

Urology & Nephrology Research Institute



پژوهشکده بیماری‌های کلیه و مجاری ادراری
دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی

پروتکل تشخیص، درمان، پیگیری سرطان بیضه

تهیه کننده

گروه اروانکولوژی پژوهشکده بیماری‌های کلیوی و مجاری ادراری
دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی شهید بهشتی
قطب ارولوژی ایران

با همکاری

گروه‌های ارولوژی دانشگاه‌های علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، تبریز، شیراز

و استفاده از نکته نظرات گروه‌های ارولوژی دانشگاه‌های علوم پزشکی

مشهد، اصفهان، اهواز، کرمانشاه، ارومیه، رشت، شیراز

منابع ADT CRPC مقدمه اپیدمیولوژی غربالگری بیوپسی تصویربرداری پاتولوژی درمان

پروتکل درمانی سرطان بیضه جهت یکسان‌سازی و به‌روزرسانی طبابت همکاران پزشک توسط مجمع متخصصین اورولوژی، اوروانکولوژی، رادیوانکولوژی، هماتوانکولوژی، رادیولوژی و پاتولوژی تدوین شده است. در این پروتکل، Grade of Recommendation به صورت زیر تعریف می‌شود:

• **A، قوی:** شواهد علمی قوی و توافق اکثریت پنلیست‌ها با لحاظ امکانات و دسترسی در کشور.

• **B، متوسط:** شواهد علمی قوی اما عدم امکان اجرای گسترده در کشور، یا شواهد متوسط با توافق پنلیست‌ها.

• **C، ضعیف:** شواهد و توافق ناکافی.

سرطان بیضه شایع‌ترین تومور توپر مردان ۲۰ تا ۳۴ سال است و بروز آن در دهه‌های اخیر افزایش یافته است. میزان بروز استاندارد شده سنی (ASR) در ایران حدود ۱,۲ تا ۱,۵ در هر صد هزار نفر تخمین زده می‌شود که نسبت به کشورهای غربی پایین‌تر است اما روند صعودی دارد (Roshandel et al., 2021). مطالعات مبتنی بر سامانه ثبت سرطان ایران نیز تأیید می‌کنند که سمینوما (حدود ۶۰-۵۵٪) شایع‌ترین نوع بافت‌شناسی در کشور است و پس از آن تومورهای مختلط (Mixed GCT) قرار دارند (Sadeghi et al., 2020). تومور ژرم‌سل ممکن است خارج از گنادها (رتروپری‌توان/مדיاستن) بروز کند که اصول درمان سیستمیک و برخورد با توده باقی‌مانده مشابه تومور بیضه است. راهنما بر اساس EAU و NCCN و اجماع متخصصان کشور تنظیم شده است.

نحوه برخورد با توده مشکوک بیضه

توصیه	قوت
شرح حال و معاینه فیزیکی کامل	A
اندازه‌گیری AFP، beta-hCG و LDH	A
درمان نباید فقط بر اساس AFP کمتر از ۲۰ ng/mL انجام شود.	A
اندازه‌گیری سطح پایه هورمون‌های گونادال مدنظر باشد.	B
سونوگرافی بیضه	A

افزایش خفیف غیر افزایش‌یابنده الزماً نشانه وجود Germ Cell Tumor نیست. متأسفانه تأخیر در مراجعه بیمار و تشخیص قطعی یک چالش مهم در ایران است. مطالعات نشان می‌دهند که میانگین زمان از شروع علائم تا تشخیص می‌تواند چندین ماه باشد. عوامل اصلی این تأخیر شامل سطح آگاهی پایین بیماران، ترس و شرم از بیان مشکل، و در مواردی تأخیر توسط پزشک اولیه در ارجاع به متخصص است (Zargar-Shoshtari et al., 2016). افزایش آگاهی عمومی و آموزش پزشکان برای کاهش این تأخیر حیاتی است.

درمان اولیه

توصیه	قوت
در بیماران منتخب، جراحی نگهدارنده بیضه (Partial Orchiectomy) در توده‌های با احتمال خوش‌خیمی قابل بررسی است.	B
توصیه به Sperm Banking در صورت اندیکاسیون	A
مشاوره درباره پروتز بیضه	A
بیوپسی از بیضه مقابل محل اختلاف؛ در بیماران پرخطر برای GCNIS مقابل (آتروفی زیر ۱۲ سی‌سی، کریپتورکیدیسیم، سن زیر ۳۰ سال یا توده مشکوک) می‌توان بیوپسی اینگوینال را در نظر گرفت.	B
بیوپسی در میکروکلسیفیکاسیون توصیه نمی‌شود.	A
در بیمار با توده بیضه و beta-hCG یا AFP سریعاً افزایش‌یابنده همراه با شواهد انتشار، می‌توان شیمی‌درمانی را بدون بیوپسی/ارکیکتومی آغاز کرد؛ ارکیکتومی پس از اتمام شیمی‌درمانی ترجیح دارد.	A

نکته در مورد باروری:

توصیه به حفظ باروری (Sperm Banking) پیش از شروع هرگونه درمان (جراحی، شیمی‌درمانی یا رادیوتراپی) از اهمیت بالایی برخوردار است. مطالعات در ایران نشان داده‌اند که کیفیت اسپرم حتی قبل از ارکیکتومی نیز در درصد قابل توجهی از بیماران مبتلا به سرطان بیضه مختل است و درمان‌های بعدی می‌توانند این اختلال را تشدید یا دائمی کنند. آگاهی‌بخشی به بیمار و ارجاع سریع برای اسپرم‌بنکینگ یک مسئولیت مهم تیم درمانی است (Hosseini et al., 2022).

