

**KLINI^KE UPUTE
ZA DIJAGNOSTIKU, LIJE^ENJE I PRA] ENJE BOLESNIKA
OBOLJELIH OD RAKA TESTISA
HRVATSKOGA ONKOLO[KOG DRU[TVA
I HRVATSKOGA UROLO[KOG DRU[TVA
HRVATSKOGA LIJE^NI^KOG ZBORA**

**CLINICAL GUIDELINES FOR DIAGNOSING, TREATMENT AND MONITORING PATIENTS
WITH TESTICULAR CANCER – CROATIAN ONCOLOGY SOCIETY
AND CROATIAN UROLOGY SOCIETY, CROATIAN MEDICAL ASSOCIATION**

MISLAV GRGI], ANTE BOLAN^A, DUBRAVKA LEDINA, DAMIR GUGI], MLADEN SOLARI],
TOMISLAV OMR^EN, ROBERT ZORICA, JOSIP GALI], DAVOR TRNSKI, JOSIP PASINI,
RANKA [TERN PADOVAN, MARIJA PETKOVI], ANTONIJA BALENOVI], ANTONIO JURETI],
@ELJKO KA[TELAN, MARIJA GAMULIN*

Deskriptori: Tumori testisa – dijagnoza, patologija, lije-enje; Smjernice; Hrvatska

Sa`etak. Tumori testisa naj-e{}i su solidni tumori u mu{karaca u dobi od 15. do 34. godine. Njihova je incidencija u svijetu podvostru-ena u posljednjih 40 godina. Tumori zametnih stanica obuhva}aju 95% svih tumora testisa, a podijeljeni su u dva osnovna histolo{ka tipa: seminomi i neseminomi. Osobito zna-enje daje im visok postotak izlje-ivosti i u diseminiranoj fazi bolesti. Ovom uspjehu naji{e je pridonijela kemoterapija, ali i dalje je kirurgija neizostavni dio uspje{nog lije-enja. Kod znatnog dijela ovih bolesnika danas se nastoji odrediti terapijski minimum kojim se izbjegava niz nuspojava, a koji dovodi do jednakog uspjeha kao i donedavno agresivniji terapijski pristup. U tekstu koji slijedi iznesene su klini-ke upute radi standardizacije dijagnostike, terapije i kontrole bolesnika s tumorima zametnih stanica testisa u Republici Hrvatskoj.

Descriptors: Testicular neoplasms – diagnosis, pathology, therapy; Practice guidelines as topic; Croatia

Summary. Testicular tumors are the most common solid tumors in men between 15 and 34 years of age. The worldwide incidence of these tumors has doubled in the past 40 years. Germ cell tumors comprise 95% of malignant tumors arising in the testes and they are classified either as seminoma or nonseminoma. Testicular cancers have a high cure rates even in disseminated stage of the disease. The chemotherapy mostly contributed to these results but surgery is an inevitable part of successful treatment. In a significant number of these patients treatment algorithms with minimum side effects are designed with the intention to maintain same cure rates as previously used, more aggressive therapy. The following text presents the clinical guidelines in order to standardize the procedures and criteria for diagnosis, management, treatment and follow-up of patients with testicular cancer in Republic of Croatia.

Lije- Vjesn 2013;135:287–291

Hrvatsko onkolo{ko dru{tvo u suradnji s Hrvatskim urolo{kim dru{tvom (stru-na dru{tva Hrvatskoga lije-ni-kog zbora) izradilo je smjernice za dijagnostiku, lije-enje i pra}enje bolesnika oboljelih od raka testisa. Smjernice su donesene konsenzusom, na temelju izlaganja i prijedloga pojedinih stru-njaka koji su ponajprije raspravljani unutar u`e radne skupine, a potom usugla{eni elektroni-kim putem unutar ve}e grupe autora i kona-no na simpoziju za urogenitalne tumore. Sve su preporuke razine 2A, osim ako nije izri-ito druga-ije navedeno uz pojedinu preporuku. Izrada smjernica nije financijski potpomognuta. Cilj je smjernica standardizacija, izjedna-avanje i optimalizacija dijagnostike, lije-enja i pra}enja bolesnika oboljelih od raka testisa koja je dovesti do pobolj{anja kvalitete zdravstvene za{tite ovih bolesnika.

