



Jasenska Gugić, dr. med.

**POZNE POSLEDICE ZDRAVLJENJA BOLNIKOV S SEMINOMOM
TESTISA**

Imenovanje mentorja na seji senata dne 24. 2. 2011

Komisija za oceno in zagovor imenovana na seji senata dne 11. 4. 2016

Datum zagovora: 13. 9. 2016

Mentorica: doc. dr. Irena Oblak, dr. med.

Predsednik komisije: prof. dr. Marko Hočevar, dr. med.

Članica komisije: prof. dr. Lara Lusa, univ. dipl. stat. in aktuar

Član komisije: prof. dr. Anton Crnjac, dr. med.

KAZALO

IZVLEČEK.....	5
ABSTRACT.....	7
1. UVOD.....	9
1.1. Incidenca in etiologija seminoma.....	9
1.2. Klinična slika in diagnoza seminoma.....	10
1.3. Zdravljenje seminoma.....	11
1.3.1. Zdravljenje seminoma stadija I.....	12
1.3.2. Zdravljenje seminoma stadijev II A in II B.....	16
1.3.3. Zdravljenje seminoma stadijev II C in III.....	19
1.4. Pozne posledice po zdravljenju seminoma moda.....	21
1.4.1. Pozne posledice na srčno-žilnem sistemu.....	21
1.4.2. Sekundarne maligne bolezni.....	27
1.4.3. Pozne posledice na gonadah.....	30
1.4.4. Pozne posledice na perifernem živčevju in okvara sluha.....	32
1.4.5. Pozne posledice na gastrointestinalnem traktu.....	33
1.4.6. Pozne posledice na urinarnem traktu.....	35
1.4.7. Pozne posledice na pljučih.....	37
1.4.8. Kronična utrujenost.....	38

1.4.9. Vzroki smrti.....	39
2. NAMEN DELA IN HIPOTEZE.....	41
2.1. Namen dela.....	41
2.2. Hipoteze.....	41
3. ZASNOVA RAZISKAVE, PREISKOVANCI IN METODE.....	42
3.1. Zasnova raziskave.....	42
3.2. Preiskovanci.....	42
3.3. Metode dela.....	43
3.4. Statistične metode.....	44
4. REZULTATI.....	45
4.1. Značilnosti bolnikov.....	45
4.2. Prejeto zdravljenje.....	46
4.3. Skupni odmerki citostatikov.....	49
4.4. Obsevalna polja in odmerki pri obsevanih bolnikih.....	49
4.5. Srčno-žilni zapleti in dejavniki tveganja za pojav srčno-žilnih zapletov.....	51
4.6. Sekundarni maligni tumorji.....	54
4.7. Okvara sluha, periferne živčevja, pljučnega parenhima, gastrointestinalnega trakta in genitourinarnega trakta ter ostale somske pozne posledice.....	54

4.8.	Plodnost pri preiskovancih pred in po zdravljenju seminoma.....	55
4.9.	Vrednosti spolnih hormonov.....	56
4.10.	Ledvična funkcija.....	57
4.11.	Spremembe v krvni sliki.....	61
4.12.	Ostali analizirani parametri.....	61
4.13.	Delež bolnikov z vsaj eno somatsko pozno posledico.....	62
4.14.	Starost bolnikov in opazovalna doba.....	62
4.15.	Izid zdravljenja.....	63
4.16.	Analiza preživetja.....	64
5.	RAZPRAVA.....	68
6.	ZAHVALE.....	86
7.	LITERATURA.....	87

IZVLEČEK

Uvod: Seminom moda je bolezen mladih moških, ki imajo dobro prognozo. Glede na dolgo pričakovano življenjsko dobo so ogroženi za nastanek poznih posledic zdravljenja. Namen naše raziskave je bil ugotoviti pozne posledice zdravljenja pri bolnikih s seminomom moda, ki so bili zdravljeni med 16. in 31. letom starosti v Sloveniji v obdobju od 1. 1. 1961 do 31. 12. 2006, ter opredeliti dejavnike tveganja za njihov pojav.

Metode dela: V raziskavo smo vključili 128 bolnikov, ki so se odzvali povabilu na pregled v ambulanto za sledenje poznih posledic. Od bolnikov smo pridobili anamnestične podatke, opravili klinični pregled in jih napotili na odvzem vzorcev krvi za laboratorijske preiskave: kompletna in diferencialna krvna slika, elektroliti, ledvični retenti, jetrni testi, CRP, holesterol (celokupni holesterol, LDL- in HDL-holesterol), trigliceridi, PSA, ščitnični hormoni in spolni hormoni. Bolniki so oddali vzorce 24-urnega in drugega jutranjega urina za določitev količine izločenih elektrolitov, beljakovin in očistka kreatinina ter opredelitve vrste proteinurije in pregled parametrov v sedimentu urina. Narejen je bil tudi izračun očistka kreatinina in ocenjene dnevne proteinurije. Za potrebe analize zbranih podatkov smo uporabili opisno statistiko, naredili pa smo tudi analizo preživetja po metodi Kaplan-Meier, v katero smo vključili vseh 224 bolnikov, ki so bili zdravljeni v obdobju od 1. 1. 1961 do 31. 12. 2006 (vključno z živimi nepregledanimi in umrlimi bolniki).

Rezultati: Vsaj eno pozno somatsko posledico smo ugotovili pri 65,6 % bolnikov po povprečni opazovalni dobi 18,5 leta. Ta delež je bil največji pri bolnikih, zdravljenih z obsevanjem, in najmanjši pri bolnikih, zdravljenih z monokemoterapijo s karboplatinom. Srčno-žilne zaplete smo ugotovili pri 4,7 % bolnikov, z največjim, kar 13,5-odstotnim deležem v skupini bolnikov, zdravljenih z obsevanjem. Dejavniki tveganja za srčno-žilne zaplete, kot so kajenje, prekomerna telesna teža, arterijska hipertenzija, hiperholesterolemija in sladkorna bolezen, so bili prisotni pri visokem deležu bolnikov. Sekundarna maligna bolezen je bila ugotovljena pri 3,9 % pregledanih 128 bolnikov in pri 8,0 % vseh bolnikov, pri čemer so bili najbolj ogroženi za pojav le-te obsevani bolniki. Težave s plodnostjo je po zdravljenju seminoma imelo kar 30,5 % bolnikov, največ težav pa je bilo pri bolnikih, zdravljenih s cisplatin vsebujočo kemoterapijo. Zvišane vrednosti FSH oziroma LH smo našli pri približno polovici oziroma tretjini bolnikov, pri tretjini bolnikov smo našli znižane vrednosti prostega

testosterona. Okvaro ledvic smo ugotovili le pri enem pregledanem bolniku. Poglavitni vzroki smrti pri naših bolnikih so bili drugi maligni tumorji in srčno-žilni zapleti. Analiza preživetja je potrdila naša predvidevanja, da so za usodne pozne posledice najbolj ogroženi obsevani bolniki. Visoka umrljivost zaradi poznih posledic pri bolnikih, ki so bili le operirani, je najverjetneje posledica nepopolnih podatkov o zdravljenju.

Zaključek: Pri bolnikih, zdravljenih zaradi seminoma moda, je prisotnost poznih posledic, predvsem drugih malignih tumorjev in srčno-žilnih zapletov, ter dejavnikov tveganja za njihov pojav resen klinični problem. Bolnike je treba z njimi seznaniti in jih spodbuditi k zdravemu življenjskemu slogu. Preprečevanje, zgodnje prepoznavanje in ustrezno zdravljenje poznih posledic zdravljenja so za zagotavljanje boljšega preživetja in čim boljše kakovosti življenja teh bolnikov izrednega pomena.

ABSTRACT

Introduction: Testicular seminoma is a disease with good prognosis, which affects young men. Considering long life expectancy, these patients are at high risk of developing late consequences of treatment. The aim of our study was to evaluate the late consequences of treatment in patients with testicular seminoma, treated between 16 and 31 years in Slovenia between 1. 1. 1961 and 31. 12. 2006 and to identify risk factors for their occurrence.

Methods: We included 128 patients who agreed to participate in a program for long-term follow up of cancer survivors. Information about medical history were collected from the patients, they underwent physical examination and blood samples were collected for: complete and differential blood count, electrolytes, creatinine, urea, urate, liver function tests, CRP, cholesterol (total cholesterol, LDL-cholesterol and HDL-cholesterol), triglycerides, PSA, thyroid hormones and sex hormones. Samples of 24-hour urine and second morning urine were also collected to determine the quantity of excreted electrolytes, protein and creatinine clearance, to identify the type of proteinuria and for urine sediment examination. Calculation of creatinine clearance and estimated daily proteinuria was made. Descriptive analysis was performed for the collected data, as well as survival analysis according to Kaplan-Meier for 224 patients who were treated between 1. 1. 1961 and 31. 12. 2006 (including all alive and dead patients).

Results: At least one late somatic sequela was found in 65,6% of patients after an average observation time of 18,5 years. This proportion was the highest in patients treated with radiotherapy and the smallest in patients treated with carboplatin only. Cardiovascular late sequelae were found in 4,7 % of patients, with the largest proportion in patients treated with radiotherapy (13,5 %). The risk factors for cardiovascular diseases, as smoking, obesity, hypertension, hypercholesterolemia and diabetes, were found in a high proportion of patients. Secondary malignant neoplasms were found in 3,9 % of 128 patients and in 8,0 % of all patients, respectively and patients treated with radiotherapy were at the highest risk. After treating seminoma, 30,5 % patients had fertility issues, with the highest proportion in patients treated with cisplatin-based chemotherapy. Increased FSH levels were found in about half of the patients and about third of them had increased LH levels, respectively. Reduced levels of free testosterone were found in one third of patients. Renal damage was

diagnosed in one patient only. The main causes of death in our patients were secondary malignant neoplasms and cardiovascular diseases. Survival analysis confirmed our assumptions that patients treated with radiotherapy are at the highest risk for fatal late consequences. High mortality rate due to late sequelae in patients who had surgery only is most likely due to incomplete data about treatment.

Conclusion: In patients treated for testicular seminoma, the occurrence of the late sequelae, especially secondary malignant neoplasms and cardiovascular diseases, as well as high incidence of risk factors for cardiovascular diseases represent serious clinical problem. Prevention, early identification and appropriate treatment of late consequences are of great importance in order to provide better survival and the best possible quality of life of these patients.

1. UVOD

1.1. Incidenca in etiologija seminoma

Tumorji mod spadajo med redke maligne bolezni, z 1-odstotnim deležem med vsemi malignimi boleznimi pri moških vseh starostnih skupin. V razvitih državah sveta so najpogostejša maligna bolezen pri mlajših moških med 20. in 34. letom starosti. V svetu se letno odkrije približno 52.000 novih primerov, zaradi bolezni pa letno umre približno 10.000 bolnikov (1, 2).

Kar v 95 % gre za tumorje zarodnih celic ali t. i. germinalne tumorje, ki imajo dve glavni histološki podskupini: seminomi in neseminomski tumorji. Približno polovica je čistih seminomov, preostalo polovico pa zajemajo neseminomski tumorji z manjšim deležem mešanih tumorjev, ki imajo obe komponenti. Zadnje razvrščamo glede na neseminomsko komponento (3). Medtem ko se neseminomski tumorji pojavljajo pri bolnikih večinoma med 25. in 29. letom starosti, je večina seminomov odkritih približno desetletje kasneje, to je med 35. in 39. letom starosti. Podatki iz literature kažejo na precejšnje razlike v incidenci germinalnih tumorjev v različnih državah sveta, od manj kot 0,7 primera na 100.000 moških v večini držav Afrike in Azije do približno 10 primerov na 100.000 moških v najrazvitejših državah Severne Amerike in Evrope. V večini držav incidenca germinalnih tumorjev v zadnjih desetletjih narašča. Trabert in sod. poročajo o vsaj 2-odstotni letni spremembi v večini evropskih držav, z največjim letnim porastom incidence na Slovaškem, kjer je 4,2 %, in v Sloveniji, kjer je 4,9 % (4). Medtem ko je bila incidenca germinalnih tumorjev v Sloveniji 1–3,2 primera na 100.000 moških v 60. in 70. letih prejšnjega stoletja, je v zadnjih letih okrog 9 na 100.000 moških za germinalne tumorje ter 4–6 na 100.000 moških za seminome. V Registru raka Republike Slovenije so od leta 1961 do leta 1982 beležili incidenco seminomskih in neseminomskih tumorjev skupaj, od leta 1983 pa beležijo incidenco za vsakega izmed teh dveh histoloških podtipov posebej. Ocenjena incidenca za leto 2015 za Slovenijo je 9,8 na 100.000 moških (5).

Geografske razlike v incidenci in pojavnost raka v različnih časovnih obdobjih kažejo na možnost vpliva dejavnikov okolja, ki še vedno ostajajo nepojasneni. Glede na visoko incidenco bolezni v razvitih državah Zahoda in velik porast incidence v državah na prehodu iz večinoma vzhodnega na zahodni način življenja lahko sklepamo, da je bolezen povezana s t.

i. zahodnim načinom življenja (4). Dobro znani dejavnik tveganja za raka moda je kriptorhizem (nespuščeno modo). Podatki v literaturi kažejo, da kriptorhizem v otroštvu pomeni 2–18-krat večje tveganje za razvoj germinalnega tumorja (2) oziroma po podatkih metaanalize je tveganje 8-krat večje (6). Večje tveganje za nespuščeno modo pomeni v manjši meri tudi večje tveganje za drugo, spuščeno modo. Medtem ko je jasno dokazano, da orhipeksija (kirurška fiksacija moda v skrotalno vrečo) v otroštvu zmanjša tveganje za kasnejši nastanek bolezni, so strokovnjaki še vedno v dvomu, katera je optimalna starost, pri kateri mora biti poseg opravljen. Trenutno velja priporočilo, da naj se orhipeksija opravi pred 10. letom starosti (7, 8). Moški po prebolelem germinalnem tumorju na eni strani so 12–38-krat bolj ogroženi za razvoj bolezni na drugi strani v primerjavi s splošno populacijo (9). Tveganje je največje v prvih 5 letih po zdravljenju, nato tveganje postopoma upada. Eden izmed pomembnih dejavnikov tveganja za nastanek germinalnega tumorja je tudi pozitivna družinska anamneza, in sicer so bolj ogroženi moški, ki jim je zbolel sorodnik v prvem kolenu. V primeru bolezni pri očetu ali sinu je tveganje za razvoj bolezni 2–6-krat večje, medtem ko je v primeru bolezni pri bratu 8–13-krat večje (2). Kot možne dejavnike tveganja v literaturi navajajo predvsem perinatalne dejavnike, ko pride do izpostavljenosti zarodnih celic gonad moških zarodkov škodljivim snovem tekom zgodnjega razvoja v maternici. Ostali možni vzroki so lahko tudi spremembe na določenih lokusih v genskem zapisu in neplodnost. Povezanost neplodnosti s povečanim tveganjem za razvoj germinalnih tumorjev je kompleksna, po eni strani je neplodnost lahko posledica maligne bolezni, po drugi strani imajo oboleli moški pogosto težave s plodnostjo že pred boleznijo.

Slednje je pogosto povezano še z drugimi patološkimi spremembami v okviru sindroma testikularne disgeneze. Gre za sindrom, ki je najverjetneje posledica motenega zgodnjega razvoja genitourinarnega trakta zaradi vpliva dejavnikov okolja. Zanj so značilni slabša kakovost semena ali neplodnost, večja pogostost kriptorhizma in/ali hipospadije (prirojena okvara, pri kateri se izvodilo sečnice razvije na sprednjem delu penisa) in večje tveganje za razvoj germinalnih tumorjev (10).

1.2. Klinična slika in diagnoza seminoma

Tumor moda se običajno kaže kot neboleča zatrdlina v mošnji. Bolniki včasih navajajo bolečino, občutek teže, neugodja ali napetosti, lahko pa je prisotno tudi otekanje mošnje. V

primeru razširjenosti bolezni na področne retroperitonealne bezgavke se lahko pojavi povečanje trebuha in/ali bolečine v hrbtu. Ostali znaki in simptomi bolezni so odvisni od razširjenosti bolezni in morebitne prizadetosti drugih organskih sistemov.

Poleg izčrpne anamneze in kliničnega pregleda bolnika so potrebne še laboratorijske preiskave, kot so analiza hemograma, osnovnih biokemičnih preiskav ter določitev vrednosti tumorskih markerjev LDH (laktat dehidrogenaza), β -hCG (beta humani horionski gonadotropin) in α FP (alfa fetoprotein). Vrednost α FP je zvišana le v primeru neseminomskih ali mešanih germinalnih tumorjev, medtem ko sta vrednosti β -hCG in LDH lahko zvišani tudi pri čistem seminomu. Po podatkih iz literature je vrednost β -hCG lahko zvišana pri 2–12 % bolnikov seminoma stadija I in pri 25–50 % bolnikov z razširjeno obliko bolezni, vrednost LDH pa je lahko zvišana pri 50–75 % bolnikov z razširjeno obliko bolezni. Pri bolniku je treba opraviti tudi obojestranski ultrazvočni pregled mod. V primeru, da preiskava potrdi prisotnost tumorja v modu, sledi orhiektomija, ki je hkrati diagnostična in terapevtska. Za oceno razširjenosti bolezni se priporočata računalniška tomografija (CT) trebuha in medenice ter rentgensko slikanje ali CT prsnega koša, ki je nujna slikovna preiskava v primeru prizadetosti retroperitonealnih bezgavk (2, 3, 11).

1.3. Zdravljenje seminoma

Germinalni tumorji so zelo dobro ozdravljivi zaradi izjemne občutljivosti tumorskih celic na obsevanje in kemoterapijo. Petletno preživetje bolnikov z germinalnimi tumorji za vse stadije je kar 95,3-odstotno (99,2-odstotno za stadij I, 96,3-odstotno za stadij II in 73,8-odstotno za stadij III) (12). Dolga leta je bilo obsevanje najbolj uporabljan način zdravljenja, ki ga je postopoma nadomeščala kemoterapija, predvsem z začetkom uporabe spojin platine sredi 70. letih in etopozida na začetku 80. letih prejšnjega stoletja. Zdravljenje z obsevanjem in/ali kombinacijo kemoterapije je bilo visoko učinkovito, hkrati pa povezano tudi s številnimi zgodnjimi in poznimi neželenimi učinki ter s posledičnim negativnim vplivom na kakovost življenja pri mladih moških z dolgo pričakovano življenjsko dobo. Iz tega razloga so strokovnjaki v zadnjih desetletjih iskali nove načine zdravljenja, ki bi bili za bolnike manj škodljivi, a vsaj enako učinkoviti. Sčasoma je kemoterapija vse bolj nadomeščala zdravljenje z obsevanjem. V primeru obsevanja so vse bolj zmanjševali obsevalne volumne in odmerke obsevanja. Pri uporabi kemoterapije so kombinirane sheme različnih toksičnih citostatikov

nadomeščali z uporabo manj toksičnih kemoterapevtskih shem in monokemoterapije. Vse pogosteje pa se za dodatno zdravljenje po operaciji niso odločili, temveč so bolnika le skrbno sledili in se na ta način izognili možnim neželenim učinkom dodatnega zdravljenja.

1.3.1. Zdravljenje seminoma stadija I

Ob postavitvi diagnoze ima 70–80 % bolnikov stadij bolezni I, pri katerem je bolezen omejena na modo (13). Po opravljeni orhiektomiji se dandanes po smernicah NCCN (National Comprehensive Cancer Network) in ESMO (European Society for Medical Oncology) lahko odločamo med tremi enakovrednimi možnostmi zdravljenja, kot sta skrbno sledenje in dopolnilna kemoterapija z 1 ali 2 krogoma karboplatina ali dopolnilnim obsevanjem področnih bezgavk (11, 14). V klinični praksi se praviloma odločamo za skrbno sledenje ali kemoterapijo s karboplatinom. Odločitev je odvisna od posameznega onkološkega centra ter odločitve lečečega zdravnika in bolnika.

V preteklosti sta bila več kot 50 let standardno zdravljenje bolnikov s seminomom stadija I orhiektomija in dopolnilno obsevanje področnih bezgavk. Obsevali so paraaortne, istostranske iliakalne in obturatorne bezgavke. Zgornja meja t. i. obsevalnega polja DL («dog leg») je bila na višini medvretenčne ploščice med 10. in 11. prsnim vretencem, spodnja meja za paraaortalne bezgavke je bila medvretenčna ploščica med 5. ledvenim in 1. križnim vretencem, za iliakalne in obturatorne bezgavke pa srednji del obturatornega foramna. Stranska meja so bili transverzalni odrastki ustreznih vretenc na nasprotni strani in hilus ledvice v zgornjem delu ter lateralni rob acetabuluma v spodnjem delu obsevalnega polja na strani prizadetega moda (3, 15, 16). Historično je zgoraj opisano obsevalno polje ponekod zajemalo še področje ingvino-skrotalne regije. S tem zdravljenjem je bila dosežena 96–98-odstotna lokalna kontrola bolezni. Na žalost pa je omenjeno zdravljenje povzročalo resne pozne posledice, predvsem v področju gastrointestinalnega trakta in gonad, ter pojav sekundarnih malignih bolezni. Infradiafragmalnemu obsevanju je bilo pogosto priključeno tudi profilaktično obsevanje medpljučja in leve nadključnične kotanje, zaradi česar so bile pri teh bolnikih opisane tudi pozne posledice na srcu in pljučih (15, 17).

Znanje o limfni drenaži s področja moda ter tudi podatki, pridobljeni iz patoloških in kliničnih serij, so omogočili zmanjševanje obsevalnega polja. Limfa se namreč s področja moda drenira prek kanalčkov, ki se v področju hilusa moda zlijejo v večje kanale in se, spremljajoč

potek testikularnih ven, drenirajo v retroperitonealne – paraaortne bezgavke od višine 11. prsnega do 4. ledvenega vretenca, največ pa v področje od 1. do 3. ledvenega vretenca. Drenaža limfe iz paraaortnih bezgavk poteka prek glavnega limfnega voda v področje medpljučja in leve nadključnične kotanje. Predhodni operativni posegi v področju ingvinalne regije lahko nekoliko spremenijo drenažo limfe ter jo deloma preusmerijo v podkožje skrotuma in trebušne stene ter naprej v ingvinalne in iliakalne bezgavke (3). Podatki iz patoloških serij po retroperitonealni limfadenektomiji (RPLND – retroperitoneal lymph node dissection) zaradi ne seminomskih tumorjev kažejo, da so iliakalne bezgavke redko prizadete. V seriji 154 bolnikov po RPLND so bile iliakalne bezgavke prizadete le pri 3 bolnikih (15). Ob predpostavki, da se seminomski tumorji širijo na podoben način kot ne seminomski, lahko sklepamo, da je verjetnost prizadetosti iliakalnih bezgavk zelo majhna.

Na začetku 80. letih prejšnjega stoletja so obsevanje ingvino-skrotalnega področja ter profilaktično obsevanje medpljučja in leve nadključnične kotanje večinoma opustili. Fossa in sod. so iskali optimalno velikost obsevalnega polja in so do tedaj standardno DL-polje v svoji randomizirani raziskavi primerjali z obsevanjem le področja paraaortnih bezgavk oziroma paraaortnim (PA) poljem. Razlik v 3-letnem za bolezen specifičnem (96 % pri PA-polju v primerjavi s 96,6 % pri DL-polju) in celokupnem preživetju (99,3 % pri PA-polju v primerjavi s 100 % pri DL-polju) niso našli. Skupina bolnikov s PA-poljem je sicer imela več ponovitev v področju medenice, vendar razlika ni bila statistično pomembna. Pomembno je, da so v omenjeni skupini beležili manj akutnih težav, pričakovati pa je tudi manj poznih posledic, še posebno tistih na gonadah, ki jih v raziskavi niso mogli opredeliti zaradi relativno kratke opazovalne dobe (16).

Po podatkih starejših raziskav so v preteklosti uporabljali višje odmerke sevanja, večinoma 36–40 Gy ali celo več. Znano je, da so seminomske celice izjemno občutljive na obsevanje, zaradi česar so odmerki obsevanja lahko nekoliko nižji v primerjavi s tistimi, ki se uporabljajo pri drugih solidnih tumorjih. Jones in sod. so v randomizirani raziskavi med letoma 1995 in 1998 primerjali tedajšnji standardni odmerek obsevanja 30 Gy z odmerkom 20 Gy. Med obema skupinama bolnikov niso ugotovili statistično pomembne razlike v ponovitvi bolezni, saj je bila absolutna razlika v 2-letni verjetnosti za ponovitev bolezni le 0,7 %. Bolniki, ki so prejeli le 20 Gy, so imeli bistveno manj težav med in neposredno po obsevanju. Zaradi prekratkega časa opazovanja poznih posledic niso mogli oceniti (18).

Poskusi zmanjšanja poznih posledic zdravljenja seminoma stadija I so bili dolgo usmerjeni le v zmanjševanje obsevalnega polja in/ali odmerka obsevanja. Kasneje so začeli razmišljati tudi o opustitvi obsevanja, posebno po tem, ko se je skrbno sledenje bolnikov po operaciji neseminomskih tumorjev izkazalo za uspešno. Dejstvo je, da ima 15–20 % bolnikov s seminomom stadija I prisotne mikrozasevke v področnih bezgavkah, običajno paraaortnih (18). V primeru dopolnilnega infradiafragmalnega obsevanja bolnikov s stadijem I kar 80–85 % bolnikov obsevamo po nepotrebnem. Warde in sod. so analizirali histopatološke značilnosti tumorjev in starost bolnikov ter ugotovili, da sta velikost tumorja nad 4 cm in invazija rete testis lahko negativna napovedna dejavnika za prisotnost mikrozasevkov oziroma za ponovitev bolezni. Petletna verjetnost ponovitve bolezni je bila pri bolnikih s prisotnim enim napovednim dejavnikom 16-odstotna, če sta bila prisotna oba, pa kar 32-odstotna (19). Tveganju prilagojena izbira načina zdravljenja se je uveljavila v klinični praksi, vendar brez predhodnega ovrednotenja. Vsi kasnejši poskusi ovrednotenja napovednega modela niso potrdili njegove napovedne vrednosti. Chung in sod. so potrdili napovedno vrednost velikosti tumorja (mejna vrednost je bila velikost tumorja nad 3 cm), ne pa tudi invazije rete testis (20, 21). Aparicio in sod. so na podlagi Wardeovega modela razvili nekoliko spremenjen model oziroma nomogram, ki upošteva velikost tumorja in invazijo rete testis (22). Kamba in sod. navajajo invazijo rete testis kot napovedni dejavnik, medtem ko Kobayashi in sod. navajajo širjenje tumorja skozi tuniko albugineo kot mejno statistično pomemben napovedni dejavnik (23, 24).

V raziskavah so proučevali pomen več drugih kliničnih in/ali patoloških značilnosti, kot so starost bolnika, serumska vrednost β -HCG in LDH pred zdravljenjem, limfovaskularna invazija ter invazija spermatičnega duktusa, vendar se nobena izmed njih, tako posamično kot v kombinaciji, ni pokazala kot napovedni dejavnik za ponovitev bolezni. Trenutno potekajoče raziskave so večinoma usmerjene na molekularne in/ali genske značilnosti tumorja, ki bi lahko bili novi potencialni napovedni dejavniki (21).

Znano je, da se v primeru, ko bolnik ni dodatno zdravljen po operaciji, lahko bolezen ponovi pri 15–20 % bolnikov, s srednjim časom do ponovitve približno 14 mesecev. Več kot 90 % ponovitev se zgodi v prvih 2 letih po orhiektomiji, po več kot 5 letih se bolezen ponovi le pri 2–4 % bolnikov. Najpogosteje se bolezen ponovi v retroperitonealnih bezgavkah, kar pri 76–94 % bolnikov, v 5–15 % se ponovi v medpljučju in/ali pljučih, medtem ko ponovitve v

medenici zasledimo le v 3–11 %. Pogosteje se ponovitve v medenici pojavijo po predhodnih kirurških posegih v ingvino-skrotalni regiji. Če se po operaciji odločimo le za sledenje, je le-to potrebno vsaj 10 let s pomočjo CT-preiskav trebuha in medenice (3, 25–31).

Pri ne seminomskih tumorjih lahko ponovitev zasledimo s spremljanjem serumske vrednosti tumorskih markerjev, pri seminomu te možnosti nimamo. Zaradi neželenih učinkov pooperativnega obsevanja ali izpostavljanja sevanju v sklopu sledenja s CT je bila kot naslednja možnost zdravljenja pri seminomu stadija I uvedena kemoterapija. Bolniki z napredovalim stadijem seminoma so bili v preteklosti že uspešno zdravljeni s cisplatin vsebujočimi kemoterapevtskimi kombinacijami, ki pa so bile preveč toksična izbira za bolnike s stadijem I. V raziskavah so poročali tudi o uspešni uporabi karboplatina v monoterapiji pri bolnikih z napredovalim stadijem seminoma, zaradi česar so zdravilo začeli uporabljati tudi pri bolnikih s stadijem I.

V večini raziskav so pri seminomu stadija I začeli z uporabo 2 krogov karboplatina, Dieckermann ter Oliver in sod. pa so poročali o uporabi 1 ali 2 krogov (32–36). Verjetnost ponovitve bolezni je bila po dopolnilnem zdravljenju z 2 krogoma karboplatina 1,7-odstotna (0–3,6-odstotna), medtem ko je bila po 1 krogu ta verjetnost 4,5-odstotna (0,7–8,6-odstotna) (33, 34). Čeprav so Aparicio in sod. v dveh raziskavah vključili le bolnike s slabimi napovednimi dejavniki (tumor večji od 4 cm, invazija rete testis), kar bi lahko vodilo v več ponovitev bolezni, rezultati potrjujejo, da je bilo zdravljenje z 2 krogoma karboplatina učinkovitejše kot zdravljenje z 1 krogom (37). Oliver in sod. so po uporabi 1 kroga karboplatina opazili nižjo incidenco germinalnih tumorjev v preostalem modu v primerjavi z bolniki, ki so bili zdravljeni z obsevanjem. Petletno skupno tveganje je bilo 0,54-odstotno pri bolnikih, zdravljenih s karboplatinom, in 1,96-odstotno pri bolnikih po obsevanju, kar so razlagali z možnostjo uničenja že obstoječega karcinoma in situ s kemoterapijo. Powels in sod. so po zdravljenju bolnikov z 1 krogom karboplatina opazili nižjo incidenco germinalnih tumorjev v preostalem modu, vendar le v prvih 5 letih po zdravljenju, kasneje pa se incidenca poveča, kar je bilo v nasprotju z Oliverovo raziskavo. Omenjeni raziskavi sta se razlikovali po dolžini opazovalne dobe. Opazovalna doba v Oliverovi raziskavi je bila 4 leta, v Powelsovi pa 9 let. Powels in sod. so zaključili, da je nižja incidenca germinalnih tumorjev v preostalem modu najverjetneje prehodni pojav v prvih letih po zdravljenju in da

najverjetneje kemoterapija s karboplatinom dolgoročno ne zniža incidence germinalnih tumorjev v preostalem modu, temveč se ti pojavijo le z zamikom (33, 38).

