

ΙΑΤΡΙΚΟ ΤΜΗΜΑ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟΥ ΚΡΗΤΗΣ
ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΟ ΙΑΤΡΙΚΗΣ ΑΠΕΙΚΟΝΙΣΗΣ
Διευθυντής: Καθηγητής Ν. Γκουρτσογιάννης

ΜΗ ΣΕΜΙΝΩΜΑΤΩΔΕΙΣ ΟΓΚΟΙ ΤΟΥ ΟΡΧΕΟΣ ΑΠΟ ΑΡΧΕΓΟΝΑ
ΕΜΒΡΥΚΑ ΚΥΤΤΑΡΑ. Η ΣΥΜΒΟΛΗ ΤΗΣ ΥΠΟΛΟΓΙΣΤΙΚΗΣ
ΤΟΜΟΓΡΑΦΙΑΣ ΣΤΗΝ ΕΚΤΙΜΗΣΗ ΤΗΣ ΠΡΩΙΜΗΣ ΑΝΤΑΠΟΚΡΙΣΗΣ
ΣΤΗ ΧΗΜΕΙΟΘΕΡΑΠΕΙΑ.

ΔΗΜΗΤΡΙΟΣ ΤΣΕΤΗΣ
ΑΚΤΙΝΟΛΟΓΟΣ

ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ

ΗΡΑΚΛΕΙΟ 1998

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Ο σκοπός της διατριβής αυτής είναι η διερεύνηση της προγνωστικής αξίας της μεθόδου της Υπολογιστικής Τομογραφία (Υ.Τ) κατά την πρώιμη φάση της χημειοθεραπείας εφόδου – και ειδικότερα την 21^η ημέρα από την έναρξη της – σε μία υποομάδα ασθενών με **μη σεμινωματώδεις όγκους του όρχεος από αρχέγονα εμβρυικά κύτταρα (non seminomatous germ cell tumours - NSGCT)** οι οποίοι με βάση ορισμένα κριτήρια, θεωρήθηκε ότι έχουν καλή πρόγνωση ("good risk patients"). Η μελέτη αυτή έχει δύο σκέλη : **α)** την πρώιμη ανίχνευση των ασθενών εκείνων που θα χρειασθούν χειρουργική αφαίρεση υπολειμματικής νόσου μετά την ολοκλήρωση της χημειοθεραπείας εφόδου ώστε να προετοιμαστεί καλύτερα η συχνά δύσκολη και ευαίσθητη αυτού του τύπου επέμβαση.

β) Την ελάττωση του συνολικού ποσού της χημειοθεραπείας κύρια μέσω της μείωσης του αριθμού των κύκλων (από 4 σε 3) στους ασθενείς εκείνους που δείχνουν από τα αρχικά στάδια της χημειοθεραπείας ότι πρόκειται να ανταποκριθούν θετικά σ' αυτή. Μελετήθηκαν 26 ασθενείς με μεταστατικό NSGCT στους οποίους χορηγήθηκε χημειοθεραπεία εφόδου. Η θέση του μέγιστου φορτίου της μεταστατικής νόσου εντοπίστηκε με την Υ.Τ. σταδιοποίησης και μόνο αυτή η περιοχή επανεξετάστηκε με Υ.Τ. με περιορισμένο αριθμό τομών κατά την 21^η ημέρα από την έναρξη της χημειοθεραπείας (μετά την ολοκλήρωση του πρώτου κύκλου). Η μεταβολή στο μέγεθος της μάζας με κριτήριο τη Μέγιστη Εγκάρσια Διάμετρο MTD συγκρίθηκε με το μέγεθος της μάζας στην Υ.Τ. αμέσως μετά την ολοκλήρωση της χημειοθεραπείας εφόδου, η οποία και αναδεικνύει την ανταπόκριση της μάζας στο σύνολο των κύκλων χημειοθεραπείας. Από τους ασθενείς εκείνους που έδειξαν "πτωχή" ανταπόκριση στην Υ.Τ. της 21^{ης} ημέρας (δηλ όχι μεταβολή η μικρότερη του 50% μείωση της (MTD), το 70% χρειάστηκε πρώιμη χειρουργική αφαίρεση της υπολειμματικής - μετά τη χημειοθεραπεία εφόδου - νόσου, ενώ από την άλλη πλευρά κανείς από εκείνους τους ασθενείς που είχαν " καλή " ανταπόκριση στον πρώτο κύκλο χημειοθεραπείας (δηλ.μεγαλύτερη από 50% μείωση της MTD), δεν χρειάστηκε άμεση επέμβαση μετά την ολοκλήρωση της χημειοθεραπείας εφόδου.(P< 0,001). Συμπεραίνεται ότι Υ.Τ. με περιορισμένο αριθμό τομών κατά την 21^η ημέρα από την έναρξη της χημειοθεραπείας στους ασθενείς με μεταστατικό μη σεμινωματώδη όγκο του όρχεος με "καλή πρόγνωση" πιθανότατα αποτελεί ένα ανεξάρτητο προγνωστικό παράγοντα "καλής" η "πτωχής" ανταπόκρισης στη χημειοθεραπεία, παρέχοντας έτσι την δυνατότητα, αφ' ενός ελάττωσης του συνολικού ποσού της χημειοθεραπείας και συνεπώς της τοξικότητας εξαιτίας αυτής στους

ασθενείς με καλή ανταπόκριση και αφετέρου έγκαιρης ανίχνευσης εκείνων που ανταποκρίνονται πτωχά και αναμένεται να χρειασθούν χειρουργική εξαίρεση της υπολειμματικής νόσου έτσι επιτρέπεται ευκολότερος και πληρέστερος προγραμματισμός των συχνά δύσκολων αυτού του τύπου χειρουργικών επεμβάσεων.

ABSTRACT

The aim of this study is to investigate the predictive value of Computed Tomography (CT) during the early phase of induction chemotherapy - and more specifically at day 21 -in a subgroup of patients with **metastatic testicular nonseminomatous germ - cell tumours (NSGCT)** of favourable prognosis, according to specific criteria (" good - risk patients").

The study is focused on: a) The early identification of those patients who will need postchemotherapy surgical excision of residual disease, in order to schedule properly this difficult surgical procedure and b) The reduction in the total amount of chemotherapy and in particular of the number of cycles (from 4 to 3). Twenty - six (26) patients with metastatic testicular NSGCT undergoing induction chemotherapy

were studied. The site of maximum disease was detected at day 21. The change in disease bulk, measured as maximum transverse diameter (MTD), was compared with appearances on a CT scan immediately after chemotherapy and post - treatment response. Of those patients showing a poor response on the day 21 scan (i.e. no change, or less than 50% reduction in MTD), 70% required early surgical excision of residual disease, while none of the good responders (i.e. greater than 50% reduction in MTD), required immediate surgery ($p < 0.001$).

It is concluded that a limited day 21 CT scan may represent an independent predictor of good and poor response to chemotherapy, thus enabling reduction in chemotherapy and its toxicity in good responders and early identification of those who may need surgical excision, thereby permitting easier scheduling of these often difficult surgical procedures.

ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Οι όγκοι του όρχεος από αρχέγονα εμβρυικά κύτταρα (germ-cells) αποτελούν το 90% και πλέον των κακοήθων όγκων του όρχεος και καταλαμβάνουν θέση με ιδιαίτερη σημασία και βαρύτητα στη σύγχρονη ογκολογία. Αυτό οφείλεται αφενός μεν στο γεγονός ότι προσβάλλουν κύρια ενήλικες όταν αυτοί βρίσκονται στο απόγειο των κοινωνικών και οικονομικών ευθυνών τους και αφετέρου στο ότι εξ' αιτίας της υψηλής τους ευαισθησίας στην χημειοθεραπεία και την ακτινοθεραπεία, αποτελούν πρότυπο θεραπεύσιμης κακοήθειας με υψηλότατο ποσοστό πλήρους ίασης που σήμερα φτάνει μέχρι και 95%.

ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑ ΚΑΙ ΑΙΤΙΟΛΟΓΙΑ

Οι όγκοι του όρχεος από αρχέγονα εμβρυικά κύτταρα αποτελούν μόλις το 1% του συνόλου των κακοηθειών στον ανδρικό πληθυσμό, όμως αποτελούν τον συχνότερο κακοήθη όγκο στους άνδρες 20-34 ετών όπου η συχνότητα προσβολής είναι διπλάσια από αυτή της νόσου του Hodgkin (1)

Η συχνότητα του καρκίνου του όρχεος αυξάνεται διαρκώς τα τελευταία 30 χρόνια στις Η.Π.Α., Αγγλία, Δανία και σε άλλες αναπτυγμένες χώρες.

Επιδημιολογικές μελέτες σε Αγγλία και Ουαλλία έχουν καταδείξει σχεδόν διπλασιασμό των περιπτώσεων προσβολής νεαρών ενηλίκων ανδρών ηλικίας 15-44 ετών στο διάστημα μεταξύ των ετών 1963 και 1981, έτσι ώστε σήμερα η πιθανότητα ενός λευκού άνδρα στο Ηνωμένο Βασίλειο να εμφανίσει καρκίνο του όρχεος μέχρι την ηλικία των 50 είναι 1 στα 500 άτομα (2,3). Σχεδόν διπλασιασμός των περιπτώσεων προσβολής στη διάρκεια των τελευταίων 40-50 ετών έχει καταγραφεί και στις Η.Π.Α. (4). Αντίθετα η συχνότητα της νόσου εμφανίζεται χαμηλότερη στους Αφρικανούς, Ασιάτες, Πορτορικανούς και στους Έγχρωμους της Βορείου Αμερικής και μάλιστα χωρίς έξαρση της συχνότητας της νόσου στους νεαρούς άνδρες (5,6). Η χαμηλή συχνότητα

προσβολής από τη νόσο των Μαύρων της Αμερικής συνηγορεί υπέρ κάποιας μορφής γενετικής αντίστασης στο συγκεκριμένο πληθυσμό ενώ γενικότερα υποδηλώνει ότι γενετικοί παράγοντες πιθανότατα παίζουν κάποιο ρόλο στην ανάπτυξη ευπάθειας στον καρκίνο των όρχεων. Από την άλλη πλευρά οι Ισπανόφωνοι, Ιάπωνες και Κινέζοι μετανάστες στις Η.Π.Α. εμφανίζουν συχνότητα προσβολής ενδιάμεση ανάμεσα στη χώρα προέλευσης τους, γεγονός ενδεικτικό ότι υπάρχουν αιτιολογικοί περιβαλλοντικοί παράγοντες, στους οποίους οι πληθυσμοί αυτοί εκτίθενται στη χώρα όπου μεταναστεύουν. (7)

Επίσης υπάρχει εμφανής συσχέτιση της συχνότητας προσβολής με την κοινωνικοοικονομική τάξη, με τη νόσο να είναι πιο συχνή στις ανώτερες τάξεις και τη συχνότητα της να μειώνεται σταδιακά όσο κατεβαίνουμε προς τις κατώτερες τάξεις (7,8). Μολονότι έχουν αναφερθεί στη βιβλιογραφία περιπτώσεις όγκων των όρχεων σε αδέρφια που έχουν τον ίδιο πατέρα και την ίδια μητέρα, καθώς επίσης σε πατεράδες και γιούς, οι περιπτώσεις αυτές δεν είναι τόσες πολλές που να δικαιολογούν την ύπαρξη ισχυρού οικογενή παράγοντα στην ανάπτυξη της νόσου. (9)

Η συνεχής άνοδος της συχνότητας της νόσου συμπίπτει με αντίστοιχη συνεχή πτώση του αριθμού των σπερματοζωαρίων ανά μονάδα όγκου του σπέρματος (πίνακας 1)-[10,11] στηρίζοντας έτσι την υπόθεση ότι πιθανόν να υπάρχουν κοινοί αιτιολογικοί παράγοντες που συσχετίζουν τα δύο αυτά φαινόμενα.

Πίνακας 1

Ανασκόπηση των αναφορών στη βιβλιογραφία σχετικά με την αρίθμηση του σπέρματος κατά τα τελευταία 50 χρόνια (Carlsen et al 1992)

Περίοδος	Συχνότητα του καρκίνου του όρχεος στον πληθυσμό της Δανίας (1)	Αριθμός μελετών	Αριθμός περιπτώσεων	Μέση τιμή του αριθμού σπερματοζωαρίων ανά μονάδα όγκου σπέρματος ($\times 10^6$ /ml)	Αναλογία(%) ασθενών με αριθμό σπερματοζωαρίων $>100 \times 10^6$ /ml
<1960	3.6	10	1612	107	46

1960-81	6.0	20	2651	84	25
1982-90	8.5	31	10.679	72	17

(1) Συχνότητα ανά 100.000 άνδρες ανά έτος (Moller ,1993)

Η υπέρμετρη ποσότητα οιστρογόνων στα τρόφιμα και γενικότερα η μόλυνση του περιβάλλοντος είναι δύο τέτοιοι παράγοντες που έχουν ενοχοποιηθεί μολονότι ο ισχυρισμός αυτός είναι δύσκολο να τεκμηριωθεί (12).

Η παρατήρηση ότι η καμπύλη κατανομής της συχνότητας της νόσου σε σχέση με την ηλικία συμπίπτει επακριβώς με την περίοδο της μεγίστης σεξουαλικής δραστηριότητας στο ανδρικό φύλο, καθώς επίσης και η τάση μετατόπισης της αιχμής (peak) της καμπύλης προς μικρότερες ηλικίες σε συνδυασμό με πρωιμότερη έναρξη της ήβης και της σεξουαλικής δραστηριότητας, μας υποχρεώνουν να θεωρήσουμε ότι ο τύπος αυτός νεοπλάσματος πρέπει να έχει τουλάχιστον κάποια εξάρτηση από ορμονικούς παράγοντες . Σε αυτό το συμπέρασμα κατατείνουν και τα αποτελέσματα πρόσφατης μελέτης 700 ασθενών στην οποία ο καθιστικός τρόπος ζωής καθώς και η πρώιμη έναρξη της ήβης και της σεξουαλικής δραστηριότητας , τεκμηριώθηκαν σαν παράγοντες που συσχετίζονται με αυξημένη συχνότητα της νόσου, ενώ αντίθετα η καθυστερημένη έναρξη της ήβης καθώς και η κανονική φυσική άσκηση αποδείχτηκαν προστατευτικοί παράγοντες (13).

Ένας αποδεδειγμένα σημαντικός παράγοντας κινδύνου για την ανάπτυξη καρκίνου του όρχεος είναι η κρυσορχία όπως αυτό προκύπτει από την ανασκόπηση της βιβλιογραφίας (14,15) . Οκτώ-δέκα τοις εκατό των ασθενών που προσβάλλονται από τη νόσο παρουσιάζουν ιστορικό κρυσορχίας με ή χωρίς επέμβαση ορχεοπηξίας κατά την παιδική ηλικία και σε 9-20% από αυτούς ο όγκος προσβάλλει τον άλλο όρχι που έχει κατέλθει φυσιολογικά (16).

Η ανεύρεση ιστολογικών ανωμαλιών ήδη από το δεύτερο ή τρίτο έτος της ζωής σε δείγματα βιοψίας από τους όρχεις παιδιών με κρυσορχία (17), έρχεται να στηρίξει την άποψη ότι η δυσγενεσία του όρχεος και όχι η εκτοπία αυτή καθ'αυτή , αυξάνει τις πιθανότητες ανάπτυξης κακοήθειας. Η θεωρία της δυσγενεσίας υποστηρίζεται ακόμα περισσότερο από το γεγονός ότι - εκτός από την κρυσορχία - και άλλοι παράγοντες κινδύνου της νόσου, τεκμηριωμένοι ή και απλώς ύποπτοι (έκθεση σε οιστρογόνα κατά τη διάρκεια της νεογνικής ηλικίας , συστροφή του όρχεος , παρωτιδική ορχίτις μετά το τέλος της εφηβείας , τραύμα στους όρχεις, συρραφή κήλης και στειρότητα αγνώστου αιτιολογίας) έχουν όλοι σαν κοινό παρονομαστή την μειωμένη λειτουργία των γεννητικών αδένων.

Σύμφωνα με τον Oliver (15), ο τελικός μηχανισμός επαγωγής της ανάπτυξης όγκου θα μπορούσε να είναι η επίδραση περίσσειας ποσότητας υποφυσιακής γοναδοτροπίνης πάνω σε ένα μικρό αριθμό υπολειμματικών εμβρυικών κυττάρων (germ-cell) με κακοήθη εξαλλαγή στους όρχεις, εξαιτίας καταστολής του μηχανισμού παλίνδρομης αλληλορύθμισης της υπόφυσης (feed-back) από τον υπολειμματογόνο ορχικό αδένιο . Σύμφωνα με την υπόθεση αυτή το ορμονικό αυτό "μαστίγωμα" θα μπορούσε να οδηγήσει σε ανεπαρκή χρόνο για επιδιόρθωση του D.N.A, με συνέπεια αυξημένη πιθανότητα κακοήθους εξαλλαγής κυττάρων που έχουν υποστεί μετάλλαξη από περιβαλλοντικούς παράγοντες .

Η πλέον πειστική ένδειξη ότι κάποια μορφή γενικευμένης βλάβης στο γενετικό επιθήλιο συμβάλλει αποφασιστικά στην ανάπτυξη καρκίνου του όρχεος , είναι η διαπίστωση χαμηλής ποιότητας του σπέρματος τόσο στους ασθενείς που παρουσιάζονται για πρώτη φορά με τη νόσο , αλλά κυρίως σε αυτούς που παρακολουθούνται σε τακτά χρονικά διαστήματα (follow-up) μετά από ετερόπλευρη ορχεκτομή για όγκο σταδίου 1.

Οι περισσότερες από τις μελέτες αυτές δείχνουν ότι στο 70-75% των ασθενών αυτών η αρίθμηση των σπερματοζωαρίων ανά μονάδα όγκου του σπέρματος τους κατατάσσει στην κατηγορία υπογονιμότητας (<20X10⁶/ml) (Πίνακας 2)

Πίνακας 2

Ανάλυση σπέρματος σε φυσιολογικούς άνδρες και σε ασθενείς με όγκο από αρχέγονα εμβρυικά κύτταρα (germ-cell tumor)(Oliver1990)

Αναλογία ατόμων / ασθενών (%)

	Αριθμός περιπτώσεων	Μέση τιμή σπερματοζωαρίων (x10 ⁶ /ml)	<20x10 ⁶ /ml	20-40x10 ⁶ /ml	>40x10 ⁶ /ml
Φυσιολογικοί άνδρες					
Γόνιμοι	104	84	11,5	11,5	77
Υπογόνιμοι	53	10	68	8	28
Ασθενείς με όγκο όρχεος					
Σταδίου 1 σε επιτήρηση	16	7,5	75	0	25
Μεταστάσεις πριν τη χημειοθεραπεία	24	10	71	8	21
Μεταστάσεις μετά τη χημειοθεραπεία	27	7	70	7	22

Άλλη μία σημαντική παρατήρηση συμβατή με την υπόθεση της "ατροφίας" είναι ότι μετά από ετερόπλευρη ορχεκτομή για αφαίρεση όγκου από αρχέγονα εμβρυικά κύτταρα, σπάνια έχουμε αντισταθμιστική υπερτροφία του άλλου όρχεος, αντίθετα με αυτό που συμβαίνει στα πειραματόζωα. Όταν αυτό συμβαίνει σε μία μειωμένη ασθενών (<10%), η υπερτροφία είναι μερικές φορές τόσο δραματική που να οδηγεί στην υποψία ότι έχει αναπτυχθεί όγκος και στον αντίπλευρο όρχι.

Η ανίχνευση αυξημένων τιμών γοναδοτροπινών στο αίμα, ιδιαίτερα FSH, σε σημαντικό ποσοστό ασθενών με όγκους του όρχεος από αρχέγονα εμβρυικά κύτταρα, έρχεται να στηρίξει ακόμα περισσότερο την θεωρία των ορμονικών διαταραχών, εξαιτίας ατροφικών αλλαγών στους όρχεις.

Σε πρόσφατη εργασία του Hansen (16) όπου μελετήθηκαν ασθενείς σε στάδιο 1 καρκίνου των όρχεων, οι οποίοι βρισκόταν κάτω από επιτήρηση (surveillance) για περισσότερο από δύο χρόνια χωρίς υποτροπή, ποσοστό 46% είχαν αυξημένη FSH πάνω από το ανώτερο φυσιολογικό όριο του πληθυσμού αναφοράς, ενώ καταγράφηκαν μικρότερα ποσοστά ανωμαλιών της LH, τεστοστερόνης και του αριθμού των σπερματοζωαρίων ανά μονάδα όγκου.

Σε μία άλλη επίσης σημαντική μελέτη ο Hoff Wanderas (17) έδειξε ότι ασθενείς με αυξημένα επίπεδα FSH μετά από ορχεκτομή εμφανίζουν μεγαλύτερη πιθανότητα να αναπτύξουν όγκο στον απομένοντα όρχι, πράγμα που συνηγορεί υπέρ της

άποψης ότι η υπερδιέγερση της σπερματογένεσης από αυξημένες ποσότητες FSH αποτελεί σημαντικό παράγοντα κινδύνου για την ανάπτυξη νεοπλασίας από αρχέγονα εμβρυικά κύτταρα.

Τέλος δεν θα πρέπει να ξεχνάμε ότι τα άτομα με ετερόπλευρο καρκίνο του όρχεος, έχουν αυξημένη πιθανότητα - περίπου 2,7%- προσβολής από τη νόσο και του άλλου όρχεος (18,19).

ΚΛΙΝΙΚΗ ΕΙΚΟΝΑ

Μολονότι τα χημειοθεραπευτικά σχήματα που εφαρμόζονται σήμερα στη μεταστατική νόσο από τον καρκίνο του όρχεος είναι αποτελεσματικότερα, είναι ζωτικής σημασίας η αναζήτηση από τον ασθενή ιατρικής συμβουλής σε όσο το δυνατόν προωιότερο στάδιο της νόσου, αλλά και η όσο το δυνατό πιο έγκαιρη διάγνωση από τη πλευρά του γιατρού. Συνήθως η καθυστέρηση στην διάγνωση δεν είναι μεγάλη όταν ο ασθενής παρουσιάζει ευμεγέθη ανώδυνη διόγκωση του όρχεος, όμως η διάγνωση μπορεί να καθυστερήσει σημαντικά σε περίπτωση μικρού σε μέγεθος όγκου του όρχεος, με τον ασθενή να προσέρχεται στον γιατρό με συμπτώματα από μεταστατική νόσο, οπότε είναι πολύ πιθανό οι όρχεις να μην εξετάζονται προσεκτικά. Σε πολυκεντρική μελέτη του Ιατρικού Συμβουλίου Έρευνας της Μεγάλης Βρετανίας (Medical Research Council) (20), η τριετής επιβίωση για άνδρες με ιστορικό της νόσου μικρότερο των 3 μηνών ήταν 81% συγκρινόμενη με 61% όταν το ιστορικό ήταν μεγαλύτερο των 3 μηνών ($p=0,2$). Η διαφορά αυτή σύμφωνα με τους ερευνητές εξηγείται από το γεγονός ότι η νόσος εμφανίζεται σε πιο προχωρημένο στάδιο όσο περισσότερο καθυστερεί η διάγνωση. Έτσι σε ασθενείς με ιστορικό της νόσου μικρότερο από 6 μήνες, το 54% είχαν μεταστάσεις μικρού

όγκου και το 65% χαμηλούς δείκτες όγκου στο αίμα, ενώ αντίθετα για όσους είχαν ιστορικό μεγαλύτερο από 6 μήνες τ' αντίστοιχα ποσοστά ήταν 39% και 51%. Οι λόγοι της καθυστέρησης στη διάγνωση εντοπίζονται κύρια στον ασθενή και είναι συνήθως η άγνοια, η άρνηση και ο φόβος, όμως πολύ συχνά υπάρχει λανθασμένη διάγνωση από την πλευρά του γιατρού. Προβάλλει επομένως επιτακτική η ανάγκη για μια ευρεία εκστρατεία διαφώτισης του κοινού, με εκπαιδευτικά προγράμματα που θα προβάλλουν και θα προάγουν την αυτοεξέταση των όρχεων από όλους τους άνδρες και κυρίως αυτούς που βρίσκονται στην κρίσιμη ηλικία για την ανάπτυξη της νόσου, έτσι ώστε η διάγνωση της νόσου να γίνεται σε προωιότερο στάδιο.

Δυστυχώς μέχρι στιγμής το επίπεδο ενημέρωσης του κοινού είναι χαμηλό και πάντως πολύ χαμηλότερο από το αντίστοιχο σχετικά με την αυτοεξέταση των μαστών στις γυναίκες, μολονότι στη σημερινή κοινωνία το πρόβλημα του καρκίνου του όρχεος είναι εξίσου σημαντικό με αυτό του μαστού. Επίσης θα πρέπει να δοθεί έμφαση στη συνεχιζόμενη εκπαίδευση των γιατρών ώστε να διαφεύγουν όσο το δυνατόν λιγότεροι καρκίνοι του όρχεος κατά την αρχική κλινική εξέταση.

Συνήθως ο ασθενής παρουσιάζει ανώδυνη γενικευμένη διόγκωση ή διάκριτο όζο στον ένα όρχι και συνήθως η ανακάλυψη είναι τυχαία από τον ίδιο τον ασθενή ή την σεξουαλική συντροφή του.

Τυπικά το εύρημα περιγράφεται από τον ασθενή σαν ογκίδιο ή σκλήρυνση του όρχεος, με 25% από αυτούς να αναφέρουν δυσφορία σε ποικίλο βαθμό στην κατώτερη κοιλιακή χώρα ή το όσχεο. Στο 10% των ασθενών το κύριο σύμπτωμα είναι οξύς πόνος στο όσχεο και συνοδός ευαισθησία στην ψηλάφηση του όρχεος.

Σε αυτές τις περιπτώσεις πολύ συχνά τίθεται η διάγνωση της επιδιδυμο-ορχίτιδας και αυτό μπορεί να οδηγήσει σε σημαντική καθυστέρηση στην έναρξη της θεραπείας, γιατί ο γιατρός θέτει λανθασμένα τη διάγνωση φλεγμονής και χορηγεί στον ασθενή αντιβιοτικά.

Σε άλλες περιπτώσεις εξαιτίας ξαφνικής αιμορραγίας μέσα στον όγκο ή απλά λόγω ταχύτατης μεγέθυνσης, το όσχεο είναι εξαιρετικά επώδυνο και τίθεται η διάγνωση της συστροφής του όρχεος.

Αρκετοί από τους ασθενείς αναφέρουν πρόσφατο τραύμα στους όρχεις και είναι πολύ πιθανό ότι είτε το τραύμα αυτό καθ'αυτό οδηγεί την προσοχή τους σε κάποιο μέχρι τότε ανύποπτο όγκο στον όρχι ή ο τραυματισμός προκαλεί αιμορραγία σε κάποια προϋπάρχουσα νεοπλασματική εξεργασία. Στη διαφορική διάγνωση επίσης περιλαμβάνονται η ιογενής (κύρια παρωτιδική) ορχίτις, η υδροκήλη, η βουβωνοκήλη, το αιμάτωμα, οι δευτεροπαθείς νεοπλασματικές εντοπίσεις και το κομμώμα του όρχεος. Επίσης δεν πρέπει να ξεχνάμε ότι όχι σπάνια οι όγκοι του όρχεος επεκτείνονται προς την επιδιδυμίδα και συγχέονται με διογκώσεις της επιδιδυμίδας όπως κύστεις, φλεγμονώδη πάχυνση ή και απόστημα (κλασσικό παράδειγμα η φυματίωση). Σπανιότατα επίσης ο ασθενής μπορεί να παρουσιαστεί αρχικά με πρόβλημα στειρότητας.

Περίπου 10% των ασθενών παρουσιάζονται στον γιατρό με συμπτώματα από μεταστατική νόσο με αποτέλεσμα η αρχική διαγνωστική σκέψη να απομακρύνεται από την πιθανότητα καρκίνου στους όρχεις και να υπάρχει πολλές φορές σημαντική καθυστέρηση στη διάγνωση, πράγμα που εξηγεί τη δυσμενέστερη πρόγνωση των ασθενών αυτών. Συνήθως οι περιπτώσεις αυτές αποκαλύπτονται μετά από εξέταση υπολογιστικής τομογραφίας όπου αναδεικνύονται οι υπεύθυνοι για την συμπτωματολογία διογκωμένοι οπισθοπεριτοναϊκοί λεμφαδένες και αφού έχουν προηγηθεί πολύχρονες εξετάσεις για κοιλιακό πόνο ή οσφυαλγία. Στο σημείο αυτό θα πρέπει να τονισθεί ότι σε αντίθεση με την οσφυαλγία εξαιτίας δυσκοπάρθειας ή μυϊκής αιτιολογίας, ο πόνος στους ασθενείς με οπισθοπεριτοναϊκές μεταστάσεις, χειροτερεύει με την έκταση της σπονδυλικής στήλης και ανακουφίζεται όταν ο ασθενής παίρνει θέση "δίκην εμβρύου" στο κρεβάτι που του επιτρέπει να κοιμηθεί. Άλλα συμπτώματα μεταστατικής νόσου με τα οποία αρχικά παρουσιάζεται ο ασθενής, είναι η δύσπνοια ή ο βήχας εξαιτίας μεταστάσεων στο θώρακα και η ψηλαφητή μάζα στον τράχηλο λόγω διογκωμένων υπερκλειδίων λεμφαδένων. Τέλος 5% των ασθενών με όγκους των όρχεων από αρχέγονα εμβρυικά κύτταρα παρουσιάζονται με γυναικομαστία λόγω παραγωγής γοναδοτροπίνης από τον ίδιο τον πρωτογενή όγκο ή από δευτεροπαθείς εντοπίσεις στο μεσοθωράκιο και τους υπερκλειδίους λεμφαδένες.

