



# Smjernice za dijagnosticiranje, liječenje i praćenje bolesnika s rakom testisa

## Clinical guidelines for diagnostics, treatment and monitoring of patients with testicular cancer

Marija Gamulin<sup>1</sup>✉, Stela Bulimbašić<sup>2</sup>, Marijana Jazvić<sup>3</sup>, Nikola Knežević<sup>4</sup>, Milena Gnjidić<sup>1</sup>, Tihana Boraska Jelavić<sup>5</sup>, Tomislav Omrčen<sup>5</sup>, Valdi Pešutić Pisac<sup>6</sup>, Marijan Šitum<sup>7</sup>, Ana Marija Alduk<sup>8</sup>, Maja Drežnjak Madunić<sup>9</sup>, Damir Miletić<sup>10</sup>, Mislav Čonkaš<sup>11</sup>, Tomislav Sorić<sup>12</sup>

<sup>1</sup> Klinika za onkologiju, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, Klinički bolnički centar Zagreb

<sup>2</sup> Klinički zavod za patologiju i citologiju, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, Klinički bolnički centar Zagreb

<sup>3</sup> Klinika za onkologiju i nuklearnu medicinu, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, Klinički bolnički centar Sestre Milosrdnice

<sup>4</sup> Klinika za urologiju, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, Klinički bolnički centar Zagreb

<sup>5</sup> Klinika za onkologiju i radioterapiju, Medicinski fakultet Sveučilišta u Splitu, Klinički bolnički centar Split

<sup>6</sup> Klinički zavod za patologiju sudsku medicinu i citologiju, Medicinski fakultet Sveučilišta u Splitu, Klinički bolnički centar Split

<sup>7</sup> Klinika za urologiju, Medicinski fakultet Sveučilišta u Splitu, Klinički bolnički centar Split

<sup>8</sup> Klinički zavod za dijagnostiku i intervencijsku radiologiju, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, Klinički bolnički centar Zagreb

<sup>9</sup> Zavod za onkologiju, Medicinski fakultet J. J. Strossmayera u Osijeku, Klinički bolnički centar Osijek

<sup>10</sup> Klinički zavod za radiologiju, Medicinski fakultet Sveučilišta u Rijeci, Klinički bolnički centar Rijeka

<sup>11</sup> Odjel za opću internu medicinu, gastroenterologiju, internističku onkologiju i hematologiju, Županijska bolnica Čakovec

<sup>12</sup> Opća bolnica Zadar

### Deskriptori

TUMORI TESTISA – dijagnoza, liječenje, patologija;  
SEMINOM – dijagnoza, liječenje, patologija;  
TUMORI ZAMETNIH STANICA – dijagnoza, liječenje,  
patologija; TUMORSKI STADIJ; ORHIKTOMIJA;  
RADIOTERAPIJA; PROTUTUMORSKI KEMOTERAPIJSKI  
PROTOKOLI – terapijska uporaba; MULTIMODALNO  
LIJEČENJE; SMJERNICE; HRVATSKA

### Descriptors

TESTICULAR NEOPLASMS – diagnosis, pathology,  
therapy; SEMINOMA – diagnosis, pathology, therapy;  
NEOPLASMS, GERM CELL AND EMBRYONAL  
– diagnosis, pathology, therapy; NEOPLASM STAGING;  
ORCHIECTOMY; RADIOTHERAPY; ANTINEOPLASTIC  
COMBINED CHEMOTHERAPY PROTOCOLS  
– therapeutic use; COMBINED MODALITY THERAPY;  
PRACTICE GUIDELINES AS TOPIC; CROATIA

**SAŽETAK.** Rak testisa najčešći je solidni tumor u muškaraca u dobi od 15. do 34. godine. Incidencija raka testisa u svijetu udvostručena je u posljednjih 40 godina. Tumori zametnih stanica čine 95% svih tumora testisa, a podijeljeni su u dva osnovna histološka tipa: seminomi i neseminomi. Osobito značenje daje im velik postotak izlječivosti i u diseminiranoj fazi bolesti. Tom je uspjehu najviše pridonijela kemoterapija, ali kirurgija je i dalje neizostavan dio uspješnog liječenja. U znatnog dijela bolesnika danas se nastoji odrediti terapijski minimum kojim se izbjegava niz nuspojava, a dovodi do jednakog uspjeha kao i donedavno agresivniji terapijski pristup. U tekstu koji slijedi iznesene su kliničke upute radi standardizacije dijagnostike, liječenja i praćenja bolesnika s tumorima zametnih stanica testisa u Republici Hrvatskoj.

**SUMMARY.** Testicular tumors are the most common solid tumors in men between age 15–34 years. The worldwide incidence of these tumors has doubled in the past 40 years. Germ cell tumors comprise 95% of malignant tumors arising in the testes and they are classified as seminoma and nonseminoma. Testicular cancer has high cure rates even in disseminated stage of disease. The chemotherapy mostly contributed to these results, but surgery is an unavoidable part of this success. In significant number of these patients treatment algorithms today have intention to offer the same cure rates with minimally aggressive therapy. The following text presents the clinical guidelines in order to standardize procedures and criteria for diagnosis, treatment, and follow-up of patients with testicular cancer in the Republic of Croatia.

**Inicijalni plan liječenja bolesnika s rakom testisa treba donijeti multidisciplinarni tim (MDT) koji se mora sastojati od urologa, radiologa, patologa i onkologa. Liječenje se može započeti i bez sastanka multidisciplinarnog tima samo u hitnim stanjima.**

### Incidencija

Prema posljednjim podacima Hrvatskog zavoda za javno zdravstvo, incidencija raka testisa u 2015. godini u Hrvatskoj iznosila je 8,1 na 100.000 muškaraca, odnosno ukupno 164 nova bolesnika.<sup>1</sup>

Ove su smjernice napisane za sve medicinske stručnjake koji sudjeluju u skrbi za bolesnike s rakom testisa, a radi postizanja najviših standarda pri dijagnosticiranju, liječenju i praćenju tih bolesnika. U njihovoj su izradi sudjelovali članovi Hrvatskoga onkološkog društva, Hrvatskog društva za internističku onkologiju, Hrvatskog društva za patologiju i sudsku medicinu, Hrvatskog društva radiologa i Hrvatskoga urološkog društva Hrvatskoga liječničkog zbora.

Pisanje ovih smjernica nije financijski potpomognuto.