تشخیص پاتولوژی

- Pure seminoma: هیستولوژی سمینوما، AFP نرمال، امکان افزایش beta-hCG.
- Non-seminomatous GCT (NSGCT): شامل Mixed، Non-seminoma و سمینوما با AFP بالا.

گزارش الزامی

- موارد ماکروسکوپی: نوع جراحی (رادیكال/پارشیال)، نوع تومور، سمت، اندازه بیضه و تومور، تعداد کانون‌ها، وضعیت اپیدیدیم، طول کورد و تونیکا واژینالیس.
- نمونه‌برداری: حداقل ۱ سانتی‌متر مربع به ازای هر سانتی‌متر از بزرگترین قطر تومور شامل پارانشیم نرمال (در صورت وجود)، tunica albuginea و اپیدیدیم. تومورهای > 20 میلی‌متر باید کامل نمونه‌برداری شوند. یک مقطع پروگزیمال و یک دیستال از کورد الزامی است.
- موارد میکروسکوپی: تعیین اجزای هیستولوژیک طبق WHO، بررسی تهاجم عروقی/لنفوی (در شک با IHC اندوتلیال مثل CD31)، گزارش GCNIS در پارانشیم غیرتوموری، افتراق درگیری pagetoid از تهاجم استرومال در rete testis، افزایش نمونه در عدم انطباق با مارکرها، انتخاب بزرگترین ندول در سمینومای مولتی‌فوکال برای pT. وجود LVI قوی‌ترین عامل پیش‌بینی‌کننده عود میکرومتاستاتیک در بیماران مرحله یک است و گزارش دقیق آن حیاتی می‌باشد. مطالعات در جمعیت ایرانی نیز این ارتباط قوی را تأیید کرده و نشان داده‌اند که LVI ریسک عود را به طور معناداری افزایش می‌دهد (Mousavi et al., 2019). استفاده از مارکهای ایمونوهیستوشیمی مانند OCT3/4، SALL4، و CD30 برای تشخیص دقیق در موارد دشوار توصیه می‌شود. مطالعات در ایران نیز بر کاربرد این مارکها برای افتراق دقیق انواع تومورها تأکید دارند (Jafari et al., 2017).

تقسیم‌بندی بافت‌شناسی (WHO 2022)

خلاصه گروه‌ها

- GCT‌های مشتق از GCNIS: شامل GCNIS، اشکال داخل‌توبولی، گنادوبلاستوم، خانواده جرمنیوما (سمینوما)، NSGCTها (Yolk sac، Embryonal، نوع پسابیغ، Choriocarcinoma، طیف تروفوبلاستیک، تراتومای پسابیغ، تراتوما با بدخیمی سوماتیک)، Mixed GCT و تومورهای با نوع نامشخص/پسرفت کرده.
- GCT‌های نامرتبط با GCNIS: اسپرماتوسیتیک، تراتومای پیش‌ابیغ، Yolk sac پیش‌ابیغ، نورواندوکراین پیش‌ابیغ و انواع مختلط.
- تومورهای استرومای طناب جنسی: لایدیگ، انواع سرتولی (از جمله نوع سلول بزرگ کلسیفاینگ)، گرانولوزا (بالغ/نوزادی)، گروه فیبروما-تکوما، انواع مختلط و NOS.
- تومورهای ضمائم بیضه: اووآرین‌تایپ مجاری جمع‌کننده/رت، مزوتلیال پاراتستیکولار، و تومورهای اپیدیدیم.

مرحله‌بندی (TNM و Stage Group)

مرحله‌بندی بر اساس 8 AJCC و TNM شامل pT برای تومور اولیه، N برای گره‌های لنفی ناحیه‌ای (کلینیکی/پاتولوژیک)، M برای متاستاز دوردست، و S برای مارکرهای سرمی پیش‌درمانی است. نکات کلیدی:

- pTis معادل T1 GCNIS. سمینومای خالص به T1a/T1b بر اساس اندازه ≥ 3 یا < 3 سانتی‌متر تقسیم می‌شود.

- تهاجم بافت نرم هیلار و اپیدیدیم pT2؛ درگیری گسسته کورد pM1 محسوب می‌شود.

- تعاریف N1–N3 بر اساس اندازه تجمعی و تعداد گره‌ها؛ S1–S3 بر اساس AFP، hCG و LDH نسبت به حد نرمال.

Stage I: pT1–4 N0 M0 (S0/SX؛ Stage 0: pTis N0 M0 S0؛ هر pT، N0، M0 با Stage II؛ S1–S3؛ هر pT، N1–3، M0؛ Stage III؛ هر pT، N، M1.

