

ΚΑΡΚΙΝΟΣ ΤΟΥ ΟΡΧΕΩΣ ΚΑΙ ΓΟΝΙΜΟΤΗΤΑ

Ο καρκίνος του όρχεως αποτελεί τον **πιο συχνό καρκίνο** σε νέους άντρες ανάμεσα **στις ηλικίες των 15 με 40** ετών με συχνότητα εμφάνισης στην Ευρώπη περίπου **7 με 9** περιπτώσεις **ανά 100.000** άντρες.

Προδιαθεσικοί παράγοντες

Γνωστοί προδιαθεσικοί παράγοντες για την εμφάνιση καρκίνου του όρχεως αποτελούν:

- το ατομικό ιστορικό με καρκίνο του όρχεως,
- η κρυψορχία,
- το θετικό οικογενειακό ιστορικό,
- η παρουσία προκαρκινικών αλλοιώσεων in situ,
- η Καυκάσια φυλή,
- οι περιβαλλοντικοί παράγοντες, η υπογονιμότητα

Τύποι καρκίνου του όρχεως

Στο **95%** των περιπτώσεων ο καρκίνος του όρχεως είναι **εκ αρχέγονων κυττάρων** (germ cell testicular tumor) και διακρίνεται στα σεμινώματα, που αφορούν το 60% των περιπτώσεων και ανευρίσκονται κυρίως στις ηλικίες ανάμεσα στα 30 και 40 έτη, και στα μη σεμινώματα (yolk sac tumor, χοριοκαρκίνωμα, εμβρυϊκό καρκίνωμα και τεράτωμα) όπου εμφανίζει πικ στις ηλικίες ανάμεσα στα 20 με 24 έτη. Άλλοι πιο σπάνιοι τύποι καρκίνου του όρχεως είναι από τα κύτταρα του στρώματος, το λέμφωμα (ως μετάστατικός όγκος κυρίως σε ηλικίες πάνω των 50 ετών) και το γοναδοβλάστωμα³.

Επιβίωση μετά από καρκίνο του όρχεως

Ο καρκίνος του όρχεως αποτελεί έναν από τους **πλέον ιάσιμους καρκίνους** και είναι χαρακτηριστικό ότι **μετά την 5-ετία σχεδόν όλοι οι ασθενείς** που έχουν επιβιώσει θεωρείται ότι έχουν **ίαση**.

- ✓ Τα **ποσοστά ίασης** στα **σεμινώματα** αγγίζουν το **99% με 100%** όταν βρίσκονται σε αρχικά στάδια (**στάδιο I**), ενώ ακόμα και σε πιο προχωρημένα στάδια (**στάδιο II και III**) τα **ποσοστά ίασης** αγγίζουν το **70% με 80%**. Όσον αφορά
- ✓ Τα **ποσοστά ίασης** στα **μη σεμινώματα** τα ποσοστά ίασης είναι **αντίστοιχα εκείνων των σεμινωμάτων** με εξαίρεση τις περιπτώσεις που ανήκουν σε **προχωρημένα στάδια** και είναι πτωχής πρόγνωσης όπου η **5-ετής επιβίωση** κυμαίνεται ανάμεσα στο **45% και 50%**

Αυτά τα εξαιρετικά ποσοστά επιβίωσης επιτυγχάνονται χάρη στις τεχνικές θεραπευτικής αντιμετώπισης του καρκίνου του όρχεως που περιλαμβάνουν το χειρουργείο (συνήθως την ριζική ορχεκτομή και οπισθοπεριτοναϊκή λεμφανεδεκτομή), την χημειοθεραπεία και την ακτινοθεραπεία.