### ✉ Adresa za dopisivanje:

Prim. dr. sc. Marija Gamulin,  
Klinika za onkologiju, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu,  
Klinički bolnički centar Zagreb, Kišpatićeva 12, 10000 Zagreb;  
e-mail: mgamulin8@gmail.com

Primljeno 6. kolovoza 2019., prihvaćeno 23. rujna 2019.

## Dijagnoza

Nakon anamneze i fizikalnog pregleda sumnjive tumorske tvorbe testisa potrebno je obaviti ultrazvuk (UZ) skrotuma te određivanje tumorskih biljega iz krvi (AFP,  $\beta$ -HCG, LDH). Minimalne su razlike u preporučenoj dijagnostičkoj obradi za oboljele od seminoma i neseminoma. Prije odluke o terapijskim mogućnostima, valja razmotriti zamrzavanje sjemena, posebice kod bolesnika sa solitarnim testisom i ako je drugi testis atrofičan.

Kod svake promjene strukture testisa utvrđene pipanjem ili ultrazvučnim pregledom, pogotovo uz povišene vrijednosti tumorskih biljega, potrebna je i histološka potvrda tumora. Za UZ skrotuma preporučuje se rabiti obojeni dopler služeći se frekvencijom > 10 MHz (VA).<sup>2,3</sup>

Patohistološka potvrda dobiva se nakon radikalnog kirurškog zahvata, ingvinalne orhidektomije, koja je dijagnostička i terapijska metoda. Biopsiju kontralateralnog testisa u vrijeme orhidektomije mora razmotriti MDT kod bolesnika koji imaju rizične čimbenike za drugi primarni rak u preostalom testisu (primjerice, dob mlađa od 40 godina uz prisutnost malog atrofičnog testisa i uz dokazanu mikrolitijazu na ultrazvuku testisa) (IIIA). Ako je potrebno razlikovati testikularnu tvorbu od ekstratestikularne tvorbe koju se ne može razlikovati ultrazvukom, preporučuje se MR skrotuma.<sup>3</sup>

Pri određivanju stadija bolesti metoda izbora jest CT prsnog koša, trbuha i zdjelice. Veličina rasadnica trebala bi se opisivati u tri dimenzije. CT s kontrastom preporučuje se kod svih bolesnika za određivanje proširenosti bolesti prije orhidektomije (IIIA).<sup>2,3</sup> Ako je nalaz tumorskih biljega negativan uz granično povećane limfne čvorove, preporučuje se ponoviti CT s kontrastom u roku od 6 do 8 tjedana (VB).

CT prsnog koša trebalo bi snimiti kod bolesnika s neseminomskim tumorima, a u bolesnika sa seminomom samo ako CT trbuha pokaže infradijafragmalne metastatske promjene ili je nalaz RDG-a prsnog koša nedorečen. MR se rabi pri određivanju stadija bolesti samo ako je CT nalaz nedorečen ili je bolesnik alergičan na kontrast.

MR mozga (ili CT mozga s kontrastom) preporučuju se u bolesnika sa simptomima ili kod bolesnika s veoma proširenom bolesti i visokom razinom  $\beta$ -HCG-a (> 5000 IU/L) (IVA).<sup>2,3</sup> Kriterij za MR mozga može biti i vrijednost AFP-a >10.000 ng/mL. Scintigrafija kostiju radi se samo pri kliničkoj indikaciji nejasnih boli u kostima ili ako se na CT-u prsnog koša, trbuha i zdjelice opisuju koštane rasadnice.

FDG-PET-CT ne preporučuje se u postavljanju dijagnoze, osobito pri povišenim vrijednostima tumorskih biljega uz negativan nalaz CT-a s kontrastom (VC).<sup>2,3</sup>

Osnovne hematološke i biokemijske laboratorijske pretrage te određivanje tumorskih biljega (AFP,  $\beta$ -HCG, LDH) valja ponoviti najranije 7 dana nakon orhidektomije.

Poslije provedene terapije uz tumorske biljege i rutinsku laboratorijsku dijagnostiku primarna je dijagnostika CT. Ako postoji rizik od povećanog zračenja, može se pri praćenju bolesnika rabiti MR kao alternativna nalazu CT-a za područje trbuha i zdjelice (IIIA). FDG-PET-CT koristan je kod bolesnika sa seminomom testisa najranije 8 tjedana nakon liječenja kemoterapijom (IIIB).<sup>3</sup>

## Patologija

Patohistološki opis treba sadržavati:

1) makroskopski nalaz – veličina testisa, maksimalna veličina tumora, makroskopski pregled epididimisa, funikulusa spermatikusa i tunike vaginalis,

2) mikroskopski nalaz – histološki tip tumora (seminom, neseminom), postotak zastupljenosti pojedine podvrste tumora zametnih stanica, postotak nekroze, postojanje ili odsutnost limfovaskularne invazije, invazije u rete testis, epididimis, funikulus spermatikus, tuniku vaginalis i tuniku albugineju; potrebno je definirati status resekcijskih rubova (funikulus spermatikus) te postojanje ili odsutnost intratubularne neoplazije germinativnih stanica (*carcinoma in situ*),

3) pT-kategoriju prema TNM-klasifikaciji,

4) imunohistokemijsku analizu.

Od siječnja 2018. u svjetske je smjernice implementirana nova patohistološka klasifikacija Svjetske zdravstvene organizacije (SZO), objavljena 2016. godine (8. izdanje) (IIIA).<sup>2,4</sup>

Smatra se da je 30 bolesnika s rakom testisa na godinu minimalan broj koji bi svaki patolog morao dijagnosticirati (IIIA).<sup>3</sup>

## Određivanje stadija bolesti i prognostički čimbenici

Stadiji bolesti određuju se prema TNM-klasifikaciji Američkoga združenog odbora za rak (engl. *American Joint Committee on Cancer – AJCC*), i to prema njezinoj najnovijoj verziji iz 2017. godine. Za rak testisa TNM-sustavu dodana je kategorija S koja se temelji na vrijednostima postorhidektomijskih tumorskih biljega (tablica 1.).<sup>2</sup>

Radi određivanja prognoze bolesti i plana liječenja metastatska bolest raka testisa dodatno se dijeli u 3 prognostičke skupine, ovisno o nalazu postorhidektomijskih tumorskih biljega, lokalizaciji primarnog tumora i prisutnosti/odsutnosti neplućnih rasadnica. Prema međunarodnom konsenzusu za tumore zametnih stanica, ta klasifikacija svrstava bolesnike u skupine s niskim, srednjim i visokim rizikom, a prikazana je na tablici 2.<sup>2,5</sup>

TABLICA 1. TNM-KLASIFIKACIJA I STADIJI BOLESTI PREMA AJCC-U (8. IZDANJE, 2017. GODINE)  
 TABLE 1. TNM CLASSIFICATION AND STAGE OF DISEASE ACCORDING AJCC 8TH EDITION 2016.

