

العنوان:	أورام الخصية المعالجة في مركز الطب النووي خلال الفترة 1995 - 2000: دراسة راجعة
المؤلف الرئيسي:	العنيني، فوزات مطانس
مؤلفين آخرين:	السعودي، محيي الدين(مشرف)
التاريخ الميلادي:	2004
موقع:	دمشق
الصفحات:	1 - 75
رقم MD:	574538
نوع المحتوى:	رسائل جامعية
اللغة:	Arabic
الدرجة العلمية:	رسالة ماجستير
الجامعة:	جامعة دمشق
الكلية:	كلية الطب البشري
الدولة:	سوريا
قواعد المعلومات:	Dissertations
مواضيع:	العلاج الاشعاعي، الاورام، أورام الخصية
رابط:	http://search.mandumah.com/Record/574538

جامعة دمشق
كلية الطب البشري
قسم الأورام

أورام الخصية المعالجة في مركز الطب النووي خلال الفترة ١٩٩٥-٢٠٠٠ / دراسة راجعة

بمحة علمي لنيل شهادة الدراسات العليا في العلاج الشعاعي للأورام
أحمد في قسم الأورام

برنامجة و إخراجة
الأستاذ الدكتور محي الدين السعوتي

إعداد الدكتور
فوزات مطانس العيني

شكر و امتنان

للأستاذ المشرف محي الدين السعودي الذي منحنا من وقته المليء بالعمل و تفهمه الكثير أدام عليه الله العافية و همّة الشباب.

للجنة التحكيم الأستاذ الدكتور محمد عدنان سومان و المدرس الدكتور مجدي الزين .

للأصدقاء الدكتورة بتول سمرجي و المهندسة نور العنيني و الدكتور فاضل شاهين لما قدموا من مساعدة في إنجاز العمل على الحاسوب.

للعاملين في مكتب القبول في مركز الطب لنووي وكافة الأطباء و الطاقم التمريضي و الفني والإداري.

لكل من ساعدني في إتمام العمل.

لهم جميعاً محبتي.

فوزات

الاختصارات الواردة في البحث

WHO = World Health Organization.
MSKCC= Memorial Sloan-Kettering Cancer Center
EORTC = European Organization for the Research of Cancer and Treatment
IU= Indiana University
IGCCCG= International Germ Cell Cancer Collaborative Group
EORTC = European Organization for the Research of Cancer and Treatment
MRC = Medical Research Council.
GETUG= Genito-Urinary Group of the French Federation of Cancer Center
MRC = Medical Research Council.
NCI = National Cancer Institute.
POG = Pediatric Oncology Group.
CCG = Children's Cancer Group.
AJCC = The American Joint Committee on Cancer Staging.
UICC = The International Union Against Cancer.
RMH = The Royal Marsden Hospital.
PMH = Princess Margaret Hospital.
IRSI = Intergroup Rhabdomyosarcoma Study III.
UKCCG = United Kingdom Children's Cancer Group.
AFIP = the Armed Forces Institute of Pathology.
MRI = Magnetic Resonance Imaging.
PET = Positron Emission Tomography.
AFP = Alpha-Fetoprotein.
BHCG = Human Chorionic Gonadotropin-beta.
LDH = Lactate Dehydrogenase.
PLAP = Placental Alkaline Phosphatase.
CEA = Carcinoembryonic Antigen.
FSH = Follicle-Stimulating Hormone.
CDKs = Cyclin-Dependant Kinase.
RB1 = Retinoblastoma Gene.
DCC = Deleted in Colorectal Cancer Gene.
pRB = Retinoblastoma Protein.
RPLND = Retroperitoneal Lymph Node Dissection.
MTX = Methotrexate.
VCR = Vincristin.
VP16 = Etoposide.
CPM = Cyclophosphamide.
Cis = Cisplatin.
Bleo = Bleomycin.
Carbo = Carboplatin.
Ifos = Ifosfamide.
Doxo = Doxorubicin.

الدراسة النظرية

مقدمة

الحدوث

الوبائيات وعوامل الخطورة

الأعراض و العلامات

التشخيص

التشريح المرضي لأورام الخصية

السرطانة في الموضع

الأورام المنوية

السرطانة المشيمائية

ورم تكيس المحى

الأورام العجائبية

بيولوجيا نشوء أورام الخلايا المنتشرة

أولاً: آليات تحول الخلايا المنتشرة

ثانياً: اتمائز شبه الجنيني في أورام الخلايا المنتشرة

ثالثاً: مقاومة الأدوية الكيماوية

رابعاً: الواسمات المناعية الكيماوية

التصنيف

١- اعتبارات تشريحية

٢- التصوير

A - النطقى المحوسب

B -المرنان MRI

C- تصوير الأوعية اللفافية الضليل

D- التصوير المقطعي بإصدار البوزيترون

٣- الواسمات الورمية

AFP•

BHCG•

LDH•

PLAP•

٤- التصنيف المرحلي

٥- العوامل المؤثرة في تصنيف الورم البدني

٦- العوامل المؤثرة في تصنيف العقد خلف البريتوان

٧- العوامل الإنذارية في المرض المتقدم:

▪ تصنيف جامعة إنديانا لغير الأورام المنوية المنتشرة

▪ تصنيف IGCCC للمرض المنتشر

تدبير المرحلة الأولى

أولاً: الأورام المنوية

١- العلاج الشعاعي

٢- المراقبة

ثانياً: الأورام غير المنوية

١- تجريف العقد خلف البريتوان

• لمحة تشريحية عصبية

• تجريف العقد خلف البريتوان المحافظ على الأعصاب

٢- المراقبة

٣- العلاج الكيماوي

تدبير المرحلة الثانية (حجم ورمي منخفض)

أولاً: الأورام المنوية

ثانياً: الأورام غير المنوية

١- تجريف العقد خلف البريتوان

٢- العلاج الكيماوي المتمم

٣- التعرف على النكس

تدبير المرحلة الثانية (حجم ورمي كبير)

أولاً: الأورام المنوية

ثانياً: العلاج الكيماوي

* أهم نظم العلاج المستعملة

* الأورام ذات الإنذار الجيد

* الأورام ذات الإنذار المتوسط والسيء

١- العلاج بالجرعات التقليدية

٢- العلاج بجرعات عالية

٣- تدبير المرض الباقي

A. خلف البريتوان

١- الأورام غير المنوية

٢- الأورام المنوية

B. الرنة و المنصف

C. إجراءات أخرى

تدبير النكس بعد العلاج الكيماوي

١- العلاج الإيقاضي بالجرعات التقليدية

٢- المعالجة بالجرعات العالية

٣- العوامل الإيقادية في المعالجة الإيقادية

٤- أدوية جديدة

٥- دور الجراحة

السمية العلاجية

١- العلاج الشعاعي

٢- المراقبة

٣- العلاج الكيماوي

أورام الخصية الأخرى

أورام خلايا لايدغ

أورام الخلايا الحبيبية

أورام خلايا سرتولي

الورم الأرومي القندي

أورام المتوسطة

الكارسينوما الغدية لشبكة الخصية

الكيسات نظيرة البشرة

الأورام الانتقالية

المفوما

السااركوما

أورام الخصية عند الأطفال

السريريات والتقييم

تدبير الخصية الهاجرة

التصنيف المرحلي

تصنيف POG, CCG لأورام الخصية المنتشرة

تصنيف ورم الكيس المحي

الجراحة

العلاج الكيماوي

الدراسة العملية

أهمية الدراسة

هدف الدراسة

زمان و مكان الدراسة

مواد و طرائق الدراسة

النتائج

I- توزع أورام الخصية

A. حسب الأعوام

B. حسب الفئات العمرية

C. حسب الحالة العائلية و عدد الأولاد

D. حسب المحافظات السورية

II. الأعراض و العلامات

III. عوامل الخطورة

IV. التشخيص

A. الاستقصاءات التصويرية

B. الواسمات الورمية

C. الجراحة

V. التشريح المرضي

A. التوزيع النسيجي حسب أعوام الدراسة

B. حسب الفئات العمرية

C. حسب الحالة العائلية و عدد الأولاد

D. حسب المحافظات السورية

VI. التوزيع حسب المرحلة

أولاً: الأورام غير المنوية

ثانياً: الأورام المنوية

VII. علاج المرحلة I

أولاً: الأورام المنوية

١- العلاج الشعاعي

A. المساحات العلاجية

B. المقدار الشعاعي

C. التجزئة

D. المتابعة

E. سميات العلاج الشعاعي

٢- المراقبة

ثانياً: غير المنوية

١. المراقبة

٢. العلاج البدني

A. الشعاعي

B. الكيماوي

C. نتائج العلاج البدني

- مرض معند
- النكس
- المتابعة

VIII. علاج المرحلة II

أولاً: الأورام المنوية

العلاج البدني

العلاج الشعاعي

- الجرعة المعطاة للعقد
- التجزئة
- تشيع المنصف
- المتابعة
- نتائج المتابعة

ثانياً: الأورام غير المنوية

A. دور الجراحة

B. العلاج الشعاعي

C. العلاج الكيماوي

- الاستجابة لخط العلاج الأول
- النكس
- النظم المعطاة كخط أول
- النظم المعطاة كخط ثان
- الاستجابة إلى خط العلاج الكيماوي الثاني
- خط العلاج الثالث
- سميات العلاج الكيماوي

