

Familial testicular cancer: A case report

Hamid Shafi¹,
Mehrdad Rafati-Rahimzadeh²,
Sepideh Siadati³,
Samira Tahmasbipour⁴

¹ MD, Associate Professor, Department of Urology, School of Medicine, Babol University of Medical Science, Babol, Iran

² MSc, Lecturer, School of Medicine, Babol University of Medical Science, Babol, Iran

³ MD, Assistant Professor, Department of Pathology, School of Medicine, Babol University of Medical Science, Babol, Iran

⁴ MSc, Clinical Research Development Center, School of Medicine, Babol University of Medical Science, Babol, Iran

(Received March 31, 2013; Accepted August 25, 2013)

Abstract

Testicular cancer allocate for only 1% of all male cancers, that 1-2% of them, would be familial. Family history of testicular cancer will be major risk factor. In this study, noticing the fact that familial testicular cancers are rare, we introduce cases of familial testicular cancer. The first case was a 39-years-old man that came with abdominal enlargement, pain, and painless palpable masses in right testis. Serum tumor markers showed alpha-fetoprotein (AFP) as 373 IU/ml and β -human chorionic gonadotropin (β HCG) as 216 IU/ml. The second case (his brother) was a 35-years-old man came to clinic with painless right testis enlargement. Serum tumor markers were normal. This patient underwent radical orchidectomy. Pathology reported classic seminoma limited to tunica vaginalis. Next, both of patients underwent chemotherapies. This study reveals that in familial testicular cancer, one of the most important causes will be hereditary factors. For patients' more survival and comfortability, early diagnosis via physical examination, serum tumor markers evaluation and sonography is important.

Keywords: Familiar, testicular cancer, hereditary factors

J Mazand Univ Med Sci 2014; 23(108): 138-44 (Persian).

گزارش یک مورد سرطان بیضه فامیلیال

حمید شافی^۱مهرداد رفعتی رحیم زاده^۲سپیده سیادت^۳سمیرا طهماسبی پور^۴

چکیده

سرطان بیضه حدود ۱ درصد از همه سرطان‌ها در مردان را به خود اختصاص داده است که ۲-۱ درصد موارد به صورت خانوادگی است. تاریخچه فامیلی سرطان بیضه از شاخص‌های اصلی خطر می‌باشد. با توجه به نادر بودن موارد خانوادگی سرطان بیضه، در این مطالعه دو مورد سرطان بیضه فامیلیال بیان می‌شود. مورد اول آقای ۳۹ ساله که با بزرگی و درد شکم مراجعه نمود و توده‌های قابل لمس در بیضه راست داشت، معرفی می‌شود. تومور مارکرهای سرم $\text{AFP} = 373 \text{ IU/ml}$ ، $\text{HCG} = 216 \text{ mIU/ml}$ ، $\text{hCG} = 216 \text{ mIU/ml}$ (Beta-human chorionic gonadotropin) بوده است. مورد دوم، برادر بیمار، ۳۵ ساله که با بزرگی بیضه سمت راست و بدون درد مراجعه نمود و دارای تومور مارکرهای طبیعی بود. هر دو بیمار، تحت رادیکال ارکیدکتومی راست قرار گرفتند. نتیجه پاتولوژی سمینوما کلاسیک محدود به تونیکا واژینالیس بود. سپس برای هر دو بیمار، شیمی درمانی صورت گرفت. در این مطالعه، مشخص شد که یکی از علت‌های مهم سرطان بیضه، عوامل وراثتی است. برای بقا و راحتی بیشتر بیماران، تشخیص زود هنگام مثل معاینه بالینی، سطح تومور مارکرها و سونوگرافی مهم هستند.

واژه‌های کلیدی: فامیلیال، سرطان بیضه، عوامل وراثت

مقدمه

بر اساس شواهد موجود یا مطالعات انجام شده سرطان بیضه فقط ۱ درصد همه سرطان‌ها در مردان و بیشترین نوع سرطان در مردان جوان ۲۰-۳۵ ساله را به خود اختصاص می‌دهد (۱). بروز سرطان بیضه در خیلی از کشورها افزایش یافته است و نسبت به نیم قرن اخیر، ۲-۴ برابر شده است (۳، ۲). بیشترین مقدار در دانمارک (۹/۹ در ۱۰۰۰۰۰) و کمترین مقدار در زیمبابوه (۰/۴ در ۱۰۰۰۰۰) گزارش شده است. در مقایسه، کمترین بروز در کشورهای آسیایی و آفریقایی، بروز در حد میانی در ایالات متحده آمریکا و بیشترین بروز در کشورهای اسکاندیناوی بیان شده است (۴). سرطان بیضه از چندین نوع سلول متفاوت ایجاد می‌شود. بیشترین مورد عمومی و البته مهاجم در سرطان بیضه، از نوع

