



پروتکل درمانی سرطان بیضه

با همکاری

متخصصین ارولوژی، انکولوژی، رادیوانکولوژی، رادیولوژی، پاتولوژی

از دانشگاه های علوم پزشکی تهران، شهید بهشتی و ایران

کمیته یوروانکولوژی مرکز تحقیقات بیماریهای کلیه و مجاری ادراری

قطب ارولوژی کشور

شک به توده ی بیضه :

- شرح حال و معاینه ی فیزیکی
- چک سطح AFP
 - افزایش خفیف غیر افزایش یابنده نشانه ی وجود germ cell tumor نیست .
 - درمان نباید براساس سطح AFP کمتر از 20 ng/mL صورت بگیرد .
- چک سطح LDH
- چک سطح beta- hCG
 - افزایش خفیف ($> 20 \text{ IU/ml}$) معیار شروع درمان نیست.
- چک سطح پایه ی فعالیت گونادال
- سونوگرافی بیضه

درمان اولیه:

- ممکن است در بیماران منتخب جراحی نگهدارنده ی بیضه ها انجام شود مثل partial orchiectomy (در بیماران با احتمال بالای testicular tumor خوش خیم)
- در صورت اندیکاسیون ، صحبت با بیمار در مورد sperm banking
- صحبت با بیمار در مورد پروتز بیضه
- در بیماران با ابنورمالیتی بیضه ی دوطرفه inguinal biopsy در نظر گرفته شود شامل سونوگرافی حاوی آتروفی قابل ملاحظه ، توده ی مشکوک یا cryptorchid testis .
- بیوپسی در میکروکلسیفیکاسیون توصیه نمی شود.
- در بیماران testicular cancer و کسانی که برای "in situ" germ cell neoplasia ، high-risk هستند، بیوپسی بیضه ی مقابل با بیمار مطرح شود (strong).

تشخیص پاتولوژی:

- Pure seminoma (هیستولوژی pure seminoma . AFP نرمال و ممکن است سطح beta-hCG افزایش یافته باشد)
- non seminomatous germ cell tumor (NSGCT) (شامل mixed seminoma ، non seminoma tumors و هیستولوژی سمینوما با AFP افزایش یافته)

Pathologic requirement های اجباری:

- موارد ماکروسکوپی: باید radical یا partial بودن orchiectomy ، side ، سایز testis ، تعداد تومور ها و موارد ماکروسکوپی مربوط به اپیدیدیم، طول cord و tunica vaginalis مشخص شود.
- نمونه برداری: حداقل یک section ۱ سانتی متر مربعی به ازای هر سانتی متر از بزرگترین قطر تومور شامل normal macroscopic parenchyma (اگر وجود داشت) ، tunica albuginea و اپیدیدیم با انتخاب مناطق مشکوک. اگر تومور کوچکتر از ۲۰ میلی متر باشد ، باید به طور کامل نمونه برداری شود.
- حداقل یک section پروگزیمال (base of the cord) و یک section دیستال از spermatic cord به علاوه ی هر ناحیه ی مشکوک جهت جلوگیری از آلودگی cord block ، بهتر است قبل از tumor section انجام شود.
- موارد میکروسکوپی و تشخیص: histological types (هر یک از اجزا باید مشخص شود و مقدار آن با درصد گزارش شود) طبق WHO ۲۰۱۶.

- وجود یا عدم وجود عروق لنفاوی pre-tumoral و/یا تهاجم عروق خونی . در صورت شک، استفاده از مارکر های اندوتلیال مانند CD31 توصیه می شود.
 - وجود یا عدم وجود GCNIS در non-tumor parenchyma
 - در صورت تهاجم به rete testis، توجه به افتراق بین درگیری pagetoid و تهاجم stromal لازم است.
 - اگر یافته های میکروسکوپی با سرم مارکرها هم خوانی نداشته باشد، block sample های بیشتری بهتر است گرفته شود.
 - در یک multifocal seminoma، بهتر است بزرگترین ندول بهتر است برای تعیین pT category گرفته شود.
- stage بندی تومور بیضه در جدول انتهایی پروتکل اضافه شده است.

:Pure seminoma

اقدامات بعد از تشخیص اولیه:

- سی تی اسکن شکمی-لگنی
- عکس ساده ریه
- سی تی اسکن ریه در صورت سی تی اسکن مثبت شکمی یا عکس ساده ی ریه ی غیرنرمال
- از آنجایی که STAGE بندی براساس مقادیر بعد از orchiectomy، چک مجدد beta-hCG, LDH, AFP انجام شود
- در صورت وجود اندیکاسیون توصیه به sperm banking
- انجام brain MRI با و بدون کنتراست، در صورت beta-hCG بالای ۵۰۰۰ IU/L، متاستاز احشایی غیر از ریه، متاستاز ریه ی گسترده و وجود علائم نورولوژیک

Risk classification for advanced disease¹(post-orchietomy)

Risk status	Nonseminoma	Seminoma
Good risk	Testicular or retroperitoneal primary tumor ² and no non-pulmonary visceral metastases and Post-orchietomy markers-all of: AFP<1000 ng/ml hCG<5000 iu/L LDH<1.5×upper limit of normal	Any primary and No nonpulmonary visceral metastases and Normal AFP Any hCG Any LDH³
Intermediate risk	Testicular or retroperitoneal primary tumor ² and no non-pulmonary visceral metastases and Post-orchietomy markers-any of: AFP 1000-10000 ng/ml hCG 5000-50000 iu/L LDH 1.5-10×upper limit of normal	Any primary and No nonpulmonary visceral metastases and Normal AFP Any hCG Any LDH
Poor risk	Mediastinal primary tumor² or Nonpulmonary visceral metastases or AFP>10000 ng/ml hCG>50000 iu/L LDH>10×upper limit of normal	No patients classified as poor prognosis

- 1- مارکرهایی که برای دسته بندی ریسک استفاده می شوند، بعد از انجام orchietomy هستند.
- 2- ارجاع به مراکز high-volume در بیماران با extra gonadal germ cell tumors توصیه می شود.
- 3- بیماران good risk با disseminate seminoma LDH بیشتر از 2.5 برابر بالاترین حد نرمال پروگنوز بدتری نسبت به سایر بیماران good risk دارند.

درمان اولیه براساس stage:

• Stage IA,IB

- توصیه به درمان surveillance برای pT1 تا pT2
- رادیوتراپی (۲۵.۵ Gy یا ۲۰ Gy)، کربوپلاتین (AUC=7*1 cycle or AUC=7*2)
- طی ۴ هفته قبل از شروع شیمی درمانی، توصیه به سی تی اسکن شکمی/لگنی و عکس ساده یا سی تی اسکن قفسه سینه برای تایید stage بندی (حتی اگر قبلا انجام شده باشد).
- از نظر EAU در stage I seminoma، surveillance درمان ارجح است؛ اگر از نظر اقتصادی امکان پذیر باشد و بیمار compliance مناسب داشته باشد (strong).
- رادیوتراپی بهتر است برای بیمارانی استفاده شود که برای surveillance مناسب نیستند یا کنترل اندیکاسیون انجام شیمی

- درمانی دارند و رادیوتراپی به طور روتین توصیه نمی شود (strong).
- در بیماران با ریسک خیلی پایین adjuvant treatment, recurrence توصیه نمی شود (strong).

• Stage IS

- در صورت بالا بودن سطح تومور مارکر ها و سیر افزایش یابنده ، توصیه به انجام شیمی درمانی سیستمیک
- اندازه گیری مجدد سطح سرمی تومور مارکر (افزایش سطح تومور مارکر ریسک بیماری خارج از پریتونن را بالا می برد)
 - افزایش خفیف غیربالارونده ی سطح AFP نشان دهنده ی germ cell tumor نیست. شروع درمان نباید براساس $AFP > 20 \text{ ng/ml}$ باشد.
 - بررسی بیشتر قبل از شروع درمان اولیه در افزایش خفیف سطح beta-hCG باید مدنظر باشد چرا که عوامل دیگری مانند هایپوگوناדיسم و مصرف ماریجوآنا موارد مثبت کاذب ایجاد میکنند.
- ارزیابی سی تی اسکن شکمی / لگنی / سینه ای با کنتراست

• Stage IIA

- رادیوتراپی شامل لنف نود های پارائورتیک و ایلپاک با Gy 30
- یا
- شیمی درمانی اولیه (BEP¹ ۳ نوبت یا EP² ۴ نوبت) و در شیمی درمانی افراد با GFR بوردرلاین و افراد بالای ۵۰ سال از رژیم بدون bleomycin استفاده شود.
- از نظر EAU شیمی درمانی ، درمان ارجح است (strong) .