XI. علاج الأورام المنوية مرحلة III

X. المرض الانتقالي

- التوزع حسب زمن ظهور النقائل
- بحسب موقع النقائل
- توزع النقائل بحسب مرحلة الورم عند حدوثها بعد التشخيص
- التوزع بحسب النمط النسيجي للورم
- حسب العلاج السابق
- تصنيف الخطورة حسب IGCCCG
- علاج المرض الانتقالي

XI. أورام الخصية غير المنتشرة

(١) أساركوما

(٢) اللمفوما

XII. أورام الخصية عند الأطفال

- التوزع بحسب التبريح المرضي
- التوزع حسب المرحلة
- نظم العلاج
- النتائج

ملخص النتائج

اتوصيات

الدراسة النظرية

مقدمة

يتضمن سرطان الخصية عدة مجموعات متباينة سريريا و شكليا. أغلب أورام الخصية بدنية و معظمها أورام خلايا منتشرة. يعتمد تدبير أورام الخصية على النوع النسيجي للورم و إن لتشريح الخصية و نزحها اللمفي و ترويتها الدموية تأثيراً مهماً في التدبير. إن أورام الخلايا المنتشرة مرض ذو نسبة شفاء عالية يتطلب مقارنة ملائمة في كل مراحلها.

الحدوث

أورام الخلايا المنتشرة أشيع أورام الذكور بين عمر ٢٠ و ٣٥ سنة وهناك ٣ نرى حدوث بحسب العمر: الطفولة والأعمار بين ٢٥ و ٤٠ سنة و سن ٦٠ سنة. إن كتلة خصوية مفردة عند ذكر بعمر ٥٠ سنة أو أكثر هي لمفوما عادة. يبدو أن حدوث أورام الخلايا المنتشرة في ازدياد حيث يتوقع ٦٩٠٠ حالة جديدة و ٣٠٠ حالة وفاة بسبب أورام الخلايا المنتشرة في أمريكا لعام ٢٠٠٠. يختلف الحدوث كذلك بحسب المكان الجغرافي: أعلى في الدول الاسكندنافية و ألمانيا و سويسرا و نيوزيلندة متوسط في أمريكا و بريطانياة أقل في الدول الأفريقية و الآسيوية.

٦٠٧٥٣٨

الوبائيات وعوامل الخطورة

أورام الخلايا المنتشرة أشيع عند البيض و نادر عند الزنوج الأمريكان و بنسبة ٤ : ١ إلى ٥ : ١ معدل الحدوث لدى البيض ٤/١٠٠٠٠٠ مقابل ٩/١٠٠٠٠٠٠ لدى الزنوج. تشكل أورام الخصية ١ % من أورام الذكور. المسببات غير معروفة، يعتقد أن حوادث مورثية عشوائية خلال المراحل البكرة للانقسام الخلوي قد تكون مسؤولة عن التحول الخبيث في الخلايا المنتشرة.

هناك عدة عوامل خلقية تؤهب للمرض:

١- تزيد خطورة حدوث أورام الخلايا المنتشرة عدة مرات (٣-١٤ ضعفاً) في الخصى المهاجرة عن الخصى الطبيعية. توجد قصة خصية هاجرة في ١٠ % من المرضى. يحدث الورم في الخصية المقابلة النازلة بشكل طبيعي في ٥ - ٢٠ % من الذين لديهم قصة خصية هاجرة. خطورة حدوث الورم في الخصية المهاجرة البطنية أكبر منها في الخصية المهاجرة الأربية يصعب تقدير التأثير الوقائي لإنزال الخصية الجراحى إلا أن هناك دلائل على تناقص الاحتمال إذا تمت الجراحة قبل البلوغ. إذا كانت الخصية إربية فعالة وظيفياً و سهلة الفحص فينصح بالمراقبة لما إذا كانت غير قابلة للفحص أو الإنزال فينصح باستئصالها.

- ٢- تم تقرير عدة حالات من الخصية المهاجرة و سوء تكون الخصية و حدوث أورام الخلايا المنتشرة لدى الأبناء الذكور لأمهات تناولن مانعات الحمل الفموية و Diethylstilbestrol غير أن الدراسات الوبائية أخفقت في تأكيد مثل هذا الترابط.
- ٣- يزداد معدل حدوث أورام الخلايا المنتشرة (وخاصة البديئية في المنصف) في مرضى متلازمة كلاينفلتر التي تتميز بضمور خصوي و غياب تكوين النطاف و بنية خصيائية و تشد و يكون التشخيص بوجود نمط مورثي XXY.
- كذلك تزيد الخطورة في تناذر داون و التأتث الخصوي و الشواك الجلدي و متلازمة بقاء قناة مولر.
- ٤- لوحظت تجمعات عائلية و بخاصة بين الأشقاء كما أن الخطورة تزيد ستة أضعاف لدى أبناء المصاب الذكور.
- ٥- تزداد الخطورة ٦٠٠ مرة بعد إصابة سابقة بورم في الخصية حيث يقدر أنه يتطور سرطان خصية ثان لدى ١ - ٢ % من المرضى المصابين بورم خصية سابق.
- ٦- لا توجد علاقة سببية بين وجود قصة رضية سابقة أو التهابات خصية فيروسية مثل النكاف أو استئصال الحبل المنوي و بين حدوث أورام الخصية.

الأعراض و العلامات

- العرض الواسم هو كتلة في الصفن قاسية غير مؤلمة.
- إن ٩٥ % من الكتل الخصوية خبيث.
- يحدث الألم في أغلب المرضى و يأخذ شكل ثقل و قساوة و تؤذم في الخصية و هنا يدخل في التشخيص التفريقي آفات الخصية السليمة كالتهاب البربخ و الخصية الجرثومي و انفثال الخصية و التهاب البربخ و بشكل أقل الفتق و القيلة المانية و الورم الدموي و القيلة المنوية.
- عند وجود الألم فإنه يمكن تجربة المعالجة بالصادات الحيوية لمدة ٢-٤ أسابيع.
- و يستطب بعدها إجراء إيكو الخصية في حال عدم تراجع الإصابة.
- الألم الخصوي الحاد يحدث بشكل أقل مقلداً ألم انفثال الخصية و ينتج عن النزف ضمن الورم.
- قد تلاحظ قيلة مائية في ٢٠ % من الحالات و قد يشاهد تشد.
- ضخامة العقد المغبئية نادر في حال عدم وجود تداخل سابق على الصفن.
- تؤدي ضخامات العقد حول الأبهري إلى حدوث ألم قطني و بطني و غثيان و إمساك.
- تؤدي إصابة المنصف إلى زلة و سعال و في حال إصابة الرئة قد يحدث ألم صدري و سعال و نفث نموي.
- يمكن جس العقد فوق الترقوة إذا أصيبت. تتظاهر الإصابات العظمية بالألم أو كسور أو انضغاط أعصاب جذرية. إصابة الجملة العصبية المركزية تؤدي إلى شلول عصبية حسب التوضع.