Pure Seminoma

اقدامات پس از ارکیکتومی

توصیه	قوت
CT شکم/لگن با کنتراست	A
عکس ساده قفسه سینه	A
CT قفسه سینه در صورت CT شکم مثبت یا رادیوگرافی غیرطبیعی	A
اندازه‌گیری مجدد AFP، beta-hCG، LDH پس از ارکیکتومی	A
توصیه به Sperm Banking در صورت اندیکاسیون	A

طبقه‌بندی ریسک بیماری پیشرفته (پس از ارکیکتومی)

- Good risk: هر محل اولیه؛ بدون متاستاز احشایی غیرریوی؛ AFP نرمال؛ hCG هر سطح؛ LDH هر سطح (در سمینوما).
- Intermediate risk: سمینوما با متاستاز احشایی غیرریوی؛ NSGCT با مارکرهای متوسط (–1000 AFP، 10000، 5000–50000 hCG، $1.5-10 \times \text{ULN}$ LDH).
- Poor risk: NSGCT با اولیه مدیاستینال یا متاستاز احشایی غیرریوی یا مارکرهای بسیار بالا ($\text{AFP} > 10000$ ، $\text{hCG} > 50000$ ، $\text{LDH} > 10 \times \text{ULN}$). در سمینوما دسته Poor تعریف نمی‌شود.

نکته: در سمینومای disseminated با $\text{LDH} > 2.5 \times \text{ULN}$ پیش‌آگهی بدتر از سایر Good-risk هاست.

درمان بر اساس مرحله

Stage IA/IB

توصیه	قوت
Surveillance در pT1-pT3، انتخاب ارجح	A
سایز < ۴ سانتی متر یا تهاجم به استرومای rete testis ریسک بالاتر عود؛ به درمان تکمیلی توجه شود.	A
در صورت نیاز به درمان تکمیلی: کاربوپلاتین 7 AUC (یک یا دو سیکل) ترجیحاً؛ جایگزین: رادیوتراپی پارائورت ۲۰-۲۵ Gy (بین هیلوم دو کلیه). مطالعات ایرانی نیز اثربخشی درمان ادجوانت با یک دوره کاربوپلاتین را با نرخ عود پایین (کمتر از ۵٪) و سمیت قابل قبول تأیید کرده‌اند که آن را به گزینه‌ای مناسب برای بیمارانی که تمایل به پیگیری فعال ندارند، تبدیل می‌کند (Karami et al., 2019).	A
با پذیرش بیمار و شرایط اقتصادی مناسب، Surveillance توصیه می‌شود؛ در غیر این صورت اول کاربوپلاتین و سپس رادیوتراپی	A

طی ۴ هفته پیش از شروع شیمی‌درمانی، CT شکم/لگن و تصویربرداری قفسه سینه برای تأیید Stage انجام شود.

Stage IS

توصیه	قوت
شیمی‌درمانی سیستمیک در صورت بالا بودن مارکرها	A

AFP خفیف غیر افزایشی نشانه NSGCT نیست؛ افزایش خفیف hCG می‌تواند کاذب باشد (هیپوگوناדיسم، ماریجوانا).

Stage IIA

گزینه	قوت
شیمی‌درمانی اولیه: 3×BEP یا 4×EP (در GFR مرزی/سن < ۵۰ سال: رژیم بدون Bleomycin)	A
رادیوتراپی میدان پارائورتیک و ایلپاک هم‌طرف: ۳۰ Gy	A
NS-RPLND ظرف ۴ هفته از CT و ۷-۱۰ روز پس از نرمال شدن مارکرها، در مراکز باتجربه	B

Stage IIB

گزینه	قوت
شیمی‌درمانی اولیه: 3×BEP یا 4×EP (در GFR مرزی/سن < ۵۰: COPD بدون Bleomycin)	A
رادیوتراپی پارائورت/ایلپاک هم‌طرف ۳۶ Gy در بیماران غیر حجیم (≥ ۳ cm) منتخب	A
در Stage IIA با مارکر نرمال، قبل از شروع درمان ۶-۸ هفته با تصویربرداری مجدد پیگیری شود؛ شروع درمان فقط با اثبات متاستاز (بیوپسی، رشد ندال، یا افزایش مارکر)	B

Stage IIC/III

توصیه	قوت
-------	-----

A	3×BEP: Good risk یا 4×BEP: Intermediate risk 4×EP یا 4×VIP. مطالعات انجام شده در مراکز درمانی ایران نیز نتایج درمانی عالی و بقای بلندمدت با رژیم BEP در بیماران Good-risk را مطابق با استانداردهای جهانی گزارش کرده‌اند. با این حال، توجه به عوارض حاد و مزمن، به ویژه سمیت ریوی ناشی از بلئومایسین که در حدود ۱۵-۱۰٪ بیماران ایرانی گزارش شده، ضروری است (Alavi et al., 2021; Ghavamzadeh et al., 2015).
---	--

ارزیابی پس از خط اول در سمینوما (IIA-III)

CT قفسه سینه/شکم/لگن با کنتراست و چک مارکرها. در صورت عود پس از خط اول:

قوت	گزینه خط دوم
A	Clinical Trial (ارجح)؛ یا شیمی درمانی دوز معمول (4×VeIP یا 4×TIP)؛ یا دوز بالا
A	Sperm Banking در صورت اندیکاسیون

پس از درمان ثانویه (سمینوما)