• Stage IIB

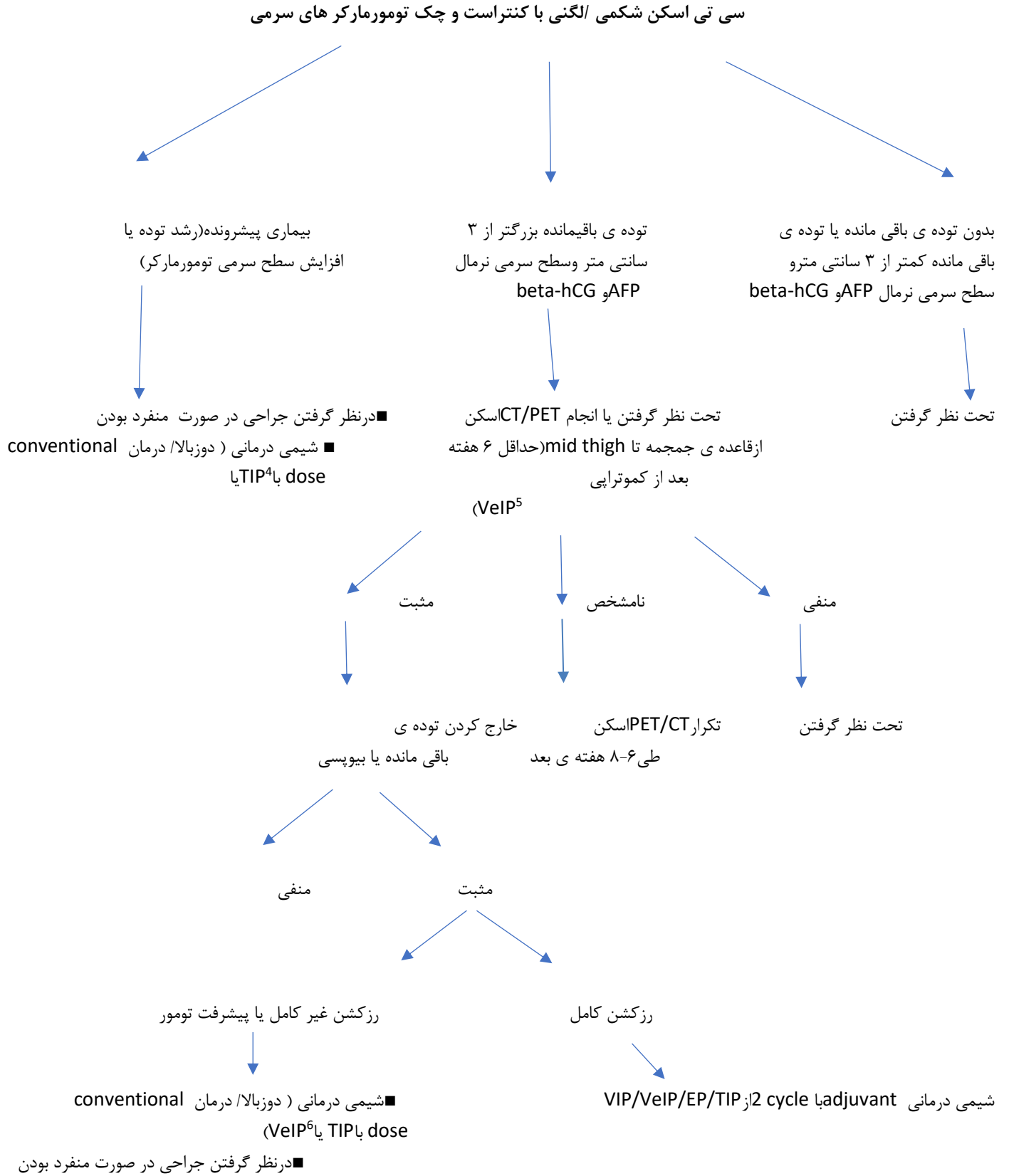
- شیمی درمانی اولیه (BEP ۳ نوبت یا EP ۴ نوبت) و در شیمی درمانی افراد با GFR بوردرلاین و افراد بالای ۵۰ سال از رژیم بدون bleomycin استفاده شود.
- یا
- رادیوتراپی شامل لنف نود های پارائورتیک و ایلپاک با Gy 36 در بیماران non-bulkey ($\geq 3 \text{ cm}$)
- از نظر EAU شیمی درمانی درمان ارجح است (strong) .
- در درمان stage IIA, B seminoma, اگر لنف نود های بزرگ شده ی retroperitoneal, کمتر از ۲ سانتی متر باشند و سطح سرمی مارکر ها نرمال باشد، درمان نباید شروع شود مگر وجود بیماری متاستاتیک اثبات شده باشد مانند
 - در بیوپسی قطعی شده باشد
 - افزایش سایز/تعداد لنف نود ها
 - افزایش سطح مارکر ها
- Stage IIC, III: شیمی درمانی اولیه که در صورتی که بیمار طبق جدول طبقه بندی بیماری پیشرفته good risk باشد ، BEP ۳ نوبت یا EP ۴ نوبت و در صورتی که بیمار طبق جدول طبقه بندی بیماری پیشرفته intermediate risk باشد ، 4 BEP نوبت یا VIP³ ۴ نوبت توصیه می شود .

¹Bleomycin/etoposide/cisplatin

² Etoposide/cisplatin

³ Etoposide/ifosfamide/cisplatin

اقدامات بعد از درمان اولیه با شیمی درمانی در pure seminoma در stage های IIA, IIB, IIC, III:



⁴ Paclitaxel/ifosfamide/cisplatin

⁵ Vinblastine/ifosfamide/cisplatin

⁶ Vinblastine/ifosfamide/cisplatin

- برنامه ی فالوآپ منفرد برای همه ی بیماران مناسب نیست و ممکن است متناسب با محل بیماری، پاتوژنز ومدت زمانی که بیمار تحت درمان بوده تغییر یابد.
- مدت زمان فالوآپ بنابر نظر پزشک میتواند بیش از ۵ سال باشد.
- وجود هرگونه علائم بالینی جدید در شرح حال و معاینه، بدون توجه به فواصل فالوآپ از قبل تعیین شده در گایدلاین، نیاز به ارزیابی مجدد دارد.

Stage1 seminoma after orchiectomy :

	سال				
	سال اول	سال دوم	سال سوم	سال چهارم	سال پنجم ^۲
شرح حال و معاینه ی فیزیکی ^۱	هر ۳-۶ ماه	هر ۶ ماه	هر ۶-۱۲ ماه	سالانه	سالانه
سی تی اسکن شکمی ± لگنی با یا بدون کنتراست ^۳	۴-۶ و ۱۲ ماه بعد	هر ۶ ماه	هر ۶-۱۲ ماه	هر ۱۲-۲۴ ماه	
عکس ساده ی ریه	در صورت اندیکاسیون از نظر بالینی . در نظر گرفتن سی تی اسکن قفسه سینه در بیماران علامتدار				

- ۱-چک سطح سرمی تومور مارکر اختیاری ست؛ سونوگرافی بیضه برای هر معاینه ی مشکوک
- ۲-انجام سی تی اسکن بعد از ۵ سال توصیه نمی شود مگر اندیکاسیون بالینی داشته باشد
- ۳-MRI جایگزین سی تی اسکن می تواند در نظر گرفته شود

Stage1 seminoma after adjuvant treatment (chemotherapy or radiation):

	سال				
	سال اول	سال دوم	سال سوم	سال چهارم	سال پنجم ^۲
شرح حال و معاینه ی فیزیکی ^۱	هر ۶-۱۲ ماه	هر ۶-۱۲ ماه	سالانه	سالانه	سالانه
سی تی اسکن شکمی ± لگنی ^۳	سالانه	سالانه	سالانه	_____	
عکس ساده ی ریه	در صورت اندیکاسیون از نظر بالینی . در نظر گرفتن سی تی اسکن قفسه سینه در بیماران علامتدار				

- ۱-چک سطح سرمی تومور مارکر اختیاری ست؛ سونوگرافی بیضه برای هر معاینه ی مشکوک
- ۲-انجام سی تی اسکن بعد از ۵ سال توصیه نمی شود مگر اندیکاسیون بالینی داشته باشد
- ۳-MRI جایگزین سی تی اسکن می تواند در نظر گرفته شود

Stage IIA and non-bulky IIB seminoma after radiotherapy or postchemotherapy (assuming no residual mass, or residual mass < 3cm and normal tumor markers):

	سال				
	سال اول	سال دوم	سال سوم	سال چهارم	سال پنجم ^۲
شرح حال و معاینه ی فیزیکی ^۱	هر ۳ ماه	هر ۶ ماه	هر ۶ ماه	هر ۶ ماه	هر ۶ ماه
سی تی اسکن شکمی ± لگنی با کنتراست ^۳	در ماه سوم، بعد در ماه ۹ یا ۱۲	سالانه	سالانه	در صورت اندیکاسیون بالینی	
عکس ساده ی ریه ^۴	هر ۶ ماه	هر ۶ ماه	_____		

۱- چک سطح سرمی تومور مارکر اختیاری ست؛ سونوگرافی بیضه برای هر معاینه ی مشکوک

۲- انجام سی تی اسکن بعد از ۵ سال توصیه نمی شود مگر اندیکاسیون بالینی داشته باشد

۳- MRI جایگزین سی تی اسکن می تواند در نظر گرفته شود

۴- عکس ساده ی ریه ممکن است برای فالوآپ روتین استفاده شود اما سی تی اسکن قفسه سینه با کنتراست در بیماران با علائم توراسیک

ترجیح داده می شود

Bulky clinical stage IIB,IIC,and stage III seminoma: surveillance postchemotherapy:

	سال				
	سال اول	سال دوم	سال سوم	سال چهارم	سال پنجم ^۲
شرح حال ومعاينه فيزيكي وماركر ها ^۱	هر ۲ ماه	هر ۳ ماه	هر ۶ ماه	هر ۶ ماه	سالانه
سى تى اسكن شكمی ±لگنی با كنتراست ^{۳و۴}	هر ۴ ماه	هر ۶ ماه	سالانه	سالانه	در صورت انديكاسيون باليني
عكس ساده ی ريه ^۵	هر ۲ ماه ^۶	هر ۳ ماه ^۶	سالانه	سالانه	سالانه

۱- سونوگرافی بیضه برای هر معاینه ی مشکوک

۲-انجام سی تی اسکن بعد از ۵ سال توصیه نمی شود مگر اندیکاسیون بالینی داشته باشد

۳-MRI جایگزین سی تی اسکن می تواند در نظر گرفته شود

۴-بیمارانی که در PET-negative بعد از شیمی درمانی توده ی باقی مانده بزرگتر از ۳ سانتی متر دارند، تحت سی تی اسکن شکمی لگنی با کنتراست هر ۶ ماه در سال اول و بعد سالانه برای ۵ سال قرار گیرند.

۵- عکس ساده ی ریه ممکن است برای فالوآپ روتین استفاده شود اما سی تی اسکن قفسه سینه با کنتراست در بیماران با علایم توراسیک ترجیح داده می شود

۶- سی تی اسکن قفسه سینه با کنتراست هم در صورت وجود بیماری supradiaphragmatic در زمان تشخیص اضافه شود

:Non seminoma

non seminomatous germ cell tumor(NSGCT) شامل mixed seminoma و non seminoma tumors و

هیستولوژی سمنیوما با AFP افزایش یافته

- افزایش خفیف غیربالارونده ی سطح AFP نشان دهنده ی germ cell tumor نیست. شروع درمان نباید براساس $AFP > 20 \text{ ng/ml}$ باشد.
- بررسی بیشتر قبل از شروع درمان اولیه در افزایش خفیف سطح beta-hCG باید مدنظر باشد چرا که عوامل دیگری مانند هایپوگوناדיسم و مصرف ماریجوآنا موارد مثبت کاذب ایجاد میکنند.