التشخيص

- ١- يساعد الإيكو في تمييز الكتل داخل الخصية عن خارجها و في تحديد آفات غير واضحة بالجس.
- الورم الخصوي هو ورم ضمن الخصية يأخذ شكل كتلة زائدة الصدى في الورم المنوي أو مختلطة الصدى في الأورام غير المنوية. قد تشاهد تكتلات منتشرة في الخصية.
- ٢- خزعة الخصية عبر الصفن غير مستطبة في حال الشك بورم إنما يمكن إجراء شق إربي لأخذ خزعة مفتوحة و فحصها في الموضع و في حال الإيجابية تستأصل الخصية.
- ٣- استئصال الخصية الجذري عبر شق إربي مع ربط الحبل المنوي عاليا عند الفتحة الإربية لإنقاص النكس الموضعي و لمنع حدوث دوران لمفاوي زانغ هو الإجراء الوحيد المقبول علاجياً

وتشخيصياً. يجب عزل العناصر الوعائية عن الأنتيبوية و ربط كل منها بمفرده مع استئصال الخصية و الحبل المنوي قطعة واحدة.
اعتقد سابقاً أن لخزعة الخصية أو استئصالها عبر الصفن تأثير على الإنذار:
أظهرت معطيات مشفى Princess Margaret وجود قصة تداخل إربي سابق أو خزعة أو تداخل على الصفن في ١٥% من المرضى.
كان معدل النكس في الصفن خلال المراقبة و النكس عموماً مماثلاً لباقي المرضى.
كذلك أظهرت دراسة مشابهة في RMH وجود سوابق تداخل إربي أو على الصفن سابقاً في ١٧% من الحالات، لم يحدث نكس في الصفن في أي من المرضى.
إن استئصال الخصية عبر الصفن مضاد استئطاب لكونه يغير النزح اللمفي إلى العقد الإربية و الحوضية و لا يسمح باستئصال الحبل المنوي بشكل جيد.
تشكل أورام الخلايا المنتشرة خارج الأفتاد أقل من ١٠% من الحالات. أشيع أماكن التوضع المنصف و خلف البريتوان. تشاهد أورام الغدة الصنوبرية عند الأطفال و تشكل أورام الخلايا المنتشرة أغلبها و تميل إلى الانتقال على المحور العصبي و ربما جهازياً بشكل نادر.
من الأماكن النادرة العجز و الغدة الدرقية و الجيوب حول الأنف و النسج الرخوة للرأس و العنق عند اكتشاف توضع بدني لأورام الخلايا المنتشرة فإن إيكر الخصية مطلوب.

التشريح المرضي لأورام الخصية

تحتوي الأنايبب المنوية نوعين من الخلايا:
- خلايا سرتولي Sertoli الداعمة التي تبطن الأنايبب و تحيط بالخلايا الجرمية المتحولة إلى نطاف.
- خلايا مولدة للنطاف spermatogonia.
و تحوي للحممة التي تربط الأنايبب على تجمعات خلايا لايدنغ Leydig المفترزة للأندروجين.
تنشأ ٩٥% من أورام الخصية على حساب العناصر المنتشرة و تصنف أورام الخصية حسب الجدول:

١- أورام الخلايا المنتشرة (التي تضم واحداً أو أكثر من المكونات التالية) الورم المنوي التقليدي اللامنع نور الخلايا المنوية	٣- أورام للحممة و الحبل الجنسي ورم خلايا لايدنغ ورم خلايا سرتولي ورم الخلايا المحببة
السرطانة الجنينية الورم العجائبي الناضج غير الناضج مع تحولات خبيثة	٤- أورام ملحقات و نسج ما حول الخصية ورم المتوسطة أورام النسج الرخوة (الساركوما).
السرطانة المشيمائية ورم الكيس المحي (ورم جيب الأئمة الباطنة)	٥- أورام الملحقات: السرطانة الغدية لشبكة الخصية
٢- الأورام التي تضم خلايا منتشرة و عناصر لحممة ورم الأفتاد الأرومي	٦- أورام متفرقة الكارسينويد اللمفوما الكيسات
	٧- الأورام الانتقالية

تصنف أورام الخلايا المنتشرة نسيجياً تحت شكلين رئيسيين الورم المنوي و الأورام غير المنوية. الأنماط النسيجية المفردة حسب توأثرها: المنوية ٤٠-٥٠%، سرطانية جنينية ٢٠-٢٥%، سرطانية عجانبية ٥-١٠%، سرطانية مشيمائية ١%.

و عندما نعامل الأنماط المختلطة على أنها كيانات منفصلة تصبح النسب:

منوية ٣٠%، جنينية ٣٠%، ورم عجانبي ١٠%، سرطانية عجانبية ٢٥%، سرطانية مشيمائية ١% و باقي الأنماط ١٥%.

يبين الجدول التالي ثلاثة تصانيف نسيجية: تبني Mostofi تصنيف Dixon / Moore وهو التصنيف الذي تبنته منظمة الصحة العالمية و يعمل به في أوروبا و أمريكا الشمالية في حين يعمل بتصنيف Pugh المعدل في بريطانيا و أستراليا .

British Tumor Panel	WHO	Dixon / Moore
ورم منوي	ورم منوي نموذجي (تقليدي) لا مصنع	ورم منوي
ورم عجانبي خبيث غير متمايز	سرطانية جنينية	سرطانية جنينية
ورم عجانبي خبيث متمايز	ورم عجانبي ناضج غير ناضج مع تمايز خبيث	ورم عجانبي
ورم عجانبي خبيث مغز	السرطانية المشيمائية	السرطانية المشيمائية
ورم الكيس المحي	ورم الكيس المحي	ورم الكيس المحي
ورم عجانبي خبيث متوسط	أورام مختلطة	تيراتو كارسينوما (ورم عجانبي + سرطانية جنينية +/- عناصر أخرى

السرطانية في الموضع

هي آفة قبل خبيثة تسبق أورام الخصية الغازية في كل الحالات ما عدا الورم المنوي ذو الخلايا المنوية عند البالغين و لم تشاهد أبداً قبل البلوغ. كذلك وجدت في التوضعات خلف البريتوان و المنصف. خلويلاً لا يمكن تمييز تلك التي تسبق الأورام المنوية عن التي تسبق الأورام غير المنوية. الزمن الوسطي اللازم للتطور الغازي خمس سنوات. عند عموم الشعب معدل الحدوث منخفض أما في الرجال العقيمين فمعدل الحدوث ٠,٥% . كذلك معدل الحدوث بوجود قصة خصية هاجرة أو سرطان خصية سابق يتراوح بين ٢-٥%

الأورام المنوية

تشكل ٤٠-٥٠% من كل أورام الخلايا المنتشرة وتشاهد غالباً في العقد الرابع من العمر. الأورام المنوية النموذجية (التقليدية) تشكل ٨٥% من الأورام المنوية و تتكون من أعمدة من الخلايا الكبيرة ذات الهيولى الوافرة و النواة المدورة مفرطة الصباغ ذات النوية الواضحة. يمكن رؤية رشاحة لمفية أو ارتكاس حبيبي بخلايا عرطلة أو كليهما.

تشاهد الخلايا العرطلة المغذية القادرة على إنتاج HCG في ١٥-٢٠% من الحالات في الأورام ولا يؤثر هذا في التشخيص أو الإنداز.

الأورام المنوية غير المصنعة هي تعبير قديم يستعمل في حال مشاهدة أكثر من ٣ مظاهر انقسامية أو أكثر في ساحة مجهرية عالية التكبير لا يبدو أن هناك أهمية سريرية أو إنذارية لهذا الموضوع حيث لا يتغير الإنذار عنه في الأورام المنوية التقليدية.

تم وصف شكل غير نموذجي من الورم المنوي له مظاهر مختلفة بالتلون المناعي ورغم أن خلاياه تشبه تلك في الورم المنوي التقليدي غير أن الرشاحة للمفاوية و الارتكاس الحبيبي غائبان، التنخر أشيع و النسبة النووية الهيولية أعلى. من المهم تمييز هذه الأورام عن السرطانة الجنينية و ورم الكيس المحي. تميز هذه الأورام بزيادة تعبير الهيولى للكيراتين المنخفض الوزن أو مستضدات الزمر الدموية الطبيعية من النمط الأول.

السرطانة المشيمائية

بالتعريف تتكون من كل من الأرومة المغذية الخلوية و الأرومة المغذية المخلوية. لا يمكن تشخيص الورم عند غياب الأرومة المغذية الخلوية. الشكل النقي نادر جداً يترافق بانتقالات دموية واسعة و مستويات عالية من HCG. النزف ضمن الورم البدني شائع و قد يكون اختلاطاً خطيراً عندما يحدث عفواً في النقائل. توجد السرطانة المشيمائية أحياناً في الأورام المختلطة لكن لا يبدو لوجودها أهمية إنذارية. الخلايا العرطلة الأرومية المغذية المخلوية قد ترى كمكونة في أي ورم خلايا منتشرة (ومنها الأورام المنوية) وليس لها قيمة إنذارية في حد ذاتها.

