

مروری بر تازه های درمان تومورهای ژرمینال بیضه

(۱) دکتر ولی دژآباد - (۲) دکتر رحیم توکل نیا

مقدمه :

(protocols) اقداماتی در جهت دستیابی به اهداف فوق می باشد (۳۰).

جهت آشنائی بانظرات و پیشنهادات تازه در درمان GCTs، در این مقاله مروری، در کنار درمانهای استاندارد پیشنهادی در کتاب مرجع (Campbell's Urology) آخرین نظرات از مقالات موجود در مجلات معتبر مربوط به سالهای ۱۹۹۲ لغایت ۱۹۹۵ مطرح می گردد.

از آنجا که تصمیم گیری برای درمان بیماران مبتلا به GCTs بر دو پایه بافت شناسی و مرحله بیماری (Stage) استوار است، پس از شک به تومور بیضه، تشخیص با برداشتن کامل بیضه و بررسی پاتولوژیک اثبات می شود. با توجه به اهمیت نوع بافت شناسی GCTs در تصمیم گیریهای بعدی، توصیه میشود بررسی نمونه پاتولوژی در مراکز باتجربه کافی در تشخیص انواع GCT انجام گیرد. زیرا در یک تحقیق با بازنگری نمونه های پاتولوژی ۸۷ بیمار، ۳۲٪ از نتایج گزارش شده تغییر کردند و بدنبال آن در ۱۵٪ موارد روش درمانی دچار تغییر شد (۴۹). از طرف دیگر توانایی پاتولوژیست های عمومی برای تشخیص و تعیین دقیق پارامترهای موثر در پیش آگهی بیماری مورد شک است (۱۹) پس از تعیین هیستولوژی، مرحله (stage) بیماری بر اساس عکس قفسه سینه (CXR) و اسکن توموگرافیک شکم و لگن

سرطان بیضه بیماری نسبتاً نادر به بروز حدود ۳ در ۱۰۰۰۰۰ مرد در سال بوده و در عین حال شایعترین تومور جامد (Solid tumor) مردان در گروه سنی ۲۰ تا ۳۴ سال می باشد (۲۸). به دلایل مختلف سرطان بیضه به عنوان یکی از قابل درمانترین بدخیمی های جامد شناخته شده است. همکاری ارولوژیست و مدیکال انکولوژیست منجر به بهبود در بقا (Survival) بیماران مبتلا به سرطان پیشرفته بیضه از ده درصد در دهه هفتاد به هشتاد و پنج درصد در دهه نود گردیده است این بهبودی تا حدودی ناشی از طبیعت قابل پیش بینی متاستاز و سیر طبیعی، وجود تومور مارکرها حساس، دسترسی به تکنیکهای جراحی موثر برای برداشتن غدد لنفاوی ناحیه ای و مهمتر از همه بوجود آمدن رژیم های شیمی درمانی موثر می باشد (۳۰-۳۱).

با پیشرفتهای حاصله در دوده اخیر در توانایی کنترل و درمان تومورهای ژرمینال (۳) بیضه (GCTs)، اکنون ارولوژیست ها فعالیت خود را روی یافتن روشهایی برای کاهش ابتلا (morbidity) ناشی از درمان و در عین حال حفظ کارایی (efficacy) و میزان بقا عالی آن متمرکز ساخته اند.

تعدیل روشهای جراحی، کاهش دوره های شیمی درمانی و ادامه برنامه های مراقبت (Surveillance)

۱ - متخصص ارولوژی - استادیار و مدیر گروه ارولوژی دانشگاه علوم پزشکی گیلان - بیمارستان رازی - رشت

۲ - رزیدنت ارولوژی

اغلب صاحب نظران اکنون موافقند که حتی در صورت استفاده از مسیر اسکروتال برای ارکیکتومی، همی اسکروتکتومی کامل (full hemiscrotectomy) یا برداشتن غدد لنفاوی اینگوینال بعنوان پیشگیری لازم نخواهد بود. اما اقدامات زیراتوصیه می کنند:

۱- در سمینوما مرحله I رادیوتراپی و ترورپیتوئن باید بارادیوتراپی همی اسکروتوم و غدد لنفاوی اینگوینال همراه باشد.

۲- در نان سمینوما مرحله A، در زمان برداشتن غدد لنفاوی ترورپیتوئن (Retroperitoneal lymph node dissection یا RPLND) باید محل برش اسکروتال برداشته شود. باقیمانده طناب اسپرماتیک نیز از مسیر اسکروتال یا شکمی بطور کامل خارج میگردد.

۳- اگر در نان سمینوما مرحله A از برنامه های مراقبت استفاده می شود، طناب اسپرماتیک و برش اسکروتال باید در مرحله دیگری برداشته شود و غدد لنفاوی اینگوینال نیز باید از نظر متاستاز کنترل گردند.

۴- اگر بیماران بارژیم های شیمی درمانی حاوی پلاتینیوم (Platinum-based chemotherapy) بطور کامل درمان شوند، نیازی به اقدام جداگانه در رابطه با برش اسکروتال وجود نخواهد داشت و فقط در پیگیریها محل برش اسکروتال نیز کنترل میگردد (۳۶).

