναντι δώδεκα θανάτους ($p=0.09$). Στην ομάδα των τεσσάρων κύκλων χημειοθεραπείας ΕΡ παρατηρήθηκαν πέραν τούτω περισσότερες μερικές ανταποκρίσεις (21% έναντι 12%). Επίσης στην ομάδα της χημειοθεραπείας με τέσσερις κύκλους ΕΡ υπήρξαν περισσότερες υποτροπές (11,5% έναντι 4,8%) και υπήρξε συχνότερα ζωτικός ιστός στα οπισθοπεριτοναϊκά οξίδια (6% έναντι 2%) [Culine et al. 2007]. Μια αναδρομική μελέτη επιβεβαιώνει την ανωτερότητα των τριών κύκλων χημειοθεραπείας ΡΕΒ έναντι τριών κύκλων ΕΡ. Μετά από χημειοθεραπεία με το σχήμα ΕΡ ανευρίσκεται συχνά ζωτικός καρκινικός ιστός στα οπισθοπεριτοναϊκά λεμφοξίδια [Cary et al. 2015]. Αμφότερες οι μελέτες όμως δεν επιτρέπουν κάποια οριστικά συμπεράσματα, όπως και η προσφάτως δημοσιευμένη μελέτη του Cary et al. 2018 [Cary et al. 2018], έτσι ώστε τρεις κύκλοι χημειοθεραπείας ΡΕΒ να παραμένει η θεραπεία εκλογής σε ασθενείς με μεταστατικό καρκίνο βλαστικού επιθηλίου, καλής πρόγνωσης [Culine et al. 2007]. Όμως επί αντενδείξεων για μπλεομυκίνη μπορούν και σ' αυτούς τους ασθενείς να χορηγηθούν τέσσερις κύκλοι ΕΡ, εναλλακτικά επί διαφορετικού τοξικού προφίλ τρεις κύκλοι ΡΕΙ. Η σισπλατίνη δεν πρέπει να αντικαθίσταται με τη λιγότερο τοξική καρβοπλατίνη, επειδή η χημειοθεραπεία με ΡΕΒ σε πολλές τυχαιοποιημένες μελέτες υπερέχει κατά 10% του σχήματος (CEB) αναφορικά με την επιβίωση ελεύθερης προόδου [Horwich et al. 1997].

8.5.3.5. Προγνωστική ομάδα ενδιάμεσης πρόγνωσης -Μη-σεμινωματώδεις όγκοι

<p>Βαθμός σύστασης A</p> <p>Επίπεδο τεκμηρίωσης 1b</p>	<p>Τεκμηριωμένη σύσταση Ασθενείς με ένα μεταστατικό μη-σεμινωματώδη όγκο όρχεως και ενδιάμεση πρόγνωση οφείλουν να λαμβάνουν τέσσερις κύκλους χημειοθεραπείας PEB.</p> <p>Πηγές: [de Wit et al. 1998]</p> <p>Βαθμός συναίνεσης 100%</p>
<p>Βαθμός σύστασης A</p> <p>Επίπεδο τεκμηρίωσης 1b</p>	<p>Τεκμηριωμένη σύσταση Ασθενείς με ένα μη-σεμινωματώδη όγκο όρχεως και ενδιάμεση πρόγνωση οφείλουν, επί αντενδείξεων για χορήγηση μπλεομυκίνης, να λαμβάνουν τέσσερις κύκλους χημειοθεραπεία PEI.</p> <p>Πηγές: [de Wit et al. 1998]</p> <p>Βαθμός συναίνεσης 96,5%</p>

Για ασθενείς με ένα μεταστατικό μη-σεμινωματώδη καρκίνο όρχεως και ενδιάμεση πρόγνωση, μια χημειοθεραπεία με τέσσερις κύκλους PEB αποτελεί τη στάνταρτ θεραπεία. Μια τυχαιοποιημένη μελέτη με τέσσερις κύκλους χημειοθεραπείας με το σχήμα PEI είχε ανάλογα αποτελέσματα επί μεγαλύτερης αιματοτοξικότητας [de Wit et al. 1998]. Γι' αυτό, αυτό το σχήμα πρέπει να επιφυλάσσεται για ασθενείς με αντενδείξεις για PEB. Μια διεύρυνση του σχήματος PEB με πρόσθεση πασλιταξέλης δεν επέφερε σε μια τυχαιοποιημένη μελέτη σύγκρισης με PEB (τέσσερις κύκλοι του εκάστοτε σχήματος) κάποια βελτίωση της ολικής επιβίωσης [de Wit et al. 2012] και έτσι δεν μπορεί να προταθεί ως στάνταρτ θεραπεία.

8.5.3.6. Προγνωστική ομάδα πτωχής πρόγνωσης -Μη-σεμινωματώδεις όγκοι

<p>Βαθμός σύστασης</p> <p style="text-align: center;">A</p> <p>Επίπεδο τεκμηρίωσης</p> <p style="text-align: center;">1b</p>	<p>Τεκμηριωμένη σύσταση Ασθενείς με ένα μεταστατικό καρκίνο όρχεως και πτωχή πρόγνωση οφείλουν να λαμβάνουν τέσσερις κύκλους χημειοθεραπείας PEB.</p> <p>Πηγές: [Williams et al. 1987]</p> <p>Βαθμός συναίνεσης 100%</p>
<p>Βαθμός σύστασης</p> <p style="text-align: center;">A</p> <p>Επίπεδο τεκμηρίωσης</p> <p style="text-align: center;">1b</p>	<p>Τεκμηριωμένη σύσταση Ασθενείς με ένα μεταστατικό καρκίνο όρχεως και πτωχή πρόγνωση οφείλουν, επί αντενδείξεων για μπλεομυκίνη, να λαμβάνουν τέσσερις κύκλους χημειοθεραπείας PEI.</p> <p>Πηγές: [Nichols et al. 1998]</p> <p>Βαθμός συναίνεσης 96,5%</p>
<p>Βαθμός σύστασης</p> <p style="text-align: center;">A</p> <p>Επίπεδο τεκμηρίωσης</p> <p style="text-align: center;">1b-4</p>	<p>Τεκμηριωμένη σύσταση Σε ασθενείς με εξ αρχής μεσοθωρακική προσβολή, οστικές ή/και εγκεφαλικές μεταστάσεις και/ή με μη σημαντική πτώση των καρκινικών δεικτών οφείλει να εξετάζεται η δυνατότητα μιας εντατικοποίησης της θεραπείας.</p> <p>Πηγές: : [Bokemeyer et al. 1999b; Feldman et al. 2016; Fizazi et al. 2014b; Oechsle et al. 2012; Oing et al. 2017]</p> <p>Βαθμός συναίνεσης 100%</p>
<p>Συναίνεση ειδικών</p>	<p>Σύσταση βασισμένη σε συναίνεση Η εξέταση της δυνατότητας μιας εντατικοποίησης της θεραπείας οφείλει να διενεργείται σ' ένα κέντρο με πιστοποιημένη εξειδίκευση.</p> <p>Βαθμός συναίνεσης 96,5%</p>
<p>Βαθμός σύστασης</p> <p style="text-align: center;">A</p> <p>Επίπεδο τεκμηρίωσης</p> <p style="text-align: center;">1b</p>	<p>Τεκμηριωμένη σύσταση Γενικά όμως, μια εντατικοποίηση της πρωταρχικής θεραπείας υπό την έννοια μιας χημειοθεραπείας υψηλών δόσεων με αυτόλογη μεταμόσχευση στελεχοκυττάρων για τη μη επιλεγμένη ομάδα όλων των ασθενών με πτωχή πρόγνωση οφείλει να μη διενεργείται.</p> <p>Πηγές: [Daugaard et al. 2011; Droz et al. 2007; Motzer et al. 2007]</p> <p>Βαθμός συναίνεσης 100%</p>

Για τους ασθενείς με ένα μη-σεμινωματώδη καρκίνωμα όρχεως και πτωχή πρόγνωση, η 5-ετής ολική επιβίωση είναι με 48% μήτε άλλο δυσμενής (IGCCCG 1997). Μια πρόσφατη αναδρομική μελέτη με 223 ασθενείς με πτωχή πρόγνωση αναφέρει καλύτερα ποσοστά του χρόνου ελεύθερου προόδου και ολικής επιβίωσης μετά από πέντε έτη μετά από μια χημειοθεραπεία με το σχήμα PEB, ήτοι 55% και 64% αντιστοίχως [Kier et al. 2017].

Γι' αυτό, τέσσερις κύκλοι PEB αποτελούν μέχρι σήμερα το θεραπευτικό στάνταρτ για αυτήν την ομάδα ασθενών, άσχετα με άλλους περαιτέρω παράγοντες κινδύνου [Williams et al. 1987]. Όπως στην ομάδα των ασθενών με ενδιάμεση πρόγνωση είναι, και στους ασθενείς με πτωχή πρόγνωση, μια χημειοθεραπεία με τέσσερις κύκλους PEI σε τυχαιοποιημένη σύγκριση δραστικά ανάλογη με τέσσερις κύκλους PEB επί όμως μεγαλύτερη αιματοτοξικότητας, για αυτό συνιστάται ως προφύλαξη η χορήγηση μυελογενών αυξητικών παραγόντων (G-CSF), ήδη από την αρχή [Nichols et al. 1998].

Μια ανάλυση αντιστοίχου ζεύγους που σύγκρινε τη συμβατική χημειοθεραπεία βασισμένη σε πλατίνα με μια εξ αρχής σειριακή θεραπεία με υψηλές δόσεις PEI συν αυτόλογη μεταμόσχευση στελεχοκυττάρων έδειξε ένα πλεονέκτημα επιβίωσης από την εξ αρχής θεραπεία με υψηλές δόσεις [Bokemeyer et al. 1999b]. Γι' αυτόν το λόγο γίνεται προσπάθεια να εκτιμηθούν σε προοπτικές, τυχαιοποιημένες μελέτες τα θεραπευτικά αποτελέσματα μιας εντατικοποιημένης αρχικής συστηματικής θεραπείας με ενισχυμένες δόσεις ή όμως μιας από την αρχή χημειοθεραπείας με υψηλές δόσεις και ταυτόχρονη αυτόλογη μεταμόσχευση στελεχοκυττάρων. Στο πλαίσιο τριών τυχαιοποιημένων κλινικών μελετών σε μη επιλεγμένο δείγμα ασθενών με πτωχή πρόγνωση δεν μπόρεσε να καταδειχθεί κάποιο θεραπευτικό πλεονέκτημα στην ομάδα που έλαβε εξ αρχής υψηλές δόσεις χημειοθεραπείας [Daugaard et al. 2011; Droz et al. 2007; Motzer et al. 2007]. Γι' αυτόν το λόγο, αυτή δεν αποτελεί στάνταρτ στην θεραπεία πρώτης γραμμής.

Σε ασθενείς με μη-σεμινωματώδεις όγκους όρχεως και ιδιαίτερα κακή πρόγνωση (μη επαρκή πτώση των δεικτών μετά από ένα μέχρι δύο κύκλους συμβατικής χημειοθεραπείας με PEB ή PEI, εξ αρχής μεσοθωρακική προσβολή, όπως επίσης εξ αρχής εγκεφαλικές μεταστάσεις ή/και οστικές μεταστάσεις) οφείλει αντιθέτως να εξετάζεται από ομάδα εμπειρογνομόνων, εάν μια εντατικοποίηση της θεραπείας πρώτης γραμμής έχει νόημα και είναι εφικτή.

8.5.3.6.1. Εξαιρέσεις ομάδων ασθενών με πτωχή πρόγνωση--Μη-σεμινωματώδεις όγκοι

<p>Βαθμός σύστασης</p> <p style="text-align: center;">A</p> <p>Επίπεδο τεκμηρίωσης</p> <p style="text-align: center;">1b</p>	<p>Τεκμηριωμένη σύσταση Μετά από ένα, το αργότερο δύο κύκλους στάνταρτ χημειοθεραπείας οφείλει να ελέγχεται η πτώση των καρκινικών δεικτών, για να εκτιμηθεί η ανταπόκριση στη θεραπεία.</p> <p>Πηγές: [Fizazi et al. 2014b; Motzer et al. 2007]</p> <p>Βαθμός συναίνεσης 96,4%</p>
<p>Βαθμός σύστασης</p> <p style="text-align: center;">B</p> <p>Βαθμός ⊕⊕⊕○</p>	<p>Τεκμηριωμένη σύσταση Σε ασθενείς με μία μη επαρκή υποχώρηση των καρκινικών δεικτών στον ορό μετά από μια θεραπεία πρώτης γραμμής με ένα μέχρι δύο κύκλους χημειοθεραπείας βασισμένη σε πλατίνα οφείλει να εξετάζεται εξατομικευμένα μια πιθανή εντατικοποίηση της χημειοθεραπείας.</p> <p>Πηγές: [Fizazi et al. 2014b]</p> <p>Βαθμός συναίνεσης 100%</p>
<p>Βαθμός σύστασης</p> <p style="text-align: center;">B</p> <p>Επίπεδο τεκμηρίωσης</p> <p style="text-align: center;">1b</p>	<p>Τεκμηριωμένη σύσταση Επί εντατικοποίησης της χημειοθεραπείας με τη μορφή μιας εξ αρχής θεραπείας με υψηλές δόσεις οφείλει να διενεργείται μια σειριακή χημειοθεραπεία με τρεις κύκλους υψηλών δόσεων PEI με εκάστοτε επικουρική αυτόλογη μεταμόσχευση στελεχοκυττάρων.</p> <p>Πηγές: [Daugaard et al. 2011; Schmoll et al. 2003]</p> <p>Βαθμός συναίνεσης 96,5%</p>

Κάποιοι ασθενείς της ομάδας με πτωχή πρόγνωση παρουσιάζουν ιδιαίτερα δυσμενή χαρακτηριστικά. Σ' αυτά ανήκουν:

- (i) Μια μη επαρκή πτώση των αρχικά αυξημένων καρκινικών δεικτών στον ορό (β-hCG ή/και AFP) μετά από ένα μέχρι δύο κύκλους χημειοθεραπείας πρώτης γραμμής βασισμένη σε σισπλατίνα [Fizazi et al. 2014a],
- (ii) πρωταρχικά ήδη όγκος στο μεσοθωράκιο [Bokemeyer et al. 2002] και/ή
- (iii) ύπαρξη εγκεφαλικών ή οστικών μεταστάσεων [Feldman et al. 2016; Oing et al. 2017].

Μη επαρκής πτώση των καρκινικών δεικτών. Μη-σεμινωματώδεις όγκοι όρχεων

Η μη επαρκής πτώση των τιμών των καρκινικών δεικτών είναι μέχρι σήμερα ο μοναδικός προοπτικά επιβεβαιωμένος παράγοντας κινδύνου για μια δυσμενή πρόγνωση [Fizazi et al. 2004b; Fizazi et al. 2014a]. Για την αξιολόγηση της κινητικής των καρκινικών δεικτών στον ορό υπάρχουν διάφοροι αλγόριθμοι, όπως ο

υπολογισμός της ημιζωής των καρκινικών δεικτών [Toner et al. 1990] και ο χρόνος μέχρι την ομαλοποίησή των (time to normalization) (TTN) [Fizazi et al. 2004b]. Κατά τον υπολογισμό της ημιζωής των καρκινικών δεικτών το σημείο αναφοράς είναι οι τιμές της AFP και β -hCG μετά την 7η ημέρα της θεραπείας. Μια παρατεταμένη ημιζωή ορίζεται ως μια ημιζωή > 7 ημέρες για την AFP και > 3 ημέρες για τη β -HCG. Επί αυτού αρκεί μια παρατεταμένη ημιζωή για ένα μόνο δείκτη για τον ορισμό μιας γενικής παρατεταμένης ημιζωής των δεικτών. Μια ικανοποιητική πτώση των δεικτών υφίσταται, εάν η ημιζωή της AFP ανέρχεται στο ≤ 7 ημέρες και της β -hCG ≤ 3 ημέρες, ή εάν μια των δύο τιμών ομαλοποιήθηκε ήδη 7 ημέρες μετά την έναρξη της θεραπείας [Toner et al. 1990].

Αντιθέτως με αυτό ο χρόνος μέχρι την ομαλοποίηση (TTN) λαμβάνει υπόψη την έκταση της αύξησης των τιμών στον ορό κατά την πρώτη διάγνωση. Ο TTN του εκάστοτε δείκτη (AFP) και (β -hCG) υπολογίζεται από δύο τιμές: Τη βασική τιμή (M_0) και την τιμή μετά τον 1^ο κύκλο της χημειοθεραπείας (ημέρα 21, M_1). Η ταχύτητα πτώσης υπολογίζεται λογαριθμικά με τη βοήθεια της κάτωθι εξίσωσης

$$TTN_M = 3 \text{ a/b}$$

$a = \log(M_0) - \log(M_N)$, $b = \log(M_0) - \log(M_1)$, $M_N =$ Κανονική τιμή για κάθε δείκτη M

Τα αποτελέσματα κατατάσσονται μετά σε τέσσερις κατηγορίες:

A_M : Κανονικές τιμές των δεικτών στο M_0 και M_1

B_M : Υψηλές τιμές στο M_0 και κανονικές στο M_1

C_M : Υψηλές τιμές στο M_0 και $TTN_M < T_M$

D_M : Υψηλές τιμές στο M_0 και $TTN_M \geq T_M$ ή υψηλές τιμές στο M_0 και ανοδική τιμή στην ημέρα 21.

Οι τιμές Cut-Off για το T_M ορίζονται ως εξής: $T_{HCG} = 6$ εβδομάδες, $T_{AFP} = 9$ εβδομάδες. Μια πτώση των δεικτών θεωρείται ευνοϊκή, εάν τόσο η β -hCG όσο και AFP εμπίπτουν στις κατηγορίες A, B, και C. Μια δυσμενής πτώση των δεικτών υφίσταται, έναν ή η β -hCG ή η AFP εμπίπτουν στην κατηγορία D.

Κατά τον καθορισμό του TTN πρέπει να σημειωθεί, ότι αυτή, σε αντίθεση με τη χρήση της ημιζωής των δεικτών, δείχνει συχνά μόνο μια ανεπαρκή πτώση των δεικτών. Γενικά υφίσταται μια ανεπαρκής πτώση των δεικτών, εάν η τιμή της β -hCG μειωθεί στο ήμισυ μόνο μετά από περισσότερες από 72 ώρες και αυτή της AFP μετά από περισσότερες από επτά ημέρες. Μια τέτοια πτωτική κινητική φαίνεται να δείχνει μια δυσμενή πορεία και στους μη-σεμινωματώδεις όγκους ενδιάμεσης πρόγνωσης [Seidel et al. 2018]. Επί 50-80% των ασθενών με κακή πρόγνωση είναι κατά τη διάγνωση τουλάχιστον ένας των κλασικών δεικτών αυξημένος στον ορό, σε 30-50% των ασθενών παρατηρείται μια ανεπαρκής πτώση μετά από ένα μέχρι δύο κύκλους χημειοθεραπείας βασισμένη σε πλατίνα [Fizazi et al. 2014a; Mazumdar et al. 2001].

Στην τυχαίοποιημένη γαλλική μελέτη GETUG 13 (254 ασθενείς με κακή πρόγνωση κατά IGCCCG), 80% των ασθενών παρουσίασαν μια ανεπαρκή πτώση των δεικτών στον ορό κατά τον υπολογισμό του TTN. Με μια εντατικοποίηση της δόσολογίας της χημειοθεραπείας με έξι διαφορετικά κυτταροστατικά, όμως χωρίς μεταμόσχευση

στελεχοκυττάρων, μπόρεσε να βελτιωθεί σε 105 ασθενείς η 5-ετής επιβίωση ελεύθερης προόδου και η ολική επιβίωση κατά 9% αγγίζοντας τα 70% (ολική επιβίωση, στατιστικά μη σημαντική) και κατά 13% αγγίζοντας τα 60% αντιστοίχως (επιβίωση ελεύθερης νόσου, $p=0.03$) [Fizazi et al. 2014a], σε μια τυχαιοποιημένη σύγκριση έναντι τέσσερις κύκλους PEB σε 98 ασθενείς.

Μια εκ των υστέρων ανάλυση υποομάδων μιας τυχαιοποιημένης μελέτης φάσης III του Memorial Sloan Kettering Cancer Center κατέδειξε επίσης την προγνωστική σημασία μιας ανεπαρκούς πτώσης των δεικτών στον ορό, όμως δεν μπόρεσε να επιτευχθεί μια βελτίωση της ολικής επιβίωσης με μια χημειοθεραπεία PEB με εξ αρχής υψηλές δόσεις, ακολουθούμενη από 2 κύκλους υψηλών δόσεων καρβοπλατίνας, ετοποσίδης και κυκλοφωσφαμίδης [Motzer et al. 2007].

Μέχρι σήμερα δεν έχει προσδιοριστεί όμως το ιδανικό σχήμα για την εντατικοποιημένη θεραπεία. Στη Γερμανία καθιερώθηκε σε μια φάση II μελέτη της γερμανόφωνης ομάδας μελέτης καρκίνου όρχεως το PEI-σχήμα, το οποίο μετά τυχαιοποιήθηκε στη μελέτη EORTC φάσης III έναντι της PEB, αποτελούμενο από ένα κύκλο PEI με υψηλές δόσεις ετοποσίδης, ακολουθούμενο από αφαίρεση στελεχοκυττάρων και ακολούθως τρεις κύκλους υψηλών δόσεων PEI με επακόλουθη αυτόλογη μεταμόσχευση των στελεχοκυττάρων [Daugaard et al. 2011; Schmoll et al. 2003]. Στη πολυκεντρική πιλοτική μελέτη με ένα βραχίονα μπόρεσε να επιτευχθεί μια 5-ετής νοσοειδική επιβίωση 73% και μια 5-ετής επιβίωση ελεύθερης προόδου 68% [Schmoll et al. 2003]. Στη επόμενη μελέτη φάσης III της ομάδας EORTC επιτεύχθηκε με τη θεραπεία με υψηλές δόσεις, έναντι της στάνταρ χημειοθεραπείας, μια βελτίωση του χρόνου ελεύθερου προόδου κατά 13% αγγίζοντας το 58% και της ολικής επιβίωσης κατά 7% αγγίζοντας τα 73% (μη σημαντική) μετά από δυο έτη.

Η μελέτη έκλεισε για οργανωτικούς λόγους πριν την επίτευξη του στόχου στρατολογημένων ασθενών [Daugaard et al. 2011]. Σε μια ανάλυση αντιστοίχου ζεύγους μερικά χρόνια πριν διαφάνηκε μια τάση υπέρ της ανωτερότητας μιας εξ αρχής θεραπείας με υψηλές δόσεις σε ασθενείς της ομάδας με πτωχή πρόγνωση [Bokemeyer et al. 1999b].

Πίνακας 19: Σχήμα υψηλών δόσεων PEI

PEI		
Cisplatin	20 mg/m ² (1h i.v.)	Ημέρα 1-5
Etoposid	75-100 mg/m ² (30min- 1h i.v.)	Ημέρα 1-5
Ifosfamid	1200 mg/m ² (2h i.v.)	Ημέρα 1-5
Υψηλές δόσεις PEI		
Cisplatin	20 mg/m ² (1h i.v.)	Ημέρα 1-5
Etoposid	300 mg/m ² (30min- 1h i.v.)	Ημέρα 1-5
Ifosfamid	2000 mg/m ² (2h i.v.)	Ημέρα 1-5
Schmoll et al. 2003; Daugaard et al. 2011		

8.5.3.7. Ειδικές καταστάσεις

8.5.3.7.1. Εξ αρχής εγκεφαλικά μεταστατικοί ορχικοί όγκοι

Συναίνεση ειδικών	<p>Σύσταση βασισμένη σε συναίνεση Ασθενείς με εγκεφαλικές μεταστάσεις κατά την αρχική διάγνωση πρέπει να παραπέμπονται σε κέντρα με πιστοποιημένη εξειδίκευση ή να ζητείται η συνδρομή τους πριν από την έναρξη της θεραπείας.</p> <p>Βαθμός συναίνεσης 100%</p>
<p>Βαθμός σύστασης A0</p> <p>Επίπεδο τεκμηρίωσης 2b</p>	<p>Τεκμηριωμένη σύσταση Ασθενείς με εγκεφαλικές μεταστάσεις κατά την αρχική διάγνωση οφείλουν να αντιμετωπίζονται με τέσσερις κύκλους χημειοθεραπείας (PEB, PEI) σύμφωνα με την ταξινόμηση IGCCCG για ασθενείς με πτωχή πρόγνωση. Εναλλακτικά μπορεί να επιτελεστεί εξ αρχής μια εντατικοποίηση της θεραπείας.</p> <p>Πηγές: [Bokemeyer et al. 1999b; Feldman et al. 2016; Girones et al. 2014; Oechsle et al. 2008b]</p> <p>Βαθμός συναίνεσης 100%</p>
<p>Επίπεδο τεκμηρίωσης 2b</p>	<p>Τεκμηριωμένη δήλωση Λόγω ελλιπών δεδομένων δεν είναι δυνατή μια ασφαλής τοποθέτηση αναφορικά με το όφελος μιας μεταχημειοθεραπευτικής ακτινοθεραπείας ή/και χειρουργικής εκτομής. Αυτό οφείλει να αποφασίζεται ξεχωριστά για την εκάστοτε περίπτωση μετά από διεπιστημονική συνεργασία.</p> <p>Πηγές: [Bokemeyer et al. 1999b; Feldman et al. 2016; Girones et al. 2014; Oechsle et al. 2008b]</p> <p>Βαθμός συναίνεσης 100%</p>
<p>Βαθμός σύστασης B</p> <p>Επίπεδο τεκμηρίωσης 2b</p>	<p>Τεκμηριωμένη σύσταση Λόγω μιας αναφερόμενης απώτερης τοξικότητας επί ακτινοθεραπείας ολοκλήρου του κρανίου είναι καλό, αν, εφικτό, να διενεργείται μια στερεοτακτική ακτινοθεραπεία.</p> <p>Πηγές: [Feldman et al. 2016; Girones et al. 2014; Oechsle et al. 2008b]</p> <p>Βαθμός συναίνεσης 96,5%</p>

Η εμφάνιση μεταστάσεων στο κεντρικό νευρικό σύστημα (μεταστάσεις του ΚΝΣ) είναι σπάνια [Oechsle et al. 2008b] και ανέρχεται περίπου στο 1-2% των ασθενών με προχωρημένο καρκίνο όρχεως. Οι μεταστάσεις του ΚΝΣ μπορούν να υπάρχουν ήδη κατά τη διάγνωση του καρκίνου του όρχεως ή να εμφανιστούν ως υποτροπή και πρόοδο της νόσου. Η πρόγνωση είναι με μια 5-ετής επιβίωση της τάξεως των 30-50% κατά την πρώτη διάγνωση γενικά πτωχή [IGCCCG 1997]. Η θεραπεία των ορχικών όγκων βλαστικού επιθηλίου με μεταστάσεις στο ΚΝΣ περιγράφεται στο κεφάλαιο: Θεραπεία ανθεκτικών όγκων και υποτροπών. Μια σταδιοποίηση ρουτίνας με τη βοήθεια μιας MRT του κρανίου συνιστάται μόνο σε ασθενείς με αντίστοιχη κλινική

εικόνα επί πολλαπλών πνευμονικών μεταστάσεων και/ή πάρα πολύ υψηλές τιμές της β -hCG (σύνδρομο χοριοκαρκινώματος) [Bokemeyer et al. 1997].

Η ιδανική θεραπεία δεν είναι ακόμα και σήμερα σαφής. Λείπουν στοιχεία που αποκτήθηκαν προοπτικά σε μεγάλα δείγματα, τα υπάρχοντα δεδομένα βασίζονται σε αναδρομικές αναλύσεις με περιορισμένο αριθμό περιστατικών και ανομοιογενή δείγματα ασθενών [Bokemeyer et al. 1997]. Συνολικά διαφαίνεται να είναι εφικτός ένας θεραπευτικός συνδυασμός αποτελούμενος από μια χημειοθεραπεία με υψηλές δόσεις και μια ακτινοθεραπεία χωρίς αξιοσημείωτη αυξημένη τοξικότητα στα πρώτα έτη [Kollmannsberger et al. 2000a]. Σε μια αναδρομική μελέτη κοόρτης, δημοσιευμένη το έτος 2014, αναλύθηκαν π.χ. τα δεδομένα από 32 ασθενείς με εγκεφαλικές μεταστάσεις, είτε κατά την αρχική διάγνωση (n=19, ταυτόχρονα) ή επί υποτροπής (n=13, μεταχρονικά). Η ολική επιβίωση για όλους τους ασθενείς ανέρχεται στο 1,3 έτη (95% ΚΙ 0,11–2,65). Όλοι οι ασθενείς με αρχικά μεταστάσεις στον εγκέφαλο έλαβαν στην αρχή χημειοθεραπεία, δύο τρίτα των ασθενών έλαβαν επιπλέον ακτινοθεραπεία, κανένας ασθενής δεν υποβλήθηκε σε χειρουργική εκτομή. Λόγω του μικρού δείγματος δεν δύναται να γίνει κάποια σύγκριση μεταξύ των θεραπειών αναφορικά με το θεραπευτικό αποτέλεσμα [Girones et al. 2014].

Μια διεθνής πολυκεντρική αναδρομική μελέτη αντιθέτως (n=523), εκτός της ταυτοποίησης προγνωστικών παραγόντων, σύγκρινε τις εκάστοτε θεραπευτικές τακτικές, χημειοθεραπεία, ακτινοθεραπεία και εκτομή, και μελέτησε τα ποσοστά επιβίωσης των ασθενών τόσο επί αρχικής διάγνωσης όσο και επί υποτροπών. Αξιολογήθηκαν ξεχωριστά δύο ομάδες. Μια ομάδα με ασθενείς με εγκεφαλικές μεταστάσεις κατά την αρχική διάγνωση (n=228, ταυτόχρονες) και μια δεύτερη ομάδα με εγκεφαλικές μεταστάσεις ως υποτροπή (n=295, μεταχρονικές). Για αμφότερες τις ομάδες μπορούν να προσδιοριστούν ομάδες ρίσκου με τη βοήθεια κάποιων προγνωστικών παραγόντων. Η 2-ετής επιβίωση ελεύθερης προόδου ήταν στους ασθενείς με εγκεφαλικές μεταστάσεις κατά τη χρονική στιγμή της διάγνωσης με ένα ποσοστό 29% (95% ΚΙ 23-35%) σημαντικά μεγαλύτερη σε σχέση με τους ασθενείς με εγκεφαλικές μεταστάσεις ως υποτροπή της νόσου 21%, (95% ΚΙ 16-26%; p=0.05).

Η 3-ετής ολική επιβίωση ανέρχεται επί πρωταρχικής διάγνωσης στο 48% (95% ΚΙ 42-55%) με μια μέση επιβίωση 29,5 μήνες. Αναφορικά με τις θεραπευτικές στρατηγικές σε ασθενείς με μεταστάσεις του ΚΝΣ, μια πολυτροπική θεραπεία δεν μπόρεσε να δείξει κάποια σημαντικό πλεονέκτημα αναφορικά με την επιβίωση σε σχέση με μια αποκλειστική χημειοθεραπεία (HR, 0,71; 95% ΚΙ 0,49–1,03; p=0,07) [Feldman et al. 2016].

Δεν μπόρεσε επίσης να κατοχυρωθεί κάποιο όφελος από μια αποκλειστική χειρουργική εκτομή μεμονωμένων εγκεφαλικών μεταστάσεων, αν και κάτι τέτοιο θα μπορούσε να έχει νόημα σε κάποιους επιλεγμένους ασθενείς [Hardt et al. 2014]. Επί μιας αναφερόμενης απότερης τοξικότητας επί ακτινοβολίας ολοκλήρου του κρανίου συνιστάται, αν εφικτό, μόνο μια στερεοτακτική ακτινοβολία [Doyle et al. 2008].

Ασθενείς με εγκεφαλικές μεταστάσεις συνιστάται να διακομίζονται σε ειδικά κέντρα με πιστοποιημένη εξειδίκευση.

8.5.3.7.2. Εξ αρχής οστικά μεταστατικοί καρκίνοι όρχεως

<p>Βαθμός σύστασης</p> <p>A0</p> <p>Επίπεδο τεκμηρίωσης</p> <p>4</p>	<p>Τεκμηριωμένη σύσταση Ασθενείς με οστικές μεταστάσεις κατά την αρχική διάγνωση οφείλουν να αντιμετωπίζονται με τέσσερις κύκλους χημειοθεραπείας (PEB, PEI), σύμφωνα με την ταξινόμηση IGCCCG για σεμινώματα ενδιάμεσης πρόγνωσης και μη-σεμινώματα πτωχής πρόγνωσης.</p> <p>Πηγές: [Oing et al. 2017]</p> <p>Βαθμός συναίνεσης 96,5%</p>
<p>Συναίνεση ειδικών</p>	<p>Σύσταση βασισμένη σε συναίνεση Ασθενείς με οστικές μεταστάσεις κατά την αρχική διάγνωση πρέπει να παραπέμπονται σε κέντρα με πιστοποιημένη εξειδίκευση ή να ζητείται η συνδρομή τους πριν από την έναρξη της θεραπείας.</p> <p>Βαθμός συναίνεσης 96,5%</p>
<p>Επίπεδο τεκμηρίωσης</p> <p>2b</p>	<p>Τεκμηριωμένη δήλωση Μια εξ αρχής χημειοθεραπεία με υψηλές δόσεις δεν αποτελεί στάνταρτ, οφείλει όμως σε μεμονωμένες περιπτώσεις να εξετάζεται και ενδεχομένως να συνιστάται.</p> <p>Πηγές: [Oechsle et al. 2012]</p> <p>Βαθμός συναίνεσης 96,5%</p>
<p>Βαθμός σύστασης</p> <p>A</p> <p>Επίπεδο τεκμηρίωσης</p> <p>4</p>	<p>Τεκμηριωμένη σύσταση Μετά το τέλος της χημειοθεραπείας οφείλει, εφόσον εφικτό, να εξετάζεται η δυνατότητα μιας τοπικής θεραπείας της οστικής εστίας (εκτομή ή ακτινοβολία). Λόγω ελλειπόν δεδομένων δεν είναι όμως δυνατή μια ασφαλής τοποθέτηση αναφορικά με το όφελος μιας μεταχημειοθεραπευτικής ακτινοθεραπείας ή εκτομής των οστικών συμβαμάτων. Κάτι τέτοιο οφείλει να εξετάζεται για κάθε περίπτωση ξεχωριστά.</p> <p>Πηγές: [Nini et al. 2018; Oing et al. 2017]</p>

Εμπειρίες διαχείρισης ασθενών με οστικές μεταστάσεις κατά τη χρονική στιγμή της διάγνωσης του όγκου πηγάζουν κυρίως από περιορισμένες σειρές μεγαλύτερων μελετών. Γενικά πρόκειται για μια σπάνια κατάσταση. Μια διαγνωστική μελέτη κατέδειξε, ότι με την βοήθεια της MRT εντοπίζονται περισσότερες μεταστάσεις από ότι με την CT [Froehner et al. 2007]. Μια αναδρομική ανάλυση με δύο βραχίονες 40 ασθενών πτωχής πρόγνωσης με οστικές μεταστάσεις κατά τη χρονική στιγμή της διάγνωσης του ορχικού όγκου, που συμπεριλήφθηκαν σε μια μελέτη φάσης II [χημειοθεραπείας με υψηλές δόσεις βασισμένη σε σισπλατίνη (PEI συν υψηλές δόσεις PEI και PEI συν υψηλές δόσεις -ταξάνη-PEI)] έδειξε μια ενδιάμεση επιβίωση ελεύθερη προόδου 11 μηνών και μια ενδιάμεση ολική επιβίωση 24 μηνών [Oechsle et al. 2012].

Μια πλήρη ύφεση εμφάνισαν 2%, μια εν μέρει ύφεση επί αρνητικών καρκινικών δεικτών στον ορό παρουσίασαν 50%, μια εν μέρει ύφεση με θετικούς καρκινικούς δείκτες στον ορό παρουσίασαν 33% , μια κατάσταση που εκτιμήθηκε ως σταθερή

παρουσίασαν 13% και μια προοδευτική νόσο 2% των ασθενών. 20% (n=8) των ασθενών έλαβαν μια περαιτέρω ακτινοθεραπεία των οστικών μεταστάσεων, σε 10% (n=4) διενεργήθηκε μια χειρουργική επέμβαση των οστικών εστιών και σε 33% των ασθενών (n=13) μια εκτομή του υπολειπόμενου όγκου. Σε μια δεύτερη μελέτη με 19 ασθενείς με οστικές μεταστάσεις είτε κατά τη διάγνωση του ορχικού όγκου ή στην πορεία ως υποτροπή επιτεύχθηκε σε 68% των ασθενών μια πλήρη ύφεση μετά από χημειοθεραπεία [Jamal-Hanjani et al. 2013]. Στην πορεία, το 32% των ασθενών (n=6/19) έλαβε μια περαιτέρω χημειοθεραπεία και το 16% (n=3/19) απεβίωσε. Μετά από έναν ενδιάμεσο χρόνο παρακολούθησης περίπου ενός έτους το 32% απεβίωσε και μετά από 26 μήνες ζούσε μόνο το 53% των ασθενών. Η μεγαλύτερη πρόσφατη μελέτη περιλαμβάνει 123 ασθενείς, από τους οποίους το 61% είχε πολλαπλές οστικές εστίες. ¾ των ασθενών είχαν ένα μη-σεμινωματώδη όγκο όρχεως. Μετά από ένα ενδιάμεσο χρόνο παρακολούθησης 18 μηνών, η 2-ετής επιβίωση ελεύθερης προόδου και η 2-ετής ολική επιβίωση για όλους τους ασθενείς ανερχόταν στο 34% και 45% αντιστοίχως. Ασθενείς με σεμίνωμα παρουσίασαν καλύτερα αποτελέσματα με ένα ποσοστό 68% και 75% 2-ετούς επιβίωσης ελεύθερης προόδου και ολικής επιβίωσης αντιστοίχως σε σχέση με το 24% και 36% αντιστοίχως στους ασθενείς με μη-σεμινωματώδη καρκινώματα. Η χειρουργική εκτομή μεταστατικών εστιών σ' όλες τις μη οστικές εντοπίσεις ήταν ο σημαντικότερος προγνωστικός παράγοντας, η εκτομή υπολειπόμενων οστικών μαζών δεν επηρέασε αντιθέτως την ολική επιβίωση. Η υποομάδα αυτών των ασθενών ήταν όμως πολύ μικρή [Oing et al. 2017]. Μια μελέτη με 14 ασθενείς που τρέχει εξετάζει τα αποτελέσματα της εκτομής των οστικών εστιών μετά από μια χημειοθεραπεία. Σε οκτώ ασθενείς διενεργήθηκε μια ατελής χειρουργική εκτομή των οστικών εστιών και σε τέσσερις ασθενείς μία πλήρης. Η ιστοπαθολογία έδειξε ένα τεράτωμα σε έξι, ζωτικό καρκινικό ιστό σε πέντε και νεκρώσεις σε τρεις ασθενείς. Επτά από τους 14 ασθενείς απεβίωσαν από μια υποτροπή της νόσου. Η πλήρης χειρουργική εκτομή φαίνεται να έχει προγνωστικό πλεονέκτημα [Nini et al. 2018].

Συνολικά, οστικές μεταστάσεις κατά τη χρονική στιγμή της διάγνωσης ενός μη-σεμινωματώδους ορχικού όγκου έχουν δυσμενή πρόγνωση με απώτερους βαθμούς ίασης της τάξεως του 35-45%, έτσι ώστε η πρόγνωση αυτών των ασθενών να είναι πτωχότερη από ότι αυτή των ασθενών της ομάδας πτωχής πρόγνωσης. Ασθενείς με σεμίνωμα και οστικές μεταστάσεις δεν διαφέρουν προγνωστικά από τους άλλους ασθενείς με ενδιάμεση πρόγνωση.

8.5.3.7.3. Καρκίνοι βλαστικού επιθηλίου όρχεων- μη σεμινωματώδη καρκινώματα με εξ αρχής μεταστάσεις στο μεσοθωράκιο

Η θεραπεία των καρκίνων του όρχεως με μεταστάσεις στο μεσοθωράκιο περιγράφεται στο κεφάλαιο 9 (ειδικές μορφές)

8.5.3.7.4. Θεραπεία ασθενών με τεράτωμα και νεοπλασματικούς σωματικούς μετασχηματισμούς

Τερατώματα με νεοπλασματικό μετασχηματισμό σωματικών κυττάρων (MST) ως μέρος του καρκίνου των όρχεων είναι σπάνια. Δεν υπάρχει μια ενιαία θεραπευτική τακτική. Η θεραπεία τερατωμάτων με MST περιγράφεται στο κεφάλαιο 8 (Ανθεκτικοί όγκοι και υποτροπές).

8.5.3.7.5. Αντενδείξεις για μια θεραπεία με μπλεομυκίνη

Η μπλεομυκίνη συνοδεύεται από μια πνευμονική τοξικότητα και τον κίνδυνο μιας πνευμονικής ίνωσης. Αυτή η ανεπιθύμητη ενέργεια μπορεί να προσβάλει κλινικά μέχρι το 10% των ασθενών και ο κίνδυνος μιας θανατηφόρας πνευμονικής ίνωσης αγγίζει το 1-2% [de Wit et al. 1997; Lauritsen et al. 2016; O'Sullivan et al. 2003].

Αυτό το πρόβλημα είναι δόσο-εξαρτώμενο. Γι' αυτόν το λόγο καθιερώθηκε μια συσσωρευτική ολική δόση 400 mg, η οποία δεν επιτρέπεται να ξεπεραστεί δια βίου (αντιστοιχεί σε μια ποσότητα μπλεομυκίνης τεσσάρων κύκλων PEB). Ασθενείς με επιπλέον παράγοντες κινδύνου κινδυνεύουν με μεγαλύτερη πιθανότητα προσβολής από μια πνευμονική τοξικότητα από μπλεομυκίνη. Η μπλεομυκίνη δεν επιτρέπεται να χορηγείται επί οξείας πνευμονίας ή έντονου περιορισμού της πνευμονικής λειτουργίας (περιορισμένη χωρητικότητα διάχυσης μονοξειδίου του άνθρακα) (DLCO), πέραν τούτου και σε ασθενείς με πνευμονική τοξικότητα που προκλήθηκε από μπλεομυκίνη. Ασθενείς με σύνδρομο τελαγγειεκτασίας-αταξίας δεν επιτρέπεται επίσης να λάβουν μπλεομυκίνη.

Επίσης και οι κάτωθι ομάδες ασθενών παρουσιάζουν έναν αυξημένο κίνδυνο για ανεπιθύμητες ενέργειες από μπλεομυκίνη. Κάθε φορά οφείλει να σταθμίζεται καλά το όφελος/ρίσκο για:

Ασθενείς με προηγηθείσα ακτινοθεραπεία των πνευμόνων ή του μεσαύλιου, με περιοριστική ή αποφρακτική πνευμονοπάθεια (συμπεριλαμβανομένου του καπνίσματος), με βλάβη της νεφρικής λειτουργίας (Clearance Κρεατινίνης > 80ml/min/1,73m²; μείωση δόσης επί Clearance κρεατινίνης < 25-35ml/min/1,73m²), με βλάβες ηπατικής λειτουργίας, ασθενείς > 40 ετών, ασθενείς με υψηλή συσσωρευτική δόση μπλεομυκίνης (> 400 mg), ασθενείς υπό ή μετά από θεραπεία με οξυγόνο (ακόμα και στο πλαίσιο μιας νάρκωσης), με υψηλό πνευμονικό μεταστατικό φορτίο και ταυτόχρονη θεραπεία με παράγοντες διέγερσης κοκκιοκυττάρων [Shippee et al. 2016].

Επί αυτού οι σημαντικότεροι παράγοντες είναι η συσσωρευτική δόση μπλεομυκίνης, η ηλικία (> 40 έτη), μια χαμηλή τεστοστερόνη και μια βλάβη της νεφρικής λειτουργίας [O'Sullivan et al. 2003] [Haugnes et al. 2009; Haugnes et al. 2015].

Η παρακολούθηση της πνευμονικής τοξικότητας περιλαμβάνει έναν τακτικό έλεγχο της πνευμονικής λειτουργίας (DLCO > 15-25%, ζωτική χωρητικότητα) και ακτινογραφία θώρακος. Το όφελος μιας τέτοιας παρακολούθησης αμφισβητείται όμως [Lauritsen et al. 2016; Shippee et al. 2016].

8.5.3.7.6. Θεραπεία ασθενών με μεταστατική νόσο και περιορισμένη νεφρική λειτουργία

Συναίνεση ειδικών	<p>Σύσταση βασισμένη σε συναίνεση Μια πιθανή υδρονέφρωση οφείλει να παροχετεύεται πριν την έναρξη της χημειοθεραπείας.</p> <p>Βαθμός συναίνεσης 100%</p>
Συναίνεση ειδικών	<p>Σύσταση βασισμένη σε συναίνεση Σε ασθενείς με περιορισμένη νεφρική λειτουργία, η σισπλατίνη οφείλει να μην αντικαθίσταται γενικά από καρβοπλατίνη. Η θεραπευτική επιλογή για τον εκάστοτε ασθενή οφείλει να λαμβάνεται μετά από συνδρομή ενός πιστοποιημένου κέντρου ή μιας δεύτερης γνώμης.</p> <p>Βαθμός συναίνεσης 100%</p>
<p>Επίπεδο τεκμηρίωσης</p> <p>1b</p>	<p>Τεκμηριωμένη δήλωση Μια χημειοθεραπεία βασισμένη σε καρβοπλατίνη συνοδεύεται από ένα υψηλό βαθμό υποτροπών και μια υψηλή θνησιμότητα από τον όγκο, γι' αυτό οφείλει να επιφυλάσσεται για τεκμηριωμένες μεμονωμένες περιπτώσεις.</p> <p>Πηγές: [Bajorin et al. 1993; Bokemeyer et al. 1996b; Horwich et al. 1997]</p> <p>Βαθμός συναίνεσης 96,5%</p>

Μια περιορισμένη νεφρική λειτουργία πριν την έναρξη της θεραπείας συνδέεται στο μεγαλύτερο μέρος των επί το πλείστον νεαρών ασθενών από μια μηχανική απόφραξη των ουρητήρων από οπισθοπεριτοναϊκά λεμφοζιδιακά πακέτα με επακόλουθη νεφρική ανεπάρκεια. Επί επαρκούς παροχέτευσης δια της τοποθέτησης ενός DJ-stent ή μιας νεφροστομίας και επανάκαμψης της νεφρικής λειτουργίας μπορεί να διενεργηθεί μια χημειοθεραπεία βασισμένη σε σισπλατίνη με τη στάνταρτ δοσολογία. Σε ασθενείς με συνεχιζόμενη σαφώς περιορισμένη νεφρική λειτουργία (GFR 30-50ml/min/1,73m²) παρά της μηχανικής αποσυμφόρησης οφείλει να διενεργείται μια χημειοθεραπεία βασισμένη σε καρβοπλατίνη, ιδιαίτερα αν αναμένεται μια βελτίωση της νεφρικής λειτουργίας μετά από επιτυχή αντιμετώπιση της κακοήθειας. Εάν η νεφρική λειτουργία βελτιώνεται υπό την θεραπεία βασισμένη σε καρβοπλατίνη μπορεί αυτή να ολοκληρωθεί με το σχήμα βασισμένο σε σισπλατίνη. Επί μιας GFR < 25-35ml/min/1,73m² ενδείκνυται επίσης μια προσαρμογή της δόσης της μπλεομυκίνης [Lauritsen et al. 2016]. Σε ασθενείς με τελική νεφρική ανεπάρκεια και ένα μεταστατικό καρκίνο όρχεως μπορεί να διενεργείται χημειοθεραπευτικό σχήμα βασισμένο σε σισπλατίνη, διότι δεν αναμένεται μια επιπλέον νεφροτοξικότητα. Η διαχείριση μιας θεραπείας με σκοπό την ίαση σε αιμοκαθαιρόμενους ασθενείς απαιτεί υψηλή εξειδίκευση και συνεργασία με το νεφρολογικό τμήμα.

Ένα σχήμα βασισμένο σε καρβοπλατίνη αντί σισπλατίνη έδειξε σε πολλές τυχαιοποιημένες μελέτες μια χαμηλότερη δραστηριότητα. Μια τυχαιοποιημένη μελέτη της EORTC με 598 ασθενείς με ευνοϊκό προφίλ έδειξε ένα σημαντικά υψηλότερο ποσοστό θεραπευτικής αποτυχίας και θανάτων, όπως επίσης και ένα χαμηλό βαθμό ανταπόκρισης στους τέσσερις κύκλους καρβοπλατίνη, ετοποσίδη και μπλεομυκίνη

(CEB) σε σχέση με τέσσερις κύκλους PEB [Horwich et al. 1997]. Σύμφωνα με τα αποτελέσματα μιας γερμανικής τυχαιοποιημένης μελέτης με 54 ασθενείς με ευνοϊκό προφίλ κινδύνου, η ανταπόκριση στην CEB και PEB ήταν μεν ανάλογη, διαφάνηκε όμως ένας υψηλότερος βαθμός υποτροπών και μια σημαντικά υψηλότερη θνησιμότητα από τον καρκίνο στον βραχίονα με την καρβοπλατίνη [Bokemeyer et al. 1996b]. Παρόμοια αποτελέσματα έδειξε και μια βορειοαμερικανική μελέτη που σύγκρινε σε 265 ασθενείς με ευνοϊκό προφίλ κινδύνου τέσσερις κύκλους καρβοπλατίνη και ετοποσίδη (EC) με τέσσερις κύκλους σισπλατίνη και ετοποσίδη (EP). Στο EC-βραχίονα διαφάνηκε μια χαμηλότερη ανταπόκριση, ένας υψηλότερος βαθμός υποτροπών και ένα μικρότερο διάστημα επιβίωσης ελεύθερου συμβαμάτων επί όμως ανάλογης ολικής επιβίωσης [Bajorin et al. 1993].

8.5.3.7.7. Θεραπεία HIV-θετικών ασθενών με μεταστατική νόσο

Συναίνεση ειδικών	<p>Σύσταση βασισμένη σε συναίνεση Ασθενείς με ενεργή HIV-λοίμωξη οφείλουν να λαμβάνουν πριν την έναρξη μιας χημειοθεραπείας μια αντιρετροϊκή θεραπεία. Η επιλογή των αντιρετροϊκών φαρμάκων οφείλει να λαμβάνει υπόψη μια πιθανή αλληλοεπίδραση με τα κυτταροστατικά.</p> <p>Βαθμός συναίνεσης 100%</p>
Συναίνεση ειδικών	<p>Σύσταση βασισμένη σε συναίνεση Μια ενεργής HIV-λοίμωξη δεν αποτελεί αντένδειξη για μια χημειοθεραπεία που προβλέπεται για το αντίστοιχο στάδιο. Μια εξ αρχής προληπτική χορήγηση παραγόντων G-CSF (εκτός μιας θεραπείας με PEI) και μια αντιβιοτική κάλυψη δεν είναι απαραίτητη.</p> <p>Βαθμός συναίνεσης 100%</p>
Συναίνεση ειδικών	<p>Σύσταση βασισμένη σε συναίνεση Πριν από κάθε κύκλο χημειοθεραπείας οφείλει να καθορίζεται ο αριθμός των CD4-κυττάρων. Επί ενός αριθμού των CD4-κυττάρων < 200/μl οφείλει να χορηγείται αντιβιοτική προφύλαξη με κοτριμοξαζόλη.</p> <p>Βαθμός συναίνεσης 93,1%</p>

HIV-θετικοί ασθενείς παρουσιάζουν αυξημένο κίνδυνο να αναπτύξουν σεμινωματώδεις όγκους όρχεων [Goedert et al. 1998; Lyter et al. 1995]. Αναδρομικές μελέτες αργότερα δεν μπόρεσαν όμως να επιβεβαιώσουν έναν αυξημένο κίνδυνο στα χρόνια μετά την εισαγωγή των αντιρετροϊκών θεραπειών [Goedert et al. 2007; Helleberg et al. 2014]. Συνολικά, πέντε μικρές αναδρομικές αναλύσεις με 116 HIV-θετικούς ασθενείς με καρκίνο όρχεων (40 σε κλινικό στάδιο I) κατά το χρονικό διάστημα 1983 μέχρι 2001 έδειξαν μια θνησιμότητα από τον όγκο σε ένα ποσοστό άνω του 10% και μια θνησιμότητα από την HIV-λοίμωξη σε ένα ποσοστό άνω του 20% [Bernardi et al. 1995; Fizazi et al. 2001b; Hentrich et al. 1996; Powles et al. 2003; Timmerman et al. 1995]. Ο αριθμός των ασθενών στις μεμονωμένες μελέτες ήταν πολύ μικρός και συχνά δεν διατίθεντο ακόμη αντιρετροϊκή θεραπεία. Γι' αυτόν

το λόγο αυτά τα αποτελέσματα δεν μπορούν να αντιγραφούν στην σημερινή θεραπευτική πραγματικότητα. Μια αγγλική αναδρομική αξιολόγηση 140 ασθενών από το έτος 2004 ήδη δεν μπόρεσε να καταδείξει πλέον σε μια ανάλυση αντιστοίχου ζεύγους κάποια διαφορά αναφορικά με το βαθμό επιβίωσης ελεύθερης νόσου μεταξύ των HIV-θετικών και HIV-αρνητικών ασθενών. Διαφάνηκε όμως μια υψηλότερη ολική θνησιμότητα στους HIV-θετικούς ασθενείς, όπου το 70% των θανάτων οφειλόταν σε άμεσες επιπλοκές της HIV-λοίμωξης [Powles et al. 2004]. Ορχικοί όγκοι σχετιζόμενοι με μια HIV-λοίμωξη δεν παρουσίασαν επιθετικότερη πορεία από ότι όγκοι σε ασθενείς με ακέραιο ανοσοποιητικό σύστημα.

Υπό μια κυτταροστατική θεραπεία προκύπτει συχνά μια υποχώρηση του αριθμού των CD4-κυττάρων, η οποία όμως δεν απαιτεί υποχρεωτικά τη χορήγηση μιας αντιβιοτικής προφύλαξης ή τη χορήγηση παραγόντων G-CSF. Γενικά μόνο επί μιας υποχώρησης των CD4-θετικών λεμφοκυττάρων κάτω των 200/μl οφείλει να χορηγείται μια αντιβιοτική προφύλαξη κατά της πνευμονίας από πνευμονοκύστη *jirovecii* (παλιά *carinii*) με κοτριμοξαζόλη. Η αντιρετροϊκή θεραπεία οφείλει να ελέγχεται για τυχόν αλληλοεπιδράσεις πριν την έναρξη της πολυχημειοθεραπείας και να προσαρμόζεται αντιστοίχως [Berretta et al. 2016; Makinson et al. 2010], για να μπορεί να διενεργηθεί μια πολυχημειοθεραπεία ανάλογα με το στάδιο με τη στάνταρτ δοσολογία.

8.5.3.7.8. Η θεραπεία προχωρημένων ορχικών όγκων σε κέντρα με αντίστοιχη πιστοποίηση

Συναίνεση ειδικών	<p>Σύσταση βασισμένη σε συναίνεση Ασθενείς με προχωρημένη/μεταστατική νόσο καρκίνου όρχεως οφείλουν κατά δύναμη να αντιμετωπίζονται από ομάδα ιατρών από πολλές ειδικότητες σε πιστοποιημένα κέντρα για να επιτυγχάνεται ο μεγαλύτερος δυνατός βαθμός ίασης και να αποφεύγονται επιπλοκές σχετιζόμενες με τη θεραπεία αποφεύγοντας μια υπερθεραπεία.</p> <p>Βαθμός συναίνεσης 100%</p>
--------------------------	--

Βασικά, όλοι οι ασθενείς με προχωρημένη/μεταστατική νόσο οφείλουν να παρουσιάζονται και να συζητιούνται σε ένα κέντρο με πιστοποιημένη εμπειρία. Ασθενείς με ενδιάμεση ή πτωχή πρόγνωση κατά IGCCCG οφείλουν μετά να αντιμετωπίζονται κατά δύναμη σε ένα κέντρο με πιστοποιημένη εμπειρία στη θεραπεία τέτοιων ασθενών. Μια διεπιστημονική θεραπεία σε ένα τέτοιο κέντρο αυξάνει, σύμφωνα με αναδρομικές μελέτες, τις πιθανότητες ίασης και μειώνει το βαθμό ανεπιθύμητων ενεργειών της θεραπείας από μια υπερθεραπεία [Collette et al. 1999]. Μια διεπιστημονική θεραπεία σύμφωνη με τις κατευθυντήριες οδηγίες είναι απαραίτητη για τη μείωση των υποτροπών της νόσου [Albany et al. 2018; Paffenholz et al. 2017; Passos-Coelho et al. 2011; Thibault et al. 2014].

8.6. Επανασταδιοποίηση και θεραπεία υπολειπόμενων όγκων

8.6.1. Εξ αρχής χημειοθεραπεία πριν την ορχεκτομή

Βαθμός σύστασης B	Τεκμηριωμένη σύσταση Μια άμεση έναρξη χημειοθεραπείας πριν την ορχεκτομή οφείλει να διενεργείται σε ασθενείς με για τη ζωή απειλητικά συμπτώματα και υψηλά επίπεδα των καρκινικών δεικτών AFP και β-hCG στον ορό.
Επίπεδο τεκμηρίωσης 4	Πηγές: [Ramsey et al. 2013] Βαθμός συναίνεσης 91,3%

Απαντώνται επί εκτενών οπισθοπεριτοναϊκών ή μεσοθωρακικών μαζών, με συμπτώματα απειλητικά για τη ζωή, υψηλά επίπεδα των καρκινικών δεικτών AFP και β-hCG στον ορό μπορεί να γίνει άμεση έναρξη χημειοθεραπείας, χωρίς διασφάλιση προηγουμένως της ιστοπαθολογίας με μια ορχεκτομή. Επί αρνητικών δεικτών ή μιας μεμονωμένης αύξησης μόνο της AFP ή της β-hCG επί ίδιας κατάστασης οφείλει να αποκτάται μια ιστολογική εικόνα του αρχικού όγκου ή των μεταστάσεων (π. χ. δια μιας CT-καθοδηγούμενης βιοψίας) για την επιβεβαίωση ενός ορχικού όγκου. Η μη διενέργεια μιας ορχεκτομής οφείλει όμως να επιφυλάσσεται σε τέτοιες μόνο εξαιρέσεις, διότι η γνώση όλων των νεοπλασματικών στοιχείων επηρεάζει την μετέπειτα θεραπευτική στρατηγική (π.χ. ποσοστό τερατώματος στον αρχικό όγκο). Μια αναδρομική ανάλυση 21 ασθενών επισημαίνει τον αυξημένο κίνδυνο απώτερης νεοπλασματικής εξέλιξης σε ασθενείς με μεταστατικό καρκίνο όρχεως, οι οποίοι έλαβαν αρχικά μια χημειοθεραπεία (μεταξύ τριών και τεσσάρων κύκλων) και στους οποίους η ορχεκτομή διενεργήθηκε μετά από επτά μήνες (εύρος 3-68 μήνες) [Ramsey et al. 2013].

Καρκινικοί δείκτες στον ορό / τρόπος απεικόνισης

Μια σταδιοποίηση μετά τη χημειοθεραπεία (επανασταδιοποίηση του όγκου) διενεργείται με απεικονιστικές τεχνικές και μετά από μια νέα αξιολόγηση των καρκινικών δεικτών στον ορό το νωρίτερο δύο, το αργότερο τέσσερις εβδομάδες μετά το τέλος της χημειοθεραπείας. Επί ομαλοποίησης των καρκινικών δεικτών στον ορό και σταθερής ή υποστροφικής εικόνας της νεοπλασματικής μάζας μετά από μια χημειοθεραπεία (τρεις ή τέσσερις κύκλους σύμφωνα με την ταξινόμηση IGCCCG) διενεργείται μια απεικονιστική σταδιοποίηση με μια αξονική τομογραφία του θώρακος, της κοιλίας και της ελάσσονος πυέλου (εναλλακτικά μαγνητική τομογραφία) για την εντόπιση και αξιολόγηση του μεγέθους των υπολειπόμενων καρκινικών σχηματισμών [Gerl et al. 1993; Murphy et al. 1994; Sheinfeld et al. 1997]. Επί μιας αρχικής τραχηλικής, εγκεφαλικής, ηπατικής ή οστικής προσβολής, η νεοσταδιοποίηση πρέπει να διευρύνεται αντιστοίχως (αξονική τραχήλου, MRT εγκεφάλου, υπερηχογραφία με σκιαστικό, MRT/CT ήπατος, σπινθηρογράφημα οστών). Η CT/MRT εντοπίζει επί αυτού μόνο ιστικές μεταβολές και δεν δύναται να διαχωρίσει μεταξύ ζωτικού καρκινικού ιστού και ινώδους ιστού [Daneshmand et al. 2012; SIGN 2011]. Ένα FDG-PET CT ή η MRT συνιστάται μόνο στα σεμινώματα μετά τη χημειοθεραπεία [Treglia et al. 2014], διότι ένας υπολειπόμενος όγκος

αποτελούμενος από τεράτωμα δεν δύναται να ανιχνευθεί με την εξέταση PET και γι' αυτό η ευαισθησία και η ειδικότητα σε μη-σεμινωματώδεις όγκους είναι πολύ χαμηλή.

8.6.2. Σεμίνωμα μετά τη χημειοθεραπεία

<p>Βαθμός σύστασης 0</p> <p>Συναίνεση ειδικών</p> <p>Επίπεδο τεκμηρίωσης 1a</p>	<p>Σύσταση βασισμένη σε συναίνεση Ένα FDG-PET/CT μπορεί να διενεργηθεί σε ασθενείς με σεμίνωμα, που επί ομαλοποίησης των καρκινικών δεικτών στον ορό μετά τη χημειοθεραπεία παρουσιάζουν υπολειπόμενους όγκους με μια διάμετρο μεγαλύτερη των 3 εκ. Η CT στο πλαίσιο της εξέτασης FDG-PET/CT οφείλει να διενεργείται κατά προτίμηση με σκιαστικό φάρμακο.</p> <p>Πηγές: [Treglia et al. 2014; Zhao et al. 2014]</p> <p>Βαθμός συναίνεσης 100%</p>
<p>Συναίνεση ειδικών</p>	<p>Σύσταση βασισμένη σε συναίνεση Το FDG-PET/CT για την εκτίμηση των υπολειπόμενων όγκων αρνητικών στους καρκινικούς δείκτες στον ορό σε ασθενείς με σεμίνωμα οφείλει να διενεργείται το νωρίτερο έξι εβδομάδες μετά το τέλος του τελευταίου κύκλου χημειοθεραπείας.</p> <p>Βαθμός συναίνεσης 96%</p>
<p>Συναίνεση ειδικών</p>	<p>Σύσταση βασισμένη σε συναίνεση Επί θετικής μεταβολικής δραστηριότητας στο FDG-PET/CT, η παρακολούθηση οφείλει να εντατικοποιείται (CT και έλεγχος των καρκινικών δεικτών στον ορό).</p> <p>Βαθμός συναίνεσης 95,4%</p>
<p>Βαθμός σύστασης B</p> <p>Επίπεδο τεκμηρίωσης 1b</p>	<p>Τεκμηριωμένη σύσταση Μια χειρουργική εκτομή υπολειπόμενου όγκου σε αρχικά μεταστατικό σεμίνωμα οφείλει να μη διενεργείται.</p> <p>Πηγές: [Loehrer et al. 1987]</p> <p>Βαθμός συναίνεσης 100%</p>

Με το FDG-PET/CT δύναται να γίνει επί σεμινώματος διαχωρισμός μεταξύ ζωτικού υπολειπόμενου καρκινικού ιστού και ινώδους ιστού. Τα δεδομένα για το FDG-PET/CT μιας συστηματικής επισκόπησης με μετανάλυση δείχνουν για το σεμίνωμα μετά από χημειοθεραπεία μια ευαισθησία 78% (95% ΚΙ 67–87%), μια ειδικότητα 86% (95% ΚΙ 81–89%), ένα θετικό βαθμό πρόβλεψης 58% (95% ΚΙ 48–68%), έναν αρνητικό βαθμό πρόβλεψης 94% (95% ΚΙ 90–96%), όπως επίσης και μια ακρίβεια 84% (95% ΚΙ 80–88%) [Treglia et al. 2014]. Επί αυτού, η ακρίβεια αυξάνει επί υπολειπόμενων όγκων > 3 εκ. [De Santis et al. 2004; Treglia et al. 2014]. PET-CT οφείλουν να διενεργούνται το νωρίτερο δυο μήνες [Daneshmand et al. 2012; EAU 2018a] μετά το τέλος της χημειοθεραπείας, διότι λόγω μεταθεραπευτικών φλεγμονωδών αντιδράσεων το ποσοστό ψευδώς θετικών αποτελεσμάτων είναι πολύ

υψηλό (μέχρι 14%). Ψευδώς θετικά αποτελέσματα μπορούν όμως να προκύψουν και μετά από αυτό το χρονικό παράθυρο, γι' αυτό επί θετικού PET-CT, επί όμως υποστρεφόμενης νεοπλασματικής μάζας σε ασθενείς με κανονική τιμή της β-hCG συνιστάται η επανάληψη του PET-CT [Daneshmand et al. 2012; EAU 2018a]. Επί υποψίας για ζωτικά στοιχεία σεμινώματος στο PET-CT οφείλει να διενεργείται μια βιοψία προς επιβεβαίωση μιας επιμένουσας νόσου, επειδή επί υπολειπόμενου όγκου > 3 εκ. εντοπίζονται ζωτικά καρκινικά στοιχεία σε ένα ποσοστό 20% [Heidenreich et al. 2009]. Σ' αυτές τις περιπτώσεις οφείλει να διενεργείται μια διασσωστική χημειοθεραπεία ή ενδεχομένως μια διασσωστική ακτινοθεραπεία. Σημαντικότερο είναι ένα PET-CT σε ασθενείς με σεμίνωμα, εάν αυτό δεν δείχνει κάποια δραστηριότητα (ορθά αρνητικό PET-CT). Σ' αυτούς τους ασθενείς μπορεί να μειωθεί η συχνότητα διενέργειας απεικονιστικών ελέγχων στο πλαίσιο της παρακολούθησης. Λόγω του υψηλού βαθμού ψευδώς θετικών ευρημάτων, η διενέργεια ενός FDG-PET/CT στην καθημερινή ρουτίνα δεν συνιστάται σε ασθενείς με σεμίνωμα.

8.6.3. Μη-σεμινωματώδεις όγκοι όρχεως μετά τη χημειοθεραπεία

Βαθμός σύστασης B Συναίνεση ειδικών Επίπεδο τεκμηρίωσης 2b	Σύσταση βασισμένη σε συναίνεση Μια εξέταση FDG-PET/CT για την επανασταδιοποίηση μετά από μια αρχική χημειοθεραπεία σε ασθενείς με μη-σεμινωματώδεις όγκους όρχεως οφείλει να μη διενεργείται. Πηγές: [Oechsle et al. 2008a; Pfannenberget al. 2004] Βαθμός συναίνεσης 100%
--	--

Σε ασθενείς με ένα μη-σεμινωματώδη όγκο μετά από μια χημειοθεραπεία, η ευαισθησία ενός FDG-PET/CT ανέρχεται στο 40% [Pfannenberget al. 2004]. Αυτό και ο υψηλός βαθμός ψευδώς αρνητικών ευρημάτων λόγω της περιορισμένης ανίχνευσης στοιχείων τερατώματος στον υπολειπόμενο όγκο σε ασθενείς με μη-σεμινωματώδη καρκίνο όρχεως περιορίζουν σημαντικά την αξιοπιστία του PET/CT επί αυτής της ένδειξης [Daneshmand et al. 2012; Kollmannsberger et al. 2002a; Oechsle et al. 2008a].

