

Tumori testisa

Blažević, Luka

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:105:134306>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2024-09-01**



Repository / Repozitorij:

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



SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
MEDICINSKI FAKULTET

Luka Blažević

Tumori testisa

DIPLOMSKI RAD



Zagreb, 2022.

Ovaj diplomski rad izrađen je na Klinici za urologiju KBC – a Zagreb, pod vodstvom doc. dr. sc. Tvrka Hudolina te je predan na ocjenu u akademskoj godini 2021./2022.

POPIS I OBJAŠNJENJA KRATICA KORIŠTENIH U RADU:

AFP – α -fetoprotein

BEP – bleomicin, etopozid, cisplatina

CT – kompjutorizirana tomografija

EP – etopozid, cisplatina

GCNIS – novotvorina zametnih stanica *in situ* (engl. *germ cell neoplasia in situ*)

Gy – grej (eng. *gray*)

HCG – humani korionski gonadotropin

HDCT – visokodozna kemoterapija (eng. *high dose chemotherapy*)

LDH – laktat dehidrogenaza

MR – magneska rezonanca

MTZS – mješoviti tumori zametnih stanica (eng. *mixed germ cell tumors*)

NSE – neuron specifična enolaza

PD-1 – pembrolizumab

PEI – cisplatina, etopozid, ifosfamid

PLAP – placentarna alkalna fosfataza

RPL – retroperitonealna limfadenektomija

RTG – radiografija

TIP – paklitaksel, ifosfamid, cisplatina

UZV – ultrazvukveip

VeIP – vinblastin, ifosfamid, cisplatina

WHO – Svjetska zdravstvena organizacija (eng. *World Health Organisation*)

SADRŽAJ

SAŽETAK

SUMMARY

1. ANATOMIJA I FIZIOLOGIJA.....	1
2. EPIDEMIOLOGIJA I ETIOLOGIJA.....	3
3. PATOHISTOLOGIJA.....	4
4. ODREĐIVANJE KLINIČKOG STADIJA.....	7
5. DIJAGNOSTIČKI POSTUPAK.....	10
5.1. Anamneza i fizikalni pregled.....	10
5.2. Ultrazvučna dijagnostika.....	10
5.3. Magnetska rezonanca	10
5.4. Kompjutorizirana tomografija	11
5.5. Biološki markeri.....	11
5.5.1. Ostali markeri.....	12
5.5.2. Prognostičke skupine bolesnika.....	12
5.5.3. Biološki markeri i odgovor na terapiju.....	13
6. LIJEČENJE.....	15
6.1. Radikalna orhidektomija.....	15
6.1.1. Kirurški postupak.....	15
6.2. Testikularna proteza.....	16
6.3. Poštedna operacija testisa.....	17
6.4. Liječenje malignih tumora zametnih stanica podrijetla GCNIS-a.....	17
6.4.1. Tumori zametnih stanica <i>in situ</i>	17
6.4.2. Liječenje seminoma.....	17
6.4.2.1. Stadij I.....	17
6.4.2.1.1. Aktivno praćenje.....	17
6.4.2.1.2. Adjuvantna radioterapija.....	18
6.4.2.1.3. Adjuvantna kemoterapija.....	19
6.4.2.1.4. Rizični faktori relapsa u prvom stadiju bolesti.....	19
6.4.2.2. Stadij IIA/B.....	19
6.4.2.3. Stadij IIC i III.....	20
6.4.3. Liječenje neseminoma.....	21

6.4.3.1. Stadij I.....	21
6.4.3.1.1. Aktivno praćenje.....	21
6.4.3.1.2. Primarna retroperitonealna limfadenektomija (RPL).....	22
6.4.3.1.3. Adjuvantna kemoterapija.....	22
6.4.3.2. Stadij IIA/B.....	23
6.4.3.3. Stadij IIC i III.....	23
6.4.4. Daljnji tijek liječenja – druga linija.....	24
6.4.5. Daljnji tijek liječenja – treća linija.....	24
6.4.6. Moždane presadnice.....	25
6.4.7. Prevencija tromboembolije tijekom kemoterapije.....	25
6.5. Liječenje rijetkih testikularnih tumora.....	26
7. KVALITETA ŽIVOTA.....	27
8. ZAKLJUČAK.....	29
9. ZAHVALE.....	30
10. LITERATURA.....	31
11. ŽIVOTOPIS.....	49

SAŽETAK

Tumori testisa

Tumori testisa se najčešće javljaju kod muškaraca između 15 i 40 godina, mada čine oko 1% svih novotvorina. Značajni rizični čimbenici koji mogu utjecati na razvoj bolesti su kriptorhizam, prethodni tumori testisa, pozitivna obiteljska anamneza, disgeneza gonada i hipospadija. Češće se pojavljuju na desnom testisu, a kod 1-2% pacijenata su bilateralni.

Osnovna podjela tumora testisa je na tumore zametnih stanica i tumore strome testisa, mada se mogu javiti i metastaze ostalih tumora u testis. Tumori zametnih stanica dijele se na seminome i neseminome.

Klinički se najčešće očituju kao bezbolna oteklina, odnosno otvrdnuće, ali bolesnici mogu imati i nelagodu ili osjetljivost testisa. Maligni tumori testisa uglavnom prvo metastaziraju limfogeno u retroperitonealne limfne čvorove, uz iznimku koriokarcinoma koji prvo metastazira hematogeno. Hematogene metastaze su najčešće u plućima, jetri, bubrezima, nadbubrežnim žlijezdama, mozgu i kostima.

Pristup bolesniku sa promjenom na testisu se sastoji od anamneze, kliničkog pregleda, slikovnih pretraga i određivanja tumorskih markera. Ultrazvuk je jeftina, široko dostupna i neinvazivna metoda te ne izlaže bolesnika ionizirajućem zračenju i smatra se metodom izbora za prikaz promjena u testisu, odnosno skrotumu. Magnetska rezonanca je zbog svoje visoke specifičnosti i osjetljivosti jako dobra metoda za prikaz promjena u testisu, ali zbog skupoće te manje dostupnosti u odnosu na UZV nije u široj primjeni. CT je važan za određivanje stadija bolesti zbog mogućnosti prikaza promjena u području toraksa, abdomena i zdjelice. Tumorski biljezi imaju značajnu ulogu u dijagnostici, liječenju i praćenju bolesti i potrebno ih je redovito određivati. Češće su povišeni kod neseminoma, nego kod seminoma.

Zlatni standard u liječenju testikularnih tumora je radikalna orhidektomija kojom se odstranjuje testis s tumorom i sjemenska vrpca. Nakon operacije, ovisno o nekoliko parametara, u prvom redu o patohistološkom nalazu, odnosno stadiju bolesti, može se bolesnika aktivno pratiti, odnosno liječiti kemoterapijom ili radioterapijom. Prognoza bolesti je jako dobra jer je izlječivost preko 95%.

Ključne riječi: tumor testisa, radikalna orhidektomija, kemoterapija, radioterapija

SUMMARY

Testicular tumors

Testicular tumors most often occur in men between the ages of 15 and 40, although they account for about 1% of all neoplasms. Significant risk factors that can influence the development of the disease are cryptorchidism, previous testicular tumors, positive family history, gonadal dysgenesis, and hypospadias. They appear more often on the right testicle, and in 1-2% of patients they are bilateral.

The basic division of testicular tumors is into germ cell tumors and testicular stromal tumors, although metastases of other tumors to the testicle can also occur. Germ cell tumors are divided into seminomas and non-seminomas.

They most commonly manifest as painless swelling or discomfort and sensitivity. Malignant tumors most often first metastasize lymphogenous to paraaortic retroperitoneal lymph nodes, except for choriocarcinoma, which first metastasizes hematogenous. Hematogenous metastases are most common in the lungs, liver, kidneys, adrenal glands, brain, and bone.

Anamnesis, clinical examination, imaging, and tumor markers help in the diagnosis. Ultrasound is cheap, non-invasive, non-radiating and it is the best method to show testicular changes. Due to its high specificity and sensitivity, magnetic resonance is a very good method for showing changes in the testicle, but due to its high cost and less availability compared to ultrasound, it is not widely used. CT is important for determining the stage of the disease because of the ability to show changes around the thorax, abdomen, and pelvis. Tumor markers play an important role in monitoring the disease during and after treatment. They are more often elevated in non-seminoma than in seminoma.

The first choice in the treatment of testicular tumors is radical orchidectomy which removes the testicle with the tumor and the spermatic cord. After surgery, depending on several parameters, primarily the pathohistological findings and the stage of the disease, the patient can be actively monitored, treated with chemotherapy or radiotherapy. The prognosis of the disease is very good because the curability is over 95%.

Keywords: testicular tumor, radical orchidectomy, chemotherapy, radiotherapy

1. ANATOMIJA I FIZIOLOGIJA

Testis ili sjemenik je u skrotumu smještena muška spolna žlijezda. Odgovoran je za proizvodnju hormona androgena i spermija. Glavni hormon testisa je testosteron koji je značajan u fetalnom razvoju za diferencijaciju muškog spola, spuštanje testisa krajem trudnoće te u pubertetu za rast i razvoja, odnosno primarna i sekundarna spolna obilježja, ali i kasnije za normalno funkcioniranje muškarca. Osim testosterona luče se i dihidrotestosteron i androstendion, ali u nižim koncentracijama. Spermiji oplođuju jajnu stanicu, ali za njihovu normalnu funkciju potrebni su i sekreti koji dolaze iz pridruženih struktura u prvom redu sjemenih mjehurića i prostate te zajedno čine spermu(1).

Lijevi testis je niže položen u odnosu na desni i obično je nešto veći. Dužina testisa iznosi 40-45 mm, a s pasjemenikom mu masa iznosi 30-40 g. U skrotum dospijevaju tijekom *descensus testis* i sa sobom povlače sjemenovod, krvne žile i živce. Svaki je u svojem prostoru okružen vezivnim tkivom, a međusobno ih odvaja *septum scroti* (2).

Zaštitni sloj testisa čine koža i ovojnice skrotuma (*fascia spermatica externa*, *fascia cremasterica* s *m. cremasterom* i *fascia spermatica interna*). Unutar skrotuma svaki testis obavlja *tunica vaginalis* koja potječe od potrbušnice te ima visceralni i parijetalni list. Ispod se nalazi *čvrsta tunica albuginea* i *mediastinum testis* između kojih su *septula testis* koji razdvajaju žljezdano tkivo u 250-370 režnjića. Sastavni dio režnjića su široki i ravni sjemenski kanalići koji zajednički čine mrežu, *rete testis*, iz koje izlazi 12-18 izlaznih kanala, *ductuli efferentes*, prema *ductus epididymis*. Između sjemenskih kanalića je vezivno tkivo bogato Leydigovim stanicama koje su značajne za stvaranje testosterona. Stijenka sjemenskih kanalića građena je od epitela koji se sastoji od Sertolijevih stanica koje su bitne za proizvodnju spermija(2).

Osnovu arterijske cirkulacije čini testikularna arterija koja je ogranak abdominalne aorte. Lijeva i desna testikularna arterija odvajaju se nešto niže od renalnih arterija i idu u testis gdje daju manje ogranke koji prolaze kroz *septula testis* i epididimis(3). Male vene testisa i pasjemenika tvore *plexus pampiniformis* iz kojeg krv ulazi u *v. testicularis* koja se lijevo ulijeva u *v. renalis*, a desno u *v. cavu inferior*. Limfna drenaža odvija se preko sjemenskog snopa u retroperitonealne limfne čvorove(2).

Ganglion coeliacus i *ganglion aorticorenale* daju autonomna živčana vlakna koja do testisa dolaze preko *plexus renalis*, *plexus testicularis* i *plexus hypogastricus inferior*(3).

Sjemensku vrpču (lat. *funiculus spermaticus*) čine *ductus deferens* s ovojnicama i *a. ductus deferens*, *a. testicularis*, *a. cremasterica*, *plexus pampiniformis* i ogranci *nervus genitofemoralis*(3).

2. EPIDEMIOLOGIJA I ETIOLOGIJA

Kod muškaraca tumori testisa čine oko 1% svih novotvorina(4). Unatoč relativno rijetkoj pojavnosti, na prvom su mjestu po učestalosti kada se radi o životnoj dobi između 15 i 40 godina(5). Nešto češće se pojavljuju na desnom testisu, a u 1-2% slučajeva su bilateralni(6). U SAD-u je incidencija viša kod bijelaca, nego kod muškaraca crne rase(7).

U zadnjih nekoliko desetljeća incidencija ove bolesti je u stalnom porastu(8,9). Taj porast se najviše odnosi na države Sjeverne i Istočne Europe te Sjeverne Amerike, dok je incidencija najniža na području Azije, Afrike i Južne Amerike, mada ove podatke treba oprezno tumačiti jer se uvijek postavlja pitanje dostupnosti zdravstvene zaštite te samim time i mogućnosti dobivanja ovih podataka(8,9). Mortalitet je najviši u državama Istočne Europe i Južne Amerike(9).

Prema podacima GLOBOCAN-a za 2020. godinu, najvišu incidenciju imala je Danska s 11,8 oboljelih na 100 000 stanovnika, a nakon nje su slijedile: Slovenija, Danska, Njemačka, Nizozemska, Hrvatska, Slovačka, Mađarska, Švicarska i Francuska. Iz priloženog vidimo kako je Hrvatska bila pri vrhu s incidencijom 9,6/ 100 000 stanovnika i mortalitetom 0,58/100 000 stanovnika(10).

Otpriblike 95% tumora testisa otpada na tumore zametnih stanica, dok ostatak čine tumori strome testisa, odnosno metastatski tumori. U SAD-u od tumora zametnih stanica 55% čine seminomi, 44% neseminomi i 1% spermatocitni tumori(5).