تومورهای Germ cell است. تومورهای سلول‌های زایا ممکن است سمینوما (Seminoma) (بیشترین نوع) یا غیر سمینوما (Nonseminoma) باشد. تومورهای غیر سمینوما شامل امبریونال (Embryonal)، کوریوکارسینوما (Choriocarcinoma) و تراتوما (Teratoma) می‌باشند (۵). البته در آخرین Guidelines انجمن ارولوژی اروپا مربوط به سال ۲۰۱۱، در زیر مجموعه تومورهای سلول‌های زایا، Yolk sac tumor و Spermatocytic seminoma نیز قید شده است (۶).

اگر چه علت سرطان بیضه به طور کامل شناخته نشده است، اما بعضی عوامل خطر شامل بیضه نزول نیافته (کریپتورکیدیسم)، تاریخچه قبلی تومور بیضه طرف مقابل

E-mail: dr_hamidshafi@yahoo.com

مؤلف مسئول: حمید شافی - بابل: بیمارستان شهید بهشتی، گروه ارولوژی.

۱. دانشیار، گروه ارولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی بابل، بابل، ایران

۲. مربی پرستاری، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی بابل، بابل، ایران

۳. استادیار، گروه پاتولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی بابل، بابل، ایران

۴. کارشناس پژوهشی، واحد توسعه تحقیقات بالینی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی بابل، بابل، ایران

تاریخ دریافت: ۱۳۹۲/۱/۱۱ تاریخ ارجاع جهت اصلاحات: ۱۳۹۲/۴/۳۱ تاریخ تصویب: ۱۳۹۲/۶/۳

(Alpha-fetoprotein) و β HCG = 216 mIU/ml
(β -human chorionic gonadotropin) بود.

در سونوگرافی بیضه‌ها، میکرولیتیازیس در سراسر پارانشیم هر دو بیضه مشهود بود. بخش فوقانی بیضه راست، نمای ضایعه تومورال را داشت. واریکوسل گرید ۲ در سمت چپ مطرح شد. اسپرماتوسل یا هیدروسل مشاهده نشد. سنگ یا توده فضاگیر داخل اسکروتوم دو طرفه دیده نشد. در CT scan شکم و لگن، بزرگی گره‌های لنفاوی در اینترا آئورتیک و پاراکاوال مشهود بود. بیمار تحت رادیکال ارکیدکتومی سمت راست قرار گرفت. گزارش پاتولوژی Mixed germ cell tumor شامل Embryonal carcinoma (۵۰ درصد)، Yolk sac tumor (Endodermal sinus tumor) (۳۵ درصد) و Mature teratoma (۲۰ درصد) بود. تومور محدود به بیضه و اپیدیدیمیس با T1NxMx و حداقل Stage IS بود.

برادر بیمار ۳۵ ساله، به علت بزرگی بدون درد بیضه راست مراجعه نمود. تومور مارکرها طبیعی ($\text{AFP} = 1/96 \text{ IU/ml}$) و β HCG = 1/15 mIU/ml بودند. در سونوگرافی بیضه راست، یک توده Hypoechoic به ابعاد $21 \times 40 \text{ mm}$ دیده شد. تصویر این سونوگرافی به احتمال زیاد، مطرح کننده Seminoma بود. نمای اپیدیدیم هر دو طرف طبیعی بود. واریکوسل گرید ۳ در سمت چپ دیده شد. CT Scan شکم و لگن، طبیعی گزارش شد. این بیمار هم تحت رادیکال ارکیدکتومی سمت راست قرار گرفت. گزارش پاتولوژی Classic seminoma بود که محدود به تونیکا واژینالیس با T1NxMx و حداقل Stage IA می‌باشد. هر دو بیمار بعد از جراحی، تحت شیمی درمانی (بلنومایسین، اتوپوساید و سیس پلاتین) قرار گرفتند. قابل ذکر است هر دوی بیماران دارای ۲ فرزند بودند. در ضمن، در تاریخچه فامیلی بیمار، پدر این دو بیمار مبتلا به بدخیمی حنجره بود.