پیشنهاد شده است بیماران با GCTs پیشرفته که با توده ای در بیضه، سطوح بالای تومور مارکرها و بیماری متاستاتیک آشکار و گاه عوارض شدید ناشی از بیماری اولیه مراجعه می کنند، یا در بیمارانیکه از قبل بدلیلی مثل بیوپسی از غدد لنفاوی بالای ترقوه (Supraclavicular) تشخیص GCT گذاشته شده باشد، ابتداء شیمی درمانی

(Abdominopelvic CT scan)، تومور مارکرها و معاینه بالینی تعیین شده و روش درمانی پس از آن انتخاب خواهد شد. جدول های زیر یکی از روشهای مرحله بندی تومورهای بیضه است که برای سمینوما^(۱) (SGCT) و غیر سمینوما^(۲) (NSGCT) به تفکیک ارائه شده است (۲۸). (جدول ۱ و ۲)

Inguinal(Radical) Orchiectomy

بطور معمول اولین اقدام درمانی در GCT3 عبارت است از رادیکال ارکیکتومی از مسیر اینگوینال (Inguinal approach). این اقدام مرگ (Mortality) به همراه نداشته و موربیدیتی آن ناچیز می باشد (۲۸ و ۳۵ و ۳۶). بدین ترتیب نه تنها نمونه مناسب جهت تعیین بافت شناسی تومور بدست می آید، بلکه کنترل موضعی تومور به بهترین وجه صورت می پذیرد (۳۶). در گذشته تصور میشد که جراحی از مسیر اسکروتال بروز عود موضعی و متاستاز به غدد لنفاوی اینگوینال را افزایش می دهد.

اما بررسی های اخیر نشان داده اند که نه تنها این خطرات کمتر از چیزی است که تصور میشد، بلکه عده ای دلایلی به نفع برتری مسیر اسکروتال مطرح ساخته اند. مثلاً بیضه برای خروج از رینگ خارجی تحت فشار قرار نگرفته و بدین ترتیب یک علت احتمالی انتشار سلولهای تومورال حذف میشود. همچنین با استفاده از مسیر اسکروتال راههای فرعی انتشار تومور مثل وریدهای پودندال خارجی نیز گرفته و مسدود میشوند (۱، ۱۱). عود موضعی در اسکروتوم فقط در موارد درگیری وسیع تونیکا آلبوژینه یا انجام بیوپسی بیضه به دلیل عدم اطلاع (ill-advised) دیده شده است (۱۹).

1-SGCT = Seminomatous germ cell tumor

2-NSGCT = Nonseminomatous germ cell tumor

مبهم، مناطق کیستیک یا کانونهای هیپراکورد داخل یک ضایعه هیپواکو مطرح کننده تومور باقیمانده در داخل بیضه (Viable intratesticular tumor) می باشند.

اما وجود یک یا چند ضایعه هیپراکوئیک کوچک بیشتر با فیروز سازگار است (۱۵). بنابراین ممکن است بتوان تشخیص پاتولوژیک رادربعضی بیماران پس از شیمی درمانی پیش بینی کرده و بیمار را از یک ارکیکتومی غیر ضروری نجات داد.

به عنوان آخرین نکته در رابطه با ارکیکتومی باید گفت که organ preserving surgery برای تومورهای بیضه نیز مطرح شده است. چند تحقیق جداگانه نشان داده اند که بیمارانی را که به هر دلیلی فقط یک بیضه سالم دارند یا مبتلا به تومور دو طرفه بیضه اند، می توان با enucleation تومور رادیوتراپی با ۲۰۰۰ راد اشعه به بیضه - برای درمان کانونهای باقیمانده تومور CIS مداوانمود. برای افزایش شانس موفقیت در این کار باید از آناتومی عروق بیضه کاملاً مطلع بود، بزرگترین قطر تومور باید ۲۰ میلی متر یا کمتر بوده و rete testis درگیر نشده باشد. پیگیری دقیق از نظر باقیماندن بافت مولد هورمون با وجود رادیوتراپی و همچنین برای تشخیص به موقع عود موضعی تومور الزامی است (۱۰-۴۸).

مرحله اول - SGct

درمان استاندارد این مرحله عبارت است از رادیکال ارکیکتومی به اضافه رادیوتراپی شکم با ۲۵۰۰ - ۳۵۰۰ راد اشعه به مناطق پری آئورتیک و ایلئوپلوئیک طرف ضایعه - از جمله ناحیه برش ارکیکتومی و نیمه اسکروتوم طرف

انجام شود. زیرا درمان سمینوما و ناک سمینوما در این مرحله تفاوتی نداشته و شکایات حاد شکمی و یاریوی ناشی از متاستاز دوردست که با خطر مرگ همراه اند به موقع درمان خواهند شد (۲۲ و ۳۶).

البته باید به خاطر داشت که انجام ارکیکتومی دیررس ضروری است. زیرا احتمال اینکه بیضه بصورت یک منطقه مصون از شیمی درمانی (Privileged site) عمل کند، وجود دارد (۲۸). در یک گزارش ۴۲٪ بیماران پس از شیمی درمانی حامل تراتوم یا کارسینوم در بیضه بوده اند (۴). تصور معمول برای این است که وجود سدی بین بیضه و خون (B.T.B یا Blood Testis Barrier) مسئول این مصون سازی است (۴). اما تحقیقات نشان داده است که شایعترین علل باقی ماندن سلولهای تومورال در بیضه با وجود پاسخ کامل (Complete response یا CR) ضایعات متاستاتیک به شیمی درمانی عبارتند از:

حساسیت کمتر تومور موجود در بیضه به شیمی درمانی بدلیل خصوصیات ژنتیکی، و هتروژنیسته تومور اولیه در بیضه و خصوصاً وجود کانونهای کارسینوم این سایتو (CIS). بنابراین B.T.B نقش کمتری در مصون نگه داشتن سلولهای تومورال موجود در بیضه دارد (۶).

اقداماتی صورت گرفته است تا شاید بتوان بیماری باقیمانده (residual disease) در بیضه پس از شیمی درمانی را بدون ارکیکتومی تشخیص داد. در یک بررسی در مورد ظاهر سونوگرافیک بیضه پس از شیمی درمانی، نتایج سونوگرافی با نتایج پاتولوژی پس از ارکیکتومی مقایسه شد. این بررسی نشان داد که وجود ضایعات بزرگتر از ۵ میلی متر، هیپو اکوژنیسته یا اکوی غیر هموژن، حدود

ناپدید شدن تمام بیماری شناخته شده = Complete response

که طی دو بررسی با فاصله حداقل ۴ هفته اثبات شده باشد (۲۱).