Značajni rizični čimbenici koji mogu utjecati na razvoj tumora testisa su kriptorhizam, prethodni tumori testisa, pozitivna obiteljska anamneza, disgeneza gonada i hipospadija. Kriptorhizam nosi 10 puta veći rizik nastanka tumora testisa(4), s učestalijom pojavom na ipsilateralnoj strani(11). Orhidopeksija prije puberteta smanjuje rizik od nastanka tumora, ali je on i dalje povišen u odnosu na opću populaciju(12). Pacijenti koji su već imali tumor testisa imaju 12 puta veću šansu pojave tumora na kontralateralnom testisu(13), dok je rizik 8 puta veći ukoliko je otac imao bolest, odnosno 4 puta, ako ju je imao brat(14). Istraživanja su pokazala kako bi gen TGCT1 lokaliziran na kromosomu Xq27 mogao biti povezan s nastankom karcinoma testisa, ali i da bi mogao biti predisponirajući faktor za nastanak kriptorhizma(15). Kod muškaraca kojima se nisu do kraja razvile gonade, u 25% slučajeva dolazi do razvoja tumora. (4).

3. PATOHISTOLOGIJA

Tumori testisa uključuju tumore zametnih stanica, tumore strome testisa i metastatske tumore.

Kao što je već spomenuto, najčešći su tumori zametnih stanica koji nastaju iz spermatocita ili iz fetalnih stanica koje su zaostale u sjemenim kanalićima, gdje se odvija maligna transformacija. Mikroskopski vidljivo povećanje jezgre i nakupljanje glikogena u citoplazmi ukazuje na malignu alteraciju i ta se promjena naziva novotvorina zametnih stanica *in situ* (engl. *germ cell neoplasia in situ*, GCNIS). GCNIS jedno vrijeme ostaju unutar sjemenih kanalića (preinvazivna tubularna faza), nakon čega nastaje invazivni tumor. Seminomi nastaju ako stanice GCNIS-a nastave s dijeljenjem kao primitivne spolne stanice koje nalikuju na spermatogonije, a ako pak dođe do aktivacije stanica GCNIS-a doći će do pretvorbe u embrionalne stanice, odnosno embrionalnog karcinoma. Stanice embrionalnog karcinom mogu se dodatno diferencirati u somatska i ekstraembrionalna tkiva i tada se radi o mješovitim tumorima zametnih stanica – MTZS (engl. *mixed germ cell tumors*). Embrionalni karcinom i MTZS se klinički svrstavaju u neseminomske tumore zametnih stanica (engl. *nonseminomatusus germ cell tumor*, NSGCT). Ovdje pripadaju i koriokarcinom građen od malignih placentarnih stranica i tumori žumanjčane vreće (engl. *yolk sac tumor*)(4). U 15% tumora testisa se iz GCNIS-a razvija seminom pa iz njega diferencijacijom stanica neseminom(4).

Kod nekih testikularnih tumora može se pronaći izokromosom kratkog kraka kromosoma 12 koji je specifični genetski marker koji upućuje da su seminomi i neseminomi histogenetski povezani(16).

Prema posljednjoj klasifikaciji tumora zametnih stanica Svjetske zdravstvene organizacije iz 2016. godine, dijele se na tumore koji jesu, odnosno nisu podrijetla GCNIS-a. Tumori podrijetla GCNIS-a su: seminom, yolk sac tumor odrasle dobi, koriokarcinom, teratom odrasle dobi i embrionalni karcinom(17).

Tumori koji su odvojeni od GCNIS-a su: spermatocitni tumor, yolk sac tumor dječje dobi i teratom dječje dobi. Najznačajnija promjena u odnosu na prijašnje klasifikacije je upravo u ovoj skupini(17). Naime, spermatocitni tumor je uglavnom benignije naravi i iako histološki nalikuje na seminom, nije moguća primarna ekstragonadalna lokalizacija i gotovo nikad ne metastazira(4), stoga se naziv spermatocitni seminom više ne upotrebljava. Dječji yolk sac tumori i teratomi ne prolaze kroz fazu GCNIS-a za

razliku od onih koji se pojavljuju u odrasloj dobi, obično su benignijeg ponašanja i manjeg metastatskog potencijala(17).

Novotvorine strome testisa su relativno rijetke i obuhvaćaju nekoliko tumora, od kojih su najznačajniji tumori Leydigovih i Sertolijevih stanica(18) koji su uglavnom benigne naravi. Tumori Leydigovih stanica građeni su od dobro diferenciranih stanica koje su nalik intersticijskim i one izlučuju spolne hormone. Tumori Sertolijevih stanica otpuštaju inhibin, ali ne dovode do hormonskih poremećaja. Histogeneza nastanka ovih tumora nije poznata(4).

Metastatski tumori su rijetki, a primarna sjela su im uglavnom okolni organi ili se radi o limfomima(4).

U tablici 1 prikazana je WHO klasifikacija testikularnih tumora iz 2016(17,18).

Tablica 1.

<p>Tumori zametnih stanica podrijetla GCNIS-a</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Seminom - Embrionalni karcinom - Tumor žumanjčane vreće - Teratom odrasle dobi - Trofoblastični tumori (kariokarcinom) - Miješani tumori zametnih stanica
<p>Tumori zametnih stanica koji nisu podrijetla GCCNIS-a</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Spermocitni tumor - Tumor žumanjčane vreće dječje dobi - Teratom dječje dobi - Miješani teratom i tumor žumanjčane vreće
<p>Tumori strome</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Tumor Leydigovih stanica - Tumor Sertolijevih stanica - Tumor granulosa stanica - Fibrotekom - Nespecifični stromalni tumori

Tumori građeni od zametnih stanica i stanica spolnog tračka	- Gonadoblastom
Ostali tumori	<ul style="list-style-type: none"> - Hematolimfoidni tumori - Tumori paratestikularnih struktura - Tumori <i>rete testis</i> - Adenomatoidni tumori - Mezenhimalni tumori sjemenske vrpce i testikularnih adneksa

4. ODREĐIVANJE KLINIČKOG STADIJA

U određivanju kliničkog stadija uvelike pomažu ultrazvučna dijagnostika, rentgenogram srca i pluća, CT, MR i biološki markeri (19). Maligni tumori testisa najčešće prvo metastaziraju limfogeno u retroperiotenalne limfne čvorove, uz iznimku koriokarcinoma koji prvo metastazira hematogeno. Zbog tunice albuginee lokalni je rast tumora djelomično ograničen, no ako tumor zahvati tunicu, odnosno kožu skrotuma moguće je širenje i u ingvinalne limfne čvorove. Hematogene metastaze su najčešće u plućima, jetri, mozgu i kostima, mada se mogu javiti i u drugim organima kao što je nadbubrežna žlijezda npr.(20).

Gruba podjela tumora sjemenika ima tri stadija: I. stadij: tumor ograničen na testis ili su povišeni markeri bez morfološkog dokaza bolesti; II. stadij: tumor se proširio u regionalne limfne čvorove; III. stadij: postojanje udaljenih metastaza(6). Detaljna i potpuna podjela po stadijima prikazana je u tablici 3(21).

U tablici 2 prikazana je standardna TNM klasifikacija iz 2016.godine(22).

Tablica 2

Primarni tumor (T)	
Tx	tumor se ne može odrediti
T0	nema dokaza primarnog tumora
Tis	neoplazija in situ zametnih stanica
T1	tumor ograničen na testis i epididimis bez vaskularne/limfne invazije; tumor može invadirati tunicu albugineu, ali ne i tunicu vaginalis
T1a	tumor < 3 cm
T1b	tumor ≥ 3 cm
T2	tumor ograničen na testis i epididimis s vaskularnom/limfnom invazijom ili tumor se proširio na albugineu i zahvaća tunicu vaginalis
T3	tumor zahvaća spermatični snop s limfokapilarnom invazijom ili bez nje
T4	tumor zahvaća skrotum s limfokapilarnom invazijom ili bez nje
Limfni čvorovi (N) - klinički	
Nx	limfni čvorovi se ne mogu odrediti
N0	nema zahvaćenih limfnih čvorova
N1	zahvaćen jedan regionalni čvor ili više njih < 2 cm u najvećem promjeru
N2	zahvaćen jedan regionalni limfni čvor ili više njih > 2 cm < 5 cm u najvećem promjeru; ili zahvaćeno 5 limfnih čvorova od kojih nijedan >

	5 cm; ili dokaz ekstranodalne proširenosti tumora
N3	zahvaćen limfni čvor > 5 cm u najvećem promjeru
Limfni čvorovi (N) - patološki	
Nx	limfni čvorovi se ne mogu odrediti
N0	nema zahvaćenih limfnih čvorova
N1	zahvaćeno do pet regionalnih limfnih čvorova < 2 cm u najvećem promjeru
N2	zahvaćen jedan regionalni limfni čvor ili više njih > 2 cm < 5 cm u najvećem promjeru; ili zahvaćeno 5 limfnih čvorova od kojih nijedan > 5 cm; ili dokaz ekstranodalne proširenosti tumora
N3	zahvaćen limfni čvor > 5 cm u najvećem promjeru
Udaljene metastaze (M)	
Mx	udaljene metastaze se ne mogu odrediti
M0	nema udaljenih metastaza
M1	postojanje udaljenih metastaza
M1a	neretroperitonealne metastaze u limfnim čvorovima ili plućne metastaze
M1b	udaljene metastaze koje se nalaze u drugim organima (osim pluća)

Tablica 3

STADIJ	PRIMARNI TUMOR (T)	LIMFNI ČVOR (N)	UDALJENE METASTAZE (M)	SERUMSKI MARKERI (S)
Stadij 0	Tis	N0	M0	S0
Stadij I	T1-T4	N0	M0	Sx
Stadij Ia	T1	N0	M0	S0
Stadij Ib	T2-T4	N0	M0	S0
Stadij Is	bilo koji T/Tx	N0	M0	S1-3
Stadij II	bilo koji T/Tx	N1-N3	M0	Sx
Stadij IIa	bilo koji T/Tx	N1	M0	S0
	bilo koji T/Tx	N1	M0	S1
Stadij IIb	bilo koji T/Tx	N2	M0	S0
	bilo koji T/Tx	N2	M0	S1
Stadij IIc	bilo koji T/Tx	N3	M0	S0
	bilo koji T/Tx	N3	M0	S1
Stadij III	bilo koji T/Tx	bilo koji N	M1a	Sx
Stadij IIIa	bilo koji T/Tx	bilo koji N	M1a	S0

	bilo koji T/Tx	bilo koji N	M1a	S1
Stadij IIIb	bilo koji T/Tx	N1-N3	M0	S2
	bilo koji T/Tx	bilo koji N	M1a	S2
Stadij IIIc	bilo koji T/Tx	N1-N3	M0	S3
	bilo koji T/Tx	bilo koji N	M1a	S3
	bilo koji T/Tx	bilo koji N	M1b	bilo koji S

5. DIJAGNOSTIČKI POSTUPAK

5.1. Anamneza i fizikalni pregled

Tumor testisa najčešće se očituje kao bezbolna otekline(23). Simptomi poput nelagode i osjetljivosti ponekad mogu pogrešno navesti na upalu (orhitis, epididimitis, odnosno orhiepididimitis). Kod oko 10% oboljelih tumor se može manifestirati s testikularnom boli(6) i to češće kod neseminoma, jer je njihov rast nešto brži nego kod seminoma(24). Moguće je da na tumor testisa prvo ukažu metastaze što se javlja kod oko 10%(6). Ekstragonadalne lokalizacije su rijetke, ali ipak moguće i to obično u mozgu(25), prednjem medijastinumu i retroperitonealnom prostoru (7). Plućne metastaze mogu se očitovati simptomima kao što su dispneja, kašalj i hemoptiza, presadnice u retroperitonealnom prostoru bolovima u leđima, a moždane metastaze raznim neurološkim poremećajima(26). U 1-5% pacijenata može se razviti ginekomastija(24). Također, mogu se javiti i neki nespecifični simptomi metastatske bolesti kao anoreksija, malaksalost, gubitak tjelesne mase i slično(27).

5.2. Ultrazvučna dijagnostika:

Ultrazvuk je najbolja metoda za prikaz testikularnih promjena. Jeftin je, lako dostupan, jednostavan, neinvazivan, ne izlaže bolesnika ionizirajućem zračenju i dobar je za utvrđivanje lokalizacije promjene u testisu. Promjena, odnosno najčešće bezbolno otvrdnuće u testisu je indikacija za ultrazvuk testisa i smatra se za tumor dok se ne dokaže suprotno(28). Color Doppler prikazuje vaskularizaciju tumorske mase u usporedbi s okolnim tkivom što daje dodatne podatke o njezinoj prirodi, iako sa definitivnim zaključcima treba uvijek pričekati dok ne dođe patohistološki nalaz tkiva(29). Tipično, seminomi se prikazuju kao hipoehogene i homogene mase dok su neseminomi slabije hipoehogeni i heterogeni uz cistična područja što se posebice odnosi na teratom(30). Od stromalnih tumora, tumor Leydigovih stanica može dati sličnu sliku na ultrazvuku kao i seminom, a tumor Sertolijevih stanica može izgledati kao hiperehogena, multicistična tvorba(31).

5.3. Magnetska rezonanca

Magnetska rezonanca je unatoč tome što je skupa, manje dostupna te duže vremenski traje u odnosu na ultrazvuk zbog svoje visoke specifičnosti i osjetljivosti jako dobra metoda za prikaz tumora testisa(32). Indicirano je napraviti MR kada je ultrazvučni nalaz neodređen(33). U 91% slučajeva korelira sa patohistološkim nalazom koji se

dobije kasnije zbog čega je dobra preoperativna metoda za određivanje vrste tumora, također može poslužiti za određivanje lokalnog stadija tumora zametnih stanica, odnosno dati uvid u preciznu veličinu tumora, invaziju *rete testis*, epididimisa i drugih testikularnih struktura(32,34). Koristi se za prikaz metastaza u retroperitonealne limfne čvorove te metastaza u mozak i kralježnicu, posebno kod pojave bolova u leđima(35).

5.4. Kompjutorizirana tomografija:

CT je važan za određivanje stadija bolesti zbog mogućnosti prikaza promjena u području toraksa, abdomena i zdjelice. Karcinom se prvenstveno širi limfnim putem i obično prvo metastazira u retroperitonealne limfne čvorove. CT abdomena i zdjelice za limfne čvorove veće od 4 milimetra ima osjetljivost i specifičnost 93% i 58%, dok je za limfne čvorove veće od 10 milimetara 37%(osjetljivost) i 100%(specifičnost). Osjetljivost i specifičnost kod CT-a toraksa su 100% i 93%(36).

