

# Neseminomski tumori testisa

---

Orak, Jelena

Master's thesis / Diplomski rad

2020

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Rijeka, Faculty of Medicine / Sveučilište u Rijeci, Medicinski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:184:261385>

Rights / Prava: [In copyright](#)/[Zaštićeno autorskim pravom.](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2024-08-18**



Repository / Repozitorij:

[Repository of the University of Rijeka, Faculty of Medicine - FMRI Repository](#)



SVEUČILIŠTE U RIJECI  
MEDICINSKI FAKULTET  
INTEGRIRANI PREDDIPLOMSKI I DIPLOMSKI  
SVEUČILIŠNI STUDIJ MEDICINE

Jelena Orak  
NESEMINOMSKI TUMORI TESTISA  
Diplomski rad

Rijeka, 2020.

SVEUČILIŠTE U RIJECI  
MEDICINSKI FAKULTET  
INTEGRIRANI PREDDIPLOMSKI I DIPLOMSKI  
SVEUČILIŠNI STUDIJ MEDICINE

Jelena Orak  
NESEMINOMSKI TUMORI TESTISA  
Diplomski rad

Rijeka, 2020.

Mentor: izv.prof.dr.sc. Dean Markić, dr.med.

Diplomski rad ocjenjen je dana \_\_\_\_\_ u/na \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_, pred povjerenstvom u sastavu:

1. izv.prof.dr.sc. Romano Oguić, dr. med.

2. izv.prof.dr.sc. Josip Španjol, dr.med.

3. doc.dr.sc. Stanislav Sotošek, dr.med.

Rad sadrži \_\_\_\_\_ stranica, \_\_\_\_\_ slika, \_\_\_\_\_ tablica, \_\_\_\_\_ literaturnih  
navoda.

# Sadržaj

1. Uvod .....	6
2. Svrha rada.....	7
3. Pregled literature na zadanu temu.....	8
Neseminomski tumori testisa.....	8
3.1. Način rasta i metastatskog širenja.....	9
3.2. Klinička slika.....	10
3.3. Dijagnostika .....	10
3.3.1. Klinički pregled .....	10
3.3.2. Slikovne metode dijagnostike .....	11
3.3.3. Tumorski markeri u serumu .....	11
3.4. Određivanje stadija tumora testisa („staging“).....	12
3.5. Ingvinalna eksploracija i orhidektomija.....	15
3.6. Liječenje.....	16
3.6.1. Stadij I neseminomskih tumora.....	16
3.6.2. Metastatski tumori zametnih stanica.....	17
3.6.2.1. Neseminomi stadij IIA / B .....	17
3.6.2.2. Neseminomi stadij IIC i III .....	18
3.6.2.2.1. Grupa rizika dobre prognoze neseminomskih tumora zametnih stanica .....	18
3.6.2.2.2. Grupa rizika srednje prognoze neseminomskih tumora zametnih stanica.....	18
3.6.2.2.3. Grupa rizika loše prognoze neseminomskih tumora zametnih stanica .....	19
3.7. Ponovljeno utvrđivanje stadija i daljnje liječenje .....	19
3.7.1. Restaging .....	19
3.7.2. Spasonosna (salvage) kemoterapija .....	20
3.8. Praćenje.....	21
3.9. Posljedice dugotrajne toksičnosti nakon izlječenja tumora testisa .....	21
4. Rasprava .....	23
5. Zaključak .....	24
6. Sažetak.....	25
7. Summary.....	26
8. Literatura .....	27
9. Životopis .....	29

## **Popis skraćenica i akronima**

Tin- testikularna intraepitelna neoplazma

AFP – Alfa fetoprotein

$\beta$ HCG - Beta humani korionski gonadotropin

LDH- Laktat dehidrogenaza

CT- Kompjutorizirana tomografija

MR- Magnetska rezonancija

UZV- Ultrazvuk

IGCCCG- Međunarodno udruženje za zloćudne tumore zametnih stanica

BEP- bleomicin, etopozid i cisplatina

PVB- cisplatina, vinblastin i bleomicin

EP- etopozid i cisplatina

PEI- cisplatina, etopozid i ifosfamid

TIP- paklitaksel, ifosfamid, cisplatina

VelP- vinblastin, ifosfamid, cisplatina

GCS-F- faktor koji stimulira koloniju granulocita

## 1. Uvod

Testis je muška spolna žlijezda, čvrste konzistencije koja ima oblik spljoštenog elipsoida. Razvoj započinje retroperitonealno te se još prije rođenja spušta do svog konačnog položaja u skrotumu. Parenhim sjemenika je podijeljen u 250 režnjica koji sadržavaju svaki po 1-4 zavijena sjemenska kanalića, *tubuli seminiferi contorti*, uložena u mrežu rahlog vezivnog tkiva. Stijenku sjemenskih kanalića izgrađuje tanki vezivni sloj i zametni epitel u kojem se odvija složeni proces razvitka spermija (spermatogeneza). U mnogo manjem broju zametni epitel sadrži potporne Sertolijeve stanice. U rijetkom vezivu između zavijenih kanalića nalaze se intersticijalne Leydigove stanice čija je uloga povezana s produkcijom muškog spolnog hormona testosterona. (1, 2)

Novotvorine testisa najčešće nastaju iz zametnih stanica (90-95% bolesnika) dok su tumori specijaliziranih stromalnih stanica te metastatski tumori znatno rjeđi. Tumori testisa predstavljaju 1% muških neoplazmi i 5% uroloških tumora, sa 3 do 10 novih bolesnika na 100,000 muškaraca godišnje u zapadnim zemljama. Tijekom posljednjeg desetljeća zabilježen je porast njihove incidencije, poglavito u industrijskim zemljama. (3,4)

Etiologija novotvorina testisa nije poznata, no razlike u rasnoj i zemljopisnoj učestalosti govore u prilog tome da se uzroci možda kriju u okolišu, ali isto tako mogu biti i genske naravi. Dokazani čimbenici rizika u nastanku tumora testisa su kriptorhizam, Klinefelterov sindrom, obiteljska anamneza tumora testisa među srodnicima prvog reda (otac, braća), postojanje kontralateralnog tumora ili testikularne intraepitelne neoplazme (Tin). (3,5)