اقدامات اولیه بعد از تشخیص:

- سی تی اسکن شکمی لگنی سینه ای با کنتراست
- از آنجایی که STAGE بندی براساس مقادیر بعد از orchietomy، چک مجدد beta-hCG, LDH, AFP انجام شود
- تعیین stage بیماری براساس سطح تومور مارکر در زمان شروع درمان بعد از orchietomy است؛ به طور مثال در بیماری که شیمی درمانی به دنبال تومور گسترش یافته را شروع می کند، سطح تومور مارکر در روز اول از cycle اول شیمی درمانی معیار است.
- کاهش سطح تومور مارکرها تا زمان نرمال شدن سطح آن ها پیگیری شود
- در صورت وجود اندیکاسیون توصیه به sperm banking
- توصیه به انجام MRI مغزی (با و بدون کنتراست) در صورت وجود اندیکاسیون مانند $\beta\text{-hCG} < 5000 \text{ IU/L}$ ، متاستاز به ریه ی گسترده، کوریوکارسینوما، وجود علائم نورولوژیک، متاستاز احشایی غیر ریوی یا $AFP > 10000 \text{ ng/ml}$

درمان اولیه ی non seminoma براساس stage:

- Stage I بدون وجود ریسک فاکتور*:
 - surveillance (ارجح) یا
 - جراحی (RPLND) Nerve-sparing retroperitoneal lymph node dissection
 - RPLND بعنوان درمان اولیه در بیماران با transformed teratoma ارجح است.
 - بیماران با stage I pure teratoma و سطح تومور مارکر نرمال بهتر است یا تحت نظر باشند یا تحت RPLND قرار بگیرند.
 - RPLND طی ۴ هفته بعد از سی تی اسکن و طی ۷-۱۰ روز از اندازه گیری سطح تومور مارکر ها توصیه می شود.
- یا
- شیمی درمانی اولیه با 1 cycle از BEP (از نظر EAU میتوان از cisplatin و etoposide هم استفاده کرد).
 - طی ۴ هفته قبل از شروع شیمی درمانی، توصیه به سی تی اسکن شکمی/لگنی و عکس ساده یا سی تی اسکن قفسه سینه برای تایید stage بندی (حتی اگر قبلا انجام شده باشد).
 - از نظر EAU در بیمارانی توصیه می شود که تمایلی به surveillance ندارند. (strong)

• Stage I با ریسک فاکتور*:

○ تحت نظر گرفتن (surveillance)

یا

○ شیمی درمانی اولیه با 1 cycle از BEP

▪ طی ۴ هفته قبل از شروع شیمی درمانی، توصیه به سی تی اسکن شکمی/لگنی و عکس ساده یا سی تی اسکن قفسه سینه برای تایید stage بندی (حتی اگر قبلا انجام شده باشد).

یا

○ جراحی (RPLND) Nerve-sparing retroperitoneal lymph node dissection

▪ RPLND بعنوان درمان اولیه در بیماران با transformed teratoma ترجیح است.

▪ بیماران با stage I pure teratoma و سطح تومور مارکر نرمال بهتر است یا تحت نظر باشند یا تحت RPLND قرار بگیرند.

▪ RPLND طی ۴ هفته بعد از سی تی اسکن و طی ۷-۱۰ روز از اندازه گیری سطح تومور مارکر ها توصیه می شود.

▪ از نظر EAU، primary RPLND به بیمارانی که post-pubertal teratoma همراه با somatic malignant component دارند، توصیه می شود (weak).

▪ از نظر EAU، جراحی فقط در بیماران منتخب (کسانی که کنتراندیکاسیون برای شیمی درمانی دارند یا راغب به پذیرش surveillance نیستند) انجام شود (strong)

○ در EAU شیمی درمانی به عنوان درمان استاندارد معرفی شده

*ریسک فاکتورهای عود مجدد شامل

○ تهاجم لنفاوی - عروقی یا

○ تهاجم به spermatic cord

○ یا تهاجم به scrotum

○ در بعضی مراکز غالب بودن embryonic carcinoma را به عنوان یک ریسک فاکتور

برای relapse در نظر میگیرند.

• Stage IS:

○ در صورت افزایش مداوم سطح مارکر ها، شیمی درمانی اولیه (BEP برای ۳ سیکل یا EP برای ۴ سیکل)

○ افزایش خفیف غیربالارونده ی سطح AFP نشان دهنده ی germ cell tumor نیست. شروع درمان نباید براساس $AFP > 20$ ng/ml باشد.

○ بررسی بیشتر قبل از شروع درمان اولیه در افزایش خفیف سطح beta-hCG باید مدنظر باشد چرا که عوامل دیگری مانند هایپوگوناדיسم و مصرف ماریجوآنا موارد مثبت کاذب ایجاد میکنند.

• Stage IIA:

*اگر مارکرها منفی باشد

- جراحی Nerve-sparing RPLND (NS-RPLND)
 - RPLND طی ۴ هفته بعد از سی تی اسکن و طی ۷-۱۰ روز از اندازه گیری سطح تومور مارکرها توصیه می شود.
 - توصیه به ارجاع به مرکز درمانی high volume
 - RPLND بعنوان درمان اولیه در بیماران با somatic type malignancy (transformed tratoma) ارجح است.
- از نظر EAU اگر بعد از NS-RPLND نتیجه ی پاتولوژی stage I باشد، توصیه به فالوآپ (independent of vascular invasion) و اگر پاتولوژی stage IIA/B بود، توصیه به فالوآپ یا شروع شیمی درمانی با ۲ سیکل از BEP یا
- شیمی درمانی اولیه (BEP برای ۳ سیکل یا EP برای ۴ سیکل)
 - رژیم درمانی دارای Bleomycin در بیماران بالای ۵۰ سال ، بیماران با ریسک بالای عوارض ریوی، افراد دارای بیماری زمینه ای ریوی و.. داده نشود.
- از نظر EAU، در صورت مارکرهای منفی می توان برای ۶ هفته بیمار را تحت follow up قرار داد که اگر بعد از این مدت توده
 - بدون تغییر بود، توصیه به NS-RPLND
 - کاهش داشت، توصیه به فالوآپ بیشتر
 - گسترش یافته باشد، در صورت مارکر مثبت، شیمی درمانی با ۳ سیکل از BEP یا بدون جراحی رزکشن انجام شود و در صورت مارکر منفی ، توصیه به NS-RPLND یا شیمی درمانی می شود.
- *در صورت افزایش مداوم مارکرها
 - شیمی درمانی اولیه (BEP برای ۳ سیکل یا EP برای ۴ سیکل)
 - افزایش خفیف غیربالارونده ی سطح AFP نشان دهنده ی germ cell tumor نیست. شروع درمان نباید براساس AFP > ۲۰ ng/ml باشد.
 - بررسی بیشتر قبل از شروع درمان اولیه در افزایش خفیف سطح beta-hCG باید مدنظر باشد چرا که عوامل دیگری مانند هایپوگوناדיسم و مصرف ماریجوآنا موارد مثبت کاذب ایجاد میکنند.
- در بیمارانی که retroperitoneal lymph node بوردرلاین دارند، میتوان ۴-۶ هفته صبر کرد و سی تی اسکن شکمی/الگنی/سینه ای با کنتراست را جهت اطمینان از staging قبل از شروع درمان تکرار کرد.

• Stage IIB:

*اگر مارکرها منفی باشد

- در صورت وجود متاستاز لنف نودها درمحل های lymphatic drainage، توصیه به :
 - شیمی درمانی اولیه (BEP برای ۳ سیکل یا EP برای ۴ سیکل)
 - رژیم درمانی دارای Bleomycin در بیماران بالای ۵۰ سال ، بیماران با ریسک بالای عوارض ریوی، افراد دارای بیماری زمینه ای ریوی و.. داده نشود.
- یا
- جراحی Nerve-sparing RPLND در بیماران منتخب
 - RPLND طی ۴ هفته بعد از سی تی اسکن و طی ۷-۱۰ روز از اندازه گیری سطح تومور مارکرها توصیه می شود.
 - توصیه به ارجاع به مرکز درمانی high volume
 - RPLND بعنوان درمان اولیه در بیماران با somatic type malignancy

(transformed teratoma) ارجح است.

▪ RPLND در بیماران stagell با teratoma predominance و سطح مارکر های نرمال، در نظر گرفته شود.

در صورت وجود توده ی مولتی فوکال، علامتدار یا متاستاز لنف نود ها با lymphatic drainage غیر عادی، توصیه به:

○ شیمی درمانی اولیه (BEP برای ۳ سیکل یا EP برای ۴ سیکل)

▪ رژیم درمانی دارای Bleomycin در بیماران بالای ۵۰ سال ، بیماران با ریسک بالای عوارض

ریوی، افراد دارای بیماری زمینه ای ریوی و.. داده نشود.

*در صورت افزایش مداوم مارکرها

○ شیمی درمانی اولیه (BEP برای ۳ سیکل یا EP برای ۴ سیکل)

○ افزایش خفیف غیربالارونده ی سطح AFP نشان دهنده ی germ cell tumor نیست. شروع درمان نباید براساس

AFP > ۲۰ ng/ml باشد.

○ بررسی بیشتر قبل از شروع درمان اولیه در افزایش خفیف سطح beta-hCG باید مدنظر باشد چرا که عوامل دیگری

مانند هایپوگونادیسیم و مصرف ماریجوآنا موارد مثبت کاذب ایجاد میکنند.