ورم الكيس المحي

غالباً ما يتشابه مع الشكل الغدي للسرطانة الجنينية. هذا الورم يقذف الكيس المحي للجنين و يفرز AFP. تأخذ الخلايا مظهراً حليمياً أو غدياً أو كيسياً أو صلداً و قد ترى أجسام Schiller-Duval وهي توضع حول وعائية للخلايا البشرية. نادراً ما يمكن مشاهدة أجسام شبيهة بالجنين الباكر Embryoid bodies. ورم الكيس المحي نادر كمنظ نسيجي منفرد عند البالغين باستثناء أورام المنصف حيث تشكل أورام الكيس المحي النقية جزءاً يسيراً منها.

الأورام العجانبية

تتكون من أنماط خلايا جسدية من أكثر من طبقة منتشرة واحدة (أديم ظاهر و متوسط و باطن) وهي مشتقة من الخلايا الطبيعية الخبيثة متعددة الإمكانات (السرطانة الجنينية و ورم الكيس المحي). الورم العجانبي الناضج يتكون من عناصر متميزة بالغة كالغضاريف و البشرة الغدية و النسيج العصبي و غيرها من أنماط الخلايا المتميزة. الورم العجانبي غير الناضج هو ورم ذو تمايز جسدي جزئي يشبه ذلك الذي يرى عند الجنين. كل من الورم العجانبي الناضج و غير الناضج سليم. الورم العجانبي مع استحالة خبيثة هو ورم عجانبي تطور إحدى عناصره الناضجة أو غير الناضجة نمواً عدوانياً و يشبه نسيجياً الخبثات الأخرى و هذا يأخذ عادة شكل الساركومات (غالباً الساركوما العضلية المخططة) أو السرطانة (السرطانة الغدية المعوية الشكل) أو الأورام العصبية البشرية أو مزيجاً من هذه الأشكال.

نشأت حالات من الابيضاضات الحادة غير للمفاوية في سياق أورام خلايا منتشرة منصفية. بمراجعة ٤١ حالة ورم عجانبي ناضج أو غير ناضج في الخصية ظهرت نقائل جهازية و للعقد خلف البريتوان في ٢٦ (٦٣%) منها مع ارتفاع واسمات أو بدونه لذلك فإن ورم خصية لدى قتي أو رجل

بعد سن البلوغ يبدى فقط مركبة عجانبيية ناضجة أو غير ناضجة يجب اعتباره ورم خلايا منتشرة خبيث و يجب تدبيره كما لو وجدت مركبة خبيثة.

بيولوجيا نشوء أورام الخلايا المنتشرة

تعد أورام الخلايا المنتشرة عند البالغين المذكور نظاماً فريداً لدراسة آلية تحول الخلايا المنتشرة متعددة الإمكانيات ضمن خطوط تمايزية Totipotential.

تتظاهر الإمكانيات المتعددة للخلايا الورمية على شكل تمايز نسيجي إلى أنماط شكلية:

- 1- شبيهة بالخلايا المنتشرة غير متميزة Germ cell-like undiff. (أورام منوية).
- 2- شبيهة بالجنين متميزة جسدياً Embryonal-like somatically diff. (ورم عجانبي).
- 3- خارج جنينية متميزة Extraembryonically diff. (سرطانة مشيمائية وورم كيس محي).

ولقد أظهرت الدراسات الحديثة بعض الآليات الجزيئية لتحول الخلايا المنتشرة وتمايزها وللحساسية والمقاومة الدوائية لأورام هذه الخلايا:

- a. فرض تعبير overexpression السايكلين D2: وهو حدثٌ بآكر وربما منشئٌ للورم oncogenic في الخلايا المنتشرة.
- b. يتم ضبط تمايز أورام الخلايا المنتشرة بعدة سبل pathways متشابكة كفقء عوامل ضبط regulators الإمكانيات المتعددة للخلية المنتشرة و للتطور الجنيني و النسيج المورثي.
- c. قد تنتج الحساسية و المقاومة للعلاج الدوائي في جزء منها عن طريق موت مبرمج مرتبط ب p53.

أولاً: آليات تحول الخلايا المنتشرة

أظهر التحليل المورثي أن كل أورام الخلايا المنتشرة تقريباً تحتوي نسخة زائدة من الذراع القصير للصبغي ١٢ بكامله (12p) أو بجزء منه (i12p) واعتبر هذا كمشعر صبغي مبكر لحدوث الورم تماماً كوجود سرطانة في الموضع كما اعتبر من أبكر التغيرات المورثية الموافقة لتلك الأورام، ورشحت المورثة CCND2 في الموضع ١٢ من الصبغي على أنها القائد الذي يؤدي سوء ضبط تعبيره إلى نشوء ورم الخلية المنتشرة، ويتم التعبير عنها بشكل وافر في السرطانة في الموضع وفي العديد من أورام الخلايا المنتشرة.

يقوم السايكلين D2 أحد السايكلينات D بمفرده أو مشتركاً مع السايكلينات المعتمدة على الكيناز CDK4, CDK6، بتنظيم فسفرة PRB وضبط نقطة التفتيش الخلوية checkpoint(G1/S) التي يؤدي سوء ضبطها من خلال تضخيم أو فرط تعبير السايكلينات D إلى واحد من أهم سبل تطور الأورام عند الإنسان.

اعتبرت السرطانة في الموضع طليعة لكل الأورام المنتشرة غير أن المرحلة التطورية للخلايا المنتشرة التي يحدث فيها التحول ما زالت غير معروفة.

تم اقتراح نموذجين لأصل خلايا السرطانة في الموضع:

- A - اقترح Skakkebaek وزملاؤه أن الخلايا القندية الجنينية Gonocytes التي أفلتت من التطور الطبيعي إلى خلايا جرمية ذكورية Spermatogonia قد تنقسم بشكل غير سوي بتواسط مستقبل كيت /عامل الخلية الجذعية مؤدية على تكاثر غير مضبوط للخلايا القندية التي افترض أنها قابلة لنمو غاز تال بوساطة التحريض المنمي الأفتاد Gonadotrophin خلال مرحلة بعد الولادة وعند البلوغ.

B-أخذ Chaganti وزملاؤه في الاعتبار أربع خواص مورثية لأورام الخلايا المنتشة عند وضع نموذجهم :

١. زيادة عدد نسخ 12P.
 ٢. فرط تعبير السايكلين D2.
 ٣. عدد الصبغيات قرب الثلاثي - الرباعي الصبغة الصبغية.
 ٤. التعبير الواضح للنمط المتوحش للمورثة P53.
- حسب هذا النموذج تؤدي التبادلات الصبغية الضالة aberrant خلال العبور الانقسامي mitotic crossing over إلى زيادة في عدد نسخ 12P و فرط تعبير CD2 في خلية تحتوي انقطاعات DNA غير مصلحة، قد يمنع فرط تعبير CD2 حدوث استجابة موت مبرمج معتمدة على P53 وعودة بدء reinitiation الدورة الخلوية وحدث عدم استقرار مورثي .
في الخلايا التي عادت للدخول في الدورة الخلوية بتأثير تفعيل CD2 يحدث فقدان للمورثات الكابحة للورم TSGs نتيجة عدم الاستقرار المورثي وبالتالي نشوء الورم.
من المورثات الكابحة للورم التي تكافؤها RB1 ,DCC , NME .

ثانياً: التمايز شبه الجنيني في أورام الخلايا المنتشة

تبدى الخلايا المنتشة عند الذكور أنماطاً من التمايز تقلد المراحل التي تمر بها الأمشاج zygotes بشكل طبيعي .

يمكن اعتبار الأورام المنوية خلايا منتشة احتفظت بالآليات المثبطة للتمايز إلى شبيهة بالأمشاج zygote-like وهي ميزة للخلايا المنتشة قبل الإخصاب .

تترافق أنماط تعبير مستقبلات kit و عوامل الخلية الجذعية في أورام الخلايا المنتشة مع وجهة النظر هذه، وهكذا فإن مستقبل kit الذي يظهر في الخلايا الجرمية الذكرية spermatogonia و الخلايا المنوية البدئية، يتم التعبير عنه في السرطانة في الموضع و في الأورام المنوية .