Također su opisane genetske promjene u bolesnika s karcinomom testisa. Specifični genetski marker - izokromosom kratkog kraka kromosoma 12 (12p) opisan je u svim histološkim tipovima tumora zametnih stanica i u tumorima zametnih stanica in situ (GCNIS). Promjene u

lokusu p53 identificirane su u 66% bolesnika s GCNIS, a nedavno je opisana povezanost između genetskog polimorfizma gena za supresiju tumora PTEN i rizika od razvoja tumora zametnih stanica testisa. Postoji preklapanje u razvoju seminoma i embrionalnog karcinoma, što pokazuje analiza ekspresije na čitavom genomu i otkrivanje mRNA alfafetoproteina (AFP) kod nekih atipičnih seminoma. (4)

Novotvorine testisa pokazuju izvrsnu stopu izlječenja, a razlog tome je njihova kemosenzibilnost, osobito na kemoterapiju koja se temelji na cisplatini, pažljivo postavljanje dijagnoze te adekvatan rano liječenje temeljeno na multidisciplinarnom pristupu i strogom praćenju. (4)

## **2.Svrha rada**

Svrha ovog preglednog rada je prikazati na jednom mjestu saznanja vezana uz neseminomske tumore testisa iz do sada dostupne literature.



### **3. Pregled literature na zadanu temu**

#### **Neseminomski tumori testisa**

Tumori zametnih stanica se dijele na dvije skupine: seminome, čiji je vrh pojavnosti u četvrtom desetljeću i neseminome koji se najčešće javljaju u trećem desetljeću. Neseminomski tumori čine histološki heterogenu grupu zloćudnih novotvorina te su podijeljeni na embrionalni karcinom, tumor žumanjčane vreće (Yolk sac tumor), teratom te koriokarcinom. Radi se o agresivnim tumorima kod kojih je preživljavanje slabije nego u bolesnika s seminomom. Karcinom in situ testisa, odnosno intratubularna neoplazma zametnih stanica testisa, smatra se premalignom lezijom tumora zametnih stanica testisa. (3,4)

Embrionalni karcinom je tumor građen od primitivnih, polimorfnih, slabo diferenciranih stanica, s vezikularnom jezgrom nepravilnog oblika i vrlo malo citoplazme. Stanice stvaraju tračke ili papilarne tvorbe, a mogu rasti i u solidnim skupinama. Često se mogu vidjeti zone nekroze i krvarenja. (3,6)

Yolk sac tumor je građen od stanica žumanjčane vreće koje stvaraju alfa fetoprotein (AFP).

Teratom je najpolimorfiji tumor. U njegovu razvoju najočitiše dolazi do izražaja mogućnost pluripotentnih stanica koje bujajući stvaraju sve moguće oblike i kombinacije tkiva prisutne normalno u organizmu, kao i osebujne oblike koje nije moguće identificirati niti svrstati. (6)

Koriokarcinom je rijedak i osebujan tumor testisa koji ima veliku sklonost metastaziranju. Koriokarcinom najčešće sadržava sinciotrofoblast (proizvodnja  $\beta$ HCG) i citotrofoblast. Sastavljen je od dva elementa: gustih nakupina stanica sličnih citotrofoblastu posteljice i od sincicijalnih elemenata velikih stanica s više jezgara i jezgrica, koji mjestimično stvaraju i resičaste oblike. Koriokarcinom je hormonalno aktivan tumor koji izlučuje gonadotropine, poput normalne posteljice, u velikoj količini. Metastaze koriokarcinoma karakteristično su prožete zonama krvarenja, masivne su i vrlo brzo rastu. (3,6)

### 3.1. Način rasta i metastatskog širenja

Nakon što dođe do maligne transformacije i nastanka intratubularne neoplazme zametnih stanica, ista probija bazalnu membranu i širi se na parenhim testisa. Lokalno širenje tumora testisa otežano je zbog jake fibrozne kapsule i višestrukih ovojnica. Zbog toga se testis povećava i postaje teži i tvrdi, a sasvim rijetko tumor prožima okolinu testisa, epididimis i skrotum. Novotvorina testisa nema dakle mnogo uvjeta za lokalno širenje, a brzina lokalnog rasta je umjerena. S izuzetkom koriokarcinoma, koji pokazuje sklonost ka ranom hematogenom metastaziranju, tumori zametnih stanica testisa obično se šire limfnim putem postepenim ritmom te na predvidiv način i s uhodanim redoslijedom. Metastaze se javljaju retroperitonealno s obzirom da su tamo smješteni primarni limfni čvorovi testisa.(5,6)

Limfatička drenaža desnostranih tumora je dominantno u limfne čvorove interaortokavalnog, prekavalnog, preaortalnog, parakavalnog područja te u desne zajedničke ilijakalne i desne vanjske ilijakalne skupine limfnih čvorova. Kod lijevostranih tumora drenaža ide u lijeve paraaortalne i preaortalne limfne čvorove te u lijeve zajedničke ilijakalne i lijeve vanjske ilijakalne skupine limfnih čvorova. Crossover metastaze s lijeva na desno nisu nikada opisane. Međutim, crossover metastaze s desna na lijevo su česte. (5)

Iako je retroperitoneum najčešće uključeno metastatsko mjesto bolesti, visceralne metastaze (u plućima, jetri, mozgu, kostima, bubregu, nadbubrežnoj žlijezdi, gastrointestinalnom traktu i slezeni) mogu se vidjeti u uznapredovaloj bolesti. Kao što je prethodno spomenuto, koriokarcinom je iznimka od pravila i karakterizira ga rano širenje hematogenim putem, posebno na pluća. (6)