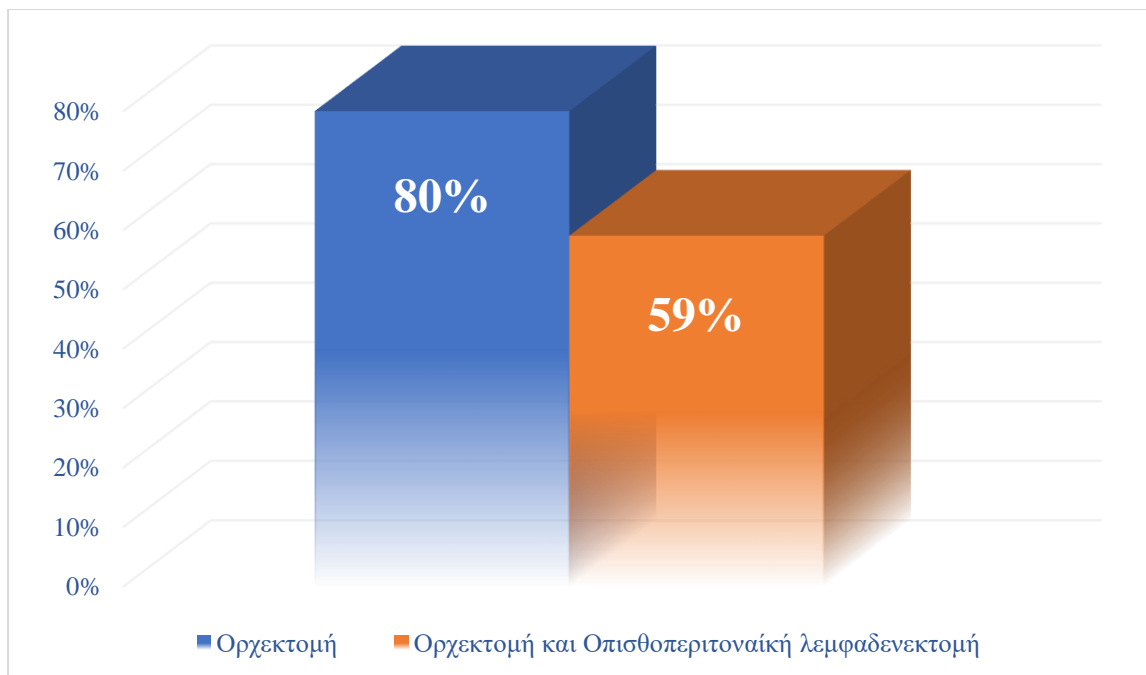
Θεραπευτική αντιμετώπιση του καρκίνου του όρχεως και υπογονιμότητα

Ο καρκίνος του όρχεως έχει εξαιρετικά ποσοστά ίασης χάρη στις τεχνικές θεραπευτικής αντιμετώπισης που περιλαμβάνουν το χειρουργείο (συνήθως την ριζική ορχεκτομή και οπισθοπεριτοναϊκή λεμφαδεκτομή), την χημειοθεραπεία και την ακτινοθεραπεία.

- **Χειρουργική αντιμετώπιση**

Η **γονιμότητα** του άντρα με καρκίνο του όρχεως επηρεάζεται αρνητικά τόσο πριν την έναρξη κάποιας θεραπευτικής αντιμετώπισης όσο και μετά την θεραπεία, με τη συνολική γονιμότητα **να ελαττώνεται κατά 30%** και ένα μέσο χρονικό διάστημα **γέννησης ζώντος υγιούς** νεογνού να είναι τα **4.8 χρόνια**.