Inicijalni plan lije-enja ovih bolesnika treba donijeti multidisciplinarni tim koji se sastoji od urologa, patologa, radiologa i onkologa. Prema potrebi timu se pridru`uju torakalni kirurg, abdominalni kirurg, neurokirurg, hematolog i specijalist nuklearne medicine. Iznimno, u hitnim situaci-

jama kod jako uznapredovale bolesti lije-enje se mo`e zapo-eti i bez sastanka multidisciplinarnog tima.

Tijekom lije-enja bolesnika s uznapredovalom bolesti nu`dan je ponovni sastanak multidisciplinarnog tima ako nakon provedene kemoterapije postoji rezidualna bolest.

* Medicinski fakultet Sveu-ili{ta u Zagrebu, KBC Zagreb, Zagreb (mr. sc. Mislav Grgi], dr. med.; dr. sc. Mladen Solari], dr. med.; prof. dr. sc. Josip Pasini, dr. med.; prof. dr. sc. Ranka [tern Padovan, dr. med.; prof. dr. sc. Antonio Jureti], dr. med.; prof. dr. sc. @eljko Ka{telan, dr. med.; dr. sc. Marija Gamulin, dr. med.), KBC »Sestre milosrdnice«, Zagreb (prof. dr. sc. Ante Bolan-a, dr. med.; dr. sc. Robert Zorica, dr. med.; prof. dr. sc. Davor Trnski, dr. med.; dr. sc. Antonija Balenovi], dr. med.), Medicinski fakultet Sveu-ili{ta u Splitu, KBC Split, Split (doc. dr. sc. Tomislav Omr-en, dr. med.; Dubravka Ledina, dr. med.), Medicinski fakultet Sveu-ili{ta u Osijeku, KBC Osijek, Osijek (prof. dr. sc. Damir Gugi], dr. med.; prof. dr. sc. Josip Gali], dr. med.), Medicinski fakultet Sveu-ili{ta u Rijeci, KBC Rijeka, Rijeka (prof. dr. sc. Marija Petkovi], dr. med.)

Adresa za dopisivanje: Prof. dr. sc. E. Vrdoljak, u ime Hrvatskoga onkolo{kog dru{tva, Centar za onkologiju, KBC Split, Spin-i}eva 1, 21000 Split; e-mail: eduard.vrdoljak@st.t-com.hr

Primljeno 28. svibnja 2013., prihva}eno 30. rujna 2013.

Incidencija

U RH je 2010. godine na 100.000 mu{karaca dijagnosti- cirano 8,5 novooboljelih od tumora testisa, ukupno kod 181 bolesnika.¹

Dijagnoza

Dijagnoza se potvr|uje nakon radikalnoga kirur{kog zah- vata – orhidektomije. Rabi se patohistolo{ka klasifikacija Svjetske zdravstvene organizacije (WHO) od 2004.²

Patologija

Patohistolo{ki opis treba sadr`avati:

- makroskopski nalaz – veli-ina testisa, maksimalna ve- li-ina tumora, makroskopski pregled epididimisa, fu- nikulusa spermaticusa i tunike vaginalis;
- mikroskopski nalaz – postojanje ili odsutnost limfo- vaskularne invazije, invazije u rete testis, epididimis, funikulus spermaticus, tuniku vaginalis i albugineju; status resekcijskih rubova (funikulus spermaticus); po- stojanje intratubularne neoplazije germinativnih stani- ca (carcinoma *in situ*).

Patolog mora navesti postotak zastupljenosti pojedine vrste tumora zametnih stanica te postotak nekroze. Imuno- histokemija. Zavr{no, patolog treba navesti pT prema TNM- klasifikaciji od 2010. godine.³

Dijagnosti-ka obrada radi odre|ivanja stadija bolesti

Stadiji bolesti odre|uju se prema TNM-klasifikaciji iz 2010. godine (tablica 1). Metastatska bolest dodatno se di- jeli u skupine s niskim, srednjim i visokim rizikom prema me|unarodnom konsenzusu za tumore zametnih stanica⁴ (tablica 2).

Dijagnosti-ki postupci prije radikalne orhidektomije:

- uz anamnezu i klini-ki pregled potrebno je odrediti vri- jednosti tumorskih biljega – alfa-fetoproteina, beta-hu- manoga korionskoga gonadotropina, laktat dehidro- genaze, kompletnu i diferencijalnu krvnu sliku, rend- genogram plu}a, po mogu}nosti i ultrazvuk skrotuma; ostale slikovne pretrage planiraju se obaviti nakon orhidektomije ako klini-ki nalaz ne upu}uje na druga- ~iji postupak.