بحث و نتیجه گیری

دو بیمار مورد مطالعه، با بزرگی بدون درد بیضه مراجعه داشتند و در معاینه بالینی، تومور بیضه در سمت راست هر دو

(بیضه طرف مقابل موجب افزایش خطر برای بیضه دیگر خواهد شد)، مصرف هورمون استروژن در زمان حاملگی، فاکتورهای پری‌ناتال (قبل از زایمان) و تاریخچه فامیلیال بیضه عنوان می‌شود (۲). وقوع فامیلیال سرطان بیضه، هر چند ثابت شده است؛ اما نادر می‌باشد. کمترین مقدار سرطان فامیلیال بیضه را ۱ درصد و بیشترین شیوع را ۲/۸ درصد ذکر می‌کنند. نسبت پسران مبتلا به سرطان بیضه که پدر یا برادر آنها نیز مبتلا بودند، ۱/۶۷ درصد در مطالعات بوده است و در خوشاوندان درجه یک، ۱-۲/۸ درصد موارد می‌باشد (۷، ۲). به طور واضح، در سرطان عوامل ژنتیک و محیطی دخیل هستند؛ اما در سرطان‌های بیضه فامیلیال، عوامل ژنتیک نسبت به عوامل محیطی به دلایل مشاهدات فراوان بالینی، تجارب اپیدمیولوژیک، داده‌های به دست آمده از حیوانات تجربی و نتایج آماری، بیشتر مطرح است (۷).

بیشتر موارد سرطان بیضه به طور تصادفی توسط بیماران، والدین یا همسر آنها کشف می‌شوند. دلایل کافی دال بر این که آزمون‌های بالینی یا خودآزمایی بیماران دارای نتایج بالاتر یا صحت بیشتر جهت آشکار شدن سرطان بیضه در زمان زودتر می‌باشد، وجود دارد؛ که این امر در پیش‌آگهی و درمان بیماران تأثیر بسزایی دارد (۸).

با توجه به شیوع نادر تومورهای بیضه (۱ درصد همه سرطان‌های مردان) و با توجه به شیوع پایین تومورهای بیضه فامیلیال در حدود ۲-۱ درصد و به منظور بیان مسأله وراثت در سرطان بیضه به عنوان علت‌های موجود، ذکر مقتضیات موارد نادر، پیشنهاد شناخت بیشتر و اقدامات مناسب برای این بیماران، یک مورد سرطان بیضه فامیلیال (دو برادر) با پاتولوژی متفاوت (سمینوما و غیر سمینوما) گزارش می‌شود.

گزارش مورد

بیمار آقای ۳۹ ساله که به علت بزرگی و درد شکم مراجعه کرده بود و در معاینه بالینی، بیضه سمت راست بزرگ و بدون درد بود. در بررسی سرم بیمار $\text{CEA} = 4/5 \text{ ng/ml}$ ($\text{AFP} = 373 \text{ IU/ml}$)، (Carcinoembryonic antigen)

(HCG) در هر دو تومور سمنیوما و غیر سمنیوما تولید می‌شود که دارای دو زیر گروه آلفا و بتا می‌باشد. زیر گروه آلفا شبیه دیگر هورمون‌های انسانی مانند هورمون Luteinizing، وزیر گروه بتا اختصاصی است. لاکتات دهیدروژناز (LDH) یا Lactate dehydrogenase (Lactate dehydrogenase) در تومورهای سلول‌های زایا تولید می‌شود؛ اما به عنوان تومور مارکر، کمتر اختصاصی است (۱۲).

در ۷۰-۵۰ درصد بدخیمی‌های سلول‌های زایا، افزایش سطح آلفا فتوپروتئین (امبریونال کارسینوم امبریونال ۷۰ درصد و تومورهای Yolk sac ۷۵ درصد) خواهیم داشت. در توموری که به طور انحصاری، سمنیوما و کوریوکارسینوما باشد، هرگز آلفا فتوپروتئین ایجاد نمی‌شود. کوریو گونادوتروپین در ۷۵ درصد سمنیوما، ۸۰ درصد کارسینوم امبریونال و ۱۰۰ درصد کوریوکارسینوما افزایش می‌یابد (۱۳).