• Stage IIC ,IIIA

شیمی درمانی اولیه BEP برای ۳ سیکل یا EP برای ۴ سیکل

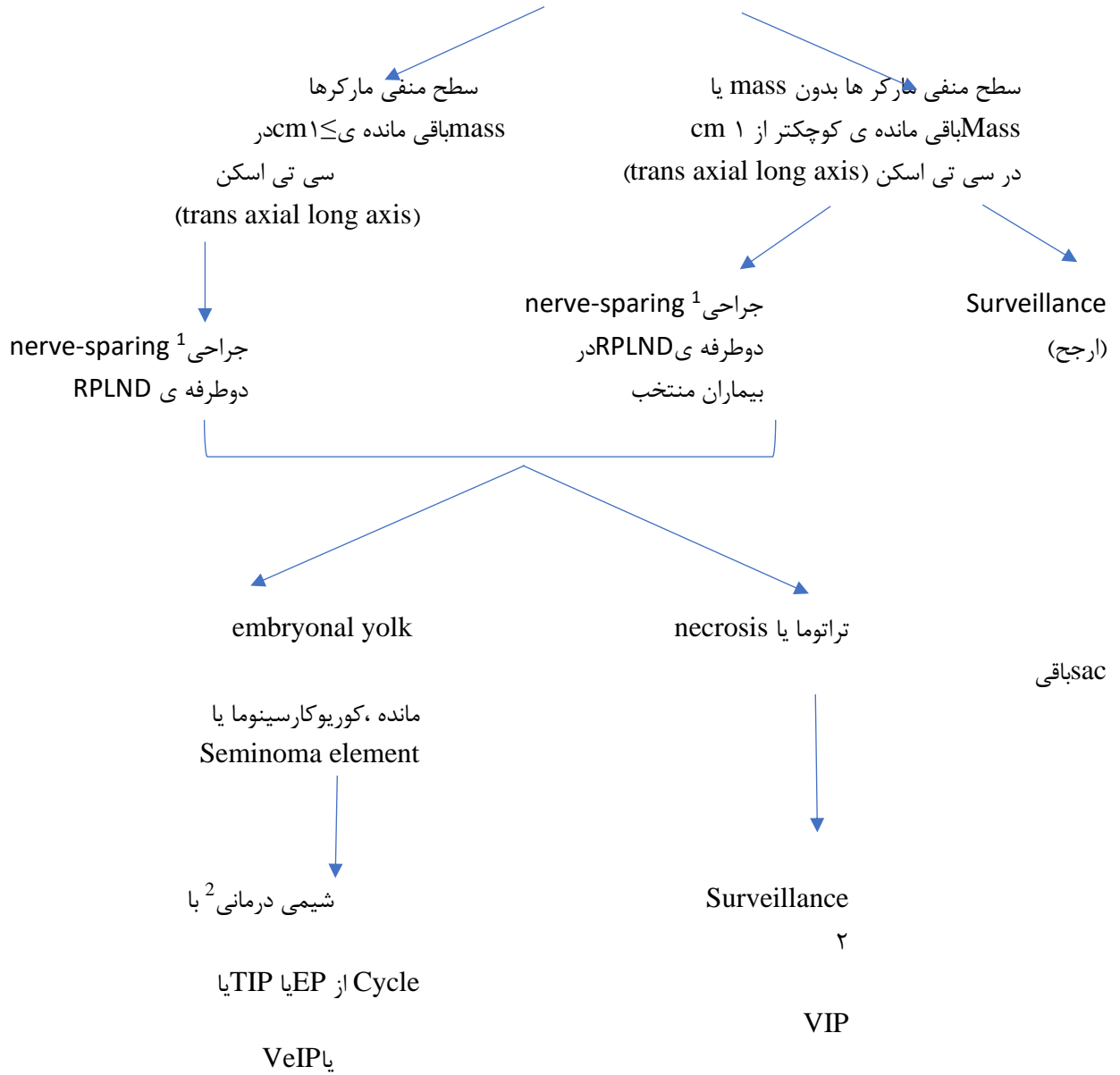
• Stage IIIB ,IIIC

شیمی درمانی اولیه BEP برای 4 سیکل یا VIP برای ۴ سیکل

از نظر EAU در (stage ≥ IIC) metastatic NSGCT با intermediate prognosis ، با ۴ سیکل از BEP درمان شود (strong). در metastatic NSGCT با poor prognosis با یک سیکل از BEP (یا cisplatin، etposide و ifosfamide) درمان شود و بعد از سه هفته سطح تومور مارکر ها چک شود و این برنامه تا ۴ سیکل با کاهش سطح مارکر ها تا مقادیر مورد انتظار ادامه یابد. در صورت عدم کاهش سطح مارکر ها تا مقادیر مورد انتظار، شیمی درمانی شدید شروع شود (weak).

اقدامات بعد از درمان اولیه با شیمی درمانی در Non seminoma در stage های IIA, IIB:

سی تی اسکن شکمی-لگنی با کنتراست و در نظر گرفتن سی تی اسکن قفسه سینه با کنتراست یا عکس ساده ی ریه



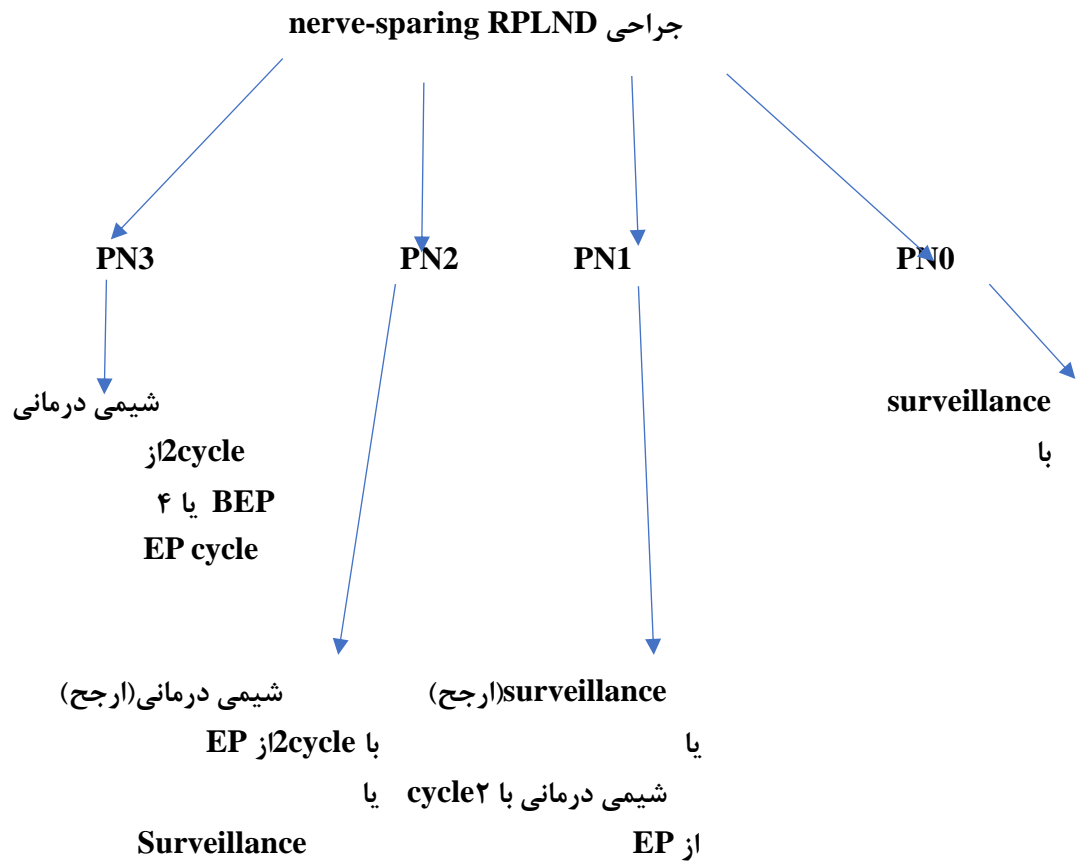
۱- RPLND طی ۴ هفته بعد از سی تی اسکن و ۷-۱۰ روز از اندازه گیری سطح تومور مارکرها توصیه می شود.

توصیه به ارجاع به مرکز درمانی high volume

۲- رژیم درمانی دارای Bleomycin در بیماران بالای ۵۰ سال، بیماران با ریسک بالای عوارض ریوی، افراد دارای بیماری زمینه ای

ریوی و.. داده نشود.

اقدامات بعد از درمان اولیه ی جراحی در Non seminoma در stage های IA,IB (با و بدون ریسک فاکتور), IIA, IIB :



اقدامات بعد از شیمی درمانی به عنوان درمان اولیه در Non seminoma :

- در صورت پاسخ دهی کامل و مارکر های منفی :
 - اگر stage اولیه IS باشد، توصیه به surveillance
 - اگر stage اولیه "T any N1-3, M0-1" باشد، توصیه به surveillance یا جراحی nerve-sparing و طرفه ی RPLND در بیماران منتخب
- در صورت پاسخ دهی نسبی و سطح نرمال مارکر های AFP و beta-hCG:
 - توصیه به رزکشن توده ی باقی مانده که
 - اگر تراتوما یا necrosis بود، توصیه به surveillance
 - اگر embryonal yolk sac باقی مانده، کوریوکارسینوما یا seminoma element بود، توصیه به شیمی درمانی با ۲ سیکل از EP یا VIP یا TIP یا VeIP
 - توصیه به ارجاع به مرکز درمانی high volume
 - اگر تراتوما با somatic-type malignancy وجود داشته باشد، histology-directed therapy و ارجاع به مرکز high volume از نظر germ cell tumor در نظر گرفته شود.

- در صورت پاسخ دهی نسبی و وجود توده ی باقی مانده و سطح غیرنرمال مارکر های AFP و beta-hCG:
- اگر سطح AFP و/یا beta-hCG بالا و افزایش یابنده باشد، توصیه به شیمی درمانی با conventional-dose از EP یا VIP، یا با high-dose Carboplatin/etoposide یا paclitaxel/ifosfamide/carboplatin/etoposide
- اگر سطح AFP و/یا beta-hCG بالا ولی غیرافزایش یابنده باشد، توصیه به close surveillance
- اگر سطح AFP و/یا beta-hCG بالا، ولی در حال نرمال شدن باشد، جراحی خارج کردن همه ی توده های باقی مانده در نظر گرفته شود که
 - اگر تراتوما یا necrosis بود، توصیه به surveillance
 - اگر embryonal yolk sac باقی مانده، کوریوکارسینوما یا seminoma element بود، توصیه به شیمی درمانی با ۲ سیکل از EP یا VIP یا TIP یا VeIP؛ در بیمار با low-volume residual EP در نظر گرفته شود.
- در بیماران با افزایش مارکر ها، توصیه به تصویر برداری مغزی و سونوگرافی بیضه ها جهت بررسی متاستاز مغزی نهفته یا بیماری اولیه در طرف مقابل
- توصیه به ارجاع به مرکز درمانی high volume

Recurrence در non seminoma :

- در صورتی که شیمی درمانی قبلی انجام شده باشد، اگر early relapse (recurrence کمتر از ۲ سال بعد از اتمام درمان اولیه) باشد، شروع خط دوم درمان با
 - clinical trial (ارجح)
 - شیمی درمانی با conventional-dose از VeIP یا TIP یا شیمی درمانی high-dose با Carboplatin/etoposide یا paclitaxel/ifosfamide/carboplatin/etoposide
 - در نظر گرفتن جراحی در صورت منفرد بودن
 - توصیه به sperm banking در صورت اندیکاسیون
 - در صورتی که شیمی درمانی قبلی انجام شده باشد، اگر late relapse (recurrence بیشتر از ۲ سال بعد از اتمام درمان اولیه) باشد، شروع خط دوم درمان با
 - جراحی رزکشن توده ی باقی مانده اگر قابل رزکت کردن باشد (ارجح)
 - clinical trial اگر توده قابل رزکشن نباشد
 - شیمی درمانی با conventional-dose از VeIP یا TIP یا شیمی درمانی high-dose با Carboplatin/etoposide یا paclitaxel/ifosfamide/carboplatin/etoposide
 - توصیه به sperm banking در صورت اندیکاسیون
 - در صورتی که شیمی درمانی قبلی نداشته باشد،
 - توصیه به شیمی درمانی براساس risk status
 - توصیه به sperm banking
- برای ارزیابی بعد از خط دوم درمان، توصیه به سی تی اسکن شکمی/الگنی/اسینه ای با کنتراست یا هر قسمت درگیر شده از بدن؛ PET جایگاهی در ارزیابی پاسخ به درمان بعد از شیمی درمانی در بیماران non seminoma ندارد.

Recurrence در non seminoma بعد از خط دوم درمان :

اگر پاسخ دهی کامل با مارکر های منفی داشته باشد،

▪ توصیه به surveillance

یا

▪ جراحی nerve-sparing و RPLND و بعد از آن توصیه به surveillance

○ RPLND طی ۴ هفته بعد از سی تی اسکن و طی ۷-۱۰ روز از اندازه گیری سطح تومور مارکر ها توصیه می شود.