Valja razmotriti zamrzavanje sjemena prije orhidektomije u bolesnika s tumorom u solitarnom testisu ili ako je drugi testis atrofi-an.^{5,6}

Dijagnosti-ki postupci nakon radikalne orhidektomije:

- minimalne su razlike u preporu-enoj dijagnosti-koj obradi za oboljele od seminoma i neseminoma: CT trbuha i zdjelice, CT prsnog ko{a kod neseminomnih tumora, a kod seminoma ako je pozitivan nalaz CT-a trbuha i zdjelice ili nejasan rendgenski nalaz plu}a;^{5,6}

Tablica 1. *TNM-klasifikacija tumora testisa prema AJCC-u (7. izdanje, 2010)*

Table 1. *TNM classification for testicular cancer AJCC (7th edition, 2010)*

pT	Primarni tumor / Primary tumour
pTx	Primarni se tumor ne mo`e odrediti / Primary tumour cannot be assessed
pT0	Nema dokaza o primarnom tumoru (npr. histolo{ki nalaz u testisu) / No evidence of primary tumour (e.g. histological scar in testis)
pTis	Intratubularna neoplazija germinativnih stanica (carcinoma <i>in situ</i>) / Intratubular germ cell neoplasia (testicular intraepithelial neoplasia)
pT1	Tumor je ograni-en na testis i epididimis bez vaskularno/limfne invazije; tumor mo`e invadirati tuniku albugineju, ali ne i tuniku vaginalis / Tumour limited to testis and epididymis without vascular/lymphatic invasion; tumour may invade tunica albuginea but not tunica vaginalis
pT2	Tumor je ograni-en na testis i epididimis s vaskularno/limfnom invazijom ili se tumor pro{irio kroz tuniku albugineju sa zahva}anjem tunike vaginalis / Tumour limited to testis and epididymis with vascular/lymphatic invasion, or tumour extending through tunica albuginea with involvement of tunica vaginalis
pT3	Tumor invadira sjemenovod s vaskularno/limfnom invazijom ili bez nje / Tumour invades spermatic cord with or without vascular/lymphatic invasion
pT4	Tumor invadira skrotum s vaskularno/limfnom invazijom ili bez nje / Tumour invades scrotum with or without vascular/lymphatic invasion
N	Regionalni limfni -vorovi (klini-ki) / Regional lymph nodes (clinical)
Nx	Postojanje metastaza u regionalnim limfnim -vorovima ne mo`e se odrediti / Regional lymph nodes cannot be assessed
N0	Nema metastaza u regionalnim limfnim -vorovima / No regional lymph node metastasis
N1	Metastaza u jednom ili u vi{e limfnih -vorova pojedina-ne veli-ine do 2 cm / Metastasis with a lymph node mass 2 cm or less in greatest dimension or multiple lymph nodes, none more than 2 cm in greatest dimension
N2	Metastaza u jednom ili u vi{e limfnih -vorova pojedina-ne veli-ine od 2 do 5 cm / Metastasis with a lymph node mass more than 2 cm but not more than 5 cm in greatest dimension, or multiple lymph nodes, any one mass more than 2 cm but not more than 5 cm in greatest dimension
N3	Metastaze u limfnim -vorovima ve}e od 5 cm / Metastasis with a lymph node mass more than 5 cm in greatest dimension
M	Udaljene metastaze / Distant metastases
Mx	Postojanje udaljenih metastaza ne mo`e se odrediti / Distant metastases cannot be assessed
M0	Nema udaljenih metastaza / No distant metastases
M1	Postoje udaljene metastaze / Distant metastases
M1a	Metastaze u neregionalnim limfnim -vorovima ili plu}ima / Non-regional lymph node(s) or lung
M1b	Ostala sijela / Other sites
S	Serumski tumorski biljezi / Serum tumour markers
Sx	Serumski tumorski biljezi nisu odre eni / Serum marker studies not available or not performed
S0	Serumski su tumorski biljezi unutar normalnih vrijednosti / Serum marker study levels within normal limits
S1	LDH (U/l) < 1,5 x N* i hCG (mIU/ml) < 5000 i AFP (ng/ml) < 1000 / LDH (U/l) < 1,5 x N* and hCG (mIU/ml) < 5000 and AFP (ng/ml) < 1000
S2	LDH (U/l) 1,5 – 10 x N ili hCG (mIU/ml) 5000 – 50000 ili AFP (ng/ml) 1000 – 10000 / LDH (U/l) 1,5 – 10 x N or hCG (mIU/ml) 5000 – 50000 or AFP (ng/ml) 1000 – 10000
S3	LDH (U/l) > 10 x N ili hCG (mIU/ml) > 50000 ili AFP (ng/ml) > 10000 / LDH (U/l) > 10 x N or hCG (mIU/ml) > 50000 or AFP (ng/ml) > 10000
N*	ozna-ava gornju granicu normalne vrijednosti za LDH / indicates the upper limit of normal for the LDH assay