من جهة أخرى يظهر أن الأورام غير المنوية تمارس ضيقاً نازلاً down-regulation لمستقبلات kit وصاعداً up-regulation لعامل الخلية الجذعية وهذا يتوافق مع فقد تلك الأورام للنمط الشكلي للخلايا المنتشة واكتسابها أنماطاً جسدية.

يمكن الفرق التطوري المفتاحي بين الأورام المنوية و غير المنوية في فقدان القدرة على الاحتفاظ بالقدرة الكلية للخلايا الشبيهة بالمنتشة في الأورام المنوية Germ cell like totipotentiality .

تعطى الخلايا المنتشة فرصة فريدة لدراسة سبل التمايز الجنينية مقابل خارج الجنينية.

أظهر التحليل الواسع للمورثات فقداناً أليلياً allelic في أورام الخلايا المنتشة أشد في الأورام العجائبية المتميزة مقارنة مع السرطانة الجنينية الأقل تمايزاً و تعرفت الدراسات على المواقع الصبغية التي قد تضم المورثات المسؤولة كعوامل النسخ transcription factors التي يؤدي فقدانها إلى تحريض التمايز الخلوي نحو خط معين.

إن قدرة أورام الخلايا المنتشة على أن تخضع إلى تطور شبه جنيني بدون إسهام عنصر أمومي له أثر واضح في البصمة المورثية genomic imprinting .

تمحي البصمة الأبوية في الخلايا المنتشة الطبيعية قبل الانقسام المنصف meiosis وتظهر أنماط بصمة جديدة خلال تشكل الأمشاج gametogenesis وأيضاً خلال تشكل الجنين embryogenesis ، لذلك فالخلايا الهدف في هذا النموذج للتحويل هي الخلايا المنوية التي يجب أن تكون محووة البصمة imprint-erased مما يتوافق مع الملاحظات حول التعبير ثنائي الأليل biallelic expression لمورثتين H1q , IGF2 في أورام الخلايا المنتشة التي تظهر عادة تعبيراً وحيد الأليل monoallelic في النسخ الجسدية بعد الإخصاب .

تبدأ الآليات المحتملة التي يتم بها حدوث الأنماط الجينية و خارج الجينية في سبل التمايز العظمى في الخلايا المنتشة المتحولة محوطة بالبصمة بمتيلة methylation لمناطق هامة من الصغيات.

ثالثاً: مقاومة الأدوية الكيماوية

بدراسة الأورام المنتشة المقاومة سريريا للعلاجات القائمة على السيسبلاتين تم التعرف على مجموعة تضم مورثة P53 طافرة لا توجد عادة في أورام الخلايا المنتشة .

أظهرت دراسة الاستجابة الخلوية للسيسبلاتين على خلايا تملك TP53 وجود مقاومة نسبية للدواء مقارنة مع الحساسية الهائلة لباقي الخلايا التي تحوي النمط المتوحش wild type من TP53 وقد افترض أن المقاومة تنتج عن عدم قدرة تلك الخلايا على إظهار استجابة موت مبرمج بعد التعرض للدواء بسبب الطفرة في P53 وعموماً تبدي تلك الأورام مستويات أعلى من الطبيعي للنمط المتوحش من P53 (مع مستويات أقل نسبياً في الأورام العجائبية الناضجة)، وهكذا فإن التمايز الجسمي المترافق مع هبوط مستويات P53 قد يشكل وضعاً خلويًا لعمل ضغط انتقائي من أجل طفرة مورثية TP53 .

درست أورام منتشة مقاومة للسيسبلاتين من أجل وجود تتاليات DNA مضخمة ampilified sequences وهي اضطرابات مورثية عادة ما تترافق مع تقدم الورم ومقاومته للعلاج وقد وجد تضخيم ذو مستوى عالٍ في ثمان مناطق صغية (غير 12p) في ١٧/٥ ورماً مقاوماً وفي ١٧/٠ ورماً غير مقاوم .

إن التعرف على المورثات المسؤولة يسهم في فهم أفضل لآليات المقاومة الدوائية. إن الخلايا التي تعالج بعوامل مؤذية لـ DNA تستجيب عادة إما بإحداث تأخير في الدورة الخلوية في النقطة G1/S أو بإحداث موت مبرمج، وكلا الحدثين متوسط بـ P53. اقترح أيضاً أن الاستجابة السريعة بالموت المبرمج للأورام المنتشة عند التعرض لعوامل العلاج الكيماوي قد تحدث نتيجة النسبة العالية للبروتين bax (محفز للموت المبرمج proapoptotic) نسبة للبروتين bc1-z (مضاد للموت المبرمج antiapoptotic) غير أن هذا لا يزال بحاجة للدراسة في الأحياء in vivo .

كذلك أشارت دراسات أخرى في الزجاج إلى أن bc1-x(L) وهو بروتين مضاد للموت المبرمج مرتبط بـ bc1-2 قد يعمل كمنظم للموت الخلوي المحدث بأذية الـ DNA أكثر من bc1-2، ونتج عن فرط تعبير خارجي لـ bc1-2 في خلايا بعض الأورام المنتشة زيادة في تحسيس sensitization تلك الخلايا للموت المحدث بأذية الـ DNA ونقصاً في التعبير الداخلي bc1-x(L) مع تغير طفيف أو ثبات في مستويات تعبير bax.

كانت الاستجابة بالموت المبرمج نتيجة العلاج بالسيسبلاتين أضعف بكثير في الأورام ذات التمايز الجسمي مما يعكس مقاومة عناصر الورم العجائبي نسبياً للعلاج. إن فهم الآليات الجينية لحدوث الموت المبرمج استجابة للعلاج الكيماوي قد يسهم في فهم آليات المقاومة في أورام الخلايا المنتشة وغيرها من الأورام.

رابعاً: الواسمات المناعية الكيماوية

لا تظهر الأورام المنوية علامات تمايز جسمي كالقرنين منخفض الوزن الجزيئي LMW Keratin والفيمنتين Vimentin و مستضدات الزمرة الدموية، بينما تبدي كلها PLAP ومستقبل Kit (CD117).

تظهر أورام الكيس المحي و السرطانة الجنينية بعض التمايز الجسمي و تعبر خلاياها على سطحها عن القرنين منخفض الوزن الجزيئي (CAM5.2-AE1) وعن المادة الطبيعية نمط ١ لمستضدات الزمر الدموية.

تمتلك أغلب السرطانات الجنينية (لكن ليس الأورام المنوية) المستضد السطحي CD30 الذي يعد واسماً لداء هودجكن والمفوما غير المصنعة ذات الخلايا الكبيرة. تعبير الـ Vimentin محدود في العناصر اللحمية للأورام العجائبية الناضجة أو الخلايا الخلاقية و الداعمة.

قد تساعد التلوينات المناعية التي تتضمن PLAP، مستقبل kit والقرنين ذا الوزن الجزيئي المنخفض في إرساء التشخيص في الخلايا ذات المنشأ النسيجي المجهول. يجب ألا ننسى أن جميع الأورام البشرية تتلون بالقرنين الخلوي وبعضها يبدي رداً مناعياً تجاه PLAP وبخاصة الأورام ذات المنشأ المولري .

التصنيف

١- اعتبارات تشريحية

النزح اللمفي إلى العقد خلف البريتوان هو الطريق الأول للنقائل. تنشأ عدة جذوع لمفية من منصف الخصية وترافق الأوعية المنوية في الحبل المنوي. عندما تتقاطع أوعية الحبل المنوي أمامياً مع الحالب، تتجه بعض هذه الأوعية أنسياً لتصب في سلسلة العقد خلف الأبهري في حين ترافق البقية الأوعية المنوية إلى منشئها. أول أماكن توضع نقائل الخصية اليمنى هي العقد بين الأبهري والأجوف السفلي مباشرة تحت مستوى الأوعية الكلوية، ويضم التوزع مماثل الجانب العقد حول الأجوف، أمام الأجوف والعقد الحرقفية الأصلية اليمنى.

أول أماكن توضع نقائل الخصية اليسرى العقد حول الأبهري الحقيقية تماماً تحت مستوى الأوعية الكلوية اليسرى، ويضم التوزع مماثل الجانب العقد أمام الأبهري وحول الأبهري والحرقفية الأصلية اليسرى.

تتلو النقائل العقدية إلى مستويات سفلية كالعقد الحرقفية الظاهرة والمغبنية عادة الأورام ذات الحجم الكبير كانتشار راجع.