○ توصیه به ارجاع به مرکز درمانی high volume

اگر پاسخ دهی نسبی با توده های باقی مانده همراه با سطح مارکر های AFP و Beta-hCG نرمال داشته باشد،

▪ توصیه به جراحی رزکشن همه ی توده های باقی مانده که

○ اگر تراتوما یا necrosis بود، توصیه به surveillance

○ اگر embryonal yolk sac باقی مانده، کوریوکارسینوما یا seminoma element بود، توصیه به

surveillance

▪ اگر تراتوما با somatic-type malignancy وجود داشته باشد، histology-directed therapy و ارجاع به

مرکز high volume از نظر germ cell tumor در نظر گرفته شود.

اگر پاسخ دهی نسبی با توده های باقی مانده همراه با سطح مارکر های AFP و/یا Beta-hCG غیر نرمال داشته باشد،

▪ اگر سطح AFP و/یا Beta-hCG بالا و افزایش یابنده باشد،

○ توصیه به خط سوم درمان با شیمی درمانی high dose (ارجح) با Carboplatin/etoposide یا

paclitaxel/ifosfamide/carboplatin/etoposide

○ یا شیمی درمانی با Gemcitabine/paclitaxel/oxaliplatin یا Gemcitabine/paclitaxel یا

etoposide خوراکی

▪ اگر سطح AFP و/یا Beta-hCG بالا ولی ثابت باشد، توصیه به close surveillance

▪ اگر سطح AFP و/یا Beta-hCG کمی بالا ولی در حال نرمال شدن باشد، توصیه به در نظر گرفتن جراحی رزکشن همه

ی توده ها ی باقی مانده که

○ اگر تراتوما یا necrosis بود، توصیه به surveillance

○ اگر embryonal yolk sac باقی مانده، کوریوکارسینوما یا seminoma element بود، توصیه به

surveillance

▪ اگر ریسک متوسط فقط براساس سطح LDH ۳-۱.۵ برابر بالاترین حد نرمال باشد، BEP ۳ سیکل یا EP ۴ سیکل می

تواند در نظر گرفته شود.

Recurrence در non seminoma و شروع خط سوم

درمان :

در صورتی که شیمی درمانی قبلی انجام شده باشد،

- اگر خط اول و دوم شیمی درمانی با conventional dose انجام شده باشد،

- توصیه به clinical trial (ارجح)

یا

- شیمی درمانی high-dose

یا

- در نظر گرفتن جراحی در صورت منفرد بودن

- اگر شیمی درمانی قبلی high dose انجام شده باشد،

- توصیه به clinical trial (ارجح)

یا

- شیمی درمانی conventional dose

یا

در نظر گرفتن جراحی در صورت منفرد بودن

یا

- انجام MSI/MMR² or TMB testing¹ اگر با وجود شیمی درمانی high-dose یا خط سوم درمان باز هم بیماری گسترش پیدا کرد.

- اگر late relapse (recurrence) بیشتر از ۲ سال بعد از اتمام خط دوم شیمی درمانی (باشد،

- توصیه به جراحی اگر قابل رزکشن کردن باشد (ارجح)

یا

- شیمی درمانی با Gemcitabine/paclitaxel یا Gemcitabine/paclitaxel/oxaliplatin یا

etoposide خوراکی

- شیمی درمانی high dose (اگر قبلاً دریافت نشده باشد) با Carboplatin/etoposide یا

paclitaxel/ifosfamide/carboplatin/etoposide

1-Tumor Mutational Burden (TMB): جهت ارزیابی تعداد موتاسیون های سوماتیک در توالی ژنی تومور است و تومور ها با

TMB بالاتر ، اپیتوپ سطح سلولی و نتوانتی ژن بالاتری دارند و پاسخ آنتی بادی بالاتری ایجاد می کنند.

2-Micro Satellite Instability (MSI): به وضعیت مستعد بودن برای موتاسیون ژنی گفته می شود که در نتیجه ی آسیب دیدن

DNA mismatch repair (MMR) ، به وجود می آید.

فالوآپ در non seminoma:

- برنامه ی فالوآپ منفرد برای همه ی بیماران مناسب نیست و ممکن است متناسب با محل بیماری ، پاتوژنز و مدت زمانی که بیمار تحت درمان بوده تغییر یابد.
- مدت زمان فالوآپ بنابر نظر پزشک میتواند بیش از ۵ سال باشد.
- وجود هرگونه علائم بالینی جدید در شرح حال و معاینه ، بدون توجه به فواصل فالوآپ از قبل تعیین شده در گایدلاین، نیاز به ارزیابی مجدد دارد.

Clinical stage 1 without risk factors,¹ NSGT: active surveillance

	سال				
	سال اول	سال دوم	سال سوم	سال چهارم	سال پنجم ^۲
شرح حال و معاینه فیزیکی و مارکر ها ^۲	هر ۲ ماه	هر ۳ ماه	هر ۴-۶ ماه	هر ۶ ماه	سالانه
سی تی اسکن شکمی ± لگنی با کنتراست ^۳	هر ۴-۶ ماه	هر ۶ ماه	سالانه	در صورت اندیکاسیون بالینی	
عکس ساده ی ریه ^۴	در ماه ۴ و ۱۲	سالانه	سالانه	سالانه	در صورت اندیکاسیون بالینی

1- ریسک فاکتور های recurrence شامل تهاجم لنفی - عروقی یا تهاجم به scrotum یا spermatic cord است؛ بعضی مراکز embryonal carcinoma را به عنوان ریسک فاکتور اضافه ای برای relapse در نظر میگیرند.

۲- انجام سونوگرافی بیضه در معاینه ی مشکوک

۳- MRI می تواند به عنوان جایگزین سی تی اسکن شکمی/لگنی در نظر گرفته شود. MRI تمام node های لازمه برای ارزیابی را باید شامل شود.

۴- عکس ساده ی ریه ممکن است در فالوآپ روتین استفاده شود اما سی تی اسکن قفسه سینه با کنتراست در حضور علائم قفسه سینه ارجح است.

Clinical stage 1 with risk factors, NSGCT: active surveillance

	سال				
	سال اول	سال دوم	سال سوم	سال چهارم	سال پنجم
شرح حال و معاینه فیزیکی و مارکر ها ²	هر ۲ ماه	هر ۳ ماه	هر ۴-۶ ماه	هر ۶ ماه	سالانه
سی تی اسکن شکمی ± لگنی با کنتراست ^۳	هر ۴ ماه	هر ۴-۶ ماه	هر ۶ ماه	سالانه	در صورت اندیکاسیون بالینی
عکس ساده ی ریه ^۴	هر ۴ ماه	هر ۴-۶ ماه	هر ۶ ماه	سالانه	در صورت اندیکاسیون بالینی

۱- ریسک فاکتور های recurrence شامل تهاجم لنفی - عروقی یا تهاجم به scrotum یا spermatic cord است؛ بعضی مراکز embryonal carcinoma را به عنوان ریسک فاکتور اضافه ای برای relapse در نظر میگیرند.

۲- انجام سونوگرافی بیضه در معاینه ی مشکوک

۳- MRI می تواند به عنوان جایگزین سی تی اسکن شکمی/لگنی در نظر گرفته شود. MRI تمام node های لازمه برای ارزیابی را باید شامل شود.

۴- عکس ساده ی ریه ممکن است در فالوآپ روتین استفاده شود اما سی تی اسکن قفسه سینه با کنتراست در حضور علائم قفسه سینه ارجح است.

Clinical stage IA/B NSGCT: Treated with 1 Cycle of Adjuvant BEP Chemotherapy or Primary PLND

	سال				
	سال اول	سال دوم	سال سوم	سال چهارم	سال پنجم
شرح حال و معاینه فیزیکی و مارکر ها ¹	هر 3 ماه	هر 3 ماه	هر 6 ماه	هر 6 ماه	سالانه
سی تی اسکن شکمی ± لگنی با کنتراست ²	سالانه	سالانه ⁴	_____	_____	_____
عکس ساده ی ریه ³	هر 6-12 ماه	سالانه	_____	_____	_____

۱- انجام سونوگرافی بیضه در معاینه ی مشکوک

۲- MRI می تواند به عنوان جایگزین سی تی اسکن شکمی/لگنی در نظر گرفته شود. MRI، تمام node های لازمه برای ارزیابی را باید شامل شود.

۳- عکس ساده ی ریه ممکن است در فالوآپ روتین استفاده شود اما سی تی اسکن قفسه سینه با کنتراست در حضور علائم قفسه سینه ارجح است.

۴- در بیماران درمان شده با RPLND اولیه اختیاری ست.

Clinical stage II-III NSGCT: Surveillance after Complete Response to Chemotherapy±postchemotherapy ¹RPLND

	سال				
	سال اول	سال دوم	سال سوم	سال چهارم	سال پنجم
شرح حال و معاینه فیزیکی و مارکر ها ²	هر ۲ ماه	هر ۳ ماه	هر ۶ ماه	هر ۶ ماه	هر ۶ ماه ⁵
سی تی اسکن شکمی ± لگنی با کنتراست ³	هر ۶ ماه	هر ۶-۱۲ ماه	سالانه	در صورت اندیکاسیون بالینی ⁶	
عکس ساده ی ریه ⁴	هر ۶ ماه	هر ۶ ماه	سالانه ⁷	سالانه ⁷	_____

1- بیماران که پاسخ نسبی به شیمی درمانی دارند، نیاز به تصویربرداری در فواصل کمتری نسبت به این جدول دارند.

2- انجام سونوگرافی بیضه در معاینه ی مشکوک

3- MRI می تواند به عنوان جایگزین سی تی اسکن شکمی/لگنی در نظر گرفته شود. MRI، تمام node های لازمه برای ارزیابی را باید شامل شود؛ بیماران در Stage II درمان شده با شیمی درمانی که تحت RPLND بعد از شیمی درمانی قرار گرفته اند و pN0 یا pN1 pure teratoma هستند، فقط نیاز به یک سی تی اسکن ۳-۴ ماه بعد از جراحی دارند و بعد از آن در صورت اندیکاسیون بالینی انجام شود.

4- عکس ساده ی ریه ممکن است در فالوآپ روتین استفاده شود اما سی تی اسکن قفسه سینه با کنتراست در حضور علائم قفسه سینه ارجح است؛ انجام سی تی اسکن با کنتراست در صورت بیماری زمینه ای *supradiaphragmatic* ۵-اندازه گیری سالانه ی سطح تومور مارکر ها برای ۱۰-۵ سال توصیه می شود.