Powelsova raziskava je pomenila mejnik v zdravljenju bolnikov s seminomom stadija I s karboplatinom, ker je v njej prvi poročal o možnih poznih posledicah zdravljenja. Glede na podatke iz dotedanjih raziskav je bila akutna toksičnost karboplatina znana, večjih poznih posledic pa niso pričakovali. Poleg tega je bila za oceno poznih posledic opazovalna doba v večini študij raziskav prekratka. Po srednji opazovalni dobi 9 let v Powelsovi raziskavi niso opazali večje smrtnosti v primerjavi s splošno populacijo, kot tudi ne večje pogostosti srčno-žilnih zapletov in sekundarnih malignih bolezni. Ker je incidenca sekundarnih malignih bolezni po obsevanju in cisplatin vsebujoči kemoterapiji največja med 10. in 15. letom opazovanja, je ob predpostavki podobnega vpliva omenjenih dejavnikov in karboplatina na karcinogenezo tveganje za sekundarne maligne bolezni verjetno podcenjeno (38). Strokovna javnost se je po objavi rezultatov raziskave spraševala, ali se lahko zanesemo na podatke, ki so bili pridobljeni na 199 bolnikih, od katerih je bila le slaba polovica opazovana več kot 10 let. Najverjetneje bo treba počakati na rezultate raziskav, ki bodo pridobljeni na večjem številu bolnikov in po daljšem času opazovanja (39).

1.3.2. Zdravljenje seminoma stadijev II A in II B

Približno 20 % bolnikov s seminomom ima ob postavitvi diagnoze stadij II A ali II B (13), ki zajema razširitev bolezni na podočne retroperitonealne bezgavke. V primeru stadija II A ima bolnik podočne bezgavke velikosti ≤ 2 cm, v primeru stadija II B pa je njihova velikost med 2 cm in 5 cm. V preteklosti so bili bolniki s stadijem II obsevani z obrnjenim Y-poljem, ki je zajemalo paraaortne ter iliakalne in obturatorne bezgavke obojestransko. Nato so bolnike obsevali z DL-poljem s spodnjo mejo v višini spodnjega ali srednjega dela obturatornega forama in kasneje z zmanjšanim DL-poljem s spodnjo mejo na višini zgornjega roba acetabuluma. Zgornja meja obsevalnega polja je bila enaka kot pri PA-polju, enako tudi stranski meji, ki ju je bilo treba po potrebi prilagoditi prizadetosti bezgavk. V obsevalno polje je bilo namreč treba zajeti prizadete bezgavke s potrebnim varnostnim robom. Profilaktično obsevanje medpljučnih bezgavk in leve nadključnične kotanje je bilo v preteklosti del standardnega zdravljenja seminoma stadija II. Zaradi dobre lokalne kontrole, resnih poznih

posledic, predvsem na srčno-žilnem sistemu, in uspešnega reševalnega zdravljenja je bilo le-to opuščeno (40).

Temelje sodobnega zdravljenja seminoma stadijev II A in II B z obsevanjem so postavili Classen in sod. z raziskavo iz leta 2003. Zaradi nizke incidence seminoma stadija II so v večini dotedanjih raziskav zajeli le majhno število bolnikov, ki so bili najpogosteje zdravljeni v dolgem časovnem obdobju, v katerem so se dogajale precejšnje spremembe glede razvrščanja v stadije, diagnostike in zdravljenja. Posledično so bili poročani rezultati o verjetnosti ponovitve bolezni precej različni, to je 0–12,5 % za stadij II A in 0–25 % za stadij II B. V Classenovi raziskavi so vse bolnike obsevali s prilagojenim DL-poljem (spodnji rob na višini zgornjega roba acetabuluma), bolniki s stadijem II A so prejeli 30 Gy, bolniki s stadijem II B pa 36 Gy. Verjetnost ponovitve bolezni je bila 4,7-odstotna za stadij II A in 11,1-odstotna za stadij II B. Po srednji opazovalni dobi 70 mesecev niso opazili pomembnih poznih posledic na gastrointestinalnem traktu in tudi ne povečane incidence sekundarnih malignih bolezni, vendar je bila za oceno le-teh opazovalna doba relativno kratka (40). Z iskanjem vsaj enako učinkovitega zdravljenja, s katerim bi se čim bolj izognili poznim posledicam obsevanja, so poskusili tudi s kombinacijo obsevanja (z nekoliko spremenjenimi odmerki in volumni) in kemoterapije. Patterson in sod. so tako med letoma 1989 in 1996 zdravili 33 bolnikov z 1 krogom karboplatina, ki mu je sledilo obsevanje s PA-poljem s 30 Gy. Rezultate je primerjal z rezultati, pridobljenimi na skupini 80 bolnikov, ki so bili v letih od 1970 do 1997 zdravljeni le z obsevanjem. Petletno preživetje brez ponovitve bolezni je bilo po kombiniranem zdravljenju 94,3-odstotno za stadij II A in 100-odstotno za stadij II B, medtem ko je bilo po zdravljenju z obsevanjem (bolniki so bili obsevani z infradiafragmalnim poljem, večina je imela tudi obsevanje medpljučja) 91,7-odstotno za stadij II A in 85,7-odstotno za stadij II B. Petletno preživetje brez ponovitve bolezni je bilo pri bolnikih, ki so bili v primerjalni skupini zdravljeni le z infradiafragmalnim obsevanjem, 84,9-odstotno za stadij II A in 69,4-odstotno za stadij II B. Raziskava je pokazala nekoliko boljšo lokalno kontrolo bolezni po kombiniranem zdravljenju z doseganjem statistično pomembne razlike le pri stadiju II B, kar je bilo verjetno deloma posledica slabih rezultatov v skupini bolnikov, zdravljenih le z obsevanjem. Verjetnost ponovitve bolezni je bila za stadij II A 14,7-odstotna (povprečna verjetnost ponovitve v literaturi je 4–10-odstotna) in 29,6-odstotna za stadij II B (v primerjavi s povprečjem v literaturi, kjer je 9–18,5-odstotna). Razlik v pojavljanju poznih posledic med

skupinama niso opazili, vendar je bila srednja opazovalna doba le 4 leta (41). V pred kratkim objavljeni raziskavi iz leta 2013 so Horwich in sod. poročali o podobnem zdravljenju 51 bolnikov v obdobju med letoma 1996 in 2011. Bolniki so prejeli 1 krog karboplatina in so bili nato obsevani s PA-poljem, večinoma z odmerkom 30 Gy. Po srednji opazovalni dobi 55 mesecev niso opazili nobene ponovitve bolezni. Vsekakor je bil čas opazovanja relativno kratek in avtorji ugotavljajo, da so na tem področju potrebne nadaljnje raziskave (42).

O vlogi kemoterapije pri zdravljenju bolnikov s stadijema II A in II B je v literaturi malo podatkov. Prospektivna raziskava faze II skupine GTCSSG (German Testicular Cancer Study Group), v kateri so 108 bolnikov zdravili le s pooperativno kemoterapijo s 4 krogi karboplatina, je bila zaradi slabih rezultatov predčasno prekinjena (43). V španski multicentrični raziskavi, v kateri so 72 bolnikov s seminomom stadija II zdravili s pooperativno kemoterapijo s 4 krogi cisplatin in etopozida (shema EP) ali s 3 krogi cisplatin, etopozida in bleomicina (shema BEP), je bilo 5-letno preživetje brez ponovitve bolezni za bolnike s stadijem II A 100-odstotno in za tiste s stadijem II B 87-odstotno. Petletno preživetje brez ponovitve bolezni za celo skupino bolnikov je bilo 90-odstotno, medtem ko je bilo celokupno preživetje 95-odstotno. Vse ponovitve bolezni so našli pri bolnikih, zdravljenih s kombinacijo etopozida in cisplatin, najverjetneje na račun nekoliko nižjega odmerka etopozida in opustitve bleomicina v tej kombinaciji. Podobni rezultati so bili pridobljeni tudi v raziskavah zdravljenja ne seminomskih tumorjev. Po 6-letni opazovalni dobi niso našli pomembnih poznih posledic (44).

V smernicah NCCN iz leta 2015 priporočajo za bolnike s stadijem II A obsevanje z zmanjšanim DL-poljem s skupnim odmerkom 30 Gy oziroma za bolnike s stadijem II B 36 Gy ali pa kemoterapijo s 4 krogi EP ali 3 krogi BEP. Medtem ko za stadij II A priporočajo obsevanje kot prvo izbiro, za stadij II B bolj priporočajo kemoterapijo (11). V zadnjih smernicah ESMO za stadij II A kot enakovredni možnosti priporočajo ali cisplatin vsebujočo kemoterapijo (3 kroge BEP ali 4 kroge EP) ali obsevanje s PA-poljem s skupnim odmerkom 30 Gy. Dopuščajo tudi možnost kombinacije karboplatina in obsevanja, z opombo, da so na tem področju potrebne še nadaljnje raziskave. Za stadij II B priporočajo kemoterapijo s 3 krogi BEP, možna alternativa pa so tudi 4 krogi EP. V primeru, da bolniki niso primerni za zdravljenje s kemoterapijo, priporočajo obsevanje z DL-poljem s skupnim odmerkom 36 Gy (14).

1.3.3. Zdravljenje seminoma stadijev II C in III

Ob diagnozi ima le 5–6 % bolnikov napredovalo bolezen v stadiju II C ali III (13). Bolezen je v stadiju II C še vedno omejena na področne (retroperitonealne) bezgavke, vendar so te večje od 5 cm. V stadiju boleznii III pa so prisotni visceralni zasevki. Po vzoru neseminomskih tumorjev moda seminome stadija III glede na prisotnost napovednih dejavnikov delimo v skupino z dobrimi in skupino s srednje dobrimi napovednimi dejavniki. Pri neseminomskih tumorjih obstaja še skupina s slabimi napovednimi dejavniki, ki je pri seminomih glede na ugodnejši potek napredovale boleznii ni. Zaradi majhnega števila bolnikov v teh stadijih so podatki v literaturi glede zdravljenja in poznih posledic skopi, večina pa je zbrana na neseminomskih tumorjih.

Standardno zdravljenje bolnikov s seminomom tako stadija II C kot stadija III z dobrimi napovednimi dejavniki (brez visceralnih zasevkov zunaj pljuč in z normalnimi vrednostmi α -FT) je kemoterapija s 3 krogi po shemi BEP, alternativna možnost je kemoterapija s 4 krogi po shemi EP (45–47). Loehrer ter de Wit in sod. so v ločenih raziskavah poročali o boljši učinkovitosti kemoterapije po shemi BEP v primerjavi s kemoterapijo po shemi EP. V raziskavi Loehrera in sod. so bolniki prejeli 3 ali 5 krogov kemoterapije, medtem ko so v raziskavi de Wita in sod. prejeli 3 kroge (48, 49). V kasnejši francoski raziskavi so Culine in sod. primerjali zdravljenje bolnikov z napredovalim neseminomskim tumorjem z dobrimi napovednimi dejavniki s 3 krogi kemoterapije po shemi BEP in 4 krogi po shemi EP. Ugotovili so podobno učinkovitost dveh kemoterapevtskih shem glede odgovora na zdravljenje (delež popolnih in delnih odgovorov). Razlika v preživetju brez boleznii (91 % v primerjavi s 86 %) in razlika v celokupnem preživetju (96 % v primerjavi z 92 %) ni dosegla statistične pomembnosti (50). Kemoterapija po shemi EP se je izkazala kot dobra alternativa kemoterapiji po shemi BEP, vendar je rezervirana za bolnike, ki imajo večje tveganje za poškodbo pljuč z bleomicinom.

Kemoterapija s karboplatinom je manj učinkovita od cisplatin vsebujoče kemoterapije, zato je kljub manjšemu pojavljanju poznih posledic ne priporočajo za zdravljenje napredovalih stadijev boleznii. V nemški raziskavi so primerjali zdravljenje bolnikov z napredovalim seminomom s 4–6 krogi karboplatina v monoterapiji in kemoterapijo s 4 krogi po shemi IPE (ifosfamid, etopozid, cisplatin). Preživetje brez ponovitve boleznii je bilo pri bolnikih,

zdravljenih s karboplatinom 72-odstotno v primerjavi z bolniki, zdravljenimi s kemoterapijo po shemi IPE, kjer je bilo 95-odstotno, celokupno preživetje pa je bilo enako, to je 95-odstotno, v obeh opazovanih skupinah bolnikov (51). V britanski raziskavi so primerjali zdravljenje s kemoterapijo s 4 krogi karboplatina ali s 4 krogi po shemi EP in ugotovili slabše preživetje brez ponovitve bolezni (72 % v primerjavi s 85 %) ter slabše celokupno preživetje (87 % v primerjavi z 91 %) pri bolnikih, zdravljenih s karboplatinom (52). Horwich in sod. so primerjali uveljavljeno kombinacijo etopozida, bleomicina in cisplatina s podobno kombinacijo, v kateri je bil cisplatin zamenjan s karboplatinom. Bolniki so v vsaki skupini prejeli po 4 kroge kemoterapije. Podobno kot monoterapija s karboplatinom se je tudi kombinacija s karboplatinom izkazala za manj učinkovito. Po 1 letu je bilo namreč brez bolezni 91 % bolnikov, zdravljenih s cisplatin vsebujočo kemoterapijo, in 77 % bolnikov, zdravljenih s kombinacijo s karboplatinom (53).

Standardno zdravljenje napredovalega seminoma s srednje dobrimi napovednimi dejavniki (z visceralnimi zasevki zunaj pljuč, normalnimi vrednostmi α -FP) je kemoterapija s 4 krogi po shemi BEP, možni alternativni pa sta kemoterapiji s 4 krogi po shemi EP ali IPE. Učinkovitost je primerljiva, vendar je kemoterapija po shemi IPE povezana z večjo verjetnostjo poznih posledic na področju genitourinarnega trakta. V raziskavi, v kateri so primerjali zdravljenje s kemoterapijo po shemah BEP in IPE, je bila popolna remisija dosežena pri 31 % bolnikov, zdravljenih s kemoterapijo po shemi BEP, in pri 37 % bolnikov, zdravljenih s kemoterapijo po shemi IPE. Dveletno celokupno preživetje pa je bilo podobno pri obeh skupinah, 71 % v primerjavi s 74 % (54).

V smernicah NCCN iz leta 2015 enako kot v zadnjih smernicah ESMO iz leta 2013 za zdravljenje napredovalih oblik bolezni priporočajo 3 kroge kemoterapije po shemi BEP oziroma 4 kroge po shemi EP z možno uporabo 4 krogov po shemi BEP ali 4 krogov po shemi IPE za zdravljenje bolnikov z napredovalim seminomom s srednje dobrimi napovednimi dejavniki (11, 14).

1.4. Pozne posledice po zdravljenju seminoma moda

1.4.1. Pozne posledice na srčno-žilnem sistemu

Uvedba cisplatin vsebujoče kemoterapije v zdravljenje germinalnih tumorjev v 70. letih prejšnjega stoletja je bila pomemben mejnik v zdravljenju. Pred tem obdobjem so v zdravljenju uporabljali različne citostatike, med drugim tudi antracikline, za katere je značilno, da škodljivo vplivajo na srce (55–57).

Raziskave so pokazale, da imajo bolniki tudi po zdravljenju s cisplatin vsebujočo kemoterapijo in/ali z obsevanjem medpljučja večje tveganje za razvoj srčno-žilnih zapletov v primerjavi s splošno populacijo in tudi v primerjavi z bolniki, zdravljenimi le z orhiektomijo (58, 59). Novejše raziskave kažejo, da tudi obsevanje retroperitonealnih bezgavk lahko povzroči resne pozne posledice na srčno-žilnem sistemu (60–62).

Posamezna poročila o možnem škodljivem vplivu cisplatina na srce so se v strokovni literaturi pojavila že konec 80. let prejšnjega stoletja, prva raziskava, v kateri so sistematično analizirali to problematiko, pa je bila objavljena leta 2000 (63–65). V omenjeni raziskavi so Meinardi in sod. poročali o pojavnosti resnejših srčno-žilnih zapletov. Po srednji opazovalni dobi 14 let so večje srčno-žilne zaplete opazili pri 5 od 87 bolnikov (5,7 %), 2 bolnika (2,3 %) sta prebolela miokardni infarkt in pri 3 bolnikih (3,4 %) so zabeležili angino pektoris. V primerjavi s splošno populacijo je bilo tveganje za resne srčno-žilne zaplete približno 7-krat večje (O/E [observed/expected = dejansko/pričakovano] = 7,1, 95 % CI [confidence interval = interval zaupanja], 1,9–18,3). V raziskavi so iskali tudi morebitne subklinične spremembe na srčno-žilnem sistemu, ki bi lahko bile odraz mikrovaskulopatije, in ugotovili začetno slabljenje diastolične funkcije levega prekata pri 33 % bolnikov, zdravljenih s cisplatin vsebujočo kemoterapijo (58).

Huddart in sod. so v svoji raziskavi poročali o škodljivem vplivu platino vsebujoče kemoterapije in obsevanja na srce pri 992 bolnikov, zdravljenih v obdobju med 1982 in 1992 v Royal Marsdenu. Po srednji opazovalni dobi 10,2 leta so našli večje tveganje za razvoj poznih posledic na srčno-žilnem sistemu, kot so razvoj miokardnega infarkta, angine pektoris, dolgotrajne bolečine v prsih, potrebne operacije zaradi koronarne bolezni in druge srčne nepravilnosti, pri vseh obsevanih bolnikih (RR [relative risk = relativno tveganje] = 2,4,

95 % CI, 1,04–5,45), čeprav je le 8 % bolnikov imelo tudi obsevanje medpljučja. Povečano tveganje za razvoj srčno-žilnih zapletov so našli tudi pri bolnikih, zdravljenih le s platino vsebujočo kemoterapijo (RR = 2,59, 95 % CI, 1,15–5,84). Med skupinama bolnikov, ki so prejeli kemoterapijo s karboplatinom (približno ena tretjina bolnikov) in cisplatin vsebujočo kemoterapijo (preostali dve tretjini bolnikov), niso našli razlik v pogostosti srčno-žilnih zapletov. Tudi prejetje bleomicina ni vplivalo na pogostost pojavljanja srčno-žilnih zapletov. Podobno kot v drugih raziskavah so tudi v Huddartovi največje tveganje za razvoj srčno-žilnih zapletov našli pri bolnikih, ki so bili zdravljeni s kemoterapijo in z obsevanjem (RR = 2,78, 95 % CI, 1,09–7,07) (60).

Van der Belt-Duseboutova in sod. so po srednji opazovalni dobi 18,4 leta ugotovili povečano tveganje za pojav koronarne srčne bolezni (SIR [standardized incidence ratio = standardizirana incidenčna stopnja] = 1,17, 95 % CI, 1,04–1,31) pri bolnikih, zdravljenih zaradi germinalnih tumorjev. Bolniki z obsevanjem medpljučja so imeli 3,7-krat večje tveganje (95 % CI, 2,2–6,2) za pojav miokardnega infarkta v primerjavi s tistimi, ki so bili zdravljeni le z orhiektomijo, medtem ko obsevanje retroperitonealnih bezgavk ni bilo povezano z večjim tveganjem za miokardni infarkt. Tveganje za miokardni infarkt je bilo 1,9-krat večje (95 % CI, 1,7–2,0) pri bolnikih, zdravljenih s kemoterapijo po shemi PVB, medtem ko pri bolnikih, zdravljenih s kemoterapijo po shemi BEP, tega niso mogli dokazati, našli so le mejno statistično pomembno večje tveganje za srčno-žilne dogodke. Trend večjega tveganja za koronarno srčno bolezen so opazili pri mlajših bolnikih. Izkazalo se je, da je tveganje za miokardni infarkt statistično pomembno odvisno od starosti bolnika v času postavitve diagnoze pri neseminomskih tumorjih. Bolniki, mlajši od 54 let, so imeli SIR 1,86 (95 % CI, 1,20–2,74), mlajši od 45 pa 2,06 (95 % CI, 1,15–3,41), medtem ko so starejši od 55 let imeli nižje tveganje od pričakovanega (SIR = 0,53, 95 % CI, 0,25–0,98) (61).

Haugnes in sod. so po srednji opazovalni dobi 19 let poročali o 2,6-krat (95 % CI, 0,96–6,9) večjem tveganju za koronarno srčno bolezen in tudi 2,6-krat (95 % CI, 1,1–5,9) večjem tveganju za bolezen, povezane z aterosklerozo, pri 990 bolnikih, zdravljenih s kemoterapijo zaradi germinalnih tumorjev v obdobju od 1980 do 1994, v primerjavi z bolniki, ki so imeli le operacijo. Zdravljenje s kemoterapijo po shemi BEP je bilo povezano s 5,7-krat (95 % CI, 1,9–17,1) in 4,7-krat (95 % CI, 1,8–12,2) večjim tveganjem za koronarno srčno bolezen in bolezen, povezane z aterosklerozo, medtem ko je bilo tveganje pri bolnikih, zdravljenih s

kemoterapijo po shemi CVB, statistično nepomembno zvišano, kar je bilo v nasprotju z rezultati raziskave van der Belt-Duseboutove in sod. Dodatne analize posameznih vrst citostatikov so pokazale, da je večji skupni odmerek etopozida dejavnik tveganja za razvoj koronarne srčne bolezni, večji skupni odmerek etopozida in cisplatina pa dejavnik tveganja za razvoj bolezni, povezanih z aterosklerozo. Večje tveganje za koronarno srčno bolezen so imeli tudi bolniki, zdravljeni z obsevanjem (HR [hazard ratio = razmerje ogroženosti] = 2,1, 95 % CI, 0,78–5,5), čeprav so le 3 od 420 obsevanih bolnikov imeli obsevanje medpljučja. Za srčno-žilne zaplete so bili najbolj ogroženi bolniki, zdravljeni z obsevanjem in cisplatin vsebujočo kemoterapijo (HR = 5,3, 95 % CI, 1,5–18,5) (62).

Po 15-letni opazovalni dobi so Hanks in sod. poročali o večji umrljivosti zaradi srčno-žilnih zapletov pri 387 bolnikih, ki so bili zdravljeni v letih 1973 in 1974. Devetinsedemdeset odstotkov bolnikov s stadijem II in 27 % bolnikov s stadijem I je imelo obsevanje medpljučja. Opazili so statistično pomembno, 3,1-krat večjo umrljivost v primerjavi s splošno moško populacijo. V analizi so izključili smrti, ki so bile posledica sekundarnih malignih bolezni. Analiza po vzrokih smrti je pokazala 2,3-krat večjo umrljivost zaradi srčno-žilnih zapletov. Osem od 10 bolnikov, ki so umrli zaradi srčno-žilnih zapletov, je imelo obsevanje medpljučja (59).

Zagars in sod. so po srednji opazovalni dobi, daljši od 15 let, poročali o 1,95-krat (95 % CI, 1,07–3,28) večji umrljivosti zaradi poznih posledic na srčno-žilnem sistemu pri bolnikih, zdravljenih z obsevanjem retroperitonealnih bezgavk, z ali brez obsevanja medpljučja (71 od 477 vseh obsevanih bolnikov je imelo tudi obsevanje medpljučja). Po srednji opazovalni dobi, krajši od 15 let, so opazili statistično pomembno večjo umrljivost le pri bolnikih, ki so imeli obsevanje medpljučja (SMR [standardized mortality ratio = standardizirana stopnja umrljivosti] = 1,63, 95 % CI, 0,44–4,17) (66). Fossa in sod. so v raziskavi iz leta 2004 potrdili povečano umrljivost zaradi srčno-žilnih zapletov pri populaciji bolnikov, zdravljenih s kemoterapijo in z obsevanjem zaradi germinalnih tumorjev v letih od 1962 do 1997. Naredili so primerjavo umrljivosti med posameznimi obdobji, ki ni pokazala statistično pomembnih razlik, in zaključili, da uvedba cisplatina ni povzročila povečane umrljivosti. Ob tem je treba poudariti, da obdobje uvedbe cisplatina sovпада z opustitvijo obsevanja medpljučja, boljše opredelitvijo infradiaphragmalnega obsevalnega polja glede volumna in odmerka ter uvajanjem modernih obsevalnih tehnik (67). V veliki epidemiološki raziskavi iz leta 2007 je

ista raziskovalka na vzorcu 38.907 bolnikov iz 14 držav Evrope in Severne Amerike poročala o statistično pomembni večji umrljivosti zaradi srčno-žilnih zapletov pri bolnikih, ki so bili ob zdravljenju mlajši od 35 let (SMR = 1,23, 95 % CI, 1,09–1,39), ne glede na vrsto zdravljenja. Večjo umrljivost zaradi žilnih bolezni so našli tudi pri vseh bolnikih, zdravljenih s kemoterapijo, z ali brez obsevanja, po letu 1975 (SMR = 1,58, 95 % CI, 1,25–2,01) oziroma pri zdravljenih v istem časovnem obdobju z obsevanjem, ampak le, če so bili v času zdravljenja mlajši od 35 let (SMR = 1,70, 95 % CI, 1,21–2,31). Statistično pomembno večjo umrljivost zaradi srčno-žilnih zapletov, ne glede na druge dejavnike tveganja, so opazili tudi pri bolnikih s srčno-žilnimi zapleti, ki so bili posledica arterijske hipertenzije (SMR = 1,39, 95 % CI, 1,0–1,89) (68).

Obsevanje medpljučja povzroči srčno-žilne zaplete zaradi poškodbe majhnih in v manjši meri večjih krvnih žil, t. i. koronarnih arterij. Poškodbe endotelijskih celic majhnih krvnih žil, ki so večinoma posledica delovanja prostih kisikovih radikalov, v zgodnji fazi povzročijo poškodbe membrane in otekanje citoplazme celic ter trombozo in rupturo stene krvnih žil s posledičnim zmanjšanjem razmerja med kapilarami in miociti za približno 50 %. V končni fazi pa povzročijo zaporo krvnih žil s posledično ishemijo in fibrozo. Obsevanje lahko povzroči tudi manjše poškodbe v mediji koronarnih arterij, ki so praktično brez kliničnega pomena, kombinacija le-teh in hiperholesterolemije pa lahko pospeši razvoj ateroskleroze (69–72). Mehanizem poškodbe srčno-žilnega sistema po infradiafragmalnem obsevanju je nepojasnen. Huddart in sod. so ocenili, da pri klasičnem DL-polju, ki sega do višine spodnjega roba 10. torakalnega vretenca, srce prejme približno 2,5 % skupnega odmerka zaradi sipanega sevanja, kar je najverjetneje prenizek odmerek za povzročitev večje poškodbe (60). Podatki iz manjših kliničnih raziskav kažejo na možnost radiacijske nefropatije po obsevanju področja trebuha in ob tem nastalih motenj v delovanju sistema renin-angiotenzin-aldosteron s posledično arterijsko hipertenzijo, ki bi lahko bila odgovorna za večjo incidenco srčno-žilnih dogodkov (73–75). Možna povezava med obsevanjem trebuha in arterijsko hipertenzijo je tudi z obsevanjem povzročen hipogonadizem ali pa difuzna poškodba endotelija majhnih krvnih žil v obsevanem področju, v prid čemur govori zvišana vrednost hs-CRP pri bolnikih, zdravljenih z obsevanjem (76, 77).

Čeprav mehanizem poškodbe srčno-žilnega sistema s cisplatinom ni popolnoma pojasnen, je znano, da je glavni patološki substrat poškodba endotelijskih celic krvnih žil. Meinardi in sod.

so poročali o mikroalbuminuriji pri 22 % bolnikov, zdravljenih s cisplatin vsebujočo kemoterapijo, kar bi lahko bil zgodnji znak poškodbe endotelija (58). Bolniki z mikroalbuminurijo so bolj ogroženi za razvoj arterijske hipertenzije, kar je verjetno posledica sistemske poškodbe endotelijskih celic (78). Raziskave so tudi pokazale, da je mikroalbuminurija napovedni dejavnik za srčno-žilne dogodke (79, 80). Nuver in sod. so po srednji opazovalni dobi 7 let poročali o mikroalbuminuriji pri 12 % bolnikov, zdravljenih s cisplatin vsebujočo kemoterapijo, pri bolnikih, zdravljenih le z orhiektomijo, mikroalbuminurije niso našli, zasledili pa so jo pri 4,6 % splošne moške populacije. Pri isti skupini so našli tudi zvišano vrednost endotelijskih označevalcev in vnetnih parametrov. Zvišane vrednosti endotelijskih označevalcev, kot so von Willebrandov dejavnik (vWF), tkivni plazminogen aktivator (t-PA) in inhibitor aktivatorja plazminogena (PAI-1), kažejo na aktiviranje in/ali poškodbo endotelijskih celic in so povezane z večjim tveganjem za razvoj koronarne bolezni, enako kot tudi zvišane vrednosti fibrinogena in C-reaktivnega proteina (CRP) (81). Slednji so hkrati tudi pokazatelji stopnje izraženosti ateroskleroze, ki je v osnovi vnetno dogajanje. Glede na podatke iz literature bi lahko bila zvišana vrednost CRP napovedni dejavnik za srčno-žilne dogodke (82–87). V raziskavi so ocenjevali tudi strukturo in funkcijo stene skupne karotidne arterije. Kljub zvišanim vrednostim endotelijskih označevalcev in vnetnih parametrov večjih sprememb žilne stene niso našli. Možna razlaga za to je, da so v zgodnji fazi prizadete le majhne krvne žile, medtem ko je struktura in funkcija večjih krvnih žil ohranjena. Ateroskleroza se v področju skupne karotide v primerjavi s področjem bulbosa in/ali notranje karotide razvije nekoliko kasneje, zato obstaja tudi možnost, da jo le s pregledovanjem skupne karotide v zgodnji fazi razvoja spregledamo (81). V drugi raziskavi so Nuver in sod. pri bolnikih, zdravljenih s cisplatin vsebujočo kemoterapijo, opazili majhno, ampak statistično pomembno zadebelitev intime in medije karotide v primerjavi s stanjem pred kemoterapijo, kar je lahko napovedni dejavnik za miokardni infarkt (88).

Poškodba endotelijskih celic pri bolnikih, zdravljenih s cisplatin vsebujočo kemoterapijo, je posledica kronične stimulacije le-teh s cisplatinom, ki je lahko prisoten v plazmi celo do 20 let po zaključenem zdravljenju (89). Sprauten in sod. so pokazali povezavo med vrednostjo cisplatina v plazmi in izraženostjo nevro- in ototoksičnosti ter predlagali, da bi vrednost

cisplatina lahko uporabljali kot morebitni kazalec dolgoročne škodljivosti zdravljenja, morda tudi kardiotsičnosti (90).