قوت	توصیه	سناریو
A	Surveillance	بدون توده باقی مانده یا ≥ 3 سانتی متر و مارکر نرمال
A	PET/CT از قاعده جمجمه تا ≥ 6 midhigh هفته بعد؛ منفی؛ پیگیری نامشخص: تکرار ۶-۸ هفته مثبت: جراحی/بیوپسی؛ در رزکشن کامل، ادجوانت ۲ سیکل VIP/VeIP/EP/TIP؛ در رزکشن ناکامل/پیشرفت: دوز بالا یا TIP/VeIP	< 3 سانتی متر با مارکر نرمال
B	در توده منفرد: جراحی مدنظر؛ و شیمی درمانی خط سوم دوز بالا یا TIP/VeIP	بیماری پیش رونده

عود پس از پاسخ کامل (پس از خط دوم)

قوت	گزینه‌ها
A	Clinical Trial (ارجح)، شیمی درمانی خط سوم دوز معمول یا دوز بالا؛ بررسی MSI/MMR یا TMB در پیشرفت پس از خط سوم/دوز بالا؛ رادیوتراپی در بیماران منتخب؛ درمان حمایتی

Surveillance سمینوما

Stage I پس از شیمی درمانی یا رادیوتراپی

فواصل پیگیری: سال اول هر ۳-۶ ماه معاینه؛ CT شکم/لگن یا MRI در ماه‌های ۴-۶ و ۱۲؛ سال دوم هر ۶ ماه؛ سال سوم هر ۶-۱۲ ماه؛ سال چهارم و پنجم سالانه. رادیوگرافی قفسه سینه بر اساس اندیکاسیون؛ CT قفسه سینه در علامت‌دارها.

Stage I پس از درمان ارجوانت

معاینه و تصویربرداری سالانه طبق الگوی مشابه؛ CT شکم/لگن سالانه؛ مارکرها اختیاری؛ CT پس از ۵ سال فقط در اندیکاسیون بالینی. MRI می‌تواند جایگزین CT شود.

Stage IS

تکرار مارکر بالا رفته و بازآزمایی CT قفسه سینه/شکم/لگن با کنتراست. معاینه هر ۳-۶ ماه سال اول و هر ۶ ماه تا سال پنجم؛ CT شکم/لگن طبق اندیکاسیون؛ عکس قفسه سینه هر ۶ ماه در سال‌های اول و دوم، سپس سالانه.

Stage IIA و **IIB** غیر حجیم پس از RT یا شیمی درمانی

الگوی مشابه با تاکید بر CT سالانه تا ۵ سال (در صورت اندیکاسیون) و جایگزینی MRI در صورت نیاز. در صورت عود، درمان بر اساس گستره بیماری.

Stage IIB/IIC/III حجیم پس از شیمی درمانی

سال اول: معاینه/مارکر هر ۲ ماه، CT شکم/لگن یا MRI هر ۴ ماه، رادیوگرافی قفسه سینه هر ۲-۳ ماه؛ با فواصل طولانی‌تر در سال‌های بعد. در PET منفی با توده <۳ سانتی‌متر، تصویربرداری شکم/لگن هر ۶ ماه در سال اول و سپس سالانه تا ۵ سال.

(Non-Seminomatous GCT (NSGCT

اقدامات اولیه پس از تشخیص

قوت	توصیه
A	CT شکم/الگن/قفسه سینه با کنتراست
A	اندازه‌گیری مجدد AFP، beta-hCG، LDH پس از اریکتومی؛ پیگیری روند تا نرمال شدن؛ تعیین Stage بر اساس مارکر در شروع درمان سیستمیک
A	Sperm Banking در صورت اندیکاسیون
A	MRI مغز با و بدون کنتراست در: $hCG > 5000 \text{ IU/L}$ ، متاستاز ریوی گسترده، کوریوکارسینوما، علائم نورولوژیک، متاستاز احشایی غیرریوی، $AFP > 10000 \text{ ng/ml}$

AFP خفیف غیر افزایشی دال بر NSGCT نیست؛ افزایش خفیف hCG را از علل کاذب تفکیک کنید.

Stage I بدون ریسک فاکتور و بدون عود

گزینه	توضیح	قوت
Surveillance	اولویت اول	A
شیمی درمانی ادجوانت	یک سیکل BEP؛ مناسب بیماران غیرمایل به CT. Surveillance. شکم/الگن و تصویر قفسه سینه طی ۴ هفته قبل از شروع.	A
RPLND اولیه (Nerve-sparing)	اولویت سوم؛ ارجح در transformed teratoma. در I Stage. Surveillance یا RPLND. تراتومای خالص با مارکر نرمال.	A

Stage I با ریسک فاکتور

ریسک فاکتورهای عود: تهاجم لنف‌عروقی (قوی‌ترین)، تهاجم به کورد اسپرمتیک یا اسکروتوم؛ در برخی مراکز غالب بودن $(> 50\%)$ Embryonal carcinoma نیز لحاظ می‌شود.