در مطالعه هیستوپاتولوژی بر روی بیماران، یکی از برادران بعد از بررسی دارای Mixed germ cell بود و در دیگری، تنها Seminoma گزارش شده بود. Gray و Neely عنوان می‌کنند که بیشتر نحوه تشخیص انجام مطالعات هیستوپاتولوژی می‌باشد (۱۴) و Merino و همکاران، منشأ نئوپلاسم‌های Germ cell را در داخل توبول‌ها در بافت بیضه احتمال می‌دهند (۱۵). ۶۰ درصد تومورهای Germ cell بیضه از نظر بافت شناسی دارای منشأ چند گانه هستند و فقط ۴۰ درصد یک نوع منشأ دارند (۱۶).

نکته قابل ملاحظه، «تئوری استروژن» می‌باشد که بازگو کننده افزایش بروز موارد غیر طبیعی در سیستم تولید مثل آقایان در رابطه با افزایش استروژن است (۱۷). این تئوری بیانگر آن است که سطح بالای استروژن به خصوص در دوران جنینی، امکان مشکلاتی را در کنترل اندوکرینی ارگان‌های ادراری - تناسلی در جنین مذکر به وجود می‌آورد (۱۸). منابع استروژنی ممکن است آگروژنی یا اندوژنی باشند. چندین مطالعه قابل مقایسه در جهت حمایت از این مسأله که خطر سرطان بیضه در پسرانی که مادران آن‌ها در معرض استروژن آگروژن قرار گرفته‌اند، وجود دارد. این افزایش خطر سرطان

بیمار مشهود بود. در سرطان بیضه به طور خاص، توده بدون درد وجود دارد؛ اگر چه بعضی از بیماران درد منتشره، التهاب یا سفتی در اسکروتوم دارند. بیماران با نشانه‌های بدخیمی بیضه متاستاز (در حدود ۵ درصد بیماران) ممکن است با توده‌هایی در گردن، شکم، درد کمر، سرفه، خلط خونی، تنگی نفس یا علائم معده - روده‌ای همراه باشد، حدود ۱۰ درصد بیماران ژنیکوماستی دارند (۹).

هر دو بیمار مورد مطالعه، پس از معاینه بالینی، تحت سونوگرافی اسکروتال با تفکیک پذیری بالا قرار گرفتند. Shaw عنوان می‌کند که بیماران با توده بیضه، در ابتدا توسط اولتراسونوگرافی اسکروتال بررسی می‌شوند (۹). اولتراسوند با تفکیک پذیری بالا، دارای صحت و حساسیت فوق‌العاده برای آشکار کردن و ارزیابی ضایعات داخل بیضه است. اولتراسوند بیضه شرایطی سالم، مقرون به صرفه و سریع در بیمارانی که دارای یک توده قابل لمس یا مشکوک به شرایط غیر طبیعی هستند، را فراهم می‌کند (۱۰). اگر چه اولتراسوند دارای حساسیت بالا در آشکار شدن توده‌های بیضه می‌باشد، اما برای تشخیص تومور غیر اختصاصی است؛ از این رو، MRI (Magnetic resonance imaging) دارای تفکیک پذیری بالاتر و حساسیت برای افتراق بافت بیضه خواهد بود، قابلیت آن تسهیل در تصاویر پیشرفته تومورهای کوچکی که ممکن نیست با اولتراسوند آشکار گردد، مطرح است. همچنین MRI در افتراق نوع بافت تومورهای بیضه مفید می‌باشد و اگر متاستاز غدد لنفاوی رتروپروتئین و ترومبوز تومور به ورید کلیه چپ مطرح باشد؛ ارزیابی staging با CT scan انجام خواهد شد (۱۱).

در دو بیمار مورد مطالعه، یکی از برادران با Mixed germ cell، تومور مارکر (AFP و β HCG) بالا داشت و برادر دیگر با Seminoma، تومور مارکرهایی در حد طبیعی داشت. حساسیت و ویژگی نسبی تومور مارکرهای سرم در تشخیص و درمان تومورهای Germ cell کمک کننده است. آلفا فتوپروتئین (AFP) یک پروتئین امبریونیک است که در سمنیوما تنها تولید نمی‌شود. کوریونیک گونادوتروپین

بیضه در ارتباط با هورمون استفاده شده در خلال حاملگی به ۵-۸ برابر خواهد رسید (۱۹، ۱۷).