۶- در بیماران با توده های باقی مانده ی رزکت شده یا نشده دارای *viable cancer* انجام شود.

۷- عکس ساده ی ریه در ماه های ۳۶ و ۴۸ اختیاری ست .

Pathologic Stage IIA/B NSGCT: Post-Primary RPLND and Treated with adjuvant Chemotherapy

	سال				
	سال اول	سال دوم	سال سوم	سال چهارم	سال پنجم
شرح حال و معاینه فیزیکی و مارکر ها ¹	هر 6 ماه	هر 6 ماه	سالانه	سالانه	سالانه
سی تی اسکن شکمی ± لگنی با کنتراست ²	4 ماه بعد از RPLND	در صورت اندیکاسیون بالینی			
عکس ساده ی ریه ³	هر 6 ماه	سالانه	سالانه	سالانه	سالانه

۱- انجام سونوگرافی بیضه در معاینه ی مشکوک

2- MRI می تواند به عنوان جایگزین سی تی اسکن شکمی/لگنی در نظر گرفته شود. MRI، تمام node های لازمه برای ارزیابی را باید شامل شود؛ بیمارانی که تحت RPLND قرار گرفته اند و pN0 یا PN1 pure teratoma هستند، فقط نیاز به یک سی تی اسکن ۳-۴ ماه بعد از جراحی دارند و بعد از آن در صورت اندیکاسیون بالینی انجام شود.

۳- عکس ساده ی ریه ممکن است در فالوآپ روتین استفاده شود اما سی تی اسکن قفسه سینه با کنتراست در حضور علائم قفسه سینه ارجح است.

Pathologic Stage IIA/B NSGCT: Post-Primary RPLND and Not treated with Adjuvant Chemotherapy¹

	سال				
	سال اول	سال دوم	سال سوم	سال چهارم	سال پنجم
شرح حال و معاینه فیزیکی و مارکرها ²	هر ۲ ماه	هر ۳ ماه	هر ۴ ماه	هر ۶ ماه	سالانه
سی تی اسکن شکمی ± لگنی با کنتراست ³	در ماه ۳-۵	سالانه	در صورت اندیکاسیون بالینی		
عکس ساده ی ریه ⁴	هر ۲-۴ ماه	هر ۳-۶ ماه	سالانه	سالانه	سالانه

1-انجام سونوگرافی بیضه در معاینه ی مشکوک

2- MRI می تواند به عنوان جایگزین سی تی اسکن شکمی/لگنی در نظر گرفته شود. MRI، تمام node های لازم برای ارزیابی را باید شامل شود؛ بیمارانی که تحت RPLND قرار گرفته اند و pN0 یا PN1 pure teratoma هستند، فقط نیاز به یک سی تی اسکن ۳-۴ ماه بعد از جراحی دارند و بعد از آن در صورت اندیکاسیون بالینی انجام شود.

۳-عکس ساده ی ریه ممکن است در فالوآپ روتین استفاده شود اما سی تی اسکن قفسه سینه با کنتراست در حضور علائم قفسه سینه ارجح است.

۴-بیماران non seminoma با stage IIA/IIB که تحت RPLND اولیه قرار می گیرند و pN0 هستند (بدون کنسر یا تراتوما یا pathologic stage I)، تحت برنامه ی surveillance برای low risk NSGCT قرار بگیرند با این تفاوت که فقط یک سی تی اسکن در ماه ۴ بعد از جراحی نیاز است.

۵-با این فرض که رزکشن کامل انجام شده

اصول کلی:

- رادیوتراپی مدرن، فیلدهای کوچکتر و با دوز پایین تر را نسبت به قبل شامل می شود.
- میانگین دوز و میزان دوزی که به ۵۰٪ حجم (D50%) کلیه ها، کبد و روده ها می رسد، در رادیوتراپی CT-based anteroposterior-posteroanterior (AP-PA) three-dimensional conformal (3D-CRT) کمتر است. در نتیجه ریسک سرطان های ثانویه در بافت کلیه ها، کبد و روده ها در 3D-CRT نسبت به IMRT احتمالاً کمتر است و IMRT نیاز نیست.

زمان بندی رادیوتراپی :

- رادیوتراپی بهتر است زمانی شروع شود که زخم ناشی از orchiectomy به طور کامل بهبود یافته باشد.
- بیماران بهتر است ۵ روز در هفته درمان بگیرند.
- بیمارانی که missed a fraction dose شده اند، باید با همان دوز total و با همان fraction size درمان شوند و زمان کلی درمان را به تدریج توسعه دهیم.
- داروهای ضد تهوع به طور موثری تهوع را کم می کنند و توصیه می شود حداقل ۲ ساعت قبل از هر درمان داده شود.
- آمادگی برای رادیوتراپی:
 - توصیه به گفت و گو درباره ی semen analysis و sperm banking قبل از orchiectomy در بیمارانی که تمایل به حفظ باروری دارند.
 - اگر درخواست sperm banking وجود دارد، باید قبل از تصویر برداری adjuvant therapy باشد.
- اصول درمان :
 - بهتر است یک non-contrast CT stimulation به صورتی که بیمار supine باشد و بازو ها در طرفین باشند انجام شود. بی حرکتی با استفاده از cast ممکن است وضعیت را بهبود ببخشد.
 - همه ی بیماران به جز کسانی که تحت orchiectomy دو طرفه قرار گرفته اند، بهتر است با یک scrotal shield محافظت شوند.

- برای stage IA,IB: دوز پیشنهادی رادیوتراپی در جدول زیر توصیه شده؛ برای تعداد کمی از بیمارانی که ترجیح می دهند درمان adjuvant بگیرند، احتمال زیادی وجود دارد که رژیم salvage در طی درمان surveillance باعث relapse شود.

Total dose (Gy)	Dose per fraction (Gy)	Number of fractions
20 (preferred)	2	10
25.5	1.5	17
19.8	1.8	11
21.6	1.8	12

- Para-aortic-strip fields- field arrangement در بیمارانی که سابقه ی جراحی scrotal یا لگنی را ندارند، ممکن است پرتو دهی paraaortic strip با فیلد های AP-PA مقابل هم انجام شود؛ وزن فیلد ها ممکن است مساوی باشد.
- مطالعات nodal mapping اخیر توصیه میکنند که فیلد ها بهتر است لنف نود های retroperitoneal را هدف بگیرند اما نه لزوما renal hilar node همان طرف بدن.
- بوردر های فوقانی و تحتانی ممکن است با آناتومی استخوانی تعیین شود.
- بوردر فوقانی بهتر است در زیر بوردر L5 vertebral body باشد.
- بوردر ها خارجی: به طور قراردادی، فیلد های para-aortic-strip تقريبا ۱۰ سانتی متر عرض دارند و نوک transverse process از PA vertebrae را شامل می شوند.
- جایگاه کلیه ها در فیلد های para-aortic-strip بیمار به بیمار متفاوت است.
- برای بیمارانی که کلیه هایشان نسبتا medial است، small renal blocks ممکن است در سطح T12 اضافه شود. 50% D50 کلیه چپ و راست بهتر است کمتر مساوی 8 Gy باشد (به طور مثال، بیشتر از ۵۰٪ هیچ یک از کلیه ها نمی تواند بیشتر مساوی 8 Gy دریافت کند). اگر بیمار تک کلیه ای باشد، 15% D15 بهتر است کمتر مساوی 20 Gy باشد (به طور مثال، بیشتر از ۱۵٪ حجم کلیه نمی تواند بیشتر مساوی 20 Gy دریافت کند)
- یکی از راه های جایگزین 3D-CRT planning technique، قرار دادن بوردرهای خارجی روی ساختار های عروقی در سی تی اسکن بدون کنتراست است. آئورت و IVC ممکن است در سی تی اسکن کانتور شوند؛ بهتر است یک 1.2-margin شامل شود.
- جراحی لگنی در همان طرف (به طور مثال inguinal herniorrhaphy یا orchiopexy) ممکن است درناژ لنفای بیضه را تغییر دهند. در نتیجه پرتو دهی لنف نود های inguinal و iliac همان طرف و اسکار جراحی حتی در stage I توصیه می شود.

• Stage II

- بیماران بهتر است اگر Inflammatory bowel disease, horseshoe kidney(pelvic) یا سابقه ی رادیوتراپی دارند، رادیوتراپی اولیه دریافت نکنند.
- برای بیماران stage IIA-B در دوفاز پشت سر هم AP-PA انجام می شود (modified dog-leg fields & cowndown). فاصله ای بین دوفاز وجود ندارد.
- دوز modified dog-leg fields: فاز اولیه شامل درمان با ۲۰-۲۵.۵ Gy و دوز boost to gross disease شامل :

Stage	Total dose(Gy)	Dose per fraction
IIA	30	1.8-2Gy per fraction
IIB	36	1.8-2Gy per fraction

- هدف modified dog-leg fields: فیلدها بهتر است لنف نودهای iliac همان طرف و retro peritoneal را شامل شوند.
- modified dog-leg fields اقدام ارجح است.
- باید از کاور شدن لنف نود های common, external, proximal internal iliac همان طرف تا بالای استابولوم مطمئن شد.
- فیلدها می توانند بر اساس لندمارک های استخوانی یا با کانتور شدن ساختارهای عروقی (مانند stage I) تنظیم شوند. بهتر است بوردر فوقانی در زیر vertebral body T10/T11، بوردر تحتانی در بالای استابولوم، بوردر داخلی از نوک L5 transverse process مقابل تا بوردر فوقانی-خارجی استابولوم همان سمت و بوردر خارجی از نوک L5 transverse process همان سمت تا بوردر فوقانی-خارجی استابولوم همان سمت قرار داده شود.
- ترجیح داده می شود آئورت و IVC از زیر مهره های T10/T11 و شریان شریان های ایلیاک همان طرف و ورید ها به پایین تا بالای استابولوم کانتور شود. بهتر است margin ۱.۹-۱.۲ سانتی متر از این ساختار های عروقی جهت دستیابی به اهداف بالینی وجود داشته باشد. the planning target volume.
- نیازی به دخیل کردن لنف نود های اینگوینال همان طرف یا اسکار اینگوینال در فیلد های AP-PA نیست مگر بیمار سابقه ی جراحی لگنی همان طرف را داشته باشد(به طور مثال inguinal herniorrhaphy یا orchiopexy).
- دوز cone down: فاز دوم رادیوتراپی ست که شامل fraction روزانه ی ۱.۸-۲ Gy می شود تا به total cumulative dose تقریبی Gy ۳۰ برای stage IIA و Gy ۳۶ برای stage IIB
- هدف cone down: nodal mass (gross tumor volume) باید کانتور شود. یک margin یک دست ۲ سانتی متری از gross tumor volume بهتر است برای AP-PA conedown field آماده شود.