5.5. Biološki markeri:

Tumorski biljezi koje luče maligni tumori zametnih stanica važni su za postavljanja dijagnoze, određivanja stadija bolesti i u praćenju bolesti tijekom i nakon liječenja(20). AFP (α -fetoprotein) je glikoprotein koji spada u grupu onkofetalnih proteina budući da tijekom embrionalnog razvoju nastaje u jetri i žumanjčanoj vreći fetusa, prolazi posteljicu i može se pronaći u krvi trudnica(6). Poluživot mu iznosi 5-7 dana, a nakon što se tumor ukloni razine se normaliziraju kroz narednih 25-35 dana(37). Osim kod malignih tumora testisa, AFP može biti povišen kod hepatocelularnog karcinoma (što je najčešće slučaj), ciroze jetre, karcinoma želuca i gušterače, karcinom bronha i drugih(38).

Humani korionski gonadotropin (HCG) je hormon kojeg stvaraju trofoblasti posteljice, poluživot mu je 20-ak sati, ne prolazi krvno moždanu barijeru i samim time njegova prisutnost u cerebrospinalnom likvoru može ukazivati na prisutnost metastaza(6). Povišene vrijednosti mogu biti kod hipogonadizma, karcinoma dojke, karcinoma pluća, karcinoma želuca i gušterače, mokraćnog mjehura i drugih(38).

Laktat dehidrogenaza (LDH) je enzim koji se nalazi u citoplazmi većine stanica u ljudskom tijelu. Kao tumorski biljeg nema toliku dijagnostičku vrijednost kao dva prethodna biljega, jer može biti povišen u mnogim stanjima i bolestima nemalignog karaktera, od kojih su neke: plućna embolija, hemoliza, talasemije, muskuloskeletne bolesti, infarkt miokarda i druge(38). Unatoč tome LDH ima svoju vrijednost u praćenju bolesti kada je dijagnoza već postavljena. Kod malih tumora koji su ograničeni na testis

u 80-90% slučajeva LDH je unutar referentnih vrijednosti. Rastom tumora proporcionalno raste i razina LDH pa tako kod metastatske bolesti i relapsa često nalazimo povišene vrijednosti(37).

Kod neseminoma AFP je povišen kod oko 60% pacijenata, HCG 53% i LDH 39%. U 74% slučajeva povišeni su ili AFP ili HCG, a u 82% barem jedan od ova tri markera(39). Za koriokarcinome je specifično povišenje HCG-a(40). Jedno istraživanje pokazalo je da otprilike 25% pacijenata s Yolk sac tumorom dječje dobi ima povišen AFP(41), i ako se nakon operativnog zahvata razina ne smanji unutar određenog vremenskog perioda moguće je da se radi o metastatskoj bolesti(42). Embrionalni karcinom može izlučivati AFP i HCG(43).

Kod seminoma HCG je povišen u 27% slučajeva, LDH između 29% i 46%(39), dok AFP obično nije povišen(40). U slučajevima kada bolesnik ima postavljenu dijagnozu seminoma, a razina AFP mu je povišena, bez obzira na patohistološki nalaz takav pacijent tretira se kao da ima neseminom(6).

5.5.1. Ostali markeri:

Placentarna alkalna fosfataza (PLAP) je enzim kojeg u cirkulaciju izlučuju fetalne zametne stanice (44). Može poslužiti u praćenju seminoma, jer su razine povišene kod 50% pacijenata(42,44). Vrijednosti mu mogu biti povišene i kod pušača(37).

Neuron-specifična enolaza (NSE) je biljeg neuroendokrinih tumora. Može biti povišena kod pacijenata sa seminomom koji imaju uredne vrijednosti HCG-a i LDH, kao i kod metastatske bolesti(44).

Lecitin-reaktivni α -fetoprotein je fragment AFP koji može biti povišen kod pacijenata u prvom stadiju kod kojih je došlo do relapsa bolesti.(44)

MicroRNA (miRNA) su relativno novi serumski markeri koji se sastoje od 20-ak parova baza i nakon što ih stanice otpuste ostanu kompaktne u izvanstaničnoj tekućini i detektiraju se PCR-om(46-48). Razina miRNA povišena je samo kod tumora zametnog epitela(49), dok se kod ostalih dobroćudnih skrotalnih bolesti ne izlučuje. Također, korelira sa stadijem bolesti, to jest pacijenti s metastatskom bolesti imaju znatno više razine od pacijenata čija je bolest u početnom stadiju. Kod seminoma prvog stadija korelira i s veličinom tumorske mase. Nakon provedene kemoterapije kod pacijenata s metastazama vraća se na normalnu razinu(50).

5.5.2. Prognostičke skupine bolesnika:

Nakon radikalne orhidektomije pacijenti sa seminomskim i neseminomskim tumorima se svrstavaju u prognostičke skupine ovisno o stupnju proširenosti bolesti i razini serumskih tumorskih biljega (tablica4). Kod pacijenata sa seminomom postoje dvije skupine (povoljna i intermedijarna), dok kod pacijenata s neseminomom tri (dobra, srednja, nepovoljna)(6).

Tablica 4

Prognoza	Neseminomi	Seminomi
Niski rizik	primarni retroperitonealni ili testikularni tumor, bez visceralnih presadnica(osim plućnih i poslijeoperacijski biljezi AFP < 1000 ng/mL HCG < 5000 i.j./L LDH < 1,5 x gornje granice	bilo koje sijelo primarnog tumora, bez visceralnih presadnica (osim plućnih) i uredan AFP bilo kakav HCG bilo kakav LDH
Srednji rizik	primarni retroperitonealni ili testikularni tumor, bez visceralnih presadnica(osim plućnih i poslijeoperacijski biljezi AFP = 1000 – 10000 ng/mL HCG = 5000 – 50000 i.j./L LDH 1,5 – 10 x gornje granice	bilo koje sijelo primarnog tumora, bez visceralnih presadnica (osim plućnih) i uredan AFP bilo kakav HCG bilo kakav LDH
Visoki rizik	medijastinalni primarni tumor, bez visceralnih presadnica (osim plućnih) i poslijeoperacijski biljezi AFP > 10000 ng/mL HCG > 50000 i.j./L LDH > 10 x gornje granice	ne postoje seminomski tumori loše prognoze

5.5.3. Biološki markeri i odgovor na terapiju:

Prije bilo kakvog tretmana ili zahvata potrebno je izmjeriti razine serumskih biljega. Nakon što se napravi radikalna orhidektomija prati se razina biljega. Ako je tumor potpuno uklonjen trebalo bi doći do pada koncentracije u korelaciji sa serumskim poluživotom markera. S druge strane, ako do pada uopće ne dolazi ili on ide sporije nego što se očekuje vjerojatno su prisutne metastaze na koje može ukazivati i ako se jedan biljeg snizi, a drugi ne.

Kada se utvrdi metastatska bolest, indicirana je kemoterapija, a savjetuje se prije svakog kemoterapijskog ciklusa izmjeriti razinu markera. U prvom tjednu terapije zbog destrukcije stanica može doći do privremenog povišenja vrijednosti, nakon čega slijedi pad(43). Istraživanja su pokazala da pacijenti čije sniženje markera korelira s poluživotom u prva dva ciklusa kemoterapije, imaju bolju prognozu i preživljenje(51).

6. LIJEČENJE

6.1. Radikalna orhidektomija:

Radikalna orhidektomija je prva i osnovna metoda liječenja kod oboljelih od karcinoma testisa(52). Cilj je odstraniti testis s tumorom i sjemensku vrpцу što je ujedno i konačno rješenje pri lokalnom liječenju bolesti(20).

6.1.1. Kirurški postupak:

Potrebno je uvijek voditi brigu o tome da se operacijsko područje označi na pravom, odnosno bolesnom testisu. U tome pomaže sam pacijent i već napravljeni dijagnostički postupci. Pacijent je u operacijskoj sali postavljen u položaj gdje leži na leđima, a područje donjeg dijela abdomena, skrotum i gornji dio bedra su obrijani i očišćeni na strani zahvaćenog testisa. Bolesnika se anestezira spinalnom ili općom anestezijom(53).

U ingvinalnoj regiji napravi se rez veličine 5-6 cm, oko 2 cm iznad i lateralno od *tuberculum pubicum* do *spina iliaca anterior superior*(52). Ako je tumor velik, ingvinalni rez se može proširiti prema skrotumu kako ne bi došlo do ruptur testisa(53,54). Rez se produbljuje do aponeuroze vanjskog kosog mišića (53,55). Kako bi aponeuroza bila jasno vidljiva i izložena potrebno je mobilizirati potkožno tkivo nakon čega se može pristupiti krovu ingvinalnog kanala. Rez na ingvinalnom kanalu bi trebao biti veličine oko 4 cm, protežući se medijalno od vanjskog ingvinalnog prstena i lateralno do točke koja naliježe na unutarnji ingvinalni prsten(56). Nakon ovog postupka prikazuje se ilioingvinalni živac kojeg je potrebno nježno i oprezno odvojiti od vanjske sjemenske fascije i *m.cremastera*(54) te odmaknuti iz operacijskog polja kako ne bi došlo do oštećenja koje može rezultirati parestezijama i kroničnom postoperativnom boli(54,56,57). Idući postupak je odvajanje distalnog dijela sjemenske vrpce i proksimalnog dijela testisa od kože skrotuma pomoću palca i kažiprsta(52). Kada se oslobodi sjemenska vrpca, obavije se *Penrose* drenom i postave se stezaljke distalno od unutarnjeg ingvinalnog prstena kako bi se smanjio, odnosno zaustavio protok krvi. Potom, nježnim povlačenjem sjemenske vrpce s gornje strane i guranjem testisa s donje, on se zajedno sa svojim ovojnicama dovodi u operacijsko polje. Ako se prikazuje *gubernaculum*, odvoji se u području najinferiornije točke testisa uz podvezivanje okolnog tkiva. U tom trenutku testis je slobodan i vezan samo za sjemensku vrpцу(54,56,57). Slijedi eksploracija i biopsija te analiza biopsijskog tkiva hitnom patohistološkom analizom, a u slučaju pozitivnog nalaza i

operativno odstranjenje testisa i sjemenske vrpce(52). Preporučljivo je *vas deferens*, *m. cremaster* i testikularne krvne žile podvezati što proksimalnije kako bi se lakše mogli pozicionirati u retroperitonealni prostor(52). *Vas deferens* se može podvezati i zasebno što se posebno preporučuje kod muškaraca koji imaju veću sjemensku vrpcu (54,56), čime se postiže lakši pristup kod disekcije retroperitonealnih limfnih čvorova i smanjuje rizik od krvarenja(56,57). Ako je unaprijed isplanirano, pacijentu se može staviti testikularna proteza. Na kraju operacije se zašije aponeuroza vanjskog kosog mišića nakon čega se zatvaraju potkožni slojevi i koža.

Komplikacije kod radikalne orhidektomije su rijetke, ali moguće i uključuju uglavnom opće komplikacije kao i kod svakog operativnog zahvata. Moguće su ozljede okolnih organa, krvnih žila i živaca, krvarenja, kronična bol, poremećaji cijeljenja i infekcija kirurške rane. Oštećenje ilioingvinalnog živca može rezultirati trajnim parestezijama. Kako ne bi došlo do stvaranja krvnog ugruška, prije operacije pacijentu se ordinira antikoagulantna terapija.

Očekuje se da pacijent bude otpušten iz bolnice dan-dva nakon operacije.

6.2. Testikularna proteza:

Prije radikalne orhidektomije s bolesnikom se može razgovarati o postavljanju testikularne proteze u sklopu primarne operacije, odnosno nakon nje. Ukoliko se zahvat izvodi nakon nekog vremena od operacije, u skrotum se ingvinalnim pristupom umetne 16 F Foleyev kateter s balonom od 30 ml, koji se napuhuje sve dok veličinom ne bude sličan suprotnom testisu. Balon volumena 30 ml odgovara velikoj protezi, 24 ml srednjoj, a 18 ml maloj. Nakon što se odredi odgovarajuća veličina, balon se ispuhuje i izvadi, forcepsom se invertira koža skrotuma i umetne proteza koja se za bazu skrotuma pričvrsti polipropilenskim šavom 3/0(58).

Proteza se stavlja zbog kozmetičkih razloga, a jedna švedska studija pokazala je kako muškarci koji nemaju protezu češće osjećaju sram i nelagodu. Također, muškarci kojima proteza uopće nije ponuđena češće se psihički lošije osjećaju od onih kojima je ponuđena, ali su odbili njeno stavljanje(59).

Nakon zahvata pacijenti se najčešće mogu žaliti na osjećaj nelagode uzrokovan veličinom, položajem ili masom proteze. To uključuje osjećaj kako je proteza čvršća od zdravog kontralateralnog testisa, osjećaj hladnoće proteze, proteza postavljena položajno više od kontralateralnog testisa, proteza veća ili manja od kontralateralnog testisa i na kroničnu bol. S druge strane proteza nije povezana s većom učestalošću seksualne i erektilne disfunkcije te preuranjenom ejakulacijom(60).

Zaključno, nakon ovakvog zahvata uglavnom nema većih postoperativnih komplikacija čak ni kod muškaraca kod kojih su nakon operativnog zahvata indicirani radioterapija ili kemoterapija te se savjetuje njezino postavljanje, odnosno mogućnost njezina postavljanja(61).

6.3. Poštedna operacija testisa:

Iako je radikalna orhidektomija prvi izbor kod većine pacijenata, u nekim slučajevima moguće je napraviti i poštedni zahvat. U načelu se radi o visoko selektiranim bolesnicima koji imaju mali tumor na solitarnom testisu, ne žele radikalnu orhidektomiju te su prikazani multidisciplinarnom timu i u dogovoru s njima nakon što ih se upozna s posljedicama ovakve odluke, mogu se napraviti i ove operacije.

Zahvat bi trebao biti udružen s hitnom intraoperativnom biopsijom (eng. *frozen section examination, FSE*) koja daje brzi uvid u patologiju promjene budući da odlično korelira sa završnim patohistološkim nalazom (99% osjetljivost, 96% specifičnost) i pruža mogućnost proširenja zahvata, ako je potrebno (radikalna orhidektomija)(62).