در مطالعه حاضر، مادر بیماران مصرف استروژن آگزوژن نداشت. استروژن آگزوژن ممکن است مرحله بلوغ سلول‌های زایای اولیه را توسط کاهش ترشح مواد مهار کننده مولرین (Mullerian) از سلول‌های سرتولی (Sertoli cells) فراهم کند و موجب تأخیر در رشد Germ cell‌های اولیه در دوره بلوغ شود که این امر، بر روی گونادوتروپین تأثیر خواهد داشت و این روند، منجر به افزایش Germ cell‌های توموری می‌شود (۱۸).

همچنین بررسی مطالعات اپیدمیولوژی نقش استروژن اندوژن را تأیید می‌کند و یا مخالفت بسیار ناچیزی را نشان می‌دهد. «تنوری افزایش استروژن» با مسیرهای ایجاد تومور در رابطه با سرطان بیضه، سازگار می‌باشد (۱۹). Dong و همکاران، خطر سرطان بیضه فامیلیال را ۳/۸ برابر برای پدران، ۸/۳ برابر برای برادران و ۳/۹ برابر برای پسران می‌دانند (۱۶)؛ در صورتی که Shaw بیان می‌کند که داشتن یک برادر با سرطان بیضه، ۱۰-۶ برابر، خطر را افزایش می‌دهد (۹).

برای بیماران این پژوهش (دو برادر)، رادیکال ارکیدکتومی سمت راست انجام شد. رادیکال اینگوینال ارکیدکتومی روش استاندارد برای تشخیص، مرحله‌بندی و درمان نئوپلاسم بیضه است (۲۰). Jones و Vasey عنوان می‌کنند که بعد از ارکیدکتومی در حدود ۵۰ درصد بیماران با خطر عود بالا مواجه هستند؛ اما این خطر، با استفاده از درمان کمکی به کمتر از ۵ درصد خواهد رسید (۲۱). در بیماران مورد بررسی، بعد از شیمی‌درمانی و پس از یک سال پیگیری، عود مشاهده نشده است.

در کل، چندین درمان مؤثر برای بیماران با Stage I سمنوما موجود است؛ اما بهترین نحوه درمان بعد از ارکیدکتومی و نتایج به دست آمده، هنوز مورد بحث است. مقدار بقا عالی و بیش از ۹۵ درصد در ۵ سال می‌باشد (۲۳، ۲۲). در دو دهه گذشته، عقیده سنتی بر این بود که در صورت مواجهه با تشخیص تومور بیضه، رادیکال ارکیدکتومی فوری ضرورت پیدا می‌کرد. در حال

حاضر، جراحی برداشتن بافت تومورال بیضه (TSS) یا Testis-sparing surgery) یک درمان جانشین برای رادیکال ارکیدکتومی است؛ در صورتی که تنها با تومورهای همزمان دو طرفه، تومورهای طرف مقابل در زمان مختلف یا تومور یک بیضه، تومور با حجم کمتر از ۳۰ درصد کل حجم بیضه و سطح طبیعی تستوسترون قبل از عمل مواجه باشیم. بنابراین در کل، در تومورهای Germ cells با اندیکاسیون فوری برای جراحی و عملکرد طبیعی اندوکراین قبل از عمل، تومورهای سلول لیدیگ (Leydig cell) کوچک - هر چند در نهایت ۱۰ درصد بیماران روند بدخیمی را پیش می‌گیرند - و تومور کوچک غیر قابل لمس، که تومور با اولتراسوند آشکار می‌شود، این روش جراحی اعمال می‌گردد.

Loeser و همکاران (۲۴) معتقدند که در بیماران با تومورهای سلول لیدیگ کمتر از ۲۵ میلی‌متر، TSS مفید و درمان انتخابی صحیح، از نقطه نظر انکولوژی خواهد بود. البته بعد از TSS، نیاز به رادیوتراپی کمکی در بیضه باقی‌مانده با دوز ۲۰ Gy الزامی است (۲۵). اگر چه، در بررسی Giannarini و همکاران، نه برگشت موضعی و نه متاستاز به دور دست مشاهده شد و همه بیماران بدون وجود بیماری زنده ماندند (۲۶)؛ اما Carmignani و همکاران توصیه می‌کنند که بیماران، هر سه ماه برای ۲ سال اول و هر ۶ ماه بعد از آن از طریق توموگرافی کامپیوتری شکمی یا اولتراسوند و عکس قفسه سینه بعد از عمل پیگیری شوند (۲۷). دو بیمار مورد مطالعه، با توجه به بزرگی تومور و عدم تمایل به فرزند بیشتر، تحت ارکیدکتومی رادیکال به عنوان درمان استاندارد قرار گرفتند.