ΦΥΣΙΚΗ ΕΞΕΤΑΣΗ

Η φυσική εξέταση των όρχεων πρέπει να γίνεται με αμφίχειρη εξέταση, αρχίζοντας από τον φυσιολογικό αντίπλευρο όρχι. Η εξέταση παρέχει μία βασική εκτίμηση του μεγέθους, του περιγράμματος και της υφής τόσο του φυσιολογικού όσο και του ύποπτου για νεοπλασία όρχεος. Η σωστή ψηλάφηση γίνεται με τον όρχι ανάμεσα στον αντίχειρα και τα δύο πρώτα δάκτυλα του χεριού που εξετάζει. Ο φυσιολογικός όρχις είναι ομοιογενής στην υφή, μετακινείται ελεύθερα και διαχωρίζεται εύκολα από την επιδιδυμίδα. Οποιαδήποτε "σκληρή" ή "καθλωμένη"

περιοχή επί τα εντός του ινώδους χιτώνα του όρχεος θα πρέπει να θεωρείται, ύποπτη για κακοήθεια . Η πιστοποίηση ότι το μόρφωμα βρίσκεται στον ίδιο τον όρχι, γίνεται "γλιστρώντας" τον αντίχειρα και τον δείκτη μπρός και πίσω πάνω στον όρχι, ώστε να διαχωρίζεται σαφώς το μόρφωμα από την επιδιδυμίδα . Οι όγκοι του όρχεος συνήθως είναι ωοειδείς και περιορίζονται επί τα εντός του ινώδους χιτώνα, ο οποίος αποτελεί ένα στέρεο και ισχυρό επικάλλυμα του όρχεος . Επέκταση του όγκου προς την επιδιδυμίδα μπορεί να συμβεί στο 10-15% των περιπτώσεων. Δεν είναι σπάνιες οι περιπτώσεις που ο ασθενής παρουσιάζεται για πρώτη φορά με εικόνα υδροκήλης, και σ' αυτή την περίπτωση η ψηλάφηση του όρχεος είναι εξαιρετικά δύσκολη . Σ' αυτή την περίπτωση η εξέταση του οσχέου με υπερήχους είναι μία γρήγορη και αξιόπιστη τεχνική για την πιστοποίηση της υδροκήλης και τον αποκλεισμό εξεργασίας του όρχι και την επιδιδυμίδα.

ΑΠΕΙΚΟΝΙΣΤΙΚΗ ΔΙΑΓΝΩΣΗ

A. ΥΠΕΡΗΧΟΓΡΑΦΙΑ

Η υψηλής ευκρίνειας υπερηχογραφία (real-time) με την βοήθεια του έγχρωμου Doppler, αποτελεί την απεικονιστική μέθοδο εκλογής για την απεικόνιση του όρχεος και των υπολοίπων περιεχομένων του οσχέου (21-23).

Σήμερα με την τελειοποίηση του υπερηχογραφικού εξοπλισμού και την ολοένα αυξανόμενη εμπειρία από τους διαγνωστές γιατρούς , η διαγνωστική ακρίβεια της μεθόδου πλησιάζει το 90-95% (24). Ίσως η πιο πολύτιμη συμβολή των υπερήχων είναι ο ακριβής καθορισμός ότι μία μάζα προέρχεται από τον ίδιο τον όρχι ή από δομές εκτός όρχεος. Η σημασία της σαφούς διάκρισης ενδοορχικών από εξωορχικές βλάβες βρίσκεται στο γεγονός ότι η πλειοψηφία των ενδοορχικών εξεργασιών είναι κακοήθεις (πίνακας 3).

Πίνακας 3

Διαφορική διάγνωση ενδοορχικής βλάβης

A. Κακοήθης

A1. Πρωτοπαθής όγκος από αρχέγονα εμβρυικά κύτταρα (germ-cell tumor)

Σεμίνωμα

Μη-σεμινωματώδης όγκος

Καρκίνωμα από εμβρυικά κύτταρα (Embryonal-cell carcinoma)

Τεράτωμα

Χοριοκαρκίνωμα

Όγκος από μικτά κύτταρα (Mixed-cell tumour)

A2. Δευτεροπαθείς όγκοι

Λευχαιμία και Λέμφωμα

Μεταστάσεις

B. Καλοήθης

B1. Φλεγμονώδους αιτιολογίας

Ορχίτις
Επιδιδυμορχίτις
Παρωτιδική ορχίτις
Απόστημα

B2. Συστροφική / Έμφρακτο**B3. Όγκος του στρώματος του όρχεος**

Όγκος από κύτταρα του Leydig
Όγκος από κύτταρα του Sertoli

B4. Κύστεις**B5. Τράυμα / Αιμορραγία**

Κάθε ενδοορχική βλάβη θα πρέπει να θεωρείται κακοήθης μέχρι αποδείξεως του αντιθέτου.

Αντίθετα οι περισσότερες εξωορχικές βλάβες είναι καλοήθεις και είναι κυρίως φλεγμονώδεις, τραυματικές ή καλοήθη νεοπλασμάτα (Πίνακας 4).

Πίνακας 4**Διαφορική διάγνωση εξωορχικής βλάβης****Εκτός της επιδιδυμίδας****Συλλογή υγρού στο όσχεο**

Υδροκήλη
Αιματοκήλη
Πυοκήλη
Κιρσοκήλη

Βλάβη της επιδιδυμίδας**Κυστικές**

Σπερματοκήλη
Κύστη επιδιδυμίδας
Απόστημα

Συμπαγής

Σπερματικό κοκκίωμα (Sperm granuloma)
Επιδιδυμίτιδα
Σαρκοείδωση
Αδενοματοειδής όγκος (Adenomatoid tumour)

Οι κακοήθεις ενδοορχικές βλάβες απεικονίζονται στους υπερήχους συνήθως σαν εστιακές βλάβες με μειωμένη ηχοανακλαστικότητα, δεν είναι όμως σπάνιες οι περιπτώσεις όπου έχουμε διάχυτη διήθηση ολόκληρου του όρχεος. Πολλές φορές η υπερηχογραφική εικόνα είναι παρόμοια με αυτή του αποστήματος, του έμφρακτου ή της αιμορραγίας. Εν τούτοις, ορισμένοι πρωτοπαθείς όγκοι καθώς και μεταστάσεις, συχνά παρουσιάζονται σαν μάζες με αυξημένη ηχοανακλαστικότητα εξ' αιτίας περιοχών αιμορραγίας, ίνωσης και αποτιτάνωσης μέσα σε αυτές. Όγκοι του όρχεος που έχουν υποστραφεί αυτόματα (burned-out) μπορούν επίσης να παρουσιαστούν στους υπερήχους σαν ηχογενείς "ουλές" και μόνο, παρόλο που τέτοιου είδους εστιακές ουλές είναι ειδικές για νεοπλασία, καθώς προηγούμενα

έμφρακτα, κοκκιώματα ή φλεγμονή μπορεί να δώσουν παρόμοια εικόνα. Ο Blei και συνεργάτες (25) προσπάθησαν να καθιερώσουν κριτήρια για τη διαφορική διάγνωση ορχικών βλαβών με βάση την υπερηχογραφική τους εικόνα. Έτσι με βάση τα κριτήρια αυτά, εστιακές βλάβες με εκσεσημασμένα αυξημένη ηχοανακλαστικότητα, καθώς επίσης και περιπτώσεις γενικευμένης ετερόπλευρης ομοιογενούς αυξημένης ηχοανακλαστικότητας του ορχικού παρεγχύματος, αντιστοιχούν σε φλεγμονώδεις και αγγειακές βλάβες αλλά όχι σε όγκους. Αντίθετα στρογγυλές βλάβες με μειωμένη ηχοανακλαστικότητα ή τελείως άνηχες συχνότερα αντιστοιχούν σε όγκους και πολύ λιγότερο συχνά σε αγγειακές ή φλεγμονώδεις εξεργασίες. Το γεγονός ότι μία βλάβη είναι ετερόπλευρη δεν βοηθά στη διάκριση μεταξύ νεοπλαστικής και μη-νεοπλαστικής εξεργασίας, ενώ η επέκταση προς την επιδιδυμίδα συνηγορεί αποφασιστικά για μη νεοπλασματική βλάβη.

Ως ένα βαθμό η υπερηχογραφική εικόνα αντιστοιχεί στην ιστολογία του υπό εξέταση όγκου. Το σεμίνωμα για παράδειγμα, συνήθως απεικονίζεται σαν μία ομοιογενής βλάβη μέσα στον όρχι, με ελαττωμένη ηχοανακλαστικότητα, γεγονός, που εξηγείται από τον ενιαίο και απaráλλακτο τύπο κυττάρων που απαρτίζουν το νεόπλασμα αυτό. Η ανεύρεση νέκρωσης ή αιμορραγίας είναι πολύ σπάνια γι' αυτό τον τύπο του όγκου.

Αντίθετα οι μη σεμινωματώδεις όγκοι του όρχεος εμφανίζουν συνήθως ετερογένεια στην υπερηχογραφική τους εικόνα ακριβώς λόγω του ότι αποτελούνται από διαφορετικού τύπου κύτταρα αναμειγμένα μεταξύ τους (26). [εικόνα 1]

Έτσι το καρκίνωμα από εμβρυικά κύτταρα, απεικονίζεται συνήθως σαν μία μάζα χαμηλής ηχοανακλαστικότητας εντός του όρχεος, η οποία είναι λιγότερο καλά περιγεγραμμένη και περισσότερο ανομοιογενής σε σχέση με το σεμίνωμα. Το χοριοκαρκίνωμα παρόμοια έχει την εμφάνιση περιοχής με μικτή ηχογένεια εξαιτίας αιμορραγίας, νέκρωσης και αποτιτάνωσης. Πολύ συχνά ο τύπος αυτός όγκου έχει πολύ μικρές διαστάσεις και μπορεί να διαφύγει την προσοχή του εξεταστή, ακόμη κι' όταν έχει δώσει μεταστάσεις σε άλλα σημεία του σώματος. Το τεράτωμα συνήθως έχει την μορφή καλά περιγεγραμμένης κύστης που είναι γεμάτη με οποιαδήποτε από ένα ευρύ φασμα ουσιών ή στοιχείων όπως κερατίνη, χόνδρο, οστούν, στοιχεία από το αναπνευστικό σύστημα, βλενοπαραγωγούς αδένες, λείες μυικές ίνες ή και νευρικό ιστό. Το αδιαφοροποίητο τεράτωμα παρουσιάζει μία αρκετά περίπλοκη εικόνα με περιοχές χαμηλής ηχοανακλαστικότητας που εναλλάσσονται με άλλες υψηλής ηχογένειας.

Τέλος ο όγκος από μικτά κύτταρα- με πιο συχνή μορφή το τερατοκαρκίνωμα- αποτελείται από περιοχές με αιμορραγία και νέκρωση καθώς και κύστεις.

Εκτός από την περίπτωση της ψηλαφητής μάζας, η υπερηχογραφία παίζει πολύ σημαντικό ρόλο στην ανακάλυψη λανθάνουσας ορχικής νεοπλασίας (27,28,29,30,31). Είναι γνωστό ότι περίπου 10% των ασθενών παρουσιάζεται στον γιατρό με ένδειξη μεταστατικής νόσου και μία μικρή αναλογία των ασθενών αυτών έχουν φυσιολογικούς όρχεις κατά τη φυσική εξέταση. Σε αυτές τις περιπτώσεις η υψηλής ευκρίνειας υπερηχογραφική εξέταση μπορεί να αποκαλύψει τον πρωτοπαθή όγκο. Περιστασιακά, ο πρωτοπαθής όγκος μπορεί να υποστεί αυτόματη υποστροφή, με αποτέλεσμα τον σχηματισμό ασβεστωμένης ουλής (burned-out tumour) (32). Η αντίστοιχη υπερηχογραφική εικόνα είναι αυτή μίας εστιακής βλάβης με εξαιρετικά αυξημένη ηχογένεια και σχηματισμό ακουστικής σκιάς και μολονότι όχι ειδική, θα πρέπει να βάζει σε ισχυρή υποψία τον γιατρό για πρωτοπαθή όγκο του όρχεος όταν έχει ήδη εκδηλωθεί μεταστατική νόσος στον ασθενή.

B. ΜΑΓΝΗΤΙΚΟΣ ΣΥΝΤΟΝΙΣΜΟΣ

Σήμερα η μέθοδος του μαγνητικού συντονισμού με την χρησιμοποίηση επιφανειακών πηνίων (surface coils) προσφέρει εξαιρετική διακριτική ικανότητα στον χώρο (spatial resolution), βελτιωμένη σε σχέση με τους υπερήχους ιστική αντίθεση (tissue contrast), καθώς επίσης και ευρύτερο απεικονιστικό πεδίο (field of view), κοστίζει όμως ακριβότερα και είναι λιγότερο διαθέσιμη (33). Με τη μέθοδο αυτή μπορεί να αποκαλυφθούν όγκοι του όρχεος μεγέθους μέχρι και 3 χιλιοστά και ενώ απεικονίζει όλες τις βλάβες που είναι ορατές στους υπερήχους, μπορεί επίσης να αποκαλύψει και αρκετές που δεν είναι δυνατόν να ανιχνευθούν υπερηχογραφικά (34,35). Οι όγκοι του όρχεος συνήθως είναι ανομοιογενείς και με χαμηλότερη ένταση σήματος στην T_2 ακολουθία όταν συγκρίνονται με τον φυσιολογικό ορχικό ιστό. Η ανομοιογένεια είναι συνήθως απόρροια της ύπαρξης αιμορραγίας ή νέκρωσης μέσα στον όγκο. Ο όγκος συνήθως αφορίζεται σαφώς από το υπόλοιπο φυσιολογικό παρέγχυμα. Εξεργασίες όπως το λέμφωμα και η λευχαιμία είναι δυνατόν να αντικαταστήσουν πλήρως τον όρχι, οπότε η ανίχνευση τους γίνεται μόνο με σύγκριση με τον άλλο φυσιολογικό όρχι (35). Όταν ο όγκος περιβάλλεται από ινώδη κάψα, αυτή απεικονίζεται σαν μία ζώνη χαμηλής έντασης που περιβάλλει τον όρχι. Με τη μέθοδο του μαγνητικού συντονισμού απεικονίζεται επίσης με σαφήνεια η επέκταση του όγκου σε παρακείμενες δομές (36).

Στον μαγνητικό συντονισμό τα σεμινώματα απεικονίζονται να αφορίζονται σαφώς από τον περιβάλλοντα ορχικό ιστό και είναι ελάχιστα ανομοιογενή, εικόνα που αντιστοιχεί στην ομοιογενή ιστολογική τους σύσταση. (37,38,39) Στην T_2 ακολουθία το σεμίνωμα έχει χαμηλότερη ένταση σήματος από τον παρακείμενο φυσιολογικό ιστό ή τυχόν συνυπάρχουσα υδροκήλη. Περιοχές με ίνωση απεικονίζονται με ελαττωμένη ένταση σήματος ενώ οι εστίες αιμορραγίας -αν και σπάνιες- έχουν διαφορετική κάθε φορά εμφάνιση ανάλογα με την ηλικία της αιμορραγίας.

Σε αντιδιαστολή με το σεμίνωμα, οι μη σεμινωματώδεις όγκοι του όρχεος από αρχέγονα εμβρυικά κύτταρα, εξαιτίας της υψηλής συχνότητας αιμορραγίας και νέκρωσης, αλλά και του ότι περιέχουν διαφορετικούς τύπους κυττάρων αναμεμιγμένους μεταξύ τους, εμφανίζονται σαν τυπική μάζα με ανομοιογενή ένταση σήματος. [εικόνα 2] Περιοχές με υψηλή και χαμηλή ένταση στην ακολουθία πυκνότητας πρωτονίων (proton-density) που τονίζονται πιο έντονα στην T_2 ακολουθία, αντιστοιχούν στα σημεία νέκρωσης και αιμορραγίας. Η χορήγηση παραμαγνητικής ουσίας (Gd-DTPA) βελτιώνει ακόμα περισσότερο τη διαγνωστική πληροφορία.

Στην πλειοψηφία των περιπτώσεων οι μη σεμινωματώδεις όγκοι περιγράφονται με ένταση σήματος χαμηλότερη από αυτή του παρακείμενου φυσιολογικού ιστού, μολονότι η ένταση του σήματός τους συνολικά είναι πολύ υψηλότερη από αυτή του σεμινώματος (36). Η εκσεσημασμένη ετερογένεια είναι ένα σημαντικό διαφοροδιαγνωστικό χαρακτηριστικό αυτών των όγκων. Επίσης η αναγνώριση ζώνης χαμηλής έντασης σήματος στην περιφέρεια του όγκου η οποία αντιστοιχεί-όπως αναφέρθηκε πιο πάνω- στην ινώδη κάψα, έχει παρατηρηθεί συχνότερα στους μη σεμινωματώδεις όγκους παρά στο σεμίνωμα. Ο μαγνητικός συντονισμός δεν είναι τόσο αξιόπιστος στην τοπική σταδιοποίηση του πρωτοπαθούς καρκίνου του όρχεος με διαγνωστική ακρίβεια που φθάνει μόνο το 63%(35,40). Το γεγονός ότι

σχεδόν πάντοτε εκτελείτε ορχεκτομή για ιστολογική ταυτοποίηση, περιορίζει τις συνέπειες της όχι και τόσο ακριβούς σταδιοποίησης με τη μέθοδο αυτή .

ΙΣΤΟΠΑΘΟΛΟΓΙΑ ΤΩΝ ΟΓΚΩΝ ΤΟΥ ΟΡΧΕΟΣ

Τα σπερματικά σωληνάρια του όρχεος περιλαμβάνουν δύο είδη κυτταρικών πληθυσμών : Τα "υποστηρικτικά" ή κύτταρα του Sertoli και τα σπερματογόνα κύτταρα ή σπερματοβλάστες . Τα κύτταρα του Sertoli επενδύουν τη βασική μεμβράνη των σπερματικών σωληναρίων, ενώ το στρώμα που συνδέει τα σωληνάρια μεταξύ τους περιέχει τα ενδιάμεσα κύτταρα του Leyding τα οποία είναι οργανωμένα σε συστάδες (clusters). Τα τελευταία αυτά κύτταρα παράγουν ανδρογόνα τα οποία είναι απαραίτητα για τη σπερματογένεση.

Η πλειοψηφία των πρωτοπαθών νεοπλασμάτων του όρχεος προέρχεται από αρχέγονα εμβρυικά (germinal) στοιχεία, τα οποία αποτελούν το 95% όλων των όγκων του όρχεος . Περίπου 5% των όγκων προέρχονται από τα κύτταρα του Sertoli και του Leyding.

Οι μεταστατικοί όγκοι στον όρχι είναι πολύ σπάνιοι, αν και ο όρχις μπορεί να προσβληθεί σε ηλικιωμένους με λέμφωμα. Από τους ασθενείς με πρωτοπαθή όγκο του όρχεος από αρχέγονα εμβρυικά κύτταρα, το 40% έχουν αμιγές σεμίνωμα , ενώ οι υπόλοιποι έχουν μη σεμινωμάτωσης όγκους (NSGCT), διαφορετικών ιστολογικών τύπων(2).

Σχετικά με την προέλευση των όγκων αυτών είναι πλέον γενικά αποδεκτό ότι το σεμίνωμα προέρχεται απευθείας από το καρκίνωμα in-situ με εξαίρεση τον σπερματοκυτταρικό του τύπο που πιθανότατα προέρχεται από την σπερματοβλάστη (spermatogonia) . Το καρκίνωμα in-situ θεωρείται με τη σειρά του ότι αναπτύσσεται απευθείας από αρχέγονα βλαστικά κύτταρα (germ-cells) (41), ενώ διατυπώνεται η υπόθεση ότι οι μη -σεμινωμάτωσης όγκοι του όρχεος (αμιγείς ή μικτοί) αναπτύσσονται από σεμίνωμα που βρίσκεται σε αρχικό στάδιο εξέλιξης. Η ιστολογική ταξινόμηση των όγκων αυτών έχει σημαντική προγνωστική αξία και επί του παρόντος δύο συστήματα ταξινόμησης χρησιμοποιούνται στην καθημέρα πράξη . Στον πίνακα 6 παρατίθεται η ταξινόμηση της Βρετανικής Ομάδας Εργασίας για τους όγκους του όρχεος (British Testicular Tumour Panel) (42) και δίπλα της η ταξινόμηση του Παγκόσμιου Οργανισμού Υγείας (43), η οποία αποτελεί και τη βάση του Αμερικάνικου συστήματος ονοματολογίας . Οι χρησιμοποιούμενοι όροι είναι σχεδόν συνώνυμοι, μολονότι το Βρετανικό σύστημα έχει το πλεονέκτημα για τους ακτινολόγους ότι είναι πιο εύχρηστο.

Πίνακας 6 Ιστολογική ταξινόμηση

Βρετανική ομάδα Εργασίας για τους όγκους του όρχεος (Pugh and Cameron 1976)	Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας (Mostofi και Sobin 1977)
Σεμίνωμα	Σεμίνωμα
α. Κλασσικό	α. Τυπικό
β. Σπερματοκυτταρικό	β. Σπερματοκυτταρικό
Κακώθης Αδιαφοροποίητο Τεράτωμα (MTU)	Εμβρυικό καρκίνωμα
Κακώθης Τεράτωμα Ενδιάμεσης Διαφοροποίησης (MTI)	Εμβρυικό καρκίνωμα με τεράτωμα (τερατοκαρκίνωμα)
Κακώθης Διαφοροποιημένο Τεράτωμα (TD)	Τεράτωμα
	α. Από ώριμα κύτταρα
	β. Από ανώριμα κύτταρα

Κακόηθες Τεράτωμα Τροφοβλαστικού(MTT) Καρκίνωμα από κύτταρα λεκιθικού ασκού (Yolk sac tumour)	Χοριοκαρκίνωμα Καρκίνωμα από κύτταρα λεκιθικού ασκού (Yolk sac tumour)
---	---

ΣΕΜΙΝΩΜΑ

Η κλασική ή τυπική μορφή σεμινώματος αντιπροσωπεύει το 95% περίπου όλων των σεμινωμάτων. Μακροσκοπικά ο όγκος είναι συνήθως καλά διαφοροποιημένος και μάλλον ομοιόμορφος σε εμφάνιση, ενώ περιστασιακά παρατηρούνται κιτρινωπές περιοχές, καθώς και περιοχές νέκρωσης. Ο όγκος αποτελείται λιγότερο από ομοιόμορφα στρογγυλά ή πολυγωνικά κύτταρα με καθαρό ή λεπτοκοκκιάδες κυτταρόπλασμα που περιέχει γλυκαγόνο και λιπίδια. Πολυπυρηνικά γιγαντοκύτταρα ανευρίσκονται σε λίγες περιπτώσεις, ενώ η παρουσία στρώματος και η διήθηση από λεμφοκύτταρα είναι σχετικά συχνό εύρημα. Μία υποκατηγορία του κλασικού σεμινώματος, το αναπλαστικό σεμίνωμα χαρακτηρίζεται από αυξημένο κυτταρικό πλειομορφισμό με 3 ή περισσότερες μιτώσεις ανά πεδίο.

Το σπερματοκυτταρικό σεμίνωμα εμφανίζεται σε άνδρες μεγαλύτερης ηλικίας και αποτελεί τη συχνότερη περίπτωση σεμινώματος σε ασθενείς με ηλικία μεγαλύτερη των 70 ετών. Μακροσκοπικά ο όγκος αυτός εμφανίζεται με άφθονη βλέννα και κυστικές περιοχές και αποτελείται από κύτταρα με μεγάλη ποικιλία στο μέγεθος. Το κυτταρόπλασμα είναι πυκνότερο και αντίθετα από το κλασικό σεμίνωμα δεν περιέχει γλυκαγόνο. Πολυπυρηνικά γιγαντοκύτταρα ανευρίσκονται πολύ συχνά και παρατηρείται συνήθως μεγάλος αριθμός μιτώσεων. Γενικά τα σεμινώματα είναι ιδιαίτερα ακτινοευσταθή και έχουν την ευνοικότερη πρόγνωση από όλους τους όγκους του όρχεος από αρχέγονα εμβρυικά κύτταρα.

ΜΗ ΣΕΜΙΝΩΜΑΤΩΔΕΙΣ ΟΓΚΟΙ

Μακροσκοπικά οι όγκοι αυτοί είναι πολύ περισσότερο ανομοιογενείς σε σχέση με το σεμίνωμα με εκτεταμένες περιοχές κυστικής εκφύλισης και αιμορραγίας.

Ειδικότερα:

Το **τεράτωμα (TD)** αποτελείται από πλήρως διαφοροποιημένο ιστό που προέρχεται από δύο ή περισσότερα βλαστικά δέρματα, όπως χόνδρο, οστόν, μύ ή επιθήλιο (πλακώδες -αδενικό). Συχνότερα εμφανίζεται στις τρεις πρώτες δεκαετίες της ζωής και έχει την καλύτερη πρόγνωση από όλους τους μη σεμινωματώδεις όγκους του όρχεος.

Το **εμβρυικό καρκίνωμα (MTU)** αποτελείται από πολυδύναμα αναπλαστικά κύτταρα που πιστεύεται ότι είναι τα αρχέγονα μητρικά κύτταρα για όλους τους τύπους μη -σεμινωματώδων όγκων (44,45). Εμφανίζεται συχνότερα στην τρίτη δεκαετία και το ένα - τρίτο των ασθενών έχει ήδη απομετακρυσμένες μεταστάσεις κατά τη στιγμή της διάγνωσης.

Το **χοριοκαρκίνωμα(MTT)** είναι όγκος υψηλής κακοήθειας που αποτελείται από κυτταροτροφοβλαστικά και συγκυτιοτροφοβλαστικά κύτταρα. Το αμιγές χοριοκαρκίνωμα είναι σπανιότατο και αποτελεί λιγότερο από το 1% του συνόλου των νεοπλασμάτων του όρχεος (45) όμως μικρές περιοχές με χοριοκαρκίνωμα βρίσκονται συχνά σε συνδυασμό με άλλους ιστολογικούς τύπους νεοπλασμάτων από αρχέγονα εμβρυικά κύτταρα.

Το χοριοκαρκίνωμα συναντάται στη δεύτερη και τρίτη δεκαετία της ζωής και μεθίσταται σε πρώιμο στάδιο μέσω τόσο αγγείων όσο και λεμφαγγείων. Η πρόγνωση είναι πτωχή και ο θάνατος επέρχεται συνήθως μέσα στον πρώτο χρόνο από τη στιγμή που τίθεται η διάγνωση. Εν τούτοις οι μικτοί όγκοι που περιέχουν

στοιχεία χοριοκαρκινώματος συμπεριφέρονται με βάση τα υπόλοιπα στοιχεία που περιέχουν και τα οποία είναι λιγότερο "επιθετικά" σε σύγκριση με το χοριοκαρκίνωμα (46).

Το **καρκίνωμα από κύτταρα του λεκιθικού ασκού (Yolk sac carcinoma)** είναι μία σπάνια μορφή όγκου από αρχέγονα εμβρυικά κύτταρα, που συναντάται σχεδόν αποκλειστικά σε παιδιά ηλικίας κάτω των 5 ετών. Ο όγκος παραμένει εντοπισμένος στον όρχι για μεγάλα χρονικά διαστήματα και μεθίσταται απευθείας στους πνεύμονες με αιματογενή διασπορά (47), ενώ σπάνια μεθίσταται στους περιοχικούς λεμφαδένες. Στοιχεία καρκινώματος από κύτταρα του λεκιθικού ασκού περιέχονται σε 20-40% των όγκων από αρχέγονα εμβρυικά κύτταρα, στους ενήλικες (48,49).

Περίπου 40% όλων των όγκων του όρχεος περιέχουν περισσότερα από ένα ιστολογικούς τύπους καρκινώματος (53). Ο πιο συχνός συνδυασμός είναι εμβρυογενές καρκίνωμα και τεράτωμα (**τερατοκαρκίνωμα**) (**MTI**) και αποτελεί 14-32% όλων των όγκων του όρχεος από αρχέγονα εμβρυικά κύτταρα (germ-cell tumours). [εικόνα 3]

ΣΤΑΔΙΟΠΟΙΗΣΗ

Από τη στιγμή που ο όρχις έχει αφαιρεθεί και έχει πιστοποιηθεί η παρουσία καρκινώματος από αρχέγονα εμβρυικά κύτταρα, ξεκινάει η διαδικασία της σταδιοποίησης. Δυστυχώς δεν υπάρχει ενιαίο παγκόσμια αποδεκτό σύστημα σταδιοποίησης και αυτό το γεγονός δυσχεραίνει την προοπτική σύγκριση διαφόρων θεραπευτικών σχημάτων, τη στιγμή που η πρόγνωση και η επιλογή θεραπείας της νόσου εξαρτώνται σε μεγάλο βαθμό από το στάδιο της νόσου.

Στο Ηνωμένο Βασίλειο έχει σχεδόν πλήρως επικρατήσει το σύστημα σταδιοποίησης του Royal Marsden Hospital (Πίνακας 7) (50), το οποίο έχει επίσης υιοθετηθεί και από τον Ευρωπαϊκό Οργανισμό για την Έρευνα και Θεραπεία του Καρκίνου (EORTC) (51).

Πίνακας 7

Το σύστημα σταδιοποίησης του Royal Marsden Hospital για τους όγκους του όρχεος από αρχέγονα εμβρυικά κύτταρα

Στάδιο	Ορισμός Σταδίου
I	-----> Δεν υπάρχει ένδειξη μεταστάσεων
IM	-----> Ανερχόμενοι δείκτες όγκου χωρίς άλλη ένδειξη μεταστάσεων
II	-----> Μεταστάσεις στους κοιλιακούς λεμφαδένες
A	-----> Μικρότερες από 2 εκατοστά σε διάμετρο
B	-----> Μεταξύ 2 και 5 εκατοστά σε διάμετρο
C	-----> Μεγαλύτερες από 5 εκατοστά σε διάμετρο
III	-----> Μεταστάσεις στους υπερδιαφραγματικούς λεμφαδένες
M	-----> Μεσοθωρακίου
N	-----> Υπερκλείδιους /αυχενικούς / μασχαλαίους
O	-----> Απουσία μεταστάσεων στους κοιλιακούς λεμφαδένες
ABC	-----> Μέγεθος λεμφαδένων που καθορίζεται όπως και στο Στάδιο II
IV	-----> Μεταστάσεις εκτός λεμφαδένων

Πνεύμονας

L₁ ----->Τρεις ή λιγότερες μεταστάσεις

L₂ ----->Περισσότερες από τρεις μεταστάσεις όλες μικρότερες από δύο εκατοστά σε διάμετρο

L₃ ----->Περισσότερες από τρεις Μεταστάσεις μία ή περισσότερες μεγαλύτερες από 2 εκατοστά σε διάμετρο

H⁺ ----->Ηπατικές μεταστάσεις

Br⁺ ----->Μεταστάσεις στον εγκέφαλο

Bo⁺ ----->Οστικές μεταστάσεις

Το ανωτέρω σύστημα σταδιοποίησης αναπτύχθηκε ταυτόχρονα με την εξέλιξη της Υπολογιστικής Τομογραφίας και το κυριότερο πλεονέκτημά του είναι ότι παρέχει σαφή εικόνα της θέσεως και του όγκου της μεταστατικής νόσου.