6.4. Liječenje malignih tumora zametnih stanica podrijetla GCNIS-a

6.4.1. Tumori zametnih stanica *in situ*:

Pacijenti sa solitarnim testisom s karcinomom *in situ* su kandidati za lokalno zračenje testisa dozom 18-20 Gy. Nakon 9-10 ciklusa po 2 Gy nastupi remisija bolesti u 98% slučajeva(63), dok doza zračenja od 14 Gy nosi povećan rizik od relapsa bolesti(64). Treba napomenuti kako je moguća posljedice radioterapije neplodnost, dok kod trećine muškaraca nastupi hipogonadizam(63). Kemoterapija kod karcinoma *in situ* ima slabiji učinak od radioterapije, stoga nije prvi izbor u ovom stadiju bolesti(63).

6.4.2. Liječenje seminoma

6.4.2.1. Stadij I:

Aktivno praćenje, adjuvantna radioterapija i adjuvantna kemoterapija su tri mogućnosti nakon radikalne orhidektomije kod pacijenata u prvom stadiju bolesti.

6.4.2.1.1. Aktivno praćenje:

Aktivni nadzor je metoda za pacijente koji žele izbjeći dugoročno negativne posljedice radioterapije i kemoterapije kao što su: neplodnost, kardiovaskularne bolesti, sekundarni maligniteti i drugo(65). Kod otprilike 20% ovakvih pacijenata budu prisutne mikrometastaze obično u retroperitonealnim limfnim čvorovima(26) unutar dvije godine od radikalne orhidektomije(66). Učestalost relapsa se smanjuje ako se radi o tumorima <3 cm (12%) ili o tumorima <4 cm bez invazije *rete testis* (6%)(66,67). Na Sveučilištu

u Indiani program nadzora u prvoj godini od orhidektomije se provodi svaka četiri mjeseca i obuhvaća mjerenje tumorskih serumskih biljega i CT abdomena, dok se u drugoj godini evaluacija vrši svakih 6 mjeseci. U trećoj, četvrtoj i petoj godini nadzire se jednom godišnje. CT zdjelice se ne radi, osim ako pacijent u povijesti bolesti nema kriptorhizam, operaciju ingvinalne kile ili je vazektomiran(65).

Kod aktivnog praćenja potrebna je dobra komunikacija između liječnika i pacijenta budući da je jedna japanska studija od 425 ispitanika pokazala kako je unutar prve dvije godine od orhidektomije došlo do gubitka kontakta sa 14,2% pacijenata, dok je nakon 5 godina ta brojka bila još i veća i iznosila je 37,8%(68).

Pacijenti kod kojih se utvrdi relaps bolesti liječe se radioterapijom ili kemoterapijom(69).

6.4.2.1.2. Adjuvantna radioterapija:

Budući da su seminomi izrazito radiosenzitivni(26), adjuvantna radioterapija retroperitonealnih i/ili ipsilateralnih ilijakalnih limfnih čvorova u dozi od 20 Gy (deset ciklusa u dva tjedna) jest standardni model liječenja bolesti u prvom stadiju(70,71). Za usporedbu, jedno britansko istraživanje pokazalo je kako zračenje dozom od 30 Gy (petnaest ciklusa u tri tjedna) ne pokazuje bolje rezultate u smislu smanjenja učestalosti relapsa bolesti, a s druge strane pacijenti češće moraju dolaziti u bolnicu, izraženije su nuspojave i financijsko opterećenje zdravstvenog sustava je veće(70).

Unutar dvije godine od završetka adjuvantne radioterapije kod 0,5-5% muškaraca(74-76) dođe do povratka bolesti i to u području regionalnih limfnih čvorova, medijastinuma, odnosno pluća te supraklavikularnih ili zdjelčnih limfnih čvorova(73).

Akutne posljedice radioterapije su uglavnom kožne reakcije na zračenje i gastrointestinalne tegobe (mučnina, proljev, povraćanje)(6). Značajniji problem su dugoročne posljedice (koje se srećom javljaju kod manjeg broja bolesnika), gdje treba naglasiti razvoj sekundarnih maligniteta: karcinoma pluća, odnosno pleure, ezofagusa, želuca, mokraćnog mjehura, kolona, rektuma, gušterače i leukemije(74,75).

Budući da zračenje značajno oštećuje spermatogenezu, preporuča se skrotalna zaštita kako bi se spriječilo oštećenje kontralateralnog testisa(76).

Nakon završetka zračenja i izlječenja, u prve dvije godine preporuča se svakih 6 mjeseci prekontrolirati serumske tumorske biljege, a jednom godišnje napraviti CT abdomena. U trećoj, četvrtoj i petoj godini jednom godišnje određuju se serumski biljezi, dok se CT abdomena napravi još jednom u trećoj godini, nakon čega više nema potrebe osim, ako nema drugih indikacija(13).

Otpriblike 95% muškaraca smatra se izliječenima nakon radikalne orhidektomije i zračenja retroperitonealnih limfnih čvorova(20).

6.4.2.1.3. Adjuvantna kemoterapija:

Posljednja metoda liječenja u prvom stadiju uz aktivno praćenje i adjuvantnu radioterapiju jest adjuvantna kemoterapija jednim ciklusom karboplatine(26). Kod 98,3% pacijenata unutar dvije godine ne dođe do relapsa bolesti(69), dok je petogodišnji povratak bolesti zabilježen kod 11-12% muškaraca(67,77). Jedno istraživanje pokazalo je kako je medijan relapsa 19 mjeseci nakon radikalne orhidektomije nakon čega se može koristiti standardni program kemoterapije u čijem je središtu cisplatina, što daje uspješne rezultate(78).

Neželjene posljedice kemoterapije su: mijelosupresija, mučnina, proljev, povraćanje, opadanje kose, atrofija testisa, oligospermija ili azospermija, neplodnost te toksično djelovanje na srce(6,79).

Nakon završenog ciklusa, daljnje praćenje je jednako kao i nakon adjuvantne radioterapije: u prve dvije godine svakih 6 mjeseci odrediti tumorske biljege, a jednom godišnje napraviti CT abdomena, u trećoj jednom godišnje izmjeriti tumorske biljege i jednom napraviti CT abdomena i zatim jedanput na godinu CT abdomena do ukupno pet godina(13).

6.4.2.1.4. Rizični faktori relapsa u prvom stadiju bolesti:

Obzirom kako je radioterapijsko liječenje toksičnije nego kemoterapijsko, u posljednje se vrijeme potonjem daje prednost(6).

Bolesnike se može podijeliti prema rizičnim faktorima na temelju kojih postoji skupina visokog rizika (tumor >4 cm i/ili invazija *rete testisa*) i skupina niskog rizika (tumor <4 cm i nema invazije u *rete testis*)(65). Učestalost relapsa bolesti kod muškaraca bez rizičnih faktora jest 6%, dok je kod onih koji imaju oba rizična faktora 32%(67,77).

Španjolska grupa za karcinom zametnih stanica (eng. *Spanish Germ Cell Cancer Group, SGCCG*) podijelila je 879 ispitanika (medijan praćenja 67 mjeseci) sa seminomom prvog stadija prema gore navedenim skupinama rizika, tako što su se niskorizični pacijenti aktivno pratili, a visokorizični su dobili adjuvantnu kemoterapiju. Do relapsa je došlo u 12% pacijenata skupine niskog rizika, a kod skupine visokog rizika u 3%. Desetogodišnje preživljenje nakon relapsa za obje skupine iznosilo je 98-100% što nam govori kako su oba modela liječenja prilično uspješna(80).

6.4.2.2. Stadij IIA/B:

Izbor liječenja su zračenje ili kemoterapija.

Kao i kod prvog stadija seminoma, zrače se obostrano retroperitonealni limfni čvorovi i ipsilateralni ilijakalni limfni čvorovi. U stadiju IIA doza je 30 Gy u 15 frakcija tijekom tri tjedna, a u stadiju IIB 36 Gy u 18 frakcija tijekom tri i pol tjedna. U pet godina nakon liječenja, kod 92% muškaraca sa stadijem IIA i 90% sa stadijem IIB ne dolazi do relapsa bolesti(81,82). Radioterapijsko liječenje je kontraindicirano kod pacijenata s kroničnim crijevnim upalnim bolestima, potkovastim bubregom ili bubregom koji je pozicioniran u zdjelici(83).

Adjuvantna kemoterapija primjenjuje se prema BEP protokolu (bleomicin, etopozid, cisplatina) u tri ciklusa ili prema EP protokolu (etopozid, cisplatina) u četiri ciklusa(84). Studije pokazuju kako su oba pristupa gotovo jednako učinkovita, s razlikama u toksičnom djelovanju. Kao i u prethodnom stadiju, kemoterapijsko liječenje izaziva rane nuspojave (mučnina, proljev, povraćanje, supresija koštane srži, mukozitis, osip), dok kod radioterapijskog liječenja postoji opasnost od sekundarnih malignoma i oštećenja mokraćnog mjehura(84).

Nakon obavljenog liječenja slijedi petogodišnje praćenje. Laboratorijsko mjerenje serumskih tumorskih markera vrši se u prvoj godini svaka tri mjeseca, a zatim do pete godine svakih 6 mjeseci. CT abdomena potrebno je u prvoj godini napraviti u trećem mjesecu nakon završetka liječenja i onda još u šestom i dvanaestom; u drugoj i trećoj jedanput godišnje, a u četvrtoj i petoj samo ako je indicirano. U prve dvije godine potrebno je dva puta godišnje snimiti RTG pluća(13).

Za bolesnike s urednim tumorskim biljezima čiji su retroperitonealni limfni čvorovi <2 cm savjetuje se period promatranja od šest do osam tjedana nakon čega se ponavljaju slikovne pretrage. Ako u međuvremenu dođe do povećanja veličine ili broja čvorova, porasta markera ili ako nalaz biopsije nedvojbeno pokaže kako se radi o metastatskoj bolesti, može se započeti s liječenjem(85,86).

6.4.2.3. Stadij IIC i III:

Pacijenti stadija IIC,IIIA i IIIB pripadaju u prognostičku skupinu niskog rizika pa se liječenje provodi prema BEP protokolu u tri ciklusa ili prema EP protokolu u četiri ciklusa kod bolesnika kod kojih je kontraindiciran bleomicin(26,87). Pacijenti stadija IIIC su u skupini sa srednjim rizikom i kod njih je indicirana kemoterapija prema BEP protokolu u četiri ciklusa ili četiri ciklusa prema PEI protokolu (cisplatina, etopozid, ifosfamid)(87).

Savjetuje se učiniti PET šest tjedana nakon što se završi liječenje i ako on pokaže ostatnu bolest može se primijeniti radioterapija ili kirurška resekcija(6), iako je postkemoterapijski zbog dezmodoplastične reakcije tkiva kirurški zahvat otežan(26).

Pacijenti kod kojih su nakon liječenja uredni serumski biljezi i rezidualna masa <3 cm, u prvoj godini trebaju svaka dva mjeseca mjeriti biljege, u drugoj godini svakih tri mjeseca, u četvrtoj i petoj dva puta godišnje te u petoj samo jednom. RTG pluća indicirano je u prvoj godini snimati svaka dva mjeseca, u drugoj svakih tri i onda do pete jedanput godišnje(13).

Petogodišnje preživljenje je otprilike 90% za pacijente niskog rizika i 80% za pacijente srednje rizika(88).

6.4.3. Liječenje neseminoma

6.4.3.1. Stadij I:

Nakon radikalne orhidektomije postoje tri modela liječenja u prvom stadiju: aktivno praćenje pacijenta, adjuvantna kemoterapija i retroperitonealna disekcija limfnih čvorova. Limfovaskularna invazija (LVI), invazija sjemenskog snopa ili invazija skrotuma su čimbenici rizika za relaps kod neseminomskih tumora(26).

6.4.3.1.1. Aktivno praćenje:

Kao i kod seminoma, zasniva se na redovitim kliničkim pregledima, mjerenju serumskih tumorskih biljega i slikovnim dijagnostičkim pretragama. Gotovo 70% pacijenata u ovom stadiju bude izliječeno nakon radikalne orhidektomije, što znači da 30% ima mikrometastaze u retroperitonealnim limfnim čvorovima i zahtjeva dodatno liječenje(89). Otprilike 90% relapsa nastupi u prve dvije do tri godine nakon operacije(90). Ako u primarnom tumoru postoji limfovaskularna invazija, učestalost relapsa je oko 50% i samim time aktivno praćenje ne bi trebalo biti metoda izbora nakon radikalne orhidektomije(91).

Prvu i drugu godinu nakon zahvata određuju se tumorski biljezi svaka tri mjeseca, zatim svakih četiri do šest mjeseci treću godinu i svakih šest mjeseci četvrtu i petu godinu. CT abdomena i zdjelice preporuča se svaka tri do četiri mjeseca prvu godinu, svakih četiri do šest mjeseci drugu godinu, svakih 6 do 12 mjeseci u trećoj i četvrtoj godini, a u petoj jedanput. RTG pluća se prvu i drugu godinu radi svakih šest mjeseci i nakon toga jedanput godišnje do pete godine. Jednom godišnje indicirano je napraviti ultrazvuk kontralateralnog testisa(88,92).

6.4.3.1.2. Primarna retroperitonealna limfadenektomija (RPL):

Primarna retroperitonealna limfadenektomija bila je standardna terapijska opcija u prvom stadiju neseminoma prije nego što se počela koristiti kemoterapija(65). Limfadenektomiju je indicirano raditi kod pacijenata s limfovaskularnom invazijom (LVI), teratomom i u slučajevima kada pacijent odbija kemoterapiju(26,93). Također, ima važnu ulogu u točnom određivanju stadija bolesti, liječenju mikrometastaza, a rizik određenih komplikacija je manji nego kod kemoterapije(26).

Nakon RPL-a kod otprilike 30% pacijenata dođe do relapsa bolesti(94) i kod takvih pacijenata se onda nastavlja kemoterapijsko liječenje(26). Prije nego što je uvedena retroperitonealna limfadenektomija s poštedom živaca (eng. *nerve sparing*) česta komplikacija bila je retrogradna ejakulacija(95). Zahvat s poštedom živaca u 85% slučajeva ne zahtjeva naknadnu primjenu kemoterapije(96). Retroperitonealna limfadenektomija je zahtjevna operacija te se preporuča da ovu operaciju izvode samo iskusni operateri zbog njezine kompleksnosti i mogućih komplikacija (na primjer: infekcija rane, upala pluća, plućna embolija, hlozni ascites)(65,97).

