

RAK MODA

Bojan Tršinar

UVOD

Rak moda je najpogostejši maligni tumor pri moških, starih 15–35 let. Je ena od najbolj ozdravljivih solidnih neoplazem; zdravljenje bolnikov z rakom moda je zgled za interdisciplinarno zdravljenje malignih tumorjev (1). Opazno izboljšanje preživetja bolnikov z rakom moda je posledica kombinacije učinkovitih diagnostičnih metod, novih kemoterapevtikov in modifikacije kirurških tehnik. Vse to je pripomoglo k precejšnjemu upadu umrljivosti; pred letom 1970 je bila še večja od 50 %, leta 1997 pa že manjša od 5 % (2).

HISTOLOŠKA RAZDELITEV

V 95 % primerov tumor moda vznikne iz germinalnega tkiva, v 5 % pa iz stromalnega tkiva (1).

Tumorji germinalnega tkiva so seminomi in neseminomski tumorji.

Seminomi obsegajo 30–60 % vseh germinalnih tumorjev moda. Razlikujemo tri podtipе:

Tipični ali klasični seminom obsega 82–85 % vseh seminomov. Najpogosteje se pojavlja pri moških v 30. letih življenja. Pri otrocih je izredno redek. Klinično se kaže kot neboleča tumorska rezistenca, ki je lahko tudi do desetkrat večja od normalnega moda. Seminom histološko sestavljajo otočki relativno velikih celic z jasno citoplazmo in močno obarvanimi jedri. Pri 10–15 % seminomov najdemo sinciciotroblastne elemente, ki izločajo humani horiogonadotropin (hCG). V 20 % opazimo limfocitno infiltracijo.

Za *anaplastični seminom* gre pri 5–10 % vseh seminomov. Je bolj agresivna in potencialno bolj letalna oblika seminoma. Zanj je histološko značilna večja mitotična aktivnost, z večjo lokalno invazijo, večjim metastatskim širjenjem in večjo tvorbo hCG.

Spermatocitni seminom je tretji tip (2–12 %) vseh seminomov. Polovica bolnikov z njim je ob diagnozi mlajša od 50 let. Zelo redko zaseva in ima dobro prognozo.

Neseminomski germinalni tumorji

Embrionalni karcinom je zelo malignen. Pri kliničnem pregledu najdemo trdo, nepravilno oblikovano modo, običajno normalne velikosti. Najpo-

gosteje se pojavlja med 25. in 35. letom starosti. Histološko je sestavljen iz nediferenciranih malignih celic, ki so pluripotentne celice zgodnjega stadija embriogeneze. Pleomorfne celice vsebujejo glikogen, z manj ločljivo celično membrano in z zvečanim številom mitoz. Citoplazme je malo. Vidne so nekroze in žilna invazija. Embrionalni karcinom je najmanjši tumor germinalnega tkiva moda (40 % je manjših od 2 cm). Nastaja blizu *rete testis*. Vaskularna in limfatična invazija sta pogosto povezani z zasevki. Pri čistem embrionalnem karcinomu, ki ne vsebuje sinciotrofoblasta, hCG ni zvišan, prav tako je pri njem redko zvišana raven alfafetoproteinov (AFP).

Tumor rumenjakeve vreče je najpogostejši tumor moda pred puberteto, medtem ko se pri odraslih pojavlja v kombinaciji z ostalimi histološkimi tipi. Klinično se kaže kot počasi rastoči tumor mošnje, v četrtini primerov s hidrokelo. Raven AFP je zvišana v več kot 90 %. Histološko je sestavljen iz epiteloidnih celic, ki tvorijo žlezne strukture v primitivni mezenhimski stromi. Embrionalna telesca so 1–2 tedna stari embrioni. To so ovoidne strukture, velike do 1 mm, ki vsebujejo votline, obdane z rahlim mezenhimom.

Teratom delimo v zrelo in nezrelo obliko, v teratom z maligno transformacijo in v preprosto epidermoidno cisto. Najdemo ga med 10. in 30. letom starosti, 3 % primerov pri odraslih, 38 % pri otrocih. Klinično je modo zvečano, s solidnimi in cističnimi komponentami. Zreli in nezreli teratom imata metastatski potencial pri odraslih, pri otrocih pa benignega. To je tumor moda, ki vsebuje dve ali več embrionalnih germinalnih celičnih plasti, ki so zrele ali nezrele. Entoderm so žleze, mezoderm hrustanec, kost, mišica ali limfatično tkivo, ektoderm pa ploščatocelični epitelij in živčno tkivo.