- Ο καρκίνος του όρχεως αυτός καθ'αυτός **επηρεάζει την γονιμότητα** του άντρα λόγω **διαταραχής του άξονα υποθάλαμο-υπόφυση**. Η **χειρουργική όμως εξαίρεση** του όγκου **ΔΕΝ** σημαίνει πάντα ότι θα **επαναφέρει** την γονιμότητα στα επίπεδα που ήταν την στιγμή της διάγνωσης:
 - **40%** των αντρών είναι **ολιγοσπερμικοί ή αζωοσπερμικοί** έως και 3 εβδομάδες μετά από την εκτομή του ενός όρχεως και μπορεί να χρειαστεί έως και 2 με 3 χρόνια μετά το χειρουργείο για να επανέλθει στα επίπεδα σπερματογένεσης που ήταν την στιγμή της διάγνωσης. (σχεδιάγραμμα 1).
 - Η δυνατότητα να **επανέλθει η σπερματογένεση** εξαρτάται από τα **επίπεδα των δεικτών γονιμότητας** όπως είναι η FSH, LH και τεστοστερόνη την στιγμή της διάγνωσης. Γενικά, μια διάμεση τιμή χρόνου μέχρι την **επίτευξη φυσικής σύλληψης** μετά από ορχεκτομή **είναι οι 18 μήνες**.
 - Κατά την **οπισθοπεριτοναϊκή λεμφαδεκτομή** μπορεί να γίνει **βλάβη** του οσφυϊκού νευρικού πλέγματος και των σπληνικών νεύρων προκαλώντας παλινδρόμηση του σπέρματος και **αδυναμία εκσπερμάτισης** του άντρα (σχεδιάγραμμα 1). Αν και στις μέρες μας χρησιμοποιούνται τεχνικές διατήρησης αυτών των νεύρων με στόχο την προστασία της αντρικής γονιμότητας, η οπισθοπεριτοναϊκή λεμφαδεκτομή εξακολουθεί να **αποτελεί την κύρια αιτία αδυναμίας εκσπερμάτισης στο 90% των περιπτώσεων**. Ειδικότερα όταν προ χειρουργείου έχει εφαρμοστεί ακτινοθεραπεία η διατήρηση των νεύρων μπορεί να είναι αδύνατη για τεχνικούς λόγους.



Σχεδιάγραμμα 1. Ποσοστά αυτόματης σύλληψης 10 -11 χρόνια μετά από απλή ορχεκτομή και μετά από ορχεκτομή και οπισθοπεριτοναϊκή λαμφαδενεκτομή.

Χημειοθεραπεία

Ο καρκίνος του όρχεως είναι εξαιρετικά **χημειο-ευαίσθητος όγκος** και η χημειοθεραπεία που χρησιμοποιείται συνήθως περιλαμβάνει μονοθεραπεία με καρβοπλατίνα (carboplatin) ή συνδυασμό σις-πλατίνας (cisplatin) με μπλεομυκίνη (bleomycin) και ετοποσίδη (etoposide) (BEP) ή συνδυασμό cisplatin με βινπλαστίνη (vinblastine) και bleomycin.

- η χημειοθεραπεία καθώς περνάει στην κυκλοφορία του αίματος έχει εξαιρετικά αρνητική επίδραση στην σπερματογένεση συντελώντας στην **ολιγοσπερμία** ή και **αζωοσπερμία** αλλά και στην **ποιότητα του σπέρματος** λόγω πιθανής **βλάβης** που μπορεί να προκληθεί στο **DNA των σπερματοζωαρίων**.
- η χημειοθεραπεία σχετίζεται:
 - με υπογονιμότητα
 - αύξηση της πιθανότητας τερατογενέσεων και γενετικών ανωμαλιών στο έμβρυο
- Η ικανότητα **επιστροφής της σπερματογένεσης** και ο χρόνος που θα γίνει αυτό μετά το τέλος των χημειοθεραπευτικών σχημάτων **εξαρτάται:**
 - από τα **επίπεδα** σπερματογένεσης **πριν την έναρξη** της θεραπείας
 - από τον **τύπο** της χημειοθεραπείας,
 - την **δοσολογία** που χορηγείται,
 - τον **αριθμό** των κύκλων,
 - **εξ' ατομικευμένους** παράγοντες κινδύνου
- **μέσα σε 2 χρόνια** η πλειοψηφία των ασθενών που έχουν λάβει BEP θα ανακτήσουν την ικανότητα σπερματογένεσης