**Definicija primarnog tumora (T)/Definition of primary tumor (T):**

**Klinički T (cT)/Clinical T (cT):**

cTX – primarni se tumor ne može odrediti/primary tumor can not be determined

cT0 – bez dokaza o primarnom tumoru/without evidence of primary tumor

cTis – neoplazija germinativnih stanica *in situ*/neoplasia of germinative cells *in situ*

cT4 – tumor zahvaća skrotum s limfovaskularnom invazijom ili bez nje/tumor invades scrotum with or without vascular / lymphatic invasion

Napomena: osim Tis potvrđenog biopsijom i T4, ekstenzija primarnog tumora klasificira se radikalnom orhidektomijom. TX se može iskoristiti za druge kategorije radi kliničkog stupnjevanja./Note: In addition to Tis confirmed by biopsy and T4, the extension of the primary tumor is classified by radical orchiectomy. TX can be used for other categories for clinical staging.

**Patološki T (pT)/Pathological T (pT):**

pTX – primarni se tumor ne može odrediti/primary tumor can not be determined

pT0 – bez dokaza o primarnom tumoru/without evidence of primary tumor

pTis – neoplazija germinativnih stanica *in situ*/neoplasia of germinative cells *in situ*

pT1 – tumor ograničen na testis (uključujući invaziju u rete testis) bez limfovaskularne invazije

/tumor limited to the testis (including the invasion of the net testis) without lympho-vascular invasion

pT1a – tumor manji od 3 cm u najvećem promjeru/tumor smaller than 3 cm in the largest diameter

pT1b\* – tumor veći ili jednak 3 cm u najvećem promjeru/tumor greater than or equal to 3 cm in the largest diameter

pT2 – tumor ograničen na testis (uključujući invaziju u rete testis) s limfovaskularnom invazijom

/tumor limited to the testis (including the invasion of the net testis) with the lymphovascular invasion

ili/or

tumor invadira hilarno meko tkivo ili epididimis ili penetrira visceralni mezotelni sloj pokrivajući vanjsku površinu tunike albugineje s limfovaskularnom invazijom ili bez nje/tumor invades hilar soft tissue or epididymis or penetrates the visceral mesothelial layer covering the outer surface of the tunica albuginea tunic with or without the lymphovascular invasion

pT3 – tumor izravno invadira sjemenovod s limfovaskularnom invazijom ili bez nje

/tumor directly invades the semeductus deferens with or without the lymphovascular invasion

pT4 – tumor invadira skrotum s limfovaskularnom invazijom ili bez nje/tumor invades scrotum with or without lymphovascular invasion

**Definicija regionalnih limfnih čvorova (N)/Definition of regional lymph nodes (N):**

**Klinički N (cN)/Clinical N (cN):**

cNX – postojanje rasadnica u regionalnim limfnim čvorovima ne može se odrediti

/existence of metastases in regional lymph nodes can not be determined

cN0 – bez rasadnica u regionalnim limfnim čvorovima/without metastases in regional lymph nodes

cN1 – rasadnica u jednom ili više limfnih čvorova pojedinačne veličine manje ili jednake 2 cm u najvećem promjeru

/metastases in one or more lymph nodes of a single size of less than or equal to 2 cm in the largest diameter

cN2 – rasadnica u jednom ili više limfnih čvorova pojedinačne veličine od 2 do 5 cm u najvećem promjeru

/metastases in one or more lymph nodes of a single size of 2 to 5 cm in the largest diameter

cN3 – rasadnice u limfnim čvorovima veće od 5 cm u najvećem promjeru/metastases in lymph nodes larger than 5 cm in the largest diameter

**Patološki N (pN)/Pathological N (pN):**

pNx – postojanje rasadnica u regionalnim limfnim čvorovima ne može se odrediti

/the existence of metastases in regional lymph nodes can not be determined

pN0 – bez rasadnica u regionalnim limfnim čvorovima/without metastases in regional lymph nodes

pN1 – rasadnica u limfnom čvoru pojedinačne veličine manje ili jednake 2 cm u najvećem promjeru i 5 ili manje pozitivnih čvorova, ne većih od 2 cm u najvećem promjeru/metastases in the lymph node of an individual size of less than or equal to 2 cm in the largest diameter, and 5 or less positive nodes, not greater than 2 cm in the largest diameter

pN2 – rasadnica (metastaza) u limfnom čvoru pojedinačne veličine od 2 do 5 cm u najvećem promjeru ili više od 5 pozitivnih čvorova, ne većih od 5 cm u najvećem promjeru ili znakovi ektranodalne ekstenzije tumora/metastases in the lymph node of an individual size of 2 to 5 cm in the largest diameter, or more than 5 positive knots, not greater than 5 cm in the largest diameter; or signs of extranodal tumor extension

pN3 – rasadnice u limfnim čvorovima veće od 5 cm u najvećem promjeru/metastases in lymph nodes larger than 5 cm in the largest diameter

**Definicija udaljenih rasadnica (M)/The Definition of Distant Metastases (M):**

M0 – bez udaljenih rasadnica/without distant metastases

M1 – udaljene rasadnice/distant metastases

M1a – rasadnice u neretroperitonealne limfne čvorove ili pluća/metastases in non-retroperitoneal lymph nodes or lungs

M1b – neplućne visceralne rasadnice/non-pulmonal visceral metastase

**Definicija serumskih biljega (S)/Definition of serum markers (S):**

SX – testovi za određivanje vrijednosti serumskih biljega nisu dostupni ili nisu učinjeni

/serum marker serum tests are not available or not performed

S0 – vrijednosti serumskih biljega u granicama referentnih vrijednosti/values of serum markers within the limits of the reference values

S1 – LDH < 1,5 × N\*\* i/and HCG (mIU/mL) < 5000 i/and AFP (ng/mL) < 1000

S2 – LDH 1,5 – 10 × N\*\* ili/or HCG (mIU/mL) 5000 – 50.000 ili/or AFP (ng/mL) 1000 – 10.000

S3 – LDH > 10 × N\*\* ili/or HCG (mIU/mL) > 50.000 ili/or AFP (ng/mL) > 10.000

AJCC – Američki združeni odbor za rak/American Joint Committee on Cancer)

\* supklasifikacija pT1 primjenjiva samo za čiste seminome/subclassification pT1 applies only to pure seminoma.