Povečano tveganje za srčno-žilne dogodke je lahko tudi posledica večje prevalence dejavnikov tveganja za le-te pri bolnikih, zdravljenih s cisplatin vsebujočo kemoterapijo in/ali obsevanjem. V večini raziskav so poročali o arterijski hipertenziji in hiperholesterolemiji pri bolnikih, zdravljenih s kemoterapijo, medtem ko so podatki glede zvišanega indeksa telesne mase (ITM) in njegovega porasta po zdravljenju manj jasni (55, 60, 91–94). Meinardi in sod. so poročali o zvišani vrednosti endogenega inzulina in razmerja med inzulinom in glukozo, ki je pokazatelj inzulinske rezistence, po zdravljenju s cisplatin vsebujočo kemoterapijo (58). Haughnes in sod. so med bolniki, ki so bili zdravljeni s kemoterapijo in/ali infradiafragmalnim obsevanjem, našli statistično pomembno višjo vrednost HbA1C (glikirani hemoglobin). Pri bolnikih, ki so bili zdravljeni z infradiafragmalnim obsevanjem, so našli povečano tveganje za razvoj sladkorne bolezni. Skupno tveganje za razvoj sladkorne bolezni je bilo 10,2 % pri bolnikih, zdravljenih le z obsevanjem, in 15,6 % pri bolnikih, ki so bili zdravljeni s kombinacijo obsevanja in kemoterapije. Razvoj sladkorne bolezni pri teh bolnikih je najverjetneje posledica poškodbe tkiva trebušne slinavke, ki je v večji meri zajeta v klasično DL- in PA-polje. Največjo prevalenco dejavnikov tveganja za srčno-žilne bolezni so v Haughnesovi raziskavi imeli bolniki, zdravljeni z obsevanjem in kemoterapijo, z možnostjo celo sinergističnega učinka obeh načinov zdravljenja (62).

Arterijska hipertenzija, debelost in inzulinska rezistenca so elementi metaboličnega sindroma. Ker imajo bolniki, zdravljeni zaradi germinalnih tumorjev, pogosto enega ali več omenjenih dejavnikov, bi lahko bil metabolični sindrom možna povezava med citotoksičnim zdravljenjem in srčno-žilnimi zapleti. Po podatkih iz literature ima kar 8–40 % bolnikov, zdravljenih zaradi germinalnih tumorjev, metabolični sindrom, najdba je seveda v veliki meri odvisna od uporabljenih diagnostičnih kriterijev. Za razvoj metaboličnega sindroma so najbolj ogroženi bolniki, ki so bili zdravljeni z višjimi skupnimi odmerki cisplatina, kot so 850 mg in več. Ugotovili so tudi pozitivno povezavo med metaboličnim sindromom in skupnim odmerkom etopozida in bleomicina (95).

Etiologija metaboličnega sindroma ni popolnoma jasna. Gietema in sod. so kot možno povezavo predlagali nižje vrednosti serumskega testosterona v okviru hipogonadizma, po

predpostavki Nuvera in sod. pa bi lahko bil zvišan ITM povezava med hipogonadizmom in metaboličnim sindromom. Na vzorcu moških iz splošne populacije je bilo dokazano, da so moški z nižjimi vrednostmi prostega testosterona bolj ogroženi za razvoj metaboličnega sindroma, ateroskleroze in srčno-žilnih dogodkov, povezava pa je bila še izrazitejša za celokupni testosteron in za spolne hormone vezujoči globulin. Po prilagoditvi za ITM je povezava med nizkimi vrednostmi testosterona in metaboličnim sindromom še vedno ostala statistično pomembna, kar nakazuje neodvisnost le-te od ITM (96, 97). Mnenja glede povezave hipogonadizma in metaboličnega sindroma še vedno ostajajo deljena, saj je metabolični sindrom lahko posledica hipogonadizma ali pa je skupaj z njim del sindroma testikularne disgeneze.

Raynaudov fenomen je še ena možna posledica poškodbe žil po zdravljenju germinalnih tumorjev, ki se po podatkih iz literature pojavlja pri 15–45 % bolnikov med in neposredno po zdravljenju (98). Težave se lahko pojavijo tudi več mesecev ali celo let po zdravljenju, pri približno polovici prizadetih bolnikov pa vztrajajo (99). Pri Raynaudovem fenomenu gre za prehodno krčenje (vazokonstrikcijo) majhnih arterij na rokah s posledično bledico in cianozo, ki ji sledi ponovna hitra vzpostavitev pretoka (reperfuzija) s posledično rdečino kože in bolečinami.

Glede na razpoložljive podatke iz literature je glavni dejavnik tveganja za razvoj Raynaudovega fenomena zdravljenje z bleomicinom, poročajo pa tudi o večji prevalenci po zdravljenju s kombinacijo bleomicina in vinblastina in/ali cisplatina kot možnosti sinergističnega delovanja zdravil. Glede drugih dejavnikov tveganja, kot so kajenje, hipomagnezemija, arterijska hipertenzija in moteno delovanje avtonomnega živčnega sistema, si podatki nekoliko nasprotujejo. O večji prevalenci Raynaudovega fenomena po zdravljenju germinalnih tumorjev poročajo tudi pri bolnikih, ki živijo v hladnih podnebjih (98–102).

1.4.2. Sekundarne maligne bolezni

Bolniki, zdravljeni s specifičnim onkološkim zdravljenjem zaradi germinalnih tumorjev, imajo 2–3-krat večjo verjetnost za pojav sekundarne maligne bolezni v primerjavi s splošno populacijo (103). V največji do sedaj objavljeni raziskavi so Travisova in sod. poročali o pojavu solidnih sekundarnih malignih bolezni pri 40.576 bolnikov iz 14 držav Evrope in Severne

Amerike, zdravljenih zaradi germinalnih tumorjev moda v letih od 1943 do 2001. Po srednji opazovalni dobi 11,3 leta je bilo odkritih 2285 solidnih malignih bolezni v primerjavi s 1619 pričakovanih v splošni populaciji ($O/E=1,41$, 95 % CI, 1,35–1,47). Statistično pomembno povečano tveganje za solidne sekundarne maligne bolezni so opazili pri bolnikih, zdravljenih z obsevanjem (RR = 2,0, 95 % CI, 1,9–2,2), in bolnikih, zdravljenih s kemoterapijo (RR = 1,8, 95 % CI, 1,3–2,5), največje tveganje pa so imeli bolniki, zdravljeni z obsevanjem in kemoterapijo (RR = 2,9, 95 % CI, 1,9–4,2). V približno 60 % primerov je šlo za sekundarne maligne bolezni v področju pljuč (RR = 1,5, 95 % CI, 1,2–1,7), debelega črevesja (RR = 2,0, 95 % CI, 1,7–2,5), sečnega mehurja (RR = 2,7, 95 % CI, 2,2–3,1), trebušne slinavke (RR = 3,6, 95 % CI, 2,8–4,6) in želodca (RR = 4,0, 95 % CI, 3,2–4,8). V primerjavi z dotedanjimi raziskavami so prvič našli povečano tveganje za maligno bolezen plevre (maligni mezoteliom; RR = 3,4, 95 % CI, 1,7–5,9) in požiralnika (RR = 1,7, 95 % CI, 1,0–2,6). Opazili so tudi večje tveganje pri mlajših bolnikih in pri tistih z daljšo opazovalno dobo. Tveganje za sekundarne maligne bolezni je največje 10–20 let po zaključenem zdravljenju germinalnih tumorjev, ostaja pa statistično pomembno povečano vsaj 35 let po zdravljenju (104).

Medtem ko so ostale raziskave potrdile povezavo med izpostavljenostjo obsevanju in večjim tveganjem za pojav solidnih sekundarnih malignih bolezni, so podatki o povezavi povečanega tveganja in cisplatin vsebujoče kemoterapije nejasni (104–110). Z izjemo raziskave Travisove in sod. iz leta 2005 večina ostalih raziskav ni pokazala jasne povezanosti. Richiardi in sod. so poročali o večjem tveganju za pojav solidnih sekundarnih malignih bolezni in levkemij pri 29.511 bolnikov iz 13 državnih registrov, vključno s slovenskim, ampak brez opisa vrste zdravljenja. Primerjava med posameznimi časovnimi obdobji ni pokazala zmanjšanja pojavnosti sekundarnih malignih bolezni v zadnjih desetletjih oziroma po uvedbi modernih, cisplatin vsebujočih kemoterapevtskih shem (107).

Z obsevanjem povezane sekundarne maligne bolezni se večinoma pojavljajo znotraj ali v bližini obsevalnega polja, zaradi česar so najpogostejše v področju sečnega mehurja, želodca, trebušne slinavke in debelega črevesja, kar je v skladu z rezultati raziskave Travisove in sod. Glede na vse večje število bolnikov, ki so po orhiektomiji zaradi seminoma stadija I le na skrbnem sledenju, bi se lahko posumilo o morebitnem škodljivem vplivu izpostavljenosti sevanju zaradi relativno pogostih CT-preiskav med sledenjem. Tarin in sod. so na podlagi izračunov poročali o 1,9-odstotnem skupnem tveganju za pojav sekundarnih malignih bolezni

pri bolnikih, ki so zboleli v starosti 18 let, oziroma 1,2-odstotnem pri tistih, ki so zboleli v starosti 40 let (111). Opazovalna raziskava van Walravena in sod. z 2569 bolniki tega ni potrdila, vendar je bila srednja opazovalna doba 11,2 leta relativno kratka za pojav sekundarnih malignih bolezni (112).

Pri bolnikih, zdravljenih s kemoterapijo, poznamo povečano tveganje za pojav limfoproliferativnih sekundarnih malignih bolezni, čeprav novejša raziskava poročajo tudi o povečanem tveganju zanje pri bolnikih, ki so bili zdravljeni z obsevanjem (106, 107, 113–115). Raziskava Travisove in sod. iz leta 1999 je potrdila povezavo med zdravljenjem s platino vsebujočo kemoterapijo in povečanim tveganjem za pojav levkemij pri bolnicah, ki so bile zdravljene zaradi maligne bolezni jajčnika. RR za pojav levkemije je bil 4,0 (95 % CI, 1,4–11,4) po kemoterapiji s spojinami platine, in sicer 6,5 (95 % CI, 1,2–36,6) po zdravljenju s karboplatinom in 5,3 (95 % CI, 1,1–9,4) po zdravljenju s cisplatinom. Povezave med pojavom levkemij in obsevanjem v raziskavi niso našli (116). Boshoff in sod. so poročali, da je RR za pojav akutne mieloične levkemije 150 (95 % CI, 55–326) po zdravljenju z različnimi kemoterapevtskimi shemami, ki so vse vsebovale etopozid (115). Travisova in sod. so analizirali tudi podatke približno 29.000 bolnikov, zdravljenih zaradi germinalnih tumorjev. V raziskavi so našli približno 5-krat večje tveganje za pojav akutne limfatične levkemije, 3-krat večje tveganje za akutno nelimfocitno levkemijo in 2-krat večje tveganje za ne-Hodgkinov limfom v primerjavi s splošno populacijo. Tveganje je bilo povečano pri bolnikih, zdravljenih s cisplatin vsebujočo kemoterapijo, in tudi pri tistih, ki so bili zdravljeni z obsevanjem. Največje tveganje so opazili v prvih dveh desetletjih po zaključenem zdravljenju, nato je tveganje upadlo do pričakovanega tveganja v splošni populaciji (106). Richardi in sod. so opazili porast verjetnosti za pojav akutne mieloične levkemije pri bolnikih, ki so bili zdravljeni v 90. letih prejšnjega stoletja, kar sovpada z uvedbo etopozida v širšo klinično prakso (107).

Dokazano je, da so sekundarne maligne bolezni (solidne in limfoproliferativne) danes vodilni vzrok smrti med bolniki, ki so bili v preteklosti zdravljeni zaradi germinalnih tumorjev. Večjo umrljivost so opazili šele 15 let po zdravljenju. Zagars in sod. poročajo o približno 2-krat večji umrljivosti zaradi sekundarnih malignih bolezni, Hanks pa o celo 3,4-krat večji umrljivosti v primerjavi s splošno populacijo (59, 66).

1.4.3. Pozne posledice na gonadah

Približno 50 % bolnikov z germinalnim tumorjem ima v času diagnoze okrnjeno spermatogenezo, bodisi kot izolirano spremembo bodisi v okviru sindroma testikularne disgeneze. Okvaro spermatogeneze lahko povzroči sam tumor zaradi mehničnega delovanja, parakrine sekrecije citokinov in motenj v delovanju krvno-testikularne bariere. Slednje lahko povzroči nastanek avtoprotiteles na vsebino sperme (99). Guazzieri in sod. so poročali o prisotnosti avtoprotiteles pri 73,3 % bolnikov z malignimi tumorji mod in le pri 8 % moških iz splošne populacije. Neposredne povezave med prisotnostjo avtoprotiteles in neplodnostjo niso našli, vendar so imeli bolniki z oligospermijo povprečno višji titer avtoprotiteles v primerjavi s tistimi, ki so imeli normalno število spermijev (117).

Na škodljivo delovanje obsevanja in kemoterapije so najbolj občutljive zarodne celice, medtem ko so Leydigove in Sertolijeve celice manj občutljive. Zarodne celice lahko okvarijo že majhni odmerki sevanja. Med njimi so najbolj občutljive celice na zgodnji stopnji spermatogeneze – spermatogoniji tipov A in B, ki jih lahko poškoduje odmerek sevanja velikosti 0,1 Gy. Celice v kasnejših stopnjah spermatogeneze so manj občutljive in so za njihovo okvaro potrebni nekoliko višji odmerki sevanja, 2–3 Gy za spermatocite in 4–6 Gy za spermatide. Po obsevanju se preživeli spermatogoniji tipa A razvijejo v bolj radiosenzitivne celice, zaradi česar je frakcionirano obsevanje lahko bolj škodljivo, ker lahko izprazni njihovo zalogo. Le spermatogoniji tipa A se lahko repopulirajo v semenskih kanalčkih. Če preživi zadostno število teh celic, lahko pride do okrevanja spermatogeneze (118).

V primeru izpostavljenosti gonad odmerku sevanja do 3 Gy se posledice okvare kažejo čez 2–3 mesece, pri odmerkih velikosti 4 Gy in več pa že prej. Stopnja okvare spermatogeneze in čas, v katerem pride do okrevanja na izhodiščne vrednosti, sta tudi odvisna od odmerka obsevanja. Odmerki do 0,8 Gy običajno povzročijo oligospermijo, višji odmerki pa azospermijo. Po izpostavljenosti gonad odmerkom velikosti 1 Gy je za okrevanje spermatogeneze potrebno 9–18 mesecev, po 2–3 Gy približno 30 mesecev, po 4 Gy in več pa je okrevanje podaljšano na 5 ali več let. Enkratni odmerki, večji od 6 Gy, običajno povzročijo nepovratno okvaro spermatogeneze, pri frakcioniranem obsevanju pa lahko že odmerki, večji od 0,15 Gy (118–120).

Med zdravljenjem s cisplatin vsebujočo kemoterapijo se pri večini bolnikov pojavi prehodna azoospermija. V raziskavah na živalih je bilo dokazano škodno delovanje cisplatina na Leydigove in Sertolijeve celice. Prepustnost spojev med Sertolijevimi celicami se poveča, kar vpliva na delovanje krvno-testikularne bariere s posledičnim zmanjšanjem nivoja serumskih in epididimalnih androgen-vezavnih beljakovin. Zmanjša se število receptorjev za luteinizirajoči hormon (LH) na Leydigovih celicah s posledičnim padcem nivoja intratestikularnega in serumskega testosterona ter spremembami nivoja LH v plazmi (99).

V raziskavi Lampea in sod. je bilo 53 % bolnikov, zdravljenih s platino vsebujočo kemoterapijo, po zdravljenju normospermičnih, pri ostalih pa je bila v približno enakem deležu ugotovljena oligospermija oziroma azoospermija. Približno dve tretjini teh bolnikov je bilo zdravljenih s cisplatin, preostala tretjina pa s karboplatin vsebujočo kemoterapijo. Okrevanje do normospermije so po zdravljenju opazili pri 64 % bolnikov, ki so izhodiščno imeli normospermijo. Glede na podatke iz literature, pri predhodno normospermičnih bolnikih kar pri 21–52 % bolnikov opažajo okrevanje do izhodiščne normospermije, pri 20–31 % bolnikov pa do oligospermije. Okrevanje spermatogeneze po zdravljenju s spojinama platine je odvisno od izbire zdravila, saj se je izkazalo, da je statistično pomembno večja verjetnost okrevanja pri bolnikih, zdravljenih s karboplatinom, v primerjavi z bolniki, zdravljenimi s cisplatinom, ter od izhodiščnega stanja spermatogeneze in časa, ki je pretekel od zdravljenja. Delež bolnikov, pri katerih je prišlo do okrevanja spermatogeneze, narašča vsaj 5 let po zaključenem zdravljenju. V Lampeovi raziskavi je bil delež bolnikov, ki so okrevali do normospermije ali oligospermije, po 5 letih od zdravljenja kar 80 % (121).

Raziskave o plodnosti bolnikov po zdravljenju germinalnih tumorjev kažejo, da približno tretjina bolnikov po zdravljenju poskuša uresničiti očetovstvo, vendar od njih približno tretjina neuspešno (99). Brydoyeva in sod. poročajo o statistično pomembnem večjem negativnem vplivu skupnega odmerka cisplatina nad 850 mg na plodnost, saj le 38 % bolnikov, zdravljenih z visokimi skupnimi odmerki cisplatina, ni imelo težav s plodnostjo. Med skupinama bolnikov, zdravljenih z nižjim skupnim odmerkom cisplatina ali obsevanjem, ni bilo statistično pomembne razlike (62 % v primerjavi s 65 %) kar zadeva težave s plodnostjo (122). Do podobnih rezultatov so prišli Matosova in sod., vendar je večina bolnikov prejela nizke oziroma običajne odmerke cisplatina (123). Huddart in Huyghe pa sta

poročala o statistično pomembno večjem negativnem vplivu kemoterapije na plodnost v primerjavi z obsevanjem (124, 125).

Verjetnost za prirojene napake pri potomcih je pred in po zdravljenju germinalnih tumorjev enaka, to je 4-odstotna, in se ne razlikuje od verjetnosti za le-te v splošni populaciji (126).

Vrednost folikle stimulirajočega hormona (FSH) je zvišana pri 41–71 % bolnikov po zdravljenju germinalnih tumorjev in je posledica okvarjene spermatogeneze. Vrednost je lahko zvišana že pri bolnikih, ki so bili zdravljeni le z orhiektomijo, največja odstopanja pa so opazili pri tistih, ki so bili zdravljeni s kemoterapijo in z obsevanjem. O zvišani vrednosti LH so poročali pri 6–47 % bolnikov, o znižani vrednosti testosterona pa, v odvisnosti od načina zdravljenja, pri 10–34 %. Daljše spremljanje bolnikov kaže na delno okrevanje funkcije gonad (99). Hipogonadizem lahko negativno vpliva na spolnost, splošno počutje, lahko povzroči oslabelelost mišic in poveča tveganje za razvoj osteoporoze, dokazana pa je bila tudi povezava hipogonadizma z razvojem metaboličnega sindroma in povečanim tveganjem za pljučne in srčno-žilne zaplete. Odločitev o morebitnem nadomestnem hormonskem zdravljenju s testosteronom je individualna, upoštevati pa je treba dobrobit in možne neželene učinke zdravljenja. Zaenkrat ni podatkov o vlogi nadomestnega hormonskega zdravljenja v preprečevanju poznih posledic, poročajo pa o višjih vrednosti hematokrita in posledično povečanem tveganju za tromboembolične zaplete. Rezultati metaanalize pokažejo nekoliko pogostejše bolezni prostate (vključno z maligno boleznijo) pri moških, ki so prejeli nadomestno hormonsko zdravljenje, v primerjavi s tistimi, ki so prejeli placebo (127, 128).

1.4.4. Pozne posledice na perifernem živčevju in okvara sluha

Simptomatske in asimptomatske (odkrite z nevrofiziološkim testiranjem) spremembe na živčevju se lahko pojavijo pri celo do 76 % bolnikov z germinalnimi tumorji med zdravljenjem s cisplatin vsebujočo kemoterapijo. Pri večini bolnikov težave kasneje izzvenijo, o njihovem vztrajanju dlje časa po zaključenem zdravljenju pa poročajo pri približno 20–30 % bolnikov, v manjši meri celo pri 60 %. Glavni dejavnik tveganja za poškodbo živčnih celic je skupni odmerek cisplatina, saj se poškodbe lahko pojavijo že po odmerku 300 mg/m², pri odmerkih 500–600 mg/m² pa se pojavijo praktično pri vseh bolnikih. Sočasni razvoj Raynaudovega fenomena pospeši nastanek poškodb živčnih celic. Prejemanje več manjših odmerkov

cisplatina v več zaporednih dneh je povezano z manjšim tveganjem za nastanek poškodb živčnih celic v primerjavi z večjimi enkratnimi odmerki (99, 102).

O podobni prevalenci nevrotoksičnosti poročajo Glendenningova in sod. v raziskavi, v katero je bilo vključenih 739 bolnikov. V primerjavi z ostalimi je v omenjeni raziskavi bila kar tretjina vseh bolnikov zdravljena s karboplatinom. Naredili so objektivno (nevrološki pregled) in subjektivno (poročanje bolnika) oceno nevroloških težav pri bolnikih, zdravljenih s kemoterapijo, in pri tistih, ki kemoterapije niso prejeli. Statistično pomembno večjo verjetnost za razvoj nevrotoksičnosti so ugotovili pri bolnikih, zdravljenih s kemoterapijo, tako z objektivnim ocenjevanjem (21,7 % v primerjavi z 9,1 %) kot s subjektivnim ocenjevanjem (12,5 % v primerjavi s 5,5 %). Večja verjetnost za razvoj nevrotoksičnosti je bila povezana z višjimi skupnimi odmerki cisplatina, višjimi skupnimi odmerki karboplatina in večjo starostjo bolnikov v času raziskave (100).

Spojine platine se namreč vežejo na DNA živčnih celic in povzročijo njihovo apoptozo, predvsem v področju ganglijev dorzalnih korenin hrbtenjače in v perifernih živcih. Posledično se razvije nevropatija, za katero so značilne senzorične motnje na distalnih delih okončin, kot so parestezije, dizestezije ter motnje občutka za položaj in vibracijo, medtem ko je motorična funkcija relativno dobro ohranjena (99).

Približno polovica bolnikov med zdravljenjem s cisplatin vsebujočo kemoterapijo zaradi germinalnih tumorjev navaja določeno stopnjo okvare sluha, avdiometrično testiranje pokaže subklinične spremembe pri celo do 90 % bolnikov. Po zaključenem zdravljenju težave vztrajajo pri približno 20 % (10–40 %) bolnikov. Cisplatin povzroči okvaro sekretornega mehanizma Cortijevega organa v notranjem ušesu, kar se klinično kaže kot naglušnost za visoke frekvence in tinitus. Okvara sluha se običajno pojavi po skupnem odmerku cisplatina nad 650 mg/m², drugi dejavniki tveganja pa so predhodna izpostavljenost hrupu, že obstoječa okvara sluha, sočasno zdravljenje z vinblastinom in/ali drugimi citotoksičnimi zdravili ter hipomagnezija (99, 102).

1.4.5. Pozne posledice na gastrointestinalnem traktu

Pri obsevanju retroperitonealnih bezgavk je sevanju izpostavljenih več delov gastrointestinalnega trakta, kot so želodec, dvanajstnik, tanko in debelo črevo. Okvara teh

struktur je odvisna od prejetega odmerka sevanja in velikosti obsevalnega polja. V preteklosti so se uporabljali višji skupni odmerki obsevanja in večja obsevalna polja, zato so bile takrat poškodbe gastrointestinalnega trakta pogostejše. Prvi podatki o poškodbah gastrointestinalnega trakta po zdravljenju germinalnih tumorjev so bili objavljeni v 40.–50. letih prejšnjega stoletja, ko so poročali o izkušnjah iz Walter Reed Army Medical Center. Poročali so o večji pojavnosti gastritisa, ulkusne bolezni želodca in perforacij zaradi ulkusa, glavni dejavnik tveganja pa je bil višji odmerek sevanja (129).

V raziskavi iz leta 1988 Coia in sod. poročajo o poznih posledicah pri 883 bolnikov, ki so imeli obsevanje paraaortnih bezgavk (z ali brez obsevanja iliakalnih bezgavk) zaradi Hodgkinove bolezni ali seminoma. Bolniki so v povprečju prejeli 25–40 Gy, s tem da je bil odmerek obsevanja pri seminomu v povprečju za 9 Gy nižji. Zabeležili so 139 zapletov, od tega 35 resnih zapletov, zaradi katerih je bila potrebna hospitalizacija. Najpogosteje so se zapleti pojavili na gastrointestinalnem traktu (ulkusna bolezen, krvavitve, kronična diareja in zapora črevesja), od tega jih je bilo 35 % zavedenih kot resen zaplet. Kar 60 % vseh resnih zapletov je bilo s strani gastrointestinalnega trakta. Zaključili so, da je skupni odmerek sevanja pomemben dejavnik tveganja za pojav gastrointestinalnih zapletov, saj je bilo statistično pomembno več zapletov pri odmerkih nad 35 Gy. Na pojavnost zapletov pa vplivajo tudi predhodne operacije ali bolezni gastrointestinalnega trakta (130).

V novejših raziskavah večinoma navajajo obsevanje z manjšimi obsevalnimi volumni, nižjimi skupnimi odmerki in modernimi tehnikami obsevanja, zaradi česar je delež bolnikov s poznimi gastrointestinalnimi zapleti bistveno manjši. Hallemeier in sod. poročajo o seriji 251 bolnikov, ki so bili zdravljeni z obsevanjem retroperitonealnih bezgavk zaradi seminoma v letih od 1974 do 2009 s povprečnim odmerkom 26 Gy. Po srednji opazovalni dobi 15 let je bilo tveganje za pojav gastrointestinalnih zapletov relativno nizko, vendar klinično pomembno. Skupno tveganje za ulkusno bolezen želodca je bilo po 10, 20 in 30 letih po zdravljenju 4-odstotno, 7-odstotno in 9-odstotno, pojavnost sekundarnih malignih bolezni v gastrointestinalnem traktu pa 0,5-odstotna, 3-odstotna in 16-odstotna. Bolniki so bili poleg tega bolj ogroženi za razvoj zapore črevesja s skupnim tveganjem 2 %, 2 % in 3 % po 10, 20 in 30 letih. Tudi v tej raziskavi je bilo ugotovljeno večje tveganje za razvoj zapore črevesja pri bolnikih, ki so bili predhodno operirani, in pri bolnikih z vnetimi črevesnimi boleznimi (131).

V akutni fazi je glavno patološko dogajanje na sluznici poškodba celic sluznice in posledično vnetje. Pozni zapleti so večinoma posledica patološkega dogajanja v steni prebavnega trakta s sklerozacijo majhnih krvnih žil, fibrozo, atrofijo in nekrozo. Običajno se zmanjša tudi izločanje iz parietalnih celic želodca (129).

V veliki epidemiološki raziskavi iz leta 2007 so Fossa in sod. pokazali večjo umrljivost zaradi benignih bolezni gastrointestinalnega trakta pri bolnikih, zdravljenih z obsevanjem. Porast umrljivosti je bil statistično pomemben šele 10 let po zdravljenju (SMR = 1,61, 95 % CI, 1,21–2,01) (68).

1.4.6. Pozne posledice na urinarnem traktu

Tako obsevanje kot sistemsko zdravljenje s citostatiki lahko povzročita okvaro ledvične funkcije in spremembe na sečnem mehurju.

Od citostatikov je za ledvice najbolj toksičen ifosfamid, ki se v redkih primerih uporablja pri zdravljenju napredovale, metastatske oblike bolezni. Povzroči lahko poškodbo proksimalnega tubula s posledično tubulopatijo, ki je lahko subklinična, lahko pa se razvije tudi Fanconijev sindrom. Večinoma gre za akutni toksični učinek, ki pa lahko privede tudi do trajnih poškodb. Pri približno 30 % bolnikov po zdravljenju z ifosfamidom opažajo subklinično tubulopatijo, pri 5 % pa Fanconijev sindrom. Redkeje po zdravljenju z ifosfamidom poročajo o arterijski hipertenziji, zmanjšani glomerularni filtraciji in ledvični odpovedi (132).

Zdravljenje s cisplatin vsebujočo kemoterapijo lahko povzroči akutno zmanjšanje glomerularne filtracije, pri 20–30 % bolnikov pa gre za trajno posledico zdravljenja. Poškodba tubula s prekomernim izločanjem magnezija je tudi akutni zaplet, ki je prisoten pri večini bolnikov med zdravljenjem. Odvisno od izraženosti poškodbe so razen hipomagnezemije lahko prisotna tudi odstopanja v vrednosti drugih elektrolitov, na primer hipokalcemija in/ali hipokalemija. Po končanem zdravljenju običajno pride do izboljšanja funkcije tubula, vendar pri približno 30–35 % bolnikov najdemo trajno hipomagnezemijo. V redkih primerih, posebno po večjih skupnih odmerkih cisplatina, se lahko razvijeta hiponatriemija in hipoproteinemija. Verjetnost za okvaro ledvične funkcije narašča z večanjem skupnega odmerka cisplatina, še posebno pri odmerkih nad 500 mg/m², s sočasnim zdravljenjem z drugimi nefrotoksičnimi zdravili in/ali obsevanjem, tveganje je večje tudi v primeru

nezadostne hidracije. Kot možna dejavnika tveganja v literaturi navajajo tudi višjo starost in že obstoječo ledvično bolezen. Podatki v literaturi niso enotni glede dolgoročne napovedi poškodbe ledvičnega tkiva s cisplatinom, medtem ko nekateri poročajo o izboljšanju, drugi poročajo o stabilni poškodbi ali celo slabšanju ledvične funkcije (99, 132).

Karboplatin kot možna zamenjava za cisplatin je manj toksičen in redkeje povzroči okvaro ledvične funkcije v smislu zmanjšanja glomerularne filtracije in/ali tubulopatije s prekomernim izločanjem magnezija. Škodno delovanje karboplatina na ledvično tkivo je bolj izraženo v kombinaciji z drugimi nefrotoksičnimi zdravili in/ali obsevanjem (132).

Infradiafragmalno obsevanje lahko povzroči radiacijsko nefropatijo, za katero so značilni sklerozacija interlobularnih in arkuatnih arterij, hialinizacija glomerula in zapora glomerularnih zank, napredujoča tubularna atrofija, obsežna intersticijska fibroza in zmanjšanje ledvične mase. Odmerki, manjši od 18 Gy, najpogosteje povzročijo le subklinično, redko pa resnejšo ali trajnejšo poškodbo ledvičnega tkiva. Odmerki nad 20 Gy so povezani z večjo verjetnostjo za razvoj radiacijske nefropatije. Verjetnost nastanka radiacijske nefropatije po obsevanju cele ledvice z odmerkom 20 Gy je 5-odstotna. Radiacijska poškodba ledvičnega tkiva se razvija postopoma, prve znake običajno opazimo šele 3–5 let po zdravljenju (73, 133). Klinično se lahko kaže s hipertenzijo, proteinurijo, anemijo in različno stopnjo ledvične odpovedi. Fossa in sod. so po srednji opazovalni dobi 14 let poročali o 8-odstotnem upadu ledvične funkcije pri bolnikih, ki so bili zdravljeni z infradiafragmalnim obsevanjem, v primerjavi s 14-odstotnim upadom ledvične funkcije po zdravljenju s cisplatin vsebujočo kemoterapijo, z ali brez obsevanja (134). Poročajo tudi o prizadetosti večjih krvnih žil po infradiafragmalnem obsevanju oziroma stenozi renalne arterije in posledični arterijski hipertenziji (135).