بافقط یک دوره کربوپلاتینوم (carboplatinum) بدست آمده است که باید با تحقیقات بیشتر اثبات شود (۲۳).

SGCT-Stage IIa

درواقع افتراق این مرحله از مرحله I فقط در صورتی امکانپذیر است که تومور مارکرها بخصوص hCG پس از ارکیکتومی بالا بماند. به همین دلیل عموماً نکات مربوط به درمان مرحله I در این مرحله نیز صادق است و بیماران با این مرحله بیماری همانهایی هستند که در صورت استفاده از برنامه‌های مراقبت عود از منشاء رتروپریتوئن رانشان خواهند داد.

اما به هر حال درمان استاندارد در این مرحله عبارت است از رادیکیال ارکیکتومی به اضافه رادیوتراپی شکم و پیگیری بیماران (۲۸). به دلیل نتایج خوب و عوارض کم، رادیوتراپی شکم در حال حاضر درمان انتخابی این مرحله است و بدلیل دسترسی به شیمی درمانی مناسب در صورت عود، نیازی به رادیوتراپی مدیاستن نیست (۲۴ و ۲۸ و ۳۴).

SGCT-Stage IIb

هنوز در مورد درمان این مرحله بحث وجود دارد. عده‌ای بدلیل سمیت و عوارض کم، رادیوتراپی شکم و پیگیری بیماران بخصوص از نظر عود در مدیاستن را پیشنهاد می‌کنند. اما عده‌ای با توجه به حدود ۵۰ درصد شانس عود، درجاتی از صدمه به مغز استخوان و فعالیت کلیه و همچنین کاهش میزان پاسخ به شیمی درمانی پس از رادیوتراپی، پیشنهاد می‌کنند بیماران با ۳-۴ دوره رژیم حاوی پلاتینیوم مثل BEP تحت درمان قرار گیرند (۲۴ و ۲۸).

SGCT-Stage IIc,III

این مراحل به عنوان سمینومای پیشرفته شناخته شده و درمان استاندارد آنها عبارت است از شیمی درمانی

مبتلا. پس از آن بیماران با معاینه، اندازه‌گیری تومور مارکرها و رادیوگرافی بطور مناسب پیگیری میشوند (۲۸). اما حدود ۷۵ درصد سمینوماها محدود به بیضه بوده و فقط در ۱۰-۱۵٪ موارد متاستاز غدد لنفاوی ناحیه‌ای وجود دارد.

ضمناً ۵ تا ۱۰ درصد بیماران درگیری غدد لنفاوی غیر ناحیه‌ای (Juxtaregional) یا درگیری احشائی دارند که با وجود رادیوتراپی رتروپریتوئن نیز عود رانشان خواهند داد. به همین دلیل مقالاتی وجود دارد که مراقبت را مطرح ساخته‌اند. براساس چند تحقیق پیشنهاد شده است بیماران با تومورهای کوچکتر از ۶ سانتی متر در بیضه در نمونه ارکیکتومی، بدلیل شانس عود کمتر، فقط تحت ارکیکتومی رادیکیال و مراقبت دقیق قرار گیرند و رادیوتراپی رتروپریتوئن برای تومورهای مساوی یا بزرگتر از ۶ سانتی متر بکار رود (۴۱، ۴۴).

در مطالعه دیگری روی ۴۸ بیمار سمینومای مرحله I، مشاهده شد که پس از رادیکیال ارکیکتومی و پیگیری ۵ ساله، بیماران بالای ۳۴ سال فقط ۹٪ عود تومور رانشان دادند، در حالیکه در افراد مساوی یا کوچکتر از ۳۴ سال ۳۰ درصد عود دیده شد. براین اساس برنامه مراقبت در افراد بالای ۳۴ سال فقط بصورت یک کار تحقیقاتی پیشنهاد شده است (۴۵).

از طرف دیگر به منظور تعدیل درمان و کاهش مورییدیتی، و همچنین برای رهائی از مشکلات برنامه‌های مراقبت طویل‌المدت پیشنهاد شده است که بیماران فقط ۲۰۰۰ راد اشعه به مناطق پاراآئورتیک دریافت کنند زیرا نتایج حاصل با این روش مشابه رادیوتراپی استاندارد بوده است (۲۷).

در حال حاضر با درمان استاندارد بقای ۵ ساله در مرحله I سمینوما حدود ۹۵٪ است و بسیاری از تحقیقات رادیوتراپی در درمان انتخابی برای سمینومای مرحله I و IIa می‌دانند (۳۲ و ۲۸ و ۱۷). اما نتایج تشویق‌کننده‌ای

بیماری فعال در توده باقیمانده پس از شیمی درمانی در بیماران مبتلا به سمنوما مفید بوده است (۴۳).

با توجه به نکات فوق و همچنین بدلیل فیروز شدید رتروپرتیون پس از شیمی درمانی سمنوما - که جراحی را بسیار مشکل میسازد - نظریه غالب عبارت است از پیگیری دقیق بیماران پس از شیمی درمانی و تصمیم گیری براساس سیر توده باقیمانده (۴۷). در مواردیکه با وجود شیمی درمانی تومور به رشد خود ادامه دهد یا در صورت عود، هنوز اجماعی در مورد نوع درمان وجود ندارد، جراحی، شیمی درمانی یا رادیوتراپی؟ (۲۸).

NSGCT-Stage A

بر اساس تعریف مرحله A که تومور محدود به بیضه است، رادیکال ارکیکتومی باید در ۱۰۰ درصد موارد بیماری را کنترل نماید. اما چون با وجود استفاده از تمام روشهای غیر جراحی در ۲۵-۳۰ درصد موارد، بیماری کمتر از مرحله واقعی تخمین زده می شود (Understage)، در حال حاضر (RPLND) جزء ثابت درمان استاندارد این مرحله است. پس آن بیماران تحت پیگیری قرار می گیرند (۲۵ و ۲۸).