8.6.4. Χειρουργική διαχείριση υπολειπόμενων όγκων

Περίπου ένα τρίτο των ασθενών παρουσιάζουν, μετά από μια επιτυχή χημειοθεραπεία με μια ομαλοποίηση των καρκινικών δεικτών ή σταθερά επίπεδα αυτών, υπολειπόμενους όγκους στο οπισθοπεριτόναιο ή σε άλλους μεταστατικούς χώρους (πνεύμονες, τράχηλο, ήπαρ, οστά) [Daneshmand et al. 2012]. Κάτωθεν περιγράφονται οι πρακτικές αντιμετώπισης αυτών των υπολειπόμενων όγκων.

8.6.4.1. Υπολειπόμενος όγκος μετά από χημειοθεραπεία σεμινωμάτων

Στα σεμινώματα μια εκτομή υπολειπόμενων όγκων στις απεικονιστικές τεχνικές δεν αποτελεί βασικά ρουτίνα, επειδή με το PET-CT έχουμε στη διάθεσή μας μια

αξιόπιστη διαγνωστική τεχνική αναφορικά με την ανίχνευση ζωτικών καρκινικών στοιχείων. Ακόμα και σε ένα θετικό εύρημα στο PET-CT οφείλει να τίθεται με προσοχή η ένδειξη για μια εκτομή του υπολειπόμενου όγκου, διότι λόγω της φλεγμονώδους διήθησης μπορεί να προκύψει στα σεμινώματα μια δεσμοπλαστική αντίδραση κατά την εκτομή του υπολειπόμενου όγκου. Επί ενός ρίσκου για μια R1/2 κατάσταση και επί μιας πιθανής αναγκαιότητας επιπλέον επικουρικών χειρουργικών μέτρων, όπως αγγειοπλαστική, νεφρεκτομή και επί εμπλοκής και άλλων οργάνων είναι απαραίτητος ένας διεπιστημονικός χειρουργικός σχεδιασμός.

Ασθενείς με σεμίνωμα και πλήρη ύφεση μετά από τη χημειοθεραπεία (απουσία όγκου στις απεικονίσεις) δεν χρήζουν περαιτέρω θεραπειάς και απλώς μόνο παρακολουθούνται [Ehrlich et al. 2010; Kollmannsberger et al. 2010b; Treglia et al. 2014].

Επί υπολειπόμενου όγκου ενός σεμινώματος, ανεξάρτητα του μεγέθους, αυτός δεν αφαιρείται αρχικά, αλλά παρακολουθείται με απεικονιστικές τεχνικές και έλεγχο των καρκινικών δεικτών στον ορό Hofmockel et al. 1996; Kamat et al. 1992; Loehrer et al. 1987; Motzer et al. 1987; SIGN 2011]. Η ένδειξη για επέμβαση προκύπτει τις περισσότερες φορές από επιπλοκές, όπως πίεση επί του ουρητήρα ή της κάτω κοίλης φλέβας με θρομβοεμβολικά επεισόδια. Σ' αυτές τις περιπτώσεις δύναται να τεθεί ένδειξη για μια ουρητηρόλυση, αντικατάσταση ουρητήρα, εκτομή κάτω κοίλης φλέβας για να αποφευχθεί μια διαρκής παροχέτευση νεφρού με stent ή μια διαρκής θεραπεία με αντιθρομβωτικά φάρμακα. Αυτές οι επεμβάσεις που σχετίζονται με τα συμπτώματα οφείλουν να λαμβάνουν υπόψη τις ανάγκες του εκάστοτε ασθενούς, ιδιαίτερα την ποιότητα της ζωής του.

8.6.4.2. Υπολειπόμενος όγκος μετά από χημειοθεραπεία μη-σεμινωματοδών όγκων

Βαθμός σύστασης A Επίπεδο τεκμηρίωσης 2b	Τεκμηριωμένη σύσταση Υπολειπόμενοι όγκοι > 1 εκ. στον οπισθοπεριτοναϊκό χώρο και στους πνεύμονες μετά το τέλος της αρχικής χημειοθεραπείας και επί ομαλοποίησης των καρκινικών δεικτών σε ασθενείς με μη-σεμινωματοδείς όγκους όρχεως οφείλουν να αφαιρούνται. Η διαχείριση υπολειπόμενων όγκων που εντοπίζονται κάπου αλλού οφείλει να αποφασίζεται εξατομικευμένα. Πηγές: : [Hendry et al. 2002] Βαθμός συναίνεσης 100%
---	---

Όλοι οι ασθενείς με ένα μη-σεμινωματοδών όγκο και κατ' άξονα επέκταση των υπολειπόμενων όγκων > 1 εκ. έχουν ένδειξη για μια χειρουργική αφαίρεση αυτών των υπολειπόμενων όγκων [Hartmann et al. 1997; Hendry et al. 2002; Sheinfeld 2002; Steyerberg et al. 1999]. Περίπου 70% των ασθενών, που έλαβαν μια αρχική χημειοθεραπεία βασισμένη σε σισπλατίνη, εμφανίζουν μια πλήρη ομαλοποίηση των καρκινικών δεικτών στον ορό και θεωρούνται ακτινολογικά ελεύθεροι νόσου (πλήρη

ύφεση). Αυτοί οι ασθενείς δεν χειρουργούνται, αλλά μόνο παρακολουθούνται [Ehrlich et al. 2010; Kollmannsberger et al. 2010b]. Ο βαθμός υποτροπής κυμαίνεται ανάλογα με το χρονικό διάστημα παρακολούθησης μεταξύ 6 και 9% [Daneshmand et al. 2012]. Μετά από μια ολική ανταπόκριση στην αρχική θεραπεία, 9% (12 από 141 ασθενείς) εμφάνισαν μια υποτροπή μετά από ένα χρονικό διάστημα παρακολούθησης 15,5 ετών, αφού προηγουμένως είχαν ανταποκριθεί πλήρως στην αρχική θεραπεία [Ehrlich et al. 2010]. Γι' αυτό όλοι οι ασθενείς με έναν υπολειπόμενο όγκο < 1 εκ. χωρίς αφαίρεση υπολειπόμενου όγκου μετά την αρχική χημειοθεραπεία οφείλουν να ενημερώνονται για τον κίνδυνο υποτροπής της τάξεως των περίπου 10% δια βίου, προτού αποφασιστεί να μη διενεργηθεί μια εκτομή του υπολειπόμενου όγκου Ehrlich et al. 2010; Kollmannsberger et al. 2010a; Rick et al. 2004].

Από τους άλλους 30% με ένδειξη για αφαίρεση, 10-15% εμφανίζουν υψηλές τιμές των καρκινικών δεικτών στον ορό [Beck et al. 2005; Daneshmand et al. 2012; Ong et al. 2008]. Στους ασθενείς με ελαφρώς μόνο αυξημένες, αλλά σταθερές, τιμές των καρκινικών δεικτών οφείλει να διενεργείται μια χειρουργική εκτομή του υπολειπόμενου όγκου [Albers 2004; Albers et al. 2000; Beck et al. 2007; Beck et al. 2005; Daneshmand et al. 2012; Habuchi et al. 2003; Kobayashi et al. 2006; Ong et al. 2008; Spiess et al. 2006]. Αυτή η ένδειξη υφίσταται κυρίως σε ασθενείς με μεμονωμένη αύξηση (σταθερή τιμή ή μόνο ελαφρά άνοδος ως έκφραση ενός υπολειπόμενου τερατώματος). Μια επιμένουσα β-hCG οφείλει να ελέγχεται ακόμα μια φορά άμεσα πριν από μια χειρουργική εκτομή του υπολειπόμενου όγκου, διότι αυτοί οι ασθενείς (επί το πλείστον με στοιχεία χοριοκαρκινώματος στον αρχικό όγκο) παρουσιάζουν συχνά μια άνοδο της β-hCG πριν την χειρουργική εκτομή του υπολειπόμενου όγκου και οφείλουν έτσι να λάβουν μια διασωστική χημειοθεραπεία.

Στις περιπτώσεις μιας ομαλοποίησης των καρκινικών δεικτών αλλά επί αυξανόμενων μεταστάσεων υφίσταται ένα ονομαζόμενο „growing teratoma syndrome“ Η χειρουργική εκτομή του αναπτυσσόμενου τερατώματος διενεργείται μετά το τέλος της χημειοθεραπείας. Μόνο επί κλινικών επιπλοκών (π. χ. θρόμβωση κάτω κοίλης) από το αναπτυσσόμενο τεράτωμα μπορεί να συζητηθεί μια πρόιμη επέμβαση [Andre et al. 2000]. Μια άμεση διασωστική χημειοθεραπεία ενδείκνυται μόνο επί καταγραφής μιας ανόδου των καρκινικών δεικτών υπό ή κατά τις πρώτες τέσσερις εβδομάδες μετά τη χημειοθεραπεία [Fossa et al. 1999; Zon et al. 1998].

8.6.4.3. Χειρουργική εκτομή υπολειπόμενων όγκων στους πνεύμονες και στο μεσοθωράκιο μετά από τη χημειοθεραπεία μη-σεμινωματώδων όγκων

<p>Βαθμός σύστασης</p> <p style="text-align: center;">A</p> <p>Επίπεδο τεκμηρίωσης</p> <p style="text-align: center;">4</p>	<p>Τεκμηριωμένη σύσταση</p> <p>Υπολειπόμενες μεταστάσεις στους πνεύμονες μεγέθους άνω του 1 εκ. οφείλουν να αφαιρούνται χειρουργικά. Μια αμφοτερόπλευρη θωρακική αφαίρεση υπολειπόμενων όγκων οφείλει να αποφασίζεται διεπιστημονικά και αφού προηγουμένως καθίσταται γνωστή η ιστοπαθολογία της μιας πλευράς. Η εκτομή οφείλει επί αυτού να διενεργείται με διασφάλιση παρεγχύματος δια της δακτυλικής ψηλάφησης.</p> <p>Πηγές: [Liu et al. 1998; Schirren et al. 2012] Βαθμός συναίνεσης 92%</p>
---	---

Οι μη-σεμινωματώδεις όγκοι με θωρακικές μεταστάσεις παρουσιάζουν τις περισσότερες φορές ταυτόχρονες εκτενείς αμφοτερόπλευρες πνευμονικές μεταστάσεις. Πέραν τούτου δύναται να παρουσιάσουν, είτε μεμονωμένα ή σε συνδυασμό με τις πνευμονικές μεταστάσεις, μια μεταστατική επέκταση και στο μεσοθωράκιο. Η πρώτη επιλογή σ' αυτές τις περιπτώσεις είναι αρχικά μια συστηματική θεραπεία βασισμένη σε πλατίνα, ακολουθούμενη από μια χειρουργική εκτομή του υπολειπόμενου όγκου [Kesler et al. 2011; Schmoll et al. 2004a]. Κατά πόσο επί αυτού ένας συνδυασμός με μπλεομυκίνη επηρεάζει ή και ακόμα αυξάνει τη θνητότητα και θνησιμότητα της πνευμονικής χειρουργικής εκτομής δεν έχει αποσαφηνιστεί οριστικά [Andrade et al. 2004; Saxman et al. 1997].

Επί αμφοτερόπλευρων πνευμονικών μεταστάσεων ισχύει η εκτομή των υπολειπόμενων όγκων και από τις δυο πλευρές. Ο Besse et al. έδειξαν, ότι επί εξαιρεθέντων νεκρώσεων κατά 95% επικρατούν νεκρώσεις και στην άλλη πλευρά και γι' αυτόν το λόγο επί πλήρης νέκρωσης μπορεί να αποφευχθεί ενδεχομένως μια εκτομή υπολειπόμενου όγκου [Besse et al. 2009]. Ο Schirren et al. βρήκαν στους δικούς τους ασθενείς μια μέχρι 20% αποκλίνουσα ιστολογία μεταξύ των δύο πνευμόνων, έτσι ώστε δύναται μήτε άλλο να τεθεί ένδειξη για μια χειρουργική εκτομή του υπολειπόμενου όγκου [Schirren et al. 2012]. Η απόκλιση μεταξύ των οπισθοπεριτοναϊκών και των πνευμονικών μεταστάσεων ανέρχεται στον ίδιο βαθμό περίπου και δεν επιτρέπει προεγχειρητικά συμπεράσματα αναφορικά με την ιστολογία του πνευμονικού υπολειπόμενου όγκου [Kesler et al. 2011; Tognoni et al. 1998].

Λόγω του αριθμού των μεταστάσεων και του κινδύνου υποτροπής, σημαντική είναι μια εκτομή με διασφάλιση παρεγχύματος. Επί πλέον οφείλει να διενεργείται λόγω του αριθμού των υποτροπών μια ανοιχτή ψηλάφηση των πνευμόνων. Μ' αυτόν τον τρόπο δύναται να επιτευχθεί μια πλήρης εκτομή των υπολειπόμενων όγκων μέχρι στο 85-98% [Liu et al. 1998; Schirren et al. 2012]. Επί μιας θωρακοσκοπικής πρόσβασης αυξάνει ο κίνδυνος να μην αφαιρεθούν όλοι οι υπολειπόμενοι όγκοι στον θώρακα, επιπλέον δυσκολεύει επί αυτού η εκτενής μεσοθωρακική εκτομή. Ο Kesler et al. έδειξαν στην έρευνά τους, ότι ένας συνδυασμός μιας πνευμονικής με μια μεσοθωρακική εκτομή είχε λάβει χώρα στο μέχρι 32% των ασθενών τους [Kesler et al. 2011]. Συνολικά, ο βαθμός 5-ετούς επιβίωσης μετά από μια θωρακική χειρουργική εκτομή υπολειπόμενου όγκου ανέρχεται στο 79% μέχρι 87%, ο βαθμός 10ετούς επιβίωσης στο 73% μέχρι 85%. Σ' αυτές τις αναλύσεις συμπεριλήφθηκαν τόσο ασθενείς με πνευμονική όσο και με μεσοθωρακική μεταστατική επέκταση [Cagini et al. 1998; Kesler et al. 2011; Liu et al. 1998; Schirren et al. 2012].

Ως σημαντικό κριτήριο για μια μακρόχρονη επιβίωση ισχύει μια πλήρης εκτομή των υπολειπόμενων όγκων [Cagini et al. 1998; Fizazi et al. 2001a; Kesler et al. 2011; Pfannschmidt et al. 2010; Schirren et al. 2012].

8.6.5. Στρατηγική και ποιότητα της χειρουργικής εκτομής υπολειπόμενων όγκων

<p>Βαθμός σύστασης</p> <p style="text-align: center;">A</p> <p>Επίπεδο τεκμηρίωσης</p> <p style="text-align: center;">2b</p>	<p>Τεκμηριωμένη σύσταση</p> <p>Μια εκτομή υπολειπόμενων όγκων οφείλει να διενεργείται σε πιστοποιημένα κέντρα με τη δυνατότητα διεπιστημονικής συνεργασίας (χειρουργική ήπατος, αγγειοχειρουργική, νευροχειρουργική νωτιαίου μυελού).</p> <p>Πηγές: [Capitanio et al. 2009; Jeldres et al. 2014; Mosharafa et al. 2003]</p> <p>Βαθμός συναίνεσης 92,5%</p>
<p>Βαθμός σύστασης</p> <p style="text-align: center;">B</p> <p style="text-align: center;">A</p> <p>Επίπεδο τεκμηρίωσης</p> <p style="text-align: center;">4</p>	<p>Τεκμηριωμένη σύσταση</p> <p>Η οπισθοπεριτοναϊκή εκτομή υπολειπόμενου όγκου οφείλει να διενεργείται κατά προτίμηση με διασφάλιση των νεύρων.</p> <p>Τα όρια της εκτομής οφείλουν να ορίζονται σύμφωνα με τη εντόπιση που αρχικού όγκου.</p> <p>Πηγές: [Baniel et al. 1995; Carver et al. 2007c; Ehrlich et al. 2010]</p> <p>Βαθμός συναίνεσης 100%</p>
<p>Βαθμός σύστασης</p> <p style="text-align: center;">B</p> <p>Επίπεδο τεκμηρίωσης</p> <p style="text-align: center;">2b</p>	<p>Τεκμηριωμένη σύσταση</p> <p>Μια μεμονωμένη εκτομή του όγκου (ονομαζόμενη σβωλεκτομή) οφείλει να μη διενεργείται.</p> <p>Πηγές: [Baniel et al. 1995; Beck et al. 2007; Carver et al. 2007a; Fizazi et al. 2008; Heidenreich et al. 2009]</p> <p>Βαθμός συναίνεσης 96,1%</p>

Ασθενείς με μεταστατικό καρκίνο όρχεως δύναται να ωφεληθούν από μια μακρόχρονη επιβίωση ελεύθερης νόσου, εάν η χημειοθεραπεία συνδυαστεί με μια χειρουργική εκτομή υπολειπόμενου όγκου.

Μετά τη χημειοθεραπεία πρώτης γραμμής, 6-10% των υπολειπόμενων όγκων περιέχουν ακόμα ζωτικό καρκινικό ιστό, 50% αυτών περιέχουν ώριμο τεράτωμα και 40% περιέχουν νεκρωτικό-ινώδες ιστό [Carver et al. 2007b]. Ο στόχος της θεραπείας είναι βασικά η αφαίρεση όλων των υπολειπόμενων όγκων. Ιδιαίτερα επί τερατωμάτων και ζωτικών καρκινικών στοιχείων μετά τη χημειοθεραπεία, μια R0-εκτομή σχετίζεται άμεσα με τον απώτερο βαθμό υποτροπής.

Η επέμβαση οφείλει να διενεργείται με διασφάλιση των νεύρων [Baniel et al. 1995; Carver et al. 2007a; Ehrlich et al. 2010]. Μια εκτομή κατά πρότυπο με ετερόπλευρη διασφάλιση των νεύρων έχει σε επιλεγμένους ασθενείς ανάλογα αποτελέσματα με την αμφοτερόπλευρη συστηματική εκτομή. Η μεμονωμένη εκτομή του υπολειπόμενου όγκου (ονομαζόμενη εκτομή σβώλου) δεν συνιστάται [Baniel et al. 1995; Beck et al. 2007; Carver et al. 2007b; Ehrlich et al. 2010; Fizazi et al. 2008; Heidenreich et al. 2009].

Σε ασθενείς με εκτεταμένους όγκους, μια R0-εκτομή είναι συχνά (περίπου στο 30%) εφικτή μόνο με επιπλέον εκτομή γειτονικών οργάνων (νεφρού, κάτω κοίλης, αορτής). Η έκταση της εκτομής εξαρτάται από την ιστολογία κατά τη διάρκεια της επέμβασης. Επί μεγάλων υπολειπόμενων όγκων, που στην ταχεία τομή εμφανίζουν πλήρη νέκρωση/ίνωση, η εκτομή δύναται να τερματιστεί ως μια R1-εκτομή, πριν διενεργηθούν επιπλέον εκτομές, όπως αγγείων ή νεφρών.

Η επέμβαση οφείλει να διενεργείται μέσα σε στενά χρονικά όρια μετά τη χημειοθεραπεία. Επί το πλείστον, αυτό είναι εφικτό μέσα σε τρεις με τέσσερις εβδομάδες μετά τη χημειοθεραπεία (μετά την 21 ημέρα του τελευταίου κύκλου). Άμεσα πριν την εκτομή του υπολειπόμενου όγκου οφείλουν να καθορίζονται οι καρκινικοί δείκτες. Οι απεικονίσεις οφείλουν να μην είναι παλαιότερες των τεσσάρων εβδομάδων. Βασικά, επί πολλαπλών εντοπίσεων συνιστάται αρχικά η εκτομή του όγκου με τη μεγαλύτερη έκταση [Hartmann et al. 1997].

Εάν ενδείκνυται μια εκτομή υπολειπόμενου όγκου, αυτή οφείλει να διενεργείται σε κέντρα με πιστοποιημένη εμπειρία και από έμπειρους χειρουργούς, διότι ο υπολειπόμενος όγκος λόγω της εντατικής ίνωσης δύναται να εξαιρεθεί μόνο με πολύ μεγάλη δυσκολία [Flechon et al. 2010; Mosharafa et al. 2003]. Επιπλέον, σε υπολειπόμενους όγκους με μια κατ' άξονα διάμετρο > 5 εκ. και σε ασθενείς με αρχικά ενδιάμεση ή πτωχή πρόγνωση κατά IGCCCG, ο βαθμός απαραίτητων αγγειοχειρουργικών επεμβάσεων αυξάνει στο άνω του 20% [Winter et al. 2012].

Γι' αυτόν το λόγο οφείλουν, τουλάχιστον ασθενείς με τέτοιο συνδυασμό κινδύνων, να χειρουργούνται σε κλινικές με υπάρχουσες διεπιστημονικές δομές (αγγειοχειρουργική, γενική χειρουργική, θωρακοχειρουργική, νευροχειρουργική, ορθοπαιδική ογκολογία και τμήμα εντατικής). Επί υπολειπόμενων όγκων στο ήπαρ, άμεσα πλησίον των μεγάλων αγγείων ή στα οστά, κάτι τέτοιο δύναται να διενεργηθεί μόνο με διεπιστημονική συνεργασία (εκτομή ήπατος, αγγειοπλαστική, νευροχειρουργική σπονδύλων). Η εκτομή θωρακικών υπολειπόμενων όγκων διενεργείται σε ένα θωρακοχειρουργικό κέντρο, για να διασφαλιστεί πρώτον η μεσοθωρακική λεμφαδεκτομή και δεύτερον για να διατηρηθεί σ' αυτούς τους κυρίως νέους ασθενείς, στους οποίους δύναται να επιτευχθεί ίαση, όσο το δυνατόν περισσότερη πνευμονική χωρητικότητα. Οι ασθενείς που αντιμετωπίζονται σε κέντρα με πιστοποιημένη εμπειρία ωφελούνται από μια σημαντική μείωση της περιεγχειρητικής θνητότητας από το 6% στο 0,8% [Capitanio et al. 2009]. Πέραν τούτων, έμπειροι χειρουργοί ουρολόγοι δύνανται να μειώσουν το βαθμό της τοπικής υποτροπής από το 16% στο 3% [Flechon et al. 2010].

Η λαπαροσκοπική εκτομή υπολειπόμενων όγκων δύναται να επιτύχει ανάλογα αποτελέσματα με την ανοιχτή εκτομή σε επιλεγμένους ασθενείς με μικρούς υπολειπόμενους όγκους και με βεβαιότητα, ότι μια R0-εκτομή επί «προτύπου» είναι εφικτή. Δεν συνιστάται όμως η διενέργειά της εκτός πιστοποιημένων κέντρων με λαπαροσκοπική εμπειρία [Arai et al. 2012b; Busch et al. 2012; Calestroupat et al. 2009].

8.6.6. Περαιτέρω θεραπεία επί ύπαρξης ζωτικών νεοπλασματικών στοιχείων στον εξαιρεθέντα υπολειπόμενο όγκο

Συναίνεση ειδικών	<p>Δήλωση βασισμένη σε συναίνεση Στους ασθενείς, μετά από εκτομή υπολειπόμενου όγκου με αποδεδειγμένη R0-εκτομή, συνιστάται η παρακολούθηση. Επί ύπαρξης ζωτικών καρκινικών κυττάρων συνιστάται μια εξατομικευμένη τακτική ανάλογα με την ιστολογία, την μετεγχειρητική πορεία των καρκινικών δεικτών και τη νοσηρότητα του ασθενούς, διότι προς το παρόν δεν είναι σίγουρο, εάν υφίσταται πλεονέκτημα επιβίωσης από μια επικουρική χημειοθεραπεία.</p> <p>Βαθμός συναίνεσης 100%</p>
--------------------------	---

Τα ιστοπαθολογικά αποτελέσματα της εκτομής υπολειπόμενου όγκου και η εξαιρεσιμότητα καθορίζουν την περαιτέρω θεραπευτική στρατηγική. Επί μιας R0-εκτομής με νεκρώσεις ή τεράτωμα συνιστάται μια απεικονιστική παρακολούθηση των ασθενών με μέτρηση των καρκινικών δεικτών στον ορό. Επί τερατώματων με μια κατ' άξονα διάμετρο > 10 εκ., ο βαθμός υποτροπής του τερατώματος κείται στο 25%. Κάποιοι απ' αυτούς τους ασθενείς παρουσιάζουν στην πορεία μια μεταδιαφοροποίηση και ένα μετασχηματισμό σε τερατώματα με σωματικές νεοπλασίες, όπως αδenoκαρκινώματα, πρωτόγονοι νευροεκτοδερμικοί όγκοι (PNET) ή σαρκώματα. Γι' αυτό, και κατά την εκτομή υποτροπών οφείλει να επιχειρείται μια R0-εκτομή. Μόνο επί ενός υπολοίπου, σταθερού επί μακρό χρόνο, μπορεί σε εξαιρετικές περιπτώσεις να μη διενεργηθεί η εκτομή, εάν η νοσηρότητα της επέμβασης φαίνεται να είναι υψηλή.

Απαντώνται κατά την εκτομή υπολειπόμενου όγκου ζωτικά καρκινικά στοιχεία δεν συνιστάται κάποια περαιτέρω θεραπεία, εάν η εκτομή διενεργήθηκε ως R0-εκτομή. Επί ζωτικών καρκινικών στοιχείων και μιας R1-εκτομής απαιτείται επί μιας ανόδου των καρκινικών δεικτών ή/και υποτροπής μια διασωστική χημειοθεραπεία [Heidenreich et al. 2009]. Επί μιας R2-εκτομής με θετικούς καρκινικούς δείκτες στον ορό ακολουθεί μια άμεση διασωστική χημειοθεραπεία. Επί μιας R2-εκτομής χωρίς μια άνοδο των καρκινικών δεικτών μπορεί να διεξαχθεί μια σταθεροποιητική χημειοθεραπεία με δυο κύκλους PEI, ως εναλλακτική θεραπεία στην ενεργή παρακολούθηση [Fizazi et al. 2001a]. Τα δεδομένα για μια τέτοια σύσταση δεν είναι όμως ισχυρά.

8.6.7. Χειρουργική εκτομή υπολειπόμενου όγκου μετά από χημειοθεραπεία μιας υποτροπής

<p>Βαθμός σύστασης</p> <p style="text-align: center;">B</p> <p>Επίπεδο τεκμηρίωσης</p> <p style="text-align: center;">4</p>	<p>Τεκμηριωμένη σύσταση</p> <p>Σε ασθενείς, μετά από μια διασωστική χημειοθεραπεία μιας οπισθοπεριτοναϊκής υποτροπής ενός μη-σεμινωματώδους όγκου όρχεως, οφείλει να διενεργείται μια οπισθοπεριτοναϊκή εκτομή υπολειπόμενου όγκου επί ακόμα και όγκων < 1 εκ. και ομαλοποίησης των καρκινικών δεικτών στον ορό.</p> <p>Πηγές: [Rick et al. 2004]</p> <p>Βαθμός συναίνεσης 95,6%</p>
---	--

Η ολική επιβίωση μετά από μια επέμβαση και μια διασωστική χημειοθεραπεία πρώτης γραμμής με σχήμα ταξάνης ανέρχεται μετά από δέκα έτη στο 70% [Eggerer et al. 2007a].

Επίσης και μετά από μια δεύτερη και τρίτη διασωστική χημειοθεραπεία (μετά όμως με υψηλές δόσεις), η χειρουργική εκτομή παραμένει μια βασική στρατηγική, προς επίτευξη μιας διαρκούς και πλήρους ύφεσης σε μέχρι 20% των ασθενών [Nicolai et al. 2009; Oechsle et al. 2011b].

Επί εξαιρέσιμων υπολειπόμενων όγκων ή χημειο-ανθεκτικής νόσου, μια χειρουργική επέμβαση μεγιστοποιεί τις πιθανότητες ίασης [Daneshmand et al. 2012]. Επί αυτού δεν υπάρχουν όρια ένδειξης. Ακόμα και υπολειπόμενοι όγκοι < 1 εκ. αφαιρούνται μετά από μια διασωστική χημειοθεραπεία με υψηλές δόσεις, διότι εδώ το ποσοστό ζωτικών καρκινικών στοιχείων, ανεξάρτητα από το μέγεθος του όγκου, ανέρχεται στο μέχρι 40% και συχνά έχουν εξαντληθεί όλες οι χημειοθεραπευτικές επιλογές [Rick et al. 2004]. Επίσης και οι ασθενείς με θετικούς καρκινικούς δείκτες στον ορό και σε κατάσταση διάσωσης ωφελούνται κατά 20% από μια επέμβαση. Η επέμβαση σε αυτές τις περιπτώσεις (άνοδος των καρκινικών δεικτών στο ορό μετά από μια χημειοθεραπεία με υψηλές δόσεις) που ονομάζεται και «χειρουργική απελπισίας», οφείλει να σταθμίζει τη νοσηρότητα με τα αναμενόμενα ογκολογικά αποτελέσματα [Albers et al. 2000]. Επί χημειο-ανθεκτικών μεταστάσεων ζωτικών καρκινωμάτων βλαστικού επιθηλίου (επί το πλείστον εμβρυϊκό καρκίνωμα, καρκίνωμα λεκιθικού σάκου ή σωματική κακοήθεια), τα χειρουργικά όρια εξαντλούνται στα οστά. Εάν είναι δυνατό προεγχειρητικά, π.χ. δια μιας βιοψίας, να επιβεβαιωθεί αυτό, δεν δικαιολογείται μια επέμβαση στο σκελετικό σύστημα [Nini et al. 2018]. Αυτοί οι ασθενείς οφείλουν να αντιμετωπίζονται εγκαίρως ανακουφιστικά.

9. Υποτροπές και όγκοι ανθεκτικοί στη θεραπεία

9.1 Υποτροπές επί αρχικού σταδίου I

Η εξέλιξη μιας υποτροπής επί ενός αρχικού σταδίου I μπορεί να εξαρτάται από πολλούς παράγοντες. Επί ενός μη-σεμινωματώδους όγκου όρχεως, η διήθηση λεμφαγγείων και αιμοφόρων αγγείων συνοδεύεται από ένα ρίσκο 50% για ύπαρξη

μιας λανθάνουσας μεταστατικής επέκτασης. Στα σεμινώματα, το μέγεθος του όγκου (ως μεταβλητός παράγοντας) είναι ο σημαντικότερος παράγοντας κινδύνου για ένα αυξημένο βαθμό υποτροπής της τάξεως του μέχρι 30%.

9.1.1 Υποτροπές επί αρχικού σταδίου I

Ασθενείς με ένα σεμίνωμα κλινικού σταδίου cSI εμφανίζουν υπό ενεργή παρακολούθηση σε ένα ποσοστό 9-15%, επί ενός μεγέθους του όγκου > 6 εκ. σε 32%, υποτροπές [Aparicio et al. 2011; Mortensen et al. 2017; Tandstad et al. 2011; van de Wetering et al. 2018]. Σε περισσότερο από 90% των ασθενών, αυτές εμφανίζονται μέσα στα επόμενα τρία έτη με ένα ενδιάμεσο διάστημα 14 μηνών (8-24) από την αρχική διάγνωση. Οι υποτροπές διαγιγνώσκονται κυρίως με μια αξονική τομογραφία (87%) και σπάνια λόγω αυξημένων καρκινικών δεικτών (3%). Η εντόπιση της υποτροπής εξαρτάται από τη μορφή της αρχικής θεραπείας. Μετά από μια παρα-αορτική ακτινοθεραπεία, οι υποτροπές εμφανίζονται αποκλειστικά εκτός του ακτινοβολημένου πεδίου [Classen et al. 2004; Oldenburg et al. 2006b]. Μετά από μια επικουρική χημειοθεραπεία με καρβοπλατίνα αντιθέτως, οι υποτροπές εντοπίζονται συχνά οπισθοπεριτοναϊκά/παρα-αορτικά [Oliver et al. 2005]. Επί μιας ενεργούς παρακολούθησης, οι υποτροπές εμφανίζονται επίσης στον οπισθοπεριτοναϊκό χώρο [Aparicio et al. 2011]. Σχεδόν το 100% των ασθενών με μια υποτροπή από το κλινικό στάδιο I ταξινομούνται στην ομάδα καλής πρόγνωσης κατά των κριτηρίων της IGCCCG [Kollmannsberger et al. 2015].

9.1.1.1. Θεραπεία επί υποτροπής ενός σεμινώματος μετά το στάδιο I

Συναίνεση ειδικών	<p>Σύσταση βασισμένη σε συναίνεση Ασθενείς με μια υποτροπή ενός σεμινώματος αρχικού κλινικού σταδίου I οφείλουν να ταξινομούνται και να αντιμετωπίζονται ανάλογα με το στάδιο τους σύμφωνα με τη θεραπεία των εξ αρχής μεταστατικών σεμινωμάτων κατά τα κριτήρια της IGCCCG.</p> <p>Βαθμός συναίνεσης 100%</p>
--------------------------	--

Οι ασθενείς ταξινομούνται σύμφωνα με τα κριτήρια της IGCCCG αναλόγως των μεταστατικών σεμινωμάτων και αντιμετωπίζονται σύμφωνα με τις συστάσεις για τα εξ αρχής μεταστατικά σεμινώματα με μια ακτινοθεραπεία ή με μια (εκ νέου) χημειοθεραπεία, λαμβάνοντας υπόψη την αρχική θεραπευτική τακτική.

9.1.2. Υποτροπή ενός μη-σεμινωματούδους όγκου μετά το στάδιο I

Ασθενείς με ένα αρχικά μη-σεμινωματούδη όγκο όρχεως σταδίου I παρουσιάζουν υποτροπές σε ένα ποσοστό 19% [Kollmannsberger et al. 2015]. Αυτές εμφανίζονται σε ένα ενδιάμεσο διάστημα έξη μηνών (1-75). Σε ένα μικρό ποσοστό ασθενών (1%), οι υποτροπές εμφανίζονται μετά από περισσότερο από τρία έτη [Kollmannsberger et al. 2015]. Σχεδόν όλοι οι ασθενείς ταξινομούνται κατά τη στιγμή της υποτροπής στη

ομάδα καλής (90%) ή ενδιάμεσης (8%) πρόγνωσης κατά IGCCCG. Η καρκινοειδική 5-ετής επιβίωση ανέρχεται στο 99% [Kollmannsberger et al. 2015].

9.1.2.1. Θεραπεία επί υποτροπής ενός μη-σεμινωματώδους όγκου μετά το στάδιο I

Συναίνεση ειδικών	<p>Σύσταση βασισμένη σε συναίνεση</p> <p>Ασθενείς με μια υποτροπή ενός μη-σεμινωματώδους όγκου αρχικού κλινικού σταδίου I οφείλουν να ταξινομούνται και να αντιμετωπίζονται ανάλογα με το στάδιό τους σύμφωνα με τη θεραπεία των εξ αρχής μεταστατικών μη-σεμινωματώδων όγκων όρχεως κατά τα κριτήρια της IGCCCG. Εξαίρεση αποτελούν οι υποτροπές 6 μήνες μετά την επικουρική χημειοθεραπεία με 2 κύκλους PEB, στις οποίες οφείλει να εξεταστεί η δυνατότητα διενέργειας άλλων εναλλακτικών χημειοθεραπευτικών πρωτόκολλων.</p> <p>Βαθμός συναίνεσης 100%</p>
--------------------------	--

Ασθενείς με μια υποτροπή ενός μη-σεμινωματώδους όγκου μετά από ένα αρχικό στάδιο I και μια μόνο ενεργή παρακολούθηση ή μετά από μια διενεργηθείσα αρχική οπισθοπεριτοναϊκή λεμφαδενοεκτομή ταξινομούνται και αντιμετωπίζονται μετά την αντίστοιχη διαγνωστική διαδικασία αναλόγως ενός εξ αρχής μεταστατικού όγκου σύμφωνα με τα κριτήρια της IGCCCG. Η 5-ετής καρκινοειδική επιβίωση μετά από μια χημειοθεραπεία και ενδεχομένως εκτομή του υπολειπόμενου όγκου αγγίζει σ' αυτούς τους ασθενείς σχεδόν το 100% [Kollmannsberger et al. 2010b].

Για ασθενείς με μια υποτροπή μετά από επικουρική χημειοθεραπεία με το σχήμα PEB υπάρχουν μόνα λίγα τεκμηριωμένα δεδομένα για μια περαιτέρω χημειοθεραπευτική τακτική. Ασθενείς με μια υποτροπή, στους οποίους διενεργήθηκε επικουρική χημειοθεραπεία PEB, και επί μεγάλου χρονικού διαστήματος μέχρι την υποτροπή, διενεργείται εκ νέου χημειοθεραπεία με PEB -επί καλής πρόγνωσης με τρεις κύκλους- [Tandstad et al. 2009]. Στην σπάνια περίπτωση μιας υποτροπής < 6 μήνες μετά την επικουρική χημειοθεραπεία με το σχήμα PEB οφείλει να εξεταστεί μια διασωστική θεραπεία με άλλα σχήματα, όπως PEI, TIP ή μια χημειοθεραπεία με υψηλές δόσεις.

9.2 Υποτροπές μετά από μια θεραπεία ενός μεταστατικού σταδίου

Περίπου ένα τρίτο των ασθενών με αρχικά μεταστατική νόσο εμφανίζουν στην πορεία μια νέα υποτροπή. Δια μιας νέας πολυτροπικής τακτικής με μια διασωστική πολυχημειοθεραπεία και επί μη-σεμινωματώδων όγκων με την ολική εκτομή όλων των υποτροπών < 1 εκ., το ήμισυ των ασθενών με υποτροπή μετά από μια χημειοθεραπεία πρώτης γραμμής δύναται ακόμα να θεραπευτεί.

9.2.1. Προγνωστικοί παράγοντες σε μεταστατικό στάδιο

Συναίνεση ειδικών	Σύσταση βασισμένη σε συναίνεση Ασθενείς με μια υποτροπή μετά από μια χημειοθεραπεία πρώτης γραμμής για μεταστατική νόσο οφείλουν να ταξινομούνται σύμφωνα με το International Prognostic Factors Study Group“. Βαθμός συναίνεσης 100%
--------------------------	--

Για ασθενείς με μια υποτροπή μετά από την αρχική θεραπεία της μεταστατικής νόσου μπόρεσε από την ομάδα „International Prognostic Factors Study Group“, βασιζόμενη σε μια αναδρομική ανάλυση περίπου 1.600 ασθενείς, να διαμορφωθεί μια ταξινόμηση κατά ρίσκο ανάλογα της ταξινόμησης IGCCCG για εξ αρχής μεταστατικές καταστάσεις. Στρωματοποιημένες, σύμφωνα με επτά διαφορετικούς προγνωστικούς παράγοντες, διαχωρίζονται πέντε ομάδες κινδύνου: „very low“, „low“, „intermediate“, „high“ και „very high risk“. Οι επτά προγνωστικοί παράγοντες περιλαμβάνουν την αρχική ιστολογία, την αρχική εντόπιση του όγκου, την απόκριση στην αρχική θεραπεία, το διάστημα ελεύθερο προόδου μετά την αρχική θεραπεία, μη πνευμονικές μεταστάσεις κατά τη χρονική στιγμή της υποτροπής και μια άνοδο των καρκινικών δεικτών στον ορό κατά τη χρονική στιγμή της υποτροπής (AFP και β-hCG). Επί αυτού, η 2-ετής επιβίωση ελεύθερης προόδου και η 3-ετής ολική επιβίωση αντιστοίχως δύναται να κυμαίνονται, ανάλογα με την ομάδα κινδύνου, από <10% μέχρι 75% και <10% μέχρι σχεδόν 80% αντιστοίχως [Lorch et al. 2010a; Lorch et al. 2010b].

9.2.1.1 Επιλογές διασωστικής θεραπείας

Ένα μικρό μέρος των ασθενών με μια υποτροπή μετά από την αρχική θεραπεία ενός μεταστατικού σταδίου μπορεί να αντιμετωπιστεί και μόνο χειρουργικά. Σ' αυτούς ανήκουν ασθενείς από την ομάδα των απώτερων υποτροπών και ασθενείς με ένα ονομαζόμενο „Growing teratoma syndrome“.

Στη πλειονότητα των ασθενών με μια υποτροπή μετά τη θεραπεία μιας εξ αρχής μεταστατικής κατάστασης είναι απαραίτητη μια διασωστική χημειοθεραπεία. Ως συμβατική διασωστική χημειοθεραπεία καθιερώθηκαν διάφορα σχήματα τριπλού συνδυασμού. Το βασικό πλαίσιο αποτελούν η σισπλατίνη και η ιφωσφαμίδη συν ενός τρίτου φαρμάκου, είτε ετοποσίδη (PEI = VIP) [Motzer et al. 1990], ή πασλιταξέλη (TIP) [Motzer et al. 2000] [Kondagunta et al. 2005] ή σήμερα πολύ σπάνια βιμπλαστίνη (VeIP) [Loehrer et al. 1998]. Αν και δεν έχει γίνει καμία άμεση σύγκριση, τα σχήματα PEI και TIP φαίνεται να είναι ισοδύναμα. Όλα τα σχήματα διενεργούνται με τη μορφή τεσσάρων κύκλων σε 21ήμερο διάστημα. Το επίκαιρο και συχνότερα χρησιμοποιούμενο σχήμα είναι το σχήμα TIP. Διάφορα σχήματα μπόρεσαν να καταδείξουν, ότι με μια συμβατική διασωστική χημειοθεραπεία με το σχήμα TIP και μια αξιόπιστη εκτομή όλων των υπολειπόμενων όγκων < 1 εκ. σε ασθενείς με ένα μη-σεμινωματώδη όγκο μπορεί να επιτευχθεί μια πλήρης ύφεση στο περίπου 70% των περιπτώσεων. Η 2-ετής επιβίωση ελεύθερη προόδου ανέρχεται

περίπου στο 65% (95% ΚΙ 51-79%) και η 2-ετής ολική επιβίωση στο 78% (95% ΚΙ 66-90%) [Kondagunta et al. 2005; Kurobe et al. 2015; Mead et al. 2005].

9.2.1.1.1. Επιλογές διασωστικής θεραπείας

<p>Βαθμός σύστασης</p> <p style="text-align: center;">O</p> <p>Επίπεδο τεκμηρίωσης</p> <p style="text-align: center;">2b</p>	<p>Τεκμηριωμένη σύσταση Ασθενείς με υποτροπή μετά από μια χημειοθεραπεία βασισμένη σε σισπλατίνη επί μιας αρχικά μεταστατικής νόσου δύναται να λάβουν μια συμβατικά δοσολογούμενη χημειοθεραπεία με το σχήμα TIP η PEI.</p> <p>Πηγές: [Kurobe et al. 2015]</p> <p>Βαθμός συναίνεσης 92,3%</p>
<p>Βαθμός σύστασης</p> <p style="text-align: center;">B</p> <p style="text-align: center;">O</p> <p>Επίπεδο τεκμηρίωσης</p> <p style="text-align: center;">1b</p>	<p>Τεκμηριωμένη σύσταση Ασθενείς, μετά από μια χημειοθεραπεία βασισμένη σε σισπλατίνη επί αρχικά μεταστατικής νόσου, οφείλουν να λαμβάνουν μια αρχική διασωστική χημειοθεραπεία ως σειριακή χημειοθεραπεία με τρεις κύκλους CE (καρβοπλατίνη + ετοποσίδη) με υψηλές δόσεις και αυτόλογη υποστήριξη με στελεχοκύτταρα.</p> <p>Εναλλακτικά, ασθενείς με υποτροπή μετά από μια χημειοθεραπεία βασισμένη σε σισπλατίνη επί αρχικά μεταστατικής νόσου δύναται να λάβουν μια συμβατικά δοσολογούμενη χημειοθεραπεία με το σχήμα TIP- ή PEI.</p> <p>Πηγές: [Berger et al. 2014; Einhorn et al. 2007; Pico et al. 2005]</p> <p>Βαθμός συναίνεσης 80%</p>
<p>Συναίνεση ειδικών</p>	<p>Σύσταση βασισμένη σε συναίνεση Ασθενείς μετά από μια χημειοθεραπεία βασισμένη σε σισπλατίνη επί αρχικά μεταστατικής νόσου οφείλουν κατά δύναμη να εισάγονται σε κλινικές μελέτες.</p> <p>Βαθμός συναίνεσης 92,8%</p>

Η αξία μιας συμβατικά δοσολογούμενης χημειοθεραπείας σε σχέση με μια σειριακή χημειοθεραπεία υψηλών δόσεων με αυτόλογη υποστήριξη στελεχοκυττάρων ως αρχική διασωστική θεραπεία συνεχίζει να βρίσκεται υπό συζήτηση. Διότι, δεν υπάρχουν προοπτικά τεκμηριωμένοι παράγοντες κινδύνου ή δεδομένα από τυχαιοποιημένες μελέτες ως πλαίσιο για τη λήψη απόφασης. Σε αναδρομικές μελέτες διαφάνηκε ένα πλεονέκτημα της σειριακής χημειοθεραπείας με υψηλές δόσεις.

Η μοναδική μέχρι τώρα μελέτη φάσης III, η οποία σύγκρινε τη συμβατική χημειοθεραπεία αποτελούμενη από τέσσερις κύκλους VeIP ή τέσσερις κύκλους PEI (σισπλατίνη, ετοποσίδη, ιφωσφαμίδη) με τρεις κύκλους VeIP ή PEI ακολουθούμενους από ένα κύκλο χημειοθεραπείας με υψηλές δόσεις CEC (καρβοπλατίνη, ετοποσίδη και κυκλοφωσφαμίδη) ήταν η μελέτη „IT-94“ [Pico et al. 2005]. Συνολικά τυχαιοποιήθηκαν 263 ασθενείς, 128 ασθενείς στο στάνταρτ βραχίονα και 135 ασθενείς στο βραχίονα με τη χημειοθεραπεία υψηλών δόσεων. Τόσο οι αιματογενείς όσο και οι γαστρεντερικές επιπλοκές ήταν σημαντικά

συχνότερες από τη χημειοθεραπεία υψηλών δόσεων (έκαστες $p < 0.001$). Θανατηφόρα επεισόδια σχετιζόμενα με τη θεραπεία υπήρξαν τέσσερα με τη συμβατική χημειοθεραπεία και εννέα με τη χημειοθεραπεία με τις υψηλές δόσεις.

Ο αντικειμενικός βαθμός απόκρισης του όγκου ήταν με 67% στη συμβατική χημειοθεραπεία και 75% στη χημειοθεραπεία με τις υψηλές δόσεις άνευ σημαντικής διαφοράς ($p = 0.23$). Επί ενός ενδιάμεσου χρόνου παρακολούθησης 85 μηνών, η 3-ετής πιθανότητα επιβίωσης ελεύθερης υποτροπής ήταν με 75% έναντι 55% μεν σημαντικά υψηλότερη μετά από τη χημειοθεραπεία με υψηλές δόσεις ($p = 0.04$), η ολική επιβίωση ήταν όμως με 53% μετά από πέντε έτη ανάλογη σε αμφοτέρους τους βραχίονες. Προγνωστικοί παράγοντες για την ολική επιβίωση ήταν κατά την αναδρομική ανάλυση η αρχική εντόπιση του όγκου ($p < 0.001$), η πλήρης αρχική απόκριση του όγκου ($p = 0.009$), η απουσία πνευμονικών μεταστάσεων ($p < 0.001$), η προγνωστική ομάδα αναλόγως των κριτηρίων της IGCCCG ($p < 0.001$), ο αριθμός των υποτροπών ($p < 0.001$) και μια άνοδος της LDH ($p < 0.001$). Η θεραπευτική αγωγή (συμβατική έναντι χημειοθεραπείας με υψηλές δόσεις) δεν είναι επί αυτού προγνωστικός παράγοντας ($p = 0.92$). Βέβαια, το σχήμα της μεμονωμένης χημειοθεραπείας με υψηλές δόσεις επί υποτροπής είναι σήμερα ξεπερασμένο και η μελέτη είναι από μια εποχή, όπου δεν υπήρχε ακόμη επαρκής εμπειρία στην αντιμετώπιση των ανεπιθύμητων ενεργειών της χημειοθεραπείας με υψηλές δόσεις, έτσι ώστε η ερμηνεία της να είναι σήμερα περιορισμένη.

Ένα πιθανό πλεονέκτημα της χημειοθεραπείας με υψηλές δόσεις έδειξαν μέχρι τώρα προπάντων μη τυχαιοποιημένες μελέτες κοόρτης και αναδρομικές μελέτες: Μια αναδρομική ανάλυση αντιστοίχου ζεύγους έδειξε ένα πλεονέκτημα 10% αναφορικά με την επιβίωση ελεύθερης προόδου υπέρ της διασωστικής χημειοθεραπείας με υψηλές δόσεις [Beyer et al. 2002]. Μια αμερικάνικη αναδρομική μελέτη με 135 ασθενείς έδειξε ένα πλεονέκτημα επιβίωσης της τάξεως των 70% σε ασθενείς που αντιμετωπίστηκαν με μια σειριακή χημειοθεραπεία με υψηλές δόσεις ανεξάρτητα από το προφίλ κινδύνου [Einhorn et al. 2007]. Επίσης και μια αναδρομική αξιολόγηση της γερμανικής ομάδας για τους όγκους όρχεων (GTCSG), που σύγκρινε 48 ασθενείς μετά από συμβατική χημειοθεραπεία με 95 ασθενείς μετά από χημειοθεραπεία με υψηλές δόσεις, έδειξε ένα χαμηλότερο βαθμό υποτροπής (44% έναντι 75%) και μια μεγαλύτερη επιβίωση ελεύθερης προόδου (42 έναντι 8 μήνες) υπέρ της χημειοθεραπείας με υψηλές δόσεις [Berger et al. 2014].

Σε μια μελέτη ενός βραχίονα με 81 ασθενείς κακής πρόγνωσης σύμφωνα με τα άνωθεν αναφερόμενα κριτήρια, μια διασωστική χημειοθεραπεία με υψηλές δόσεις μπόρεσε να επιτύχει ένα βαθμό 5-ετούς επιβίωσης της τάξεως των 50% [Kondagunta et al. 2007]. Σε μια επίκαιρη προοπτική μελέτη ενός βραχίονα σε ασθενείς υψηλού ρίσκου με όγκους στο μεσοθωράκιο, με μια απόλυτη ανθεκτικότητα στην σισπλατίνα και προοδευτικές εγκεφαλικές μεταστάσεις διαφάνηκαν βαθμοί απώτερης επιβίωσης ελεύθερης νόσου της τάξεως των 25%, 33% και 40% [Adra et al. 2017].

Σε μια μακράν μεγαλύτερη ανάλυση της αναδρομικής μελέτης του „International Prognostic Factors Study Group“, το 49% και 52% των ασθενών έλαβαν μια συμβατικά δοσολογούμενη και μια διασωστική χημειοθεραπεία με υψηλές δόσεις αντιστοίχως. Επί αυτού διαφάνηκε, ότι οι ασθενείς όλων των προγνωστικών ομάδων

ωφελήθηκαν σημαντικά από τη χημειοθεραπεία με τις υψηλές δόσεις με μια βελτιωμένη τόσο 2-ετή επιβίωση ελεύθερης προόδου (HR 0,44 (95% ΚΙ 0,39-0,51) όσο και 5-ετή ολική επιβίωση (HR 0,65 (95% ΚΙ 0,56-0,75)). Μόνο η υποομάδα των ασθενών με χαμηλό προφίλ ρίσκου δεν έδειξε κάποιο σημαντικό πλεονέκτημα αναφορικά με την ολική επιβίωση, που εξηγείται όμως από το χαμηλό αριθμό των ασθενών σ' αυτήν την υποομάδα (HR 1,0) [Lorch et al. 2011]. Στην οριστική αποσαφήνιση του ερωτήματος της αξίας μιας σειριακής χημειοθεραπείας με υψηλές δόσεις έναντι μιας συμβατικής χημειοθεραπείας ως πρώτη διασωστική επιλογή θα συμβάλει η μελέτη φάσης III (μελέτη TIGER, NCT02375204) που τυχαιοποιείται προς το παρόν και στην οποία μπαίνουν και ασθενείς από τη Γερμανία από το Μάιο του 2018. Ασθενείς με μια υποτροπή μετά από χημειοθεραπεία που περιέχει σισπλατίνη επί εξ αρχής μεταστατικής νόσου οφείλουν να εκτιμώνται σε κέντρα με πιστοποιημένη εμπειρία και να συμπεριλαμβάνονται κατά προτίμηση σε μελέτες.

9.2.1.1.2. Επιλογή του χημειοθεραπευτικού σχήματος υψηλών δόσεων

Επειδή η συσσωρευτική δόση σισπλατίνας δεν μπορεί να αυξηθεί ουσιαστικά πέραν της ολικής δόσης της αρχικής θεραπείας, ο συνδυασμός καρβοπλατίνας και ετοποσιδής αποτελεί από το τέλος της 10ετίας του '80 το βασικό πλαίσιο μιας διασωστικής χημειοθεραπείας με υψηλές δόσεις.

Για μια περαιτέρω βελτίωση ερευνήθηκαν σε μελέτες διάφοροι τριπλοί συνδυασμοί π.χ. με ιφωσφαμίδη, κυκλοφωσφαμίδη, πασλιταξέλη, γεμισιταμπίνη, θειοτέπα και μεβεσισζουμάμπη. Σ' όλες αυτές τις μελέτες δεν διαφάνηκε κάποια σημαντική βελτίωση της δραστηριότητας επί μιας σαφούς αύξησης της τοξικότητας [Broun et al. 1991; Lotz et al. 2005; Margolin et al. 2005; Motzer et al. 1996; Nieto et al. 2015; Rick et al. 2001; Selle et al. 2014]. Γι' αυτόν το λόγο δεν συνιστάται σήμερα κανένας από αυτούς τους τριπλούς συνδυασμούς ως στάνταρτ θεραπευτική επιλογή. Μια εξαίρεση επί αυτού θα μπορούσαν να αποτελέσουν ασθενείς με λίγα στελεχοκύτταρα για τρεις κύκλους ή με εγκεφαλικές μεταστάσεις (συμπερίληψη θειοτέπας στην θεραπεία με υψηλές δόσεις).

Σε μια τυχαιοποιημένη γερμανική μελέτη συγκρίθηκε μια σειριακή θεραπεία με τρεις κύκλους CE (καρβοπλατίνη/ετοποσιδή) υψηλών δόσεων με μια εφ' άπαξ χημειοθεραπεία υψηλών δόσεων με τριπλό συνδυασμό δια της επιπλέον χορήγησης κυκλοφωσφαμίδης (HD-CEC). Αυτή η μελέτη έπρεπε να διακοπεί λόγω της μη αποδεκτής τοξικότητας στο βραχίονα με τον τριπλό συνδυασμό [Lorch et al. 2012; Lorch et al. 2007]. Γι' αυτό σήμερα σε πολλά κέντρα ισχύει μια σειριακή χημειοθεραπεία υψηλών δόσεων με δύο μέχρι τρεις κύκλους του διπλού συνδυασμού καρβοπλατίνας και ετοποσιδής (HD-CE) [Kondagunta et al. 2007; Lorch et al. 2012; Lorch et al. 2007].

9.2.1.2. Δεύτερη ή επακόλουθη διασωστική χημειοθεραπεία

Στους ασθενείς με μια δεύτερη ή επακόλουθη υποτροπή μετά από μια αρχικά συμβατικά δοσολογούμενη διασωστική χημειοθεραπεία μπορεί να προσφερθεί μια

χημειοθεραπεία με υψηλές δόσεις, ονομαζόμενη «διασωστική χημειοθεραπεία δεύτερης γραμμής». Όμως τα δεδομένα είναι λίγα, τυχαιοποιημένες προοπτικές μελέτες λείπουν. Σύμφωνα με τις δύο υπάρχουσες αναδρομικές μελέτες φαίνεται να είναι η δραστηριότητα μιας χημειοθεραπείας με υψηλές δόσεις στην περίπτωση μιας δεύτερης ή επακόλουθης υποτροπής χαμηλή.

Σε μια αναδρομική σύγκριση της ομάδας από την Ινδιάννα/Η.Π.Α ο βαθμός επιβίωσης ελεύθερης νόσου κατά τη χρονική στιγμή της τελευταίας παρακολούθησης ανερχόταν στο 69% για τους ασθενείς μετά από μια χημειοθεραπεία με υψηλές δόσεις καρβοπλατίνας και ετοποσίδης κατά την πρώτη υποτροπή και μόνο 45% κατά τη δεύτερη υποτροπή. [Einhorn et al. 2007]. Μια αναδρομική αξιολόγηση με ένα βραχίονα έδειξε για ασθενείς με χημειοθεραπεία με υψηλές δόσεις κατά τη δεύτερη υποτροπή ένα βαθμό απόκρισης 55% με ένα βαθμό απώτερης επιβίωσης μόνο 17% [Lorch et al. 2010b].

Στους ασθενείς με μια δεύτερη ή επακόλουθη υποτροπή μετά από μια συμβατική χημειοθεραπεία οφείλει να προσφέρεται μια σειριακή χημειοθεραπεία με υψηλές δόσεις. Αυτοί οι ασθενείς οφείλουν να αξιολογούνται σε ένα κέντρο με πιστοποιημένη εμπειρία.

9.2.1.3. Εκτομή υπολειπόμενου όγκου μετά από μια διασωστική χημειοθεραπεία

Βαθμός σύστασης B Επίπεδο τεκμηρίωσης 4	Τεκμηριωμένη σύσταση Στους ασθενείς, μετά από μια διασωστική χημειοθεραπεία μιας οπισθοπεριτοναϊκής υποτροπής ενός μη-σεμινωματώδους όγκου, οφείλει να διενεργείται επί ομαλοποίησης των καρκινικών δεικτών μια εκτομή υπολειπόμενων όγκων ακόμα και μεγέθους < 1εκ. Πηγές: [Rick et al. 2004] Βαθμός συναίνεσης 95,6%
--	--

Καθ' όσον αναδρομικές μελέτες έχουν δείξει, ότι μετά από μια διασωστική χημειοθεραπεία μέχρι και το 70% των ασθενών εμφανίζουν ζωτικό καρκινικό ιστό στον υπολειπόμενο όγκο [Heidenreich et al. 2005; McKiernan et al. 2003; Rick et al. 2004; Schirren et al. 2012; Stephenson et al. 2005], ισχύει και μετά τη διασωστική χημειοθεραπεία, ότι όλοι οι υπολειπόμενοι όγκοι < 1 εκ. οφείλουν να αφαιρούνται σε ασθενείς με μη-σεμινωματώδη όγκο προς επίτευξη μιας μακρόχρονης ύφεσης. Αυτό ισχύει επίσης και για κάθε δεύτερη διασωστική θεραπεία.

Τα σεμινώματα σε κατάσταση διάσωσης αντιμετωπίζονται ομοίως, όσον αφορά τους υπολειπόμενους όγκους μετά την αρχική χημειοθεραπεία.

9.2.1.4. Συνοπτικά για τη διασωστική θεραπεία

Όλοι οι ασθενείς με υποτροπή μετά από αρχική χημειοθεραπεία βασισμένη σε πλατίνα επί μιας εξ ‘αρχής μεταστατικής κατάστασης οφείλουν να παραπέμπονται και να αντιμετωπίζονται σε κέντρα με πιστοποιημένη εμπειρία.

9.2.2. Ασθενείς με οστικές μεταστάσεις επί υποτροπής

Συναίνεση ειδικών	<p>Σύσταση βασισμένη σε συναίνεση Σε ασθενείς με οστικές μεταστάσεις επί υποτροπής οφείλει να διενεργείται μια συνδυαστική χημειοθεραπεία.</p> <p>Βαθμός συναίνεσης 100%</p>
Συναίνεση ειδικών	<p>Σύσταση βασισμένη σε συναίνεση Επειδή οι οστικές μεταστάσεις επί υποτροπής δηλώνουν μια κατάσταση υψηλού κινδύνου, οι ασθενείς οφείλουν να αντιμετωπίζονται κατά προτίμηση με υψηλές δόσεις χημειοθεραπείας.</p> <p>Βαθμός συναίνεσης 100%</p>
Συναίνεση ειδικών	<p>Σύσταση βασισμένη σε συναίνεση Μια τοπική θεραπευτική επιλογή (εκτομή ή ακτινοθεραπεία) μετά από τη διενεργηθείσα χημειοθεραπεία οφείλει να εξετάζεται επί οστικής μεταστατικής υποτροπής. Δεν υπάρχουν προοπτικά δεδομένα σύγκρισης αμοφτέρων των θεραπευτικών επιλογών.</p> <p>Βαθμός συναίνεσης 100%</p>
Συναίνεση ειδικών	<p>Σύσταση βασισμένη σε συναίνεση Για την εκτίμηση της ζωτικότητας καρκινικών κυττάρων μετά από μια συστηματική χημειοθεραπεία δύναται να διενεργηθεί στους ασθενείς με εκτενείς οστικές μεταστάσεις μια βιοψία πριν από κάθε τοπική θεραπεία.</p> <p>Βαθμός συναίνεσης 100%</p>

Γενικά η επίπτωση οστικών μεταστάσεων σε ασθενείς με υποτροπιάζοντα όγκο όρχεων είναι χαμηλή και αναφέρεται στις λίγες μελέτες με ένα ποσοστό < 10% [Hitchins et al. 1988].

Αναφορικά με μια διασωστική χημειοθεραπεία σε ασθενείς με οστική υποτροπή υπάρχουν μόνο δυο αναδρομικές σειρές. Στην μικρότερη σειρά μελετήθηκαν 19 ασθενείς με οστικές μεταστάσεις, είτε κατά την αρχική διάγνωση (n=13) ή επί υποτροπής (n=6). Επί αυτού, στους ασθενείς με οστικές μεταστάσεις ως υποτροπή ο βαθμός θνητότητας ήταν με ένα ποσοστό 50% (3/6) σαφώς υψηλότερος απ’ ότι στους ασθενείς με αρχική οστική μεταστατική επέκταση με ένα βαθμό 23% (3/13) [Jamal-Hanjani et al. 2013]. Επί γενικά μικρής σειράς δεν μπόρεσε να προκύψει κάποια σύσταση για μια διασωστική θεραπεία στους ασθενείς με οστικές μεταστάσεις.

Σε μεγάλη διεθνή σειρά αξιολογήθηκαν 104 ασθενείς με οστικές μεταστάσεις ως υποτροπή [Oing et al. 2015]. Κατά τη χρονική στιγμή της υποτροπής, 5% των

ασθενών είχαν μόνο μια μεμονωμένη οστική υποτροπή. Σε 39% των ασθενών εμφανίστηκαν οι οστικές μεταστάσεις ταυτόχρονα με πνευμονικές μεταστάσεις, σε 5% με εγκεφαλικές, σε 26% με ηπατικές και σε 66% με λεμφογενείς. Η διασωστική χημειοθεραπεία αποτελούνταν σε 34% των περιπτώσεων από ένα συμβατικά δοσολογούμενο συνδυασμό βασισμένο σε πλατίνα και σε 66% από μια χημειοθεραπεία με υψηλές δόσεις. Επί αυτού διαφάνηκε μια υψηλότερη απόκριση στους ασθενείς με τη χημειοθεραπεία με τις υψηλές δόσεις, ήτοι 85% σε σχέση με το 43% μετά από τη συμβατική χημειοθεραπεία. Επίσης και η ενδιάμεση επιβίωση ελεύθερης νόσου όπως και ολική επιβίωση ήταν μεγαλύτερες μετά από χημειοθεραπεία με υψηλές δόσεις, απ' ό,τι μετά από τη συμβατική χημειοθεραπεία, ήτοι εννέα έναντι πέντε μήνες ($p < 0,01$) και 18 έναντι 13 μήνες ($p = 0,078$) αντιστοίχως. Σ' αυτήν την ετερογενή αναδρομική σειρά δεν ήταν δυνατή κάποια αναφορά για την αξία μιας ακτινοθεραπείας ή χειρουργικής επέμβασης [Oing et al. 2015]. Αυτή η μεγάλη ανάλυση επιτρέπει την εικασία, ότι μια χημειοθεραπεία με υψηλές δόσεις είναι πιθανώς ανώτερη της συμβατικής χημειοθεραπείας.

Τα αποτελέσματα μιας χειρουργικής εκτομής παραμενόντων υποτροπών στο σκελετικό σύστημα μετά από μια αρχική ή διασωστική χημειοθεραπεία είναι περιορισμένα και πρέπει να συζητηθούν. Υπάρχουν μικρές σειρές, οι οποίες περιγράφουν τα αποτελέσματα συνδυασμένης εκτομής των μεταχημειοθεραπευτικών υποτροπών δια της εκτομής των οστικών υποτροπών [Heidenreich et al. 2017; Nini et al. 2018].

Heidenreich et al. αναφέρουν ένα υψηλό βαθμό σημαντικής ιστολογίας με κακοήθες σωματικό μετασχηματισμό, ζωτικά στοιχεία του καρκίνου του όρχεως ή τεράτωμα στις οστικές μεταστάσεις. Σε τρεις από τους πέντε ασθενείς (60%) αποκαλύφθηκε ένας κακοήθης σωματικός μετασχηματισμός (δύο ασθενείς) και σε έναν ένα τεράτωμα. Επί ενός ενδιάμεσου χρόνου παρακολούθησης 27 (12-43) μηνών, ο βαθμός υποτροπής ανερχόταν στο 40%. Αυτά τα δεδομένα επιβεβαιώνονται προς το παρόν από τον Nini et al. Σε 14 ασθενείς με οστικές μεταστάσεις διενεργήθηκε μια εκτομή των οστών με αντίστοιχη υποκατάστασή τους με XP και Cage. Σε έντεκα ασθενείς (78,6%), η ιστολογία έδειξε ζωτικό καρκίνο ή ένα τεράτωμα. Ο ζωτικός καρκινικός ιστός συσχετιζόταν επί αυτού με έναν υψηλότερο βαθμό υποτροπής. Οκτώ ασθενείς εμφάνισαν μια υποτροπή και επτά απεβίωσαν ακολούθως από μια πρόοδο της νόσου. Ένα τοπικό θεραπευτικό μέτρο οφείλει να είναι κάποια επιλογή για τον τοπικό έλεγχο της νόσου. Ακριβώς σε ασθενείς με οστικές μεταστάσεις στην σπονδυλική στήλη υπάρχει ο κίνδυνος του οξέως οστικού συμβάματος με το ακραίο σενάριο της παραπληγίας. Προς αποφυγή μιας τέτοιας, που επηρεάζει σε μέγιστο βαθμό την ποιότητα ζωής του ασθενούς, πρέπει να αξιολογούνται οι χειρουργικές και ακτινοθεραπευτικές επιλογές. Επί απουσίας μεγάλων σειρών και στους δυο βραχίονες δεν δύναται να γίνει σύσταση για κάποια από τις δύο θεραπευτικές επιλογές.