Tako obsevanje sečnega mehurja kot zdravljenje z ifosfamidom lahko povzročita hemoragični cistitis. Običajno gre za akutni zaplet, možen pa je tudi razvoj kroničnega, ponavljajočega se hemoragičnega cistitisa. Obsevanje lahko povzroči tudi fibrozo stene sečnega mehurja, kar se klinično kaže kot pogosto uriniranje, urgentna mikcija in/ali inkontinenca za urin. Trajno zvišan pritisk v sečnem mehurju lahko povzroči veziko-ureteralni refluks in hidronefrozo. Večje tveganje za razvoj tega zapleta imajo bolniki, pri katerih je bil sečni mehur obsevan z odmerkom 45 Gy ali več. Verjetnost za razvoj hemoragičnega cistitisa

je seveda večja v primeru kombiniranega zdravljenja z ifosfamidom in obsevanjem (136). Glede na redko uporabo ifosfamida v zdravljenju seminoma in uporabo nižjih odmerkov sevanja je verjetnost za pojav poznih zapletov na sečnem mehurju pri teh bolnikih praktično zanemarljiva.

1.4.7. Pozne posledice na pljučih

Po uvedbi bleomicina v širšo klinično prakso v zgodnjih 70. letih prejšnjega stoletja je kmalu postalo jasno, da bleomicin lahko poškoduje pljučno tkivo in da je poškodba odvisna od odmerka zdravila (137). Ne zadostno delovanje encima bleomicin hidrolaze v pljučih povzroči kopičenje zdravila, kar spodbuja sproščanje citokinov in tvorbo prostih radikalov s posledično poškodbo endotelijskih celic krvnih žil in vnetjem (138). Podatki v literaturi kažejo na različno pogostnost pojava intersticijskega pnevmonitisa po bleomicinu, saj ga beležijo v 0–46 %, odvisno od diagnostičnih kriterijev. Razvoj fibroze pljuč po prebolelem intersticijskem pnevmonitisu opažajo pri 5–10 % bolnikov (99).

Dejavniki tveganja za razvoj intersticijskega pnevmonitisa po bleomicinu so odmerek bleomicina nad 300 mednarodnih enot, predhodno obsevanje prsnega koša, okvara ledvične funkcije in starost bolnikov nad 40 let, saj so taki bolniki 2,3-krat bolj ogroženi v primerjavi z mlajšimi od 40 let. Opazili so povezavo med intersticijskim pnevmonitisom po bleomicinu in zapleti na pljučih v perioperativnem obdobju, zaradi katerih so bolniki potrebovali zdravljenje z večjimi odmerki kisika. Sklepali so, da je zdravljenje s kisikom v večjih odmerkih dejavnik tveganja za razvoj intersticijskega pnevmonitisa. Kasnejše retrospektivne analize so pokazale, da je glavni negativni napovedni dejavnik v perioperativnem obdobju prekomerna hidracija in ne izpostavljenost višjim odmerkom kisika. Pogosto omenjeni dejavnik tveganja je tudi kajenje, vendar povezava ni bila potrjena v največji seriji bolnikov, o kateri so poročali O'Sullivan in sod. Kot možni dejavnik tveganja so raziskovali tudi sočasno zdravljenje z bleomicinom in granulocitnim rastnim dejavnikom (G-CSF – granulocyte colony-stimulating factor), vendar jasne povezave niso našli (99, 138, 139). Povezave niso našli niti med prisotnostjo različnih genotipov encima bleomicin hidrolaze in razvojem pljučne toksičnosti oziroma pri odstopanjih funkcionalnih pljučnih testov (140).

Med zdravljenjem z bleomicinom lahko pride do znižanja difuzijske kapacitete ogljikovega monoksida v pljučih in/ali zmanjšanja vitalne kapacitete in funkcionalne vitalne kapacitete.

Omenjene spremembe pljučne funkcije kažejo na subklinično prizadetost pljučnega tkiva, vendar brez jasne napovedne vrednosti, in so večinoma prehodne, čeprav je za njihovo normalizacijo včasih potrebnih več let (138).

Medtem ko v večini raziskav poročajo o škodljivem delovanju bleomicina na pljuča, so Haughes in sod. pri 1049 bolnikih, zdravljenih zaradi germinalnih tumorjev, raziskovali vpliv drugih citostatikov in drugih načinov zdravljenja na pljučno funkcijo. Po srednji opazovalni dobi 11,2 leta je imelo 8 % vseh bolnikov restriktivno pljučno bolezen. Največjo pojavnost, kar v 17,7 %, so našli pri tistih, ki so prejeli višje skupne odmerke cisplatina (nad 850 mg), oziroma pri 16,7 % bolnikov, ki so bili zdravljeni s cisplatinom in so imeli operacijo na pljučih. Bolniki, ki so bili ob diagnozi starejši od 40 let, so bili bolj ogroženi, morda zaradi starostnega upadanja ledvične funkcije in posledičnega slabšega očistka cisplatina. V raziskavi so pri večini bolnikov opazili subklinične spremembe pljučne funkcije, ki bi lahko kasneje napredovale v simptomatsko pljučno bolezen. Sam mehanizem poškodbe pljučnega parenhima s cisplatinom ni povsem jasen. Lahko bi šlo za neposredni vpliv cisplatina oziroma za poškodbo endotelijskih celic krvnih žil. Druga možnost je povezava prek s cisplatinom povzročene hipogonadizma. Poročali so namreč o povezavi nizkih vrednosti testosterona z znižanimi parametri spirometrije in z višjo umrljivostjo zaradi pljučnih bolezni (141).

Fossa in sod. so poročali o večji umrljivosti zaradi benignih pljučnih obolenj (SMR = 1,15, 95 % CI, 0,99–1,34) pri bolnikih, ki so bili zdravljeni zaradi germinalnih tumorjev, ne glede na način zdravljenja. Najvišjo umrljivost so opazili pri tistih, ki so bili zdravljeni s kemoterapijo po letu 1975 (SMR = 2,53, 95 % CI, 1,26–4,53), kar sovпада z dodajanjem bleomicina cisplatin vsebujočim citostatskim shemam (68).

1.4.8. Kronična utrujenost

Kronična utrujenost je pogosta spremljajoča težava pri onkoloških bolnikih in je lahko posledica maligne bolezni ali zdravljenja. V raziskavi Sprautena in sod. iz leta 2015 so prvič sistematično raziskovali kronično utrujenost pri bolnikih, zdravljenih zaradi germinalnih tumorjev. Ugotovili so njeno večjo prevalenco v primerjavi s splošno moško populacijo in njeno povečevanje z daljšim opazovalnim časom. Bolniki, zdravljeni med letoma 1980 in 1994, so oddali vzorce krvi za določitev vrednosti testosterona in LH ter izpolnili vprašalnik o kronični utrujenosti, ki je zajemal fizično in mentalno utrujenost, vprašalnik o depresiji

(HADS-D – The Hospital Anxiety and Depression Scale – Depression), vprašalnik o tesnobi (HADS-A – The Hospital Anxiety and Depression Scale – Anxiety) in vprašalnik v zvezi z morebitnimi nevrološkimi težavami. Prvo ocenjevanje je potekalo med letoma 1999 in 2002 oziroma po srednji opazovalni dobi 12 let, drugo pa med letoma 2007 in 2008 oziroma po srednji opazovalni dobi 19 let. Po 12 letih je bila kronična utrujenost ugotovljena pri 15 % bolnikov, po 19 letih pa kar pri 27 %. V splošni moški populaciji je prevalenca kronične utrujenosti 10 % (142).

Večje tveganje za razvoj kronične utrujenosti so imeli bolniki z nevrološkimi težavami, Raynaudovim fenomenom, nižjimi vrednostmi testosterona in depresijo in/ali tesnobo, medtem ko je zmerna do bolj intenzivna telovadba imela zaščitni učinek. Statistično pomembnih razlik med skupinama različno zdravljenih bolnikov (samo orhiektomija, obsevanje, kemoterapija, kombinacija obsevanja in kemoterapije) ni bilo, opazili pa so nekoliko večjo prevalenco kronične utrujenosti pri bolnikih, zdravljenih s kakršnokoli obliko specifičnega onkološkega zdravljenja. Glavna omejitev raziskave je bilo subjektivno poročanje o težavah, edina objektivno izmerjena parametra pa sta bila vrednost testosterona in LH (142).

1.4.9. Vzroki smrti

Leta 2007 so Fossa in sod. objavili veliko epidemiološko raziskavo z 38.907 vključenimi bolniki iz 14 populacij Evrope in Severne Amerike. Poročali so o umrljivosti pri bolnikih po zdravljenju germinalnih tumorjev, s tem da so iz raziskave izključili bolnike, ki so umrli zaradi sekundarne maligne bolezni. Po srednji opazovalni dobi 10 let so beležili 2942 smrti, kar je za 6 % več v primerjavi s pričakovanim številom v splošni moški populaciji (SMR = 1,06, 95 % CI, 1,02–1,10).

Razen večje umrljivosti zaradi žilnih in pljučnih bolezni ter bolezni gastrointestinalnega trakta so ugotovili tudi večjo umrljivost zaradi okužb pri vseh bolnikih, ne glede na vrsto zdravljenja (SMR = 1,28, 95 % CI, 1,12–1,47). Največje tveganje so ugotovili v prvih štirih letih po zdravljenju s kemoterapijo (SMR = 1,6, 95 % CI, 1,20–2,11), verjetno kot posledica izčrpanosti kostnega mozga. Posebno veliko tveganje za smrt so opazili pri bolnikih z okužbami v področju gastrointestinalnega trakta (SMR = 9,10, 95 % CI, 4,73–16,0). Več smrtnih izidov v primerjavi s pričakovanimi je bilo pri bolnikih s patološkimi odstopanji v metaboličnem in

hormonskem ravnovesju ter tudi pri bolnikih z zapleti v področju genitourinarnega trakta, vendar razlike niso bile statistično pomembne (68).

2. NAMEN DELA IN HIPOTEZE

2.1. Namen dela

Namen naše raziskave je pri populaciji bolnikov, ki so zboleli zaradi seminoma mod med 16. in 31. letom starosti ter so bili zdravljeni v obdobju od 1. 1. 1961 do 31. 12. 2006 v Sloveniji le z operacijo ali tudi s pooperativnim obsevanjem oziroma pooperativno kemoterapijo:

1. ugotoviti vrsto poznih posledic glede na uporabo različnih načinov zdravljenja, pogostost njihovega pojavljanja in njihovo izraženost ter
2. opredeliti dejavnike tveganja za pojav poznih posledic.

2.2. Hipoteze

1. Pozne posledice zdravljenja so najpogostejše in najbolj izražene pri bolnikih, ki so bili pooperativno obsevani ali so pooperativno prejeli kemoterapijo, ki je vključevala več citostatikov, manj pogoste in izražene pri bolnikih, ki so prejeli pooperativno kemoterapijo s karboplatinom, ter najmanj pogoste in izražene pri bolnikih, ki so bili zdravljeni le z operacijo.
2. Pojav poznih posledic obsevanja je odvisen od odmerka obsevanja, velikosti obsevalnega polja, starosti bolnika ob zdravljenju in opazovalne dobe.
3. Pojav poznih posledic kemoterapije je odvisen od vrste citostatikov, njihovega odmerka, kombinacije citostatikov, starosti bolnika ob zdravljenju in opazovalne dobe.

3. ZASNOVA RAZISKAVE, PREISKOVANCI IN METODE

3.1. Zasnova raziskave

Raziskava je bila zasnovana kot retrospektivno-prospektivna, z retrospektivnim zbiranjem podatkov o bolezni in zdravljenju ter prospektivnim zbiranjem podatkov o vrsti, pojavnosti in izraženosti poznih posledic. Opravljena je bila v okviru raziskovalnega projekta L3-6039 z naslovom Kasne posledice zdravljenja raka pri otrocih in mladih odraslih. Za izvedbo projekta je bilo pridobljeno soglasje Komisije za medicinsko etiko pri Ministrstvu za zdravje Republike Slovenije št. 76/05/04 z dne 11. 5. 2004.

Na Onkološkem inštitutu Ljubljana že od leta 1986 deluje ambulanta za pozne posledice zdravljenja raka v otroštvu v okviru raziskovalnega projekta Analiza poznih posledic zdravljenja raka v otroški dobi. Z raziskavami smo ugotovili številne pozne posledice pri mladih ljudeh, ki so se v otroštvu zdravili zaradi rakave bolezni (143), tako somatske okvare na različnih organih in organskih sistemih ter sekundarne maligne bolezni kot tudi psihične motnje. Prav zaradi tega smo leta 2006 v okviru infrastrukturnega programa Kasne posledice zdravljenja raka pri otrocih in mladih odraslih začeli sistematično klicati na redne kontrolne preglede na Onkološki inštitut tudi bolnike, ki so se zdravili zaradi rakave bolezni v starosti od 16 do 31 let. Ti bolniki imajo namreč dolgo pričakovano življenjsko dobo in tudi pri njih pričakujemo številne pozne posledice, zato je zelo pomembno preprečiti pojav poznih posledic oziroma že prisotne pozne posledice odkriti čim prej in preprečiti njihovo napredovanje oziroma jih omiliti.

3.2. Preiskovanci

V raziskavo smo vključili bolnike s seminomom mod, ki so zboleli v starosti od 16 do 31 let in so bili zdravljeni le z operacijo ali s pooperativnim obsevanjem ali kemoterapijo v obdobju od 1. 1. 1961 do 31. 12. 2006 v Sloveniji. Podatke o obolelih in preživelih smo dobili iz Registra raka Republike Slovenije. V obdobju, ki je bilo zajeto v raziskavo, je bilo prijavljenih 225 bolnikov, ki so glede na starost in histološke značilnosti bolezni ustrezali našim vključitvenim kriterijem.

3.3. Metode dela

Iz zdravstvene dokumentacije Onkološkega inštituta smo pridobili podatke o maligni bolezni, načinu zdravljenja (operacija, operacija in pooperativno obsevanje, operacija in pooperativna kemoterapija), vrsti kemoterapije, številu krogov in odmerkih citostatikov, tipu in velikosti obsevalnega polja ter odmerku sevanja. Iz podatkov o datumu rojstva in datumu diagnoze, ki smo jih tudi pridobili iz zdravstvene dokumentacije Onkološkega inštituta, smo izračunali starost ob diagnozi, iz podatkov o datumu diagnoze in datumu kliničnega pregleda v Ambulanti za sledenje poznih posledic zdravljenja raka pa starost ob kliničnem pregledu in opazovalno dobo.

Potencialne preiskovance smo povabili na pregled in jih ob tem pisno seznanili o poteku in namenu raziskave. Bolniki, ki so se na povabilo odzvali, so ob pregledu podpisali soglasje za vključitev v raziskavo. Pred pregledom v ambulanti in podpisovanjem soglasja smo preiskovance še dodatno ustno seznanili s samo raziskavo in njenim namenom. Izpolnili so vprašalnik o plodnosti, v katerem smo jih spraševali o plodnosti pred boleznijo in po njej, nato sta sledila pridobivanje anamnestičnih podatkov in klinični pregled.

Bolniki so ob pregledu prejeli navodila za zbiranje in oddajo vzorca 24-urnega urina, ki so ga prinesli ob naslednjem obisku. Na dan, ko so prinesli vzorec 24-urnega urina, so bolniki oddali še vzorec drugega jutranjega urina, zabeležili pa smo tudi telesno težo in višino za potrebe izračuna očistka kreatinina.

V vzorcih odvzete krvi so bile določene vrednosti iz kompletne in diferencialne krvne slike, elektrolitov (Na, Cl, K, Ca, P in Mg), kreatinina, sečnine, urata, alkalne fosfataze, bilirubina, γ -GT, AST, ALT, LDH in CRP. Določene so bile tudi vrednosti holesterola (celokupni holesterol, LDL- in HDL-holesterol), trigliceridov in PSA, opredeljena pa je bila še funkcija ščitnice (TSH, FT3, FT4) in gonad (celokupni testosteron, prosti testosteron, FSH, LH).

V vzorcu 24-urnega urina smo določili količino izločenih elektrolitov (Na, K, Cl), beljakovin in očistek kreatinina ter razmerje med beljakovinami in kreatininom. V vzorcu drugega jutranjega urina so bile določene relativna gostota, pH-vrednost, prisotnost beljakovin, glukoze, bilirubina, urobilinogena, ketonov, nitritov, hemoglobina, eritrocitov in levkocitov

ter vrednosti kreatinina in NAG (NAG–N-acetil- β -glukozaminidaza), pa tudi razmerje med albumini in kreatininom, α -1-mikroglobulinom in kreatininom ter NAG in kreatininom.

Iz podatkov o vrednosti kreatinina v krvi, telesni teži in telesni višini je bil narejen izračun očistka kreatinina po Wrightovi formuli (144). Vrednost oDP (ocenjene dnevne proteinurije) je bila izračunana kot razmerje vrednosti koncentracije beljakovin v drugem jutranjem urinu in povprečne telesne površine (1,73 m²).

Vse laboratorijske preiskave in izračuni so bili narejeni v laboratoriju Onkološkega inštituta, z izjemo vrednosti LH, FSH in prostega testosterona iz krvi ter vrednosti NAG, kreatinina, NAG/kreatinin, albumini/kreatinin in α -1-mikroglobulin/kreatinin iz drugega jutranjega urina, ki so bile narejene v laboratoriju Kliničnega inštituta za klinično kemijo in biokemijo Univerzitetnega kliničnega centra Ljubljana.

3.4. Statistične metode

Številске spremenljivke so bile podane s povprečji in razponi, opisne spremenljivke z odstotki in absolutnimi frekvencami, za nekatere pa je bil naveden tudi interval zaupanja. Za analizo preživetja smo uporabili Kaplan-Meierjevo metodo, razlike med skupinami smo preverjali z log-rank testom. Analizo preživetja smo naredili dvakrat. Pri prvi analizi smo analizirali preživetje vseh bolnikov, ki so bili zdravljeni v določenem obdobju. Pri drugi analizi smo se časovno nekoliko omejili in smo iz analize izključili obdobje prvih 5 let po zdravljenju. Večina smrti v začetnem obdobju je namreč posledica osnovne maligne bolezni ali njene ponovitve, medtem ko se srčno-žilni zapleti in sekundarne maligne bolezni kot najpogostejši usodni zapleti zdravljenja običajno pojavljajo nekaj let po zaključenem zdravljenju.

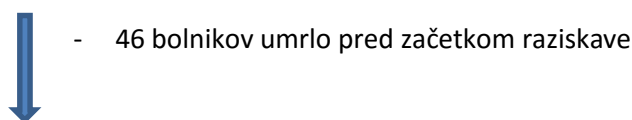
4. REZULTATI

4.1. Značilnosti bolnikov

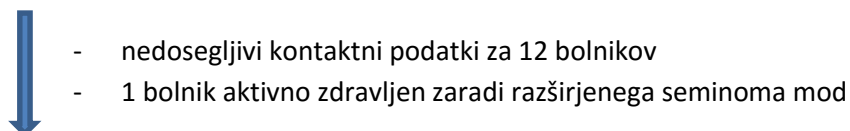
V obdobju med 1. 1. 1961 in 31. 12. 2006 je bilo v Sloveniji zaradi seminoma mod zdravljenih 225 mladih moških v starosti od 16 do 31 let. Po podatkih Registra raka Republike Slovenije je 46 bolnikov umrlo pred začetkom raziskave, 12 bolnikov zaradi nepopolnih kontaktnih podatkov in/ali spremembe naslova prebivališča (selitev znotraj države ali v tujino) nismo mogli kontaktirati, 1 bolnik pa ni bil povabljen k sodelovanju, ker se je med raziskavo aktivno zdravil na Onkološkem inštitutu zaradi metastatske oblike seminoma. V ambulanto za sledenje poznih posledic zdravljenja raka smo tako povabili 166 bolnikov, od tega se jih 38 (22,9 %) na pregled ni zglasilo (slika 1).

Slika 1. Shematski prikaz vseh zdravljenih bolnikov v obdobju med 1961 in 2006

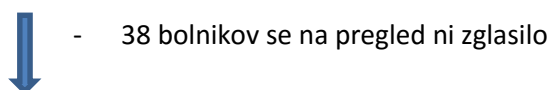
225 bolnikov zdravljenih med letoma 1961 in 2006



179 bolnikov živih ob začetku raziskave



166 bolnikov klicanih na pregled v ambulanto za sledenje poznih posledic



128 bolnikov se je odzvalo na povabilo

V ambulanti za sledenje poznih posledic smo pregledali 128 bolnikov (77,1 %), ki so bili vsi napoteni na nadaljnje laboratorijske preiskave, vendar 19 bolnikov ni oddalo vzorcev krvi in urina. Vzorce krvi in urina smo torej pridobili od skupno 109 bolnikov, vendar pri vseh bolnikih niso bile narejene vse preiskave iz različnih razlogov (odklanjanje zbiranja ali nepravilno zbiranje vzorca 24-urnega urina, nezadostna količina ali neoddajanje vzorca

drugega jutranjega urina, nepošiljanje vzorcev na nadaljnjo analizo, neizvajanje določenih preiskav v laboratorijih v določenem časovnem obdobju zaradi pomanjkanja reagensa ali iz drugega razloga ipd.).

Povprečna starost 128 bolnikov ob postavitvi diagnoze seminoma je bila 26,8 leta (18,3–31,0 leta), povprečna starost bolnikov ob vključitvi v raziskavo pa je bila 45,3 leta (29,1–75,7 leta). Povprečna opazovalna doba je bila 18,5 leta (8,9–47,5 leta), daljša od 10 let za 113 bolnikov, daljša od 20 let za 47 bolnikov in daljša od 30 let za 14 bolnikov. Le pri 2 bolnikih je bila opazovalna doba daljša od 40 let. Glavne značilnosti vseh sodelujočih bolnikov so navedene v tabeli 1.

Tabela 1. Značilnosti 128 sodelujočih bolnikov glede na vrsto zdravljenja – vrednosti so podane kot povprečja in razponi

	Kemoterapija	Obsevanje	Kemoterapija in obsevanje	Samo operacija	Vsi bolniki
Št. bolnikov (%)	85 (66,4 %)	37 (28,9 %)	4 (3,1 %)	2 (1,6 %)	128
Starost ob diagnozi v letih	26,7 (18,3–31,0)	27,0 (19,6–31,0)	26,7 (22,6–28,9)	28,3 (27,7–28,8)	26,8 (18,3–31,0)
Starost ob pregledu v letih	41,0 (29,1–63,8)	54,7 (39,2–75,7)	51,2 (44,1–57,9)	43,5 (37,0–49,9)	45,3 (29,1–75,7)
Opazovalna doba v letih	14,2 (8,9–35,3)	27,8 (19,7–47,5)	24,5 (21,5–29,0)	15,2 (9,3–21,0)	18,5 (8,9–47,5)

Zaradi kriptorhizma je bilo v otroštvu zdravljenih 16 bolnikov (12,5 %), 12 zaradi enostranskega in 4 zaradi obojestranskega.

Pri 70 bolnikih (54,7 %) je bilo z maligno boleznijo prizadeto desno modo, pri preostalih 58 bolnikih (45,3 %) levo. Podatki o histopatoloških značilnostih tumorjev so bili pri večini bolnikov precej skopi. Ob postavitvi diagnoze seminoma je imelo 97 bolnikov (75,8 %) stadij I, medtem ko je 30 bolnikov (23,4 %) imelo stadij II in le 1 bolnik (0,8 %) stadij III. Med bolniki s stadijem II jih je 12 imelo stadij II A, 10 stadij II B in preostalih 8 bolnikov stadij II C.

4.2. Prejeto zdravljenje

Izhodiščno je bila pri 127 bolnikih narejena enostranska orhiektomija, pri enem bolniku pa je bil odstranjen tumor iz retroperitoneja z obema retiniranima modoma in napravljena je bila tudi omentektomija. Zaradi prizadetosti ingvinalnih bezgavk je bila pri 3 bolnikih ob

enostranski orhiektomiji narejena še ingvinalna limfadenektomija. Po zdravljenju s kemoterapijo je bila pri 10 bolnikih narejena odstranitev ostanka bolezni v retroperitonealnih bezgavkah, pri 2 bolnikih pa tudi nefrektomija zaradi pritiska retroperitonealne tumorske mase na ureter in posledične odpovedi ledvice. Pri 1 bolniku je med odstranitvijo retroperitonealne mase prišlo do poškodbe ožilja s posledično odpovedjo ene ledvice.

Tabela 2. Načini zdravljenja pri 122 bolnikih, ki so bili zdravljeni le s kemoterapijo in obsevanjem

Št. bolnikov	122
Kemoterapija	85
Shema kemoterapije	
➤ Karboplatin	60
➤ 1 krog	1
➤ 2 kroga	25
➤ 3 krogi	34
➤ BEPO	8
➤ 2 kroga	2
➤ 3 krogi	2
➤ 4 krogi	3
➤ 5 krogov	1
➤ BEP	8
➤ 2 kroga	1
➤ 3 krogi	2
➤ 4 krogi	5
➤ Drugo	9
Obsevanje	37
Obsevanje abdominalna*	37
➤ DL-polje	33
➤ Y-polje	3
➤ Abd. kopel	1

* Pri enem bolniku je bilo dodatno profilaktično obsevano področje medpljučja.

Po enostranski orhiektomiji ob primarni maligni bolezni moda je bilo 85 bolnikov (66,4 %) zdravljenih s pooperativno kemoterapijo, 41 bolnikov (32,0 %) je bilo pooperativno obsevanih. Le 2 bolnika (1,6 %) sta bila brez pooperativnega zdravljenja in sta bila po operaciji le skrbno sledena. Ob relapsu ali novem primarnem germinalnem tumorju je bilo s kemoterapijo zdravljenih 15 bolnikov: 11 bolnikov, ki so bili ob primarni bolezni zdravljeni s kemoterapijo, in 4 bolniki, ki so bili ob primarni bolezni zdravljeni z obsevanjem. Upoštevajoč vsa zdravljenja je torej 85 bolnikov (66,4 %) prejelo samo kemoterapijo, 37 bolnikov (28,9

%) je bilo zdravljenih samo z obsevanjem, 4 bolniki (3,1 %) so bili zdravljeni s kemoterapijo in z obsevanjem, le 2 bolnika (1,6 %) pa po operaciji nista imela dodatnega zdravljenja.

Z monokemoterapijo s karboplatinom je bilo dopolnilno zdravljenih 60 bolnikov (70,6 %), ki so prejeli 1–3 kroge. Po shemi BEP (bleomicin, etopozid, cisplatin) je bilo zdravljenih 8 bolnikov (9,4 %), ki so prejeli so 2–4 kroge. Po shemi BEPO (BEP z dodatkom vinkristina) je bilo zdravljenih 8 bolnikov (9,4 %), ki so prejeli 2–5 krogov. Preostalih 9 bolnikov (10,6 %) pa je bilo zdravljenih ob primarni bolezni ali ob relapsu ali novem primarnem germinalnem tumorju z različno kombinirano kemoterapijo, ki je z izjemo pri 1 bolniku vsebovala tudi cisplatin (tabela 2).

Tabela 3. Značilnosti 122 bolnikov, zdravljenih le s kemoterapijo ali z obsevanjem – vrednosti so podane kot povprečja in razponi

	Kemoterapija	Karboplatin*	Druga KT*	Obsevanje
Št. bolnikov	85	60	25	37
Starost ob diagnozi v letih	26,7 (18,3–31,0)	26,4 (18,3–31,0)	27,5 (23,3–31,0)	27,0 (19,6–31,0)
Starost ob sledenju v letih	41,0 (29,1–63,8)	39,9 (29,1–49,2)	43,5 (33,3–63,8)	54,7 (39,2–75,7)
Opazovalna doba v letih	14,2 (8,9–35,3)	13,5 (8,9–19,9)	16,1 (8,9–35,3)	27,8 (19,7–47,5)

* Razčlenitev bolnikov v skupino, ki je prejela kemoterapijo s karboplatinom, in v skupino, ki je prejela drugo vrsto kemoterapije.

Kombinirano s kemoterapijo in z obsevanjem so bili zdravljeni 4 bolniki, s 3 krogi kemoterapije po shemi BEPO in s 30 Gy na DL-polje z/brez dodatka 6 Gy na prizadete bezgavke 2 bolnika, z aplikacijo vinblastina in bleomicina ter s 36 Gy na polje v obliki obrnjenega Y 1 bolnik ter z 2 krogoma karboplatina in s 30 Gy na DL-polje prav tako 1 bolnik.

Glede na majhno število bolnikov, ki so bili zdravljeni z obema načinoma dopolnilnega zdravljenja (obsevanje in kemoterapija) ali pa so bili le skrbno sledeni, smo se v nadaljnjih analizah osredotočili le na bolnike, ki so bili zdravljeni s kemoterapijo (karboplatin ali druga, večinoma cisplatin vsebujoča kemoterapija) ali z obsevanjem (tabeli 2 in 3), opisno pa smo poročali o vseh sodelujočih bolnikih.

4.3. Skupni odmerki citostatikov

Povprečni prejeti skupni odmerek karboplatina je bil 2015 mg (1200–4350 mg), povprečni prejeti skupni odmerek cisplatina pa 771 mg (450–1450 mg). Le 7 bolnikov je prejelo skupni odmerek cisplatina večji od 850 mg. Bolniki, ki so bili zdravljeni z bleomicinom, so prejeli povprečno 144 IE (15–450 IE). Le 2 bolnika sta prejela skupni odmerek bleomicina nad 300 IE. Bolniki, zdravljeni z etopozidom, so prejeli povprečno 3458 mg (1000–6000 mg) tega citostatika. Odmerki vinblastina so se med 3 bolniki, ki so ga med zdravljenjem prejemali, precej razlikovali, in sicer je prvi bolnik prejel 2 mg, drugi bolnik 20 mg in tretji bolnik vsaj 80 mg. Z vinkristinom je bilo zdravljenih 13 bolnikov, povprečni skupni odmerek je bil 4 mg (3–5 mg). Le 3 bolniki so prejemali ifosfamid, in sicer 2 bolnika skupni odmerek 8000 mg ter 1 bolnik 24.000 mg.

4.4. Obsevalna polja in odmerki pri obsevanih bolnikih

Med 41 bolniki, ki so imeli obsevanje retroperitonealnih bezgavk, je imelo 36 bolnikov (87,8 %) obsevanje DL-polja; pri 27 bolnikih je bil skupni odmerek na področje DL-polja 30 Gy, pri 9 bolnikih pa 36 Gy. V skupini bolnikov, ki so prejeli 30 Gy, je bilo 5 bolnikov še dodatno obsevanih s 6 Gy na področju prizadetih bezgavk, od teh je 1 bolnik prejel še 20 Gy na preostalo modo zaradi suma na nov primarni tumor. V skupini bolnikov, ki so prejeli 36 Gy, pa je bil 1 bolnik dodatno obsevan s 4 Gy na področju prizadetih bezgavk. Dnevni odmerek obsevanja je bil 1,5 Gy oziroma 2 Gy v primeru dodatnega obsevanja prizadetih bezgavk. En bolnik (2,4 %) je imel obsevanje trebušne votline (t. i. abdominalna kopel) s skupnim odmerkom 40 Gy. Štirje bolniki (9,8 %) so imeli obsevanje obrnjenega Y-polja s skupnim odmerkom 30 Gy (1 bolnik), 34 Gy (1 bolnik) in 36 Gy (2 bolnika). Pri 1 bolniku je bilo dodatno profilaktično obsevano področje medpljučja z odmerkom 30 Gy v dnevni odmerkih po 2 Gy.