## **3.2. Klinička slika**

Tumor testisa se najčešće prezentira bezbolnim otvrdnućem ili povećanjem testisa s jedne strane. Promjene nastaju neprimjetno i postepeno te ih bolesnik obično zapazi u vezi sa slučajnom ozljedom kojoj ih katkad dugo pripisuje. U početku maleni čvor zauzima polako dio testisa i tijekom slijedećih mjeseci zauzima čitav testis katkad uz osjećaj tupe boli zbog restezanja vezivne kapsule. Ponekad su prvi znakovi oni koji potječu od rasta metastatskih promjena. U tih se bolesnika javljaju bol u donjem dijelu leđa, anoreksija i slabost, gubitak težine, kašalj ili kratkoća daha zbog plućnih metastaza, otekline donjih ekstremiteta uslijed opstrukcije ili tromboze (jednostrana ili bilateralna), mučnina, povraćanje, koštana bol, simptomi središnjeg ili perifernog živčanog sustava. U dijelu bolesnika tumor je hormonski aktivan pa tako bolesnici mogu primjetiti ginekomastiju koja nastaje postepeno uz promjenu potencije i libida. (6,7)

## **3.3. Dijagnostika**

### **3.3.1. Klinički pregled**

Postavljanje dijagnoze započinje detaljnim uzimanjem anamneze i provođenjem fizikalnog pregleda. Prilikom uzimanja anamneze treba obratiti pažnju na eventualno postojanje jednog ili više čimbenika rizika kao što su kriptorhizam, Klinefelterov sindrom ili pozitivna obiteljska anamneza tumora testisa. Fizikalnim pregledom se mogu otkriti obilježja novonastale tvorbe ali važno je napraviti i opći pregled kako bi se uočilo eventualno postojanje udaljenih metastaza u supraklavikularne limfne čvorove, ginekomastija te prisutnost abdominalne mase koja je palpabilna. Diferencijalno dijagnostički gledano u obzir mogu doći torzija testisa, epididimitis, orhiepididimitis, hidrokela, hernija, hematoma ili cista epididimisa. Svaku od navedenih dijagnoza je potrebno daljnjom dijagnostikom isključiti ili eventualno potvrditi.(4,5)

### **3.3.2. Slikovne metode dijagnostike**

Od slikovnih metoda dijagnostike na prvom mjestu je ultrazvuk (UZV), koji je jeftin kao pretraga, a ima senzitivnost u otkrivanju novotvorina testisa skoro 100%. Osim što se koristi za potvrđivanje prisutnosti testikularne tvorbe, ima ulogu i u procjeni prodora kroz kapsulu te u pregledu kontralateralnog testisa. Preporučljivo ga je učiniti i kod osoba koje nemaju palpabilnu testikularnu tvorbu ali imaju povišene vrijednosti serumskih tumorskih markera. Koristi se i u sklopu savjetovanja vezanog uz neplodnost. Magnetska rezonancija (MR) osim što može potencijalno omogućiti razlikovanje ne seminomskih i seminomskih tumora, nudi senzitivnost od 100% i specifičnost od 95 % do 100 % te je time bolja za dijagnostiku tumora testisa od ultrazvuka, ali s obzirom da ima visoku cijenu, ne koristi se rutinski u dijagnostici. Kompjutorizirana tomografija (CT) ili magnetska rezonancija (MR) toraksa, abdomena i zdjelice se koristi za utvrđivanje proširenosti bolesti. (4,5)

### **3.3.3. Tumorski markeri u serumu**

Tumorski markeri koji se javljaju kod osoba sa tumorom testisa su alfa fetoprotein (AFP) te beta humani korionski gonadotropin ( $\beta$ HCG). AFP proizvode stanice žumanjčane vreće te se javlja u sklopu embrionalnog karcinoma, teratokarcinoma i yolk sac tumora.  $\beta$ HCG je po sastavu glikoprotein, prikazuje ekspresiju trofoblasta te je povišen u svih osoba sa koriokarcinomom, te dijelu bolesnika s embrionalnim karcinomom i seminomom. Statistički gledano u sklopu ne seminomskih tumora testisa pronalazimo povećan AFP kod 50-70% bolesnika, a porast  $\beta$ HCG se nalazi kod 40-60% bolesnika. Porast jednog ili oba markera prisutan je kod oko 90% oboljelih od ne seminomskih tumora testisa. Laktat dehidrogenaza (LDH) je manje specifičan marker koji je povišen u 80% bolesnika sa uznapredovalim zloćudnim tumorom testisa. Koncentracija mu je proporcionalna volumenu tumora te je biljeg destrukcije tkiva. (5) Osim što se u praksi koriste kao prognostički čimbenici, navedeni tumorski markeri pridonose postavljanju dijagnoze, stupnjevanju ali i praćenju pacijenata.

Važno je napomenuti da negativne razine markera ne isključuju dijagnozu. Citogenetski i molekularni markeri dostupni su u određenim centrima, ali zasad samo doprinose istraživanju. Postoje preliminarni dokazi da mikro-RNA iz dva klastera (miR-371-373 i miR-302367) nudi veću preciznost u dijagnozi rezidualnog i rekurentnog tumora zametnih stanica od klasičnih markera. Oni bi mogli biti korisni u dijagnostici, praćenju i prognozi. (8,9)

### **3.4. Određivanje stadija tumora testisa („staging“)**

Da bi se utvrdila prisutnost makroskopske ili okultne metastatske bolesti, potrebno je procijeniti kinetiku poluživota tumorskih markera u serumu prije i nakon orhidektomije te slikovnim dijagnostičkim metodama provjeriti status retroperitonealnih, supraklavikularnih i mediastinalnih limfnih čvorova; prisutnost ili odsutnost metastaza u plućima i jetri; te status mozga i kostiju u slučaju sumnjivih simptoma ili rizične bolesti, npr. visoki humani korionski gonadotropin (hCG) i/ili više plućnih metastaza. Minimalni obavezni testovi su serijsko uzorkovanje krvi te abdominalna i grudna kompjutorska tomografija (CT). (4)