باین وجود در ۵ تا ۱۰ درصد بیماران بدلیل متاستاز در ورای غدد لنفاوی رتروپرتیون - که با RPLND برداشته نمی شود - عود بیماری دیده خواهد شد (۲۸). بنابراین ۷۰ درصد بیماران بدلیل تشابه مرحله بالینی (Clinical Stage) با مرحله پاتولوژیک (pathologic stage) ۵ تا ۱۰ درصد بیماران بدلیل درگیری در ورای رتروپرتیون، از RPLND سودی نخواهد برد. از طرف دیگر بدلیل عوارض RPLND و دردسترس بودن شیمی درمانی برای موارد عود، عده ای برنامه های مراقبت را مطرح ساخته اند. بیماران در صورتی کاندیدای قرار گرفتن در برنامه های مراقبت می شوند که ۱ - تومور مارکرها پس از ارکیکتومی به حد طبیعی برسد.

بازرژیم حاوی پلاتینوم - مثل BEP (Bleomycin, Cis-platinum, Etoposide) قبل یا پس از ارکیکتومی (۲۸).

با استفاده از این رژیم های شیمی درمانی حدود ۹۰ درصد بیماران پاسخ کامل داده و پس رفت (regression) کامل تومور بدون توده باقیمانده، حاصل خواهد شد (۲۸). تجزیه و تحلیل عوامل مختلف نشان داده است که در سطوح بالای LDH و یا hCG قبل از درمان با بقای کمتری همراه است، اما محل تومور اولیه - حتی اگر از منشاء خارج گناد (extragonadal) باشد - اثری روی نتایج درمان ندارد (۲۰). بنابراین بیماران با سمنوما پیشرفته عموماً پاسخ مطلوبی به شیمی درمانی داده و در صورت مشاهده پاسخ کامل تنها اقدام لازم پیگیری بیمار خواهد بود (۲۰ و ۲۸).

اما در صورت باقی ماندن توده ای پس از شیمی درمانی، هنوز درمانی که مورد قبول تمامی صاحب نظران باشد وجود ندارد. کلاً فقط در ۱۰ درصد موارد این توده با تومور مقاوم (Persistant tumor) همراه است. حتی در گزارشاتی عنوان شده است که تمامی توده های باقیمانده پس از شیمی درمانی فقط حاوی نکروز بوده اند و بیماران با سمنوما خالص پیشرفته نیازی به جراحی پس از شیمی درمانی ندارند (۴). بنابراین عدم توجه به این امر منجر به اقدامات غیر ضروری و عوارض ناشی از آنها حداقل در ۹۰٪ بیماران خواهد شد. عده ای در توده های باقیمانده کوچکتر از ۳ سانتی متر امکان بروز مالیگنانسی را خیلی پائین یافته و در توده های بزرگتر از ۳ سانتی متر تا ۴۲ درصد تومور گزارش کرده اند و بر این اساس پیشنهاد می کنند که جراحی به توده های بزرگتر از ۳ سانتی متر محدود شود (۱۸ و ۲۶ و ۲۸). اما عده ای اصولاً چنین رابطه ای بین اندازه توده باقیمانده و شانس وجود بدخیمی در آن نیافته اند (۴۷).

در یک بررسی اخیر، اسکن گالیوم در افتراق فیروز از

دریچه ایست برای استفاده از سایر محصولات ژنی gene product در جداسازی افراد با خطر بالای عود (high risk) تومور در مرحله کلینیکی A سرطان بیضه (۱۶).

مراقبت (Surveillance) یک پروسه فعال است که بیمار و هم پزشک باید در آن شریک باشند. یکی از برنامه های مورد قبول برای مراقبت بدین قرار است: معاینه فیزیکی، اندازه گیری تومور مارکرها و CXR همراه در سال اول، و هر دو ماه در سال دوم و هر ۳-۶ ماه برای ۵ تا ۱۰ سال، و CT Scan شکم هر دو ماه در دو سال اول و سپس هر ۶ ماه برای ۵ تا ۱۰ سال (۳۱ و ۲۸).

عده ای انجام laparoscopic RPLND را برای مرحله A نان سمنوما پیشنهاد می کنند، چه پیشنهاد کنندگان نیز بر کسب تجربیات بیشتر اذعان دارند، اما با توجه به نتایج مشابه و موربیدیتی کمتر نسبت به RPLND-open و نیز رفع مشکلات مراقبت طویل المدت، این روش ممکن است جایگزین خوبی برای درمان این بیماران باشد (۳۸ و ۱۳).

رادیوتراپی:

امروزه به دلیل نتایج کمتر و مشکلاتی مثل عدم دستیابی به نمونه بافت جهت پاتولوژی، کاهش پاسخ به شیمی درمانی بعدی در صورت نیاز و سخت تر شدن جراحی، رادیوتراپی طرفداران چندانی ندارد (۲۸ و ۳۴).

NSGCT-Stage B1

درمان استاندارد در این مرحله عبارت است از رادیکیال ارکیکتومی به اضافه RPLND. در بیمارانیکه پس از جراحی فقط درگیری میکروسکوپی غدد لنفاوی یا کمتر از ۵ غدد لنفاوی کوچکتر از ۲ سانتی متر دیده شود، و تومور مارکرها به حد نرمال بازگردد، حدود ۱۰ درصد احتمال عود گزارش کرده اند (۲۸ و ۱۸). امروز عقیده

۲ - بررسی های رادیوگرافیک (CT scan, CXR) هیچ ضایعه ای را نشان ندهد.

۳ - بیمار قابل اعتماد باشد.