Bolezen se je ponovila pri 5 bolnikih (3,9 %), povprečno 19,9 meseca (12,4–35,8 meseca) po odkritju primarne maligne bolezni moda. Pri 4 bolnikih (80 %) je do ponovitve prišlo v retroperitonealnih bezgavkah, pri 1 bolniku (20 %) je bil sum na ponovitev postavljen na podlagi porasta vrednosti tumorskega markerja β -HCG, brez nadaljnje opredelitve lokalizacije ponovitve. Vsi bolniki so bili ob ponovitvi bolezni zdravljeni s kemoterapijo, 1 bolnik pa je imel odstranjen še ostanek bolezni v retroperitonealnih bezgavkah.

Nov primarni germinalni maligni tumor na modih je bil ugotovljen pri 14 bolnikih (10,9 %). Bolnik, ki je bil zaradi seminoma levega moda stadija I zdravljen v letu 1998 (orhiektomija in monokemoterapija z 2 krogoma karboplatina), je bil že leta 1995 zdravljen zaradi zrelega teratoma z žarišči seminoma stadija II C z orhiektomijo, kemoterapijo s 4 krogi po shemi BEPO in odstranitvijo ostanka bolezni v retroperitonealnih bezgavkah, vključno z nefrektomijo. Bolnik, ki je bil leta 1994 primarno zdravljen zaradi seminoma stadija II A levega moda z obsevanjem DL-polja, je bil med obravnavo zaradi neplodnosti v letu 2000 napoten na biopsijo desnega moda. V vzorcu so bile ugotovljene atipične celice, ki bi po mnenju patologa lahko bile seminomske. V naslednjih letih je bilo narejenih več diagnostičnih preiskav, ki sicer niso dokazale znakov za nov primarni germinalni tumor moda, vendar je bil bolnik kljub temu s strani urološkega konzilija leta 2007 napoten na obsevanje preostalega moda, na katerega je prejel 20 Gy v dnevni odmerkih po 2 Gy. Pri preostalih 12 bolnikih je v 9 primerih šlo za seminom, pri 1 bolniku za teratokarcinom, pri 1 bolniku za embrionalni karcinom in pri 1 bolniku za mešani germinalni tumor z elementi zrelega in nezrelega teratoma ter tumorja rumenjakeve vreče.

Pri vseh bolnikih z novim primarnim germinalnim tumorjem moda je bila izhodiščno narejena enostranska orhiektomija, po kateri je pri 2 bolnikih s seminomom, ki sta bila ob primarni bolezni zdravljena s kemoterapijo s karboplatinom oziroma obsevanjem retroperitonealnih bezgavk, sledilo skrbno sledenje. Preostalih 7 bolnikov s seminomom je bilo zdravljenih z monokemoterapijo s karboplatinom. Bolnik s teratokarcinomom je bil zdravljen z enostransko orhiektomijo, obsevanjem in kemoterapijo z vinblastinom in bleomicinom, bolnik z embrionalnim karcinomom pa je po enostranski orhiektomiji prejel kemoterapijo s 3 krogi po shemi BEPO. Bolnik z mešanim germinalnem tumorjem je bil zdravljen z enostransko orhiektomijo in odstranitvijo retroperitonealnih bezgavk.

Pri 1 bolniku (0,8 %) je bil izhodiščno ugotovljen maligni germinalni tumor obojestransko v modih, in sicer seminom stadija I levo in embrionalni karcinom stadija II A desno. Po obojestranski orhiektomiji in kemoterapiji z 2 krogoma po shemi BEPO je imel odstranjen ostanek bolezni v retroperitonealnih bezgavkah.

4.5. Srčno-žilni zapleti in dejavniki tveganja za pojav srčno-žilnih zapletov

Pri 7 bolnikih (5,5 %, 95 % CI, 2,2–10,9 %) smo ugotovili srčno-žilne zaplete: neopredeljeno aritmijo pri 2 bolnikih, kronično atrijsko fibrilacijo pri 1 bolniku, akutni miokardni infarkt pri 1 bolniku, angino pectoris pri 2 bolnikih (prvi bolnik je imel ugotovljeno tudi anevrizmo abdominalne aorte in ilijakalnih žil, drugi bolnik pa je prebolel možganski inzult) ter napad dolgotrajne bolečine v prsih pri 1 bolniku, ki navkljub obsežni diagnostični obdelavi, vključno s koronarografijo, ni bil pojasnjen.

Med pregledanimi bolniki je bilo 36 kadilcev (28,1 %, 95 % CI, 20,5–36,8 %) in 21 bivših kadilcev (16,4 %, 95 % CI, 10,5–23,9 %), 66 bolnikov (51,6 %, 95 % CI, 42,6–60,5 %) ni nikoli kadilo, za 5 bolnikov (3,9 %) pa nismo dobili podatka o kajenju.

Glede na razporeditev vrednosti indeksa telesne mase (ITM) po klasifikaciji Svetovne zdravstvene organizacije (SZO) je bil 1 bolnik (0,8 %, 95 % CI, 0,02–4,3 %) podhranjen (ITM < 18,5), 25 (19,5 %, 95 % CI, 13,1–27,5 %) jih je imelo vrednost ITM v normalnem območju, 43 bolnikov (33,6 %, 95 % CI, 25,5–42,5 %) je imelo zmerno prekomerno telesno težo z ITM 25–29,99 in 25 bolnikov (19,5 %, 95 % CI, 13,1–27,5 %) je spadalo v skupino debelosti z ITM ≥ 30, od tega je 19 bolnikov spadalo v skupino I (ITM: 30–34,99), preostalih 6 pa v skupino II (ITM: 35–39,99). Za 34 bolnikov (26,6 %) ni bilo razpoložljivih podatkov o telesni teži in/ali višini.

Vrednosti sistoličnega krvnega tlaka, izmerjene ob pregledu, so bile (glede na razporeditev vrednosti po klasifikaciji SZO/ISH (ang. International Society of Hypertension) pri 75 bolnikih (58,6 %, 95 % CI, 49,6–67,2 %) v normalnem območju (≤ 139 mmHg), 28 bolnikov (21,9 %, 95 % CI, 15,1–30,0 %) je imelo zvišano vrednost sistoličnega krvnega tlaka I. stopnje (140–159 mmHg), 5 bolnikov (3,9 %, 95 % CI, 1,2–10,7 %) je imelo zvišano vrednost II. stopnje (160–179 mmHg) in 6 bolnikov (4,7 %, 95 % CI, 1,7–9,9 %) je imelo zvišano vrednost III. stopnje. Za 14 bolnikov (10,9 %) podatki o sistoličnem krvnem tlaku niso bili zabeleženi.

Vrednosti diastoličnega krvnega tlaka so bile pri 74 bolnikih (57,8 %, 95 % CI, 48,8–66,5 %) v normalnem območju (≤ 89 mmHg), 26 bolnikov (20,3 %, 95 % CI, 13,7–28,3 %) je imelo zvišano vrednost diastoličnega krvnega tlaka I. stopnje (90–99 mmHg), 11 bolnikov (8,7 %, 95 % CI, 2,7–11,9 %) je imelo zvišano vrednost II. stopnje (100–109 mmHg) in 3 bolniki (2,3 %, 95 % CI, 0,0–5,0 %) je imelo zvišano vrednost III. stopnje (110–119 mmHg).

95 % CI, 0,5–6,7 %) so imeli zvišano vrednost III. stopnje (≥ 110 mmHg). Pri 14 bolnikih (10,9 %) vrednosti diastoličnega krvnega tlaka niso bile zabeležene.

Tabela 4. Dejavniki tveganja za srčno žilne zaplete pri 122 bolnikih, zdravljenih le s kemoterapijo ali z obsevanjem

	Kemoterapija	Karboplatin*	Druga KT*	Obsevanje
Št. bolnikov	85	60	25	37
Povprečna vrednost sistoličnega krvnega tlaka v mmHG (razpon)	135 (89–196)	133 (89–196)	133 (121–164)	144 (107–255)
Povprečna vrednost diastoličnega krvnega tlaka v mmHg (razpon)	86 (56–114)	85 (56–114)	84 (75–100)	87 (68–130)
Zvišane vrednosti krvnega tlaka¹ (%)	48 (56,5 %)	29 (48,3 %)	19 (76,0 %)	27 (73,0 %)
Zdravljenje z antihipertenzivi (%)	16 (18,8 %)	8 (13,3 %)	8 (32,0 %)	14 (37,8 %)
Kajenje				
➤ kadilec (%)	26 (30,6 %)	21 (35,0 %)	5 (20,0 %)	6 (16,2 %)
➤ nekadilec (%)	44 (51,8 %)	32 (53,3 %)	12 (48,0 %)	21 (56,8 %)
➤ bivši kadilec (%)	14 (16,4 %)	6 (10,0 %)	8 (32,0 %)	7 (18,9 %)
➤ ni podatka (%)	1 (1,2 %)	1 (1,7 %)	0 (0,0 %)	3 (8,1 %)
Zdravljenje z antilipemiki (%)	4 (4,7 %)	3 (5,0 %)	1 (4,0 %)	5 (13,5 %)
Zvišan celokupni holesterol² (%)	38 (44,7 %)	28 (46,7 %)	10 (40,0 %)	19 (51,4 %)
Zvišan LDL-holesterol (%)	60 (70,6 %)	43 (71,7 %)	17 (68,0 %)	24 (64,9 %)
Znižan HDL-holesterol (%)	54 (63,5 %)	40 (66,7 %)	14 (56,0 %)	19 (51,4 %)
Zvišani trigliceridi (%)	29 (34,1 %)	21 (35,0 %)	8 (32,0 %)	13 (35,1 %)
Povprečna vrednost ITM (kg/m²)	27,7	27,6	28,0	27,5
Zmerna prekomerna telesna teža³ (%)	29 (34,1 %)	21 (35,0 %)	8 (32,0 %)	11 (29,7 %)
Debelost⁴ (%)	16 (18,8 %)	11 (18,3 %)	5 (20,0 %)	8 (21,6 %)
Sladkorna bolezen (%)	2 (2,4 %)	0 (0,0 %)	2 (8,0 %)	4 (10,8 %)
Srčno-žilni zapleti (%)	1 (1,2 %)	1 (1,7 %)	0 (0,0 %)	5 (13,5 %)

¹ Uvrščeni so bili bolniki z zvišanim sistoličnim in/ali diastoličnim tlakom ter zdravljeni z antihipertenzivi, ² bolniki na zdravljenju z antilipemiki so bili uvrščeni v skupino z zvišanim holesterolom, ne glede na vrednost holesterola, ³ ITM med 25 in 29,99 kg/m², ⁴ ITM ≥ 30 kg/m².

* Razčlenitev bolnikov v skupino, ki je prejela kemoterapijo s karboplatinom, in v skupino, ki je prejela cisplatin vsebujočo kemoterapijo.

Medtem ko je 31 bolnikov (24,2 %, 95 % CI, 17,1–32,6 %) ob pregledu redno jemalo antihipertenzive, je 9 bolnikov (7,0 %, 95 % CI, 3,3–12,9 %) redno prejemale antilipemike. Zaradi sladkorne bolezni se je zdravilo 6 bolnikov (4,7 %, 95 % CI, 1,7–9,9 %). Raynoudov fenomen pa je bil ugotovljen le pri 1 bolniku (0,8 %, 95 % CI, 0,02–4,3 %).

Prisotnost zvišanega krvnega tlaka smo ob pregledu ugotavljali pri 79 bolnikih (61,7 %, 95 % CI, 52,7–70,2 %), ki so imeli zvišane vrednosti sistoličnega in/ali diastoličnega krvnega tlaka ali so bili na zdravljenju z antihipertenzivi.

Vrednost celokupnega holesterola je bila v normalnem referenčnem območju pri 55 bolnikih (50,5 %, 95 % CI, 40,7–60,2 %) s povprečno vrednostjo 4,4 mmol/L (2,9–5,1 mmol/L), medtem ko je bila vrednost zvišana pri 54 bolnikih (49,5 %, 95 % CI, 39,8–59,3 %) s povprečno vrednostjo 6,1 mmol/L (5,2–8,4 mmol/L).

Vrednost LDL-holesterola je bila v normalnem referenčnem območju pri 20 bolnikih (18,3 %, 95 % CI, 11,6–26,9 %) s povprečno vrednostjo 2,08 mmol/L (1,37–2,57 mmol/L), 89 bolnikov (81,7 %, 95 % CI, 73,1–88,4 %) pa je imelo zvišano vrednost s povprečno vrednostjo 3,71 mmol/L (2,65–6,37 mmol/L).

Pri 31 bolnikih (28,4 %, 95 % CI, 20,2–37,9 %) je bila vrednost HDL-holesterola v normalnem referenčnem območju s povprečno vrednostjo 1,75 mmol/L (1,47–3,17 mmol/L). Pri preostalih 78 bolnikih (71,6 %, 95 % CI, 62,1–79,8 %) je bila vrednost znižana s povprečno vrednostjo 1,12 mmol/L (0,24–1,45 mmol/L).

Pri 64 bolnikih (58,7 %, 95 % CI, 48,9–68,1 %) je bila vrednost trigliceridov v normalnem referenčnem območju s povprečno vrednostjo 1,13 mmol/L (0,53–1,68 mmol/L). Vrednost trigliceridov je bila zvišana pri 45 bolnikih (41,3 %, 95 % CI, 31,9–51,1 %) s povprečno vrednostjo 2,84 mmol/L (1,73–12,43 mmol/L).

Porazdelitev srčno-žilnih zapletov in dejavnikov tveganja zanje pri bolnikih, ki so bili zdravljeni le s kemoterapijo ali z obsevanjem, je prikazana v tabeli 4. Največji delež srčno-žilnih zapletov so imeli bolniki, ki so bili zdravljeni z obsevanjem.

4.6. Sekundarni maligni tumorji

Sekundarni tumorji so bili najdeni pri 6 bolnikih (4,7 %, 95 % CI, 1,7–9,9 %). Pri 2 bolnikih je bil najden melanom kože goleni in hrbta, pri 1 bolniku kronična mieloična levkemija in pri 1 bolniku feokromocitom. Pri 2 bolnikih sta bili najdeni kar po dve novi maligni bolezni; pri enem bolniku karcinom sigme in karcinom prostate, pri drugem pa karcinom gastroezofagealnega prehoda in melanom na koži hrbta. Vsi bolniki s sekundarno maligno boleznijo so bili obsevani. Kar pri 5 bolnikih (3,9 %, 95 % CI, 1,3–8,8 %) se je sekundarni tumor pojavil v obsevalnem polju ali na njegovem robu. Od zdravljenja primarne bolezni do najdbe sekundarne maligne bolezni je minilo povprečno 29,3 leta (17,6–47,0 leta).

4.7. Okvara sluha, perifernega živčevja, pljučnega parenhima, gastrointestinalnega trakta in genitourinarnega trakta ter ostale somatske pozne posledice

Pri kliničnem pregledu nobeden izmed bolnikov ni navajal težav s sluhom.

Polinevropatija je bila ugotovljena le pri 1 bolniku (0,8 %, 95 % CI, 0,02–4,3 %), vendar je etiologija vprašljiva glede na podatek o dolgoletni zlorabi alkohola. Bolnik je bil zdravljen s cisplatin vsebujočo kemoterapijo.

Prizadetosti pljuč kot možne posledice zdravljenja germinalnega tumorja pri bolnikih nismo ugotavljali.

Težave s strani gastrointestinalnega trakta smo ugotavljali pri 6 bolnikih (4,7 %, 95 % CI, 1,7–9,9 %). Pri 1 bolniku je bila ugotovljena gastroezofagealna refluksna bolezen, 1 bolnik se je v preteklosti zdravil zaradi kroničnega gastritisa in ulkusa želodca, 1 bolnik pa zaradi ulkusa dvanajstnika. En bolnik je navajal občasne bolečine v trebuhu in inapetenco, 1 bolnik je navajal težave s pogostim odvajanjem blata, medtem ko je bil pri 1 bolniku ugotovljen kronični postradiacijski proktitis (po obsevanju DL-polja s skupnim odmerkom 30 Gy). En bolnik se je zdravil zaradi ulceroznega kolitisa (ob tem je imel tudi težave v smislu ankilozantnega spondilitisa), vendar so se tovrstne težave začele že pred diagnozo seminoma. Od preostalih 5 bolnikov so še 3 bili obsevani (1 bolnik je prejel 30 Gy na Y-polje, 2 bolnika sta prejela 36 Gy na DL-polje), 2 bolnika pa sta bila zdravljena z monokemoterapijo s karboplatinom.

Le 2 bolnika (1,6 %, 95 % CI, 0,2–5,5 %) sta navajala težave v zvezi z genitourinarnim traktom. Pri prvem bolniku je šlo za motnjo spolne funkcije, medtem ko je drugi bolnik navajal občasno urgenco ob odvajanju urina. En bolnik je bil zdravljen z obsevanjem, medtem ko je drugi bolnik bil zdravljen s cisplatin in ifosfamid vsebujočo kemoterapijo.

Trije bolniki (2,3 %, 95 % CI, 0,5–6,7 %) so navajali občasna daljša obdobja bolj izrazite utrujenosti, kar je bilo še najbolj izrazito po zaključenem zdravljenju seminoma. Pri 2 bolnikih (1,6 %, 95 % CI, 0,2–5,5 %) je bila ugotovljena osteoporoza, ki je po mnenju endokrinologa bila posledica hipogonadizma.

4.8. Plodnost pri preiskovancih pred in po zdravljenju seminoma

Glede na anamnestične podatke je 52 bolnikov (40,6 %) poskusilo uresničiti očetovstvo po naravni poti že pred maligno boleznijo, 47 (90,4 %, 95 % CI, 78,9–96,8 %) jih je bilo pri tem tudi uspešnih, nekateri celo večkrat. Rojenih je bilo skupno 67 otrok. Petim bolnikom (9,6 %, 95 % CI, 3,2–21,0 %) očetovstva po naravni poti pred boleznijo ni uspelo uresničiti. Eden izmed njih se je odločil za poskus umetne oploditve z lastnim semenom, rodil se je 1 otrok.

Tabela 5. Plodnost pri bolnikih, zdravljenih le s kemoterapijo in z obsevanjem

	Kemoterapija	Karboplatin*¹	Druga KT*¹	Obsevanje
Št. bolnikov	85	60	25	37
Uspešnost zanositev po naravni poti (%)	35/54 (64,8 %)	27/39 (69,2 %)	8/15 (53,3 %)	21/25 (84,0 %)
Uspešnost zanositve z umetno oploditvijo, z lastnim semenom (%)	14/14 (100 %)	10/10 (100 %)	4/4 (100 %)	1/1 (100 %)
Skupna uspešnost (%)	49/54 (90,7 %)	37/39 (94,9 %)	12/15 (80,0 %)	22/25 (88,0 %)

¹ Samo bolniki, ki so bili zdravljeni s cisplatin vsebujočo kemoterapijo.

* Razčlenitev bolnikov v skupino, ki je prejela kemoterapijo s karboplatinom, in v skupino, ki je prejela cisplatin vsebujočo kemoterapijo.

Po zdravljeni bolezni je očetovstvo po naravni poti poskusilo uresničiti 82 bolnikov (64,1 %), med njimi jih je bilo 57 (69,5 %, 95 % CI, 58,4–79,2 %) uspešnih, celo večkrat. Rodilo se je 88 otrok. Poskus uresničitve očetovstva po naravni poti je bil neuspešen pri 25 bolnikih (30,5 %, 95 % CI, 20,8–41,6 %) po zdravljenju bolezni. Šestnajst bolnikov (19,5 %) se je odločilo za poskus umetne oploditve z lastnim semenom, ki je bil pri vseh uspešen, celo večkrat. Rojenih

je bilo 22 otrok. Podatki o plodnosti pri preiskovancih po zdravljenju seminoma le s kemoterapijo ali le z obsevanjem so prikazani v tabeli 5. Trije bolniki so se po bolezni odločili za umetno oploditev s semenom darovalca, ki je bila uspešna v 2 primerih, rojenih pa je bilo 5 otrok.

4.9. Vrednosti spolnih hormonov

V sklopu opredelitve delovanja gonad smo analizirali vrednosti FSH, LH ter celokupnega in prostega testosterona v krvi zdravljenih bolnikov. Izvide FSH in LH smo imeli na razpolago za 105 bolnikov, izvide celokupnega testosterona za 107 bolnikov in izvide prostega testosterona za 108 bolnikov.

Pri pregledu vrednosti FSH smo ugotovili, da je 51 bolnikov (48,6 %, 95 % CI, 38,7–58,5 %) imelo zvišano vrednost s povprečno vrednostjo 25,12 E/L (11,20–80,70 E/L), 8 bolnikov (7,6 %, 95 % CI, 3,3–14,5 %) znižano vrednost s povprečno vrednostjo 0,30 E/L (0,10–0,53 E/L) in 46 bolnikov (43,8 %, 95 % CI, 34,1–53,8 %) normalno vrednost FSH s povprečno vrednostjo 7,26 E/L (1,07–11,00 E/L).

Vrednost LH je bila zvišana pri 31 bolnikih (29,5 %, 95 % CI, 21,0–39,2 %) s povprečno vrednostjo 13,12 E/L (7,73–52,70 E/L). Deset bolnikov (9,5 %, 95 % CI, 4,7–16,8 %) je imelo znižano vrednost LH s povprečno vrednostjo 0,2 E/L (0,10–0,44 E/L), pri 64 bolnikih (61,0 %, 95 % CI, 50,9–70,3 %) pa je bila vrednost LH v normalnem referenčnem območju s povprečno vrednostjo 4,54 E/L (1,08–7,15 E/L).

Znižano vrednost celokupnega testosterona smo našli pri 11 bolnikov (10,3 %, 95 % CI, 5,2–17,7 %) s povprečno vrednostjo 4,0 nmol/L (0,1–6,0 nmol/L). Pri 88 bolnikih (82,2 %, 95 % CI, 73,7–88,9 %) je bila vrednost celokupnega testosterona v normalnem referenčnem območju s povprečno vrednostjo 14,5 nmol/L (6,8–25,7 nmol/L), medtem ko je bila vrednost zvišana pri 8 bolnikih (7,5 %, 95 % CI, 3,3–14,2 %) s povprečno vrednostjo 34,3 nmol/L (25,8–43,2 nmol/L).

Pri vrednosti prostega testosterona smo kot normalne referenčne vrednosti upoštevali vrednosti, prilagojene na starost, in sicer 31,0–94,0 pmol/L v starosti od 20 do 39 let, 26,0–80,0 pmol/L v starosti od 40 do 59 let in 19,0–66,0 pmol/L v starosti od 60 do 80 let. Glede na omenjene referenčne vrednosti smo pri 36 bolnikih (33,3 %, 95 % CI, 24,6–43,1 %)

ugotavljali znižano vrednost prostega testosterona s povprečno vrednostjo 18,3 pmol/L (0,4–30,0 pmol/L), pri 70 bolnikih (64,8 %, 95 % CI, 55,0–73,8 %) pa je bila vrednost v normalnem referenčnem območju s povprečno vrednostjo 47,2 pmol/L (22,9–134,1 pmol/L). Pri 2 bolnikih (1,9 %, 95 % CI, 0,23–6,5 %) je bila vrednost prostega testosterona zvišana s povprečno vrednostjo 113,4 pmol/L (92,6–134,1 pmol/L). Porazdelitev vrednosti spolnih hormonov pri bolnikih, ki so bili zdravljeni le s kemoterapijo ali obsevanjem, je glede na načine zdravljenja prikazana v tabeli 6.

Tabela 6. Kazalci funkcije gonad pri bolnikih, zdravljenih le s kemoterapijo ali z obsevanjem

	Kemoterapija¹	Karboplatin*¹	Druga KT*¹	Obsevanje¹
Zvišan FSH (%)	32/69 (46,4 %)	22/52 (42,3 %)	10/17 (58,8 %)	16/30 (53,3 %)
Zvišan LH (%)	21/69 (30,4 %)	16/52 (30,8 %)	5/17 (29,4 %)	9/30 (30,0 %)
Znižan celokupni testosteron (%)	4/69 (5,8 %)	3/52 (5,8 %)	1/18 (5,6 %)	7/32 (21,9 %)
Znižan² prosti testosteron (%)	19/61 (31,1 %)	16/45 (35,6 %)	3/16 (18,8 %)	15/30 (50,0 %)

¹ Izključeni so bili bolniki, ki so imeli obojestransko orhiektomijo, ² bolniki na nadomestnem hormonskem zdravljenju so bili uvrščeni v skupino z znižanim testosteronom, ne glede na vrednost prostega testosterona.

* Razčlenitev bolnikov v skupino, ki je prejela kemoterapijo s karboplatinom, in v skupino, ki je prejela cisplatin vsebujočo kemoterapijo.

Trinajst bolnikov (10,2 %, 95 % CI, 3,8–13,9 %) je bilo ob pregledu na nadomestnem zdravljenju s spolnimi hormoni. Deset bolnikov je prejelo androgene v obliki trimesečnih podkožnih aplikacij in 3 bolniki v obliki blazinic z gelom za transdermalno uporabo. Obojestransko orhiektomija je bila opravljena kar pri 12 bolnikih, 1 bolnik pa je imel enostransko orhiektomijo in dodatno obsevanje DL-polja.

4.10. Ledvična funkcija

Ledvično funkcijo preiskovancev smo opredelili z analizo elektrolitov v serumu in urinu, vrednostjo sečnine in serumskega kreatinina, vrednostjo očistka kreatinina in izračuna očistka kreatinina, količino izločenih beljakovin v urinu in vrsto proteinurije, pregledan pa je bil tudi sediment urina.

Pri pregledu serumskih elektrolitov (Na, Cl, K, Mg, P) in sečnine nismo našli večjih odstopanj od normale, prav tako ne v vrednosti v urinu izločenih elektrolitov (Na, Cl, K). Večjih odstopanj tudi ni bilo v parametrih, ki so bili določeni iz sedimenta urina.

Vrednost serumskega kreatinina je bila v normalnem referenčnem območju pri 97 bolnikih (89,0 %, 95 % CI, 81,6–94,7 %) s povprečno vrednostjo 85 $\mu\text{mol/L}$ (59–104 $\mu\text{mol/L}$), medtem ko je bila vrednost zvišana pri 12 bolnikih (11,0 %, 95 % CI, 5,8–18,4 %) s povprečno vrednostjo 110 $\mu\text{mol/L}$ (106–130 $\mu\text{mol/L}$).

Na razpolago smo imeli izvide očistka kreatinina v vzorcu 24-urnega urina 103 bolnikov. Sedem bolnikov (6,8 %, 95 % CI, 2,8–13,5 %) je imelo znižano vrednost očistka kreatinina s povprečno vrednostjo 47 mmol/min (11–62 mmol/min), pri 79 bolnikih (76,7 %, 95 % CI, 67,3–84,5 %) pa je bila vrednost očistka kreatinina v normalnem referenčnem območju s povprečno vrednostjo 106 mmol/min (67–143 mmol/min). Vrednost očistka kreatinina je bila zvišana pri preostalih 17 bolnikih (16,5 %, 95 % CI, 9,9–25,2 %) s povprečno vrednostjo 177 mmol/min (144–284 mmol/min). Z izjemo bolnika, pri katerem je bila vrednost očistka kreatinina zelo nizka in je znašala 11 mmol/L, so ostali bolniki imeli manjša odstopanja.

Vrednost izračuna očistka kreatinina (na razpolago smo imeli izvide 87 bolnikov) je bila nižja od normalne referenčne vrednosti le pri 1 bolniku (1,2 %, 95 % CI, 0,03–6,2 %) in je znašala 41, medtem ko je bila pri 77 bolnikih (88,5 %, 95 % CI, 79,9–94,3 %) vrednost v normalnem referenčnem območju s povprečno vrednostjo 112 mmol/min (77–141 mmol/min). Pri preostalih 9 bolnikih (10,3 %, 95 % CI, 4,8–18,7 %) je bila vrednost zvišana s povprečno vrednostjo 157 mmol/min (148–170 mmol/min). S primerjavo obeh analiz smo ugotovili, da je med 7 bolniki, ki so imeli znižano vrednost očistka kreatinina, le 1 bolnik imel tudi znižano vrednost izračuna očistka kreatinina, pri 3 bolnikih je bila vrednost izračuna v normalnem referenčnem območju, medtem ko za preostale 3 bolnike ni bilo podatka o izračunu.

Pri bolniku, ki je imel znižano vrednost očistka kreatinina po obeh metodah, je vrednost očistka kreatinina znašala 11 mmol/min, vrednost izračuna očistka kreatinina je bila 41 mmol/L, serumska vrednost kreatinina pa je bila na zgornji meji normalne referenčne vrednosti in je znašala 105 $\mu\text{mol/L}$. Vzrok znižane ledvične funkcije težko opredelimo, saj se je bolnik dolga leta zdravil zaradi sladkorne bolezni in arterijske hipertenzije. Imel je tudi hujše psihične težave, zaradi česar je bilo redno jemanje zdravil vprašljivo. Bolniku smo ob

kliničnem pregledu izmerili zvišano vrednost krvnega tlaka, ki je znašala 255/97, ob tem je bila vrednost glukoze v krvi v normalnem referenčnem območju. Obstaja možnost, da je zmanjšanje njegove ledvične funkcije posledica dolgoletne slabo zdravljene sladkorne bolezni in/ali arterijske hipertenzije.

Tabela 7. Kazalci ledvične funkcije pri bolnikih, zdravljenih le s kemoterapijo ali z obsevanjem

	Kemoterapija	Karboplatin*	Druga KT*	Obsevanje
Zvišan kreatinin (%)	6/70 (8,6 %)	2/52 (3,8 %)	4/18 (22,2 %)	4/33 (12,1 %)
Znižan očistek kreatinina (%)	3/69 (4,3 %)	2/52 (3,8 %)	1/17 (5,9 %)	4/30 (13,3 %)
Znižan izračun očistka kreatinina (%)	0/58 (0,0 %)	0/41 (0,0 %)	0/17 (0,0 %)	1/24 (4,2 %)
Zvišane beljakovine v 24-urnem urinu (meritev) (%)	16/69 (23,2 %)	11/52 (21,2 %)	5/17 (29,4 %)	4/29 (13,8 %)
Zvišana oDP (ocenjena dnevna proteinurija) (%)	2/59 (3,4 %)	1/47 (2,1 %)	1/12 (8,3 %)	2/19 (10,5 %)
Zvišano razmerje beljakovine/kreatinin (%)	1/56 (1,8 %)	0/45 (0,0 %)	1/11 (9,1 %)	2/19 (10,5 %)
Zvišano razmerje albumini/kreatinin (%)	4/52 (7,7 %)	1/39 (2,6 %)	3/13 (23,1 %)	3/25 (12,0 %)
Zvišano razmerje α1mikroglobulin/kreatinin (%)	6/37 (16,2 %)	3/26 (11,5 %)	3/11 (27,3 %)	3/17 (17,6 %)
Zvišano razmerje NAG/kreatinin (%)	5/62 (8,1 %)	2/47 (4,3 %)	3/15 (20,0 %)	1/27 (3,7 %)

* Razčlenitev bolnikov v skupino, ki je prejela kemoterapijo s karboplatinom, in v skupino, ki je prejela cisplatin vsebujočo kemoterapijo.

