

# Germinativni tumori testisa s malignom somatskom transformacijom

---

**Mrdeža, Antonia**

**Master's thesis / Diplomski rad**

**2022**

*Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj:* **University of Zagreb, School of Medicine / Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet**

*Permanent link / Trajna poveznica:* <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:105:581507>

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

*Download date / Datum preuzimanja:* **2024-07-13**



*Repository / Repozitorij:*

[Dr Med - University of Zagreb School of Medicine Digital Repository](#)



SVEUČILIŠTE U ZAGREBU

MEDICINSKI FAKULTET

**Antonia Mrdeža**

**Germinativni tumori testisa s malignom somatskom transformacijom**

Diplomski rad



Zagreb, 2022

Ovaj diplomski rad izrađen je u Kliničkom bolničkom centru Zagreb u Klinici za onkologiju Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu pod vodstvom doc.dr.sc Marije Gamulin i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2021./2022.

## POPIS KRATICA

**AFP:**  $\alpha$ -fetoprotein (engl. *alpha-fetoprotein*)

**AJCC:** Američki združeni odbor za rak (engl. *American Joint Committee on Cancer*)

**$\beta$ -hcg:** beta podjedinica humanog korionskog gonadotropina (engl. *human chorionic gonadotropin*)

**CEA:** karcinoembrijski antigen (engl. *carcinoembryonic antigen*)

**CT:** kompjutorizirana tomografija (engl. *computed tomography*)

**EMA:** epitelni membranski antigen (engl. *epithelial membrane antigen*)

**FSH:** folikulostimulirajući hormon (engl. *follicle stimulating hormone*)

**GCNIS:** neoplazija *in situ* spolnih stanica (engl. *germ cell neoplasia in situ*)

**GFAP:** glija vlaknasti kiseli protein (engl. *glial fibrillary acidic protein*)

**GCT:** germinativni tumori testisa (eng. *germ-cell testicular cancer*)

**IGCCCG:** Međunarodno udruženje za zloćudne tumore zametnih stanica ( eng. *The International Germ Cell Cancer Collaborative Group*)

**LH:** luteinizirajući hormon (engl. *luteinizing hormone*)

**MR:** magnetska rezonancija (engl. *magnetic resonance*)

**PNET:** primitivni neuroektodermalni tumori (engl. *primitive neuroectodermal tumor*)

**SRY:** gen iz područja Y kromosoma koji određuje spol (engl. *sex determining Y region*)

**UZV:** Ultrazvuk (eng. *ultrasound*)

**WHO:** Svjetska zdravstvena organizacija (engl. *World Health Organization*)

## SADRŽAJ

1. UVOD .....	1
2. TESTIS .....	2
2.1. Anatomija .....	2
2.2. Embriologija.....	2
2.3. Histologija.....	3
2.4. Fiziologija.....	3
3. TUMORI TESTISA.....	4
3.1. WHO klasifikacija tumora testisa .....	4
3.2. Germinativni tumori testisa .....	5
3.2.1. Epidemiologija .....	5
3.2.2. Etiologija i patohistologija .....	5
3.2.3. Dijagnostika .....	6
3.2.4. Određivanje stadija bolesti.....	7
3.2.5. Tumorski biljezi.....	9
3.2.6. Liječenje i prognoza.....	10
4. MALIGNA SOMATSKA TRANSFORMACIJA .....	11
4.1. Uvod .....	11
4.2. Epidemiologija .....	12
4.3. Etiologija i histopatologija .....	12

4.4. Dijagnostika .....	13
4.5. Liječenje.....	14
4.6. Prognoza.....	15
5. ZAKLJUČAK.....	16
6. ZAHVALE .....	17
7. LITERATURA.....	18
8. ŽIVOTOPIS.....	23

## SAŽETAK

### Germinativni tumori testisa s malignom somatskom transformacijom

Antonia Mrdeža

Germinativni tumori testisa (GCT) su najčešći solidni tumori u mladim muškaraca između puberteta i 35. godine života. Bilježi se porast u incidenciji tijekom posljednjih nekoliko desetljeća. Razlikujemo dva histološka tipa: seminom i neseminom. Neseminomima pripadaju embrionalni karcinom, koriokarcinom, tumor žumanjčane vreće i teratom. Kod istog bolesnika se može dijagnosticirati bilo koja kombinacija seminoma s neseminomskim tumorima.

Dok je većina germinativnih tumora testisa samo lokalno agresivna, određeni broj tumora ima potencijal maligne transformacije u tumore s elementima somatskog tkiva. Maligna somatska transformacija je rijedak entitet, a dokazana je u približno 3-6 % bolesnika. Histološki se najčešće radi o adenokarcinomima i različitim vrstama sarkoma. Iako ne postoji sličnost u histologiji, postojanje izokromosoma 12p je dokaz njihova porijekla iz germinativnih tumora. Malignu alteraciju možemo pronaći u uzorku tkiva nakon orhidektomije, a također i u retroperitonealnim limfnim čvorovima nakon kemoterapije s obzirom na njihov izostanak odgovora na kemoterapiju baziranu na cisplatinu. Klinički se na prisutnost maligne transformacije može posumnjati kada postoji dokaz progresije tumora usprkos smanjenju vrijednosti tumorskih biljega.

Svrha ovog rada je bila opisati germinativne tumore testisa s malignom somatskom transformacijom s osvrtom na njihove epidemiološke, kliničke i morfološke karakteristike. Svaki kliničar koji liječi tumore testisa trebao bi imati na umu postojanje ovog entiteta u slučajevima progresije tumora unatoč apliciranoj klasičnoj kemoterapiji. Bolesnici s germinativnim tumorima testisa uz malignu somatsku transformaciju imaju lošu prognozu, osobito ako bolest nije dohvatljiva kirurškom liječenju.

**Ključne riječi:** germinativni tumori testisa, kemoterapija, maligna somatska transformacija, prognoza

## **SUMMARY**

### **Testicular germ-cell tumours with malignant somatic transformation**

Antonia Mrdeža

Germ-cell testicular cancer (GCT) is the most common solid cancer in younger men between puberty and 35 years of age, with a recorded increase in incidence in the last several decades. There are two histologic types of GCTs: seminoma and nonseminomatous germ-cell tumours which include embryonic carcinoma, choriocarcinoma, yolk sac tumour and teratoma. Any kind of seminoma - nonseminomatous tumour combination can be diagnosed in the same patient.

While the majority of germ-cell tumours are only locally aggressive, a certain number has the potential for malignant transformation into tumours with somatic tissue elements. Development of somatic-type malignancy is rare and has been identified in approximately 3-6 % of patients. Histologically speaking, these are most commonly adenocarcinoma and various types of sarcomas. Although there is no histological resemblance, the presence of isochromosome 12p is evidence of their GCT origin. Somatic-type malignancy can be found in tissue samples after orchiectomy, and also in retroperitoneal lymph nodes after chemotherapy considering their lack of response to platinum-based chemotherapy. Clinically, presence of malignant transformation may be suspected when there is evidence of tumour progression despite decreasing tumour marker levels.