Με βάση το σύστημα του Royal Marsden Hospital ο όγκος της μεταστατικής νόσου καθώς επίσης και η θέση όπου αυτή αναπτύσσεται αποτελούν σημαντικότερους προγνωστικούς παράγοντες και γι'αυτό ακριβώς το λόγο το σύστημα σταδιοποίησης του Royal Marsden Hospital αποτελεί ένα ακριβές και εύκολα αναπαραγόμενο σύστημα το οποίο κυρίως βασίζεται σε ακτινολογικά κριτήρια.

Το σύστημα σταδιοποίησης του Πανεπιστημίου της Ινδιάνα (Πίνακας 8) έχει ευρεία χρήση στις Η.Π.Α και χαρακτηρίζει τη νόσο σαν περιορισμένη - μέτριας έκτασης - εκτεταμένη, ενώ λαμβάνει υπόψη κατά πόσο η νεοπλασματική μάζα ψηλαφάται ή όχι και κατά πόσο μπορεί να γίνει χειρουργική εκτομή της. Άλλα Αμερικάνικα Ερευνητικά Ιδρύματα όπως το MD Anderson Cancer Centre και το Memorial Sloan Kettering Cancer Centre χρησιμοποιούν δικά τους συστήματα σταδιοποίησης. Πάντως έχει αποδειχθεί ότι η ποικιλία των χρησιμοποιούμενων κριτηρίων οδηγεί σε σημαντικές διαφοροποιήσεις στον καταμερισμό των ασθενών σε κατηγορίες καλής και κακής πρόγνωσης, που αποτελούν τη βάση των μελετών για τα θεραπευτικά σχήματα στον καρκίνο του όρχεος (52).

Πίνακας 8

Το Σύστημα Σταδιοποίησης του Πανεπιστημίου της Ινδιάνα για τους όγκους του όρχεος από αρχέγονα βλαστικά κύτταρα.

Στάδιο

Ορισμός Σταδίου

Περιορισμένη νόσος

- 1----->Αυξημένη τιμή HCG και / ή AFP μόνο
- 2----->Αυχενικοί λεμφαδένες (με ή χωρίς μη-ψηλαφητούς οπισθοπεριτοναικούς λεμφαδένες)
- 3----->Ανεγχείρητη αλλά μη ψηλαφητή οπισθοπεριτοναϊκή νόσος
- 4----->Πνευμονικές μεταστάσεις - λιγότερες από 5 ανά πνευμονικό πεδίο η μεγαλύτερη μικρότερη από 2 εκατοστά (με ή χωρίς μη -ψηλαφητούς οπισθοπεριτοναϊκούς λεμφαδένες)

Μέτριας έκτασης νόσος

- 5----->Ψηλαφητή (μεγαλύτερη από 10 εκατοστά) κοιλιακή μάζα σαν μόνη ένδειξη νόσου
- 6----->5-10 μεταστάσεις ανά πνευμονικό πεδίο η μεγαλύτερη μικρότερη από 3 εκατοστά - ή μάζα μεσοθωρακίου μικρότερη από το 50% της διαμέτρου του θώρακα- ή μονήρης πνευμονική μετάσταση μεγαλύτερη από 2 εκατοστά (με ή χωρίς μη-ψηλαφητή κοιλιακή νόσο)

Εκτεταμένη νόσος

- 7----->Μάζα μεσοθωρακίου μεγαλύτερη από το 50% της διαμέτρου του θώρακα ή περισσότερες από 10 μεταστάσεις - η μεγαλύτερη πάνω από 3 εκατοστά (με ή χωρίς μη ψηλαφητή κοιλιακή μάζα)
- 8----->Ψηλαφητή μάζα στην κοιλιά μαζί με πνευμονικές μεταστάσεις
 - 8.1 -μικρής έκτασης προσβολή πνευμόνων
 - 8.2 -μετρίου βαθμού προσβολή πνευμόνων
 - 8.3 -εκτεταμένη προσβολή των πνευμόνων
- 9----->Μεταστάσεις ήπατος - οστών - ΚΝΣ.

Γεγονός είναι πάντως ότι η σταδιοποίηση έχει γίνει πιο ακριβής μετά την εισαγωγή της Υπολογιστικής Τομογραφίας, η οποία μπορεί εύκολα να ανιχνεύσει νεοπλασματικές μάζες στον οπισθοπεριτοναϊκό χώρο και το μεσοθωράκιο, γι'αυτό φαίνεται ότι το σύστημα σταδιοποίησης του Royal Marsden Hospital, που βασίζεται στην τρέχουσα τεχνολογία, είναι το πιο κατάλληλο στην καθημέρα κλινική πράξη. Με βάση το σύστημα αυτό τα κριτήρια για σταδιοποίηση είναι πανομοιότυπα για όλους τους όγκους από αρχέγονα εμβρυϊκά κύτταρα.

Η μεθοδολογία ελέγχου για τον εντοπισμό των θέσεων προσβολής από τη νόσο διαφέρει ανάλογα με την βιολογική συμπεριφορά κάθε νεοπλασματικού τύπου.Ειδικότερα :

Το **σεμίνωμα** προσβάλλει κυρίως τους άνδρες μεγαλύτερης ηλικίας και διασπείρεται ακολουθώντας αρκετά συγκεκριμένη οδό, αρχικά στους οπισθοπεριτοναϊκούς λεμφαδένες, μετά στο μεσοθωράκιο και τέλος στους πνεύμονες και τα υπόλοιπα σπλάχνα. Αν όμως έχει προηγηθεί "προφυλακτική" ακτινοθεραπεία με χαμηλές δόσεις στους παραορτικούς και τους ετερόπλευρους πυελικούς λεμφαδένες, τότε μπορεί η αρχική θέση όπου παρουσιάζονται μεταστάσεις να είναι το μεσοθωράκιο- το οποίο δεν ακτινοβολείται στις

περιπτώσεις ρουτίνας - πλήν όμως φαίνεται ότι κρύβει μικρομεταστάσεις που διαφεύγουν την αρχική θεραπεία .

Αντίθετα οι **μη σεμινωματώδεις** όγκοι από αρχέγονα εμβρυικά κύτταρα μεθίστανται με πιο απρόβλεπτο τρόπο και πολύ συχνά ο ασθενής παρουσιάζεται στον γιατρό με μεταστάσεις στους πνεύμονες, οι οποίοι μπορεί να είναι και η πρώτη θέση που διασπείρεται η νόσος.

Ένα μοναδικό γνώρισμα των νεοπλασμάτων από αρχέγονα εμβρυικά κύτταρα είναι η στενή σχέση που έχουν με αξιόπιστους δείκτες που μετρώνται στον ορό του αίματος όπως είναι η β - υπομονάδα της ανθρώπινης χοριονικής γοναδοτροπίνης (BHCG) καθώς και η άλφα -φετοπρωτεΐνη (AFP). Η AFP είναι αυξημένη στο 47-65% των ασθενών με μη σεμινωματώδεις όγκους από αρχέγονα εμβρυικά κύτταρα (NSGCT), σχεδόν ποτέ όμως σε ασθενείς με αμιγές σεμίνωμα ή αμιγές χοριοκαρκίνωμα (53). Η BHCG εμφανίζεται αυξημένη σε 31-60% των ασθενών με NSGCT, ενώ ένας τουλάχιστον δείκτης όγκου είναι αυξημένος στο 56-84% των ασθενών αυτών . (54,55,56,57)

Σχεδόν όλοι οι ασθενείς με χοριοκαρκίνωμα παρουσιάζουν αυξημένες τιμές BHCG. Σε ασθενείς με NSGCT που λαμβάνουν κάποιας μορφής θεραπεία, οποιαδήποτε αύξηση διάρκειας των δεικτών όγκου θα πρέπει να οδηγεί σε ακτινολογικό έλεγχο για την ανακάλυψη εστιών υποτροπής. Στους ασθενείς με σεμίνωμα 7-15% παρουσιάζουν αυξημένες τιμές BHCG, ενώ η AFP είναι αυξημένη μόνο στο 4% αυτών και το γεγονός αυτό υποδηλώνει πάντα την παρουσία μη σεμινωματώδων στοιχείων (55,56,57,58). Έτσι η ακτινολογική διερεύνηση αποτελεί το μόνο μέσο πρώιμης ανακάλυψης υποτροπής στην πλειοψηφία των ασθενών με σεμίνωμα. Εκτός από τους κλασικούς δείκτες AFP και BHCG η έρευνα έχει φέρει στο προσκήνιο μία σειρά από υποψηφίες ουσίες από τις οποίες η αλκαλική φωσφατάση του πλακούντα καθώς και οι πρωτεΐνες που συνδέονται με την εγκυμοσύνη έχουν ερευνηθεί σε μεγαλύτερο βάθος (55,59,60,61). Παρ' όλα αυτά καμία δεν φαίνεται να προσθέτει περισσότερες πληροφορίες από την AFP και την BHCG.

ΑΠΕΙΚΟΝΙΣΤΙΚΕΣ ΜΕΘΟΔΟΙ ΣΤΑΔΙΟΠΟΙΗΣΗΣ

Μολονότι η Υπολογιστική Τομογραφία έχει καταξιωθεί σαν η πιο σημαντική απεικονιστική εξέταση για τη σταδιοποίηση των όγκων του όρχεος, η συμβολή της απλής ακτινογραφίας θώρακος και της υπερηχογραφίας παραμένει σημαντική. Η λεμφαγγειογραφία που κάποτε έπαιζε πρωτεύοντα ρόλο, τώρα έχει περιοριστεί σε επιλεγμένες μόνο περιπτώσεις. Ο ρόλος του Μαγνητικού συντονισμού παραμένει ακόμα ακαθόριστος στην σταδιοποίηση των όγκων του όρχεος, παρ'όλο που εκτιμάται ότι στο μέλλον η συμβολή του στην ογκολογία θα αυξάνεται διαρκώς και ήδη σήμερα παρέχει μερικές χρήσιμες πληροφορίες σε ορισμένες περιπτώσεις.

ΥΠΟΛΟΓΙΣΤΙΚΗ ΤΟΜΟΓΡΑΦΙΑ

Για να είναι αποτελεσματική η μέθοδος αυτή θα πρέπει να εκτελείται με άψογη τεχνική ενώ και ο απεικονιστής γιατρός θα πρέπει να είναι γνώστης του τρόπου διασποράς της νόσου - κυρίως μέσω της λεμφαγγειακής οδού -αλλά και ορισμένων

διαγνωστικών "παγίδων". Πολύ συχνά ο ακτινολόγος καλείται να πάρει την κρίσιμη για τη σωστή επιλογή της θεραπείας απόφαση, για το αν δηλαδή υπάρχει ή όχι οπισθοπεριτοναϊκή διασπορά της νόσου. Στην περίπτωση που αυτό συμβαίνει, ο ασθενής με βάση το σύστημα του Royal Marsden Hospital είναι σε στάδιο II και θα πρέπει να λάβει χημειοθεραπεία, ενώ αν ο οπισθοπεριτοναϊκός χώρος είναι ελεύθερος από νόσο είναι σε Στάδιο I και μπορεί να αντιμετωπισθεί αρχικά μόνο με ορχεκτομή και επιτήρηση (surveillance), ενώ στην περίπτωση που υποτροπιάσει (25-30% των περιπτώσεων) υπάρχουν σήμερα αποτελεσματικότερα χημειοθεραπευτικά σχήματα "διάσωσης" (salvage chemotherapy) (62-69). Η απεικονιστική διάκριση ανάμεσα στα Στάδια I και II θα γίνει κυρίως με βάση το μέγεθος της βλάβης και λιγότερο από το σχήμα και την πυκνότητα της όπως αυτή εκφράζεται σε μονάδες Hounsfield. Δυστυχώς ο κύριος περιορισμός της Υ.Τ είναι η αδυναμία της μεθόδου να ανιχνεύσει μικροσκοπικές εστίες κακοήθειας μέσα σε λεμφαδένες φυσιολογικού μεγέθους, με αποτέλεσμα τα ψευδώς αρνητικά αποτελέσματα να είναι αναπόφευκτα. Η σχέση μεγέθους των λεμφαδενικών μαζών και διαγνωστικής ακρίβειας με την Υ.Τ έχει γίνει αντικείμενο μελέτης διαφόρων ερευνητών. Ο Lien και συνεργάτες (70), μελέτησαν αναδρομικά τις εξετάσεις Υ.Τ κοιλιάς σε 90 ασθενείς οι οποίοι υποβλήθηκαν σε χειρουργική εκτομή των οπισθοπεριτοναϊκών λεμφαδένων και ιστολογική εξέταση αυτών για ανεύρεση μεταστάσεων. Θεωρώντας σαν ανώτερο φυσιολογικό όριο μεγέθους για τους λεμφαδένες τα 15 χιλιοστά (μεγίστη εγκάρσια διάμετρος), είχαν σαν αποτέλεσμα ευαισθησία της τάξης του 37% με 24 από τους 38 ασθενείς ψευδώς αρνητικούς αλλά υψηλή ειδικότητα της τάξης του 98% (μόνο ένα ψευδώς θετικό) και συνολική διαγνωστική ακρίβεια της τάξης του 72%. Θεωρώντας κατόπιν τα 10 χιλιοστά σαν ανώτερο φυσιολογικό όριο, η ευαισθησία ήταν 47%, η ειδικότητα 87% και η διαγνωστική ακρίβεια 70% ενώ όταν το όριο ήταν τα 5 χιλιοστά τα αντίστοιχα ποσοστά ήταν 71%, 67% και 69%. Εάν όλοι οι ορατοί στην Υ.Τ λεμφαδένες θεωρούνταν ότι έχουν μεταστάσεις τότε η ευαισθησία ανέβαινε στο 100% αλλά η ειδικότητα μειωνόταν στο απαράδεκτο επίπεδο του 10%. Ο Stomper και συνεργάτες αναφέρουν παρόμοια αποτελέσματα (71) ενώ μελέτες προηγούμενων ετών στις οποίες ανώτεροι φυσιολογικές διάμετροι των λεμφαδένων της τάξης των 10-15 χιλιοστών χρησιμοποιήθηκαν σαν το μόνο κριτήριο μεταστατικής νόσου, αναφέρουν ψευδώς αρνητικά αποτελέσματα της τάξης του 29-44% (72,73,74). Η επιλογή ενός ανώτατου φυσιολογικού ορίου είναι κατά κάποιο τρόπο αυθαίρετη και εν μέρει εξαρτάται από τη στάση και τη φιλοσοφία τόσο του ακτινολόγου όσο και του κλινικού για το ποιά ποσοστά ψευδώς θετικών και ψευδώς αρνητικών ευρημάτων είναι αποδεκτά.

Για παράδειγμα στο νοσοκομείο Royal Marsden που είναι ένα από τα μεγαλύτερα ογκολογικά κέντρα στην Αγγλία, οπισθοπεριτοναϊκός λεμφαδένας με μέγιστη εγκάρσια διάμετρο μεγαλύτερη από 10 χιλιοστά θεωρείται μεταστατικός ενώ όταν η διάμετρος είναι μικρότερη από 8 χιλιοστά θεωρείται φυσιολογικός. [εικόνα 4] Μεταξύ 8 και 10 χιλιοστών ο λεμφαδένας θεωρείται "ύποπτος". Το πρόβλημα του μεγέθους των λεμφαδένων περιπλέκεται ακόμη περισσότερο αν ληφθεί υπ'όψη ότι οι φυσιολογικοί λεμφαδένες αυξάνουν σε μέγεθος όσο κατεβαίνουμε από το διάφραγμα προς την πύελο. (75,77) Η άποψη του Stomper και συνεργατών είναι ότι στη περίπτωση διαφορούμενου λεμφαδένα, χρειάζεται να πιστοποιηθεί η ύπαρξη ή όχι νεοπλασίας και προς αυτή την κατεύθυνση απαιτείται μέτρηση δεικτών όγκου, λεμφαγγειογραφία, επανάληψη της Υ.Τ μετά από κάποιο χρονικό διάστημα ή ακόμη και κατευθυνόμενη βιοψία με λεπτή βελόνη.

Η ακτινολογική διάγνωση των μεταστάσεων από όγκους του όρχεος από αρχέγονα εμβρυικά κύτταρα, διευκολύνεται πάρα πολύ από την γνώση των ανατομικών θέσεων όπου συχνότερα αναπτύσσονται αυτές. Η ανατομική εργασία του Rouviere (78) θεωρείται κλασσική στην περιγραφή της λεμφαγγειακής παροχέτευσης του όρχεος. Τέσσερα έως οκτώ λεμφαγγεία αναδύονται από τον όρχι και ακολουθώντας τα αιμοφόρα αγγεία και τον σπερματικό τόνο μέσα από τον βουβωνικό πόρο, στη συνέχεια αποκλίνουν και ακολουθούν την έσω σπερματική αρτηρία και φλέβα. Αρχικά η λέμφος από τους όρχεις παροχετεύεται σε ένα λεμφαδένα "φρουρό" (sentinel or first echelon). Ο αδένας αυτός εντοπίζεται στην περιοχή γύρω από την πύλη του νεφρού μεταξύ O_1 και O_2 στην αριστερή πλευρά και στην περιοχή παρά την κάτω κοίλη και κάτω από την νεφρική αρτηρία και φλέβα ($O_1 - O_3$) στη δεξιά πλευρά, είναι δε ο πιο απομακρυσμένος από τη μέση γραμμή από όλους τους λεμφαδένες γύρω από την αορτή και την κάτω κοίλη. [σχήμα 1] Από τον λεμφαδένα αυτό η λέμφος εν συνεχεία παροχετεύεται στους λεμφαδένες γύρω από την οσφυϊκή μοίρα της σπονδυλικής στήλης μεταξύ των νεφρικών φλεβών και του διχασμού της αορτής. Σε μελέτη του Chiappa και συνεργατών η λεμφαγγειογραφία μετά από απευθείας παρακέντηση του όρχεος έδειξε ότι ο αριστερός όρχις παροχετεύεται λεμφικά στο επίπεδο του O_2 , αμέσως κάτω από τα νεφρικά αγγεία ενώ ο δεξιός όρχις παροχετεύεται σε λεμφαδένες που βρίσκονται μεταξύ O_1 και O_3 (79).

Διασταυρούμενη επικοινωνία των λεμφαγγείων από τα δεξιά προς τα αριστερά είναι σχετικά συχνή, όμως από αριστερά προς τα δεξιά είναι σπάνια, όπως αυτό προκύπτει από χειρουργικές (80) καθώς και μελέτες με Υ.Τ (81,82). Ο Dixon και συνεργάτες μελέτησαν 55 ασθενείς με διαγνωσμένες από την αξονική τομογραφία μεταστάσεις στους οπισθοπεριτοναϊκούς λεμφαδένες και βρήκαν ότι σε ασθενείς όπου ο πρωτοπαθής όγκος ήταν στον αριστερό όρχι, στο 93% των περιπτώσεων μόνο οι αριστερότοποι λεμφαδένες ήταν διογκωμένοι, ενώ στο υπόλοιπο 7% των περιπτώσεων όπου υπήρχαν αμφοτερόπλευροι παθολογικοί λεμφαδένες και πάλι οι αριστερότοποι ήταν περισσότερο προσβεβλημένοι [εικόνα 5]. Σε ασθενείς με όγκο στον δεξιό όρχι, η διόγκωση των λεμφαδένων περιοριζόταν μόνο στη δεξιά παρασπονδυλική ομάδα στο 68% των περιπτώσεων, ενώ κυρίως στη δεξιά πλευρά στο 86% [εικόνα 6]. Το 14% των ασθενών είχαν τον ίδιο βαθμό προσβολής των οπισθοπεριτοναϊκών λεμφαδένων μεταξύ δεξιάς και αριστερής πλευράς, γεγονός που πιστοποιεί τη σχετικά συχνή διασταυρούμενη λεμφική επικοινωνία από δεξιά προς τα αριστερά. Παρ' όλα αυτά, όταν ανευρίσκεται στην Υ.Τ λεμφαδενική προσβολή στην αντίθετη πλευρά από εκείνη του πρωτοπαθούς όγκου και την ίδια στιγμή οι ομόπλευροι λεμφαδένες απεικονίζονται μέσα στα φυσιολογικά όρια, τότε η διάγνωση μεταστατικής νόσου από όγκο του όρχεος από αρχέγονα εμβρυικά κύτταρα θα πρέπει να αντιμετωπίζεται με σκεπτικισμό. Συνήθως οι όγκοι από τον αριστερό όρχι μεθίστανται αρχικά σε λεμφαδένες ακριβώς κάτω από τα νεφρικά αγγεία, ενώ από τον δεξιό όρχι έχουν μία πιο ευρεία διασπορά προσβάλλοντας από νωρίς τόσο τους ανώτερους όσο και τους κατώτερους οσφυϊκούς λεμφαδένες (80).

Το σχήμα και η πυκνότητα (σε μονάδες Hounsfield) των οπισθοπεριτοναϊκών μεταστάσεων πρέπει επίσης να λαμβάνονται υπόψη για να αποφεύγονται λάθη στην σταδιοποίηση με την Υ.Τ. Οι μεταστάσεις από σεμίνωμα έχουν στην τυπική τους μορφή πυκνότητα μαλακού ιστού, ενώ από μη σεμινωματώδεις όγκους συνήθως χαμηλή πυκνότητα ή είναι κυστικές. (83,84) Μετά χορήγηση ενδοφλεβίου ιωδιούχου σκιαγραφικού συνήθως το προσλαμβάνουν σε κάποιο βαθμό, ποτέ όμως στον ίδιο βαθμό με τα αγγεία. Καμιά φορά λεμφαγγεία μεχρι

6 χιλιοστά διακρίνονται σαν δομές με χαμηλή ή πυκνότητα στον οπισθοπεριτοναϊκό χώρο (85), ενώ ακόμα και μία έλικα λεπτού εντέρου μπορεί να μιμηθεί λεμφαδενική μάζα, πλὴν ὅμως με την τοποθέτηση του ασθενούς σε πρηνή θέση το σχήμα της συνήθως αλλάζει αρκετά ὡστε να αποφευχθεί η λανθασμένη διάγνωση.

Ο θώρακας θα πρέπει πάντοτε να περιλαμβάνεται στην αρχική εξέταση σταδιοποίησης με Υ.Τ για ὅλες τις περιπτώσεις ὄγκων ἀπὸ ἀρχέγονα ἐμβρυϊκά κύτταρα. Η Υ.Τ είναι η πιο ευαίσθητη απεικονιστική μέθοδος ἀνίχνευσης μεταστάσεων στο μεσοθωράκιο και την περιφέρεια των πνευμόνων (86,87,88,89,90) [εικόνα 7]. Ἀκόμη και μικροί πνευμονικοί ὄζοι 3 χιλιοστών σε διάμετρο, ἀνιχνεύονται εύκολα με τους ἀξονικούς τομογράφους τελευταίας γενιάς. Ὄταν οι ὄζοι είναι πολλαπλοί, είναι δύσκολο να τεθεί ψευδῶς θετική διάγνωση μεταστατικής νόσου, ὅταν ὅμως υπάρχει μονήρης βλάβη, ἴσως χρειασθεί ἐπαναληπτική εξέταση μετὰ 4-6 εβδομάδες για να ἀναδειχθεί τυχόν μεγέθυνση του ὄζου.

Ὄταν ο πρωτοπαθὴς ὄγκος ἐπεκτείνεται στην ἐπιδιδυμίδα, τότε η νόσος συχνά μεθίσταται στους ἔξω λαγονίους λεμφαδένες μέσω των λεμφαγγείων της ἐπιδιδυμίδας (91) [εικόνα 8]. Επίσης η διήθηση του ὄσχου ἔχει σαν συνέπεια την διήθηση ἀρχικά των βουβωνικών λεμφαδένων και ἐν συνεχείᾳ των ἔξω λαγονίων λεμφαδένων. Προσβολή των βουβωνικών λεμφαδένων μπορεί επίσης να συμβεί σε περιπτώσεις με ἐκτεταμένη οπισθοπεριτοναϊκή λεμφαδενοπάθεια, καθὼς και σ' ἐκείνους τους ασθενείς που η φυσιολογική λεμφική παροχέτευση ἔχει διακοπεί ἐξαιτίας προηγούμενης χειρουργικής ἐπέμβασης στο ὄσχεο. Ἀκόμη η ὑπαρξη ιστορικού ἀτελούς καθόδου του ὄρχεος και ὄρχεοπηξίας ἢ συγγενῶν ἀνωμαλιῶν του ουροποιητικῶν συστήματος, αυξάνει την πιθανότητα προσβολῆς των λαγονο-βουβωνικών λεμφαδένων.

Παρ' ὅλα αυτά υπάρχουν περιπτώσεις ασθενῶν, ὅπου δεν ἀνευρίσκονται παράγοντες που να προδιαθέτουν στην ἐμφάνιση λεμφαδενοπάθειας στις πιο πάνω θέσεις (92). Σε κάθε περίπτωση είναι σαφές ὅτι θα πρέπει η εξέταση της Υ.Τ να περιλαμβάνει και τομές στην πύελο.

Ἀντίθετα η Υ.Τ ἐγκεφάλου δεν περιλαμβάνεται στην εξέταση ρουτίνας για την σταδιοποίηση των ὄγκων ἀπὸ ἀρχέγονα ἐμβρυϊκά κύτταρα, είναι ὅμως η πιο ευαίσθητη μέθοδος για την ἀνίχνευση ἐγκεφαλικῶν μεταστάσεων σε ασθενείς με συμπτωματολογία ἀπὸ το ΚΝΣ. Μεταστάσεις στον ἐγκέφαλο χωρίς συνοδό συμπτωματολογία, δεν είναι σπάνιες κατά την παρουσίαση για πρώτη φορά του ασθενούς στο γιατρό και η παρουσία τους υποδηλώνει γενικευμένη ἐπιθετική νόσο, συχνότερα δε συναντώνται σε ασθενείς με χοριοκαρκίνωμα (ΜΤΤ) περισσότερο ἀπὸ κάθε ἄλλο ιστολογικό τύπο.

Σπανιότερα προσβάλλονται ἀπὸ την νόσο το ἥπαρ, τα ὀστά, οι νεφροί, τα ἐπινεφρίδια, η κάτω κοίλη, οι μύες, ο σπλήνας, οι σπερματοδόχες κύστες και το περικάρδιο (93), ἐνῶ σε ἐκτεταμένη κοιλιακή νόσο μπορεί να προκληθεῖ ὑδρονέφρωση ἐξαιτίας πίεσης των ουρητήρων ἀπὸ block λεμφαδένων [εικόνα 9].

ΛΕΜΦΑΓΓΕΙΟΓΡΑΦΙΑ

Το μεγαλύτερο πλεονέκτημα της λεμφαγγειογραφίας ἐναντι της Υ.Τ, είναι η ικανότητα της να ἀνιχνεύει ἀλλοιώσεις της ἐσωτερικής ἀρχιτεκτονικής σε μεταστατικούς λεμφαδένες φυσιολογικού μεγέθους. Παρ' ὅλο ὅμως το θεωρητικό αυτό πλεονέκτημα, στην πράξη οι δύο μέθοδοι ἐμφανίζουν συγκρίσιμη διαγνωστική ἀκρίβεια, με ψευδῶς ἀρνητικά ποσοστά για την λεμφαγγειογραφία της τάξης του

10-42%, όχι σε σημαντικό βαθμό διαφορετικά από την Υ.Τ κοιλιάς (74,94-96). Επιπλέον σε πολλές περιπτώσεις η ανάδειξη προσβολής λεμφαδένων φυσιολογικού μεγέθους, δεν έχει κλινική αξία γιατί πολλοί γιατροί θεραπεύουν τα κλινικά στάδια I και II κατά τον ίδιο ακριβώς τρόπο (ακτινοθεραπεία στους οπισθοπεριτοναικούς λεμφαδένες σε περιπτώσεις με σεμίνωμα και οπισθοπεριτοναική λεμφαδενεκτομή σε περιπτώσεις μη σεμινωματοδών όγκων). Ο λόγος για την επιλογή αυτής της θεραπευτικής στρατηγικής βρίσκεται στο γεγονός ότι μέχρι ένα τρίτο των ασθενών με κλινικό στάδιο I - όπως αυτό καθορίζεται με τη λεμφαγγειογραφία και / ή την Υ.Τ-εμφανίζουν "κρυμμένες" μεταστάσεις κατά τη λεμφαδενεκτομή (97-100). Εκεί ίσως που θα μπορούσε να δικαιολογηθεί η εκτέλεση λεμφαγγειογραφίας, είναι στις περιπτώσεις ασθενών με φυσιολογική εξέταση Υ.Τ, στους οποίους αποφασίζεται πολιτική επιτήρησης (surveillance policy), πλην όμως το ποσοστό των μεταστάσεων που αποκαλύπτεται με την λεμφαγγειογραφία στην ομάδα των ασθενών αυτών είναι μόνο 7% (97). Επιπλέον η επιτυχία στις μέρες μας της ακτινοθεραπείας για οπισθοπεριτοναικές μεταστάσεις σε ασθενείς με σεμίνωμα και της θεραπείας διάσωσης (salvage chemotherapy) σε περιπτώσεις μη σεμινωματοδών όγκων καθιστά την εξέταση αυτή σχεδόν άχρηστη ακόμη και για την επιλεγμένη αυτή ομάδα ασθενών που αναφέρθηκε πιο πάνω (101). Επιπλέον η λεμφαγγειογραφία έχει μία σειρά από μειονεκτήματα : (1) Είναι μία χρονοβόρα και επεμβατική μέθοδος που είναι δυσάρεστη για τον ασθενή και αρκετά δύσκολη μερικές φορές από τεχνική άποψη. (2) Συνήθως δεν απεικονίζονται οι λεμφαδένες "φρουροί" (sentinel or first echelon nodes) οι οποίοι αποτελούν την πρώτη θέση διασποράς της νεοπλασίας (3) σε ασθενείς με εκτεταμένες οπισθοπεριτοναικές μεταστάσεις, η λεμφαγγειογραφία μπορεί να μην απεικονίσει τους λεμφαδένες που βρίσκονται σε επίπεδο υψηλότερο από το O₁-O₂ (4) Η αντιδραστική υπερπλασία και ίνωση που προκαλείται στον λεμφικό ιστό από το σκιαγραφικό μέσο κάνει την τυχόν χειρουργική εξαίρεση των λεμφαδένων δυσκολότερη και (5). Δεν δίνει καμμία πληροφορία για τυχόν προσβολή εξωλεμφικών σπλάχνων. Για όλους αυτούς τους λόγους, αρκετοί συγγραφείς από πολλά κέντρα της Αγγλίας και της υπόλοιπης Ευρώπης έχουν προτείνει εγκατάλειψη της λεμφαγγειογραφίας σαν εξέταση ρουτίνας στην σταδιοποίηση των ασθενών (102,103).