۴ - تهاجم عروقی یا لنفاوی در نمونه ارکیکتومی دیده نشود.

۵ - درگیری تونیکا آلبوژینه یا اپیدیدیم وجود نداشته باشد.

۶ - امبریونال سل کارسینوما در نمونه ارکیکتومی مهمترین فاکتور متغیر منفرد بوده و وجود بیش از ۸۰ درصد امبریونال سل کارسینوما با شانس بالاتری از عود همراه بوده (۳۱ و ۲۸ و ۲۶ و ۷) و بیمار با این پاتولوژی حتماً می بایست RPLND شود. از طرف دیگر عموماً برتری تر اتومادر نمونه ارکیکتومی به عنوان دلیلی برای انتخاب برنامه های مراقبت مطرح شده است، اما این امر مورد پذیرش همگان نیست (۱۹ و ۵).

در یکی از آخرین کوششها برای جداسازی مرحله A واقعی، استفاده از P53 expression بعنوان تومور مارکر تحت بررسی قرار گرفته است. P53 ژنی است که بطور نرمال روی بازوی کوتاه کروموزوم ۱۷ قرار گرفته و با تولید یک فسفو پروتئین هسته ای (nuclear phosphoprotein) در چرخه سلولی شرکت کرده و امکان ترمیم DNA را فراهم می سازد. محصول طبیعی این ژن نیمه عمر فوق العاده کوتاهی داشته و قابل تشخیص بامتدهای ایمونو هیستو کیمیکال امروزی نیست. اما وقتی ژن P53 دچار جهش (Mutation) شود، پروتئین های حاصل تثبیت (stabilized) شده و با افزایش نیمه عمر آن، با روشهای ایمونو هیستو کیمیکال قابل تشخیص می گردد. در مطالعه انجام شده P53 expression با درصد امبریونال سل کارسینوما و تهاجم عروقی در نمونه ارکیکتومی مقایسه شد. هر چند P53 staining چیزی به دو متغیر دیگر نیافزد، اما اولاً تجزیه و تحلیل P53 staining در بیمارانیکه احتمال بیشتری برای ورود به برنامه های مراقبت را دارند، ارزش خواهد داشت. ثانیاً این مطالعه

۳-۴ دوره شیمی درمانی در صورت عودراپیشنهاد می کنند و عقیده دارند که بقایای طویل المدت بیماران با هر دو روش یکسان است (۱۸ و ۲۴). اما بررسی هائی نیز نشان داده اند که انجام شیمی درمانی ارجوان پس از RPLND چهار دوره رژیم (Bleomycin, Cisplatin, Vinblastin) PVB یافت کرده بودند در پیگیری ۶ ساله عاری از بیماری بودند. اما از ۲۱ بیماری که بدنال RPLND فقط پیگیری شدند، ۱۴ نفر زنده مانده و تنها در ۵ نفر عود بیماری دیده نشد.

مجموعه آمارهای موجود نشانگر نتایج و تقریباً مشابه با دوروش پیشنهادی (شیمی درمانی اولیه و رزکسیون توده باقیمانده در رتروپریوتون یا RPLND و شیمی درمانی ارجوان یا دی ریس برای موارد عود بیماری بوده اند (۳ و ۸ و ۳۳). بوجود آمدن RPLND nerve sparing که باعث حفظ انزال و باروری در بیش از ۹۰ درصد بیماران می شود، امکان مرحله بندی دقیق تر با جراحی، قیمت کمتر، طول مدت درمان کوتاه تر و سمیت کمتر، همه به نفع انتخاب RPLND اولیه اند. اما عدم نیاز به مهارت برای انجام RPLND nerve sparing احتمال CR شیمی درمانی و عدم نیاز به جراحی حدوداً در ۷۵ درصد بیماران (بخصوص بیماران با امبریونال سل کارسینوماى خالص) و شانس کمتر پخش شدن تومور در زمان جراحی در زمان جراحی بدلیل کپسول فیروز اطراف توده تومورال، به نفع استفاده از شیمی درمانی اند (۳ و ۳۳ و ۸ و ۲۸).

Adjurant chemotherapy: شیمی درمانی سیستمیک پس از جراحی و برداشتن کامل تومور قابل مشاهده بارادیوتراپی، در بیمارانیکه شانس بالائی برای عود دارند

Primary chemotherapy یا Neoadjuvant: شیمی درمانی

بعنوان اولین قدم قبل از جراحی یا رادیوتراپی برای بیماری لوکالیزه

غالب براین است که نیازی به شیمی درمانی کمکی (۱) در این مرحله نان سمینوما وجود ندارد (۱۸). اما پیشنهاد شده است بیمارانی که فقط براساس بالا بردن سطوح تومور مارکرها (AFP و یا hCG) و بدون هیچ شاهد کلینیکی یا پاراکلینیکی دیگر، در مرحله B1 تشخیص داده میشوند، ابتدا با شیمی درمانی تحت مداوا قرار گیرند. زیرا احتمال عمومی بودن (Systemic disease) در این حالت بیشتر بوده و عموماً با RPLND به تنهایی قابل درمان نیستند. از ۱۱ بیماری که با خصوصیات فوق ابتدا RPLND شدند، همه نیازمند شیمی درمانی بعدی شدند، اما از ۴ بیماری که از ابتدا تحت شیمی درمانی قرار گرفت فقط یکی نیازمند جراحی ارجوان شد.

NSGCT-Stage B2

امروزه دو نظریه برای درمان این بیماران وجود دارد، RPLND-1 اولیه همراه و یا بدون شیمی درمانی ارجوان ۲ - شیمی درمانی اولیه (۲) و انجام RPLND در صورت باقیماندن بیماری.