Zbog rjeđe potrebe za slikovnim metodama, praćenje nakon RPL-a je jeftinije i manje intenzivno. Međutim, aktivno praćenje i adjuvantna kemoterapija danas ipak imaju prednost nad retroperitonealnom limfadenektomijom(98).

6.4.3.1.3. Adjuvantna kemoterapija:

Istraživanja su pokazala kako nema značajne razlike između primjene jednog ili dva ciklusa kemoterapije prema BEP protokolu. U oba slučaja je petogodišnji povratak bolesti zabilježen kod otprilike 3% muškaraca, stoga se danas smatra kako je dovoljan jedan ciklus BEP-a zbog najboljeg omjera između nuspojava i koristi liječenja(99–101). Kemoterapija je manje invazivna od RPL-a, a djeluje i na moguće mikrometastaze izvan retroperitoneuma, ali ne djeluje na liječenje teratoma(26). Međutim, ona ima i određene nuspojave, odnosno dugoročne posljedice koje se mogu javiti kod nekih bolesnika kao što su neuropatija, Raynaudov fenomen(102,103), hipertenzija, hiperkolesterolemija, mikroalbuminurija i druge(104).

Nakon adjuvantne kemoterapija uz klinički pregled indicirano je svaka tri mjeseca mjeriti tumorske biljege prve dvije godine, svakih 6 mjeseci treću i četvrtu godinu i jedanput u petoj godini. CT abdomena preporučuje se jednom godišnje do ukupno pet godina nakon terapije. RTG pluća snima se dva puta u prvoj godini i onda jedanput

godišnje do ukupno pet godina. Jednom godišnje indicirano je napraviti ultrazvuk kontralateralnog testisa(92).

6.4.3.2. Stadij IIA/B:

Pacijenti stadija IIA/B koji imaju povišene tumorske biljege liječe se s tri ciklusa prema protokolu BEP ili s četiri ciklusa prema protokolu EP, ako je bleomicin kontraindiciran(83).

Bolesnici koji nemaju povišene vrijednosti tumorskih biljega i čiji su limfni čvorovi <2 cm kandidati su za biopsiju limfnih čvorova ili ponovljeni CT za 6-8 tjedana(83). Ako se potvrdi da se radi o drugom stadiju bolesti može se napraviti retroperitonealna limfadenektomija s poštedom živaca ili se primjenjuju dva ciklusa prema BEP protokolu(105). Istraživanje na Sveučilištu u Indiani pokazalo je kako je nakon RPL-a kod 19% pacijenata došlo do relapsa bolesti (medijan praćenja 55 mjeseci)(106).

Drugo istraživanje s uzorkom od 150 ispitanika pokazalo je da kod pacijenata kojima je napravljen RPL i nakon toga primijenjena dva ciklusa kemoterapije prema BEP-u, desetogodišnje razdoblje bez relapsa oko 98%(107).

Preživljenje u ovom stadiju bolesti je i dalje jako dobro, preko 95%(108).

6.4.3.3. Stadij IIC i III:

Liječenje pacijenata u ovom stadiju ovisi pripadaju li prognostičkoj skupini s niskim, srednjim ili visokim rizikom (Tablica 4).

Kod pacijenata s niskim rizikom indicirana je adjuvantna kemoterapija u tri ciklusa prema BEP protokolu ili četiri ciklusa prema EP protokolu(109,110). Svaki terapijski ciklus daje se s razmakom od 21 dan i režimom od pet dana jer su neka istraživanja pokazala kako su kod režima od tri dana dugoročno izraženije gastrointestinalne nuspojave, ototoksičnost i povećan je dvogodišnji rizik od tinitusa(110,111).

Pacijentima u skupini sa srednjim prognostičkim rizikom indicirana su četiri ciklusa po BEP protokolu(109).

Kod pacijenata s visokim rizikom primjenjuje se kemoterapija prema PEB protokolu u četiri ciklusa(83). Istraživanja su pokazala kako je određivanje tumorskih biljega nakon jednog ili dva ciklusa značajan prognostički čimbenik za daljnji tijek bolesti i preživljenje(112). Na temelju toga, ako nakon jednog ili dva ciklusa ne dođe do prikladnog pada razine tumorskih biljega, preporuča se takozvana *dose dense* terapija koja je agresivnija, jer su razmaci između doza kraći nego što je to uobičajeno(113). Ovakvi pacijenti pripadaju u prognostički nepovoljniju podskupinu(112,114). S druge

strane, ako je nakon prvog ili drugog ciklusa nastupio značajan pad razine biljega, nastavlja se po planu prema PEB protokolu(83).

Kao alternativa PEB protokolu može se primijeniti cisplatina, etopozid i ifosfamid (PEI) protokol u četiri ciklusa, ali se on ipak izbjegava zbog moguće supresije koštane srži(115).

Reducirana kemoterapija s cisplatinom i etopozidom tijekom dva do tri dana primjenjuje se kod pacijenata s plućnim metastazama, koriokarcinomom i vrlo visokim razinama β -HCG, kako ne bi došlo do krvarenja u plućima(83).

6.4.4. Daljnji tijek liječenja – druga linija:

Kod seminoma nakon završenog liječenja kemoterapijom, preporučljivo je nakon šest tjedana napraviti PET CT(6). Ako se utvrdi da postoji rezidualna masa ≥ 3 cm može se razmisliti o kirurškoj resekciji ili primjeni radioterapije(116). Pacijenti kod kojih razine β -HCG-a perzistiraju kandidati su za spasonosnu (eng. *salvage*) kemoterapiju(105) pri čijem je odabiru potrebno odrediti biološke osobitosti bolesti i odgovor na prijašnju terapiju(83).

Ako kod pacijenata s neseminomom nakon primijenjenog liječenja metastatske bolesti još uvijek postoje znakovi rezidualne bolesti u plućima ili retroperitoneumu uz povišene vrijednosti tumorskih biljega, potrebno je primijeniti drugu liniju kemoterapije(*salvage* kemoterapija)(6). Kada su tumorski biljezi urednih vrijednosti, a rezidualna tumorska masa ≥ 1 cm indicirana je kirurška resekcija, koja se izvodi šest do osam tjedana nakon zadnjeg ciklusa kemoterapije. Ako se histološkom analizom ostatnih masa pronađu stanice koriokarcinoma, embrionalnog karcinoma ili tumora žumanjčane vreće, indiciraju se dva ciklusa postoperativne kemoterapije prema PEI ili TIP (paklitaksel, ifosfamid, cisplatina) protokolima; ako se pronađu stanice teratoma nastavlja se s praćenjem(88,117).

Neovisno o tome radi li se o seminomskom ili neseminomskom tumoru može se primijeniti konvencionalna *salvage* kemoterapija kod pacijenata koji su u prognostički povoljnijoj situaciji (primarni tumor u testisu, niske vrijednosti tumorskih biljega, manji tumorski volumen). Primjenjuju se četiri ciklusa prema PEI, TIP ili VeIP (vinblastin, ifosfamid, cisplatina) protokolu(92). *Salvage* terapija osim konvencionalne, može obuhvatiti i visokodoznu kemoterapiju (eng. *high dose chemotherapy, HDCT*) s transplantacijom koštane srži i ona je bazirana na primjeni karboplatine i etopozida(118,119).

6.4.5. Daljnji tijek liječenja – treća linija:

Pacijenti kod kojih je došlo do recidiva bolesti, a prethodno su bili liječeni konvencionalnom dozom kemoterapije, može se primijeniti HDCT ili kirurška resekcija ostatne mase ako je resektibilna, odnosno po svojim karakteristikama pogodna je za odstranjenje(120). S druge strane, ako je kod bolesnika već u drugoj liniji liječenja primijenjena HDCT preporuča se palijativna kemoterapija u kojoj se kao monoterapija ili u dvojnoj i trojnoj kombinaciji primjenjuju gemcitabin, oksaliplatina i paklitaksel(92,120–122).

Kao mogućnost kod pacijenata koji su već iscrpili ostale načine liječenja, može se pokušati s PD-1 inhibitorom pembrolizumabom, koji se veže za PD-L1 protein tumorskih stanica. Mada je za objektivnu procjenu rezultata ovakvog načina liječenja između ostalog potreban veći broj bolesnika i duži vremenski period praćenja(123,124).

6.4.6. Moždane presadnice:

Moždane metastaze pojavljuju se kod 10%(125) pacijenata s tumorom zametnih stanica i karakterističnije su za pacijente s neseminomom(126). Dugoročna prognoza je loša, jer je preživljenje svega 30-40% nakon inicijalne dijagnoze metastaza tumora(127,128).Pojavljivanjem moždanih metastaza tijekom liječenja prvom linijom ili u relapsu, petogodišnje preživljenje pada na svega 2-5%(125).

U liječenju se primjenjuje kemoterapija bazirana na cisplatinu kada su se inicijalno kod dijagnoze tumora otkrile i moždane metastaze(125). Ako su nakon provedene kemoterapije tumorski biljezi uredni i u mozgu je ostala samo jedna tumorska lezija, može se primijeniti kirurška resekcija ili stereotaktička radiokirurgija(92). Bolesnici kod kojih su se metastaze prvi put pojavile u relapsu liječe se radioterapijski(129).

6.4.7. Prevencija tromboembolije tijekom kemoterapije:

Istraživanje u Danskoj u kojem je sudjelovalo nešto više od 55 000 ispitanika pokazalo je kako su tromboembolijski incidenti učestaliji kod pacijenata kod kojih se primjenjuje kemoterapija zbog testikularnog karcinoma, nego kod pacijenata s drugim karcinomima. U prvoj godini nakon liječenja prema BEP protokolu rizik od tromboembolije je gotovo 20 puta veći u usporedbi s općom populacijom(130). Sam mehanizam nije u potpunosti jasan, ali smatra se kako ima veze s direktnim oštećenjem endotela(131).

Ako pacijent ne pripada rizičnoj skupini za krvarenje, može se prije indicirane kemoterapije primijeniti trombopofilaksa niskomolekularnim heparinom,

rivaroksabanom ili apiksabanom barem 90 dana. Ne preporuča se primjena profilakse kod pacijenata koji imaju visoke razine β -HCG, bolest proširenu na druge organske sustave i moždane metastaze zbog rizika od krvarenja, iako se za potonje struka nije sasvim usuglasila(132).

6.5. Liječenje rijetkih testikularnih tumora:

Obzirom kako su ovi tumori rijetki i ne postoji velik broj studija koji se njima bave, njihovi modeli liječenja nisu detaljno i pouzdano utvrđeni.

Spermatocitni tumor početno se liječi radikalnom orhidektomijom koja je zlatni standard, nakon čega je uglavnom dovoljno samo nastaviti s aktivnim praćenjem, jer je metastatska bolest vrlo rijetka(133). Ipak, ako metastaze postoje prognoza je lošija zbog toga što primjena kemoterapije ne dovodi do učinka kao kod tumora zametnih stanica. Poštedna operacija testisa i adjuvantno liječenje nisu dovoljno istraženi, stoga se ne preporučuju(134).

Kod tumora Leydigovih stanica osnovni modalitet liječenja je radikalna orhidektomija. Može se primijeniti i poštedna operacija testisa, ako se radi o benignom tumoru. Istraživanje je pokazalo kako je samo 2,5% ovih tumora maligno. Nema točnih preporuka kako liječiti malignu ili metastatsku bolest, budući da je kemoterapija slabo djelotvorna(135).

Radikalna orhidektomija i poštedna operacija testisa kod određenih pacijenata su izbor pri liječenju tumora Sertolijevih stanica. Od adjuvantnog liječenja za sada su uspješno primjenjivane retroperitonealna disekcija limfnih čvorova i inhibitori aromataze radi djelovanja na ginekomastiju. Kemoterapija i radioterapija se ne preporučuju. Metaanaliza na 435 ispitanika pokazala je da se kod otprilike 11% pacijenata pojavila metastatska bolest za čije liječenje još ne postoje jasne preporuke(136). Prema Svjetskoj zdravstvenoj organizaciji rizični čimbenici za razvoj metastatske bolesti su: veličina tumora >5 cm, krvarenje, nekroza, limfovaskularna invazija i pleomorfizam(18).

Radikalna orhidektomija je prvi izbor liječenja kod adultnih i juvenilnih tumora granuloza stanica. Kod nekih pacijenata može se napraviti poštedna operacija testisa. Metastatska bolest moguća je kod adultnih tumora, dok kod juvenilnih do sad nije zabilježena. Liječi se retroperitonealnom disekcijom limfnih čvorova i primjenom kemoterapije prema BEP protokolu. Prognoza pacijenata s metastatskom bolesti nije dobra(137).

Fibrotekomi su benigni i liječe se samo radikalnom orhidektomijom(138).

7. KVALITETA ŽIVOTA

Desetogodišnje preživljenje nakon testikularnih tumora je više od 95% čime su jedni od najbolje izlječivih solidnih tumora(139). Ipak, prolazak kroz cjelokupno liječenje utječe na brojne aspekte kvalitete života budući da se radi o uglavnom mlađim muškarcima i muškarcima srednje dobi.

Najčešće su zabilježeni anksioznost, depresija i strah od povratka bolesti(140). Jedno istraživanje pokazalo je kako jedna od pet osoba nakon preboljenja pati od klinički značajne anksioznosti(141), dok je njemačko istraživanje pokazalo nešto niže vrijednosti, 6,1% za anksioznost i 7,9% za depresiju(142). Također, kod muškaraca s bilateralnim tumorom testisa zabilježena je veća učestalost anksioznosti(143). Svaki treći bolesnik ima strah od relapsa bolesti. Treba uzeti u obzir kako ova psihološka stanja nisu uzrokovana isključivo tumorom, već na njih utječu i socioekonomski status, problemi u obitelji, ostali komorbiditeti ako postoje, nezaposlenost, samački način života i slično(141).