برای بیماران مورد مطالعه، بعد از رادیکال ارکیدکتومی سمت راست، شیمی‌درمانی کمکی با BEP (Bleomycin، Cisplatin، Etoposide) انجام شد. رادیوتراپی رتروپریتونال، درمان استاندارد با متاستاز عقده‌های لنفاوی با وسعت کم در سمنوما بیضه می‌باشد. دوز رادیاسیون ۳۰ Gy برای Stage IIA و ۳۶ Gy برای Stage IIB به ترتیب در ۱۵ و ۱۸ قسمت خواهد بود. میزان عود ۵ درصد در Stage IIA و برای Stage IIB ۱۱-۱۸ درصد مطرح می‌شود. عود، به طور

در تومور اولیه بیشتر عنوان می‌شود. در تومورهای Germ cell غیر سمنوما Stage I بیضه، خطر درگیری غدد بعد از دیسکسیون غدد لنفاوی خلف صفاق ۲۰ درصد در حضور تراتوما و ۴۰ درصد در فقدان آن است (۳۵). در حدود یک سوم بیماران با ASage II-IV بیماری بعد از درمان، توده‌های پارائورتیک باقی خواهند ماند. در حدود ۱۰ درصد این توده‌ها عناصر بدخیم غیر قابل افتراق فعال خواهند داشت. تمام توده‌های باقی‌مانده باید توسط ارولوژیست رزکسیون شود (۳۶). در بریتانیا دو روش درمانی بعد از رادیکال ارکیدکتومی اتخاذ می‌کنند؛ یکی نظارت با درمان فقط در بیمارانی که برگشت بیماری داشتند و دیگری دو سیکل شیمی درمانی کمکی با Cisplatin. در ایالت متحده و بعضی مراکز اروپایی، دیسکسیون غدد لنفاوی رتروپریتونن (RPLND) یا Retroperitoneal lymph node dissection) را اظهار می‌کنند و در رابطه با شیمی درمانی از BEP- رژیم انتخابی برای درمان متاستاز تومورهای غیر سمنوما- استفاده می‌شود (۲۱). در بیمار مورد مطالعه با پاتولوژی سمنوما، با وجود درگیری غده لنفاوی پارائورتیک و انترائورتوکوال در زمان تشخیص، پس از یک سال عود مشاهده نشد. نویسندگان این مقاله، پیشگیری و غربالگری را در خانواده‌های مستعد ابتلا به سرطان بیضه فامیلیال لازم می‌دانند و بر ضرورت آگاهی دادن به خانواده جهت بررسی تومور بیضه، درمان مناسب در مراحل اولیه و حمایت لازم از این بیماران تأکید می‌کنند.

سپاسگزاری

بدین وسیله از کارکنان محترم بخش پاتولوژی، همچنین مرکز تحقیقات بیمارستان آموزشی- درمانی شهید بهشتی بابل که ما را در اجرای این مطالعه یاری رساندند، سپاسگزاری می‌شود.

References

1. Peters JA, Vadapampil ST, Kramer J, Moser RP, Court LJ, Loud J, et al. Familial testicular cancer: interest in genetic testing among high-risk family members. *Genet Med* 2006; 8(12): 760-70.
2. Hemminki K, Li X. Familial risk in testicular

معمول قابل درمان است و میزان بقا در بیماران، نزدیک به ۱۰۰ درصد است (۲۸). به نظر می‌رسد رادیوتراپی، منجر به اختلال بیشتر در عدم باروری و افزایش خطر بیماری قلبی نسبت به شیمی درمانی خواهد شد؛ از این رو، برای از بین بردن این نقیصه در شیمی درمانی کمکی، از Carboplatin استفاده شد، به دنبال آن Cisplatin و سپس Etoposide اضافه گردید (۲۹). در حال حاضر، BEP درمان کمکی مورد استفاده در تومورهای Germ cell غیر سمنوما و درمان در سمنوما با متاستاز می‌باشد (۳۰).