آنچه در حال حاضر به عنوان درمان استاندارد مورد پذیرش بیشتری می باشد عبارت است از: رادیکال ارکیکتومی به اضافه RPLND و دو دوره شیمی درمانی ارجوان، و سپس پیگیری بیماران (۲۸). عده ای نیز پیگیری دقیق بیماران را پس از RPLND و انجام

تومور مارکرها به حد طبیعی رسیده و توده آشکاری باقی می ماند. در این موارد استاندارد RPLND خواهد بود. آمارهای مختلفی از پاتولوژیهای یافت شده در توده باقیمانده وجود دارد.

این توده تقریباً در ۱۰٪ موارد حاوی اجزاء بدخیم بوده و در ۴۵٪ موارد حاوی تراتوم و در ۴۵٪ موارد حاوی فیبروز و نکروز است. بنابراین ۵۵ درصد بیماران (مجموع تراتوم و کارسینوم) از جراحی برای خارج کرده توده باقیمانده سود خواهند برد. عدم امکان افتراق تراتوم از کارسینوم قبل از جراحی، امکان رشد تراتوم و ایجاد عوارض شدید (growing teratoma syndrome)، شانس همراهی سارکوم یا آدنوکارسینوم با تراتوم یا ایجاد آنها در تراتوم و عدم پاسخگوئی تراتوم به رادیوتراپی و شیمی درمانی، لزوم خارج کردن آن با جراحی را توجیه می کند (۲۸).

به دلیل احتمال عود موضعی یا منطقه ای، لنفادنکتومی و رزکسیون کامل تومور دارای اهمیت حیاتی است (۴). با توجه به اشکالات و خطرات جراحی پس از شیمی درمانی سعی شده ایت بیمارانی را که از جراحی بهره می برند از قبل مشخص کنند. اما هنوز اجماعی در این رابطه وجود ندارد.

عده ای عدم وجود تراتوم در تومور اولیه و همچنین حداقل ۹۰ درصد کاهش در اندازه توده تومورال پس از شیمی درمانی را نشانگر کاهش احتمال وجود پاتولوژی جدی در توده باقی مانده دانسته اند (۴۷). عده ای نیز همراهی امبریونال سل کارسینومای خالص و بیش از ۹۰ درصد کاهش در اندازه تومور اولیه براساس CT scan رادلیلی بر عدم نیاز بر جراحی ارجحان شمرده اند (۴).

آقای دکتر جواد پور بابرسی روی ۶۳ بیمار نتیجه گیری کرده است که وجود تراتوما در تومور اولیه و نیز بیماری متاستاتیک وسیع (bulky metastatic disease) شانس بیماری باقیمانده در توده باقی مانده را افزایش می دهد (۱۲). توده تومورال حجیم و تراتومی نابالغ (immature)

در واقع امروزه انتخاب نوع درمان در مراحل B1, B2، نمان سمینوما به در دسترس بودن امکانات برای نوع خاص درمان در هر منطقه بستگی داشته و برتری مطلق برای هیچ یک از روشها وجود ندارد (۲۴ و ۳۳).

NSGCT-Stage B3,C

این مراحل رانان سمینومای پیشرفته می نامند. بیماران در این مرحله بطور استاندارد تحت درمان با چهار دوره شیمی درمانی، قبل یا بعد از ارکیکتومی، قرار می گیرند.

در مواردیکه الف - پس از شیمی درمانی: پاسخ کامل مشاهده شود.

ب - از ابتدا درگیری در تریتو پری تون وجود نداشته و فقط متاستاز ریوی دیده شود و پس از شیمی درمانی هیچ شاهد سرولوژیک یا رادیولوژیکی از تومور باقی نماند، مراقبت (Surveillance) بدون RPLND پیشنهاد می شود (۳۷). البته باید بخاطر داشت که رادیوگرافی منفی احتمال باقیماندن تومور را رد نمی کند (۳۷).

تجزیه و تحلیل اثر عوامل بر روی پاسخ GCTs به شیمی درمانی نشان داده است که تعداد محل های متاستاز، سطوح LDH و hCG عوامل مستقلی اند که بر این پاسخ اثر می گذارند. براساس سرعت سقوط hCG و AFP عوامل مستقلی اند که بر این پاسخ اثر می گذارند. براساس سرعت سقوط hCG و AFP می توان نتیجه شیمی درمانی را پیش بینی کرد.

در صورتیکه در طی دودوره اول شیمی درمانی نیمه عمر AFP بیش از ۷ روز و نیمه عمر hCG بیش از سه روز باشد، احتمال شکست درمان وجود دارد. شانس CR در صورت کاهش این تومور مارکرها با سرعت مناسب ۸۹ درصد است و در غیر این صورت شانس CR به ۲۹ درصد سقوط خواهد کرد (۱۸).

پس از تکمیل شیمی درمانی در ۲۵ تا ۴۰ درصد موارد

ازشیمی درمانی اولیه کانسر نشان دهند،
 ب - به شیمی درمانی القائی induction chemotherapy^(۲) پاسخ ندهند
 ج - توده باقیمانده همراه با سطوح بالای تومور مارکر نشان دهند، رژیم های شیمی درمانی مختلفی به عنوان Salvage chemotherapy مطرح می باشد.

بیمارانیکه ضمن شیمی درمانی بارژیم حاوی سیس پلاتینوم پیشرفت بیماری را نشان دهند، در طی Salvage therapy نباید ازسیس پلاتینوم استفاده شود. اما بیمارانیکه پس از پاسخ اولیه مجدداً پیشرفت بیماری را نشان دهند، می توانند مجدداً ازاین دارو استفاده کنند. باتوجه به ۳۳ تا ۶۹ درصد پاسخ کامل به رژیمهای حاوی ایفوسفامید (Ifosfamide-based) و دوام این پاسخ در حدود ۵۰ درصد بیماران، شیمی حاوی ایفوسفامید به عنوان خط اول درمان در Salvage therapy استاندارد مطرح است (۱۸ و ۲۸).