Jedno istraživanje pokazalo je kako se 14% muškaraca požalilo na lošiju seksualnu funkciju(144). U Bandakovom istraživanju erektilnu disfunkciju imalo je 18% muškaraca koji su imali unilateralni tumor i 25% sa obostranim tumorom(145). Seksualni problemi uglavnom su zabilježeni kod pacijenata s neseminomom. Smanjeni libido i problemi s ejakulacijom učestaliji su kod bolesnika koji su liječeni kombinacijom radikalne orhidektomije i kemoterapije(146). Ejakulacijska disfunkcija posebno je bila izražena u prošlosti nakon disekcije retroperitonealnih limfnih čvorova, prije nego su se počele primjenjivati limfadenektomije s poštedom živaca kojom se smanjio ovaj problem(147). S druge strane, erektilna disfunkcija češće se javlja nakon kombinacije orhidektomije i radioterapije(146). Zračenje može uzrokovati smanjenje osjetljivosti, poremećaj krvnog protoka i smanjenje količine ejakulata(148) tako što oštećuje krvne žile i živce penilne regije(149). Kada je radikalna orhidektomija jedini model liječenja, ona uglavnom ne uzrokuje seksualnu disfunkciju(146).

Kemoterapija i radioterapija utječu na spermatogenezu i dovode do privremene neplodnosti. Dugotrajna neplodnost je vrlo rijetka i oporavak spermatogeneze nakon kemoterapije traje od jedne do četiri godine(150). Nakon radikalne orhidektomije i adjuvantne kemoterapije mogućnost očinstva u idućih petnaest godina je preko 85% i obrnuto je proporcionalna broju ciklusa kemoterapije(151). Obzirom kako su često i

prije radikalne orhidektomije oštećene Leydigove stanice(152), a samim time i kvaliteta sperme, preporuča se prije zahvata spermu zamrznuti i pohraniti u banku sperme(153).

Postoje i muškarci koji su cijelo iskustvo s bolešću iskoristili kao priliku za pozitivne promjene u životu u vidu preslagivanja životnih prioriteta, zrelijeg sagledavanja situacija, uživanja u životu i većeg vrednovanja onoga što imaju(154).

8. ZAKLJUČAK

Tumori testisa, iako rijetki u općoj populaciji, relativno česti su kod muškaraca između 15 i 40 godina, ali imaju visoku stopu izlječivosti koja iznosi preko 95%. Tumori zametnih stanica podrijetlom GCNIS-a su najučestaliji i među njima je najčešća podjela na seminome i neseminome. Zlatni standard i početni oblik liječenja za sve vrste tumora je radikalna orhidektomija nakon koje se ovisno o patohistološkom nalazu, odnosno stadiju bolesti, može bolesnike aktivno pratiti i kontrolirati ili liječiti kemoterapijom i radioterapijom koje, iako imaju određene nuspojave i komplikacije, dugoročno pružaju nabolje šanse za izlječenje. Kod bolesnika s tumorom testisa važno je osigurati i adekvatnu pomoć u smislu određenih rekonstruktivnih zahvata te postupaka i preporuka za očuvanje plodnosti kao i pomoć psihologa s ciljem postizanja što bolje kvalitete života.

9. ZAHVALE

Zahvaljujem svom mentoru, docentu Tvrtku Hudolinu na pomoći, usmjeravanju i savjetima prilikom izrade ovog diplomskog rada.

Zahvaljujem svojim kolegama i prijateljima iz Mostara i Zagreba koji su svakodnevne izazove na fakultetu učinili lakše prebrodivima i uz koje me vežu mnoge lijepe i zabavne uspomene.

Na kraju, od sveg srca zahvaljujem mojim roditeljima, ocu Davoru i mami Tini, na strpljenju i bespogovornoj financijskoj i moralnoj podršci kroz cijeli studij.

10. LITERATURA

1. Guyton AC, Hall JE. Medicinska fiziologija. Zagreb: Medicinska naklada; 2012. (13. izd.) Str.1021-1025
2. Fanghänel J, Pera F, Anderhuber F, Nitsch R. Waldeyerova anatomija čovjeka. Zagreb: Golden marketing-Tehnička knjiga; 2009. Str.1084-1086
3. Reihe D, Aust G, Engele J, Kirsch J, Maio G, Mayerhofer A. Anatomija. Zagreb: Medicinska naklada; 2018. (3. prerađeno izdanje) Str.826-831
4. Damjanov I, Seiwert S, Jukić S, Nola M. Patologija. Zagreb: Medicinska naklada; 2018. (5. izd.) Str.583-590
5. Chia VM, Quraishi SM, Devesa SS, Purdue MP, Cook MB, McGlynn KA. International trends in the incidence of testicular cancer, 1973–2002. *Cancer Epidemiol Biomark Prev Publ Am Assoc Cancer Res Cosponsored Am Soc Prev Oncol.* 2010;19(5):1151–9.
6. Vrdoljak E, Belac Lovasić I, Kusić Z, Gugić D, Juretić A. Klinička onkologija. Zagreb: Medicinska naklada; 2018. (3.izd.) Str.196-200
7. Stang A, Trabert B, Wentzensen N, Cook MB, Rusner C, Oosterhuis JW, et al. Gonadal and extragonadal germ cell tumours in the United States, 1973-2007: Gonadal and extragonadal germ cell tumours. *Int J Androl.* 2012;35(4):616–25.
8. Trabert B, Chen J, Devesa SS, Bray F, McGlynn KA. International patterns and trends in testicular cancer incidence, overall and by histologic subtype, 1973-2007. *Andrology.* 2015;3(1):4–12.
9. Znaor A, Lortet-Tieulent J, Jemal A, Bray F. International Variations and Trends in Testicular Cancer Incidence and Mortality. *Eur Urol.* 2014;65(6):1095–106.
10. Cancer today [Internet]. [Pristupljeno 24.4.2022.]. Dostupno na: <http://gco.iarc.fr/today/home>

11. Akre O, Pettersson A, Richiardi L. Risk of contralateral testicular cancer among men with unilaterally undescended testis: A meta analysis. *Int J Cancer*. 2009;124(3):687–9.
12. Pettersson A, Richiardi L, Nordenskjold A, Kaijser M, Akre O. Age at Surgery for Undescended Testis and Risk of Testicular Cancer. *N Engl J Med*. 2007;356(18):1835–41.
13. Baird DC, Meyers GJ, Hu JS. Testicular Cancer: Diagnosis and Treatment. *Am Fam Physician*. 2018;97(4):261–8.
14. Hemminki K, Chen B. Familial risks in testicular cancer as aetiological clues. *Int J Androl*. 2006;29(1):205–10.
15. Rapley EA, Crockford GP, Teare D, Biggs P, Seal S, Barfoot R i sur. Localization to Xq27 of a susceptibility gene for testicular germ-cell tumours. *Nat Genet*. 2000;24(2):197–200.
16. Mostert MMC, van de Pol M, Olde Weghuis D, Suijkerbuijk RF, Geurts van Kessel A, van Echten J i sur. Comparative genomic hybridization of germ cell tumors of the adult testis: Confirmation of karyotypic findings and identification of a 12p-amplicon. *Cancer Genet Cytogenet*. 1996;89(2):146–52.
17. Williamson SR, Delahunt B, Magi-Galluzzi C, Algaba F, Egevad L, Ulbright TM, i sur. The World Health Organization 2016 classification of testicular germ cell tumours: a review and update from the International Society of Urological Pathology Testis Consultation Panel. *Histopathology*. 2017;70(3):335–46.
18. Idrees MT, Ulbright TM, Oliva E, Young RH, Montironi R, Egevad L i sur. The World Health Organization 2016 classification of testicular non-germ cell tumours: a review and update from the International Society of Urological Pathology Testis Consultation Panel. *Histopathology*. 2017;70(4):513–21.
19. Kinkade S. Testicular Cancer. *Am Fam Physician*. 1999;59(9):2539.
20. Šoša T, Sutlić Ž, Stanec Z, Tonković I. Kirurgija. Zagreb: Naklada Ljevak; 2007 Str. 1174-1179

21. AJCC Cancer Staging Manual [Internet]. [Pristupljeno 3.5.2022.]. Dostupno na: <https://link.springer.com/book/9783319406176>
22. TNM Classification of Malignant Tumours, 8th edition | UICC [Internet]. [Pristupljeno 3.5.2022.]. Dostupno na: <https://www.uicc.org/resources/tnm-classification-malignant-tumours-8th-edition>
23. Viatori M. Testicular cancer. *Semin Oncol Nurs.* 2012;28(3):180–9.
24. Moul JW. Timely diagnosis of testicular cancer. *Urol Clin North Am.* 2007;34(2):109–17; abstract vii.
25. Arora RS, Alston RD, Eden TOB, Geraci M, Birch JM. Comparative incidence patterns and trends of gonadal and extragonadal germ cell tumors in England, 1979 to 2003: Germ Cell Tumors. *Cancer.* 2012;118(17):4290–7.
26. Smith ZL, Werntz RP, Eggener SE. Testicular Cancer. *Med Clin North Am.* 2018;102(2):251–64.
27. Khan O, Protheroe A. Testis cancer. *Postgrad Med J.* 2007;83(984):624–32.
28. Shaw J. Diagnosis and treatment of testicular cancer. *Am Fam Physician.* 2008;77(4):469–74.
29. Sharbidre KG, Lockhart ME. Imaging of scrotal masses. *Abdom Radiol N Y.* 2020;45(7):2087–108.
30. McDonald MW, Reed AB, Tran PT, Evans LA. Testicular Tumor Ultrasound Characteristics and Association with Histopathology. *Urol Int.* 2012;89(2):196–202.
31. Liu P, Thorner P. Sonographic appearance of Sertoli cell tumour: with pathologic correlation. *Pediatr Radiol.* 1993;23(2):127–8.
32. Tsili AC, Tsampoulas C, Giannakopoulos X, Stefanou D, Alamanos Y, Sofikitis N i sur. MRI in the Histologic Characterization of Testicular Neoplasms. *Am J Roentgenol.* 2007;189(6):W331–7.

33. Wakileh GA, Ruf C, Heidenreich A, Dieckmann KP, Lisson C, Prasad V i sur. Contemporary options and future perspectives: three examples highlighting the challenges in testicular cancer imaging. *World J Urol.* 2022;40(2):307–15.
34. Tsili AC, Bertolotto M, Turgut AT, Dogra V, Freeman S, Rocher L i sur. MRI of the scrotum: Recommendations of the ESUR Scrotal and Penile Imaging Working Group. *Eur Radiol.* 2018;28(1):31–43.
35. Sohaib SA, Koh DM, Barbachano Y, Parikh J, Husband JES, Dearnaley DP i sur. Prospective assessment of MRI for imaging retroperitoneal metastases from testicular germ cell tumours. *Clin Radiol.* 2009;64(4):362–7.
36. Pierorazio PM, Cheaib JG, Tema G, Patel HD, Gupta M, Sharma R i sur. Performance Characteristics of Clinical Staging Modalities for Early Stage Testicular Germ Cell Tumors: A Systematic Review. *J Urol.* 2020;203(5):894–901.
37. Damjanov I. Testicular Germ Cell Tumors: Serological and Immunohistochemical Diagnosis. *Acta Medica Acad.* 2021;50(1):58–70.
38. Oosterhuis JW, Looijenga LHJ. Testicular germ-cell tumours in a broader perspective. *Nat Rev Cancer.* 2005;5(3):210–22.
39. 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;2019:5030349.
40. Marshall C, Enzerra M, Rahnemai-Azar AA, Ramaiya NH. Serum tumor markers and testicular germ cell tumors: a primer for radiologists. *Abdom Radiol N Y.* 2019;44(3):1083–90.
41. Wei Y, Wu S, Lin T, He D, Li X, Liu J i sur. Testicular yolk sac tumors in children: a review of 61 patients over 19 years. *World J Surg Oncol.* 2014;12:400.

42. Ross JH, Rybicki L, Kay R. Clinical behavior and a contemporary management algorithm for prepubertal testis tumors: a summary of the Prepubertal Testis Tumor Registry. *J Urol.* 2002;168(4 Pt 2):1675–8; discussion 1678-1679.
43. Barlow LJ, Badalato GM, McKiernan JM. Serum tumor markers in the evaluation of male germ cell tumors. *Nat Rev Urol.* 2010 Nov;7(11):610–7.
44. Leão R, Ahmad AE, Hamilton RJ. Testicular Cancer Biomarkers: A Role for Precision Medicine in Testicular Cancer. *Clin Genitourin Cancer.* 2019;17(1):e176–83.
45. Koshida K, Uchibayashi T, Yamamoto H, Hirano K. Significance of placental alkaline phosphatase (PLAP) in the monitoring of patients with seminoma.
46. Mitchell PS, Parkin RK, Kroh EM, Fritz BR, Wyman SK, Pogosova-Agadjanyan EL, et al. Circulating microRNAs as stable blood-based markers for cancer detection. *Proc Natl Acad Sci.* 2008;105(30):10513–8.
47. Bartel DP. MicroRNAs: Genomics, Biogenesis, Mechanism, and Function. *Cell.* 2004;116(2):281–97.
48. Murray MJ, Halsall DJ, Hook CE, Williams DM, Nicholson JC, Coleman N. Identification of MicroRNAs From the miR-371~373 and miR-302 Clusters as Potential Serum Biomarkers of Malignant Germ Cell Tumors. *Am J Clin Pathol.* 2011;135(1):119–25.
49. Spiekermann M, Belge G, Winter N, Ikogho R, Balks T, Bullerdiek J i sur. MicroRNA miR-371a-3p in serum of patients with germ cell tumours: evaluations for establishing a serum biomarker. *Andrology.* 2015;3(1):78–84.
50. Dieckmann KP, Radtke A, Spiekermann M, Balks T, Matthies C, Becker P i sur. Serum Levels of MicroRNA miR-371a-3p: A Sensitive and Specific New Biomarker for Germ Cell Tumours. *Eur Urol.* 2017;71(2):213–20.
51. Mazumdar M, Bajorin DF, Bacik J, Higgins G, Motzer RJ, Bosl GJ. Predicting Outcome to Chemotherapy in Patients With Germ Cell Tumors: The Value of

- the Rate of Decline of Human Chorionic Gonadotrophin and Alpha-Fetoprotein During Therapy. *J Clin Oncol*. 2001;19(9):2534–41.
52. Pizzocaro G, Guarneri A. Inguinal orchidectomy for testicular cancer. *BJU Int*. 2009;103(5):704–16.
 53. Koschel SG, Wong LM. Radical inguinal orchidectomy: the gold standard for initial management of testicular cancer. *Transl Androl Urol*. 2020;9(6):3094–102.
 54. Smith J, Howards S, Preminger G. Hinman's Atlas of Urologic Surgery. In Amsterdam; 2016. (4th).
 55. Schlenz I, Burggasser G, Kuzbari R, Eichberger H, Gruber H, Holle J. External oblique abdominal muscle: A new look on its blood supply and innervation. *Anat Rec*. 1999;255(4):388–95.
 56. Wein AJ, Kavoussi LR, Partin AW. *Surgery of Testicular Tumors*. Amsterdam: Elsevier; 2015. (11th edition).
 57. Keane TE, Graham SD, Lee JD, Scherr DS. Chapter 59: Radical Inguinal Orchiectomy. In: Keane TE, Graham SD, editors. *Glenn's Urologic Surgery*. 8th edition. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2015:528-32. 8th edition. Philadelphia: Williams & Wilkins; 2015.
 58. Simms MS, Huq S, Mellon JK. Testicular prostheses: a new technique for insertion. *BJU Int*. 2004;93(1):179–179.
 59. Skoogh J, Steineck G, Cavallin-Ståhl E, Wilderäng U, Håkansson UK, Johansson B i sur. Feelings of loss and uneasiness or shame after removal of a testicle by orchidectomy: a population-based long-term follow-up of testicular cancer survivors: Feelings after orchidectomy due to testicular cancer. *Int J Androl*. 2011;34(2):183–92.
 60. Catanzariti F, Polito B, Polito M. Testicular prosthesis: Patient satisfaction and sexual dysfunctions in testis cancer survivors. *Arch Ital Urol E Androl*. 2016;88(3):186.