Horiokarcinom najdemo pri bolnikih med 20. in 30. letom starosti. Prizadeto modo običajno ni zvečano. Bolezen se pogosto klinično pokaže z zasevki v pljučih in možganih. Raven hCG je zvišana v več kot 90 %, navadno so vrednosti zelo velike. Horiokarcinomske celice imajo tendenco, da uničujejo tkivo z invazijo v krvne žile, z nekrozami in krvavitvami. V tem tumorju najdemo dva tipa celic – sinciotrofoblaste in citotrofoblaste.

Mešani tumor je najpogostejši med 20. in 30. letom starosti. Več kot 60 % germinalnih tumorjev moda ima več kot eno histološko komponento. Kljub temu, da vsebujejo seminom, se mešani tumorji zdravijo kot neseminomski germinalni tumorji (NSGCT). Bolniki pridejo k zdravniku pogosto z napredovalo boleznijo (s kroničnim kašljem, bolečinami v trebuhu in z znaki iz centralnega živčevja). AFP je zvišan zaradi tumorja rumenjakeve vreče, hCG pa zaradi horiokarcinoma. Najpogosteje najdemo kombinacijo embrional-

nega karcinoma, seminoma, tumorja rumenjake vreče, teratoma in horiokarcinoma.

Intratubularna neoplazija germinalnih celic (TIN, carcinoma in situ) je predhodnik vseh germinalnih tumorjev moda razen spermatocitnega seminoma (3). Pogostost TIN pri moških je 0,8-odstotna. Pri polovici moških, pri katerih so z biopsijo odkrili TIN, se je v 5 letih razvila »invazivna« bolezen. Nevarnostni dejavniki TIN moda so: rak moda v anamnezi (5–6 %), ekstra-gonadalni germinalni celični tumor (40 %), kriporhizem (3 %), kontralateralni tumor z unilateralnim rakom moda (5–6 %), atrofično kontralateralno modo z unilateralnim rakom moda (30 %) in neplodnost (0,4–1,1 %) (4).

EPIDEMIOLOGIJA

Rak moda obsega 1–1,5 % vseh primerov moških neoplazem in do 5 % vseh primerov uroloških tumorjev. Njegova incidenca se večja zlasti zadnjih 30 let, in to predvsem v razvitih državah – do 10 novih primerov na 100.000 moških na leto na Danskem in Norveškem. V Sloveniji je bila incidenca raka moda 5,8 na 100.000 moških na leto (5).

Najpogosteje se tumor moda pojavlja v pozni adolescenci in zgodnji odrasli dobi (20–40 let), v pozni starosti (> 60 let) in v otroštvu (0–10 let) (1).

Pogostost je po rasah različna: pri ameriških črncih znaša približno eno tretjino incidence med ameriški belci, vendar pa je še desetkrat večja kot pri afriških črncih. V Izraelu imajo Židje osemkrat več tumorjev moda kot nežidovsko prebivalstvo. Pogostost je večja tudi v zgornjem in srednjem socialnem razredu belcev na zahodu ZDA (1).

Tretjina vseh bolnikov z rakom moda ima genetsko predispozicijo za bolezen (6).

Tumor se pojavlja nekoliko pogosteje na desni strani, 2–3 % tumorjev je bilateralnih, simultano ali sukcesivno. Obojestranski seminom je najpogostejša histološka slika obojestranskega tumorja (48 %) (1).

Od vseh tumorjev moda jih je 95 % germinalnega izvora. Seminomov je 30–60 %, embrionalnih karcinomov 3–4 %, teratomov 5–10 %, horiokarcinomov 1 %, mešanih germinalnih tumorjev pa 60 % (1).

ETIOLOGIJA

Za nastanek germinalnih tumorjev moda so pomembni kongenitalni vzrok in pridobljeni vzroki (7). Kongenitalni vzrok je kriporhizem, ki dečke, rojene z njim, ogroža z rakom moda kar 3–14-krat bolj kot tiste, rojene z normalno

spuščenima modoma. Pri 5–10 % moških, ki imajo v anamnezi kriptorhizem, nastane malignom v drugem, normalno spuščenem modu. Menimo, da sama orhidopeksija ne preprečuje nastanka raka moda, omogoča pa, da tumor lažje zatipamo.