Tablica 1. (nastavak) TNM-stadiji tumora testisa prema AJCC-u (7. izdanje, 2010)

Table 1. (continued) TNM staging system for testicular cancer AJCC (7th edition, 2010)

Skupina/Group	T	N	M	S
Stadij/Stage 0	pTis	N0	M0	S0
Stadij/Stage I	pT1-4	N0	M0	Sx
Stadij/Stage IA	pT1	N0	M0	S0
Stadij/Stage IB	pT2-4	N0	M0	S0
Stadij/Stage IS	bilo koji pT/Tx /any pT/Tx	N0	M0	S1-3
Stadij/Stage II	bilo koji pT/Tx /any pT/Tx	N1-3	M0	Sx
Stadij/Stage IIA	bilo koji pT/Tx /any pT/Tx	N1	M0	S0-1
Stadij/Stage IIB	bilo koji pT/Tx /any pT/Tx	N2	M0	S0-1
Stadij/Stage IIC	bilo koji pT/Tx /any pT/Tx	N3	M0	S0-1
Stadij/Stage III	bilo koji pT/Tx /any pT/Tx	bilo koji N /any N	M1	Sx
Stadij/Stage IIIA	bilo koji pT/Tx /any pT/Tx	bilo koji N /any N	M1a	S0-1
Stadij/Stage IIIB	bilo koji pT/Tx /any pT/Tx	N1-3	M0	S2
Stadij/Stage IIIB	bilo koji pT/Tx /any pT/Tx	bilo koji N /any N	M1a	S2
Stadij/Stage IIIC	bilo koji pT/Tx /any pT/Tx	N1-3	M0	S3
Stadij/Stage IIIC	bilo koji pT/Tx /any pT/Tx	bilo koji N /any N	M1a	S3
Stadij/Stage IIIC	bilo koji pT/Tx /any pT/Tx	bilo koji N /any N	M1b	bilo koji S /any S

- savjetuje se ponoviti tumorske biljege AFP, beta-HCG, LDH;
- MR mozga i scintigrafiju kostiju treba u-initi u slu-aju klini-ke indikacije, a iznimno FDG-PET/»low-dose« CT u slu-aju nejasnog nalaza prethodno u-injenih slikovnih metoda.^{5,6}

Preporu-eno lije-enje prema histolo{kom tipu i stadiju bolesti nakon provedene radikalne ingvinalne orhidektomije

Radikalna ingvinalna orhidektomija osnovni je po-etni dijagnosti-ki i terapijski postupak. Iznimno, ako se radi o vrlo uznapredovaloj bolesti s popratnim plu}nim ili neurolo{kim simptomima, preporu-uje se lije-enje po-eti kemoterapijom (\pm zra-enje mozga \pm neurokirur{ki zahvat ako su prisutne mo`dane metastaze), a tek kasnije provesti orhidektomiju.⁵⁻⁸

Osim u prethodno navedenoj iznimnoj situaciji, prije po-etka bilo kakve terapije valja razmotriti zamrzavanje sjemena ako nije prethodno u-injeno.

U slu-aju bilateralnog tumora testisa treba uvesti supsticijsku terapiju testosteronom, a kod sumnje na atrofiju preostalog testisa pratiti FSH i ukupni testosteron.⁵⁻⁸

Seminomi

Povi{ene vrijednosti AFP-a u bolesnika s histolo{kim nalazom seminoma odre|uju terapiju kao u onih s neseminomnim tumorima.⁵⁻⁷

Stadij IA i IB

Dugoro-no pra}enje u stadiju IA te u bolesnika s pT2 u stadiju IB, uz nu`nu i neupitnu suradljivost bolesnika, danas je preporu-eni i standardni pristup u lije-enju ove skupine oboljelih.⁵⁻⁸

Ako dugotrajno adekvatno pra}enje nije provedivo, postoje dvije mogu}nosti: adjuvantno zra-enje paraaortalnoga limfnog podru-ja ili adjuvantna monokemoterapija karboplatinom.⁵⁻⁸