The purpose of this study was to describe testicular germ-cell tumours with malignant somatic transformation and their epidemiological, clinical and morphological features. Every clinician treating germ-cell tumours should be aware of the existence of this entity in tumour progression cases despite implemented traditional chemotherapy. Patients with testicular germ-cell tumours with malignant somatic transformation have a poor prognosis especially if the disease cannot be surgically treated.

due to its lower sensitivity to chemotherapy and thus poorer prognosis.

**Key words:** testicular germ-cell cancer, chemotherapy, malignant somatic transformation, prognosis



## 1. UVOD

Tumori testisa su raznolika grupa novotvorina čija incidencija u muškaraca iznosi 1%. Najveći udio tumora nastaje iz zametnih stanica - germinativni tumori testisa. Oni čine preko 90% svih tumora testisa, a histološki su podijeljeni u 2 tipa: seminomi i ne seminomi. Neseminomske tumore čine embrionalni karcinom, tumor žumanjčane vreće, teratom te koriokarcinom. Sljedeći su po učestalosti tumori strome i spolnog tračka testisa, a njihov udio čini do 5%. Službena klasifikacija Svjetske zdravstvene organizacije (WHO) iz 2016. godine dijeli tumore testisa u ukupno šest histoloških skupina (tablica 1) (1).

Maligna somatska transformacija označava transformaciju teratomske komponente germinativnog tumora u malignu komponentu somatskog podrijetla (2). Takva alteracija češće nastaje iz tumora nezametnog porijekla, a u samo oko 3-6% slučajeva je dokazana kod germinativnog tumora testisa (3). Stanice koje nastaju malignom transformacijom su najčešće komponente sarkoma, adenokarcinoma i primitivnih neuroektodermalnih tumora (4–6).

Osobito značenje tumora zametnih stanica testisa jest velik postotak izlječenja koji je obećavajući čak i u diseminiranoj fazi bolesti (7). S druge strane, germinativni tumori testisa s malignom somatskom transformacijom imaju značajno nižu stopu preživljenja. Klinički se na prisutnost maligne transformacije može posumnjati kada postoji dokaz progresije tumora usprkos poboljšanju tumorskih markera nakon primijenjene standardne terapije. Budući da je incidencija maligne transformacije niska, a kompleksnost stanja visoka, optimalna strategija liječenja još uvijek nije utvrđena.

Cilj ovog preglednog rada je prikazati osnovna saznanja o germinativnim tumorima testisa s malignom somatskom transformacijom. Dodatna istraživanja će pružiti mogućnost promijene u dijagnostici i terapiji što bi trebalo utjecati na smanjenje smrtnosti koja prati trenutno ovu dijagnozu.

## 2. TESTIS

### 2.1. Anatomija

Testis je parna žlijezda ovalna oblika smještena unutar kožne vreće ( lat. *scrotum*). Veličine je u prosjeku 4-5 cm, a mase oko 20 g. Testise izvana oblaže kolagena ovojnica (lat. *tunica albuginea*) te serozna ovojnica (lat. *tunica vaginalis*), a između njih postoji šupljina koju ispunjuje serozna tekućina (Damjanov I, 2018.). S unutrašnje strane ga oblaže *tunica vasculosa* koja se sastoji od krvnih žila i nešto vezivnog tkiva, a njome su obavijene vezivne pregrade i režnjići testisa. Testis je povezan s epididimisom u području medijastinuma, a on se dalje nastavlja u sjemenovod.

### 2.2. Embriologija

Spolne prastanice migriraju u uzdužne spolne nabore koji predstavljaju prvu osnovu spolnih žlijezda. Embrij koji je genetski muškog spola sadrži spolne prastanice s XY- parom spolnih kromosoma. Šest tjedana nakon oplodnje započinje diferencijacija spolnih žlijezda u testise na što utječe produkt *SRY* (engl. *sex-determining region*) gena koji inducira razvoj spolnih nabora u mušku spolnu žlijezdu. Ako je funkcija gena smještenih na spolnim kromosomima i njihovih produkata uredna, doći će do normalnog razvoja fenotipskog spola. Zatim slijedi razvoj genitalnog grebena gdje se nastaju spolni tračci. Primordijalne spolne stanice migriraju u spolne tračke te se smještaju unutar sjemenih kanalića skupa s potpornim stanicama koje se nazivaju Sertolijevim. Leydigove intersticijske stanice su podrijetla mezenhima, a nastaju u spolnom naboru. Hormon testosteron izlučuju Leydigove stanice u osmom tjednu trudnoće. On je ključan kako bi se spolni kanali i spolni organi diferencirali u muški fenotip (TW., 2008.).

Spuštanje testisa je također jedan od bitnih događaja za normalan razvoj testisa. Proces spuštanja je dug, a započinje u sedmom mjesecu trudnoće te završava netom prije poroda. Put koji testisi prođu tokom spuštanja je određen anatomskom strukturom koja povezuje genitalni greben i ingvinalni kanal, a naziva se gubernakulum. Za uredno spuštanje testisa je bitna normalna funkcija osi koja povezuje

hipotalamus, hipofizu i testis te uredno razvijena trbušna muskulatura i *processus vaginalis* (Guyton AC, 1999).

### **2.3. Histologija**

Testis je histološki građen od intersticija i sjemenih kanalića. Svaki testis sadrži do 1000 sjemenih kanalića obloženih višeslojnim zametnim epitelom. Unutar njega se nalaze spolne stanice koje sazrijevaju u spermije i potporne Sertolijeve stanice koje pomažu u sazrijevanju. Kanalići su zavijeni i na medijastinumu se sužavaju u ravne kanaliće (lat. *tubuli recti*). Oni povezuju sjemene kanaliće s rete testis, mrežom međusobno povezanih kanala (Bradamante Ž, 2005.). Ta je mreža s odvodnim kanalićima (lat. *ductuli efferentes*) povezana s glavom epididimisa gdje prolaskom sperme dolazi do njene modifikacije i pretvorbe u pokretne stanice sposobne za oplodnju jajne stanice (Damjanov I, 2018.).

### **2.4. Fiziologija**

Glavne funkcije testisa su proizvodnja hormona i spermija. Spermatogeneza započinje u vrijeme puberteta, oko trinaeste godine života. Nastavlja se dalje unutar sjemenih kanalića tokom spolno aktivnog života. Potaknuta je gonadotropinima LH i FSH, hormonima koje luči prednji režanj hipofize (Guyton AC, 1999). Testisi proizvode muške spolne hormone koji se nazivaju androgenima. U androgene se ubrajaju testosteron, androstendion i dihidrotestosteron. Testosteron je najvažniji hormon testisa kojeg stvaraju Leydigove stanice. On se stvara tijekom dva perioda u životu, u prvih nekoliko mjeseci te nakon puberteta u odrasla muškarca. Važan je za spermatogenezu, normalan razvoj spola te kontrolira sekreciju gonadotropin-oslobađajućeg hormona kojeg oslobađaju neuroni u hipotalamusu. Također je bitno djelovanje testosterona na spuštanje testisa te na razvoj primarnih i sekundarnih spolnih obilježja u muškarca (Damjanov I, 2018.).