Od pridobljenih vzrokov so sumili poškodbo moda, vendar suma ni bilo mogoče dokazati. Za sinove mater, ki so jemale stilbestrol, je relativno tveganje raka moda 2,8–5,3 %. Možno je, da pride pri atrofiji moda do lokalnega hormonskega neravnovesja, kar bi bilo lahko vzrok maligni preobrazbi testikularnega tkiva.

PATOGENEZA IN NARAVNI RAZVOJ TUMORJA MODA

Znana so naslednja dejstva (1):

- Popolna spontana regresija tumorjev moda je redka.
- Vse germinalne tumorje moda pri odraslih obravnavamo kot maligne tumorje.
- Tunika albuginea je naravna bariera za širjenje tumorjev moda. Tumor se najprej razširi v mediastinumu moda, kjer krvne in limfatične žile, živci in eferentni tubuli zapuščajo modo. Lokalno tumorsko zajetje obmodka ali semenskega poveзка najdemo v 10–15 % primerov. Kasneje rak zaseva v pelvične in ingvinalne bezgavke. Kadar je tumor omejen na modo, se običajno razširi v retroperitonealne bezgavke.
- Limfatični zasevki so pogosti pri vseh oblikah germinalnega tumorja moda, le čisti horiokarcinom zaseva hematogeno.
- Primarno širjenje tumorjev desnega moda je običajno v retroperitonealne bezgavke, ki se nahajajo med aorto in veno kavo v višini drugega ledvenega vretenca.
- Primarno širjenje tumorjev levega moda je v retroperitonealne paraaortalne bezgavke, ki ležijo v prostoru med levim sečevodom, levo ledvično veno, aorto in spodnjo mezenterično arterijo (1).

DIAGNOSTIKA

Anamneza. Običajno bolniki opazijo ali pa si zatipajo tumorju podobno nebolečo rezistenco v enem od obeh mod, 30–40 % pa jih zazna občutljivost ali topo bolečino v spodnjem delu trebuha ali v mošnji. V 10 % primerov imajo bolniki v modu akutno bolečino (zaradi epididimitisa, krvavitve v modo), v 10 % tudi klinične težave zaradi zasevkov: tipljivo tumorozno rezistenco supraklavikularno, težave z dihalo zaradi zasevkov v pljučih (kašelj, dispneja), prebavne težave (slabost, bruhanje, krvavitve), bolečine v križu (retroperito-

nealne bezgavke zajamejo mišico psoas in živce), bolečine v kosteh (kostni zasevki), simptome perifernega in centralnega živčevja, otekanje spodnjih okončin. Pri 5 % najdemo ginekomastijo, ki je sistemska endokrina manifestacija bolezni.

Pri **fizikalnem pregledu** bolnika, ki ima seminom, najdemo največkrat večjo tumorozno spremembo moda, ki je neboleča in gumijaste konzistence. Embrionalni karcinom in teratokarcinom se običajno tipata kot nepravilna, diskretna tumorska masa moda. V 10–15 % pa se tipa tumor tudi v področju obmodka ali semenskega povezka.

Ultrazvočna (UZ) preiskava je osnovna pri sumu na tumor moda. Vsaka hipoehogena lezija znotraj tunike albuginee je močno sumljiva. Občutljivost preiskave je skoraj 100-odstotna. UZ preiskava je pomembna tudi pri ugotavljanju, ali je tumorska masa intra- ali ekstraprostatična (8).

Serumski tumorski označevalci so pomembni za diagnozo in določitev stadija ter za prognozo bolezni (9). Določiti jih je treba pred orhidektomijo in po njej, in to vsak teden, do njihove normalizacije. Določajo se naslednji serumski tumorski označevalci:

- alfafetoprotein (AFP) – tvorijo ga celice rumenjakovke vreče,
- humani horiogonadotropin (hCG) – tvorijo ga trofoblasti,
- laktat-dehidrogenaza (LDH) – označevalec poškodbe tkiva.