\*\* N označava gornju granicu normalne vrijednosti LDH/N denotes the upper limit of normal LDH value

TABLICA 1. NASTAVAK/TABLE 1. CONTINUED

## Stadiji bolesti/Stages of disease

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

### Preporučeno liječenje prema histološkom tipu i stadiju bolesti nakon provedene radikalne ingvinalne orhidektomije

Radikalna ingvinalna orhidektomija osnovni je, početni dijagnostički i terapijski postupak. Iznimno, ako se radi o vrlo uznapredovaloj bolesti s pratećim plućnim ili neurološkim simptomima, preporučuje se liječenje početi kemoterapijom ( $\pm$  zračenje mozga  $\pm$  neurokirurški zahvat ako su prisutne moždane rasadnice), a tek poslije provesti orhidektomiju koja može biti odgođena nakon završene kemoterapije ili između dva ciklusa kemoterapije uz napomenu da se radi orhidektomije ne smije odgađati sljedeći ciklus (VB).<sup>3</sup>

Osim u prethodno navedenoj iznimnoj situaciji, prije početka bilo kojeg oblika liječenja valja razmotriti zamrzavanje sjemena ako to već nije prije učinjeno. Preferira se pohrana sjemena prije orhidektomije.<sup>2</sup> Bolesnici koji se nakon orhidektomije dodatno liječe moraju biti informirani o mogućim kliničkim znakovima povrata bolesti (VB).

Pri obostranom tumoru testisa nakon kirurškog zahvata ili kliničkim znakovima hipogonadizma treba

uvesti nadomjesnu terapiju testosteronom (VB), a pri sumnji na atrofiju preostalog testisa pratiti FSH i ukupni testosteron.

### Seminomi

Povišene vrijednosti AFP-a u bolesnika s histološkim nalazom seminoma određuju terapiju kao u onih s neseminomskim tumorima.<sup>2,3,4</sup> Kod bolesnika u stadiju I. i s inicijalno povišenim tumorskim biljekom  $\beta$ -HCG >1000 IU/L nužno je savjetovati se s ekspertnim centrom za liječenje raka testisa.

### Stadiji IA i IB

Pri stadiju IA te kod bolesnika s tumorima pT2 i pT3 u stadiju IB, uz nužnu i neupitnu suradljivost bolesnika, praćenje je preporučeni i standardni pristup ovoj skupini oboljelih.<sup>2</sup>

Kod bolesnika sa seminomom testisa I. stadija definirana su 2 rizična čimbenika čija se prisutnost ili odsutnost rabi za odluku o liječenju: veličina tumora i infiltracija u rete testis (stromalna, ne pagetoidna invazija) (IIIB).<sup>2,3</sup> Prisutnost obaju rizičnih čimbenika znači mogući povrat bolesti u 32% bolesnika.

TABLICA 2. RIZIČNE SKUPINE PREMA REF. 21.

TABLE 2. RISK CLASSIFICATION FOR ADVANCED DISEASE, (21)

Rizična skupina /Risk status	Neseminomi/Nonseminoma	Seminomi/Seminoma
Niski rizik /Good risk	Primarni testikularni ili retroperitonealni tumor i odsutnost neplućnih visceralnih rasadnica (metastaza) i/ <i>Testicular or retroperitoneal primary tumor and no nonpulmonary visceral metastases and</i> svi postorhidektomijski biljezi jesu: / <i>post-orchietomy markers – all of:</i> AFP < 1000 ng/mL HCG < 5000 IU/L LDH < 1,5 × gornja granica normale	Bilo koje primarno sjelo tumora i / <i>Any primary site and</i> odsutnost neplućnih visceralnih rasadnica (metastaza) i / <i>no nonpulmonary visceral metastases and</i> normalna vrijednost AFP-a/ <i>normal AFP</i> bilo koja vrijednost HCG-a/ <i>any hCG</i> bilo koja vrijednost LDH/ <i>any LDH</i>
Srednji rizik /Intermediate risk	Primarni testikularni ili retroperitonealni tumor i / <i>Testicular or retroperitoneal primary tumor and</i> odsutnost neplućnih visceralnih rasadnica (metastaza) i / <i>no nonpulmonary visceral metastases and</i> bilo koji od postorhidektomijskih tumorskih biljega: / <i>post-orchietomy markers – any of:</i> AFP 1000 – 10.000 ng/mL HCG 5000 – 50.000 IU/L LDH 1,5 – 10 × gornja granica normale	Bilo koje sjelo primarnog tumora i / <i>Any primary site and</i> neplućne visceralne rasadnice (metastaze) i / <i>nonpulmonary visceral metastases and</i> normalne vrijednosti AFP-a/ <i>normal AFP</i> bilo koja vrijednost HCG-a/ <i>any hCG</i> bilo koja vrijednost LDH/ <i>any LDH</i>
Visoki rizik /Poor risk	Primarni medijastinalni tumor ili/ <i>Mediastinal primary tumor or</i> neplućne visceralne rasadnice (metastaze) / <i>nonpulmonary visceral metastases</i> ili bilo koji od postorhidektomijskih tumorskih biljega: / <i>or post-orchietomy markers – any of:</i> AFP > 10.000 ng/mL HCG > 50.000 IU/L LDH > 10 × gornja granica normale	Ne postoje bolesnici klasificirani u ovoj skupini / <i>No patients classified as poor prognosis</i>

\*biljezi koji se rabe za klasifikaciju rizika su nakon orhidektomije/*Markers used for risk classification are post-orchietomy*

Ako prikladno praćenje nije provedivo ili postoji povišen rizik od povrata bolesti, postoje dvije mogućnosti: adjuvantna monokemoterapija karboplatinom<sup>2,3,4</sup> (IIIC) ili iznimno adjuvantno zračenje paraaortalnih limfnih čvorova (IB), o čemu valja raspraviti s bolesnikom (IIIC).

Adjuvantno zračenje paraaortalnih limfnih čvorova preporučuje se u dozi od 20 Gy u 10 frakcija tijekom 2 tjedna. Gornja granica polja zračenja jest gornji rub Th11, a donja granica donji rub kralješka L5. Lateralna granica na ipsilateralnoj strani jest područje bubrežnog hilusa, a na kontralateralnoj strani završetci transverzalnih nastavaka lumbalnih kralježaka. Zračenje se ne indicira u bolesnika s potkovičastim bubregom, u onih s kroničnim crijevnim upalnim bolestima te u prethodno zračenih bolesnika.<sup>2,3,4</sup>

Adjuvantna monokemoterapija karboplatinom (AUC = 7) provodi se u 1 (IB) ili 2 ciklusa.<sup>2,6,7</sup> Alternativno se može aplicirati fiksna doza adjuvantne karboplatine od 400 mg/m<sup>2</sup>.

