

Smjernice Guidelines

KLINIČKE UPUTE ZA DIJAGNOSTIKU, LIJEČENJE I PRAĆENJE BOLESNIKA OBOLJELIH OD RAKA TESTISA HRVATSKOGA ONKOLOŠKOG DRUŠTVA I HRVATSKOGA UROLOŠKOG DRUŠTVA HRVATSKOGA LIJEČNIČKOG ZBORA

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

MISLAV GRGIĆ, ANTE BOLANČA, DUBRAVKA LEDINA, DAMIR GUGIĆ, MLADEN SOLARIĆ,
TOMISLAV OMRČEN, ROBERT ZORICA, JOSIP GALIĆ, DAVOR TRNSKI, JOSIP PASINI,
RANKA ŠTERN PADOVAN, MARIJA PETKOVIĆ, ANTONIJA BALENOVIĆ, ANTONIO JURETIĆ,
ŽELJKO KAŠTELAN, MARIJA GAMULIN*

Deskriptori: Tumori testisa – dijagnoza, patologija, liječenje; Smjernice; Hrvatska

Sažetak. Tumori testisa najčešći su solidni tumori u muškaraca u dobi od 15. do 34. godine. Njihova je incidencija u svijetu podvostručena u posljednjih 40 godina. Tumori zametnih stanica obuhvaćaju 95% svih tumora testisa, a podijeljeni su u dva osnovna histološka tipa: seminomi i neseminomi. Osobito značenje daje im visok postotak izlječivosti i u diseminiranoj fazi bolesti. Ovom uspjehu najviše je pridonijela kemoterapija, ali i dalje je kirurgija neizostavni dio uspješnog liječenja. 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 kliničke 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.

Liječ Vjesn 2013;135:287–291

Hrvatsko onkološko društvo u suradnji s Hrvatskim urološkim društvom (stručna društva Hrvatskoga liječničkog zbora) izradilo je smjernice za dijagnostiku, liječenje i praćenje bolesnika oboljelih od raka testisa. Smjernice su donesene konsenzusom, na temelju izlaganja i prijedloga pojedinih stručnjaka koji su ponajprije raspravljeni unutar uže radne skupine, a potom usuglašeni elektroničkim putem unutar veće grupe autora i konačno na simpoziju za urogenitalne tumore. Sve su preporuke razine 2A, osim ako nije izričito drugačije navedeno uz pojedinu preporuku. Izrada smjernica nije financijski potpomognuta. Cilj je smjernica standardizacija, izjednačavanje i optimalizacija dijagnostike, liječenja i praćenja bolesnika oboljelih od raka testisa koja će dovesti do poboljšanja kvalitete zdravstvene zaštite ovih bolesnika.

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

jama kod jako uznapredovale bolesti liječenje se može započeti i bez sastanka multidisciplinarnog tima.

Tijekom liječenja bolesnika s uznapredovalom bolesti nuždan je ponovni sastanak multidisciplinarnog tima ako nakon provedene kemoterapije postoji rezidualna bolest.

* **Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, KBC Zagreb, Zagreb** (mr. sc. Mislav Grgić, dr. med.; dr. sc. Mladen Solarić, dr. med.; prof. dr. sc. Josip Pasini, dr. med.; prof. dr. sc. Ranka Štern Padovan, dr. med.; prof. dr. sc. Antonio Juretić, dr. med.; prof. dr. sc. Željko Kaštelan, dr. med.; dr. sc. Marija Gamulin, dr. med.), **KBC »Sestre milosrdnice«, Zagreb** (prof. dr. sc. Ante Bolanča, dr. med.; dr. sc. Robert Zorica, dr. med.; prof. dr. sc. Davor Trnski, dr. med.; dr. sc. Antonija Balenović, dr. med.), **Medicinski fakultet Sveučilišta u Splitu, KBC Split, Split** (doc. dr. sc. Tomislav Omrčen, dr. med.; Dubravka Ledina, dr. med.), **Medicinski fakultet Sveučilišta u Osijeku, KBC Osijek, Osijek** (prof. dr. sc. Damir Gugić, dr. med.; prof. dr. sc. Josip Galić, dr. med.), **Medicinski fakultet Sveučilišta u Rijeci, KBC Rijeka, Rijeka** (prof. dr. sc. Marija Petković, dr. med.)

Adresa za dopisivanje: Prof. dr. sc. E. Vrdoljak, u ime Hrvatskoga onkološkog društva, Centar za onkologiju, KBC Split, Spinčićeva 1, 21000 Split; e-mail: eduard.vrdoljak@st.t-com.hr

Primljeno 28. svibnja 2013., prihvaćeno 30. rujna 2013.