Razpolovni čas za AFP je 5–7 dni, za hCG pa 2–3 dni. AFP poraste pri 50–70 %, hCG pa pri 40–60 % bolnikov z neseminomskim germinalnim tumorjem moda (NSGT). Okoli 90 % bolnikov z NSGT ima zvišano raven AFP in/ali hCG. Do 30 % bolnikov s seminomom ima lahko zvišano raven hCG. LDH je manj specifičen tumorski označevalec; njena koncentracija, ki je lahko zvišana pri 80 % bolnikov z napredovalim tumorjem moda, je proporcionalna volumnu tumorja. Manjše vrednosti teh označevalcev pa še ne pomenijo, da bolnik nima raka na modih. Poleg omenjenih sta še dva tumorska označevalca, ki ju merimo po potrebi – nevrospecifična enolaza (NSE) in placentalna alkalna fosfataza (PLAP) (10).

Pri vsakem moškem, pri katerem najdemo na modu sumljivo tumorsko spremembo, moramo napraviti **ingvinalno eksploracijo** in pregledati modo znotraj njegovih ovojnic. Kadar najdemo tumor, napravimo takojšnjo orhidektomijo z resekcijo semenskega povezka v višini notranjega ingvinalnega obroča. Če diagnoza ni zanesljiva, izrežemo iz moda delček tkiva in ga pošljemo na histološko preiskavo pred morebitno odstranitvijo moda. Ko je bolezen razsejana in je bolnikovo življenje ogroženo, je prvo zdravljenje kemoterapija, orhidektomijo pa napravimo, ko je doseženo izboljšanje njegovega splošnega stanja.

Kirurški poseg z ohranitvijo moda (»organ sparing«) lahko naredimo, le če je volumen tumorja manjši od 30 % volumna moda, in to le (11):

- pri sumu na benigno lezijo moda,
- ob sočasnem tumorju obeh mod,
- ob nesočasnem tumorju drugega moda, če so vrednosti testosterona normalne,
- pri tumorju v solitarnem modu, če so vrednosti testosterona normalne.

Rentgensko slikanje prsnega koša je osnovna rentgenska preiskava pri moških s tumorjem moda.

Računalniška tomografija (CT) prsnega koša je bolj občutljiva za odkrivanje pljučnih zasevkov. Lahko odkrije patološke lezije, velike 2 mm, vendar je 70 % teh sprememb lahko benigne narave (12). CT trebuha je najbolj učinkovita za odkrivanje zasevkov v retroperitonealnih bezgavkah. Občutljivost preiskave je 70–80-odstotna. S CT odkrijemo zasevke v bezgavkah, mehkih tkivnih strukturah in visceralnih organih. CT pa ni dovolj občutljiva, da bi omogočila razlikovanje fibroze od teratoma ali karcinoma (13).

Za ugotavljanje zasevkov pri bolnikih z rakom na modih **magnetnoresonančno slikanje** (MRI) ne doda nič novega k najdbam ostalih preiskav (13).

Pozitronska emisijska tomografija (PET) nima prednosti pred CT pri ocenjevanju stanja retroperitonealnih bezgavk po kemoterapiji. Priporočajo jo pri diagnostiki rezidualne mase po kemoterapiji seminomov, ko pomaga pri odločitvi, ali kaže bolnika le opazovati ali pa ga aktivno zdraviti. Niti CT niti PET ne odkrivata mikroskopsko zajetih bezgavk (14).

Z vsemi temi preiskavami določimo stadij bolezni, kar je izhodišče za pravilno zdravljenje raka na modu.

STADIJI BOLEZNI

Po histološkem izvidu tumorja moda, vrednosti tumorskih označevalcev in izvidu CT prsnega koša ter trebuha so bolniki razvrščeni po klasifikaciji TNMS za tumorje moda Ameriškega skupnega odbora za raka (*American Joint Committee on Cancer – AJCC*) (15):

pT Primarni tumor

- pTX primarni tumor ni določljiv
- pT0 ni znakov primarnega tumorja
- pTIS intratubularna neoplazija germinalnih celic (*carcinoma in situ*)
- pT1 tumor je omejen na modo in obmodek brez vaskularne/limfatične invazije: tumor lahko zajame tuniko albugineo, ne pa tudi tunike vaginalis