U bolesnika s pT4 u stadiju IB preporučuje se adjuvantno liječenje kemoterapijom ili, iznimno, zračenjem.<sup>2</sup>

#### Plan praćenja seminoma I. stadija nakon orhidektomije, radioterapije ili kemoterapije

Potrebne su kontrole koje uključuju anamnezu, klinički pregled, određivanje tumorskih biljega (AFP,

β-HCG, LDH) i CT ili MR abdomena i zdjelice svakih šest mjeseci prve dvije godine (VB), svakih 6 do 12 mjeseci u trećoj godini, a zatim jedanput na godinu do ukupno 5 godina. RDG pluća preporučuje se svakih 6 mjeseci tijekom prve dvije godine, a zatim prema kliničkoj indikaciji. CT prsnog koša snima se u simptomatskih bolesnika ili ako je RDG pluća nedorečen. Jedanput na godinu valja obaviti UZ kontralateralnog testisa.<sup>2,4,8</sup>

#### Stadij IS

Stadij IS seminoma vrlo je rijedak, a definira se kao stadij u kojem se nakon orhidektomije nalaze povišene vrijednosti tumorskih biljega (LDH, AFP, β-HCG), pod uvjetom da je radiološka obrada uredna.

Ne savjetuje se liječenje bolesnika s minimalno povišenim vrijednostima LDH ili β-HCG-a, jer i neka druga stanja mogu uzrokovati njihovo povišenje. Stoga su prijeko potrebni višekratno ponavljanje određivanja tumorskih biljega i slikovna (radiološka) obrada (CT prsišta, trbuha i zdjelice s kontrastom) da bi se opisala proširenost bolesti. Povišenje tumorskih biljega povisuje rizik od postojanja bolesti izvan retroperitoneuma. Stoga je obično indicirano sustavno liječenje kemoterapijom kao i u stadiju IS neseminoma.

Dokaže li se ograničena bolest retroperitoneuma, u obzir dolazi i zračenje obostranih paraaortalnih ± isto-

stranih ilijakalnih limfnih čvorova. Doze zračenja jednake su onima u stadiju IIA.<sup>2</sup>

### Stadij IIA

Bolesnici u kliničkom stadiju IIA mogu biti liječeni zračenjem ili kemoterapijom (IVB).

Osnovni oblik liječenja u ovom stadiju bolesti jest zračenje infradijafragmalnog područja – obostrano paraaortalni + istostrani ilijakalni limfni čvorovi (u dozi od 30 Gy u 15 frakcija tijekom 3 tjedna).<sup>2,3,4</sup>

Zračenje se ne indicira u bolesnika s potkovičastim bubregom ili bubregom smještenim u zdjelici, u onih s kroničnim crijevnim upalnim bolestima i u prethodno zračenih bolesnika. Donja granica polja zračenja jest donji rub istostranog acetabuluma. Ostale granice polja zračenja jednake su onima kao pri stadiju I.

Kod bolesnika u stadiju IIA i s multiplim pozitivnim limfnim čvorovima ili onih koji imaju kontraindikaciju za zračenje indicirana je kemoterapija u tri ciklusa prema protokolu BEP (bleomicin, etopozid, cisplatina) ili u četiri ciklusa prema protokolu EP (etopozid, cisplatina) ako je nužno izbjeći davanje bleomicina.<sup>2,9</sup>

### Stadij IIB

U većine bolesnika u ovom stadiju bolesti optimalno liječenje uključuje kemoterapiju prema protokoli- ma BEP (u tri ciklusa) ili EP (u četiri ciklusa ako je nužno izbjeći davanje bleomicina), a zračenje se primjenjuje samo iznimno (IVB).

Ako se radi o početnom stadiju IIB (promjer limfnih čvorova do 2,5 cm), prihvatljiv je izbor i zračenje infradijafragmalnog područja (u dozi od 30 Gy u 15 frakcija tijekom 3 tjedna) – obostranih paraaortalnih + istostranih ilijakalnih limfnih čvorova. Zračenje se može primijeniti i u ostalih bolesnika sa stadijem IIB ako nisu skloni kemoterapiji ili ako zbog bilo kojeg razloga nisu prikladni za kemoterapiju, ali tada u dozi od 36 Gy u 18 frakcija tijekom 3,5 tjedana. Lateralne granice polja zračenja određuju se individualno prema veličini i smještaju metastatskih limfnih čvorova. Ostale granice polja zračenja jednake su kao i u stadiju IIA.<sup>2-4,9</sup>

### Stadiji IIC i III

Kod bolesnika koji su u prognostičkoj skupini s niskim rizikom – stadiji IIC, IIIA, IIIB – indicirano je liječenje u tri ciklusa kemoterapije prema protokolu BEP ili u četiri ciklusa prema protokolu EP (ako je nužno izbjeći davanje bleomicina) (IIA). Bolesnicima koji pripadaju skupini sa srednjim rizikom (stadij IIIC) indicirana je kemoterapija u četiri ciklusa prema protokolu BEP ili u četiri ciklusa prema protokolu PEI (cisplatina, etopozid, ifosfamid ako je nužno izbjeći davanje bleomicina) (IIIA).<sup>2,3,10</sup>

### Postupak nakon završene kemoterapije u stadijima IIB, IIC i III seminoma

Osim laboratorijske obrade koja uključuje i vrijednosti tumorskih biljega AFP, LDH i  $\beta$ -HCG, nužno je provoditi i radiološku dijagnostiku u prvih pet godina nakon završena liječenja. Nepostojanje rezidualne mase (na temelju pregleda CT-om) uz normalne vrijednosti tumorskih biljega indicira samo praćenje.