### 3. TUMORI TESTISA

#### 3.1. WHO klasifikacija tumora testisa

Tumori testisa dijele se na dvije osnovne patohistološke kategorije: tumore zametnih stanica i tumore specijaliziranih stromalnih stanica. U veljači 2016. godine, Svjetska zdravstvena organizacija je objavila novu klasifikaciju tumora testisa u kojoj su preciznije definirani podtipovi ranije definiranih tumora, a otkrivene su i nove vrste te su uvrštene u odgovarajuće skupine (1), ( Tablica 1.).

Tablica 1. WHO klasifikacija tumora testisa iz 2016. godine

<p>Tumori spolnih stanica podrijetla GCNIS</p> <p>GCNIS Seminom Embrionalni karcinom Tumor žumanjčane vreće Trofoblastični tumori:     Koriokarcinom     Nekoriokarcinomi Teratom, postpubertetni tip Teratom s malignom somatskom transformacijom Mješoviti tumori zametnih stanica Tumor zametnih stanica nepoznata tipa</p>	<p>Tumori spolnih stanica koji nisu podrijetla GCNIS</p> <p>Spermatocitni tumor Teratom, prepubertetni tip Dermoidna cista Epidermoidna cista Dobro diferencirani neuroendokrini tumor Tumor žumanjčane vreće, prepubertetni tip Miješani teratom i tumor žumanjčane vreće, prepubertetni tip</p>
<p>Tumori strome i spolnog tračka</p> <p>Tumor Leydigovih stanica Tumor Sertolijevih stanica Granuloza-stanični tumor:     Adultni     Juvenilni Fibrotekom Miješani i neklasificirani tumori strome i spolnog tračka Miodni gonadalni stromalni tumor Tumori koji sadrže elemente tumora spolnih stanica i tumora strome i spolnog tračka:     Gonadoblastom</p>	<p>Hematolimfoidni tumori</p> <p>Difuzni B-velikostanični limfom Folikularni limfom, NOS Ekstranodalni NK/T-stanični limfom, nazalni tip Plazmocitom Mijeloidni sarkom Rosai-Dorfmanova bolest</p>
<p>Tumori raznolikog podrijetla</p> <p>Tumori jajnika- epitelni tip Juvenilni ksantogranulom Hemangiom</p>	<p>Tumori sabirnog kanala i rete testisa</p> <p>Adenom Adenokarcinom</p>

## **3.2. Germinativni tumori testisa**

### **3.2.1. Epidemiologija**

Iako čini oko 1% svih malignih novotvorina muškaraca, tumor testisa najčešći je malignom mlađe muške populacije (8). Incidencija germinativnih tumora testisa se povećava ubrzo nakon puberteta, a najviša je u četvrtom desetljeću života s medijanom u 34 godini (9). Još jedan vršak pojavljivanja tumora je zabilježen nakon 60. godine, kada su seminomi najčešći histološki tip (10).

Primijećen je porast u incidenciji globalno posljednjih nekoliko desetljeća, s prosjekom od 1,2% godišnje (2). Pojavnost tumora testisa varira među različitim rasama i geografskim područjima što potvrđuje važnu ulogu okolišnih čimbenika i genetske predispozicije u nastanku tumora testisa. Razvijene zemlje poput Norveške imaju nekoliko desetaka puta veću zabilježenu incidenciju od afričkih zemalja (11). U Hrvatskoj je 2014. godine zabilježena incidencija 9.4/100 000, a najviša je bila u muškaraca između 30 i 34 godine (12). Učestalost pojave tumora je pet puta veća kod muškaraca bijele rase u usporebi s muškarcima crne rase. Međutim, poznato nam je da se bolest otkriva u kasnijem stadiju u osoba afroameričkog podrijetla te da je kod njih prognoza lošija nego kod muškaraca bijele rase (13).

Povećan rizik od seminoma je također zabilježen i u osoba zaraženih HIV infekcijom (14). Rizični faktori koji su sa sigurnošću povezani s nastankom tumora testisa su: kriptorhizam, pozitivna obiteljska anamneza, ranije poznata povijest tumora spolnih stanica te neki genetski poremećaji poput Klinefelterovog i Downovog sindroma (12). Najvažniji među svima je kriptorhizam kod kojeg je mogućnost nastanka tumora testisa 10x veća nego u normalno spuštenom testisu (Damjanov I, 2018.).

### **3.2.2. Etiologija i patohistologija**

Usprkos nekoliko poznatih rizičnih čimbenika povezanih s razvojem germinativnih tumora testisa, patogeneza takvih neoplazmi još uvijek nije u potpunosti razjašnjena (9). To je heterogena skupina tumora s raznolikom histopatologijom te varijabilnim kliničkim tijekom i prognozom. Postoje dokazi da se podrijetlo i priroda prepubertetskih i postpubertetskih tumora testisa također razlikuju. U

odraslih češće susrećemo seminome, embrionalne karcinome i mješovite germinativne tumore, dok kod pedijatrijske populacije češće susrećemo teratome i tumore žumanjčane vreće (15). Genetska istraživanja pokazala su da postpubertetni tumori testisa u svojoj podlozi često imaju povećanu izražajnost gena na kratkom kraku kromosoma 12, i(12p) (16).

Kod odraslih, zloćudna transformacija nastaje unutar sjemenih kanalića. Nju prati nakupljanje glikogena i posljedično dvostruko povećanje jezgre sa oblinom svijetlom citoplazmom. Takve mikroskopski prepoznatljive promjene nazivamo novotvorinom spolnih stanica *in situ* (engl. *germ cell neoplasia in situ*, GCNIS), a postoje uvjeravajući dokazi da je to prekursor svih invazivnih germinativnih tumora testisa (9). Takva neoplazija može nekoliko godina ostati unutar sjemenih kanalića nakon čega se razvije invazivna novotvorina. S druge strane, tumori dječje dobi ne prolaze kroz intratubularnu preinvazivnu fazu, već se pretpostavlja da su oni nastali iz „zalutalih“ fetalnih spolnih stanica koje su ostale izvan sjemenih kanalića (Damjanov I, 2018.).

Tumori testisa u većini slučajeva su podrijetla stanica zametnog epitela, a među njima seminomi čine najveći broj slučajeva, a ostatak uglavnom zauzimaju neseminomi (17). Ukoliko histološki prevladaju komponente seminoma, ali se pronađe i manja količina stanica neseminomskog tumora, takvi se tumori svrstavaju u neseminomske te će se tako i liječiti.