Η ΑΚΤΙΝΟΓΡΑΦΙΑ ΘΩΡΑΚΟΣ

Παρ' ότι δεν έχει την ευαισθησία της Υ.Τ στην απεικόνιση των πνευμόνων και του μεσοθωρακίου (82,88), η απλή ακτινογραφία θώρακος θεωρείται απαραίτητη στην αρχική σταδιοποίηση των όγκων του όρχεος από αρχέγονα εμβρυικά κύτταρα. Πνευμονικοί όζοι, υπεζωκοτικές μάζες ή συλλογές καθώς και λεμφαδενικές μάζες του μεσοθωρακίου, απεικονίζονται με ακρίβεια στην εξέταση αυτή [εικόνα 10], η οποία όταν είναι φυσιολογική αποτελεί τη βάση για σύγκριση με τις μελλοντικές απλές ακτινογραφίες θώρακος κατά τη διάρκεια της τακτικής παρακολούθησης του ασθενούς (follow-up). Σύμφωνα με την επικρατούσα πρακτική οι ακτινογραφίες θώρακος εκτελούνται συχνότερα από την υπολογιστική τομογραφία θώρακος και επομένως η εμφάνιση ενός πνευμονικού όζου ή η παρεκτόπιση κάποιας παρυφής του μεσοθωρακίου μπορεί να αποτελέσει την πρώτη ένδειξη υποτροπής της νόσου.

Αξίζει εδώ να τονισθεί ότι πλέον δεν υπάρχει καμία απολύτως ένδειξη για την απλή τομογραφία ολόκληρου του πνεύμονος (90).

ΥΠΕΡΗΧΟΓΡΑΦΙΑ

Αρκετές μελέτες έχουν συγκρίνει την Υ.Τ και την υπερηχογραφία ως προς τη χρησιμότητα των μεθόδων αυτών στη σταδιοποίηση των όγκων του όρχεος (104-107). Μολονότι τα αποτελέσματα ποικίλουν, η Υ.Τ έχει το πλεονέκτημα ότι αναπαράγεται πιο εύκολα (104) και σε μία μελέτη εμφανίζεται να είναι κατά πολύ πιο ακριβής από την υπερηχογραφία στην ανίχνευση των μεταστάσεων (105). Ένας σημαντικός περιορισμός της υπερηχογραφίας είναι ότι η εξέταση είναι μη διαγνωστική στο 13-17% των ασθενών, εξαιτίας τεχνικών παραγόντων όπως η παρεμβολή του εντέρου και η χαμηλή ποιότητα της εξέτασης σε παχύσαρκα άτομα (106). Από την άλλη μεριά σε ισχνά άτομα με ελάχιστο οπισθοπεριτοναϊκό λίπος, η εξέταση με υπερήχους ερμηνεύεται μερικές φορές ευκολότερα από την Υ.Τ.[εικόνα 11]. Τυπικά ένας λεμφαδένας διηθημένος από μεταστατικό νεόπλασμα του όρχεος, απεικονίζεται σαν μία μάζα με μειωμένη ηχοανακλαστικότητα, ενώ ειδικά οι μη σεμινωματοειδείς όγκοι μπορεί να περιέχουν κυστικές περιοχές (104). Τέλος δεν πρέπει να ξεχνάμε ότι η υπερηχογραφία είναι η πιο κατάλληλη μέθοδος για να αποσαφηνίσει ηπατικές βλάβες με διαφορούμενα χαρακτηριστικά στην Υ.Τ.

ΜΑΓΝΗΤΙΚΟΣ ΣΥΝΤΟΝΙΣΜΟΣ

Η μέθοδος της απεικόνισης με μαγνητικό συντονισμό (MRI) είναι σε θέση να απεικονίσει διογκωμένους λεμφαδένες και χάρη στην πολυεπίπεδη ικανότητα απεικόνισης να τους ξεχωρίσει από παρακείμενα αγγεία και μάλιστα χωρίς να χρειασθεί χορήγηση ενδοφλέβιου σκιαγραφικού. Δυστυχώς δεν επαληθεύθηκαν μέχρι σήμερα οι ελπίδες ότι με τις T₁ και T₂ ακολουθίες θα μπορούσε να γίνει διάκριση μεταξύ καλοήθων και κακοήθων αιτιών διόγκωσης των λεμφαδένων, μολονότι σε μία μελέτη διαφαίνεται κάποια προοπτική προς την κατεύθυνση διάκρισης μεταξύ υπολειμματικού ή υποτροπιάζοντα όγκου και ίνωσης μετά από ακτινοθεραπεία (108). Γενικά στην βιβλιογραφία υπάρχει ελάχιστη πληροφόρηση για τη διαγνωστική ακρίβεια του MRI στην ανίχνευση οπισθοπεριτοναϊκής νόσου, μολονότι μία παλαιότερη εργασία κατέδειξε ότι οι δύο μέθοδοι είναι συγκρίσιμες για τον σκοπό αυτό και επομένως δεν δικαιολογείται χρήση του MRI αντί της Υ.Τ (109). Επιπλέον το γεγονός ότι η μέθοδος της απεικόνισης με Μαγνητικό Συντονισμό είναι ανεπαρκής στην απεικόνιση πάνω από το διάφραγμα, όπως άλλωστε οι υπέρηχοι και η λεμφαγγειογραφία, περιορίζει κατά πολύ τη χρήση στη σταδιοποίηση των όγκων του όρχεος από αρχέγονα εμβρυικά κύτταρα.

ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΗ ΣΤΑΔΙΟΠΟΙΗΣΗ

Στις Η.Π.Α κυρίως, αλλά και σε μερικά κέντρα στην Ευρώπη, η σταδιοποίηση των όγκων του όρχεος από αρχέγονα εμβρυικά κύτταρα δεν θεωρείται ολοκληρωμένη χωρίς να γίνει εκτομή των οπισθοπεριτοναϊκών λεμφαδένων. Αυτή εκτελείται - στα κέντρα αυτά- σ' όλους τους ασθενείς, εκτός από εκείνους που έχουν ευρήματα από την απλή ακτινογραφία θώρακος ή μεγάλες ενδοκοιλιακές νεοπλασματικές μάζες. Η επιθετική αυτή προσέγγιση βασίζεται στο γεγονός ότι όλες ανεξαιρέτως οι ακτινολογικές μέθοδοι σταδιοποίησης είναι ως ένα βαθμό

ανακριβείς. Έτσι από ιστολογικές μελέτες αφαιρεθέντων λεμφαδένων κατά τη διάρκεια της χειρουργικής σταδιοποίησης, διαπιστώθηκε ότι η Υ.Τ έχει 25-35% ψευδώς αρνητικά αποτελέσματα, κυρίως εξαιτίας μικροσκοπικών μεταστατικών εστιών, που όμως είναι απίθανο να διαγνωσθούν και με οποιαδήποτε άλλη απεικονιστική μέθοδο, εκτός ίσως από τη λεμφαγγειογραφία. Επίσης είναι γεγονός ότι ακόμη και στον πεπειραμένο ακτινολόγο μερικές φορές μπορεί να διαφύγει η διάγνωση νεοπλασματικής νόσου που βρίσκεται μεταξύ αορτής και κάτω κοίλης φλέβας και που αποτελεί πρόιμη θέση μετάστασης από όγκους στον δεξιό όρχι. Επιπλέον σε 8-10% των ασθενών με οπισθοπεριτοναικούς λεμφαδένες μικρότερους από 2 εκατοστά στην Υ.Τ, τίθεται ψευδώς θετική διάγνωση όγκου, ενώ στην πραγματικότητα η λεμφαδενοπάθεια οφείλεται είτε σε αντιδραστική υπερπλασία σαν απάντηση στον πρωτοπαθή όγκο είτε σε μετεγχειρητική αντίδραση των ιστών της περιοχής. Γι' αυτό και οι ογκολόγοι στα μεγάλα αυτά κέντρα αποφεύγουν να θεραπεύουν τους ασθενείς με βάση μόνο μικρές οπισθοπεριτοναικές εστίες πυκνότητας μαλακού ιστού, εκτός εάν συνυπάρχει αύξηση των δεικτών όγκου ή σημειώνεται προοδευτική διόγκωση της μάζας στην Υ.Τ ή τέλος όταν ανευρίσκονται κακοήθη κύτταρα στη βιοψία με λεπτή βελόνη.

Παρ' όλα αυτά και μολονότι οι επιπλοκές από τη χειρουργική αφαίρεση των οπισθοπεριτοναικών λεμφαδένων είναι σήμερα πλέον μικρές, με ιδιαίτερη επιτυχία στη διατήρηση του συμπαθητικού νευρικού πλέγματος (110,111), οι περισσότεροι αποφεύγουν τη χειρουργική σταδιοποίηση. Έτσι η δεδομένη επιτυχία των σύγχρονων χημειοθεραπευτικών σχημάτων και η αυξανόμενη εμπιστοσύνη στην ασφάλεια από τη χρήση τους, μαζί με το γεγονός της αναπόφευκτης ανάπτυξης μετεγχειρητικών συμφύσεων έστω σε μία μειοψηφία ασθενών, συντελούν ώστε σήμερα η χειρουργική σταδιοποίηση να εφαρμόζεται πλέον ελάχιστα στο Ηνωμένο Βασίλειο αλλά και στις περισσότερες Ευρωπαϊκές χώρες.

ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΗ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΤΩΝ ΜΗ ΣΕΜΙΝΩΜΑΤΩΔΩΝ ΟΓΚΩΝ ΤΟΥ ΟΡΧΕΟΣ ΑΠΟ ΑΡΧΕΓΟΝΑ ΕΜΒΡΥΙΚΑ ΚΥΤΤΑΡΑ. (NSGCT)

ΣΤΑΔΙΟ I

Ο καρκίνος του όρχεος σε στάδιο I, περιορίζεται στους όρχεις. Κλινικά το στάδιο I ορίζεται σαν εκείνο στο οποίο η απλή ακτινογραφία θώρακος και η Υ.Τ θώρακος και κοιλιάς δεν απεικονίζουν μεταστατική νόσο και ο ασθενής έχει δείκτες όγκου (AFP και BHCG) που είτε είναι φυσιολογικοί είτε αποκαθίστανται ταχύτατα στο φυσιολογικό μετά ορχεκτομή, με βάση τους χρόνους ημίσειας ζωής τους (36 ώρες για την BHCG, 5 ημέρες για την AFP).

Μία σειρά από διαφορετικές κλινικές προσεγγίσεις έχουν αποδειχθεί ιδιαίτερα επιτυχημένες στη θεραπεία των ασθενών με καρκίνο του όρχεος σε στάδιο I. Αυτές περιλαμβάνουν λεμφαδενεκτομή μαζί με καθυστερημένη (deffered) χημειοθεραπεία (112), λεμφαδενεκτομή και επικουρική (adjuvant) χημειοθεραπεία (114) και τέλος ακτινοθεραπεία μαζί με καθυστερημένη (deffered) χημειοθεραπεία. Παρά την χρήση όλων των διαγνωστικών μεθόδων, 25-30% των ασθενών σταδίου I έχουν υποκλινικές μεταστάσεις που πιστοποιούνται ιστολογικά μετά από οπισθοπεριτοναική λεμφαδενεκτομή (106,113,114). Δεδομένης όμως της αποτελεσματικότητας των σχημάτων χημειοθεραπείας σε μεταστάσεις μικρού όγκου, θεωρήθηκε φρόνιμο σε πολλά εξειδικευμένα κέντρα να μελετηθεί μία νέα πολιτική "επιτήρησης" (surveillance) για τους ασθενείς αυτούς, με τελικό σκοπό την πλήρη ίαση και την αποφυγή επιπλέον θεραπείας που δεν είναι απαραίτητη (115-118).

Η μέθοδος της αρχικής επιτήρησης (surveillance) εφαρμόστηκε για πρώτη φορά από τον Peckham (119) και σήμερα έχει καθιερωθεί σαν η επίσημη πολιτική θεραπείας σε ασθενείς με κλινικό στάδιο I στο Ηνωμένο Βασίλειο (120). Το επικρατέστερο πρωτόκολλο στις περιπτώσεις με αποδεδειγμένο κλινικά στάδιο I στους οποίους εφαρμόζεται η "επιτήρηση", περιλαμβάνει επίσκεψη στο εξωτερικό ιατρείο με συνοδό φυσική εξέταση, ακτινογραφία θώρακος και μέτρηση δεικτών όγκου κάθε μήνα για τον πρώτο χρόνο, κάθε δύο μήνες για τον δεύτερο, κάθε τρεις μήνες για τον τρίτο και κάθε τέσσερις μήνες για τον τέταρτο χρόνο. Αρχικά εξετάσεις Υ.Τ θώρακος και κοιλιάς γίνονται σε κάθε δεύτερη επίσκεψη για τα δύο πρώτα χρόνια, στη συνέχεια όμως αραιότερα με συνολικά 4 εξετάσεις Υ.Τ στον επόμενο χρόνο και μία ακόμη στο τέλος του μεθεπόμενου. Παρ' όλο που με την εφαρμογή της πολιτικής αυτής 35% περίπου των ασθενών υποτροπιάζουν σε κάποια φάση, το συνολικό ποσοστό πλήρους ίασης ξεπερνά το 97% εφόσον φυσικά ανιχνευθεί η υποτροπή σε πρώιμο στάδιο και εφαρμοσθεί αμέσως συνδυασμένη χημειοθεραπεία. Τα ποσοστά αυτά δεν διαφέρουν σημαντικά από άλλα πρόσφατα, προερχόμενα από κέντρα κυρίως των Η.Π.Α όπου εφαρμόζεται η οπισθοπεριτοναϊκή λεμφαδενεκτομή αντί της "επιτήρησης" (121). Το κυριότερο μειονέκτημα της επιλογής της χειρουργικής εκτομής των λεμφαδένων σαν αρχική θεραπεία των ασθενών σε στάδιο I, είναι ότι οι περισσότεροι από τους ασθενείς υφίστανται την επέμβαση "άσκοπα" (χωρίς τελικά να ανακαλυφθεί νόσος στους αφαιρεθέντες λεμφαδένες), ενώ επιπλοκές όπως η παλίνδρομη εκσπερμάτιση ή ακόμα και η στειρότητα, μολονότι σπάνιες με τις καινούριες τεχνικές που αφήνουν άθικτα τα συμπαθητικά πλέγματα (122), εξακολουθούν να προβληματίζουν πολλούς από τους νέους άνδρες που προσβάλλει η νόσος αυτή.

Το κρίσιμο ερώτημα είναι κατά πόσον το όφελος από τη μείωση εξαιτίας της λεμφαδενεκτομής της ανάγκης χορήγησης χημειοθεραπείας από 35% στο 20% των ασθενών, αντισταθμίζει τη ταλαιπωρία του 100% των ασθενών αυτών οι οποίοι χρειάζονται 6 εβδομάδες για να αναρρώσουν από την επέμβαση, διατρέχουν τον κίνδυνο ανάπτυξης

μετεγχειρητικών συμφύσεων, ενώ τελικά 15-20% από τους ασθενείς αυτούς θα χρειασθούν επιπλέον χημειοθεραπεία εκτός από τη χειρουργική λεμφαδενεκτομή.

Η κυριότερη επιστημονική διαμάχη στην θεραπεία των μη σεμινωματώδων όγκων από αρχέγονα εμβρυικά κύτταρα που βρίσκονται σε στάδιο I, βρίσκεται στο κατά πόσο θα πρέπει να δοθεί "επικουρική (adjuvant) χημειοθεραπεία (2 κύκλοι BEP) και αν ναι, εάν θα πρέπει να δοθεί σε όλους, ή μόνο σε εκείνους από τους ασθενείς που έχουν αυξημένη πιθανότητα υποτροπής μετά την ορχιεκτομή (κύρια αυτοί που παρουσιάζουν διήθηση των αγγείων από τον πρωτοπαθή όγκο στο ιστολογικό παρασκεύασμα από την ορχιεκτομή).

Η μέχρι τώρα πρακτική έχει δείξει ότι από τους ασθενείς που έλαβαν επικουρική χημειοθεραπεία, 5% υποτροπίασε δηλαδή τρεις ή τέσσερις φορές λιγότερο από αυτούς που υποτροπίασαν μετά από χειρουργική λεμφαδενεκτομή. Αλλά και σ' αυτό το μικρό σχετικά ποσοστό η επακολουθούσα θεραπεία διάσωσης (salvage chemotherapy) δίνει ποσοστά συνολικής επιβίωσης των ασθενών αυτών υψηλού κινδύνου, ελάχιστα διαφορετικά από τα συνολικά ποσοστά επιβίωσης του συνόλου των ασθενών που ακολουθούν πολιτική επιτήρησης. Η επικουρική χημειοθεραπεία θα πρέπει να αποφεύγεται σε ασθενείς στους οποίους η διατήρηση της γονιμότητας είναι άκρως σημαντική. Σ' αυτούς τους ασθενείς θα πρέπει να εφαρμόζεται είτε πολιτική επιτήρησης ή λεμφαδενεκτομή όπου όμως θα πρέπει να διατηρηθούν τα νευρικά πλέγματα.

ΣΤΑΔΙΑ ΙΙΑ - ΙΙΒ

Σε μερικές χώρες ιδιαίτερα τις Η.Π.Α και τη Γερμανία, η ριζική λεμφαδενεκτομή αποτελεί ακόμα και σήμερα τη θεραπεία εκλογής όταν το μέγεθος των μεταστατικών λεμφαδένων δεν υπερβαίνει τα 5 εκατοστά, σε μέγιστη εγκάρσια διάμετρο [εικόνα 12]. Παρ' όλα αυτά το ποσοστό τοπικής υποτροπής είτε τοπικά είτε σ' απομακρυσμένες θέσεις φθάνει μέχρι και 50% ανάλογα με την αρχική έκταση της μεταστατικής νόσου. Η άμεση χορήγηση δύο μετεγχειρητικών κύκλων χημειοθεραπείας αποτελούμενης από cis-platin, vinblastine και bleomycin (PVB) ή μία παραλλαγή αποτελούμενη από vinblastine, dactinomycin, cyclophosphamide, bleomycin και cis-platin σχεδόν εξαλείφει κάθε πιθανότητα υποτροπής (πλήρης ίαση στο 98-99% των περιπτώσεων) (123). Μία άλλη πολιτική εξίσου αποτελεσματική με ποσοστό πλήρους ίασης που φθάνει μέχρι 98% εφαρμόζεται στην Αγγλία αλλά και σ' άλλα μεγάλα κέντρα, όπου χορηγείται αρχικά χημειοθεραπεία με Bleomycin, Etoposide και cis-platin (BEP) σε τρεις ή τέσσερις κύκλους, ενώ χειρουργική λεμφαδενεκτομή γίνεται μόνο στους ασθενείς εκείνους που έχουν υπολειμματικές (residual) λεμφαδενικές μάζες μετά το πέρας της χημειοθεραπείας (124). Το πλεονέκτημα της δεύτερης αυτής επιλογής είναι ότι μόνο 20-25% των ασθενών θα χρειασθούν χειρουργική επέμβαση, η οποία στις περιπτώσεις αυτές είναι περιορισμένης έκτασης και με λιγότερες επιπλοκές, με ιδιαίτερη επιτυχία στη διατήρηση της εκσπερμάτισης. Τέλος σε μία υποομάδα ασθενών όπου εκφράζεται αυξημένη ανησυχία για διαταραχή της γονιμότητας από τη χημειοθεραπεία, αποφασίζεται αρχικά λεμφαδενεκτομή με διατήρηση του συμπαθητικού πλέγματος και αντί επικουρικής χημειοθεραπείας οι ασθενείς παρακολουθούνται στενά (close follow-up) ώστε να ξεκινήσει έγκαιρα χημειοθεραπεία διάσωσης στην περίπτωση (και που είναι αρκετά συχνή) υποτροπής.

ΝΟΣΟΣ ΣΕ ΠΡΟΧΩΡΗΜΕΝΟ ΣΤΑΔΙΟ

Για τους ασθενείς σε στάδιο στάδιο ΙΙC καθώς και στάδια ΙΙΙ και ΙV (πάντα σύμφωνα με τη σταδιοποίηση του Royal Marsden Hospital) [εικόνα 13] η συνδυασμένη χημειοθεραπεία (combination chemotherapy) αποτελεί τον ακρογωνιαίο λίθο της θεραπείας. Παρ' ότι οι πρώτες προσπάθειες θεραπείας των μεταστάσεων από όγκους απ' αρχέγονα εμβρυικά κύτταρα ανάγονται στη δεκαετία του 1960, τα πρώτα ωφέλη φάνηκαν το 1975 όταν ο Samuels συνδύασε vinblastine και bleomycin στις ανώτερες ανεκτές δόσεις επιτυγχάνοντας ποσοστά 30-40% ίασης στα 5 χρόνια (125). Το 1977 οι Einhorn και Donohue (126) αναφέρουν ότι ο συνδυασμός cis-platin, vinblastine και bleomycin (PVB) είχε σαν αποτέλεσμα πλήρη ίαση στο 60-75% των ασθενών. Το σχήμα αυτό παρέμεινε σαν το κυρίαρχο μέχρι το 1983 όταν μελέτες (127) έδειξαν ότι ο συνδυασμός bleomycin, etoposide και cis-platin (BEP) ήταν ανώτερος, γιατί ενώ είχε την ίδια αποτελεσματικότητα με το PVB, εν τούτοις είχε σημαντικά μειωμένη τοξικότητα. Έτσι το σχήμα BEP έχει παραμείνει μέχρι σήμερα σαν η θεραπεία εκλογής για τους ασθενείς με γενικευμένη μεταστατική νόσο, με ποσοστά αρχικής πλήρους ύφεσης που φθάνουν μέχρι 80-85% (128). Κατά την περίοδο 1977-1986, τα αποτελέσματα της θεραπείας ασθενών με μεταστατική νόσο δείχνουν μία συνεχιζόμενη βελτίωση (Πίνακας 9) - (129,130) οφειλόμενη εν μέρει στην αυξανόμενη εμπιστοσύνη στη χημειοθεραπεία έτσι ώστε αυτή να εφαρμόζεται

έγκαιρα (εντός 21 ημερών), αλλά και στην διαρκώς αυξανόμενη εμπειρία από τη χρήση αυτής της πολύ τοξικής θεραπείας ακόμα και σ' ασθενείς σε πολύ βαριά κατάσταση. Επιπλέον στο βελτιωμένο αυτό αποτέλεσμα συνέβαλλε η μείωση της χρήσης της ακτινοθεραπείας στη νόσο αρχικού σταδίου καθώς και η συνετή χρήση της χειρουργικής εκτομής των υπολειμματικών μαζών μετά τη συμπλήρωση της χημειοθεραπείας εφόδου, έτσι ώστε από την ιστολογική εξέταση αυτών να αποφασίζεται πότε είναι ασφαλές να σταματήσει η θεραπεία.

Πίνακας 9

Επίδραση της βασιζόμενης στο cis-platin χημειοθεραπείας, στην επιβίωση των ασθενών με μεταστατική νόσο από καρκίνωμα από αρχέγονα εμβρυικά κύτταρα (Από τους Oliver και Peckham 1985, Mead και συνεργατών 1992)

Έτος θεραπείας	Αριθμός περιπτώσεων	Διετής επιβίωση (%)
1976-1979	212	70
1980-1982	342	85
1983-1986	698	89

Ο ΡΟΛΟΣ ΤΩΝ ΔΕΙΚΤΩΝ ΟΓΚΟΥ ΣΤΗ ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΗ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΤΩΝ ΜΗ ΣΕΜΙΝΩΜΑΤΩΔΩΝ ΟΓΚΩΝ ΤΟΥ ΟΡΧΕΟΣ ΑΠΟ ΑΡΧΕΓΟΝΑ ΕΜΒΡΥΙΚΑ ΚΥΤΤΑΡΑ (NSGCT)

Έχει ήδη αναφερθεί η συμβολή αξιόπιστων δεικτών όγκου στον ορό του αίματος κύρια της άλφα φετοπρωτεΐνης (AFP) αλλά και της Β- υπομονάδας της ανθρώπινης χοριοϊκικής γοναδοτροπίνης στην διάγνωση και σταδιοποίηση των ασθενών με NSGCT. Στον θεραπευτικό τομέα τώρα, η αξία των δεικτών όγκου (tumour markers) βρίσκεται στο ότι όχι μόνο πιστοποιούν την παρουσία ανθεκτικής ή υποτροπιάζουσας νόσου μετά από χειρουργική θεραπεία ή χημειοθεραπεία, αλλά επιπλέον είναι σε θέση να προβλέψουν κατά πόσο υπάρχει ευνοϊκή ανταπόκριση στη χημειοθεραπεία. Έτσι για παράδειγμα το επίπεδο της BHCG θα πρέπει να μειώνεται τουλάχιστον κατά 90% στο τέλος των 21 ημερών που διαρκεί ο κάθε κύκλος χημειοθεραπείας, αν θέλουμε η χημειοθεραπεία να θεωρείται επιτυχημένη (131). Έτσι ένας ασθενής που πριν την έναρξη χημειοθεραπείας έχει επίπεδο BHCG ίσο με 10.000 (IU/L), θα πρέπει στη συνέχεια να παρουσιάσει επίπεδα ≤ 1000 , ≤ 100 και τέλος ≤ 10 (IU/L) κατά την έναρξη του δεύτερου, τρίτου και τέταρτου κύκλου χημειοθεραπείας αντίστοιχα. Η πτώση της τιμής της AFP η οποία έχει χρόνο ημίσειας ζωής 5 ημέρες, μπορεί να προβλεφθεί σε μικρότερο βαθμό. Επίσης η πρόωμη ανίχνευση - με βάση τους δείκτες όγκου - ανεπαρκούς ανταπόκρισης στη χημειοθεραπεία, επιτρέπει την έγκαιρη χορήγηση θεραπείας διάσωσης για να προληφθεί ανάπτυξη αντοχής στη cis-platin (123). Η ανεπαρκής ανταπόκριση των δεικτών όγκου στη θεραπεία με βάση μετρήσεις στον ορό του αίματος μπορεί να οφείλεται επίσης και σε ορισμένες συνυπάρχουσες "καλοήθειες" καταστάσεις, όπως ανάπτυξη αντισωμάτων κατά γλυκοπρωτεϊνών (132), ηπατίτιδα (AFP), διασταυρούμενη αντίδραση με ωχρινοποιητική ορμόνη ή χρήση μαριχουάνας (BHCG) (133) ενώ δεν πρέπει να ξεχνάμε την περίπτωση εργαστηριακού λάθους. Έτσι προτού βιαστούμε να συμπεράνουμε ότι ένας ασθενής έχει αναπτύξει αντίσταση στη cis-platin, θα πρέπει να πάρουμε προσεκτικά το ιστορικό του ασθενούς και στην ανάγκη να επαναλάβουμε τις ορολογικές εξετάσεις για να επιβεβαιώσουμε τα ευρήματα.

ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΗ ΑΦΑΙΡΕΣΗ ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΙΚΩΝ ΜΑΖΩΝ ΜΕΤΑ ΤΗΝ ΟΛΟΚΛΗΡΩΣΗ ΤΗΣ ΧΗΜΕΙΟΘΕΡΑΠΕΙΑΣ ΕΦΟΔΟΥ

Για τους ασθενείς με μεταστατικό όγκο του όρχεος από αρχέγονα εμβρυικά κύτταρα που εμφανίζουν υπολειμματικές μάζες μετά το πέρας της χημειοθεραπείας, και που διατηρούν φυσιολογικές τιμές δεικτών όγκων στον ορό του αίματος για περισσότερες από έξι εβδομάδες, συνιστάται χειρουργική αφαίρεση των μαζών αυτών εφόσον αυτή είναι τεχνικά δυνατή. Οι λόγοι για αυτή την πρακτική είναι τρεις: Πρώτα απ' όλα κανείς δεν μπορεί να είναι σίγουρος ότι όλος ο καρκινικός ιστός έχει εξαλειφθεί με την χημειοθεραπεία και επομένως η ιστολογική εξέταση των εκτομηθέντων μαζών πιστοποιεί την τυχόν ύπαρξη υπολειμματικού καρκίνου, οπότε υπάρχει ένδειξη χορήγησης περαιτέρω χημειοθεραπείας. Δεύτερος λόγος είναι η παρατήρηση ότι η πιθανότητα υποτροπής είναι χαμηλότερη στους ασθενείς εκείνους στους οποίους γίνεται πλήρης χειρουργική αφαίρεση της υπολειμματικής νόσου, σε σχέση μ' αυτούς στους οποίους γίνεται μερική αφαίρεση ή η αφαίρεση γίνεται με δυσκολία, γεγονός που υποδηλώνει ότι η χειρουργική εκτομή από μόνη της συνεισφέρει στην θεραπεία του ασθενούς. Τρίτος λόγος είναι ότι συχνά υπολειμματικές κυστικές μάζες από καλώς διαφοροποιημένο τεράτωμα μπορεί προοδευτικά να μεγαλώσουν και να προκαλέσουν χωροκατακτητικά προβλήματα, οπότε επιβάλλεται να αφαιρεθούν χειρουργικά.