Pri postojanju rezidualne mase uz normalne vrijednosti tumorskih biljega preporučuje se FDG-PET-CT (približno 8 tjedana nakon završetka kemoterapije). Ako je nalaz FDG-PET-CT-a negativan, indicira se samo praćenje, a ako je nalaz pozitivan, preporučuje se jedna od ove tri terapijske mogućnosti: kirurški zahvat (u slučaju seminoma često je teško izvediv), druga linija kemoterapije ili zračenje rezidualne bolesti.<sup>2,3,11</sup>

Kod progresije bolesti nakon završene prve linije kemoterapije preporučuje se druga linija kemoterapije (valja postupiti kao pri neseminomu).<sup>2,3,10</sup>

### Neseminomi

Kod I. stadija, uz vrijednosti AFP-a < 20 ng/mL, ne bi se smjela donijeti odluka o početku liječenja.<sup>2</sup> Čimbenici rizika od povrata bolesti kod neseminomskih tumora I. stadija jesu: limfovaskularna invazija (LVI), invazija sjemenskog snopa ili invazija skrotuma.

### Stadij IA

Praćenje je opcija izbora kod suradljivih bolesnika. Druge dvije adjuvantne opcije jesu primarna retroperitonealna limfadenektomija s poštedom živaca (engl. *nerve-sparing*) ili kemoterapija u jednom ciklusu prema protokolu BEP (IIIB).

Ako se limfadenektomijom dokažu histološki pozitivni limfni čvorovi, tada se indiciraju dva ciklusa adjuvantne kemoterapije prema protokolu BEP.<sup>2-4,12</sup>

### Stadij IB

Kod bolesnika s neseminomskim rakom u testisu LVI je glavni rizični čimbenik za povrat bolesti (IIIB). Pri kombinaciji LVI-ja i patohistološkog nalaza embrionalnog raka testisa I. stadija povrat je bolesti neminovan (IIIB).<sup>3</sup>

Preporučuju se adjuvantna kemoterapija u jednom ciklusu prema protokolu BEP (uvijek kod T3 ili T4, N0, M0, S0) ili adjuvantna primarna retroperitonealna limfadenektomija s poštedom živaca kao mogućnost kod T2, N0, M0, S0 (pri histološki pozitivnim limfnih čvorovima indiciraju se dva ciklusa adjuvantne kemoterapije prema protokolu BEP) (IIIB).

U iznimnim situacijama praćenje je opcija kod bolesnika s tumorima T2 ili T3, ali se zbog višeg rizika od relapsa ne preporučuje.<sup>2-4,12</sup>

### Plan praćenja bolesnika u I. stadiju neseminoma nakon orhidektomije

Bolesnicima u I. stadiju neseminoma kod kojih se provodi samo praćenje indicira se, uz anamnezu i fizički pregled, određivanje tumorskih biljega svaka 3 mjeseca prvu i drugu godinu, zatim svaka 4 do 6 mjeseci treću godinu te svakih 6 mjeseci četvrtu i petu godinu (VB). RDG pluća preporučuje se svakih 6 mjeseci prvu i drugu godinu (VB), zatim jedanput na godinu do 5 godina. CT ili MR abdomena i zdjelice preporučuju se svaka 3 – 4 mjeseca prvu godinu, svaka 4 do 6 mjeseci drugu godinu, svakih 6 do 12 mjeseci treću i četvrtu godinu, a zatim jedanput na godinu. Jedanput na godinu valja učiniti UZ kontralateralnog testisa.<sup>2,8</sup>

### Plan praćenja bolesnika u I. stadiju neseminoma nakon adjuvantne kemoterapije

Bolesnicima u I. stadiju neseminoma nakon adjuvantne kemoterapije indicira se, uz anamnezu i fizički pregled, određivanje tumorskih biljega svaka 3 mjeseca prve dvije godine, svakih 6 mjeseci treću i četvrtu godinu te jedanput na godinu u petoj godini. RDG pluća preporučuje se svakih 6 mjeseci prvu godinu, zatim jedanput na godinu do ukupno 5 godina. CT/MR abdomena i zdjelice preporučuje se jedanput na godinu do ukupno 5 godina. Jedanput na godinu valja učiniti UZ kontralateralnog testisa.<sup>2,8</sup>

### Stadij IS

Stadij IS definira se kliničkim stadijem u kojem se nakon orhidektomije nalaze povišene vrijednosti tumorskih biljega, uz urednu radiološku obradu. Pri vrijednosti AFP-a < 20 ng/mL ne bi se smjela donijeti odluka o početku liječenja. Naglasak je na isključivanju drugih uzroka povišenih vrijednosti tumorskih biljega prije odluke o terapijskom liječenju (hipogonadizam i uzimanje marihuane).<sup>2</sup> Povišenje samo LDH ne bi smjelo biti indikacija za liječenje.

Preporučuje se primarna kemoterapija u tri ciklusa prema protokolu BEP (ili u četiri ciklusa prema protokolu EP samo ako je nužno izbjeći davanje bleomicina).

### Stadij IIA

Pri povišenim vrijednostima tumorskih biljega preporučuje se primarna kemoterapija u tri ciklusa prema protokolu BEP ili u četiri ciklusa prema protokolu EP (ako je nužno izbjeći davanje bleomicina).

Uz normalne vrijednosti tumorskih biljega i limfne čvorove < 2 cm prije terapije preporučuje se učiniti biopsiju limfnih čvorova ili ponoviti CT nakon 8 tjedana (IIIA). Ako se utvrdi stadij IIA sa S0, može se indicirati primarna retroperitonealna limfadenektomija s poštedom živaca (NS-RPLND). Ako su limfni čvorovi histološki pozitivni, a ne radi se o teratomu,

mogu se indicirati dva ciklusa adjuvantne kemoterapije prema protokolu BEP ili primarna kemoterapija u tri ciklusa prema protokolu BEP ili u četiri ciklusa prema protokolu EP (ako je nužno izbjeći davanje bleomicina) (IIIA).<sup>2,3,13</sup>

### Stadij IIB

Preporučuju se primarna kemoterapija u tri ciklusa prema protokolu BEP (ili u četiri ciklusa prema protokolu EP ako je nužno izbjeći davanje bleomicina)<sup>2,3,13</sup> ± NS-RPLND<sup>3</sup> (IIB).

### Stadiji IIC i IIIA (niski rizik)

Preporučuje se primarna kemoterapija u tri ciklusa prema protokolu BEP (ili u četiri ciklusa prema protokolu EP ako je nužno izbjeći davanje bleomicina).<sup>2,3,10</sup> O rizičnim skupinama vidi tablicu 2.