Preferred Regimens

○ BEP

Etoposide 100 mg/m² IV on Days 1–5

Cisplatin 20 mg/m² IV on Days 1–5

Bleomycin 30 units IV weekly on Days 1, 8, and 15 or Days 2, 9, and 16

Repeat every 21 days

○ EP

(Option only for good-risk patients, patients with pathologic stage II disease, and patients with viable germ cell tumor at surgery following first-line chemotherapy)

Etoposide 100 mg/m² IV on Days 1–5

Cisplatin 20 mg/m² IV on Days 1–5

Repeat every 21 days

Other Recommended Regimens

○ VIP

(Option only for intermediate or poor-risk patients or patients with viable germ cell tumor at surgery following first-line chemotherapy)

Etoposide 75 mg/m² IV on Days 1–5

Ifosfamide 1200 mg/m² on Days 1–5 with mesna protection

Cisplatin 20 mg/m² IV on Days 1–5

Repeat every 21 days

Metastatic germ cell tumor رژیم شیمی درمانی خط دوم برای

Conventional-Dose Chemotherapy Regimens

Preferred Regimens

○TIP¹

Paclitaxel 250 mg/m² IV on Day 1

Ifosfamide 1500 mg/m² IV on Days 2–5 with mesna protection

Cisplatin 25 mg/m² IV on Days 2–5

Repeat every 21 days²

○VeIP¹

Vinblastine 0.11 mg/kg IV Push on Days 1–2

Ifosfamide 1200 mg/m² IV on Days 1–5 with mesna protection

Cisplatin 20 mg/m² IV on Days 1–5

Repeat every 21 days³

High-Dose Chemotherapy Regimens

Preferred Regimens

○Carboplatin/etoposide

Carboplatin 700 mg/m² (body surface area) IV

Etoposide 750 mg/m² IV

Administer 5, 4, and 3 days before peripheral blood stem cell infusion for 2 cycles

○Paclitaxel/ifosfamide/carboplatin/etoposide

Paclitaxel 200 mg/m² IV over 24 hours on Day 1

Ifosfamide 2000 mg/m² over 4 hours with mesna protection on Days 2–4 Repeat every 14 days for 2 cycles followed by

Carboplatin AUC 7–8 IV over 60 minutes on Days 1–3 Etoposide 400 mg/m² IV on Days 1–3

Administer with peripheral blood stem cell support at 14- to 21-day intervals for 3 cycles

1- TIP و VeIP برای febrile neutropenia ، high-risk ، است و G-CSF باید استفاده شود.

۲- ترکیبی از ifosfamide، paclitaxel و cisplatin خط دوم درمان موثری برای بیماران relapsed testicular germ cell است .
۳- درمان ریشه کنی در recurrent germ cell tumor : cisplatin و ifosfamide به علاوه ی یا vinblastin یا etoposide

رژیم شیمی درمانی خط سوم برای Metastatic germ cell tumor (اگر قبلا شیمی درمانی high-dose دریافت نکرده باشد):

Preferred Regimens (High-Dose Chemotherapy)

- Carboplatin/etoposide
Carboplatin 700 mg/m² (body surface area) IV
Etoposide 750 mg/m² IV
Administered 5, 4, and 3 days before peripheral blood stem cell infusion for 2 cycles
- Paclitaxel/ifosfamide/carboplatin/etoposide

Paclitaxel 200 mg/m² IV over 24 hours on Day 1

Ifosfamide 2000 mg/m² over 4 hours with mesna protection on Days 2–4 Repeat every 14 days for 2 cycles followed by

Carboplatin AUC 7–8 IV over 60 minutes on Days 1–3 Etoposide 400 mg/m² IV on Days 1–3

Administered with peripheral blood stem cell support at 14- to 21-day intervals for 3 cycles

Other Recommended Regimens

○Gemcitabine/paclitaxel/oxaliplatin

Gemcitabine 800 mg/m² IV over 30 minutes on Days 1 and 8

Paclitaxel 80 mg/m² IV over 60 minutes on Days 1 and 8 Oxaliplatin 130 mg/m² IV over 2 hours on Day 1 Administered on a 21-day cycle for 8 cycles

Gemcitabine/oxaliplatin

Gemcitabine 1000–1250 mg/m² IV over 30 minutes on Days 1 and 8 followed by

Oxaliplatin 130 mg/m² IV over 2 hours on Day 1

Administered on a 21-day cycle until disease progression or unacceptable toxicity

Gemcitabine/paclitaxel

Gemcitabine 1000 mg/m² IV over 30 minutes on Days 1, 8, and 15

Paclitaxel 100 mg/m² IV over 60 minutes on Days 1, 8, and 15

Administered on a 28-day cycle for 6 cycles

Etoposide (oral)

Etoposide 50–100 mg PO daily on Days 1–21

Administered on a 28-day cycle until disease progression or unacceptable toxicity

Useful in Certain Circumstances

Pembrolizumab (for MSI-H/dMMR or TMB-H tumors)^۲

Pembrolizumab 200 mg IV over 30 minutes on Day 1

Administered on a 21-day cycle until disease progression or unacceptable toxicity or up to 24 months

Pembrolizumab 400 mg IV over 30 minutes on Day 1

Administered on a 42-day cycle until disease progression or unacceptable toxicity or up to 24 months

۱-اگر TIP یا VeIP به عنوان خط دوم درمان استفاده شود ، شیمی درمانی high-dose در خط سوم درمان ارجح است .

- Tumor mutational burden-high (TMB-H) [≥ 10 mutations/megabase (mut/Mb)] tumors, as determined by a validated and/or FDA-approved comprehensive genomic profiling (CGP) assay.

۱-اگر قبل از شیمی درمانی high-dose دریافت کرده باشد) Metastatic germ cell tumor (اگر قبل از شیمی درمانی high-dose دریافت کرده باشد)!

Preferred Regimens

• Gemcitabine/paclitaxel/oxaliplatin

Gemcitabine 800 mg/m² IV over 30 minutes on Days 1 and 8

Paclitaxel 80 mg/m² IV over 60 minutes on Days 1 and 8

Oxaliplatin 130 mg/m² IV over 2 hours on Day 1

Administered on a 21-day cycle for 8 cycles

• Gemcitabine/oxaliplatin

Gemcitabine 1000–1250 mg/m² IV over 30 minutes on Days 1 and 8

followed by

Oxaliplatin 130 mg/m² IV over 2 hours on Day 1

Administered on a 21-day cycle until disease progression or unacceptable toxicity

• Gemcitabine/paclitaxel

Gemcitabine 1000 mg/m² IV over 30 minutes on Days 1, 8, and 15

Paclitaxel 100 mg/m² IV over 60 minutes on Days 1, 8, and 15

Administered on a 28-day cycle for 6 cycles

• Etoposide (oral)

Etoposide 50–100 mg PO daily on Days 1–21

Administered on a 28-day cycle until disease progression or unacceptable toxicity

Useful in Certain Circumstances

• Pembrolizumab (for MSI-H/dMMR or TMB-H tumors)²

Pembrolizumab 200 mg IV over 30 minutes on Day 1

Administered on a 21-day cycle until disease progression or unacceptable toxicity or up to 24 months

Pembrolizumab 400 mg IV over 30 minutes on Day 1

Administered on a 42-day cycle until disease progression or unacceptable toxicity or up to 24 months

۱-اگر TIP یا VeIP به عنوان خط دوم درمان استفاده شود ، شیمی درمانی high-dose در خط سوم درمان ارجح است

2-Tumor mutational burden-high (TMB-H) [≥ 10 mutations/megabase (mut/Mb)] tumors, as determined by a validated and/or FDA-approved CGP assay

- **Radical inguinal orchiectomy** gold-standard برای تشخیص و درمان اولیه برای توده ی مشکوک بیضه است. **trans-scrotal orchiectomy** توصیه نمی شود چرا که **scrotal violation** با ریسک بالاتری از **local recurrence** و تغییر الگوی متاستاز همراه است.
- برای کاهش ریسک اختلالات **ejaculatory**، روش **nerve-sparing** یا **template dissection** در بیماران که تحت **RPLND** اولیه در **stage I nonseminoma** قرار می گیرند ، مدنظر باشد.
- تکنیک "split& roll" که در آن عروق **lumbar** مشخص شده و **ligate** میشوند ، به همه ی بافت های لنفاوی اطراف و پشت عروق بزرگ (مثل آنورت و **IVC**) اجازه ی رزکت شدن می دهد و ریسک **in-field recurrence** کم میشود .

:Testis-sparing surgery(TSS)

- **TSS** یا **partial orchiectomy** میتواند در بیماران منتخب با توده ی بیضه در نظر گرفته شود.
- اندیکاسیون انجام **TSS**:
 - **Synchronous bilateral germ cell tumors**، بیضه ی منفرد با توده ی مشکوک به **germ cell tumor** یا بیضه ی منفرد **functional** (مثلا سابقه ی آتروفی بیضه ی طرف مقابل). با این بیماران از نظر موارد زیر باید مشورت شود :
 - **High-risk** بودن **TSS** در **local recurrence**
 - نیاز به **surveillance** مداوم با **self-exam** و معاینه ی بالینی توسط پزشک و/یا سونوگرافی
 - نقش رادیوتراپی ادجوانت در کم کردن ریسک **local recurrence**
 - اثر رادیاسیون تراپی در تولید اسپرم و تستسترون
 - وجود ریسک آتروفی بیضه ،نیاز به جایگزینی تستسترون و/یا وجود نازایی
 - توده های بیضه ی غیر قابل لمس کوچکتر از ۲ سانتی متر در 80% بیماران خوش خیم هستند و بنابراین **TSS** ممکن است در این بیماران که از نظر تکنیکی **TSS** در آن ها امکان پذیر است ، در نظر گرفته شود.
- **اصول TSS**:
 - **TSS** بهتر است با **inguinal approach** انجام شود.
 - فروزن سکشن در زمان جراحی بهتر است توسط پاتولوژیست **genitourinary** متبحر انجام شود .
 - **Radial orchiectomy** در بیماری که بیضه ی سمت مقابل نرمال دارد و بیوپسی وجود **testicular cancer** و یا شک به آن را مطرح کند ، توصیه می شود.