### **3.2.3. Dijagnostika**

Postavljanje dijagnoze bi trebalo započeti s detaljnim uzimanjem anamneze i provođenjem fizikalnog pregleda. Nakon utvrđivanja sumnjive tvorbe u testisu slijedi obostrani ultrazvuk (UZV) skrotuma te testiranje seruma na tumorske biljege. Kod svake promjene testisa utvrđene palpacijom ili pregledom UZV-om uz povišene tumorske biljege, potrebna je i histološka potvrda tumora (7). Patohistološka potvrda se dobiva nakon ingvinalne orhidektomije, radikalnog kirurškog zahvata odstranjenja testisa koja je ne samo dijagnostička, već i terapijska metoda. Patohistološki pregled testisa podrazumijeva detaljan mikroskopski pregled tumora, epididimisa funikulusa i tunike vaginalis te procjenu njihovim mikroskopskih karakteristika. Treba navesti o kojoj histološkoj vrsti tumora se radi te odrediti njihov

postotak u ukupnoj tumorskoj masi, ukoliko se radi o mješovitom tipu tumora. Zatim se gleda postoji li vaskularna ili limfatička invazija te invazija tunike albugineje, tunike vaginalis, rete testis, epididimisa ili funikulusa. pT klasifikacija prema TNM sustavu se određuje na temelju svega što je gore navedeno (7). Prema međunarodnom konsenzusu za tumore zametnih stanica, tumori testisa sa prisutnim metastazama se dijele u skupine s niskim, srednjim i visokim rizikom. Takva podijela najviše ovisi o nalazu postorhidektomijskih tumorskih biljega i lokalizaciji primarnog tumora, a važna je i prisutnosti neplućnih presadnica (18). Za određivanje stadija bolesti slikovna metoda izbora je CT prsnog koša, trbuha i zdjelice. Kod bolesnika sa simptomima od strane središnjeg živčanog sustava i u onih s vrlo visokom razinom tumorskih biljega potrebno je napraviti magnetsku rezonanciju (MR) mozga.

### 3.2.4. Određivanje stadija bolesti

Određivanje stadija bolesti temelji se TNM-klasifikaciji Američkoga združenog odbora za rak (engl. *American Joint Committee on Cancer*) iz 2017. godine (tablica 2). TNM sustavu je dodana S kategorija koja se temelji na razini tumorskih biljega nakon odstranjenja testisa (19).

Tablica 2. TNM klasifikacija i stadij bolesti prema AJCC-u (2017. godina) (20)

#### **Definicija primarnog tumora (T):**

Klinički T (cT)

cTX - primarni se tumor ne može odrediti

cT0 - bez dokaza o primarnom tumoru

cTis - neoplazija germinativnih stanica

cT4 - tumor zahvaća skrotum s limfovaskularnom invazijom ili bez nje

Napomena: osim Tis potvrđenog biopsijom i T4, ekstenzija primarnog tumora klasificira se nakon učinjene radikalneorhidektomije. TX se može iskoristiti

za druge kategorije radi kliničkog stupnjevanja

pTX - primarni se tumor ne može odrediti

pT0 - bez dokaza o primarnom tumoru

pTis - neoplazija germinativnih stanica *in situ*

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

pT1a\* - tumor manji od 3 cm u najvećem promjeru

pT1b\* - tumor veći ili jednak 3 cm u najvećem promjeru

pT2 - tumor ograničen na testis (uključujući invaziju u rete testis) s limfovaskularnom invazijom ili tumor invadira hilarno meko tkivo ili epididimis ili penetrira visceralni mezotelni sloj pokrivajući vanjsku površinu tunike albugineje

s limfovaskularnom invazijom ili bez nje

<p>pT3 - tumor izravno invadira sjemenovod s limfovaskularnom invazijom ili bez nje</p> <p>pT4 - tumor invadira skrotum s limfovaskularnom invazijom ili bez nje</p> <p>*Subklasifikacija pT1 koristi se samo kod čistih seminoma</p>
<p><b>Definicija regionalnih limfnih čvorova (N)</b></p> <p>Klinički N (cN)</p> <p>cNX - postojanje presadnica u regionalnim limfnim čvorovima ne može se odrediti</p> <p>cN0 - bez presadnica u regionalnim limfnim čvorovima</p> <p>cN1 - presadnica u jednom ili više limfnih čvorova pojedinačne veličine manje ili jednake 2 cm u najvećem promjeru</p> <p>cN2 - presadnica u jednom ili više limfnih čvorova pojedinačne veličine od 2 do 5 cm u najvećem promjeru</p> <p>cN3 - presadnice u limfnim čvorovima veće od 5 cm u najvećem promjeru</p> <p>Patološki N (pN)</p> <p>pNx - postojanje presadnica u regionalnim limfnim čvorovima ne može se odrediti</p> <p>pN0 - bez presadnica u regionalnim limfnim čvorovima</p> <p>pN1 - presadnica 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</p> <p>pN2 - presadnica (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</p> <p>pN3 - presadnice u limfnim čvorovima veće od 5 cm u najvećem promjeru</p>
<p><b>Definicija udaljenih rasadnica (M)</b></p> <p>M0 - bez udaljenih presadnica</p> <p>M1 - udaljene presadnice</p> <p>M1a - presadnice u neretroperitonealne limfne čvorove ili pluća M1b - neplućne visceralne rasadnice</p>
<p><b>Definicija serumskih biljega (S)</b></p> <p>SX - testovi za određivanje vrijednosti serumskih biljega nisu dostupni ili nisu učinjeni</p> <p>S0 - vrijednosti serumskih biljega u granicama referentnih vrijednosti</p> <p>S1 - LDH &lt; 1,5 × N* i HCG (mIU/mL) &lt; 5000 i AFP (ng/mL) &lt; 1000</p> <p>S2 - LDH 1,5 - 10 × N* ili HCG (mIU/mL) 5000 - 50.000 ili AFP (ng/mL) 1000 - 10.000</p> <p>S3 - LDH &gt; 10 × N* ili HCG (mIU/mL) &gt; 50.000 ili AFP (ng/mL) &gt; 10.000</p> <p>*N označava gornji limit normalnog nalaza LDH</p>

Tablica 2. Nastavak - Stadij bolesti

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

### 3.2.5. Tumorski biljezi

Tumorski biljezi iz seruma - alfa fetoprotein (AFP), beta humani korionski gonadotropin (bHCG) i laktat dehidrogenaza (LDH) predstavljaju vrijedan alat za postavljanje dijagnoze, stupnjevanje i praćenje bolesnika (21). AFP proizvode stanice žumanjčane vreće, a pozitivan je kada govorimo o embrionalnom karcinomu, teratokarcinomu i yolk sac tumoru (22).  $\beta$ HCG je glikoprotein koji normalno nalazimo unutar trofoblasta, a povišenih je vrijednosti u osoba sa koriokarcinomom, te kod nekih bolesnika s embrionalnim karcinomom i seminomom (18). Laktat dehidrogenaza (LDH) nema značajnu specifičnost, a može biti povišena u otprilike 80% bolesnika sa uznapredovalim zloćudnim tumorom testisa. LDH je biljeg destrukcije tkiva, a njena koncentracija je proporcionalna obujmu tumora. Prema Dieckmannovu istraživanju (21) provedenom na 422 bolesnika s GCT-om, povišene razine bHCG, AFP-a i LDH pronađene su u 28%, 2.8% i 29.1% seminoma te u 53.0%, 60.1% i 38.7% neseminoma. Zaključno iz ovih podataka valja napomenuti da negativne razine biljega nikako ne mogu isključiti dijagnozu (22, 23). Frekvencija povišenih tumorskih biljega je značajno povezana s histologijom, uznapredovalim kliničkim stadijem bolesti, i ostalim kliničkim faktorima poput mlađe dobi, patohistološkim stadijem i primarnom veličinom tumora (24).