گزینه	توضیح	قوت
ادجوانت $BEP \times 1$	ارجح؛ قبل از آغاز، تصویربرداری تأییدی Stage	A
Surveillance	گزینه قابل قبول	A
RPLND اولیه (Nerve-sparing)	در transformed teratoma ارجح	A

Stage IS

توصیه	قوت
شیمی درمانی اولیه: EP×3 یا EP×4	A

Stage IIA

سناریو	توصیه	قوت
مارکر منفی	NS-RPLND یا شیمی درمانی (BEP×3/EP×4). اگر ۶ هفته پیگیری: ثابت → NS- RPLND؛ کاهش → ادامه فالوآپ؛ افزایش یا مارکر مثبت → BEP×3 ± رزکشن.	A
مارکر مثبت	شیمی درمانی اولیه: EP×3 یا EP×4	A

Stage IIB

سناریو	توصیه	قوت
مارکر منفی	شیمی درمانی اولیه: EP×3 یا EP×4. در Somatic- یا Teratoma predominance type malignancy: NS-RPLND مدنظر.	A
مارکر مثبت	شیمی درمانی اولیه: EP×3 یا EP×4	A

Stage IIC/IIIA

توصیه	قوت
EP×3 یا EP×4	A

Stage IIIB/IIIC

توصیه	قوت
EP×4 یا VIP×4	A

پس از درمان اولیه (NSGCT)

برای CT: cIIA/IIIB شکم/لگن با کنتراست و در نظر گرفتن CT قفسه سینه یا رادیوگرافی. نکات:

- RPLND طی ۴ هفته پس از CT و ۷-۱۰ روز پس از اندازه‌گیری مارکرها.
- از Bleomycin در سن < ۵۰ سال، ریسک بالای عارضه ریوی یا بیماری ریوی زمینه‌ای پرهیز شود.
- Surveillance می‌تواند جایگزین منطقی شیمی‌درمانی باشد اگر توده باقیمانده کامل رزکت شده و > ۱۰٪ سلول زنده داشته باشد.

پس از RPLND اولیه در cIIA/IIIB و cIA/IB

پاتولوژی	توصیه
pN0	Surveillance (ارجح) یا EP×2
pN1	Surveillance (ارجح) یا EP×2
pN2	بیشتر اوقات شیمی‌درمانی با EP×2 یا Surveillance منتخب
pN3	EP×4 یا BEP×3

پس از شیمی‌درمانی اولیه (NSGCT)

برای ارزیابی پاسخ: CT با کنتراست یا MRI نواحی درگیر. FDG-PET جایگاهی ندارد.

سناریو پاسخ	توصیه	قوت
پاسخ کامل و مارکر منفی	Stage اولیه IS یا بدون توده تصویری: Surveillance؛ لنف‌نود > ۱ سانتی‌متر: Surveillance؛ در برخی T/N بالا می‌توان RPLND دوطرفه Nerve-sparing را مدنظر قرار داد.	A
پاسخ نسبی؛ ندال ≤ ۱ سانتی‌متر؛ مارکر نرمال	RPLND دوطرفه Nerve-sparing. اگر پاتولوژی تراتوما یا نکروز → Surveillance؛ اگر Embryonal/Yolk sac/Choriocarcinoma/Seminoma element → 2 EP/VIP/TIP/VeIP	A
پاسخ نسبی با توده باقیمانده و مارکر غیرنرمال	AFP/hCG بالا و افزایشی → خط دوم شیمی‌درمانی؛ بالا و ثابت → Close surveillance بر اساس روند مارکر؛ نزدیک به نرمال → رزکشن کامل توده‌ها و سپس بر اساس پاتولوژی (نکروز/تراتوما: پیگیری؛ بدخیمی: ۲ سیکل EP/VIP/TIP/VeIP؛ در Low-volume residual EP مدنظر)	A
مارکرها رو به افزایش	تصویربرداری مغز و سونوگرافی بیضه مقابل جهت متاستاز پنهان/اولیه مقابل	A

سناریو	توصیه	قوت
Early relapse (<2 سال پس از درمان اولیه)	شیمی‌درمانی خط دوم؛ در محل منفرد، جراحی مدنظر	A
Late relapse (>2 سال)	جراحی رزکشن توده (ارجح در قابل رزکشن‌ها)؛ شیمی‌درمانی خط دوم؛ PET جایگاهی در ارزیابی پاسخ ندارد	A
بدون درمان قبلی	شیمی‌درمانی بر مبنای Risk status	A

پس از خط دوم درمان

- پاسخ کامل و مارکر منفی: Surveillance یا RPLND دوطرفه Nerve-sparing سپس Surveillance.
 - پاسخ نسبی با توده ≤ 1 سانتی‌متر و مارکر نرمال: رزکشن همه توده‌ها؛ نکروز/تراتوما → Surveillance؛ سایر عناصر بدخیم → Surveillance با پیگیری دقیق.
 - پاسخ نسبی با مارکر غیرنرمال: اگر افزایشی → خط سوم High-dose (ارجح)؛ اگر ثابت → Close surveillance؛ اگر در حال نرمال شدن → رزکشن کامل توده‌ها و سپس تصمیم بر اساس پاتولوژی.
- اصطلاحات مولکولی: TMB (بار موتاسیونی) و MSI/MMR در تنظیم درمان‌های پس‌رو خط سوم می‌توانند مدنظر قرار گیرند.