يجب الانتباه إلى حدوث نقائل موضعية أو مغبنية إذا كان لدى المريض قصة إصلاح فتق إربي أو استئصال حبل منوي أو تداخل على الصفن ليس له علاقة بالورم.

للنقائل مخالفة الجانب إلى العقد خلف البريتوان أشبع في أورام الخصية اليمنى ونادرة في أورام اليسرى و تحدث عادة في الأورام كبيرة الحجم.

تتابع الأوعية اللمفية مسيرها لتصب في صهريج الكيلوس عبر الجذعين القطنيين الأيمن والأيسر. ينتج عن إصابة العقد فوق العقد خلف البريتوان إصابة العقد خلف الساق Retrocrural، تحدث النقائل فوق الحجاب عبر القناة الصدرية مؤدية إلى نقائل منصفية خلفية وإصابة العقد فوق الترقوة اليسرى.

٢- التصوير

A - الطبقي المحوسب

هو أكثر التقنيات فعالية في التعرف على النقائل فوق وتحت الحجاب.

تمثل العقيدات الرئوية ذات الحدود الواضحة والأصغر من 5 ملم آفات سليمة على الأغلب و تعتمد الأهمية السريرية لها على مرحلة المرض، كذلك هي سليمة غالباً في الأورام المنوية .
 طبقي البطن أفضل التقنيات في تشخيص إصابة العقد خلف البريتوان وقد حل محل تصوير الطرق البولية الظليل عبر الوريد و تصوير الأوعية للمفاوية الظليل.
 يكون طبقي البطن طبيعياً في 70% من الأورام المنوية عند التشخيص وعلى الأقل في ثلث حالات الأورام غير المنوية حديثة التشخيص.
 يجب بدء العلاج بسرعة خلال أربعة أسابيع من آخر طبقي محوري نظراً لسرعة نمو هذه الأورام.
 تكون العقد التي تقيس 10-20 ملم مصابة في 70% من الحالات، أما العقد التي تقيس 4-10 ملم فتكون مصابة في 50%.
 بعد العلاج الكيماوي، لا يستطيع التصوير المحسوب تمييز المرض المتبقي كونه ورماً خبيثاً أو بقايا تليفية أو ورماً عجانيبياً، كما لا تنفي سلبية التصوير وجود المرض.

B-المرنان MRI

يمكنه التعرف على العقد اللمفية المتضخمة وهو يقدم معلومات جيدة عن حالة أوعية المرضى الذين لديهم إصابة خلف البريتوان كبيرة، وهو لا يقدم كثيراً في تدبير أغلب المرضى.

C- تصوير الأوعية للمفاوية الظليل Lymphangiography

استخدم قديماً لتحديد امتداد الإصابة خلف البريتوان، غير أن التصوير الطبقي قد حل محله في أغلب الحالات، وحالياً يعتبر دوره محدوداً في مرضى المرحلة الأولى من الأورام المنوية حيث قد ينقص من حجم النسيج المشع بتحديد أكثر دقة لمساحات الأشعة و لمكان إعطاء مقدار إضافي للعقد المصابة على التصوير الظليل وليس على الطبقي المحوري.

D- التصوير المقطعي بإصدار البوزيترون PET

قارنت الدراسات PET مع الطبقي المحوري في تقييم المرضى حديثي التشخيص و بعد العلاج الكيماوي، و أشارت عموماً إلى أن PET أكثر حساسية غير أنه لا يكشف المرض ذي الحجم الأقل من 5 ملم كما لا يمكنه التعرف دوماً على المرض المتبقي بعد العلاج الكيماوي هل هو ورم باق أو ورماً عجانيبياً.

٣- الواسمات الورمية

AFP

هو بروتين سكري وزنه الجزيئي 70 KD ينتجه الكبد والسبيل المعدي المعوي والجيب المحي الجنيني، يفرز فقط في الأورام المنتشة من النسيج غير المنوية (عادة السرطانة الجنينية و ورم الكيس المحي)، تركيزه لدى الفرد البالغ أقل من 15 نانو غرام / مل، نصف العمر في المصل 5-7 أيام. ارتفاع AFP لدى مرضى ورم منوي يشير إلى مكونة غير منوية غير مكتشفة، وهو يرتفع في: 10-20% من مرضى المرحلة الأولى سريرياً.

20-40% من مرضى المرحلة الثانية حجم ورمي صغير.

40-60% من مرضى المرحلة الثانية حجم ورمي كبير.

BHCG

بروتين سكري يتكون من تحت وحدتين و تنتجها أورومات المغذية المخلوية.

تشبه تحت الوحدة ألفا تلك الموجودة في الـ TSH, FSH, LH .
أما تحت الوحدة بيتا فتحتوي تتاليات من الحموض الأمينية مختلفة نسبياً عنها في الهرمونات السابقة،
نصف عمره المصلي ١٨-٣٦ ساعة.

يرتفع في ١٥-٢٥% من مرضى الأورام المنوية النقية المتقدمة.
في ١٠-٢٠% من مرضى المرحلة الأولى سريريا من الأورام غير المنوية.
في ٢٠-٣٠% من مرضى المرحلة الثانية ذات الحجم المنخفض من الأورام غير المنوية.
في ٤٢% من مرضى المرض المتقدم من هذه الأورام.
له إيجابية كاذبة نتيجة تفاعل متصالب مع أضداد LH وفي قصور الأنداد وفي حالات إنتاج الـ HCG من النخامى.

يجب أن يتناقص HCG بمقدار ٩٠% أثناء العلاج الكيماوي أو أكثر بعد كل جرعة وفي حال عدم حدوث استجابة جيدة للعلاج يجب التفكير بالعلاج الإنقاذي.

• LDH

لمستوياته قيمة إنذارية مستقلة في مرضى أورام الخلايا المنتشة لذلك يجب أن تعابر في كل المرضى لأن ارتفاعها يعكس حجم الورم و معدل نموه وتكاثر خلاياه .
في الممارسة يعتمد على قيمة كل نظائر الخميرة في اتخاذ القرار السريري.
لمقارنة نتائج المخابر المتعددة يمكن استخدام نسبة الخميرة إلى الحد الأعلى الطبيعي.
يرتفع مستواه في ٦٠% من الأورام غير المنوية المتقدمة و في ٨٠% من الأورام المنوية المتقدمة.

• PLAP

نظير أنزيم من عائلة ALP قليل النوعية لذلك يعتبر حالياً مفيداً فقط في مراقبة الاستجابة للعلاج عند المرضى الذين كان مرفعا لديهم من البداية.

٤- التصنيف المرحلي

تبنى كل من AJCC و UICC عام ١٩٩٧ تصنيفاً يعتمد على امتداد الورم في الخصية و وجود غزو وعائي لمفاوي T و إصابة العقد اللمفية N و النقائل البعيدة M و شدة ارتفاع الواسمات S.

• الورم البطني T

TX الورم البطني لا يمكن تقييمه (لم يجر استئصال للخصية).

pT0 لا يوجد دليل على الورم (ندبة نسيجية في الخصية).

pTis سرطانة في الموقع.

pT1 الورم محدود في الخصية و البربخ بدون غزو وعائي لمفاوي أو مع إصابة الغلالة البيضاء.

pT2 الورم محدود في الخصية و البربخ مع غزو وعائي لمفاوي أو مع إصابة الغلالة الغمدية .

pT3 الورم يمتد إلى الحبل المنوي مع أو بدون غزو وعائي لمفاوي .

pT4 الورم يغزو الصفن مع أو بدون غزو وعائي لمفاوي.

• حالة العقد N

تسريحياً مرضياً

pNx لا يمكن تقييم العقد .

pN0 لا يوجد نقائل للعقد الناحية.

pN1 كتلة عقد لمفية قطرها الأعظم أقل من ٢سم،

أو خمس عقد لمفية مصابة أو أقل قطرها أكبرها الأعظم أقل من ٢ سم.

- pN2 كتلة عقد لمفية قطرها الأعظم أكبر من ٢سم و أقل من ٥سم،
أو خمس عقد لمفية مصابة أو أقل قطرها أكبرها الأعظم أكبر من ٢سم و أقل من ٥سم،
أو امتداد للورم خارج محافظة العقد اللمفية.
- pN3 كتلة عقد لمفية قطرها الأعظم أكبر من ٥ سم .