Količino beljakovin v urinu smo določili pri večini bolnikov na 2 načina, in sicer z neposrednim merjenjem količine izločenih beljakovin v vzorcu 24-urnega urina (na razpolago smo imeli izvide 102 bolnikov) in z oceno dnevne proteinurije (na razpolago smo imeli izvide 81 bolnikov). V prvem primeru je bila vrednost v normalnem referenčnem območju, če je bila količina izločenih beljakovin nižja od 0,15 g/dan, v drugem primeru pa, če je bila nižja od 0,15 g/dan/1,73m² telesne površine. Po prvi metodi so bile vrednosti v normalnem referenčnem območju pri 81 bolnikih (79,4 %, 95 % CI, 70,3–86,8 %) s povprečno vrednostjo 0,10 g/dan (0,03–0,14 g/dan). Pri 21 bolnikih (20,6 %, 95 % CI, 13,2–29,7 %) je bila vrednost

izločenih beljakovin v urinu nekoliko zvišana s povprečno vrednostjo 0,21 g/dan (0,15–0,38 g/dan). Po drugi metodi je imelo 76 bolnikov (93,8 %, 95 % CI, 86,2–97,9 %) vrednost beljakovin v normalnem referenčnem območju s povprečno vrednostjo 0,07 g/dan/1,73 m² (0,03–0,11 g/dan/1,73 m²), medtem ko je bila vrednost zvišana pri 5 bolnikih (6,2 %, 95 % CI, 2,0–13,8 %) s povprečno vrednostjo 0,33 g/dan/1,73 m² (0,16–0,77 g/dan/1,73 m²).

Primerjava vrednosti, ki so bile pridobljene po obeh metodah, je pokazala, da sta le 2 bolnika imela zvišane vrednosti po obeh metodah. Pri preostalih 19 bolnikih, ki so imeli zvišane vrednosti beljakovin v urinu po prvi metodi, so bile pri 13 bolnikih ocenjene vrednosti proteinurije v normalnem referenčnem območju, za 6 bolnikov pa vrednost ni bila določena. Pri nobenem izmed 109 bolnikov niso bile prisotne beljakovine v sedimentu urina.

Določili smo tudi vrednost razmerja med beljakovinami in kreatininom. Na razpolago smo imeli izvide 78 bolnikov. Vrednost je bila v normalnem referenčnem območju pri 75 bolnikih (96,2 %, 95 % CI, 89,2–99,2 %) s povprečno vrednostjo 7,8 g/mmol (3,4–17,9 g/mmol), medtem ko je bila vrednost nekoliko zvišana pri 3 bolnikih (3,8 %, 95 % CI, 0,8–10,8 %) s povprečno vrednostjo 27,1 g/mmol (20–37,5 g/mmol). Primerjava rezultatov omenjenih dveh metod določanja nivoja izločenih beljakovin v urinu ter razmerja med beljakovinami in kreatininom je pokazala patološki izvid vseh 3 preiskav le pri 1 bolniku.

V vzorcu drugega jutranjega urina smo določali vrednost razmerij albumin/kreatinin, α 1mikroglobulin/kreatinin in NAG/kreatinin. Vrednost razmerja albumin/kreatinin (na razpolago smo imeli izvide 82 bolnikov) je bila v normalnem referenčnem območju pri 74 bolnikih (90,2 %, 95 % CI, 81,7–95,7 %) s povprečno vrednostjo 0,72 g/mol (0,25–2,12 g/mol), medtem ko je bila vrednost zvišana pri 8 bolnikih (9,8 %, 95 % CI, 4,3–18,3 %) s povprečno vrednostjo 6,5 g/mol (2,75–12,48 g/mol). Vrednost α 1mikroglobulin/kreatinin je bila določena le pri 59 bolnikih, ki so oddali vzorec drugega jutranjega urina. Osemindeset bolnikov (81,4 %, 95 % CI, 69,1–90,3 %) je imelo vrednost razmerja α 1mikroglobulin/kreatinin v normalnem referenčnem območju s povprečno vrednostjo 0,66 g/mol (0,22–1,43 g/mol), pri preostalih 11 bolnikih (18,6 %, 95 % CI, 9,7–30,9 %) je bila vrednost nekoliko zvišana s povprečno vrednostjo 2,33 g/mol (1,63–3,6 g/mol). Šestnajst bolnikov (16,8 %, 95 % CI, 9,9–25,9 %) je imelo nekoliko znižano vrednost razmerja NAG/kreatinin (na razpolago smo imeli izvide 95 bolnikov) s povprečno vrednostjo 0,61

$\mu\text{kat/mol}$ (0–1,43 $\mu\text{kat/mol}$), vrednost je bila v normalnem referenčnem območju pri 73 bolnikih (76,8 %, 95 % CI, 67,1–84,9 %) s povprečno vrednostjo 4,01 $\mu\text{kat/mol}$ (1,48–8,57 $\mu\text{kat/mol}$), pri 6 bolnikih (6,4 %, 95 % CI, 2,4–13,2 %) pa je bila vrednost nekoliko zvišana s povprečno vrednostjo 11,02 $\mu\text{kat/mol}$ (9,43–15 $\mu\text{kat/mol}$).

V tabeli 7 so prikazani kazalci ledvične funkcije za bolnike, ki so bili zdravljeni le s kemoterapijo ali z obsevanjem.

4.11. Spremembe v krvni sliki

Vrednost eritrocitov je bila nekoliko nižja pri 5 bolnikih (4,6 %, 95 % CI, 1,5–10,4 %) s povprečno vrednostjo $4,05 \times 10^{12}/\text{L}$ ($3,88\text{--}4,27 \times 10^{12}/\text{L}$), medtem ko so bile pri 95 bolnikih (87,2 %, 95 % CI, 79,4–92,8 %) vrednosti eritrocitov v normalnem referenčnem območju s povprečno vrednostjo $5,07 \times 10^{12}/\text{L}$ ($4,37\text{--}5,65 \times 10^{12}/\text{L}$). Preostalih 9 bolnikov (8,2 %, 95 % CI, 3,8–15,1 %) je imelo nekoliko višje vrednosti eritrocitov s povprečno vrednostjo $5,78 \times 10^{12}/\text{L}$ ($5,69\text{--}5,88 \times 10^{12}/\text{L}$). Dva od 9 bolnikov, ki so imeli zvišano vrednost eritrocitov, sta bila na nadomestnem hormonskem zdravljenju, za katero je znano, da lahko povzroči dvig vrednosti eritrocitov.

Nižjo vrednost hemoglobina smo opazili pri 4 bolnikih (3,7 %, 95 % CI, 1,0–9,1 %) s povprečno vrednostjo 122 g/L (116–131 g/L), vrednost hemoglobina v normalnem referenčnem območju smo našli pri 93 bolnikih (85,3 %, 95 % CI, 77,3–91,4 %) s povprečno vrednostjo 155 g/L (139–167 g/L). Dvanajst bolnikov (11,0 %, 95 % CI, 5,8–18,4 %) je imelo nekoliko višjo vrednost hemoglobina s povprečno vrednostjo 171 g/L (168–175 g/L). Štirje od 12 bolnikov, ki so imeli zvišano vrednost hemoglobina, so bili na nadomestnem hormonskem zdravljenju, za katero je znano, da lahko povzroči dvig vrednosti hemoglobina.

Med ostalimi vrednostmi v hemogramu nismo opazili večjih odstopanj od normalnih referenčnih vrednosti.

4.12. Ostali analizirani parametri

Pri analizi jetrnih testov, urata, CRP, PSA in ščitničnih hormonov (TSH, T3 in T4) nismo našli večjih odstopanj od normale.

4.13. Delež bolnikov z vsaj eno somatsko pozno posledico

Med našimi bolniki smo analizirali delež tistih, ki so imeli vsaj eno somatsko posledico. Med somatske pozne posledice smo uvrstili srčno-žilne bolezni (vključno z Raynaudovim fenomenom), sekundarne maligne bolezni, nevrotoksičnost, nefrotoksičnost, gastrointestinalne in genitourinarne zaplete ter hipogonadizem (uvrščeni so bili bolniki z znižanimi vrednostmi celokupnega in prostega testosterona in/ali bolniki na nadomestnem hormonskem zdravljenju) in neplodnost (uvrščeni so bili bolniki z neuspešnim poskusom zanositve po naravni poti po zdravljenju primarne maligne bolezni moda in/ali bolniki z zvišanimi vrednostmi FSH). Vsaj eno somatsko posledico smo ugotovili kar pri 65,6 % (95 % CI, 56,7–73,8 %) vseh naših bolnikov. Delež bolnikov, ki so imeli vsaj eno somatsko posledico, je bil največji pri bolnikih, zdravljenih z obsevanjem, kjer je znašal 75,7 % (95 % CI, 58,8–88,2 %), in nekoliko nižji pri bolnikih, zdravljenih s kemoterapijo, kjer je znašal 60 % (95 % CI, 59,7–79,9 %); 58,3 % (95 % CI, 44,9–70,9 %) za bolnike, ki so bili zdravljeni z monokemoterapijo s karboplatinom, in 64,0 % (95 % CI, 42,5–82,0 %) za bolnike, ki so bili zdravljeni z drugo kemoterapijo).

4.14. Starost bolnikov in opazovalna doba

Povprečna starost ob diagnozi je bila pri različno zdravljenih bolnikih podobna. Močno pa se je razlikovala v času kliničnega pregleda in v sami opazovalni dobi. Bolniki, ki so bili zdravljeni z obsevanjem, so bili namreč v času kliničnega pregleda v povprečju starejši (povprečna starost 54,7 leta) v primerjavi z bolniki, ki so bili zdravljeni s kemoterapijo (povprečna starost v skupini, ki je prejela karboplatin, je bila 39,9 leta in v skupini, ki je prejela drugo kemoterapijo, 43,5 leta). Opazovalna doba bolnikov, zdravljenih z obsevanjem, je znašala povprečno 27,8 leta, bolnikov, zdravljenih s kemoterapijo s karboplatinom, povprečno 13,5 leta in bolnikov, zdravljenih z drugo kemoterapijo, povprečno 16,1 leta. Glede na različno opazovalno dobo in starost bolnikov ob kliničnem pregledu skupine različno zdravljenih bolnikov med seboj niso primerljive. Iz tega razloga nismo uspeli narediti neposredne primerjave med skupinami.

4.15. Izid zdravljenja

Šestinštirideset bolnikov, ki so bili zaradi seminoma moda zdravljeni v letih od 1961 do 1998, je umrlo že pred začetkom raziskave. Pri umrlih je bila povprečna starost ob diagnozi 26,9 leta (17,8–30,3 leta), povprečna starost ob smrti pa 43,2 leta (17,8–78,0 leta).

Primarna maligna bolezen moda je bila vzrok smrti pri 21 bolnikih (45,7 %, 95 % CI, 30,9–60,9 %), sekundarna maligna bolezen pri 13 bolnikih (28,2 %, 95 % CI, 15,9–43,5 %), srčno-žilni zapleti pri 5 bolnikih (10,9 %, 95 % CI, 3,6–23,6 %), 2 bolnika (4,3 %, 95 % CI, 0,5–14,8 %) sta umrla zaradi poškodbe glave, 1 bolnik (2,2 %, 95 % CI, 0,06–11,5 %) zaradi alkoholne ciroze jeter, 1 bolnik (2,2 %, 95 % CI, 0,06–11,5 %) zaradi asfiksije in 1 bolnik (2,2 %, 95 % CI, 0,06–11,5 %) zaradi hepatorenalnega sindroma, pri 2 bolnikih (4,3 %, 95 % CI, 0,5–14,8 %) pa vzrok smrti ni bil opredeljen. Med bolniki, ki so umrli zaradi sekundarne maligne bolezni, sta bili pri 2 bolnikih ugotovljeni po 2 maligni bolezni, in sicer karcinom pankreasa in prostate ter karcinom ledvice in maligni nevroendokrini tumor. Pri prvem bolniku je bil vzrok smrti karcinom pankreasa, pri drugem bolniku pa nevroendokrini tumor. Pri 1 bolniku so bile ugotovljene celo 3 maligne bolezni, in sicer karcinom pljuč, karcinom žolčnih vodov oziroma t. i. Klatskinov tumor in karcinom rektuma. Vzrok bolnikove smrti je bil Klatskinov tumor. Upoštevajoč tudi bolnike z eno sekundarno maligno boleznijo, ugotavljamo, da so 3 bolniki umrli zaradi karcinoma pljuč, 3 bolniki zaradi karcinoma rektuma, 2 bolnika zaradi karcinoma pankreasa in po 1 bolnik zaradi karcinoma prostate, karcinoma želodca, malignega mezotelioma peritoneja, Klatskinovega tumorja in nevroendokrinega tumorja. Od primarne diagnoze seminoma do ugotovitve sekundarne maligne bolezni je minilo povprečno 28,1 leta (17,5–47,1 leta). Enajst od 13 bolnikov, ki so umrli zaradi sekundarne maligne bolezni, je bilo zdravljenih z obsevanjem, nobeden izmed bolnikov, ki so umrli zaradi sekundarne maligne bolezni, ni bil zdravljen s kemoterapijo.

Srčno-žilni zapleti so bili vzrok smrti pri skupno 5 bolnikih (10,9 %, 95 % CI, 3,6–23,6 %). Pri 3 bolnikih je bil vzrok smrti akutni srčni infarkt, pri 1 bolniku anevrizma abdominalne aorte in pri 1 bolniku aterosklerotska bolezen srca. Glede na razpoložljive podatke sta bila 2 bolnika zdravljena z obsevanjem, ostali 3 bolniki pa so bili po operaciji le sledeni.

Podatke za srčno-žilne zaplete in sekundarne maligne bolezni smo imeli za 174 bolnikov, in sicer 128 živih in 46 umrlih bolnikov. Pri umrlih so se podatki o srčno-žilnih zapletih nanašali

na tiste s smrtnim izhodom, zaradi česar je skupno število vseh srčno-žilnih zapletov lahko podcenjeno (tabela 8). V omenjeni skupini je bilo 88 bolnikov zdravljenih s kemoterapijo, 60 z obsevanjem ter 5 s kemoterapijo in z obsevanjem, 21 bolnikov pa je bilo po operaciji le sledenih. Kot je razvidno iz tabele 8, je bilo največ srčno-žilnih zapletov v skupini brez dodatnega onkološkega zdravljenja, največ sekundarnih malignih bolezni pa v skupini bolnikov, ki so bili zdravljeni z obsevanjem.

Tabela 8. Srčno-žilni zapleti in sekundarne maligne bolezni pri 174 živih pregledanih in umrlih bolnikih glede na načine zdravljenja – vrednosti so podane kot povprečja in razponi

	Kemoterapija	Obsevanje	Kemoterapija in obsevanje	Samo operacija	Vsi bolniki
Št. vseh bolnikov (%)	88 (50,6 %)	60 (34,5 %)	5 (2,9 %)	21 (28,4 %)	174
Število umrlih	3	23	1	19	46
Opazovalna doba oz. čas do smrti v letih	14,0 (0,8–35,3)	25,2 (0,9–47,5)	18,0 (0,6–29,0)	14,0 (0,0–52,1)	18,0 (0,0–52,1)
Starost ob diagnozi v letih	26,7 (18,3–31,0)	27,3 (19,1–31,0)	27,3 (22,6–29,9)	25,8 (17,8–29,6)	26,8 (17,8–31,0)
Srčno-žilni zapleti (%)	2 (2,3 %)	7 (11,7 %)	0 (0,0 %)	3 (14,3 %)	12 (6,9 %)
Sekundarne maligne bolezni (%)	0 (0,0 %)	16 (26,7 %)	0 (0,0 %)	2 (9,5 %)	18 (10,3 %)

Zaradi tehničnih težav (nedostopnost do arhiva umrlih bolnikov) smo natančne podatke o zdravljenju seminoma lahko pridobili le za 12 umrlih bolnikov, podatke o zdravljenju preostalih bolnikov pa smo pridobili iz Registra raka Republike Slovenije. Glede na podatke Registra raka Republike Slovenije je bilo skupno obsevanih 24 bolnikov (vključno s tistimi, za katere smo imeli natančne podatke), 4 bolniki so bili zdravljeni s kemoterapijo, 1 med njimi pa je bil deležen obeh načinov zdravljenja, torej obsevanja in kemoterapije. Devetnajst bolnikov ni imelo dodatnega onkološkega zdravljenja. Podatki o zdravljenju niso natančni, saj v Registru raka Republike Slovenije beležijo samo zdravljenje, ki je bilo zabeleženo in sporočeno. Velika verjetnost je, da je bilo pri nekaterih bolnikih sporočeno le zdravljenje z operacijo, nadaljnje zdravljenje pa ne.

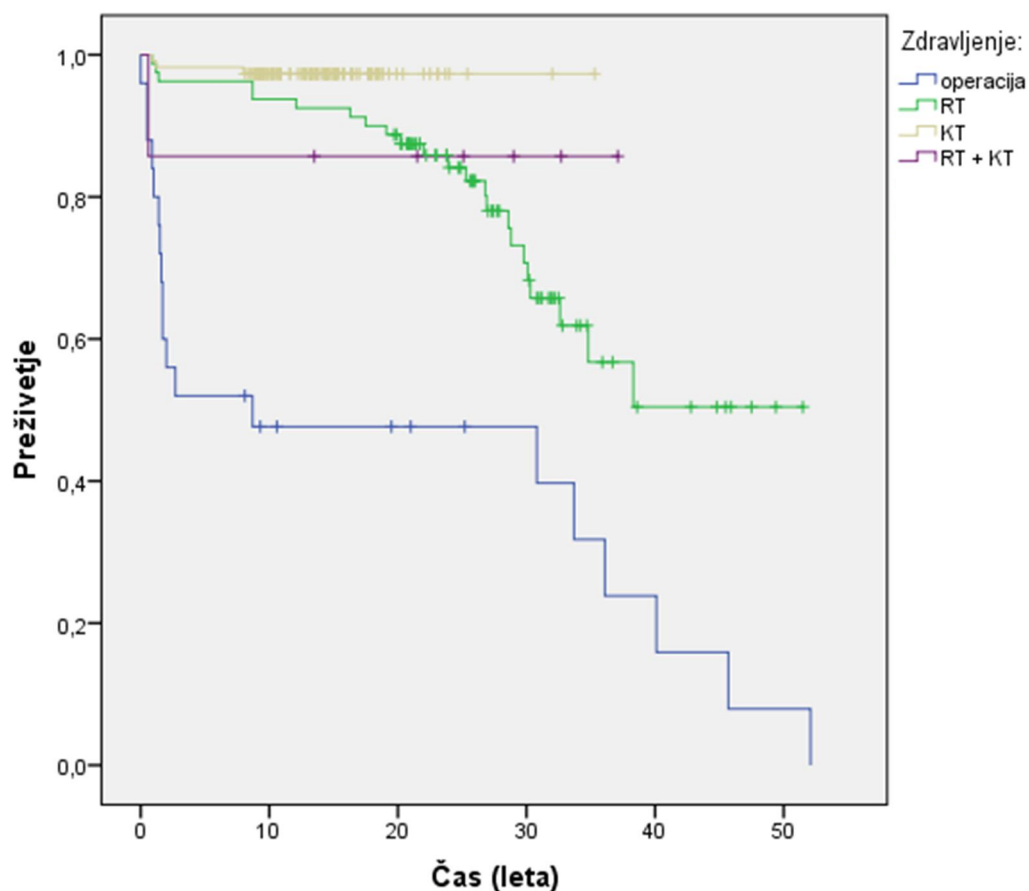
4.16. Analiza preživetja

V analizo preživetja smo vključili vse bolnike, ki so bili zdravljeni zaradi seminoma moda v obdobju med 1. 1. 1961 in 30. 12. 2006 (tabela 9, slika 2).

Tabela 9. Značilnosti vseh 224 bolnikov, zdravljenih v obdobju od 1961 do 2006, glede na načine zdravljenja – vrednosti so podane kot povprečja in razponi

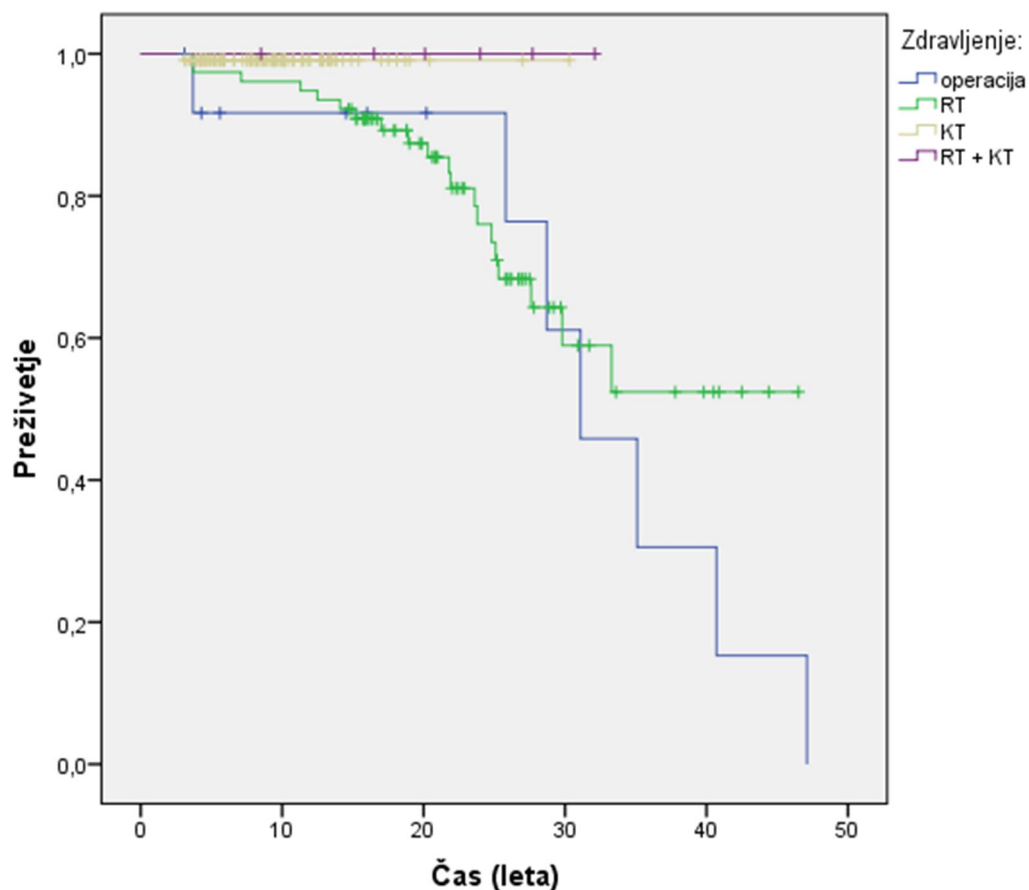
	Kemoterapija	Obsevanje	Kemoterapija in obsevanje	Samo operacija	Vsi bolniki
Št. vseh bolnikov	112	80	7	25	224
Št. umrlih	3	23	1	19	46
Št. smrti zaradi srčno-žilnih zapletov (%)	0 (0,0 %)	2 (2,5 %)	0 (0,0 %)	3 (12,0 %)	5 (2,2 %)
Št. smrti zaradi sekundarnih malignih bolezni (%)	0 (0,0 %)	11 (13,8 %)	0 (0,0 %)	2 (8,0 %)	13 (5,8 %)
Št. smrti zaradi drugih vzrokov (%)	3 (2,7 %)	10 (12,5 %)	1 (14,3 %)	14 (56,0 %)	28 (12,5 %)
Opazovalna doba oz. čas do smrti v letih	14,2 (0,8–35,3)	26,8 (0,9–47,5)	22,8 (0,6–37,1)	14,3 (0,0–52,1)	18,0 (0,0–52,1)
Starost ob diagnozi v letih	26,7 (18,3–31,0)	27,2 (18,3–31,0)	26,5 (22,2–29,9)	26,0 (17,8–30,2)	26,8 (17,8–31,0)

Slika 2. Krivulja preživetja bolnikov glede na različne načine zdravljenja ($p = 0,0001$)



Ugotavljamo, da so razlike med skupinami različno zdravljenih bolnikov statistično pomembne ($p = 0,0001$). Najslabši izid zdravljenja so imeli bolniki, ki so bili operirani in kasneje le sledeni. Največ dogodkov se je zgodilo v obdobju po postavitvi diagnoze primarnega malignoma moda oz. po njegovem zdravljenju. Ker so iz krivulje slabo razvidni kasnejši dogodki, kot so smrti zaradi sekundarnih malignih bolezni in smrti zaradi poznih zapletov zdravljenja, smo izključili prvih 5 let po postavitvi diagnoze (slika 3) in opazovali preživetje po več kot 5 letih od postavitve diagnoze. Razlog je, da v prvih 5 letih po postavitvi diagnoze pričakujemo večje število smrti zaradi osnovne maligne bolezni ali njene ponovitve. Zavedamo se, da sicer obstaja možnost, da smo izpustili dogodek, ki je posledica poznega zapleta zdravljenja, vendar je verjetnost zanemarljiva.

Slika 3. Krivulja preživetja bolnikov glede na različne načine zdravljenja z začetkom opazovanja 5 let po odkritju bolezni ($p = 0,105$)



Razlike med skupinami različno zdravljenih bolnikov niso bile statistično pomembne ($p = 0,105$). Iz krivulje preživetja lahko razberemo, da skupine bolnikov, ki so bili zdravljeni s

kemoterapijo, s kemoterapijo in z obsevanjem ali samo z operacijo, v začetnem obdobju približno 20 let ne beležijo dogodkov oziroma smrti. Kasneje začne število dogodkov oziroma smrti naraščati pri bolnikih, zdravljenih le z operacijo. Predvidevamo, da je možen vzrok pomanjkljivost podatkov o zdravljenju pri večini umrlih bolnikov, kot je že bilo omenjeno. Poleg tega opažamo kontinuirano prisotnost dogodkov oziroma smrti v skupini obsevanih bolnikov.

Pojavnost usodnih srčno-žilnih zapletov in sekundarnih malignih boleznih med skupinami različno zdravljenih bolnikov je bila največja v skupini le operiranih bolnikov. Pet bolnikov (20,0 %, 95 % CI, 6,8–40,7 %) je umrlo zaradi usodnih poznih zapletov, in sicer so 3 bolniki umrli zaradi srčno-žilnih zapletov, 2 bolnika pa zaradi sekundarne maligne bolezni. Ta delež je bil nekoliko manjši v skupini obsevanih bolnikov in je znašal 16,3 % (95 % CI, 8,9–26,2 %). V tej skupini smo namreč zabeležili 2 smrti zaradi srčno-žilnih zapletov in 11 smrti zaradi sekundarnih malignih boleznih. V skupini bolnikov, zdravljenih s kemoterapijo, in v skupini bolnikov, zdravljenih s kemoterapijo in z obsevanjem, smrti zaradi srčno-žilnih zapletov in sekundarnih malignih boleznih ni bilo. Če pa pogledamo delež smrti zaradi usodnih srčno-žilnih boleznih in sekundarnih malignih boleznih med vsemi smrti, je bil ta delež daleč največji v skupini bolnikov, ki so bili zdravljeni z obsevanjem, kjer je znašal 56,5 % (95 % CI, 34,5–76,8 %), medtem ko je ta delež v skupini bolnikov, ki so bili zdravljeni le z operacijo, znašal 26,3 % (95 % CI, 9,2–51,2 %).

Upoštevajoč zgoraj omenjene podatke in omejitve lahko torej zaključimo, da so za usodne pozne posledice (srčno-žilne in sekundarne maligne bolezni) najbolj ogroženi bolniki, ki so bili zdravljeni z obsevanjem.

5. RAZPRAVA

Namen naše raziskave je bil ugotoviti pozne posledice zdravljenja pri bolnikih s seminomom moda, zdravljenih med 16. in 31. letom starosti v Sloveniji v obdobju od 1. 1. 1961 do 31. 12. 2006, ter opredeliti dejavnike tveganja za njihovo pojavnost. Pri pregledu osnovnih značilnosti bolnikov, vključenih v našo raziskavo, vključno s prisotnostjo kriptorhizma, patohistoloških značilnosti tumorjev, zastopanosti stadija in izida zdravljenja, ugotavljamo, da je naša skupina bolnikov primerljiva z raziskavami v literaturi (2, 3, 13).

Seminom moda je bolezen mladih moških, ki imajo dobro prognozo in posledično dolgo pričakovano življenjsko dobo. Preprečevanje, zgodnje prepoznavanje in ustrezno zdravljenje poznih posledic zdravljenja so za zagotavljanje čim boljše kakovosti življenja teh bolnikov izrednega pomena. V naši raziskavi smo po povprečni opazovalni dobi 18,5 leta zabeležili vsaj eno somatsko pozno posledico zdravljenja kar pri 65,6 % (95 % CI, 56,7–73,8 %) bolnikov. Delež je bil največji v skupini obsevanih bolnikov in je znašal 75,7 % (95 % CI, 58,8–88,2 %) po povprečni opazovalni dobi 27,8 leta. V skupini bolnikov, zdravljenih s kemoterapijo je znašal njihov delež po povprečni opazovalni dobi 14,2 leta 60,0 % (95 % CI, 59,7–79,9 %), s tem da je znašal v podskupini bolnikov, zdravljenih z monokemoterapijo s karboplatinom, po povprečni opazovalni dobi 13,5 leta 58,3 % (95 % CI, 44,9–70,9 %), v podskupini bolnikov, zdravljenih z drugo kemoterapijo, po povprečni opazovalni dobi 16,1 leta pa 64,0 % (95 % CI, 42,5–82,0 %). Naši rezultati so podobni rezultatom raziskav pri bolnikih, zdravljenih zaradi raka v otroštvu, kjer so poročali o 60-odstotnem deležu somatskih poznih posledic zdravljenja po 20 letih opazovalne dobe (145, 146).

Presenetljivo visok delež bolnikov s somatskimi poznimi posledicami zdravljenja predstavlja resen klinični problem, ki zahteva izdelavo kliničnih smernic za sledenje teh bolnikov po zaključenem zdravljenju. V večini objavljenih raziskav poročajo le o posameznih poznih posledicah pri bolnikih po zdravljenju seminoma moda brez opredelitve deleža bolnikov z vsaj eno somatsko pozno posledico. Po nam znanih podatkih je naša raziskava prva, ki poroča o obsežnosti problema poznih posledic zdravljenja pri populaciji bolnikov, zdravljenih zaradi seminoma moda. Omejitev naše raziskave je, da je skupina analiziranih bolnikov precej heterogena v smislu uporabe različnih metod in vrst zdravljenja ter da je bila odzivnost bolnikov za vključitev v našo raziskavo le 72 % celotne populacije zdravljenih

bolnikov, navkljub večkratnemu povabilu. Poleg tega smo ugotovili nepričakovano veliko število smrti. Šestinštirideset bolnikov (20,4 % celotne populacije) je namreč umrlo že pred začetkom raziskave, bodisi zaradi primarne maligne bolezni bodisi zaradi drugih vzrokov.