- pT2 tumor je omejen na modo in obmodek z vaskularno/limfatično invazijo ali tumor prerašča tuniko albugineo z zajetjem tunike vaginalis
- pT3 tumor vrašča v semenski povezek z vaskularno/limfatično invazijo ali brez nje
- pT4 tumor vrašča v mošnjo z vaskularno/limfatično invazijo ali brez nje

N Regionalne bezgavke – klinično

- NX prizadetost regionalnih bezgavk ni določljiva
- N0 ni zasevkov v regionalnih bezgavkah
- N1 zasevek v eno bezgavko, veliko 2 cm ali manj, ali zasevki v več bezgavkah, če noben ni večji od 2 cm
- N2 zasevek v eno bezgavko, veliko > 2 cm in < 5 cm, ali zasevki v več bezgavkah, velikih > 2 cm in < 5 cm
- N3 zasevek v bezgavko, veliko > 5 cm

pN Regionalne bezgavke – patološko

- pNX prizadetost regionalnih bezgavk ni določljiva
- pN0 ni zasevkov v regionalnih bezgavkah
- pN1 zasevek v eno bezgavko, veliko 2 cm ali manj, ali do 5 pozitivnih bezgavk, če nobena ni večja od 2 cm
- pN2 zasevek v eno bezgavko, veliko > 2 cm in < 5 cm, ali več kot 5 pozitivnih bezgavk, če nobena ni večja od 5 cm, ali znaki ekстранodalnih razširitev tumorja
- pN3 zasevek v bezgavko, veliko > 5 cm

M Oddaljeni zasevki

- MX oddaljeni zasevki niso določljivi
- M0 ni oddaljenih zasevkov
- M1 oddaljeni zasevki
- M1a zasevki v neregionalne bezgavke ali pljuča
- M1b zasevki na drugih mestih

S Serumski tumorski označevalci

- SX serumski tumorski označevalci niso na razpolago ali niso bili določeni
- S0 serumski tumorski označevalci so v mejah normalnih vrednosti

	LDH (U/l)		hCG (mIU/ml)		AFP (ng/ml)
S1	< 1,5 x N*	in	< 5000	in	< 1000
S2	1,5–10 x N	ali	5000–50.000	ali	1000–10.000
S3	> 10 x N	ali	> 50.000	ali	> 10.000

*N – zgornja meja normale za LDH

Klasifikacija TNMS deli germinalne tumorje moda v naslednje stadije (16):

- stadij I
 - IA: pT1, N0, M0, S0

- IB: pT2, pT3 ali pT4, N0, M0, S0
- IS: katerikoli pT/TX, n0, M0, S1–3
- stadij II
IIA, IIB in IIC, glede na volumen zajetih bezgavk in vrednosti tumorskih označevalcev
- stadij III
IIIA, IIIB in IIIC, glede na stopnjo razširjenosti zasevkov in glede na vrednosti tumorskih označevalcev.

Znan je tudi »Prognostic Based Stageing System« za metastatske germinalne tumorje moda (17).

DIAGNOSTIKA IN ZDRAVLJENJE INTRATUBULARNE GERMINALNE CELIČNE NEOPLAZIJE

O pomenu biopsije drugega moda pri bolnikih z enostranskim tumorjem moda ni enotnega mnenja. Za izključitev TIN drugega moda svetujejo biopsijo bolj ogroženim bolnikom – tistim z volumnom moda pod 12 ml, z anamnezo o kriptorhizmu in mlajšim od 30 let (18). Ko je TIN dokazana, svetujemo lokalno obsevanje (20 Gy ob enkratnem odmerku 2 Gy). Obsevanje pa povzroča neplodnost (19).

NEPLODNOST PRI MOŠKIH S TUMORJEM MODA

Pri tumorjih moda pogosto dokažemo nenormalnost spermijev. Plodnost bolnikov dodatno okvari še kemoterapija. Zato bolnikom v fertilnem obdobju svetujemo, naj si pred zdravljenjem in pred orhidektomijo dajo določiti plodno sposobnost (testosteron, LH, FSH in analiza semena) in potem morda zamrzniti seme (20).