9.2.3. Μεταστάσεις κεντρικού νευρικού συστήματος (ΚΝΣ) στο πλαίσιο υποτροπής

<p>Βαθμός σύστασης</p> <p>B</p> <p>A</p> <p>B</p> <p>Επίπεδο τεκμηρίωσης</p> <p>2b</p>	<p>Τεκμηριωμένη σύσταση Σε ασθενείς με εγκεφαλικές μεταστάσεις στο πλαίσιο υποτροπής οφείλει να διενεργείται μια χημειοθεραπεία με υψηλές δόσεις.</p> <p>Αναδρομικές μελέτες δείχνουν ένα πλεονέκτημα επιβίωσης από μια σταθεροποιητική ακτινοθεραπεία. Επί μιας μερικής ύφεσης οφείλει να διενεργείται επιπλέον μια ακτινοθεραπεία.</p> <p>Επί μιας απεικονιστικής πλήρους ύφεσης των εγκεφαλικών μεταστάσεων μετά από μια διασωστική χημειοθεραπεία, η κατάσταση είναι ασαφής και μια επιπλέον ακτινοθεραπεία οφείλει να εκτιμάται εξατομικευμένα.</p> <p>Πηγές: [Feldman et al. 2016]</p> <p>Βαθμός συναίνεσης 100%</p>
<p>Συναίνεση ειδικών</p>	<p>Σύσταση βασισμένη σε συναίνεση Σε ασθενείς με μεμονωμένες υποτροπές μετά από μια διασωστική χημειοθεραπεία οφείλει να διενεργείται μια στερεοτακτική ακτινοθεραπεία και/ή μια νευροχειρουργική εκτομή των εγκεφαλικών μεταστάσεων.</p> <p>Βαθμός συναίνεσης 100%</p>
<p>Συναίνεση ειδικών</p>	<p>Σύσταση βασισμένη σε συναίνεση Σε ασθενείς με πολλαπλές υποτροπές μετά από μια διασωστική χημειοθεραπεία οφείλει να διενεργείται μια ακτινοθεραπεία ολοκλήρου του κρανιοεγκεφάλου.</p> <p>Βαθμός συναίνεσης 100%</p>

Μεταστάσεις του ΚΝΣ σε ασθενείς με καρκίνο όρχεων είναι γενικά ένα σπάνιο γεγονός, ιδιαίτερα στο πλαίσιο μιας υποτροπής.

Σε μια μεγάλη διεθνή αναδρομική ανάλυση μελετήθηκαν ασθενείς με εγκεφαλικές μεταστάσεις [Feldman et al. 2016]. Οι 295 ασθενείς αυτής της κοόρτης έδειξαν μια 3-ετή ολική επιβίωση της τάξεως των 27% (95% ΚΙ 22-32%) με μια ενδιάμεση επιβίωση οκτώ μηνών [Feldman et al. 2016]. Επί αυτού η 3-ετής ολική επιβίωση ποίκιλε αναλόγως του αριθμού περαιτέρω ανεξάρτητων παραγόντων για πτωχή πρόγνωση: Ύπαρξη πολλαπλών μεταστάσεων ΚΝΣ έναντι μεμονωμένης, ταυτόχρονης ηπατικής ή οστικές μεταστάσεις, AFP > 100 ng/ml ή β-hCG > 5.000 U/l [Feldman et al. 2016].

Μια γερμανική σειρά μπόρεσε να δείξει, ότι όλοι οι 19 ασθενείς με εγκεφαλικές μεταστάσεις στο πλαίσιο υποτροπής είχαν ταυτόχρονα και μια σαφή άνοδο της β-hCG (> 27.000 U/l) όπως επίσης και πολλαπλές πνευμονικές μεταστάσεις [Oechsle et al. 2008a]. Σε μια μικρή ιαπωνική σειρά με 147 ασθενείς φάνηκε σε εννέα ασθενείς με μεταχρονικές εγκεφαλικές μεταστάσεις επίσης μια σταθερά αυξημένη τιμή της β-

hCG (> 50.000 U/l), όπως επίσης ένα χοριοκαρκίνωμα στην αρχική ιστολογία [Kawahara et al. 2016]. Η πιθανότητα της 3-ετούς επιβίωσης ήταν υψηλότερη επί μεμονωμένων μεταστάσεων απ' ότι επί πολλαπλών [Kawahara et al. 2016].

Μια περαιτέρω μικρή σειρά σύγκρινε αναδρομικά 13 ασθενείς με εγκεφαλικές μεταστάσεις στο πλαίσιο υποτροπής με 19 ασθενείς με εξ αρχής εγκεφαλικές μεταστάσεις [Girones et al. 2014]. Επί αυτού βρέθηκαν επί μεταχρονικών μεταστάσεων συχνά υψηλότερες τιμές της AFP, χαμηλότερες τιμές της β-hCG και αυξημένα ποσοστά εμβρυϊκού καρκινώματος στην αρχική ιστολογία, απ' ότι σε ταυτόχρονες μεταστάσεις. Επιπλέον και εδώ, οι μεμονωμένες εγκεφαλικές μεταστάσεις στο πλαίσιο μιας υποτροπής ήταν με ένα ποσοστό 54% έναντι 21% συχνότερες [Girones et al. 2014]. Με 13 έναντι 23 μήνες ($p=0,84$) δεν διαφάνηκε κάποια διαφορά στην ολική επιβίωση σ' αυτήν τη μικρή κοόρτη [Girones et al. 2014].

Μια δεύτερη ανάλυση μιας τυχαίοποιημένης προοπτικής μελέτης αναφορικά με μια εντατικοποίηση της δόσης κατά την αρχική θεραπεία της ομάδας με πτωχή πρόγνωση έδειξε αντιθέτως, ότι προπάντων ασθενείς με πρόωμη και αρνητική στους δείκτες υποτροπή μετά από μια εντατικοποίηση της αρχικής θεραπείας εμφάνισαν σ' ένα ποσοστό 54% εγκεφαλικές μεταστάσεις ως υποτροπή [Loriot et al. 2017].

Από αυτά τα δεδομένα των λίγων μελετών προκύπτει, ότι στους ασθενείς με κλινική συμπτωματολογία στο πλαίσιο υποτροπής ή σε ασθενείς με υποτροπή μετά από αρχικές εγκεφαλικές μεταστάσεις όπως επίσης και σε ασθενείς με υψηλές τιμές της β-hCG-Werten (> 10.000 U/l) και πολλαπλές πνευμονικές μεταστάσεις ή χοριοκαρκίνωμα στην αρχική ιστολογία οφείλει να διενεργείται μια εγκεφαλική απεικόνιση με MRT [ESMO 2013].

Στη μεγάλη διεθνή κοόρτη διαφάνηκε σε 295 ασθενείς μια σημαντικά μεγαλύτερη επιβίωση μετά από μια πολυτροπική διασωστική θεραπεία απ' ότι μετά από μια μονοτροπική (HR 0,51 (95% KI 0,36-0,73); $p<0,001$) [Feldman et al. 2016]. 54% των ασθενών έλαβαν μόνο χημειοθεραπεία. Σ' αυτούς τους ασθενείς διαφάνηκε μια σημαντικά μεγαλύτερη επιβίωση μετά από μια χημειοθεραπεία με υψηλές δόσεις σε σχέση με τους ασθενείς που αντιμετωπίστηκαν συμβατικά (HR 0,41 (95% KI 0,24-0,70); $p=0,001$) [Feldman et al. 2016]. Η ιδανική χρήση και σειρά της πολυτροπικής θεραπείας (χημειοθεραπεία/ακτινοθεραπεία/χειρουργική επέμβαση) αντιθέτως δεν μπόρεσε να αποσαφηνιστεί τελικά. Συνεχίζει να παραμένει ασαφές, εάν μετά από μια διασωστική χημειοθεραπεία είναι απαραίτητη μια σταθεροποιητική ακτινοθεραπεία επί ακτινολογικής πλήρους ύφεσης των εγκεφαλικών μεταστάσεων.

Μια ακτινοθεραπεία ολοκλήρου του κρανιοεγκεφάλου οφείλει να διενεργείται με κανονική κλασματοποίηση (1,8-2,0 Gy) με ολικές δόσεις 40-45 Gy.

Γενικά επί υποτροπών φαίνεται να υπερισχύουν τα πολυτροπικά θεραπευτικά σχήματα και μ' αυτά να είναι δυνατή μια μεγαλύτερη επιβίωση, τουλάχιστον σε ένα τέταρτο των ασθενών. Επιπλέον, μια χημειοθεραπεία με υψηλές δόσεις φαίνεται να είναι ανώτερη απ' ότι μια συμβατική, όμως λόγω των περιορισμένων δεδομένων, η μορφή και η σειρά των διάφορων θεραπευτικών δυνατοτήτων οφείλει να εξετάζεται εξατομικευμένα.

Επί συμπτωματικών, πολλαπλών εγκεφαλικών μεταστάσεων οφείλει πάντοτε να διενεργείται μια ακτινοθεραπεία ολοκλήρου του κρανίου μετά το τέλος της διασωστικής χημειοθεραπείας. Επί μεμονωμένων ή λίγων μεταστατικών εστιών προσφέρονται ως τοπική θεραπεία μια ακτινοχειρουργική επέμβαση (στεροτακτική ακτινοθεραπεία) και/ή μια νευροχειρουργική εκτομή.

9.2.4. Απώτερες υποτροπές

Ως μια απώτερη υποτροπή ορίζεται μια υποτροπή που εμφανίζεται περισσότερο από δύο έτη μετά από την ολοκλήρωση μιας συστηματικής χημειοθεραπείας βασισμένη σε πλατίνα και επακόλουθη πλήρη εκτομή του υπολειπόμενου όγκου.

Γενικά, μια απώτερη υποτροπή είναι σπάνια: Η επίπτωση απώτερων υποτροπών ανερχόταν σε μια πληθυσμιακή μελέτη μετά από 20 έτη στο 1,4% (95% ΚΙ 0,9-2,0%). Συνολικά, ο βαθμός υποτροπών είναι στους μη-σεμινωματώδεις όγκους υψηλότερος απ' ότι στα σεμινώματα (1,9%, 95% ΚΙ 0,9-2,8 έναντι 0,8%, 95% ΚΙ 0,2-1,3%; $p=0,047$). Το ενδιάμεσο διάστημα μέχρι την εμφάνιση μιας απώτερης υποτροπής κυμαίνεται μεταξύ 4,7 και 6,9 έτη [Oldenburg et al. 2006a].

9.2.4.1. Εντοπισμός των απώτερων υποτροπών

Τόσο στα σεμινώματα (55%) όσο και στους μη-σεμινωματώδεις όγκους (51%), οι απώτερες υποτροπές εντοπίζονται συχνότερα στον οπισθοπεριτοναϊκό χώρο. Ενώ στο σεμίνωμα αναφέρονται ως περαιτέρω εντοπίσεις το μεσοθωράκιο (27%) και η τραχηλική περιοχή (14%), στους μη σεμινωματώδεις όγκους είναι οι πνεύμονες (17%) η συχνότερη περιοχή εντοπισμού απώτερων υποτροπών [Oldenburg et al. 2006b]. Σε μια Single-Center-μελέτη με 75 ασθενείς με απώτερες υποτροπές υπήρχε στο 53% των περιπτώσεων μόνο μια μεμονωμένη υποτροπή και στο 44% μια πολυεστιακή. Μόνο σε 2 ασθενείς (3%) ανιχνεύθηκε αποκλειστικά μια βιοχημική υποτροπή [Sharp et al. 2008].

9.2.4.2. Παράγοντες κινδύνου για μια απώτερη υποτροπή

Η άνω αναφερόμενη Single-Center-μελέτη διερεύνησε σε μια μονο- και πολυπαραγοντική ανάλυση διάφορους πιθανούς προγνωστικούς παράγοντες για την καρκινοειδική επιβίωση. Κατά τη μονοπαραγοντική ανάλυση, σημαντικοί παράγοντες ήταν η ιστολογία (ζωτικός όγκος έναντι τεράτωμα/νέκρωση 41% έναντι 88%, $p=0,03$), μια πλήρης εκτομή (73% έναντι 28%, $p=0,0003$), μια πολυεστιακή υποτροπή (28% έναντι 75%, $p=0,0001$) και η ύπαρξη συμπτωμάτων (33% έναντι 81%, $p=0,003$). Κατά την πολυπαραγοντική ανάλυση παρέμειναν μόνο δύο παράμετροι ως ανεξάρτητοι προγνωστικοί παράγοντες για την καρκινοειδική επιβίωση: Υπάρχοντα συμπτώματα (HR 4,9; 95% ΚΙ 1,6-15,2, $p=0,006$) και μια πολυεστιακή υποτροπή (HR 3,0; 95% ΚΙ 1,3-6,8, $p=0,007$) [Sharp et al. 2008].

Η κλινική αξία ύπαρξης ενός τερατώματος στο μεταχημειοθεραπευτικό παρασκεύασμα εκτομής υπολειπόμενου όγκου για την εμφάνιση μιας απώτερης υποτροπής στην πορεία υπογραμμίστηκε και από μια άλλη μελέτη με ένα HR 3,4 (95% KI 1,7-6,8) [Shahidi et al. 2002]. Ένας περεταίρω σημαντικός παράγοντας κινδύνου είναι η ανεπαρκής θεραπεία της πρωταρχικής νόσου, σύμφωνα με τις κατευθυντήριες οδηγίες, με μια μη διενεργηθείσα εκτομή των υπολειπόμενων όγκων [Shahidi et al. 2002].

9.2.4.3. Θεραπεία μιας απώτερης υποτροπής

<p>Βαθμός σύστασης</p> <p style="text-align: center;">A</p> <p>Επίπεδο τεκμηρίωσης</p> <p style="text-align: center;">2b</p>	<p>Τεκμηριωμένη σύσταση</p> <p>Σε ασθενείς με μια απώτερη υποτροπή με αρνητικούς καρκινικούς δείκτες στον ορό, στους οποίους φαίνεται εφικτή μια πλήρης εκτομή, οφείλει να διενεργείται μια τέτοια ως πρώτο βήμα.</p> <p>Πηγές: [Oldenburg et al. 2006a; Oldenburg et al. 2006b]</p> <p>Βαθμός συναίνεσης 100%</p>
<p>Βαθμός σύστασης</p> <p style="text-align: center;">B</p> <p>Επίπεδο τεκμηρίωσης</p> <p style="text-align: center;">4</p>	<p>Τεκμηριωμένη σύσταση</p> <p>Ασθενείς με μια μη εξαιρεσιμη απώτερη υποτροπή έχουν μια πτωχή πρόγνωση. Σ' αυτούς τους ασθενείς οφείλει αρχικά να διενεργείται μια χημειοθεραπεία (είτε ως συμβατική είτε με υψηλές δόσεις) και να επιχειρείται μια εκτομή σε δεύτερο χρόνο.</p> <p>Πηγές: [Lorch et al. 2010b]</p> <p>Βαθμός συναίνεσης 100%</p>

Για τη σύσταση μιας θεραπείας επί μιας απώτερης υποτροπής οφείλουν να ληφθούν υπόψη η αρχική ιστολογία, σεμινωματώδης ή μη-σεμινωματώδης ορχικός όγκος, όπως επίσης η κατάσταση των καρκινικών δεικτών στον ορό, η προηγηθείσα θεραπεία και η εφικτότητα μιας εκτομής.

Σε μια πληθυσμιακή μελέτη, ασθενείς με ένα σεμίνωμα αντιμετωπίστηκαν με μια διασωστική χημειοθεραπεία. Αντιθέτως, 80% των ασθενών με ένα μη-σεμινωματώδη όγκο και αρνητικούς καρκινικούς δείκτες χειρουργήθηκε αρχικά και 20 % έλαβε μια σταθεροποιητική χημειοθεραπεία. Επί υψηλών καρκινικών δεικτών, οι ασθενείς με ένα μη-σεμινωματώδη όγκο έλαβαν μια διασωστική χημειοθεραπεία, ακολουθούμενη από μια εκτομή [Oldenburg et al. 2006b].

Geldart et al. μελέτησαν 20 ασθενείς με μια απώτερη υποτροπή, οι οποίοι κατά την αρχική διάγνωση έλαβαν τη στάνταρτ χημειοθεραπεία βασισμένη σε σισπλατίνη. Επί υποτροπής διενεργήθηκε αρχικά μια εκτομή, όπου το 25% των ασθενών έδειξε μια πολυεστιακή υποτροπή. Πέντε (25%) από τους ασθενείς με υψηλούς καρκινικούς δείκτες στον ορό και μια περίπλοκη εκτομή ή υποψία για μια μη πλήρη εκτομή έλαβαν μια διασωστική χημειοθεραπεία. Απ' αυτούς τους ασθενείς απεβίωσαν οι τρεις από πρόοδο της νόσου παρά μιας αρχικής απόκρισης στη χημειοθεραπεία. Επί

ενός ενδιάμεσου χρόνου παρακολούθησης 42 μηνών, στη ζωή ήταν 16 από τους 20 ασθενείς (80%) και 15 ήταν ελεύθεροι υποτροπής [Geldart et al. 2006].

Επί μιας αρχικά μη εφικτής εκτομής (πολυεστιακή προσβολή ή/και υψηλοί καρκινικοί δείκτες στον ορό δύναται σύμφωνα με μια δεύτερη ανάλυση από τους Lorch et al. να εξεταστεί η δυνατότητα μιας χημειοθεραπείας με υψηλές δόσεις και εκτομή σε δεύτερο χρόνο. Σ' αυτήν την πολυκεντρική μελέτη συγκρίθηκε τυχαιοποιημένα μια εφ' άπαξ χημειοθεραπεία με μια σειριακή χημειοθεραπεία. Στην υποομάδα 35 ασθενών με μια απώτερη υποτροπή υπήρχε ένα πολυεστιακό καρκινικό στάδιο. Σε 15 από τους 35 ασθενείς μπόρεσε και επιτεύχθηκε ένα χειρουργήσιμο στάδιο. Σε δέκα από τους 15 ασθενείς μπόρεσε να διενεργηθεί μια πλήρης χειρουργική εκτομή (οπισθοπεριτόναιο 47%, πνεύμονες/μεσοθωράκιο 53%, τράχηλος 13%, ελάσσονα πύελος 13%). Επί ενός ενδιάμεσου χρόνου παρακολούθησης 5,6 ετών μπόρεσε να επιτευχθεί μια 6-ετής επιβίωση ελεύθερης προόδου της τάξεως του 15% και μια 6-ετής ολική επιβίωση 18% [Lorch et al. 2010b].

Εναλλακτικά υπάρχουν αναδρομικά δεδομένα για το καταληκτικό σημείο επί αρχικά μη χειρουργήσιμων ασθενών, οι οποίοι αντιμετωπίστηκαν με μια συμβατική χημειοθεραπεία (TIP). Μια σειρά από 19 ασθενείς έδειξε μια ενδιάμεση επιβίωση σχεδόν 2 ετών επί ενός χρόνου παρακολούθησης 51 μηνών [Ronnen et al. 2005]. Μια άμεση σύγκριση της δραστηριότητας μιας χημειοθεραπείας με υψηλές δόσεις με μια συμβατική χημειοθεραπεία επί μη εξαιρέσιμων απώτερων υποτροπών δεν υπάρχει. Οι ασθενείς οφείλουν να ενημερώνονται για αμφότερες τις επιλογές επί πολυεστιακών ή μη εξαιρέσιμων υποτροπών. Ακολούθως οφείλει να γίνεται προσπάθεια μιας επιπλέον εκτομής του υπολειπόμενου όγκου.

9.2.4.4. Προγνωστικοί παράγοντες

Μια νέκρωση ή ένα τεράτωμα στον υπολειπόμενο όγκο μιας απώτερης υποτροπής σχετίζεται, σε σχέση με ζωτικά καρκινικά στοιχεία, με μια 100% έναντι 50% καρκινοειδική επιβίωση ($p=0,009$). Εκτός της ιστολογίας, προγνωστικής αξίας είναι και η πλήρης εξαιρεσιμότητα. Οι ασθενείς με μια πλήρη εκτομή της υποτροπής παρουσίασαν μια μεγαλύτερη καρκινοειδική επιβίωση σε σχέση με τους ασθενείς με μια ατελή εκτομή (79% (95% KI 62-90%)) έναντι 36% (95% KI 19-53%; $p<0,001$) [Sharp et al. 2008]. Εκτός αυτού, μια συμπτωματολογία κατά τη χρονική στιγμή της θεραπείας είναι ένας ανεξάρτητος προγνωστικός παράγοντας για μια απόκριση στη θεραπεία [Dieckmann et al. 2005]. Η καρκινοειδική επιβίωση των ασθενών με μια απώτερη υποτροπή ποικίλει και κυμαίνεται μεταξύ μιας 5-ετούς καρκινοειδικής επιβίωσης της τάξεως του 60% [Sharp et al. 2008] και μιας 10-ετούς καρκινοειδικής επιβίωσης της τάξεως του 68% (95% KI 48-88%) [Oldenburg et al. 2006a].

9.3. Ορχικοί όγκοι ανθεκτικοί στη θεραπεία και πολλαπλώς υποτροπιάζοντες

Ασθενείς με έναν ορχικό όγκο ανθεκτικό στη χημειοθεραπεία μπόρεσαν βασικά να θεραπευτούν με μια πολυτροπική θεραπεία, συμπεριλαμβανομένης μιας πολυχημειοθεραπείας.

Στους απόλυτα ανθεκτικούς στην σισπλατίνα κατατάσσονται οι ορχικοί όγκοι που εμφανίζουν πρόοδο υπό χημειοθεραπεία βασισμένη σε σισπλατίνα.

9.3.1. Χημειοθεραπευτικές επιλογές επί ανθεκτικών καταστάσεων

Περίπου 10-15% των ασθενών με μία εξ αρχής μεταστατική νόσο και έτσι περίπου το 3-5% των ασθενών με έναν ορχικό όγκο εμφανίζουν μετά από δύο ή και περισσότερες χημειοθεραπείες, συμπεριλαμβανομένης και μιας διασωστικής χημειοθεραπείας με υψηλές δόσεις, υποτροπές και στις περισσότερες φορές αποβιώνουν από την ασθένειά τους.

9.3.1.1. Μεμονωμένα φάρμακα

Σε ασθενείς με όγκο όρχεως ανθεκτικό στη σισπλατίνα μπόρεσε να διαφανεί σε μια μελέτη φάσης II μια δραστηριότητα διαφόρων κυτταροστατικών ως μονοθεραπεία. Δια της μετρονομικής χορήγησης ετοποσίδης από το στόμα επιτεύχθηκε στο 14% από τους 21 ασθενείς μια μερική ύφεση με έναν ενδιάμεσο χρόνο μέχρι την πρόοδο 12 εβδομάδων [Miller et al. 1990]. Με τημοζολαμίδη επιτεύχθηκε σε 20 ασθενείς μια μερική ύφεση στο 10% των περιπτώσεων [Maroto et al. 2011].

Με ιφωσφαμίδη ως μονοθεραπεία μπόρεσε σε μια μελέτη με 30 ασθενείς να επιτευχθεί σε 3% μια πλήρης και σε 20% μια μερική ύφεση [Wheeler et al. 1986]. Επειδή όμως η ιφωσφαμίδη τις περισσότερες φορές είχε ήδη χορηγηθεί κατά την αρχική και τη διασωστική χημειοθεραπεία (κινητοποίηση στελεχοκυττάρων με TI(P) πριν το σχήμα CE με υψηλές δόσεις), δεν παίζει κάποιο ρόλο σήμερα σε ασθενείς με ανθεκτικό όγκο όρχεως.

Οι τρεις βασικές ουσίες σε ασθενείς με έναν ανθεκτικό όγκο όρχεων είναι σήμερα η γεμισιταμίνη, η πασλιταξέλη και η οξαλιπλατίνα, οι οποίες παρουσιάζουν ως μονοθεραπεία κλινική δραστηριότητα. Η γεμισιταμίνη έδειξε σε μελέτες φάσης II με συνολικά 51 ασθενείς ένα βαθμό μέχρι και 5% πλήρων και 19% μερικών υφέσεων [Bokemeyer et al. 1999a; Einhorn et al. 1999]. Σε δύο περαιτέρω μελέτες με 40 ασθενείς μπόρεσαν με την οξαλιπλατίνα να επιτευχθούν βαθμοί μερικής ύφεσης της τάξεως των 13 και 37% αντιστοίχως [Fizazi et al. 2004a; Kollmannsberger et al. 2002b]. Η πασλιταξέλη οδήγησε σε συνολικά πέντε μελέτες φάσης II με συνολικά 98 ασθενείς μέχρι και σε 10% (0-10%) σε πλήρη και μέχρι 20% (7-20%) σε μερική ύφεση [Bokemeyer et al. 1996a; Bokemeyer et al. 1994; Motzer et al. 1994; Nazario et al. 1995; Sandler et al. 1998]. Με καμιά απ' αυτές τις μονοθεραπείες δεν μπόρεσε

να επιτευχθεί μακροπρόθεσμα μια κατάσταση ελεύθερης νόσου, έτσι ώστε η συνολική επιβίωση για όλες τις ουσίες να ανέρχεται μεγίστως στους έξι μήνες.

Στα τελευταία χρόνια μελετήθηκαν επίσης και πολυάριθμα στοχευτικά φάρμακα σε ασθενείς με ανθεκτικό καρκίνο όρχεως, - όμως με επί το πλείστον απογοητευτικά αποτελέσματα. Μια κάποια δραστηριότητα μπόρεσε να διαφανεί σε μια μελέτη φάσης II για τη συνιτινίμη με βαθμούς σταθεροποίησης της ασθένειας 13% (33 ασθενείς) και 50% (10 ασθενείς) [Feldman et al. 2010; Oechsle et al. 2011a]. Σε μια μελέτη, η 12-μηνια ολική επιβίωση ανερχόταν στο 10% [Oechsle et al. 2011b].

9.3.1.2. Συνδυασμός χημειοθεραπειών

Βαθμός σύστασης A Επίπεδο τεκμηρίωσης 4	Τεκμηριωμένη σύσταση Στους ασθενείς με υποτροπή ή πρόοδο της νόσου μετά από πολλαπλές χημειοθεραπείες οφείλει να προσφέρεται ένας συνδυασμός με γεμισιταμπίνη, οξαλιπλατίνα +/- πασλιταξέλη (GOP). Επί μιας απόκρισης στη θεραπεία GOP οφείλει να επιχειρείται μια εκτομή όλων των υπολειπόμενων όγκων. Πηγές: : [Bokemeyer et al. 2008; De Giorgi et al. 2006; De Giorgi et al. 2004; Kollmannsberger et al. 2004; Pectasides et al. 2004] Βαθμός συναίνεσης 100%
--	---

Σε διάφορες μελέτες φάσης II εξετάστηκαν διαφορετικοί διπλοί συνδυασμοί των τριών κυτταροστατικών γεμισιταμπίνη, πασλιταξέλη και οξαλιπλατίνα, οι οποίες εμφάνισαν αντικειμενικούς βαθμούς ύφεση 4-46%. Αρχικά καθιερώθηκε ο διπλός συνδυασμός γεμισιταμπίνης και οξαλιπλατίνας (σχήμα GO). Μ' αυτόν το διπλό συνδυασμό διαφάνηκαν σε τρεις μελέτες φάσης II με συνολικά 71 ασθενείς βαθμοί μέχρι 14% (6-14%) πλήρους ύφεσης και βαθμοί συνολικής ύφεσης μέχρι 46% (17-46) [De Giorgi et al. 2006; Kollmannsberger et al. 2004; Pectasides et al. 2004]. Μια περαιτέρω βελτίωση μπόρεσε να επιτευχθεί μ' έναν τριπλό συνδυασμό των άνω φαρμάκων (σχήμα GOP). Σε δύο μελέτες με 30 και 41 ασθενείς αντιστοίχως επιτεύχθηκε σε ένα ποσοστό 5 και 7% των ασθενών μια πλήρης και σε 30 και 34% ασθενών αντιστοίχως μια μερική ύφεση [Bokemeyer et al. 2008; De Giorgi et al. 2004]. Κατά την απώτερη παρακολούθηση αμοιτέρων των μελετών της γερμανικής ομάδας για τον καρκίνο όρχεως (GTCSG) αναφορικά με τη θεραπεία με GO και GOP [Bokemeyer et al. 2008; Kollmannsberger et al. 2004] απαντιόνταν μετά από ένα ενδιάμεσο χρόνο παρακολούθησης 19 μηνών (εύρος 2-86 μήνες) ακόμη 115 πλήρεις υφέσεις: 3% των ασθενών μετά από GO και 17% των ασθενών μετά από GOP. Σ' όλους αυτούς τους ασθενείς επιτεύχθηκε μια πλήρη ύφεση είτε δια της χημειοθεραπείας ή δια μιας επακόλουθης εκτομής όλων των υπολειπόμενων όγκων [Oechsle et al. 2011b]. Αυτά τα αποτελέσματα επιβεβαιώθηκαν από μια μελέτη καταγραφής της γερμανικής ομάδας για τον καρκίνο των όρχεως (GTCSG), κατά την οποία διαφάνηκε σε 63 περαιτέρω ασθενείς μια ενδιάμεση επιβίωση ελεύθερης νόσου τεσσάρων μηνών και μια ολική επιβίωση 13 μηνών. Η 2-ετής ολική επιβίωση ανερχόταν στο 21% [Seidel et al. 2016]. Συνολικά, μια απώτερη επιβίωση της τάξεως

του 10-15% διαφαίνεται να είναι δυνατή με μια συνδυαστική θεραπεία GOP και σε ασθενείς με πολλαπλές υποτροπές. Όμως επί αυτού, μια πλήρης εκτομή όλων των υπολειπόμενων όγκων είναι αποφασιστικής σημασίας και δια τούτω οφείλει πάντοτε να επιχειρείται. Για να μπορεί να δοθεί μια ευκαιρία σ' αυτήν την προγνωστικά μη ευνοϊκή ομάδα ασθενών, αυτοί οι ασθενείς οφείλουν να αντιμετωπίζονται σε κέντρα με πιστοποιημένη εμπειρία. Στους ασθενείς με επαναλαμβανόμενη υποτροπή μετά από περισσότερες από δύο χημειοθεραπείες, βασισμένη σε σισπλατίνα και / ή πρόοδο μετά από μια διασωστική χημειοθεραπεία με υψηλές δόσεις οφείλει να χορηγείται ανάλογα με την έκταση του όγκου, τη γενική κατάσταση του ασθενούς, τις προϋπάρχουσες τοξικότητες μια χημειοθεραπεία με GOP ή GO.

Στους ασθενείς, στους οποίους η έκταση του όγκου δεν αποκλείει μια εξαιρεσιμότητα σε δεύτερο χρόνο, οφείλει να διενεργείται κατά προτίμηση μια GOP. Στους ασθενείς, στους οποίους δεν διαφαίνεται να είναι εφικτή μια εξαιρεσιμότητα, μπορεί ανάλογα με τη γενική κατάσταση και με προϋπάρχουσες τοξικότητες να σταθμιστεί μεταξύ της χορήγησης GOP και GO ως ανακουφιστική θεραπεία.

9.3.2. Εκτομή υπολειπόμενων όγκων επί μιας ανθεκτικής κατάστασης

Το ποσοστό ζωτικού όγκου στο παρασκεύασμα εκτομής αυξάνει μεταξύ αρχικής χημειοθεραπείας και επακόλουθης διασωστικής χημειοθεραπείας επί περαιτέρω υποτροπών από το 33% στο 60% [Cary et al. 2015].

Μια διασωστική εκτομή υπολειπόμενου όγκου διαφέρει από μια αρχική οπισθοπεριτοναϊκή λεμφαδενεκτομή, καθ' όσον η εκτομή είναι γενικά πιο δύσκολη και οι χειρουργοί αναφέρουν μια σημαντικά μεγαλύτερη πιθανότητα ατελούς εξαίρεσης (45 έναντι 7%, $p=0,001$) [Hendry et al. 2002]. Η ανθεκτικότητα στη σισπλατίνα κατά τη διασωστική θεραπεία εξηγείται από το γεγονός, ότι στο παρασκεύασμα της διασωστικής εκτομής απαντάται ένα υψηλό ποσοστό τερατωμάτων και ζωτικών καρκινικών στοιχείων [Albers et al. 2000; Cary et al. 2015; Hendry et al. 2002]. Μια διασωστική εκτομή υπολειπόμενου όγκου διενεργείται σημαντικά συχνότερα επί μέχρι 65% υψηλών καρκινικών δεικτών σε σχέση με την αρχική οπισθοπεριτοναϊκή λεμφαδενεκτομή. Σε μια πολυπαραγοντική ανάλυση διαφάνηκε, ότι υψηλοί καρκινικοί δείκτες δεν σχετίζονται με μια πτωχή πρόγνωση. Ο υψηλός βαθμός τερατωμάτων και ζωτικών καρκινικών στοιχείων, όπως επίσης και μια περιορισμένη πλήρης εξαιρεσιμότητα οδηγεί σε σχέση με την αρχική εκτομή τόσο σε μια πτωχότερη επιβίωση ελεύθερης προόδου όσο και σε μια πτωχότερη ολική επιβίωση [Hendry et al. 2002].

9.3.3. Χειρουργική επέμβαση απελπισίας

Η εκτομή υπολειπόμενων όγκων επί καρκινικών δεικτών σε επίπεδα οροπεδίου πρέπει να διαχωρίζεται από μια «επέμβαση απελπισίας». Γενικά γίνεται αναφορά σε «επέμβαση απελπισίας» επί αυξανόμενων καρκινικών δεικτών στον ορό μετά από μια διασωστική χημειοθεραπεία χωρίς να υπάρχουν κάποιες περαιτέρω θεραπευτικές δυνατότητες, που να υπόσχονται κάποια επιτυχία. Επί μιας βιοχημικής προόδου μετά

από μια ή κατά τη χημειοθεραπεία πρέπει να θεωρηθεί ως δεδομένη μια αρχική ή επίκτητη ανθεκτικότητα στα χημειοθεραπευτικά.

Τα δεδομένα είναι επί μικρών σειρών περιορισμένα. Συνολικά μπόρεσαν να ταυτοποιηθούν τέσσερις αναδρομικές αναλύσεις [Albers et al. 2000; Beck et al. 2005; Matveev et al. 2010; Ong et al. 2008]. Σ' αυτές τις σειρές αντιμετωπίστηκαν μεταξύ 30 και 114 ασθενείς με τουλάχιστον ένα υψηλό ή αυξανόμενο καρκινικό δείκτη στον ορό μετά από μια χημειοθεραπεία με μια «επέμβαση απελπισίας». Επί αυτού δεν αφαιρέθηκαν μόνο οπισθοπεριτοναϊκοί λεμφαδένες αλλά και πνευμονικοί (21-40%) ή εξωπνευμονικής εντόπισης (4,5-43%). Σε καμία δημοσίευση δεν γίνεται ακριβής αναφορά για το εύρος του πεδίου εκτομής.

Συνολικά λαμβάνει χώρα μια ποσοστιαία μετατόπιση με ένα υψηλό ποσοστό υπαρκτών τμημάτων ορχικού όγκου. Σε σχέση με το μετα-χημειοθεραπευτικό παρασκεύασμα εκτομής υπολειπόμενου όγκου, το ποσοστό ζωτικού όγκου επί υψηλών (αυξανόμενων ή σταθερών) καρκινικών δεικτών στον ορό είναι σαφώς μεγαλύτερο στον υπολειπόμενο όγκο. Αναφέρονται ζωτικά καρκινικά ποσοστά και τερατώματα μεταξύ 34,4-64% και 11-37,1% [Albers et al. 2000; Beck et al. 2005; Matveev et al. 2010; Ong et al. 2008].

Για την επιβίωση ελεύθερης προόδου και τη συνολική επιβίωση μετά από μια «επέμβαση απελπισίας» ταυτοποιήθηκαν στις μεμονωμένες ομάδες διάφοροι προγνωστικοί παράγοντες. Ανεξάρτητοι προγνωστικοί παράγοντες για μια απώτερη επιβίωση εντοπίστηκαν σε μια πολυπαραγοντική ανάλυση να είναι το ύψος της τιμής της AFP κατά τη χρονική στιγμή της επέμβασης (HR 1,0 95% ΚΙ 1,0-1,0; $p=0,048$), ανοδικές έναντι τιμές οροπεδίου της β -hCG (HR 5,06, 95% ΚΙ 1,36-18,8; $p=0,015$), μια εκ νέου οπισθοπεριτοναϊκή λεμφαδεκτομή (HR 2,86 95% ΚΙ 1,49-5,47; $p=0,001$) και η ιστολογία στο παρασκεύασμα εκτομής με ζωτικά καρκινικά στοιχεία (HR 2,65 95% ΚΙ 1,25-5,58; $p=0,011$) [Beck et al. 2005]. Ένας σημαντικός παράγοντας είναι η πλήρης εξαιρεσιμότητα των υπολειπόμενων όγκων. Όταν τίθεται η ένδειξη για επέμβαση πρέπει να φαίνεται δυνατή και να επιχειρείται μια πλήρης εκτομή, για να προκύπτει κάποιο ογκολογικό όφελος Albers et al. 2000; Beck et al. 2005; Ong et al. 2008]. Αυτή περιλαμβάνει εκτομή και γειτονικών στοιχείων, προπάντων του νεφρού (29%) της κάτω κοίλης φλέβας (9%) και της αορτής (5,4%) [Beck et al. 2005].

Επί ενός μέσου χρόνου παρακολούθησης 66 μηνών μετά από μια «επέμβαση απελπισίας» η πιθανότητα μιας 5-ετούς ολικής επιβίωσης ανέρχεται κατά μέσο όρο στο 54% [Beck et al. 2005; Matveev et al. 2010; Ong et al. 2008]. Οι Albers et al είχαν σε μια σειρά 30 ασθενών το μεγαλύτερο χρόνο παρακολούθησης 120 μηνών μετά από μια «επέμβαση απελπισίας». Κατά το κλείσιμο της μελέτης, 17 ασθενείς (57%) ήταν εν ζωή [Albers et al. 2000]. Οφείλει να σημειωθεί, ότι οι ασθενείς σ' αυτήν την παλιά σειρά συνήθως δεν έλαβαν τη σήμερα συνηθισμένη συστηματική θεραπεία, έτσι ώστε οι βαθμοί επιβίωσης της «επέμβασης απελπισίας» να αξιολογούνταν διαφορετικά υπό το πρίσμα των σημερινών θεραπειών.

9.4. Ειδικές περιπτώσεις

Επί των μεταστατικών μη-σεμινωματώδων όγκων υπάρχουν δύο ειδικές περιπτώσεις, που έχουν μια διαφορετική σημασία για τη θεραπεία και την πρόγνωση. Ενώ το σύνδρομο του Growing τερατώματος (Growing Teratoma Syndrom (GTS)) (σύνδρομο αναπτυσσόμενου τερατώματος) αρχικά παρουσιάζει μια αργή πρόοδο, μπορεί στην πορεία να μεταβεί σε ένα περαιτέρω φαινόμενο, αυτού του νεοπλασματικού σωματικού μετασχηματισμού. Αμφότερες οι προοδευτικές μορφές παρουσιάζουν μια επίπτωση μόνο 5% η έκαστη σε σχέση με όλους τους ορχικούς όγκους, πρέπει όμως να αναγνωριστούν εγκαίρως και να αντιμετωπιστούν σωστά.

9.4.1. Σύνδρομο αναπτυσσόμενου τερατώματος (Growing Teratoma Syndrome)

Βαθμός σύστασης A Επίπεδο τεκμηρίωσης 4	Τεκμηριωμένη σύσταση Στους ασθενείς με το σύνδρομο αναπτυσσόμενου τερατώματος οφείλει να επιχειρείται μια πλήρης εκτομή. Πηγές: [Andre et al. 2000; Maroto et al. 1997; Stella et al. 2012] Βαθμός συναίνεσης 100%
--	--

Η έννοια του «αναπτυσσόμενου τερατώματος» (Growing Teratoma Syndrome (GTS)) καθιερώθηκε από το Λογοθέτη [Logothetis et al. 1982]. Ο Λογοθέτης περιέγραψε μια αναπτυσσόμενη μετάσταση κατά ή μετά τη χημειοθεραπεία με μια ομαλοποίηση των καρκινικών δεικτών στον ορό σε ασθενείς με τερατωματώδη μη-σεμινωματώδη όγκο όρχεως. Το τεράτωμα είναι μια διαφοροποίηση του ορχικού όγκου με μια επίπτωση 3% και μπορεί να σχηματίσει ιστό από όλα τα στοιχεία του βλαστοδέρματος. Στους ενήλικες το τεράτωμα θεωρείται ως μια πλήρης διαφοροποίηση ενός μικτού ορχικού όγκου και είναι κακοήθης. Η θεραπεία καθορίζεται σύμφωνα με τις συστάσεις θεραπείας σταδίου. Στις περισσότερες φορές πρόκειται για οπισθοπεριτοναϊκές εντοπίσεις. Το αναπτυσσόμενο τεράτωμα εμφανίζεται με μια επίπτωση 2-8% των μη-σεμινωματώδων όγκων όρχεως [Jeffery et al. 1991; Tongaonkar et al. 1994; Tonkin et al. 1989].

Το αναπτυσσόμενο τεράτωμα είναι αρχικά ανθεκτικό στη χημειοθεραπεία. Ένα ιδιαίτερο φαινόμενο στο αναπτυσσόμενο τεράτωμα είναι ο κακοήθης σωματικός μετασχηματισμός. Στις περιπτώσεις μιας αρχικά ατελούς εκτομής ανιχνεύθηκαν επί μιας νέας υποτροπής υψηλά ποσοστά μη-σεμινωματώδων στοιχείων καρκίνου όρχεων ($p=0,01$). Το ρίσκο της υποτροπής επί μιας ατελούς εκτομής είναι αυξημένο επί ενός γενικά υψηλού βαθμού καρκινοειδικής επιβίωσης.

Σε μια παλαιότερη σειρά από το 1997 ο Maroto et al. μπόρεσαν να δείξουν, ότι επί μιας επαρκούς επακόλουθης εκτομής η καρκινοειδική επιβίωση ανέρχεται στο 100% επί ενός ενδιάμεσου χρόνου παρακολούθησης 110 μηνών. Γι' αυτόν το σκοπό όμως απαιτούνται συχνά πολλαπλές εκτομές (24 επεμβάσεις/επακόλουθες επεμβάσεις σε

έντεκα ασθενείς [Maroto et al. 1997]. Από τους Jeffery et al. περιγράφεται το φαινόμενο της σταθερής μη προοδευτικής νόσου. Σε δύο από του 13 ασθενείς διενεργήθηκε μια ατελής εκτομή. Ο ένας από τους δύο ασθενείς ήταν μετά από ένα ενδιάμεσο χρόνο παρακολούθησης 28 (1-68) μηνών εν ζωή με μια σταθερή νόσο, ο άλλος ασθενής απεβίωσε μετεγχειρητικά μετά από μια περαιτέρω επέμβαση [Jeffery et al. 1991].

Επί προσπάθειας για μια πλήρη εκτομή, το ρίσκο εκτομής συνοδών αγγείων και αντίστοιχης υποκατάστασής των, όπως επίσης και εκτομής γειτονικών οργάνων είναι πολύ υψηλό. Αναφέρεται μια συχνότητα για κάτι τέτοιο μεταξύ 23% και 100% [Jeffery et al. 1991; Stella et al. 2012] και αυτό πρέπει να ληφθεί υπόψη κατά το χειρουργικό σχεδιασμό. Παρά της εκτενούς εκτομής ο κίνδυνος θνητότητας είναι χαμηλός. Στην πιο πρόσφατη μελέτη των Stella et al. αναφέρονται επιπλοκές στο μόλις 25% των ασθενών, σε καμία περίπτωση όμως με συνέπειες που απαιτούν εντατική φροντίδα [Stella et al. 2012]. Ο ενδιάμεσος χρόνος παρακολούθησης της αναδρομικής σειράς με περισσότερους από εννέα ασθενείς μετρά μεταξύ 13,7 και 110 μήνες.

Θεραπευτική σύσταση

Επί ενός συνδρόμου αναπτυσσόμενου τερατώματος οφείλει να επιχειρείται μια πλήρης εκτομή, πολλές φορές και με εκτομή συνοδών οργανικών δομών. Επί μιας αναμενόμενης πολυπλοκότητας, η επέμβαση πρέπει να διενεργείται σε κέντρα με αντίστοιχη εμπειρία.

Επί ενός συνδρόμου αναπτυσσόμενου τερατώματος κατά τη χημειοθεραπεία, π.χ. όταν διαπιστώνεται μια πρόοδος του μεγέθους της μετάστασης επί μιας πτώσης των καρκινικών δεικτών στο ορό στα αναμενόμενα χρονικά όρια, η χημειοθεραπεία πρέπει να ολοκληρώνεται. Μια διακοπή μπορεί να δικαιολογηθεί μόνο εάν υφίσταται μια απειλή για η ζωή ή εάν μια πλήρη εκτομή μετά το τέλος της χημειοθεραπείας δεν δύναται πλέον να επιτευχθεί λόγω προόδου της νόσου.

Μια επακόλουθη σταθεροποιητική χημειοθεραπεία εξαρτάται από την παθολογοανατομική εικόνα. Επί ενός αμιγούς τερατώματος δεν ενδείκνυται μια περαιτέρω χημειοθεραπεία λόγω της απύσας απόκρισης στα χημειοθεραπευτικά. Επί συνοδών ζωτικών ανώριμων καρκινικών στοιχείων ενός μη-σεμινωμάτωσης όγκου όρχεως μπορεί να συζητηθεί μια επιπρόσθετη χημειοθεραπεία.

9.4.2. Κακοήθες σωματικός μετασχηματισμός

Βαθμός σύστασης A Επίπεδο τεκμηρίωσης 4	Σύσταση βασισμένη σε συναίνεση Σε ασθενείς κλινικού σταδίου I οφείλει να διενεργείται μια οπισθοπεριτοναϊκή λεμφαδενεκτομή επί κατάδειξης ενός κακοήθους σωματικού μετασχηματισμού. Πηγές: [Giannatempo et al. 2016; Rice et al. 2014] Βαθμός συναίνεσης 96,1%
Συναίνεση ειδικών	Σύσταση βασισμένη σε συναίνεση Σε ασθενείς με ένα μεταστατικό στάδιο με στοιχεία ενός σωματικού μετασχηματισμού οφείλει αρχικά να διενεργείται μια χημειοθεραπεία ακολουθούμενη από μια οπισθοπεριτοναϊκή λεμφαδενεκτομή. Βαθμός συναίνεσης 100%
Βαθμός σύστασης A Επίπεδο τεκμηρίωσης 4	Σύσταση βασισμένη σε συναίνεση Σε ασθενείς με ένα κακοήθες σωματικό μετασχηματισμό ως υποτροπή μετά από μια θεραπεία ενός ορχικού όγκου, η χημειοθεραπεία οφείλει να προσαρμόζεται στην ιστοπαθολογική εικόνα. Πηγές: [Giannatempo et al. 2016; Rice et al. 2014] Βαθμός συναίνεσης 100%

Εκτός των αυξανόμενων επιπτώσεων ενός συνδρόμου αναπτυσσόμενου τερατώματος („Growing Teratoma Syndrome“) και απώτερων υποτροπών, το τεράτωμα εμφανίζει σε σπάνιες περιπτώσεις μια δυναμική για ανάπτυξη ενός κακοήθους σωματικού μετασχηματισμού. Η συνολική επίπτωση ενός κακοήθους σωματικού μετασχηματισμού κυμαίνεται μεταξύ 6% και 8% [Motzer et al. 1998]. Σε μοριακογενετικές αναλύσεις αναφέρθηκε μια συσχέτιση του ισοχρωμοσώματος 12q σε 11/12 ασθενείς με ένα κακοήθη σωματικό μετασχηματισμό. Επιπλέον εντοπίστηκαν επί ενός κακοήθους σωματικού μετασχηματισμού και άλλες χρωμοσωμικές ανωμαλίες (χρωμόσωμα 2, χρωμόσωμα 11q14) [Motzer et al. 1998].

Σ' ένα μεγάλο βαθμό, ένας κακοήθες σωματικός μετασχηματισμός μπορεί να ανεβρεθεί και στον αρχικό όγκο. Σε 167 (53%) από τους 320 ασθενείς με έναν κακοήθη σωματικό μετασχηματισμό διαγνώστηκε αυτός στο παρασκεύασμα της ορχεκτομής. 130 (40,6%) απ' αυτούς τους ασθενείς παρουσίαζαν παράλληλα μια κλασική ιστολογία του ορχικού όγκου [Giannatempo et al. 2016].

Στο κλινικό στάδιο I, σε περίπου 30% των ασθενών απαντάται ένας κακοήθης σωματικός μετασχηματισμός κατά την οπισθοπεριτοναϊκή λεμφαδενεκτομή. Επί μιας μεμονωμένης χειρουργικής θεραπείας στο κλινικό στάδιο I μπορεί να επιτευχθεί ένας υψηλός βαθμός ελέγχου του όγκου. Η 5-ετής συνολική επιβίωση σε ασθενείς με ένα κλινικό στάδιο I που υποβλήθηκαν σε μια οπισθοπεριτοναϊκή λεμφαδενεκτομή κυμαίνεται μεταξύ 80-89% [Giannatempo et al. 2016; Rice et al. 2014]. Συνολικά, η πρόγνωση σε ασθενείς με έναν κακοήθη σωματικό μετασχηματισμό είναι χειρότερη από αυτούς χωρίς έναν μετασχηματισμένο ορχικό όγκο με μια 5-ετής επιβίωση λίγο κάτω του 50%. Επί μιας πτωχής πρόγνωσης σε περίπτωση μεταστατικού σταδίου, στο

κλινικό στάδιο I ενδείκνυται μια αρχική οπισθοπεριτοναϊκή λεμφαδενεκτομή ως σταδιοποίηση και θεραπεία ταυτόχρονα. Αυτή οφείλει να διενεργείται σε κέντρο με διεπιστημονική δυνατότητα.

Ιστολογικά, στο πλαίσιο του κακοήθους σωματικού μετασχηματισμού αναπτύσσονται σαρκώματα (ραβδοσαρκώματα 25%, σαρκώματα άλλου τύπου 15%, λειομυοσαρκώματα 8%), πρωτόγονοι νευροεκτοδερμικοί όγκοι (25%) και αδενοκαρκινώματα (19%) [Necchi et al. 2011].

Προγνωστικοί παράγοντες σε ασθενείς με έναν κακοήθη σωματικό μετασχηματισμό είναι το κλινικό στάδιο (στάδιο III έναντι I-II), το εύρος της διενεργηθείσας επέμβασης (ατελής έναντι πλήρους), η ιστολογία (ύπαρξη πρωτόγονων νευροεκτοδερμικών στοιχείων έναντι απουσίας), το χρονικό διάστημα μέχρι την εμφάνιση της υποτροπής, η διαφοροποίηση του όγκου και ο αριθμός των χημειοθεραπευτικών κύκλων που χορηγήθηκαν ($p < 0,001$) [Giannatempo et al. 2016; Necchi et al. 2011; Rice et al. 2014].

Επιπλέον, οι ασθενείς που κατά τη διάρκεια της θεραπείας ανέπτυξαν έναν κακοήθη σωματικό μετασχηματισμό παρουσιάζουν μια σημαντικά πτωχότερη πρόγνωση απ' ό,τι αυτοί με έναν αρχικό κακοήθη σωματικό μετασχηματισμό (HR 1,94 (95% KI 1,18-3,19) $p=0,009$) [Giannatempo et al. 2016].

Η αρχική θεραπεία των ασθενών με έναν κακοήθη σωματικό μετασχηματισμό δεν έχει προσδιοριστεί επαρκώς, λόγω των περιορισμένων δεδομένων από τις λίγες δημοσιευμένες σειρές.

Ο Necchi et al. αναφέρουν, ότι από τους 22 ασθενείς με έναν κακοήθη σωματικό μετασχηματισμό οι οχτώ (36%) απεβίωσαν στην πορεία μετά από μια μόνο χειρουργική επέμβαση και τέσσερις από έντεκα ασθενείς μετά από μια επέμβαση και μια χημειοθεραπεία για ορχικούς όγκους. Από τους οχτώ ασθενείς μετά από μια χημειοθεραπεία ακολουθούμενη από μια εκτομή μπόρεσε να επιτευχθεί σε τρεις μια πλήρης ύφεση [Necchi et al. 2011].

Στη μεγαλύτερη πολυκεντρική μελέτη εμφανίστηκε μια υποτροπή σε ένα ενδιάμεσο χρόνο 25 μηνών μετά την αρχική θεραπεία. Η μορφή της συστηματικής θεραπείας συσχετιζόταν σε μια μονοπαραγοντική ανάλυση με μια στατιστικά μη σημαντική τάση υπέρ της χημειοθεραπείας για ορχικούς όγκους ($p=0,092$) [Giannatempo et al. 2016].

Στις καταστάσεις υποτροπής, ο έλεγχος του όγκου με χημειοθεραπεία για ορχικούς όγκους και χημειοθεραπεία προσαρμοσμένη στην ιστολογική εικόνα είναι πτωχός [Donadio et al. 2003; El Mesbahi et al. 2007; Ganjoo et al. 2001; Giannatempo et al. 2016; Necchi et al. 2011].

Για τις υποομάδες των πρωτόγονων νευροεκτοδερμικών όγκων υπάρχουν δεδομένα αναφορικά με ειδικές θεραπείες από μεγαλύτερες σειρές [Al-Hader et al. 2015; Ehrlich et al. 2010]. Στις δύο σειρές χρησιμοποιήθηκαν διαφορετικά σχήματα: κυκλοφωσφαμίδη (1.000 μέχρι 1.200 mg/m²), δοξορουμπικίνη (50 μέχρι 75 mg/m²), και βινκριστίνη (2 mg) σε εναλλαγή με ιφωσφαμίδη (1,8 g/m²) συν ετοποσίδη (100 mg/m²) για πέντε συναπτές ημέρες (CAV/IE) [Al-Hader et al. 2015] και

(κυκλοφωσφαμίδη 1.200 mg/m², δοξορουμπικίνη 75 mg/m², και βινκριστίνη 2 mg i.v. σε εναλλαγή με ιφωσφαμίδη 1,8 g/m² x 5 ημέρες συν ετοποσίδη 100 mg/m² x 5 ημέρες (CAV/IE) [Ehrlich et al. 2010]. Μ' αυτόν τον τρόπο μπόρεσε να επιτευχθεί μια μέτρια επιβίωση 33 μηνών στο μεταστατικό στάδιο [Al-Hader et al. 2015].

Θεραπευτική σύσταση

Η θεραπεία ενός ασθενούς με έναν κακοήθη σωματικό μετασχηματισμό οφείλει να καθορίζεται από την κύρια ιστολογία ή αντιστοίχως από τη σύνθεση των ιστολογικών υπότυπων και οφείλει να συνδυάζεται με μια πλήρη εκτομή των υπολειπόμενων όγκων. Κατά την αρχική κατάσταση συνιστάται μια στάνταρτ χημειοθεραπεία για ορχικούς όγκους βασισμένη σε σισπλατίνα. Στην περίπτωση της υποτροπής και επί ύπαρξης ιστολογίας μετά από την εκτομή του υπολειπόμενου όγκου οφείλει να διενεργείται μια χημειοθεραπεία εναρμολοσμένη στον κακοήθη σωματικό μετασχηματισμό. Επειδή γι' αυτές τις πολύπλοκες καταστάσεις δεν δύναται να γίνουν γενικές θεραπευτικές συστάσεις, αυτοί οι ασθενείς οφείλουν να παραπέμπονται σε κέντρα με πιστοποιημένη εμπειρία και δυνατότητα διεπιστημονικής προσέγγισης.

10. Ειδικές μορφές

Συναίνεση ειδικών	<p>Δήλωση βασισμένη σε συναίνεση Ο σπερματοκυστικός όγκος -παλαιότερα σπερματοκυστικό σεμίνωμα- είναι ένας πολύ σπάνιος όγκος, που πρέπει να διαχωρίζεται από το κλασικό σεμίνωμα. Τα διαγνωστικά μέτρα δεν διαφέρουν από εκείνα για τους ορχικούς όγκους.</p> <p>Βαθμός συναίνεσης 100%</p>
Συναίνεση ειδικών	<p>Δήλωση βασισμένη σε συναίνεση Ο αμιγής σπερματοκυστικός όγκος που περιορίζεται στον όρχι είναι ένας όγκος με καλή πρόγνωση, ο οποίος με την ορχεκτομή και την ενεργή παρακολούθηση θεραπεύεται επαρκώς.</p> <p>Βαθμός συναίνεσης 100%</p>
Συναίνεση ειδικών	<p>Δήλωση βασισμένη σε συναίνεση Η ύπαρξη σαρκωματοδών στοιχείων στον σπερματοκυστικό όγκο σημαίνει έναν υψηλού βαθμού κακοήθη μετασχηματισμό του όγκου με πτωχή πρόγνωση και απαιτεί ένα πολυτροπικό θεραπευτικό σχήμα με χημειοθεραπεία, χειρουργική εκτομή υποτροπών και ενδεχομένως μια ακτινοθεραπεία. Η σειρά των μεμονωμένων βημάτων καθορίζεται εξατομικευμένα για κάθε ασθενή.</p> <p>Βαθμός συναίνεσης 100%</p>

Συναίνεση ειδικών	<p>Σύσταση βασισμένη σε συναίνεση Κατά την ιστολογική ανάλυση του σπερματοκυστικού όγκου οφείλουν να αποκλειστούν σαρκωματώδη στοιχεία.</p> <p>Βαθμός συναίνεσης 100%</p>
Συναίνεση ειδικών	<p>Δήλωση βασισμένη σε συναίνεση 95% όλων των καρκινωμάτων βλαστικού επιθηλίου στον άνδρα απαντώνται στον όρχι, 5% αρχικά εξωγοναδικά.</p> <p>Βαθμός συναίνεσης 96,5%</p>
Συναίνεση ειδικών	<p>Σύσταση βασισμένη σε συναίνεση Η διάγνωση ενός εξωγοναδικού όγκου οφείλει να διασφαλίζεται ιστολογικά μόνο επί απουσίας καρκινικών δεικτών στον ορό.</p> <p>Βαθμός συναίνεσης 100%</p>
Συναίνεση ειδικών	<p>Σύσταση βασισμένη σε συναίνεση Ο καθορισμός των καρκινικών δεικτών στον ορό (AFP, β-hCG, LDH) επί εξωγοναδικών όγκων οφείλει να διενεργείται στο πλαίσιο της διάγνωσης, της ακριβούς ταξινόμησης κατά IGCCCG και της θεραπευτικής παρακολούθησης.</p> <p>Βαθμός συναίνεσης 100%</p>
<p>Βαθμός σύστασης</p> <p>B</p> <p>A</p> <p>Επίπεδο τεκμηρίωσης</p> <p>2b</p>	<p>Τεκμηριωμένη σύσταση Όλοι οι ασθενείς με ένα μεσοθωρακικό μη-σεμινωματώδη εξωγοναδικό όγκο όρχεως κατατάσσονται κατά την ταξινόμηση IGCCCG στην ομάδα πτωχής πρόγνωσης (στάδιο III).</p> <p>Λόγω της πολύ κακής πρόγνωσης, αρχικά οφείλει να επιλέγεται μια χημειοθεραπεία με υψηλές δόσεις. Επί μιας καλής απόκρισης οφείλει να διενεργείται μια εκτομή του υπολειπόμενου όγκου.</p> <p>Για τη διενέργεια της θεραπείας οφείλει να ζητείται η συνδρομή κέντρων με αντίστοιχη εμπειρία.</p> <p>Πηγές: : [IGCCCG 1997]</p> <p>Βαθμός συναίνεσης 100%</p>
<p>Βαθμός σύστασης</p> <p>A</p> <p>Επίπεδο τεκμηρίωσης</p> <p>2b</p>	<p>Τεκμηριωμένη σύσταση Ασθενείς μ' έναν οπισθοπεριτοναϊκό μη-σεμινωματώδη εξωγοναδικό καρκίνο όρχεως οφείλουν να ταξινομούνται σύμφωνα με τους καρκινικούς δείκτες κατά το σύστημα της IGCCCG.</p> <p>Πηγές: [IGCCCG 1997]</p> <p>Βαθμός συναίνεσης 100%</p>

Συναίνεση ειδικών	Σύσταση βασισμένη σε συναίνεση Η θεραπεία των εξωγοναδικών όγκων όρχεως οφείλει να διενεργείται αναλόγως των γοναδικών όγκων, σύμφωνα με την ιστολογική εικόνα και την αντίστοιχη ταξινόμηση κατά IGCCCG. Για τη διενέργεια της θεραπείας οφείλει να ζητείται η συνδρομή κέντρων με αντίστοιχη εμπειρία. Βαθμός συναίνεσης 100%
Συναίνεση ειδικών	Σύσταση βασισμένη σε συναίνεση Σε ασθενείς με υποψία για έναν όγκο των κυττάρων του Leydig ή Sertoli οφείλουν να καθορίζονται οι καρκινικοί δείκτες στον ορό (AFP, β-hCG, LDH), όπως επίσης να διενεργείται και ένας ενδοκρινολογικός έλεγχος με μέτρηση της τεστοστερόνης, LH και FSH. Βαθμός συναίνεσης 91,6%
Βαθμός σύστασης A Επίπεδο τεκμηρίωσης 3	Τεκμηριωμένη σύσταση Η ιστολογική διασφάλιση οφείλει να γίνεται με βιοψίες ταχείας τομής. Επί μικρών όγκων (<2 εκ.) χωρίς νεοπλασματικά στοιχεία η επέμβαση οφείλει αρχικά να διενεργείται με διασφάλιση του οργάνου. Πηγές: [Giannarini et al. 2010] Βαθμός συναίνεσης 100%
Συναίνεση ειδικών	Σύσταση βασισμένη σε συναίνεση Στους ασθενείς με κακοήγη όγκο των κυττάρων του Leydig ή Sertoli οφείλει να διενεργείται μια ορχεκτομή. Βαθμός συναίνεσης 90,9%
Βαθμός σύστασης B Επίπεδο τεκμηρίωσης 2b	Τεκμηριωμένη σύσταση Επί ύπαρξης ιστοπαθολογικών κριτηρίων για μια κακοήθεια των όγκων των κυττάρων του Leydig ή Sertoli οφείλει να διενεργείται μια οπισθοπεριτοναϊκή λεμφαδενεκτομή σε ασθενείς κλινικού σταδίου I. Πηγές: [Banerji et al. 2016; Mosharafa et al. 2003; Nicolai et al. 2015] Βαθμός συναίνεσης 95,4%
Συναίνεση ειδικών	Σύσταση βασισμένη σε συναίνεση Επί κακόηθων όγκων των κυττάρων του Leydig ή Sertoli οφείλει να διενεργείται μια οπισθοπεριτοναϊκή λεμφαδενεκτομή σε ασθενείς σταδίου II. Βαθμός συναίνεσης 87,5%

10.1. Σπερματοκυστικός όγκος

Η νέα ταξινόμηση της WHO από το έτος 2016 μετονόμασε το „σπερματοκυστικό σεμίνωμα“ σε „σπερματοκυστικό όγκο“ (ΣΟ), προς αποφυγή σύγχυσης με το κλασικό σεμίνωμα [Moch et al. 2016].

Ο ΣΟ αντιπροσωπεύει λιγότερο από το 1% (0,04-2%) των όγκων όρχεως κατά την αρχική διάγνωση [Assi et al. 2015; Ghazarian et al. 2015]. Στην πρόσφατη βιβλιογραφία αναφέρεται ένα ποσοστό μεταξύ 0,3 και 0,8 σε 1 εκατομμύριο άνδρες [Mikuz 2017]. Σε σχέση με το κλασικό σεμίνωμα αυτός ο όγκος είναι κατά 20 μέχρι 25 φορές σπανιότερος [Eble 1994]. Ο ΣΟ απαντάται στις ηλικίες από 19 μέχρι 92 ετών με μια μέση ηλικία 54-56 ετών [Carriere et al. 2007; Ghazarian et al. 2015].

Ένα χαρακτηριστικό ιστολογικό γνώρισμα του ΣΟ είναι η μεγάλη ποικιλομορφία του κυτταρικού μεγέθους του, έτσι ώστε τα νεοπλασματικά κύτταρα να διαχωρίζονται σε τρεις κατηγορίες σύμφωνα με το μέγεθος των πυρήνων τους: Μεγάλα, μέτρια και μικρά [Eble 1994; Masson 1946]. Σε αντίθεση με το κλασικό σεμίνωμα, του οποίου τα κύτταρα προέρχονται από αδιαφοροποίητα βλαστικά κύτταρα, τα κύτταρα του ΣΟ εκπορεύονται από σπερματογόνια και αντιπροσωπεύουν έτσι ένα διαφοροποιημένο τύπο όγκου όρχεων. Ανοσοϊστοχημικά, ο όγκος είναι αρνητικός για τους κλασικούς δείκτες OCT4, PLAP, HCG, AFP και κυτταροκερατίνη [SIGN 2011].

Οι διαγνωστικές εξετάσεις δεν διαφέρουν απ' αυτές π.χ. για το κλασικό σεμίνωμα και περιλαμβάνουν μεταξύ άλλων την κλινική εξέταση συμπεριλαμβανομένου του υπερήχου των όρχεων, τον καθορισμό των καρκινικών δεικτών, την ιστολογική επιβεβαίωση δια της χειρουργικής θεραπείας, τον ακτινολογικό έλεγχο για μεταστάσεις και την τελική σταδιοποίηση.

Ο αμιγής ΣΟ θεραπεύεται επαρκώς δια της βουβωνικής ορχεκτομής, ακολουθούμενη από την ενεργή παρακολούθηση. Μια μεταστατική επέκταση ή μια εμφάνιση υποτροπής είναι για τον ΣΟ άκρως σπάνια και η πρόγνωση με μια 5-ετής επιβίωση >99% εξαιρετική. [Stang et al. 2013].

Η τυχόν ύπαρξη ενός σαρκωματώδους στοιχείου στο πλαίσιο του μετασχηματισμού των σπερματογόνιων μεταβάλλει τον κανονικά αθώο ΣΟ σε έναν επιθετικότερο όγκο [Floyd et al. 1988]. Κατά την ιστοπαθολογική ανάλυση οφείλει δια τούτω να γίνεται αναφορά για ύπαρξη σαρκωματώδων στοιχείων. Η θεραπεία του ΣΟ με σαρκωματώδη στοιχεία διενεργείται εξατομικευμένα, σύμφωνα με το στάδιο του όγκου. Ένα πολυτροπικό σχήμα με οπισθοπεριτοναϊκή λεμφαδενεκτομή, χημειοθεραπεία και ακτινοθεραπεία οφείλει να επιλέγεται για κάθε ασθενή ξεχωριστά. Επί απουσίας επαρκών δεδομένων δεν δύναται να γίνει αναφορά για τη σειρά διενέργειας των άνω θεραπευτικών επιλογών.

10.2. Εξωγοναδικοί όγκοι όρχεων

Στο 95% των ασθενών οι όγκοι βλαστικού επιθηλίου εντοπίζονται στους όρχεις (γοναδικοί όγκοι), σε 5% εντοπίζονται από την αρχή ήδη εξωγοναδικά (εξωγοναδικοί όγκοι). Γι' αυτό σε όλους τους άνδρες με αδιευκρίνιστο αρχικό όγκο (π.χ. οπισθοπεριτοναϊκά ή μεσοθωρακικά) οφείλει να λαμβάνεται υπόψη η διαφοροδιάγνωση γοναδικός ή εξωγοναδικός όγκος όρχεων.

Οι εξ αρχής εξωγοναδικοί όγκοι ισχύουν ως μια υποομάδα των ορχικών καρκινωμάτων. Αυτοί δημιουργούνται από ένα μετασχηματισμό των βλαστικών κυττάρων, τα οποία ή διανεμήθηκαν λανθασμένα στο πλαίσιο της εμβρυϊκής εξέλιξης

ή προέρχονται από βλαστικά κύτταρα, τα οποία απαντώνται φυσιολογικά και εξωγοναδικά προς ρύθμιση ανοσολογικών διεργασιών. Οι εξ αρχής εξωγοναδικοί όγκοι εντοπίζονται προπάντων μεσοθωρακικά ή οπισθοπεριτοναϊκά, αλλά και σε κάθε άλλο μέρος κατά μήκος του μέσου άξονα με εξαίρεση τους όρχεις. Η συχνότερη εντόπιση απαντάται στο πρόσθιο μεσοθωράκιο (50-70%) και στο οπισθοπεριτόναιο (30-40%) [Stang et al. 2012]. Σπάνιες εντοπίσεις για έναν εξ αρχής εξωγοναδικό όγκο είναι το κωνάριο, το ιερό οστό, ο προστάτης, ο οφθαλμικός κόγχος, η ουροδόχος κύστη ή το ήπαρ. Επιδημιολογικά στοιχεία από τη Γερμανία επισημαίνουν την υψηλή προτίμηση για τον εγκέφαλο, υπόφυση και κωνάριο με ένα περίπου 40% των ασθενών (61 από 157 ασθενείς) [Rusner et al. 2013].