در حال حاضر بطور معمول بیماران ابتدا با رژیم های VIP یا Cis-platinume (Vinblastin Etopos) یا تحت مداوا قرار می گیرند و در صورت عدم پاسخ به این رژیم ها، درمان با مقادیر بالای داروهای شیمی درمانی و پیوند مغز استخوان از خود فرد autologous bone marrow transplantatic ادامه می یابد (۱۸ و ۲۸).

امامرگ و میر بیمارانیکه پس از درمان اولیه با رژیم VIP تحت درمان با دوز بالای داروهای شیمی درمانی و

(teratoma) حاوی اجزاء غیر ژرمینال نیز با شانس بیشتری از عود همراه اند.

در یک بررسی روی ۹۹۶ بیمار که پس از شیمی درمانی برای نان سمنومای پیشرفته، تحت رزکسیون توده باقیمانده قرار گرفته بودند، یافته های زیر پیش بینی کننده نکروز بودند:

الف - عدم وجود تراتوم در تومور اولیه
 ب - سطح نرمال تومور مارکرها (AFP و یا hCG) قبل از شیمی درمانی
 ج - اندازه کوچکتر توده باقیمانده پس از شیمی درمانی (مثلاً کوچکتر از ۲ سانتی متر)
 د - کاهش بیشتر در اندازه تومور (مثلاً بیش از ۹۰ درصد)
 ه - توده باقیمانده در ریه (در مقابل توده باقیمانده در رتروپریتونئ) . بررسی های بیشتر ممکن است به تشخیص بیمارانیکه از رزکسیون توده سود نمی برند، کمک کند (۳۹).

عده ای نیز محدود به توده باقیمانده پس از شیمی درمانی را بجای RPLND پیشنهاد کرده اند. زیرا نه تنها نتایج مشابه بدست آورده اند بلکه عوارضی مثل برگشت منی به مثانه (retrograde ejaculation) نیز بسیار کمتر بوده است (۴۲). استفاده از قطعه منجمد (frozen section) حین عمل می تواند به افتراق نکروز یا فیبروز از کارسینوم و محدود کردن RPLND به توده باقیمانده کمک کند (۲).

Salvage Chemotherapy^(۱)

شیمی درمانی نجات دهنده
 برای درمان بیمارانیکه: الف - در توده باقیمانده پس

Salvage chemotherapy. شیمی درمانی در بیمارانیکه به induction chemotherapy پاسخ کامل نداده اند.

induction chemotherapy. انتخاب شیمی درمانی به عنوان تمام درمانی که در بیمار با بیماری پیشرفته بکار می رود

ABMT بدون تکمیل مراحل مداوا با VIP تحت درمان قرار گیرند (۱۸ و ۴۶).

در شیمی درمانی با مقادیر داروها، از کربوپلاتینوم (carboplatinum) و اتوپوزاید (Etoposid) استفاده می شود. استفاده از فاکتور رشد هماتوپوئیتیک (hematopoietic) و کاستن از دوره های رژیم VIP، سمیت ناشی از درمان را کاهش خواهد (۱۸ و ۲۸).

جدول ۲ - مرحله بندی تومورهای غیر سمنومای بیضه

A	تومور محدود به بیضه
B	۱- کمتر از ۵ غده لنفاوی و همه کوچکتر از ۲ سانتی متر در ترورپریتونئ (در dissection) (یا توده CT scan preoperative طبیعی با تومور مارکرهای بالا)
	۲- بیش از ۵ غده لنفاوی بزرگتر از ۲ سانتی متر در ترورپریتونئ (در dissection) (یا توده کوچکتر از ۵ سانتی متر در retroperitoneal preoperative CT scan)
	۳- غده لنفاوی unresectable یا incompletely resectable در ترورپریتونئ (یا توده بزرگتر از ۵ سانتی متر قرار CT scan retroperitoneal preoperative)
C	بیماری در ورای غده لنفاوی ترورپریتونئ

ABMT قرار می گیرند، بالا است. به همین دلیل پیشنهاد شده است بیمارانی که شانس بیشتری برای پاسخ به رژیم VIP دارند (پاسخ کامل اولیه به رژیم حاوی سیس پلاتینوم، منشاء اولیه تومور از بیضه و کاهش hCG, AFP با سرعت مناسب در طی دودوره اول (salvage therapy)، جدا شده و بقیه با دوز بالای شیمی درمانی و

جدول ۱ - مرحله بندی سمنومای بیضه

I	تومور محدود به بیضه
II	a- کمتر از ۶ غده لنفاوی و هم کوچکتر از ۲ سانتی متر در ترورپریتونئ (یا retroperitoneal preoperative CT scan طبیعی با تومور مارکرهای بالا)
	b- بیش از ۶ غده لنفاوی بزرگتر از ۲ سانتی متر در ترورپریتونئ (یا توده کوچکتر از ۵ سانتی متر در retroperitoneal preoperative CT scan)
	c- بیماری وسیع (Massive) در ترورپریتونئ (یا توده قابل لمس) (یا توده بزرگتر از ۵ سانتی متر قرار CT scan retroperitoneal preoperative)
III	بیماری متاستاتیک (غده لنفاوی ورای دیافراگم یا درگیری احشائی)

REFERENCES:

- 1- Arcadi-JA, Transscrotal to testicular tumor, J-Surg-Oncol 1994, 57(4):261-5
- 2- Bosl -Gj, Aprikian AG, Resection of post-chemotherapy residual masses of, Cancer 1994 74(4):1329-34.
- 3 - Donohue -JP, The role of RPLND in clinical stage B testis cancer, J-Urol 1995 153(1):85-9.
- 4- Donohue -JP, Management of retroperitoneal recurrences, Urol -clin -North -Am. 1994 21(4):761-72.
- 5- Donohue -JP, Adult Primary Pure teratoma of the testis, Cancer 1995 75:2244-50