### Stadiji IIIB (srednji rizik) i IIIC (visoki rizik)

Kod bolesnika srednjeg rizika preporučuje se primarna kemoterapija u četiri ciklusa prema protokolu BEP ili u četiri ciklusa prema protokolu PEI, uz primarnu profilaksu čimbenicima rasta leukocita (G-CSF) ako je nužno izbjeći davanje bleomicina.<sup>2,3,10</sup> Nakon kemoterapije kirurški treba ukloniti ostatnu bolest (IIA). Tijekom prve linije liječenja kod bolesnika visokog rizika, u kojih dolazi do brzog pada vrijednosti tumorskih biljega nakon jednog ili dva ciklusa kemoterapije prema protokolu PEB, ishod liječenja može se pretpostaviti (IIB). Tada se apliciraju četiri ciklusa kemoterapije prema protokolu BEP. Ne bilježi li se prikladan pad vrijednosti tumorskih biljega nakon 1 – 2 ciklusa kemoterapije prema PEB-u, tada se mora razmišljati o agresivnijoj kemoterapiji (IIC). Bolesnicima s opsežnim plućnim rasadnicama, koriokarcinomom i visokim vrijednostima β-HCG-a, a da bi se izbjeglo smrtonosno krvarenje u plućima, treba dati reduciranu kemoterapiju cisplatinom i etopozidom samo tijekom 2 – 3 dana (VB).

Izuzev orhidektomije bolesnici s metastatskim rakom testisa moraju se liječiti u ekspertnim centrima (IVA), jer se inače smanjuju izgledi za njihovo izlječenje za 20%.<sup>3</sup>

### Moždane rasadnice

Bolesnici koji inicijalno imaju moždane rasadnice pripadaju visokorizičnoj skupini. Nema jasnog stajališta o liječenju tih bolesnika. Terapijski je pristup individualan i ovisi o općem stanju bolesnika, neurološkim simptomima te postojanju rasadnica u drugim dijelovima tijela. Ako bolesnik ima multiple moždane rasadnice sa simptomima ili bez njih, preporučuje se kemoterapija prije bilo koje lokalne terapije (IIIA). Za bolesnike s inicijalno moždanim rasadnicama, kod kojih je nakon kemoterapije uz negativne tumorske

biljege ostala jedna rezidualna lezija mozga, preporučuje se operacija ili stereotaktička radiokirurgija (VA).<sup>2,3</sup>

### Postupak nakon završene kemoterapije pri II. i III. stadiju neseminoma

Odsutnost ostatne tumorske mase (nakon nalaza CT-a) uz normalne vrijednosti tumorskih biljega indicira samo praćenje.<sup>2-4</sup>

Postojanje ostatne tumorske mase  $\geq 1$  cm (nakon prikaza CT-om) uz normalne vrijednosti tumorskih biljega indicira kiruršku resekciju svih ostatnih masa (IVA).<sup>2-4,14</sup>

Ako se histološkom analizom u reseciranim ostatnim masama nađu nekrotično tkivo i/ili teratom, preporučuje se praćenje. Nađu li se stanice korio-karcinoma, embrionalnog raka, tumora žumanjčane vreće ili seminoma, indiciraju se dva ciklusa postoperativne kemoterapije prema protokolima PEI ili TIP (paklitaksel, ifosfamid, cisplatin).<sup>2-4</sup>

Postojanje ostatne tumorske mase (nakon prikaza CT-om) uz povišene vrijednosti tumorskih biljega indicira drugu liniju kemoterapije.<sup>2-4</sup>

### Kontrole nakon provedene terapije

Nakon potpunog odgovora na kemoterapiju i/ili retroperitonealnu limfadenektomiju i/ili plućnu metastazektomiju, kontrolne obrade ovise o uznapredovalosti bolesti prije postignute remisije, o zahvaćenim organima te o vremenu proteklom od postizanja remisije.

### Spasonosna (*salvage*) kemoterapija – prva linija liječenja

Bolesnici u kojih je nakon prve linije liječenja metastatske bolesti došlo do povrata bolesti ili njezine progresije poslije tri ili više ciklusa kemoterapije temeljene na cisplatinu liječe se tzv. spasonosnom (*salvage*) kemoterapijom. Pri odabiru optimalne *salvage* terapije potrebno je odrediti biološke osobitosti bolesti, odgovor na prethodnu terapiju i proširenost bolesti neposredno prije prve linije takve terapije.

Bolesnicima se može ponuditi konvencionalna druga linija kemoterapije ili visokodozna kemoterapija s transplantacijom perifernih matičnih stanica (HDCT).

Kod prognostički povoljnijih bolesnika (potpuni odgovor na prvu liniju kemoterapije, manji tumorski volumen, niže vrijednosti tumorskih biljega, primarni tumor u testisu) – opcija izbora jest konvencionalna druga linija kemoterapije u standardnim dozama: obično se apliciraju četiri ciklusa prema protokolima PEI, TIP ili Velp (vinblastin, ifosfamid, cisplatin), a u drugim slučajevima HDCT.<sup>2,3,15,16</sup>

U bolesnika s potpunim odgovorom preporučuje se praćenje. Pri ostatnoj tumorskoj masi (nakon nalaza

CT-a) većoj od 1 cm nakon provedene kemoterapije uz normalne vrijednosti tumorskih biljega kod neseminomskih tumora indicira se spasonosna (*salvage*) kirurška resekcija svih ostatnih tumorskih masa.<sup>2,3,14,17</sup> Zbog složenosti odluku o liječenju *salvage* kemoterapijom mora donijeti multidisciplinarni tim ekspertnog centra.

### Spasonosna (*salvage*) kemoterapija – druga i treća linija liječenja

U bolesnika s nepotpunim odgovorom ili naknadnim povratom bolesti indiciran je HDCT (ako nije prethodno proveden) ili jedna od palijativnih kemoterapija: monoterapija (gemcitabin, oksaliplatin, paklitaksel ili peroralni etopozid; dvojna terapija: gemcitabin + oksaliplatin ili gemcitabin + paklitaksel; trojna kombinacija: paklitaksel + gemcitabin + oksaliplatin ili paklitaksel + gemcitabin + cisplatin). Treba razmotriti i spasonosni kirurški zahvat ako postoji solitarna resektabilna tumorska masa (VA).<sup>2,3,18-23</sup>

Prije liječenja *salvage* kemoterapijom bolesnike i njihovu rodbinu treba jasno upoznati s omjerom učinkovitosti i nuspojava kemoterapije (III/IVB).<sup>3</sup>