Βασικά, και στους εξ αρχής εξωγοναδικούς όγκους απαντώνται οι ίδιοι ιστολογικοί υπότυποι, όπως και στους γοναδικούς όγκους (σεμινώματα και μη-σεμινωματώδεις όγκοι). Στους εντοπισμένους στο μεσοθωράκιο εξωγοναδικούς όγκους ανιχνεύονται συχνά σεμινωματώδει στοιχεία και στοιχεία τερατώματος [Bokemeyer et al. 2002; Moran et al. 1997]. Υπάρχει μια υψηλότερη επίπτωση σε ασθενείς με σύνδρομο Klinefelter και παρατηρείται ένας υψηλός βαθμός σε ποσοστά λεκιθικού σάκου, υψηλών τιμών AFP και TP53-αποκλίσεων σε σχέση με τους γοναδικούς όγκους όρχεων [Bagrodia et al. 2016]. Οι εξ αρχής εξωγοναδικοί όγκοι όρχεων στο μεσοθωράκιο μπορούν με μια επίπτωση 5-10% να έχουν προέλευση από αιματολογικές νεοπλασίες [Hartmann et al. 2000], οι οποίες συνήθως ενέχουν το ισοχρωμόσωμο 12p, το οποίο ανιχνεύεται στους περισσότερους όγκους όρχεων και συνοδεύεται από πτωχή πρόγνωση [Hartmann et al. 2001].

Η γένεση του οπισθοπεριτοναϊκού εξωγοναδικού όγκου είναι αμφιλεγόμενη [Scholz et al. 2002]. Θεωρείται βέβαιη μια συσχέτιση μεταξύ μιας προνεοπλασματικής γοναδικής βλάβης και του οπισθοπεριτοναϊκού εξωγοναδικού όγκου. Η διαγνωστική διαφοροποίηση από έναν εξαντλημένο (αποκαμένο) ορχικό όγκο με οπισθοπεριτοναϊκές μεταστάσεις είναι πολύ δύσκολη.

Η διάγνωση ενός εξωγοναδικού ορχικού όγκου τίθεται συνήθως σε προχωρημένα στάδια επί ύπαρξης συμπτωμάτων, όμως αναφέρθηκαν και τυχαίες διαγνώσεις στο πλαίσιο διαγνωστικών εξετάσεων ή επεμβάσεων για άλλους λόγους. Η κλινική εικόνα των εξωγοναδικών όγκων ποικίλει κατά πολύ. Επί ενός μεσοθωρακικού εντοπισμού μπορούν να προκύψουν δύσπνοια, θωρακικοί πόνοι, βήχας ή ένα σύνδρομο φλεβικής συμπίεσης (συμπεριλαμβανομένου του συνδρόμου της άνω κοίλης φλέβας). Επί αρχικής εντόπισης στον οπισθοπεριτοναϊκό χώρο έρχονται στο προσκήνιο κοιλιακό άλγος, οσφυϊκό άλγος, απώλεια βάρους, θρόμβωση της κάτω κοίλης φλέβας, ή μια νεφρική απόφραξη.

Για τη διάγνωση των εξωγοναδικών ορχικών όγκων οφείλουν να διενεργούνται, επί αντίστοιχης υποψίας, ένας υπέρηχος, μια αξονική ή μαγνητική τομογραφία και επί ανίχνευσης ύποπτης χωροκατακτητικής εξεργασίας μια ιστολογική επιβεβαίωση. Αυτή μπορεί να διενεργηθεί με μια υπερηχογραφικά ή αξονοτομογραφικά καθοδηγούμενη βιοψία με λεπτή βελόνη ή θωρακο/λαπαροσκοπικά. Επιπλέον απαιτείται η μέτρηση των καρκινικών δεικτών (AFP, β-hCG, LDH) για την ορθή ταξινόμηση του εξωγοναδικού όγκου κατά την IGCCCG. Η υπερηχογραφική εξέταση των όρχεων είναι αυτονόητη.

Οι ασθενείς με έναν οπισθοπεριτοναϊκό μη-σεμινωματώδη εξωγοναδικό όγκο ταξινομούνται ανάλογα με την εικόνα των καρκινικών δεικτών σύμφωνα με την ταξινόμηση κατά IGCCCG και αντιμετωπίζονται όπως οι μεταστατικοί γοναδικοί μη-σεμινωματώδεις όγκοι όρχεως. Οπισθοπεριτοναϊκοί εξωγοναδικοί όγκοι συνοδεύονται πολλές φορές από έναν «εξαντλημένο (αποκαμένο)» όγκο όρχεως, οι μεσοθωρακικοί αντιθέτως εξαιρετικά σπάνια [Mikuz 2017]. Η αναγκαιότητα μιας ορχικής βιοψίας ενός τέτοιου ευρήματος είναι αμφιλεγόμενη. Μετά από μια διενεργηθείσα χημειοθεραπεία και έναν υπερηχογραφικά ακέραιο όρχι είναι δυνατή μια βιοψία ή η αφαίρεση του όρχεως, αυτό όμως με μεγάλη επιφύλαξη. Ως εναλλακτική επιλογή θα είχε νόημα ένας υπερηχογραφικός έλεγχος του όρχεως στο πλαίσιο της παρακολούθησης, επειδή σε περίπου 10% των ασθενών αναφέρθηκαν απώτεροι όγκοι όρχεων [Hartmann et al. 2001]. Επί απουσίας επαρκών δεδομένων λόγω μικρού αριθμού περιστατικών δεν δύναται να γίνουν γενικές συστάσεις, αλλά οι αποφάσεις οφείλουν να λαμβάνονται ξεχωριστά για κάθε περίπτωση με βάση την εκάστοτε εικόνα.

Όλοι οι ασθενείς με ένα μη-σεμινωματώδη εξωγοναδικό όγκο όρχεως κατατάσσονται στην ομάδα της πτωχής πρόγνωσης (στάδιο III), σύμφωνα με την IGCCCG-ταξινόμηση, ανεξάρτητα από το βαθμό της μεσοθωρακικής επέκτασης ή τις τιμές των καρκινικών δεικτών στον ορό [Kollmannsberger et al. 2000b]. Η χημειοευαισθησία των εξ αρχής μεσοθωρακικών μη-σεμινωματώδων εξωγοναδικών όγκων φαίνεται να είναι χαμηλότερη σε σχέση με τους γοναδικούς ή τους οπισθοπεριτοναϊκούς όγκους βλαστικού επιθηλίου, διότι στα παρασκευάσματα εκτομής μεταχημειοθεραπευτικών υπολειπόμενων όγκων απαντώνται συχνά ζωτικά καρκινικά στοιχεία [De Latour et al. 2012; Ganjoo et al. 2001]. Για το λόγο αυτό ενδείκνυται μια εντατικοποίηση της θεραπείας αποτελούμενη από μια χημειοθεραπεία με υψηλές δόσεις και μια χειρουργική εκτομή όλων των ορατών υπολειπόμενων όγκων μετά τη χημειοθεραπεία. Η θεραπεία αυτών των ασθενών πρέπει να γίνεται σε κέντρα με αντίστοιχη εμπειρία. Επί μη-σεμινωματώδων εξωγοναδικών όγκων οφείλει να διενεργείται μια εκτομή υπολειπόμενου όγκου ανάλογα των ενδείξεων επί μεταστατικών γοναδικών ορχικών όγκων μετά το πέρας μιας χημειοθεραπείας. Επί εξ αρχής μεσοθωρακικών μη-σεμινωματώδων εξωγοναδικών όγκων οφείλει να επιχειρείται η εκτομή όλων των ορατών υπολειπόμενων όγκων (επίσης και < 1 εκ.), όπου και ακόμα αυξημένοι καρκινικοί δείκτες στον ορό μεταχημειοθεραπευτικά δεν πρέπει να αποτελούν εμπόδιο για την επέμβαση.

Σε λίγες υπάρχουσες μελέτες με λίγα περιστατικά γίνεται αναφορά σε ασθενείς με μεσοθωρακικούς μη-σεμινωματώδεις εξωγοναδικούς όγκους όρχεων [De Latour et al. 2012; Ganjoo et al. 2001; Rodney et al. 2012]. Στη μελέτη του De Latour et al. όλοι οι συμπεριλαμβανόμενοι 21 ασθενείς αντιμετωπίστηκαν με μια χημειοθεραπεία πρώτης γραμμής, σε 52% των ασθενών έπρεπε να ακολουθήσει και μια χημειοθεραπεία δεύτερης γραμμής. Υπολογίστηκε μια 5-ετής επιβίωση για τους ασθενείς με όγκους περιορισμένους στο μεσοθωράκιο της τάξεως του 50% και σ' αυτούς με εξωμεσοθωρακική επέκταση του 27% [De Latour et al. 2012]. Μια περαιτέρω σύγκριση της 5-ετούς επιβίωσης έδειξε ένα ποσοστό 42% στους ασθενείς με μια χημειοθεραπεία δεύτερης γραμμής σε σχέση με 30% σε ασθενείς χωρίς χημειοθεραπεία δεύτερης γραμμής ($p = 0,61$) [De Latour et al. 2012]. Μια σειρά του

Memorial Sloan Kettering Cancer Center μελέτησε 57 ασθενείς με εξ αρχής μεσοθωρακικούς μη-σεμινωματώδεις εξωγοναδικούς όγκους, που υποβλήθηκαν σε εκτομή υπολειπόμενου όγκου, από τους οποίους οι 54 μετά από μια χημειοθεραπεία βασισμένη σε πλατίνα. Η ενδιάμεση ολική επιβίωση ανερχόταν στους 31,5 μήνες, και οι προεγχειρητικά ομαλοποιημένοι ή μειωμένοι καρκινικοί δείκτες στο ορό ως απόκριση στη χημειοθεραπεία ήταν οι πιο δυνατοί προγνωστικοί παράγοντες μιας βελτιωμένης επιβίωσης [Sarkaria et al. 2011].

Ασθενείς μ' ένα μεσοθωρακικό σεμινωματώδη εξωγοναδικό όγκο κατατάσσονται σύμφωνα με την IGCCCG-ταξινόμηση στην ομάδα της καλής πρόγνωσης και αντιμετωπίζονται με τρεις κύκλους χημειοθεραπείας με στο σχήμα PEB (σισπλατίνα, ετοποσίδη, μπλεομυκίνη) ή τέσσερις κύκλους PE (σισπλατίνα, ετοποσίδη). Μια εκτομή υπολειπόμενου όγκου δεν είναι απαραίτητη. Σε τρεις αναδρομικές μελέτες με ασθενείς με ένα μεσοθωρακικό σεμινωματώδη εξωγοναδικό όγκο όρχεως (αριθμός περιστατικών μεταξύ n=7 και 17) αναφέρονται 5-ετείς επιβιώσεις 71%, 87% και 100% μετά από ένα μέσο χρονικό διάστημα παρακολούθησης 51 μηνών [Bokemeyer et al. 2001; Dechaphunkul et al. 2016; Liu et al. 2011; Rodney et al. 2012].

Ωριμα τερατώματα είναι οι συχνότεροι όγκοι όρχεως, που εντοπίζονται στο μεσοθωράκιο. Επί μιας σαφούς ιστολογικής κατάδειξης ενός ωρίμου τερατώματος και φυσιολογικούς καρκινικούς δείκτες στον ορό ενδείκνυται η χειρουργική εκτομή του εξωγοναδικού όγκου. Επί αυξημένων καρκινικών δεικτών στον ορό απαιτείται αναλόγως των γοναδικών όγκων σύμφωνα με την ταξινόμηση IGCCCG μια πολυχημειοθεραπεία βασισμένη σε σισπλατίνα με επακόλουθη εκτομή των υπολειπόμενων όγκων.

Οι μη-σεμινωματώδεις μεσοθωρακικοί εξωγοναδικοί όγκοι όρχεων έχουν δυσμενή πρόγνωση με μια 5-ετής ολική επιβίωση του 40-45% επί ιδιαίτερα χαμηλών βαθμών απόκρισης της υποτροπής στην χημειοθεραπεία. Η πρόγνωση των οπισθοπεριτοναϊκών εξωγοναδικών όγκων είναι καλύτερη και αγγίζει αυτήν των μεταστατικών γοναδικών όγκων όρχεως.

10.3. „Εξαντλημένος” (αποκαμένος) όγκος / μη ταξινομήσιμος όγκος

Στη νέα ταξινόμηση των όγκων όρχεως της WHO του έτους 2016 συμπεριλήφθηκε για πρώτη φορά η ειδική μορφή του „εξαντλημένου ορχικού όγκου“ [Moch et al. 2016]. Αυτός ο υπότυπος είναι καλύτερα γνωστός με το όνομα „αποκαμένος“ όγκος (pT0). Στις περισσότερες φορές πρόκειται ιστολογικά για έναν ορχικό ουλώδη ιστό, ενίοτε με σιδηροφάγους και κενοτοπιώδη κύτταρα. Δύναται όμως να υπάρχουν ακόμα μικρά νεοπλασματικά υπόλοιπα. Συχνά, στα περιβάλλοντα ορχικά σωληνάρια ανευρίσκεται ένα καρκίνωμα *in situ*. Το πόσο συχνός είναι ένας εξαντλημένος όγκος των όρχεων δεν είναι γνωστό. Και επί μεταστάσεων χωρίς ύπαρξη ορχικού όγκου ανευρίσκονται ιστολογικά μόνο στο 10% των περιπτώσεων αντίστοιχες μεταβολές στον όρχι. Οπισθοπεριτοναϊκοί „εξωγοναδικοί“ όγκοι συνοδεύονται συνήθως από έναν „εξαντλημένο ορχικό όγκο“, οι μεσοθωρακικοί αντιθέτως ποτέ [Mikuz 2017]. Επί απουσίας επαρκών δεδομένων στην βιβλιογραφία δεν δύναται να θεσπιστούν γενικές οδηγίες.

10.4. Διαχωρισμός από τους προ-εφηβικούς όγκους όρχεων

Όγκοι όρχεως στην παιδική και νεαρή ηλικία είναι σπάνιοι και ετερογενείς και παρουσιάζουν χαρακτηριστικές διαφορές αναφορικά με την εντόπιση και τη μοριακή βιολογία τους σε σχέση με τους όγκους των νεαρών ενήλικων, στους οποίους ο όγκος των όρχεων είναι η συχνότερη νεοπλασία. Η διαγνωστική, θεραπεία και η παρακολούθηση προ-εφηβικών όγκων όρχεως δεν πραγματοποιούνται σε τούτες τις κατευθυντήριες οδηγίες.

10.5. Όγκοι του ορχικού στρώματος (Όγκοι κυττάρων Leydig και Sertoli)

Ο όρχις αποτελείται από γεννητικά ή βλαστικά κύτταρα, από κύτταρα του στρώματος και από κύτταρα συνδετικού ιστού. Από κάθε μία απ' αυτές τις κυτταρικές ομάδες δύναται να προκύψουν κακοήθεις και καλοήθεις όγκοι. Εκτός των όγκων του βλαστικού επιθηλίου διαχωρίζονται όγκοι του μη γεννητικού επιθηλίου και μη χαρακτηριστικοί όγκοι ορχικού στρώματος [Eble et al. 2004]. Η ταξινόμηση της WHO κατατάσσει τους ορχικούς όγκους από μη βλαστικό επιθήλιο σε επτά ιστολογικές υποομάδες. Αυτή η ετερογενής ομάδα των όγκων αποτελεί το 5-10% όλων των ορχικών όγκων.

10.5.1. Όγκοι των κυττάρων του Leydig

Οι όγκοι των κυττάρων του Leydig αποτελούν περίπου το 1-3% των όγκων των όρχεων [Kim et al. 1985]. Η αιτιολογία και η παθογένεση των όγκων των κυττάρων του Leydig είναι σε μεγάλο βαθμό άγνωστες. Αναφέρθηκε μια οικογενειακή συσσώρευση, μια συσχέτιση με μια κρυπορχία και ένας συνδυασμός με όγκους του βλαστικού επιθηλίου. Οι όγκοι από τα κύτταρα του Leydig δύναται να είναι ενδοκρινολογικά ενεργείς και να παράγουν τεστοστερόνη, ανδροστενδιόνη και οιστραδιόλη.

Στους όγκους από τα κύτταρα του Leydig καταγράφεται μια δίκورφη κατανομή της συχνότητάς των, περί το 5^ο έτος της ηλικίας (3-9 έτος) και περί το 35^ο έτος της ηλικίας (30-60). Τις περισσότερες φορές, οι όγκοι από τα κύτταρα του Leydig εμφανίζονται ετερόπλευρα, μόνο σε ένα ποσοστό 3% αναφέρθηκε αμφοτερόπλευρη προσβολή.

Κλινικά αναφέρεται μια ανώδυνη διόγκωση του όρχεως ή ανιχνεύεται όμως ως ένα τυχαίο εύρημα. Η ενδοκρινική δραστηριότητα καθορίζει τις περισσότερες φορές την κλινική εικόνα. Σε προ-εφηβικούς ασθενείς καταγράφεται συνήθως μια πρόωρη εφηβεία (πρόωρη ήβη), υπερτρίχωση και μια μακρογεννητοσωμία.

Στην ώριμη ηλικία απαντάται συνήθως μια υψηλή συγκέντρωση οιστρογόνων στο αίμα (30% των ασθενών). Μέχρι και το 80% των περιπτώσεων παρουσιάζουν ορμονικές διαταραχές με υψηλά επίπεδα οιστρογόνων και οιστραδιόλης, χαμηλά

επίπεδα τεστοστερόνης και υψηλά επίπεδα LH και FSH [Suardi et al. 2009]. Αυτές οι ορμονικές αλλαγές οδηγούν σε συμπτώματα, όπως μια γυναικομαστία (20%), υπογονιμότητα (10%), απώλεια λίμπιντο και στυτική δυσλειτουργία (10%).

Ιστολογικά χαρακτηριστικά των όγκων από τα κύτταρα του Leydig είναι η ανοσοϊστοχημική κατάδειξη ινχιμπίνης και καρλετίνης όπως επίσης και η παρουσία κρυστάλλων Reinke ή χρωστικών λιποφουσκίνης. Περίπου το 10% των όγκων των κυττάρων του Leydig κατατάσσονται ως κακοήθη και παρουσιάζονται με τις κάτωθι ιδιότητες: Μέγεθος > 5 εκ., αυξημένος μιτωτικός βαθμός, διήθηση αγγείων, κυτταρολογικές ατυπίες, υψηλή έκφραση MIB-1, νεκρώσεις, αυξημένη έκφραση Ki-67 [McCluggage et al. 1998].

Τα διαγνωστικά μέτρα επί υποψίας για ένα όγκο των κυττάρων του Leydig οφείλουν να περιλαμβάνουν τη μέτρηση των καρκινικών δεικτών (AFP, HCG, LDH) στον ορό όπως επίσης και έναν ενδοκρινολογικό έλεγχο με τον καθορισμό των επιπέδων τεστοστερόνης, LH και FSH, όπως επίσης και τη μέτρηση των οιστρογόνων, της προγεστερόνης και της κορτιζόλης.

Κατά τον υπερηχογραφικό έλεγχο του όρχεως, ο όγκος των κυττάρων του Leydig απεικονίζεται ως μια καλά αφορισμένη, υπόηχη, υπεραγγειούμενη βλάβη με εν μέρει κυστικές μεταβολές, νεκρώσεις ή αιμορραγίες. Ένας υπερηχογραφικός διαχωρισμός από έναν όγκο του βλαστικού επιθηλίου δεν είναι εφικτός με βεβαιότητα [Maizlin et al. 2004], όμως ένας σαφής αφορισμός του όγκου από το ορχικό περιβάλλον, μια μη κεντρική θέση στον όρχι, όπως επίσης και ένα μέγεθος <1 εκ. επιτρέπουν την έκφραση υποψίας για έναν όγκο κυττάρων του Leydig [Lock et al. 2014].

Μια ιστολογική επιβεβαίωση επί υποψίας για έναν όγκο κυττάρων του Leydig οφείλει να επιχειρείται δια της βουβωνικής αποκάλυψης του όρχεως. Επί μικρών (<2 εκ) όγκων, εφικτή είναι μια εκπυρήνιση του όγκου υποστηριζόμενη από βιοψίες ταχείας τομής. Επί απουσίας κακοήθειας, μια διασφάλιση του οργάνου είναι εφικτή. Επί όγκων που καταλαμβάνουν περισσότερο από το ένα τρίτο του όρχεως ή επί κατάδειξης κακοήθων κριτηρίων κατά τη βιοψία ταχείας τομής οφείλει να διενεργείται μια ορχεκτομή [Giannarini et al. 2010]. Η επιπλέον διενέργεια απεικονιστικών εξετάσεων CT/MRT κοιλίας και CT θώρακος συμπληρώνουν τα διαγνωστικά μέτρα για τη σταδιοποίηση.

Το ποσοστό μεταστάσεων σε ασθενείς με έναν όγκο κυττάρων του Leydig ανέρχεται σε όλες τις δημοσιευμένες μελέτες στο 10%. Σε τρεις αρχαιότερες μελέτες με ένα μεγάλο διάστημα παρακολούθησης ανευρέθηκαν 18 μεταστατικοί όγκοι κυττάρων του Leydig επί συνολικά 83 περιστατικών (21,7%) [Cheville et al. 1998; Kim et al. 1985; Matveev et al. 1997], όμως σε πέντε νεότερες μελέτες με μεγάλο επίσης χρόνο παρακολούθησης αναφέρθηκαν μόνο 2 μεταστατικοί όγκοι από κύτταρα του Leydig επί 156 ασθενών (1,3%) [Bozzini et al. 2013; Di Tonno et al. 2009; Leonhartsberger et al. 2011; Loeser et al. 2009; Suardi et al. 2009].

10.5.2. Όγκοι των κυττάρων του Sertoli

Οι όγκοι των κυττάρων Sertoli είναι η δεύτερη πιο συχνή μορφή όγκων όρχεως από μη γεννητικά κύτταρα (όγκοι κυττάρων του στρώματος) και αποτελούν λιγότερο από 1% των ορχικών όγκων. Η μέση ηλικία των ασθενών κατά τη διάγνωση αριθμεί 45 έτη, όπου όμως αναφέρθηκαν και σποραδικές περιπτώσεις ηλικίας ασθενών κάτω των 20 ετών [Young et al. 1998]. Σε σπάνιες περιπτώσεις, αυτοί οι όγκοι απαντώνται σε ασθενείς με σύνδρομο της ανδρογενούς ευαισθησίας και στο σύνδρομο Reutz-Jeghers.

Οι όγκοι των κυττάρων Sertoli είναι ιστομορφολογικά πολύ ετερογενείς. Μικροσκοπικά τα κύτταρα είναι ηωσινόφιλα μέχρι ωχρά με κενοτόπιο κυτταρόπλασμα. Οι πυρήνες είναι κανονικοί, δύναται να υπάρχουν και έγκλειστα. Η διάταξη των κυττάρων είναι σωληνοειδής ή στερεά, ένα κορδονοειδές ή δικτυωτό σχήμα δεν αποκλείεται. Το στρώμα διασχίζεται από τριχοειδή, σε κάποιες περιπτώσεις υπερτερεί μια σκληρυντική μορφή. Τα καρκινικά κύτταρα εκφράζουν ανοσοϊστοχημικά β-κατενίνη, βιμεντίνη, κυτταροκερατίνη και ινχιμπίνη [Bremmer et al. 2017; Perrone et al. 2014; Young et al. 1998].

Υπάρχουν τρεις διαφορετικοί ιστολογικοί υπότυποι: ο κλασικός όγκος κυττάρων Sertoli, ο σκληρυντικός όγκος των κυττάρων Sertoli και ο μεγαλοκυτταρικός αποτιτανωμένος όγκος των κυττάρων Sertoli [Giglio et al. 2003].

Ο βαθμός κακοήθειας ανέρχεται στο 10% μέχρι 22%. Οι κακοήθεις όγκοι των κυττάρων Sertoli παρουσιάζουν τα κάτωθι χαρακτηριστικά [Henley et al. 2002]: Μέγεθος > 5 εκ. υψηλή μιτωτική δραστηριότητα, πολυμορφικούς πυρήνες με πυρηνίσκους, νεκρώσεις και διήθηση αγγείων.

Από κλινικής άποψης, χαρακτηριστικό για τους όγκους κυττάρων Sertoli είναι μια αργά προοδευτική ανώδυνη διόγκωση του όρχεως. Εν μέρει απαντάται μια ενδοκρινής νεοπλασματική δραστηριότητα με υψηλές τιμές οιστρογόνων και επακόλουθα συμπτώματα, όπως μια γυναικομαστία (30%).

Οι καρκινικοί δείκτες AFP, β-hCG, LDH και PLAP στον ορό είναι πάντα αρνητικοί. Για την περαιτέρω διαγνωστική, απαραίτητη είναι η μέτρηση των ορμονών, συμπεριλαμβανομένης της τεστοστερόνης, LH και FSH. Επιπλέον απαιτείται και μέτρηση των οιστρογόνων, της οιστραδιόλης, προγεστερόνης και της κορτιζόλης.

Κατά τον υπερηχογραφικό έλεγχο του όρχεως αναγνωρίζεται στους όγκους κυττάρων Sertoli μια καλά αφορισμένη υπόηχη περιοχή με ενίοτε κυστικά τμήματα. Ένας ακριβής διαχωρισμός από τους ορχικούς όγκους βλαστικού επιθηλίου δεν είναι δυνατός. Μόνο ο μεγαλοκυτταρικός αποτιτανωμένος όγκος των κυττάρων Sertoli παρουσιάζει μια χαρακτηριστική εικόνα με υπερηχογενή στοιχεία λόγω των επασβεστώσεων [Gierke et al. 1994].

Μια ιστολογική επιβεβαίωση επί υποψίας για ένα όγκο κυττάρων του Leydig οφείλει να επιχειρείται δια της βουβωνικής αποκάλυψης του όρχεως. Επί μικρών (<2 εκ) όγκων, εφικτή είναι μια εκπυρήνιση του όγκου υποστηριζόμενη από βιοψίες ταχείας τομής. Επί απουσίας κακοήθειας, μια διασφάλιση του οργάνου είναι εφικτή. Επί μεγάλων όγκων ή επί κατάδειξης κακοήθων κριτηρίων κατά τη βιοψία ταχείας τομής

οφείλει να διενεργείται μια ορχεκτομή. Η επιπλέον διενέργεια απεικονιστικών εξετάσεων CT/MRT κοιλίας και CT θώρακος συμπληρώνουν τα διαγνωστικά μέτρα για τη σταδιοποίηση.

Μεταστάσεις επί ενός κλασικού όγκου των κυττάρων Sertoli καταγράφηκαν σε 12% των περιπτώσεων. Επί του υπότυπου του αποτιτανωμένου όγκων κυττάρων Sertoli, κακοήθεις πορείες είναι εξαιρετικά σπάνιες [Young et al. 1998].

10.5.3. Η θεραπεία των όγκων από κύτταρα Leydig και Sertoli

Οι ασυμπτωματικοί, μικρού μεγέθους όγκοι του στρώματος δεν μπορούν να διαχωριστούν συχνά από τους όγκους του βλαστικού επιθηλίου. Σε ασθενείς με ορμονικές διαταραχές και αρνητικούς καρκινικούς δείκτες στον ορό οφείλει να λαμβάνεται υπόψη ύπαρξη ενός ορχικού όγκου στρώματος και να αποφεύγεται μια άμεση ορχεκτομή. Για την ιστολογική επιβεβαίωση του όγκου και επί μικρών ενδοορχικών όγκων δύναται να διενεργηθεί μια εκπυρήνιση υποστηριζόμενη από βιοψίες ταχείας τομής από το περιβάλλον του όγκου.

Επί επιβεβαίωσης ενός κακοήθους όγκου των κυττάρων του Leydig ή Sertoli οφείλει να διενεργείται μια βουβονική ορχεκτομή. Μια πρώιμη οπισθοπεριτοναϊκή λεμφαδενεκτομή στο στάδιο I (απουσία διογκωμένων λεμφαδένων στο οπισθοπεριτόναιο, απουσία απόμακρων μεταστάσεων) μπορεί να αποτελέσει μια επιλογή για την αποφυγή μιας μεταστατικής επέκτασης [Featherstone et al. 2009]. Νεότερες μελέτες επιβεβαιώνουν το όφελος μιας οπισθοπεριτοναϊκής λεμφαδενεκτομής στο στάδιο I [Banerji et al. 2016; Mosharafa et al. 2003; Nicolai et al. 2015]. Επί σταδίου II οφείλει να διενεργείται μια αμφοτερόπλευρη λεμφαδενεκτομή.

Οι μεταστατικοί όγκοι του ορχικού στρώματος παρουσιάζουν μια πτωχή απόκριση στη χημειοθεραπεία και ακτινοθεραπεία. Όπως και στους μεταστατικούς ορχικούς όγκους βλαστικού επιθηλίου διενεργείται και στους μεταστατικούς όγκους του ορχικού στρώματος μια χημειοθεραπεία βασισμένη σε σισπλατίνη (σχήμα BEP ή PE). Η πρόγνωση των μεταστατικών όγκων του ορχικού στρώματος είναι με δύο έτη πτωχή [Mosharafa et al. 2003].

10.6. Άλλοι όγκοι όρχεων από μη βλαστικό επιθήλιο

Στην πρόσφατη ταξινόμηση της WHO διαχωρίζονται επί ορχικών όγκων από μη γεννητικά κύτταρα τέσσερις υπότυποι. Συνολικά, 5-10% περίπου όλων των ορχικών όγκων emπίπτουν σ' αυτήν την ετερογενή ομάδα. Εκτός των όγκων του ορχικού στρώματος (όγκοι από κύτταρα Leydig και Sertoli) υπάρχουν και διάφοροι άλλοι ορχικοί όγκοι από μη γεννητικά κύτταρα.

Ως εκπρόσωπος των αιμοποιητικών όγκων ξεχωρίζει το κακοήθες λέμφωμα Non-Hodgkin του όρχεως, το οποίο είναι στους άνδρες άνω των 60 ετών ο πιο συχνός ορχικός όγκος και ο οποίος εμφανίζεται γενικά ως ένας υπότυπος ενός διάχυτου μεγαλοκυτταρικού λεμφώματος B-κυττάρων [Horne et al. 2011]. Το κακοήθες

λέμφωμα Non-Hodgkin του όρχεως αποτελεί μια κακοήθη συστηματική νόσο, η οποία θεραπεύεται πάντοτε μετά την ορχεκτομή με μια χημειοθεραπεία.

Περαιτέρω θα μπορούσε να αναφερθεί και το πολύ σπάνιο αδενοκαρκίνωμα του ορχικού δικτύου, το οποίο συνοδεύεται τις περισσότερες φορές από μια πτωχή πρόγνωση. Συνολικά αναφέρθηκαν παγκοσμίως μόνο περίπου 80 περιστατικά με ένα αδενοκαρκίνωμα του ορχικού δικτύου [Maganty et al. 2018].

Κατά την πρόσφατη ταξινόμηση της WHO, η επιδερμοειδής κύστη ταξινομείται ως προ-εφηβικός τύπος ενός τερατώματος [Moch et al. 2016]. Ο προ-εφηβικός τύπος ενός τερατώματος χαρακτηρίζεται από το ότι μπορούν να ενσκήψουν όλα τα τρία βλαστοδέρματα. Σε αντίθεση με τον προ-εφηβικό τύπο ενός τερατώματος ως κλασικός εκπρόσωπος ενός κακοήθους όγκου από γεννητικά κύτταρα, οι προ-εφηβικοί τύποι ενός τερατώματος δεν παρουσιάζουν πρόδρομες βλάβες, δυσγεννητικές παρεγγυματικές μεταβολές ή γονιδιωματικές αλλαγές [Dieckmann et al. 1994; Semjen et al. 2014; Zhang et al. 2013]. Επειδή ο διαχωρισμός της κυστικής εξεργασίας από ένα όγκο βλαστικού επιθηλίου δεν είναι πάντοτε εφικτός με τη βοήθεια των απεικονιστικών μεθόδων, απαιτείται η αποκάλυψη του όρχεως και η εκτομή του όγκου με επακόλουθη εξέταση ταχείας τομής. Η εκτομή της επιδερμοειδούς κύστης με διασφάλιση του οργάνου είναι η θεραπεία εκλογής. Ως μια περαιτέρω μορφή ενός ορχικού όγκου από μη γεννητικά κύτταρα μπορεί να αναφερθεί το παραορχικό/ορχικό ραβδομυοσάρκωμα, το ορχικό καρκινοειδές και ορχικές μεταστάσεις άλλων νεοπλασιών (π.χ. καρκίνου του προστάτη, βρογχογενές καρκίνωμα, μελάνωμα).

Λόγω της άκρας διαφορετικότητας των ορχικών όγκων από μη γεννητικά κύτταρα αναφορικά με την ιστολογία τους και της βιολογικής συμπεριφοράς τους δεν υπάρχουν ενιαία στάνταρτ για τη θεραπεία και την παρακολούθησή τους. Οι υπάρχουσες γνώσεις δεν πηγάζουν, λόγω της σπανιότητας των όγκων, από προοπτικές τυχαιοποιημένες μελέτες αλλά αποκλειστικά από τις λίγες περιπτώσιολογίες και από αναδρομικές αναλύσεις.

11. Εποπτεία μετά από τη θεραπευτική αντιμετώπιση

Συναίνεση ειδικών	<p>Δήλωση βασισμένη σε συναίνεση Η MRT κοιλίας/ελάσσονος πυέλου οφείλει να αντικαταστήσει την CT κοιλίας/ελάσσονος πυέλου στο πλαίσιο της εποπτείας, εάν διενεργείται σε κέντρα με αντίστοιχη εμπειρία. Μ' αυτόν τον τρόπο μειώνεται η έκθεση σε ιοντίζουσα ακτινοβολία. Η αξιολόγηση απαιτεί έμπειρους ακτινολόγους.</p> <p>Βαθμός συναίνεσης 92,3%</p>
--------------------------	--

11.1. Εποπτεία σχετιζόμενη με τον όγκο

Αναφορικά με τη σύσταση για την εποπτεία των ασθενών με καρκίνο των όρχεων σε πλήρη ύφεση μετά από μια θεραπεία με σκοπό την ίαση δεν υφίσταται διεθνώς καμία συναίνεση. Διάφορες εταιρείες δημοσιεύουν διαφορετικές κατευθυντήριες οδηγίες:

EAU („European Association of Urology“) [EAU 2018a], „German Testicular Cancer Study Group“ [Souchon et al. 2002], αμερικανικές κατευθυντήριες οδηγίες „National Cancer Comprehensive Network“ [NCCN 2018a] και ευρωπαϊκές κατευθυντήριες οδηγίες ESMO („European Society for Medical Oncology“ [ESMO 2010]. Επί αυτού υπάρχουν σαφείς διαφορές αναφορικά με τη συχνότητα και το τρόπο της απεικόνισης.

Τελευταίως έκαναν την εμφάνισή τους μια σειρά δημοσιεύσεων για την εποπτεία, που ανάλογα με την εκάστοτε κατάσταση ήταν προσαρμοσμένες στον κίνδυνο [Cathomas et al. 2010; Souchon et al. 2011; van As et al. 2008]. Ανάλογα με την εκτίμηση του ρίσκου στο πλαίσιο μιας ιδανικής εποπτείας, οι υποτροπές οφείλουν να ανιχνεύονται εγκαίρως επί προστασίας από μια περίσσεια έκθεση σε ακτινοβολία.

Εκτός της αναγνώρισης υποτροπών οφείλουν και απώτερες επιπλοκές της προηγηθείσας θεραπείας να αναγνωρίζονται και να αντιμετωπίζονται εγκαίρως.

Σημειώνεται όμως, ότι μέχρι τούδε κανένα σχήμα εποπτείας προσαρμοσμένο στον εκάστοτε κίνδυνο δεν μπόρεσε να αποδείξει την υπεροχή του αναφορικά με το βαθμό επιβίωσης και το χρονικό διάστημα μέχρι την ανίχνευση μιας υποτροπής σε σχέση με ένα γενικό στάνταρτ σχήμα εποπτείας. Οι τροποποιήσεις χρησιμεύουν περισσότερο στο να αποφευχθούν όσο το δυνατόν απώτερες βλάβες από τις εντατικές απεικονίσεις βασισμένες σε λογικές ιατρικές παραδοχές.

Οι συστάσεις που διατυπώνονται στα επόμενα κεφάλαιο βασίζονται στις εξής εργασίες: [Cathomas et al. 2011; Hartmann et al. 2011; Souchon et al. 2011]. Αυτές πραγματεύονται τις συχνότερες κλινικές περιπτώσεις και ενδεχομένως να χρήζουν μιας προσαρμογής επί εξατομικευμένων καταστάσεων και ασθενών ή ακόμα και την παραπομπή αυτών σε εξειδικευμένα κέντρα.

Τροποποιήσεις της εποπτείας

Στην εποπτεία ασθενών με καρκίνο των όρχεων μετά από θεραπεία με σκοπό την ίαση ανήκουν η κλινική εξέταση με καθορισμό του Body Mass Index, η μέτρηση σφυγμού και αρτηριακής πίεσης, μια υπερηχογραφική εξέταση του ετερόπλευρου όρχεως, ιδιαίτερα εάν επί νέων ασθενών (<30 ετών) και μικρού όρχεως (<12 ml) δεν διενεργήθηκε μια ετερόπλευρη βιοψία. Επίσης επί μιας εκπυρήνισης του όγκου με διασφάλιση του οργάνου είναι απαραίτητος ο υπερηχογραφικός έλεγχος του υπολειπόμενου ορχικού παρεγχύματος. Συστηματικές αναλύσεις για την συχνότητα διενέργειας του υπερηχογραφικού ελέγχου του όρχεως στο πλαίσιο της εποπτείας δεν υπάρχουν.

Περαιτέρω συνιστάται ένας έλεγχος των καρκινικών δεικτών στον ορό, μια ακτινολογική εξέταση θώρακος, όπως επίσης και μια τομογραφία κοιλίας και ελάσσονος πυέλου. Η αξία της ακτινογραφίας του θώρακος, ιδιαίτερα στο στάδιο I δεν έχει αποσαφηνιστεί πλήρως. Αυτή η εξέταση αμφισβητείται τελευταίως και για το λόγο της ακτινικής επιβάρυνσης που συνδέεται μ' αυτήν [DeLaPena et al. 2017]. Επιπροσθέτως οφείλει να ελέγχεται η αιματική εικόνα και να καθορίζεται η τεστοστερόνη, LH και τα λιπίδια στο αίμα άπαξ ετησίως [Dohle et al. 2018].

Ενδεχομένως να χρειαστεί να ζητηθούν και άλλες εξετάσεις ανάλογα με την εκάστοτε περίπτωση.

Αναφορικά με το ερώτημα, εάν για την ανίχνευση υποτροπών, μια MRI δύναται ως εναλλακτική επιλογή να αντικαταστήσει την CT στο πλαίσιο της εποπτείας του καρκίνου των όρχεων δεν υπάρχουν προοπτικές τυχαιοποιημένες μελέτες.

Για την αξιολόγηση της διαγνωστικής ακρίβειας δύναται να ληφθεί υπόψη μια μελέτη κοόρτης με 52 άτομα, κατά την οποία συγκρίθηκε η ευαισθησία της αξονικής με την μαγνητική τομογραφία [Sohaib et al. 2009]. Επί 33 ασθενών, η απεικόνιση χρησίμευε στη σταδιοποίηση της νόσου, σε 10 ασθενείς στην αξιολόγηση της θεραπείας και σε εννέα ασθενείς στην επανασταδιοποίηση. Την αξονική και μαγνητική τομογραφία αξιολόγησαν τρεις ακτινολόγοι ανεξάρτητα ο ένας από τον άλλο, όπου οι δύο εξ αυτών είχαν εμπειρία άνω των 10 ετών και ο τρίτος μόνο ένα έτος. Επί των δύο εμπειρών ακτινολόγων η ευαισθησία του MRI σε σχέση με την CT ανερχόταν στο 97% (95% ΚΙ 80-100%). Η ευαισθησία της αξιολόγησης της MRI από το μη έμπειρο ακτινολόγο ανερχόταν στο 80% (95% ΚΙ 61-92%) [Sohaib et al. 2009]. Η προ κόμβο σύγκριση έδειξε για τους έμπειρους ακτινολόγους μια ευαισθησία 92-96%.

Πέραν τούτου, μια πρόσφατη τυχαιοποιημένη μελέτη με τέσσερις βραχίονες του von Joffe et al. [TRISST 2010] (NCT00589537) εξετάζει, εάν μια περιορισμένη συχνότητα διενέργειας μιας αξονικής ή μαγνητικής τομογραφίας δύναται να χρησιμεύσει ως μια ασφαλή και δραστική εναλλακτική επιλογή στην στάνταρτ εποπτεία με αξονική τομογραφία σε ασθενείς με σεμίνωμα σταδίου I. Η στρατολόγηση για τη μελέτη έκλεισε το έτος 2014. Αποτελέσματα δεν δημοσιεύτηκαν όμως ακόμα.

Προσδιορισμός των ομάδων εποπτείας

Ο εντοπισμός των υποτροπών εξαρτάται, τουλάχιστον για τα αρχικά στάδια του όγκου όρχεως, από το γεγονός, αν διενεργήθηκε ενεργής παρακολούθηση, μια (επικουρική) χημειοθεραπεία ή μια τοπική θεραπεία. Στο στάδιο cSI προκύπτουν, μετά από μια θεραπεία με καρβοπλατίνα ή μια χειρουργική θεραπεία, υποτροπές οπισθοπεριτοναϊκά, μετά από μια ακτινοθεραπεία αυτές εντοπίζονται εκτός του ακτινοβολημένου λεμφικού πεδίου. Σύμφωνα μ' αυτά οι εξετάσεις εποπτείας λαμβάνουν υπόψη τον εκάστοτε συνδυασμό των ληφθέντων θεραπευτικών μέτρων. Επί αυτού, οι ασθενείς με καρκίνο όρχεως κατατάσσονται σε τρεις ομάδες με τέσσερις αντίστοιχες εποπτικές συστάσεις. Επί αυτού οι ασθενείς χωρίζονται σε τέτοιους, στους οποίους διενεργήθηκε μια τοπική θεραπεία στον οπισθοπεριτοναϊκό χώρο ή όχι (ομάδες 1 και 2) και σε τέτοιους, στους οποίους διενεργήθηκε επί σταδίου I μια ενεργής παρακολούθηση (ομάδες 3A και 3B). Απ' αυτά προκύπτουν οι τρεις κάτωθι ομάδες παρακολούθησης και εποπτείας (Πίνακες 20-25)

Για τα προχωρημένα, δηλαδή μεταστατικά στάδια των καρκίνων του όρχεως ισχύουν οι συστάσεις για την ομάδα 1 και 2 μόνο για ασθενείς καλής πρόγνωσης κατά την ταξινόμηση της IGCCCG [IGCCCG 1997]. Επιπλέον, οι ασθενείς πρέπει να βρίσκονται σε πλήρη ύφεση, δηλαδή επί μη-σεμινωματοδών όγκων όρχεως μετά από εκτομή όλων των υπολειπόμενων ευρημάτων, επί σεμινώματος σε περίπτωση

υπολειπόμενου ευρήματος > 3 εκ. ένα PET-CT οφείλει να είναι αρνητικό. Σε άλλη περίπτωση, ασθενείς με καρκίνο όρχεως σε προχωρημένα στάδια οφείλουν να εκτιμούνται με τη συνδρομή ενός έμπειρου κέντρου και να εποπτεύονται σύμφωνα με τη μεταστατική εικόνα.

Εναλλακτικά στους κάτωθι περιληπτικούς πίνακες εποπτείας δύναται να χρησιμοποιηθούν πίνακες για κάθε στάδιο και κάθε θεραπευτική περίπτωση από την εργασία του Cathomas et al. [Cathomas et al. 2010].

Ομάδες και πίνακες εποπτείας

Πίνακας 20: Ομάδα 1: Ασθενείς με τοπική θεραπεία στο οπισθοπεριτόναιο

Ομάδα 1: Ασθενείς με τοπική θεραπεία στο οπισθοπεριτόναιο				
Ιστοπαθολογία	Στάδιο	Θεραπεία	Βαθμός υποτροπής (%)	Εμφάνιση υποτροπής
Σεμίνωμα	I	20 Gy	3-5	1 bis 3 έτη
Σεμίνωμα	IIA	30 Gy	5-10	1 bis 4 έτη
Σεμίνωμα	IIIB	36 Gy	10-15	1 bis 4 έτη
Μη-σεμινωματώδεις όγκοι	IIA/B	3 κύκλοι PEB + RTR	2-5	1 bis 3 έτη
Μη-σεμινωματώδεις Όγκοι	IIIC/III καλή πρόγνωση	3 κύκλοι PEB + RTR	11-18	1 bis 4 έτη

Στην ομάδα 1 εμπίπτουν όλοι οι ασθενείς με όγκο όρχεως με τοπική θεραπεία στο οπισθοπεριτόναιο μετά από επικουρική ακτινοθεραπεία επί σεμινώματος σταδίου I, μετά από ακτινοθεραπεία με σκοπό την ίαση επί σταδίου IIA και IIIB, όπως επίσης ασθενείς με μεταστατικό μη-σεμινωματώδη όγκο και εκτομή υπολειπόμενου όγκου μετά από επικουρική χημειοθεραπεία με σκοπό την ίαση. Επί χαμηλής πιθανότητας υποτροπής στο οπισθοπεριτόναιο διενεργούνται στο πλαίσιο της εποπτείας συνολικά μόνο δύο CT κοιλίας (πίνακας 21). Υπάρχουν δυο εξαιρέσεις: Σε ασθενείς με σεμίνωμα σταδίου I και επικουρική ακτινοθεραπεία (μη „Dog-leg-Τεχνική“) διενεργείται, σύμφωνα με τη σύσταση κατά συναίνεση, εκτός της CT κοιλίας και μια CT ελάσσονος πύελου. Στους ασθενείς με εξ αρχής υπερδιαφραγματικά μεταστατικό μη-σεμινωματώδη όγκο όρχεως αντικαθίσταται η συμβατική ακτινογραφία θώρακος μετά από 6, 12 και 24 μήνες με μια CT θώρακος. Η εποπτεία είναι απαραίτητη για τουλάχιστον πέντε έτη.

Πίνακας 21: Σχήμα εποπτείας ομάδας 1: Ασθενείς με τοπική θεραπεία στο οπισθοπεριτόναιο

Σχήμα εποπτείας ομάδας I: Ασθενείς με τοπική θεραπεία στο οπισθοπεριτόναιο σεμίνωμα CS I, IIa/b + ακτινοθεραπεία, μη-σεμίνωμα IIa/b + 3PEB+RTR, μη σεμίνωμα IIc/III good +3xPEB+RTR						
Έτος	1	2	3	4	5	>6
Ρυθμός εποπτείας (Ετήσια ραντεβού)	4	4	2	2	2	1
CT κοιλίας (μήνας)	12	24	-	-	-	-
Υπέρηχος κοιλίας (μήνας)	6	18	36	48	60	-
Υπέρηχος όρχεως	1x/έτος	1x/έτος	1x/έτος	1x/έτος	1x/έτος	1x/έτος
Ακτινογραφία Θώρακος (μήνας)	6+12	18+24	36	48	60	-
Κλινική εξέταση RR/BMI/δείκτες	4	4	2	2	2	1
Διευρυμένο εργαστήριο Ορμόνες/λιπίδια	1x/έτος	1x/έτος	1x/έτος	1x/έτος	1x/έτος	1x/έτος
Καταγραφή απώτερης τοξικότητας	τουλαχ. 1x/έτος	τουλαχ. 1x/έτος	τουλαχ. 1x/έτος	τουλαχ. 1x/έτος	τουλαχ. 1x/έτος	τουλαχ. 1x/έτος
Επιπλέον CT ελάσσοнос πυέλου επί σεμινώματος σταδίου I μετά από ακτινοθεραπεία. Επί μη-σεμινωματοδών όγκων με εξ αρχής υπερδιαφραγματική προσβολή (στάδιο III) αντί ακτινογραφίας θώρακος διενέργεια CT θώρακος, 6°, 12° και 24° μήνα. Τα διαστήματα οφείλουν να προσαρμόζονται στην εκάστοτε θεραπεία.						

Πίνακας 22: Ομάδα 2: Ασθενείς χωρίς τοπική θεραπεία στο οπισθοπεριτόναιο

Ομάδα 2: Ασθενείς χωρίς τοπική θεραπεία στο οπισθοπεριτόναιο				
Ιστοπαθολογία	Στάδιο	Θεραπεία	Βαθμός υποτροπής (%)	Εμφάνιση υποτροπής
Σεμίνωμα	I	Μονοθεραπεία με καρβοπλατίνα	3-5	1 bis 3 έτη**
Σεμίνωμα*	IIb/IIc/III καλή πρόγνωση	3-κύκλοι PEB/4 EP	11-18	1 bis 4 έτη
Μη-σεμινωματοδείς όγκοι	I υψηλού ρίσκου	2 κύκλοι PEB	3-5	1 bis 5 έτη
Μη-σεμινωματοδείς όγκοι	IIa/B/IIc/III καλή πρόγνωση	3 κύκλοι PEB	8-18	1 bis 3 έτη
* Πλήρης ύφεση ή υπολειπόμενος όγκος <3 εκ ή > 3 εκ, PET αρνητικό.				
** 15% των υποτροπών επί σεμινώματος εμφανίζονται και μετά το 3 ^ο έτος εποπτείας (Fischer et al. 2017)				

Οι συστάσεις για την ομάδα 2 ισχύουν για όλους τους ασθενείς, που δεν έλαβαν τοπική θεραπεία στο οπισθοπεριτόναιο (πίνακας 22). Σ' αυτήν εμπίπτουν όλοι οι ασθενείς με σεμινώματα και μη-σεμινωματώδεις όγκους όρχεως, στους οποίους διενεργήθηκε μια συστηματική χημειοθεραπεία. Και σ' αυτήν την ομάδα ο βαθμός υποτροπής είναι χαμηλός, οι υποτροπές εμφανίζονται προπαντός στα δύο πρώτα έτη. Λόγω της συχνής εντόπισης της υποτροπής στο οπισθοπεριτόναιο συνιστάται μια επιπλέον CT κοιλίας μετά από έξη μήνες (πίνακας 23). Νέα δεδομένα σε ασθενείς με σεμίνωμα σταδίου I, που έλαβαν μια μονοθεραπεία με καρβοπλατίνα, δείχνουν, ότι 15% των υποτροπών εμφανίστηκαν και μετά από 3 έτη εποπτείας. Αυτό οφείλει να λαμβάνεται υπόψη κατά την εποπτεία [Fischer et al. 2017].

Εξαιρούνται οι ασθενείς με μη-σεμινωματώδη όγκο όρχεως ή σεμίνωμα χαμηλού ρίσκου σταδίου I μετά από μια χημειοθεραπεία. Επί εξ αρχής υπερδιαφραγματικών μεταστάσεων συνιστάται η διενέργεια μιας CT θώρακος αντί της συμβατικής ακτινογραφίας θώρακος μετά από 6, 12 και 24 μήνες. Η εποπτεία οφείλει να διενεργείται τουλάχιστον για 5 έτη.

Πίνακας 23: Σχήμα εποπτείας ομάδας 2: Ασθενείς άνευ τοπικής θεραπείας στο οπισθοπεριτόναιο

Σχήμα εποπτείας ομάδας 2 ασθενείς άνευ τοπικής θεραπείας στο οπισθοπεριτόναιο. Σεμίνωμα I + 1X καρβοπλατίνα, σεμίνωμα ΙΙΒ/С, ΙΙΙ good + 3xPEB/4EP, μη σεμίνωμα I υψηλού ρίσκου +2xPEB, μη-σεμίνωμα ΙΙΑ-С, ΙΙΙ good +3xPEB.						
Έτος	1	2	3	4	5	>6
Ρυθμός εποπτείας (Ετήσια ραντεβού)	4	4	2	2	2	1
CT κοιλίας (μήνας*)	6 +12	24	-	-	-	-
Υπέρηχος κοιλίας (μήνας)	6	18	36	48	60	-
Υπέρηχος όρχεως	1x/έτος	1x/έτος	1x/έτος	1x/έτος	1x/έτος	1x/έτος
Ακτινογραφία Θώρακος (μήνας)	6+12	18+24	36	48	60	-
Κλινική εξέταση RR/BMI/δείκτες	4	4	2	2	2	1
Διευρυμένο εργαστήριο Ορμόνες/λιπίδια	1x/έτος	1x/έτος	1x/έτος	1x/έτος	1x/έτος	1x/έτος
Καταγραφή απώτερης τοξικότητας	τουλαχ. 1x/έτος	τουλαχ. 1x/έτος	τουλαχ. 1x/έτος	τουλαχ. 1x/έτος	τουλαχ. 1x/έτος	τουλαχ. 1x/έτος
Όχι CT στον 6 ^ο μήνα επί σεμινώματος και μη-σεμινωματώδους όγκο όρχεως κλινικού σταδίου I, αντί αυτού υπέρηχος κοιλίας. Επί μη-σεμινωματώδων όγκων με εξ αρχής υπερδιαφραγματική προσβολή (στάδιο ΙΙΙ) αντί ακτινογραφίας θώρακος διενέργεια CT θώρακος, 6 ^ο , 12 ^ο και 24 ^ο μήνα. * 15% των υποτροπών επί σεμινώματος σταδίου I εμφανίζονται και μετά το 3ο έτος εποπτείας, έτσι ώστε η εποπτεία με CT κοιλίας οφείλει να προσαρμόζεται. ** Τα διαστήματα οφείλουν να προσαρμόζονται στην εκάστοτε θεραπεία.						

Πίνακας 24: Εποπτεία ομάδας 3: Ασθενείς υπό ενεργή παρακολούθηση

Σχήμα εποπτείας, ομάδας 3: Ασθενείς υπό ενεργή παρακολούθηση				
Ομάδα 3A – Σεμίνωμα σταδίου I				
Ομάδα 3B – Μη-σεμινωματώδης όγκος όρχεως σταδίου I άνευ διήθησης αγγείων στον πρωταρχικό όγκο				
Ομάδα	Ιστοπαθολογία/στάδιο	Θεραπεία	Βαθμός υποτροπής (%)	Εμφάνιση υποτροπής
Ομάδα 3A	Σεμίνωμα I	Καμία	12-31	1 και 2 έτος
Ομάδα 3B	Μη-σεμινωματώδεις όγκοι χαμηλού ρίσκου	Καμία	14-22	1 και 2 έτος

Στους ασθενείς υπό ενεργή παρακολούθηση πρέπει να γίνεται διαχωρισμός μεταξύ σεμινώματος (ομάδα 3A) και μη-σεμινωματώδους όγκου όρχεως (ομάδα 3B), λόγω σαφών διαφορών του χρονικού διαστήματος εμφάνισης υποτροπών. Οι συστάσεις για την ομάδα 3B ισχύουν μόνο για μη-σεμινωματώδεις όγκου όρχεων χαμηλού ρίσκου (απουσία αγγειακής διήθησης).

Εποπτεία ομάδας 3A: Ενεργή παρακολούθηση επί σεμινώματος σταδίου I (πίνακας 25).

Επί σεμινώματος σταδίου I, το ρίσκο υποτροπής ανέρχεται στα 12-31% χωρίς κάποια περαιτέρω θεραπεία [Aparicio et al. 2014; Tandstad et al. 2011; Mortensen et al. 2014; Chung et al. 2015; Zengerling et al. 2017; Boormans et al. 2017].

Το εύρος των απεικονιστικών εξετάσεων κατά τη διάρκεια της παρακολούθησης είναι αμφιλεγόμενο. Αυτόν τον καιρό διενεργείται μια τυχαιοποιημένη μελέτη (MRC: TRISST) [NCT00589537], η οποία συγκρίνει τη συχνότητα διενέργειας μιας CT (7 έναντι 3 CT), όπως επίσης και την αξία της σε σχέση με μια MRI (7 έναντι 3 MRI) [TRISST 2010]. Μέχρι να προκύψουν κάποια αποτελέσματα οφείλουν να διενεργούνται στα δύο πρώτα έτη συνολικά τέσσερις CT. Μετά η CT οφείλει να αντικαθίσταται από έναν υπερηχογραφικό έλεγχο, για να διατηρηθεί η συχνότητα της απεικόνισης επί μιας αποδεκτής εξέτασης και συγχρόνως να μειωθεί η έκθεση στην ακτινοβολία. Υπό κάποιες συγκεκριμένες συνθήκες, η CT δύναται να αντικατασταθεί από μια MRI.

Πίνακας 25: Σχήμα εποπτείας ομάδας 3A: Σεμίνωμα σταδίου I υπό ενεργή παρακολούθηση

Σχήμα εποπτείας ομάδας 3A: Σεμίνωμα σταδίου I υπό ενεργή παρακολούθηση						
Έτος	1	2	3	4	5	6-10
Ρυθμός εποπτείας (Ετήσια ραντεβού)	4	4	2	2	2	1
CT κοιλίας (μήνας*)	6 +12	18 + 24	-	-	-	-
Υπέρηχος κοιλίας (μήνας)	3+9	15+21	30 + 36	48	60	-
Υπέρηχος όρχεως	1x/έτος	1x/έτος	1x/έτος	1x/έτος	1x/έτος	1x/έτος
Ακτινογραφία Θώρακος (μήνας)	6+12	18+24	36	48	60	-
Κλινική εξέταση RR/BMI/δείκτες	4	4	2	2	2	1
Διευρυμένο εργαστήριο Ορμόνες/λιπίδια	1x/έτος	1x/έτος	1x/έτος	1x/έτος	1x/έτος	1x/έτος

Εποπτεία ομάδος 3B: Ενεργής παρακολούθηση επί μη-σεμινωματώδους όγκου χαμηλού ρίσκου σταδίου I

Επί μη-σεμινωματώδων όγκων όρχεως διαχωρίζονται στο στάδιο I όγκοι χαμηλού ρίσκου με ένα ρίσκο υποτροπής 14-22% από τους όγκους υψηλού ρίσκου με ένα σαφώς μεγαλύτερο ρίσκο υποτροπής 40-50%. Ο διαχωρισμός αυτών των ομάδων ρίσκου βασίζεται στην ύπαρξη ή απουσία μιας διήθησης αγγείων στον πρωταρχικό όγκο [Albers et al. 2003; Hoskin et al. 1986]. Στον πίνακα 26 παρατίθενται οι αντίστοιχες συστάσεις για την εποπτεία.

Πίνακας 26: Σχήμα εποπτείας ομάδας 3B: Μη- σεμινωματούδεις όγκοι σταδίου I χαμηλού ρίσκου υπό ενεργή παρακολούθηση

Σχήμα εποπτείας ομάδας 3B: Μη- σεμινωματούδεις όγκοι σταδίου I χαμηλού ρίσκου υπό ενεργή παρακολούθηση						
Έτος	1	2	3	4	5	6-10
Ρυθμός εποπτείας (Ετήσια ραντεβού)	6	6	4	2	2	1
CT κοιλίας (μήνας)	4 +12	-	-	-	-	-
Υπέρηχος κοιλίας (μήνας)	-	24	36	48	60	-
Υπέρηχος όρχεως	1x/έτος	1x/έτος	1x/έτος	1x/έτος	1x/έτος	1x/έτος
Ακτινογραφία Θώρακος (μήνας)	6+12	18+24	30+36	48	60	-
Κλινική εξέταση RR/BMI/δείκτες	6	6	4	2	2	1
Διευρυμένο εργαστήριο Ορμόνες/λιπίδια	1x/έτος	1x/έτος	1x/έτος	1x/έτος	1x/έτος	1x/έτος

Για την εποπτεία σημαντική σημασία έχει η απεικόνιση, διότι στο 20-25% των υποτροπών οι καρκινικοί δείκτες στον ορό επί μη-σεμινωματοδών όγκων όρχεως είναι φυσιολογικοί. Μια μεγάλη τυχαίοποιημένη μελέτη φάσης III [Rustin et al. 2007] προσφέρει πληροφορίες για τη συχνότητα της απεικόνισης σ' αυτήν την περίπτωση. Οφείλει να προτιμάται η διενέργεια δύο CT μετά από τρεις και δώδεκα μήνες από μια εντατικότερη απεικόνιση με πέντε CT. Οφείλει όμως να σημειωθεί, ότι οι υπόλοιπες εξετάσεις (κλινική εξέταση, καρκινικοί δείκτες στον ορό και συμβατική ακτινογραφία θώρακος) οφείλουν να διενεργούνται στα πρώτα δύο έτη εντατικά, όπως στη μελέτη.

Επί του ζητήματος, κατά πόσο η επιβίωση ελεύθερης υποτροπής, το εξατομικευμένο ρίσκο υποτροπής και η συνολική επιβίωση ασθενών με καρκίνο όρχεως μεταβάλλονται στην πορεία σε αλληλεξάρτηση από ήδη βιώσασα επιβίωση ελεύθερης υποτροπής („conditional risk of relapse“, „conditional survival“), υπάρχουν τρεις αναδρομικές μελέτες κοόρτης.

Στη μελέτη κοόρτης του Nayan et al. 2017 αναλύθηκαν αναδρομικά δεδομένα από 1.239 ασθενείς κλινικού σταδίου I από το χρονικό διάστημα 1980 μέχρι 2014, που συμπεριλήφθηκαν στο πρόγραμμα ενεργούς παρακολούθησης [Nayan et al. 2017]. Κατά τη χρονική στιγμή της ορχεκτομής το ρίσκο για μια υποτροπή μέσα στα επόμενα πέντε έτη ανερχόταν στο 42,4% για ασθενείς με μη-σεμινωματούδη όγκο όρχεων υψηλού ρίσκου και στο 17,3% στους ασθενείς με μη-σεμινωματούδη όγκο όρχεων χαμηλού ρίσκου. Για ασθενείς με ένα σεμίνωμα ανερχόταν στο 20,3% επί ενός μεγέθους όγκου > των 3 εκ. και στο 12,2% επί μεγέθους < των 3 εκ. Για τους ασθενείς άνευ υποτροπής στους πρώτους 6 μήνες της εποπτείας το 2-ετές ρίσκο υποτροπής για μη-σεμινωματούδεις όγκους όρχεως υψηλού ρίσκου ανερχόταν στο 10,0% και για μη-σεμινωματούδεις όγκους όρχεως χαμηλού ρίσκου στο 13,0%. Για

τους ασθενείς άνευ υποτροπής στους πρώτους οκτώ μήνες της εποπτείας το 2-ετές ρίσκο για μια υποτροπή επί σεμινώματος με ένα μέγεθος όγκου > των 3 εκ. ανερχόταν στο 11,8% και επί ενός μεγέθους όγκου < των 3 εκ. στο 7,6%. Για τους ασθενείς άνευ υποτροπής στα πρώτα δύο έτη της εποπτείας το 5-ετές ρίσκο για μια υποτροπή επί μη-σεμινωματώδη όγκο όρχεως υψηλού ρίσκου ανερχόταν στο 0,0%, για ασθενείς με μη-σεμινωματώδη όγκο χαμηλού ρίσκου στο 1,0% 1,0% (95% ΚΙ 0,3–1,7%). Για τους ασθενείς άνευ υποτροπής στα πρώτα δύο έτη της εποπτείας το 5-ετές ρίσκο για μια υποτροπή επί σεμινώματος με ένα μέγεθος όγκου > των 3 εκ. ανερχόταν στο 5,6% (95% ΚΙ 3,1–8,2%) και επί ενός μεγέθους όγκου < των 3 εκ. στο 3,9% (95% ΚΙ 1,4–6,4%) [Nayan et al. 2017].

Στην αναδρομική μελέτη κοόρτης του Ko et al. 2016 αναλύθηκαν δεδομένα από 942 ασθενείς με μεταστατικό όγκο όρχεως (από στάδιο II και άνω) από πέντε κέντρα σε τρεις χώρες επί ενός μέσου χρόνου παρακολούθησης 99 μηνών αναφορικά με την ολική επιβίωση υπό όρους και τη νοσοειδική επιβίωση υπό όρους („conditional overall survival“, „conditional disease-free survival“) μετά από μια διενεργηθείσα θεραπεία πρώτης γραμμής (n=879 χημειοθεραπεία, n=54 ακτινοθεραπεία) [Ko et al. 2016].

Για τον καθορισμό των δεδομένων επιβίωσης ακολούθησε μια στρωματοποίηση στις ομάδες πρόγνωσης της IGCCCG ταξινόμησης και ένας διαχωρισμός σε ομάδες ασθενών με σεμίνωμα και μη-σεμίνωμα. Δεν υπήρχε καμιά σημαντική διαφορά αναφορικά με την ολική επιβίωση υπό όρους και της νοσοειδικής επιβίωσης υπό όρους μεταξύ των ασθενών με ένα σεμίνωμα και με ένα μη-σεμινωματώδη όγκο όρχεως. Η 2-ετής ολική επιβίωση υπό όρους βελτιώθηκε στην ομάδα καλής πρόγνωσης από το 97% κατά τη χρονική στιγμή της διάγνωσης στο 99% μετά από 24 μήνες. Η 2-ετής ολική επιβίωση υπό όρους βελτιώθηκε στην ομάδα ενδιάμεσης πρόγνωσης από το 94% κατά τη χρονική στιγμή της διάγνωσης στο 99% μετά από 24 μήνες. Η 2-ετής ολική επιβίωση υπό όρους βελτιώθηκε στην ομάδα πτωχής πρόγνωσης από το 71% κατά τη χρονική στιγμή της διάγνωσης στο 93% (95% ΚΙ 89-98) μετά από 24 μήνες. Η 2-ετής νοσοειδική επιβίωση υπό όρους βελτιώθηκε μέσα σε δώδεκα μήνες σε όλες τις προγνωστικές ομάδες (καλής πρόγνωσης: από 91% στο 95%, ενδιάμεσης πρόγνωσης από το 84% στο 95% και πτωχής πρόγνωσης από το 55% στο 85%) [Ko et al. 2016].

Από την τράπεζα δεδομένων EUNICE (European Network for Indicators on Cancer) υπάρχουν δεδομένα 5-ετούς επιβίωσης από συνολικά 8.693 ασθενείς με έναν όγκο όρχεως (χωρίς διαχωρισμό κατά στάδια, έγινε διαχωρισμός κατά ηλικία) [Janssen-Heijnen et al. 2010]. Η επιβίωση υπό όρους ήταν σε όλες τις ηλικιακές ομάδες όμοια και πλησίαζε αυτήν του συνολικού πληθυσμού. Παρόλο που οι ασθενείς με μια μεταστατική νόσο έχουν μια χειρότερη πρόγνωση κατά τη χρονική στιγμή της διάγνωσης σε σχέση μ' αυτούς με τοπικά περιορισμένη ή επιχώρια νόσο, η διαφορά αυτή εξανεμίζεται εφόσον οι ασθενείς επιβίωσαν τρία έτη. Για την ηλικιακή ομάδα 15-29 ετών η 5-ετής επιβίωση υπό όρους μετά τη διάγνωση ανέρχεται στο 100%, για τους 30-44ετής στο 99% και για την ομάδα των 45-54 και 55-64 ετών στο 98%. Για την ηλικιακή ομάδα 15-29 ετών η 5-ετής επιβίωση υπό όρους μετά από 10 έτη μετά τη διάγνωση ανέρχεται στο 99%, για τους 30-44ετής στο 100% και για τις ομάδες 45-54 ετών στο 97% και 55-64 ετών στο 98% [Janssen-Heijnen et al. 2010].