- το **73 - 85%** των ασθενών μπορούν να επιτύχουν **φυσική σύλληψη στα 12 χρόνια μετά το τέλος της χημειοθεραπείας.**
- τα ποσοστά φυσικής σύλληψης **ελαττώνονται** με την **αύξηση** της δόσης που χορηγείται. Σε δοσολογία **cisplatin \geq 850mg** μόνο το **29%** των ασθενών είχαν **φυσιολογικό σπέρμα** στα 11 χρόνια μετά την χημειοθεραπεία.
- τα **ποσοστά φυσικής σύλληψης** μετά από **2 ή 3 κύκλους** χημειοθεραπείας βασισμένη στην cisplatin είναι **αντίστοιχα** των ποσοστών μετά από **μονοθεραπεία με ορχεκτομή**. Αυτά τα ποσοστά γίνονται **σημαντικά μικρότερα** όσο **αυξάνεται ο αριθμός** των χημειοθεραπευτικών κύκλων.
- παραμένουν πολλά ερωτηματικά σχετικά με την ποιότητα του σπέρματος
- η έναρξη προσπαθειών φυσικής σύλληψης πρέπει να γίνεται **τουλάχιστον 12 με 18 μήνες μετά** το τέλος της χημειοθεραπείας.

Ακτινοθεραπεία

Οι όρχεις είναι εξαιρετικά **ακτινοευαίσθητοι**, γιαυτό και η ακτινοθεραπεία σε περιπτώσεις καρκίνου είναι συχνά προτεινόμενη θεραπευτική αντιμετώπιση. Η επίδραση στην γονιμότητα εξαρτάται από **την ποσότητα της ακτινοβολίας** (Gy) που χορηγείται:

- **<0.5 Gy**, η ολιγοσπερμία είναι **αναστρέψιμη**,
- **<3 Gy** παρατηρείται **αζωοσπερμία** με χρόνο αποκατάστασης τους **30 μήνες**,
- **<5 Gy** η **αζωοσπερμία** χρειάζεται **τουλάχιστον 5 χρόνια** να αποκατασταθεί,
- **>16 Gy** η **αζωοσπερμία** είναι **μόνιμη** στο **95%** των περιπτώσεων και παρατηρείται δυσλειτουργία των Leydig κυττάρων.

✓ Στις μέρες μας γίνονται προσπάθειες ακτινοβολίας μόνο των οπισθοπεριτοναϊκών λεμφαδένων προστατεύοντας έτσι τους όρχεις. Η αζωοσπερμία με αυτόν τον τρόπο αναμένεται να αναστρέφεται 2 χρόνια μετά το τέλος της ακτινοθεραπείας.

Διατήρηση γονιμότητας σε άντρες με καρκίνο του όρχεως

Η Ευρωπαϊκή Εταιρεία Ουρολογίας προτείνει η διατήρηση γονιμότητας σε άντρες με καρκίνο του όρχεως να γίνεται **πριν** την έναρξη της θεραπευτικής αντιμετώπισης. Παρ' όλα αυτά δεν συνηθίζεται από τους ογκολόγους να προτείνεται συζήτηση με εξειδικευμένους γιατρούς στην υπογονιμότητα ώστε οι ασθενείς να είναι ενημερωμένοι για τις επιλογές διατήρησης γονιμότητας που έχουν. Έτσι, η διατήρηση γονιμότητας σε αυτούς τους ασθενείς μπορεί να γίνει πριν (το οποίο είναι και το ιδανικό) ή μετά την έναρξη της θεραπευτικής αντιμετώπισης.

Διατήρηση γονιμότητας πριν την θεραπευτική αντιμετώπιση

Κρυοσυντήρηση σπέρματος

Αν και υπολογίζεται ότι το 70% των αντρών που θεραπεύτηκαν από τον καρκίνο του όρχεως τελικά θα αποκτήσουν παιδί, **δεν υπάρχει τρόπος** που να μπορεί **να προσδιοριστεί** με ακρίβεια ποιος άντρας έχει **πιθανότητα απόκτησης παιδιού** μετά από θεραπεία καρκίνου του όρχεως.

➤ Σε όλους τους άντρες αναπαραγωγικής ηλικίας θα πρέπει να προσφέρεται η κρυοσυντήρηση (κατάψυξη) σπέρματος.