### 3.2.6. Liječenje i prognoza

Liječenje GCT ovisi o stadiju u kojem je bolest otkrivena, a ključan je rezultat patohistološke analize tkiva. Ukoliko je slikovnim metodama potvrđeno da se radi o o diseminiranoj bolesti, postoji mogućnost odgode orhidektomije te se liječenje kemoterapijom može započeti odmah uz uvjet da su povišeni tumorski biljezi AFP i/ili HCG (7,9). Seminomi su specifični po sporom rastu i sporom širenju na ostatak organizma. Svim muškarcima sa seminomom u ranom stadiju se preporučuje se napraviti radikalnu ingvinalnu orhidektomiju (7). Seminomi su izuzetno radiosenzitivni tako da je radioterapija jedan od izbora liječenja (12). Osim toga, temelj liječenja je i kemoterapija bazirana na cisplatinu te stalni nadzor. Za razliku od njih, neseminomi pokazuju veću agresivnost te imaju tendenciju metastazirati limfnim i hematogenim putem, a često i na udaljenija mjesta poput pluća i mozga. I kod njih je također početni korak u liječenju radikalna orhidektomija, ali se u nastavku liječenja koriste različiti protokoli kemoterapije. Neki su, isto kao i u seminoma, bazirani na cisplatinu, ali režim i broj ciklusa se razlikuju što ovisi o stadiju bolesti i stanju bolesnika. (9). Neseminomi ne pokazuju osjetljivost na radioterapiju od čega se uvelike razlikuju u liječenju od seminoma. Većina bolesnika s dijagnozom GCT ima zadovoljavajuće stope preživljenja.

Multidisciplinarni pristup, napredak u dijagnostici, kirurške metode i kemoterapija dovele su kod germinativnog tumora testisa do postotka preživljenja od preko 90% što je dva desetljeća unazad bila stopa smrtnosti (24,25). Najbolju prognozu imaju seminomi, dok prognoza neseminoma ovisi o sadržaju tumorskih komponenata. Germinativni tumori koji sadrže teratomske komponente su manje agresivne prirode u usporedbi s neseminomima bez teratomske komponente (26). Nakon resekcije rezidualne mase teratomske komponente, preživljenje iznosi i do 90% , a kod manje od trećine bolesnikaje potrebna daljnja terapija.

## 4. MALIGNA SOMATSKA TRANSFORMACIJA

### 4.1. Uvod

Maligna somatska transformacija označava transformaciju teratomske komponente germinativnog tumora u negerminativnu malignu komponentu (2). Takva alteracija je većinom porijekla medijastinalnog ne seminoma, a rijetko kada proizlazi iz primarnog tumora testisa (3). Stanice koje nastaju malignom transformacijom su negerminativnog podrijetla, a najčešće vrste su sarkomi, adenokarcinomi i primitivni neuroektodermalni tumori (PNET), (4–6). Ostali tipovi koji se pojavljuju uključuju osteosarkome, hondrosarkome, neuroblastome, angiosarkome, limfome, leukemije, nefroblastome i karcinome pločastih stanica.

Do transformacije dolazi rijetko, u oko 3-6 % slučajeva, što je razlog ograničenom broju prikazanih slučajeva u literaturi te je naše znanje ograničeno (8,27,28). Njemački znanstvenik Waldayer je po prvi put opisao malignu somatsku alteraciju 1868. godine, a tek 1977. godine ju je WHO imenovala kao teratom s malignom transformacijom (2). U izdanju iz 2004. godine, WHO ovaj entitet klasificira kao „teratom sa somatskim tipom maligniteta”, a prema službenoj definiciji to je „teratom koji sadrži malignu komponentu koja je tipična za tumore nekih drugih organa i tkiva, npr. sarkome i karcinome ” (18).

Malignu alteraciju možemo pronaći u uzorku tkiva nakon orhidektomije, a također i u retroperitonealnim limfnim čvorovima nakon kemoterapije s obzirom na njihov izostanak odgovora na kemoterapiju baziranu na cisplatinu (29). Klinički se na prisutnost maligne transformacije može posumnjati kada postoji dokaz progresije tumora usprkos poboljšanju tumorskih markera specifičnih za germinativne tumore testisa.

Germinativni tumori testisa s malignom somatskom transformacijom su rijedak klinički entitet karakteriziran visokim rizikom za progresiju bolesti i višom stopom smrtnosti u odnosu na GCT.

## **4.2. Epidemiologija**

Teratomi sa svojom heterogenom kliničkom progresijom čine 4% germinativnih tumora testisa (30). Maligna somatska transformacija je rijedak entitet, a dokazana je u približno 3-6 % pacijenata s prethodnom dijagnozom germinativnog tumora testisa (2). Germinativni tumori s malignom somatskom transformacijom većinom zahvaćaju mlađu mušku populaciju u s vrhuncem od 20. do 40. godine života (31). Primijećeni su i sporadični slučajevi unutar pedijatrijske populacije sa sličnim kliničko-patološkim osobitostima (32).

## **4.3. Etiologija i patohistologija**

U rijetkim prilikama, neke od zrelih i nezrelih teratomskih komponentni germinativnog tumora prolaze kroz maligne promjene te pokazuju ekspanzivni i infiltrativni rast. Jedna je teorija da stanice germinativnih tumora koje su rezistentne na kemoterapiju selektivno proliferiraju nakon inicijalnog liječenja te se dalje diferenciraju u somatske (33). Međutim, teorija koja je sve više zastupljena jest da maligna transformacija započinje u pluripotentnoj embrionalnoj stanici koja je dio postojećeg germinativnog tumora. Dokaz za to proizlazi iz prisutnosti izokromosoma 12p unutar somatskog tkiva, biljega koji je prisutan u većini germinativnih tumora testisa (29). Patogeneza ovog procesa još uvijek nije opsežnije istražena stoga se očekuju detaljnija ispitivanja u budućnosti.