61. Musi G, Cozzi G, Mistretta FA, Tringali VML, Serino A, Jereczek-Fossa BA i sur. Insertion of a testicular prosthesis at the time of radical orchiectomy for testicular cancer is safe in patients who will subsequently undergo chemotherapy or radiotherapy. *Andrologia* [Internet]. 2020 [Pristupljeno 18.5.2022.];52(6). Dostupno na: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/and.13613>
62. Fankhauser CD, Roth L, Kranzbühler B, Eberli D, Bode P, Moch H i sur. The Role of Frozen Section Examination During Inguinal Exploration in Men with Inconclusive Testicular Tumors: A Systematic Review and Meta-analysis. *Eur Urol Focus*. 2021;7(6):1400–2.
63. Dieckmann KP, Wilken S, Loy V, Matthies C, Kleinschmidt K, Bedke J i sur. Treatment of testicular intraepithelial neoplasia (intratubular germ cell neoplasia unspecified) with local radiotherapy or with platinum-based chemotherapy: A survey of the German Testicular Cancer Study Group. *Ann Oncol*. 2013;24(5):1332–7.
64. Petersen PM, Giwercman A, Daugaard G, Rørth M, Petersen JH, Skakkebaek NE i sur. Effect of Graded Testicular Doses of Radiotherapy in Patients Treated for Carcinoma-In-Situ in the Testis. *J Clin Oncol*. 2002;20(6):1537–43.
65. 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.
66. Nayan M, Jewett MAS, Hosni A, Anson-Cartwright L, Bedard PL, Moore M i sur. Conditional Risk of Relapse in Surveillance for Clinical Stage I Testicular Cancer. *Eur Urol*. 2017;71(1):120–7.
67. Aparicio J, Maroto P, García del Muro X, Sánchez-Muñoz A, Gumà J, Margelí M i sur. Prognostic factors for relapse in stage I seminoma: a new nomogram derived from three consecutive, risk-adapted studies from the Spanish Germ Cell Cancer Group (SGCCG). *Ann Oncol*. 2014;25(11):2173–8.
68. Endo T, Kawai K, Kamba T, Inai H, Uchida K, Miyazaki J i sur. Risk Factors for Loss to Follow-up During Active Surveillance of Patients with Stage I Seminoma. *Jpn J Clin Oncol*. 2014;44(4):355–9.

69. Soper MS, Hastings JR, Cosmatos HA, Slezak JM, Wang R, Lodin K. Observation Versus Adjuvant Radiation or Chemotherapy in the Management of Stage I Seminoma: Clinical Outcomes and Prognostic Factors for Relapse in a Large US Cohort. *Am J Clin Oncol*. 2014;37(4):356–9.
70. Jones WG, Fossa SD, Mead GM, Roberts JT, Sokal M, Horwich A i sur. Randomized Trial of 30 Versus 20 Gy in the Adjuvant Treatment of Stage I Testicular Seminoma: A Report on Medical Research Council Trial TE18, European Organisation for the Research and Treatment of Cancer Trial 30942 (ISRCTN18525328). *J Clin Oncol*. 2005;23(6):1200–8.
71. Santoni R, Barbera F, Bertoni F, De Stefani A, Livi L, Paiar F i sur. Stage I seminoma of the testis: a bi-institutional retrospective analysis of patients treated with radiation therapy only: RADIATION THERAPY IN STAGE I SEMINOMA OF THE TESTIS. *BJU Int*. 2003;92(1):47–52.
72. Coleman J, Coleman R, Turner A, Radstone C, Champion A. The management and clinical course of testicular seminoma: 15 years' experience at a single institution. *Clin Oncol*. 1998;10(4):237–41.
73. Leung E, Warde P, Jewett M, Panzarella T, O'Malley M, Sweet J i sur. Treatment burden in stage I seminoma: a comparison of surveillance and adjuvant radiation therapy: Treatment burden in stage I seminoma. *BJU Int*. 2013;112(8):1088–95.
74. Travis LB, Fosså SD, Schonfeld SJ, McMaster ML, Lynch CF, Storm H i sur. Second Cancers Among 40 576 Testicular Cancer Patients: Focus on Long-term Survivors. *JNCI J Natl Cancer Inst*. 2005;97(18):1354–65.
75. Fung C, Fossa SD, Beard CJ, Travis LB. Second Malignant Neoplasms in Testicular Cancer Survivors. *J Natl Compr Canc Netw*. 2012;10(4):545–56.
76. Bieri S, Rouzaud M, Miralbell R. Seminoma of the testis: is scrotal shielding necessary when radiotherapy is limited to the para-aortic nodes? *Radiother Oncol*. 1999;50(3):349–53.

77. Tandstad T, Smaaland R, Solberg A, Bremnes RM, Langberg CW, Laurell A i sur. Management of Seminomatous Testicular Cancer: A Binational Prospective Population-Based Study From the Swedish Norwegian Testicular Cancer Study Group. *J Clin Oncol.* 2011;29(6):719–25.
78. Fischer S, Tandstad T, Wheeler M, Porfiri E, Fléchon A, Aparicio J i sur. Outcome of Men With Relapse After Adjuvant Carboplatin for Clinical Stage I Seminoma. *J Clin Oncol.* 2017;35(2):194–200.
79. van den Belt-Dusebout AW, de Wit R, Gietema JA, Horenblas S, Louwman MWJ, Ribot JG i sur. Treatment-Specific Risks of Second Malignancies and Cardiovascular Disease in 5-Year Survivors of Testicular Cancer. *J Clin Oncol.* 2007;25(28):4370–8.
80. Aparicio J, García del Muro X, Maroto P, Terrasa J, Castellano D, Bastús R i sur. Patterns of relapse and treatment outcome after active surveillance or adjuvant carboplatin for stage I seminoma: a retrospective study of the Spanish Germ Cell Cancer Group. *Clin Transl Oncol.* 2021;23(1):58–64.
81. Chung CC, Kanetsky PA, Wang Z, Hildebrandt MAT, Koster R, Skotheim RI i sur. Meta-analysis identifies four new loci associated with testicular germ cell tumor. *Nat Genet.* 2013;45(6):680–5.
82. Classen J, Schmidberger H, Meisner C, Souchon R, Sautter-Bihl ML, Sauer R i sur. Radiotherapy for Stages IIA/B Testicular Seminoma: Final Report of a Prospective Multicenter Clinical Trial. *J Clin Oncol.* 2003;21(6):1101–6.
83. Gamulin M, Bulimbašić S, Jazvić M, Knežević N, Gnjidić M, Omrčen T i sur. Smjernice za dijagnosticiranje, liječenje i praćenje bolesnika s rakom testisa. *Liječnički Vjesn.* 2019;141(11–12):343–51.
84. Giannatempo P, Greco T, Mariani L, Nicolai N, Tana S, Farè E 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.

85. Krege S, Beyer J, Souchon R, Albers P, Albrecht W, Algaba F i sur. European Consensus Conference on Diagnosis and Treatment of Germ Cell Cancer: A Report of the Second Meeting of the European Germ Cell Cancer Consensus group (EGCCCG): Part I. *Eur Urol.* 2008;53(3):478–96.
86. Aparicio J, Sánchez-Muñoz A, Ochendusko S, Gumà J, Fernández-Aramburo A, García Del Muro X i sur. Treatment and Outcome of Patients with Stage IS Testicular Cancer: A Retrospective Study from the Spanish Germ Cell Cancer Group. *J Urol.* 2019;202(4):742–7.
87. Fizazi K, Delva R, Caty A, Chevreau C, Kerbrat P, Rolland F i sur. A Risk-adapted Study of Cisplatin and Etoposide, with or Without Ifosfamide, in Patients with Metastatic Seminoma: Results of the GETUG S99 Multicenter Prospective Study. *Eur Urol.* 2014;65(2):381–6.
88. Albers P, Albrecht W, Algaba F, Bokemeyer C, Cohn-Cedermark G, Fizazi K i sur. Guidelines on Testicular Cancer: 2015 Update. *Eur Urol.* 2015;68(6):1054–68.
89. Groll RJ, Warde P, Jewett MAS. A comprehensive systematic review of testicular germ cell tumor surveillance. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2007;64(3):182–97.
90. Kollmannsberger C, Tandstad T, Bedard PL, Cohn-Cedermark G, Chung PW, Jewett MA i sur. Patterns of Relapse in Patients With Clinical Stage I Testicular Cancer Managed With Active Surveillance. *J Clin Oncol.* 2015;33(1):51–7.
91. Albers P, Siener R, Kliesch S, Weissbach L, Krege S, Sparwasser C i sur. Risk Factors for Relapse in Clinical Stage I Nonseminomatous Testicular Germ Cell Tumors: Results of the German Testicular Cancer Study Group Trial. *J Clin Oncol.* 2003;21(8):1505–12.
92. Grgić M, Bolanča A, Ledina D, Gugić D, Solarić M, Omrčen T i sur. Kliničke upute za dijagnostiku, liječenje i praćenje bolesnika oboljelih od raka testisa Hrvatskog onkološkog društva i Hrvatskog urološkog društva hrvatskog liječničkog zbora. *Liječnički Vjesn.* 2013;135(11–12):0–0.

93. Beck SDW, Foster RS, Bihrlé R, Einhorn LH, Donohue JP. Pathologic findings and therapeutic outcome of desparterin post-chemotherapy retroperitoneal lymph node dissection in advanced germ cell cancer. *Urol Oncol Semin Orig Investig.* 2005;23(6):423–30.
94. Nicolai N, Miceli R, Necchi A, BIASONI D, Catanzaro M, Milani A i sur. Retroperitoneal Lymph Node Dissection with No Adjuvant Chemotherapy in Clinical Stage I Nonseminomatous Germ Cell Tumours: Long-Term Outcome and Analysis of Risk Factors of Recurrence. *Eur Urol.* 2010;58(6):912–8.
95. Nijman JM, Koops HS, Oldhoff J, Kremer J, Jager S. Sexual Function After Bilateral Retroperitoneal Lymph Node Dissection for Nonseminomatous Testicular Cancer. *Arch Androl.* 1987;18(3):255–67.
96. Heidenreich A, Paffenholz P, Nestler T, Pfister D. Primary and Postchemotherapy Retroperitoneal Lymphadenectomy for Testicular Cancer. *Oncol Res Treat.* 2018;41(6):370–8.
97. Heidenreich A, Albers P, Hartmann M, Kliesch S, Köhrmann KU, Krege S i sur. Complications of Primary Nerve Sparing Retroperitoneal Lymph Node Dissection for Clinical Stage I Nonseminomatous Germ Cell Tumors of the Testis: Experience of the German Testicular Cancer Study Group. *J Urol.* 2003;169(5):1710–4.
98. Foster RS, Roth BJ. Clinical stage I nonseminoma: surgery versus surveillance. *Semin Oncol.* 1998;25(2):145–53.
99. Pont J, Albrecht W, Postner G, Sellner F, Angel K, Hörtl W. Adjuvant chemotherapy for high-risk clinical stage I nonseminomatous testicular germ cell cancer: long-term results of a prospective trial. *J Clin Oncol.* 1996;14(2):441–8.
100. Tandstad T, Dahl O, Cohn-Cedermark G, Cavallin-Stahl E, Stierner U, Solberg A i sur. Risk-Adapted Treatment in Clinical Stage I Nonseminomatous Germ Cell Testicular Cancer: The SWENOTECA Management Program. *J Clin Oncol.* 2009;27(13):2122–8.