Υπάρχει διχογνωμία σήμερα στο κατά πόσο θα πρέπει να γίνεται χειρουργική εκτομή στις παραμένουσες μετά χημειοθεραπεία μάζες, όταν τα επίπεδα στον ορό των δεικτών όγκου είναι αυξημένα και εφόσον φυσικά η εκτομή είναι τεχνικά δυνατή. Οι ασθενείς αυτοί δυστυχώς έχουν δυσμενή πρόγνωση και πολλοί υποστηρίζουν ότι θα πρέπει πρώτα να καταβληθεί κάθε προσπάθεια να επανέλθουν οι δείκτες όγκου στα φυσιολογικά επίπεδα, προτού ο ασθενής οδηγηθεί στο χειρουργείο. Τα τελευταία χρόνια όμως γίνεται ολοένα και πιο ευρύτερα αποδεκτή η άποψη ότι με την πιθανή εξαίρεση των ασθενών με πολλαπλές μικρές μεταστάσεις και αυξημένη ΒΗCG, και εφόσον είναι τεχνικά δυνατή η πλήρης εξαίρεση της μάζας, τότε η χειρουργική εκτομή θα πρέπει να αποτολμάται. Ιδιαίτερα η συμβολή της χειρουργικής θεραπείας είναι μεγάλη στην περίπτωση του σπάνιου κυστικού ώριμου τερατώματος με στοιχεία από το εμβρυικό έντερο (fetal gut bud-derived), στο οποίο σημειώνεται πολύ βραδεία πτώση των δεικτών όγκου στον ορό (ιδιαίτερα της AFP) γιατί απελευθερώνονται βραδύτατα από το υγρό του κυστικού μορφώματος.

ΝΕΟΤΕΡΕΣ ΕΞΕΛΙΞΕΙΣ ΣΤΗΝ ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΗ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΤΩΝ ΜΗ ΣΕΜΙΝΩΜΑΤΩΔΩΝ ΟΓΚΩΝ ΤΟΥ ΟΡΧΕΟΣ ΑΠΟ ΑΡΧΕΓΟΝΑ ΕΜΒΡΥΙΚΑ ΚΥΤΤΑΡΑ

Από το 1983 που άρχισε επίσημα η εφαρμογή του BEP σαν του χημειοθεραπευτικού σχήματος εκλογής για τη θεραπεία της μεταστατικής νόσου σε προχωρημένο στάδιο, μέχρι σήμερα, έχει συμβεί μικρή μόνο μεταβολή στην χημειοθεραπευτική τακτική. Η τρέχουσα έρευνα επικεντρώνεται σε δύο σημεία : α) στην προαγωγή σχημάτων "διάσωσης"

(salvage regimens) για τους ασθενείς εκείνους στους οποίους η κλασική θεραπεία έχει αποτύχει και β) στην ανάλυση διαφόρων προγνωστικών παραγόντων έτσι ώστε να διαχωρισθούν εκείνοι οι ασθενείς που έχουν καλή πρόγνωση - δηλ. χαμηλή

πιθανότητα υποτροπής μετά χημειοθεραπεία (good - risk patients) και στους οποίους ίσως θα πρέπει να δοκιμασθεί μειωμένης τοξικότητας χημειοθεραπεία, απ' εκείνους στους οποίους υπάρχει αυξημένη πιθανότητα αποτυχίας της αρχικής θεραπείας (poor - risk patients) και στους οποίους αντίθετα δικαιολογείται η χορήγηση πιο εντατικής χημειοθεραπείας με ισχύ παρόμοια μ' αυτή της θεραπείας διάσωσης.

Μέχρι στιγμής καμία μελέτη στους ασθενείς με "πτωχή πρόγνωση" δεν έχει παρουσιάσει σαφώς καλύτερα αποτελέσματα από αυτά του σχήματος BEP, σε ασθενείς που δεν έχουν λάβει προηγούμενη θεραπεία.

Αντίθετα μέχρι στιγμής από τις μελέτες που γίνονται πάνω στην ομάδα των ασθενών με "καλή πρόγνωση", προκύπτει το μήνυμα ότι ίσως είναι δυνατή η μείωση των κύκλων χημειοθεραπείας που βασίζεται στη cis-platin από τέσσερις σε τρεις με παράλληλη διατήρηση του ίδιου ικανοποιητικού θεραπευτικού αποτελέσματος. Προς την κατεύθυνση αυτή, εξετάζουμε στη μελέτη μας την προγνωστική αξία της Υπολογιστικής Τομογραφίας στα αρχικά στάδια της χημειοθεραπείας, σε μία προσπάθεια: **α)** να προσδιορισθούν 'εγκαιρα εκείνοι οι ασθενείς που αναμένεται να έχουν καλή ανταπόκριση στη χημειοθεραπεία, ώστε σ' αυτούς να επιχειρηθεί με μεγαλύτερη εμπιστοσύνη μείωση της συνολικής δόσης των χημειοθεραπευτικών παραγόντων και **β)** να δοθεί μία πρόωμη εκτίμηση για το ποιοί από τους ασθενείς δεν ανταποκρίνονται ικανοποιητικά στη χημειοθεραπεία και επομένως θα χρειασθούν χειρουργική λεμφαδεκτομή ώστε αυτή να προετοιμαστεί πληρέστερα και με μεγαλύτερη ασφάλεια για τον ασθενή.

Το σχήμα BEP αποτελεί σήμερα τη θεραπεία ρουτίνας για τους ασθενείς με NSGCT, αλλά παρ' όλα αυτά εξακολουθεί να συνδέεται με αξιοσημείωτη τοξικότητα και υπάρχουν ενδείξεις ότι η συνολική δόση των χορηγουμένων φαρμάκων ίσως να παίζει σημαντικό ρόλο στην ανάπτυξη τοξικών επιπλοκών σε απώτερο χρόνο, όπως η οξεία

μυελογενής λευχαιμία που πιθανόν να συσχετίζεται με υψηλές δόσεις etoposide (134,135). Η τοξική επίδραση της bleomycin στους πνεύμονες μπορεί να μειωθεί εάν το φάρμακο χορηγηθεί με έγχυση αντί του bolus, ενώ η σοβαρότητα των εμέτων μετά από χορήγηση cisplatin έχει περιοριστεί με την εισαγωγή των 5HT₃ ανταγωνιστών.

Επίσης η cisplatin εξακολουθεί να συσχετίζεται με αξιοσημείωτη νοσηρότητα, λόγω της νευροτοξικής, ωτοτοξικής και νεφροτοξικής του δράσης. Δυστυχώς η προσπάθεια υποκατάστασης του cisplatin με carboplatin δεν είχε τα αναμενόμενα αποτελέσματα και οι μελέτες που έγιναν για το σκοπό αυτό έδειξαν ότι στην ομάδα που χορηγήθηκε carboplatin σημειώθηκαν 10% περισσότερες υποτροπές, σε σχέση με αυτούς που έλαβαν cisplatin. Είναι επομένως εμφανές από τα πιο πάνω ότι ακόμη δεν έχουμε φθάσει στο επιθυμητό επίπεδο μείωσης της τοξικότητας της χημειοθεραπείας για τους ασθενείς με NSGCT και γι' αυτό ακριβώς το λόγο βρίσκονται σε εξέλιξη μελέτες που διερευνούν νέες θεραπευτικές στρατηγικές, σε μία προσπάθεια να μειωθεί η νοσηρότητα εξαιτίας των παρενεργειών της χημειοθεραπείας σ'εκείνη την υποομάδα των μεταστατικών ασθενών που έχουν καλή πρόγνωση.

Πιο συγκεκριμένα στους ασθενείς με "καλής πρόγνωσης" NSGCT υπάρχει καθολική εκτίμηση ότι οι 4 κύκλοι του χημειοθεραπευτικού σχήματος BEP ίσως πλεονάζουν και ότι πιθανότατα οι ασθενείς αυτοί μπορούν να αντιμετωπισθούν εξίσου αποτελεσματικά με 3 κύκλους.

Στις Η.Π.Α. το συχνότερο χρησιμοποιούμενο σχήμα είναι το πενθήμερο BEP που εφαρμόθηκε από τον Einhorn. Αυτό διαφέρει από το Βρετανικό τριήμερο BEP μόνο στην υψηλότερη συνολική δόση του Etoposide (100mg/m² τις ημέρες 1-5, έναντι 120mg/m² τις ημέρες 1-3)

όμως οι δύο αυτές παραλλαγές του σχήματος BEP δεν έχουν ακόμη συγκριθεί σε τυχαιοποιημένη μελέτη. Ο Einhorn και οι συνεργάτες του (136), σε μία τυχαιοποιημένη προοπτική μελέτη 184 ασθενών με "καλής πρόγνωσης" NSGCT, επιχείρησαν να διερευνήσουν κατά πόσο

3 κύκλοι πενθημέρου BEP (συνολική διάρκεια θεραπείας 9 εβδομάδες) μπορεί να υποκαταστήσουν αποτελεσματικά 4 κύκλους πενθημέρου BEP (διάρκεια θεραπείας 12 εβδομάδες). Η δοσολογία των επιμέρους φαρμάκων του σχήματος ήταν σταθερή για κάθε κύκλο, έτσι ώστε αυτοί στους οποίους δόθηκαν 3 κύκλοι BEP (PVP₁₆B) έλαβαν σαφώς μειωμένη συνολική δόση σε σχέση με εκείνους στους οποίους δόθηκαν 4 κύκλοι BEP. Σε 86 από τους 88 ασθενείς (98%) οι οποίοι τυχαιοποιήθηκαν για να λάβουν 3 κύκλους καθώς και σε 93 από τους 98 (97%) που έλαβαν 4 κύκλους BEP, επιτεύχθηκε πλήρως αρχική ύφεση, χωρίς ένδειξη υπολειμματικής νόσου (disease-free status-NED) Δέκα (10) ασθενείς (5%) υποτροπίασαν στη συνέχεια, 5 από κάθε ομάδα. Κατά τη στιγμή της δημοσίευσης της μελέτης, 81 ασθενείς από τους 88 (92%) που έλαβαν 3 κύκλους BEP και 88 από τους 96 (92%) από εκείνους που έλαβαν 4 κύκλους, συνεχίζουν να παραμένουν ελεύθεροι από τη νόσο. Τα πιο πάνω αποτελέσματα επιβεβαιώνουν τα υψηλά ποσοστά ίασης που επιτυγχάνονται με τον συνδυασμό BEP σε ασθενείς με ευνοϊκής πρόγνωσης όγκους από αρχέγονα εμβρυικά κύτταρα (germ-cell

tumours). Το πιο εντυπωσιακό συμπέρασμα όμως είναι ότι είναι δυνατόν να εξαλειφθεί τελείως ο τέταρτος κύκλος του σχήματος, με παράλληλη διατήρηση στο ακέραιο των πολύ καλών αποτελεσμάτων. Η απόλλειψη των 3 τελευταίων εβδομάδων του BEP (τέταρτος κύκλος) έχει σαν αποτέλεσμα τη σημαντική μείωση του κόστους και το κυριότερο της τοξικότητας του σχήματος. Μολονότι στη μελέτη του Einhorn ο τέταρτος κύκλος δεν συσχετίστηκε με κανένα επεισόδιο σηψαιμίας ή άλλης παρενέργειας που να απειλεί τη ζωή του ασθενούς, εν τούτοις υπήρχε μία τάση για εμφάνιση βαρύτερης αναιμίας, λήθαργου, ανορεξίας, ναυτίας και εμέτου σε αυτούς που έλαβαν τον τέταρτο κύκλο. Φαίνεται λοιπόν ότι δεν πρόκειται για εξάλλειψη απλώς ενός από τους κύκλους του χημειοθεραπευτικού σχήματος εφόδου, αλλά για τον **πλέον τοξικό** από όλους τους υπόλοιπους, εξαιτίας του συσσωρευμένου αποτελέσματος των ανεπιθύμητων ενεργειών των φαρμάκων που απαρτίζουν το σχήμα. Το ελπιδοφόρο αυτό μήνυμα από τις Η.Π.Α θα πρέπει να πιστοποιηθεί σε τυχαιοποιημένες προοπτικές μελέτες στην Μεγάλη Βρετανία αλλά και σ' άλλες Ευρωπαϊκές χώρες, προτού γενικευτεί η μείωση του αριθμού των κύκλων BEP σε καλής πρόγνωσης ασθενείς με NSGCT, από 4 σε 3. Υπάρχουν βέβαια διαφορές στη θεραπευτική στρατηγική

αντιμετώπισης των όγκων αυτών σε Η.Π.Α και Μεγάλη Βρετανία, γεγονός που παρεμποδίζει την άμεση σύγκριση των αποτελεσμάτων των μελετών που γίνονται στις δύο αυτές χώρες. Στις Η.Π.Α οι ασθενείς με στάδιο I της νόσου συνήθως υποβάλλονται σε οπισθοπεριτοναϊκή λεμφαδενεκτομή, ενώ στην Μεγάλη Βρετανία αλλά και στις περισσότερες άλλες ευρωπαϊκές χώρες εφαρμόζεται η πολιτική της " επιτήρησης " (surveillance). Επίσης στις Η.Π.Α πολλοί περισσότεροι ασθενείς υφίστανται χειρουργική επανασταδιοποίηση μετά τη συμπλήρωση των κύκλων της αρχικής χημειοθεραπείας, απ' ότι στη Μεγάλη Βρετανία.

Επί του παρόντος, βρίσκεται σε εξέλιξη μία μεγάλη τυχαιοποιημένη προοπτική μελέτη στην οποία συμμετέχουν πολλά μεγάλα ογκολογικά κέντρα της Αγγλίας και στην οποία εξετάζεται κατά πόσο 3 κύκλοι της Βρετανικής παραλλαγής του BEP (τριήμερο) είναι ισοδύναμοι ή όχι με 4 που είναι και η επικρατούσα πρακτική σήμερα. Η έρευνα εκτελείται από την "Ομάδα Εργασίας της Αγγλίας για τους όγκους από αρχέγονα εμβρυικά κύτταρα" (The Anglia germ cell tumour group) και για να είναι τα αποτελέσματα περισσότερο συγκρίσιμα μ' αυτά των Η.Π.Α, αποφασίστηκε η ημερήσια δόση του etoposide στο triήμερο αυτό σχήμα να αυξηθεί από 120mg/m² σε 165mg/m². Στην προσπάθεια να ανευρεθούν αξιόπιστοι προγνωστικοί παράγοντες για μείωση του ποσού της χημειοθεραπείας, αποφασίσαμε μετά από κάποιες αρχικές ενδείξεις, να διερευνήσουμε κατά πόσο: **α)** η εξέταση Υπολογιστικής Τομογραφίας με περιορισμένο αριθμό τομών στο σημείο της μεγαλύτερης μάζας του όγκου κατά την 21^η μέρα- πριν δηλαδή από την έναρξη του δευτέρου κύκλου της χημειοθεραπείας εφόδου - μπορεί να προβλέψει για την υποκατηγορία των ασθενών με "καλής πρόγνωσης" NSGCT στους οποίους είναι πιθανότατα ασφαλές να σταματήσει η χημειοθεραπεία στους 3 κύκλους BEP· **β)** η Υ.Τ μπορεί να προδικάσει σε ικανοποιητικό βαθμό, ποιοί από τους ασθενείς αυτούς θα χρειασθούν συμπληρωματική χειρουργική επέμβαση μετά τη συμπλήρωση της χημειοθεραπείας εφόδου έτσι ώστε να σχεδιαστεί με μεγαλύτερη άνεση και προσοχή η αφαίρεση των υπολειμματικών νεοπλασματικών μαζών.

ΥΛΙΚΟ - ΜΕΘΟΔΟΙ

ΚΡΙΤΗΡΙΑ ΕΠΙΛΟΓΗΣ ΤΩΝ ΑΣΘΕΝΩΝ

Στη μελέτη μας περιλαμβάνονται 26 ασθενείς με μεταστατική νόσο από μη σεμινωματώδεις όγκους του όρχεος από αρχέγονα εμβρυικά κύτταρα (NSGCT), με ιστολογική απόδειξη από το παρασκεύασμα της ορχεκτομής ή μετά από βιοψία με λεπτή βελόνη, ψηλαφητής μάζας. Οι ασθενείς αυτοί παραπέμφθηκαν στην Ογκολογική κλινική του ROYAL LONDON HOSPITAL από όλα τα Νοσοκομεία και τα Κέντρα Πρωτοβάθμιας Περίθαλψης της ευρύτερης Υγειονομικής περιφέρειας του Β.Α Τάμεση (North East Thames Health Authority) που εκτείνεται από το Βορειοανατολικό Λονδίνο μέχρι τις Ανατολικές Ακτές της Μεγάλης Βρετανίας και που συνηθίζεται να αναφέρεται ως "East Anglia" ή "Anglia". Ο αριθμός αυτός θεωρείται ικανοποιητικός δεδομένων των αυστηρών κριτηρίων που τέθηκαν τόσο για την επιλογή όσο και για την πλήρη παρακολούθηση των ασθενών αυτών. Δεκαοκτώ (18) από τους ασθενείς αυτούς βρέθηκαν ιστολογικά να έχουν αμιγείς NSGCT, ενώ οκτώ (8) από αυτούς βρέθηκε να έχουν σεμίνωμα, το γεγονός όμως ότι είχαν αυξημένα επίπεδα άλφα - φετοπρωτεΐνης (AFP) στον ορό του αίματος, μας οδήγησε στο να τους συμπεριλάβουμε στην ομάδα των NSGCT. Είναι γνωστό ότι η παρουσία αυξημένης τιμής AFP πιστοποιεί την παρουσία μη σεμινωματώδων στοιχείων καθώς και ότι μία από τις σημαντικότερες χρήσεις της AFP, είναι ο επαναχαρακτηρισμός ενός φαινομενικά αμιγούς σεμινώματος με βάση την ιστολογική εικόνα ως μη σεμινωματώδους όγκου από αρχέγονα εμβρυικά κύτταρα (NSGCT) (137). Οι ασθενείς ταξινομήθηκαν σε κατηγορίες ανάλογα με τον ειδικό ιστολογικό τύπο του πρωτοπαθούς όγκου. Η ταξινόμηση έγινε με βάση το σύστημα κατάταξης της Βρετανικής Ομάδας Εργασίας για τους Όγκους του Όρχεος (British Testicular Tumour Panel) και η κατανομή των ασθενών κατά ιστολογικό τύπο φαίνεται στον Πίνακα 10.

Η ηλικία των ασθενών κυμαίνεται από 21-37 έτη, με μέσο όρο τα 29 έτη (Ιστόγραμμα).

Όλοι οι ασθενείς της μελέτης θεωρήθηκαν ότι ανήκουν στην λεγόμενη κατηγορία με "καλή πρόγνωση" NSGCT (good - risk patients), που σημαίνει ότι αναμένονταν εξορισμού να έχουν καλή ανταπόκριση στη χημειοθεραπεία, με υψηλά ποσοστά πλήρους ύφεσης (complete remission), ενώ παράλληλα η πιθανότητα υποτροπής (relapse) της νόσου εκτιμάται ως χαμηλή.

Πίνακας 10

Ιστολογική ταξινόμηση των όγκων του όρχεος από αρχέγονα εμβρυικά κύτταρα που περιλαμβάνονται στη μελέτη.

Ιστολογικός τύπος	Αριθμός (n=26)
Κακώθες Τεράτωμα (n=18)	
Αδιαφοροποίητο (MTU) ⁽¹⁾	14
Ενδιάμεσης Διαφοροποίησης (MTI) ⁽²⁾	3
Τροφοβλαστικό (MTT) ⁽³⁾	1
Μικτός όγκος με στοιχεία Κακώθους Τερατώματος	

και Κακοήθους Σεμινώματος(η=8)	
Αδιαφοροποίητο (MTU)	6
Καλώς Διαφοροποιημένο (TD)	1
Ενδιάμεσης Διαφοροποίησης (MTI)	1

(1) : Malignant Teratoma Undifferentiated (MTU)

(2) : Malignant Teratoma Intermediate (MTI)

(3) : Malignant Teratoma Trophoblastic (MTT)

(4) : Teratoma Differentiated (TD)

Ευτυχώς σε διεθνή κλίμακα υπάρχει μικρή διαφωνία για το ποιοί ασθενείς θα πρέπει να περιλαμβάνονται στην κατηγορία με ευνοϊκή πρόγνωση. Με βάση το σύστημα σταδιοποίησης του Πανεπιστημίου της Ινδιάνα που εφαρμόζεται κυρίως στις Η.Π.Α, σαν "καλής πρόγνωσης" (good - risk) θεωρούνται όλοι οι ασθενείς με περιορισμένη (minimal) και μέτριας έκτασης (moderate) νόσο, ενώ όσοι βρίσκονται στο τρίτο στάδιο με εκτεταμένη νόσο κατατάσσονται στην κατηγορία με "πτωχή" πρόγνωση (poor - risk patients). Στην Μεγάλη Βρετανία αλλά και τις περισσότερες ευρωπαϊκές χώρες ο διαχωρισμός των ασθενών στις δύο πιο πάνω μεγαλύτερες ομάδες, γίνεται σύμφωνα με το σύστημα σταδιοποίησης του Royal Marsden

Hospital το οποίο βασίζεται κυρίως στα ευρήματα από την Υπολογιστική Τομογραφία. Έτσι με βάση το σύστημα αυτό, το 1985 η Ομάδα Εργασίας για τους Όγκους του Όρχεος του Βρετανικού Ιατρικού Συμβουλίου Έρευνας (MRC), δημοσίευσε μία πολυπαραγοντική ανάλυση διαφόρων προγνωστικών παραγόντων σε σχέση με την επιβίωση, σε 458 ασθενείς με μεταστατικό NSGCT οι οποίοι αντιμετωπίστηκαν θεραπευτικά σε 6 μεγάλα ογκολογικά κέντρα της Βρετανίας από το 1976 έως το 1982 (20). Σαν **δυσμενείς** για την επιβίωση παράγοντες καθορίστηκαν : Η ηλικία άνω των 30 ετών, παραορτικοί λεμφαδένες με μέγιστη εγκάρσια διάμετρο μεγαλύτερη από 5 εκατοστά (στάδιο IC), περισσότερες από τρεις μεταστάσεις στους πνεύμονες, μία από τις οποίες είναι μεγαλύτερη από 2 εκατοστά σε διάμετρο (στάδιο IVL₃), προσβολή του ήπατος ή των οστών (στάδιο IVH₊ ή IVB_{o+}) και επίπεδα δεικτών όγκου στον ορό AFP>500KU/l και BHCG>1000IU/l. Η μελέτη αυτή έδειξε ότι τόσο ο όγκος της μεταστατικής νόσου (tumour volume) όπως αυτός εκτιμάται με βάση το σύστημα σταδιοποίησης του Royal Marsden Hospital όσο και τα επίπεδα στον ορό του αίματος των δεικτών όγκου (AFP, BHCG) πριν από την έναρξη της θεραπείας, αποτελούν δύο ανεξάρτητους και ισάξιους προγνωστικούς παράγοντες για την επιβίωση των ασθενών με NSGCT. Και οι δύο συσχετίζονται με το βαθμό καθυστέρησης της διάγνωσης, που έτσι αποδεικνύεται ότι είναι μία σημαντική - και το κυριότερο - αναστρέψιμη παράμετρος για μακροχρόνια επιβίωση.

Πιο πρόσφατα (1992), το MRC δημοσίευσε μία δεύτερη πολυπαραγοντική μελέτη, πάνω σε περισσότερους ασθενείς, με σκοπό να καθοριστεί ένα απλούστερο προγνωστικό μοντέλο για την επιβίωση των ασθενών με NSGCT του όρχεος και το οποίο να ταιριάζει καλύτερα σε όλο το φάσμα των μοντέρνων θεραπευτικών προσεγγίσεων. Σύμφωνα με αυτό οι ανεξάρτητοι **δυσμενείς** προγνωστικοί παράγοντες είναι : α) η παρουσία ηπατικών, οστικών ή εγκεφαλικών μεταστάσεων β) αυξημένα επίπεδα δεικτών όγκου [AFP] > 1000KU/L ή BHCG > 10.000IU/L γ) η παρουσία μάζας στο μεσοθωράκιο μεγαλύτερης από 5 εκατοστά σε διάμετρο δ) η παρουσία 20 ή περισσότερων πνευμονικών μεταστάσεων ε) μεγάλη ηλικία στ) η απουσία στοιχείων

αδιαφοροποίητου τερατώματος (εμβρυικού καρκινώματος) ή ινώδους ιστού από τον πρωτογενή όγκο στον όρχι (130).

Είναι αξιοσημείωτη η παρατήρηση ότι σε αντίθεση με την πρώτη μελέτη του MRC, στη δεύτερη και πιο πρόσφατη, το μέγεθος της νεοπλασματικής μάζας στην κοιλιά δεν αποδείχθηκε να είναι ανεξάρτητος δυσμενής προγνωστικός παράγοντας, γεγονός που επιβεβαιώνει τα ευρήματα άλλων ερευνητικών ομάδων (138,139). Έτσι το 89% από τους ασθενείς της μελέτης αυτής που είχαν οπισθοπεριτοναϊκή μάζα μεγαλύτερη ή ίση από 10cm σε διάμετρο, αλλά κανένα από τους υπόλοιπους δυσμενείς προγνωστικούς παράγοντες, είναι ζωντανοί και χωρίς ένδειξη εξέλιξης της νόσου μετά από χημειοθεραπεία και χειρουργική εκτομή της υπολειμματικής μάζας. Η πιο πιθανή εξήγηση είναι ότι πολλές από αυτές τις κοιλιακές μάζες περιέχουν μετά την ολοκλήρωση της χημειοθεραπείας εφόδου μεγάλες περιοχές καλώς διαφοροποιημένου τερατώματος (TD) και επιπλέον αφαιρούνται σχετικά εύκολα με χειρουργική επέμβαση.

Θεωρήσαμε ότι το μοντέλο διαχωρισμού σε ομάδες "καλής" και "πτωχής" πρόγνωσης που προτείνεται από τη δεύτερη μελέτη του MRC είναι και αξιόπιστο και εύκολα εφαρμόσιμο, γι' αυτό και το υιοθετήσαμε σχεδόν εξ' ολοκλήρου στη δική μας μελέτη με μόνο επιπλέον κριτήριο "καλής" πρόγνωσης, την ύπαρξη διογκωμένων υπερκλειδίων λεμφαδένων διαμέτρου μικρότερης ή ίσης από 2 εκατοστά.

ΚΡΙΤΗΡΙΑ ΑΠΟΚΛΕΙΣΜΟΥ

Εκτός από τους ασθενείς που με βάση τα κριτήρια που αναφέρθηκαν δεν ανήκουν στην ομάδα με "καλή" πρόγνωση (good - risk) NSGCT αποκλείσαμε επίσης από τη μελέτη :

1. Ασθενείς χωρίς ένδειξη μεταστατικής νόσου (Σταδίου I και IM σύμφωνα με το σύστημα σταδιοποίησης του Royal Marsden Hospital), γιατί σ' αυτούς δεν υπάρχει κάποια αρχική νεοπλασματική μάζα, για να ελέγξουμε την ανταπόκριση της (μεταβολή του μεγέθους) ή όχι στη χημειοθεραπεία με τη μέθοδο της Y.T.
2. Ασθενείς οι οποίοι είχαν λάβει προηγούμενη ακτινοθεραπεία ή χημειοθεραπεία.
3. Ασθενείς με αμιγές σεμίνωμα στο ιστολογικό παρασκεύασμα του πρωτοπαθούς όγκου του όρχεος και οι οποίοι επιπλέον είχαν φυσιολογικά επίπεδα AFP στον ορό του αίματος.
4. Περιπτώσεις με τιμή κάθαρσης κρεατινίνης μικρότερη από 40 ml / min οφειλόμενη σε αποδεδειγμένη νεφρική παρεγχυματική νόσο. Χαμηλή τιμή κάθαρσης της κρεατινίνης οφειλόμενη σε αποφρακτική νεφροπάθεια, θεωρήσαμε ότι δεν αποτελεί κριτήριο αποκλεισμού από τη μελέτη μας.
5. Ασθενείς με προηγούμενη ή ταυτόχρονη διαφορετικού τύπου κακοήθεια, με εξαίρεση το βασικοκυτταρικό καρκίνωμα του δέρματος.
6. Περιπτώσεις με ταυτόχρονη ύπαρξη οποιασδήποτε μορφής σοβαρής συστηματικής νόσου.

ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΕΣ ΕΞΕΤΑΣΕΙΣ ΠΡΙΝ ΑΠΟ ΤΗΝ ΕΝΑΡΞΗ ΤΗΣ ΧΗΜΕΙΟΘΕΡΑΠΕΙΑΣ

1. Πλήρης φυσική εξέταση με ιδιαίτερη έμφαση στην ψηλάφηση διογκωμένων υπερκλειδίων λεμφαδένων, ηπατομεγαλίας, κοιλιακών μαζών, βουβωνικών λεμφαδένων και φυσικά του παραμένοντα - μετά την εκτομή του αντίπλευρου πάσχοντα - όρχι καθώς και του οσχέου.

2. Γενική αίματος, ηλεκτρολύτες ορού (Na^+ - K^+), ουρία, κρεατίνη, εξετάσεις ελέγχου της ηπατικής λειτουργίας, LH, FSH, καθώς και μέτρηση της "κάθαρσης" (clearance) της κρεατίνης. Επίσης έγινε προσπάθεια ανάλυσης του σπέρματος πριν από την έναρξη της θεραπείας, με εξαίρεση τους ασθενείς εκείνους που δεν ήταν σε θέση να δώσουν το ή τα απαιτούμενα δείγματα σπέρματος εξαιτίας του προχωρημένου σταδίου της νόσου ή της κακής ψυχολογικής τους καταστασης. Εφ' όσον ο ασθενής το επιθυμούσε έγινε "αποταμίευση" (storage) του σπέρματός του. Η τακτική που ακολουθήθηκε ήταν αυτή της ενθάρρυνσης των ασθενών της μελέτης να "αποταμιεύουν" το σπέρμα τους. Ιδιαίτερο βάρος δόθηκε σε όσους τέθηκε η ιστολογική διάγνωση του "κακοήθους τερατώματος ενδιάμεσης διαφοροποίησης" (MTI), γιατί είναι γνωστό ότι οι ασθενείς με τον συγκεκριμένο ιστολογικό τύπο συχνά θα πρέπει να υποστούν εκτεταμένη οπισθοπεριτοναϊκή λεμφαδενεκτομή, μετά την ολοκλήρωση της χημειοθεραπείας εφόδου, κατά την οποία συχνά θυσιάζεται το οσφυϊκό συμπαθητικό πλέγμα. Επιπλέον η τεράστια πρόοδος στον τομέα της in vitro γονιμοποίησης - έτσι ώστε ακόμα και ελάχιστες ποσότητες σπέρματος να μπορούν να παράγουν βιώσιμα έμβρυα - ήταν ακόμη λόγος που μας ώθησε στην υιοθέτηση αυτής της πρακτικής, παρ' όλο που με τα σημερινά βελτιωμένα χημειοθεραπευτικά σχήματα η πλειοψηφία των ασθενών (80%) επανακτούν πλήρως τη γονιμοποιητική τους ικανότητα μετά τη συμπλήρωση της χημειοθεραπείας και επομένως για πολλούς ειδικούς δεν συντρέχει λόγος αποταμίευσης του σπέρματος.