Adjuvantno zra-enje paraaortalnoga limfnog podru-ja (20 Gy u 10 frakcija tijekom 2 tjedna) mo`e se provoditi ili 2D ili 3D tehnikom. Kada je mogu}e, prednost treba dati 3D konformalnoj tehnici (3D-CRT). Gornja granica polja zra-enja jest gornji rub Th11, a donja granica donji rub L5-kralje{ka. Lateralna granica na ipsilateralnoj strani jest podru-je bubre`nog hilusa, a na kontralateralnoj strani zavr{eci procesusa transverzusa lumbalnih kralje`aka. Zra-enje se ne indicira u bolesnika s potkovi-astim bubregom, u bolesnika s kroni-nim crijevnim upalnim bolestima i u prethodno zra-enih bolesnika.⁵⁻⁷

Adjuvantna monokemoterapija karboplatinom (AUC=7) provodi se u 1 ili 2 ciklusa.^{5-7,9}

U bolesnika s pT3 i pT4 u stadiju IB pra}enje nije indicirano te se preporu-uje ili adjuvantno zra-enje ili adjuvantna kemoterapija.⁵

Stadij IS

U ovome rijetkom stadiju bolesti naj-e{e se preporu-uje zra-enje obostranih paraaortalnih \pm istostranih ilijakalnih limfnih -vorova. Doze zra-enja su kao u stadiju IIA.⁵

Stadij IIA

Zra-enje infradijafragmalnog podru-ja – obostrano paraaortalni + istostrani ilijakalni limfni -vorovi (30 Gy u 15 frakcija tijekom 3 tjedna).⁵⁻⁷

Zra-enje se ne indicira u bolesnika s potkovi-astim bubregom ili bubregom smje{tenim u zdjelici, kao ni kod bolesnika s kroni-nim crijevnim upalnim bolestima i prethodno zra-enih bolesnika.⁵⁻⁷

Donja granica polja zra-enja jest donji rub istostranog acetabuluma. Ostale granice polja zra-enja iste su kao i u stadiju I.⁵⁻⁷

Stadij IIB

Kemoterapija BEP-om (bleomicin, etopozid, cisplatina) u 3 ciklusa ili EP-om (etopozid, cisplatina) u 4 ciklusa (ako je nu`no izbje}i davanje bleomicina) preferirani je izbor u ve}ine bolesnika u ovom stadiju bolesti.^{5-7,10}

Ako se radi o po-etnom stadiju IIB (promjer limfnih -vorova do 2,5 cm), prihvatljiv je izbor i zra-enje infradijafragmalnog podru-ja (30 Gy u 15 frakcija tijekom 3 tjedna) – obostrani paraaortalni + istostrani ilijakalni limfni -vorovi. Zra-enje se mo`e primijeniti i u ostalih bolesnika sa stadijem IIB ako nisu skloni kemoterapiji ili iz bilo kojeg razloga nisu prikladni za kemoterapiju, ali tada u dozi od 36 Gy u 18 frakcija tijekom 3,5 tjedana. Lateralne granice polja zra-enja odre|uju se individualno prema veli-ini i smje{taju metastatskih limfnih -vorova. Ostale granice polja zra-enja iste su kao u stadiju IIA.⁵⁻⁷

Stadiji IIC i III

U skupini s ni`im rizikom primjenjuje se kemoterapija u 3 ciklusa BEP-a ili u 4 ciklusa EP-a (ako je nu`no izbje}i da-

Tablica 2. *Mejunarodni konsenzus podjele uznapredovalih stadija germinativnih tumora testisa prema rizi-nim skupinama** (International Germ Cell Cancer Collaborative Group)
 Table 2. *International Germ Cell Consensus Classification: a prognostic factor-based staging system for metastatic germ cell cancers** (International Germ Cell Cancer Collaborative Group)