Incidencija

U RH je 2010. godine na 100.000 muškaraca dijagnostičirano 8,5 novooboljelih od tumora testisa, ukupno kod 181 bolesnika.¹

Dijagnoza

Dijagnoza se potvrđuje nakon radikalnoga kirurškog zahvata – orhidektomije. Rabi se patohistološka klasifikacija Svjetske zdravstvene organizacije (WHO) od 2004.²

Patologija

Patohistološki opis treba sadržavati:

- makroskopski nalaz – veličina testisa, maksimalna veličina tumora, makroskopski pregled epididimisa, funikulusa spermaticusa i tunike vaginalis;
- mikroskopski nalaz – postojanje ili odsutnost limfovaskularne invazije, invazije u rete testis, epididimis, funikulus spermaticus, tuniku vaginalis i albugineju; status resekcijских rubova (funikulus spermaticus); postojanje intratubularne neoplazije germinativnih stanica (carcinoma *in situ*).

Patolog mora navesti postotak zastupljenosti pojedine vrste tumora zametnih stanica te postotak nekroze. Imunohistokemija. Završno, patolog treba navesti pT prema TNM-klasifikaciji od 2010. godine.³

Dijagnostička obrada radi određivanja stadija bolesti

Stadiji bolesti određuju se prema TNM-klasifikaciji iz 2010. godine (tablica 1). Metastatska bolest dodatno se dijeli u skupine s niskim, srednjim i visokim rizikom prema međunarodnom konsenzusu za tumore zametnih stanica⁴ (tablica 2).

Dijagnostički postupci prije radikalne orhidektomije:

- uz anamnezu i klinički pregled potrebno je odrediti vrijednosti tumorskih biljega – alfa-fetoproteina, beta-humanoga korionskoga gonadotropina, laktat dehidrogenaze, kompletnu i diferencijalnu krvnu sliku, rendgenogram pluća, po mogućnosti i ultrazvuk skrotuma; ostale slikovne pretrage planiraju se obaviti nakon orhidektomije ako klinički nalaz ne upućuje na drugačiji postupak.

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

Dijagnostički postupci nakon radikalne orhidektomije:

- minimalne su razlike u preporučenoj dijagnostičkoj obradi za oboljele od seminoma i neseminoma: CT trbuha i zdjelice, CT prsnog koša kod neseminomnih tumora, a kod seminoma ako je pozitivan nalaz CT-trbuha i zdjelice ili nejasan rendgenski nalaz pluća;^{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 može odrediti / Primary tumour cannot be assessed
pT0	Nema dokaza o primarnom tumoru (npr. histološki nađen ožiljak 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 ograničen na testis i epididimis bez vaskularno/limfne invazije; tumor može 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 ograničen na testis i epididimis s vaskularno/limfnom invazijom ili se tumor proširio kroz tuniku albugineju sa zahvaćanjem 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 čvorovi (klinički) / Regional lymph nodes (clinical)
Nx	Postojanje metastaza u regionalnim limfnim čvorovima ne može se odrediti / Regional lymph nodes cannot be assessed
N0	Nema metastaza u regionalnim limfnim čvorovima / No regional lymph node metastasis
N1	Metastaza u jednom ili u više limfnih čvorova pojedinačne veličine 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 više limfnih čvorova pojedinačne veličine 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 čvorovima veće 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 može 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 čvorovima ili plućima / Non-regional lymph node(s) or lung
M1b	Ostala sjela / Other sites
S	Serumski tumorski biljezi / Serum tumour markers
Sx	Serumski tumorski biljezi nisu određeni / 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*	označava 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 učiniti u slučaju kliničke indikacije, a iznimno FDG-PET/»low-dose« CT u slučaju nejasnog nalaza prethodno učinjenih slikovnih metoda.^{5,6}

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

Radikalna ingvinalna orhidektomija osnovni je početni dijagnostički i terapijski postupak. Iznimno, ako se radi o vrlo uznapredovaloj bolesti s popratnim plućnim ili neurološkim simptomima, preporučuje se liječenje početi kemoterapijom (± zračenje mozga ± neurokirurški zahvat ako su prisutne moždane metastaze), a tek kasnije provesti orhidektomiju.⁵⁻⁸

Osim u prethodno navedenoj iznimnoj situaciji, prije početka bilo kakve terapije valja razmotriti zamrzavanje sjemena ako nije prethodno učinjeno.