3. Απλή ακτινογραφία θώρακος για την ανίχνευση πνευμονικών όζων, υπεζωκοτικής μάζας ή συλλογής, καθώς και λεμφαδενικών μαζών του μεσοθωρακίου. Η εξέταση αυτή θεωρείται πολύ σημαντική γιατί αποτελεί τη βάση σύγκρισης με επόμενες απλές ακτινογραφίες θώρακος, οι οποίες λαμβάνονται - σύμφωνα με το πρωτόκολλο - σε συχνότερα χρονικά διαστήματα σε σχέση με την Υ.Τ. Επίσης όλοι ανεξαιρέτως οι ασθενείς πριν από τη έναρξη της θεραπείας υποβλήθηκαν σε Υ.Τ θώρακος καθώς επίσης και κοιλιάς και πυέλου.

4. Δείκτες όγκου : άλφα - φετοπρωτεΐνη (AFP) και β - υπομονάδα της χοριονικής γοναδοτροπίνης (BHCG).

ΣΤΑΔΙΟΠΟΙΗΣΗ ΤΩΝ ΑΣΘΕΝΩΝ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ

Όλοι οι ασθενείς που περιλαμβάνονται στη μελέτη σταδιοποιήθηκαν με βάση το σύστημα του Royal Marsden Hospital (σελ 21) το οποίο είναι ένα εύχρηστο και ακριβές σύστημα, που βασίζεται στα ευρήματα από την Υπολογιστική Τομογραφία. Ο αξονικός τομογράφος που χρησιμοποιήθηκε κατά τη διαδικασία της σταδιοποίησης αλλά και των επόμενων εξετάσεων με Υ.Τ, ήταν τύπου Philips 350 Tomoscan Plus και βρίσκεται εγκατεστημένος στο νοσοκομείο "ROYAL LONDON HOSPITAL". Επειδή πολλοί από τους ασθενείς εστάλησαν από άλλα νοσοκομεία της "Ανατολικής Αγγλίας" (East Anglia) έχοντας ήδη κάνει εξέταση Υ.Τ, θεωρήθηκε σκόπιμο η Υ.Τ σταδιοποίησης να επαναληφθεί στο "ROYAL LONDON HOSPITAL" ώστε να μειωθεί στο ελάχιστο η διαφορά στην ποιότητα μεταξύ των διαφόρων αξονικών τομογράφων.

Κατά την εξέταση με Υ.Τ, αρχικά ο θώρακας και στη συνέχεια η κοιλιά, καλύφθηκαν με συνεχόμενες τομές πάχους 9 χιλιοστών από το ύψος της εισόδου του θωρακικού κλωβού μέχρι το ύψος του διχασμού της αορτής. Στη συνέχεια ελήφθησαν τομές πάχους 9 χιλιοστών με διάστημα μετακίνησης του τραπέζιου 14 χιλιοστά μέχρι την ηβική σύμφυση. Προκειμένου να ληφθούν όλες οι απαραίτητες πληροφορίες, είναι κοινά αποδεκτή και τεκμηριωμένη πρακτική στο θώρακα να

λαμβάνονται συνεχείς τομές πάχους 8 - 10 χιλιοστών. Αντίθετα στη κοιλιά υπάρχει διχογνωμία στο αν επιτρέπεται ή όχι κάποιο χάσμα μεταξύ των τομών. Ο Lien και συνεργάτες (140) έδειξαν ότι κατά την εκτίμηση των οπισθοπεριτοναϊκών λεμφαδένων υπάρχει κάποιο μικρό όφελος, εάν προτιμηθεί η τεχνική με συνεχόμενες τομές των 10 χιλιοστών αντί εκείνης των μη συνεχόμενων τομών του ίδιου πάχους. Άλλοι ερευνητές υποστηρίζουν ότι οι μη συνεχόμενες τομές στην κοιλιά είναι σχεδόν το ίδιο ακριβείς με τις συνεχόμενες για μία ποικιλία όγκων, μεταξύ των οποίων τα λεμφώματα και τα νεοπλασμάτα του όρχεος (141) ενώ ορισμένα εγχειρίδια, συνιστούν τομές πάχους 10 χιλιοστών με 10 χιλιοστά χάσμα μεταξύ των τομών για τον οπισθοπεριτοναϊκό χώρο (142). Βέβαια εάν κανείς αποδεχθεί τα 8 χιλιοστά σαν το ανώτερο φυσιολογικό όριο μεγέθους των λεμφαδένων, τότε είναι ευνόητο ότι δεν μπορούν να επιτραπούν κενά διαστήματα των 10 χιλιοστών μεταξύ των τομών. Σαν μία συμβιβαστική λύση κοινά αποδεκτή από όλους, προτείνεται η λήψη τομών πάχους 8 - 10 χιλιοστά με διάστημα μετακίνησης του τραπεζιού τα 12 - 14 χιλιοστά. Στη μελέτη μας, ορίσαμε τα 10 χιλιοστά σαν το ανώτερο φυσιολογικό όριο μεγέθους των λεμφαδένων και θεωρήσαμε σκόπιμο εκτός από το θώρακα, να λάβουμε συνεχόμενες τομές και στην κοιλιά με σκοπό εκτός από τον έλεγχο του ήπατος για δευτεροπαθείς εντοπίσεις, να απεικονίσουμε την έκταση της νόσου - συνηθέστερα γύρω από την αορτή - με όσο το δυνατόν μεγαλύτερη ακρίβεια.

Η προσβολή των πυελικών λεμφαδένων είναι σχετικά σπάνια στο κακοήθες τεράτωμα (84) και συνήθως συνυπάρχει διόγκωση των παραορτικών λεμφαδένων μολονότι δεν είναι σπάνιες οι περιπτώσεις όπου έχουμε διόγκωση μόνο των λαγονο - βουβωνικών λεμφαδένων [εικόνα 14]. Ιδιαίτερα στους ασθενείς της μελέτης μας που ανήκουν στην κατηγορία με "καλή πρόγνωση" και επομένως αναμένεται να έχουν σχετικά μικρή έκταση της νόσου, η πιθανότητα προσβολής των λαγονίων και βουβωνικών λεμφαδένων, είναι ακόμα πιά μικρή. Έτσι αποφασίσαμε να εκτελούνται στην πύελο τομές πάχους 9 χιλιοστών, με 14 χιλιοστά διάστημα μετακίνησης του τραπεζιού του αξονικού τομογράφου.

Όλοι οι ασθενείς έλαβαν από το στόμα διάλυμα γαστρογραφίνης (2%), μία ώρα περίπου πριν από την έναρξη της εξέτασης με σκοπό να σκιαγραφηθούν κατάλληλα οι έλικες του λεπτού εντέρου. Πολύ συχνά ήταν δύσκολη η διάκριση μεταξύ οπισθοπεριτοναϊκής λεμφαδενικής μάζας και παρακείμενης έλικας του εντέρου με ανεπαρκή ποσότητα σκιαγραφικού, ιδιαίτερα σε πολύ λεπτούς ασθενείς, στους οποίους η μικρή ποσότητα του οπισθοπεριτοναϊκού λίπους δεν επέτρεπε ώστε να διαχωρίζονται ευκρινώς οι δομές μεταξύ τους (143). Στις περιπτώσεις αυτές η τακτική που ακολουθήσαμε αρχικά ήταν η επιλογή πάνω στο "monitor" παραθύρου με μειωμένο εύρος (narrow window), ώστε να βελτιωθεί η απεικονιστική αντίθεση (contrast) μεταξύ των παρακείμενων ιστών, και να καταδειχθούν έτσι μικρές ποσότητες σκιαγραφικού στο λεπτό έντερο που δεν ήταν ευδιάκριτες προηγουμένως στο "ευρύ" παράθυρο ρουτίνας. Εάν και πάλι η διάκριση δεν ήταν σαφής, τότε ο ασθενής τοποθετούνταν σε πρηνή ή πλάγια κατακεκλιμένη (decubitus) θέση και επαναληπτικές τομές λαμβάνονταν στην περιοχή ενδιαφέροντος.

Η αλλαγή στο σχήμα ή τη θέση ή ακόμη και η είσοδος με την αλλαγή της θέσης μεγαλύτερης ποσότητας σκιαγραφικού βοήθησαν αποφασιστικά στη διάκριση μεταξύ παρακείμενης στον οπισθοπεριτοναϊκό χώρο έλικας του λεπτού εντέρου από διογκώμενο(ες) λεμφαδένα(ες) στην ίδια περιοχή.

Μολονότι πολλοί ερευνητές θεωρούν ότι πρέπει να γίνεται επιλεκτική χορήγηση ενδοφλέβιου σκιαγραφικού σε ορισμένες μόνο περιπτώσεις κατά την Υ.Τ

σταδιοποίησης των ασθενών με NSGCT (144,145), στη μελέτη μας αποφασίσαμε να χορηγήσουμε σε όλους τους ασθενείς ενδοφλέβια 100 ml Omnipaque 300, αφ' ενός για να ανιχνεύσουμε τυχόν ηπατικές δευτεροπαθείς εντοπίσεις και αφετέρου για να πιστοποιήσουμε σε ορισμένες αμφιλεγόμενες περιπτώσεις ότι μία παραορτική μάζα αποτελεί διηθήμενο λεμφαδένα και όχι κάποια αγγειακή δομή. Οι μεταστάσεις από μη σεμινωματοώδεις όγκους από αρχέγονα εμβρυικά κύτταρα έχουν συνήθως χαμηλότερη πυκνότητα από τους παρακείμενους μαλακούς ιστούς ή είναι κυστικές, όμως σε αρκετές περιπτώσεις η πρόσληψη σκιαγραφικού σε μικρότερο βαθμό από τα παρακείμενα αγγεία, είναι αυτή που θέτει την οριστική διάγνωση. Δεν είναι σπάνιες οι περιπτώσεις όπου διάφοροι τύποι αγγειακών ανωμαλιών ιδιαίτερα στην περιοχή των νεφρικών φλεβών (146), προκαλούν σύγχυση στη διάγνωση, αν λάβουμε υπόψη μας ότι η περιοχή γύρω από την αριστερή νεφρική πύλη αποτελεί συχνότερα την πρώτη θέση μεταστατικής διασποράς από όγκους του αριστερού όρχεος (147,148,149) [εικόνα 15].

Σε 34-68% των φυσιολογικών ασθενών η αριστερή ανιούσα οσφυϊκή φλέβα αντί να αναστομωθεί με τις υποπλευρίες φλέβες για να σχηματιστεί η ημιάζυγος, εκβάλλει στην αριστερή νεφρική φλέβα και είναι ακριβώς η κίρσοειδής αυτή διεύρυνση στο σημείο της αναστόμωσης, υπεύθυνη για την λανθασμένη διάγνωση διογκωμένου παραορτικού λεμφαδένα στην Υ.Τ (148,149) [εικόνα 16]. Επίσης οπισθοαορτική αριστερή νεφρική φλέβα μπορεί να δώσει την εικόνα παραορτικής "ψευδομάζας" καθώς ακολουθεί ουραία πορεία στην αριστερή παραορτική περιοχή, προτού περάσει, πίσω από την αορτή για να εκβάλλει στην κάτω κοίλη φλέβα [εικόνα 17]. Άλλες αγγειακές ανατομικές παραλλαγές τις οποίες ο ακτινολόγος θα πρέπει να έχει υπόψη του όταν προσπαθεί να διαγνώσει μεταστάσεις στην κοιλιά από NSGCT, είναι διογκωμένη αριστερή σπερματική φλέβα, αριστερή κάτω κοίλη ή και αναδιπλασιασμός της κάτω κοίλης [εικόνα 18]. Παρ' όλο που η προσεκτική παρατήρηση του σχήματος της ύποπτης δομής (π.χ. η δίκην "γυρίνου" απεικόνιση της οπισθοαορτικής νεφρικής φλέβας) ή τέλος η απεικόνιση σωληνώδους δομής σε συνεχόμενες τομές, θέτει σε υποψία τον απεικονιστή ότι πρόκειται για ανατομική φλεβική παραλλαγή μάλλον παρά για λεμφαδένα, η τελική διάγνωση τίθεται με την χορήγηση του ενδοφλέβιου σκιαγραφικού οπότε σκιαγραφείται πλέον καθαρά η αγγειακή δομή. Τέλος λιγότερο συχνά το ενδοφλέβιο σκιαγραφικό μπορεί να βοηθήσει στην ακριβέστερη εκτίμηση κατά πόσο υπάρχει διήθηση γειτονικών οργάνων ή αγγείων από τη μεταστατική μάζα καθώς και στην ανίχνευση εγκεφαλικών, ηπατικών και άλλων σπανιότερων δευτεροπαθών εντοπίσεων σε νεφρούς, επινεφρίδια, μύες, σπλήνα, σπερματοδόχες κύστες, προστάτη και περικάρδιο. [εικόνα 19]

Η απεικόνιση του θώρακα με Υ.Τ, έγινε τόσο σε πνευμονικό (εύρος 1000 HU, κέντρο - 700HU) όσο και σε μεσοθωρακικό (εύρος 400HU, κέντρο 40HU) παράθυρο, δεδομένου ότι είναι πλέον τεκμηριωμένη η υπεροχή της Υ.Τ έναντι της απλής ακτινογραφίας θώρακος τόσο στην ανίχνευση πνευμονικών μεταστάσεων μεγέθους μέχρι και 2 χιλιοστών, όσο και διογκωμένων λεμφαδένων του μεσοθωράκιου.

Στην κοιλιά και την πύελο εφαρμόσαμε εύρος παραθύρου 350 HU με κέντρο 50 HU, που είναι το καταλληλότερο για την απεικόνιση διογκωμένων λεμφαδένων, μεταστάσεων στο ήπαρ και στα σπονδυλικά σώματα, ενώ επιπλέον απεικονίζει με ακρίβεια την έκταση της λεμφαδενικής μάζας και τη σχέση της με τα παρακείμενα όργανα.

Κατά τη διαδικασία της σταδιοποίησης η μεταστατική νόσος χαρακτηρίστηκε ανάλογα με την εντόπιση, το μέγεθος και την πυκνότητα στην Υ.Τ (attenuation). Στον

Πίνακα 2 φαίνονται οι θέσεις προσβολής από τη νόσο όπως αυτές απεικονίστηκαν από τη Υ.Τ σταδιοποίησης.

Πίνακας 11

Απεικόνιση με Υ.Τ των θέσεων εντοπισμού της μεταστατικής νόσου πριν από την έναρξη της θεραπείας

ΘΕΣΗ ΕΝΤΟΠΙΣΜΟΥ	ΚΑΚΟΗΘΕΣ ΤΕΡΑΤΩΜΑ (η=18)	ΜΙΚΤΟ ΤΕΡΑΤΩΜΑ /ΣΕΜΙΝΩΜΑ (η=8)
Κ.Ν.Σ. (1)	0	0
ΥΠΕΡΚΛΕΙΔΙΟΙ ΛΕΜΦΑΔΕΝΕΣ	1	0
ΜΕΣΟΘΩΡΑΚΙΟ	1	2
ΠΝΕΥΜΟΝΑΣ	4	2
ΗΠΑΡ	0	0
ΠΑΡΑΟΡΤΙΚΟΙ ΛΕΜΦΑΔΕΝΕΣ	10	4
ΠΡΟΑΟΡΤΙΚΟΙ ΛΕΜΦΑΔΕΝΕΣ	0	1
ΛΕΜΦΑΔΕΝΕΣ ΠΙΣΩ ΑΠΟ ΤΑ ΣΚΕΛΗ ΤΟΥ ΔΙΑΦΡΑΓΜΑΤΟΣ	2	0
ΛΕΜΦΑΔΕΝΕΣ ΜΕΤΑΞΥ ΑΟΡΤΗΣ ΚΑΙ Κ.Κ.Φ (2)	1	1
ΛΕΜΦΑΔΕΝΕΣ ΠΑΡΑ ΤΗΝ Κ.ΚΦ	2	0
ΛΕΜΦΑΔΕΝΕΣ ΠΙΣΩ ΑΠΟ ΤΗΝ Κ.Κ.Φ	1	0
ΠΥΕΛΙΚΟΙ ΛΕΜΦΑΔΕΝΕΣ	1	0
ΟΣΤΑ	0	0

(1) : ΚΕΝΤΡΙΚΟ ΝΕΥΡΙΚΟ ΣΥΣΤΗΜΑ

(2) : ΚΑΤΩ ΚΟΙΛΗ ΦΛΕΒΑ

Από τον παραπάνω πίνακα είναι εμφανές ότι η περιοχή γύρω από την αορτή ήταν - όπως άλλωστε αναμενόταν - η συχνότερη θέση, εντόπισης της μεταστατικής νόσου στους ασθενείς της μελέτης μας [εικόνα 20] ενώ εκτός από τους λεμφαδένες μόνο ο πνεύμονας προσβλήθηκε από τα υπόλοιπα όργανα. [εικόνα 21]

Για την εκτίμηση του μεγέθους της μεταστατικής νόσου από NSGCT, έχουν δοκιμαστεί στο παρελθόν διάφορες τεχνικές με τις οποίες έγινε προσπάθεια να υπολογιστεί απ' ευθείας ο όγκος της νόσου σε κυβικά εκατοστά. Η Husband και συνεργάτες υπολόγισαν τον όγκο της μεταστατικής νόσου, σκιαγραφώντας το περίγραμμα της μάζας με την φωτεινή γραφίδα του αξονικού τομογράφου (light pen), σε κάθε τομή χωριστά κατά τη διάρκεια της εξέτασης με Υ. Τ. Η πιο πάνω διαδικασία γινόταν στην κονσόλα του τομογράφου και στη συνέχεια τα δεδομένα από κάθε τομή - δηλαδή το εμβαδόν της περιοχής της νόσου και το πάχος της τομής - καθώς επίσης και τα διαστήματα μεταξύ των τομών, επεξεργάζονταν από τον υπολογιστή του αξονικού τομογράφου

και προέκυπτε έτσι ο όγκος της μεταστατικής νόσου σε κυβικά χιλιοστά (83) Σε μία άλλη πιο πρόσφατη μελέτη, ο Donohue και συνεργάτες (150) χρησιμοποίησαν διαφορετική μέθοδο υπολογισμού του όγκου της νεοπλασίας. Επειδή πολλοί ασθενείς της μελέτης τους είχαν ήδη κάνει εξέταση Υ.Τ σε άλλο κέντρο, δεν μπορούσαν να χρησιμοποιήσουν τον υπολογιστή του αξονικού τομογράφου. Έτσι διάλεξαν να υπολογίσουν τον όγκο, θεωρώντας την κάθε περιοχή με μεταστατικούς λεμφαδένες σαν ελλειψοειδές από γεωμετρική άποψη, αφού και κατά τη χειρουργική λεμφαδενεκτομή πολύ συχνά αυτό είναι το σχήμα της λεμφαδενικής μάζας. [σχήμα 2] Ο όγκος του ελλειψοειδούς καθορίζεται από τον τύπο $V_e = (4/3) \pi \cdot a \cdot b \cdot c$ όπου a,b,c είναι τα μήκη των τριών ημιαξόνων στο χώρο. Σε κάθε λεμφαδενική θέση μετρήθηκε η μέση εγκάρσια διάμετρος (D) στο μέσο της λεμφαδενικής μάζας. Στην πιο πάνω εξίσωση a και b θεωρήθηκε ότι ισοδυναμούν με D/2. Η διάσταση του μήκους (L) κάθε λεμφαδενικής μάζας υπολογίστηκε αφαιρώντας τον δείκτη του τραπεζιού του τομογράφου στο κεφαλικό άκρο της μάζας από τον αντίστοιχο στο ουραίο άκρο της μάζας. Επομένως $C = L/2$. Αντικαθιστώντας τις μεταβλητές a,b,c με τα ισοδύναμα τους στην εξίσωση έλαβαν : $V_e = (4/3)\pi \cdot (D/2) \cdot (D/2) \cdot (L/2) = 0,52D^2L$ και αυτός ήταν ο όγκος κάθε ελλειψοειδούς (κάθε περιοχής με μεταστατικούς λεμφαδένες). Ο συνολικός όγκος της μεταστατικής νόσου προέκυπτε από την άθροιση των όγκων όλων των επιμέρους ελλειψοειδών. $V_t = \Sigma V_e$.

Σε αντίθεση με τις πιο πάνω κάπως περίπλοκες τεχνικές υπολογισμού του όγκου της μεταστατικής νόσου, οι περισσότεροι ερευνητές χρησιμοποιούν σαν κριτήριο εκτίμησης του μεγέθους της νόσου με την Υ.Τ τη μέγιστη εγκάρσια διάμετρο (MTD), της μεγαλύτερης από τις μάζες στον οπισθοπεριτοναϊκό χώρο, το μεσοθωράκιο, τα πνευμονικά πεδία και τον αυχένα (151,152). Ο τρόπος αυτός υπολογισμού μίας μόνου παραμέτρου είναι πολύ πιο εύχρηστος και το σύστημα σταδιοποίησης του Royal Marsden Hospital που υιοθετήσαμε στη μελέτη μας, βασίζεται ακριβώς σ' αυτό το κριτήριο της μέγιστης εγκάρσιας διαμέτρου. Στον Πίνακα 3 φαίνεται η κατανομή των ασθενών της μελέτης κατά στάδιο του συστήματος αυτού.

Πίνακας 12

Σταδιοποίηση των ασθενών της μελέτης σύμφωνα με το σύστημα του ROYAL MARSDEN HOSPITAL.

ΣΤΑΔΙΟ	ΑΡΙΘΜΟΣ		ΑΣΘΕΝΩΝ
	ΚΑΚΟΗΘΕΣ (η=18)	ΤΕΡΑΤΩΜΑ	ΜΙΚΤΟ ΤΕΡΑΤΩΜΑ/ΣΕΜΙΝΩΜΑ(η=8)
I	0		0
I M	0		0
II A	2		1
II B	8		4
II C	2		0
III M	1		1
III N	1		0
IV L ₁	2		2
IV L ₂	1		0
IV L ₃	1		0

Σχετικά με την πυκνότητα (attenuation) της μεταστατικής νόσου όπως αυτή μετράται σε μονάδες Hounsfield (HU) με την Υ.Τ, δύο από τους ασθενείς της μελέτης είχαν, πριν από την έναρξη της θεραπείας, χαμηλότερη από την αναμενόμενη (αυτή του μαλακού ιστού) πυκνότητα της νόσου (< 30HU), ενώ όλοι οι υπόλοιποι είχαν τιμές πυκνότητας μεγαλύτερες από 30HU [εικόνα 22].

Σε όλους τους ασθενείς της μελέτης πριν από την έναρξη της χημειοθεραπείας εφόδου έγινε μέτρηση στον ορό του αίματος των δεικτών όγκου άλφα - φετοπρωτεΐνης (AFP) και β - υπομονάδας της χοριονικής γοναδοτροπίνης (BHCG) και τα επίπεδα των τιμών τους καταγράφονται στους πίνακες 4 και 5.

Πίνακας 13

Επίπεδα στον ορό του αίματος της άλφα - φετοπρωτεΐνης πριν από την έναρξη της χημειοθεραπείας εφόδου

Αριθμός ασθενών	AFP(KU/L)	Μέση τιμή (KU/L)
ΚΑΚΟΗΘΕΣ ΤΕΡΑΤΩΜΑ (η = 18)		
7	19 – 103	55.7
11	≤ 10	
ΜΙΚΤΟ ΤΕΡΑΤΩΜΑ / ΣΕΜΙΝΩΜΑ (η = 8)		
2	136 – 380	25.8
6	≤ 10	

Πίνακας 14

Επίπεδα στον ορό του αίματος της βήτα - ανθρώπινης χοριονικής γοναδοτροπίνης πριν από την έναρξη της χημειοθεραπείας εφόδου

Αριθμός ασθενών	BHCG (IU/L)	Μέση τιμή (IU/L)
ΚΑΚΟΗΘΕΣ ΤΕΡΑΤΩΜΑ (η=8)		
5	64-1319	434,2
13	≤ 50	
ΜΙΚΤΟ ΤΕΡΑΤΩΜΑ/ΣΕΜΙΝΩΜΑ (η=8)		
3	92-330	190,6
5	≤ 50	

ΧΗΜΕΙΟΘΕΡΑΠΕΙΑ

Οι ασθενείς της μελέτης τυχαιοποιήθηκαν ώστε οι μισοί έλαβαν 3 κύκλους από το χημειοθεραπευτικό σχήμα BEP και οι άλλοι μισοί 4. Τα επιμέρους φάρμακα και η δοσολογία τους σε κάθε ένα από τους κύκλους φαίνονται στον πίνακα 6.

Πίνακας 15

Φάρμακα και η δοσολογία τους που περιλαμβάνονται σε ένα χημειοθεραπευτικό κύκλο BEP για τους ασθενείς της μελέτης με NSGCT.

Ημέρα 1 ^η	Etoposide Cisplatin	165mg / m ² 50mg / m ²
Ημέρα 2 ^η	Etoposide Cisplatin Bleomycin	165mg / m ² 50mg / m ² 30mg
Ημέρα 3 ^η	Etoposide	165mg / m ²

Η μέθοδος χορήγησης καθενός χωριστά από τα φάρμακα αυτά ήταν :

1. Etoposide

Ενδοφλέβια χορήγηση μέσα σε 500 κυβικά χιλιοστά φυσιολογικού ορού για διάστημα 2 ωρών. Το φάρμακο αυτό χορηγήθηκε και τις 3 ημέρες του χημειοθεραπευτικού κύκλου.

2. Cisplatin

Ενδοφλέβια χορήγηση σε 1 λίτρο φυσιολογικού ορού για χρονικό διάστημα 4 ωρών. Το φάρμακο χορηγήθηκε μόνο τις 2 πρώτες μέρες του κάθε κύκλου. Οι ασθενείς ενυδατώθηκαν πριν και μετά τη χορήγηση του φαρμάκου, ώστε να αποφευχθεί τοξική επίδραση στους νεφρούς· συγκεκριμένα δόθηκε 1 λίτρο φυσιολογικού ορού για 4 ώρες πριν από την ημερήσια χορήγηση του φαρμάκου και 2 λίτρα φυσιολογικού ορού για 6 - 8 ώρες αμέσως μετά το πέρας της ενδοφλέβιας χορήγησης του. Επιπλέον προσθέσαμε 10 mmols Mg SO 4 σε κάθε πλαστικό σάκο με φυσιολογικό ορό που δόθηκε μετά το τέλος της χορήγησης φαρμάκου.

3. Bleomycin

Χορήγηση με έγχυση σε 1 λίτρο φυσιολογικού ορού για χρονικό διάστημα 8 ωρών. Χορηγήθηκε μόνο μία δόση τη δεύτερη μέρα του κύκλου.

Τοξικότητα οφειλόμενη στη χημειοθεραπεία και αντιμετώπιση αυτής.

1. Etoposide

Στο 25% των ασθενών εκδηλώθηκε ναυτία και έμετος και μάλιστα με τάση επιδείνωσης μετά από επαναλαμβανόμενες δόσεις. Σε αυτές τις περιπτώσεις , υψηλές δόσεις μετοκλοπραμίδης αποδείχθηκαν ιδιαίτερα αποτελεσματικές. Η σοβαρότερη όμως παρενέργεια που παρουσιάστηκε σε αρκετούς από τους ασθενείς ήταν οι αιματολογικές διαταραχές με συχνότερη εκδήλωση τη θρομβοκυττοπενία και σε μικρότερο ποσοστό τη λευκοπενία. Ορισμένοι από τους ασθενείς εμφάνισαν υπόταση κατά τη διάρκεια της ενδοφλέβιας χορήγησης των πρώτων δόσεων του φαρμάκου και η παρενέργεια αυτή αποδόθηκε στην ταχεία έγχυση του φαρμάκου. Πάντως μετά από κάποιο χρονικό διάστημα χορήγησης η συχνότητα εμφάνισης της υπότασης μειώθηκε αισθητά. Στους ασθενείς που βρίσκονταν σε πιο προχωρημένο στάδιο της νόσου, δηλαδή που είχαν μεγαλύτερο "φορτίο" μεταστατικής νόσου, χορηγήθηκαν πριν από την έναρξη της θεραπείας 100mg Αλλοπουρινόλης σε 2 δόσεις , ενώ τους έγινε και ενυδάτωση το προηγούμενο 24ωρο. Η προφυλακτική αυτή αγωγή θεωρήθηκε απαραίτητη, γιατί είναι τεκμηριωμένο ότι οι ασθενείς με

εκτεταμένη μεταστατική νόσο ή που βρίσκονται σε φάση αυξημένου καταβολισμού εξαιτίας συνυπάρχουσας νόσου, εμφανίζουν μερικές φορές νεφρική ανεπάρκεια η οποία αποδίδεται στο "σύνδρομο λύσης του όγκου" (tumour lysis syndrome).

2. Cisplatin

Λαμβάνοντας υπόψη ότι η πιο συχνή παρενέργεια του φαρμάκου αυτού είναι η ναυτία και ο έμετος, χορηγήθηκαν προφυλακτικά αντιεμετικά πριν από την έναρξη της ενδοφλέβιας χορήγησης του φαρμάκου, όπως ondasetron 8mg από του στόματος, ενώ μετά το τέλος της κάθε ημερήσιας δόσης χορηγήθηκαν για τρεις ημέρες κανονικές δόσεις domperidone και dexamethazone. Σε όσους από τους ασθενείς το προφυλακτικό αυτό σχήμα δεν λειτούργησε ικανοποιητικά, χορηγήθηκαν υψηλές δόσεις μετοκλοπραμίδης ή άλλου αντιεμετικού, ανάλογα με την προτίμηση του κλινικού γιατρού. Είναι γνωστή η νεφροτοξική δράση της cisplatin, γι' αυτό και χορηγήσαμε προφυλακτικά διουρητικά, ενώ η ωτοτοξική δράση του φαρμάκου εκδηλώθηκε ευτυχώς σε λίγους από τους ασθενείς και ειδικότερα σαν υποκλινική μείωση της ακοής. Ορισμένοι επίσης εμφάνισαν ηπίου βαθμού καταστολή του μυελού των οστών με διάρκεια 10 - 14 ημέρες. Όμως δύο από τους ασθενείς εμφάνισαν σοβαρή λοίμωξη σαν επιπλοκή της θεραπείας η οποία αντιμετωπίστηκε με την χορήγηση Cephtazidime ή Ciprofloxacin, ενώ αποφεύχθηκε η χορήγηση αμινογλυκοσιδών για να μην επιβαρυνθεί περισσότερο η νεφρική λειτουργία.