جراحی بعد از شیمی درمانی :

- ارجاع به به مراکز **high volume** برای جراحی رزکشن توده ها بعد از شیمی درمانی مدنظر باشد.
- رزکشن کامل یک متغیر کامل مستقل پیش بینی کننده ی نتیجه ی بالینی ست. در **RPLND** بعد از شیمی درمانی ، **margin** های جراحی برای حفظ **ejaculation**، نباید **compromised** شود. اقدامات بیشتر و رزکشن ساختار های اطراف ، ممکن است لازم باشد.
- **RPLND** بعد از شیمی درمانی در بیماران با **metastatic NSGCT** همراه با توده ی باقی مانده ی رتروپریتونال به دنبال شیمی درمانی سیستمیک و سطح تومور مارکر های نرمال شده بعد از شیمی درمانی ، اندیکاسیون دارد.
- یک **full bilateral template RPLND** بهتر است در همه ی بیماران که بعد از شیمی درمانی تحت **RPLND** قرار می گیرند، با در نظر گرفتن مرز های **dissection** (عروق نافی کلیوی (مرز فوقانی)، میزنای (مرز خارجی) و شریان های **common iliac** (مرز تحتانی)) انجام شود.
- **Modified template RPLND** ممکن است در بیماران منتخب با **stage** اولیه ی **IIA/B** در **primary landing zone** ها انجام بگیرد.

- اطلاعات محدودی مبنی بر افزایش ریسک recurrence غیر عادی با استفاده از minimally invasive laparoscopic یا robotic approach در RPLND وجود دارد. در نتیجه minimally invasive RPLND به عنوان درمان استاندارد توصیه نمی شود اما RPLND می تواند در مراکز high volume در بیماران منتخب استفاده شود.
- Contralateral testis biopsy
- Contralateral biopsy جهت اسکلود کردن وجود GCNIS اختصاص یافته است. به علت policy بعضی کشورها، شیوع کم GCNIS و metachronous contralateral testicular tumors (تا ۰.۹٪ و حدود ۲.۵٪ به ترتیب)، ناتوانی در درمان با GCNIS و این واقعیت که بیشتر metachronous تومورها در stage پایینی ظاهر می شوند، در توصیه به contralateral biopsy در همه ی بیماران اتفاق نظر وجود ندارد. هرچند ریسک و فواید بیوپسی بیضه ی مقابل باید با بیمار high-risk برای contralateral GCNIS (مانند حجم testis > ۱۲ ml و/یا سابقه ی cryptorchidism) در میان گذاشته شود.
- Contralateral biopsy در بیماران بالای ۴۰ سال بدون ریسک فاکتور نیاز نیست. بیماران بهتر است در مورد احتمال ایجاد subsequent TGCT علی رغم بیوپسی منفی اطلاع داشته باشند. در صورت اندیکاسیون، two-site surgical testicular biopsy، توصیه می شود.

اصول تصویر برداری:

Stage بندی :

- در pure seminoma و non seminoma، سی تی اسکن شکمی/لگنی با کنتراست و عکس ساده ی ریه یا سی تی اسکن طی ۴ هفته قبل از شروع شیمی درمانی جهت تایید staging (حتی اگر قبلا انجام شده باشد) توصیه می شود.
- سی تی اسکن قفسه سینه بهتر است زمانی انجام شود که CXR یا سی تی شکمی/لگنی غیر نرمال باشد.

ارزیابی پاسخ به درمان :

- در pure seminoma، PET/CT scan (از قاعده ی جمجمه تا mid thigh) برای توده ی باقی مانده ی بیشتر از ۳ سانتی متر بعد از شیمی درمانی اولیه در نظر گرفته شود.
- PET/CT scan بهتر است حداقل ۶ هفته بعد از تمام شدن شیمی درمانی انجام شود.
- PET/CT scan منفی بعد از شیمی درمانی بسیار reassuring است. اگر PET/CT scan مثبت باشد، رزکشن یا interventional radiology-guided biopsy بهتر است در نظر گرفته شود. راه دیگر، منتظر ماندن برای ۸-۱۲ هفته و تکرار PET/CT scan جهت ارزیابی تغییرات است. اگر توده به طور مداوم FDG-avid در PET باشد، رزکشن یا بیوپسی توصیه می شود.

Surveillance:

- در pure seminoma و non seminoma، MRI با کنتراست می تواند در شرایط خاصی به جای سی تی اسکن شکمی-لگنی به کار رود.
- در پروتکل MRI بهتر است به لنف نود های لگنی و retroperitoneal توجه شود.
- از تصویر برداری مشابه (MRI یا CT) در surveillance استفاده شود.
- در stage I seminoma & non seminoma، عکس ساده ی ریه بهتر است وقتی سی تی شکمی/لگنی انجام میگیرد، انجام شود. در حالت عادی تصویر برداری اضافه تری برای قفسه سینه اندیکاسیون ندارد. در یک مطالعه ی review گذشته نگر از ۵۶۰ بیمار، ۷۶ بیمار دچار relapse شدند که فقط ۴ تا از آن ها در قفسه سینه درگیری داشتند که یکی از آن ها عکس ساده ی ریه ی غیر نرمال داشت (همراه با AFP بالا). اطلاعات مشابه در مقاله ای دیگر نشان داد عکس ساده ی ریه جایگاهی در تشخیص relapse ندارد.

Stage and Stage grouping	Stage description
Stage 0 : pTis N0 M0 S0	The cancer is only in the seminiferous tubules (small tubes inside each testicle). It has not grown into other parts of the testicle (pTis). It hasn't spread to nearby lymph nodes (N0) or to distant parts of the body (M0). All tumor marker levels are within normal limits (S0).
Stage 1: pT1-pT4 N0 M0 SX	The tumor has grown beyond the seminiferous tubules, and might have grown outside the testicle and into nearby structures (pT1-pT4). The cancer has not spread to nearby lymph nodes (N0) or to distant parts of the body (M0). Tumor marker test results aren't available, or the tests haven't been done (SX).
Stage IA: pT1 N0 M0 S0	The tumor has grown beyond the seminiferous tubules, but is still within the testicle, and it hasn't grown into nearby blood vessels or lymph nodes (pT1). The cancer hasn't spread to nearby lymph nodes (N0) or to distant parts of the body (M0). All tumor marker levels are within normal limits (S0).
Stage IB: pT2-pT4 N0 M0 S0	The tumor has grown outside of the testicle and into nearby structures (pT2-pT4). The cancer has not spread to nearby lymph nodes (N0) or to distant parts of the body (M0). All tumor marker levels are within normal limits (S0).
Stage IS: Any pT (or TX) N0 M0 S1-S3	The tumor might or might not have grown outside the testicle (any pT), or the extent of the tumor can't be assessed for some reason (TX). The cancer has not spread to nearby lymph nodes (N0) or to distant parts of the body (M0). At least one tumor marker level is higher than normal (S1-S3).
Stage II: Any pT (or TX) N1-N3 M0 SX	The tumor might or might not have grown outside the testicle (any pT), or the extent of the tumor can't be assessed for some reason (TX). The cancer has spread to 1 or more nearby lymph nodes (N1-N3), but it hasn't spread to distant parts of the body (M0). Tumor marker test results aren't available, or the tests haven't been done (SX).
Stage IIA: Any pT (or TX) N1 M0 S0 or S1	The tumor might or might not have grown outside the testicle (any pT), or the extent of the tumor can't be assessed for some reason (TX). The cancer has spread to at least 1 nearby lymph node (but no more than 5, if checked by surgery), and none of the lymph nodes are larger than 2 centimeters (cm) across (N1). The cancer has not spread to distant parts of the body (M0). All tumor marker levels are within normal limits (S0), or at least 1 tumor marker level is slightly higher than normal (S1).
Stage IIB: Any pT (or TX) N2 M0 S0 or S1	The tumor might or might not have grown outside the testicle (any pT), or the extent of the tumor can't be assessed for some reason (TX). The cancer has spread to at least 1 nearby lymph node that's larger than 2 cm but no larger than 5 cm across, OR it has grown outside of a lymph node, OR more than 5 nodes contain cancer (found during surgery) (N2). The cancer has not spread to distant parts of the body (M0). All tumor marker levels are within normal limits (S0), or at least 1 tumor marker level is slightly higher than normal (S1).
Stage IIC: Any pT (or TX) N3 M0 S0 or S1	The tumor might or might not have grown outside the testicle (any pT), or the extent of the tumor can't be assessed for some reason (TX). The cancer has spread to at least 1 nearby lymph node that's larger than 5 cm across (N3). The cancer has not spread to distant parts of the body (M0). All tumor marker levels are within normal limits (S0), or at least 1 tumor marker level is slightly higher than normal (S1).

Stage III: Any pT (or TX) Any N M1 SX		The tumor might or might not have grown outside the testicle (any pT), or the extent of the tumor can't be assessed for some reason (TX). The cancer might or might not have spread to nearby lymph nodes (any N). It has spread to distant parts of the body (M1). Tumor marker test results aren't available, or the tests haven't been done (SX).
Stage IIIA: Any pT (or TX) Any N M1a S0 or S1		The tumor might or might not have grown outside the testicle (any pT), or the extent of the tumor can't be assessed for some reason (TX). The cancer might or might not have spread to nearby lymph nodes (any N). It has spread to distant lymph nodes or to the lungs (M1a). All tumor marker levels are within normal limits (S0), or at least 1 tumor marker level is slightly higher than normal (S1).
Stage IIIB	Any pT (or TX) N1-N3 M0 S2	The tumor might or might not have grown outside the testicle (any pT), or the extent of the tumor can't be assessed for some reason (TX). The cancer has spread to 1 or more nearby lymph nodes (N1-N3), but it hasn't spread to distant parts of the body (M0). At least 1 tumor marker level is much higher than normal (S2).
	OR	
	Any pT (or TX) Any N M1a S2	The tumor might or might not have grown outside the testicle (any pT), or the extent of the tumor can't be assessed for some reason (TX). The cancer might or might not have spread to nearby lymph nodes (any N). It has spread to distant lymph nodes or to the lungs (M1a). At least 1 tumor marker level is much higher than normal (S2).
Stage IIIC	Any pT (or TX) N1-N3 M0 S3	The tumor might or might not have grown outside the testicle (any pT), or the extent of the tumor can't be assessed for some reason (TX). The cancer has spread to 1 or more nearby lymph nodes (N1-N3), but it hasn't spread to distant parts of the body (M0). At least 1 tumor marker level is very high (S3).
	OR	
	Any pT (or TX) Any N M1a S3	The tumor might or might not have grown outside the testicle (any pT), or the extent of the tumor can't be assessed for some reason (TX). The cancer might or might not have spread to nearby lymph nodes (any N). It has spread to distant lymph nodes or to the lungs (M1a). At least 1 tumor marker level is very high (S3).
	OR	
	Any pT (or TX) Any N M1b Any S	The tumor might or might not have grown outside the testicle (any pT), or the extent of the tumor can't be assessed for some reason (TX). The cancer might or might not have spread to nearby lymph nodes (any N). It has spread to distant parts of the body other than the lymph nodes or to the lungs (M1b). Tumor marker levels might or might not be higher than normal (any S).

†According to American Joint Committee on Cancer/International Union Cancer Consortium 2018 Tumor, Nodes, and Metastases (TNM) Staging Classification