Rizi-na skupina Risk status	Neseminomi Nonseminoma	Seminomi Seminoma
Niski rizik /Good risk	Primarni tumor u testisu ili u retroperitoneumu /testicular or retroperitoneal primary tumor i/and nepostojanje neplu}nih visceralnih metastaza /no nonpulmonary visceral metastases i/and svi postorhidektomijski markeri jesu /post-orchietomy markers-all of: AFP < 1000 ng/ml hCG < 5000 iu/l LDH < 1,5 x gornja granica normale /upper limit of normal	Bilo koje mjesto primarnog tumora /any primary site i/and nepostojanje neplu}nih visceralnih metastaza /no nonpulmonary visceral metastases i/and normalna vrijednost/normal AFP bilo koja vrijednost/any hCG bilo koja vrijednost/any LDH
Srednji rizik /Intermediate risk	Primarni tumor u testisu ili u retroperitoneumu /testicular or retroperitoneal primary tumor i/and nepostojanje neplu}nih visceralnih metastaza /no nonpulmonary visceral metastases i/and bilo koji od postorhidektomijskih biljega /post-orchietomy markers-all of: AFP 1000 – 10000 ng/ml hCG 5000 – 50000 iu/l LDH < 1,5 – 10 x gornja granica normale /upper limit of normal	Bilo koje mjesto primarnog tumora /any primary site i/and neplu}ne visceralne metastaze /no nonpulmonary visceral metastases i/and normalne vrijednosti/normal AFP bilo koja vrijednost/any hCG bilo koja vrijednost/any LDH
Visoki rizik /Poor risk	Primarni tumor u medijastinumu /mediastinal primary tumor ili/or neplu}ne visceralne metastaze /nonpulmonary visceral metastases ili/or bilo koji od postorhidektomijskih biljega /post-orchietomy markers any of: AFP > 10000 ng/ml hCG > 50000 iu/l LDH > 10 x gornja granica normale / upper limit of normal	Ne postoje bolesnici klasificirani u ovoj skupini /no patients classified as poor prognosis

* nakon orhidektomije/post-orchietomy

vanje bleomicina). U skupini sa srednjim rizikom primjenjuje se kemoterapija BEP-protokolom tijekom 4 ciklusa.⁵⁻⁷

Postupak nakon zavr{ene kemoterapije u stadijima IIB, IIC i III

Nepostojanje rezidualne mase (nakon CT-prikaza) uz normalne vrijednosti biljega indicira samo pra}enje.⁵⁻⁷

Postojanje rezidualne mase uz normalne vrijednosti biljega – preporu-uje se FDG-PET/CT (pribli`no 4–6 tjedana nakon zavr{etka kemoterapije). Ako je nalaz FDG-PET/CT negativan, indicira se samo pra}enje, a ako je nalaz pozitivan, preporu-uje se jedna od ove tri terapijske mogu}nosti: kirur{ki zahvat, druga kemoterapijska linija ili zra-enje rezidualne promjene.^{5-7,11}

Progresija bolesti nakon zavr{ene kemoterapije – preporu-uje se druga kemoterapijska linija (valja postupiti kao kod neseminoma).⁵⁻⁷

Preporu-ene pretrage tijekom pra}enja u stadiju IA te u bolesnika s pT2 u stadiju IB

U bolesnika sa stadijem I bolesti kod kojih se provodi samo pra}enje indicira se odre}ivanje tumorskih biljega svaka dva do tri mjeseca prve dvije godine, svakih 6 mjeseci u tre}oj i -etvrtoj, a zatim jedanput na godinu. Rendgenogram plu}a preporu-uje se svaka -etiri mjeseca prve godine, svakih {est mjeseci druge godine, a zatim prema klini-koj indikaciji. CT abdomena preporu-uje se svaka -etiri mjese-

ca prve godine, svakih pet do {est mjeseci druge godine, svakih {est do osam mjeseci tre}e godine te svakih 8 do 10 mjeseci -etvrte i pete godine.⁵⁻⁷

Neseminomi

Stadij IA

Kod nedvojbeno suradljivih bolesnika indicirano je klini-ko pra}enje ili *nerve-sparing* retroperitonealna limfadenektomija (ako su limfni -vorovi histolo{ki pozitivni, indiciraju se 2 ciklusa adjuvantne BEP-kemoterapije).^{5,6,12,13}

Stadij IB

Primarna kemoterapija – 2 ciklusa BEP-a (uvijek kod T3 ili T4, N0, M0) ili *nerve-sparing* retroperitonealna limfadenektomija kao mogu}nost kod T2, N0, M0 (ako su limfni -vorovi histolo{ki pozitivni, indiciraju se 2 ciklusa adjuvantne BEP-kemoterapije).^{5,6,12,13}

Stadij IS

Primarna kemoterapija – 3 ciklusa BEP-a (ili 4 ciklusa EP-a ako je nu`no izbje}i davanje bleomicina).⁵