11.2. Ειδική εποπτεία τοξικότητας

Αναφορικά με πιθανές τοξικότητες παραπέμπεται στο κεφάλαιο 11 „Τοξικότητα, διαχείριση της τοξικότητας και υποστηρικτικά μέτρα“. Οι εξετάσεις καταγραφής πιθανών απώτερων τοξικοτήτων από τη θεραπεία είναι ένα αναπόσπαστο μέρος της εποπτείας.

Είναι σημαντικό, οι ασθενείς να κινητροδοτηθούν να προσαρμόσουν τον τρόπο ζωής τους (μη κάπνισμα, έλεγχος σωματικού βάρους, σωματική άσκηση) για να εξουδετερωθούν επιπλέον κίνδυνοι. Πρόσφατες μελέτες δείχνουν, ότι η συμπεριφορά ασθενών με όγκο όρχεων στο τομέα της υγείας που επέζησαν δεν διαφέρει απ' αυτήν της ομάδας ελέγχου αντίστοιχης ηλικίας [Shinn et al. 2010].

12.Τοξικότητα, διαχείριση της τοξικότητας και υποστηρικτικά μέτρα

<p>Συναίνεση ειδικών</p>	<p>Σύσταση βασισμένη σε συναίνεση Άμεσες τοξικότητες κατά τη θεραπεία οφείλουν να καταγράφονται συστηματικά και να αντιμετωπίζονται αντιστοίχως. Σ' αυτήν τη θέση γίνεται παραπομπή στο κεφάλαιο «υποστηρικτικά μέτρα».</p> <p>Βαθμός συναίνεσης 90,9%</p>
<p>Συναίνεση ειδικών</p>	<p>Δήλωση βασισμένη σε συναίνεση Κατά την εποπτεία, οι εξετάσεις και ενδεχομένως η αντιμετώπιση απώτερων επιπτώσεων και τοξικοτήτων από τη διενεργηθείσα θεραπεία παίζουν εξίσου ένα σημαντικό ρόλο, όπως τα καθ' αυτό διαγνωστικά μέτρα για τον αποκλεισμό μιας υποτροπής.</p> <p>Βαθμός συναίνεσης 100%</p>
<p>Συναίνεση ειδικών</p>	<p>Δήλωση βασισμένη σε συναίνεση Σε ασθενείς με καρκίνο όρχεως, μετά από μια ακτινο- ή χημειοθεραπεία, η γονιμότητα είναι περιορισμένη, η υπογονιμότητα μπορεί να συνεχίζει να υφίσταται και μετά το πέρας της θεραπείας ως μια απώτερη επίπτωση.</p> <p>Βαθμός συναίνεσης 96,9%</p>
<p>Συναίνεση ειδικών</p>	<p>Σύσταση βασισμένη σε συναίνεση Σε ασθενείς με καρκίνο όρχεων υφίσταται ο κίνδυνος ενός κλινικά σημαντικού υπογοναδισμού, έτσι ώστε η καταγραφή των συμπτωμάτων και η μέτρηση της τεστοστερόνης και LH στον ορό οφείλει να είναι ένα σταθερό μέρος της διαγνωστικής, της θεραπείας και της εποπτείας.</p> <p>Βαθμός συναίνεσης 93,9%</p>
<p>Συναίνεση ειδικών</p>	<p>Δήλωση βασισμένη σε συναίνεση Στους ασθενείς με υπογοναδισμό, η θεραπεία διενεργείται σύμφωνα με τις συστάσεις για υποκατάσταση τεστοστερόνης.</p> <p>Βαθμός συναίνεσης 96,97%</p>
<p>Βαθμός σύστασης</p> <p>B</p> <p>Επίπεδο τεκμηρίωσης</p> <p>2b</p>	<p>Τεκμηριωμένη σύσταση Κατά τη φάση της χημειοθεραπείας, που περιέχει σισπλατίνη, οφείλει να διενεργείται μια θεραπεία θρομβοεμβολικής προφύλαξης με ηπαρίνη χαμηλού μοριακού βάρους προς μείωση του κινδύνου θρομβοεμβολικών επεισοδίων.</p> <p>Πηγές: [Gizzi et al. 2016]</p> <p>Βαθμός συναίνεσης 95,8%</p>

12.1. Άμεση τοξικότητα της θεραπείας

Οι επιπτώσεις από τη θεραπεία διαχωρίζονται σε άμεσες και απώτερες, ανάλογα με τη χρονική στιγμή της εμφάνισής τους. Η ακριβής οριοθέτηση μεταξύ άμεσων και απώτερων τοξικοτήτων διαφέρει από μελέτη σε μελέτη. Επί αυτού, ως άμεσες τοξικότητες ορίζονται αυτές που επί το πλείστον έχουν άμεση χρονική σχέση με τη θεραπεία. Τοξικές παρενέργειες που συνεχίζουν να υφίστανται και μετά από δώδεκα μήνες από τη θεραπεία ή προκύπτουν δώδεκα μήνες μετά τη θεραπεία συνοψίζονται υπό την έννοια της χρόνιας ή απώτερης τοξικότητας. Λόγω του νεαρού της ηλικίας των ασθενών με καρκίνο όρχεων, η πιθανότητα να βιώσουν πιθανές απώτερες επιπλοκές από τη θεραπεία αυξάνει. Κάποιες απώτερες τοξικότητες δύναται να προκύψουν και μετά από χρόνια μετά τη θεραπεία.

Πρόσφατες μελέτες καταδεικνύουν με σαφήνεια τη συσσωρευτική νοσηρότητα στους ασθενείς με μεγάλο χρόνο επιβίωσης. Σε μια εργασία του von Kerns et al. συνοψίστηκαν σε 1200 ασθενείς με καρκίνο όρχεως που επιβίωσαν για μακρό χρονικό διάστημα οι συννοσηρότητες και το ονομαζόμενο συσσωρευτικό φορτίο των συννοσηροτήτων σε ένα score (cumulative burden of morbidity). Παράγοντες κινδύνου για ένα υψηλό score ήταν μεταξύ των άλλων οι τρεις κύκλοι χημειοθεραπείας PEB [Kerns et al. 2018].

Ακολούθως πραγματεύονται μεμονωμένες τοξικές πτυχές. Περαιτέρω περιγράφονται τα εκάστοτε εργαλεία για την καταγραφή του τοξικού προφίλ όπως επίσης και οι ενδεχόμενες θεραπευτικές επιλογές.

12.2. Γονιμότητα

Το θέμα της γονιμότητας και αντιστοίχως της υπογονιμότητας έχει ιδιαίτερη σημασία κατά την εποπτεία ασθενών με καρκίνο όρχεως ιδιαίτερα επί επιθυμίας απόκτησης παιδιών. Σ' αυτήν τη θέση γίνεται παραπομπή στο κεφάλαιο 5.2 (Γονιμότητα και κρυοσυντήρηση σπερματοζωαρίων) και 7.1 (Βουβωνική αποκάλυψη) για την προστασία της γονιμότητας και αντιστοίχως κρυοσυντήρηση πριν την έναρξη της θεραπείας πρώτης γραμμής.

Πέραν τούτων, οι πρόσφατες κατευθυντήριες οδηγίες «Διατήρηση γονιμότητας επί ογκολογικών ασθενειών» προσφέρουν μια καλή σύνοψη για άνδρες με καρκίνο όρχεων.[DGGG et al. 2017].

Οι πιθανότητες πατρότητας ασθενών με καρκίνο όρχεως που επιβίωσαν για μακρό χρονικό διάστημα είναι κατά 30% μειωμένες σε σχέση με τον κανονικό πληθυσμό. Μέχρι την πρόκληση μιας εγκυμοσύνης παρέρχεται ένας ενδιάμεσος χρόνος 6, 6 ετών μετά το πέρας της θεραπείας. Έχει παρατηρηθεί όμως και μια ανάκαμψη της σπερματογένεσης και μετά από δώδεκα έτη μετά το πέρας της θεραπείας. Οι αιτίες για το μειωμένο βαθμό πατρότητας σε ασθενείς με καρκίνο όρχεως δεν έγκεινται μόνο στη διενεργηθείσα θεραπεία. Κατά πρώτον, ένας μεγάλος αριθμός των ασθενών με καρκίνο όρχεως είναι νέοι και δεν είχαν κλείσει τον οικογενειακό τους προγραμματισμό κατά τη χρονική στιγμή της νόσησης και μόνο ένα τρίτο αυτών

ξαναδοκιμάζουν να επιτύχουν εγκυμοσύνη αργότερα μετά το πέρας της θεραπείας. Πέραν τούτων η ίδια η ασθένεια του βλαστικού επιθηλίου μειώνει από μόνη της το βαθμό γονιμότητας περισσότερο από άλλες νεοπλασματικές ασθένειες. Η επί το πλείστον εξέλιξη του καρκίνου των όρχεων από μια νεοπλασία *in situ* οδηγεί σε μια μειωμένη σπερμιόγνεση και μια επακόλουθη μειωμένη ποιότητα σπέρματος. Γι' αυτόν το λόγο υφίσταται μια ιατρική αλλά και μια νομική υποχρέωση να προσφέρεται στους ασθενείς με καρκίνο των όρχεων ήδη κατά τη χρονική στιγμή της διάγνωσης και πριν από τη θεραπεία η δυνατότητα της προστασίας της γονιμότητας δια της κρυοσυντήρησης σπέρματος. Ο βαθμός ανάκαμψης της σπερμιόγνεσης ποικίλει κατά πολύ, κατά πρώτο ανάλογα με την εντατικότητα της διενεργηθείσας θεραπείας (αριθμός των κύκλων χημειοθεραπείας, δόση της ακτινοθεραπείας, χειρουργική επέμβαση) αλλά και ανάλογα με την αρχική κατάσταση. Μια κατά τη χρονική στιγμή της νόσησης υπάρχουσα υπογονιμότητα οδηγεί σχεδόν πάντοτε και ανεξάρτητα από το θεραπευτικό σχήμα σ' ένα διαρκή περιορισμό της γονιμότητας, και το ρίσκο μιας βαριάς ολιγοσπερμίας ή αζωοσπερμίας υφίσταται σε σημαντικό βαθμό [DGGG et al. 2017].

Πέραν του περιορισμού της γονιμότητας η διάγνωση και η θεραπεία ενός καρκίνου όρχεως οδηγούν σε μεταβολές της σεξουαλικότητας:

Διαταραχές εκσπερμάτισης

Οι διαταραχές εκσπερμάτισης ως αποτέλεσμα μιας οπισθοπεριτοναϊκής λεμφαδενεκτομής ταξινομούνται ως παλίνδρομη εκσπερμάτιση ή απουσία εκσπερμάτισης. Ιδιαίτερα σε ασθενείς με μη-σεμινωματώδεις όγκους όρχεως στο κλινικό στάδιο I, μελέτες έδειξαν εξαιρετικούς βαθμούς διατήρησης της εκσπερμάτισης μέχρι στο 93% των ασθενών μετά από πρωταρχικά τροποποιημένη οπισθοπεριτοναϊκή λεμφαδενεκτομή [Heidenreich et al. 2003]. Μετά από μια εκτομή υπολειπόμενου όγκου στο οπισθοπεριτόναιο με διασφάλιση των νεύρων αναφέρεται ένα ποσοστό διατήρησης της ικανότητας εκσπερμάτισης μέχρι στο 50% των ασθενών [Heidenreich et al. 2003]. Προγνωστικά μη ευνοϊκές για διατήρηση της εκσπερμάτισης είναι η εξ αρχής δεξιά εντόπιση του όγκου και μια υπολειπόμενη νεοπλασματική μάζα > 5 εκ., επί των οποίων η εκσπερμάτιση δύναται να διατηρηθεί μόνο σε ένα ποσοστό 31% των ασθενών (107 από 341 ασθενείς) [Pettus et al. 2009].

Διαταραχές στύσης και γενετήσιας ορμής

Ένα ποσοστό των ασθενών με καρκίνο όρχεως, που ποικίλει αλλά είναι σημαντικό, βιώνει μια επιδείνωση της σεξουαλικής ζωής με μεταβολές στη σεξουαλική ικανοποίηση, σεξουαλική επιθυμία και δραστηριότητα, μια στυτική δυσλειτουργία, διαταραχές οργασμού και εκσπερμάτισης [Puehse et al. 2011; Tuinman et al. 2005] και μια εμφάνιση ορχικού άλγους φάντασμα, το οποίο δύναται να επιδεινώσει σημαντικά την υπάρχουσα συμπτωματολογία [Puehse et al. 2012]. Ψυχογενείς παράγοντες δεν μελετήθηκαν επαρκώς. Επίσης παράγοντες που επηρεάζουν τον τρόπο ζωής δύναται να παίζουν επί αυτού ένα ρόλο: Αυξημένη επίπτωση καταθλιπτικών συμπτωμάτων στους ασθενείς με καρκίνο όρχεως [Shinn et al. 2007],

υψηλή κατανάλωση νικοτίνης και αλκοόλ επί ταυτόχρονης εντατικότερης αθλητικής δραστηριότητας σε σχέση με κοόρτη μάρτυρας [Shinn et al. 2010].

Μια ένδεια τεστοστερόνης μπορεί επιπλέον να επηρεάσει αρνητικά τη σεξουαλικότητα, έτσι ώστε μια συνέργεια με τις απώτερες επιπτώσεις του καρκίνου του όρχεως δύναται να έχει ως αποτέλεσμα μια επιδείνωση της συμπτωματολογίας και γι' αυτό οφείλει να διερευνάται.

12.3. Υπογοναδισμός

Μια ορχική ενδοκρινής δυσλειτουργία οδηγεί σε μη επαρκή παραγωγή τεστοστερόνης, η οποία επί ενός ακέραιου υποθαλαμικο-υποφυσιακού άξονα συνοδεύεται από αντιρροπιστικά υψηλά επίπεδα LH στο ορό. Επί μη επαρκούς αντιρροπιστικής ανόδου δύναται τα επίπεδα της LH στον ορό να είναι φυσιολογικά ή και χαμηλά. Επειδή η τεστοστερόνη έχει πολλαπλές επιδράσεις στην φυσική και ψυχική ευεξία του ανδρός, προκύπτουν επί μιας μη αντισταθμισμένης πτώσης των επιπέδων τεστοστερόνης συμπτώματα, που οδηγούν στην εικόνα του υπογοναδισμού [Dohle et al. 2018]. Ένας υπογοναδισμός που χρήζει θεραπείας θεωρείται, ότι υφίσταται επί μιας τιμής τεστοστερόνης < 12 nmol/l και ύπαρξη κλινικών συμπτωμάτων [Dohle et al. 2018]. Τα συμπτώματα ποικίλουν. Συχνά, κύρια συμπτώματα είναι τα σεξουαλικά συμπτώματα, αλλά και μεταβολές της σωματικής κατανομής με μια μείωση της μυϊκής μάζας και αύξηση του λιπώδους ιστού, μεταβολές της ανθεκτικότητας στην ινσουλίνη, διαταραχές μεταβολισμού λιπιδίων, οστεοπενία, ήπια αναιμία και μεταβολές του θυμικού έχουν επιβεβαιωθεί συχνά σε μελέτες [Dohle et al. 2018]. Από ένα υπογοναδισμό, ως απώτερη επίπτωση, νοσούν μεταξύ 11 και 34% των ασθενών με καρκίνο όρχεως [Huddart et al. 2005; Nord et al. 2003; Puehse et al. 2010]. Η εκδήλωση ενός υπογοναδισμού καταδεικνύεται επί όλων των θεραπευτικών μέτρων και εντάσεων τους [Nord et al. 2003; Puehse et al. 2010; Sprauten et al. 2014a; Vidal et al. 2015]. Σαφείς παράγοντες κινδύνου για μια ένδεια τεστοστερόνης δεν ταυτοποιήθηκαν: Μικρός όγκος όρχεως (υγιής όρχις < 12 ml), μια μικρολιθίαση, περισσότερους από δυο κύκλους πολυχημειοθεραπείας και προϋπάρχοντα χαμηλά επίπεδα τεστοστερόνης δεν μπόρεσαν να επιβεβαιωθούν σε όλες τις μελέτες ως παράγοντες κινδύνου [Eberhard et al. 2008; Puehse et al. 2010].

Ένας υψηλός κίνδυνος για μεταβολικό σύνδρομο (με ή χωρίς ύπαρξη ένδεια τεστοστερόνης) αποκρυσταλλώθηκε σε μελέτες των τελευταίων ετών [de Haas et al. 2013; Haugnes et al. 2012]. Βασιζόμενοι σε δεδομένα άλλων πληθυσμών ασθενών προκύπτει, ότι επί ενός υπογοναδισμού μια επαρκής υποκατάσταση της τεστοστερόνης έχει ως αποτέλεσμα μια βελτίωση των συμπτωμάτων και του μεταβολισμού, ούτως ώστε να αναμένεται μια θετική επίδραση στη νοσηρότητα και θνητότητα των ασθενών [Dohle et al. 2018].

12.4. Δευτερογενείς νεοπλασίες

Δευτερογενείς νεοπλασίες, που χρήζουν θεραπείας, προκύπτουν συνήθως μετά τα πρώτα δέκα έτη [Haugnes et al. 2012]. Ο κίνδυνος για μια δευτερογενή συμπαγή νεοπλασία αυξάνει, όσο πιο νέος είναι ο ασθενής, επί ακτινο- ή χημειοθεραπείας και παραμένει σημαντικά αυξημένος για τουλάχιστον 35 έτη [Hemminki et al. 2010; Richiardi et al. 2007; Travis et al. 2005; van den Belt-Dusebout et al. 2006].

Δευτερογενείς νεοπλασίες σχετιζόμενοι με μια ακτινοθεραπεία απαντώνται αρχικά μέσα ή δίπλα στο πεδίο της ακτινοθεραπείας (κόλον, στομάχι, πάγκρεας, ουροδόχος κύστη, αποχετευτική μοίρα) [Bokemeyer et al. 1995; Horwich et al. 2014; Richiardi et al. 2007; Travis et al. 2005; van den Belt-Dusebout et al. 2007; Wanderas et al. 1997].

Ο Hauptmann et al. μπόρεσαν να καταδείξουν μια σαφή σχέση μεταξύ δόσης ακτινοβολίας και καρκίνου στομάχου και παγκρέατος [Hauptmann et al. 2016; Hauptmann et al. 2015]. Ο Fung et al. έδειξαν, ότι μια μοντέρνα χημειοθεραπεία βασισμένη σε σισπλατίνα συνοδεύεται από ένα κατά 40% αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης ενός δευτερογενούς όγκου [Fung et al. 2013].

12.5. Λευχαιμία

Σε μια σειρά με 40.576 ασθενών με καρκίνο όρχεως που επιβίωσαν, η σχέση μεταξύ παρατηρούμενης έναντι αναμενόμενης λευχαιμίας, κυρίως οξείας μυελογενούς (AML) και λεμφοβλαστικής λευχαιμίας ανερχόταν στο 2,6 [Howard et al. 2008]. Ο κίνδυνος εμφάνισης μιας AML φαίνεται να σχετίζεται τόσο με τη δόση σισπλατίνας όσο και ετοποσίδης. Διαφάνηκε, ότι μια δόση ετοποσίδης που ξεπερνά τα 2 g/m² αυξάνει τον κίνδυνο για μια επακόλουθη AML [Kollmannsberger et al. 1998a].

Οφείλει να σημειωθεί, ότι το μεγαλύτερο μέρος των ασθενών λαμβάνουν μικρότερες δόσεις ετοποσίδης, έτσι ώστε το ρίσκο για μια AML μετά από τρεις ή τέσσερις κύκλους PEB να είναι πολύ χαμηλό. Σε ασθενείς που έλαβαν χημειοθεραπεία με υψηλές συσσωρευτικές δόσεις ετοποσίδης, που ξεπέρασαν αυτόν τον ουδό, αναφέρεται, ότι μόνο σε ένα ποσοστό 1,5% των ασθενών ενέσκηψε μια AML. Υπάρχει μια σχέση συσσωρευτικής δόσης/νόσησης μεταξύ σισπλατίνας και AML. Μια λευχαιμία που προκλήθηκε από χημειοθεραπεία διαγιγνώσκεται συνήθως στα πρώτα δέκα έτη μετά τη χημειοθεραπεία του ορχικού καρκίνου και έχει πολύ πτωχή πρόγνωση [Nichols et al. 1993].

12.6. Καρδιαγγειακή τοξικότητα και θρομβοεμβολικά συμβάματα

Η θνητότητα από καρδιαγγειακά νοσήματα στους ασθενείς με καρκίνο όρχεως είναι υψηλότερη απ' ότι στο γενικό πληθυσμό [Fossa et al. 2004; Fossa et al. 2007].

Επιπλέον απαντώνται συχνότερα καρδιαγγειακά νοσήματα σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία, απ' ότι σ' αυτούς που υποβλήθηκαν μόνο σε χειρουργική επέμβαση [Huddart et al. 2003; van den Belt-Dusebout et al. 2007]. Ο Piketty et al. υπολογίζουν μια επίπτωση 0,24% σοβαρών αγγειακών συμβαμάτων κατά τη διάρκεια μιας

χημειοθεραπείας βασισμένη σε σισπλατίνα [Piketty et al. 2005]. Το μεταβολικό σύνδρομο είναι ισχυρός προγνωστικός παράγοντας για ένα καρδιαγγειακό νόσημα και τα επί μέρους στοιχεία του (αρτηριακή υπέρταση, υπέρβαρος και υπερχοληστεριναιμία) αυξάνουν με την ένταση της θεραπείας [Alberti et al. 2005; Haugnes et al. 2007]. Η περιφερόμενη υπολειπόμενη πλατίνα στο αίμα θα μπορούσε να προκαλέσει ενδοθηλιακό στρες και να οδηγήσει έτσι σε αρτηριακή υπέρταση [Rove et al. 2016; Sprauten et al. 2012]. Πέραν τούτων διαφάνηκε, ότι η έκθεση σε περιφερόμενη πλατίνα σχετίζεται με παραισθησίες, υπογοναδισμό και υπερχοληστεριναιμία [Rove et al. 2016]. Ουσιαστικά, η καρδιακή τοξικότητα υπό χημειοθεραπεία οφείλει να διαχωριστεί από τα εμφράγματα και την απώτερη καρδιακή τοξικότητα, η οποία είναι αποτέλεσμα της αγγειοτοξικότητας της πλατίνας και ετοποσίδης και η οποία επιδεινώνεται και από άλλους παράγοντες (υπέρταση, μεταβολικό σύνδρομο). Σε μια μελέτη του Feldman et al. μπόρεσε να καταδειχθεί, ότι ο καρδιαγγειακός κίνδυνος ως απώτερη επίπτωση της θεραπείας για καρκίνο όρχεως δεν εξαρτάται βασικά από τον αριθμό των κύκλων χημειοθεραπείας (3x PEB, 4xPE ή 4xPEB), αλλά από τη σωματική άσκηση και το επίπεδο μόρφωσης του ασθενούς, εάν ληφθεί ως βάση το Framingham Risk Score [Feldman et al. 2018].

Ως παράγοντες κινδύνου για θρομβοεμβολικά συμβάματα υπό χημειοθεραπεία βασισμένη σε σισπλατίνα ισχύουν σύμφωνα με πρόσφατες μελέτες ένα υψηλό νεοπλασματικό στάδιο κατά Lugano, ή αντίστοιχα η διάμετρος ή το μέγεθος της οπισθοπεριτοναϊκής λεμφαδενοπάθειας [Feldman et al. 2018].

Αναφορικά με το ερώτημα, εάν ο κίνδυνος θρομβοεμβολικών συμβαμάτων από τη χημειοθεραπεία δύναται να μειωθεί χορηγώντας θεραπεία θρομβοπροφύλαξης με ηπαρίνη, διαπιστώνεται το εξής: Θρομβοεμβολικά συμβάματα (επί το πλείστον φλεβικά) απαντώνται σε ασθενείς με καρκίνο όρχεως, που έλαβαν χημειοθεραπεία συχνότερα από ότι σε άλλους νέους άνδρες, που στο πλαίσιο μιας κάποιας νεοπλασματικής νόσου έλαβαν επίσης χημειοθεραπεία [Piketty et al. 2005].

Στην αναδρομική μελέτη κοόρτης του Gizzi et al. διαφάνηκε σε 200 ασθενείς με έναν αυξημένο κίνδυνο για θρομβοεμβολικά συμβάματα ένα ποσοστό 9,2% θρομβοεμβολικών συμβαμάτων στην ομάδα κινδύνου που έλαβε ηπαρίνη χαμηλού μοριακού βάρους έναντι ενός ποσοστού 16,6% στην ομάδα κινδύνου που δεν έλαβε ηπαρίνη χαμηλού μοριακού βάρους. Επί αυτού, τα θρομβοεμβολικά συμβάματα καταγράφηκαν κατά το χρονικό διάστημα από τον πρώτο κύκλο χημειοθεραπείας μέχρι έξη μήνες μετά τον τελευταίο κύκλο. Ως θρομβοεμβολικά συμβάματα ισχύουν θρομβώσεις των επιτολής και των εν τω βάθη φλεβών, όπως και κάθε μορφή αρτηριακών θρομβοεμβολικών επιπλοκών. Η διαφορά μεταξύ των δύο ομάδων δεν ήταν όμως στατιστικά σημαντική ($p=0,23$) [Gizzi et al. 2016].

12.7. Λοιμώξεις

Οι ασθενείς που λαμβάνουν χημειοθεραπεία διατρέχουν ένα μεγαλύτερο κίνδυνο να αποβιώσουν από λοιμώξεις απ' ότι ο γενικός πληθυσμός (SMR 2,48, 95% -KI 1,70 μέχρι 3,50) [Fossa et al. 2007]. Αυτό οφείλεται προφανώς σε μια μεγάλης διάρκειας καταστολή του μυελού των οστών, αλλά και οι επιπλοκές μιας επακόλουθης

διασωστικής θεραπείας (που δεν καταγράφηκε αξιόπιστα) ή μια εκτεταμένη ή επακόλουθη χειρουργική επέμβαση δύνανται να είναι μια αιτία. Πέραν τούτων, οι πνευμονικές ινώσεις από μια ακτινοθεραπεία του μεσοθωρακίου και/ή η θεραπεία με μπλεομυκίνη θα μπορούσαν να καταστήσουν τον πνεύμονα ευάλωτο σε λοιμώξεις.

12.8. Πνευμονικές επιπλοκές

Ασθενείς που έχουν εκτεθεί σε χημειοθεραπεία διατρέχουν ένα κίνδυνο να αποβιώσουν από μια πνευμονική νόσο τρεις φορές μεγαλύτερο από ότι ο γενικός πληθυσμός [Fossa et al. 2007]. Μια πνευμονική τοξικότητα προκληθείσα από μπλεομυκίνη μπορεί να προσβάλει μακροπρόθεσμα 7 μέχρι 21% των ασθενών και να οδηγήσει το 1-3% αυτών στο θάνατο [O'Sullivan et al. 2003]. Ασθενείς που αντιμετωπίστηκαν με μεγαλύτερες συσσωρευτικές δόσεις σισπλατίνας ή/και υποβλήθηκαν σε πνευμονικές χειρουργικές επεμβάσεις διατρέχουν ένα μεγαλύτερο κίνδυνο, απ' ότι ασθενείς χωρίς αυτές τις επιπλέον τοξικότητες [Haugnes et al. 2009]. Απώτερες πνευμονικές επιπλοκές σχετίζονταν με τη συσσωρευτική δόση σισπλατίνας και όχι με τη δόση μπλεομυκίνης [Haugnes et al. 2009]. Αυτά τα δεδομένα δεν συνάδουν με τα δεδομένα μιας μετανάλυσης 6.498 ασθενών, στους οποίους διαφάνηκε μια σημαντική δράση της μπλεομυκίνης σ' όλους τους βαθμούς της πνευμονικής τοξικότητας [Necchi et al. 2017]. Σε μια δανέζικη μελέτη κοόρτης η πνευμονική λειτουργία ανέκαμψε σ' όλους σχεδόν τους 565 ασθενείς σε διάστημα 5 ετών [Lauritsen et al. 2016]. Σημειώνεται, ότι παράγοντες κινδύνου, όπως περιορισμένη νεφρική λειτουργία, ηλικία, κάπνισμα και συσσωρευτική χημειοθεραπεία δεν συσχετίζονταν με μια περιορισμένη πνευμονική λειτουργία, αλλά με μια πνευμονική εμβολή, μια πνευμονική χειρουργική επέμβαση και μια πτωχή προγνωστική ομάδα κατά IGCCCG [Lauritsen et al. 2016]. Επί μιας προβλεπόμενης πνευμονικής εκτομής οφείλει για αυτό να μη διενεργείται χημειοθεραπεία που περιέχει μπλεομυκίνη.

12.9. Φαινόμενο Raynaud

Φαινόμενα, όμοια του συνδρόμου Raynaud, αναφέρθηκαν και πριν την εισαγωγή της σισπλατίνας στη χημειοθεραπεία και καταλογίζονται κατά κανόνα στη θεραπεία με μπλεομυκίνη [Adoue et al. 1984; Teutsch et al. 1977]. Είναι γενικά αποδεκτό, ότι η σισπλατίνα συντελεί στους αγγειοσπασμούς που προκαλούνται από το κρύο. Ο Vogelzang et al. αναφέρουν ότι η επίπτωση του φαινομένου Raynaud ήταν μεγαλύτερη μετά από μια θεραπεία με CVB, απ' ότι μετά από βινπ्लाστίνη και μπλεομυκίνη, 41% έναντι 21% [Vogelzang et al. 1981].

12.10. Νευροτοξικότητα

Η σισπλατίνα προκαλεί μια συμμετρική, δοσο-εξαρτώμενη, άπω, μηκο-εξαρτώμενη παραισθησία κατανομής γαντιού και κάλτσας στο 29% των ασθενών, που έλαβαν χημειοθεραπεία βασισμένη σε σισπλατίνα σε σχέση με το 10% μετά από μόνο

ορχεκτομή [Brydoy et al. 2009]. Η χορήγηση πέντε ή και περισσότερων κύκλων αυξάνει τη συχνότητα αυτού του συμπτώματος στο 46%. Μια οξεία νευροπάθεια προκαλούμενη από πασλιταξέλη αποτελείται από ένα οξύ αλγώδες σύνδρομο, το οποίο εξελίσσεται κατά κανόνα μέσα σε τρεις μέρες μετά τη χορήγηση πασλιταξέλης ή μέσα σε μια εβδομάδα. Η πλατίνα ανιχνεύεται για πολλά χρόνια στον ορό ασθενών με καρκίνο όρχεως και η ένταση των παραισθησιών σχετίζεται περισσότερο με τα επίπεδα πλατίνας στον ορό παρά με τη συσσωρευτική δόση της χορηγηθείσας πλατίνας [Sprauten et al. 2012].

12.11. Ωτοτοξικότητα

Η ωτοτοξικότητα που προκαλείται από τη σισπλατίνα περιλαμβάνει εμβοές και διαταραχές ακοής, ιδιαίτερα στις συχνότητες 4.000 Hz και άνω και προκαλείται από βλάβη των τριχωτών κυττάρων του έσω αυτιού [Bauer et al. 2005; Bokemeyer et al. 1998; Osanto et al. 1992]. Τόσο οι διαταραχές ακοής όσο και η εμβοή είναι σημαντικά ισχυρότερες μετά από χορήγηση 50 mg/m² σισπλατίνας σε δύο μέρες από ότι μετά από 20 mg/m² σε πέντε μέρες (Odds Ratio 5,1 und 7,3), πράγμα που υποδηλώνει την επιρροή της αιχμής της συγκέντρωσης στον ορό από ότι της συσσωρευτικής δόσης [Brydoy et al. 2009]. Έχει αποδειχθεί μια συσχέτιση μεταξύ του γενοτύπου της μεταφοράς της γλουταθειόνης (GST) και του ρίσκου μιας ωτοτοξικότητας από σισπλατίνα [Oldenburg et al. 2008; Oldenburg et al. 2007]. Μια καλύτερη κατανόηση της παθογένεσης και της επιρρέπειας για μια τέτοια επιπλοκή ελπίζουμε να συμβάλει μελλοντικά σε μια εξατομικευμένη αντιμετώπιση.

12.12. Νεφροτοξικότητα

Μια χημειοθεραπεία βασισμένη σε σισπλατίνα δύναται να οδηγήσει στο 20-30% των ασθενών σε μακράς διάρκειας διαταραχές της νεφρικής λειτουργίας [Bauer et al. 2005; Bokemeyer et al. 1998; Brydoy et al. 2009; Osanto et al. 1992]. Μια ελλιπής απέκκριση σισπλατίνας και μπλεομυκίνης δύναται να αυξήσει τον κίνδυνο για άλλες τοξικότητες, π.χ. πνευμονοπάθειας από μπλεομυκίνη [Bennett et al. 1980; Perry et al. 1982]. Μια μελέτη από τη Δανία με 1.206 ασθενείς δεν έδειξε όμως κάποια σχέση μεταξύ νεφρικών διαταραχών και άλλων τοξικοτήτων [Lauritsen et al. 2015]. Η ανάκαμψη της νεφρικής λειτουργίας μετά από πέντε κύκλους χημειοθεραπείας BEP ήταν χειρότερη, απ' ότι μετά από 3 κύκλους [Lauritsen et al. 2015].

12.13. Κόπωση

Ως χρόνια κόπωση αναφέρεται ένα υποκειμενικό αίσθημα συναισθηματικής, σωματικής ή/και γνωστικής κούρασης, το οποίο δεν υποχωρεί με τη ηρεμία και το οποίο διαρκεί πέραν των έξι μηνών. Σε ασθενείς με κόπωση καταγράφονται υψηλά επίπεδα C-αντιδρώσας πρωτεΐνης και του ανταγωνιστή του υποδοχέα της ιντερλευκίνης-1 [Orre et al. 2008]. Επίσης και σε μια νορβηγική μελέτη εγκάρσιας τομής σε ασθενείς με καρκίνο όρχεως που επιβίωσαν για μακρό χρονικό διάστημα

αναφέρθηκε μια κόπωση στο 16% σε ένα ενδιάμεσο διάστημα 12 ετών σε σχέση με άνδρες ίδιας ηλικίας του γενικού νορβηγικού πληθυσμού (10%) [Fossa et al. 2003b]. Σημειώνεται ότι ο επιπολασμός της κόπωσης αυξήθηκε από το 15% στο 27% σ' ένα διάστημα παρακολούθησης δέκα ετών [Sprauten et al. 2014b].

12.14. Απώτερες τοξικότητες υπό διαφορετικά θεραπευτικά σχήματα

12.14.1. Μη-σεμινωματώδεις όγκοι όρχεως cSI: Σχήμα προσαρμοσμένο στο ρίσκο έναντι μη προσαρμοσμένου

Επί του ερωτήματος, εάν μια διαστρωμάτωση του ρίσκου κατά τη θεραπεία των μη-σεμινωματώδων όγκων όρχεως cSI οδηγεί σε μια μείωση της απώτερης τοξικότητας έχουμε τα κάτωθι δεδομένα: Σε αναδρομική μελέτη μ' ένα βραχίονα παρακολουθήθηκαν 142 ασθενείς με μη-σεμινωματώδη όγκο όρχεως υψηλού κινδύνου για ένα διάστημα πέντε ετών. Οι ασθενείς αντιμετωπίστηκαν εξ αρχής με δύο κύκλους χημειοθεραπείας PEB μετά την ορχεκτομή. Σ' αυτήν τη μελέτη δεν αναφέρθηκαν περιπτώσεις λευχαιμίας ή άλλων δευτερογενών νεοπλασιών σε ένα μικρό διάστημα πέντε ετών [Bamias et al. 2011].

Σε μια αναδρομική μελέτη φάσης II μ' ένα βραχίονα του Vidal 2015, 44 ασθενείς με ένα μη-σεμινωματώδη όγκο όρχεως υψηλού κινδύνου (με αγγειακή διήθηση και/ή ποσοστό εμβρυϊκού καρκινώματος >50%) έλαβαν κατά το χρονικό διάστημα 1995 μέχρι 1999 έναν τροποποιημένο κύκλο PEB. Οι απώτερες επιπτώσεις ταξινομήθηκαν με τα κριτήρια του National Cancer Institute. Μια δευτερογενής νεοπλασία παρατηρήθηκε σε τρεις περιπτώσεις (7,5%): 1 λευχαιμία (Phi + ALL), 2 καρκινώματα ορθοσιγμοειδούς. Στην περίπτωση του ασθενούς με τη λευχαιμία (Phi + ALL) διαγνώστηκε στο πλαίσιο της εποπτείας μετά από 210 μήνες ένας βαθμός σπειραματικής διήθησης 53 ml/min/1,73 m² και ένα έμφραγμα μυοκαρδίου χωρίς ανύψωση του τμήματος ST. Ένας ασθενής παρουσίασε μια περιφερική νευροπάθεια 2^{ου} βαθμού μετά από επιπλέον τρεις κύκλους PEB και τρεις ασθενείς παρουσίασαν εμβοές (1^{ου}-2^{ου} βαθμού). Δεν αναφέρθηκαν περιπτώσεις νεφροτοξικότητας, καρδιοτοξικότητας ή πνευμονοτοξικότητας [Vidal et al. 2015].

12.14.2. Σεμίνωμα cSI -Μονοθεραπεία με καρβοπλατίνα έναντι ενεργούς παρακολούθησης

Ποιες επιπτώσεις έχει η καρβοπλατίνα επί σεμινώματος cSI; Σε μια αναδρομική μελέτη μ' ένα βραχίονα συμπεριλήφθηκαν n=517 ασθενείς με ένα σεμίνωμα σταδίου I, όλοι έλαβαν ένα κύκλο καρβοπλατίνας (AUC 7) και παρακολούθηθηκαν 47,2 μήνες. Υπό καρβοπλατίνα παρατηρήθηκαν οι κάτωθι δευτερογενείς νεοπλασίες με μια συχνότητα n= 6/517 (1,2%).

- ✓ Πλασμοκυττάρωμα
- ✓ Νεφροκυτταρικό καρκίνωμα
- ✓ GIST
- ✓ Καρκίνωμα ορθού
- ✓ Κακώθες μελάνωμα
- ✓ Λέμφωμα αμυγδαλοειδών κυττάρων

Η χρονική στιγμή της εμφάνισης των δευτερογενών νεοπλασιών ήταν σε n=3/6 μέσα στους πρώτους δώδεκα μήνες μετά την επικουρική χημειοθεραπεία με καρβοπλατίνα (πλασμοκυττάρωμα, νεφροκυτταρικό καρκίνωμα, GIST) και έτσι αυτά να μην ήταν πιθανώς δευτερογενείς νεοπλασίες από τη θεραπεία και σε n=3/6 μεταξύ έξι και οκτώ έτη μετά την επικουρική χημειοθεραπεία (καρκίνωμα ορθού, κακώθες μελάνωμα και λέμφωμα αμυγδαλοειδών κυττάρων) [Chau et al. 2015].

12.14.3. Μεταστατικοί όγκοι όρχεων: Χημειοθεραπεία έναντι ακτινοθεραπείας

Αναφορικά με το ερώτημα, αν υπάρχουν διαφορές στη εμφάνιση απώτερων τοξικοτήτων επί διαφόρων θεραπευτικών σχημάτων σε ασθενείς με μεταστατικό όγκο όρχεως παρατίθεται η κάτωθι μελέτη:

Στην συστηματική ανασκόπηση του Giannatempo 2015 συμπεριλήφθηκαν 13 μελέτες από το χρονικό διάστημα 1990 μέχρι 2014, που σύγκριναν τη χημειοθεραπεία με την ακτινοθεραπεία σε ασθενείς με σεμίνωμα cSII. Σε οκτώ μελέτες (n=950), ως καταληκτικά σημεία αναφέρθηκαν η απώτερη τοξικότητα και τα δευτερογενή νεοπλάσματα. Οι συγγραφείς υπολόγισαν μια συνολική επίπτωση για μη γοναδικά δευτερογενή νεοπλάσματα 0,04% (95% ΚΙ 0,001-0,02) στην ομάδα της ακτινοθεραπείας και 0,02% (95% ΚΙ 0,0030,04) στην ομάδα της χημειοθεραπείας [Giannatempo et al. 2015] (συμπεριλήφθηκαν αναδρομικές τυχαιοποιημένες μελέτες, μελέτες κούρτης και περιπτώσιολογίες).

Σε μια αναδρομική μελέτη με ένα βραχίονα με n=52 ασθενείς με σεμίνωμα σταδίου II, που αντιμετωπίστηκαν ακτινοθεραπευτικά (ενδιάμεση υποδιαφραγματική δόση 30.7 Gy) 19% (n=10) υπέστησαν ένα μεγάλο καρδιακό σύμβαμα (έμφραγμα μυοκαρδίου, αντικατάσταση βαλβίδας) κατά μέσο όρο 18 έτη μετά την ακτινοθεραπεία. Οι ασθενείς ήταν κατά μέσο όρο 53 ετών [Hallemeier et al. 2013]. Συνολικά, 10% (n=5) των ασθενών εμφάνισαν μια δευτερογενή νεοπλασία (αδενοκαρκίνωμα οισοφάγου, περιληκυθικό αδενοκαρκίνωμα, οπισθοπεριτοναϊκή

αδιαφοροποίητη νεοπλασία) κατά μέσο χρόνο μετά από 27 έτη [Hallemeyer et al. 2013].

Στην ανάλυση του Gilbert et al. αξιολογήθηκαν συγχωνευμένα αναδρομικά δεδομένα από 260 ασθενείς από επτά χώρες (86 περιπτώσεις/174 περιπτώσεις μάρτυρες) αναφορικά με το ρίσκο εμφάνισης ενός γαστρικού καρκίνου σε ασθενείς με καρκίνο όρχεως. Το ρίσκο νόσησης από ένα δευτερογενές νεόπλασμα του στομάχου μετά από διενεργηθείσα ακτινοθεραπεία αυξάνει με τη δόση της ακτινοβολίας. Τα συγχωνευμένα δεδομένα έδειξαν ένα Odds Ratio 0,27 (95% KI 0,054-1,44) [Gilbert et al. 2017].

Ως απώτερες ανεπιθύμητες ενέργειες της χημειοθεραπείας, ο Domont et al. αναφέρουν σε μια αναδρομική μελέτη κοόρτης με πολλούς βραχίονες με ένα αριθμό ασθενών n=67 με ένα σεμίνωμα II μια υπογονιμότητα (n=2), μια πνευμονική ίνωση (n=1) και μια ήπια άνοδο της τιμής της κρεατινίνης (n=2) [Domont et al. 2013]. Ως απώτερες ανεπιθύμητες ενέργειες της χημειοθεραπείας αναφέρθηκαν από το Domont et al. σε τρεις ασθενείς ένα καρκίνωμα ορθοσιγμοειδούς, ένα καρκίνωμα δωδεκαδακτύλου και ένα καρκίνωμα οισοφάγου σε ένα διάστημα παρακολούθησης 5-20 έτη [Domont et al. 2013]. Ως απώτερες ανεπιθύμητες ενέργειες της ακτινοθεραπείας, ο Domont et al. αναφέρουν σε δύο ασθενείς με σεμίνωμα cSII καρκινώματα εντέρου και σ' έναν ασθενή καρκίνωμα θυρεοειδούς σ' ένα διάστημα παρακολούθησης 5-20 έτη [Domont et al. 2013].

12.14.4. Μεταστατικοί όγκοι όρχεων: Στάνταρτ χημειοθεραπεία έναντι τροποποιημένης χημειοθεραπείας

Οδηγεί μια μείωση της ολικής χημειοθεραπευτικής δόσης σε μια μείωση της απώτερης τοξικότητας χωρίς αύξηση του κινδύνου;. Το σχετικό ρίσκο νόσησης από λευχαιμία από μια στάνταρτ θεραπεία με ετοποσίδη ανέρχεται στο 0,5%, αυξάνει στο 2% , εάν χορηγηθούν μεγαλύτερες συσσωρευτικές δόσεις [Kollmannsberger et al. 1998b]. Η σισπλατίνη προκαλεί μια συμμετρική δοσο-εξαρτώμενη αισθητηριακή μηκο-εξαρτώμενη παραισθησία κατανομής γαντιού και κάλτσας, που προσβάλλει το 29% των ασθενών που επιβίωσαν, οι οποίοι έλαβαν χημειοθεραπεία βασισμένη σε σισπλατίνη, σε σχέση με το 10%, στους οποίους διενεργήθηκε μόνο ορχεκτομή [Brydoy et al. 2009]. Η ωτοτοξικότητα που προκαλείται από τη σισπλατίνη περιλαμβάνει εμβοές και έναν περιορισμό της ακοής, ιδιαίτερα στις συχνότητες 4.000 Hz και άνω και προκαλείται από βλάβη των τριχωτών κυττάρων του έσω αυτιού [Bauer et al. 2005; Bokemeyer et al. 1998; Osanto et al. 1992].

Τόσο οι διαταραχές ακοής όσο και η εμβοή είναι σημαντικά ισχυρότερες μετά από χορήγηση 50 mg/m² σισπλατίνης σε δύο μέρες από ότι μετά από 20 mg/m² σε πέντε μέρες (Odds Ratio 5,1 και 7,3), πράγμα και υποδηλώνει την επιρροή της αιχμής της συγκέντρωσης στον ορό από ότι της συσσωρευτικής δόσης [Brydoy et al. 2009].

Η ανάκαμψη της νεφρικής λειτουργίας μετά από πέντε κύκλους χημειοθεραπείας BEP ήταν χειρότερη απ' ότι μετά από 3 κύκλους [Lauritsen et al. 2015].

Η ποιότητα ζωής είναι προσωρινά περιορισμένη από τη χημειοθεραπεία. Στο διάστημα της χημειοθεραπείας οι ασθενείς βιώνουν π.χ. ανορεξία, κόπωση, αναπνευστική δυσχέρεια και περιορισμένες κοινωνικές και σωματικές δραστηριότητες [Fossa et al. 2003b]. Κατά τη σύγκριση τριών με τέσσερις κύκλους χημειοθεραπείας PEB σε ασθενείς με καλή πρόγνωση, τα αποτελέσματα είναι ευνοϊκότερα μετά από χορήγηση τριών κύκλων [de Wit et al. 2001], έτσι γι' αυτήν την ομάδα ασθενών οι τρεις κύκλοι να αποτελούν το στάνταρτ θεραπευτικό σχήμα.

13. Ποιότητα ζωής και αποκατάσταση

13.1. Ποιότητα ζωής

Συναίνεση ειδικών	<p>Σύσταση βασισμένη σε συναίνεση Σε ασθενείς με καρκίνο όρχεως οφείλουν να καταγράφονται στοιχεία για την ποιότητα ζωής πριν την έναρξη της θεραπείας και επίσης και στην πορεία.</p> <p>Βαθμός συναίνεσης 80,7%</p>
<p>Επίπεδο τεκμηρίωσης</p> <p>3b</p>	<p>Τεκμηριωμένη δήλωση Για την καταγραφή της ποιότητας ζωής υπάρχει το ερωτηματολόγιο EORTC QLQ-TC 26, που δημιουργήθηκε για ασθενείς με καρκίνο όρχεως.</p> <p>Πηγές: [Holzner et al. 2013]</p> <p>Βαθμός συναίνεσης 96,9%</p>

Η καταγραφή της ποιότητας ζωής που βιώνεται από τους ασθενείς παίζει ένα σημαντικό ρόλο στην ογκολογία. Υπό τον όρο «ποιότητα ζωής» αντιλαμβάνεται κάποιος ένα πολυδιάστατο κατασκευάσμα, το οποίο περιλαμβάνει στοιχεία της σωματικής, ψυχικής και κοινωνικής ευεξίας και της ικανότητας να λειτουργεί κάποιος ως άτομο και να μπορεί ως ασθενής να αποδίδει τα υποκειμενικά βιώματά του, που έχουν σχέση με την ασθένειά του [Koller et al. 2009].

Στη Γερμανία, η ποιότητα ζωής συμπεριλαμβάνεται από το 2006 ως ένα καταληκτικό σημείο μαζί με τη θνητότητα και νοσηρότητα στο νομοθετικό κώδικα SGB V §35 εδάφ.. 1b. Η νομοθεσία απαιτεί την εκτίμηση της υποκειμενικά από τους ασθενείς βιωμένης ποιότητας ζωής για τη διερεύνηση προτιθέμενων και μη προτιθέμενων θεραπευτικών δράσεων.

Εργαλεία εκτίμησης

Η ποιότητα ζωής ασθενών με καρκίνο όρχεως κατά τη διάρκεια ή μετά τη θεραπεία είναι αποφασιστικής σημασίας και μπορεί να καταγραφεί με τη βοήθεια γενικών ή νοσο-ειδικών εργαλείων. Επί αυτού υπάρχει ένα μεγάλος αριθμός ερωτηματολογίων, όπως το EORTC-QoL-C30 (European Organization for Research on Treatment of Cancer Questionnaires Quality of Life-C30) [Aaronson et al. 1993], το Brief Male Sexual Function Inventory for Urology (BMSFIU) [O'Leary et al. 1995], το Short

Form Health Survey 36-item (SF-36) [Ware et al. 1993], το Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS) [Zigmond et al. 1983] ή το Functional Assessment of Chronic Illness Therapy - Fatigue (FACIT-F) ερωτηματολόγιο [Cella et al. 1993].

Το μοναδικό ερωτηματολόγιο που δημιουργήθηκε για την καταγραφή της ποιότητας ζωής ασθενών με καρκίνο όρχεως είναι το EORTC QLQ-TC 26 [Holzner et al. 2013]. Ο σκοπός αυτού του ερωτηματολογίου είναι η καταγραφή της ποιότητας ζωής κατά τη θεραπεία και στην πορεία. Το εργαλείο περιλαμβάνει 26 θεματικά στοιχεία σχετιζόμενα με την ασθένεια, όπως π.χ. ανεπιθύμητες ενέργειες θεραπείας, υπογονιμότητα, σωματική εικόνα, σεξουαλικότητα.

Το ερωτηματολόγιο EORTC QLQ-TC 26 διαθέτει πιστότητα και ελέγχθηκε για τις ψυχομετρικές ιδιότητές του [Stoehr et al. 2013].

13.2.Αποκατάσταση

Συναίνεση ειδικών	<p>Σύσταση βασισμένη σε συναίνεση Επί ανάγκης για αποκατάσταση, αυτή οφείλει να προσφέρεται σ' όλους τους ασθενείς που τη χρειάζονται.</p> <p>Βαθμός συναίνεσης 92%</p>
Συναίνεση ειδικών	<p>Σύσταση βασισμένη σε συναίνεση Η αποκατάσταση ασθενών με καρκίνο όρχεως οφείλει να διενεργείται σε κέντρα αποκατάστασης με ογκολογική εμπειρία και δυνατότητα πολυτροπικής θεραπείας, προσαρμοσμένη στις αντίστοιχες ηλικίες.</p> <p>Βαθμός συναίνεσης 88,4%</p>

Μια ανάγκη για αποκατάσταση υφίσταται πάντοτε, όταν υπάρχει μια λειτουργική δυσχέρεια (σωματική και/ή ψυχική) που οφείλεται στον όγκο ή στη θεραπεία και η οποία επηρεάζει την καθημερινή ζωή και μάλιστα όχι μόνο προσωρινά. Ανάλογα με τη διενεργηθείσα θεραπεία αναμένεται και ένας διαφορετικός επηρεασμός της ποιότητας ζωής, που μπορεί να προκύψει και με μια χρονική καθυστέρηση. Επίσης και μια ψυχική φόρτιση λόγω του καρκίνου (π.χ. φόβος για υποτροπή, διαταραχές προσαρμογής, κατάθλιψη, μειωμένο αίσθημα αυτοεκτίμησης) μπορούν να τεκμηριώσουν ανάγκη αποκατάστασης.

Η έννοια της ικανότητας για αποκατάσταση αναφέρεται στη σωματική και ψυχική κατάσταση του ασθενούς (κίνητρα, αντοχή) αναφορικά με την ικανότητά του να λάβει μέρος σ' ένα πρόγραμμα αποκατάστασης. Η αποκατάσταση ασθενών με καρκίνο όρχεως οφείλει να λαμβάνει χώρα σε μια περίοδο σταθεροποίησης της νόσου, έτσι ώστε να υπάρχουν οι κατάλληλες αντοχές για ένα πρόγραμμα αποκατάστασης.

Η πρόγνωση ενός προγράμματος αποκατάστασης είναι μια ιατρικά τεκμηριωμένη πιθανότητα επίτευξης του στόχου της αποκατάστασης. Μια θετική πρόγνωση της αποκατάστασης προϋποθέτει έτσι έναν επηρεασμό των επιπτώσεων από τον καρκίνο ή/και τη θεραπεία από τις παροχές της αποκατάστασης και έτσι πιθανότητα επίτευξης των στόχων [Bundesarbeitsgemeinschaft 2013]. Κάποιες ειδικές μελέτες αξιολόγησης

του οφέλους μιας αποκατάστασης για ασθενείς με καρκίνο όρχεως δεν υπάρχουν. Γι' αυτό μπορούν να εξαχθούν συμπεράσματα μόνο από άλλες καρκινοπάθειες και να εφαρμοστούν σε ασθενείς με καρκίνο όρχεων.

Μια επακόλουθη αποκατάσταση μετά το τέλος της άμεσης θεραπείας είναι σήμερα μέρος της ογκολογικής θεραπείας και διενεργείται κατά κανόνα αμέσως μετά το τέλος της άμεσης αντιμετώπισης του καρκίνου. Η συνέχιση της θεραπείας σ' ένα κέντρο αποκατάστασης είναι ένα σταθερό μέρος του συστήματος παροχής υπηρεσιών υγείας [G-BA 2016] και περιέχεται στη νομοθεσία αναφορικά με τα ασφαλιστικά ταμεία (SGB) V (§27), SGB VI (§15 und §31) [Rick 2017]. Απ' αυτό προκύπτει μια ιδιαίτερη περίπτωση για την αποκατάσταση, από την μια μεριά θετικά, διότι σχεδόν όλοι οι ασθενείς έχουν πρόσβαση σ' αυτήν, όμως και μειονεκτικά, διότι νομοθετημένες απαιτήσεις δεν μπορούν αν ελεγχθούν με τυχαιοποιημένες μελέτες. Παρόλα αυτά η ογκολογική αποκατάσταση αποτελεί ένα επιπλέον συμπληρωματικό μέτρο στο πλαίσιο της μακρόχρονης φροντίδας των επί το πλείστον νέων ανδρών με καρκίνο όρχεων, και είναι καλό να αξιώνεται απ' όλους του καρκινοπαθείς προς βελτίωση των απώτερων τοξικότητων, όπως της ευρωστίας και γενικής κατάστασης, της κυτταροστατικής πολυνευροπάθειας, των γνωστικών διαταραχών, των διαταραχών κίνησης άκρων και των ψυχικών μεταβολών. Πέραν τούτων, τα κέντρα αποκατάστασης διαθέτουν μια κοινωνικο-ιατρική αρμοδιότητα, όπως κανένα άλλο ίδρυμα. Γι' αυτό, στο πλαίσιο της αποκατάστασης οφείλουν να ενεργοποιηθούν όλες οι δυνατότητες επανένταξης των ασθενών στην επαγγελματική ζωή, κάτι που δεν μπορεί να επιτευχθεί στο πλαίσιο μιας απλής εποπτείας στα εξωτερικά ιατρεία [Rick 2016].

13.3. Προγράμματα „Cancer-Survivorship“

Τα προγράμματα „Survivorship“ οφείλουν από τη μια μεριά να αποτρέψουν σωματικές απώτερες τοξικότητες έγκαιρα αλλά και να αντιμετωπίσουν τα ψυχοκοινωνικά προβλήματα και τις εξατομικευμένες ανάγκες των ασθενών με καρκίνο όρχεως. Εκτός των διεπιστημονικών ιατρικών μέτρων, τα προγράμματα „Survivorship“ περιλαμβάνουν μια ψυχο-ογκολογική φροντίδα, νομικές συμβουλές, μουσικο- ή εργοθεραπεία ή γιόγκα, αθλο-ή κινησιοθεραπεία, διατροφικές και συμβουλές τρόπου ζωής.

14. Παρηγορητική ιατρική, ψυχο-ογκολογία

14.1. Παρηγορητική ιατρική

Συναίνεση ειδικών	Σύσταση βασισμένη σε συναίνεση Εάν διαπιστωθεί στην πορεία, ότι η ασθένεια δεν είναι πλέον ιάσιμη, οι ασθενείς και επί ανάγκης και οι οικείοι του οφείλουν να ενημερωθούν εγκαίρως για μια παρηγορητική θεραπεία και η πρόσβαση σε μια τέτοια οφείλει να καταστεί δυνατή. Βαθμός συναίνεσης 100%
--------------------------	---

Προς το παρόν δεν υπάρχουν δεδομένα για μια παρηγορητική θεραπεία, ειδικά για ασθενείς με καρκίνο όρχεων. Γι' αυτό, για ασθενείς με επανειλημμένες υποτροπές ή ανθεκτικούς, μη ιάσιμους καρκίνους όρχεως οφείλουν να ισχύουν οι ίδιες συστάσεις, όπως για τη παρηγορητική θεραπεία κάθε μη ιάσιμου νεοπλάσματος.

Οι S3-κατευθυντήριες οδηγίες «παρηγορητική ιατρική σε ασθενείς με μη ιάσιμη νεοπλασματική νόσο» συνιστά να προσφέρεται σε όλους τους ασθενείς με μια μη ιάσιμη νεοπλασματική νόσο η δυνατότητα μιας παρηγορητικής ιατρικής, ανεξάρτητα από το αν διενεργείται εξειδικευμένη ογκολογική θεραπεία. Πέραν τούτων, σε όλους τους ασθενείς με μια νεοπλασματική νόσο, ανεξάρτητα από το στάδιο, συνιστάται μια πρόσβαση σε πληροφορίες για μια παρηγορητική θεραπεία [Leitlinienprogramm Onkologie 2015].

Αμφότερες οι συστάσεις βασίζονται σε συναίνεση. Η συναίνεση βασίζεται σ' ένα αυξανόμενο αριθμό τεκμηρίων, ότι μια έγκαιρη παρηγορητική θεραπεία, ενσωματωμένη στην καθημερινή ρουτίνα μπορεί να είναι ωφέλιμη και αποτελεσματική σε ογκολογικούς ασθενείς [Rabow et al. 2004; Temel et al. 2010; Zimmermann et al. 2014]. Μια έγκαιρη ενημέρωση μπορεί να είναι προς όφελος και του ακόμα ασυμπτωματικού και μη επιφορτισμένου ασθενούς [Gaertner et al. 2011; Temel et al. 2010]. Ο σκοπός επί αυτού είναι να ενημερωθούν ασθενής και περιβάλλον για τις δυνατότητες μιας παρηγορητικής θεραπείας, να ξεπεραστούν φόβοι και να ενσωματωθούν στη θεραπεία προσωπικές ανάγκες [Gaertner et al. 2017; Gaertner et al. 2011; Iversen et al. 2017; Rabow et al. 2004; Smith et al. 2012; Temel et al. 2010; Zimmermann et al. 2014].

Σε ασθενείς με συμπτωματικές μεταστάσεις (π.χ. άλγος, νευρολογικές διαταραχές, κίνδυνος κατάγματος, δύσπνοια κτλ.) οφείλει να εξεταστεί η ένδειξη για μια τοπική θεραπεία (ακτινοθεραπεία, χειρουργική επέμβαση) σύμφωνα με τις γενικές αρχές της παρηγορητικής θεραπείας. Ιδιαίτερα επί κλινικών επειγόντων καταστάσεων (π.χ. φλεβική συμφόρηση, συμπίεση νωτιαίου μυελού, συμπτωματικές εγκεφαλικές μεταστάσεις) πρέπει να ληφθεί υπόψη το χρονικό παράθυρο έναρξης της θεραπείας επί μιας διεπιστημονικής αναζήτησης μιας θεραπευτικής στρατηγικής.

14.2. Ψυχο-ογκολογία

Συναίνεση ειδικών	<p>Σύσταση βασισμένη σε συναίνεση Οι προσφορές φροντίδας χαμηλού ορίου, μιας ψυχοκοινωνικής ενημέρωσης, συνοδείας και θεραπείας οφείλουν να διατίθεται σ' όλους που τις έχουν ανάγκη και στους οικείους τους σε κάθε φάση της ασθένειας και για όσο χρόνο χρειάζεται.</p> <p>Βαθμός συναίνεσης 96,9%</p>
--------------------------	---

Η ψυχοκοινωνική ενημέρωση και θεραπεία των ασθενών με μια νεοπλασματικό νόσο οφείλει να είναι ένα σταθερό μέρος της ογκολογικής διαγνωστικής, θεραπείας και εποπτείας και να αποτελεί μια διεπιστημονική αποστολή όλων των επαγγελματικών ομάδων που εμπλέκονται στην αντιμετώπιση των καρκινοπαθών [Leitlinienprogramm Onkologie 2014; Weis 2007]. Τα ψυχο-ογκολογικά μέτρα οφείλουν αν ενσωματώνονται σε μια συνολική στρατηγική αντιμετώπισης ογκολογικών ασθενών.

Επί αυτού, ο θεράπων ίστρος οφείλει να έχει γνώσεις ψυχο-ογκολογικής προσέγγισης [Leitlinienprogramm Onkologie 2014]. Πέραν τούτων, επιθυμητή είναι η συνδρομή εξειδικευμένου προσωπικού σε ψυχο-ογκολογικά θέματα.

Μια ψυχοκοινωνική συνδρομή περιλαμβάνει μέτρα υποστήριξης της επεξεργασίας της ασθένειας, της διαχείρισης των λειτουργικών διαταραχών και των περαιτέρω ανημποριών που οφείλονται στη νόσο, όπως επίσης και των οικονομικών δυσχερειών, επίσης και το ερώτημα της επιστροφής στην επαγγελματική ζωή. Αυτές οι βοήθειες απευθύνονται στον ασθενή και τους οικείους του και αφορούν τη συνολική φάση της νόσου.

Η ανάγκη του ασθενούς και των συγγενών του για πληροφόρηση αναφορικά με την ογκολογική του νόσο ανήκει στις συχνότερες και σημαντικότερες, όμως δυστυχώς τις περισσότερες φορές ανεκπλήρωτες ανάγκες του [Kleeberg et al. 2005; Sanson-Fisher et al. 2000]. Συζητήσεις με τους ασθενείς και πληροφοριακό υλικό μπορούν αν επιδράσουν θετικά στην επεξεργασία της ασθένειας, κατάσταση και ποιότητα ζωής των ασθενών [Baile et al. 2005; de Haes et al. 2005; Fallowfield et al. 2004; Fukui et al. 2008; Keller 2012; Ong et al. 2000]. Κατά την ιατρική ενημέρωση οφείλουν να καταγράφονται οι επιθυμίες, οι έγνοιες και οι ανάγκες του ασθενούς. Επί ύπαρξης τέτοιων οφείλουν να αναλύονται και να συζητιούνται όλες οι θεραπευτικές επιλογές, για να είναι εφικτή μια συναινετική λήψη απόφασης [Jefford et al. 2002; Massie 2004]. Ο ασθενής οφείλει να ενημερωθεί για την αποτελεσματικότητα της θεραπείας, την πρόγνωση, για τους πιθανούς κινδύνους και τις ανεπιθύμητες ενέργειες κάθε θεραπευτικής επιλογής. Επί αυτού οφείλουν να αναφέρονται οι πολυδιάστατες επιπτώσεις της νόσου για τη ζωή του ασθενούς και τα αντίστοιχα υποστηρικτικά μέτρα (π.χ. η δυνατότητα λήψης μιας δεύτερης γνώμης).

Η ψυχο-ογκολογική φροντίδα περιλαμβάνει πληροφορίες και ενημέρωση αναφορικά με τη νόσο, ειδικευμένη ψυχοκοινωνική διαγνωστική, όπως επίσης και μια έγκαιρη προσφορά μιας εξατομικευμένης ψυχο-ογκολογικής υποστήριξης για αντιμετώπιση της ασθένειας και των πιθανών ανεπιθύμητων ενεργειών της θεραπείας [Adler et al. 2008].

Κατά τη συνολική διάρκεια της ασθένειας ενσκήπτουν με μια πιθανότητα 20-35% μια ψυχική φόρτιση και ψυχικές διαταραχές, οι οποίες απαιτούν μια θεραπεία. Συχνότερες είναι οι διαταραχές προσαρμογής και οι καταθλιπτικές εικόνες [Keller et al. 2004; Massie 2004; Sharpe et al. 2004; Stark et al. 2002; Zabora et al. 2001; Zwaren et al. 2008]. Επί αυτού, προβλήματα καθημερινότητας, ένα προχωρημένο στάδιο της νόσου, ισχυροί πόνοι σχετίζονται με ένα υψηλότερο ρίσκο για ψυχικές διαταραχές [Hartung et al. 2016; Miovic et al. 2007; Oechsle et al. 2016; Vehling et al. 2016].

Ένα μεγάλο μέρος ψυχικών διαταραχών ογκολογικών ασθενών δεν διαγιγνώσκεται επαρκώς και παραμένει αθεράπευτο, κάτι που έχει αρνητικές επιπτώσεις στην ποιότητα ζωής και στη συνεργασιμότητα των ασθενών [Fallowfield et al. 2001; Keller et al. 2004; Newell et al. 1998; Sollner et al. 2001]. Γι' αυτό οφείλει να καταγράφεται συστηματικά η ψυχική κατάσταση του ασθενούς κατά τη διάρκεια όλων των θεραπευτικών φάσεων.

Εκτός της κλινικής εκτίμησης από τον ιατρό και νοσηλευτικό προσωπικό οφείλουν να επιστρατευθούν και τυποποιημένα πρωτόκολλα, όπως αυτό της γερμανικής ογκολογικής εταιρείας [Herschbach 2010; Holland et al. 2007; NCCN 2018b; Weis et al. 2006; Whooley et al. 1997]. Η χρήση ψυχο-ογκολογικών τυποποιημένων πρωτοκόλλων οφείλει να γίνεται εγκαίρως και να επαναλαμβάνεται σε τακτικά χρονικά διαστήματα,

-εάν ενδείκνυται κλινικά ή

-επί μεταβολής της κατάστασης του ασθενούς π.χ. επί υποτροπής ή προόδου της νόσου [Leitlinienprogramm Onkologie 2014; NCCN 2018b].

Σε περίπτωση καταγραφής ανάγκης για μια ψυχο-ογκολογική υποστήριξη με τη χρήση των πρωτοκόλλων οφείλει να ακολουθήσει μια διαγνωστική ενημέρωση του ασθενούς [NCCN 2018b, {Sommerfeldt, 2007 #545}]. Μια ψυχο-ογκολογική παρέμβαση ενδείκνυται επί μιας βαριάς ψυχικής φόρτισης, επί συζυγικών προβλημάτων, επίσης επί ψυχικών διαταραχών, ιδιαίτερα των καταθλιπτικών προσαρμοστικών και των φοβικών. Εκτός των ψυχο-εκπαιδευτικών και υποστηρικτικών παρεμβάσεων, όπως προγράμματα χαλάρωσης κτλ. προσφέρονται στοιχεία από την ψυχοθεραπεία, οικογενειακή θεραπεία και θεραπεία ζεύγους [Faller et al. 2013].