ZDRAVLJENJE

Približno 15–20 % bolnikov s seminomom v prvem stadiju ima subklinično zasevke, običajno v retroperitoneju, ki po orhidektomiji povzročijo ponovitev bolezni (21). Za **zdravljenje bolnikov s seminomom v prvem stadiju bolezni** so na voljo:

- *radioterapija*
Seminomske celice so zelo občutljive na obsevanje. Obsevanje para-aortnega polja z 20 Gy zmanjša možnost ponovitve bolezni na 1–3 % (22) (priporočilo stopnje A) (23).

- *opazovanje*
Metaanaliza štirih velikih opazovalnih raziskav je pokazala, da je 5-letno preživetje bolnikov brez ponovitve tumorja 82,3-odstotno. Velikost tumorja (> 4 cm) in invazija v rete testis sta najpomembnejša napovednika ponovitve bolezni. Okoli 70 % bolnikov s ponovitvijo tumorja je primernih za obsevanje. Glavni problem bolnikov, ki jih samo opazujemo, so pogostejši kontrolni pregledi, še posebej slikanje retroperitonealnih bezgavk (priporočilo stopnje B) (23).
- *kemoterapija s karboplatinom kot alternativa radioterapiji ali opazovanju*
Zdravljenje s karboplatinom se po velikosti in času recidiva bolezni ter času preživetja ne razlikuje od radioterapije (priporočilo stopnje A) (23).

Drugačno je zdravljenje bolnikov z **neseminomskim germinalni tumorjem moda (NSGCT) – stadij I**. Do 30 % jih ima subklinične zasevke, ki bi povzročili ponovitev bolezni, ko bi te bolnike po orhidektomiji samo opazovali. Najpomembnejši prognostični dejavnik za ponovitev tumorja je vaskularna invazija s tumorskimi celicami v primarnem tumorju ali v njegovi bližini v modu. Če vaskularne invazije ni, to pomeni negativno napovedno vrednost v 77 %, kar dopušča le opazovanje teh bolnikov. Če pa vaskularna invazija je, to pomeni pozitivno napovedno vrednost v 53 % za okultne zasevke (24).

Pri bolnikih z NSGCT – stadij I priporočajo tveganju prilagojeno terapijo (*risk-adapted therapy*), pri čemer so glede na možnost ponovitve tumorja bolniki razdeljeni v dve skupini (23):

Bolnikom z NSGCT – stadij I, ki so manj ogroženi (pT1, brez vaskularne invazije), priporočamo:

- *opazovanje* (če so sposobni vsaj 5-letnega strogega opazovanja) (priporočilo stopnje B) (23) ali
- *kemoterapijo ali retroperitonealno limfadenektomijo z ohranjanjem živcev* (»nerve sparing«) za tiste bolnike, ki nočejo le opazovanja. Kadar pri limfadenektomiji najdemo pozitivne bezgavke (v 30 %), priporočamo še dva ciklusa PEB (cisplatin, etoposid, bleomicin) (priporočilo stopnje A) (23).

Bolnikom z NSGCT – stadij I, ki so huje ogroženi (pT2–pT4), priporočamo:

- *kemoterapijo z dvema ciklusoma PEB* (priporočilo stopnje B) (23)
- *opazovanje ali »nerve-sperring« retroperitonealno limfadenektomijo* za tiste bolnike, ki ne želijo kemoterapije (priporočilo stopnje A) (23).

Standardno zdravljenje pri seminomu – stadij II A/B je radioterapija, in sicer 30 Gy za stadij IIA in 36 za stadij IIB. Obsevamo paraaortno regijo in ipsilateralno iliakalno polje. Šest let brez ponovitve tumorja doživi 95 %

bolnikov z IIA in 89 % z IIB (25). Za bolnike, ki ne želijo obsevanja, je učinkovita kemoterapija (trije ciklusi PEB) (26).

Zdravljenje pri **NSGCT – stadij II A/B** začnemo s kemoterapijo, razen pri tistih bolnikih, ki nimajo zvišanih vrednosti tumorskih označevalcev. Te lahko samo opazujemo ali pa jih zdravimo z retroperitonealno limfadenektomijo. Glede na zvišane vrednosti tumorskih označevalcev dobijo bolniki z NSGCT – stadij II A/B z »dobro« oziroma s »srednjo« prognozo 3 oziroma 4 cikluse PEB. Pri okoli 30 % teh bolnikov kemoterapija ne doseže popolne remisije in je zato potrebna še dodatna resekcija tumorja. Za tiste bolnike, ki ne želijo primarne kemoterapije, pa je možna primarna retroperitonealna limfadenektomija z ohranjanjem živcev ob hkratni adjuvantni kemoterapiji (dva ciklusa PEB) (27).