Srednji poluživot AFP-a i hCG-a je pet do sedam dana, odnosno dva do tri dana. Za određivanje kinetike poluživota tumorski markeri se moraju ponovno evaluirati nakon učinjene orhidektomije. Kod pacijenata sa kliničkim stadijem I bolesti, potrebno je pratiti pad vrijednosti tumorskih markera sve dok ne dođu unutar granica normalnih vrijednosti. Važno je napomenuti da normalizacija vrijednosti tumorskih markera nakon orhidektomije ne isključuje postojanje metastaza. Ako tijekom provođenja kemoterapije vrijednosti markera ostaju povišene to može biti znak prisutstva metastaza i ima nepovoljnu prognostičku vrijednost. (4) Spor pad markera u bolesnika sa lošom prognozom tijekom prvog ciklusa standardne kemoterapije bleomicinom, etopozidom i cisplatinom (BEP) može se upotrijebiti kao indikacija za rano intenziviranje doze kemoterapije. (10)

Supraklavikularne čvorove najbolje se može pregledati te procijeniti fizikalnim pregledom nakon čega slijedi CT u slučaju pobuđene sumnje. (4) CT pruža najbolju mogućnost procjene stanja retroperitonealnih i medijastinalnih limfnih čvorova uz osjetljivost od 70-80%, ali nisku specifičnost. Njegova točnost ovisi o veličini i obliku čvorova; osjetljivost i negativna prediktivna vrijednost (NPV) povećavaju se koristeći prag od 3 mm za definiranje metastatskih čvorova. (11)

Korištenje magnetske rezonance (MR) ima jednaku vrijednost u dobivanju rezultata proširenosti bolesti kao i CT, no glavni prigovori na njezinu rutinsku uporabu su visoki troškovi i ograničena dostupnost. Ipak, MR može biti korisna kada je CT kontraindiciran zbog alergije na kontrastna sredstva koja sadrže jod ili kada su liječnik ili pacijent zabrinuti zbog doze zračenja. Snimanje magnetskom rezonancom je neobavezni test i trenutno nema naznaka za sustavno korištenje u dijagnostičkim postupcima kod tumora testisa. (4)

Ostala ispitivanja, poput CT mozga ili kralježnice, scintigrafija kostiju ili ultrazvuk jetre, trebaju se provesti ako postoji sumnja na metastaze na tim organima. CT ili MR mozga preporučljiv je bolesnicima sa dijagnozom neseminomskog tumora, višestrukim metastazama u plućima te visokim vrijednostima  $\beta$ -hCG. Određivanje stadija tumora („staging“) se vrši na osnovu TNM klasifikacije iz 2016.godine koja obuhvaća kategorije utvrđivanja anatomske razmjera bolesti (primarni tumor); statusa regionalnih limfnih čvorova; status udaljenih metastaza te dodatna kategorija koja sadrži procjenu tumorskih markera u serumu (S kategorija) (tablica 1). (4)

Međunarodno udruženje za zloćudne tumore zametnih stanica (IGCCCG) je 1997. godine definiralo prognostički faktorski sustav stadija za metastatske tumore testisa na temelju identifikacije klinički neovisnih štetnih čimbenika. Ovaj sustav koristi histologiju, lokaciju primarnog tumora, lokaciju metastaza i razinu tumorskih markera prije kemoterapije u serumu

kao prognostičke čimbenike za kategorizaciju bolesnika u skupine sa „dobrom“, „srednjom“ ili „lošom“ prognozu. (12)

Tablica 1. Stadiji bolesti prema AJCC-u (8. izdanje, 2017. godine)

Stadij 0	pTis	N0	M0	S0
Stadij I	pT1-T4	N0	M0	SX
Stadij IA	pT1	N0	M0	S0
Stadij IB	pT2	N0	M0	S0
	pT3	N0	M0	S0
	pT4	N0	M0	S0
Stadij IS	bilo koji pT/TX	N0	M0	S1-3
Stadij II	bilo koji pT/TX	N1-3	M0	SX
Stadij IIA	bilo koji pT/TX	N1	M0	S0
	bilo koji pT/TX	N1	M0	S1
Stadij IIB	bilo koji pT/TX	N2	M0	S0
	bilo koji pT/TX	N2	M0	S1
Stadij IIC	bilo koji pT/TX	N3	M0	S0
	bilo koji pT/TX	N3	M0	S1
Stadij III	bilo koji pT/TX	bilo koji N	M1	SX
Stadij IIIA	bilo koji pT/TX	bilo koji N	M1a	S0
	bilo koji pT/TX	bilo koji N	M1a	S1
Stadij IIIB	bilo koji pT/TX	N1-3	M0	S2
	bilo koji pT/TX	bilo koji N	M1a	S2
Stadij IIIC	bilo koji pT/TX	N1-3	M0	S3
	bilo koji pT/TX	bilo koji N	M1a	S3
	bilo koji pT/TX	bilo koji N	M1b	bilo koji S

### **3.5. Ingvinalna eksploracija i orhidektomija**

Gledano s kirurške strane, potrebna je ingvinalna eksploracija s eksteriorizacijom testisa unutar njegovih ovojnica u svih pacijenata sa sumnjivom testikularnom tvorbom. U slučaju da se dijagnoza ne može sa sigurnošću utvrditi tijekom zahvata, potrebno je napraviti biopsiju testisa (i enukleacija intraparenhimskog tumora) te uzorke poslati na hitni patohistološki pregled. Nakon toga, u slučaju da je tumor potvrđen, slijedi semikastracija sa resekcijom funikulusa na razini unutrašnjeg inguinalnog prstena (tzv. radikalna orhidektomija) koja je osnovni početni dijagnostički i terapijski postupak. Iako su dostupni samo ograničeni podaci, pokazalo se da se tijekom orhidektomije može umetati proteza testisa bez povećanih infektivnih komplikacija ili odbacivanja. (4,5) Daljnje liječenje ovisi o patohistološkom nalazu odstranjenog testisa odnosno stadiju bolesti. Patohistološki pregled testisa podrazumijeva određivanje makroskopskih osobina samog tumora, epididimisa, funikulusa i tunike vaginalis te procjenu mikroskopskih karakteristika. Unutar mikroskopskih karakteristika opisuje se o kojoj histološkoj vrsti tumora se radi te se navode pojedini tipovi tumora i njihov postotak u ukupnoj tumorskoj masi (ako se radi o mješovitom tipu tumora), zatim se gleda postojanje peritumorske vaskularne i/ili limfatičke invazije, postojanje invazije tunike albugineje, tunike vaginalis, rete testis, epididimisa ili funikulus. Na osnovu gore navedenoga određuje se pT klasifikacija. (5) Ako je ranije tijekom dijagnostičke obrade slikovnim metodama ustanovljena uznapredovs diseminirana bolest, može se odgoditi orhidektomiju te odmah započeti liječenje kemoterapijom. (4)