Bolniki v naši raziskavi so bili večinoma zdravljeni s kemoterapijo ali z obsevanjem, le manjši delež bolnikov je bil zdravljen s kemoterapijo in z obsevanjem ali le skrbno sleden po operaciji. Čeprav po sodobnih smernicah bolnike lahko zdravimo z obsevanjem, kemoterapijo ali le skrbno sledimo po operaciji, so se historično pri nas in v tujini v različnih časovnih obdobjih uporabljali različni načini zdravljenja. Dolga leta je bilo obsevanje najbolj uporabljan način zdravljenja seminoma, v 70. in 80. letih prejšnjega stoletja ga je postopno zamenjala kemoterapija, najprej kombinirana, večinoma cisplatin vsebujoča, od začetka 90. let pa monokemoterapija s karboplatinom. V novejšem času se vse bolj uveljavlja skrbno sledenje. Zadnji bolniki v naši raziskavi so bili zdravljeni z obsevanjem v letu 1995 oziroma pred 21 leti. Zdravljenje s kombinirano kemoterapijo se v manjšem deležu pojavlja tudi v kasnejšem obdobju, predvsem v primeru razširjene osnovne maligne bolezni. Bolniki, ki so bili zdravljeni tako z obsevanjem kot s kemoterapijo, so bili praviloma zdravljeni z enim načinom zdravljenja ob pojavu primarnega germinalnega tumorja, nato pa z drugim načinom ob ponovitvi bolezni ali pojavu novega primarnega germinalnega tumorja. Zaradi menjave načinov zdravljenja v preteklih časovnih obdobjih se je skupina bolnikov, ki so bili zdravljeni z obsevanjem, močno razlikovala od ostalih skupin bolnikov glede opazovalne dobe in starosti ob kliničnem pregledu v ambulantni. Povprečno starost 54,7 leta smo beležili ob kliničnem pregledu pri bolnikih, zdravljenih z obsevanjem, medtem ko je bila povprečna starost bolnikov, zdravljenih z monokemoterapijo s karboplatinom, 39,9 leta in 43,5 leta pri bolnikih, zdravljenih z drugo vrsto kemoterapije. Povprečna opazovalna doba je bila 27,8 leta pri obsevanih bolnikih, medtem ko je bila 13,5 leta pri bolnikih, zdravljenih z monokemoterapijo s karboplatinom, in 16,1 let pri bolnikih, zdravljenih z drugo vrsto kemoterapije. Glede na omenjene velike razlike v starosti ob kliničnem pregledu in opazovalni dobi smo mnenja, da skupine med seboj niso primerljive, zaradi česar statistične primerjave med skupinami nismo mogli opraviti.

Odvisnosti pojava poznih posledic od posameznih dejavnikov tveganja nismo mogli ugotavljati iz več razlogov, ki so navedeni kasneje. Najpogostejše pozne posledice zdravljenja, ki smo jih beležili pri naših bolnikih, so bili srčno-žilni zapleti in sekundarne

maligne bolezni, še posebej v skupini obsevanih bolnikov. Kar pri 38,3 % bolnikov zaradi nedostopnosti podatkov vpliva velikosti in področja obsevalnega polja nismo mogli natančneje analizirati. Iz ostalih dostopnih podatkov smo lahko ugotovili, da so bili bolniki v večini primerov obsevani z DL-poljem (84,9 %), le manjši delež bolnikov je imel večje polje, bodisi polje v obliki obrnjenega Y (13,2 %) bodisi abdominalno kopel (1,9 %). Le 2 bolnika sta imela dodatno profilaktično obsevanje področja medpljučja. Večina bolnikov je bila obsevana do skupnega odmerka 30 Gy oziroma 36 Gy, le 1 bolnik je skupno prejel 40 Gy. Razlike v velikosti odmerkov med posameznimi bolniki so bile premajhne, da bi lahko pričakovali razlike v vplivu na pojav poznih posledic. Poleg tega so bolniki omenjene odmerke prejeli na različno obsežna obsevalna polja. Za skupino bolnikov, zdravljenih s kemoterapijo, so bili sicer podatki o zdravljenju pomanjkljivi le v 3,5 %, vendar je bilo število dogodkov v tej skupini premajhno. Beležili smo namreč le 1 srčno-žilni zaplet pri živih pregledanih bolnikih oziroma 2 srčno-žilna zapleta v celotni skupini, to je skupaj pri živih pregledanih in umrlih bolnikih. Sekundarnih malignih bolezni v tej skupini nismo opazili.

V skupini pregledanih bolnikov smo srčno-žilne zaplete ugotovili pri 7 preiskovancih (5,5 %, 95 % CI, 2,2–10,9 %). Kar 5 zapletov smo beležili v skupini obsevanih bolnikov s pojavnostjo 13,5 % (95 % CI, 4,5–28,8 %). V skupini bolnikov, zdravljenih z monokemoterapijo s karboplatinom, smo zabeležili le 1 srčno-žilni zaplet (1,7 %, 95 % CI, 0,04–8,9 %), nobenega pa v skupini bolnikov, zdravljenih z drugimi, večinoma cisplatin vsebujočimi kemoterapevtskimi shemami. Če upoštevamo tudi umrle bolnike, smo srčno-žilne zaplete zabeležili pri 2 bolnikih (2,3 %, 95 % CI, 0,2–7,9 %), ki so bili zdravljeni s kemoterapijo, in pri 7 bolnikih (11,7 %, 95 % CI, 4,8–22,6 %), zdravljenih z obsevanjem. Zavedamo se, da je omenjeno število lahko podcenjeno, saj smo pri umrlih bolnikih lahko zabeležili samo usodne srčno-žilne zaplete, ki so pogojili smrt bolnika. Presenetljivo visok delež smrtnih srčno-žilnih zapletov, kar 14,3-odstoten (95 % CI, 3,0–36,3 %), smo opazili v skupini bolnikov, ki so bili le operirani. Tudi do teh rezultatov moramo biti skeptični, saj smo podatke o zdravljenju umrlih bolnikov pridobili iz evidenc Registra raka Republike Slovenije in ne iz popisov bolezni.

Raziskovalci poročajo o več srčno-žilnih zapletih ob daljši opazovalni dobi, posebej več kot 10 let po zdravljenju (147). Upoštevajoč krajši čas opazovanja bolnikov, zdravljenih s kemoterapijo, v primerjavi z obsevanimi bolniki (14,2 leta v primerjavi s 27,8 leta za žive, pregledane bolnike ter 14,0 leta v primerjavi s 25,2 leta za vse bolnike), menimo, da je

ogroženost bolnikov zaradi srčno-žilnih zapletov v kemoterapevtskih skupinah manjša od tiste pri bolnikih, zdravljenih z obsevanjem, deloma tudi na račun krajšega časa opazovanja bolnikov, zdravljenih s kemoterapijo.

V skladu z najdbami nekaterih drugih avtorjev smo tudi v naši raziskavi ugotovili večjo ogroženost za srčno-žilne zaplete pri bolnikih, zdravljenih z obsevanjem retroperitonealnih bezgavk (60, 61). Ogroženosti zaradi premajhnega števila bolnikov nismo mogli oceniti pri bolnikih z obsevanjem medpljučja (le 1 bolnik) ter pri bolnikih, zdravljenih z obsevanjem in kemoterapijo. V nasprotju z rezultati nekaterih raziskovalcev (60–62) v skupini bolnikov, ki so bili zdravljeni s cisplatin vsebujočo kemoterapijo, večje ogroženosti za srčno-žilne zaplete nismo dokazali. Tako kot v raziskavi Powlesa in sod. tudi pri naših bolnikih, zdravljenih z monokemoterapijo s karboplatinom, večje ogroženosti za srčno-žilne zaplete nismo našli (38).

Raziskave so pokazale, da imajo bolniki po zdravljenju s cisplatin vsebujočo kemoterapijo in obsevanjem medpljučja večje tveganje za razvoj srčno-žilnih zapletov. Poleg tega navajajo povečano tveganje tudi pri bolnikih, ki so imeli obsevanje retroperitonealnih bezgavk. Huddart in sod. so poročali o povečanem tveganju za srčno-žilne zaplete pri bolnikih, ki so imeli obsevanje retroperitonealnih bezgavk, med katerimi jih je le 8 % imelo tudi obsevanje medpljučja (RR = 2,4, 95 % CI, 1,04–5,45), in pri bolnikih, zdravljenih s platino vsebujočo kemoterapijo (RR = 2,59, 95 % CI, 1,15–5,84). Med bolniki, ki so bili zdravljeni s cisplatin vsebujočo kemoterapijo (približno dve tretjini bolnikov) in karboplatin vsebujočo kemoterapijo (preostala tretjina bolnikov), razlik v pojavnosti srčno-žilnih zapletov niso našli. Največje tveganje za srčno-žilne zaplete so našli pri bolnikih, ki so bili zdravljeni z obsevanjem in kemoterapijo (RR = 2,78, 95 % CI, 1,09–7,07) (60). Haugnes in sod. so poročali o večjem tveganju za koronarno srčno bolezen pri bolnikih, ki so bili zdravljeni z obsevanjem (HR = 2,1, 95 % CI, 0,78–5,5), čeprav so le 3 od 420 obsevanih bolnikov imeli tudi obsevanje medpljučja. Povečano tveganje so našli tudi pri bolnikih, ki so bili zdravljeni s cisplatin vsebujočo kemoterapijo. Bolniki, zdravljeni s kemoterapijo, so namreč imeli 2,6-krat večje tveganje (95 % CI, 0,96–6,9-krat) za koronarno srčno bolezen in tudi 2,6-krat večje tveganje za aterosklerotsko bolezen. Tudi oni poročajo, da ima skupina bolnikov, ki je bila zdravljena z obsevanjem in kemoterapijo, največje tveganje (HR = 5,3, 95 % CI, 1,5–18,5) (62). V raziskavi Van der Belt-Duseboutove in sod. so bolniki, ki so imeli obsevanje medpljučja, imeli 3,7-krat

(95 % CI, 2,2–6,2) večje tveganje za miokardni infarkt v primerjavi z bolniki, ki so bili zdravljeni le z operacijo, medtem ko obsevanje retroperitonealnih bezgavk ni bilo povezano z večjim tveganjem za miokardni infarkt. Kemoterapija po shemi PVB je bila povezana z 1,9-krat večjim (95 % CI, 1,7–2,0) tveganjem za miokardni infarkt, medtem ko pri bolnikih, zdravljenih s kemoterapijo po shemi BEP, tega niso mogli dokazati (61).

O morebitni povezanosti kemoterapije s karboplatinom in srčno-žilnimi zapleti je manj znanega. Kot je zgoraj omenjeno, je bila tretjina bolnikov v Huddartovi raziskavi zdravljena s karboplatin vsebujočo kemoterapijo, kar je pri določenem deležu bolnikov pomenilo tudi zdravljenje z monokemoterapijo s karboplatinom, vendar ta delež ni bil natančno opredeljen. Skupina bolnikov, zdravljenih s kemoterapijo s karboplatinom, se glede na pojavnost srčno-žilnih zapletov ni razlikovala od skupine bolnikov, ki so bili zdravljeni s cisplatin vsebujočo kemoterapijo (RR = 2,59, 95 % CI, 1,15–5,84). Po drugi strani v raziskavi Powlesa in sod., v katero so bili vključeni bolniki, zdravljeni z monokemoterapijo s karboplatinom, povečanega tveganja za srčno-žilne zaplete niso našli, čeprav je bila srednja opazovalna doba podobna opazovalni dobi v Huddartovi raziskavi (9,0 leta v primerjavi z 10,2 leta) (38, 60).

Pri pregledu dejavnikov tveganja za srčno-žilne bolezni v večini raziskav poročajo o večji prevalenci arterijske hipertenzije in hiperholesterolemije med bolniki, ki so bili deležni dodatnega onkološkega zdravljenja zaradi germinalnih tumorjev, v primerjavi z bolniki, ki so bili samo operirani ali posamezniki iz splošne populacije. Podatki glede zvišanega ITM in njegovega porasta so manj enotni (55, 58, 60, 62, 91–94, 101).

Med našimi bolniki je bilo 28,1 % (95 % CI, 20,5–36,8 %) kadiccev, kar je precej več v primerjavi z raziskavo van der Belt-Duseboutove in sod., v kateri je ta delež znašal 14,1 %. Poročajo, da kajenje za 1,7-krat (95 % CI, 1,4–2,1) poveča tveganje za pojav glavnih poznih posledic (srčno-žilnih zapletov in sekundarnih malignih bolezni) po zdravljenju germinalnih tumorjev (147).

Povprečna vrednost ITM je bila pri naših bolnikih v območju zmerne prekomerne telesne teže (27,6 kg/m²), vendar brez večjih razlik med skupinami različno zdravljenih bolnikov. Zmerno prekomerno telesno težo smo zabeležili pri približno tretjini (33,6 %, 95 % CI, 25,5–42,5 %), debelost pa pri približno petini bolnikov (19,5 %, 95 % CI, 13,1–27,5 %).

Meinardi ter Huddart in sod. prav tako niso našli razlik v vrednosti ITM med skupinami različno zdravljenih bolnikov (58, 60). Povprečne vrednosti ITM so bile v Huddartovi raziskavi podobne našim in so znašale 26,3–27,1 kg/m² (60). Nord in sod. niso našli razlike v vrednosti ITM med bolniki in posamezniki iz splošne populacije (91). V raziskavi Bokemeyerja in sod. je imelo kar 32 % bolnikov, zdravljenih s cisplatin vsebujočo kemoterapijo, vrednosti ITM v območju debelosti (101). V naši raziskavi je bil delež enako zdravljenih bolnikov z ITM v območju debelosti 20,0-odstoten (95 % CI, 6,8–40,7 %). Gietema in sod. so poročali o višji vrednosti ITM 4–6 let po zaključenem zdravljenju v primerjavi s posamezniki iz splošne populacije. Zanimivo pa je, da 7–10 let po zaključenem zdravljenju teh razlik niso več opažali (92).

V raziskavi Sagstuenaa in sod. je bila poprečna vrednost ITM (26,5 kg/m²) tudi v območju prekomerne telesne teže, vendar nekoliko nižja v primerjavi z našimi vrednostmi, ob tem večjih razlik med skupinami različno zdravljenih bolnikov ni bilo. V primerjavi s posamezniki iz splošne populacije so imeli vsi bolniki statistično pomembne nižje vrednosti ITM (94). Povprečna vrednost ITM je bila tudi v Haugnesovi raziskavi v območju prekomerne telesne teže in je znašala 26,9 kg/m². Delež debelosti v skupinah različno zdravljenih bolnikov je bil 13–19-odstoten. Ugotovili so statistično pomembno nižjo prevalenco debelosti v skupinah bolnikov, zdravljenih z obsevanjem ali s kemoterapijo, v primerjavi s posamezniki iz splošne populacije (62). Rezultati raziskav Sangstuenaa ter Haugnesa in sod. so bili drugačni v primerjavi z našimi rezultati ter rezultati drugih omenjenih raziskav. Možni vzrok je daljša opazovalna doba, zaradi katere se pokažejo tudi morebitne spremembe skozi daljše časovno obdobje, lahko pa so tudi odraz sprejetja zdravih življenjskih navad in uravnavanja telesne teže.

Podatki iz literature kažejo, da imajo bolniki po zdravljenju germinalnih tumorjev pogosto zvišane vrednosti krvnega tlaka. O zvišanih vrednostih krvnega tlaka poročajo pri bolnikih, zdravljenih z obsevanjem, cisplatin vsebujočo kemoterapijo ali z obsevanjem in kemoterapijo.

V naši raziskavi opažamo, da se je kar 37,8 % (95 % CI, 22,5–55,2 %) obsevanih bolnikov zdravilo zaradi arterijske hipertenzije, v skupini bolnikov zdravljenih z drugo, večinoma cisplatin vsebujočo kemoterapijo se je z antihipertenzivi zdravilo 32,0 % (95 % CI, 14,9–53,5

%) bolnikov in v skupini zdravljenih z monokemoterapijo s karboplatinom 13,3 % (95 % CI, 5,9–24,6 %) bolnikov.

Arterijsko hipertenzijo smo ob pregledu ugotavljali pri 61,7 % (95 % CI, 52,7–70,2 %) bolnikov. Prevalenca arterijske hipertenzije je bila najnižja v skupini bolnikov, zdravljenih s karboplatinom (48,3 %, 95 % CI, 35,2–61,6 %), in večja pri bolnikih, zdravljenih z drugo, večinoma cisplatin vsebujočo kemoterapijo (76,0 %, 95 % CI, 54,9–90,6 %) in obsevanjem (73,0 %, 95 % CI, 55,9–84,5 %).

Meinardi in sod. so poročali o statistično pomembni večji pojavnosti arterijske hipertenzije pri bolnikih, ki so bili zdravljeni s cisplatin vsebujočo kemoterapijo, v primerjavi z bolniki, ki so bili zdravljeni le z operacijo (39 % v primerjavi s 13 %) (58). Delež bolnikov z arterijsko hipertenzijo je bil pri naših enako zdravljenih bolnikih višji in je znašal 76 % (95 % CI, 54,9–90,6 %). V raziskavi Huddarta in sod. je delež bolnikov, ki so bili zdravljeni z antihipertenzivi, znašal 8,9–21,2 %, odvisno od načina zdravljenja (60). V naši raziskavi je bil delež bolnikov, zdravljenih z antihipertenzivi, višji in je znašal 24,2 % (95 % CI, 17,1–32,6 %) oziroma 13,3–37,8 %. Haugnes in sod. so prav tako poročali o večji uporabi antihipertenzivov v skupini bolnikov, ki so bili zdravljeni s cisplatin vsebujočo kemoterapijo (HR = 3,1, 95 % CI, 1,9–5,2), ter v skupini bolnikov, ki so bili zdravljeni s kemoterapijo in z obsevanjem (HR = 3,7, 95 % CI, 1,6–8,9), v primerjavi z bolniki, ki so bili le operirani. Primerjava skupin z različnim zdravljenjem in posameznikov iz splošne populacije je pokazala večjo pogostost uporabe antihipertenzivov v vseh skupinah, razen v skupini bolnikov, ki so bili zdravljeni le z operacijo (62). Sagstuen in sod. so poročali o arterijski hipertenziji (bolniki z zvišanimi vrednostmi sistoličnega in/ali diastoličnega krvnega tlaka ali na zdravljenju z antihipertenzivi) pri 50 % bolnikov. Arterijsko hipertenzijo so beležili pri 39 % bolnikov, zdravljenih z operacijo, 54 % bolnikov, zdravljenih z obsevanjem, ter 50 % in 53 % bolnikov, zdravljenih s kemoterapijo z odmerkom cisplatina do 850 mg in nad 850 mg (94). V naši raziskavi smo arterijsko hipertenzijo ugotavljali pri nekoliko višjem deležu bolnikov, kar pri 61,7 % (95 % CI, 52,7–70,2 %) vseh bolnikov, oziroma pri 76,0 % (95 % CI, 54,9–90,6 %) bolnikov, zdravljenih z večinoma cisplatin vsebujočo kemoterapijo, in pri 73,0 % (95 % CI, 55,9–84,5 %) bolnikov, zdravljenih z obsevanjem. V Sagstuenovi raziskavi je redno antihipertenzive prejemale 7,0–13,8 % bolnikov (94), kar je nekoliko nižji delež v primerjavi z našimi rezultati, kjer je ta delež znašal 13,3–37,8 %.

Zaradi spreminjanja smernic oziroma mejnih vrednosti sistoličnega in diastoličnega krvnega tlaka, ki opredeljujejo arterijsko hipertenzijo, se tudi v različnih raziskavah pojavljajo različne opredelitve. V raziskavi Meinardija in sod. je ta meja znašala 150/95, za ostale omenjene raziskave pa 140/90. V naši raziskavi smo kot mejo za arterijsko hipertenzijo vzeli trenutno priporočeno vrednost po smernicah SZO/ISH, to je 140/90 (148).

Pri analizi sladkorne bolezni smo le-to ugotovili pri 4,7 % (95 % CI, 1,7–9,9 %) naših bolnikov. Delež bolnikov s sladkorno boleznijo v skupini bolnikov, zdravljenih z infradiafragmalnim obsevanjem, je znašal 10,8 % (95 % CI, 3,0–25,4 %), relativno visok delež (kljub majhnemu absolutnemu številu vseh primerov) smo opazili tudi pri bolnikih, ki so bili zdravljeni z drugo, večinoma cisplatin vsebujočo kemoterapijo, in sicer je znašal kar 8,0 % (95 % CI, 0,9–26,0 %). V skupini bolnikov, ki so bili zdravljeni z monokemoterapijo s karboplatinom, le-te nismo našli. Haugnes in sod. so prvi poročali o povečanem tveganju za razvoj sladkorne bolezni pri bolnikih, zdravljenih zaradi germinalnih tumorjev. Največjo pojavnost sladkorne bolezni so, podobno kot v naši raziskavi, opazili pri bolnikih, zdravljenih z infradiafragmalnim obsevanjem (10,2 %) ali z infradiafragmalnim obsevanjem in kemoterapijo (15,6 %), manjšo pa pri bolnikih, zdravljenih s cisplatin vsebujočo kemoterapijo (5,4 %) ali z operacijo (4,0 %) (62). Že pred tem so Meinardi in sod. poročali o zvišani vrednosti endogenega inzulina ter razmerja med inzulinom in glukozo kot pokazateljem inzulinske rezistence po zdravljenju s cisplatin vsebujočo kemoterapijo (58).

V naši raziskavi je bilo le 7 % (95 % CI, 3,3–12,9 %) bolnikov zdravljenih z antilipemiki, patološke vrednosti v lipidogramu pa smo ugotavljali kar pri 83,6 % (95 % CI, 75,1–89,9 %) bolnikov. Poleg tega opažamo, da je 49,5 % (95 % CI, 39,8–59,3 %) bolnikov imelo zvišano vrednost celokupnega holesterola, 81,7 % (95 % CI, 73,1–88,4 %) bolnikov pa je imelo zvišano vrednost LDL-holesterola. Vrednost HDL-holesterola je bila znižana pri 71,6 % (95 % CI, 62,1–79,8 %) bolnikov, medtem ko je bila vrednost trigliceridov zvišana pri 41,3 % (95 % CI, 31,9–51,1 %) bolnikov. Navkljub dejstvu, da smo spremembe v lipidogramu beležili v vseh skupinah različno zdravljenih bolnikov, večjih razlik med njimi nismo našli.

Čeprav vrednosti v lipidogramu pri naših bolnikih niso bile določene na tešče, jih lahko kljub temu uporabimo kot napovedne dejavnike ogroženosti za srčno-žilne bolezni. Raziskave so namreč pokazale, da so razlike v vrednostih v lipidogramu na tešče in po zaužitju obroka

majhne (149–151). Mnenja glede pravilnega odvzema vzorca krvi za določitev vrednosti v lipidogramu so še nekoliko deljena. Večina evropskih smernic priporoča jemanje vzorca po obroku, medtem ko večina ameriških daje prednost vzorcu, odvzetemu na tešče (152). Glede na zapisano in zaradi doseganja boljšega sodelovanja bolnikov smo se v naši raziskavi odločili za odvzem vzorca krvi po obroku.

Strumberg in sod. so poročali o zvišanju vrednosti celokupnega holesterola pri 82 % bolnikov in zvišanju vrednosti trigliceridov pri 44 % bolnikov, zdravljenih s cisplatin vsebujočo kemoterapijo, medtem ko večjih odstopanj v vrednosti HDL- in LDL-holesterola niso opazili (55). V primerjavi z našimi enako zdravljenimi bolniki je bil delež bolnikov z zvišanimi vrednostmi celokupnega holesterola v Strumbergovi raziskavi precej višji (40,0 % v primerjavi z 82 %), nekoliko višji pa je bil tudi delež bolnikov z zvišanimi vrednostmi trigliceridov (32,0 % v primerjavi s 44 %). Pri naših bolnikih, zdravljenih večinoma s cisplatin vsebujočo kemoterapijo, smo v primerjavi s Strumbergovo raziskavo opazili tudi odstopanja v vrednosti HDL- in LDL-holesterola (pri 56,0 % in 68,0 % bolnikov). Raghavan in sod. so poročali o zvišani vrednosti celokupnega in LDL-holesterola pri 41 % bolnikov, ki so bili zdravljeni s cisplatin vsebujočo kemoterapijo (93). Pri naših bolnikih je bil ta delež višji, in sicer je znašal 68 %. Meinardi in sod. so poročali o spremenjenih vrednostih v lipidogramu pri 79 % bolnikov, ki so bili zdravljeni s cisplatin vsebujočo kemoterapijo (58). Pri naših bolnikih je bil delež podoben, saj je znašal 76 %.

Huddart in sod. so po drugi strani poročali o majhnem deležu bolnikov, ki so imeli zvišane vrednosti celokupnega holesterola, in sicer o 0–2,5-odstotnem, odvisno od načina zdravljenja. Poročali so tudi o majhnem deležu bolnikov, ki so bili zdravljeni z antilipemiki (0,7–3,6 %, tudi v odvisnosti od načina zdravljenja) (60). Za primerjavo, 40,0–51,4 % naših bolnikov je imelo zvišano vrednost celokupnega holesterola in višji, kar 4,0–13,5-odstotni delež bolnikov je bil zdravljen z antilipemiki.

V raziskavi Haugnesa in sod. je bil delež bolnikov, ki so bili na rednem zdravljenju z antilipemiki, precej višji v primerjavi s Huddartovo raziskavo. Raziskavi sta se razlikovali v opazovalni dobi, ki je bila v Huddartovi raziskavi 10,2 leta in v Haugnesovi raziskavi 19,0 leta. Delež bolnikov, zdravljenih z antilipemiki, je bil tudi višji v primerjavi z našimi rezultati in je znašal 14–21 % za skupine različno zdravljenih bolnikov, statistično pomembnih razlik med

skupinami pa niso našli. Bolniki v vseh skupinah, vključno s tistimi, ki so bili le operirani, so bili pogosteje na rednem zdravljenju z antilipemiki v primerjavi s posamezniki iz splošne populacije (62).

Podatki iz literature torej v glavnem kažejo na prisotnost sprememb v lipidogramu pri bolnikih, zdravljenih s cisplatin vsebujočo kemoterapijo, obsevanjem ali z obsevanjem in kemoterapijo. Po podatkih nekaterih raziskav pa so te spremembe prisotne tudi pri bolnikih, zdravljenih samo z operacijo. Spremembe v lipidogramu so bile prisotne tudi pri naših bolnikih, ki so bili zdravljeni večinoma s cisplatin vsebujočo kemoterapijo in z obsevanjem, kot je že opisano v literaturi, dodatno pa smo pokazali prisotnost sprememb v lipidogramu tudi pri bolnikih, ki so bili zdravljeni z monokemoterapijo s karboplatinom. Le-te so bile prisotne v vsaj enakem deležu kot pri bolnikih, zdravljenih s kombinirano kemoterapijo ali obsevanjem.

V naši raziskavi so se sekundarni maligni tumorji pojavili pri 5 bolnikih (3,9 %, 95 % CI, 1,3–8,8 %) v skupini 128 pregledanih bolnikov oziroma pri 18 bolnikih (10,3 %, 95 % CI, 6,2–15,9 %) v skupini 174 bolnikov (živi pregledani in umrli bolniki). Pri 1 bolniku je bila odkrita kronična mieloična levkemija, v vseh ostalih primerih pa so bili odkriti solidni sekundarni maligni tumorji. Šestnajst bolnikov s sekundarno maligno boleznijo je bilo prej zdravljenih z obsevanjem, 2 bolnika pa sta bila le operirana. Pri bolnikih, ki so bili prvotno zdravljeni le s kemoterapijo, sekundarnih malignih bolezni nismo našli.

Dejstvo je, da so imeli obsevani bolniki daljšo opazovalno dobo in so bili ob pregledu starejši kot bolniki, zdravljeni s kemoterapijo. Pri bolnikih, zdravljenih s kemoterapijo, lahko torej pričakujemo pojav sekundarnih malignih bolezni šele v naslednjih letih. V naši raziskavi je bila namreč povprečna latentna doba do pojava sekundarnih malignih bolezni za vse bolnike skupaj (žive, pregledane in umrle) 28,1 leta (17,5–47,1 leta).

Po podatkih iz literature je tveganje za pojav sekundarnih malignih bolezni največje v obdobju 10–20 let po zaključenem zdravljenju, ostaja pa statistično pomembno povečano vsaj 35 let po zdravljenju, kar je tudi v skladu z našimi rezultati. Raziskave so pokazale povezanost med obsevanjem in pojavom solidnih sekundarnih malignih bolezni, in sicer v obsevalnem polju ali v njegovem robu (106–110). Tudi v naši raziskavi smo našli sekundarne maligne tumorje v obsevalnih področjih, in sicer smo zabeležili več primerov karcinoma pljuč,

želodca, debelega črevesja, trebušne slinavke, prostate in malignega melanoma ter po en primer karcinoma ledvice, žolčnih vodov, feokromocitoma, kronične mieloične levkemije in malignega mezotelioma peritoneja.

Povezava med zdravljenjem s cisplatin vsebujočo kemoterapijo in nastankom sekundarnih malignih bolezni je manj razjasnjena (105–110). V naši raziskavi nismo beležili sekundarnih malignih tumorjev pri bolnikih, zdravljenih s kemoterapijo.

Pri naših pregledanih bolnikih smo kar pri 6 bolnikih (4,7 %, 95 % CI, 1,7–9,9 %) ugotavljali težave s strani gastrointestinalnega trakta. Pri 1 bolniku je bil ugotovljen kronični proktitis, ki je bil s strani gastroenterologa opredeljen kot postradiacijski. Štirje od teh 6 bolnikov so imeli obsevanje retroperitonealnih bezgavk, 2 bolnika pa sta bila zdravljeni s kemoterapijo s karboplatinom. V raziskavah sicer poročajo o povezanosti obsevalnega zdravljenja s pojavnostjo gastrointestinalnih zapletov, vendar so ti pogostejši po izpostavljenosti višjim odmerkom sevanja, posebno nad 35 Gy. Morebitne povezanosti kemoterapevtskega zdravljenja s poznimi gastrointestinalnimi zapleti v raziskavah niso ugotovili (68, 129–131).