Stadij IIA

Primarna kemoterapija – 3 ciklusa BEP-a (ili 4 ciklusa EP-a ako je nu`no izbje}i davanje bleomicina) indicirana je kod bolesnika s povi{enim vrijednostima tumorskih biljega – primarna kemoterapija.⁵⁻⁷

Uz normalne vrijednosti tumorskih biljega – *nerve-sparing* retroperitonealna limfadenektomija (ako su limfni –virovi histolo{ki pozitivni, indiciraju se 2 ciklusa adjuvantne BEP-kemoterapije) ili primarna kemoterapija – 3 ciklusa BEP-a (ili 4 ciklusa EP-a ako je nu`no izbje}i davanje bleomicina).⁵⁻⁷

Stadij IIB

Lije-enje po-iva na primarnoj kemoterapiji – 3 ciklusa BEP-a (ili 4 ciklusa EP-a ako je nu`no izbje}i davanje bleomicina).⁵⁻⁷

Stadiji IIC i IIIA (ni`i rizik)

Primarna kemoterapija – 3 ili 4 ciklusa BEP-a.⁵⁻⁷

Stadij IIIB (srednji rizik) i stadij IIIC (visoki rizik)

Primarna kemoterapija – 4 ciklusa BEP-a.⁵⁻⁷

Mo`dane metastaze

Primarna kemoterapija ± radioterapija mozga ± neurokirur{ki zahvat. Terapijski je pristup individualan, a ovisi o op}em stanju bolesnika, neurolo{kim simptomima, postojanju ili nepostojanju presadnica u drugim dijelovima tijela.⁵⁻⁷

Postupak nakon zavr{ene kemoterapije u stadijima II i III

Nepostojanje rezidualne mase (nakon CT-prikaza) uz normalne vrijednosti tumorskih biljega indicira samo pra}enje.⁵⁻⁷

Postojanje rezidualne mase (nakon CT-prikaza) uz normalne vrijednosti biljega – kirur{ka resekcija svih rezidualnih masa.^{5-7,13}

Ako se histolo{kom analizom u reseciranim rezidualnim masama na|e samo nekroti-no tkivo i/ili teratom, preporu-uje se pra}enje. Ako se na|u stanice koriokarcinoma, embrionalnog karcinoma, tumora `umanj-ane vre}e ili seminoma, indiciraju se 2 ciklusa VIP-a (etopozid, ifosfamid, cisplatin) ili TIP-a (paklitaksel, ifosfamid, cisplatin) kemoterapije.⁵⁻⁷

Postojanje rezidualne mase (nakon CT-prikaza) uz povi{ene vrijednosti tumorskih biljega – druga kemoterapijska linija.⁵⁻⁷

Druga kemoterapijska linija

Prognosti-ki povoljniji (potpuni odgovor na prvu kemoterapijsku liniju, manji tumorski volumen, ni`e vrijednosti tumorskih biljega, primarni tumor u testisu) – kemoterapija u standardnim dozama: VIP ili TIP ili VeIP (vinblastin, ifosfamid, cisplatin) ili visokodozna kemoterapija (s transplantacijom perifernih mati-nih stanica).^{5-7,13-15}

U bolesnika s potpunim odgovorom preporu-uje se pra}enje.

U bolesnika s nepotpunim odgovorom ili naknadnim povratom bolesti – visokodozna kemoterapija (ako nije prethodno provedena) ili jedna od palijativnih kemoterapijskih kombinacija (paklitaksel, gemcitabin, oksaliplatin). Treba razmotriti i spasonosni kirur{ki zahvat ako postoji solitarna resektabilna masa.^{5-7,13-15}

Prognosti-ki nepovoljniji (nepotpuni odgovor na prvu kemoterapijsku liniju, ve}i tumorski volumen, visoke vrijednosti tumorskih markera, ekstragonadni primarni tumor) – visokodozna kemoterapija ili kemoterapija u standardnim dozama: VIP ili TIP ili VeIP. Treba razmotriti i spasonosni kirur{ki zahvat ako postoji solitarna resektabilna masa.