3. Bleomycin

Η πνευμονίτις και η ίνωση των πνευμόνων αποτελούν τις σημαντικότερες παρενέργειες της bleomycin. Μέχρι 40% των ασθενών μπορεί να εμφανίσουν μείωση κατά 20% ή περισσότερο της ζωτικής χωρητικότητας των πνευμόνων, ενώ μέχρι και 30% παρουσιάζουν σημεία πνευμονικής ίνωσης στην απλή ακτινογραφία θώρακος. Κλινικά οι ασθενείς παρουσιάζουν δύσπνοια στην κόπωση ενώ κατά την ακρόαση των πνευμόνων αποκαλύπτονται λεπτοί υποτρίζοντες. Η πιθανότητα εμφάνισης των ανωτέρων επιπλοκών αυξάνει σημαντικά όταν γίνει υπέρβαση των 360mg συνολικής δόσης bleomycin. Όταν τεθεί κλινικά ή ακτινολογικά η υποψία για τις παρενέργειες αυτές, ή τα τεστ λειτουργικότητας του πνεύμονα είναι παθολογικά, τότε θα πρέπει να σταματά αμέσως η χορήγηση του φαρμάκου. Επίσης οι ασθενείς με πνευμονική λοίμωξη δεν πρέπει να λαμβάνουν bleomycin. Ευτυχώς κανείς από τους ασθενείς της μελέτης δεν παρουσίασε συμπτώματα ή σημεία τοξικότητας στους πνεύμονες εξαιτίας της χορήγησης του φαρμάκου γεγονός αναμενόμενο καθώς όλοι οι ασθενείς της μελέτης ήταν καλής πρόγνωσης και έλαβαν χαμηλή συνολική δόση του φαρμάκου.

Τροποποίηση της δοσολογίας των φαρμάκων της χημειοθεραπευτικής αγωγής.

α) Σε σχέση με αιματολογική τοξικότητα.

Εάν πριν την έναρξη της αγωγής ο αριθμός των λευκών αιμοσφαιρίων (WBC) ήταν μικρότερος από $1.5 \times 10^9/l$ ($1.500/mm^3$) ή των αιμοπεταλίων μικρότερος από $50 \times 10^9/l$ ($50.000/mm^3$), τότε η έναρξη της θεραπείας καθυστερούσε για 4 ημέρες. Εάν ο WBC ήταν μεταξύ $1.5 \times 10^9/l$ και $2 \times 10^9/l$ και ο αριθμός των αιμοπεταλίων μεταξύ $50 \times 10^9/l$ και $100 \times 10^9/l$ τότε οι τροποποιήσεις των δόσεων γίνονταν με βάση το σχήμα που ακολουθεί :

Αιμοπετάλια ($\times 10^9/l$)	≥ 100	75-99	50-74	< 50
------------------------------------	------------	-------	-------	--------

WBC (x10 ⁹ /l)	etopo- side %	cis- platin %	etopo- side %	cis- platin %	Etopo- side %	cis- platin %	etopo- side %	cis- platin %
≥ 2.0	100	100	75	100	50	100	0	0
1.5-1.99	75	100	50	100	50	75	0	0
1.0-1.49	50	100	50	100	50	75	0	0
<1.0	0	0	0	0	0	0	0	0

Στις περιπτώσεις όπου υπήρχε καθυστέρηση 4 ημερών στην έναρξη οποιουδήποτε από τους κύκλους, τότε χορηγούνταν μόνο το 50% της αρχικά σχεδιασμένης δόσης etoposide και το 75% της δόσης cisplatin, φυσικά με την προϋπόθεση ότι ο αριθμός των λευκών αιμοσφαιρίων είχε βελτιωθεί στο μεταξύ και ήταν μεγαλύτερος ή ίσος από 1.5x10⁹/l και των αιμοπεταλίων από 50x10⁹/l. Εκεί όπου παρά την αναμονή δύο εβδομάδων τα επίπεδα των λευκών αιμοσφαιρίων και των αιμοπεταλίων παρέμεναν χαμηλότερα από τα πιο πάνω κατώτερα ανεκτά όρια, ο ασθενής αποκλείονταν από τη μελέτη. Στις περιπτώσεις όπου σημειώθηκε καταστολή του μυελού των οστών κατά τη διάρκεια οποιουδήποτε από τους κύκλους, δεν επιχειρούνταν μείωση της δόσης των φαρμάκων του κύκλου αυτού, αλλά οι αναγκαίες τροποποιήσεις γίνονταν με την έναρξη του επόμενου κύκλου.

β) Σε σχέση με βλάβη της νεφρικής λειτουργίας.

Δεν θεωρήθηκε αναγκαίο να μειωθεί η δόση των φαρμάκων του σχήματος κατά τον πρώτο κύκλο, στους ασθενείς εκείνους που παρουσίασαν μειωμένη νεφρική λειτουργία εξαιτίας αποφρακτικής ουροπάθειας. Στους επόμενους κύκλους και πάλι χορηγήθηκε πλήρης δόση cis-platin (που είναι το κατεξοχήν νεφροτοξικό από τα τρία φάρμακα του σχήματος), με την προϋπόθεση ότι η τιμή κάθαρσης κρεατίνης ήταν μεγαλύτερη από 40ml/l και η τιμή κρεατίνης του ορού κατά την 21^η ημέρα του κύκλου ήταν μεγαλύτερη από 140mmol/L. Σύμφωνα με το θεραπευτικό πρωτόκολλο της μελέτης όταν οι δύο αυτές προϋποθέσεις δεν ικανοποιούνταν, τότε η θεραπεία με cis-platin επαναλαμβάνονταν αλλά σε μειωμένη δόση στο 75% της αρχικής. Εάν η τιμή της κάθαρσης της κρεατίνης εξακολουθούσε να παραμένει χαμηλότερα από 40ml/min, τότε σταματούσε οριστικά η χορήγηση της cisplatin.

ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΕΣ ΕΞΕΤΑΣΕΙΣ ΚΑΤΑ ΤΗ ΔΙΑΡΚΕΙΑ ΤΗΣ ΧΗΜΕΙΟΘΕΡΑΠΕΙΑΣ.

1.Καταγραφή με λεπτομέρεια στο ειδικό φύλλο νοσηλείας της χημειοθεραπευτικής αγωγής σε κάθε κύκλο, περιλαμβανομένης της εκτίμησης της τοξικότητας και του βαθμού ανταπόκρισης σ' αυτή.

2.Γενική αίματος, ουρία, κρεατίνη, ηλεκτρολύτες, Ca⁺⁺, Mg.

3.Μέτρηση των δεικτών όγκου (AFP, BHCG) στον ορό του αίματος πριν από την έναρξη του επόμενου κύκλου της χημειοθεραπείας. Στους πίνακες 7 και 8 φαίνονται τα επίπεδα στον ορό του αίματος της AFP και BHCG πριν από την έναρξη του δεύτερου κύκλου της χημειοθεραπείας.

Πίνακας 16

Επίπεδα στον ορό του αίματος της άλφα - φετοπρωτεΐνης πριν από την έναρξη του δεύτερου κύκλου της χημειοθεραπείας εφόδου.

Αριθμός των ασθενών	AFP(KU/L)	Μέση τιμή (KU/L)
ΚΑΚΟΗΘΕΣ ΤΕΡΑΤΩΜΑ (n=18)		

5	14-59	31
13	<10	
ΜΙΚΤΟ ΤΕΡΑΤΩΜΑ/ΣΕΜΙΝΩΜΑ (n=8)		
2	20-106	63
6	<10	

Πίνακας 17

Επίπεδα στον ορό του αίματος της βήτα - ανθρώπινης χοριονικής γοναδοτροπίνης πριν από την έναρξη του δεύτερου κύκλου της χημειοθεραπείας εφόδου.

Αριθμός ασθενών	BHCG (IU/L)	Μέση τιμή (IU/L)
ΚΑΚΟΗΘΕΣ ΤΕΡΑΤΩΜΑ (n=18)		
2	105-131	118
16	<50	
ΜΙΚΤΟ ΤΕΡΑΤΩΜΑ/ΣΕΜΙΝΩΜΑ(n=8)		
8	<50	

4.Απλή ακτινογραφία θώρακος (μόνο εάν η αρχική ήταν παθολογική).

5.Υπολογιστική τομογραφία με περιορισμένο αριθμό τομών κατά την 21^η ημέρα από την έναρξη της χημειοθεραπείας εφόδου. Ειδικότερα ελήφθησαν το πολύ τρεις τομές πάχους 9 χιλ. στην περιοχή της μεγίστης εγκάρσιας διαμέτρου της νεοπλασματικής μάζας στην κοιλιά, με βάση τα ευρήματα από την Υ.Τ σταδιοποίησης. Δεν χορηγήθηκε ενδοφλέβια σκιαγραφικό αλλά μόνο από το στόμα. Στους ασθενείς με εντόπιση της μεταστατικής νόσου, εκτός από τη κοιλιά και στους πνεύμονες, τρεις επί πλέον τομές ελήφθησαν στον θώρακα ώστε να περιληφθεί ο μεγαλύτερος αριθμός καθώς και η μεγαλύτερη σε μέγεθος μετάσταση στο πνευμονικό παρέγχυμα ή το μεσοθωράκιο. Επαναληπτικές μετρήσεις έγιναν στα σημεία της μεγίστης νεοπλασματικής μάζας (Μέγιστη εγκάρσια διάμετρος και πυκνότητα.)

ΕΞΕΤΑΣΕΙΣ ΑΜΕΣΩΣ ΜΕΤΑ ΤΟ ΠΕΡΑΣ ΤΗΣ ΧΗΜΕΙΟΘΕΡΑΠΕΙΑΣ.

1.Απλή ακτινογραφία θώρακος

2.Πλήρης εξέταση Υπολογιστικής Τομογραφίας θώρακος - κοιλιάς - πυέλου στους ασθενείς όπου προηγούμενα είχε απεικονισθεί νόσος σε θώρακα και κοιλιά ή μόνο στον θώρακα. Στις περιπτώσεις όπου προηγούμενα είχε απεικονισθεί νόσος μόνο στην κοιλιά και εφ' όσον η απλή ακτινογραφία θώρακος μετά το πέρας της χημειοθεραπείας ήταν αρνητική, τότε η τελική εξέταση Υ.Τ περιελάμβανε μόνο την κοιλιά και την πύελο· και πάλι έγιναν μετρήσεις στα σημεία του μεγαλύτερου όγκου της νόσου (Μέγιστη εγκάρσια διάμετρος, πυκνότητα).

3.Τιμές κάθαρσης κρεατίνης στον ορό του αίματος.

4.Μέτρηση δεικτών όγκου (AFP,BHCG) στον ορό του αίματος αμέσως μετά τη συμπλήρωση του τελευταίου κύκλου της χημειοθεραπείας.

Τα αποτελέσματα των μετρήσεων φαίνονται στους πίνακες 9 και 10.

Πίνακας 18

Επίπεδα στον ορό του αίματος της άλφα - φετοπρωτεΐνης αμέσως μετά την ολοκλήρωση της χημειοθεραπείας εφόδου.

Αριθμός ασθενών	AFP(KU/L)	Μέση τιμή (IU/L)
ΚΑΚΟΗΘΕΣ ΤΕΡΑΤΩΜΑ (n=18)		
18	≤10	—
ΜΙΚΤΟ ΤΕΡΑΤΩΜΑ/ΣΕΜΙΝΩΜΑ (n=8)		
8	≤10	—

Πίνακας 19

Επίπεδα στον ορό του αίματος της βήτα - ανθρώπινης χοριονικής γοναδοτροπίνης αμέσως μετά την ολοκλήρωση της χημειοθεραπείας εφόδου.

Αριθμός ασθενών	BHCG (IU/L)	Μέση τιμή (IU/L)
ΚΑΚΟΗΘΕΣ ΤΕΡΑΤΩΜΑ (n=18)		
18	<50	—
ΜΙΚΤΟ ΤΕΡΑΤΩΜΑ/ΣΕΜΙΝΩΜΑ (n=8)		
8	<50	—

ΕΚΤΙΜΗΣΗ ΤΗΣ ΑΝΤΑΠΟΚΡΙΣΗΣ ΣΤΗ ΧΗΜΕΙΟΘΕΡΑΠΕΙΑ

- 1.Σαν **πλήρης ύφεση** (Complete Remission) ορίζεται η επάνοδος στο φυσιολογικό των δεικτών όγκου, καθώς και η εξαφάνιση κάθε παθολογίας στην απλή ακτινογραφία θώρακος και την Υ.Τ θώρακος - κοιλιάς.
- 2.Σαν **μερική ύφεση** (Partial Remission) ορίζεται η επάνοδος στο φυσιολογικό των δεικτών όγκου και η κατά 50% ή περισσότερο μείωση του όγκου της νόσου όπως αυτή εκτιμάται με την Υ.Τ.
- 3.Σαν **σταθερή νόσος** (Stable Disease) ορίζεται η αμετάβλητη κατάσταση των νεοπλασματικών μαζών όπως αυτές απεικονίζονται σε διαδοχικές εξετάσεις Υ.Τ.
- 4.Σαν **εξελισσόμενη νόσος** (Progressive Disease) ορίζεται η άνοδος των δεικτών όγκου και / ή η αύξηση του μεγέθους της μάζας στην Υ.Τ της 21^{ης} ημέρας ή στην Υ.Τ αμέσως μετά τη συμπλήρωση του τελευταίου κύκλου της χημειοθεραπείας.

ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΗ ΑΦΑΙΡΕΣΗ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΙΚΗΣ ΝΟΣΟΥ ΜΕΤΑ ΤΗΝ ΟΛΟΚΛΗΡΩΣΗ ΤΗΣ ΧΗΜΕΙΟΘΕΡΑΠΕΙΑΣ ΕΦΟΔΟΥ.

Όπως ήδη έχει τονισθεί ο συνδυασμός cisplatin, etoposide και bleomycin (BEP) έχει αποδειχθεί ιδιαίτερα αποτελεσματικός στη θεραπεία της γενικευμένης μεταστατικής νόσου από NSGCT, γεγονός που έχει μετατοπίσει το ρόλο της χειρουργικής θεραπείας από εκείνον της πρωταρχικής αγωγής σε επικουρικό της χημειοθεραπείας. Η εκτομή των υπολειμματικών μαζών στο θώρακα και τον οπισθοπεριτοναϊκό χώρο, μετά τη συμπλήρωση της χημειοθεραπείας, προσφέρει τόσο από διαγνωστική όσο και από θεραπευτική άποψη. Στην πλειοψηφία των ασθενών η χειρουργική αφαίρεση υπολειμματικού τερατωματώδους ιστού είναι θεραπευτική με την προϋπόθεση ότι γίνεται πλήρης εκτομή της μάζας. Αλλά και στους ασθενείς με παραμένουσες εστίες ενεργού καρκινώματος, εκτός από την προφανή θεραπευτική σημασία της απομάκρυνσης των εστιών αυτών, η χειρουργική επέμβαση επιτρέπει την ακριβή καταγραφή της κατάστασης της νόσου έτσι ώστε εάν χρειασθεί να χορηγηθεί επιπλέον χημειοθεραπεία. Στη μελέτη μας από τους 26 ασθενείς 7 είχαν υπολειμματική μάζα στην Υ.Τ αμέσως μετά το τέλος της χημειοθεραπείας και οδηγήθηκαν στο χειρουργείο για την αφαίρεση της [εικόνα 23]. Όλοι είχαν φυσιολογικά επίπεδα AFP και BHCG στον ορό του αίματος αμέσως μετά τον τελευταίο κύκλο της χημειοθεραπείας.

Παρ' όλο που υπάρχουν αντίθετες απόψεις, οι πιο πολλοί ερευνητές υποστηρίζουν ότι οι ασθενείς που εξακολουθούν να έχουν αυξημένες τιμές AFP η BHCG μετά από τη συμπλήρωση της χημειοθεραπείας, θα πρέπει να λαμβάνουν επιπλέον χημειοθεραπεία "διάσωσης" (salvage chemotherapy), αντί να οδηγούνται σε χειρουργική επέμβαση της οποίας τα θεραπευτικά αποτελέσματα δεν είναι ικανοποιητικά στις περιπτώσεις αυτές (153).

Σε πέντε από τους επτά ασθενείς της μελέτης με υπολειμματική νόσο μετά χημειοθεραπεία εφόδου αυτή εντοπιζόταν στον οπισθοπεριτοναϊκό χώρο και σ' αυτούς έγινε πλήρης αμφοτερόπλευρη εκτομή των οπισθοπεριτοναϊκών λεμφαδένων (RPLND). Σε δύο από τους ασθενείς με επέκταση της νόσου στους λεμφαδένες πίσω από τα σκέλη του διαφράγματος [εικόνα 24] η λεμφαδενεκτομή επεκτάθηκε και στην περιοχή πάνω από τις νεφρικές πύλες. Στο σχήμα 3 απεικονίζονται τα όρια της εκτεταμένης αυτής επέμβασης, ενώ στο σχήμα 4 φαίνεται ο τρόπος με τον οποίο η ζώνη πάνω από την αριστερή νεφρική πύλη εκτέμνεται σε συνέχεια με τον παραορτικό ιστό επί τα αριστερά της αορτής, ενώ πάνω από τη δεξιά πύλη σε συνέχεια με την αφαίρεση μάζας από την περιοχή μεταξύ αορτής και κάτω κοίλης φλέβας (interaortocaval area). Η πρόσβαση στην περιοχή πίσω από τα σκέλη του διαφράγματος έγινε στη μία από τις δύο περιπτώσεις αναστηκώνοντας τα χείλη των σκελών και στην άλλη με διαχωρισμό του μυϊκού ιστού του σκέλους. Η σημασία της εκτεταμένης αυτής αφαίρεσης των οπισθοπεριτοναϊκών λεμφαδένων έχει καταδειχθεί στην εργασία του Donohue και συνεργατών (154) οι οποίοι μελέτησαν την κατανομή του υπολειμματικού ενεργού καρκινικού καθώς και του τερατωματώδους ιστού σε δείγματα από την οπισθοπεριτοναϊκή λεμφαδενεκτομή ασθενών με NSGCT στους οποίους είχε προηγηθεί χορήγηση πλήρους χημειοθεραπευτικής αγωγής. Το συμπέρασμα στο οποίο κατέληξαν είναι ότι μία σειρά από διεργασίες, όπως η απόφραξη των λεμφαγγείων από τη νεοπλασματική μάζα, η παλίνδρομη ροή της λέμφου μέσα στα λεμφαγγεία καθώς και η διασταυρωμένη επικοινωνία (crossover) μεταξύ αριστερότοπου και δεξιότοπου λεμφικού ιστού (με σημείο αναφοράς το οβελιαίο επίπεδο που περνάει από το μέσον της αορτής), οδηγούν σε εκτεταμένη διασπορά της νόσου στον οπισθοπεριτοναϊκό χώρο και μάλιστα σε θέσεις που συχνά δεν "προβλέπονται" με βάση τα γνωστά πρότυπα λεμφαγγειακής διασποράς ανάλογα με

την πλευρά εντόπισης του πρωτογενούς όγκου στον όρχι. Επιπλέον η ετερογένεια του ιστού στον οπισθοπεριτοναϊκό χώρο δεν επιτρέπει την οπτική διάκριση ανάμεσα σε νεκρωμένο ιστό, τεράτωμα και ενεργό καρκίνωμα. Γι' αυτούς τους λόγους θα πρέπει να γίνεται πλήρης αμφοτερόπλευρη λεμφαδενεκτομή μέσα στα όρια που καθορίζονται στο σχήμα 3, έτσι ώστε αφ' ενός μεν να αφαιρεθεί όσο το δυνατό μεγαλύτερη ποσότητα ενεργού νόσου με προφανές άμεσο θεραπευτικό όφελος και αφ' ετέρου να γίνει ακριβής εκτίμηση των χαρακτηριστικών του υπολειμματικού ιστού στον οπισθοπεριτοναϊκό χώρο, ώστε αν χρειασθεί να χορηγηθεί επιπρόσθετη χημειοθεραπευτική αγωγή.

Σε δύο από τους ασθενείς με υπολειμματική ετερόπλευρη νόσο στο θώρακα χωρίς συνοδό νόσο στην κοιλιά έγινε θωρακοτομή και αφαίρεση του δεξιού κάτω λοβού στη μιά περίπτωση, ενώ στην άλλη έγινε ταυτόχρονα δεξιά λοβεκτομή και αφαίρεση λεμφαδένων από το μεσοθωράκιο.

Η ιστοπαθολογική ανάλυση των δειγμάτων από τις αφαιρεθείσες υπολειμματικές μάζες αποκάλυψε ενεργό νόσο σε δύο περιπτώσεις οπισθοπεριτοναϊκής λεμφαδενεκτομής, ενώ στους υπόλοιπους πέντε ασθενείς, συμπεριλαμβανομένων και αυτών με νόσο στο θώρακα, ανευρέθηκε μόνο νεκρωμένος ιστός ή ώριμο τεράτωμα. Στους δύο ασθενείς με υπολειμματική ενεργό νόσο χορηγήθηκε χημειοθεραπεία διάσωσης (salvage), ενώ όλοι οι υπόλοιποι τέθηκαν κάτω από συστηματική παρακολούθηση για ανίχνευση τυχόν υποτροπής.

FOLLOW - UP

Λίγες μορφές κακοήθειας απαιτούν τέτοια λεπτομερή και τακτική παρακολούθηση όπως ο καρκίνος του όρχεος. Οι ασθενείς που υποτροπιάζουν μπορούν να θεραπευτούν αποτελεσματικά με πολύ υψηλή πιθανότητα πλήρους ίασης, εφόσον η διάγνωση της υποτροπής γίνει έγκαιρα, όταν το μέγεθος του όγκου είναι ακόμα μικρό. Η πρώιμη ανίχνευση είναι δυνατή εφόσον συνδυαστούν η φυσική εξέταση με απεικονιστικές εξετάσεις καθώς και με μετρήσεις ορισμένων ουσιών στον ορό του αίματος. Το πρωτόκολλο Follow-up που ακολουθήθηκε για τους ασθενείς της μελέτης περιλάμβανε: **1)** Επισκέψεις στην ογκολογική κλινική με την εξής συχνότητα: Μία φορά το μήνα για τους 6 πρώτους μήνες, μία φορά κάθε δύο μήνες για τους επόμενους 6 μήνες, μία φορά το τρίμηνο κατά τη διάρκεια του δεύτερου χρόνου της παρακολούθησης, μία φορά το εξάμηνο κατά τη διάρκεια του τρίτου χρόνου και από εκεί και πέρα μία επίσκεψη κάθε χρόνο. Σε κάθε επίσκεψη ο ασθενής υποβάλλονταν σε πλήρη φυσική εξέταση και απλή ακτινογραφία θώρακος, ενώ γίνονταν μέτρηση στον ορό του αίματος των δεικτών όγκου. **2)** Πλήρης εξέταση Υ.Τ τον 2^ο, 8^ο και 18^ο μήνα ή όταν υπήρχε κλινική ένδειξη. **3)** Ετήσια μέτρηση της αρτηριακής πίεσης και των τιμών των ορμονών LH, FSH και Τεστοστερόνης στον ορό του αίματος.

Όπως ήδη αναφέρθηκε από τους 26 ασθενείς της μελέτης μας 19 πέτυχαν πλήρη ύφεση μετά τη συμπλήρωση και του τελευταίου κύκλου της χημειοθεραπείας εφόδου. Κατά την διάρκεια της τακτικής παρακολούθησης (follow-up) των ασθενών αυτών διαπιστώθηκε υποτροπή (relapse) της νόσου σε 3 απ'αυτούς. Στον πρώτο απ'αυτούς η υποτροπή ανιχνεύθηκε 6 μήνες μετά την ολοκλήρωση της χημειοθεραπείας εφόδου με μέτρηση αυξημένης τιμής ΒΗCG στον ορό του αίματος και εμφάνιση διογκωμένων λεμφαδένων στην αριστερή παραορτική χώρα.

Στον ασθενή χορηγήθηκε χημειοθεραπευτικό σχήμα διάσωσης BOP και τη στιγμή αυτή βρίσκεται ακόμη υπό θεραπευτική αγωγή. Ο δεύτερος υποτροπίασε 8^{1/2} μήνες μετά την επίτευξη πλήρους ύφεσης από την χημειοθεραπεία εφόδου με ανίχνευση αυξημένης τιμής AFP στον ορό του αίματος και διογκωμένους οπισθοπεριτοναϊκούς λεμφαδένες στην Υ.Τ. Υποβλήθηκε αρχικά σε 3 κύκλους χημειοθεραπείας διάσωσης (M+BOP) για να ακολουθήσει αμέσως μετά οπισθοπεριτοναϊκή λεμφαδεκτομή και στη συνέχεια 4 επιπλέον κύκλοι (M+BOP). Ο ασθενής οδηγήθηκε και πάλι σε πλήρη ύφεση και έκτοτε παρακολουθούμενος τακτικά και για 3 χρόνια δεν έχει παρουσιάσει σημεία επανεμφάνισης της νόσου. Τέλος ο τρίτος υποτροπίασε 9^{1/2} μήνες μετά την πρώτη πλήρη ύφεση με ανίχνευση στην Υ.Τ κοιλιάς, μάζας με πυκνότητα μαλακού ιστού στην αριστερή παραορτική περιοχή. Η μάζα αφαιρέθηκε χειρουργικά και στον ασθενή χορηγήθηκαν 3 κύκλοι χημειοθεραπείας "διάσωσης" (M+BOP). Ο ασθενής οδηγήθηκε σε νέα πλήρη ύφεση και έκτοτε παραμένει για δύο χρόνια σ' αυτή την κατάσταση. Οι υπόλοιποι 16 από αυτούς που οδηγήθηκαν σε πλήρη ύφεση από την αρχική χημειοθεραπεία, παρακολουθούνται στενά μέχρι σήμερα για διάστημα που κυμαίνεται από 2 μέχρι 4 χρόνια και ευτυχώς κανείς δεν έχει παρουσιάσει οποιαδήποτε ένδειξη υποτροπής της νόσου.

Οι επτά ασθενείς με υπολειμματική μάζα μετά τη συμπλήρωση της αρχικής χημειοθεραπείας, οδηγήθηκαν στο χειρουργείο για την αφαίρεσή της. Στους πέντε απ' αυτούς η ιστοπαθολογική ανάλυση δείγματος από τον αφαιρεθέντα ιστό έδειξε στοιχεία νεκρωμένου ιστού ή καλώς διαφοροποιημένου τερατώματος και μετά την επέμβαση οι ασθενείς τέθηκαν κάτω από στενή κλινική επιτήρηση χωρίς χορήγηση επιπλέον θεραπείας. Μέχρι σήμερα και ύστερα από διάστημα παρακολούθησης που κυμαίνεται από 2 μέχρι 4 χρόνια, κανείς από τους ασθενείς αυτούς δεν έχει εμφανίσει σημεία υποτροπής της νόσου και φυσικά δεν υπήρξε ανάγκη χορήγησης επιπλέον θεραπείας. Στους υπόλοιπους δύο από τους επτά ασθενείς, η ανάλυση του δείγματος της υπολειμματικής μάζας έδειξε την παρουσία ενεργού κακοήθους αδιαφοροποίητου τερατώματος (MTU) και στους ασθενείς χορηγήθηκε επιπλέον χημειοθεραπεία "διάσωσης" (salvage). Ο πρώτος από τους δύο οδηγήθηκε μετά από τρεις κύκλους M+BOP σε πλήρη ύφεση όπου και παραμένει εδώ και ένα χρόνο, ενώ στον δεύτερο η νόσος συνέχισε να εξελίσσεται και ο ασθενής εξακολουθεί να βρίσκεται κάτω από συνεχή χημειοθεραπευτική αγωγή.

Τα αποτελέσματα του follow-up επιβεβαιώνουν τα υψηλά ποσοστά επιτυχίας του χημειοθεραπευτικού σχήματος BEP και της χειρουργικής εκτομής των υπολειμματικών μαζών, σε ασθενείς με μεταστατική νόσο από NSGCT. Πράγματι η μεγάλη πλειοψηφία των ασθενών της μελέτης πέτυχαν χάρις στον πιο πάνω θεραπευτικό συνδυασμό να εισέλθουν σε στάδιο μακροχρόνιας πλήρους ύφεσης της νόσου, αν και αυτό αναμενόταν ως ένα βαθμό μιάς και όλοι οι ασθενείς εξ' ορισμού ανήκαν στην κατηγορία με "καλή" πρόγνωση (good-risk patients).

Με βάση τα πιο πάνω, θεωρήσαμε ότι αξίζει να καταβληθεί κάθε προσπάθεια ώστε να βρεθούν τρόποι μείωσης της τοξικότητας της χημειοθεραπείας εφόδου, που αν και βελτιωμένη σημαντικά σε σχέση με παλαιότερα σχήματα, εξακολουθεί να προκαλεί σημαντικές παρενέργειες στους νέους αυτούς γόνιμους άνδρες παρόλο που η νόσος τους αναμένεται να ανταποκριθεί θετικά σ' αυτήν (δηλ τη χημειοθεραπεία).

Έτσι αποφασίσαμε να διερευνήσουμε κατά πόσο η μέθοδος της Υ.Τ με περιορισμένο αριθμό τομών στο σημείο του μέγιστου όγκου της νεοπλασματικής μάζας μετά από τη συμπλήρωση του πρώτου κύκλου της χημειοθεραπείας (21^η ημέρα), μπορεί να προβλέψει ποιοί από τους ασθενείς δείχνουν θετική τάση

ανταπόκρισης στη χημειοθεραπεία, ώστε σ' αυτούς να μειωθεί η συνολική δόση (αντί για 4 κύκλους να λάβουν 3). Επίσης κατά πόσο μπορεί να προβλέψει (η Υ.Τ της 21^{ης} ημέρας), ποιοί από τους ασθενείς θα ανταποκριθούν λιγότερο θετικά με παραμονή υπολειμματικής νόσου μετά τη συμπλήρωση όλων των κύκλων της χημειοθεραπείας εφόδου ώστε η επικείμενη χειρουργική αφαίρεσή της να προετοιμασθεί καταλληλότερα.