Pri bolnikih z **napredovalo metastatsko boleznijo (stadij > IIC)**, a z »dobro« prognozo, so standardno zdravljenje 3 ciklusi PEB, če pa je bleomicin kontraindiciran, pa 4 ciklusi PE (28) (priporočilo stopnje A) (23). Terapijo dajemo v tritedenskih intervalih (priporočilo stopnje A) (23). Petletno preživetje bolnikov s seminomom je 86-odstotno, z neseminomskim tumorjem pa 92-odstotno.

Za bolnike s »srednjo« prognozo so standardno zdravljenje 4 ciklusi PEB (29). Pet let preživi 80 % bolnikov z neseminomskim tumorjem, s seminomskim pa 72 % (23).

Za bolnike s »slabo« prognozo (samo neseminomski tumorji) so standardno zdravljenje 4 ciklusi PEB (30) (priporočilo stopnje A) (23). Petletno preživetje je 48-odstotno (23).

ZAKLJUČEK

Rak moda je ena od najbolj ozdravljivih oblik raka. Petletno relativno preživetje za vse bolnike z rakom moda je 95,7-odstotno. Ko je rak omejen na modo, je 99,5-odstotno, ko je bolezen razširjena v regionalne bezgavke, je petletno relativno preživetje 96,3-odstotno, ko pa po vsem telesu, je še vedno kar veliko, 70,1-odstotno (31).

LITERATURA

1. Richie JP, Steele GS. Neoplasms of the testis. In: Wein AJ, Kavoussi LR, Novick AC, Partin AW, Peters CA, editors. Campbell-Walsh urology. IXth ed. Philadelphia: Saunders Elsevier, 2007: 893–935.
2. Bosl GJ, Motzer RJ. Testicular germ cell cancer. N Engl J Med 1997; 337: 242–53.
3. Skakkebaek EN. Possible carcinoma-in-situ of the testis. Lancet 1972; 2: 516–7.

4. Harland SJ, Cook PA, Fossa SD, Horwich A, Mead GM, Parkinson MC, et al. Intratubular germ cell neoplasia of contralateral testis in testicular cancer; defining high risk group. *J Urol* 1998; 160: 1353–7.
5. IARC. Cancer incidents in five continents. Vol 8. Lyon: IARC Scientific Publications, 2002.
6. Dieckmann KP, Pichlmeier U. The prevalence of familial testicular cancer. *Cancer* 1997; 80: 1954–60.
7. Moller H, Prener A, Skakkebaek EN. Testicular cancer, cryptorchidism, inguinal hernia, testicular atrophy and genital malformations: Case-control studies in Denmark. *Cancer Causes Control* 1996; 7: 264–74.
8. Comiter CU, Benson CJ, Capelouto CC, Kantoff P, Shulman L, Richie JP, et al. Non-palpable intratesticular masses detected sonographically. *J Urol* 1995; 154: 1367–9.
9. Klein EA. Tumor markers in testis cancer. *Urol Clin North Am* 1993; 20: 67–73.
10. Javadpour N. The role of biologic markers in testicular cancer. *Cancer* 1980; 45: 1755–61.
11. Heidenreich A, Weissbach L, Holtl W, Albers P, Kliesch S, Kohermann KU, et al. Organ sparing surgery for malignant germ cell tumor of the testis. *J Urol* 2001; 166: 2161–5.
12. See WA, Hoxie L. Chest staging in testis cancer patients: imaging modality selection based upon risk assessment as determined by abdominal CT scan results. *J Urol* 1993; 150: 874–8.
13. Ellis J H, Blies JR, Kopecki KK, Klatte EC, Rowland RG, Donohue JP. Comparison of NMR and CT imaging in the evaluation of metastatic retroperitoneal lymphadenopathy from testicular carcinoma. *J Comput Assist Tomogr* 1984; 8: 709–19.
14. Albers P, Bender H, Yilmaz H, Schoeneich G, Biersack HJ, Mueller SC. PET in the clinical staging of patients with stage I and II testicular germ cell tumours. *Urology* 1999; 53: 808–11.
15. Sobin LH, Wittekind CH, editors. UICC: TNM classification of malignant tumours. 6th ed. Wiley-Liss, 2002.
16. Vogelzang NJ, Scardino PT, Shipley WU, Coffey DS. Genitourinary oncology. Philadelphia: Williams & Wilkins, 1999.
17. International Germ Cell Cancer Collaborative Group. International germ cell consensus classification: a prognostic factor-based staging system for metastatic germ cell cancers. *J Clin Oncol* 1997; 15: 594–603.
18. Harland SJ, Cook PA, Fossa SD, Horwich A, Mead GM, Parkinson MC, et al. Intratubular germ cell neoplasia of contralateral testis in testicular cancer: defining high risk group. *J Urol* 1998; 160: 1353–7.
19. Jacobsen KD, Fossa SD, Biero TP, Aass N, Heilo A, Stenwig AE. Gonadal function and fertility in patients with bilateral testicular germ cell malignancy. *Eur Urol* 2002; 42: 229–38.
20. Kliesch S, Behre HM, Jurgens H, Nieschlag E. Cryopreservation of semen from adolescent patients with malignancies. *Med Pediatr Oncol* 1996; 26: 20–7.
21. Melchior D, Hammer P, Fimmers R, Schuller H, Albers P. Long-term results and morbidity of paraaortic compared with paraaortic and iliac adjuvant radiation in clinical stage one seminoma. *Anticancer Res* 2001; 21: 2989–93.
22. Jones WG, Fossa SD, Mead GM, Roberts JT, Sokal M, Horwich A, et al. Randomized trial of 30 versus 20 Gy in the adjuvant treatment of stage I testicular seminoma. *J Clin Oncol* 2005; 25: 1200–8.
23. Albers P, Albrecht W, Algaba F, Bokemeyer C, Cohn-Cedermark G, Horwich A, et al. Guidelines on testicular cancer. European Association of Urology 2007.