سريريا

- NX لا يمكن تقييم العقد .
- N0 لا يوجد نقائل للعقد الناحية.
- N1 عقدة لمفية قطرها الأعظم أقل من ٢سم،
أو عقد لمفية مصابة قطرها أكبرها الأعظم أقل من ٢ سم .
- N2 عقدة لمفية قطرها الأعظم أكبر من ٢سم و أقل من ٥سم،
أو عقد لمفية مصابة قطرها أكبرها الأعظم أكبر من ٢سم و أقل من ٥سم.
- N3 كتلة عقد لمفية قطرها الأعظم أكبر من ٥ سم .

• النقايل البعيدة M

- M0 لا توجد نقائل بعيدة.
- M1a نقائل عقدية غير ناحية أو رنوية .
- M1b نقائل حشوية غير رنوية.

• حالة الواسمات الورمية S

BHCG	AFP	LDH	
>٥٠٠٠٠	>١٠٠٠	>١,٥ × الحد الأعلى الطبيعي	S1
٥٠٠٠٠-٥٠٠٠٠	١٠٠٠٠-١٠	١,٥-١٠ × الحد الأعلى الطبيعي	S2
<٥٠٠٠٠	<١٠٠٠٠	<١٠ × الحد الأعلى الطبيعي	S3

• المجموعات المرحلية

S	M	N	T	
S0	M0	N0	T1	IA
S0			T2, T3, T4	IB
S1, S2, S3			أي T	IS
S0, S1	M0	N1	أي T	IIA
		N2		IIB
		N3		IIC
S1	M0	أي N	أي T	IIIA
S0	M1a			
S2	M0	أي N	أي T	IIIB
S3	M0, M1a	أي N	أي T	IIC
أي S	M1b			

٥- العوامل المؤثرة في تصنيف الورم البطني

ينبئ كل من المرحلة T للورم البطني والنمط النسيجي وارتفاع الواسمات عن احتمال وجود المرض خلف البريتوان: يزيد وجود غزو وعائي أو لمفاوي في الأورام غير المنوية، احتمال وجود نقائل خلف البريتوان (تقريباً ٥٠%) وقد تم ضمّه إلى T2، كذلك غزو الورم للغلالة الغمدية T2 أو الحبل المنوي T3 أو الصفن T4.

لم يتم تحديد عوامل محددة في الأورام المنوية. حددت دراسة Princess Margaret Hospital النمط النسيجي غير المصنع، غزو الغللات والبربخ كعوامل منذرة للنكس، غير أن دراسات أخرى فشلت في تأكيد هذه الموجودات. لم يترافق ارتفاع الـ HCG كذلك بأي إنذار سيء في جميع الحالات.

٦- العوامل المؤثرة في تصنيف العقد خلف البريتوان

المرض الانتقالي إلى خلف البريتوان يصنف كمرحلة ثانية. تصنيف العقد للمفية إما تشريحي مرضي (اعتماداً على تعريف العقد خلف البريتوان) أوسريري.

- التصنيف التشريحي المرضي:

تكون نسبة النكس أقل من ٣٥% في حال إصابة أقل من ست عقد لمفية أكبرها أقل من ٢ سم وعند عدم وجود امتداد خارج العقد للورم. تزيد النسبة لأكثر من ٥٠% في حال امتداد الورم لأكثر. عند إصابة العقد للمفية لا يضيف للنمط النسيجي أو وجود غزو لمفاوي وعائي أي قيمة إنذارية.

- التصنيف السريري:

يستعمل القطر الأعظم للعقد المصابة في تصنيف المرحلة الثانية. يحدد حجم العقد المصابة طريقة العلاج في الأورام المنوية ويزداد احتمال النكس تدريجياً من ١٥% في العقد الأصغر من ٥ سم إلى ٤٠-٦٠% في العقد الأكبر من ٥ سم. أما في الأورام غير المنوية فيعتمد قرار العلاج على حجم العقد المصابة وموضعها ووجود ارتفاع الواسمات وشدته.

٧- العوامل الإنذارية في المرض المتقدم

من المهم جداً تصنيف المرضى حسب احتمال شفائهم بالعلاج الكيماوي في المراحل المتقدمة. النمط النسيجي للورم، أماكن النقائل، الموضع البطني للورم وشدّة ارتفاع الواسمات عوامل إنذارية مستقلة يمكن أن تنبئ عن احتمال الشفاء.

يشكل مرضى الخطورة المنخفضة أغلب مرضى المرحلة المتقدمة ويمكن شفاء هؤلاء باستعمال أنظمة علاج ذات فعالية قصوى وسمية صغرى، وعلى العكس فمرضى الخطورة العالية (وهم قلة) لا يمكن شفاؤهم غالباً لذا يجب استعمال علاجات أكثر فعالية ورغم كون السمية أمراً هاماً غير أنه ثانوي في هذه الموضع.

استخدمت عدة خوارزميات لتصنيف خطورة المرضى بين عامي ١٩٨٠-١٩٩٧ م اعتماداً على امتداد المرض، موضع الورم البطني، والواسمات الورمية قبل العلاج. قامت مجموعة IGCCC بتحليل معطيات ٥٠٠٠ مريض وحددت عوامل إنذارية مستقلة من أجل النجيا الخالية من المرض عند مرضى الأورام المنتشرة غير المنوية وهي مستويات الواسمات قبل العلاج، موقع الورم البطني ووجود نقائل حشوية غير رئوية.

كان العامل الوحيد الهام في الأورام المنوية وجود نقائل حشوية غير رنوية و حسب وجودها فإن خطورة المرضى متوسطة و إلا فالإنذار جيد.
يقارن الجدول التالي بين أربعة تصنيفات اعتمدها كل من IGCCCG ,EORTC ,IU ,MSKCC

المعيار	MSKCC	IU	EORTC	IGCCCG
موضع البدني	-	منصّف	-	منصف
AFP	-	-	ML/IU1000 <	ML/ng 10000 <
HCG	مستمر	-	ML/IU10000 <	ML/Miu 50000 <
LDH	مستمر	-		$10 \times N$ الحد الأعلى الطبيعي
موضع النقائل	-	عظم، كبد، دماغ		عظم، كبد، دماغ

MSKCC= Memorial Sloan-Kettering Cancer Center

EORTC = European Organization for the Research of Cancer and Treatment

IU= Indiana University

IGCCCG= International Germ Cell Cancer Collaborative Group

▪ تصنيف جامعة إنديانا لغير الأورام المنوية المنتشرة

مرض أصغري

- ١- ارتفاع واسمات فقط.
- ٢- عقد رقبية (+/- عقد خلف بريوتان غير مجسوسة).
- ٣- عقد خلف البريوتان غير مجسوسة و غير قابلة للاستئصال.
- ٤- إصابة رنوية صغيرة:
- أقل من خمسة نقائل /ساحة الرئة أكبرها أقل من ٢ سم (+/- عقد خلف بريوتان غير مجسوسة)

مرض متوسط

- ٥- كتلة بطنية مجسوسة فقط (بقطر أقل من ١٠ سم)
- ٦- إصابة رنوية متوسطة:
- ٥-١٠ نقائل /ساحة الرئة أكبرها أقل من ٣ سم
- انتقال رنوي وحيد أكبر من ٢ سم
- ضخامة منصف أقل من ٥٠% من عرض الصدر

مرض متقدم

- ٧- مرض رنوي متقدم:
- نقائل رنوية أكثر من ١٠ /ساحة الرئة
- نقائل أكبر من ٣ سم
- ضخامة منصف أكثر من ٥٠% من عرض الصدر
- ٨- ورم بدني في المنصف
- ٩- كتلة بطنية مجسوسة (أكبر من ١٠ سم) + إصابة فوق الحجاب
- ١٠- إصابة كبدية، عظمية، دماغية.

■ تصنيف IGCCC للمرض المنتشر

الأورام غير المنوية

إنذار جيد كل ما يلي:

- (٦٥% من الأورام غير المنوية، البقيا الخالية من المرض لخمس أعوام ٨٢% و الكلية ٨٦%).
- ١- الورم البدني في الخصية أو خلف البريتوان و
 - ٢- لا يوجد نقائل حشوية غير رنوية و
 - ٣- AFP > ١٠٠٠، و BHCG > ٥٠٠٠، و LDH > ١,٥ × الحد الأعلى الطبيعي.

إنذار متوسط كل ما يلي:

- (٢٨% من الأورام غير المنوية، البقيا الخالية من المرض لخمس أعوام ٦٧% و الكلية ٧٢%).
- ١- الورم البدني في الخصية أو خلف البريتوان و
 - ٢- نقائل رنوية فقط و
 - ٣- AFP < ١٠٠٠، أو HCG < ٥٠٠٠، أو LDH < ١.5 × ١٠ أضعاف الحد الأعلى.