## 3.6. Liječenje

### 3.6.1. Stadij I ne seminomskih tumora

Za pacijente u stadiju I ne seminomskog tumora je važno da budu informirani o svim mogućnostima adjuvantnog liječenja nakon orhidektomije (nadzor, adjuvantna kemoterapija i retroperitonealna disekcija limfnih čvorova), te da im se objasni koje su stope recidiva specifične za liječenje, kao i akutne i dugoročne nuspojave. Istraživanja pokazuju kumulativnu stopu relapsa tijekom nadzora od oko 30%, pri čemu se 80% relapsa pojavilo tijekom prvih dvanaest mjeseci praćenja, 12% tijekom druge godine i 6% tijekom treće godine, smanjujući se na 1 % tijekom četvrte i pete godine, a povremeno i kasnije. Otprilike 35% pacijenata s relapsom ima normalnu razinu tumorskih markera u serumu pri relapsu, a 60% relapsa događa se u retroperitoneumu. Unatoč vrlo bliskom praćenju, 11% pacijenata s relapsom pojavilo se s recidivirajućom bolešću velikih razmjera. (4)

Pacijentima je prvo potrebno ponuditi nadzor, no ako pacijenti nisu voljni podvrgnuti se nadzoru, potrebno im je preporučiti jedan ciklus liječenja kemoterapijom u kombinaciji lijekova cisplatine, etopozida i bleomicina (BEP) jer se pokazala kao bolji izbor u odnosu na retroperitonealnu disekciju limfnih čvorova u pogledu stope recidiva. Jedan ciklus BEP-a pokazao je značajno nižu stopu recidiva u usporedbi s operacijom te nisu utvrđene klinički važne razlike u kvaliteti života. (4,13) Također se ustanovilo da je redukcija BEP-a s dva ciklusa koja su se ranije preporučivala, na jedan ciklus značajno poboljšala omjer rizika i koristi adjuvantne kemoterapije. Ipak, odluka o adjuvantnom liječenju uvijek bi se trebala temeljiti na temeljitoj raspravi s pacijentom, uzimajući u obzir prednosti i nedostatke, kao i individualnu situaciju bolesnika. U bolesnika koji nastave imati pozitivne serumske markere i/ili progresivan rast lezije tijekom nadzora, preporučeno je provesti tri ili četiri ciklusa kemoterapije BEP, nakon čega slijedi postkemoterapijska resekcija retroperitonealnih limfnih

čvorova, ako je potrebno. Također je potrebno napraviti pregled kontralateralnog testisa pomoću ultrazvuka. (4)

### **3.6.2. Metastatski tumori zametnih stanica**

#### **3.6.2.1. Neseminomi stadij IIA / B**

Postoji opći konsenzus da liječenje treba započeti početnom kemoterapijom u svim naprednim slučajevima neseminomskih tumora, osim u fazi IIA bolesti i čistog teratoma bez povišenih tumorskih markera, kod kojih koristimo disekciju retroperitonealnih limfnih čvorova ili nadzor kao početni korak u liječenju. Ako se odabere nadzor, preporuča se incijalno praćenje nakon šest tjedana kako bi se dokumentiralo da li lezija raste, ostaje li stabilna ili se smanjuje. Smanjujuća lezija je vjerojatno nemalignog podrijetla, pa bi je trebalo dalje promatrati. Stabilna ili rastuća lezija ukazuje ili na teratom ili na nediferencirani maligni tumor. Ako lezija raste bez odgovarajućeg povećanja tumorskih markera AFP ili  $\beta$ -hCG, sumnja se da je nastao teratom te je u takvim slučajevima potrebno izvesti disekciju retroperitonealnih limfnih čvorova kako bi isključili mogućnost da se radi o embrionalnom karcinomu koji ne uzrokuje povećanje tumorskih markera. Pacijenti s rastućom lezijom i istodobnim porastom tumorskih markera AFP ili  $\beta$ -hCG zahtijevaju primarnu kemoterapiju prema algoritmu liječenja za bolesnike s metastatskom bolešću koja se sastoji od 3 ciklusa BEP nakon koje se po potrebi izvodi resekcija rezidualnog tumora. U slučaju da se disekcija retroperitonealnih limfnih čvorova izabere kao prvi korak u liječenju, pacijentu je potrebno ponuditi nadzor ili 2 ciklusa BEP kao dodatnu terapiju koja se preporučuje nakon provedenog zahvata. Primarna kemoterapija i primarna disekcija retroperitonealnih limfnih čvorova su usporedive mogućnosti s obzirom na ishod, ali rane i dugoročne nuspojave te toksičnost su im različite, što omogućuje uključivanje pacijenta u odabir tretmana po izboru. Stopa izlječenja s bilo kojim pristupom bit će blizu 98%. (4)