Stage I سمنوما ۴۵-۴۰ درصد سرطان بیضه را به خود اختصاص می‌دهد (۳۱). درمان اولیه در این بیماران، رادیکال ارکیدکتومی اینگوینال است، البته اقدام ارکیدکتومی به تنهایی می‌تواند منجر به متاستاز به عقده‌های لنفاوی به صورت پنهان شود که اغلب، این امر در عقده‌های لنفاوی پارائورتیک اتفاق می‌افتد (۳۲). بنابراین، با نیاز به درمان کمکی (شامل نظارت، استفاده از رادیوتراپی یا شیمی درمانی)، بدون در نظر گرفتن نحوه درمان استفاده شده، حدود ۱۰۰ درصد بیماران در نهایت معالجه می‌شوند. نتیجه این تلاش بر موارد زیر دلالت دارد:

- رادیوتراپی با دوز ۲۰ Gy که در ۱۰ قسمت از بالای T11 تا پایین مرز L4 در Stage I به کار برده می‌شود،
 - به تنهایی غدد لنفاوی پارائورتیک درمان می‌شود که گرفتاری غدد لنفاوی لگنی پایین ۲ درصد می‌باشد،
 - درمان کمکی رادیاسیون و یک دوره Carboplatin اعمال می‌گردد که برگشت بیماری حدود ۵ درصد است (۳۴، ۳۳).
- در بیمار مورد مطالعه با پاتولوژی سمنوما در یک سال پس از پیگیری مورد، عود بیماری مشاهده نشد.
- در تومورهای Germ cell غیر سمنوما Stage I بیضه، بعد از ارکیدکتومی ۲۵ درصد یا بیشتر، عود بیماری وجود دارد. اغلب در امبریونال کارسینوما احتمال برگشت نسبت به تراتوما

cancer as a clue to a heritable and environmental aetiology. *Br J Cancer* 2004; 90(9): 1765-70.

3. Jacobsen R, Bostofte E, Engholm G, Hansen J, Olsen JH, Skakkebaek NE, et al. Risk of testicular cancer in men with abnormal semen