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

Seminomi

Povišene vrijednosti AFP-a u bolesnika s histološkim nazivom seminoma određuju terapiju kao u onih s neseminomnim tumorima.⁵⁻⁷

Stadij IA i IB

Dugoročno praćenje u stadiju IA te u bolesnika s pT2 u stadiju IB, uz nužnu i neupitnu suradljivost bolesnika, danas je preporučeni i standardni pristup u liječenju ove skupine oboljelih.⁵⁻⁸

Ako dugotrajno adekvatno praćenje nije provedivo, postoje dvije mogućnosti: adjuvantno zračenje paraaortalnog limfnog područja ili adjuvantna monokemoterapija karboplatinom.⁵⁻⁸

Adjuvantno zračenje paraaortalnog limfnog područja (20 Gy u 10 frakcija tijekom 2 tjedna) može se provoditi ili 2D ili 3D tehnikom. Kada je moguće, prednost treba dati 3D konformalnoj tehnici (3D-CRT). Gornja granica polja zračenja jest gornji rub Th11, a donja granica donji rub L5-kralješka. Lateralna granica na ipsilateralnoj strani jest područje bubrežnog hilusa, a na kontralateralnoj strani završeci procesusa transversusa lumbalnih kralježaka. Zračenje se ne indicira u bolesnika s potkovičastim bubregom, u bolesnika s kroničnim crijevnim upalnim bolestima i u prethodno zračenih 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 praćenje nije indicirano te se preporučuje ili adjuvantno zračenje ili adjuvantna kemoterapija.⁵

Stadij IS

U ovome rijetkom stadiju bolesti najčešće se preporučuje zračenje obostranih paraaortalnih ± istostranih ilijakalnih limfnih čvorova. Doze zračenja su kao u stadiju IIA.⁵

Stadij IIA

Zračenje infradijafragmalnog područja – obostrano paraaortalni + istostrani ilijakalni limfni čvorovi (30 Gy u 15 frakcija tijekom 3 tjedna).⁵⁻⁷

Zračenje se ne indicira u bolesnika s potkovičastim bubregom ili bubregom smještenim u zdjelici, kao ni kod bolesnika s kroničnim crijevnim upalnim bolestima i prethodno zračenih bolesnika.⁵⁻⁷

Donja granica polja zračenja jest donji rub istostranog acetabulum. Ostale granice polja zračenja 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 nužno izbjeći davanje bleomicina) preferirani je izbor u većine bolesnika u ovom stadiju bolesti.^{5-7,10}

Ako se radi o početnom stadiju IIB (promjer limfnih čvorova do 2,5 cm), prihvatljiv je izbor i zračenje infradijafragmalnog područja (30 Gy u 15 frakcija tijekom 3 tjedna) – obostrani paraaortalni + istostrani ilijakalni limfni čvorovi. Zračenje se može 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 zračenja određuju se individualno prema veličini i smještaju metastatskih limfnih čvorova. Ostale granice polja zračenja iste su kao u stadiju IIA.⁵⁻⁷

Stadij IIC i III

U skupini s nižim rizikom primjenjuje se kemoterapija u 3 ciklusa BEP-a ili u 4 ciklusa EP-a (ako je nužno izbjeći da-

Tablica 2. *Međunarodni konsenzus podjele uznapredovalih stadija germinativnih tumora testisa prema rizičnim 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)

Rizična 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 neplućnih 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 neplućnih 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 neplućnih 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 neplućne 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 neplućne 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 završene kemoterapije u stadijima IIB, IIC i III

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

Postojanje rezidualne mase uz normalne vrijednosti biljega – preporučuje se FDG-PET/CT (približno 4–6 tjedana nakon završetka kemoterapije). Ako je nalaz FDG-PET/CT negativan, indicira se samo praćenje, a ako je nalaz pozitivan, preporučuje se jedna od ove tri terapijske mogućnosti: kirurški zahvat, druga kemoterapijska linija ili zračenje rezidualne promjene.^{5-7,11}

Progresija bolesti nakon završene kemoterapije – preporučuje se druga kemoterapijska linija (valja postupiti kao kod neseminoma).⁵⁻⁷

Preporučene pretrage tijekom praćenja u stadiju IA te u bolesnika s pT2 u stadiju IB