### **3.6.2.2. Ne seminomi stadij IIC i III**

#### **3.6.2.2.1. Grupa rizika dobre prognoze ne seminomskih tumora zametnih stanica**

Za pacijente koji se nalaze u grupi rizika sa dobrom prognozom prema IGCCCG klasifikaciji rizika, terapija prvog izbora je 3 ciklusa kemoterapije lijekovima cisplatina, etopozid, bleomicin (BEP). Dokazano je da je ovaj režim superiorniji od kombinacije cisplatina, vinblastin i bleomicin (PVB) u bolesnika s uznapredovalom bolešću. U odabranim slučajevima gdje je bleomicin kontraindiciran, može se dati kombinacija etopozida i cisplatine (EP) u 4 ciklusa iako je tada uspješnost liječenja znatno lošija. Terapiju treba davati bez smanjenja doza u intervalima od 21 dan; odlaganje sljedećeg ciklusa kemoterapije opravdano je samo u slučajevima povišene temperature s granulocitopenijom  $<1.000 / \text{mm}^3$  ili trombocitopenijom  $<100.000 / \text{IU}$ . Neutropenija bez povišene tjelesne temperature sama po sebi nije razlog za odgađanje sljedećeg ciklusa. Kako GCS-F (faktor koji stimulira koloniju granulocita) smanjuje rizik od neutropenične sepse, može se razmotriti kao dio terapije. (4)

#### **3.6.2.2.2. Grupa rizika srednje prognoze ne seminomskih tumora zametnih stanica**

Skupina sa "srednjom prognozom" u IGCCCG definirana je kao pacijenti s petogodišnjim postotkom preživljavanja od oko 80%. Do sada dostupni podaci podržavaju terapiju BEP u 4 ciklusa kao standardni tretman. (4) Ustanovljeno je da kod pacijenata koji se nalaze u grupi rizika sa srednjom prognozom, a liječeni su posljednjih godina (nakon 1997.) stopa petogodišnjeg preživljenja je blizu 90%. (14)

### **3.6.2.2.3. Grupa rizika loše prognoze ne seminomskih tumora zametnih stanica**

Za bolesnike sa ne seminomom „loše prognoze“ kako je definirano u IGCCCG, standardni tretman sastoji se od BEP kemoterapije u 4 ciklusa. Četiri ciklusa cisplatina, etoposida i ifosfamida (PEI) imaju isti učinak, ali je dokazano da su više mijelotoksični. Pacijenti sa sporim padom tumorskih markera nakon prvog ili drugog ciklusa predstavljaju prognostički inferiorniju podskupinu te bi ih se trebalo prebaciti na intenzivniji režim kemoterapije. U slučaju da pacijenti imaju plućne infiltracije postoji rizik za akutni respiratorni distres sindrom pa je potrebno prilagođavanje doze BEP režima liječenja u prvom ciklusu kemoterapije (samo tri dana EP bez bleomicina) uz pomno praćenje tumorskih markera nakon tri tjedna. Bolesnike koji ispunjavaju kriterije loše prognoze trebalo bi prebaciti u referentni centar jer je zabilježen bolji ishod za bolesnike s srednjom i lošom prognozom koji su liječeni u okviru kliničkog ispitivanja. Petogodišnje preživljenje bez progresije bolesti je između 45% i 50%.

(4)

## **3.7. Ponovljeno utvrđivanje stadija i daljnje liječenje**

### **3.7.1. Restaging**

„Restaging“ ili ponovljeno utvrđivanje stadija tumora se provodi slikovnim dijagnostičkim metodama te ponovnom procjenom tumorskih markera. U slučaju da se primjeti pad koncentracije tumorskih markera i da se radi o stabilnoj ili regresivnoj manifestaciji tumora, kemoterapija će biti dovršena unutar tri ili četiri ciklusa, ovisno o početnom stadiju. U slučaju pada markera, ali rastućih metastaza, resekcija tumora je obvezna nakon prestanka indukcijske terapije. Pacijenti sa sporim padom markera nakon prvog do dva ciklusa kemoterapije kandidati su za intenziviranje kemoterapijske doze. (4)

### **3.7.2. Spasonosna (salvage) kemoterapija**

U slučaju da nakon prve linije liječenja metastatske bolesti dođe do progresije bolesti poslije tri ili više ciklusa kemoterapije temeljene na cisplatinu ili njezina povrata, započinje se liječenje spasonosnom (salvage) kemoterapijom. Odluku o takvom obliku liječenja donosi multidisciplinarni tim ekspertnog centra. Pri određivanju optimalne salvage terapije važno je procijeniti kakav je bio odgovor na prethodnu terapiju te kolika je bila proširenost bolesti neposredno prije prve linije takve terapije. Također se moraju uzeti u obzir i biološke osobitosti bolesti. Od terapijskih mogućnosti pacijentima je na raspolaganju konvencionalna druga linija kemoterapije ili visokodozna kemoterapija s transplantacijom perifernih matičnih stanica. (15)

Kod pacijenata koji su imali potpuni odgovor na prvu liniju kemoterapije te niže vrijednosti tumorskih markera najbolje je krenuti sa konvencionalnom drugom linijom kemoterapije u standardnim dozama koja se najčešće sastoji od četiri ciklusa prema protokolima cisplatinu, etopozid, ifosfamid (PEI) ili paklitaksel, ifosfamid, cisplatinu (TIP) ili vinblastin, ifosfamid, cisplatinu (VeIP). (15)

Spasonosna (salvage) kirurška resekcija indicirana je u slučaju postojanja ostatne tumorske mase veće od 1 cm nakon provedene kemoterapije uz normalne vrijednosti tumorskih biljega kod neseminomskih tumora testisa. (15)

Pacijentima koji nemaju potpuni odgovor na terapiju ili im se bolest naknadno vratila predlaže se jedna od palijativnih kemoterapija: monoterapija (gemcitabin, oksaliplatinu, paklitaksel ili peroralni etopozid; dvojna terapija: gemcitabin + oksaliplatinu ili gemcitabin + paklitaksel; trojna kombinacija: paklitaksel + gemcitabin + oksaliplatinu ili paklitaksel + gemcitabin + cisplatinu) ili liječenje visokodoznom kemoterapijom sa transplantacijom perifernih matičnih

stanica. Važno je razgovarati s pacijentima i njihovim obiteljima te im objasniti kakvi su omjeri učinkovitosti i nuspojave uslijed liječenja. (15)