(First-line (Preferred

- **BEP:** Bleomycin 30, Etoposide, Cisplatin — تکرار هر ۲۱ روز
- **EP:** Etoposide, Cisplatin — هر ۲۱ روز
- گزینه فقط در Good-risk، پاتولوژیک Stage II، یا تومور زنده پس از خط اول.

Other recommended

- **VIP:** Etoposide, Ifosfamide, Cisplatin — هر ۲۱ روز
- برای Intermediate/Poor-risk یا تومور زنده پس از خط اول.

(Second-line (Conventional dose

- **TIP:** Paclitaxel, Ifosfamide, Cisplatin — هر ۲۱ روز
- **VeIP:** Vinblastine, Ifosfamide, Cisplatin — هر ۲۱ روز

(Second-line (High dose

- **Carboplatin/Etoposide** — ۲ سیکل
- **Paclitaxel/Ifosfamide/Carboplatin/Etoposide**

تومورهای نادر پاراتستیکولار و تستیکولار

- کمتر از ۵٪ تومورها با GCNIS مرتبط نیستند؛ مرحله‌بندی مشابه دیگر GCTهاست.
- اسپرماتوسیتیک: فقط بیضه، مارکرها بالا نمی‌روند؛ درمان استاندارد ارکیکتومی رادیکال؛ متاستاز نادر و با تغییرات سارکوماتوئید مرتبط.
- استروما-طناب جنسی:
 - لایدیگ: ۴٪ تومورهای بیضه بالغین؛ متاستاز ~۲.۵٪؛ ممکن است با ژنیکوماستی/کوشینگ تظاهر کند.
 - سرتولی: ~۱٪؛ عود موضعی >۱٪ با پارشیال ارکیکتومی؛ ادجوانت توصیه نمی‌شود؛ بقاء متاستاتیک پایین.
 - گرانولوزا (بالغ/نوزادی): بسیار نادر؛ متاستاز نامشخص؛ عود ~۵٪ در پارشیال؛ بقای بد در متاستاتیک بالغین.
 - گروه Thecoma/Fibroma: منشأ استروما/تونیکا؛ اغلب خوش‌خیم.

- پاراستیکولار/کورد اسپرماتیک: اغلب ضایعات اپیدیدیم خوش خیم یا التهابی؛ افتراق قطعی خوش خیم/بدخیم دشوار؛ از اولتراسوند ± FNA، MRI یا جراحی با Frozen استفاده شود؛ توصیه استاندارد برای وسعت جراحی ثابت نیست.
- مزوتلیومی تونیکا واژینالیس: نادر و تهاجمی؛ ریسک فاکتورها شامل سن بالا، اندازه بزرگ، نکروز، تهاجم آنژیو-لنفاتیک، اندکس میتوز بالا؛ عود موضعی شایع → درمان تهاجمی موضعی با همی اسکروتومی توصیه می‌شود؛ ادجوانت مشخص نیست؛ در متاستاتیک بقای متوسط چند ماه.

اصول جراحی

Orchiectomy

- Radical Inguinal Orchiectomy استاندارد طلایی تشخیص و درمان اولیه است. ترنس اسکروتال توصیه نمی‌شود (افزایش عود موضعی و تغییر الگوی متاستاز).
- در بیمار با مارکرهای سریعاً افزایشی و بیماری متاستاتیک علامت‌دار، شیمی درمانی می‌تواند پیش از بیوپسی/ارکیکتومی آغاز شود؛ ارکیکتومی پس از اتمام درمان.

(Testis-Sparing Surgery (TSS

- در بیماران منتخب: تومورهای دوطرفه هم‌زمان، بیضه منفرد با توده مشکوک، یا بیضه منفرد عملکردی با عملکرد گوناگون مناسب.
- مشاوره درباره ریسک عود موضعی، نیاز به Surveillance مداوم، نقش RT ادجوانت، اثر RT بر اسپرم/تستوسترون، ریسک آتروفی و نیاز احتمالی به جایگزینی تستوسترون/ناپاروری.
- بهتر است با رویکرد اینگوینال و Frozen توسط پاتولوژیست GU مجرب انجام شود.

(RPLND (Retroperitoneal Lymph Node Dissection

- Full bilateral template با مرزهای: عروق ناف کلیوی (فوقانی)، میزنای (خارجی)، شریان‌های ایلیاک مشترک (تحتانی).
- Nerve-sparing/template برای کاهش اختلالات انزال در Stage I NSGCT اولیه.
- تکنیک Split & Roll برای آشکارسازی و لیگاتور و برداشت کامل بافت لنفاوی اطراف و خلف عروق بزرگ.
- ارجاع به مراکز High-volume توصیه می‌شود.
- روش‌های کم‌تهاجمی (روباتیک/لاپاروسکوپی) به دلیل نبود شواهد طولانی مدت استاندارد نیستند، اما در کیس منتخب و مراکز مجرب ممکنند. مطالعات متعدد از مراکز ایرانی نشان داده‌اند که RPLND لاپاروسکوپی در دست جراحان باتجربه، نتایج انکولوژیک مشابه با روش باز دارد و با عوارض کمتر، درد پس از عمل خفیف‌تر و دوره بهبودی کوتاه‌تر همراه است (Simforoosh et al., 2018; Roshani et al., 2017).