إنذار سيئ: أي مما يأتي:

- (١٦% من الأورام المنوية، البقيا الخالية من المرض لخمس أعوام ٤١% و الكلية ٤٨%).
- ١- بدني في المنصف أو
 - ٢- نقائل حشوية غير رنوية (دماغ، كبد، عظم).
 - ٣- AFP < ١,٠٠٠، أو HCG < ٥,٠٠٠، أو LDH < ١٠ × الحد الأعلى الطبيعي

الأورام المنوية

إنذار جيد:

- (٩٠% من الأورام المنوية، البقيا الخالية من المرض لخمس أعوام ٨٩% و الكلية ٩٢%).
- لا نقائل حشوية غير رنوية.

إنذار متوسط:

- (١٠% من الأورام المنوية، البقيا الحالية من المرض لخمس أعوام ٧٥% و الكلية ٨٠%).
- نقائل حشوية غير رنوية.

٢- المراقبة

مسوغاتها - قد يحدث العقم نتيجة القذف الراجع بسبب RPLND.
 - قد يحدث الشفاء عقب استئصال الخصية الجذري فقط.
 - قد تحدث النقائل الجهازية في غياب إصابة خلف البريتوان.
 - قدرة العلاج الكيماوي على شفاء المرض الجهازى.
 خلال المراقبة ينكس قرابة ٢٥% من مرضى TINOM0 مع واسمات طبيعية و يكون النكس الجهازى أو خلف البريتوان أعلى في الأورام T2, T3, T4.
 في ثلثي الحالات يكون النكس خلف البريتوان و في ثلث الحالات في الرئة أو الواسمات الورمية. يكون النكس في أحشاء أخرى في حالات نادرة.
 بالمراقبة هناك فرصة أكبر للحاجة إلى تجريف عقد خلف البريتوان ثنائي الجانب معدل (ليس محافظاً على الأعصاب) مع علاج كيماوي للحصول على نفس معدلات الشفاء.
 يمكن أن يعالج مرضى الأورام غير المنوية الذين لديهم T1 و واسمات طبيعية أو تتراجع بشكل جيد بعد فترة نصف عمرها، جراحياً بتجريف عقد خلف بريتوان مع المحافظة على الأعصاب، أو يمكن وضعهم على المراقبة وتجنب الجراحة عند ٧٠% من المرضى.
 تكون المراقبة بالفحص السريري و الواسمات وصورة الصدر البسيطة شهرياً في العام الأول، كل شهرين في العام الثاني، كل ثلاثة شهور في العام الثالث، أما الطبقي المحوري للبطن فيجرى كل ثلاثة أشهر في العام الأول، كل أربعة أشهر في الثاني، كل ستة أشهر بدءاً من العام الخامس. النكس نادر بعد مرور عامين. يبين الجدول الدراسات التي اعتمدت المراقبة في التدبير:

المرجع	عدد المرضى	النكس %	وسطي البقيا بدون مرض (شهر، مدة)	وفيات المرض	وسطي المتابعة
Gels et al	١٥٤	٤٢ (٢٧)	٤ (٢-٢٤)	٢ (١,٣)	٧ سنوات
Read et al	٣٧٣	١٠٠ (٢٧)	> ٧	٤ (١)	٥ سنوات
Nicolai et al	٨٥	٢٥ (٢٩)	٧ (٢-٦٨)	٣ (٣)	< ١٠ سنوات
Dunphy et al	١٧٠	٤٨ (٢٨)	٦,٩ (٢,٤-٢٠,٨)	١ (> ١)	٦,٣ سنوات
Sogani et al	١٠٥	٢٧ (٦)	٥	٣	٦,٨ سنوات
المجموع	٨١٠	٢٢٢ (٢٧)		١٢ (١,٥)	

٣- العلاج الكيماوي

المعلومات محدودة حول العلاج الكيماوي كمقاربة بدنية للمرحلة الأولى للأورام غير المنوية. أظهرت ثلاث دراسات حول إعطاء جرعتي BEP نكساً أقل من ٥% و وفاة أقل من ١%.
 تجنب هذه المقاربة للجوء إلى تجريف العقد خلف البريتوان وتتم خلال فترة قصيرة، غير أنها تعرض المرضى إلى مخاطر مؤقتة (تثبيط نقى)، أو دائمة (اعتلال أعصاب)، أو متأخرة (ظاهرة رينو، ابيضاض حاد)، جميعها ناتجة عن العلاج الكيماوي.
 نادراً ما تبقى الواسمات مرتفعة بعد استئصال الخصية الجذري في مرضى المرحلة الأولى، وفي حال بقائها مرتفعة أو ارتفاعها بعد هبوطها خلال المراقبة فإن هناك مرضاً انتقالياً محدوداً عادة خلف البريتوان يجب علاجه كيماوياً.
 جرى تجريف العقد فقط إذا أظهرت الدراسة عودة المرض بعد انتهاء العلاج الكيماوي.

تدبير المرحلة الثانية (حجم ورم منخفض)

أولاً: الأورام المنوية

تضم المرحلة الثانية حجم ورم منخفض Low tumor burden جميع المرضى الذين لديهم نقائل خلف البريتوان قطرها الأعظم المعترض أقل من ٥ سم (المرحلتان الثانية A ، الثانية B). العلاج الشعاعي هو المختار في أغلب مرضى هذه المراحل. تستخدم ساحة عصا هوكي (ساق الكلب) وبنفس تجزئة المرحلة الأولى مع استعمال مقدار داعم ٧٥٠-٥٠٠ راد للعقد اللمفية المصابة.

لا يستطب تشيع المنصف الوقائي لكون النكس في المنصف غير شائع وينتج عن تشيع العقد فوق وتحت الحجاب عدم تحمل للمعالجة الكيماوية و معدلات وفاة أعلى بسبب المرض لعدم إمكانية إعطاء جرعات كيماوية كافية.

لا يلزم تعديل في الحقل و الجرعة في المرحلتين IIA و IIB غير أنه يجب تعريض الحقل ليشمل الكتلة المرئية على الطبقي المحوري أو تصوير الأوعية اللمفية الظليل مع هامش ٢ سم. تزداد الجرعة إلى ٣٥ غري في الكتل ذات القطر الأكبر من ٤ سم حيث يعطى ٢٥ غري بساحة نظامية مع ساحة داعمة مصغرة ١٠ غري في ٥-٨ أجزاء.

يعالج بعض الأطباء العقد الحوضية في الجهتين بسبب إمكانية حدوث انتشار راجع إلى العقد الحوضية و بخاصة عند وجود كتلة خلف البريتوان كبيرة و منخفضة، عندها يجب حماية القسم المتوسط للحوض.

عند تطور إصابة منصفية أو فوق ترقوية بعد العلاج الكيماوي تعطى معالجة شعاعية بساحتين متقابلتين أمامية و خلفية تحتويان الورم المرئي على التصوير الطبقي مع هوامش ١-١,٥ سم و بجرعة ٢٥ غري و بتجزئة ١,٧٥-٢ غري .

يمكن معالجة العقد فوق الترقيوية بشكل كاف عادة باستعمال ساحة واحدة أمامية مباشرة. النتائج في مرضى المرحلة IIA المعالجن بالأشعة مع أو بدون تشيع منصف وقائي مشابهة لتلك في المرحلة I.

يبين الجدول التالي نتائج العلاج الشعاعي في المرحلة IIA, IIB

الدراسة	عدد المرضى	عدد الناكسين	المتوفون نتيجة المرض
Mason & Kearsly	٢٥	١	٠
Evenson et al	٢٤	١	٠
Zagras & Babaian	١٨	١	١ (٢)
Gregory & Pekham	٣٩	٥	٢
Kellokumper-Lehtinen & Halme	٦٦	١٠	٢
Epstein et al	١٦	٠	٠
Hunter & Peschel	١٥	٠	٠
المجموع	٢٠٣	١٨ (٩%)	٥ (٢%)

نكس ١٨ / ٢٠٣ مريضاً (٩%) و توفي ٥ مرضى (٢%) ثلاثة منهم قبل ظهور السيسيلاتين. تبين المعطيات أن تشيع العقد خلف البريتوان المعياري يعطي معدل بقيا خالية من المرض متوقفاً ٩٠% و معدل بقيا كلية ٩٧%.