- η κρυοσυντήρηση, είναι μια αρκετά αποτελεσματική διαδικασία για την διατήρηση σπέρματος ακόμα και σε σοβαρά ολιγοσπερμικά δείγματα,
- περίπου το **55%** των ασθενών που επιχειρούν σύλληψη μετά από κρυοσυντήρηση **επιτυγχάνουν την πατρότητα,**
- η κρυοσυντήρηση έχει **θετική επίδραση στην ψυχολογία** του άντρα γιατί του δημιουργεί την ασφάλεια ότι δεν πρόκειται να στερηθεί μελλοντική πατρότητα επιδρώντας θετικά ακόμα και στα ποσοστά αυτόματης σύλληψης

- Χρονικό διάστημα κρυοσυντήρησης

- Η κρυοσυντήρηση ιδανικά θα πρέπει να γίνεται **πριν την ορχεκτομή**, αφού η μέση συγκέντρωση σπέρματος μπορεί να ελαττωθεί μέχρι και κατά $10 \times 10^6/\text{ml}$ μετά το χειρουργείο.
- Ένα άλλο σημαντικό πλεονέκτημα της κρυοσυντήρησης προ χειρουργείου είναι ότι δίνεται η δυνατότητα αναγνώρισης και κατ' επέκταση διαχείρισης των ασθενών που έχουν αζωοσπερμία ή σοβαρή ολιγοσπερμία εφόσον δεν υπάρχει ασφαλής τρόπος να γίνει πρόβλεψη αυτών των ασθενών κατά την διάγνωση του καρκίνου ή μετά την θεραπεία αυτού.
- Η κρυοσυντήρηση δεν καθυστερεί σημαντικά το χειρουργείο αφού χρειάζεται **μόνο 1 εβδομάδα** για να ολοκληρωθεί η διαδικασία της
- Στις περιπτώσεις που η κρυοσυντήρηση **δεν** γίνει **πριν** το χειρουργείο, όπως συμβαίνει αρκετά συχνά, τότε θα πρέπει να γίνει πριν την έναρξη της χημειοθεραπείας γιατί έτσι θα προστατευθεί τόσο η σπερματογένεση όσο και το DNA των σπερματοζωαρίων από πιθανή βλάβη.

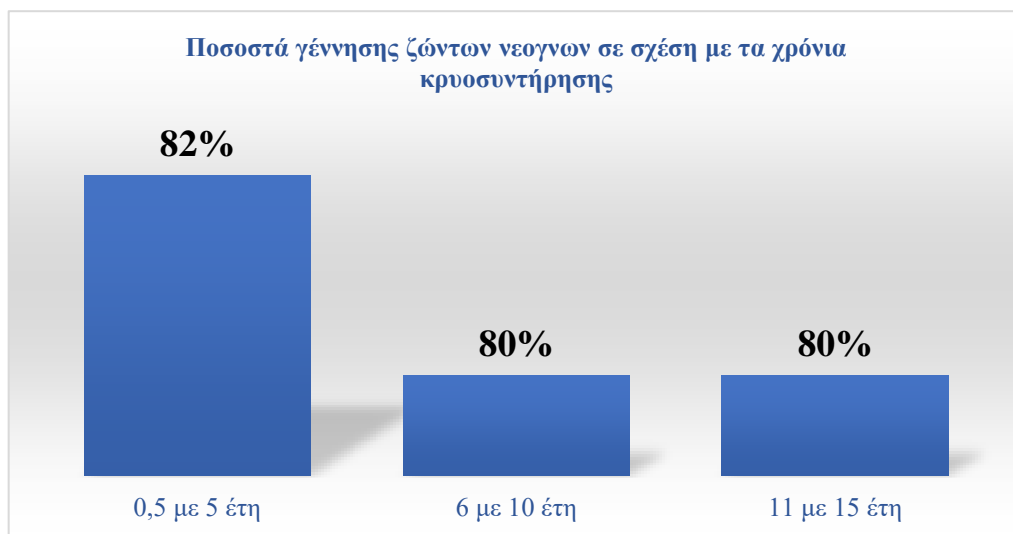
- Τρόπος λήψης σπέρματος

Ο τρόπος λήψης σπέρματος μπορεί να γίνει με την διαδικασία της **εκσπερμάτισης**. Στους αζωοσπερμικούς ή σοβαρά ολιγοσπερμικούς όμως ασθενείς η **λήψη σπέρματος** μέσω της **εκσπερμάτισης** συχνά **δεν** επαρκή οπότε χρειάζεται να χρησιμοποιηθούν **χειρουργικές μέθοδοι**:

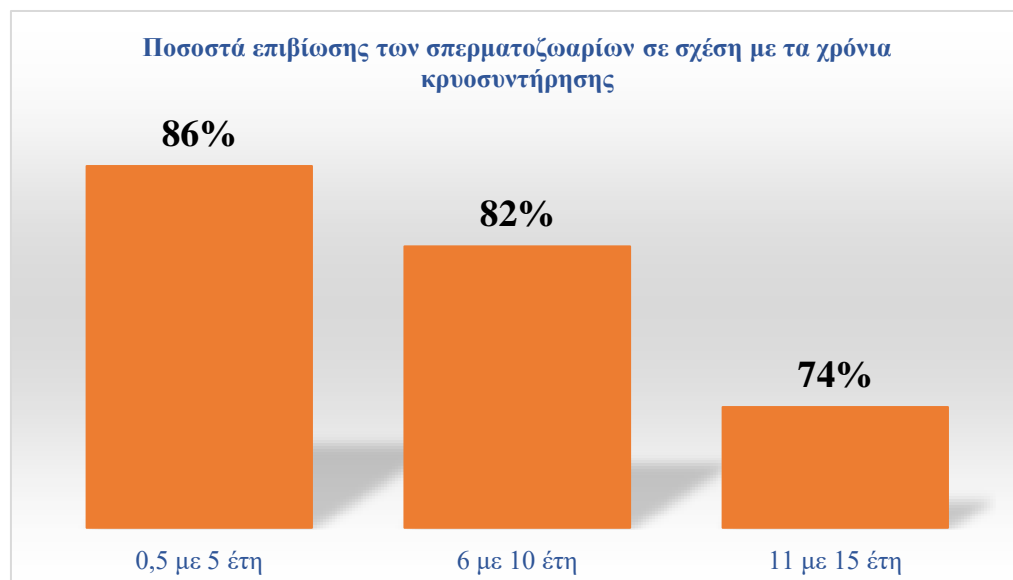
- η λήψη σπέρματος **κατ'ευθείαν από τον όρχη** χρησιμοποιώντας την τεχνική «**TESE**» ή «**micro TESE**» (αυξάνει κατά 1.5 φορές την πιθανότητα λήψης σπέρματος σε σύγκριση με την απλή TESE),
- η λήψη σπέρματος κατά την ορχεκτομή (**onco-micro TESE**) χρησιμοποιώντας λειτουργικό ιστό ελεύθερο νόσου ο οποίος επρόκειτο να χαθεί με την εξαίρεση του όρχεως.

Χρονικό διάστημα διατήρησης του σπέρματος με την κρυοσυντήρηση

- Από **βιολογικής άποψης** το σπέρμα μπορεί να κρυοσυντηρηθεί για **μεγάλο χρονικό διάστημα** γεγονός που **επιβεβαιώνεται** και **από ιατρικής άποψης** αφού έχει αποδειχτεί ότι η μακροχρόνια κατάψυξη σπέρματος **δεν** επηρεάζει τα κλινικά αποτελέσματα (σχεδιάγραμμα 1 &2).
- Η κρυοσυντήρηση **ελαττώνει** τον **αριθμό** και την **κινητικότητα** των σπερματοζωαρίων **χωρίς** όμως αυτό να έχει **κλινική σημασία** λόγω της εξωσωματικής γονιμοποίησης.
- **Δεν** αυξάνει την πιθανότητα γενετικών ανωμαλιών.