24. Albers P, Siener R, Kliesch S, Weissbach L, Krege S, Sparwasser C, et al. Risk factors for relapse in clinical stage I non-seminomatous testicular germ cell tumours: Results of the German testicular cancer study group trial. *J Clin Oncol* 2003; 21: 1505–12.
25. Classen J, Schmidberger H, Meisner C, Soucohn R, Sautter-Bihl ML, Sauer R, et al. Radiotherapy for stages II A/B testicular seminoma: final report of a prospective multicenter clinical trial. *J Clin Oncol* 2003; 21: 1101–6.
26. O'Sullivan JM, Huddart RA, Norman AR, Nichols J, Dearnaley DP, Horwich A. Predicting the risk of bleomycin lung toxicity in patients with germ-cell tumours. *Ann Oncol* 2003; 14: 91–6.
27. Weissbach L, Bussar-Maatz R, Fletchner H, Pichlmeier U, Hartmann M, Keller L. RPLND or primary chemotherapy in clinical II A/B nonseminomatous germ cell tumours. Results of a prospective multicenter trial including quality of life assessment. *Eur Urol* 2000; 37: 582–94.
28. De Witt R, Roberts JT, Wilkinson PM, de Mulder PH, Mead GM, Fossa SD, et al. Equivalence of three or more cycles of bleomycin etoposide and cisplatin chemotherapy and of a three or five days schedule in good-prognosis germ-cell cancer. *J Clin Oncol* 2001; 19: 1629–40.
29. De Witt R, Stoter G, Sleijfer DT, Neijt JP, ten Bokkel Huinink WW, et al. Four cycles of BEP vs four cycles of VIP in patients with intermediate prognosis metastatic testicular non-seminoma. *Br J Cancer* 1998; 78: 828–32.
30. Bokemeyer C, Kollmann SB, Erger C, Meisner C, Harstrick A, Beyer J, Metzner B, et al. First line high-dose chemotherapy compared with standard-dose PEB/VIP chemotherapy in patients with advanced germ cell tumours: a multi-variate and matched-pair analysis. *J Clin Oncol* 1999; 17: 3450–6.
31. Lechevallier E, Mottet N, Berges R. Penile and testicular cancer: What's new in 2006? *Eur Urol Suppl* 2007; 6: 413–22.