- 6-Dieckmann -KP, Intratesticular effects of Cisplatinum - based chemotherapy ,Eur -Urol 1995,28:25-30
- 7-Ges -E ,Surveillance in patient with stage I NSGCT .Cancer Invest 1993,11(1):10-4.
- 8 - Horwich -A ,Primary chemotherapy for stageII NSGCT of testis ,J -Urol 1994,151(1) 72-7 .
- 9-Horstman -WG ,Management of testicular masses incidentally discovered by ultrasound,J-Urol 1994 ,151(5):1283-65.
- 10- Heidenreich -A,A Conservative approach to bilateral testicular GCTs ,J Urol1995,153(1):10-3.
- 11- Harding -M,Dose delayed diagnosis or scrotal incision affect outcome,Brit -J-Urol 1995,76:491-4.
- 12- Jaradpour -N,Predictors of residual mass requiring surgical resection after chemotherapy ,Urology 1992,40(1):7-8.
- 13- Klotz-L,Laparoscopic RPLND for high-risk stage I NSGCT,Urology 1994,43(5):752-6.
- 14- Kennedy -BJ,Adjuvant chemotherapy for stage II NSGCT of testis,Cancer 1994,73(5):1485-9.
- 15- Loehrer -PJ,Kopecky-KK,Testicular ultrasonography after chemotherapy for GCTs ,Urology 1992,39(5):490-4.
- 16- Lewis -LG,J-Urol 1994,152(2):418-21.
- 17-Lai-PP,Radiation therapy for stageI&II-A testicular seminoma ,Int -J-Radiat -Oncol -Biol -phys 1994,21(4):773-83.
- 18-Murray Law -T,The management of patient with advanced GCTs ,Urol -Clin - North -Am 1994,21(4):757-60.
- 19- Montie -JE,Follow -up after radical orchiectomy for testicular cancer ,urol -Clin North -Am 1994,21(4):757-60.
- 20-Mencel-PJ,Bosl-GY,Advanced seminoma ,J -Clin -Oncol 1994 ,12(1) -120 -6 .
- 21- Miller -AB ,Reporting results of cancer 1981 ,4:207-14.
- 22-Ondrus -D,Neo-adjuvant chemotherapy with delayed orchiectomy ,Neoplasma 1993 ,40(3):189-92(Abstract).
- 23- Oliver -RT,Pilot Study of 2 and 1 Course carboplatinum as,Int -J-Radiat -Oncol -Biol -phys 1994,148:3-8.
- 24- Pizzocaro-G,The role of adjuvant treatment in low stage GCTs ,Eur -Urol 1995,28:267-72.

- 25-Pizzocaro-G, Comparison between clinical and pathologic staging ,J -Urol 1994,148:76-9.
- 26-Presti -JC, Genital tumor ,Smith's General Urology 1995:434-42
- 27- Read -G ,Short duration radiotherapy in stage I seminoma ,Clin -oncol -R-coll- Radiol 1993,S(6):364-6(Abstract).
- 28- Richie -JP, Neoplasms of the testis ,Campbell's Urology 1992:1222 -63.
- 29-Richie -JP ,Surveillance programs:criteria for patient selection ,Cancer-Invest 1993,11(1):91.
- 30- Richie -JP ,Testis Cancer (editorial),J-Urol 1994,152(2):431-2.
- 31- Richie -JP ,Advances in diagnosis and treatment of testicular cancer ,cancer-Invest 1993,11(6) :670-5.
- 32- Ramakrishnan -S ,Stage I seminoma of the testis ,clin -oncol -R-Coll- Radiol 1992 ,4(5):284-6 (Abstract).
- 33- Roth -BJ, Cost and risk benefit in the management of clinical stage II NSGCTs,Cancer 1995 ,75:2897-903.
- 34- Roach -M-Radiotherapy of urologic tumor ,Smith's General Urology 1995 :408 -94.
- 35- Skinner -DG ,Post radical orchiectomy hemorrhage ...,Urology 1995 ,46:408-11.
- 36- Skinner -EC,Skinner -DG ,Surgery of testicular neoplasms ,Campbell's Urology 1992:3090-112.
- 37- Sheinfeld -J,Management of the post chemotherapeutic residual mass,Urol -Clin -North -Am .1993 ,20(1):133-43(Abstract).
- 38- Ston -NN,Laparoscopic RPLND in stage A NSGT,Urology 1993 ,42(5) :610-4 (Abstract).
- 39-Steyerberg-EW,Predictors of residual mass histology,Eur-J-Cancer,1994 ,30(9):1231-9.
- 40- Small -EJ ,Chemotherapy of urology,1995:473-9
- 41-Thomas -GM,surveillance in stage I seminoma of the testis ,Urol -Clin -North -Am 1993,20:85-91(Abstract).
- 42-Tekyul -S,post chemotherapy surgery for metastatic testicular GCT,Urology 1994 ,43(3):349-54.
- 43- Uchiyama -M ,Gallium-67-citrate in extragonadal and,J-Nucl -Med 1994,35(10): 1624-30(Abstract).

- 44- Von -der-Masse -H ,Results of a policy of surveillance in stage I seminoma ,Int -J-Radiat -Oncol -Biol -phys 1993,27(1):11-5(Abstract).
- 45- Warde -PR ,Thomas -GM,Surveillance following orchiectomy for stage I seminoma ,Eur -J- Cancer 1993,29(14) :1931-4(Abstract).
- 46- Williams -SD,Broun-ER,Early salvage therapy for GCTs ...,Cancer ,1994,73(6):1716-20.
- 47- Williams -SD ,Roth -BJ,Chemotherapy of testis cancer :A review ,Int- J-Radiat-Oncol -Biol -phys 1992,22(1):213-7.
- 48- Weissbach -L ,Organ preserving surgery of malignant GCTs,J-Urol 1995,153(1): 90-3.