Najčešća somatska neoplazija jest sarkom koji obuhvaća 50% svih malignih transformacija (34). Sarkomi su heterogena skupina solidnih tumora mezenhimalnog porijekla, a podijeljeni su u dvije veće skupine: sarkomi mekog tkiva i sarkomi kostiju. Rabdiomiosarkomi su najčešća podskupina sarkoma mekih tkiva koja se javlja kao posljedica somatske transformacije. Zatim ih slijede lejomiosarkomi, mikroidni liposarkomi i hondrosarkomi (35). Sve vrste mogu biti izrazito agresivne, a poznato je da sarkomi smješteni na udovima i površini tijela najčešće metastaziraju u pluća, dok metastaze abdominalnih sarkoma nalazimo uglavnom u jetri (8).

PNET su sljedeća skupina po učestalosti transformacije iz teratoma. Oni su nerijetko pogrešno razvrstani u skupinu nezrelih teratoma. Takvu pogrešku je bitno izbjeći zbog drugačijeg pristupa u

liječenju tih dvaju različitih entiteta (36). U literaturi je opisan velik broj raznolikih slučajeva gdje neuroektodermalne komponente nalikuju na neuroblastom, meduloepiteliom, periferni neuroepiteliom ili ependimoblastom, a mogu biti i mješovite diferencijacije i različitog imunofenotipa (3,4,28,36–38). PNET-ovi koji se javljaju na metastatskim mjestima su povezani s lošijom prognozom od onih pronađenih u samom testisu (38). Većina ih je citokeratin-pozitivna i boje se sinaptofizinom i Leu 7, a trećina je pozitivna na kromogranin. Tumori se također mogu bojati antitijelima na protein S-100, GFAP i HBA.71 (18).

Nefroblastome kao maligne komponente ćemo češće pronaći u ekstragonadnim žarištima poput retroperitoneuma ili distalnim metastazama nego u samom testisu (39). Prikazan je i slučaj nastanka nefroblastoma unutar nespuštenog testisa (40).

Karcinomi su značajno rjeđe povezani s malignom transformacijom germinativnih tumora testisa budući da broj mekotkivnih komponenti u teratomu obično premašuje epitelne. Adenokarcinomi, karcinomi pločastih stanica i neuroendokrini karcinomi su neki od najučestalijih histoloških tipova (3,41,42). Pozitivni su na bojanje citokeratinom, EMA-om i ponekad CEA-om (18).

Organoidne strukture koje oponašaju crijevo ili bronhe mogu također katkada činiti dio teratoma, a testikularni karcinomi koji iz njih nastaju pripadaju skupini germinativnih tumora s malignom transformacijom (31). U slučaju da se ne mogu otkriti ostaci tumora zametnih stanica, karcinoide treba dijagnosticirati kao zaseban entitet. Tumorske stanice su imunoreaktivne na klasične neuroendokrine biljege (neuron-specifična enolaza, kromogranin A, sinaptofizin) kao i na specifične peptidne hormone koje proizvode karcinoidi (gastrin, serotonin itd.), (31).

#### **4.4. Dijagnostika**

Značaj u određivanju tumorskih biljega u serumu kod bolesnika sa somatskim malignitetom je zanemariv u odnosu na germinativne tumore testisa. Upravo nas njihovo poboljšanje, uz progresiju tumora koji je prethodno dijagnosticiran i liječen kao germinativni, upućuje na sumnju da se radi o njegovoj malignoj transformaciji. Da se radi o razvoju maligne somatske komponente nas također

može upozoriti regresija germinativnog tumora na jednom mjestu uz progresiju na nekom drugom mjestu (14).

Podrijetlo somatskih tumora iz germinativnih stanica podržava činjenica da gotovo uvijek uz elemente somatskog tumora koegzistiraju i elementi germinativnih tumora, a većinom se radi o teratomima, a u manjem broju slučajeva i o tumorima žumanjčane vreće (26). Dodatan uvjeravajući dokaz podrijetla somatskih stanica jest već spomenuta prisutnost izokromosoma i(p12) koji je karakterističan za germinativne tumore (29).

Prije odabira metode liječenja potrebno je imati patohistološki nalaz nakon orhidektomije te vrijednosti tumorskih biljega AFP, LDH, HCG i slikovne metode dijagnostike od kojih se najčešće koristi CT toraksa, abdoeman i zdjelice.

#### **4.5. Liječenje**

Liječenje germinativnih tumora s malignom somatskom transformacijom predstavlja velik izazov s obzirom da se kemosenzitivnost tih dvaju entiteta ne preklapa. Za razliku od konvencionalnih germinativnih tumora koji dobro reagiraju na kemoterapiju baziranu na cisplatini, tumori s malignom transformacijom ne odgovaraju na takav protokol liječenja.(43,44). Prema dosadašnjim iskustvima, terapija izbora je kompletna resekcija tumorske mase i svih zahvaćenih struktura, a iznimno je važno održati rubove bez malignog tkiva (8). To je također i jedina opcija izliječenja za bolesnike retroperitonealnim i abdominalnim tumorom (27,35). Nakon kirurškog liječenja preporuča se primjena kemoterapije. Većina znanstvenika predlaže da izbor kemoterapeutika bude usmjeren prema histologiji maligno transformiranih stanica (45). U manjem broju slučajeva prednost se daje kemoterapiji orijentiranoj na germinativne tumore uz pravovremenu kiruršku resekciju kako bi se ciljane kemoterapija protiv tipičnih histoloških tkiva sačuvala za kasnije relapse (46). Obvezan je kontinuirani nadzor u dužem razdoblju budući da je kod nekih tumora primijećen izostanak odgovora na kemoterapiju i pojava relapsa te je potrebna dodatna resekcija (38). Još uvijek ne postoji jasno definirani standard u odabiru ciljane kemoterapije kod ovih novotvorina jer je opisano samo nekoliko

retrospektivnih serija slučajeva s različitim somatskim komponentama, a rezultati tih studija su heterogeni (14,26,35).

#### **4.6. Prognoza**

Prognoza germinativnih tumora s malignom somatskom transformacijom nije precizno određena budući da ovisi o nekoliko čimbenika. Prema dosadašnjim iskustvima, pokazalo se da ona generalno ne ovisi o vrsti somatskog tkiva niti o stupnju diferencijacije. Najvažniji prognostički parametar predstavlja stadij bolesti na samom početku te mogućnost izvođenja radikalne orhidektomije (47).

Prema Međunarodnoj kolaborativnoj grupi za tumore zametnih stanica (IGCCCG), u povoljne prognostičke čimbenike spadaju: histologija koja nije podrijetla PNET stanica, primarno sjelo tumora unutar testisa i mali broj kemoterapijskih protokola prije same dijagnoze somatskog malignog tumora (48). Svi somatski zloćudni tumori koji su ograničeni na testis imaju istu prognozu bez obzira na vrstu somatskog tkiva, pa će tako u većini slučajeva prognoza nakon orhidektomije biti odlična (31).