### **3.8. Praćenje**

Glavni cilj praćenja u prvih pet godina je pravovremeno dijagnosticiranje recidivirajuće bolesti kako bi se bolesnik mogao na vrijeme početi liječiti. Praćenje mora biti prilagođeno svakom pojedinom pacijentu, a raspored mora biti prihvatljiv za pacijenta, liječnika i zdravstveni sustav. Interval praćenja i kliničkih ispitivanja koji će se izvesti pri svakom posjetu treba ovisiti općenito o riziku relapsa i vjerojatnom mjestu ponovne pojave kod pojedinog pacijenta. Praćenje bolesti nakon pet godina je individualno jer su vrlo kasni recidivi rijetki događaji koji se javljaju u otprilike 0,5% bolesnika. Nadzor je tada više usmjeren na otkrivanje kasnih nuspojava liječenja. Važno je educirati pacijente o simptomima relapsa te rano početi sa uporabom slikovnih dijagnostičkih metoda i provjerom tumorskih biljega u slučaju sumnje na relaps. (4)

### **3.9. Posljedice dugotrajne toksičnosti nakon izlječenja tumora testisa**

Pacijente je potrebno prije početka liječenja obavijestiti o mogućim posljedicama liječenja te o dugoročnoj toksičnosti kemoterapije koja kasnije može biti uzrok pojave leukemija, infekcija, pulmonalnih komplikacija, kardiovaskularne toksičnosti, fenomena sličnog Reynaud fenomenu, neurotoksičnosti. Također može imati utjecaj na kognitivne funkcije te uzrokovati ototoksičnost, nefrotoksičnost i kroničan umor. Važno je napomenuti da postoji i mogućnost pojave sekundarne zloćudne novotvorine uzrokovane liječenjem koja se obično javlja nakon prvih deset godina. Rizik za solidne sekundarne maligne novotvorine raste s mlađom dobi kod kemoterapije i ostaje značajno povišen najmanje 35 godina. (4) Jedno istraživanje je pokazalo da je suvremena kemoterapija na bazi cisplatina povezana s 40%

povećanim rizikom od solidne sekundarne maligne novotvorine. (16) Dob iznad 40 godina u vrijeme kemoterapije visokim dozama bila je značajno povezana s hematološkim, ali ne i sa solidnim sekundarnim tumorima. (4)

Tijekom praćenja, bolesnike treba pregledavati i liječiti za poznate čimbenike rizika poput visokog krvnog tlaka, hiperlipidemije i nedostatka testosterona. Uz to je potrebno provjeriti postoje li simptomi stresa kako bi se oboljelima pravovremeno pružila potrebna podrška. (4)

Ne postoje studije dokaza koje bi dokazale prednosti programa probira. U prisutnosti kliničkih čimbenika rizika, posebno u bolesnika s obiteljskom anamnezom raka testisa, članovi obitelji i pacijent trebaju biti informirani o važnosti fizičkog samopregleda. (4)

## 4. Rasprava

Zloćudne novotvorine testisa su najčešći solidni tumori dijagnosticirani u muškaraca od 20 do 35 godina. (17) Gledano po učestalosti, većinom se radi o tumorima zametnih stanica koji se dijele na seminome i neseminome. Općenito, seminomi rastu polako i ne šire se brzo na ostala područja tijela. Radikalna ingvinalna orhidektomija preporučuje se svim muškarcima sa seminomom u ranom stadiju. Nakon operacije postoje tri mogućnosti liječenja, koje sve imaju izvrsnu stopu izlječenja. Mogućnosti liječenja uključuju nadzor, kemoterapiju baziranu na cispladini te radioterapiju jer su seminomi izuzetno radiosenzitivni. Za razliku od njih, neseminomi su agresivniji tumori koji imaju tendenciju metastazirati limfnim i hematogenim putem na udaljena mjesta kao što su pluća i mozak. I kod njih je prvi korak u liječenju radikalna orhidektomija, kao i u seminoma. U nastavku liječenja koriste se različiti protokoli kemoterapije, također bazirane na cispladini, a režim i broj ciklusa mogu se razlikovati ovisno o stupnju bolesti i karakteristikama pacijenta. Važno je napomenuti da za razliku od seminoma, neseminomi ne pokazuju osjetljivost na radioterapiju. Zbog vrlo učinkovitih terapijskih tretmana većina pacijenata ima visoke stope preživljenja. (4)

Nadalje, pacijentima je potrebno napomenuti da kemoterapija i radioterapija dovode do poremećaja plodnosti te da ako žele imaju mogućnost krioprezervacije. U slučaju da se pacijent odluči na taj korak, ona bi trebala biti učinjena prije ili nakon semikastracije, ali obavezno prije provođenja radioterapije i/ ili kemoterapije. (5)

Potrebno je educirati ljude o važnosti samopregleda i pažljivo provjeriti svaku promjenu u testisu jer pacijenti često dugo odgađaju odlazak liječniku prepisujući eventualno primjećene simptome kao što su oteklina ili otvrdnuće testisa ozljedi. Pravovremenim postavljanjem dijagnoze i adekvatnom terapijom te praćenjem postižu se izvrsne stope izlječenja. (6)



## **5. Zaključak**

Napretkom medicine te pronalaskom odgovarajućih terapijskih metoda neseminomski tumori testisa postali su maligna bolest koja u većini slučajeva ima izvrsne stope preživljenja. Važnu ulogu u tome imaju pravovremeno postavljanje dijagnoze te primjena terapije prilagođene pojedinom stadiju tumora. Treba uzeti u obzir da su pacijenti u trenutku pojave bolesti često u najreproduktivnijem periodu života pa je sukladno tome preporuka da im se kao mogućnost ponudi krioprezervacija sjemens prije provođenja kemoterapije. Potrebno je osvijestiti mladu populaciju ljudi o važnosti samopregleda, pogotovo u onih sa rizičnim čimbenicima za pojavu tumora testisa, a oboljelima i njihovim obiteljima biti podrška i razgovorom im objasniti koje su sve mogućnosti liječenja.