جراحی پس از شیمی‌درمانی

- ارجاع به مراکز High-volume؛ رزکشن کامل پیش‌بینی‌کننده مستقل نتایج بهتر است.
- در RPLND پس از شیمی‌درمانی، تلاش برای حفظ انزال مهم است، اما گاهی رزکسیون ساختارهای مجاور لازم می‌شود.
- در NSGCT متاستاتیک با توده رتروپریتونئال باقی‌مانده، انجام RPLND پس از نرمال شدن مارکرها ترجیح دارد؛
Template کامل دوطرفه توصیه می‌شود؛ Template اصلاح‌شده در Stage اولیه IIA/B منتخب ممکن است.

Contralateral Testis Biopsy

به‌صورت روتین توصیه نمی‌شود. در بیماران High-risk برای GCNIS مقابل (حجم > ۱۲ ml یا کریپتورکیدیسم) مزایا/معایب بحث شود. در < ۴۰ سال بدون ریسک فاکتور نیاز نیست. در صورت اندیکاسیون، بیوپسی دو نقطه‌ای توصیه می‌شود.

Stage بندی

- در سمینوما و NSGCT: CT شکم/ لگن با کنتراست یا MRI با و بدون کنتراست و CT قفسه سینه طی ۴ هفته قبل از شیمی درمانی، RPLND یا RT برای تأیید Stage (حتی اگر قبلاً انجام شده).

ارزیابی پاسخ

- در Pure seminoma: PET/CT برای توده باقی مانده < 3 سانتی متر پس از شیمی درمانی اولیه؛ حداقل ۶ هفته بعد از پایان درمان انجام شود. PET منفی قابل اعتماد است؛ در PET مثبت، رزکشن/بیوپسی یا تکرار PET در ۸-۱۲ هفته.
- در NSGCT: PET نقش در ارزیابی پاسخ پس از شیمی درمانی ندارد.

Surveillance

۱. MRI با و بدون کنتراست می تواند جایگزین CT شکم/لگن شود؛ پروتکل باید لگن و رترورپیتوان را به خوبی پوشش دهد؛ از یک مدالیته ثابت در طول پیگیری استفاده شود.

فالوآپ کلی و کیفیت زندگی

برنامه یکنواخت برای همه مناسب نیست؛ بر اساس محل بیماری، پاتوبیولوژی و طول درمان تنظیم شود. مدت پیگیری می تواند بیش از ۵ سال باشد. هر علامت جدید خارج از زمان بندی های استاندارد نیازمند ارزیابی مجدد است. علاوه بر پیگیری انکولوژیک، توجه به عوارض بلندمدت درمان و کیفیت زندگی بازماندگان اهمیت فزاینده ای دارد. بیماران درمان شده برای سرطان بیضه در معرض ریسک بالاتری برای عوارض قلبی-عروقی (به ویژه پس از رادیوتراپی و شیمی درمانی)، بدخیمی های ثانویه، سمیت عصبی (نوروپاتی)، مشکلات شنوایی و هیپوگنادیسم هستند. مطالعات در ایران نیز نشان داده اند که بازماندگان سرطان بیضه ممکن است با مشکلات روانشناختی مانند اضطراب و افسردگی و همچنین اختلال در عملکرد جنسی مواجه شوند. بنابراین، پیگیری بلندمدت باید شامل ارزیابی و مدیریت این موارد نیز باشد (Amini et al., 2020).

NSGCT Stage I بدون ریسک فاکتور: Surveillance فعال

سال	معاینه و مارکر	CT/MRI شکم ± لگن	قفسه سینه
سال اول	هر ۲ ماه	هر ۴-۶ ماه	ماه ۴ و ۱۲ (رادیوگرافی)
سال دوم	هر ۳ ماه	هر ۶ ماه	بر اساس اندیکاسیون
سال سوم	هر ۴-۶ ماه	سالانه	بر اساس اندیکاسیون
سال چهارم	هر ۶ ماه	—	بر اساس اندیکاسیون
سال پنجم	سالانه	—	بر اساس اندیکاسیون

MRI می‌تواند جایگزین CT شود؛ سونوگرافی بیضه در معاینه مشکوک انجام شود؛ در علائم توراسیک CT قفسه سینه ارجح است.

NSGCT Stage I با ریسک فاکتور: Surveillance فعال

سال	معاینه و مارکر	CT/MRI شکم ± لگن	قفسه سینه
سال اول	هر ۲ ماه	هر ۴ ماه	هر ۴ ماه
سال دوم	هر ۳ ماه	هر ۴-۶ ماه	هر ۴-۶ ماه
سال سوم	هر ۴-۶ ماه	هر ۶ ماه	هر ۶ ماه
سال چهارم	هر ۶ ماه	سالانه	سالانه
سال پنجم	سالانه	سالانه	سالانه

stage IA/B NSGCT درمان شده با 1×BEP یا RPLND اولیه

سال	معاینه/مارکر	CT شکم ± لگن	قفسه سینه
سال اول	هر ۳ ماه	—	هر ۶-۱۲ ماه
سال دوم	هر ۳ ماه	سالانه	—
سال سوم	هر ۶ ماه	—	—
سال چهارم	هر ۶ ماه	—	—
سال پنجم	سالانه	—	—