Stopa izliječenja tumora s ekstragonadnim sjelom znatno je lošija, a to se posebice odnosi na primitivne neuroektodermalne tumore i rabdomiosarkome. Pacijenti kojima je učinjena radikalna ekscizija metastaza imaju znatno bolji ishod bolesti u usporedbi s onima koji nisu prošli ekstripaciju tumorskog tkiva (47). Budući da je kemoterapija neučinkovita, obvezan je stalni nadzor nakon operacije zbog potreba ponavljane resekcije radi povrata bolesti (38).

Daleko lošija prognoza tumora s malignom somatskom transformacijom u odnosu na germinativne tumore naglašava potrebu za novim terapijskim strategijama.

## 5. ZAKLJUČAK

Maligna somatska transformacija je nerijetko zanemariv entitet u kliničkoj praksi i upravo bi zbog toga kliničari trebali biti svjesni važnosti učestalog i adekvatnog monitoriranja bolesnika s tumorom testisa. Daljnji nadzor nakon primarne resekcije tumora je neophodan jer se može pojaviti potreba za ponovnom operacijom novonastalih metastaza. Kemorezistencija je glavni uzrok lošoj prognozi GST-a što dodatno naglašava potrebu za alternativnim terapijskim strategijama. Upravo zbog rijetkosti i heterogenosti ovakvih slučajeva, retrospektivna istraživanja na svjetskoj populaciji su potrebna kako bi se došlo do preciznijih smjernica u liječenju što bi dovelo do poboljšanja prognoze.



## **6. ZAHVALE**

Zahvaljujem svojoj mentorici doc. dr. sc. Mariji Gamulin što mi je omogućila izradu ovog diplomskog rada. Velika hvala na ukazanom strpljenju, povjerenju i posvećenom vremenu.

Hvala svim mojim prijateljima i obitelji, osobito roditeljima i sestri na bezuvjetom razumijevanju, motivaciji i ljubavi od malih nogu pa sve do kraja studija. Hvala Franu koji me podržavao i bodrio u svemu.

## 7. LITERATURA

1. Humphrey PA, Idrees MT, Lopez-beltran A, Montironi R, Perry-keene J, Verrill C i sur.. The WHO 2016 Classification of Testicular Germ Cell Tumours: a Review and Update from the ISUP Testis Consultation Panel. *Histopathology* 2016; DOI:10.1111/his.13102
2. Ibrahim DY, Sun H. Somatic Malignant Transformation of a Testicular Teratoma: A Case Report and an Unusual Presentation. *Case Rep Pathol.* 2019; 1-5.
3. Shaw A, Morrell M, Weissferdt A, Hayes-Jordan A, Harrison D. Case Report Malignant Transformation of Testicular Teratoma to PNET , Adenocarcinoma , and Osteosarcoma with Complete Remission after Surgery and Combination Chemotherapy in a Young Adult Male. 2018;2-5.
4. Hu G, Wang A, Wang X, Xia L, Taylor BL, Malkowicz SB i sur.. Urology Case Reports Primitive Neuro Ectodermal Tumor Arising in a Testicular Teratoma with Retroperitoneal Metastasis : A Case Report and Review of Literature. *Urol Case Reports* 2017;13(389):39-45.
5. Pantaleo MA, Mandruzzato M, Indio V, Urbini M. Case Report : The Complete Remission of a Mixed Germ Cell Tumor With Somatic Type Malignancy of Sarcoma Type With a GCT-Oriented Therapy : Clinical Findings and Genomic Profiling. 2021;11:1-9.
6. Sloan-kettering M. Teratoma With Malignant Transformation in Germ Cell Tumors in Men. 1985;(Patient 11):860-3.
7. Gamulin M, Bulimbašić S , Jazvić M , Knežević N, Gnjidić M i sur. Smjernice za dijagnosticanje, liječenje i praćenje bolesnika s rakom testisa. *Liječ Vjesn* 2019;141:343-51.
8. Pavlek G, Ettinger A, Bajt M. Malignant transformation od germ cell tumor with teratomatous component into advanced retroperitoneal carcinoma - Case report and literature review. 2019;17-9.
9. Bahrami A, Ro JY, Ayala AG. An overview of testicular germ cell tumors. *Arch Pathol Lab Med.* 2007;131(8):1267-80.

10. Abou Zahr R, Chalhoub K, Matta I, Horani S, Bedoyan Z, El Hachem G i sur.. Classic Testicular Seminoma in Men Aged 50 Years or Over: A Case Report and Review of the Literature. *Case Rep Urol.* 2019;1–5.
11. Moul JW, Schanne FJ, Thompson IM, Frazier HA, Peretsman SA, Wettlaufer JN i sur. Testicular cancer in blacks. A multicenter experience. *Cancer.* 1994;73(2):388–93.
12. Kunac AK, Gnjidić M, Golubić ZA, Gamulin M. Treatment of germ cell testicular cancer. *Acta Clin Croat.* 2020;59(3):496–504.
13. McGlynn KA, Devesa SS, Sigurdson AJ, Brown LM, Tsao L, Tarone RE. Trends in the incidence of testicular germ cell tumors in the United States. *Cancer.* 2003;97(1):63–70.
14. Ahmed T, Bosl GJ, Hajdu SI. Teratoma with malignant transformation in germ cell tumors in men. *Cancer.* 1985;56(4):860–3.
15. Weissbach L, Altweinb JE, Stiensc R. Germinal Testicular Tumors in Childhood. 1984;85:73–85.
16. Reuter VE. Origins and molecular biology of testicular germ cell tumors. *Mod Pathol.* 2005;18:51–60.
17. DeVita Jr. V, Rosenberg SA, Hellman S. DeVita - Cancer : Principles and Practice of Oncology. 2001;(Thyroid tumor):1248-63.
18. Chan TY. World Health Organization classification of tumours: Pathology & genetics of tumours of the urinary system and male genital organs. *Urology.* 2005;65(1):214–5.
19. Gilligan TD, Seidenfeld J, Basch EM, Einhorn LH, Fancher T, Smith DC i sur.. Journal of Clinical Oncology American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline on Uses of Serum Tumor Markers in Adult Males With Germ Cell Tumors. 2014;28(20).
20. Paner GP, Stadler WM, Hansel DE, Montironi R, Lin DW, Amin MB. Updates in the Eighth Edition of the Tumor-Node-Metastasis Staging Classification for Urologic Cancers. *Eur Urol.* 2018;73(4):560–9.