Επί αυτού σημειώνεται ότι η περαιτέρω τακτική βασίζεται σε εξατομικευμένες ανάγκες και επιθυμίες του ασθενούς [Northouse et al. 2010], και συμπεριλαμβάνει στην ψυχο-ογκολογική ενημέρωση και τους συγγενείς του ασθενούς [Leitlinienprogramm Onkologie 2014; NCCN 2018b]. Μια διεπιστημονική ροή πληροφοριών οφείλει να διασφαλίζεται και να υπάρχει μια τακτική ανταλλαγή πληροφοριών μ' όλες τις ογκολογικές ομάδες που εμπλέκονται στη θεραπεία του ασθενούς. Μ' αυτό τον τρόπο καθίσταται δυνατή μια προσφορά υπηρεσιών και παρεμβάσεων που ανταποκρίνεται στις ανάγκες του ασθενούς.

15. Βιβλιογραφία

(ÄZQ) Ärztliches Zentrum für Qualität in der Medizin, E Gramsch, JD Hoppe, G Jonitz, A Köhler, and al. Ollenschläger G et. Kompendium Q-M-A. Qualitätsmanagement in der ambulanten Versorgung. Dt. Ärzte-Verl. 2008.

Aaronson N. K., Ahmedzai S., Bergman B., Bullinger M., Cull A., Duez N. J., Filiberti A., Flechtner H., Fleishman S. B., de Haes J. C., and et al. 1993. The European Organization for Research and Treatment of Cancer QLQ-C30: a quality-of-life instrument for use in international clinical trials in oncology, *J Natl Cancer Inst*, 85(5):365-76.

Abratt R.P., Reddi V.B., and Sarembock L.A. 1992. Testicular cancer and cryptorchidism, *Br J Urol*, 70(6):656-9.

Adler N.E., and Page A.E.K. 2008. The National Academies Collection: Reports funded by National Institutes of Health. in Institute of Medicine Committee on Psychosocial Services to Cancer Patients/Families in a Community Setting (ed.), *Cancer Care for the Whole Patient: Meeting Psychosocial Health Needs* (National Academies Press (US), National Academy of Sciences.: Washington (DC)).

Adoue D., and Arlet P. 1984. Bleomycin and Raynaud's phenomenon, *Ann Intern Med*, 100(5):770.

Adra N., Abonour R., Althouse S.K., Albany C., Hanna N.H., and Einhorn L.H. 2017. High-dose chemotherapy and autologous peripheral-blood stem-cell transplantation for relapsed metastatic germ cell tumors: The Indiana University Experience, *J Clin Oncol*, 35(10):1096-102.

Ahmed K.A., and Wilder R. B. 2015. Stage IIA and IIB testicular seminoma treated postorchiectomy with radiation therapy versus other approaches: a population-based analysis of 241 patients, *Int Braz J Urol*, 41(1):78-85.

Akdogan B., Divrik R. T., Tombul T., Yazici S., Tasar C., Zorlu F., and Ozen H. 2007. Bilateral testicular germ cell tumors in Turkey: increase in incidence in last decade and evaluation of risk factors in 30 patients, *J Urol*, 178(1):129-33; discussion 33.

Al-Hader A.A., Jain A., Al-Nasrallah N., and Einhorn L.H. 2015. Metastatic malignant transformation of teratoma to primitive neuroectodermal tumor (PNET): results with PNET-based chemotherapy, *Am J Clin Oncol*, 38(4):364-6.

Albany C., Adra N., Snavely A.C., Cary C., Masterson T.A., Foster R.S., Kesler K., Ulbright T.M., Cheng L., Chovanec M., Taza F., Ku K., Brames M.J., Hanna N.H., and Einhorn L.H. 2018. Multidisciplinary clinic approach improves overall survival outcomes of patients with metastatic germ-cell tumors, *Ann Oncol*, 29(2):341-46.

Albers P. 2004. Resection of retroperitoneal residual tumor after chemotherapy for testicular cancer indication and surgical techniques, *Crit Rev Oncol Hematol*, 50(1):79-85.

- Albers P., Albrecht W., Algaba F., Bokemeyer C., Cohn-Cedermark G., Fizazi K., Horwich A., Laguna M.P., Nicolai N., and Oldenburg J. 2015. Guidelines on Testicular Cancer: 2015 Update., *Eur. Urol.*, 68:1054-68.
- Albers P., Albrecht W., Algaba F., Bokemeyer C., Cohn-Cedermark G., Fizazi K., Horwich A., Laguna M.P., Nicolai N., and Oldenburg J. 2017. EAU Guideline on testicular cancer, European Association of Urology 2017.
- Albers P., Albrecht W., Algaba F., Bokemeyer C., Cohn-Cedermark G., Fizazi K., Horwich A., Laguna M.P., Nicolai N., and Oldenburg J. 2018. EAU Guidelines on Testicular Cancer. European Association of Urology.
- Albers P., Ganz A., Hannig E., Miersch W.D., and Muller S.C. 2000. Salvage surgery of chemorefractory germ cell tumors with elevated tumor markers, *J Urol*, 164(2):381-4.
- Albers P., Siener R., Kliesch S., Weissbach L., Krege S., Sparwasser C., Schulze H., Heidenreich A., de Riese W., Loy V., Bierhoff E., Wittekind C., Fimmers R., and Hartmann M. 2003. Risk factors for relapse in clinical stage I nonseminomatous testicular germ cell tumors: results of the German Testicular Cancer Study Group Trial, *J Clin Oncol*, 21(8):1505-12.
- Albers P., Siener R., Krege S., Schmelz H.U., Dieckmann K.P., Heidenreich A., Kwasny P., Pechoel M., Lehmann J., Kliesch S., Kohrmann K.U., Fimmers R., Weissbach L., Loy V., Wittekind C., and Hartmann M. 2008. Randomized phase III trial comparing retroperitoneal lymph node dissection with one course of bleomycin and etoposide plus cisplatin chemotherapy in the adjuvant treatment of clinical stage I Nonseminomatous testicular germ cell tumors: AUO trial AH 01/94 by the German Testicular Cancer Study Group, *J Clin Oncol*, 26(18):2966-72.
- Albers P., Ulbright T.M., Albers J., Miller G.A., Orazi A., Crabtree W.N., Baniel J., Reister T., Sidner R.A., Foster R.S., and Donohue J.P. 1996. Tumor proliferative activity is predictive of pathological stage in clinical stage A nonseminomatous testicular germ cell tumors, *J Urol*, 155(2):579-86.
- Alberta-Health-Services. 2016. Cancer guidelines: Testicular germ cell tumours, CancerControl Alberta, Clinical practice guideline; no. GU-001, Version 7 (Provincial Genitourinary Tumour Team).
- Alberti K.G. , Zimmet P., and Shaw J. 2005. The metabolic syndrome--a new worldwide definition, *Lancet*, 366(9491):1059-62.
- Andrade R.S., Kesler K.A., Wilson J.L., Brooks J.A., Reichwage B.D., Rieger K.M., Einhorn L.H., and Brown J.W. 2004. Short- and long-term outcomes after large pulmonary resection for germ cell tumors after bleomycin-combination chemotherapy, *Ann Thorac Surg*, 78(4):1224-8; discussion 28-9.
- Andre F., Fizazi K., Culine S., Droz J., Taupin P., Lhomme C., Terrier-Lacombe M., and Theodore C. 2000. The growing teratoma syndrome: results of therapy and long-term follow-up of 33 patients, *Eur J Cancer*, 36(11):1389-94.

- Andreassen K.E., Grotmol T., Cvancarova M.S., Johannesen T.B., and Fossa S.D. 2011. Risk of metachronous contralateral testicular germ cell tumors: A population-based study of 7,102 Norwegian patients (1953-2007), *Int. J. Cancer*, 129(12):2867-74.
- Aparicio J., Maroto P., del Muro X.G., Guma J., Sanchez-Munoz A., Margeli M., Domenech M., Bastus R., Fernandez A., Lopez-Brea M., Terrassa J., Meana A., del Prado P.M., Sastre J., Satrustegui J.J., Girones R., Robert L., and Germa J.R. 2011. Risk-adapted treatment in clinical stage I testicular seminoma: the third Spanish Germ Cell Cancer Group study, *J Clin Oncol*, 29(35):4677-81.
- Arai E., Nakagawa T., Wakai-Ushijima S., Fujimoto H., and Kanai Y. 2012a. DNA methyltransferase 3B expression is associated with poor outcome of stage I testicular seminoma, *Histopathology*, 60(6b):E12-8.
- Arai Y., Kaiho Y., Yamada S., Saito H., Mitsuzuka K., Yamashita S., Namiki S., Nakagawa H., Ishidoya S., and Ito A. 2012b. Extraperitoneal laparoscopic retroperitoneal lymph node dissection after chemotherapy for nonseminomatous testicular germ-cell tumor: surgical and oncological outcomes, *Int Urol Nephrol*, 44(5):1389-95.
- Argirovic D.J. 2005. Germ cell testicular tumors in clinical stage A and normal values of serum tumor markers post-orchietomy: the experience in the management of 300 consecutive patients, *J buon*, 10(2):195-200.
- Ärztliches Zentrum für Qualität in der Medizin (ÄZQ). 2009. Manual Qualitätsindikatoren. Manual für Autoren. <http://www.aezq.de/mdb/edocs/pdf/schriftenreihe/schriftenreihe36.pdf>.
- Assi T., Rassy M., Nassereddine H., Sader-Ghorra C., Abadjian G., Ghosn M., and Kattan J. 2015. Distribution of testicular tumors in Lebanon: a single institution overview, *Asian Pac J Cancer Prev*, 16(8):3443-6.
- AWMF. 2012. AWMF-Regelwerk „Leitlinien“. 1. Auflage 2012, Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF)- Ständige Kommission Leitlinien. Verfügbar: <http://www.awmf.org/leitlinien/awmf-regelwerk.html> (Zugriff am 10.10.2016).
- Bagrodia A., Lee B.H., Lee W., Cha E.K., Sfakianos J.P., Iyer G., Pietzak E.J., Gao S.P., Zabor E.C., Ostrovnaya I., Kaffenberger S.D., Syed A., Arcila M.E., Chaganti R.S., Kundra R., Eng J., Hreiki J., Vacic V., Arora K., Oschwald D.M., Berger M.F., Bajorin D.F., Bains M.S., Schultz N., Reuter V.E., Sheinfeld J., Bosl G.J., Al-Ahmadie H.A., Solit D.B., and Feldman D.R. 2016. Genetic determinants of cisplatin resistance in patients with advanced germ cell tumors, *J Clin Oncol*, 34(33):4000-07.
- Baile W.F., and Aaron J. 2005. Patient-physician communication in oncology: past, present, and future, *Curr Opin Oncol*, 17(4):331-5.
- Bajorin D.F., Sarosdy M.F., Pfister D.G., Mazumdar M., Motzer R.J., Scher H.I., Geller N.L., Fair W.R., Herr H., Sogani P., Sheinfeld J., Russo P., Vlami V., Carey R., Vogelzang N.J., Crawford E.D., and Bosl G.J. 1993. Randomized trial of

- etoposide and cisplatin versus etoposide and carboplatin in patients with good-risk germ cell tumors: a multiinstitutional study, *J Clin Oncol*, 11(4):598-606.
- Balk E.M., Earley A., Avendano E.A., and Raman G. 2016. Long-term health outcomes in women with silicone gel breast implants: a systematic review, *Ann Intern Med*, 164(3):164-75.
- Bamberg M., Schmidberger H., and Meisner C. 1999a. Radiotherapy for stage I, IIA/B testicular seminoma, *Int J Cancer*, 83:23-27.
- Bamberg M., Schmidberger H., Meisner C., Classen J., Souchon R., Weinknecht S., Schorcht J., Walter F., Engenhardt-Cabillic R., Schulz U., Born H., and Flink M. 1999b. Radiotherapy for stages I and IIA/B testicular seminoma, *Int J Cancer*, 83(6):823-7.
- Bamias A., Aravantinos G., Kastriotis I., Alivizatos G., Anastasiou I., Christodoulou C., Gyftaki R., Kalofonos H.P., and Dimopoulos M.A. 2011. Report of the long-term efficacy of two cycles of adjuvant bleomycin/etoposide/cisplatin in patients with stage I testicular nonseminomatous germ-cell tumors (NSGCT): a risk adapted protocol of the Hellenic Cooperative Oncology Group, *Urol Oncol*, 29(2):189-93.
- Banerji J.S., Odem-Davis K., Wolff E.M., Nichols C.R., and Porter C.R. 2016. Patterns of care and survival outcomes for malignant sex cord stromal testicular cancer: results from the national cancer data base., *J Urol*, 196(4):1117-22.
- Bang A.K., Petersen J.H., Petersen P.M., Andersson A.M., Daugaard G., and Jørgensen N. 2009. Testosterone production is better preserved after 16 than 20 Gray irradiation treatment against testicular carcinoma in situ cells., *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 75(3):672-76.
- Baniel J., Foster R.S., Rowland R.G., Bihrlé R., and Donohue J.P. 1995. Complications of postchemotherapy retroperitoneal lymph node dissection, *J Urol*, 153(3 Pt 2):976-80.
- Banks K., Tuazon E., Berhane K., Koh C.J., De Filippo R.E., Chang A., Kim S. S., Daneshmand S., Davis Dao C., Lewinger J.P., Bernstein L., and Cortessis V.K. 2012. Cryptorchidism and testicular germ cell tumors: comprehensive meta-analysis reveals that association between these conditions diminished over time and is modified by clinical characteristics, *Front Endocrinol (Lausanne)*, 3:182.
- Batata M.A., Chu F.C., Hilaris B.S., Whitmore W.F., and Golbey R.B. 1982. Testicular cancer in cryptorchids., *Cancer*, 49(5):1023-30.
- Bauer C.A., and Brozoski T.J. 2005. Cochlear structure and function after round window application of ototoxins, *Hear Res*, 201(1-2):121-31.
- Beck S.D., Foster R.S., Bihrlé R., Donohue J.P., and Einhorn L.H. 2007. Is full bilateral retroperitoneal lymph node dissection always necessary for postchemotherapy residual tumor?, *Cancer*, 110(6):1235-40.

- Beck S.D., Foster R.S., Bihrlé R., Einhorn L.H., and Donohue J.P. 2005. Outcome analysis for patients with elevated serum tumor markers at postchemotherapy retroperitoneal lymph node dissection, *J Clin Oncol*, 23(25):6149-56.
- Behnia M., Foster R., Einhorn L.H., Donohue J., and Nichols C.R. 2000. Adjuvant bleomycin, etoposide and cisplatin in pathological stage II non-seminomatous testicular cancer. the Indiana University experience, *Eur J Cancer*, 36(4):472-5.
- Behre H.M., Kliesch S., Schadel F., and Nieschlag E. 1995. Clinical relevance of scrotal and transrectal ultrasonography in andrological patients, *Int J Androl*, 18 Suppl 227-31.
- Bennett W.M., Pastore L., and Houghton D.C. 1980. Fatal pulmonary bleomycin toxicity in cisplatin-induced acute renal failure, *Cancer Treat Rep*, 64(8-9):921-4.
- Bentzen S.M., Constine L.S., Deasy J.O., Eisbruch A., Jackson A., Marks L.B., Ten Haken R.K., and Yorke E.D. 2010. Quantitative analyses of normal tissue effects in the clinic (QUANTEC): an introduction to the scientific issues, *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 76(3 Suppl):S3-9.
- Berger L.A., Bokemeyer C., Lorch A., Hentrich M., Kopp H.G., Gauler T.C., Beyer J., de Wit M., Mayer F., Boehlke I., Oing C., Honecker F., and Oechsle K. 2014. First salvage treatment in patients with advanced germ cell cancer after cisplatin-based chemotherapy: analysis of a registry of the German Testicular Cancer Study Group (GTCSG), *J Cancer Res Clin Oncol*, 140(7):1211-20.
- Bernardi D., Salvioni R., Vaccher E., Repetto L., Piersantelli N., Marini B., Talamini R., and Tirelli U. 1995. Testicular germ cell tumors and human immunodeficiency virus infection: a report of 26 cases. Italian Cooperative Group on AIDS and Tumors, *J Clin Oncol*, 13(11):2705-11.
- Berney D.M., Looijenga L., Idrees M., Oosterhuis J.W., Rajpert-De Meyts E., Ulbright T.M., and Skakkebaek N.E. 2016. Germ Cell Neoplasia In Situ (GCNIS). Evolution of the current nomenclature for testicular pre-invasive germ cell malignancy., *Histopathology*, 69(1):7-10.
- Berretta M., Caraglia M., Martellotta F., Zappavigna S., Lombardi A., Fierro C., Atripaldi L., Muto T., Valente D., De Paoli P., Tirelli U., and Di Francia R. 2016. Drug-drug interactions based on pharmacogenetic profile between highly active antiretroviral therapy and antineoplastic chemotherapy in cancer patients with HIV infection, *Front Pharmacol*, 771.
- Bertz J., Buttman-Schweiger N., and Kraywinkel K. 2017. Epidemiologie bösartiger Hodentumoren in Deutschland, *Der Onkologe*, 2390-96.
- Besse B., Grunenwald D., Flechon A., Caty A., Chevreau C., Culine S., Theodore C., and Fizazi K. 2009. Nonseminomatous germ cell tumors: assessing the need for postchemotherapy contralateral pulmonary resection in patients with ipsilateral complete necrosis, *J Thorac Cardiovasc Surg*, 137(2):448-52.
- Beyer J., Albers P., Altena R., Aparicio J., Bokemeyer C., Busch J., Cathomas R., Cavallin-Stahl E., Clarke N. W., Classen J., Cohn-Cedermark G., Dahl A.A.,

- Daugaard G., De Giorgi U., De Santis M., De Wit M., De Wit R., Dieckmann K.P., Fenner M., Fizazi K., Flechon A., Fossa S.D., Germa Lluch J.R., Gietema J.A., Gillessen S., Giwercman A., Hartmann J.T., Heidenreich A., Hentrich M., Honecker F., Horwich A., Huddart R.A., Kliesch S., Kollmannsberger C., Krege S., Laguna M.P., Looijenga L.H., Lorch A., Lotz J.P., Mayer F., Necchi A., Nicolai N., Nuver J., Oechsle K., Oldenburg J., Oosterhuis J.W., Powles T., Rajpert-De Meyts E., Rick O., Rosti G., Salvioni R., Schrader M., Schweyer S., Sedlmayer F., Sohaib A., Souchon R., Tandstad T., Winter C., and Wittekind C. 2013. 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*, 24(4):878-88.
- Beyer J., and Bokemeyer C. 2004. [Chemotherapy for germ cell cancer], *Urologe A*, 43(12):1507-13.
- Beyer J., Stenning S., Gerl A., Fossa S., and Siegert W. 2002. High-dose versus conventional-dose chemotherapy as first-salvage treatment in patients with non-seminomatous germ-cell tumors: a matched-pair analysis, *Ann Oncol*, 13(4):599-605.
- Bilici A., Ozturk T., Turkmen E., Odabas H., Cihan S., Selcukbiricik F., Erdogan B., Urakci Z., Kandemir N., Bayoglu I. V., Demirci U., Duran A.O., Sendur M.A., Yavuzer D., Harputluoglu H., Kavgaci H., and Gumus M. 2015. Treatment preferences in stage IA and IB testicular seminoma: multicenter study of Anatolian Society of Medical Oncology, *World J Urol*, 33(10):1613-22.
- Bohlen D., Borner M., Sonntag R.W., Fey M.F., and Studer U.E. 1999. Long-term results following adjuvant chemotherapy in patients with clinical stage I testicular nonseminomatous malignant germ cell tumors with high risk factors, *J Urol*, 161(4):1148-52.
- Bokemeyer C., Berger C.C., Hartmann J.T., Kollmannsberger C., Schmoll H.J., Kuczyk M.A., and Kanz L. 1998. Analysis of risk factors for cisplatin-induced ototoxicity in patients with testicular cancer, *Br J Cancer*, 77(8):1355-62.
- Bokemeyer C., Beyer J., Metzner B., Ruther U., Harstrick A., Weissbach L., Kohrmann U., Verbeek W., and Schmoll H.J. 1996a. Phase II study of paclitaxel in patients with relapsed or cisplatin-refractory testicular cancer, *Ann Oncol*, 7(1):31-4.
- Bokemeyer C., Droz J. P., Horwich A., Gerl A., Fossa S.D., Beyer J., Pont J., Schmoll H.J., Kanz L., Einhorn L., Nichols C.R., and Hartmann J.T. 2001. Extragenital seminoma: an international multicenter analysis of prognostic factors and long term treatment outcome, *Cancer*, 91(7):1394-401.
- Bokemeyer C., Gerl A., Schoffski P., Harstrick A., Niederle N., Beyer J., Casper J., Schmoll H.J., and Kanz L. 1999a. Gemcitabine in patients with relapsed or cisplatin-refractory testicular cancer, *J Clin Oncol*, 17(2):512-6.
- Bokemeyer C., Kohrmann O., Tischler J., Weissbach L., Rath U., Haupt A., Schoffski P., Harstrick A., and Schmoll H.J. 1996b. A randomized trial of cisplatin, etoposide and bleomycin (PEB) versus carboplatin, etoposide and bleomycin (CEB) for patients

with 'good-risk' metastatic nonseminomatous germ cell tumors, *Ann Oncol*, 7(10):1015-21.

Bokemeyer C., Kollmannsberger C., Meisner C., Harstrick A., Beyer J., Metzner B., Hartmann J.T., Schmoll H.J., Einhorn L., Kanz L., and Nichols C. 1999b. First-line high-dose chemotherapy compared with standard-dose PEB/VIP chemotherapy in patients with advanced germ cell tumors: A multivariate and matched-pair analysis, *J Clin Oncol*, 17(11):3450-6.

Bokemeyer C., Kollmannsberger C., Stenning S., Hartmann J.T., Horwich A., Clemm C., Gerl A., Meisner C., Ruckerl C.P., Schmoll H.J., Kanz L., and Oliver T. 2004. Metastatic seminoma treated with either single agent carboplatin or cisplatin-based combination chemotherapy: a pooled analysis of two randomised trials, *Br J Cancer*, 91(4):683-7.

Bokemeyer C., Nichols C.R., Droz J.P., Schmoll H.J., Horwich A., Gerl A., Fossa S.D., Beyer J., Pont J., Kanz L., Einhorn L., and Hartmann J.T. 2002. Extragenital germ cell tumors of the mediastinum and retroperitoneum: results from an international analysis, *J Clin Oncol*, 20(7):1864-73.

Bokemeyer C., Nowak P., Haupt A., Metzner B., Kohne H., Hartmann J.T., Kanz L., and Schmoll H.J. 1997. Treatment of brain metastases in patients with testicular cancer, *J Clin Oncol*, 15(4):1449-54.

Bokemeyer C., Oechsle K., Honecker F., Mayer F., Hartmann J.T., Waller C.F., Bohlke I., and Kollmannsberger C. 2008. Combination chemotherapy with gemcitabine, oxaliplatin, and paclitaxel in patients with cisplatin-refractory or multiply relapsed germ-cell tumors: a study of the German Testicular Cancer Study Group, *Ann Oncol*, 19(3):448-53.

Bokemeyer C., and Schmoll H. J. 1995. Treatment of testicular cancer and the development of secondary malignancies, *J Clin Oncol*, 13(1):283-92.

Bokemeyer C., Schmoll H.J., Natt F., Knoche M., Beyer J., and Souchon R. 1994. Preliminary results of a phase I/II trial of paclitaxel in patients with relapsed or cisplatin-refractory testicular cancer, *J Cancer Res Clin Oncol*, 120(12):754-7.

Boormans J.L., Mayor de Castro J., Marconi L., Yuan Y., Laguna Pes M.P., Bokemeyer C., Nicolai N., Algaba F., Oldenburg J., and Albers P. 2017. Testicular tumour size and rete testis invasion as prognostic factors for the risk of relapse of clinical stage I seminoma testis patients under surveillance: a systematic review by the Testicular Cancer Guidelines Panel, *Eur Urol*, 73394–405.

Borski A.A. 1973. Proceedings: Diagnosis, staging, and natural history of testicular tumors, *Cancer*, 32(5):1202-5.

Bozzini G., Picozzi S., Gadda F., Colombo R., Decobelli O., Palou J., Colpi G., and Carmignani L. 2013. Long-term follow-up using testicle-sparing surgery for Leydig cell tumor, *Clin Genitourin Cancer*, 11(3):321-4.

Brabrand S., Fosså S.D., Cvancarova M., Axcrone U., and Lehne G. 2012. Probability of metachronous testicular cancer in patients with biopsy-proven intratubular germ

cell neoplasia depends on first-time treatment of germ cell cancer., *J Clin Oncol*, 30(32):4004-10.

Bray F., Richiardi L., Ekbom A., Pukkala E., Cuninkova M., and Moller H. 2006. Trends in testicular cancer incidence and mortality in 22 European countries: Continuing increases in incidence and declines in mortality., *Int J Cancer*, 118(12):3099-111.

Bremmer F., Behnes C.L., Schildhaus H.U., Gaisa N.T., Reis H., Jarry H., Radzun H.J., Stroebel P., and Schweyer S. 2017. The role of beta-catenin mutation and SOX9 expression in sex cord-stromal tumours of the testis, *Virchows Arch*, 470(4):421-28.

Brierley J.D., Gospodarowicz M.K., and Wittekind C. . 2017. *TNM Classification of Malignant Tumours*. ed. 8 Oxford, UK: Wiley Blackwell; 2017.

Broun E.R., Nichols C.R., Tricot G., Loehrer P.J., Williams S.D., and Einhorn L.H. 1991. High dose carboplatin/VP-16 plus ifosfamide with autologous bone marrow support in the treatment of refractory germ cell tumors, *Bone Marrow Transplant*, 7(1):53-6.

Brydoy M., Oldenburg J., Klepp O., Bremnes R.M., Wist E. A., Wentzel-Larsen T., Hauge E.R., Dahl O., and Fossa S.D. 2009. Observational study of prevalence of long-term Raynaud-like phenomena and neurological side effects in testicular cancer survivors, *J Natl Cancer Inst*, 101(24):1682-95.

Bueno A.T.P., Capelasso V.L., Pacheco R.L., Latorraca C.O.C., Castria T.B., Pachito D.V., and Riera R. 2017. What do Cochrane systematic reviews say about the clinical effectiveness of screening and diagnostic tests for cancer?, *Sao Paulo Med J*, 135(4):401-10.

Bundesarbeitsgemeinschaft. 2013. Bundesarbeitsgemeinschaft für Rehabilitation. Arbeitshilfe für die Rehabilitation und Teilhabe von Menschen mit Krebserkrankung, Deutscher Ärzte-Verlag, <https://www.barfrankfurt.de/fileadmin/dateiliste/publikationen/arbeitshilfen/download/AH.Krebs.pdf>.

Busch F.M., Sayegh E.S., and Chenault O.W., Jr. 1965. Some uses of lymphangiography in the management of testicular tumors *J Urol*, 93(4):490-5.

Busch J., Magheli A., Erber B., Friedersdorff F., Hoffmann I., Kempkensteffen C., Weikert S., Miller K., Schrader M., and Hinz S. 2012. Laparoscopic and open postchemotherapy retroperitoneal lymph node dissection in patients with advanced testicular cancer--a single center analysis, *BMC Urol*, 1215.

Cagini L., Nicholson A.G., Horwich A., Goldstraw P., and Pastorino U. 1998. Thoracic metastasectomy for germ cell tumours: long term survival and prognostic factors, *Ann Oncol*, 9(11):1185-91.

Calabro F., Albers P., Bokemeyer C., Martin C., Einhorn L.H., hez-Salas R., Cathelineau X., RHorwich A., Krege S., Schmoll H.J., Sternberg C.N., and Daugaard G. 2012. The contemporary role of chemotherapy for advanced testis cancer: a systematic review of the literature, *Eur Urol*, 61(6):1212-21.

- Calestroupat J.P., Sancozet F., Galiano M., Smyth G., Kasraeian A., Barret E., and Vallancien G. 2009. Postchemotherapy laparoscopic retroperitoneal lymph node dissection in nonseminomatous germ-cell tumor, *J Endourol*, 23(4):645-50.
- Callaghan R.C., Allebeck P., Akre O., McGlynn K.A., and Sidorchuk A. 2017. Cannabis Use and Incidence of Testicular Cancer: A 42-Year Follow-up of Swedish Men between 1970 and 2011, *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 26(11):1644-52.
- Campobasso D., Ferretti S., and Frattini A. 2017. Synchronous bilateral testis cancer: clinical and oncological management, *Contemp Oncol (Pozn)*, 21(1):70-76.
- Capitanio U., Jeldres C., Perrotte P., Isbarn H., Crepel M., Cloutier V., Baillargeon-Gagne S., Shariat S. F., Duclos A., Arjane P., Widmer H., Saad F., Montorsi F., and Karakiewicz P.I. 2009. Populationbased study of perioperative mortality after retroperitoneal lymphadenectomy for nonseminomatous testicular germ cell tumors, *Urology*, 74(2):373-7.
- Carriere P., Baade P., and Fritschi L. 2007. Population based incidence and age distribution of spermatocytic seminoma, *J Urol*, 178(1):125-8.
- Carver B. S., Shayegan B., Eggener S., Stasi J., Motzer R. J., Bosl G. J., and Sheinfeld J. 2007c. Incidence of metastatic nonseminomatous germ cell tumor outside the boundaries of a modified postchemotherapy retroperitoneal lymph node dissection, *J Clin Oncol*, 25(28):4365-9.
- Carver B.S., Serio A.M., Bajorin D., Motzer R.J., Stasi J., Bosl G.J., Vickers A.J., and Sheinfeld J. 2007a. Improved clinical outcome in recent years for men with metastatic nonseminomatous germ cell tumors, *J Clin Oncol*, 25(35):5603-8.
- Carver B.S., Shayegan B., Serio A., Motzer R.J., Bosl G.J., and Sheinfeld J. 2007b. Long-term clinical outcome after postchemotherapy retroperitoneal lymph node dissection in men with residual teratoma, *J Clin Oncol*, 25(9):1033-7.
- Cary C., Jacob J. M., Albany C., Masterson T. A., Hanna N. H., Einhorn L. H., and Foster R. S. 2018. LongTerm Survival of Good-Risk Germ Cell Tumor Patients After Postchemotherapy Retroperitoneal Lymph Node Dissection: A Comparison of BEP x 3 vs. EP x 4 and Treating Institution, *Clin Genitourin Cancer*, 16(2):e307-e13.
- Cary C., Pedrosa J.A., Jacob J., Beck S.D., Rice K.R., Einhorn L.H., and Foster R.S. 2015. Outcomes of postchemotherapy retroperitoneal lymph node dissection following high-dose chemotherapy with stem cell transplantation, *Cancer*, 121(24):4369-75.
- Cathomas R., Hartmann M., Krege S., Souchon R., Lorch A., Mayer F., De Santis M., and Gillessen S. 2011. Interdisciplinary evidence-based recommendations for the follow-up of testicular germ cell cancer patients, *Onkologie*, 34(1-2):59-64.
- Cathomas R., Helbling D., Stenner F., Rothermundt C., Rentsch C., Shahin O., Seifert H. H., Zaugg K., Lorch A., Mayer F., Beyer J., De Santis M., and Gillessen S. 2010. Interdisciplinary evidence-based recommendations for the follow-up of testicular cancer patients: a joint effort, *Swiss Med Wkly*, 140(25-26):356-69.

Cathomas R., Klingbiel D., Geldart T.R., Mead G.M., Ellis S., Wheeler M., Simmonds P., Nagaraj N., von Moos R., and Fehr M. 2014. Relevant risk of carboplatin underdosing in cancer patients with normal renal function using estimated GFR: lessons from a stage I seminoma cohort, *Ann Oncol*, 25(8):1591-7.

Cella D.F., Tulsky D.S., Gray G., Sarafian B., Linn E., Bonomi A., Silberman M., Yellen S.B., Winicour P., Brannon J., Eckberg K., Lloyd S., Purl S., Blendowski C., Goodman M., Barnicle M., Stewart I., McHale M., Bonomi P., Kaplan E., Taylor IV S., Thomas C.R. Jr., and Harris J. 1993. The Functional Assessment of Cancer Therapy scale: development and validation of the general measure, *J Clin Oncol*, 11(3):570-9.

Chan E., Wayne C., Nasr A., and Resource. FRCSC for Canadian Association of Pediatric Surgeon EvidenceBased. 2014. Ideal timing of orchiopexy: a systematic review., *Pediatr Surg Int.*, 30(1):87-97.

Chau C., Cathomas R., Wheeler M., Klingbiel D., Fehr M., Bennett J., Markham H., Lee C., Crabb S.J., and Geldart T. 2015. Treatment outcome and patterns of relapse following adjuvant carboplatin for stage I testicular seminomatous germ-cell tumour: results from a 17-year UK experience, *Ann Oncol*, 26(9):1865-70.

Cheville J.C., Sebo T.J., Lager D.J., Bostwick D.G., and Farrow G.M. 1998. Leydig cell tumor of the testis: a clinicopathologic, DNA content, and MIB-1 comparison of nonmetastasizing and metastasizing tumors, *Am J Surg Pathol*, 22(11):1361-7.

Chevreau C., Mazerolles C., and Soulie M. 2004. Long-term efficacy of two cycles of BEP regimen in highrisk stage I nonseminomatous testicular germ cell tumors with embryonal carcinoma and/or vascular invasion., *Eur Urol*, 46:209-14.

Christensen T. B., Daugaard G., Geertsen P.F., and von der Maase H. 1998. Effect of chemotherapy on carcinoma in situ of the testis., *Ann Oncol*, 9:657-60.

Chung P., Daugaard G., Tyldesley S., Atenafu E.G., Panzarella T., Kollmannsberger C., and Warde P. 2015. Evaluation of a prognostic model for risk of relapse in stage I seminoma surveillance, *Cancer Med*, 4(1):155-60.

Classen J., Dieckmann K., Bamberg M., Souchon R., Kliesch S., Kuehn M., and Loy V. 2003. Radiotherapy with 16 Gy may fail to eradicate testicular intraepithelial neoplasia: preliminary communication of a dose-reduction trial of the German Testicular Cancer Study Group, *Br J Cancer*, 88(6):82831.

Classen J., Dieckmann K.P., Bamberg M., Souchon R., Kliesch S., Kuehn M., Loy V., and Group. German Testicular Cancer Study. 2003b. Radiotherapy with 16 Gy may fail to eradicate testicular intraepithelial neoplasia: preliminary communication of a dose-reduction trial of the German Testicular Cancer Study Group., *Br J Cancer*, 88:828-31.

Classen J., Schmidberger H., Meisner C., Souchon R., Sautter-Bihl L., Sauer R., Weinknecht S., Kohrman K. U., and Bamberg M. 2003a. Radiotherapy for stages IIA/B testicular seminoma: final report of a prospective multicenter clinical trial, *J Clin Oncol*, 21(6):1101-6.

Classen J., Schmidberger H., Meisner C., Winkler C., Dunst J., Souchon R., Weissbach L., Budach V., Alberti W., and Bamberg M. 2004. Para-aortic irradiation for stage I testicular seminoma: results of a prospective study in 675 patients. A trial of the German testicular cancer study group (GTCSG), *Br J Cancer*, 90(12):2305-11.

Collette L., Sylvester R.J., Stenning S.P., Fossa S.D., Mead G.M., de Wit R., de Mulder P.H., Neymark N., Lallemand E., and Kaye S.B. 1999. Impact of the treating institution on survival of patients with "poor-prognosis" metastatic nonseminoma. European Organization for Research and Treatment of Cancer Genito-Urinary Tract Cancer Collaborative Group and the Medical Research Council Testicular Cancer Working Party, *J Natl Cancer Inst*, 91(10):839-46.

Conkey D.S., Howard G.C., Grigor K.M., McLaren D.B., and Kerr G.R. 2005. Testicular sex cord-stromal tumours: the Edinburgh experience 1988-2002, and a review of the literature, *Clin Oncol (R Coll Radiol)*, 17(5):322-7.

Coogan C.L., Foster R.S., Simmons G.R., Tognoni P.G., Roth B.J., and Donohue J.P. 1998. Bilateral testicular tumors: management and outcome in 21 patients, *Cancer*, 83(3):547-52. Cook M.B., Akre O., Forman D., Madigan M.P., Richiardi L., and McGlynn K.A.

2010. A systematic review and meta-analysis of perinatal variables in relation to the risk of testicular cancer--experiences of the son, *Int. J. Epidemiol.*, 39:1605-16.

Cost N.G., Caldwell B.T., Adibi M., Raj G.V., Sagalowsky A.I., and Margulis V. 2016. Do Referral Patterns in Adolescents and Young Adults with Testicular Cancer Impact Oncologic Outcomes?, *J Adolesc Young Adult Oncol*, 5(3):248-53.

Coursey Moreno C., Small W.C., Camacho J.C., Master V., Kokabi N., Lewis M., Hartman M., and Mittal P.K. 2015. Testicular tumors: what radiologists need to know--differential diagnosis, staging, and management, *Radiographics*, 35(2):400-15.

Culine S., Kerbrat P., Kramar A., Theodore C., Chevreau C., Geoffrois L., Bui N. B., Peny J., Caty A., Delva R., Biron P., Fizazi K., Bouzy J., and Droz J. P. 2007. Refining the optimal chemotherapy regimen for good-risk metastatic nonseminomatous germ-cell tumors: a randomized trial of the GenitoUrinary Group of the French Federation of Cancer Centers (GETUG T93BP), *Ann Oncol*, 18(5):917-24.

Culine S., Theodore C., Terrier-Lacombe M.J., and Droz J.P. 1996. Primary chemotherapy in patients with nonseminomatous germ cell tumors of the testis and biological disease only after orchiectomy, *J Urol*, 155(4):1296-8.

Cullen M., Steven N., Billingham L., Gaunt C., Hastings M., Simmonds P., Stuart N., Rea D., Bower M., Fernando I., Huddart R., Gollins S., and Stanley A. 2005. Antibacterial prophylaxis after chemotherapy for solid tumors and lymphomas, *N Engl J Med*, 353(10):988-98.

Cullen M.H., Stenning S.P., Parkinson M.C., Fossa S.D., Kaye S.B., Horwich A.H., Harland S.J., Williams M.V., and Jakes R. 1996. Short-course adjuvant chemotherapy

- in high-risk stage I nonseminomatous germ cell tumors of the testis: a Medical Research Council report, *J Clin Oncol*, 14(4):1106-13.
- Cummins S., Yau T., Huddart R., Dearnaley D., and Horwich A. 2010. Surveillance in stage I seminoma patients: a long-term assessment, *Eur Urol*, 57(4):673-8.
- Daneshmand S., Albers P., Fossa S.D., Heidenreich A., Kollmannsberger C., Krege S., Nichols C., Oldenburg J., and Wood L. 2012. Contemporary management of postchemotherapy testis cancer, *Eur Urol*, 62(5):867-76.
- Daugaard G., Gundgaard M.G., Mortensen M.S., Agerbaek M., Holm N.V., Rorth M., von der Maase H., Christensen I. J., and Lauritsen J. 2014. Surveillance for stage I nonseminoma testicular cancer: outcomes and long-term follow-up in a population-based cohort, *J Clin Oncol*, 32(34):3817-23.
- Daugaard G., Skoneczna I., Aass N., De Wit R., De Santis M., Dumez H., Marreaud S., Collette L., Lluch J.R., Bokemeyer C., and Schmoll H.J. 2011. A randomized phase III study comparing standard dose BEP with sequential high-dose cisplatin, etoposide, and ifosfamide (VIP) plus stem-cell support in males with poor-prognosis germ-cell cancer. An intergroup study of EORTC, GTCSG, and Grupo Germinal (EORTC 30974), *Ann Oncol*, 22(5):1054-61.
- Davis B.E., Herr H.W., Fair W.R., and Bosl G.J. 1994. The management of patients with nonseminomatous germ cell tumors of the testis with serologic disease only after orchiectomy, *J Urol*, 152(1):1113; discussion 14.
- De Giorgi U., Rosti G., Aieta M., Testore F., Burattini L., Fornarini G., Naglieri E., Lo Re G., Zumaglini F., and Marangolo M. 2006. Phase II study of oxaliplatin and gemcitabine salvage chemotherapy in patients with cisplatin-refractory nonseminomatous germ cell tumor, *Eur Urol*, 50(5):1032-8; discussion 38-9.
- De Giorgi U., Rosti G., Papiani G., Aieta M., Fochessati F., Paoluzzi L., Valduga F., and Marangolo M. 2004. Weekly gemcitabine, paclitaxel, oxaliplatin combination chemotherapy in patients with Cisplatinrefractory germ cell tumor: preliminary experience, *Am J Clin Oncol*, 27(5):457-60.
- de Haas E.C., Altena R., Boezen H.M., Zwart N., Smit A.J., Bakker S.J., van Roon A.M., Postma A., Wolffenbuttel B.H., Hoekstra H.J., van Leeuwen F.E., Sleijfer D.T., and Gietema J.A. 2013. Early development of the metabolic syndrome after chemotherapy for testicular cancer, *Ann Oncol*, 24(3):749-55.
- de Haes H., and Teunissen S. 2005. Communication in palliative care: a review of recent literature, *Curr Opin Oncol*, 17(4):345-50.
- De Latour B., Fadel E., Mercier O., Mussot S., Fabre D., Fizazi K., and Darteville P. 2012. Surgical outcomes in patients with primary mediastinal non-seminomatous germ cell tumours and elevated post-chemotherapy serum tumour markers, *Eur J Cardiothorac Surg*, 42(1):66-71; discussion 71.
- De Santis M., Becherer A., Bokemeyer C., Stoiber F., Oechsle K., Sellner F., Lang A., Kletter K., Dohmen B.M., Dittrich C., and Pont J. 2004. 2-18fluoro-deoxy-D-glucose positron emission tomography is a reliable predictor for viable tumor in

postchemotherapy seminoma: an update of the prospective multicentric SEMPET trial, *J Clin Oncol*, 22(6):1034-9. d

de Souza K.W., dos Reis P.E., Gomes I.P., and de Carvalho E.C. 2011. [Prevention strategies for testicular and penile cancer: an integrative review], *Rev Esc Enferm USP*, 45(1):277-82.

de Wit R. 2007. Refining the optimal chemotherapy regimen in good prognosis germ cell cancer: interpretation of the current body of knowledge, *J Clin Oncol*, 25(28):4346-9.

de Wit R., Roberts J.T., Wilkinson P.M., de Mulder P.H., Mead G.M., Fossa S.D., Cook P., de Prijck L., Stenning S., and Collette L. 2001. 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*, 19(6):1629-40.

de Wit R., Skoneczna I., Daugaard G., De Santis M., Garin A., Aass N., Witjes A.J., Albers P., White J.D., Germa-Lluch J.R., Marreud S., and Collette L. 2012. Randomized phase III study comparing paclitaxel-bleomycin, etoposide, and cisplatin (BEP) to standard BEP in intermediate-prognosis germ-cell cancer: intergroup study EORTC 30983, *J Clin Oncol*, 30(8):792-9.

de Wit R., Stoter G., Kaye S.B., Sleijfer D.T., Jones W.G., ten Bokkel Huinink W.W., Rea L.A., Collette L., and Sylvester R. 1997. Importance of bleomycin in combination chemotherapy for good prognosis testicular nonseminoma: a randomized study of the European Organization for Research and Treatment of Cancer Genitourinary Tract Cancer Cooperative Group, *J Clin Oncol*, 15(5):1837-43.

de Wit R., Stoter G., Sleijfer D.T., Neijt J. P., ten Bokkel Huinink W.W., de Prijck L., Collette L., and Sylvester R. 1998. 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*, 78(6):828-32.

Dechaphunkul A., Sakdejayont S., Sathitruangsak C., and Sunpaweravong P. 2016. Clinical characteristics and treatment outcomes of patients with primary mediastinal germ cell tumors: 10-Years' experience at a single institution with a bleomycin-containing regimen, *Oncol Res Treat*, 39(11):688-94.

Decoene J., Winter C., and Albers P. 2015. False-positive fluorodeoxyglucose positron emission tomography results after chemotherapy in patients with metastatic seminoma, *Urol Oncol*, 33(1):23.e15-23.e21.

Detti B., Livi L., Scoccianti S., Gacci M., Lapini A., Cai T., Meattini I., Mileo A.M., Iannalfi A., Bruni A., and Biti G. 2009. Management of stage II testicular seminoma over a period of 40 years, *Urol Oncol*, 27(5):534-8.

Deti B., Scoccianti S., Villari D., Cipressi S., Sardaro A., Simontacchi G., Livi L., Gacci M., Cai T., Greto D., Desideri I., and Biti G. 2011. Management of stage I testicular seminoma over a period of 49 years, *Onkologie*, 34(10):510-4.

DGGG, DGU, and DGRM. 2017. Fertility preservation for patients with malignant disease. Guideline of the DGGG, DGU and DGRM (S2k-Level, AWMF Registry No. 015/082. http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/015-082l_S2k_Fertilitaetserhaltung-beionkologischen-Therapien_2017-12.pdf (Zugriff am 12.12.2017), DKG Eigenverlag.

Di Tonno F., Tavolini I.M., Belmonte P., Bertoldin R., Cossaro E., Curti P., D'Inca G., Fandella A., Guaitoli P., Guazzieri S., and Mazzariol C. 2009. Lessons from 52 patients with leydig cell tumor of the testis: the GUONE (North-Eastern Uro-Oncological Group, Italy) experience, *Urol Int*, 82(2):1527.

Dieckmann K.P. 2015a. Contralateral biopsies in patients with testicular germ-cell tumour- nuisance or new sense?, *Ann Oncol*, 26(4):620-1.

Dieckmann K.P., Albers P., Classen J., De Wit M., Pichlmeier U., Rick O., Mullerleile U., and Kuczyk M. 2005. Late relapse of testicular germ cell neoplasms: a descriptive analysis of 122 cases, *J Urol*, 173(3):824-9.

Dieckmann K.P., Anheuser P., Sattler F., Von Kügelgen T., Matthies C., and Ruf C.G. 2013a. Sequential bilateral testicular tumours presenting with intervals of 20 years and more, *BMC Urol*, 13(1):71.

Dieckmann K.P., Anheuser P., Schmidt S., Soyka-Hundt B., Pichlmeier U., Schriefer P., Matthies C., Hartmann M., and Ruf C. G. 2015b. Testicular prostheses in patients with testicular cancer - acceptance rate and patient satisfaction, *BMC Urol*, 15(16):1-7.

Dieckmann K.P., Dralle-Filiz I., Matthies C., Heinzlbecker J., Bedke J., Ellinger J., Anheuser P., Souchon R., and Pichlmeier U. 2016. Testicular seminoma clinical stage 1: treatment outcome on a routine care level, *J Cancer Res Clin Oncol*, 142(7):1599-607.

Dieckmann K.P., Hartmann J.T., Classen J., Ludde R., Diederichs M., and Pichlmeier U. 2008. Tallness is associated with risk of testicular cancer: evidence for the nutrition hypothesis, *Br J Cancer*, 99(9):1517-21.

Dieckmann K.P., Kulejewski M., Pichlmeier U., and Loy V. 2007. 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*, 51(1):175-83; discussion 835.

Dieckmann K.P., Lauke H., Michl U., Winter E., and Loy V. 2002. Testicular germ cell cancer despite previous local radiotherapy to the testis., *Eur Urol*, 41(6):643-49.

Dieckmann K.P., and Loy V. 1993. Paternity of a patient with testicular seminoma and contralateral testicular intraepithelial neoplasia, *Int J Androl*, 16:143-46.

Dieckmann K.P., and Loy V. 1994. Epidermoid cyst of the testis: a review of clinical and histogenetic considerations, *Br J Urol*, 73(4):436-41. Dieckmann K.P., and Loy V. 1995. Intratesticular effects of cisplatin-based chemotherapy, *Eur Urol*, 28(1):25-30.

Dieckmann K.P., and Pichlmeier U. 2004. Clinical epidemiology of testicular germ cell tumors, *World J Urol*, 22(1):2-14.

Dieckmann K.P., Radtke A., Spiekermann M., Balks T., Matthies C., Becker P., Ruf C., Oing C., Oechsle K., Bokemeyer C., Hammel J., Melchior S., Wosniok W., and Belge G. 2017. Serum levels of MicroRNA miR-371a-3p: a sensitive and specific new biomarker for germ cell tumours, *Eur Urol*, 71(2):21320.

Dieckmann K.P., and Skakkebaek N.E. 1999. Carcinoma in situ of the testis: A review of biological and clinical features., *Int J Cancer*, 83815-22.

Dieckmann K.P., Wilken S., Loy V., Matthies C., Kleinschmidt K., Bedke J., Martinschek A., Souchon R., Pichlmeier U., and Kliesch S. 2013b. Treatment of testicular intraepithelial neoplasia (intratubular germ cell neoplasia unspecified) with local radiotherapy or with platinum-based chemotherapy: A survey of the German Testicular Cancer Study Group., *Ann Oncol*, 24(5):1332-37.

DIMDI. Internationale Klassifikation der Krankheiten für die Onkologie (ICD-O). Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information (DIMDI) (Hrsg.): 3. Auflage. Erste Revision., 2013.

DIMDI. 2017. Systematisches Verzeichnis: Internationale statistische Klassifikationen der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, Deutscher Ärzte-Verlag, 1. Auflage (ICD-10-GM 2017).

Diminutto A., Basso U., Maruzzo M., Morelli F., De Giorgi U., Perin A., Fraccon A.P., Lo Re G., Rizzi A., Sava T., Fornarini G., Valcamonico F., Zustovich F., Massari F., Zanardi E., Roma A., Zattoni F., and Zagonel V. 2016. Adjuvant Carboplatin Treatment in 115 Patients With Stage I Seminoma: Retrospective Multicenter Survey, *Clin Genitourin Cancer*, 14(2):e161-9.

Djaladat H., Burner E., Parikh P.M., Beroukhim Kay D., and Hays K. 2014. The association between testis cancer and semen abnormalities before orchiectomy: A Systematic Review, *J Adolesc Young Adult Oncol*, 3(4):153-59.

Dohle G.R., Arver S., Bettocchi C., Jones T.H., and Kliesch S. 2018. EAU-Leitlinie Männlicher Hypogonadismus, *J Reproduktionsmed Endokrinol Online*, 15(2):71-88.

Domont J., Massard C., Patrikidou A., Bossi A., de Crevoisier R., Rose M., Wibault P., and Fizazi K. 2013. A risk-adapted strategy of radiotherapy or cisplatin-based chemotherapy in stage II seminoma, *Urol Oncol*, 31(5):697-705.

Donadio A.C., Motzer R.J., Bajorin D.F., Kantoff P.W., Sheinfeld J., Houldsworth J., Chaganti R.S., and Bosl G.J. 2003. Chemotherapy for teratoma with malignant transformation, *J Clin Oncol*, 21(23):428591.

Dong P., Liu Z.W. , Li X.D., Li Y.H. , Yao K. , Wu S. , Qin Z.K. , Han H. , and Zhou F.J. . 2013. Risk factors for relapse in patients with clinical stage I testicular nonseminomatous germ cell tumors, *Med Oncol*, 30(1):494.

Donohue J.P., Roth L.M., Zachary J.M., Rowland R.G., Einhorn L.H., and Williams S.G. 1982. Cytoreductive surgery for metastatic testis cancer: tissue analysis of retroperitoneal masses after chemotherapy, *J Urol*, 127(6):1111-4.

Doyle D.M., and Einhorn L.H. 2008. Delayed effects of whole brain radiotherapy in germ cell tumor patients with central nervous system metastases, *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 70(5):1361-4.

Droz J.P., Kramar A., Biron P., Pico J.L., Kerbrat P., Peny J., Cure H., Chevreau C., Theodore C., Bouzy J., and Culine S. 2007. Failure of high-dose cyclophosphamide and etoposide combined with double-dose cisplatin and bone marrow support in patients with high-volume metastatic nonseminomatous germ-cell tumours: mature results of a randomised trial, *Eur Urol*, 51(3):73946; discussion 47-8.

EAU. 2018a. EAU Guidelines on Testicular Cancer. P. Albers (Chair), W. Albrecht, F. Algaba, C. Bokemeyer, G. Cohn-Cedermark, K. Fizazi, A. Horwich, M.P. Laguna, N. Nicolai and J. Oldenburg. European Association of Urology.

EAU. 2018b. EAU Guidelines on Male Infertility. A. Jungwirth (Chair), T. Diemer (Vice-chair), Z. Kopa, C. Krausz, S. Minhas and H. Tournaye. European Association of Urology.

Eberhard J., Stahl O., Cwikiel M., Cavallin-Stahl E., Giwercman Y., Salmonson E.C., and Giwercman A. 2008. Risk factors for post-treatment hypogonadism in testicular cancer patients, *Eur J Endocrinol*, 158(4):561-70.

Eble J. N. 1994. Spermatocytic seminoma, *Hum Pathol*, 25(10):1035-42. Eble J.N., Sauter G., Epstein J.I., and Sesterhenn I.A. 2004. Pathology and genetics of tumours of the urinary system and male genital organs - WHO histological classification of testis tumours, IARC Press Lyon218:12.

Eggerer S.E., Carver B.S., Loeb S., Kondagunta G.V., Bosl G.J., and Sheinfeld J. 2007a. Pathologic findings and clinical outcome of patients undergoing retroperitoneal lymph node dissection after multiple chemotherapy regimens for metastatic testicular germ cell tumors, *Cancer*, 109(3):528-35.

Eggerer S.E., Carver B.S., Sharp D.S., Motzer R.J., Bosl G.J., and Sheinfeld J. 2007b. Incidence of disease outside modified retroperitoneal lymph node dissection templates in clinical stage I or IIA nonseminomatous germ cell testicular cancer, *J Urol*, 177(3):937-42; discussion 42-3.

Ehrlich Y., Brames M.J., Beck S.D., Foster R.S., and Einhorn L.H. 2010. 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*, 28(4):531-6.

Einhorn L.H., and Donohue J. 1977. Cis-diamminedichloroplatinum, vinblastine, and bleomycin combination chemotherapy in disseminated testicular cancer, *Ann Intern Med*, 87(3):293-8.

Einhorn L.H., Stender M.J., and Williams S.D. 1999. Phase II trial of gemcitabine in refractory germ cell tumors, *J Clin Oncol*, 17(2):509-11.

Einhorn L.H., Williams S.D., Chamness A., Brames M.J., Perkins S.M., and Abonour R. 2007. High-dose chemotherapy and stem-cell rescue for metastatic germ-cell tumors, *N Engl J Med*, 357(4):3408.

El Mesbahi O., Terrier-Lacombe M.J., Rebischung C., Theodore C., Vanel D., and Fizazi K. 2007. Chemotherapy in patients with teratoma with malignant transformation, *Eur Urol*, 51(5):130611; discussion 11-2.

El Sanharawi I., Correas J. M., Glas L., Ferlicot S., Izard V., Ducot B., Bellin M. F., Benoit G., and Rocher L. 2016. Non-palpable incidentally found testicular tumors: Differentiation between benign, malignant, and burned-out tumors using dynamic contrast-enhanced MRI, *Eur J Radiol*, 85(11):2072-82.

Ellis J.H., Bies J.R., Kopecky K.K., Klatte E.C., Rowland R.G., and Donohue J.P. 1984. Comparison of NMR and CT imaging in the evaluation of metastatic retroperitoneal lymphadenopathy from testicular carcinoma, *J Comput Assist Tomogr*, 8(4):709-19.

ESMO. 2010. Schmoll, H.J., Jordan, K., Huddart, R., Pes, M.P., Horwich, A., Fizazi, K., Kataja, V. Testicular seminoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up, *Ann Oncol*, 21 Suppl 5v140-6.

ESMO. 2013. Testicular seminoma and non-seminoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. J. Oldenburg, S. D. Fossa, J. Nuver, A. Heidenreich, H. J. Schmoll, C. Bokemeyer, A. Horwich, J. Beyer and V. Kataja, *Ann Oncol*, 24 Suppl 6: vi125-32.

ESUR. 2015. Testicular microlithiasis imaging and follow-up: guidelines of the ESUR scrotal imaging subcommittee. J. Richenberg, J. Belfield, P. Ramchandani, L. Rocher, S. Freeman, A.C. Tsili, F. Cuthbert, M. Studniarek, M. Bertolotto, A.T. Turgut, V. Dogra and L.E. Derchi, 25: 323-30.

Faller H., Schuler M., Richard M., Heckl U., Weis J., and Kuffner R. 2013. Effects of psycho-oncologic interventions on emotional distress and quality of life in adult patients with cancer: systematic review and meta-analysis, *J Clin Oncol*, 31(6):782-93.

Fallowfield L., and Jenkins V. 2004. Communicating sad, bad, and difficult news in medicine, *Lancet*, 363(9405):312-9.

Fallowfield L., Ratcliffe D., Jenkins V., and Saul J. 2001. Psychiatric morbidity and its recognition by doctors in patients with cancer, *Br J Cancer*, 84(8):1011-5. Fan G., Zhang L., Yi L., Jiang Z.Q., Ke Y., Wang X.S., Xiong Y.Y., Han W.Q., Zhou X., Liu C., and Yu X. 2015. Comparative effectiveness of risk-adapted surveillance vs retroperitoneal lymph node dissection in clinical stage I nonseminomatous germ cell

testicular cancer: a retrospective follow-up study of 81 patients, *Asian Pac J Cancer Prev*, 16(8):3267-72.

Featherstone J.M., Fernando H.S., Theaker J.M., Simmonds P.D., Hayes M.C., and Mead G.M. 2009. Sex cord stromal testicular tumors: a clinical series--uniformly stage I disease, *J Urol*, 181(5):20906; discussion 96.

Feldman D.R., Ardeshir-Rouhani-Fard S., Monahan P., Sesso H.D., Fung C., Williams A.M., Hamilton R.J., Vaughn D.J., Beard C.J., Cook R., Zaid M.A., Lipshultz S.E., Einhorn L.H., Oeffinger K.C., Travis L.B., and Fossa S.D. 2018. Predicting cardiovascular disease among testicular cancer survivors after modern cisplatin-based chemotherapy: application of the Framingham Risk Score, *Clin Genitourin Cancer*, 16(4):e761-e69.

Feldman D.R., Lorch A., Kramar A., Albany C., Einhorn L.H., Giannatempo P., Necchi A., Flechon A., Boyle H., Chung P., Huddart R.A., Bokemeyer C., Tryakin A., Sava T., Winquist E.W., De Giorgi U., Aparicio J., Sweeney C.J., Cohn Cedermarck G., Beyer J., and Powles T. 2016. 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*, 34(4):345-51.

Feldman D.R., Turkula S., Ginsberg M.S., Ishill N., Patil S., Carouso M., Bosl G.J., and Motzer R.J. 2010. Phase II trial of sunitinib in patients with relapsed or refractory germ cell tumors, *Invest New Drugs*, 28(4):523-8.

Feuer E.J., Sheinfeld J., and Bosl G.J. 1999. Does size matter? Association between number of patients treated and patient outcome in metastatic testicular cancer, *J Natl Cancer Inst*, 91(10):816-8.

Fischer S., Tandstad T., Wheeler M., Porfiri E., Flechon A., Aparicio J., Klingbiel D., Skrbinc B., Basso U., Shamash J., Lorch A., Dieckmann K. P., Cohn-Cedermarck G., Stahl O., Chau C., Arriola E., Marti K., Hutton P., Laguerre B., Maroto P., Beyer J., and Gillessen S. 2017. Outcome of men with relapse after adjuvant carboplatin for clinical stage I seminoma, *J Clin Oncol*, 35(2):194-200.

Fizazi K., Amato R. J., Beuzeboc P., Petit N., Bouhour D., Thiss A., Rebischung C., Chevreau C., Logothetis C.J., and Droz J. P. 2001b. Germ cell tumors in patients infected by the human immunodeficiency virus, *Cancer*, 92(6):1460-7.

Fizazi K., Culine S., and Chen I. 2004a. Oxaliplatin in non-seminomatous germ-cell tumors, *Ann Oncol*, 15(8):1295.

Fizazi K., Culine S., Kramar A., Amato R.J., Bouzy J., Chen I., Droz J.P., and Logothetis C.J. 2004b. Early predicted time to normalization of tumor markers predicts outcome in poor-prognosis nonseminomatous germ cell tumors, *J Clin Oncol*, 22(19):3868-76.

Fizazi K., Delva R., Caty A., Chevreau C., Kerbrat P., Rolland F., Priou F., Geoffrois L., Rixe O., Beuzeboc P., Malhaire J.P., Culine S., Aubelle M.S., and Laplanche A. 2014a. 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*, 65(2):381-6.

Fizazi K., Oldenburg J., Dunant A., Chen I., Salvioni R., Hartmann J.T., De Santis M., Daugaard G., Flechon A., de Giorgi U., Tjulandin S., Schmoll H.J., Bouzy J., Fossa S.D., and Fromont G. 2008. Assessing prognosis and optimizing treatment in patients with postchemotherapy viable nonseminomatous germ-cell tumors (NSGCT): results of the sCR2 international study, *Ann Oncol*, 19(2):259-64.

Fizazi K., Pagliaro L., Laplanche A., Flechon A., Mardiak J., Geoffrois L., Kerbrat P., Chevreau C., Delva R., Rolland F., Theodore C., Roubaud G., Gravis G., Eymard J. C., Malhaire J. P., Linassier C., Habibian M., Martin A. L., Journeau F., Reckova M., Logothetis C., and Culine S. 2014b. Personalised chemotherapy based on tumour marker decline in poor prognosis germ-cell tumours (GETUG 13): a phase 3, multicentre, randomised trial, *Lancet Oncol*, 15(13):1442-50.

Fizazi K., Tjulandin S., Salvioni R., Germa-Lluch J.R., Bouzy J., Ragan D., Bokemeyer C., Gerl A., Flechon A., de Bono J.S., Stenning S., Horwich A., Pont J., Albers P., De Giorgi U., Bower M., Bulanov A., Pizzocaro G., Aparicio J., Nichols C.R., Theodore C., Hartmann J.T., Schmoll H.J., Kaye S.B., Culine S., Droz J.P., and Mahe C. 2001a. Viable malignant cells after primary chemotherapy for disseminated nonseminomatous germ cell tumors: prognostic factors and role of postsurgery chemotherapy--results from an international study group, *J Clin Oncol*, 19(10):2647-57.

Flechon A., Tavernier E., Boyle H., Meeus P., Rivoire M., and Droz J. P. 2010. Long-term oncological outcome after post-chemotherapy retroperitoneal lymph node dissection in men with metastatic nonseminomatous germ cell tumour, *BJU Int*, 106(6):779-85.

Floyd C., Ayala A.G., Logothetis C.J., and Silva E.G. 1988. Spermatocytic seminoma with associated sarcoma of the testis, *Cancer*, 61(2):409-14.

Fossa S.D., Aass N., Harvei S., and Tretli S. 2004. Increased mortality rates in young and middle-aged patients with malignant germ cell tumours, *Br J Cancer*, 90(3):607-12.

Fossa S.D., Aass N., Heilo A., Daugaard G., Skakkebaek N.E., Stenwig A.E., Nesland J.M., Looijenga L.H., and Oosterhuis J.W. 2003a. Testicular carcinoma in situ in patients with extragonadal germ-cell tumours: the clinical role of pretreatment biopsy., *Ann Oncol*, 14(9):1412-18.

Fossa S.D., de Wit R., Roberts J.T., Wilkinson P.M., de Mulder P.H., Mead G.M., Cook P., de Prijck L., Stenning S., Aaronson N.K., Bottomley A., and Collette L. 2003b. Quality of life in good prognosis patients with metastatic germ cell cancer: a prospective study of the European Organization for Research and Treatment of Cancer Genitourinary Group/Medical Research Council Testicular Cancer Study Group (30941/TE20), *J Clin Oncol*, 21(6):1412-8.

Fossa S.D., Gilbert E., Dores G.M., Chen J., McGlynn K.A., Schonfeld S., Storm H., Hall P., Holowaty E., Andersen A., Joensuu H., Andersson M., Kaijser M.,

Gospodarowicz M., Cohen R., Pukkala E., and Travis L.B. 2007. Noncancer causes of death in survivors of testicular cancer, *J Natl Cancer Inst*, 99(7):533-44.

Fossa S.D., Kaye S.B., Mead G.M., Cullen M., de Wit R., Bodrogi I., van Groeningen C.J., De Mulder P.H., Stenning S., Lallemand E., De Prijck L., and Collette L. 1998. Filgrastim during combination chemotherapy of patients with poor-prognosis metastatic germ cell malignancy. European Organization for Research and Treatment of Cancer, Genito-Urinary Group, and the Medical Research Council Testicular Cancer Working Party, Cambridge, United Kingdom, *J Clin Oncol*, 16(2):716-24.

Fossa S.D., Stenning S.P., Gerl A., Horwich A., Clark P.I., Wilkinson P.M., Jones W.G., Williams M.V., Oliver R.T., Newlands E.S., Mead G.M., Cullen M.H., Kaye S.B., Rustin G.J., and Cook P.A. 1999. Prognostic factors in patients progressing after cisplatin-based chemotherapy for malignant nonseminomatous germ cell tumours, *Br J Cancer*, 80(9):1392-9.

Froehner M., Aikele P., Beuthien-Baumann B., Kittner T., Oehlschlaeger S., and Wirth M. P. 2007. Magnetic resonance imaging of bone metastases in patients with nonseminomatous germ cell tumors, *Urol Oncol*, 25(3):201-6.

Fukui S., Ogawa K., Ohtsuka M., and Fukui N. 2008. A randomized study assessing the efficacy of communication skill training on patients' psychologic distress and coping: nurses' communication with patients just after being diagnosed with cancer, *Cancer*, 113(6):1462-70.

Fung C., Fossa S.D., Milano M.T., Oldenburg J., and Travis L.B. 2013. Solid tumors after chemotherapy or surgery for testicular nonseminoma: a population-based study, *J Clin Oncol*, 31(30):3807-14.

G-BA. 2016. Gemeinsamer Bundesausschuss. Richtlinie des Gemeinsamen Bundesausschusses über Leistungen zur medizinischen Rehabilitation (Rehabilitations-Richtlinie), veröffentlicht im Bundesanzeiger BAnz AT 03.08.2018 B3.

Gaertner J., Siemens W., Meerpohl J.J., Antes G., Meffert C., Xander C., Stock S., Mueller D., Schwarzer G., and Becker G. 2017. Effect of specialist palliative care services on quality of life in adults with advanced incurable illness in hospital, hospice, or community settings: systematic review and meta-analysis, *BMJ*, 357j2925.

Gaertner J., Wolf J., Hallek M., Glossmann J.P., and Voltz R. 2011. Standardizing integration of palliative care into comprehensive cancer therapy--a disease specific approach, *Support Care Cancer*, 19(7):1037-43.

Gamulin M., Grgic M., and Bisof V. 2011. Side effects of adjuvant radiotherapy in men with testicular seminoma stage I, *Arh Hig Rada Toksikol*, 62(3):235-41.

Ganjoo K.N., Foster R.S., Michael H., Donohue J.P., and Einhorn L.H. 2001. Germ cell tumor associated primitive neuroectodermal tumors, *J Urol*, 165(5):1514-6.

Garcia-del-Muro X., Maroto P., Guma J., Sastre J., Lopez Brea M., Arranz J.A., Lainez N., Soto de Prado D., Aparicio J., Piulats J.M., Perez X., and Germa-Lluch

J.R. 2008. Chemotherapy as an alternative to radiotherapy in the treatment of stage IIA and IIB testicular seminoma: a Spanish Germ Cell Cancer Group Study, *J Clin Oncol*, 26(33):5416-21.

Geldart T.R., Gale J., McKendrick J., Kirby J., and Mead G. 2006. Late relapse of metastatic testicular nonseminomatous germ cell cancer: surgery is needed for cure, *BJU Int*, 98(2):353-8.