U bolesnika sa stadijem I bolesti kod kojih se provodi samo praćenje indicira se određivanje tumorskih biljega svaka dva do tri mjeseca prve dvije godine, svakih 6 mjeseci u trećoj i četvrtoj, a zatim jedanput na godinu. Rendgenogram pluća preporučuje se svaka četiri mjeseca prve godine, svakih šest mjeseci druge godine, a zatim prema kliničkoj indikaciji. CT abdomena preporučuje se svaka četiri mjeseci

ca prve godine, svakih pet do šest mjeseci druge godine, svakih šest do osam mjeseci treće godine te svakih 8 do 10 mjeseci četvrte i pete godine.⁵⁻⁷

Neseminomi

Stadij IA

Kod nedvojbeno suradljivih bolesnika indicirano je kliničko praćenje ili *nerve-sparing* retroperitonealna limfadenektomija (ako su limfni čvorovi histološki 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 mogućnost kod T2, N0, M0 (ako su limfni čvorovi histološki 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 nužno izbjeći davanje bleomicina).⁵

Stadij IIA

Primarna kemoterapija – 3 ciklusa BEP-a (ili 4 ciklusa EP-a ako je nužno izbjeći davanje bleomicina) indicirana je kod bolesnika s povišenim vrijednostima tumorskih biljega – primarna kemoterapija.⁵⁻⁷

Uz normalne vrijednosti tumorskih biljega – *nerve-sparing* retroperitonealna limfadenektomija (ako su limfni čvorovi histološki pozitivni, indiciraju se 2 ciklusa adjuvantne BEP-kemoterapije) ili primarna kemoterapija – 3 ciklusa BEP-a (ili 4 ciklusa EP-a ako je nužno izbjeći davanje bleomicina).⁵⁻⁷

Stadij IIB

Liječenje počiva na primarnoj kemoterapiji – 3 ciklusa BEP-a (ili 4 ciklusa EP-a ako je nužno izbjeći davanje bleomicina).⁵⁻⁷

Stadiji IIC i IIIA (niži 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

Moždane metastaze

Primarna kemoterapija ± radioterapija mozga ± neurokirurški zahvat. Terapijski je pristup individualan, a ovisi o općem stanju bolesnika, neurološkim simptomima, postojanju ili nepostojanju presadnica u drugim dijelovima tijela.⁵⁻⁷

Postupak nakon završene kemoterapije u stadijima II i III

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

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

Ako se histološkom analizom u reseciranim rezidualnim masama nađe samo nekrotično tkivo i/ili teratom, preporučuje se praćenje. Ako se nađu stanice koriokarcinoma, embrionalnog karcinoma, tumora žumanjčane vreće 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 povišene vrijednosti tumorskih biljega – druga kemoterapijska linija.⁵⁻⁷

Druga kemoterapijska linija

Prognostički povoljniji (potpuni odgovor na prvu kemoterapijsku liniju, manji tumorski volumen, niže vrijednosti tumorskih biljega, primarni tumor u testisu) – kemoterapija u standardnim dozama: VIP ili TIP ili VelP (vinblastin, ifosfamid, cisplatin) ili visokodozna kemoterapija (s transplantacijom perifernih matičnih stanica).^{5-7,13-15}

U bolesnika s potpunim odgovorom preporučuje se praćenje.

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 kirurški zahvat ako postoji solitarna resektabilna masa.^{5-7,13-15}

Prognostički nepovoljniji (nepotpuni odgovor na prvu kemoterapijsku liniju, veći tumorski volumen, visoke vrijednosti tumorskih markera, ekstragonadni primarni tumor) – visokodozna kemoterapija ili kemoterapija u standardnim dozama: VIP ili TIP ili VelP. Treba razmotriti i spasonosni kirurški 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 plućnu metastazektomiju kontrolne obrade ovisi o uznapredovalosti bolesti prije postignute remisije, o zahvaćenim organima te o vremenu proteklom od postizanja remisije.⁵

Preporučene pretrage tijekom praćenja u stadiju IA

U bolesnika sa stadijem I bolesti kod kojih se provodi samo praćenje indicira se određivanje tumorskih biljega svaki mjesec prve godine, svaka 2 mjeseca druge godine, svaka 3 mjeseca treće godine, svaka 4 mjeseca četvrte godine, svakih 6 mjeseci pete godine, a zatim jedanput na godinu. Rendgenogram pluća preporučuje se svaki drugi mjesec prve godine, svaka dva do tri mjeseca druge godine, svaka tri do četiri mjeseca treće godine, svaka četiri mjeseca četvrte godine te svakih šest mjeseci pete i jedanput na godinu nakon šeste godine. CT abdomena preporučuje se svaka tri do četiri mjeseca prve godine, svaka četiri mjeseca do pet mjeseci druge godine, svakih šest mjeseci treće i četvrte 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. Schmoll 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. Lorich 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.