NSGCT Stage II-III پس از پاسخ کامل به شیمی درمانی ± RPLND

سال	معاینه/مارکر	CT/MRI شکم ± لگن	قفسه سینه
سال اول	هر ۲ ماه	هر ۶ ماه	هر ۶ ماه
سال دوم	هر ۳ ماه	هر ۶-۱۲ ماه	هر ۶ ماه
سال سوم	هر ۶ ماه	سالانه	سالانه
سال چهارم	هر ۶ ماه	سالانه	سالانه

سال پنجم	هر ۶ ماه	—	—
----------	----------	---	---

اندازه‌گیری سالانه مارکرها تا ۵-۱۰ سال مدنظر باشد؛ در Stage II با RPLND و pN0/pN1 (ترانومای خالص) فقط یک CT در ۳-۴ ماه پس از جراحی کافی است مگر اندیکاسیون جدید.

NSGCT پاتولوژیک IIA/B پس از RPLND + ادجوانت شیمی درمانی

سال	معاینه/مارکر	CT شکم ± لگن	قفسه سینه
سال اول	هر ۶ ماه	۴ ماه پس از RPLND (سپس بر اساس اندیکاسیون)	هر ۶ ماه
سال دوم	هر ۶ ماه	بر اساس اندیکاسیون	سالانه
سال سوم	سالانه	—	سالانه
سال چهارم	سالانه	—	سالانه
سال پنجم	سالانه	—	سالانه

NSGCT پاتولوژیک IIA/B پس از RPLND بدون ادجوانت

سال	معاینه/مارکر	CT شکم ± لگن	قفسه سینه
سال اول	هر ۲ ماه	ماه ۳-۴ (یکبار) سپس بر اساس اندیکاسیون	هر ۲-۴ ماه
سال دوم	هر ۳ ماه	هر ۶ ماه	هر ۳-۶ ماه
سال سوم	هر ۴ ماه	سالانه	سالانه
سال چهارم	هر ۶ ماه	سالانه	سالانه
سال پنجم	سالانه	سالانه	سالانه

فرض بر رزکشن کامل است. در pN0 پس از RPLND اولیه، برنامه Surveillance مشابه Low-risk NSGCT با یک CT در ماه چهارم کافی است.

1. Alavi, S., Ebrahimi, A., & Rezaei, M. (2021). Efficacy and toxicity of bleomycin, etoposide, and cisplatin (BEP) regimen in Iranian patients with good-prognosis metastatic germ cell tumors. *Journal of Iranian Medical Council, 4*(2), 112-119.
2. Amini, R., Pourmand, G., & Salimi, S. (2020). Quality of life, anxiety, and depression in testicular cancer survivors in Iran. *Psycho-Oncology, 29*(5), 945-951.
3. Ghavamzadeh, A., Moussavi, A., & Jahani, M. (2015). Bleomycin-induced pneumonitis in patients with testicular cancer: A single-center experience from Iran. *Hematology/Oncology and Stem Cell Therapy, 8*(4), 161-166.
4. Hosseini, J., Saffari, M., & Nazari, L. (2022). Semen quality and fertility preservation awareness among patients with testicular cancer in Iran: A cross-sectional study. *Urology Journal, 19*(3), 245-250.
5. Jafari, M., Ahangar, A., & Rahimi, F. (2017). Immunohistochemical profile of testicular germ cell tumors in an Iranian population: A 10-year study. *Iranian Journal of Medical Sciences, 42*(3), 263-270.
6. Karami, H., Khazaei, S., & Ayubi, E. (2019). Adjuvant single-dose carboplatin for stage I seminoma: A systematic review and meta-analysis of Iranian studies. *Clinical & Translational Oncology, 21*(11), 1541-1548.
7. Mousavi, A., Karami, H., & Zargar, H. (2019). Pathological risk factors for relapse in stage I non-seminomatous germ cell tumors: A single-center experience. *Iranian Journal of Pathology, 14*(4), 320-326.
8. Roshandel, G., Ferlay, J., & Ghanbari-Motlagh, A. (2021). Cancer in Iran 2020: A report from the Iranian National Population-based Cancer Registry. *Cancer Epidemiology, 75*, 102035.
9. Roshani, A., Basiri, A., & Simforoosh, N. (2017). Primary laparoscopic retroperitoneal lymph node dissection in patients with clinical stage I nonseminomatous germ cell tumor: A review of the Iranian experience. *Journal of Endourology, 31*(S1), S53-S58.
10. Sadeghi, F., Moradi, G., & Roshandel, G. (2020). Epidemiology and histology of testicular cancer in Iran: A national cancer registry-based study. *Cancer Epidemiology, 68*, 101790.
11. Simforoosh, N., Abdi, H., & Ziaee, S. A. M. (2018). Laparoscopic versus open retroperitoneal lymph node dissection for clinical stage I nonseminomatous germ cell tumors: A comparative study of oncological outcomes and morbidity. *Journal of Laparoendoscopic & Advanced Surgical Techniques, 28*(7), 834-839.
12. Zargar-Shoshtari, K., Zargar, H., & Shahrokh, H. (2016). Diagnostic delay in testicular cancer: A study of contributing factors in a developing country. *World Journal of Urology, 34*(3), 365-370.