Σχεδιάγραμμα 1.



Σχεδιάγραμμα 2.

Διατήρηση γονιμότητας μετά την θεραπευτική αντιμετώπιση

- Η **εμμένουσα αζωοσπερμία** μετά από χημειοθεραπεία μπορεί να αντιμετωπιστεί με την **τεχνική microTESE**. Μάλιστα, τα **ποσοστά ζώντων γεννήσεων** μετά από microTESE σε χημειοθεραπευμένους ασθενείς και τεχνητή γονιμοποίηση είναι **27 – 47%**. Αυτά τα ποσοστά είναι παρόμοια με εκείνα που λαμβάνονται από υγιείς άντρες που επεβλήθησαν σε microTESE.
- Η **παλινδρόμηση σπέρματος και η αδυναμία εκσπερμάτισης** μπορεί να αντιμετωπιστεί με 4 τρόπους:
 - την *φαρμακευτική αντιμετώπιση*,
 - τον *καθετηριασμό*,
 - την *τεχνική TESE και*
 - την *ηλεκτροδιέγερση*.
- Η **φαρμακευτική θεραπεία** αποτελεί την **πρώτη γραμμής θεραπευτική αντιμετώπιση** και περιλαμβάνει την χρήση των α-αδρενεργικών αγωνιστών όπως η ψευδοεπεπινεφρίνη ή η ιμιπραμίνη που συντελούν στην αύξηση του τόνου του αυχένα της ουροδόχου κύστεως επιτρέποντας την εκσπερμάτιση. Σε **αποτυχία αυτής** της αντιμετώπισης μπορεί να γίνει **καθετηριασμός της ουροδόχου κύστεως** αφού πρώτα πραγματοποιηθεί αλκαλοποίηση των ούρων για να μην καταστραφεί το σπέρμα από το χαμηλό pH. **Επί αποτυχίας**, το σπέρμα μπορεί να ληφθεί **απευθείας από τους όρχεις (TESA) ή την επιδιδυμίδα (PESA)** μέσω αναρρόφησης με βελόνη. **Επί αποτυχίας** όμως όλων των πιο πάνω το μόνο που απομένει, αν και δεν είναι γενικά αποδεκτό, είναι η **εκσπερμάτιση με ηλεκτροδιέγερση** όπου εμφανίζει ποσοστά επιτυχίας λήψης σπέρματος στο 90% των ασθενών.

1. Park JS, Elgiaty A, Ham WS. Recent global trends in testicular cancer incidence and mortality. *Medicine* 2018;97:e12390
2. Goldberg H, Klaassen Z, Chandrasekar T, Fleshner N, Hamilton RJ, Jewett MAS. Germ Cell Testicular Tumors-Contemporary Diagnosis, Staging and Management of Localized and Advanced disease. *Urology* 2018;125:8-19
3. <https://www.cancerresearchuk.org/health-professional/cancer-statistics/statistics-by-cancer-type/testicular-cancer/survival#heading-Zero>
4. Smith ZL, Werntz RP, Eggener SE. Testicular Cancer: Epidemiology, Diagnosis and Management. *Med Clin North Am* 2018;102:251-64
5. Chen J, Daneshmand S. Modern Management of Testicular Cancer. *Cancer Treat Res* 2018;175:273-308
6. Albers P, Albrecht W, Algaba F et al. European Guidelines on Testicular Cancer. European Association of Urology 2016
7. Moody JA, Ahmed K, Yap T, Minhas S, Shabbir M. Fertility management in testicular cancer: the need to establish a standardized and evidence-based patient-centric pathway. *BJUI* 2019;123:160-72
8. Rives N, Perdrix A, Hennebicq S, et al. The semen quality of 1158 men with testicular cancer at the time of cryopreservation: results of the French National CECOS Network. *J Androl* 2012;33:1394-401
9. Huang C, Lei L, Wu HL, et al. Long-term cryostorage of semen in a human sperm bank does not affect clinical outcomes. *Fertil Steril* 2019;112:663-69