- characteristics: cohort study. *BMJ* 2000; 321(7264): 789-92.
4. Holmes L, Jr., Escalante C, Garrison O, Foldi BX, Ogungbade GO, Essien EJ, et al. Testicular cancer incidence trends in the USA (1975-2004): plateau or shifting racial paradigm? *Public Health* 2008; 122(9): 862-72.
 5. Laska MJ, Nexo BA, Vistisen K, Poulsen HE, Loft S, Vogel U. Polymorphisms in RAI and in genes of nucleotide and base excision repair are not associated with risk of testicular cancer. *Cancer Lett* 2005; 225(2): 245-51.
 6. Albers P, Albrecht W, Algaba F, Bokemeyer C, Cohn-Cedermark G, Fizazi K, et al. EAU guidelines on testicular cancer: 2011 update. *Eur Urol* 2011; 60(2): 304-19.
 7. Dieckmann KP, Pichlmeier U. The prevalence of familial testicular cancer: an analysis of two patient populations and a review of the literature. *Cancer* 1997; 80(10): 1954-60.
 8. Screening for testicular cancer: U.S. Preventive Services Task Force reaffirmation recommendation statement. *Ann Intern Med* 2011; 154(7): 483-6.
 9. SHAW J. Diagnosis and Treatment of Testicular Cancer. *Am Fam Physician* 2008; 77(4): 469-74.
 10. Howlett DC, Marchbank ND, Sallomi DF. Pictorial review. Ultrasound of the testis. *Clin Radiol* 2000; 55(8): 595-601.
 11. Adham WK, Raval BK, Uzquiano MC, Lemos LB. Best cases from the AFIP: bilateral testicular tumors: seminoma and mixed germ cell tumor. *Radiographics* 2005; 25(3): 835-9.
 12. Horwich A, Shipley J, Huddart R. Testicular germ-cell cancer. *Lancet* 2006; 367(9512): 754-65.
 13. Albrecht W, Santis MD, Dossenbach-Glaninger A. Testicular tumor markers: Corner-stones in the management of malignant germ cell tumors / Hoden-Tumor-marker: Eckpfeiler in der Behandlung maligner Keimzelltumoren. *J Lab Med* 2004; 28(2): 109-15.
 14. Neely D, Gray S. Primary carcinoid tumour of the testis. *Ulster Med J* 2011; 80(2): 79-81.
 15. Merino J, Zuluaga A, Gutierrez-Tejero F, Del Mar SM, Ciani S, Nogales FF. Pure testicular carcinoid associated with intratubular germ cell neoplasia. *J Clin Pathol* 2005; 58(12): 1331-3.
 16. Dong C, Lonnstedt I, Hemminki K. Familial testicular cancer and second primary cancers in testicular cancer patients by histological type. *Eur J Cancer* 2001; 37(15): 1878-85.
 17. Garner MJ, Turner MC, Ghadirian P, Krewski D. Epidemiology of testicular cancer: an overview. *Int J Cancer* 2005; 116(3): 331-9.
 18. Storgaard L, Bonde JP, Olsen J. Male reproductive disorders in humans and prenatal indicators of estrogen exposure. A review of published epidemiological studies. *Reprod Toxicol* 2006; 21(1): 4-15.
 19. Manecksha RP, Fitzpatrick JM. Epidemiology of testicular cancer. *BJU Int* 2009; 104(9 Pt B): 1329-33.
 20. Ashdown DA, Bodiwala D, Liu S. Is high cord radical orchidectomy always necessary for testicular cancer? *Ann R Coll Surg Engl* 2004; 86(4): 289-91.
 21. Jones RH, Vasey PA. Part I: testicular cancer--management of early disease. *Lancet Oncol* 2003; 4(12): 730-7.
 22. Alomary I, Samant R, Gallant V. Treatment of stage I seminoma: a 15-year review. *Urol Oncol* 2006; 24(3): 180-3.
 23. Cooper DE, L'esperance JO, Christman MS, Auge BK. Testis cancer: a 20-year epidemiological review of the experience at a regional military medical facility. *J Urol* 2008; 180(2): 577-81.
 24. Loeser A, Vergho DC, Katzenberger T, Brix D, Kocot A, Spahn M, et al. Testis-sparing surgery versus radical orchiectomy in patients with Leydig cell tumors. *Urology* 2009; 74(2): 370-2.
 25. Giannarini G, Dieckmann KP, Albers P, Heidenreich A, Pizzocaro G. Organ-sparing surgery for adult testicular tumours: a systematic review of the literature. *Eur Urol* 2010; 57(5): 780-90.
 26. Giannarini G, Mogorovich A, Menchini FF, Morelli G, De MM, Manassero F, et al. Long-term followup after elective testis sparing surgery for Leydig cell tumors: a single center experience. *J Urol* 2007; 178(3 Pt 1): 872-6.
 27. Carmignani L, Colombo R, Gadda F, Galasso G, Lania A, Palou J, et al. Conservative surgical therapy for leydig cell tumor. *J Urol* 2007; 178(2): 507-11.
 28. Krege S, Boergermann C, Baschek R, Hinke A, Pottek T, Kliesch S, et al. Single agent carboplatin for CS IIA/B testicular seminoma. A phase II study of the German Testicular Cancer Study Group (GTCSG). *Ann Oncol* 2006; 17(2): 276-80.
 29. Garcia-del-Muro X, Maroto P, Guma J, Sastre J, Lopez BM, Arranz JA, et al. Chemotherapy as an alternative to radiotherapy in the treatment of stage IIA and IIB testicular seminoma: a Spanish Germ Cell Cancer Group Study. *J Clin Oncol* 2008; 26(33): 5416-21.
 30. Lambert SM, Fisch H. Infertility and testis cancer. *Urol Clin North Am* 2007; 34(2): 269-77.
 31. Cafferty FH, Gabe R, Huddart RA, Rustin G, Williams MP, Stenning SP, et al. UK management practices in stage I seminoma and the Medical Research Council Trial of Imaging and Schedule in Seminoma Testis managed with surveillance. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 2012; 24(1): 25-9.
 32. Warde P, Specht L, Horwich A, Oliver T, Panzarella T, Gospodarowicz M, et al. Prognostic factors for relapse in stage I seminoma managed

- by surveillance: a pooled analysis. *J Clin Oncol* 2002; 20(22): 4448-52.
33. Chung P, Warde P. Stage I seminoma: adjuvant treatment is effective but is it necessary? *J Natl Cancer Inst* 2011; 103(3): 194-6.
34. Classen J, Souchon R, Hehr T, Bamberg M. Treatment of early stage testicular seminoma. *J Cancer Res Clin Oncol* 2001; 127(8): 475-81.
35. Ondrus D, Ondrusova M. Differential Therapeutic Approach in Patients with Clinical Stage of Nonseminomatous Germ Cell Testicular Tumors: Long-Term Experience. *Iran Red Crescent Med J* 2008; 10(3): 163-8.
36. Dearnaley D, Huddart R, Horwich A. Regular review: Managing testicular cancer. *BMJ* 2001; 322(7302): 1583-8.