U bolesnika s nepotpunim odgovorom ili naknadnim relapsom – jedna od palijativnih kemoterapijskih kombinacija (paklitaksel, gemcitabin, oksaliplatin).^{5-7,13-15}

Kontrole nakon provedene terapije

Nakon kompletnog odgovora na kemoterapiju i/ili retroperitonealnu limfadenektomiju i/ili plu}nu metastazektomiju kontrolne obrade ovise o uznapredovalosti bolesti prije postignute remisije, o zahva}enim organima te o vremenu proteklom od postizanja remisije.⁵

Preporu-ene pretrage tijekom pra}enja u stadiju IA

U bolesnika sa stadijem I bolesti kod kojih se provodi samo pra}enje indicira se odre}ivanje tumorskih biljega svaki mjesec prve godine, svaka 2 mjeseca druge godine, svaka 3 mjeseca tre}e godine, svaka 4 mjeseca –etvrte godine, svakih 6 mjeseci pete godine, a zatim jedanput na godinu. Rendgenogram plu}a preporu-uje se svaki drugi mjesec prve godine, svaka dva do tri mjeseca druge godine, svaka tri do –etiri mjeseca tre}e godine, svaka –etiri mjeseca –etvrte godine te svakih {est mjeseci pete i jedanput na godinu nakon {este godine. CT abdomena preporu-uje se svaka tri do –etiri mjeseca prve godine, svaka –etiri mjeseca do pet mjeseci druge godine, svakih {est mjeseci tre}e i –etvrte godine, a zatim jedanput na godinu.⁵

LITERATURA

1. Hrvatski registar za rak 2010. <http://www.hzjz.hr/rak/novo.htm>. Pristupljeno: 14. 1. 2013.
2. Anonimno. WHO histological classification of testis tumours. U: Eble JN, Sauter G, Epstein JI, Sesterhenn IA, ur. Pathology & Genetics. Tumours of the urinary system and male genital organs. Lyons: IARC Press 2004; str. 250–62.
3. xxx. Testis. U: Edge SB, Byrd DR, Compton CC i sur, ur. AJCC Cancer Staging Manual, 7. izd. New York: Springer 2010; str. 469–78.
4. International Germ Cell Cancer Collaborative Group. International Germ Cell Consensus Classification: a prognostic factor-based staging system for metastatic germ cell cancers. J Clin Oncol 1997;15: 594–03.
5. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology, Testicular Cancer, ver. 1. 2012. http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/testicular.pdf. Pristupljeno: 10. 3. 2013.
6. EAU Guidelines on Testicular Cancer 2012. http://www.uroweb.org/gls/pdf/11_Testicular_Cancer.pdf. Pristupljeno: 28. 1. 2013.
7. Schmolli HJ, Jordan K, Huddart R i sur. ESMO Guidelines Working Group. Testicular seminoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol 2010;21(Suppl 5): 140–6.
8. Chung P, Mayhew LA, Warde P i sur. Genitourinary Cancer Disease Site Group of Cancer Care Ontario's Program in Evidence-based Care. Management of stage I seminomatous testicular cancer: a systematic review. Clin Oncol (R Coll Radiol) 2010;22:6–16.
9. Oliver RT, Mead GM, Rustin GJ i sur. Randomized trial of carboplatin versus radiotherapy for stage I seminoma: mature results on relapse and contralateral testis cancer rates in MRC TE19/EORTC 30982 study (ISRCTN27163214). J Clin Oncol 2011;29:957–62.
10. Classen J, Schmidberger H, Meisner C i sur. Radiotherapy for stages IIA/B testicular seminoma: final report of a prospective multicenter clinical trial. J Clin Oncol 2003;21:1101–06.
11. De Santis M, Becherer A, Bokemeyer C i sur. Pont J. 2-18fluoro-deoxy-D-glucose positron emission tomography is a reliable predictor for viable tumor in postchemotherapy seminoma: an update of the prospective multicentric SEMPET trial. J Clin Oncol 2004;22:1034–39.
12. Spermon JR, Roeleveld TA, van der Poel HG i sur. Comparison of surveillance and retroperitoneal lymph node dissection in stage I nonseminomatous germ cell tumors. Urology 2002;59:923–29.
13. Kollmannsberger C, Daneshmand S, So A i sur. Management of disseminated nonseminomatous germ cell tumors with risk-based chemotherapy followed by response-guided postchemotherapy surgery. J Clin Oncol 2010;28:537–42.
14. Motzer RJ, Sheinfeld J, Mazumdar M i sur. Paclitaxel, ifosfamide, and cisplatin second-line therapy for patients with relapsed testicular germ cell cancer. J Clin Oncol 2000;18:2413–18.
15. Lorch A, Bascoul-Mollevi C, Kramar A i sur. Conventional-dose versus high-dose chemotherapy as first salvage treatment in male patients with metastatic germ cell tumors: Evidence from a large international database. J Clin Oncol 2011;29:2178–84.