### DODATAK 1.

#### Razina dokaza (I – V) i stupanj preporuke (A – E)

- I – dokazi iz barem jednoga velikog randomiziranog, kontroliranog ispitivanja dobre metodološke kvalitete (malen potencijal za pristranost) ili metaanaliza dobro provedenih randomiziranih ispitivanja bez heterogenosti
- II – malena randomizirana ispitivanja ili velika randomizirana ispitivanja sa sumnjom na pristranost (slaba metodološka kvaliteta) ili metaanaliza takvih pokusa ili ispitivanja s pokazanom heterogenosti
- III – prospektivne kohortne studije
- IV – retrospektivne kohortne studije
- V – studije bez kontrolne skupine, prikazi bolesnika, mišljenja stručnjaka
- A – snažan dokaz o djelotvornosti sa znatnome kliničkom koristi, snažna preporuka
- B – snažan ili umjeren dokaz za učinkovitost, ali s ograničenom kliničkom koristi, općenita preporuka
- C – nedostadni dokazi o učinkovitosti ili koristi ne nadilaze rizik od nedostataka (nuspojave, troškovi, ...), prema izboru
- D – umjereni dokazi protiv djelotvornosti ili nepovoljnih ishoda, općenito se ne preporučuje
- E – snažan dokaz protiv djelotvornosti ili nepovoljnih ishoda, nikada se ne preporučuje



## LITERATURA

1. Hrvatski zavod za javno zdravstvo. Registar za rak Republike Hrvatske. Incidencija raka u Hrvatskoj 2015. Bilten br. 40. Zagreb: Hrvatski zavod za javno zdravstvo; 2018.
2. *National Comprehensive Cancer Network*. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Testicular Cancer. Dostupno na: [https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/testicular.pdf](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/testicular.pdf). Pristupljeno: 26. 3. 2019.
3. *Honecker F, Aparicio J, Berney D i sur.* ESMO Consensus Conference on testicular germ cell cancer: diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2018;29:1658–86.
4. *Albers P, Albrecht W, Algaba F i sur.* European Association of Urology. Guidelines on Testicular Cancer: 2015 Update. *Eur Urol* 2015;68(6):1054–68. Dostupno na: [http://www.uroweb.org/gls/pdf/11\\_Testicular\\_Cancer.pdf](http://www.uroweb.org/gls/pdf/11_Testicular_Cancer.pdf). Pristup: 23. 10. 2019.
5. *International Germ Cell Cancer Collaborative Group*. International Germ Cell Consensus Classification: a prognostic factor-based staging system for metastatic germ cell cancers. *J Clin Oncol* 1997;15:594–603.
6. *Chovanec M, Hanna N, Cary KC, Einhorn L, Albany C.* Management of stage I testicular germ cell tumours. *Nat Rev Urol* 2016;13(11):663–73.
7. *Pearce SM, Liauw SL, Eggener SE.* Management of Low-Stage Testicular Seminoma. *Urol Clin North Am* 2015;42(3):287–98.
8. *Grgić M, Bolanča A, Ledina D i sur.* Kliničke upute za dijagnostiku, liječenje i praćenje bolesnika oboljelih od raka testisa Hrvatskog onkološkog društva i Hrvatskog urološkog društva Hrvatskoga liječničkog zbora. *Liječ Vjesn* 2013;135(11–12):287–91.
9. *Giannatempo P, Greco T, Mariani L i sur.* Radiotherapy or chemotherapy for clinical stage IIA and IIB seminoma: a systematic review and meta-analysis of patient outcomes. *Ann Oncol* 2015;26(4):657–68.
10. *Funt SA, Feldman DR, Bosl GJ.* The Management of Advanced Germ Cell Tumors in 2016: The Memorial Sloan Kettering Approach. *Oncology (Williston Park)* 2016;30:653–64.
11. *Oing C, Seidel C, von Amsberg G, Oechsle K, Bokemeyer C.* Pharmacotherapeutic treatment of germ cell tumors: standard of care and recent developments. *Expert Opin Pharmacother* 2016;17(4):545–60.
12. *Kovac E, Stephenson AJ.* Management of Stage I Nonseminomatous Germ Cell Tumors. *Urol Clin North Am* 2015;42(3):299–310.
13. *Adra N, Einhorn LH.* Testicular cancer update. *Clin Adv Hematol Oncol* 2017;15:386–96.
14. *Hu B, Daneshmand S.* Role of Extraretroperitoneal Surgery in Patients with Metastatic Germ Cell Tumors. *Urol Clin North Am* 2015;42(3):369–80.
15. *Lorch A, Bascoul-Mollevi C, Kramar A i sur.* Conventional-dose versus high-dose chemotherapy as first salvage treatment in male patients with metastatic germ cell tumors: evidence from a large international database. *J Clin Oncol* 2011;29(16):2178–84.
16. *Allen JC, Kirschner A, Scarpato KR, Morgans AK.* Current Management of Refractory Germ Cell Tumors and Future Directions. *Curr Oncol Rep* 2017;19(2):8.
17. *Rashdan S, Einhorn LH.* Salvage Therapy for Patients With Germ Cell Tumor. *J Oncol Pract* 2016;12(5):437–43.
18. *O'Shaughnessy MJ, Feldman DR, Carver BS, Sheinfeld J.* Late Relapse of Testicular Germ Cell Tumors. *Urol Clin North Am* 2015;42(3):359–68.
19. *Oechsle K, Kollmannsberger C, Honecker F i sur.* German Testicular Cancer Study Group. Long-term survival after treatment with gemcitabine and oxaliplatin with and without paclitaxel plus secondary surgery in patients with cisplatin-refractory and/or multiply relapsed germ cell tumors. *Eur Urol* 2011;60(4):850–5.
20. *Seidel C, Oechsle K, Lorch A i sur.* Efficacy and safety of gemcitabine, oxaliplatin, and paclitaxel in cisplatin-refractory germ cell cancer in routine care – Registry data from an outcomes research project of the German Testicular Cancer Study Group. *Urol Oncol* 2016;34(4):167.e21–8.
21. *Mead GM, Stenning SP.* The International Germ Cell Consensus Classification: a new prognostic factor-based staging classification for metastatic germ cell tumours. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 1997;9(4):207–9.
22. *Dykewicz CA; Centers for Disease Control and Prevention (U.S.); Infectious Diseases Society of America; American Society of Blood and Marrow Transplantation.* Summary of the guidelines for preventing opportunistic infections among hematopoietic stem cell transplant recipients. *Clin Infect Dis* 2001;33(2):139–44.
23. *Hanna NH, Einhorn LH.* Testicular Cancer – Discoveries and Updates. *N Engl J Med* 2014;371:2005–16.