ΜΕΘΟΔΟΙ ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΗΣ ΑΝΑΛΥΣΗΣ

Εφαρμόσαμε τις μεθόδους Fisher's exact test και t-test για την ανάλυση καθενός ξεχωριστά (univariate analysis) από μιά σειρά από παράγοντες (μεταβλητές) σε σχέση με την έκβαση (outcome) μετά τη συμπλήρωση και του τελευταίου κύκλου της χημειοθεραπείας εφόδου. Εκτός από τη κύρια μεταβλητή (Υ.Τ 21^{ης} ημέρας), μιά σειρά από άλλες μεταβλητές για τις οποίες υπάρχει κλινική υποψία ότι συσχετίζονται με την παρουσία ή όχι υπολειμματικής νόσου μετά το πέρας της χημειοθεραπείας αναλύθηκαν στατιστικά [ηλικία, στάδιο της νόσου, ιστοπαθολογία πρωτοπαθούς όγκου, καθυστέρηση στη διάγνωση, αριθμός κύκλων (3 ή 4) χημειοθεραπείας, δείκτες όγκου (πριν - κατά τη διάρκεια - μετά τη χημειοθεραπεία εφόδου)].

Στη συνέχεια εφαρμόσαμε τη μέθοδο του διαστρωματοποιημένου χ^2 (stratified chi-squared) ή Mantel - Haenszel test όπως ειδικότερα ονομάζεται, έτσι ώστε η προγνωστική αξία της Υ.Τ της 21^{ης} ημέρας για την έκβαση (χειρουργική επέμβαση ή όχι μετά τη συμπλήρωση της χημειοθεραπείας εφόδου) να "απαλλαγεί" από την επίδραση των μεταβλητών εκείνων (confounding variables), που σύμφωνα με τη μονοπαραγοντική (univariate) ανάλυση που αναφέραμε πιο πάνω φαίνεται επίσης να συσχετίζονται με την έκβαση μετά την ολοκλήρωση της χημειοθεραπείας εφόδου.

Τέλος χρησιμοποιήσαμε τη μέθοδο των αναλογιών ανά ζεύγη (paired proportions) ή McNemars test για να ελέγξουμε αν υπάρχει συσχέτιση μεταξύ των ευρημάτων της Υ.Τ της 21^{ης} ημέρας με εκείνα της Υ.Τ αμέσως μετά την ολοκλήρωση της χημειοθεραπείας εφόδου.

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Όπως αναφέρθηκε ήδη και οι 26 ασθενείς της μελέτης υποβλήθηκαν σε εξέταση Υ.Τ με περιορισμένο αριθμό τομών κατά την 21^η ημέρα από την έναρξη της χημειοθεραπείας εφόδου , στις θέσεις εντοπισμού του μέγιστου φορτίου της μεταστατικής νόσου.

Πιο συγκεκριμένα ελήφθησαν το πολύ τρεις τομές στη περιοχή της μέγιστης εγκάρσιας διαμέτρου της νεοπλασματικής μάζας με βάση την Υ.Τ σταδιοποίησης , χωρίς ενδοφλέβια χορήγηση σκιαγραφικού παρά μόνο από το στόμα. Επαναληπτικές μετρήσεις έγιναν στα σημεία του μέγιστου φορτίου της νόσου (Μέγιστη εγκάρσια διάμετρος και πυκνότητα).

Καθορίσαμε δύο ξεχωριστές ομάδες με βάση το % ποσοστό μεταβολής της μέγιστης εγκάρσιας διαμέτρου (MTD) της μεταστατικής νόσου κατά την 21^η ημέρα σε σχέση με την Υ.Τ. σταδιοποίησης .(Πίνακας 20)

Πίνακας 20

Ευρήματα στην Υπολογιστική Τομογραφία της 21^{ης} ημέρας

Υ.Τ 21 ^{ης} ημέρας	Αριθμός ασθενών	Χειρουργική αφαίρεση Υπολειμματικής νόσου αμέσως μετά τη συμπλήρωση της χημειοθεραπείας εφόδου
50-100% μείωση της MTD	15	ΝΑΙ 0 ΟΧΙ 15
<50% μείωση της MTD	11	7 4

Δεκαπέντε από τους ασθενείς παρουσίασαν **50-100%** μείωση της MTD κατά την 21^η ημέρα [εικόνα 25 α-γ]. Από αυτούς τους ασθενείς με "**θετική**" ανταπόκριση στον πρώτο κύκλο της χημειοθεραπείας , **όλοι ανεξαιρέτως** οδηγήθηκαν σε πλήρη ύφεση μετά τη συμπλήρωση του συνόλου των κύκλων της χημειοθεραπείας εφόδου (induction chemotherapy) και σε κανέναν δεν χρειάστηκε άμεση χειρουργική επέμβαση για εκτομή υπολειμματικής νόσου. Κατά τη διάρκεια του follow-up υποτροπίασαν τρεις από τους ασθενείς , δύο από τους οποίους μετά από χορήγηση επιπλέον χημειοθεραπείας και εκτομή της υπολειμματικής μάζας βρίσκονται αυτή τη στιγμή σε σταδιο πλήρους ύφεσης. Στους υπόλοιπους **έντεκα** από τους ασθενείς της μελέτης η μεταστατική νόσος παρουσίασε είτε καμία μεταβολή ή μικρότερη από 50% μείωση της MTD κατά την Υ.Τ της 21^{ης} ημέρας

[εικόνα 26 α-γ]. Απ' αυτούς τους ασθενείς με "πτωχή" ανταπόκριση στον πρώτο κύκλο της χημειοθεραπείας η μεγάλη πλειοψηφία - πιο συγκεκριμένα οι **επτά** - οδηγήθηκαν στο χειρουργείο αμέσως μετά τη συμπλήρωση και των υπολοίπων κύκλων για αφαίρεση υπολειμματικής μάζας.

Εφαρμόζοντας τη μέθοδο **Fisher's exact test** προκύπτει ότι υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά στην **αναλογία** των ασθενών που οδηγήθηκαν στο χειρουργείο αμέσως μετά τη συμπλήρωση της χημειοθεραπείας για αφαίρεση υπολειμματικής μάζας, μεταξύ αυτών που είχαν "**θετική**" και εκείνων που είχαν "**πτωχή**" ανταπόκριση στον πρώτο κύκλο της χημειοθεραπείας BEP. Η διαφορά μάλιστα αυτή είναι **στατιστικά πολύ ισχυρή** στο επίπεδο πιθανότητας του 0,001 (**P<0,001**).

Στη συνέχεια επιχειρήσαμε να συσχετίσουμε στατιστικά τα ευρήματα της Y.T της 21^{ης} ημέρας με τα αντίστοιχα της Y.T αμέσως μετά τη συμπλήρωση όλων των κύκλων της χημειοθεραπείας εφόδου. Τη σύγκριση αυτή τη θεωρήσαμε απαραίτητη γιατί η δεύτερη αυτή εξέταση Y.T θεωρείται η απεικονιστική (και όχι μόνο) εξέταση εκλογής (gold standard) με βάση την οποία αποφασίζεται κατά κύριο λόγο η χειρουργική εξαίρεση ή όχι τυχόν υπολειμματικής μάζας.

Τα ευρήματα από την Y.T αμέσως μετά τη συμπλήρωση όλων των κύκλων της επαγωγικής χημειοθεραπείας φαίνονται στον πίνακα 21.

Πίνακας 21

Ευρήματα από την Y.T αμέσως μετά τη συμπλήρωση της χημειοθεραπείας εφόδου.

Y.T μετά και τον τελευταίο κύκλο.	Αριθμός ασθενών	Χειρουργική αφαίρεση υπολειμματικής νόσου αμέσως μετά τη συμπλήρωση της χημειοθεραπείας εφόδου.
50-100% μείωση της MTD	18	ΝΑΙ 1 ΟΧΙ 17
<50% μείωση της MTD	8	6 2

Δεκαοκτώ από τους ασθενείς παρουσίασαν **50-100%** μείωση της MTD στην Y.T που έγινε αμέσως μετά την ολοκλήρωση και του τελευταίου κύκλου της χημειοθεραπείας, ενώ σε **οκτώ** απ' αυτούς η μάζα ανταποκρίθηκε λιγότερο θετικά και είτε παρέμεινε **αμετάβλητη** είτε παρουσίασε μείωση της MTD **μικρότερη από 50%**. Η στατιστική συσχέτιση των ευρημάτων της Y.T της 21^{ης} μέρας και της αντίστοιχης μετά τη συμπλήρωση όλων των κύκλων της χημειοθεραπείας έγινε με τη μέθοδο των "**αναλογιών ανά ζεύγη**" ή "**McNemar's test**" και τα δεδομένα παρουσιάζονται σαν πίνακας 2x2 (πίνακας 22).

Ο μαθηματικός τύπος που χρησιμοποιείται είναι :

$$x^2 = \frac{(|b-c| - 1)^2}{b+c} = \frac{(|3-0| - 1)^2}{3+0} = \frac{2^2}{3} = \frac{4}{3} = 1,3$$

Η πιο πάνω τιμή συγκρίνεται με την κριτική τιμή (critical value) του χ^2 για ένα βαθμό ελευθερίας ($v = 1$) και η οποία για επίπεδο πιθανότητας **0,05 (P=0,05)** είναι **3,84**.

Επειδή $1,3 < 3,84$ συνεπάγεται ότι δεν υπάρχει διαφορά μεταξύ της παρατηρούμενης τιμής (observed value) και της αναμενόμενης τιμής (expected value) και επομένως δεν υφίσταται στατιστικά σημαντική διαφορά στο επίπεδο πιθανοτήτων 0,05 στις αναλογίες των ασθενών με "θετική" και "πτωχή" ανταπόκριση μεταξύ της Y.T της 21^{ης} ημέρας και της Y.T αμέσως μετά την ολοκλήρωση της χημειοθεραπείας.

Υπάρχει επομένως ισχυρή ένδειξη ότι η Y.T της 21^{ης} ημέρας μπορεί να προβλέψει με ακρίβεια τα ευρήματα της Y.T αμέσως μετά το τέλος της χημειοθεραπείας εφόδου.

Πίνακας 22

Y.T αμέσως μετά τη συμπλήρωση της χημειοθεραπείας	Y.T 21 ^{ης} ημέρας			Σύνολο
	Ασθενείς με "θετική" ανταπόκριση	Ασθενείς με "πτωχή" ανταπόκριση	Σύνολο	
Ασθενείς με "θετική" ανταπόκριση	15a	3 b	18	
Ασθενείς με "πτωχή" ανταπόκριση	0 c	8 d	8	
Σύνολο	15	11		

"Θετική" ανταπόκριση : 50-100% μείωση της MTD

"πτωχή" ανταπόκριση : <50% μείωση της MTD

Μία σειρά από άλλες μεταβλητές εκτός από την Y.T 21^{ης} ημέρας (ηλικία, στάδιο της νόσου, ιστοπαθολογία, καθυστέρηση στη διάγνωση, αριθμός κύκλων χημειοθεραπείας, δείκτες όγκου) ελέγχθηκαν στατιστικά για τυχόν συσχέτισή τους με την έκβαση αμέσως μετά την χημειοθεραπεία εφόδου (χειρουργική αφαίρεση υπολειμματικής νόσου ή όχι).

Χρησιμοποιήσαμε τις μεθόδους **Fisher's exact test** και **t-test** για τη μονοπαραγοντική (univariate) ανάλυση των μεταβλητών αυτών και τα αποτελέσματα φαίνονται στον πίνακα 23.

Από τον πίνακα αυτό φαίνεται ότι τα επίπεδα της **AFP πριν από τη έναρξη της χημειοθεραπείας** καθώς και **AFP κατά την 21^η ημέρα** είναι οι μόνες από τις μεταβλητές (μαζί φυσικά με την Y.T της 21^{ης} ημέρας) που μπορούν να

προβλέψουν για το ποιοί από τους ασθενείς μας θα χρειασθούν χειρουργική εκτομή υπολειμματικής μάζας αμέσως μετά τη συμπλήρωση της χημειοθεραπείας (induction chemotherapy).

Το επόμενο βήμα μας ήταν να ελέγξουμε κατά πόσο η προγνωστική αξία της Υ.Τ της 21^{ης} ημέρας με περιορισμένο αριθμό τομών επηρεάζεται και αν ναι σε ποίο βαθμό, από τις δύο πιο πάνω μεταβλητές που αποδείχθηκε ότι συσχετίζονται με την έκβαση (outcome) μετά την ολοκλήρωση της χημειοθεραπείας. Με άλλα λόγια ο σκοπός ήταν να αξιολογηθεί η ρυθμιστική επίδραση των δύο αυτών "συγχυτικών" μεταβλητών (confounding variables) πάνω στην προγνωστική αξία της κύριας μεταβλητής της μελέτης μας που είναι η Υ.Τ της 21^{ης} ημέρας με περιορισμένο αριθμό τομών, σχετικά με την έκβαση αμέσως μετά τη συμπλήρωση της επαγωγικής χημειοθεραπείας εφόδου.

Θεωρήσαμε σαν πιο κατάλληλη μέθοδο για την πιο πάνω ανάλυση αυτή του διαστρωματοποιημένου χ^2 (stratified chi-squared) ή αλλιώς Mantel - Haenszel test, λόγω των μικρών τιμών ορισμένων από τις μεταβλητές.

Η εφαρμογή της μεθόδου απέδειξε ότι εξακολουθεί να υπάρχει **στατιστικά πολύ ισχυρή συσχέτιση** και μάλιστα στο επίπεδο πιθανότητας του 0,001 ($P = 0,001$), της Υ.Τ της 21^{ης} ημέρας με την έκβαση αμέσως μετά την επαγωγική χημειοθεραπεία, ακόμα και μετά τη "ρύθμιση" (adjustment) για τις μεταβλητές AFP πριν από τη έναρξη της χημειοθεραπείας και AFP κατά την 21^η ημέρα.

Πίνακας 23

FISHER'S EXACT και T - TEST

ΜΕΤΑΒΛΗΤΗ	ΕΠΙΠΕΔΟ ΠΙΘΑΝΟΤΗΤΩΝ (P VALUE ¹)
Υ.Τ 21 ^{ης} ημέρας με περιορισμένο αριθμό τομών	< 0,001
Ηλικία*	0,566
Καθυστέρηση στην διάγνωση*	0,64
Ιστοπαθολογία	0,067
Στάδιο νόσου	0,229
aFP πριν από την έναρξη της χημειοθεραπείας	0,01
aFP κατά την 21 ^η ημέρα	0,045
aFP αμέσως μετά τη συμπλήρωση της χημειοθεραπείας	0,083
βhCG πριν από τη έναρξη της χημειοθεραπείας	0,625
βhCG κατά την 21 ^η ημέρα	1.00

βhCG αμέσως μετά τη συμπλήρωση της χημειοθεραπείας	N/A ²
Υπαρξη σεμινωματοδών στοιχείων	1
3 ή 4 κύκλοι χημειοθεραπείας	0,19

***Εφαρμόσθηκε η μέθοδος t - test**

1 : P value < 0,05 είναι στατιστικά σημαντικό.

2 : Δεν μπορούσε να εφαρμοσθεί ο μαθηματικός τύπος της μεθόδου

Έτσι μπορούμε να πούμε ότι η Υ.Τ. της 21^{ης} ημέρας με περιορισμένο αριθμό τομών στο σημείο του μέγιστου φορτίου της νόσου αποτελεί **ανεξάρτητο προγνωστικό παράγοντα** για την παραμονή υπολειμματικής νόσου μετά την ολοκλήρωση της χημειοθεραπείας εφόδου.

Όσο αφορά την πυκνότητα της μεταστατικής νόσου - όπως αυτή μετριέται σε μονάδες Hounsfield με την Υ.Τ - μόνο τρεις από τους ασθενείς της μελέτης μας παρουσίασαν πυκνότητα χαμηλότερη απ'αυτή των μαλακών μορίων στην Υ.Τ της 21^{ης} ημέρας. Σε δύο απ' αυτούς η νεοπλασματική μάζα (στην αριστερή παραορτική και στην περιοχή μεταξύ αορτής και κάτω κοίλης) είχε κυστική εμφάνιση και αμφότεροι οδηγήθηκαν σε πλήρη ύφεση αμέσως μετά την ολοκλήρωση της χημειοθεραπείας εφόδου. Ο τρίτος είχε εικόνα νέκρωσης της μεταστατικής μάζας στον πνεύμονα κατά την Υ.Τ της 21^{ης} ημέρας και οδηγήθηκε στο χειρουργείο αμέσως μετά την ολοκλήρωση της χημειοθεραπείας εφόδου. Η ιστολογική εξέταση της αφαιρεθείσης από τον πνεύμονα υπολειμματικής μάζας έδειξε την παρουσία νεκρωμένου τερατώματος μαζί με στοιχεία πλακώδους επιθηλίου, ο δε ασθενής μετά την επέμβαση οδηγήθηκε σε στάδιο πλήρους ύφεσης.

Οι τρεις αυτοί ασθενείς μετά από παρακολούθηση τουλάχιστον ενός χρόνου, εξακολουθούν να παραμένουν ελεύθεροι από την νόσο.

Θεωρήσαμε ότι ο αριθμός των περιστατικών αυτών είναι πολύ μικρός για στατιστική ανάλυση ώστε να μπορέσουν να βγούν συμπεράσματα για την προγνωστική αξία της πυκνότητας της μεταστατικής νόσου από NSGCT και των μεταβολών αυτής με την Υ.Τ, σε σχέση με την έκβαση της νόσου μετά την ολοκλήρωση της χημειοθεραπείας εφόδου.

ΣΥΖΗΤΗΣΗ-ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ -ΠΡΟΟΠΤΙΚΕΣ

Παρ' όλο που η απλή ακτινογραφία θώρακος, η υπερηχογραφία και οι δείκτες όγκου παίζουν σημαντικό ρόλο, η Υ.Τ αναμφίβολα, αποτελεί την πιο σημαντική εξέταση για την **σταδιοποίηση** των ασθενών με διαγνωσμένο πρωτοπαθή όγκο του όρχεος (155). Η λεμφαγγειογραφία έχει πάψει από καιρό να θεωρείται εξέταση ρουτίνας. Με τη ραγδαία εξάπλωση του Μαγνητικού Συντονισμού πιστεύεται ότι η μέθοδος αυτή μπορεί να παίξει σημαντικό ρόλο στη σταδιοποίηση των όγκων του όρχεος, μολονότι η διαθεσιμότητα αυτής και οι αργοί χρόνοι λήψης των τομών περιορίζουν επί του παρόντος την χρήση της. Η Υ.Τ. επομένως αποτελεί θεμελιώδη εξέταση για το σχεδιασμό της θεραπείας που θα ακολουθήσει ο ασθενής με NSGCT.

Στη Μεγάλη Βρετανία αλλά και στα περισσότερα κέντρα της Ευρώπης η νόσος σταδίου I θεραπεύεται με ορχιεκτομή και συνεχή "επιτήρηση" (surveillance) για ανίχνευση τυχόν υποτροπής, ενώ η νόσος σταδίου II θεραπεύεται με συστηματική χημειοθεραπεία. Εφαρμόζοντας αυτή την πολιτική "επιτήρησης" μέχρι και 80% των ασθενών σε στάδιο I μετά την ορχιεκτομή αποφεύγουν την χημειοθεραπεία και τις επιπλοκές της.

Το 80 - 86% των υποτροπών ανιχνεύονται κατά την διάρκεια των πρώτων 12 μηνών της επιτήρησης με πολύ λίγες περιπτώσεις να διαγιγνώσκονται μετά από 2 χρόνια. (156,157) Παρ' όλο που έχουν πρωταθεί και εφαρμοσθεί πολλών ειδών πρωτόκολλα επιτήρησης, - στα περισσότερα από τα οποία η Υ.Τ. κατέχει κεντρική θέση - εν τούτοις από τις μέχρι τώρα μελέτες στα κέντρα εκείνα που η Υ.Τ. χρησιμοποιείται με μεγαλύτερη συχνότητα, δεν προκύπτει καμία τάση πρωιμότερης ανίχνευσης των υποτροπών αλλά ούτε και σε λιγότερο προχωρημένο κλινικό στάδιο.

Το σημαντικότερο μειονέκτημα της Υ.Τ είναι ότι βασίζεται κυρίως σε κριτήρια "μεγέθους" και επομένως δεν είναι σε θέση ν' απαντήσει στο ερώτημα εάν ένας φυσιολογικού μεγέθους λεμφαδένας έχει προσβληθεί από τη νεοπλασματική εξεργασία ή όχι. Το γεγονός αυτό αποκτά ιδιαίτερη σημασία αν αναλογισθούμε ότι μέχρι και 30% των ασθενών που βρίσκονται σε στάδιο I θεωρούνται ότι έχουν κρυμμένη μεταστατική νόσο (158,159). Ο κυριότερος λόγος που στους ασθενείς αυτούς δεν χορηγείται χημειοθεραπεία είναι η τοξικότητα των φαρμάκων που την αποτελούν. Παρά τη σημαντική πρόοδο των χημειοθεραπευτικών σχημάτων, η οποία έχει βελτιώσει σημαντικά την πρόγνωση των ασθενών, η χημειοθεραπεία εξακολουθεί να συσχετίζεται με αξιοσημείωτη τοξικότητα και ειδικότερα η ολική δόση είναι αυτή που θεωρείται ο σημαντικότερος παράγοντας στην ανάπτυξη μακροχρόνιας τοξικότητας (για παράδειγμα υπάρχει διαρκώς αυξανόμενη ένδειξη ότι οι υψηλές δόσεις ετοποσίδης συσχετίζονται με αυξημένη πιθανότητα οξείας μυελοειδούς λευχαιμίας) (134)

Από την άλλη μεριά προηγούμενες μελέτες που εστιάζονται στα ιστολογικά ευρήματα μετά από πλήρη αμφοτερόπλευρη χειρουργική αφαίρεση υπολειμματικής νόσου μετά την χημειοθεραπεία εφόδου, έχουν δείξει ότι μόνο σε 15-20% των παρασκευασμάτων υπάρχουν παραμένουσες εστίες ενεργού καρκινώματος, ενώ στο 40% ανευρίσκεται νέκρωση και / ή ίνωση και στο 40-45% των περιπτώσεων ευρίσκονται εστίες καλώς διαφοροποιημένου τερατώματος (150). Με άλλα λόγια είναι φανερό ότι γίνεται κατάχρηση της χειρουργικής θεραπείας στη θεραπευτική αντιμετώπιση της μεταστατικής νόσου από NSGCT.

Ευτυχώς ενθαρρυντικά μηνύματα από μελέτες που έγιναν στις Η.Π.Α. δείχνουν ότι είναι δυνατή η περαιτέρω μείωση τόσο της συνολικής ποσότητας της χημειοθεραπείας όσο και της ανάγκης για χειρουργική λεμφαδενεκτομή, με παράλληλη διατήρηση των ίδιων υψηλών θεραπευτικών ποσοστών. Έτσι ο Einhorn και οι συνεργάτες του (136) έδειξαν σε μελέτη 186 ασθενών με ευνοική πρόγνωση ότι 3 κύκλοι 5ήμερου BEP είναι ισοδύναμοι με 4 κύκλους του ίδιου σχήματος. Σε μία άλλη μελέτη 80 ασθενών ο Donohue και οι συνεργάτες του (150) συσχέτισαν τη μεταβολή πριν και μετά την χημειοθεραπεία του όγκου (volume) της μεταστατικής οπισθοπεριτοναϊκής μάζας - όπως αυτή εκτιμάται με την Υ.Τ - με τα ευρήματα από την ιστολογική ανάλυση τόσο του πρωτοπαθούς όγκου στον όρχι όσο και των αφαιρεθέντων οπισθοπεριτοναϊκών λεμφαδένων μετά την ολοκλήρωση της χημειοθεραπείας εφόδου. Το συμπέρασμα της μελέτης ήταν ότι οι ασθενείς εκείνοι στους οποίους η ελάττωση του όγκου ήταν μεγαλύτερη από 90% σαν απάντηση στη συστηματική χημειοθεραπεία και στους οποίους δεν ανευρέθησαν στοιχεία τερατώματος στον πρωτοπαθή όγκο, θα ήταν ίσως προτιμότερο να τεθούν κάτω από προσεκτική παρακολούθηση για ανίχνευση τυχόν υποτροπής παρά να υποστούν οπισθοπεριτοναϊκή λεμφαδενεκτομή μετά την ολοκλήρωση της χημειοθεραπείας εφόδου.

Στα πλαίσια αυτής της προσπάθειας για μείωση της περιττής θεραπείας, έγινε η μελέτη αυτή με την ελπίδα ότι η εξέταση με Υ.Τ. (και μάλιστα με περιορισμένο αριθμό τομών) κατά το πρώιμο στάδιο της χημειοθεραπείας εφόδου (21^η μέρα - μετά τον πρώτο κύκλο) θα μπορούσε να προβλέψει ποιοί από τους ασθενείς με NSGCT και ευνοική πρόγνωση θα ανταποκριθούν θετικά στο σύνολο των κύκλων αυτής (δηλ. της χημειοθεραπείας). Έτσι θα μπορούσαμε βάσιμα να τροποποιήσουμε ανάλογα τα θεραπευτικά σχήματα και ειδικότερα να μειώσουμε την συνολική δόση των φαρμάκων με μείωση του αριθμού των κύκλων.

Προσπαθήσαμε αρχικά να εκτιμήσουμε την προγνωστική αξία της Υ.Τ. με περιορισμένο αριθμό τομών της 21^{ης} ημέρας αναφορικά με τη μεταβολή του μεγέθους - πύο συγκεκριμένα της Μέγιστης Εγκάρσιας Διαμέτρου (MTD) - της μεταστατικής μάζας, σε σχέση με τα ευρήματα από την Υ.Τ. σταδιοποίησης. Διαπιστώσαμε αναπάντεχα ότι **κανένας** από τους ασθενείς που πέτυχαν **ίση ή μεγαλύτερη από 50% μείωση της MTD** στο επίπεδο του μέγιστου φορτίου της νόσου, δεν χρειάστηκε χειρουργική αφαίρεση υπολειμματικής μάζας αμέσως μετά την ολοκλήρωση της χημειοθεραπείας εφόδου (induction chemotherapy) και ότι όλοι ανεξαιρέτως οδηγήθηκαν σε πλήρη ύφεση. Αντίθετα **η πλειοψηφία (64%)** εκείνων που ανταποκρίθηκαν λιγότερο θετικά στον πρώτο κύκλο της χημειοθεραπείας επιτυγχάνοντας **μικρότερη από 50% μείωση της MTD** κατά την Υ.Τ της 21^{ης} ημέρας, οδηγήθηκαν στο χειρουργείο για αφαίρεση υπολειμματικής μάζας αμέσως μετά την χημειοθεραπείας η εμφανής αυτή διαφορά μεταξύ των δύο ομάδων τεκμηριώθηκε και στατιστικά και μάλιστα στο επίπεδο πιθανότητας του 0,001 (**P < 0,001**), εμφανίζεται δηλ. πολύ ισχυρή. Επιπλέον η προγνωστική αξία της Υ.Τ της 21^{ης} ημέρας δεν φαίνεται να επηρεάζεται σημαντικά από την "συγχυτική" επίδραση άλλων μεταβλητών (confounding variables) για τις οποίες υπάρχει τεκμηριωμένη στατιστικά ένδειξη ότι επίσης έχουν προγνωστική αξία σχετικά με την έκβαση μετά την ολοκλήρωση της χημειοθεραπείας εφόδου. Προέκυψε τέλος από την μελέτη μας το συμπέρασμα ότι η Υ.Τ. με περιορισμένο αριθμό τομών κατά την 21^η ημέρα μπορεί να **προβλέψει** με ακρίβεια τα ευρήματα της Υ.Τ αμέσως μετά την ολοκλήρωση της χημειοθεραπείας εφόδου, η οποία αποτελεί και την εξέταση αναφοράς στην απόφαση για τυχόν χειρουργική αφαίρεση υπολειμματικής νόσου.

Πολλοί ερευνητές έχουν προτείνει τη **μέση τιμή πυκνότητας** (σε μονάδες Hounsfield) της νεοπλασματικής μάζας σαν μία σημαντική παράμετρο στην εκτίμηση του θεραπευτικού αποτελέσματος της χημειοθεραπείας στο μεταστατικό καρκίνο του όρχεος (83) πλην όμως κάτι τέτοιο δεν έχει γίνει ευρύτερα αποδεκτό (144,160). Στη μελέτη μας ο αριθμός των ασθενών με κυστική ή νεκρωτική εμφάνιση της νεοπλασματικής μάζας στην Υ.Τ ήταν πολύ μικρός και συνεπώς δεν μπορούν να εξαχθούν αξιόπιστα συμπεράσματα σχετικά με την κλινική σημασία της μεταβολής της πυκνότητας της μάζας με την μέθοδο της Υ.Τ.

Εάν τα ευρήματα της μελέτης μας επιβεβαιωθούν σε μεγαλύτερες σειρές ασθενών είναι προφανές ότι εξάγονται σημαντικά συμπεράσματα από θεραπευτική άποψη. Οι ασθενείς που ανταποκρίνονται **θετικά** (με βάση την Υ.Τ. με περιορισμένο αριθμό τομών) στον πρώτο κύκλο της χημειοθεραπείας εφόδου BEP θα μπορούσαν να λάβουν λιγότερους κύκλους από αυτή ή να μειωθεί η συνολική δόση ενός ή περισσοτέρων από τα φάρμακα που την απαρτίζουν. Από την άλλη μεριά στους ασθενείς εκείνους με **πτώχη** ανταπόκριση στο πρώτο κύκλο της χημειοθεραπείας, η αναμενόμενη χειρουργική λεμφαδενεκτομή μετά την ολοκλήρωση της χημειοθεραπείας εφόδου θα μπορούσε να προετοιμασθεί καταλληλότερα και με μεγαλύτερη χρονική άνεση, έτσι ώστε να περιοριστούν οι πιθανότητες επιπλοκών από την ευαίσθητη και συχνά δύσκολη αυτή επέμβαση.