## 6. Sažetak

Neseminomski tumori su zloćudni tumori testisa koji se uglavnom javljaju kod muškaraca mlađe životne dobi. Iako etiologija nije poznata, utvrđeni su neki čimbenici rizika koji pogoduju nastanku bolesti. Dijagnoza se postavlja na temelju fizikalnog pregleda, dijagnostičkih slikovnih metoda te tumorskih markera u serumu. Kirurški zahvat (ingvinalna eksploracija i orhidektomija), osim što je terapijska metoda, koristi se i u dijagnostičke svrhe. Uz pomoć patohistološkog pregleda mogu se saznati informacije o stadiju tumora koje određuju koji protokol liječenja će se dalje koristiti. Pacijente je potrebno prije početka provođenja terapije obavijestiti o mogućim posljedicama liječenja te o dugoročnoj toksičnosti kemoterapije. Uz pravovremeno postavljanje dijagnoze te terapiju prilagođenu stadiju tumora, pacijenti sa neseminomskim tumorima testisa imaju visoke stope preživljenja.

**Ključne riječi:** neseminomski tumori testisa, orhidektomija, kemoterapija

## **7. Summary**

Non-seminoma tumours are malignant testicular tumours that mainly occur in younger men. Although the etiology is unknown, some risk factors have been identified that favor the onset of the disease. Diagnosis is based on physical examination, diagnostic imaging methods and serum tumour markers. Surgery (inguinal exploration and orchiectomy), in addition to being a therapeutic method, is also used for diagnostic purposes. With the help of pathohistological examination, information can be learned on the stage of the tumour that determines which treatment protocol will be used next. Before starting therapy, patients should be informed of the potential consequences of the treatment and the long-term toxicity of chemotherapy. With timely diagnosis and therapy adapted to the stage of the tumour, patients with non-seminoma testicular tumours have high survival rates.

**Key words:** non-seminoma testicular tumours, orchiectomy, chemotherapy

## 8. Literatura

1. Križan Z. Kompendij anatomije čovjeka. 3. izd. 3. dio, Pregled građe grudi, trbuha, zdjelice, noge i ruke: za studente opće medicine i stomatologije. Zagreb: Školska knjiga; 1997.
2. Junqueira LC, Carneiro J. Basic Histology, Text and Atlas, 10. izdanje – Zagreb : Školska knjiga; 2005.
3. Damjanov I, Seiwerth S, Jukić S, Nola M. Patologija, četvrto, prerađeno i dopunjeno izdanje. Zagreb: Medicinska naklada; 2014.
4. Laguna MP, Albers P, Albrecht W, Algaba F, Bokemeyer C, Boormans J.L, Cohn-Cedermark G, Fizazi K, Gremmels H. (Patient advocate), Horwich A, Nicol D, Nicolai N, Oldenburg J. EAU Guidelines on Testicular Cancer. European Association of Urology, 2019.
5. Fučkar Ž, Španjol J. i sur. Urologija II (specijalni dio) – Rijeka: Medicinski fakultet Sveučilišta; 2013.
6. Piljac G. Rak-klinička onkologija II knjiga. Zrinski, Čakovec; 1977.
7. Khan O, Protheroe A. Testis cancer. Postgrad Med J. 2007;83(984):624–632. doi: 10.1136/pgmj.2007.057992
8. Dieckmann, KP et al. Serum Levels of MicroRNA miR-371a-3p: A Sensitive and Specific New Biomarker for Germ Cell Tumours. Eur Urol, 2017;71:213.-220. doi: 10.1016/j.eururo.2016.07.029.
9. Murray MJ et al. The present and future of serum diagnostic tests for testicular germ cell tumours. Nat Rev Urol, 2016;13:715 -725. doi: 10.1038/nrurol.2016.170.
10. Fizazi K et al. Personalised chemotherapy based on tumour marker decline in poor prognosis germcell tumours (GETUG 13): a phase 3, multicentre, randomised trial. Lancet Oncol, 2014 Dec;15(13):1442-1450. doi: 10.1016/S1470-2045(14)70490-5.
11. Smith ZL et al. Testicular Cancer: Epidemiology, Diagnosis, and Management. Med Clin North Am, 2018 Mar;102(2):251-264. doi: 10.1016/j.mcna.2017.10.003.
12. Mead GM et al. The International Germ Cell Consensus Classification: a new prognostic factorbased staging classification for metastatic germ cell tumours. Clin Oncol (R Coll Radiol), 1997;9(4):207-9. doi: 10.1016/s0936-6555(97)80001-5.
13. Flechtner HH et al. Quality-of-Life Analysis of the German Prospective Multicentre Trial of Single-cycle Adjuvant BEP Versus Retroperitoneal Lymph Node Dissection in Clinical Stage I Nonseminomatous Germ Cell Tumours. Eur Urol, 2016 Mar;69(3):518-25. doi: 10.1016/j.eururo.2015.11.007.

14. Seidel C et al. Intermediate prognosis in metastatic germ cell tumours-outcome and prognostic factors. *Eur J Cancer*, 2018 May;94:16-25. doi: 10.1016/j.ejca.2018.01.113.
15. Gamulin M. Smjernice za dijagnosticiranje, liječenje i praćenje bolesnika s rakom testisa, *Liječ Vjesn* 2019;141:343–351. doi.org/10.26800/LV-141-11-12-44
16. Fung C et al. Solid tumors after chemotherapy or surgery for testicular nonseminoma: a population-based study. *J Clin Oncol*, 2013 Oct 20;31(30):3807-14. doi: 10.1200/JCO.2013.50.3409.
17. Vaughn DJ. Long-term Medical Care of Testicular Cancer Survivors. *Ann Intern Med*, 2002 Mar 19;136(6):463-70. doi: 10.7326/0003-4819-136-6-200203190-00010

## **9. Životopis**

Jelena Orak rođena je 11.3.1993. u Zagrebu, Republika Hrvatska. Po završetku II. Osnovne škole Vrbovec u Vrbovcu, upisuje Školu za medicinske sestre Mlinarska u Zagrebu. Studij Medicine na Medicinskom fakultetu Sveučilišta u Rijeci upisuje 2013. godine.