21. Dieckmann KP, Simonsen-Richter H, Kulejewski M, Anheuser P, Zecha H, Isbarn H i sur. Serum Tumour Markers in Testicular Germ Cell Tumours: Frequencies of Elevated Levels and Extents of Marker Elevation Are Significantly Associated with Clinical Parameters and with Response to Treatment. *Biomed Res Int.* 2019; <https://doi.org/10.1155/2019/5030349>
22. Mir MC, Pavan N. Current Clinical Applications of Testicular Cancer Biomarkers. 2016;33136.
23. Dieckmann KP, Anheuser P, Simonsen H, Höflmayer D. Pure Testicular Seminoma with Non-Pathologic Elevation of Alpha Fetoprotein: A Case Series. *Urol Int.* 2017;99(3):353–7.
24. Fukawa T, Kanayama HO. Current knowledge of risk factors for testicular germ cell tumors. *Int J Urol.* 2018;25(4):337–44.
25. Durand X, Fléchon A, Murez T, Rocher L, Camparo P, Morel-Journal N, i sur. Recommandations en onco-urologie 2016-2018 du CCAFU : Tumeurs germinales testiculaires. *Prog en Urol* 2016;27(2016):S147–65.
26. Comiter C V., Kibel AS, Richie JP, Nucci MR, Renshaw AA. Prognostic features of teratomas with malignant transformation: A clinicopathological study of 21 cases. *J Urol.* 1998;159(3):859–63.
27. Ulbright TM, Loehrer PJ, Einhorn LH, Clark SA. The Development of Non-Germ Cell Malignancies Within Germ Cell Tumors. 1824;1824–33.
28. Mohanty SK, Balani JP, Parwani A V. Primitive Neuroectodermal Tumor Arising in a Testicular Teratoma with Retroperitoneal Metastasis: Report of an Interesting Case with Review of Literature. *Urology.* 2007;70(4):812.e7-812.e10.
29. Motzer RJ, Amsterdam A, Prieto V, Sheinfeld J, Murty VVVS, Mazumdar M i sur. Teratoma with malignant transformation: Diverse malignant histologies arising in men with germ cell tumors. *J Urol.* 1998;159(1):133–8.
30. Ulbright TM. Germ cell tumors of the gonads : a selective review emphasizing problems in differential diagnosis , newly appreciated , and controversial issues. 2005;:61–79.

31. Mikuz G, Colecchia M. Teratoma with somatic-type malignant components of the testis. A review and an update. *Virchows Arch.* 2012;461(1):27–32.
32. Terenziani M, Angelo PD, Bisogno G, Boldrini R, Cecchetto G, Collini P i sur. Teratoma With a Malignant Somatic Component in Pediatric Patients : The Associazione Italiana Ematologia Oncologia Pediatrica ( AIEOP ) Experience. 2010;:532–7.
33. World T. Primary Mediastinal Germ Cell Tumors. 1988;982–4.
34. Malagón HD, Valdez AMC, Moran CA, Suster S. Germ Cell Tumors With Sarcomatous Components. *Am J Surg Pathol.* 2007;31(9):1356–62.
35. Guo CC, Punar M, Contreras AL, Tu SM, Pisters L, Tamboli P i sur. Testicular germ cell tumors with sarcomatous components: An analysis of 33 cases. *Am J Surg Pathol.* 2009;33(8):1173–8.
36. Nocks BN, Dann JA. Primitive neuroectodermal tumor (immature teratoma) of testis. *Urology.* 1983;22(5):543–4.
37. Reyes A, Moran CA, Suster S, Michal M. Neuroendocrine Carcinomas ( Carcinoid Tumor ) of the Testis A Clinicopathologic and Immunohistochemical Study of Ten Cases. 2003;182–7.
38. Karatzas A, Papadopoulos V, Katsioulis V, Pisters L, Papandreou C, Tzortzis V. Primitive neuroectodermal tumor transformation of testicular teratoma. *Urol Ann.* 2018;10(4):413–5.
39. Badillo AT, Kreiger PA, Schmitz KR, Ernst LM, Kaiser LR, Liechty KW. Wilms' tumor arising within a mediastinal teratoma. *J Pediatr Surg.* 2006;41(8).
40. Mirkin LD, Azzarelli B, Seo IS. Extrarenal Wilms' tumor with cerebellar metastasis in a four-year-old girl with spina bifida. *Am J Clin Pathol.* 1990;93(6):805–9.
41. Zeh N, Wild PJ, Bode PK, Kristiansen G, Moch H, Sulser T ui sur. Retroperitoneal teratoma with somatic malignant transformation: A papillary renal cell carcinoma in a testicular germ cell tumour metastasis following platinum-based chemotherapy. 2013;0–4.

42. Leibovitch JN, Ramadas P, Fudym Y, Benjamin S. An Unusual Transformation of a Nonseminomatous Germ Cell Tumor to Adenocarcinoma. *J Med Cases*. 2019;10(5):123–5.
43. Al-hader AA, Jain A, Al-nasrallah N, Einhorn LH. Metastatic Malignant Transformation of Teratoma to Primitive Neuroectodermal Tumor ( PNET ). 2015;38(4):2013–5.
44. Spiess PE, D M, Pisters LL, D M, Liu P, S M i sur.. Malignant transformation of testicular teratoma : A chemoresistant phenotype. 2008;26(6):595–9.
45. Donadio BAC, Motzer RJ, Bajorin DF, Kantoff PW, Sheinfeld J, Houldsworth J i sur. Chemotherapy for Teratoma With Malignant Transformation. 2015;21(23):4285–91.
46. Rice KR, Magers MJ, Beck SDW, Cary KC, Lawrence H, Ulbright TM i sur. Indiana University School of Medicine Department of Urology , Indianapolis , Indiana. *J Urol* 2014; Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.juro.2014.05.118>
47. Colecchia M, Necchi A, Paolini B, Nicolai N, Salvioni R. Teratoma With Somatic-Type Malignant Components in Germ Cell Tumors of the Testis : A Clinicopathologic Analysis of 40 Cases With Outcome Correlation. 2011;1981.
48. Giannatempo P, Pond GR, Sonpavde G, Albany C, Loriot Y, Sweeney CJ i sur. Treatment and clinical outcomes of patients with teratoma with somatic-type malignant transformation: an International collaboration. *J Urol* 2015; Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.juro.2015.12.082>

## 8. ŽIVOTOPIS

Rođena sam u Šibeniku 19.12.1997. Završila sam Gimnaziju Antuna Vrančića u Šibeniku s odličnim uspjehom. Medicinski fakultet u Zagrebu upisala sam u akademskoj godini 2016/2017. Tijekom studija sam bila aktivni član udruge studenata medicine CroMSIC koja se bavi promicanjem humanih ideja, etičkih načela i ljudskih prava, te doprinosi obrazovanju studenata medicine. Sudjelovala sam na nekoliko medicinskih kongresa pasivno i aktivno s kliničkim prikazima slučajeva. Rad pod nazivom „Testicular cancer - An unexpected Course of the Disease" je objavljen u online medicinskom časopisu SOJ Medical and Clinical Case Reports - (SOJMCCR). Dobitnica sam dekanove nagrade najboljim studentima akademske godine 2020./2021. Članica sam Studentske sekcije za infektologiju u sklopu koje sam tokom COVID pandemije volontirala na Klinici za infektivne bolesti "Dr. Fran Mihaljević". Za doprinos radu klinike nam je 2021. godine dodijeljeno Rektorovo priznanje. Aktivno govorim engleski i talijanski jezik.