Geldart T.R., Simmonds P.D., and Mead G.M. 2002. Orchidectomy after chemotherapy for patients with metastatic testicular germ cell cancer, *BJU Int*, 90(4):451-5.

Gerl A., Clemm C., Lamerz R., Mann K., and Wilmanns W. 1993. Prognostic implications of tumour marker analysis in non-seminomatous germ cell tumours with poor prognosis metastatic disease, *Eur J Cancer*, 29a(7):961-5.

Germa-Lluch J.R., Garcia del Muro X., Maroto P., Paz-Ares L., Arranz J.A., Guma J., Alba E., Sastre J., Aparicio J., Fernandez A., Barnadas A., Terrassa J., Saenz A., Almenar D., Lopez-Brea M., Climent M.A., Sanchez M.A., Lasso de la Vega R., Berenguer G., and Perez X. 2002. Clinical pattern and therapeutic results achieved in 1490 patients with germ-cell tumours of the testis: the experience of the Spanish Germ-Cell Cancer Group (GG), *Eur Urol*, 42(6):553-62; discussion 623.

Ghazarian A.A., Trabert B., Devesa S.S., and McGlynn K.A. 2015. Recent trends in the incidence of testicular germ cell tumors in the United States, *Andrology*, 3(1):13-8.

Ghazarian A.A., Trabert B., Graubard B.I., Schwartz S.M., Altekruse S.F., and McGlynn K.A. 2015 Incidence of testicular germ cell tumors among US men by census region., *Cancer*, 121(23):4181-89. Giannarini G., Dieckmann K. P., Albers P., Heidenreich A., and Pizzocaro G. 2010. Organ-sparing surgery for adult testicular tumours: a systematic review of the literature, *Eur Urol*, 57(5):780-90.

Giannatempo P., Greco T., Mariani L., Nicolai N., Tana S., Fare E., Raggi D., Piva L., Catanzaro M., Biondi D., Torelli T., Stagni S., Avuzzi B., Maffezzini M., Landoni G., De Braud F., Gianni A. M., Sonpavde G., Salvioni R., and Necchi A. 2015. Radiotherapy or chemotherapy for clinical stage IIA and IIB seminoma: a systematic review and meta-analysis of patient outcomes, *Ann Oncol*, 26(4):657-68.

Giannatempo P., Pond G.R., Sonpavde G., Albany C., Loriot Y., Sweeney C.J., Salvioni R., Colecchia M., Nicolai N., Raggi D., Rice K.R., Flack C.K., El Moullem N.R., Feldman H., Fizazi K., Einhorn L.H., Foster R.S., Necchi A., and Cary C. 2016. Treatment and clinical outcomes of patients with teratoma with somatic-type malignant transformation: an international collaboration, *J Urol*, 196(1):95-100.

Gierke C.L., King B.F., Bostwick D.G., Choyke P.L., and Hattery R.R. 1994. Large-cell calcifying Sertoli cell tumor of the testis: appearance at sonography, *AJR Am J Roentgenol*, 163(2):373-5.

- Giglio M., Medica M., De Rose A.F., Germinale F., Ravetti J.L., and Carmignani G. 2003. Testicular sertoli cell tumours and relative sub-types. Analysis of clinical and prognostic features, *Urol Int*, 70(3):205-10.
- Gilbert E.S., Curtis R.E., Hauptmann M., Kleinerman R.A., Lynch C.F., Stovall M., Smith S.A., Weathers R., Andersson M., Dores G.M., Fraumeni J.F., Jr., Fossa S.D., Hall P., Hodgson D.C., Holowaty E.J., Joensuu H., Johannesen T.B., Langmark F., Kaijser M., Pukkala E., Rajaraman P., Storm H.H., Vaalavirta L., van den Belt-Dusebout A.W., Aleman B.M., Travis L.B., Morton L.M., and van Leeuwen F.E. 2017. Stomach cancer following hodgkin lymphoma, testicular cancer and cervical cancer: a pooled analysis of three international studies with a focus on radiation effects, *Radiat Res*, 187(2):186-95.
- Gilligan T.D., Seidenfeld J., Basch E.M., Einhorn L.H., Fancher T., Smith D.C., Stephenson A.J., Vaughn D.J., Cosby R., and Hayes D.F. 2010. American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline on uses of serum tumor markers in adult males with germ cell tumors, *J Clin Oncol*, 28(20):3388-404.
- Girones R., Aparicio J., Roure P., Germa-Lluch J. R., Garcia Del Muro X., Vazquez-Estevez S., Saenz A., Sastre J., Arranz Arija J., Gallardo E., Gonzalez-Billalabeitia E., Sanchez-Hernandez A., Terrasa J., Hernandez A., Santander C., Cillan E., Sagastibelza N., Almenar-Cubells D., Lopez Brea M., and Maroto J. P. 2014. Synchronous versus metachronous brain metastasis from testicular germ cell tumors (TGCT): an analysis from the Spanish Germ Cell Cancer Group data base, *Clin Transl Oncol*, 16(11):959-65.
- Giwerzman A., Grindsted J., Hansen B., Jensen O.M., and Skakkebaek N.E. 1987. Testicular cancer risk in boys with maldescended testis: a cohort study., *Urol*, 138(5):1214-6.
- Giwerzman A., von der Maase H., Rorth M., and Skakkebaek N.E. 1994. Current concepts of radiation treatment of carcinoma in situ of the testis., *World J Urol*, 12(3):125-30.
- Gizzi M., Oberic L., Massard C., Poterie A., Gwenaël L. T., Loriot Y., Albiges L., Baciarello G., Michels J., Bossi A., Blanchard P., Escudier B., and Fizazi K. 2016. Predicting and preventing thromboembolic events in patients receiving cisplatin-based chemotherapy for germ cell tumours, *Eur J Cancer*, 69:151-57.
- Glaser S.M., Vargo J.A., Balasubramani G.K., and Beriwal S. 2016. Stage II testicular seminoma: patterns of care and survival by treatment strategy, *Clin Oncol (R Coll Radiol)*, 28(8):513-21.
- Goedert J.J., Cote T.R., Virgo P., Scoppa S.M., Kingma D.W., Gail M.H., Jaffe E.S., and Biggar R.J. 1998. Spectrum of AIDS-associated malignant disorders, *Lancet*, 351(9119):1833-9.
- Goedert J.J., Purdue M.P., McNeel T.S., McGlynn K.A., and Engels E.A. 2007. Risk of germ cell tumors among men with HIV/acquired immunodeficiency syndrome, *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 16(6):1266-9.

- Greene M.H., Mai P.L., Loud J.T., Pathak A., Peters J.A., Mirabello L., McMaster M.L., Rosenberg P., and Stewart D.R. 2015. Familial testicular germ cell tumors (FTGCT) - overview of a multidisciplinary etiologic study, *Andrology*, 3(1):47-58.
- Grimison P.S., Stockler M.R., Thomson D.B., Olver I.N., Harvey V.J., GebSKI V.J., Lewis C.R., Levi J.A., Boyer M.J., Gurney H., Craft P., Boland A.L., Simes R.J., and Toner G.C. 2010. Comparison of two standard chemotherapy regimens for good-prognosis germ cell tumors: updated analysis of a randomized trial, *J Natl Cancer Inst*, 102(16):1253-62.
- Groll R.J., Warde P., and Jewett M.A. 2007. A comprehensive systematic review of testicular germ cell tumor surveillance, *Crit Rev Oncol Hematol*, 64(3):182-97.
- Gurney J., Shaw C., Stanley J., Signal V., and Sarfati D. 2015. Cannabis exposure and risk of testicular cancer: a systematic review and meta-analysis, *BMC Cancer*, 15897.
- Habuchi T., Kamoto T., Hara I., Kawai K., Nakao M., Nonomura N., Kobayashi T., Ogawa O., Kamidono S., Akaza H., Okuyama A., Kato T., and Miki T. 2003. Factors that influence the results of salvage surgery in patients with chemorefractory germ cell carcinomas with elevated tumor markers, *Cancer*, 98(8):1635-42.
- Hallemeier C.L., Choo R., Davis B.J., Leibovich B.C., Costello B.A., and Pisansky T.M. 2014. Excellent longterm disease control with modern radiotherapy techniques for stage I testicular seminoma--the Mayo Clinic experience, *Urol Oncol*, 32(1):24.e1-6.
- Hallemeier C.L., Pisansky T.M., Davis B.J., and Choo R. 2013. Long-term outcomes of radiotherapy for stage II testicular seminoma--the Mayo Clinic experience, *Urol Oncol*, 31(8):1832-8.
- Hardt A., Krell J., Wilson P.D., Harding V., Chowdhury S., Mazhar D., Berney D., Stebbing J., and Shamash J. 2014. Brain metastases associated with germ cell tumors may be treated with chemotherapy alone, *Cancer*, 120(11):1639-46.
- Harland S.J., Cook P.A., Fossa S.D., Horwich A., Parkinson M.C., Roberts J.T., and Stenning S.P. 1993. Risk factors for carcinoma in situ of the contralateral testis in patients with testicular cancer. An interim report, *Eur Urol*, 23(1):115-8; discussion 19.
- Hartmann J.T., Albrecht C., Schmoll H.J., Kuczyk M.A., Kollmannsberger C., and Bokemeyer C. 1999. Long-term effects on sexual function and fertility after treatment of testicular cancer, *Br J Cancer*, 80(5-6):801-7.
- Hartmann J.T., Candelaria M., Kuczyk M.A., Schmoll H.J., and Bokemeyer C. 1997. Comparison of histological results from the resection of residual masses at different sites after chemotherapy for metastatic non-seminomatous germ cell tumours, *Eur J Cancer*, 33(6):843-7.
- Hartmann J.T., Fossa S.D., Nichols C.R., Droz J.P., Horwich A., Gerl A., Beyer J., Pont J., Fizazi K., Hecker H., Kanz L., Einhorn L., and Bokemeyer C. 2001. Incidence of metachronous testicular cancer in patients with extragonadal germ cell tumors, *J. Natl. Cancer Inst.*, 93(22):1733-38.

- Hartmann J.T., Nichols C.R., Droz J.P., Horwich A., Gerl A., Fossa S.D., Beyer J., Pont J., Fizazi K., Einhorn L., Kanz L., and Bokemeyer C. 2000. Hematologic disorders associated with primary mediastinal nonseminomatous germ cell tumors, *J Natl Cancer Inst*, 92(1):54-61.
- Hartmann M., Krege S., Souchon R., De Santis M., Gillessen S., and Cathomas R. 2011. [Follow-up of testicular germ cell cancer patients: interdisciplinary evidence-based recommendations], *Urologe A*, 50(7):830-5.
- Hartung T.J., Mehnert A., Friedrich M., Hartmann M., Vehling S., Bokemeyer C., and Oechsle K. 2016. Age-related variation and predictors of long-term quality of life in germ cell tumor survivors, *Urol Oncol*, 34(2):60.e1-6.
- Hatakeyama S., Kyan A., Yamamoto H., Okamoto A., Sugiyama N., Suzuki Y., Yoneyama T., Hashimoto Y., Koie T., Yamada S., Saito H., Arai Y., Fukuda M., and Ohyama C. 2010. Core 2 N-acetylglucosaminyltransferase-1 expression induces aggressive potential of testicular germ cell tumor, *Int J Cancer*, 127(5):1052-9.
- Haugnes H.S., Aass N., Fossa S.D., Dahl O., Brydoy M., Aasebo U., Wilsgaard T., and Bremnes R.M. 2009. Pulmonary function in long-term survivors of testicular cancer, *J Clin Oncol*, 27(17):2779-86.
- Haugnes H.S., Aass N., Fossa S.D., Dahl O., Klepp O., Wist E.A., Svartberg J., Wilsgaard T., and Bremnes R.M. 2007. Components of the metabolic syndrome in long-term survivors of testicular cancer, *Ann Oncol*, 18(2):241-8.
- Haugnes H.S., Bosl G.J., Boer H., Gietema J.A., Brydoy M., Oldenburg J., Dahl A.A., Bremnes R.M., and Fossa S.D. 2012. Long-term and late effects of germ cell testicular cancer treatment and implications for follow-up, *J Clin Oncol*, 30(30):3752-63.
- Haugnes H.S., Oldenburg J., and Bremnes R.M. 2015. Pulmonary and cardiovascular toxicity in long-term testicular cancer survivors, *Urol Oncol*, 33(9):399-406.
- Haugnes H.S., Solhaug O., Stenberg J., Hjelle L.V., and Bremnes R.M. 2014. Seminoma patients treated at a minor oncological department during 1986-2010: treatment and outcome, *Anticancer Res*, 34(8):4253-60.
- Hauptmann M., Borge Johannesen T., Gilbert E.S., Stovall M., van Leeuwen F.E., Rajaraman P., Smith S.A., Weathers R.E., Aleman B.M., Andersson M., Curtis R.E., Dores G.M., Fraumeni J.F., Jr., Hall P., Holowaty E.J., Joensuu H., Kaijser M., Kleinerman R.A., Langmark F., Lynch C. F., Pukkala E., Storm H.H., Vaalavirta L., van den Belt-Dusebout A.W., Morton L.M., Fossa S.D., and Travis L.B. 2016. Increased pancreatic cancer risk following radiotherapy for testicular cancer, *Br J Cancer*, 115(7):901-8.
- Hauptmann M., Fossa S.D., Stovall M., van Leeuwen F.E., Johannesen T.B., Rajaraman P., Gilbert E.S., Smith S.A., Weathers R.E., Aleman B.M., Andersson M., Curtis R.E., Dores G.M., Fraumeni J.F., Hall P., Holowaty E.J., Joensuu H., Kaijser M., Kleinerman R.A., Langmark F., Lynch C.F., Pukkala E., Storm H.H., Vaalavirta L., van den Belt-Dusebout A.W., Travis L.B., and Morton L.M. 2015. Increased

stomach cancer risk following radiotherapy for testicular cancer, *Br J Cancer*, 112(1):44-51.

Heidegger I., Porres D., Veek N., Heidenreich A., and Pfister D. 2017. Predictive factors for developing venous thrombosis during cisplatin-based chemotherapy in testicular cancer, *Urol Int*, 99(1):10409.

Heidenreich A., Albers P., Hartmann M., Kliesch S., Kohrmann K. U., Krege S., Lossin P., and Weissbach L. 2003. Complications of primary nerve sparing retroperitoneal lymph node dissection for clinical stage I nonseminomatous germ cell tumors of the testis: experience of the German Testicular Cancer Study Group, *J Urol*, 169(5):1710-4.

Heidenreich A., Haidl F., Paffenholz P., Pape C., Neumann U., and Pfister D. 2017. Surgical management of complex residual masses following systemic chemotherapy for metastatic testicular germ cell tumours, *Ann Oncol*, 28(2):362-67.

Heidenreich A., Ohlmann C., Hegele A., and Beyer J. 2005. Repeat retroperitoneal lymphadenectomy in advanced testicular cancer, *Eur Urol*, 47(1):64-71.

Heidenreich A., Pfister D., Witthuhn R., Thuer D., and Albers P. 2009. Postchemotherapy retroperitoneal lymph node dissection in advanced testicular cancer: radical or modified template resection, *Eur Urol*, 55(1):217-24.

Heidenreich A., Schenkman N. S., Sesterhenn I. A., Mostofi F. K., McCarthy W. F., Heidenreich B., and Moul J. W. 1997a. Immunohistochemical expression of Ki-67 to predict lymph node involvement in clinical stage I nonseminomatous germ cell tumors, *J Urol*, 158(2):620-5.

Heidenreich A., Vorreuther R., Neubauer S., Zumbé J., and Engelmann U.H. 1997b. Paternity in patients with bilateral testicular germ cell tumors., *Eur Urol*, 31(2):246-8.

Heidenreich A., Weissbach L., Holtl W., Albers P., Kliesch S., Kohrmann K. U., and Dieckmann KP. 2001. Organ sparing surgery for malignant germ cell tumor of the testis, *J Urol*, 166(6):2161-5.

Helleberg M., Gerstoft J., Afzal S., Kronborg G., Larsen C. S., Pedersen C., Bojesen S. E., Nordestgaard B. G., and Obel N. 2014. Risk of cancer among HIV-infected individuals compared to the background population: impact of smoking and HIV, *Aids*, 28(10):1499-508.

Hemminki K., Liu H., and Sundquist J. 2010. Second cancers after testicular cancer diagnosed after 1980 in Sweden, *Ann Oncol*, 21(7):1546-51.

Hendry W.F., Norman A.R., Dearnaley D.P., Fisher C., Nicholls J., Huddart R.A., and Horwich A. 2002. Metastatic nonseminomatous germ cell tumors of the testis: results of elective and salvage surgery for patients with residual retroperitoneal masses, *Cancer*, 94(6):1668-76.

Henley J.D., Young R.H., and Ulbright T.M. 2002. Malignant Sertoli cell tumors of the testis: a study of 13 examples of a neoplasm frequently misinterpreted as seminoma, *Am J Surg Pathol*, 26(5):541-50.

- Hentrich M., Weber N., Bergsdorf T., Liedl B., Hartenstein R., and Gerl A. 2005. Management and outcome of bilateral testicular germ cell tumors: Twenty-five year experience in Munich., *Acta Oncol*, 44(6):529-36.
- Hentrich M.U., Brack N.G., Schmid P., Schuster T., Clemm C., and Hartenstein R.C. 1996. Testicular germ cell tumors in patients with human immunodeficiency virus infection, *Cancer*, 77(10):2109-16.
- Herrinton L.J., Brox T., Greenland S., Finkle W. D., Cattolica E., and Shoor S. 2003. Regarding: a cohort study of systemic and local complications following implantation of testicular prostheses, *Ann Epidemiol*, 13(1):73-7.
- Herschbach P. 2010. Screeningverfahren in der Psychoonkologie. Testinstrumente zur Identifikation betreuungsbedürftiger Krebspatienten. Eine Empfehlung der PSO für die psychoonkologische Behandlungspraxis, Deutsche Krebsgesellschaft: Berlin.
- Hitchins R.N., Philip P.A., Wignall B., Newlands E.S., Begent R.H., Rustin G.J., and Bagshawe K.D. 1988. Bone disease in testicular and extragonadal germ cell tumours, *Br J Cancer*, 58(6):793-6.
- Hoei-Hansen C.E., Rajpert-De Meyts E., Daugaard G., and Skakkebaek N.E. 2005. Carcinoma in situ testis, the progenitor of testicular germ cell tumours: a clinical review., *Ann Oncol*, 16(6):863-8.
- Hofmockel G. , Gruss A., and Theiss M. 1996. Chemotherapy in advanced seminoma and the role of postcytostatic retroperitoneal lymph node dissection, *Urol Int*, 57(1):38-42.
- Holland J.C. , and Bultz B.D. 2007. The NCCN guideline for distress management: a case for making distress the sixth vital sign, *J Natl Compr Canc Netw*, 5(1):3-7.
- Holzner B., Efficace F., Basso U., Johnson C.D., Aaronson N.K., Arraras J.I., Smith A.B., Chow E., Oberuggenberger A.S., Bottomley A., Steiner H., Incrocci L., and Giesinger J.M. 2013. Crosscultural development of an EORTC questionnaire to assess health-related quality of life in patients with testicular cancer: the EORTC QLQ-TC26, *Qual Life Res*, 22(2):369-78.
- Horne M.J., and Adeniran A.J. 2011. Primary diffuse large B-cell lymphoma of the testis, *Arch Pathol Lab Med*, 135(10):1363-7.
- Horwich A., Fossa S. D., Huddart R., Dearnaley D.P., Stenning S., Aresu M., Bliss J. M., and Hall E. 2014. Second cancer risk and mortality in men treated with radiotherapy for stage I seminoma, *Br J of Cancer*, 110(1):256-63.
- Horwich A., Norman A., Fisher C., Hendry W.F., Nicholls J., and Dearnaley D.P. 1994. Primary chemotherapy for stage II nonseminomatous germ cell tumors of the testis, *J Urol*, 151(1):72-7; discussion 77-8.
- Horwich A., Sleijfer D.T., Fossa S.D., Kaye S.B., Oliver R.T., Cullen M.H., Mead G.M., de Wit R., de Mulder P.H., Dearnaley D.P., Cook P.A., Sylvester R.J., and Stenning S.P. 1997. Randomized trial of bleomycin, etoposide, and cisplatin compared with bleomycin, etoposide, and carboplatin in good-prognosis metastatic

- nonseminomatous germ cell cancer: a Multiinstitutional Medical Research Council/European Organization for Research and Treatment of Cancer Trial, *J Clin Oncol*, 15(5):1844-52.
- Hoskin P., Dilly S., Easton D., Horwich A., Hendry W., and Peckham M. J. 1986. Prognostic factors in stage I non-seminomatous germ-cell testicular tumors managed by orchiectomy and surveillance: implications for adjuvant chemotherapy, *J Clin Oncol*, 4(7):1031-6.
- Houlgatte A., De La Taille A., Fournier R., Goluboff E.T. , Camporo P., and Houdelette P. 1999. Paternity in a patient with seminoma and carcinoma in situ in a solitary testis treated by partial orchidectomy., *BJU Int*, 84(4):374-5.
- Howard R., Gilbert E., Lynch C.F., Hall P., Storm H., Holowaty E., Pukkala E., Langmark F., Kaijser M., Andersson M., Joensuu H., Fossa S.D., Allan J.M., and Travis L.B. 2008. Risk of leukemia among survivors of testicular cancer: a population-based study of 42,722 patients, *Ann Epidemiol*, 18(5):416-21.
- Howard S.A., Gray K.P., O'Donnell E.K., Fennessy F.M., Beard C.J., and Sweeney C.J. 2014. Craniocaudal retroperitoneal node length as a risk factor for relapse from clinical stage I testicular germ cell tumor, *AJR Am J Roentgenol*, 203(4):W415-20.
- Huddart R.A., Norman A., Moynihan C., Horwich A., Parker C., Nicholls E., and Dearnaley D.P. 2005. Fertility, gonadal and sexual function in survivors of testicular cancer, *Br J Cancer*, 93(2):200-7.
- Huddart R.A., Norman A., Shahidi M., Horwich A., Coward D., Nicholls J., and Dearnaley D.P. 2003. Cardiovascular disease as a long-term complication of treatment for testicular cancer, *J Clin Oncol*, 21(8):1513-23.
- IGCCCG. 1997. International Germ Cell Consensus Classification: a prognostic factor-based staging system for metastatic germ cell cancers. International Germ Cell Cancer Collaborative Group, *J Clin Oncol*, 15(2):594-603.
- Ilic D., and Misso M.L. 2011. Screening for testicular cancer, *Cochrane Database Syst Rev*(2):16;(2):CD007853.
- Iversen K., Oechsle K., Oing C., Bokemeyer C., and Seidel C. 2017. Specific characteristics of patients with advanced genitourinary cancer receiving specialized inpatient palliative care, *Oncol Res Treat*, 40(10):609-14.
- Jacobsen K.D., Ous S., Waehre H., Trasti H., Stenwig A.E., Lien H.H., Aass N., and Fossa S.D. 1999. Ejaculation in testicular cancer patients after post-chemotherapy retroperitoneal lymph node dissection, *Br J Cancer*, 80(1-2):249-55.
- Jamal-Hanjani M., Karpathakis A., Kwan A., Mazhar D., Ansell W., Shamash J., Harper P., Rudman S., Powles T., and Chowdhury S. 2013. Bone metastases in germ cell tumours: lessons learnt from a large retrospective study, *BJU Int*, 112(2):176-81.
- Janssen-Heijnen M. L., Gondos A., Bray F., Hakulinen T., Brewster D. H., Brenner H., and Coebergh J. W. 2010. Clinical relevance of conditional survival of cancer patients in europe: age-specific analyses of 13 cancers, *J Clin Oncol*, 28(15):2520-8.

- Jeffery G.M., Theaker J.M., Lee A.H., Blaquiére R.M., Smart C.J., and Mead G.M. 1991. The growing teratoma syndrome, *Br J Urol*, 67(2):195-202.
- Jefford M., and Tattersall M.H. 2002. Informing and involving cancer patients in their own care, *Lancet Oncol*, 3(10):629-37.
- Jeldres C., Pham K.N., Daneshmand S., Kollmannsberger C.K., Hayes-Lattin B.M., Wolff E., Odem-Davis K., Porter C.R., and Nichols C.R. 2014. Association of higher institutional volume with improved overall survival in clinical stage III testicular cancer: Results from the National Cancer Data Base (1998-2011). *Chicago*, 32: 4519-19. *Journal of Clinical Oncology*.
- Jones G., Arthurs B., Kaya H., Macdonald K., Qin R., Fairbanks R.K., Lamoreaux W.T., Jawed I., Tward J.D., Martincic D., Shivnani A.T., and Lee C.M. 2013. Overall survival analysis of adjuvant radiation versus observation in stage I testicular seminoma: a surveillance, epidemiology, and end results (SEER) analysis, *Am J Clin Oncol*, 36(5):500-4.
- Jones W.G., Fossa S.D., Mead G.M., Roberts J.T., Sokal M., Horwich A., and Stenning S.P. 2005. 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*, 23(6):1200-8.
- Kamat M.R., Kulkarni J.N., Tongaonkar H.B., and Ravi R. 1992. Value of retroperitoneal lymph node dissection in advanced testicular seminoma, *J Surg Oncol*, 51(1):65-7.
- Kamba T., Kamoto T., Okubo K., Teramukai S., Kakehi Y., Matsuda T., and Ogawa O. 2010. Outcome of different post-orchietomy management for stage I seminoma: Japanese multi-institutional study including 425 patients, *Int J Urol*, 17(12):980-7.
- Kawahara T., Kawai K., Yoshino T., Ikeda A., Ishizuka R., Kandori S., Takaoka E. I., Kojima T., Joraku A., Suetomi T., Miyazaki J., and Nishiyama H. 2016. The clinical presentation and favorable prognosis of patients with isolated metachronous brain metastasis from germ cell tumors, *Jpn J Clin Oncol*, 46(11):1047-52.
- KCE. 2010. Tombal, B., Vlayen, J., Stordeur, S., De Meerleer, G., Gil, T., Renard, L., Rorive, S., Rottey, S., Salmon, I., Schrijvers, D., Villeirs, G. Wetenschappelijke ondersteuning van het College voor Oncologie: een update van de nationale richtlijn voor testiskanker, Good Clinical Practice (GCP). Brussel: Federaal Kenniscentrum voor de Gezondheidszorg (KCE)KCE Reports 142A. D/2010/10.273/72.
- Keller M. 2012. Patientenzentrierte Kommunikation in der Onkologie–Erfahrungen mit dem KoMPASS Training, In: WeisJ, Brähler E, Hrsg. Psychoonkologie. Stuttgart: Schattauer; 2012.
- Keller M., Sommerfeldt S., Fischer C., Knight L., Riesbeck M., Lowe B., Herfarth C., and Lehnert T. 2004. Recognition of distress and psychiatric morbidity in cancer patients: a multi-method approach, *Ann Oncol*, 15(8):1243-9.

Kerns S. L., Fung C., Monahan P. O., Ardeshir-Rouhani-Fard S., Abu Zaid M. I., Williams A. M., Stump T. E., Sesso H. D., Feldman D. R., Hamilton R. J., Vaughn D. J., Beard C., Huddart R. A., Kim J., Kollmannsberger C., Sahasrabudhe D. M., Cook R., Fossa S. D., Einhorn L. H., and Travis L. B. 2018. Cumulative Burden of Morbidity Among Testicular Cancer Survivors After Standard Cisplatin-Based Chemotherapy: A Multi-Institutional Study, *J Clin Oncol*20;36(15):1505-12.

Kesler K.A., Kruter L.E., Perkins S.M., Rieger K.M., Sullivan K.J., Runyan M.L., Brown J.W., and Einhorn L.H. 2011. Survival after resection for metastatic testicular nonseminomatous germ cell cancer to the lung or mediastinum, *Ann Thorac Surg*, 91(4):1085-93; discussion 93.

Kharazmi E., Hemminki K., Pukkala E., Sundquist K., Tryggvadottir L., Tretli S., Olsen J.H., and Fallah M. 2015. Cancer risk in relatives of testicular cancer patients by histology type and age at diagnosis: a joint study from five nordic countries, *Eur Urol*, 68(2):283-89.

Kier M.G., Hansen M.K., Lauritsen J., Mortensen M.S., Bandak M., Agerbaek M., Holm N.V., Dalton S.O., Andersen K.K., Johansen C., and Daugaard G. 2016. Second malignant neoplasms and cause of death in patients with germ cell cancer: a Danish nationwide cohort study, *JAMA Oncol*, 2(12):1624-27.

Kier M.G., Lauritsen J., Almstrup K., Mortensen M.S., Toft B.G., Rajpert-De Meyts E., Skakkebaek N.E., Rørth M., von der Maase H., Agerbaek M., Holm N.V., Andersen K.K., Dalton S.O., Johansen C., and Daugaard G. 2015. Screening for carcinoma in situ in the contralateral testicle in patients with testicular cancer: a population-based study (DaTeCa 03 study), *Ann Oncol*, 26(4):737-42.

Kier M.G., Lauritsen J., Mortensen M.S., Bandak M., Andersen K.K., Hansen M.K., Agerbaek M., Holm N.V., Dalton S.O., Johansen C., and Daugaard G. 2017. Prognostic factors and treatment results after bleomycin, etoposide, and cisplatin in germ cell cancer: a population-based study, *Eur Urol*, 71(2):290-98.

Kim I., Young R.H., and Scully R.E. 1985. Leydig cell tumors of the testis. A clinicopathological analysis of 40 cases and review of the literature, *Am J Surg Pathol*, 9(3):177-92.

Kleeberg U.R., Tews J.T., Ruprecht T., Hoing M., Kuhlmann A., and Runge C. 2005. Patient satisfaction and quality of life in cancer outpatients: results of the PASQOC study, *Support Care Cancer*, 13(5):303-10.

Klepp O., Dahl O., Flodgren P., Stierner U., Olsson A. M., Oldbring J., Nilsson S., Daehlin L., Tornblom M., Smaland R., Starkhammar H., Abramsson L., Wist E., Raabe N., Edekling T., and Cavallin-Stahl E. 1997. Risk-adapted treatment of clinical stage 1 non-seminoma testis cancer, *Eur J Cancer*, 33(7):1038-44.

Kliesch S., Behre H. M., Jurgens H., and Nieschlag E. 1996. Cryopreservation of semen from adolescent patients with malignancies, *Med Pediatr Oncol*, 26(1):20-7.

Kliesch S., Bergmann M., Hertle L., Nieschlag E., and Behre H. M. 1997. Semen parameters and testicular pathology in men with testicular cancer and contralateral carcinoma in situ or bilateral testicular malignancies, *Hum Reprod*, 12(12):2830-35.

Kliesch S., Kamischke A., Cooper TG., and Nieschlag E. 2009. Kryokonservierung menschlicher Spermien zur Zeugungsreserve. In: Nieschlag E, Behre HM, Nieschlag S, Hrsg. *Andrologie: Grundlagen und Klinik der reproduktiven Gesundheit des Mannes*. Springer Berlin Heidelberg 515-31.

Kliesch S., Thomaidis T., Schutte B., Puhse G., Kater B., Roth S., and Bergmann M. 2003. Update on the diagnostic safety for detection of testicular intraepithelial neoplasia (TIN), *Apmis*, 111(1):70-4; discussion 75.

Ko J., Bernard B., Tran B., Li H., Asif T., Stukalin I., Lee M., Day D., Alimohamed N., Sweeney C. J., Bedard P. L., and Heng D. Y. 2016. Conditional Survival of Patients With Metastatic Testicular Germ Cell Tumors Treated With First-Line Curative Therapy, *J Clin Oncol*, 34(7):714-20.

Kobayashi T., Kawakita M., Terachi T., Habuchi T., Ogawa O., and Kamoto T. 2006. Significance of elevated preoperative alpha-fetoprotein in postchemotherapy residual tumor resection for the disseminated germ cell tumors, *J Surg Oncol*, 94(7):619-23.

Koller M., Neugebauer E. A., Augustin M., Bussing A., Farin E., Klinkhammer-Schalke M., Lorenz W., Munch K., Petersen-Ewert C., von Steinbuchel N, and Wieseler B. 2009. [Assessment of quality of life in health services research - conceptual, methodological and structural prerequisites], *Gesundheitswesen*, 71(12):864-72.

Kollmannsberger C., Beyer J., Droz J. P., Harstrick A., Hartmann J. T., Biron P., Flechon A., Schoffski P., Kuczyk M., Schmoll H. J., Kanz L., and Bokemeyer C. 1998a. Secondary leukemia following high cumulative doses of etoposide in patients treated for advanced germ cell tumors, *J Clin Oncol*, 16(10):3386-91.

Kollmannsberger C., Beyer J., Liersch R., Schoeffski P., Metzner B., Hartmann J.T., Rick O., Stengele K., Hohloch K., Spott C., Kanz L., and Bokemeyer C. 2004. Combination chemotherapy with gemcitabine plus oxaliplatin in patients with intensively pretreated or refractory germ cell cancer: a study of the German Testicular Cancer Study Group, *J Clin Oncol*, 22(1):108-14.

Kollmannsberger C., Daneshmand S., So A., Chi K.N., Murray N., Moore C., Hayes-Lattin B., and Nichols C. 2010b. Management of disseminated nonseminomatous germ cell tumors with risk-based chemotherapy followed by response-guided postchemotherapy surgery, *J Clin Oncol*, 28(4):53742.

Kollmannsberger C., Hartmann J.T., Kanz L., and Bokemeyer C. 1998b. Risk of secondary myeloid leukemia and myelodysplastic syndrome following standard-dose chemotherapy or high-dose chemotherapy with stem cell support in patients with potentially curable malignancies, *J Cancer Res Clin Oncol*, 124(3-4):207-14.

Kollmannsberger C., Moore C., Chi K.N., Murray N., Daneshmand S., Gleave M., Hayes-Lattin B., and Nichols C.R. 2010a. Non-risk-adapted surveillance for patients

with stage I nonseminomatous testicular germ-cell tumors: diminishing treatment-related morbidity while maintaining efficacy, *Ann Oncol*, 21(6):1296-301.

Kollmannsberger C., Nichols C., Bamberg M., Hartmann J. T., Schleucher N., Beyer J., Schofski P., Derigs G., Ruther U., Bohlke I., Schmoll H.J., Kanz L., and Bokemeyer C. 2000a. First-line high-dose chemotherapy +/- radiation therapy in patients with metastatic germ-cell cancer and brain metastases, *Ann Oncol*, 11(5):553-9.

Kollmannsberger C., Nichols C., Meisner C., Mayer F., Kanz L., and Bokemeyer C. 2000b. Identification of prognostic subgroups among patients with metastatic 'IGCCCG poor-prognosis' germ-cell cancer: an explorative analysis using cart modeling, *Ann Oncol*, 11(9):1115-20.

Kollmannsberger C., Oechsle K., Dohmen B.M., Pfannenberger A., Bares R., Claussen C.D., Kanz L., and Bokemeyer C. 2002a. Prospective comparison of [18F]fluorodeoxyglucose positron emission tomography with conventional assessment by computed tomography scans and serum tumor markers for the evaluation of residual masses in patients with nonseminomatous germ cell carcinoma, *Cancer*, 94(9):2353-62.

Kollmannsberger C., Rick O., Derigs H.G., Schleucher N., Schofski P., Beyer J., Schoch R., Sayer H.G., Gerl A., Kuczyk M., Spott C., Kanz L., and Bokemeyer C. 2002b. Activity of oxaliplatin in patients with relapsed or cisplatin-refractory germ cell cancer: a study of the German Testicular Cancer Study Group, *J Clin Oncol*, 20(8):2031-7.

Kollmannsberger C., Tandstad T., Bedard P.L., Cohn-Cedermark G., Chung P.W., Jewett M.A., Powles T., Warde P.R., Daneshmand S., Protheroe A., Tyldesley S., Black P.C., Chi K., So A.I., Moore M.J., and Nichols C.R. 2015. Patterns of relapse in patients with clinical stage I testicular cancer managed with active surveillance, *J Clin Oncol*, 33(1):51-7.

Kollmannsberger C., Tyldesley S., Moore C., Chi K.N., Murray N., Daneshmand S., Black P., Duncan G., Hayes-Lattin B., and Nichols C. 2011. Evolution in management of testicular seminoma: population-based outcomes with selective utilization of active therapies, *Ann Oncol*, 22(4):80814.

Kondagunta G.V., Bacik J., Bajorin D., Dobrzynski D., Sheinfeld J., Motzer R.J., and Bosl G.J. 2005. Etoposide and cisplatin chemotherapy for metastatic good-risk germ cell tumors, *J Clin Oncol*, 23(36):9290-4.

Kondagunta G.V., Bacik J., Sheinfeld J., Bajorin D., Bains M., Reich L., Deluca J., Budnick A., Ishill N., Mazumdar M., Bosl G.J., and Motzer R.J. 2007. Paclitaxel plus Ifosfamide followed by high-dose carboplatin plus etoposide in previously treated germ cell tumors, *J Clin Oncol*, 25(1):85-90.

Kondagunta G.V., Sheinfeld J., Mazumdar M., Mariani T. V., Bajorin D., Bacik J., Bosl G.J., and Motzer R.J. 2004. 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*, 22(3):464-7.

Koutsoukos K., Tzannis K., Christodoulou C., Karavasilis V., Bakoyiannis C., Makatsoris T., Papandreou C. N., Pectasides D., Dimopoulos M. A., and Bamias A. 2016. Two cycles of adjuvant carboplatin in stage I seminoma: 8-year experience by the Hellenic Cooperative Oncology Group (HECOG), *World J Urol*, 34(6):853-7.

Krege S., Beyer J., Souchon R., Albers P., Albrecht W., Algaba F., Bamberg M., Bodrogi I., Bokemeyer C., Cavallin-Stahl E., Classen J., Clemm C., Cohn-Cedermark G., Culine S., Daugaard G., De Mulder P. H., De Santis M., de Wit M., de Wit R., Derigs H. G., Dieckmann K. P., Dieing A., Droz J. P., Fenner M., Fizazi K., Flechon A., Fossa S. D., del Muro X. G., Gauler T., Geczi L., Gerl A., GermaLluch J. R., Gillessen S., Hartmann J. T., Hartmann M., Heidenreich A., Hoeltl W., Horwich A., Huddart R., Jewett M., Joffe J., Jones W. G., Kisbenedek L., Klepp O., Kliesch S., Koehrmann K. U., Kollmannsberger C., Kuczyk M., Laguna P., Galvis O. L., Loy V., Mason M. D., Mead G. M., Mueller R., Nichols C., Nicolai N., Oliver T., Ondrus D., Oosterhof G. O., Paz-Ares L., Pizzocaro G., Pont J., Pottek T., Powles T., Rick O., Rosti G., Salvioni R., Scheiderbauer J., Schmelz H. U., Schmidberger H., Schmoll H. J., Schrader M., Sedlmayer F., Skakkebaek N. E., Sohaib A., Tjulandin S., Warde P., Weinknecht S., Weissbach L., Wittekind C., Winter E., Wood L., and von der Maase H. 2008b. 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 II, *Eur Urol*, 53(3):497-513.

Krege S., Beyer J., Souchon R., Albers P., Albrecht W., Algaba F., Bamberg M., Bodrogi I., Bokemeyer C., Cavallin-Stahl E., Classen J., Clemm C., Cohn-Cedermark G., Culine S., Daugaard G., De Mulder P. H., De Santis M., de Wit M., de Wit R., Derigs H. G., Dieckmann K. P., Dieing A., Droz J. P., Fenner M., Fizazi K., Flechon A., Fossa S. D., del Muro X. G., Gauler T., Geczi L., Gerl A., GermaLluch J. R., Gillessen S., Hartmann J. T., Hartmann M., Heidenreich A., Hoeltl W., Horwich A., Huddart R., Jewett M., Joffe J., Jones W. G., Kisbenedek L., Klepp O., Kliesch S., Koehrmann K. U., Kollmannsberger C., Kuczyk M., Laguna P., Galvis O. L., Loy V., Mason M. D., Mead G. M., Mueller R., Nichols C., Nicolai N., Oliver T., Ondrus D., Oosterhof G. O., Ares L. P., Pizzocaro G., Pont J., Pottek T., Powles T., Rick O., Rosti G., Salvioni R., Scheiderbauer J., Schmelz H. U., Schmidberger H., Schmoll H. J., Schrader M., Sedlmayer F., Skakkebaek N. E., Sohaib A., Tjulandin S., Warde P., Weinknecht S., Weissbach L., Wittekind C., Winter E., Wood L., and von der Maase H. 2008a. 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*, 53(3):478-96.

Krege S., Boergermann C., Baschek R., Hinke A., Pottek T., Kliesch S., Dieckmann K. P., Albers P., Knutzen B., Weinknecht S., Schmoll H. J., Beyer J., and Ruebben H. 2006. Single agent carboplatin for CS IIA/B testicular seminoma. A phase II study of the German Testicular Cancer Study Group (GTCSG), *Ann Oncol*, 17(2):276-80.

Kreydin E. I., Barrisford G. W., Feldman A. S., and Preston M. A. 2013. Testicular cancer: what the radiologist needs to know, *AJR Am J Roentgenol*, 200(6):1215-25.

Krug B., Heidenreich A., and Dietlein M. et al. . 1999. Lymphknotenstaging maligner testikulärer Keimzelltumoren, 17187-94.

- Kurobe M., Kawai K., Oikawa T., Ichioka D., Kandori S., Takaoka E., Kojima T., Joraku A., Suetomi T., Miyazaki J., and Nishiyama H. 2015. Paclitaxel, ifosfamide, and cisplatin (TIP) as salvage and consolidation chemotherapy for advanced germ cell tumor, *J Cancer Res Clin Oncol*, 141(1):12733.
- Kvammen O., Myklebust T. A., Solberg A., Moller B., Klepp O. H., Fossa S. D., and Tandstad T. 2016. Long-term relative survival after diagnosis of testicular germ cell tumor, *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 25(5):773-9.
- Lampe H., Horwich A., Norman A., Nicholls J., and Dearnaley D. P. 1997. Fertility after chemotherapy for testicular germ cell cancers, *J Clin Oncol*, 15(1):239-45.
- Latif T., Kold Jensen T., Mehlsen J., Holmboe S. A., Brinith L., Pors K., Skouby S. O., Jorgensen N., and Lindahl-Jacobsen R. 2017. Semen quality as a predictor of subsequent morbidity: a Danish cohort study of 4,712 men with long-term follow-up, *Am J Epidemiol*, 186(8):910-17.
- Lauritsen J., Kier M. G., Bandak M., Mortensen M. S., Thomsen F. B., Mortensen J., and Daugaard G. 2016. Pulmonary function in patients with germ cell cancer treated with bleomycin, etoposide, and cisplatin, *J Clin Oncol*, 34(13):1492-9.
- Lauritsen J., Mortensen M. S., Kier M. G., Christensen I. J., Agerbaek M., Gupta R., and Daugaard G. 2015. Renal impairment and late toxicity in germ-cell cancer survivors, *Ann Oncol*, 26(1):173-8.
- Le Cornet C., Lortet-Tieulent J., Forman D., Béranger R., Flechon A., Fervers B., Schüz J., and Bray F. 2013. Testicular cancer incidence to rise by 25% by 2025 in Europe? Model-based predictions in 40 countries using population-based registry data., *Eur J Cancer*, 50(4):831- 39.
- Leibovitch I., Foster R. S., Kopecky K. K., Albers P., Ulbright T. M., and Donohue J. P. 1998. Identification of clinical stage A nonseminomatous testis cancer patients at extremely low risk for metastatic disease: a combined approach using quantitative immunohistochemical, histopathologic, and radiologic assessment, *J Clin Oncol*, 16(1):261-8.
- Leibovitch I., Little J. S., Jr., Foster R. S., Rowland R. G., Bihrlé R., and Donohue J. P. 1996. Delayed orchiectomy after chemotherapy for metastatic nonseminomatous germ cell tumors, *J Urol*, 155(3):952-4.
- Leibovitch L., Foster R. S., Kopecky K. K., and Donohue J. P. 1995. Improved accuracy of computerized tomography based clinical staging in low stage nonseminomatous germ cell cancer using size criteria of retroperitoneal lymph nodes, *J Urol*, 154(5):1759-63.
- Leitlinienprogramm Onkologie. 2014. Leitlinienprogramm Onkologie (DKG, DKH, AWMF). Psychoonkologische Diagnostik, Beratung und Behandlung von erwachsenen Krebspatienten, Langversion 1.1, AWMF Registernummer: 032/051OL http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/032051OLI_S3_Psychoonkologische_Beratung_Behandlung_2014-01_verlaengert.pdf (Zugriff am 12.12.2017).

Leitlinienprogramm Onkologie. 2015. Leitlinienprogramm Onkologie (DKG, DKH, AWMF). Palliativmedizin für Patienten mit einer nicht heilbaren Krebserkrankung, Langversion 1.1, AWMF-Registrierungsnummer: 128/001OL
http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/128001OLI_S3_Palliativmedizin_2015-07.pdf (Zugriff am 12.12.2017).

Leitlinienprogramm Onkologie. 2017a. Leitlinienprogramm Onkologie (DKG, DKH, AWMF). Supportive Therapie bei onkologischen PatientInnen, Langversion 1.1, AWMF-Registernummer: 032/054OL
http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/032-054OLI_S3_Supportiv_2017-05.pdf (Zugriff am 12.12.2017).

Leitlinienprogramm Onkologie. 2017b Leitlinienprogramm Onkologie (DKG, DKH, AWMF). Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Nierenzellkarzinoms, Langversion 1.2, AWMF-Registernummer: 043/017OL
http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/043-017OII_S3_Nierenzellkarzinom_2017-04.pdf (Zugriff am 12.12.2017).

Leitlinienprogramm Onkologie. 2017c. Leitlinienprogramm Onkologie (DKG, DKH, AWMF). Entwicklung von Leitlinien basierten Qualitätsindikatoren. Methodenpapier für das Leitlinienprogramm Onkologie. Version 2.0.

Leonhartsberger N., Ramoner R., Aigner F., Stoehr B., Pichler R., Zangerl F., Fritzer A., and Steiner H. 2011. Increased incidence of Leydig cell tumours of the testis in the era of improved imaging techniques, *BJU Int*, 108(10):1603-7.

Lerro C.C., McGlynn K.A., and Cook M.B. 2010. A systematic review and meta-analysis of the relationship between body size and testicular cancer, *Br J Cancer*, 103(9):1467-74.

Leung E., Warde P., Jewett M., Panzarella T., O'Malley M., Sweet J., Moore M., Sturgeon J., Gospodarowicz M., and Chung P. 2013. Treatment burden in stage I seminoma: a comparison of surveillance and adjuvant radiation therapy, *BJU Int*, 112(8):1088-95.

Levy M., Hall D., Sud A., Law P., Litchfield K., Dudakia D., Haugen T. B., Karlsson R., Reid A., Huddart R. A., Grotmol T., Wiklund F., Houlston R. S., and Turnbull C. 2017. Mendelian randomisation analysis provides no evidence for a relationship between adult height and testicular cancer risk, *Andrology*, 5(5):914-22.

Lewinshtein D., Gulati R., Nelson P. S., and Porter C. R. 2012. Incidence of second malignancies after external beam radiotherapy for clinical stage I testicular seminoma, *BJU Int*, 109(5):706-12.

Li X., Guo S., Wu Z., Dong P., Li Y., Zhang Z., Yao K., Han H., Qin Z., Zhou F., and Liu Z. 2015. Surveillance for patients with clinical stage I nonseminomatous testicular germ cell tumors, *World J Urol*, 33(9):1351-7.

Lieng H., Chung P., Lam T., Warde P., and Craig T. 2018. Testicular seminoma: Scattered radiation dose to the contralateral testis in the modern era, *Pract Radiat Oncol*, 8(2):e57-e62.

- Lip S.Z., Murchison L.E., Cullis P.S., Govan L., and Carachi R. 2013. A meta-analysis of the risk of boys with isolated cryptorchidism developing testicular cancer in later life, *Arch Dis Child*, 98(1):206.
- Lipworth L., Tarone R. E., and McLaughlin J. K. 2004. Silicone breast implants and connective tissue disease: an updated review of the epidemiologic evidence, *Ann Plast Surg*, 52(6):598-601.
- Litchfield K., Shipley J., and Turnbull C. 2015. Common variants identified in genome-wide association studies of testicular germ cell tumour: an update, biological insights and clinical application, *Andrology*, 3(1):34-46.
- Liu D., Abolhoda A., Burt M. E., Martini N., Bains M. S., Downey R. J., Rusch V. W., Bosl G. J., and Ginsberg R. J. 1998. Pulmonary metastasectomy for testicular germ cell tumors: a 28-year experience, *Ann Thorac Surg*, 66(5):1709-14.
- Liu T.Z., Zhang D.S., Liang Y., Zhou N.N., Gao H.F., Liu K.J., and Wu H.Y. 2011. Treatment strategies and prognostic factors of patients with primary germ cell tumors in the mediastinum, *J Cancer Res Clin Oncol*, 137(11):1607-12.
- Lo K.C., Wong C., Emond J., and Aprikian A.G. 2001. Scrotal orchiectomy for a large testicular seminoma, *Can J Urol*, 8(2):1234-6.
- Lock G., Schroder C., Schmidt C., Anheuser P., Loening T., and Dieckmann K. P. 2014. Contrast-enhanced ultrasound and real-time elastography for the diagnosis of benign Leydig cell tumors of the testis - a single center report on 13 cases, *Ultraschall Med*, 35(6):534-9.
- Loehrer P.J., Sr., Birch R., Williams S.D., Greco F.A., and Einhorn L.H. 1987. Chemotherapy of metastatic seminoma: the Southeastern Cancer Study Group experience, *J Clin Oncol*, 5(8):1212-20.
- Loehrer P.J., Sr., Gonin R., Nichols C.R., Weathers T., and Einhorn L.H. 1998. Vinblastine plus ifosfamide plus cisplatin as initial salvage therapy in recurrent germ cell tumor, *J Clin Oncol*, 16(7):2500-4.
- Loeser A., Vergho D. C., Katzenberger T., Brix D., Kocot A., Spahn M., Gerharz E. W., and Riedmiller H. 2009. Testis-sparing surgery versus radical orchiectomy in patients with Leydig cell tumors, *Urology*, 74(2):370-2.
- Logothetis C.J., Samuels M.L., Trindade A., and Johnson D.E. 1982. The growing teratoma syndrome, *Cancer*, 50(8):1629-35.
- Lorch A., Albers P., Beyer J., Cathomas R., Oing C., Souchon R., Stöger H., and Bokemeyer C. 2016. Keimzelltumoren des Mannes.
- Leitlinie der DGHO. URL: https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/keimzelltumoren-desmannes/@_@view/pdf/index.pdf. Zugriff am 14.11.2017.
- Lorch A., Bascoul-Mollevi C., Kramar A., Einhorn L., Necchi A., Massard C., De Giorgi U., Flechon A., Margolin K., Lotz J. P., Germa-Lluch J. R., Powles T., Kollmannsberger C., and Beyer J. 2011. Conventional-dose versus high-dose

chemotherapy as first salvage treatment in male patients with metastatic germ cell tumors: evidence from a large international database, *J Clin Oncol*, 29(16):2178-84.

Lorch A., Beyer J., Bascoul-Mollevis C., Kramar A., Einhorn L. H., Necchi A., Massard C., De Giorgi U., Flechon A., Margolin K. A., Lotz J. P., Germa Lluch J. R., Powles T., and Kollmannsberger C. K. 2010a. Prognostic factors in patients with metastatic germ cell tumors who experienced treatment failure with cisplatin-based first-line chemotherapy, *J Clin Oncol*, 28(33):4906-11.

Lorch A., Kleinhans A., Kramar A., Kollmannsberger C. K., Hartmann J. T., Bokemeyer C., Rick O., and Beyer J. 2012. Sequential versus single high-dose chemotherapy in patients with relapsed or refractory germ cell tumors: long-term results of a prospective randomized trial, *J Clin Oncol*, 30(8):800-5.

Lorch A., Kollmannsberger C., Hartmann J. T., Metzner B., Schmidt-Wolf I. G., Berdel W. E., Weissinger F., Schleicher J., Egerer G., Haas A., Schirren R., Beyer J., Bokemeyer C., and Rick O. 2007. Single versus sequential high-dose chemotherapy in patients with relapsed or refractory germ cell tumors: a prospective randomized multicenter trial of the German Testicular Cancer Study Group, *J Clin Oncol*, 25(19):2778-84.

Lorch A., Rick O., Wundisch T., Hartmann J. T., Bokemeyer C., and Beyer J. 2010b. High dose chemotherapy as salvage treatment for unresectable late relapse germ cell tumors, *J Urol*, 184(1):168-73.

Loriot Y., Pagliaro L., Flechon A., Mardiak J., Geoffrois L., Kerbrat P., Chevreau C., Delva R., Rolland F., Theodore C., Roubaud G., Gravis G., Eymard J. C., Malhaire J. P., Linassier C., Habibian M., Martin A. L., Journeau F., Reckova M., Logothetis C., Laplanche A., Le Teuff G., Culine S., and Fizazi K. 2017. Patterns of relapse in poor-prognosis germ-cell tumours in the GETUG 13 trial: Implications for assessment of brain metastases, *Eur J Cancer*, 87:140-46.

Lotz J. P., Bui B., Gomez F., Theodore C., Caty A., Fizazi K., Gravis G., Delva R., Peny J., Viens P., Duclos B., De Revel T., Cure H., Gligorov J., Guillemaut S., Segura C., Provent S., Droz J. P., Culine S., and Biron P. 2005. Sequential high-dose chemotherapy protocol for relapsed poor prognosis germ cell tumors combining two mobilization and cytoreductive treatments followed by three high-dose chemotherapy regimens supported by autologous stem cell transplantation. Results of the phase II multicentric TAXIF trial, *Ann Oncol*, 16(3):411-8.

Lyter D.W., Bryant J., Thackeray R., Rinaldo C.R., and Kingsley L.A. 1995. Incidence of human immunodeficiency virus-related and nonrelated malignancies in a large cohort of homosexual men, *J Clin Oncol*, 13(10):2540-6.

Madej G., and Pawinski A. 1991. Risk-related adjuvant chemotherapy for stage I non-seminoma of the testis, *Clin Oncol (R Coll Radiol)*, 3(5):270-2.

Maganty A., Fombona A., Bandari J., Lyon T. D., Kulich S., Gingrich J. R., Bigley J. D., and Tarin T. V. 2018. Aggressive surgical management of adenocarcinoma of the rete testis, *Urol Case Rep*, 16:72-74.

- Mai P.L., Friedlander M., Tucker K., Phillips K.A., Hogg D., Jewett M.A., Lohynska R., Daugaard G., Richard S., Bonaïti-Pellié C., Heidenreich A., Albers P., Bodrogi I., Geczi L., Olah E., Daly P.A., Guilford P., Fosså S.D., Heimdal K., Liubchenko L., Tjulandin S.A., Stoll H., Weber W., Easton D.F., Dudakia D., Huddart R., Stratton M.R., Einhorn L., Korde L., Nathanson K.L., Bishop D.T., Rapley E.A., and Greene M.H. 2010. The International Testicular Cancer Linkage Consortium: A clinicopathologic descriptive analysis of 461 familial malignant testicular germ cell tumor kindred., *Urol Oncol*, 28(5):492-99.
- Maizlin Z. V., Belenky A., Kunichezky M., Sandbank J., and Strauss S. 2004. Leydig cell tumors of the testis: gray scale and color Doppler sonographic appearance, *J Ultrasound Med*, 23(7):959-64.
- Makinson A., Pujol J. L., Le Moing V., Peyriere H., and Reynes J. 2010. Interactions between cytotoxic chemotherapy and antiretroviral treatment in human immunodeficiency virus-infected patients with lung cancer, *J Thorac Oncol*, 5(4):562-71.
- Margolin K.A., Doroshow J.H., Frankel P., Chow W., Leong L.A., Lim D., McNamara M., Morgan R.J., Shibata S., Somlo G., Twardowski P., Yen Y., Kogut N., Schriber J., Alvarnas J., and Stalter S. 2005. Paclitaxel-based high-dose chemotherapy with autologous stem cell rescue for relapsed germ cell cancer, *Biol Blood Marrow Transplant*, 11(11):903-11.
- Maroto P., Garcia del Muro X., Aparicio J., Paz-Ares L., Arranz J. A., Guma J., Terrassa J., Barnadas J., Dorta J., and Germa-Lluch J. R. 2005. Multicentre risk-adapted management for stage I nonseminomatous germ cell tumours, *Ann Oncol*, 16(12):1915-20.
- Maroto P., Huddart R., Garcia del Muro X., Horwich A., Paz Ares L., Aparicio J., and Germa-Lluch J. R. 2011. Brief report: phase II multicenter study of temozolomide in patients with cisplatin-resistant germ cell tumors, *Oncology*, 80(3-4):219-22.
- Maroto P., Tabernero J. M., Villavicencio H., Mesia R., Marcuello E., Sole-Balcells F. J., Sola C., Mora J., Algaba F., Perez C., Leon X., and Lopez Lopez J. J. 1997. Growing teratoma syndrome: experience of a single institution, *Eur Urol*, 32(3):305-9.
- Marte A., Pintozzi L., Cretì G., Chiesa P.L., Renzo D.D., Gasparella M., Maggio G.D., Bagnara V., Merlini E., Tadini B., Caldarulo E., Sangiorgio L., Battaglino G., Nappo S.G., and Caione P. 2017. Longterm follow-up of testicular microlithiasis in children and adolescents: multicenter prospective cohort study of the Italian society of pediatric urology, *Eur J Pediatr Surg*, 27(2):155-60.
- Massie M.J. 2004. Prevalence of depression in patients with cancer, *J Natl Cancer Inst Monogr*(32):57-71.
- Masson P. 1946. Etude sur le séminome, *Rev Can Biol*, 5(4):361-87.
- Matveev B.P., and Gurarii L.L. 1997. [Leydig-cell tumors of the testis], *Urol Nefrol (Mosk)*(4):34-6.

- Matveev V.B., Volkova M.I., Cherniev V.A., Figurin K.M., and Mitin A.V. 2010. [Retroperitoneal lymphadenectomy in disseminated non-seminoma germinogenic testicular tumors after chemotherapy in patients with elevated serum tumor markers], *Urologiia*(3):41-7.
- Mazumdar M., Bajorin D. F., Bacik J., Higgins G., Motzer R. J., and Bosl G. J. 2001. Predicting outcome to chemotherapy in patients with germ cell tumors: the value of the rate of decline of human chorionic gonadotrophin and alpha-fetoprotein during therapy, *J Clin Oncol*, 19(9):2534-41.
- McCluggage W.G., Shanks J.H., Arthur K., and Banerjee S.S. 1998. Cellular proliferation and nuclear ploidy assessments augment established prognostic factors in predicting malignancy in testicular Leydig cell tumours, *Histopathology*, 33(4):361-8.
- McKiernan J.M., Motzer R.J., Bajorin D.F., Bacik J., Bosl G.J., and Sheinfeld J. 2003. Reoperative retroperitoneal surgery for nonseminomatous germ cell tumor: clinical presentation, patterns of recurrence, and outcome, *Urology*, 62(4):732-6.
- Mead G.M., Cullen M. H., Huddart R., Harper P., Rustin G.J., Cook P.A., Stenning S.P., and Mason M. 2005. A phase II trial of TIP (paclitaxel, ifosfamide and cisplatin) given as second-line (post-BEP) salvage chemotherapy for patients with metastatic germ cell cancer: a medical research council trial, *Br J Cancer*, 93(2):178-84.
- Mead G.M., Fossa S.D., Oliver R.T., Joffe J.K., Huddart R.A., Roberts J.T., Pollock P., Gabe R., and Stenning S.P. 2011. Randomized trials in 2466 patients with stage I seminoma: patterns of relapse and follow-up, *J Natl Cancer Inst*, 103(3):241-9.
- Meistrich M.L. 2013. Effects of chemotherapy and radiotherapy on spermatogenesis in humans, *Fertil Steril*, 100(5):1180-6.
- Mikuz G. 2014. [Testicular cancer - a matter of geography? Epidemiology and etiopathogenesis of germ cell tumors], *Pathologie*, 35(3):211-7.
- Mikuz G. 2017. [Germ cell and sex cord-stromal tumors of the testis : WHO classification 2016], *Pathologie*, 38(3):209-20.
- Miller J.C., and Einhorn L.H. 1990. Phase II study of daily oral etoposide in refractory germ cell tumors, *Semin Oncol*, 17(1 Suppl 2):36-9.
- Milosevic M.F., Gospodarowicz M., and Warde P. 1999. Management of testicular seminoma, *Semin Surg Oncol*, 17(4):240-9.
- Miovic M., and Block S. 2007. Psychiatric disorders in advanced cancer, *Cancer*, 110(8):1665-76.
- Moch H., Cubilla A. L., Humphrey P. A., Reuter V. E., and Ulbright T. M. 2016. The 2016 WHO classification of tumours of the urinary system and male genital organs-part A: renal, penile, and testicular tumours, *Eur Urol*, 70(1):93-105.

- Moller H., Prener A., and Skakkebaek N. E. 1996. Testicular cancer, cryptorchidism, inguinal hernia, testicular atrophy, and genital malformations: case-control studies in Denmark, *Cancer Causes Control*, 7(2):264-74.
- Moran C.A., and Suster S. 1997. Primary germ cell tumors of the mediastinum: I. Analysis of 322 cases with special emphasis on teratomatous lesions and a proposal for histopathologic classification and clinical staging, *Cancer*, 80(4):681-90.
- Mortensen M.S., Bandak M., Kier M. G., Lauritsen J., Agerbaek M., Holm N.V., von der Maase H., and Daugaard G. 2017. Surveillance versus adjuvant radiotherapy for patients with high-risk stage I seminoma, *Cancer*, 123(7):1212-18.
- Mortensen M.S., Gundgaard M.G., and Daugaard G. 2011. Treatment options for carcinoma in situ testis., *Int J Androl*, 34(4 pt 2):e32-e36.
- Mortensen M.S., Lauritsen J., Gundgaard M.G., Agerbaek M., Holm N.V., Christensen I.J., von der Maase H., and Daugaard G. 2014. A nationwide cohort study of stage I seminoma patients followed on a surveillance program, *Eur Urol*, 66(6):1172-8.
- Mosharafa A.A., Foster R.S., Leibovich B.C., Bihrlé R., Johnson C., and Donohue J.P. 2003. Is postchemotherapy resection of seminomatous elements associated with higher acute morbidity?, *J Urol*, 169(6):2126-8.
- Motzer R., Bosl G., Heelan R., Fair W., Whitmore W., Sogani P., Herr H., and Morse M. 1987. Residual mass: an indication for further therapy in patients with advanced seminoma following systemic chemotherapy, *J Clin Oncol*, 5(7):1064-70.
- Motzer R. J., Sheinfeld J., Mazumdar M., Bains M., Mariani T., Bacik J., Bajorin D., and Bosl G. J. 2000. Paclitaxel, ifosfamide, and cisplatin second-line therapy for patients with relapsed testicular germ cell cancer, *J Clin Oncol*, 18(12):2413-8.
- Motzer R.J., Amsterdam A., Prieto V., Sheinfeld J., Murty V.V., Mazumdar M., Bosl G.J., Chaganti R.S., and Reuter V.E. 1998. Teratoma with malignant transformation: diverse malignant histologies arising in men with germ cell tumors, *J Urol*, 159(1):133-8.
- Motzer R.J., Bajorin D.F., Schwartz L.H., Hutter H.S., Bosl G.J., Scher H.I., Lyn P., and Fischer P. 1994. Phase II trial of paclitaxel shows antitumor activity in patients with previously treated germ cell tumors, *J Clin Oncol*, 12(11):2277-83.
- Motzer R.J., Cooper K., Geller N.L., Bajorin D.F., Dmitrovsky E., Herr H., Morse M., Fair W., Sogani P., Russo P., and Bosl G.J. 1990. The role of ifosfamide plus cisplatin-based chemotherapy as salvage therapy for patients with refractory germ cell tumors, *Cancer*, 66(12):2476-81.
- Motzer R.J., Mazumdar M., Bosl G. J., Bajorin D.F., Amsterdam A., and Vlamis V. 1996. High-dose carboplatin, etoposide, and cyclophosphamide for patients with refractory germ cell tumors: treatment results and prognostic factors for survival and toxicity, *J Clin Oncol*, 14(4):1098-105.

Motzer R.J., Nichols C.J., Margolin K.A., Bacik J., Richardson P.G., Vogelzang N.J., Bajorin D.F., Lara P.N., Jr., Einhorn L., Mazumdar M., and Bosl G.J. 2007. Phase III randomized trial of conventional-dose chemotherapy with or without high-dose chemotherapy and autologous hematopoietic stem-cell rescue as first-line treatment for patients with poor-prognosis metastatic germ cell tumors, *J Clin Oncol*, 25(3):247-56.

Motzer R.J., Sheinfeld J., Mazumdar M., Bajorin D.F., Bosl G.J., Herr H., Lyn P., and Vlamis V. 1995. Etoposide and cisplatin adjuvant therapy for patients with pathologic stage II germ cell tumors, *J Clin Oncol*, 13(11):2700-4.

Moul J.W. 2007. Timely diagnosis of testicular cancer, *Urol Clin North Am*, 34(2):109-17.

Murphy B. A., Motzer R. J., Mazumdar M., Vlamis V., Nisselbaum J., Bajorin D., and Bosl G. J. 1994. Serum tumor marker decline is an early predictor of treatment outcome in germ cell tumor patients treated with cisplatin and ifosfamide salvage chemotherapy, *Cancer*, 73(10):2520-6.

Nayan, Jewett M. A., Hosni A., Anson-Cartwright L., Bedard P. L., Moore M., Hansen A. R., Chung P., Warde P., Sweet J., O'Malley M., Atenafu E. G., and Hamilton R. J. 2017. Conditional Risk of Relapse in Surveillance for Clinical Stage I testicular Cancer *Eur Urol*, 71(1):120-7.

Nazario A., Amato R. J., Hutchinson L., Bui C., Ellerhorst J., and Logothetis C. J. 1995. Paclitaxel in extensively pretreated nonseminomatous germ cell tumors, *Urol Oncol*, 1(5):184-7.

NCCN. 2016. <https://www.nccn.org/>.

NCCN. 2018a. NCCN Guidelines Version 2.2018 Testicular Cancer, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology, Version 2.2018.

NCCN. 2018b. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines) Distress Management. Version 2.2018. URL: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/distress.pdf (Zugriff am 03.09.2018)

Necchi A., Colecchia M., Nicolai N., Piva L., Catanzaro M., BIASONI D., Torelli T., Stagni S., Paolini B., Milani A., and Salvioni R. 2011. Towards the definition of the best management and prognostic factors of teratoma with malignant transformation: a single-institution case series and new proposal, *BJU Int*, 107(7):1088-94.

Necchi A., Miceli R., Oualla K., Sonpavde G., Giannatempo P., Raggi D., Nicolai N., Boffi R., Busia A., Mariani L., and Salvioni R. 2017. Effect of Bleomycin Administration on the Development of Pulmonary Toxicity in Patients With Metastatic Germ Cell Tumors Receiving First-Line Chemotherapy: A Meta-Analysis of Randomized Studies, *Clin Genitourin Cancer*, 15(2):21320.e5.

Newell S., Sanson-Fisher R. W., Girgis A., and Bonaventura A. 1998. How well do medical oncologists' perceptions reflect their patients' reported physical and

psychosocial problems? Data from a survey of five oncologists, *Cancer*, 83(8):1640-51.

Neyer M., Peschel R., Akkad T., Springer-Stohr B., Berger A., Bartsch G., and Steiner H. 2007. Long-term results of laparoscopic retroperitoneal lymph-node dissection for clinical stage I nonseminomatous germ-cell testicular cancer, *J Endourol*, 21(2):180-3.