101. Tandstad T, Ståhl O, Håkansson U, Dahl O, Haugnes HS, Klepp OH i sur. One course of adjuvant BEP in clinical stage I nonseminoma mature and expanded results from the SWENOTECA group. *Ann Oncol.* 2014;25(11):2167–72.
102. Brydoy M, Oldenburg J, Klepp O, Bremnes RM, Wist EA, Wentzel-Larsen T i sur. Observational Study of Prevalence of Long-term Raynaud-Like Phenomena and Neurological Side Effects in Testicular Cancer Survivors. *JNCI J Natl Cancer Inst.* 2009;101(24):1682–95.
103. Glendenning JL, Barbachano Y, Norman AR, Dearnaley DP, Horwich A, Huddart RA. Long-term neurologic and peripheral vascular toxicity after chemotherapy treatment of testicular cancer. *Cancer.* 2010;NA-NA.
104. van den Belt-Dusebout AW, Nuver J, de Wit R, Gietema JA, ten Bokkel Huinink WW, Rodrigus PTR i sur. Long-Term Risk of Cardiovascular Disease in 5-Year Survivors of Testicular Cancer. *J Clin Oncol.* 2006;24(3):467–75.
105. EAU Guidelines on Testicular Cancer - DISEASE MANAGEMENT - Uroweb [Internet]. Uroweb - European Association of Urology. [Pristupljeno 22.5.2022]. Dostupno na: <https://uroweb.org/guidelines/testicular-cancer/chapter/disease-management>
106. Douglawi A, Calaway A, Tachibana I, Panizzutti BM, Speir R, Masterson T i sur. Long-Term Oncologic Outcomes after Primary Retroperitoneal Lymph Node Dissection: Minimizing the Need for Adjuvant Chemotherapy. *J Urol.* 2020;204(1):96–103.
107. McHugh DJ, Funt SA, Silber D, Knezevic A, Patil S, O'Donnell D i sur. Adjuvant Chemotherapy With Etoposide Plus Cisplatin for Patients With Pathologic Stage II Nonseminomatous Germ Cell Tumors. *J Clin Oncol.* 2020;38(12):1332–7.
108. van Dijk MR, Steyerberg EW, Habbema JDF. Survival of non-seminomatous germ cell cancer patients according to the IGCC classification: An update based on meta-analysis. *Eur J Cancer.* 2006;42(7):820–6.

109. de Wit R, Stoter G, Kaye SB, Sleijfer DT, Jones WG, ten Bokkel Huinink WW i sur. Importance of bleomycin in combination chemotherapy for good-prognosis testicular nonseminoma: a randomized study of the European Organization for Research and Treatment of Cancer Genitourinary Tract Cancer Cooperative Group. *J Clin Oncol.* 1997;15(5):1837–43.
110. de Wit R, Roberts JT, Wilkinson PM, de Mulder PHM, Mead GM, Fosså SD i sur. Equivalence of Three or Four Cycles of Bleomycin, Etoposide, and Cisplatin Chemotherapy and of a 3- or 5-Day Schedule in Good-Prognosis Germ Cell Cancer: A Randomized Study of the European Organization for Research and Treatment of Cancer Genitourinary Tract Cancer Cooperative Group and the Medical Research Council. *J Clin Oncol.* 2001;19(6):1629–40.
111. Fosså SD, de Wit R, Roberts JT, Wilkinson PM, de Mulder PHM, Mead GM i sur. Quality of life in good prognosis patients with metastatic germ cell cancer: a prospective study of the European Organization for Research and Treatment of Cancer Genitourinary Group/Medical Research Council Testicular Cancer Study Group (30941/TE20). *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 2003;21(6):1107–18.
112. Fizazi K, Culine S, Kramar A, Amato RJ, Bouzy J, Chen I i sur. Early Predicted Time to Normalization of Tumor Markers Predicts Outcome in Poor-Prognosis Nonseminomatous Germ Cell Tumors. *J Clin Oncol.* 2004;22(19):3868–76.
113. Fizazi K, Pagliaro L, Laplanche A, Fléchon A, Mardiak J, Geoffrois L i sur. Personalised chemotherapy based on tumour marker decline in poor prognosis germ-cell tumours (GETUG 13): a phase 3, multicentre, randomised trial. *Lancet Oncol.* 2014;15(13):1442–50.
114. Motzer RJ, Nichols CJ, Margolin KA, Bacik J, Richardson PG, Vogelzang NJ i sur. Phase III Randomized Trial of Conventional-Dose Chemotherapy With or Without High-Dose Chemotherapy and Autologous Hematopoietic Stem-Cell Rescue As First-Line Treatment for Patients With Poor-Prognosis Metastatic Germ Cell Tumors. *J Clin Oncol.* 2007;25(3):247–56.

115. Nichols CR, Catalano PJ, Crawford ED, Vogelzang NJ, Einhorn LH, Loehrer PJ. Randomized comparison of cisplatin and etoposide and either bleomycin or ifosfamide in treatment of advanced disseminated germ cell tumors: an Eastern Cooperative Oncology Group, Southwest Oncology Group, and Cancer and Leukemia Group B Study. *J Clin Oncol*. 1998;16(4):1287–93.
116. Puc HS, Heelan R, Mazumdar M, Herr H, Scheinfeld J, Vlamis V i sur. Management of residual mass in advanced seminoma: results and recommendations from the Memorial Sloan-Kettering Cancer Center. *J Clin Oncol*. 1996;14(2):454–60.
117. Honecker F, Aparicio J, Berney D, Beyer J, Bokemeyer C, Cathomas R i sur. ESMO Consensus Conference on testicular germ cell cancer: diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2018;29(8):1658–86.
118. 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.
119. Kollmannsberger C, Bokemeyer C. Salvage chemotherapy after failure of first-line chemotherapy in patients with metastatic testicular cancer. *Curr Opin Support Palliat Care*. 2008;2(3):167–72.
120. Gilligan T, Lin DW, Aggarwal R, Chism D, Cost N, Derweesh IH i sur. Testicular Cancer, Version 2.2020, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw*. 2019;17(12):1529–54.
121. Oechsle K, Kollmannsberger C, Honecker F, Mayer F, Waller CF, Hartmann JT i sur. 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.
122. Seidel C, Oechsle K, Lorch A, Dieing A, Hentrich M, Hornig M 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 Semin Orig Investig.* 2016;34(4):168.e21-168.e28.
123. Le DT, Uram JN, Wang H, Bartlett BR, Kemberling H, Eyring AD i sur. PD-1 Blockade in Tumors with Mismatch-Repair Deficiency. *N Engl J Med.* 2015;372(26):2509–20.
 124. Le DT, Durham JN, Smith KN, Wang H, Bartlett BR, Aulakh LK i sur. Mismatch repair deficiency predicts response of solid tumors to PD-1 blockade. *Science.* 2017;357(6349):409–13.
 125. Schmoll HJ, Souchon R, Krege S, Albers P, Beyer J, Kollmannsberger C i sur. European consensus on diagnosis and treatment of germ cell cancer: a report of the European Germ Cell Cancer Consensus Group (EGCCCG). *Ann Oncol.* 2004;15(9):1377–99.
 126. Feldman DR, Lorch A, Kramar A, Albany C, Einhorn LH, Giannatempo P i sur. Brain Metastases in Patients With Germ Cell Tumors: Prognostic Factors and Treatment Options—An Analysis From the Global Germ Cell Cancer Group. *J Clin Oncol.* 2016;34(4):345–51.
 127. Fossa SD, Bokemeyer C, Gerl A, Culine S, Jones WG, Mead GM i sur. Treatment outcome of patients with brain metastases from malignant germ cell tumors. *Cancer.* 1999;85(4):988–97.
 128. Bokemeyer C, Nowak P, Haupt A, Metzner B, Köhne H, Hartmann JT i sur. Treatment of brain metastases in patients with testicular cancer. *J Clin Oncol.* 1997;15(4):1449–54.
 129. Kollmannsberger C, Nichols C, Bamberg M, Hartmann JT, Schleucher N, Beyer J i sur. First-line high-dose chemotherapy ± radiation therapy in patients with metastatic germ-cell cancer and brain metastases. *Ann Oncol.* 2000;11(5):553–60.
 130. Lauritsen J, Hansen MK, Bandak M, Kreiberg MB, Skøtt JW, Wagner T i sur. Cardiovascular Risk Factors and Disease After Male Germ Cell Cancer. *J Clin Oncol.* 2020;38(6):584–92.

131. Nuver J, Smit AJ, Sleijfer DTh, van Gessel AI, van Roon AM, van der Meer J i sur. Microalbuminuria, decreased fibrinolysis, and inflammation as early signs of atherosclerosis in long-term survivors of disseminated testicular cancer. *Eur J Cancer*. 2004;40(5):701–6.
132. Key NS, Khorana AA, Kuderer NM, Bohlke K, Lee AYY, Arcelus JI i sur. Venous Thromboembolism Prophylaxis and Treatment in Patients With Cancer: ASCO Clinical Practice Guideline Update. *J Clin Oncol*. 2020;38(5):496–520.
133. Patel PM, Patel HD, Koehne EL, Doshi C, Belshoff A, Seffren CM i sur. Contemporary Trends in Presentation and Management of Spermatocytic Seminoma. *Urology*. 2020;146:177–82.
134. Grogg JB, Schneider K, Bode PK, Wettstein MS, Kranzbühler B, Eberli D i sur. A systematic review of treatment outcomes in localised and metastatic spermatocytic tumors of the testis. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2019;145(12):3037–45.
135. Ruf CG, Sanatgar N, Isbarn H, Ruf B, Simon J, Fankhauser CD i sur. Leydig-cell tumour of the testis: retrospective analysis of clinical and therapeutic features in 204 cases. *World J Urol*. 2020;38(11):2857–62.
136. Grogg J, Schneider K, Bode PK, Kranzbühler B, Eberli D, Sulser T i sur. Sertoli Cell Tumors of the Testes: Systematic Literature Review and Meta-Analysis of Outcomes in 435 Patients. *The Oncologist*. 2020;25(7):585–90.
137. Grogg JB, Schneider K, Bode PK, Kranzbühler B, Eberli D, Sulser T i sur. Risk factors and treatment outcomes of 239 patients with testicular granulosa cell tumors: a systematic review of published case series data. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2020;146(11):2829–41.
138. Zhang M, Kao CS, Ulbright TM, Epstein JI. Testicular Fibrothecoma: A Morphologic and Immunohistochemical Study of 16 Cases. *Am J Surg Pathol*. 2013;37(8):1208–14.

139. Verdecchia A, Francisci S, Brenner H, Gatta G, Micheli A, Mangone L i sur. Recent cancer survival in Europe: a 2000–02 period analysis of EURO CARE-4 data. *Lancet Oncol.* 2007;8(9):784–96.
140. Alexis O, Adeleye AO, Worsley AJ. Men’s experiences of surviving testicular cancer: an integrated literature review. *J Cancer Surviv.* 2020;14(3):284–93.
141. Smith A “Ben”, Rutherford C, Butow P, Olver I, Lockett T, Grimison P i sur. A systematic review of quantitative observational studies investigating psychological distress in testicular cancer survivors. *Psychooncology.* 2018;27(4):1129–37.
142. Vehling S, Mehnert A, Hartmann M, Oing C, Bokemeyer C, Oechsle K. Anxiety and depression in long-term testicular germ cell tumor survivors. *Gen Hosp Psychiatry.* 2016;38:21–5.
143. Bandak M, Lauritsen J, Johansen C, Kreiberg M, Skøtt JW, Agerbaek M i sur. Sexual Function and Quality of Life in a National Cohort of Survivors of Bilateral Testicular Cancer. *Eur Urol Focus.* 2020;6(4):711–9.
144. Rudberg L, Carlsson M, Nilsson S, Wikblad K. Self-perceived Physical, Psychologic, and General Symptoms in Survivors of Testicular Cancer 3 to 13 Years After Treatment: *Cancer Nurs.* 2002;25(3):187–95.
145. Bandak M, Lauritsen J, Johansen C, Kreiberg M, Skøtt JW, Agerbaek M i sur. Sexual Function in a Nationwide Cohort of 2,260 Survivors of Testicular Cancer after 17 Years of Followup. *J Urol.* 2018;200(4):794–800.
146. Kim C, McGlynn KA, McCorkle R, Li Y, Erickson RL, Ma S i sur. Sexual functioning among testicular cancer survivors: A case–control study in the U.S. *J Psychosom Res.* 2012;73(1):68–73.
147. Arai Y, Ishitoya S, Okubo K, Aoki Y, Okada T, Maeda H i sur. Nerve-Sparing Retroperitoneal Lymph Node Dissection for Metastatic Testicular Cancer. *Int J Urol.* 1997;4(5):487–92.

148. Incrocci L, Hop WCJ, Wijnmaalen A, Slob AK. Treatment outcome, body image, and sexual functioning after orchiectomy and radiotherapy for Stage I–II testicular seminoma. *Int J Radiat Oncol*. 2002;53(5):1165–73.
149. Roth BJ, Greist A, Kubilis PS, Williams SD, Einhorn LH. Cisplatin-based combination chemotherapy for disseminated germ cell tumors: long-term follow-up. *J Clin Oncol*. 1988;6(8):1239–47.
150. Lampe H, Horwich A, Norman A, Nicholls J, Dearnaley DP. Fertility after chemotherapy for testicular germ cell cancers. *J Clin Oncol*. 1997;15(1):239–45.
151. Brydøy M, Fosså SD, Klepp O, Bremnes RM, Wist EA, Wentzel-Larsen T i sur. Paternity and Testicular Function Among Testicular Cancer Survivors Treated With Two to Four Cycles of Cisplatin-Based Chemotherapy. *Eur Urol*. 2010;58(1):134–41.
152. Rives N, Perdrix A, Hennebicq S, Saias-Magnan J, Melin MC, Berthaut I i sur. The Semen Quality of 1158 Men With Testicular Cancer at the Time of Cryopreservation: Results of the French National CECOS Network. *J Androl*. 2012;33(6):1394–401.
153. Gilbert K, Nangia AK, Dupree JM, Smith JF, Mehta A. Fertility preservation for men with testicular cancer: Is sperm cryopreservation cost effective in the era of assisted reproductive technology? *Urol Oncol Semin Orig Investig*. 2018;36(3):92.e1-92.e9.
154. Fler J, Hoekstra HJ, Sleijfer DTh, Tuinman MA, Hoekstra-Weebers JEHM. The Role of Meaning in the Prediction of Psychosocial Well-being of Testicular Cancer Survivors. *Qual Life Res*. 2006;15(4):705–17.

11. ŽIVOTOPIS

Rođen sam 7.svibnja 1997. godine u Zagrebu. Pohađao sam Osnovnu školu grofa Janka Draškovića, a srednjoškolsko obrazovanje stekao sam u X. gimnaziji Ivan Supek. 2016. godine sam upisao Medicinski fakultet u Mostaru, nakon čega sam se 2018., nakon završene druge godine, premjestio na Medicinski fakultet u Zagrebu.