Nichols C.R., Breeden E.S., Loehrer P.J., Williams S.D., and Einhorn L.H. 1993. Secondary leukemia associated with a conventional dose of etoposide: review of serial germ cell tumor protocols, *J Natl Cancer Inst*, 85(1):36-40.

Nichols C.R., Catalano P.J., Crawford E.D., Vogelzang N.J., Einhorn L.H., and Loehrer P.J. 1998. 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*, 16(4):1287-93.

Nicolai N., Miceli R., Necchi A., Biondi D., Catanzaro M., Milani A., Piva L., Pizzocaro G., Stagni S., Torelli T., and Salvioni R. 2010. Retroperitoneal lymph node dissection with no adjuvant chemotherapy in clinical stage I nonseminomatous germ cell tumours: long-term outcome and analysis of risk factors of recurrence, *Eur Urol*, 58(6):912-8.

Nicolai N., Necchi A., Gianni L., Piva L., Biondi D., Torelli T., Stagni S., Milani A., Pizzocaro G., and Salvioni R. 2009. Long-term results of a combination of paclitaxel, cisplatin and gemcitabine for salvage therapy in male germ-cell tumours, *BJU Int*, 104(3):340-6.

Nicolai N., Necchi A., Raggi D., Biondi D., Catanzaro M., Piva L., Stagni S., Maffezzini M., Torelli T., Fare E., Giannatempo P., Pizzocaro G., Colecchia M., and Salvioni R. 2015. Clinical outcome in testicular sex cord stromal tumors: testis sparing vs. radical orchiectomy and management of advanced disease, *Urology*, 85(2):402-6.

Nieto Y., Tu S. M., Bassett R., Jones R. B., Gulbis A. M., Tannir N., Kingham A., Ledesma C., Margolin K., Holmberg L., Champlin R., and Pagliaro L. 2015. Bevacizumab/high-dose chemotherapy with autologous stem-cell transplant for poor-risk relapsed or refractory germ-cell tumors, *Ann Oncol*, 26(10):2125-32.

Nigam M., Aschebrook-Kilfoy B., Shikanov S., and Eggener S. 2015. Increasing incidence of testicular cancer in the United States and Europe between 1992 and 2009, *World J Urol*, 33(5):623-31.

Nini A., Konieczny M., Winter C., Lusch A., Krauspe R., and Albers P. 2018. Surgical management and outcomes of patients with bone metastases in germ cell tumors: A case series, *Urol Oncol*, 36(2):82.e1-82.e5.

Nord C., Bjoro T., Ellingsen D., Mykletun A., Dahl O., Klepp O., Bremnes R. M., Wist E., and Fossa S. D. 2003. Gonadal hormones in long-term survivors 10 years after treatment for unilateral testicular cancer, *Eur Urol*, 44(3):322-8.

- Northouse L.L., Katapodi M.C., Song L., Zhang L., and Mood D.W. 2010. Interventions with family caregivers of cancer patients: meta-analysis of randomized trials, *CA Cancer J Clin*, 60(5):31739.
- O'Leary M. P., Fowler F. J., Lenderking W. R., Barber B., Sagnier P. P., Guess H. A., and Barry M. J. 1995. A brief male sexual function inventory for urology, *Urology*, 46(5):697-706.
- O'Sullivan J. M., Huddart R. A., Norman A. R., Nicholls J., Dearnaley D. P., and Horwich A. 2003. Predicting the risk of bleomycin lung toxicity in patients with germ-cell tumours, *Ann Oncol*, 14(1):91-6.
- Oechsle K., Bokemeyer C., Kollmannsberger C., Mayer F., Berger L. A., Oing C., and Honecker F. 2012. Bone metastases in germ cell tumor patients, *J Cancer Res Clin Oncol*, 138(6):947-52.
- Oechsle K., Hartmann M., Brenner W., Venz S., Weissbach L., Franzius C., Kliesch S., Mueller S., Krege S., Heicappell R., Bares R., Bokemeyer C., and de Wit M. 2008a. [18F]Fluorodeoxyglucose positron emission tomography in nonseminomatous germ cell tumors after chemotherapy: the German multicenter positron emission tomography study group, *J Clin Oncol*, 26(36):5930-5.
- Oechsle K., Hartmann M., Mehnert A., Oing C., Bokemeyer C., and Vehling S. 2016. Symptom burden in long-term germ cell tumor survivors, *Support Care Cancer*, 24(5):2243-50.
- Oechsle K., Honecker F., Cheng T., Mayer F., Czaykowski P., Winkvist E., Wood L., Fenner M., Glaesener S., Hartmann J. T., Chi K., Bokemeyer C., and Kollmannsberger C. 2011a. Preclinical and clinical activity of sunitinib in patients with cisplatin-refractory or multiply relapsed germ cell tumors: a Canadian Urologic Oncology Group/German Testicular Cancer Study Group cooperative study, *Ann Oncol*, 22(12):2654-60.
- Oechsle K., Kollmannsberger C., Honecker F., Boehlke I., and Bokemeyer C. 2008b. Cerebral metastases in non-seminomatous germ cell tumour patients undergoing primary high-dose chemotherapy, *Eur J Cancer*, 44(12):1663-9.
- Oechsle K., Kollmannsberger C., Honecker F., Mayer F., Waller C. F., Hartmann J. T., Boehlke I., and Bokemeyer C. 2011b. Long-term survival after treatment with gemcitabine and oxaliplatin with and without paclitaxel plus secondary surgery in patients with cisplatin-refractory and/or multiply relapsed germ cell tumors, *Eur Urol*, 60(4):850-5.
- Oing C., Lorch A., Bokemeyer C., Honecker F., Beyer J., Berger L. A., and Oechsle K. 2015. First salvage treatment of germ cell tumor patients with bone metastases: retrospective analysis of a large international database, *J Cancer Res Clin Oncol*, 141(5):923-31.
- Oing C., Oechsle K., Necchi A., Loriot Y., De Giorgi U., Flechon A., Daugaard G., Fedyanin M., Fare E., and Bokemeyer C. 2017. Impact of primary metastatic bone

- disease in germ cell tumors: results of an International Global Germ Cell Tumor Collaborative Group G3 Registry Study, *Ann Oncol*, 28(3):576-82.
- Oldenburg J., Alfsen G. C., Waehre H., and Fossa S.D. 2006a. Late recurrences of germ cell malignancies: a population-based experience over three decades, *Br J Cancer*, 94(6):820-7.
- Oldenburg J., Fossa S.D., and Ikdahl T. 2008. Genetic variants associated with cisplatin-induced ototoxicity, *Pharmacogenomics*, 9(10):1521-30.
- Oldenburg J., Kraggerud S. M., Cvancarova M., Lothe R. A., and Fossa S. D. 2007. Cisplatin-induced longterm hearing impairment is associated with specific glutathione s-transferase genotypes in testicular cancer survivors, *J Clin Oncol*, 25(6):708-14.
- Oldenburg J., Martin J. M., and Fossa S. D. 2006b. Late relapses of germ cell malignancies: incidence, management, and prognosis, *J Clin Oncol*, 24(35):5503-11.
- Olesen I.A., Andersson A.M., Aksglaede L., Skakkebaek N.E., Rajpert-de Meyts E., Joergensen N., and Juul A. 2017. Clinical, genetic, biochemical, and testicular biopsy findings among 1,213 men evaluated for infertility, *Fertil Steril*, 107(1):74-82.e7.
- Oliver R.T., Mason M.D., Mead G.M., von der Maase H., Rustin G.J., Joffe J.K., de Wit R., Aass N., Graham J.D., Coleman R., Kirk S.J., and Stenning S.P. 2005. Radiotherapy versus single-dose carboplatin in adjuvant treatment of stage I seminoma: a randomised trial, *Lancet*, 366(9482):293-300.
- Oliver R.T., Mead G.M., Rustin G.J., Joffe J.K., Aass N., Coleman R., Gabe R., Pollock P., and Stenning S.P. 2011. 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*, 29(8):957-62.
- Oliver R.T., Ong J., Shamash J., Ravi R., Nagund V., Harper P., Ostrowski M.J., Sizer B., Levay J., Robinson A., Neal D. E., and Williams M. 2004. Long-term follow-up of Anglian Germ Cell Cancer Group surveillance versus patients with Stage I nonseminoma treated with adjuvant chemotherapy, *Urology*, 63(3):556-61.
- Ondrus D., Hornak M., Breza J., Mat'oska J., Schnorrer M., Belan V., and Kausitz J. 2001. Delayed orchiectomy after chemotherapy in patients with advanced testicular cancer, *Int Urol Nephrol*, 32(4):665-7.
- Ondrus D., Kajo K., Stastna V., and Ondrusova M. 2015. Controversies in the management of clinical stage I nonseminomatous germ cell testicular cancer, *Klin Onkol*, 28(2):112-5.
- Ondrus D., Matoska J., Belan V., Kausitz J., Goncalves F., and Hornak M. 1998. Prognostic factors in clinical stage I nonseminomatous germ cell testicular tumors: rationale for different risk-adapted treatment, *Eur Urol*, 33(6):562-6.
- Ondrusova M., Ondrus D., Miskovska V., Kajo K., Szoldova K., Usakova V., and Stastna V. 2015. Management of clinical stage I testicular seminoma: active surveillance versus adjuvant chemotherapy, *Int Urol Nephrol*, 47(7):1143-7.

- Ong L.M., Visser M.R., Lammes F.B., and de Haes J.C. 2000. Doctor-patient communication and cancer patients' quality of life and satisfaction, *Patient Educ Couns*, 41(2):145-56.
- Ong T.A., Winkler M.H., Savage P.M., Seckl M.J., and Christmas T.J. 2008. Retroperitoneal lymph node dissection after chemotherapy in patients with elevated tumour markers: indications, histopathology and outcome, *BJU Int*, 102(2):198-202.
- Orre I.J., Fossa S.D., Murison R., Bremnes R., Dahl O., Klepp O., Loge J.H., Wist E., and Dahl A.A. 2008. Chronic cancer-related fatigue in long-term survivors of testicular cancer, *J Psychosom Res*, 64(4):363-71.
- Osanto S., Bukman A., Van Hoek F., Sterk P. J., De Laat J. A., and Hermans J. 1992. Long-term effects of chemotherapy in patients with testicular cancer, *J Clin Oncol*, 10(4):574-9.
- Paffenholz P., Heidegger I. M., Kuhr K., Loosen S. H., Pfister D., and Heidenreich A. 2017. Non-Guidelineconcordant Treatment of Testicular Cancer Is Associated With Reduced Relapse-free Survival, *Clin Genitourin Cancer*. Paly J.J., Lin C.C., Gray P.J., Hallemeier C.L., Beard C., Sineshaw H., Jemal A., and Efstathiou J.A. 2016. Management and outcomes of clinical stage IIA/B seminoma: Results from the National Cancer Data Base 1998-2012, *Pract Radiat Oncol*, 6(6):e249-e58.
- Pamenter B., De Bono J.S., Brown I.L., Nandini M., Kaye S.B., Russell J.M., Yates A.J., and Kirk D. 2003. Bilateral testicular cancer: a preventable problem? Experience from a large cancer centre., *BJU Int*, 92(1):43-46.
- Passos-Coelho J. L., Castro Ribeiro M., Santos E., Sousa Pontes C., Brito B., and Miranda A. C. 2011. Suboptimal survival of male germ-cell tumors in southern Portugal--a population-based retrospective study for cases diagnosed in 1999 and 2000, *Ann Oncol*, 22(5):1215-20.
- Patel K.V., Navaratne S., Bartlett E., Clarke J.L., Muir G.H., Sellars M.E., and Sidhu P.S. 2016. Testicular microlithiasis: is sonographic surveillance necessary? Single centre 14 year experience in 442 patients with testicular microlithiasis, *Ultraschall Med*, 37(1):68-73.
- Patterson H., Norman A. R., Mitra S. S., Nicholls J., Fisher C., Dearnaley D. P., Horwich A., Mason M. D., and Huddart R. A. 2001. Combination carboplatin and radiotherapy in the management of stage II testicular seminoma: comparison with radiotherapy treatment alone, *Radiother Oncol*, 59(1):511.
- Pectasides D., Pectasides M., Farmakis D., Aravantinos G., Nikolaou M., Koumpou M., Gaglia A., Kostopoulou V., Mylonakis N., and Skarlos D. 2004. Gemcitabine and oxaliplatin (GEMOX) in patients with cisplatin-refractory germ cell tumors: a phase II study, *Ann Oncol*, 15(3):493-7.
- Pedersen M. R., Rafaelsen S. R., Moller H., Vedsted P., and Osther P. J. 2016. Testicular microlithiasis and testicular cancer: review of the literature, *Int Urol Nephrol*, 48(7):1079-86.

- Perrone F., Bertolotti A., Montemurro G., Paolini B., Pierotti M. A., and Colecchia M. 2014. Frequent mutation and nuclear localization of beta-catenin in sertoli cell tumors of the testis, *Am J Surg Pathol*, 38(1):66-71.
- Perry D.J., Weiss R.B., and Taylor H.G. 1982. Enhanced bleomycin toxicity during acute renal failure, *Cancer Treat Rep*, 66(3):592-3.
- Petersen P.M., Giwercman A, Daugaard G., Rorth M., Petersen J.H., Skakkebaek N.E., Hansen S.W., and von der Maase H. 2002a. Effect of graded testicular doses of radiotherapy in patients treated for carcinoma-in-situ in the testis., *J. Clin. Oncol.*, 20(15):37-43.
- Petersen P.M., Giwercman A., Daugaard G., Rorth M., Petersen J.H., Skakkebaek N.E., Hansen S.W., and von der Maase H. 2002b. Effect of graded testicular doses of radiotherapy in patients treated for carcinoma-in-situ in the testis, *J Clin Oncol*, 20(6):1537-43.
- Petersen P.M., Giwercman A., Hansen S.W., Berthelsen J.G., Daugaard G., Rorth M., and Skakkebaek N.E. 1999. Impaired testicular function in patients with carcinoma-in-situ of the testis, *J Clin Oncol*, 17(1):173-79.
- Pettersson A., Richiardi L., Nordenskjold A., Kaijser M., and Akre O. 2007. Age at surgery for undescended testis and risk of testicular cancer, *N Engl J Med*, 356(18):1835-41.
- Pettus J.A., Carver B.S., Masterson T., Stasi J., and Sheinfeld J. 2009. Preservation of ejaculation in patients undergoing nerve-sparing postchemotherapy retroperitoneal lymph node dissection for metastatic testicular cancer, *Urology*, 73(2):328-31; discussion 31-2.
- Pfannenbergh A.C., Oechsle K., Bokemeyer C., Kollmannsberger C., Dohmen B.M., Bares R., Hartmann J.T., Vonthein R., and Claussen C.D. 2004. The role of [(18)F] FDG-PET, CT/MRI and tumor marker kinetics in the evaluation of post chemotherapy residual masses in metastatic germ cell tumors-prospects for management, *World J Urol*, 22(2):132-9.
- Pfannschmidt J., Hoffmann H., and Dienemann H. 2010. Thoracic metastasectomy for nonseminomatous germ cell tumors, *J Thorac Oncol*, 5(6 Suppl 2):S182-6.
- Pico J.L., Rosti G., Kramar A., Wandt H., Koza V., Salvioni R., Theodore C., Lelli G., Siegert W., Horwich A., Marangolo M., Linkesch W., Pizzocaro G., Schmoll H.J., Bouzy J., Droz J.P., and Biron P. 2005. A randomised trial of high-dose chemotherapy in the salvage treatment of patients failing first-line platinum chemotherapy for advanced germ cell tumours, *Ann Oncol*, 16(7):1152-9.
- Pike M.C., Chilvers C., and Peckham M.J. 1986. Effect of age at orchidopexy on risk of testicular cancer, *Lancet*, 1(8492):1246-8.
- Piketty A.C., Flechon A., Laplanche A., Nouyrigat E., Droz J. P., Theodore C., and Fizazi K. 2005. The risk of thrombo-embolic events is increased in patients with germ-cell tumours and can be predicted by serum lactate dehydrogenase and body surface area, *Br J Cancer*, 93(8):909-14.

- Pont J., Albrecht W., Postner G., Sellner F., Angel K., and Holtl W. 1996. Adjuvant chemotherapy for highrisk clinical stage I nonseminomatous testicular germ cell cancer: long-term results of a prospective trial, *J Clin Oncol*, 14(2):441-8.
- Pont J., Holtl W., Kosak D., Machacek E., Kienzer H., Julcher H., and Honetz N. 1990. Risk-adapted treatment choice in stage I nonseminomatous testicular germ cell cancer by regarding vascular invasion in the primary tumor: a prospective trial, *J Clin Oncol*, 8(1):16-20.
- Poon R. 2016. Poon, R. and the Program in Evidence-Based Care Disease Site Group Reviewers. PET SixMonth Monitoring Report 2015-2, Cancer Care Ontario (CCO).
- Powles T., Bower M., Daugaard G., Shamash J., De Ruiter A., Johnson M., Fisher M., Anderson J., Mandalia S., Stebbing J., Nelson M., Gazzard B., and Oliver T. 2003. Multicenter study of human immunodeficiency virus-related germ cell tumors, *J Clin Oncol*, 21(10):1922-7.
- Powles T., Bower M., Shamash J., Stebbing J., Ong J., Daugaard G., De Ruiter A., Johnson M., Fisher M., Anderson J., Nelson M., Gazzard B., and Oliver T. 2004. Outcome of patients with HIV-related germ cell tumours: a case-control study, *Br J Cancer*, 90(8):1526-30.
- Powles T., Robinson D., Shamash J., Moller H., Tranter N., and Oliver T. 2008. The long-term risks of adjuvant carboplatin treatment for stage I seminoma of the testis, *Ann Oncol*, 19(3):443-7.
- Puehse G., Secker A., Kemper S., Hertle L., and Kliesch S. 2011. Testosterone deficiency in testicular germ-cell cancer patients is not influenced by oncological treatment, *Int J Androl*, 34(5 Pt 2):e351-7.
- Puehse G., Wachsmuth J. U., Kemper S., Husstedt I. W., Evers S., and Kliesch S. 2012. Chronic pain has a negative impact on sexuality in testis cancer survivors, *J Androl*, 33(5):886-93.
- Puehse G., Wachsmuth J. U., Kemper S., Husstedt I. W., Kliesch S., and Evers S. 2010. Phantom testis syndrome: prevalence, phenomenology and putative mechanisms, *Int J Androl*, 33(1):e216-20.
- Rabow M. W., Dibble S. L., Pantilat S. Z., and McPhee S. J. 2004. The comprehensive care team: a controlled trial of outpatient palliative medicine consultation, *Arch Intern Med*, 164(1):83-91.
- Radtke A., Cremers J. F., Kliesch S., Riek S., Junker K., Mohamed S. A., Anheuser P., Belge G., and Dieckmann K. P. 2017. Can germ cell neoplasia in situ be diagnosed by measuring serum levels of microRNA371a-3p?, *J Cancer Res Clin Oncol*, 143(11):2383-92.
- Rajpert-De Meyts E., McGlynn K. A., Okamoto K., Jewett M. A., and Bokemeyer C. 2016. Testicular germ cell tumours, *Lancet*, 387(10029):1762-74.

- Raman J. D., Nobert C. F., and Goldstein M. 2005. Increased incidence of testicular cancer in men presenting with infertility and abnormal semen analysis, *J Urol*, 174(5):1819-22; discussion 22.
- Ramani V.A., Grey B.R., Addla S.K., Dunham M.P., Sangar V.K., and Clarke N.W. . 2008. Histological outcome of delayed orchidectomy after primary chemotherapy for metastatic germ cell tumour of the testis, *Clin Oncol (R Coll Radiol)*, 20(3):247-52.
- Ramsey S., Kerr G., Howard G.C., and Donat R. 2013. Orchidectomy after primary chemotherapy for metastatic testicular cancer, *Urol Int*, 91(4):439-44.
- Ray B., Hajdu S. I., and Whitmore W. F. Jr. 1974. Proceedings: Distribution of retroperitoneal lymph node metastases in testicular germinal tumors, *Cancer*, 33(2):340-8.
- Read G., Stenning S. P., Cullen M. H., Parkinson M. C., Horwich A., Kaye S. B., and Cook P. A. 1992. Medical Research Council prospective study of surveillance for stage I testicular teratoma. Medical Research Council Testicular Tumors Working Party, *J Clin Oncol*, 10(11):1762-8.
- Reiter W.J., Brodowicz T., Alavi S., Zielinski C.C., Kozak W., Maier U., Nost G., Lipsky H., Marberger M., and Kratzik C. 2001. Twelve-year experience with two courses of adjuvant single-agent carboplatin therapy for clinical stage I seminoma, *J Clin Oncol*, 19(1):101-4.
- Rice K.R., Magers M.J., Beck S.D., Cary K.C., Einhorn L.H., Ulbright T.M., and Foster R.S. 2014. Management of germ cell tumors with somatic type malignancy: pathological features, prognostic factors and survival outcomes, *J Urol*, 192(5):1403-9.
- Richiardi L., Scelo G., Boffetta P., Hemminki K., Pukkala E., Olsen J. H., Weiderpass E., Tracey E., Brewster D. H., McBride M. L., Kliewer E. V., Tonita J. M., Pompe-Kirn V., Kee-Seng C., Jonasson J. G., Martos C., and Brennan P. 2007. Second malignancies among survivors of germ-cell testicular cancer: a pooled analysis between 13 cancer registries, *Int J Cancer*, 120(3):623-31.
- Rick O. 2016. Onkologische Rehabilitation als „Initialzündler“, *Im Fokus Onkologie*, (4)44-47.
- Rick O. 2017. Oncological Rehabilitation.
- Rick O., Bokemeyer C., Beyer J., Hartmann J. T., Schwella N., Kingreen D., Neureither S., Metzner B., Casper J., Wandt H., Hartmann F., Schmoll H. J., Derigs G., Gerl A., Berdel W. E., Kanz L., and Siegert W. 2001. Salvage treatment with paclitaxel, ifosfamide, and cisplatin plus high-dose carboplatin, etoposide, and thiotepa followed by autologous stem-cell rescue in patients with relapsed or refractory germ cell cancer, *J Clin Oncol*, 19(1):81-8.
- Rick O., Bokemeyer C., Weinknecht S., Schirren J., Pottke T., Hartmann J. T., Braun T., Rachud B., Weissbach L., Hartmann M., Siegert W., and Beyer J. 2004. Residual tumor resection after highdose chemotherapy in patients with relapsed or refractory germ cell cancer, *J Clin Oncol*, 22(18):3713-9.

- Rives N., Perdrix A., Hennebicq S., Saias-Magnan J., Melin M. C., Berthaut I., Barthelemy C., Daudin M., Szerman E., Bresson J. L., Brugnon F., and Bujan L. 2012. The semen quality of 1158 men with testicular cancer at the time of cryopreservation: results of the French National CECOS Network, *J Androl*, 33(6):1394-401.
- RKI. Krebs in Deutschland 2013/2014. Robert Koch-Institut (Hrsg.): Berlin, 2017.
- Robinson R., Tait C. D., Clarke N. W., and Ramani V. A. 2016. Is it safe to insert a testicular prosthesis at the time of radical orchidectomy for testis cancer: an audit of 904 men undergoing radical orchidectomy, *BJU Int*, 117(2):249-52.
- Rodney A.J., Tannir N.M., Siefker-Radtke A.O., Liu P., Walsh G.L., Millikan R.E., Swisher S.G., Tu S.M., and Pagliaro L.C. 2012. Survival outcomes for men with mediastinal germ-cell tumors: the University of Texas M. D. Anderson Cancer Center experience, *Urol Oncol*, 30(6):879-85.
- Ronnen E.A., Kondagunta G.V., Bacik J., Marion S., Bajorin D.F., Sheinfeld J., Bosl G.J., and Motzer R.J. 2005. Incidence of late-relapse germ cell tumor and outcome to salvage chemotherapy, *J Clin Oncol*, 23(28):6999-7004.
- Rorth M., Rajpert-De Meyts E., Andersson L., Dieckmann K.P., Fossa S.D., Grigor K.M., Hendry W.F., Herr H.W., Looijenga L.H.J., Oosterhuis J.W., and Skakkebaek N.E. 2000. Carcinoma in situ in the testis, *Scand J Urol Nephrol*, suppl. 205:166-86.
- Rove K.O., Maroni P.D., Cost C.R., Fairclough D.L., Giannarini G., Harris A.K., Schultz K.A., and Cost N. G. 2016. Pathologic risk factors for metastatic disease in postpubertal patients with clinical stage I testicular stromal tumors, *Urology*, 97:138-44.
- Rovito M. J., Cavayero C., Leone J. E., and Harlin S. 2015. Interventions promoting Testicular Self-Examination (TSE) Performance: a systematic review, *Am J Mens Health*, 9(6):506-18.
- Ruf C.G., Isbarn H., Wagner W., Fisch M., Matthies C., and Dieckmann K.P. 2014. Changes in epidemiologic features of testicular germ cell cancer: Age at diagnosis and relative frequency of seminoma are constantly and significantly increasing, *Urol Oncol*, 32(1):33.e1-6.
- Rusner C., Trabert B., Katalinic A., Kieschke J., Emrich K., and Stang A. 2013. Incidence patterns and trends of malignant gonadal and extragonadal germ cell tumors in Germany, 1998-2008, *Cancer Epidemiol*, 37(4):370-3.
- Rustin G. J., Mead G. M., Stenning S. P., Vasey P. A., Aass N., Huddart R. A., Sokal M. P., Joffe J. K., Harland S. J., and Kirk S. J. 2007. Randomized trial of two or five computed tomography scans in the surveillance of patients with stage I nonseminomatous germ cell tumors of the testis: Medical Research Council Trial TE08, ISRCTN56475197--the National Cancer Research Institute Testis Cancer Clinical Studies Group, *J Clin Oncol*, 25(11):1310-5.

- Saab M.M., Landers M., and Hegarty J. 2016. Promoting Testicular Cancer Awareness and Screening: A Systematic Review of Interventions, *Cancer Nurs*, 39(6):473-87.
- Sandler A.B., Cristou A., Fox S., Williams S.D., Nichols C.R., Turns M., and Roth B.J. 1998. A phase II trial of paclitaxel in refractory germ cell tumors, *Cancer*, 82(7):1381-6.
- Sanson-Fisher R., Girgis A., Boyes A., Bonevski B., Burton L., and Cook P. 2000. The unmet supportive care needs of patients with cancer. Supportive Care Review Group, *Cancer*, 88(1):226-37.
- Sarkaria I.S., Bains M.S., Sood S., Sima C.S., Reuter V.E., Flores R.M., Motzer R.J., Bosl G.J., and Rusch V.W. 2011. Resection of primary mediastinal non-seminomatous germ cell tumors: a 28-year experience at Memorial Sloan-Kettering Cancer Center, *J Thorac Oncol*, 6(7):1236-41.
- Saxman S.B., Nichols C.R., and Einhorn L.H. 1997. Pulmonary toxicity in patients with advanced-stage germ cell tumors receiving bleomycin with and without granulocyte colony stimulating factor, *Chest*, 111(3):657-60.
- Schirren J., Trainer S., Eberlein M., Lorch A., Beyer J., and Bolukbas S. 2012. The role of residual tumor resection in the management of nonseminomatous germ cell cancer of testicular origin, *Thorac Cardiovasc Surg*, 60(6):405-12.
- Schmoll H. J., Souchon R., Krege S., Albers P., Beyer J., Kollmannsberger C., Fossa S. D., Skakkebaek N. E., de Wit R., Fizazi K., Droz J. P., Pizzocaro G., Daugaard G., de Mulder P. H., Horwich A., Oliver T., Huddart R., Rosti G., Paz Ares L., Pont O., Hartmann J. T., Aass N., Algaba F., Bamberg M., Bodrogi I., Bokemeyer C., Classen J., Clemm S., Culine S., de Wit M., Derigs H. G., Dieckmann K. P., Flasshove M., Garcia del Muro X., Gerl A., Germa-Lluch J. R., Hartmann M., Heidenreich A., Hoeltl W., Joffe J., Jones W., Kaiser G., Klepp O., Kliesch S., Kisbenedek L., Koehrmann K. U., Kuczyk M., Laguna M. P., Leiva O., Loy V., Mason M. D., Mead G. M., Mueller R. P., Nicolai N., Oosterhof G. O., Pottek T., Rick O., Schmidberger H., Sedlmayer F., Siegert W., Studer U., Tjulandin S., von der Maase H., Walz P., Weinknecht S., Weissbach L., Winter E., Wittekind C., and European Germ Cell Cancer Consensus Group. 2004a. European consensus on diagnosis and treatment of germ cell cancer: a report of the European Germ Cell Cancer Consensus Group (EGCCCG), *Ann Oncol*, 15(9):1377-99.
- Schmoll H.J., Kollmannsberger C., Metzner B., Hartmann J. T., Schleucher N., Schoffski P., Schleicher J., Rick O., Beyer J., Hossfeld D., Kanz L., Berdel W. E., Andreesen R., and Bokemeyer C. 2003. Longterm results of first-line sequential high-dose etoposide, ifosfamide, and cisplatin chemotherapy 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*, 21(22):4083-91.
- Schmoll H.J., Souchon R., Krege S., Albers P., Beyer J., Kollmannsberger C., Fossa S.D., Skakkebaek N.E., de Wit R., Fizazi K., Droz J.P., Pizzocaro G., Daugaard G., de Mulder P.H., Horwich A., Oliver T., Huddart R., Rosti G., Paz Ares L., Pont O.,

Hartmann J.T., Aass N., Algaba F., Bamberg M., Bodrogi I., Bokemeyer C., Classen J., Clemm S., Culine S., de Wit M., Derigs H. G., Dieckmann K. P., Flasshove M., Garcia del Muro X., Gerl A., Germa-Lluch J. R., Hartmann M., Heidenreich A., Hoeltl W., Joffe J., Jones W., Kaiser G., Klepp O., Kliesch S., Kisbenedek L., Koehrmann K. U., Kuczyk M., Laguna M. P., Leiva O., Loy V., Mason M. D., Mead G. M., Mueller R. P., Nicolai N., Oosterhof G. O., Pottek T., Rick O., Schmidberger H., Sedlmayer F., Siegert W., Studer U., Tjulandin S., von der Maase H., Walz P., Weinknecht S., Weissbach L., Winter E., and Wittekind C. 2004b. European consensus on diagnosis and treatment of germ cell cancer: a report of the European Germ Cell Cancer Consensus Group (EGCCCG), *Ann Oncol*, 15(9):1377-99.

Scholz M., Zehender M., Thalmann G. N., Borner M., Thoni H., and Studer U. E. 2002. Extragonadal retroperitoneal germ cell tumor: evidence of origin in the testis, *Ann Oncol*, 13(1):121-4.

Schrader M., Weissbach L., Hartmann M., Krege S., Albers P., Miller K., and Heidenreich A. 2010. Burden or relief: do second-opinion centers influence the quality of care delivered to patients with testicular germ cell cancer?, *Eur Urol*, 57(5):867-72.

Schrader M., Zengerling F., Hakenberg O. W., and Protzel C. 2016. [German national second-opinion network for testicular cancer and penile carcinoma: Two sources for evidence-based information], *Urologe A*, 55(9):1192-8.

Sedlmayer F., Holzl W., Kozak W., Hawliczek R., Gebhart F., Gerber E., Joos H., Albrecht W., Pummer K., and Kogelnik H. D. 2001a. Radiotherapy of testicular intraepithelial neoplasia (TIN): a novel treatment regimen for a rare disease, *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 50(4):909-13.

Sedlmayer F., Hörtl W., Kozak W., Hawliczek R., Gebhart F., Gerber E., Joos H., Albrecht W., Pummer K., Kogelnik H.D., and (AUO). The Austrian Uro-Oncology Group. 2001b. Radiotherapy of testicular intraepithelial neoplasia (TIN): a novel treatment regimen for a rare disease., *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, 50909-13.

See W.A., and Hoxie L. 1993. Chest staging in testis cancer patients: imaging modality selection based upon risk assessment as determined by abdominal computerized tomography scan results, *J Urol*, 150(3):874-8.

Seidel C., Daugaard G., Tryakin A., Necchi A., Cohn Cedermark G., Stahl O., Hentrich M., Brito M., Albany C., Taza F., Gerl A., Oechsle K., and Bokemeyer C. 2018. Intermediate prognosis in metastatic germ cell tumours--outcome and prognostic factors, *Eur J Cancer*, 9416-25.

Seidel C., Oechsle K., Lorch A., Dieing A., Hentrich M., Hornig M., Grunwald V., Cathomas R., Meiler J., de Wit M., and Bokemeyer C. 2016. Efficacy and safety of gemcitabine, oxaliplatin, and paclitaxel in cisplatin-refractory germ cell cancer in routine care--Registry data from an outcomes research project of the German Testicular Cancer Study Group, *Urol Oncol*, 34(4):167.e21-8.

Selle F., Wittnebel S., Biron P., Gravis G., Roubaud G., Bui B. N., Delva R., Bay J. O., Flechon A., Geoffrois L., Caty A., Soares D. G., de Revel T., Fizazi K., Gligorov

- J., Miclea J. M., Dubot C., Provent S., Temby I., Gaulet M., Horn E., Brindel I., and Lotz J. P. 2014. A phase II trial of high-dose chemotherapy (HDCT) supported by hematopoietic stem-cell transplantation (HSCT) in germ-cell tumors (GCTs) patients failing cisplatin-based chemotherapy: the multicentric TAXIF II study, *Ann Oncol*, 25(9):1775-82.
- Semjen D., Kalman E., Tornoczky T., and Szuhai K. 2014. Further evidence of the existence of benign teratomas of the postpubertal testis, *Am J Surg Pathol*, 38(4):580-1.
- Serdar L., Canyilmaz E., Topcu T. O., Sahbaz A., Memis Y., Soydemir G., Aynaci O., Kandaz M., Bahat Z., and Yoney A. 2015. Adjuvant radiotherapy in stage 1 seminoma: Evaluation of prognostic factors and results of survival, *J Cancer Res Ther*, 11(2):313-8.
- Shahidi M., Norman A. R., Dearnaley D. P., Nicholls J., Horwich A., and Huddart R. A. 2002. Late recurrence in 1263 men with testicular germ cell tumors. Multivariate analysis of risk factors and implications for management, *Cancer*, 95(3):520-30.
- Sharp D.S., Carver B.S., Eggener S.E., Kondagunta G.V., Motzer R.J., Bosl G.J., and Sheinfeld J. 2008. Clinical outcome and predictors of survival in late relapse of germ cell tumor, *J Clin Oncol*, 26(34):5524-9.
- Sharpe M., Strong V., Allen K., Rush R., Postma K., Tulloh A., Maguire P., House A., Ramirez A., and Cull A. 2004. Major depression in outpatients attending a regional cancer centre: screening and unmet treatment needs, *Br J Cancer*, 90(2):314-20.
- Sheinfeld J. 2002. The role of adjunctive postchemotherapy surgery for nonseminomatous germ-cell tumors: current concepts and controversies, *Semin Urol Oncol*, 20(4):262-71.
- Sheinfeld J., Bajorin D., and Solomon M. 1997. Management of postchemotherapy residual masses in advanced germ cell tumours. *AUA Updat Ser*, 17: 18-24.
- Sheinfeld J., Motzer R. J., Rabbani F., McKiernan J., Bajorin D., and Bosl G. J. 2003. Incidence and clinical outcome of patients with teratoma in the retroperitoneum following primary retroperitoneal lymph node dissection for clinical stages I and IIA nonseminomatous germ cell tumors, *J Urol*, 170(4 Pt 1):1159-62.
- Shinn E.H., Basen-Engquist K., Thornton B., Spiess P.E., and Pisters L. 2007. Health behaviors and depressive symptoms in testicular cancer survivors, *Urology*, 69(4):748-53.
- Shinn E.H., Swartz R.J., Thornton B.B., Spiess P.E., Pisters L.L., and Basen-Engquist K.M. 2010. Testis cancer survivors' health behaviors: comparison with age-matched relative and demographically matched population controls, *J Clin Oncol*, 28(13):2274-9.
- Shippee B.M., Bates J.S., and Richards K.L. 2016. The role of screening and monitoring for bleomycin pulmonary toxicity, *J Oncol Pharm Pract*, 22(2):308-12.

- SIGN. 2011. Management of adult testicular germ cell tumours. A national clinical guideline., Edinburgh, (Scotland): Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN), SIGN publication; no. 12463.
- Silber S.J. 1997. The use of epididymal sperm for the treatment of male infertility, *Baillieres Clin Obstet Gynaecol*, 11(4):739-52.
- Skakkebaek N.E. 1972. Possible carcinoma in situ of the testis., *Lancet*, ii516-17.
- Skakkebaek N.E. 2004. Testicular dysgenesis syndrome: New epidemiological evidence, *Int J Androl*, 27(4):189-91.
- Skakkebaek N.E., Berthelsen J.G., and Visfeldt J. 1981. Clinical aspects of testicular carcinoma in situ., *Int J Androl*, suppl. 4153-62.
- Skakkebaek N.E., Rajpert-De Meyts E., Buck Louis G.M., Toppari J., Andersson A.M., Eisenberg M.L., Jensen T.K., Jørgensen N., Swan S.H., Sapra K.J., Ziebe S., Priskorn L., and Juul A. 2016. Male reproductive disorders and fertility trends: influences of environment and genetic susceptibility, *Physiol Rev*, 96(1):55-97.
- Smith T.J., Temin S., Alesi E.R., Abernethy A.P., Balboni T.A., Basch E.M., Ferrell B.R., Loscalzo M., Meier D.E., Paice J.A., Peppercorn J.M., Somerfield M., Stovall E., and Von Roenn J.H. 2012. American Society of Clinical Oncology provisional clinical opinion: the integration of palliative care into standard oncology care, *J Clin Oncol*, 30(8):880-7.
- Sogani P.C., Perrotti M., Herr H.W., Fair W.R., Thaler H.T., and Bosl G. 1998. Clinical stage I testis cancer: long-term outcome of patients on surveillance, *J Urol*, 159(3):855-8.
- Sohaib S.A., Koh D.M., Barbachano Y., Parikh J., Husband J.E., Dearnaley D.P., Horwich A., and Huddart R. 2009. Prospective assessment of MRI for imaging retroperitoneal metastases from testicular germ cell tumours, *Clin Radiol*, 64(4):362-7.
- Sollner W., DeVries A., Steixner E., Lukas P., Sprinzl G., Rumpold G., and Maislinger S. 2001. How successful are oncologists in identifying patient distress, perceived social support, and need for psychosocial counselling?, *Br J Cancer*, 84(2):179-85.
- Soper M.S., Hastings J.R., Cosmatos H.A., Slezak J.M., Wang R., and Lodin K. 2014. Observation versus adjuvant radiation or chemotherapy in the management of stage I seminoma: clinical outcomes and prognostic factors for relapse in a large US cohort, *Am J Clin Oncol*, 37(4):356-9.
- Souchon R., Hartmann M., Krege S., Lorch A., Mayer F., De Santis M., Gillessen S., Beyer J., and Cathomas R. 2011. Interdisciplinary evidence-based recommendations for the follow-up of early stage seminomatous testicular germ cell cancer patients, *Strahlenther Onkol*, 187(3):158-66.
- Souchon R., Krege S., Schmoll H. J., Albers P., Beyer J., Bokemeyer C., Classen J., Dieckmann K. P., Hartmann M., Heidenreich A., Holtl W., Kliesch S., Kohrmann K.

- U., Kuczyk M., Schmidberger H., Weinknecht S., Winter E., Wittekind C., and Bamberg M. 2000. [Interdisciplinary consensus on diagnosis and therapy of testicular tumors. Results of an update conference based on evidencebased medicine. German Testicular Cancer study Group (GTCSG)], *Strahlenther Onkol*, 176(9):388-405.
- Souchon R., Krege S., Schmoll H. J., Albers P., Beyer J., Bokemeyer C., Classen J., Dieckmann K. P., Hartmann M., Heidenreich A., Holtl W., Kliesch S., Kohrmann K. U., Kuczyk M., Schmidberger H., Weinknecht S., Winter E., Wittekind C., and Bamberg M. 2002. [Interdisciplinary consensus on diagnosis and therapy of testicular tumors. Results of an update conference based on evidencebased medicine. German Testicular Cancer study Group (GTCSG)], *Strahlenther Onkol*, 176(9):388-405.
- Spiess P. E., Brown G. A., Pisters L. L., Liu P., Tu S. M., Evans J. G., Kamat A. M., Black P., and Tannir N. M. 2006. Viable malignant germ cell tumor in the postchemotherapy retroperitoneal lymph node dissection specimen: can it be predicted using clinical parameters?, *Cancer*, 107(7):1503-10.
- Spiller C.M., and Bowles J. 2017. Germ cell neoplasia in situ: The precursor cell for invasive germ cell tumors of the testis. *Int J Biochem Cell Biol*, 86: 22-25.
- Sprauten M., Brydoy M., Haugnes H. S., Cvancarova M., Bjoro T., Bjerner J., Fossa S. D., and Oldenburg J. 2014a. Longitudinal serum testosterone, luteinizing hormone, and follicle-stimulating hormone levels in a population-based sample of long-term testicular cancer survivors, *J Clin Oncol*, 32(6):571-8.
- Sprauten M., Darrah T. H., Peterson D. R., Campbell M. E., Hannigan R. E., Cvancarova M., Beard C., Haugnes H. S., Fossa S. D., Oldenburg J., and Travis L. B. 2012. Impact of long-term serum platinum concentrations on neuro- and ototoxicity in Cisplatin-treated survivors of testicular cancer, *J Clin Oncol*, 30(3):300-7.
- Sprauten M., Haugnes HS., Brydoy M., Tandstad T., Langberg CW., Bjoero T., Bjerner J., Kiserud CE., Cvancarova M., Fossa SD., and Oldenburg J. 2014b. Fatigue in relation to treatment and gonadal function in a population-based sample of 796 testicular cancer survivors 12 and 19 years after treatment, *J Clin Oncol*, 32(15_suppl):4564-64.
- Srikanthan A., Tran B., Beausoleil M., Jewett M. A., Hamilton R. J., Sturgeon J. F., O'Malley M., AnsonCartwright L., Chung P. W., Warde P. R., Winquist E., Moore M. J., Amir E., and Bedard P. L. 2015. Large retroperitoneal lymphadenopathy as a predictor of venous thromboembolism in patients with disseminated germ cell tumors treated with chemotherapy, *J Clin Oncol*, 33(6):582-7.
- Stang A., Bray F., Dieckmann K.P., Lortet-Tieulent J., and Rusner C. 2015. Mortality of testicular cancer in East and West Germany 20 years after reunification: a gap not closed yet, *Urol Int*, 95(2):16066.
- Stang A., Jansen L., Trabert B., Rusner C., Eberle A., Katalinic A., Emrich K., Holleccek B., and Brenner H. 2013. Survival after a diagnosis of testicular germ cell cancers in Germany and the United States, 2002-2006: a high resolution study by histology and age, *Cancer Epidemiol*, 37(4):492-7.

- Stang A., Trabert B., Wentzensen N., Cook M. B., Rusner C., Oosterhuis J. W., and McGlynn K. A. 2012. Gonadal and extragonadal germ cell tumours in the United States, 1973-2007, *Int J Androl*, 35(4):616-25.
- Stark D., Kiely M., Smith A., Velikova G., House A., and Selby P. 2002. Anxiety disorders in cancer patients: their nature, associations, and relation to quality of life, *J Clin Oncol*, 20(14):3137-48.
- Steiner H., Scheiber K., Berger A. P., Rein P., Hobisch A., Aufderklamm J., Pilloni S., Stoehr B., Aigner F., Fritzer A., and Zangerl F. 2011. Retrospective multicentre study of carboplatin monotherapy for clinical stage I seminoma, *BJU Int*, 107(7):1074-9.
- Steiner H., Zangerl F., Stohr B., Granig T., Ho H., Bartsch G., and Peschel R. 2008. Results of bilateral nerve sparing laparoscopic retroperitoneal lymph node dissection for testicular cancer, *J Urol*, 180(4):1348-52; discussion 52-3.
- Stella M., Gandini A., Meeus P., Aleksic I., Flechon A., Cropet C., Droz J. P., and Rivoire M. 2012. Retroperitoneal vascular surgery for the treatment of giant growing teratoma syndrome, *Urology*, 79(2):365-70.
- Stephenson A. J., Bosl G. J., Motzer R. J., Bajorin D. F., Stasi J. P., and Sheinfeld J. 2007. Nonrandomized comparison of primary chemotherapy and retroperitoneal lymph node dissection for clinical stage IIA and IIB nonseminomatous germ cell testicular cancer, *J Clin Oncol*, 25(35):5597-602.
- Stephenson A.J., Bosl G.J., Bajorin D.F., Stasi J., Motzer R.J., and Sheinfeld J. 2005. Retroperitoneal lymph node dissection in patients with low stage testicular cancer with embryonal carcinoma predominance and/or lymphovascular invasion, *J Urol*, 174(2):557-60; discussion 60.
- Steyerberg E.W., Keizer H.J., and Habbema J.D. 1999. Prediction models for the histology of residual masses after chemotherapy for metastatic testicular cancer. ReHiT Study Group, *Int J Cancer*, 83(6):856-9.
- Stoehr B., Schachtner L., Pichler R., Holzner B., Giesinger J., Oberguggenberger A., Leonhartsberger N., Horninger W., and Steiner H. 2013. Influence of achieved paternity on quality of life in testicular cancer survivors, *BJU Int*, 111(4 Pt B):E207-12.
- Strohsnitter W.C., Noller K.L., Hoover R.N., Robboy S.J., Palmer J.R., Titus-Ernstoff L., Kaufman R.H., Adam E., Herbst A.L., and Hatch E.E. 2001. Cancer risk in men exposed in utero to diethylstilbestrol, *J Natl Cancer Inst*, 93(7):545-51.
- Studer U.E., Fey M.F., and Calderoni A. 1993. Adjuvant chemotherapy after orchietomy in high-risk patients with clinical stage I nonseminomatous testicular cancer, *Eur Urol*, 23(4):444-49.
- Sturgeon J.F., Moore M.J., Kakiashvili D.M., Duran I., Anson-Cartwright L.C., Berthold D.R., Warde P.R., Gospodarowicz M.K., Alison R.E., Liu J., Ma C., Pond G.R., and Jewett M.A. 2011. Non-risk-adapted surveillance in clinical stage I

nonseminomatous germ cell tumors: the Princess Margaret Hospital's experience, *Eur Urol*, 59(4):556-62.

Suardi N., Strada E., Colombo R., Freschi M., Salonia A., Lania C., Cestari A., Carmignani L., Guazzoni G., Rigatti P., and Montorsi F. 2009. Leydig cell tumour of the testis: presentation, therapy, longterm follow-up and the role of organ-sparing surgery in a single-institution experience, *BJU Int*, 103(2):197-200.

Suzuki K., Shin T., Shimomura Y., Iwahata T., and Okada H. 2015. Spermatogenesis in tumor-bearing testes in germ cell testicular cancer patients, *Hum Reprod*, 30(12):2853-8.

Takizawa A., Kawai K., Kawahara T., Kojima T., Maruyama S., Shinohara N., Akamatsu S., Kamba T., Nakamura T., Ukimura O., Jikuya R., Kishida T., Kakimoto K., Nishimura K., Harabayashi T., Nagamori S., Yamashita S., Arai Y., Sawada Y., Sekido N., Kinoshita H., Matsuda T., Nakagawa T., Homma Y., and Nishiyama H. 2018. The usefulness of testosterone administration in identifying false-positive elevation of serum human chorionic gonadotropin in patients with germ cell tumor, *J Cancer Res Clin Oncol*, 144(1):109-15.

Tan I.B., Ang K.K., Ching B.C., Mohan C., Toh C.K., and Tan M.H. 2010. Testicular microlithiasis predicts concurrent testicular germ cell tumors and intratubular germ cell neoplasia of unclassified type in adults: a meta-analysis and systematic review, *Cancer*, 116(19):4520-32.

Tandstad T., Cohn-Cedermark G., Dahl O., Stierner U., Cavallin-Stahl E., Bremnes R. M., and Klepp O. 2010. Long-term follow-up after risk-adapted treatment in clinical stage 1 (CS1) nonseminomatous germ-cell testicular cancer (NSGCT) implementing adjuvant CVB chemotherapy. A SWENOTECA study, *Ann Oncol*, 21(9):1858-63.

Tandstad T., Dahl O., Cohn-Cedermark G., Cavallin-Stahl E., Stierner U., Solberg A., Langberg C., Bremnes R. M., Laurell A., Wijkstrom H., and Klepp O. 2009. Risk-adapted treatment in clinical stage I nonseminomatous germ cell testicular cancer: the SWENOTECA management program, *J Clin Oncol*, 27(13):2122-8.

Tandstad T., Smaaland R., Solberg A., Bremnes R. M., Langberg C. W., Laurell A., Stierner U. K., Stahl O., Cavallin-Stahl E. K., Klepp O. H., Dahl O., and Cohn-Cedermark G. 2011. Management of seminomatous testicular cancer: a binational prospective population-based study from the Swedish Norwegian Testicular Cancer Study Group, *J Clin Oncol*, 29(6):719-25.

Tandstad T., Solberg A., Håkansson U., Stahl O., Haugnes H.S., Oldenburg J., Dahl O., Kjellman A., Angelsen A., and Cohn-Cedermark G; on behalf of SWENOTECA. 2014 Bilateral testicular germ cell tumors in patients treated for clinical stage I non-seminoma within two risk-adapted SWENOTECA protocols., *Acta Oncol.*, 54(4):493-99.

Tandstad T., Stahl O., Dahl I., Glimelius H. S., Haugnes A., Karlsdottir C. W., Langberg K., Soderstrom A., Solberg U. K., Stierner N., Wall G. E., and S. Cohn-Cedermark. 2017. The ABC-study: A randomized phase III study comparing one course of adjuvant bleomycin, etoposide, and cisplatin (BEP) and one course of

carboplatin AUC7 in clinical stage I seminomatous testicular cancer, *J Clin Oncol*, 35(15_suppl): TPS4593-TPS4593.).

Tandstad T., Stahl O., Hakansson U., Dahl O., Haugnes H. S., Klepp O. H., Langberg C. W., Laurell A., Oldenburg J., Solberg A., Soderstrom K., Cavallin-Stahl E., Stierner U., Wahlquist R., Wall N., and Cohn-Cedermark G. 2014. One course of adjuvant BEP in clinical stage I nonseminoma mature and expanded results from the SWENOTECA group, *Ann Oncol*, 25(11):2167-72.

Tandstad T., Stahl O., Hakansson U., Wahlqvist R., Klepp O., Cavallin-Stahl E., Cohn-Cedermark G., and SWENOTECA. 2016. The SWENOTECA group: A good example of continuous binational and multidisciplinary collaboration for patients with testicular cancer in Sweden and Norway, *Scand J Urol*, 50(1):9-13.

Temel J. S., Greer J. A., Muzikansky A., Gallagher E. R., Admane S., Jackson V. A., Dahlin C. M., Blinderman C. D., Jacobsen J., Pirl W. F., Billings J. A., and Lynch T. J. 2010. Early palliative care for patients with metastatic non-small-cell lung cancer, *N Engl J Med*, 363(8):733-42.

Terbuch A., Posch F., Annerer L. M., Bauernhofer T., Pichler M., Szkandera J., Hutterer G. C., Pummer K., Partl R., Kapp K. S., Stoger H., Gerger A., and Stotz M. 2017. Long-term cardiovascular complications in stage I seminoma patients, *Clin Transl Oncol*, 19(11):1400-08.

Teutsch C. , Lipton A., and Harvey H.A. 1977. Raynaud's phenomenon as a side effect of chemotherapy with vinblastine and bleomycin for testicular carcinoma, *Cancer Treat Rep*, 61(5):925-6.

Thibault C., Fizazi K., Barrios D., Massard C., Albiges L., Baumert H., Patard J.J., Escudier B., and Loriot Y. 2014. Compliance with guidelines and correlation with outcome in patients with advanced germ-cell tumours, *Eur J Cancer*, 50(7):1284-90.

Timmerman J.M., Northfelt D.W., and Small E.J. 1995. Malignant germ cell tumors in men infected with the human immunodeficiency virus: natural history and results of therapy, *J Clin Oncol*, 13(6):1391-7.

Tognoni P.G., Foster R.S., McGraw P., Heilman D., Bihrl R., Rowland R.G., Wahle G.R., Einhorn L.H., and Donohue J.P. 1998. Combined post-chemotherapy retroperitoneal lymph node dissection and resection of chest tumor under the same anesthetic is appropriate based on morbidity and tumor pathology, *J Urol*, 159(6):1833-5.

Toner G.C., Geller N.L., Tan C., Nisselbaum J., and Bosl G.J. 1990. Serum tumor marker half-life during chemotherapy allows early prediction of complete response and survival in nonseminomatous germ cell tumors, *Cancer Res*, 50(18):5904-10.

Toner G.C., Stockler M.R., Boyer M.J., Jones M., Thomson D.B., Harvey V.J., Olver I.N., Dhillon H., McMullen A., Gebiski V.J., Levi J. A., and Simes R.J. 2001. Comparison of two standard chemotherapy regimens for good-prognosis germ-cell tumours: a randomised trial. Australian and New Zealand Germ Cell Trial Group, *Lancet*, 357(9258):739-45.

Tongaonkar H.B., Deshmane V.H., Dalal A.V., Kulkarni J.N., and Kamat M.R. 1994. Growing teratoma syndrome, *J Surg Oncol*, 55(1):56-60.

Tonkin K.S., Rustin G.J., Wignall B., Paradinas F., and Bennett M. 1989. Successful treatment of patients in whom germ cell tumour masses enlarged on chemotherapy while their serum tumour markers decreased, *Eur J Cancer Clin Oncol*, 25(12):1739-43.

Tookman L., Rashid S., Matakidou A., Phillips M., Wilson P., Ansell W., Jamal-Hanjani M., Chowdhury S., Harland S., Sarwar N., Oliver T., Powles T., and Shamash J. 2013. Carboplatin AUC 10 for IGCCCG good prognosis metastatic seminoma, *Acta Oncol*, 52(5):987-93.

Travis L.B., Fossa S.D., Schonfeld S.J., McMaster M.L., Lynch C.F., Storm H., Hall P., Holowaty E., Andersen A., Pukkala E., Andersson M., Kaijser M., Gospodarowicz M., Joensuu T., Cohen R.J., Boice J.D., Jr., Dores G.M., and Gilbert E.S. 2005. Second cancers among 40,576 testicular cancer patients: focus on long-term survivors, *J Natl Cancer Inst*, 97(18):1354-65.

Treglia G., Sadeghi R., Annunziata S., Caldarella C., Bertagna F., and Giovanella L. 2014. Diagnostic performance of fluorine-18-fluorodeoxyglucose positron emission tomography in the postchemotherapy management of patients with seminoma: systematic review and metaanalysis, *Biomed Res Int*, 2014852681.

TRISST. 2010. Trial of imaging and schedule in seminoma testis, <http://www.ctu.mrc.ac.uk/studies/TE24.a.asp>.

Tuinman M.A., Fleeer J., Sleijfer D.T., Hoekstra H.J., and Hoekstra-Weebers J.E. 2005. Marital and sexual satisfaction in testicular cancer survivors and their spouses, *Support Care Cancer*, 13(7):540-8.

USPSTF. 2011. Screening for testicular cancer: U.S. Preventive Services Task Force reaffirmation recommendation statement, *Ann Intern Med*, 154(7):483-6.

van As N. J., Gilbert D. C., Money-Kyrle J., Bloomfield D., Beesley S., Dearnaley D. P., Horwich A., and Huddart R. A. 2008. Evidence-based pragmatic guidelines for the follow-up of testicular cancer: optimising the detection of relapse, *Br J Cancer*, 98(12):1894-902.

van Casteren N.J., Boellaard W.P., Romijn J.C., and Dohle G.R. 2010. Gonadal dysfunction in male cancer patients before cytotoxic treatment, *Int J Androl*, 33(1):73-9.

van Casteren N.J., Looijenga L.H., and Dohle G.R. 2009. Testicular microlithiasis and carcinoma in situ overview and proposed clinical guideline, *Int J Androl*, 32(4):279-87.

van de Wetering R.A.W., Sleijfer S., Feldman D.R., Funt S.A., Bosl G.J., and de Wit R. 2018. Controversies in the management of clinical stage I seminoma: carboplatin a decade in-time to start backing out, *J Clin Oncol*, 36(9):837-40.

van den Belt-Dusebout A.W., de Wit R., Gietema J.A., Horenblas S., Louwman M.W., Ribot J.G., Hoekstra H.J., Ouwens G.M., Aleman B.M., and van Leeuwen F.E. 2007. Treatment-specific risks of second malignancies and cardiovascular disease in 5-year survivors of testicular cancer, *J Clin Oncol*, 25(28):4370-8.

van den Belt-Dusebout A.W., Nuver J., de Wit R., Gietema J.A., ten Bokkel Huinink W.W., Rodrigus P.T., Schimmel E.C., Aleman B.M., and van Leeuwen F.E. 2006. Long-term risk of cardiovascular disease in 5-year survivors of testicular cancer, *J Clin Oncol*, 24(3):467-75.

van der Kaaij M.A., Heutte N., van Echten-Arends J., Raemaekers J.M., Carde P., Noordijk E.M., Ferme C., Thomas J., Eghbali H., Brice P., Bonmati C., Henry-Amar M., and Kluin-Nelemans H.C. 2009. Sperm quality before treatment in patients with early stage Hodgkin's lymphoma enrolled in EORTC-GELA Lymphoma Group trials, *Haematologica*, 94(12):1691-7.

Vehling S., Mehnert A., Hartmann M., Oing C., Bokemeyer C., and Oechsle K. 2016. Anxiety and depression in long-term testicular germ cell tumor survivors, *Gen Hosp Psychiatry*, 3821-5.

Vidal A.D., Thalmann G.N., Karamitopoulou-Diamantis E., Fey M.F., and Studer U.E. 2015. Long-term outcome of patients with clinical stage I high-risk nonseminomatous germ-cell tumors 15 years after one adjuvant cycle of bleomycin, etoposide, and cisplatin chemotherapy, *Ann Oncol*, 26(2):374-7.

Vlayen J., Vrijens F., Devriese S., Beirens K., Van Eycken E., and Stordeur S. 2012. Quality indicators for testicular cancer: a population-based study, *Eur J Cancer*, 48(8):1133-40.

Vogelzang N.J., Bosl G.J., Johnson K., and Kennedy B.J. 1981. Raynaud's phenomenon: a common toxicity after combination chemotherapy for testicular cancer, *Ann Intern Med*, 95(3):288-92.

Vogelzang N.J., Fraley E.E., Lange P.H., Torkelson J., Levitt S., and Kennedy B.J. 1983. Stage II nonseminomatous testicular cancer: a 10-year experience, *J Clin Oncol*, 1(3):171-8.

von der Maase H. 2001. Do we have a new standard of treatment for patients with seminoma stage IIA and stage IIB?, *Radiother Oncol*, 59(1):1-3.

Wanderas E.H., Fossa S.D., and Tretli S. 1997. Risk of subsequent non-germ cell cancer after treatment of germ cell cancer in 2006 Norwegian male patients, *Eur J Cancer*, 33(2):253-62.

Wang T., Liu L., Luo J., Liu T., and Wei A. 2015 A meta-analysis of the relationship between testicular microlithiasis and incidence of testicular cancer, *Urol J*, 12(2):2057-64.

Warde P., Specht L., Horwich A., Oliver T., Panzarella T., Gospodarowicz M., and von der Maase H. 2002. Prognostic factors for relapse in stage I seminoma managed by surveillance: a pooled analysis, *J Clin Oncol*, 20(22):4448-52.

- Ware JE. , Snow Jr. KK. , Kosinski M., and Gandek B. 1993. SF-36 Health Survey: Manual and Interpretation Guide. MA: New England Medical Center, the Health Institute.
- Weiner A.B., Pearce S.M., and Eggener S.E. 2017. Management trends for men with early-stage nonseminomatous germ cell tumors of the testicle: An analysis of the National Cancer Database, *Cancer*, 123(2):245-52.
- Weis J. 2007. Psychoonkologie: Konzepte und Aufgaben einer jungen Fachdisziplin, *Der Onkologe*, 13(2):185.
- Weis J., and Domann U. 2006. [Interventions in the rehabilitation of breast cancer patients--a critical literature review of the state of the art], *Rehabilitation (Stuttg)*, 45(3):129-45.
- Weissbach L., and Boedefeld E.A. 1987. Localization of solitary and multiple metastases in stage II nonseminomatous testis tumor as basis for a modified staging lymph node dissection in stage I, *J Urol*, 138(1):77-82.
- Wheeler B.M., Loehrer P.J., Williams S.D., and Einhorn L.H. 1986. Ifosfamide in refractory male germ cell tumors, *J Clin Oncol*, 4(1):28-34.
- Whooley M.A., Avins A.L., Miranda J., and Browner W.S. 1997. Case-finding instruments for depression. Two questions are as good as many, *J Gen Intern Med*, 12(7):439-45.
- Wild C., Patera N., Küllinger R., and Narath M. 2015. PET/PET-CT Evidenz zum Bedarf und Planung (bei onkologischen Indikationen), Wien: Ludwig Boltzmann Institut für Health Technology Assessment, HTA Projektbericht Nr. 77.
- Williams D.H., Karpman E., Sander J.C., Spiess P.E., Pisters L.L., and Lipshultz L.I. 2009. Pretreatment semen parameters in men with cancer, *J Urol*, 181(2):736-40.
- Williams S.B., Kacker R., Winston D., Bahnson E., Steele G.S., and Richie J.P. 2011. Predictors of positive retroperitoneal lymph nodes in patients with high risk testicular cancer, *J Urol*, 186(6):2245-8.
- Williams S.D., Stablein D.M., Einhorn L.H., Muggia F.M., Weiss R.B., Donohue J.P., Paulson D.F., Brunner K.W., Jacobs E.M., Spaulding J.T., DeWys W.D., and Crawford E.D. 1987. Immediate adjuvant chemotherapy versus observation with treatment at relapse in pathological stage II testicular cancer, *N Engl J Med*, 317(23):1433-8.
- Winter C., Pfister D., Busch J., Bingol C., Ranft U., Schrader M., Dieckmann K. P., Heidenreich A., and Albers P. 2012. Residual tumor size and IGCCCG risk classification predict additional vascular procedures in patients with germ cell tumors and residual tumor resection: a multicenter analysis of the German Testicular Cancer Study Group, *Eur Urol*, 61(2):403-9.
- Winter T.C., Kim B., Lowrance W.T., and Middleton W.D. 2016. Testicular microlithiasis: what should you recommend?, *AJR Am J Roentgenol*, 206(6):1164-9.

- Wittekind C. 2017. TNM Klassifikation Maligner Tumoren, Wiley-VCH Verlag Weinheim, Deutschland, 8. Auflage.
- Woldu S.L., Matulay J.T., Clinton T.N., Singla N., Krabbe L.M., Hutchinson R.C., Sagalowsky A., Lotan Y., Margulis V., and Bagrodia A. 2018. Impact of hospital case volume on testicular cancer outcomes and practice patterns, *Urol Oncol*, 36(1):14.e7-14.e15.
- Wood L., Kollmannsberger C., Jewett M., Chung P., Hotte S., O'Malley M., Sweet J., Anson-Cartwright L., Winkquist E., North S., Tyldesley S., Sturgeon J., Gospodarowicz M., Segal R., Cheng T., Venner P., Moore M., Albers P., Huddart R., Nichols C., and Warde P. 2010. Canadian consensus guidelines for the management of testicular germ cell cancer, *Can Urol Assoc J*, 4(2):e19-38.
- Wortel R.C., Ghidry Alemayehu W., and Incrocci L. 2015. Orchiectomy and radiotherapy for stage I-II testicular seminoma: a prospective evaluation of short-term effects on body image and sexual function, *J Sex Med*, 12(1):210-8.
- Yacoub J.H., Oto A., Allen B.C., Coakley F.V., Friedman B., Hartman M.S., Hosseinzadeh K., Porter C., Sahni V.A., Sudakoff G.S., Verma S., Wang C.L., Remer E.M., and Eberhardt S.C. 2016. ACR appropriateness criteria staging of testicular malignancy, *J Am Coll Radiol*, 13(10):1203-09.
- Yap S.A., Yuh L.M., Evans C.P., Dall'Era M.A., Wagenaar R.M., Cress R., and Lara P.N., Jr. 2017. Evolving patterns of care in the management of stage I non-seminomatous germ cell tumors: data from the California Cancer Registry, *World J Urol*, 35(2):277-83.
- Young R.H., Koelliker D.D., and Scully R.E. 1998. Sertoli cell tumors of the testis, not otherwise specified: a clinicopathologic analysis of 60 cases, *Am J Surg Pathol*, 22(6):709-21.
- Zabora J., Brintzenhofeszoc K., Curbow B., Hooker C., and Piantadosi S. 2001. The prevalence of psychological distress by cancer site, *Psychooncology*, 10(1):19-28.
- Zengerling F., Krege S., Schrader A. J., and Schrader M. 2014. [National second opinion network for testicular cancer patients - transferring guidelines into practice!], *Aktuelle Urol*, 45(6):454-6.
- Zengerling F., Kunath F., Jensen K., Ruf C., Schmidt S., and Spek A. 2017. Prognostic factors for tumor recurrence in patients with clinical stage I seminoma undergoing surveillance - a systematic review, *Urol Oncol*, pii: S1078-1439(17)30331-9.
- Zequi S.D., da Costa W.H., Santana T.B., Favaretto R.L., Sacomani C.A., and Guimaraes G.C. 2012. Bilateral testicular germ cell tumours: a systematic review, *BJU Int*, 110(8):1102-09.
- Zhang C., Berney D. M., Hirsch M. S., Cheng L., and Ulbright T. M. 2013. Evidence supporting the existence of benign teratomas of the postpubertal testis: a clinical, histopathologic, and molecular genetic analysis of 25 cases, *Am J Surg Pathol*, 37(6):827-35.

- Zhang Z., Shao S., and Meistrich M. L. 2006. Irradiated mouse testes efficiently support spermatogenesis derived from donor germ cells of mice and rats, *J Androl*, 27(3):365-75.
- Zhao J.Y., Ma X.L., Li Y.Y., Zhang B.L., Li M.M., Ma X.L., and Liu L. 2014. Diagnostic accuracy of 18F-FDGPET in patients with testicular cancer: a meta-analysis, *Asian Pac J Cancer Prev*, 15(8):3525-31.
- Zigmond A.S., and Snaith R.P. 1983. The hospital anxiety and depression scale, *Acta Psychiatr Scand*, 67(6):361-70.
- Zimmermann C., Swami N., Krzyzanowska M., Hannon B., Leighl N., Oza A., Moore M., Rydall A., Rodin G., Tannock I., Donner A., and Lo C. 2014. Early palliative care for patients with advanced cancer: a cluster-randomised controlled trial, *Lancet*, 383(9930):1721-30.
- Znaor A., Lortet-Tieulent J., Jemal A., and Bray F. 2014. International variations and trends in testicular cancer incidence and mortality, *Eur Urol*, 65(6):1095-106.
- Zon R.T., Nichols C., and Einhorn L.H. 1998. Management strategies and outcomes of germ cell tumor patients with very high human chorionic gonadotropin levels, *J Clin Oncol*, 16(4):1294-7.
- Zwahlen D., Hagenbuch N., Carley M. I., Recklitis C. J., and Buchi S. 2008. Screening cancer patients' families with the distress thermometer (DT): a validation study, *Psychooncology*, 17(10):959-66.