Možen vpliv obsevanja in določenih citostatikov na plodnost bolnikov je v onkologiji poznan. Delež bolnikov, ki so poskusili uresničiti očetovstvo po naravni poti pred boleznijo, je bil v naši raziskavi nekoliko nižji v primerjavi s podatki iz literature. V raziskavi Brydoyeve in sod. je 64,1 % bolnikov poskusilo uresničiti očetovstvo po naravni poti pred boleznijo, medtem ko je v raziskavi Huygha in sod. ta delež bil nekoliko nižji in je znašal 50,6 % (122, 124). Pri naših bolnikih je ta delež znašal le 40,6 %. Ta razlika je verjetno posledica tega, da so bili v omenjenih raziskavah vključeni bolniki vseh starostnih skupin, v naši raziskavi pa smo se omejili na mlajšo populacijo bolnikov. Naši bolniki so kot najpogostejše razloge za to, da se pred boleznijo za očetovstvo niso odločili, navajali življenje brez partnerice, nezaključeno šolanje, pomanjkanje redne zaposlitve in s tem povezanih materialnih pogojev. Brydoyeva ter Huyghe in sod. so poročali o visoki uspešnosti uresničitve očetovstva po naravni poti pred boleznijo. Uspešnih je bilo 90,4 % in 91,2 % bolnikov (122, 124), kar se sklada tudi z našimi rezultati, saj je bilo uspešnih kar 90,4 % (95 % CI, 78,9–96,8 %) bolnikov.

Po podatkih iz literature približno tretjina bolnikov poskuša uresničiti očetovstvo po naravni poti po zaključenem zdravljenju raka moda. V naši raziskavi je bil zaradi zgoraj omenjenih razlogov ta delež precej višji in je znašal 64,1 %. Raziskave navajajo, da je uspešnih približno

dve tretjini bolnikov (99). Pri naših bolnikih je bila uspešnost zanositve po naravni poti po zdravljenju bolezn 69,5-odstotna (95 % CI, 58,4–79,2 %). Nekoliko višjo uspešnost smo beležili pri obsevanih bolnikih, kar 84,0-odstotno (95 % CI, 63,9–95,5 %), in nekoliko nižjo pri bolnikih, zdravljenih s kemoterapijo, kjer je bila 64,8-odstotna (95 % CI, 50,6–77,3 %), posebej z večinoma cisplatin vsebujočo, kjer je bila le 53,3-odstotna (95 % CI, 26,6–78,7 %). Med 7 bolniki, ki so prejeli skupni odmerek cisplatina nad 850 mg, ki je glede na podatke povezan z večjim tveganjem za neplodnost (122), so 4 poskusili uresničiti očetovstvo po naravni poti. Dva bolnika od teh sta bila uspešna in 2 neuspešna. Pri bolnikih, zdravljenih z monokemoterapijo s karboplatinom, je bila uspešnost zanositve po naravni poti po zdravljenju kar 69,2-odstotna (95 % CI, 52,4–82,9 %). Po uporabi metode umetne oploditve z lastnim semenom, ki je bila uspešna pri vseh bolnikih, je bila skupna uspešnost še višja in je znašala 89,9 % (95 % CI, 81,0–94,9 %).

V raziskavi Huddarta in sod. je 30 % bolnikov poskusilo uresničiti očetovstvo po zdravljenju bolezn. Sedeminsedemdeset odstotkov bolnikov je bilo pri tem uspešnih po naravi poti, vključno z umetno oploditvijo pa je delež narastel na 82 % (125), kar je podobno kot v naši raziskavi. Med skupinami različno zdravljenih bolnikov niso opazili večjih razlik, z izjemo skupine bolnikov, ki so bili zdravljeni s kemoterapijo. Pri slednjih je bila uspešnost pri uresnitvi očetovstva nekoliko nižja in je znašala 71 % po naravni poti oziroma 75 %, vključno z umetno oploditvijo (125). Pri naših bolnikih, zdravljenih z večinoma cisplatin vsebujočo kemoterapijo, je bila uspešnost zanositve po naravni poti nižja v primerjavi s Huddartovo raziskavo in je znašala 53,3 % (95 % CI, 26,6–78,7 %), medtem ko je bila vključno z umetno oploditvijo uspešnost podobna in je znašala 80,0 % (95 % CI, 51,9–95,7 %). V raziskavi Brydoyeve in sod. je po zdravljenju bolezn poskusilo uresničiti očetovstvo po naravni poti 39 % bolnikov, 65 % bolnikov je pri tem bilo uspešnih (122), kar je tudi podobno kot v naši raziskavi. Bolniki, ki so bili le skrbno sledeni, so bili uspešni v 81 % primerov, za ostale skupine različno zdravljenih bolnikov pa je bila uspešnost nekoliko nižja, in sicer je znašala 65 % pri obsevanih bolnikih ter 58 % pri bolnikih, zdravljenih s cisplatin vsebujočo kemoterapijo (122). V primerjavi s podatki Brydoyeve in sod. so bili naši obsevani bolniki uspešnejši (84,0 % v primerjavi s 65 %), medtem ko je bila uspešnost pri naših bolnikih, zdravljenih s cisplatin vsebujočo kemoterapijo, primerljiva (53,3 % v primerjavi s 57,7 %). V raziskavi Huyghea in sod. je 36,3 % bolnikov poskusilo uresničiti očetovstvo po naravni poti

po zdravljenju bolezni, 67,1 % jih je bilo pri tem uspešnih (124), kar je tudi podobno kot pri naših bolnikih. Bolniki, zdravljeni s cisplatin vsebujočo kemoterapijo, so bili uspešni v 85 % primerov, medtem ko je bila uspešnost pri obsevanih bolnikih nekoliko nižja in je znašala 65 % (124), kar je bilo povsem primerljivo z našimi rezultati.

Raziskave so pokazale, da imajo bolniki po zdravljenju germinalnih tumorjev pogosto zvišano vrednost FSH kot odraz poškodbe zarodnih celic ter zvišano vrednost LH in znižano vrednost testosterona zaradi poškodbe Leydigovih celic. V literaturi poročajo o zvišanih vrednosti FSH pri 41–71 % bolnikov, o zvišanih vrednostih LH pri 6–47 % bolnikov ter o znižanih vrednostih testosterona pri 10–34 % bolnikov po zdravljenju seminoma moda. Daljše spremljanje bolnikov kaže na možnost delnega okrevanja delovanja gonad (99).

Tudi pri naših bolnikih smo opazili odstopanja v vrednostih spolnih hormonov. Zvišane vrednosti FSH je imelo 48,6 % (95 % CI, 38,7–58,5 %) vseh bolnikov, in sicer 46,4 % (95 % CI, 34,2–58,8 %) bolnikov, zdravljenih s kemoterapijo, in 53,3 % (95 % CI, 34,3–71,7 %) obsevanih bolnikov. Odstopanja v vrednosti LH smo opazili pri 29,5 % (95 % CI, 21,0–39,2 %) vseh bolnikov, brez večjih razlik v deležu glede na vrsto zdravljenja. Vrednost celokupnega testosterona je bila znižana pri bolnikih, zdravljenih s kemoterapijo, v 5,8 % (95 % CI, 1,6–14,2 %), pri obsevanih bolnikih pa kar v 21,9 % (95 % CI, 9,2–39,9 %). Znižano vrednost prostega testosterona je imelo 31,1 % (95 % CI, 19,9–44,3 %) bolnikov, zdravljenih s kemoterapijo, in 50 % (95 % CI, 31,3–68,7 %) bolnikov, zdravljenih z obsevanjem. Sprauten in sod. so sistematično poročali o vrednostih spolnih hormonov pri bolnikih, zdravljenih zaradi germinalnih tumorjev. Polovica bolnikov je imela vrednost vsaj enega izmed treh spolnih hormonov izven normalne referenčne vrednosti. Opazili so večje tveganje za nižje vrednosti testosterona in višje vrednosti FSH in LH pri obsevanih bolnikih ali bolnikih, zdravljenih s cisplatin vsebujočo kemoterapijo, v primerjavi s tistimi, ki so bili samo operirani (127). Huddart in sod. so navajali, da je vrednost FSH zvišana pri 41 % bolnikov, ki so bili na sledenju, in pri podobnem deležu bolnikov, zdravljenih s kemoterapijo (49 %) oziroma z obsevanjem (45 %) (125), kar je skladno z našimi rezultati. Največji delež bolnikov z zvišano vrednostjo FSH v Huddartovi raziskavi je bil pri bolnikih, zdravljenih z obsevanjem in kemoterapijo, in je znašal 71 %. Vrednost LH je bila zvišana le pri 6 % sledenih bolnikov in pri 10 % oziroma 11 % bolnikov, zdravljenih s kemoterapijo oziroma obsevanjem (125). Vrednosti so različne od naših, kjer je bil delež bolnikov z zvišano vrednostjo LH večji, in sicer

je znašal kar 29,5 % (95 % CI, 21,0–39,2 %). Največji, 22-odstotni delež bolnikov z zvišano vrednostjo LH so v Huddartovi raziskavi prav tako zabeležili v skupini bolnikov, zdravljenih s kemoterapijo in z obsevanjem. O nižani vrednosti testosterona so poročali pri 11–34 % bolnikov, odvisno od načina zdravljenja, vendar brez opredelitve, ali je šlo za vrednost celokupnega ali prostega testosterona (125). Strumberg in sod. so poročali o zvišani vrednosti FSH pri 75 % bolnikov, zvišani vrednosti LH pri 47 % bolnikov in nižani vrednosti testosterona pri 12 % bolnikov, ki so vsi bili zdravljeni s cisplatin vsebujočo kemoterapijo (55). V raziskavi Bokemeyera in sod. pa so bili deleži bolnikov, ki so imeli zvišano vrednost FSH, LH in nižano vrednost testosterona, 63 %, 33 % in 10 %. Tudi v tej raziskavi so bili vsi bolniki zdravljeni s cisplatin vsebujočo kemoterapijo (101). V navedenih raziskavah je bil delež bolnikov z zvišanimi vrednostmi FSH in LH nekoliko večji v primerjavi z našo raziskavo, vrednosti testosterona pa nismo mogli primerjati, ker v teh raziskavah ni bilo opredeljeno, ali je šlo za vrednost celokupnega ali prostega testosterona.

Zgoraj navedene patološke vrednosti spolnih hormonov lahko privedejo do hipogonadizma. Po podatkih iz literature je ta povezan s številnimi težavami, kot so slabše splošno počutje, izguba energije, mišična oslabelost, depresija, spolne težave in težave s plodnostjo. Poleg tega imajo bolniki s hipogonadizmom povečano tveganje za razvoj metaboličnega sindroma, inzulinske rezistence in s tem povezane sladkorne bolezni, osteoporoze, bolj ogroženi pa so tudi za razvoj srčno-žilnih in pljučnih zapletov (98, 102, 153). S pravočasnim prepoznavanjem hipogonadizma in nadomestnim hormonskim zdravljenjem z androgeni bi lahko preprečili ali vsaj omilili razvoj nekaterih zgoraj navedenih težav, predvsem metaboličnega sindroma in srčno-žilnih zapletov pri bolnikih, zdravljenih zaradi germinalnih tumorjev.

Raziskave na neonkoloških bolnikih so pokazale, da je hormonsko nadomestno zdravljenje pri bolnikih z izraženim hipogonadizmom z androgeni koristno. Ugodno namreč vpliva na zmanjšanje telesne teže, predvsem na račun maščobne mase, in na porast mišične mase, nejasna pa je njegova vloga v primeru blago izraženega hipogonadizma. Podatki o nadomestnem hormonskem zdravljenju pri onkoloških bolnikih so skopi. Na vzorcu 35 bolnikov, zdravljenih zaradi hematoloških malignih bolezni, so po enoletnem nadomestnem hormonskem zdravljenju poročali o majhnem, ampak statistično pomembnem zmanjšanju vrednosti LDL-holesterola, ne pa tudi o izboljšanju drugih patoloških vrednosti v lipidogramu ter vplivu na ITM in mišično maso (97, 127). Po drugi strani pa navajajo tudi možne zaplete,

povezane z nadomestnim hormonskim zdravljenjem. Kar 1,8–krat pogosteje so ugotavljali bolezen prostate (vključno z maligno boleznijo) v primerjavi z bolniki, ki so bili na zdravljenju s placebom. Poleg tega so opažali, da imajo bolniki na nadomestnem hormonskem zdravljenju 4-krat pogosteje najdene višje vrednosti hematokrita, kar vodi v povečano tveganje za pojav tromboemboličnih zapletov (128). Jasnih smernic za uporabo nadomestnega hormonskega zdravljenja pri bolnikih, zdravljenih zaradi germinalnih tumorjev, ni. Večina strokovnjakov se strinja, da so pri teh bolnikih potrebne občasne ocene hormonskega statusa in s tem povezanih morebitnih težav, čemur sledi individualna odločitev o morebitnem nadomestnem zdravljenju.

Pri oceni ledvične funkcije smo večjo okvaro ugotavljali le pri 1 bolniku, ki je bil obsevan na področju trebuha (t. i. abdominalna kopel). Pri ostalih obsevanih bolnikih in tudi pri bolnikih, ki so bili zdravljeni s kemoterapijo, večjih odstopanj v parametrih ledvične funkcije nismo našli. Ugotovitev je bila nekoliko v nasprotju z našimi pričakovanji, saj v literaturi poročajo o večji pogostosti okvare ledvične funkcije pri obsevanih bolnikih ali bolnikih, zdravljenih z ifosfamid ali cisplatin vsebujočo kemoterapijo ter o nekoliko nižji pogostosti pri bolnikih, zdravljenih s karboplatinom (73, 99, 132–134).

V oceno preživetja naših bolnikov smo vključili vse bolnike, ki so bili zdravljeni v obdobju med 1. 1. 1961 in 30. 12. 2006 (žive, pregledane in nepregledane bolnike). Večje število dogodkov oziroma smrti, posebej v skupini bolnikov, ki so bili le operirani, smo opazili neposredno po zdravljenju. Znano je, da se več kot 90 % ponovitev seminoma moda zgodi v prvih 2 letih po zdravljenju, po več kot 5 letih se bolezen ponovi le pri 2–4 % bolnikov (3, 25–31). Iz tega razloga smo naredili še analizo preživetja, iz katere smo izključili prvih 5 let po postavitvi diagnoze primarne maligne bolezni moda. S tem sicer tvegamo, da morebiten dogodek kot posledica usodnega poznega zapleta v tem obdobju spregledamo, vendar predvidevamo, da je možnost zanemarljiva.

Srčno-žilni zapleti in sekundarne maligne bolezni kot najpogostejši usodni zapleti po zdravljenju germinalnih tumorjev se namreč najpogosteje pojavljajo šele 10 let po zaključenem zdravljenju. Za podobno analizo so se namreč odločili tudi nekateri drugi raziskovalci, ki so poročali o srčno-žilnih zapletih in sekundarnih malignih boleznih (61, 62, 147).

Nerazumljiva nam je presenetljivo visoka umrljivost bolnikov, ki so bili zdravljeni le z operacijo in kasneje sledeni. Kot smo že navedli, smo večino podatkov o načinu zdravljenja umrlih bolnikov pridobili le iz evidenc Registra raka Republike Slovenije. Vsekakor obstaja možnost nepopolnega beleženja in tega, da so bili omenjeni bolniki mogoče po operaciji deležni dodatnega zdravljenja. To domnevo podpira tudi dejstvo, da v obdobju med 60. in 80. leti prejšnjega stoletja, ko je bila zdravljena večina umrlih bolnikov, skrbno sledenje še ni bilo uveljavljeno. Možno pa je tudi, da so imeli omenjeni bolniki zelo razširjeno bolezen in slabo splošno stanje, zaradi česar se lečeči onkolog ni odločil za dodatno onkološko zdravljenje.

Poudariti moramo, da so srčno-žilni zapleti kot eden izmed najpogostejših resnih zapletov zdravljenja pri bolnikih po zdravljenju germinalnih tumorjev lahko posledica neposrednega ali posrednega vpliva različnih načinov zdravljenja na srčno-žilni sistem. Na neposredno poškodbo delov srčno-žilnega sistema lahko vplivamo z izbiro načina zdravljenja, ki vsekakor mora biti prilagojena značilnostim osnovne maligne bolezni, medtem ko na razvoj posredne poškodbe lahko vplivamo tudi po zaključenem zdravljenju. Posredna poškodba je namreč posledica prisotnosti znanih dejavnikov tveganja (hiperholesterolemija, arterijska hipertenzija, inzulinska rezistenca in sladkorna bolezen ter prekomerna telesna teža), ki se lahko pojavijo izolirano ali v okviru metaboličnega sindroma kot posledica hipogonadizma. Seznanitev bolnikov o možnih dejavnikih tveganja je nujna. Ob tem jih moramo spodbuditi, da sprejmejo zdrav življenjski slog v smislu vzdrževanja optimalne telesne teže in redne telovadbe ter izogibanja kajenja. Redni kontrolni pregledi pri osebem zdravniku bi morali vključevati oceno prisotnosti dejavnikov tveganja, kot so hiperholesterolemija, arterijska hipertenzija in sladkorna bolezen, ter ustrezno zdravljenje.

Potrebna je tudi občasna kontrola vrednosti spolnih hormonov, odločitev o morebitnem hormonskem nadomestnem zdravljenju pa mora biti individualna in prepuščena specialistu endokrinologu. Zaradi možnih težav s plodnostjo po zdravljenju morata biti bolnikom že pred začetkom zdravljenja ponujena svetovanje in možnost krioprezervacije (shranjevanje z zmrzovanjem) semenske tekočine, kar se pri naših bolnikih rutinsko izvaja že vrsto let.

Obsevane bolnike je treba seznaniti s povečanim tveganjem za pojav sekundarnih malignih bolezni in jih spodbuditi k sodelovanju v presajalnih programih, kot je pri nas uveljavljen

presajalni program za preprečevanje in zgodnje odkrivanje raka na debelem črevesu in danki (Svit). Glede na višjo starost ob pregledu v skupini obsevanih bolnikov (39,2–75,7 leta oziroma povprečno 54,7 leta) je večina naših bolnikov že bila vključena v omenjeni program. V sklopu sledenja ostalim bolnikom priporočamo enkrat letno izvajanje hematesta (test za ugotavljanje prisotnosti krvi v vzorcu blata) in v primeru pozitivnega izvida nadaljnje preiskave. V primeru obsevanja trebuha z odmerkom 30 Gy in več svetujemo kolonoskopije vsakih 5 let. Poleg tega svetujemo enkrat letno ultrazvočne preiskave trebuha in morebitne druge preiskave glede na prisotne težave bolnika. Problem ostaja rak trebušne slinavke kot sekundarni maligni tumor, ki se po obsevanju trebuha pojavlja dokaj pogosto. Zanj učinkovitih presejalnih preiskav zaenkrat nimamo na voljo, s slikovnimi preiskavami ga odkrijemo pozno, možnosti zdravljenja pa so v napredovalih stadijih omejene.

V zaključku je treba navesti, da so pozne posledice zdravljenja pri bolnikih, zbolelih zaradi seminoma mod med 16. in 31. letom starosti, resen klinični problem, saj smo po povprečni opazovalni dobi 18,5 leta kar pri 65,6 % bolnikov zabeležili vsaj eno somatsko pozno posledico zdravljenja. Kot smo predvidevali, je bil največji, kar 75,7-odstotni (95 % CI, 58,8–88,2 %) delež, v skupini obsevanih bolnikov po povprečni opazovalni dobi 27,8 leta in najmanjši, to je 58,3-odstotni (95 % CI, 44,9–70,9 %) delež, v skupini bolnikov, zdravljenih z monokemoterapijo s karboplatinom, po povprečni opazovalni dobi 13,5 leta. V skupini bolnikov, ki je bila po operaciji le sledena, smo ugotovili presenetljivo visok delež smrtnih srčno-žilnih zapletov, vendar je to najverjetneje posledica nepopolnih podatkov glede zdravljenja teh bolnikov, saj so bili zaradi nedostopnosti popisov umrlih pridobljeni le iz evidenc Registra raka Republike Slovenije. Vpliva odmerka citostatikov in obsevanja ter velikosti obsevalnih polj na izraženost poznih posledic nismo mogli analizirati zaradi nepopolnih podatkov. Poleg tega nismo mogli ugotoviti vpliva starosti bolnikov ob zdravljenju na izraženost poznih posledic, saj je bil razpon starosti bolnikov ob zdravljenju zelo majhen. Ugotovili pa smo, da se pozne posledice zdravljenja pogosteje pojavljajo po daljši opazovalni dobi in pri uporabi več vrst citostatikov. Poleg tega smo ugotovili, da so za srčno-žilne zaplete, sekundarne maligne bolezni in pojav hipogonadizma najbolj ogroženi bolniki, zdravljeni z obsevanjem. Zavedamo se, da sledenje poznih zapletov zdravljenja, njihovo prepoznavanje, preprečevanje ter pravočasno in ustrezno zdravljenje lahko

pomembno prispevajo k izboljšanju preživetja in boljši kakovosti življenja bolnikov po zdravljenju raka moda.

6. ZAHVALE

Zahvaljujem se mentorici doc. dr. Ireni Oblak, dr. med., in vodji raziskovalnega projekta Kasne posledice zdravljenja raka pri otrocih in mladih odraslih doc. dr. Lorni Zadavec Zaletel, dr. med., za strokovno pomoč in svetovanje pri kliničnem raziskovalnem delu ter izdelavi doktorske naloge.

Zahvaljujem se tudi Javni agenciji za raziskovalno dejavnost Republike Slovenije (ARRS) za financiranje raziskovalnega projekta Kasne posledice zdravljenja raka pri otrocih in mladih odraslih.

Hvala vsem, ki so kakorkoli pomagali pri kliničnem raziskovalnem delu in izdelavi doktorske naloge.

Hvala tudi vsem bolnikom, ki so bili pripravljeni sodelovati v raziskavi.

Posebna zahvala velja moji družini za izjemno podporo, potrpežljivost in razumevanje.

7. LITERATURA

1. Znaor A, Lortet-Tieulent J, Jemal A, Bray F. International variations and trends in testicular cancer incidence and mortality. *Eur Urol* 2014; 65: 1095-106.
2. Gilligan T, Kantoff PW. Testis cancer. In: Chang AE, Ganz PA, Hayes DF, Kinsella TJ, Pass HI, Schiller JH, et al (eds.). *Oncology: An Evidence-Based Approach*. New York: Springer; 2006. p. 844-73.
3. Morton GC, Thomas GM. Testis. In: Halperin EC, Perez CA, Brady LW (eds.). *Principles and practice of radiation oncology*, 5th edition. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2008. p. 1503-18.
4. 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: 4-12.
5. Podatki Registra Raka Republike Slovenije (neobjavljeni podatki).
6. Castejon Casado J, Jimenez Alvarez C, Alaminos Mingorance M, Valladares Mendias JC, Fernandez Valades R. Cancer-cryptorchism meta-analysis. *Cir Pediatr* 2000; 13: 92-6.
7. No authors listed. Aetiology of testicular cancer: association with congenital abnormalities, age at puberty, infertility, and exercise. United Kingdom Testicular Cancer Study Group. *Br Med J* 1994; 308: 1393-99.
8. Herrinton LJ, Zhao W, Husson G. Management of cryptorchism and risk of testicular cancer. *Am J Epidemiol* 2003; 157: 602-5.
9. Fossa SD, Chen J, Schonfeld SJ, McGlynn KA, McMaster ML, Gail MH, et al. Risk of contralateral testicular cancer: A population-based study of 29 515 U.S. men. *J Natl Cancer Inst* 2005; 97: 1056-66.
10. Skakkebaek NE, Rajpert-De Meyts E, Main KM. Testicular dysgenesis syndrome: an increasingly common developmental disorder with environmental aspects: Opinion. *Hum Reprod* 2001; 16: 972-8.
11. Motzer RJ, Jonasch E, Agarwal N, Beard C, Bhyani S, Chung SS, et al. NCCN clinical practice guidelines in oncology. Testicular cancer, version 2015. (Accessed on Januar 10, 2016.)

12. Howlader N, Noone AM, Krapcho M, Garshell J, Miller D, Altekruse SF, et al (eds). Surveillance, Epidemiology, and End Results Program (SEER) Cancer Statistics Review, 1975-2012, National Cancer Institute. Bethesda, MD, http://seer.cancer.gov/csr/1975_2012/, based on November 2014 SEER data submission, posted to the SEER web site, April 2015. (Accessed on Januar 10, 2016.)
13. Alexander EJ, White IM, Horwich A. Update on management of seminoma. *Indian J Urol* 2010; 26: 80-9.
14. Oldenburg J, Fossa SD, Nuver J, Heidenreich A, Schmoll HJ, Bokemeyer C, et al. Testicular seminoma and non-seminoma: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2013; 24 (supplement 6): 125-32.
15. Fossa SD, Aass N, Kaalhus O. Radiotherapy for testicular seminoma stage I: Treatment results and long-term post-irradiation morbidity in 365 patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1989; 16: 383-8.
16. Fossa SD, Horwich A, Russell JM, Roberts JT, Cullen MH, Hodson NJ, et al. Optimal planning target volume for stage I testicular seminoma: A MRC randomized trial. *J Clin Oncol* 1999; 17: 1146.
17. Hamilton C, Horwich A, Easton D, Peckham MJ. Radiotherapy for stage I seminoma testis: Results of treatment and complications. *Radiother Oncol* 1986; 6: 115-20.
18. 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 seminoma: A report on MRC Trial TE 18, EORTC Trial 30942. *J Clin Oncol* 2005; 23: 1200-8.
19. Warde P, Specht L, Horwich A, Oliver T, Panzarella T, Gospodarowicz M, et al. Prognostic factors for relapse in stage I seminoma managed by surveillance: A pooled analysis. *J Clin Oncol* 2002; 20: 4448-52.
20. Chung PW, Daugaard G, Tyldesley S, Panzarella T, Kollmannsberger CK, Gospodarowicz MK, et al. Prognostic factors for relaps in stage I seminoma managed with surveillance: A validation study. *J Clin Oncol* 2010 (suppl; abstr 4535); 28: 15 s.

21. Chung P, Daugaard G, Tyldesley S, Atenafu EG, Panzarella T, Kollmannsberger C, et al. Evaluation of a prognostic model for risk of relapse in stage I seminoma surveillance. *Cancer Med* 2015; 4: 155-60.
22. Aparicio J, Maroto P, del Muro G, Sanchez-Munoz A, Guma J, Margeli M, et al. 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: 2173-6.
23. Kamba T, Kamoto T, Okubo K, Teramukai S, Kakehi Y, Matsuda T, et al. Outcome of different post-orchietomy management for stage I seminoma: Japanese multi.institutional study including 425 patients. *Int J Oncol* 2010; 17: 980-8.
24. Kobayashi K, Saito T, Kitamura Y, Nobushita T, Kawasaki T, Hara N, et al. Oncological outcomes in patients with stage I testicular seminoma and nonseminoma: pathological risk factor for relapse and feasibility of surveillance after orchietomy. *Diagn Pathol* 2013; 8: 57.
25. Horwich A, Alsanjari N, A'Hern R, Nicholls J, Dearnaley DP, Fisher C. Surveillance following orchidectomy for stage I testicular seminoma. *Br J Cancer* 1992; 65: 775-8.
26. Von der Maase H, Specht L, Jacobsen GK, Jakobsen A, Madsen EL, Pedersen M, et al. Surveillance following orchidectomy for stage I seminoma of the testis. *Eur J Cancer* 1993; 29: 1931-4.
27. Warde P, Gospodarowicz MK, Banerjee D, Panzarella T, Sugar L, Catton CN, et al. Prognostic factors for relapse in stage I testicular seminoma treated with surveillance. *J Urol* 1997; 157: 1705-9.
28. Daugaard G, Petersen PM, Rorth M. Surveillance in stage I testicular cancer. *APMIS* 2003; 111; 76-83.
29. Francis R, Bower M, Brunström G, Holden L, Newlands ES, Rustin GJ, et al. Surveillance for stage I germ-cell tumours: results and cost benefit analysis of management options.. *Eur J Cancer* 2000; 36: 1925-32.
30. Choo R, Thomas G, Woo T, Lee D, Kong B, Iscoe N, et al. Long-term outcome of postorchietomy surveillance for stage I testicular seminoma. *Int J Radiat Biol Phys* 2005; 61: 736-40.

31. Tyldesley S, Voduc D, McKenzie M, Duncan G, Liu M, Wu D. Surveillance of stage I testicular cancer. *Urology* 2006; 67: 594-8.
32. Mead GM, Fossa SD, Oliver TD, Joffe JK, Huddart A, Roberts JT, et al. Randomized trials in 2 466 patients with stage I seminoma: Patterns of relaps and follow-up. *J Natl Cancer Inst* 2011; 103: 1-9.
33. Oliver RT, Mason MD, Mead GM, von der Maase H, Rustin GJ, Joffe JK, et al. Radiotherapy versus single-dose carboplatin in adjuvant treatment of stage I seminoma: A randomized trial. *Lancet* 2005; 366: 293-300.
34. Dieckmann KP, Bruggeboes B, Pichlmeier U, Kuster J, Mullerleile U, Bartels H. Adjuvant treatment of clinical stage I seminoma: Is a single course of carboplatin sufficient? *Urology* 2000; 55: 102-6.
35. Steiner H, Holtl L, Wirtenberger W, Berger AP, Bartsch G, Hobisch A. Long term experience with carboplatin monotherapy for clinical stage I seminoma: A retrospective single-center study. *Urology* 2002; 60: 324-8.
36. Steiner H, Scheiber K, Berger AP, Rein P, Hobisch A, Aufderklamm J, et al. Retrospective multicenter study of carboplatin monotherapy for clinical stage I seminoma. *BJU Int* 2010; 107: 1074-9.
37. Aparicio J, Germa JR, del Muro XG, Maroto P, Arranz JA, Saenz A, et al. Risk-adapted management for patients with clinical stage I seminoma: The Second Spanish Germ Cell Cancer Cooperative Group Study. *J Clin Oncol* 2005; 23: 8717-23.
38. Powles T, Robinson D, Shamash J, Moller H, Tranter N, Oliver T. The long term risks of adjuvant carboplatin treatment for stage I seminoma of the testis. *Ann Oncol* 2008; 19: 443-7.
39. Horwich A. Stage I seminoma and carboplatin risks. *Ann Oncol* 2008; 19: 407-8.
40. Classen J, Schmidberger H, Meisner C, Souchon R, Sautter-Bihl ML, Sauer R, et al. Radiotherapy for stages II A/B testicular seminoma: Final report of a prospective multicenter trial. *J Clin Oncol* 2003; 21: 1101-6.
41. Patterson H, Norman AR, Mitra SS, Nicholls J, Fisher C, Dearnaley DP, et al. Combination carboplatin and radiotherapy in the management of stage II testicular seminoma: Comparison with radiotherapy treatment alone. *Radiother Oncol* 2001; 59: 5-11.

42. Horwich A, Dearnaley DP, Sohaib A, Pennert K, Huddart RA. Neoadjuvant carboplatin before radiotherapy in stage IIA and IIB seminoma. *Ann Oncol* 2013; 24: 2104-13.
43. Krege S, Boergermann C, Baschek R, Hinke A, Pottek T, Kliesch S, et al. Single agent carboplatin for CS II A/B testicular seminoma: A phase II study of the German Testicular Study Group (GTCSG). *Ann Oncol* 2006; 17: 276-80.
44. Del Muro GX, Maroto P, Guma J, Sastre J, Lopez Brea M, Arranz JA, et al. Chemotherapy as an alternative to radiotherapy in the treatment of stage II A and II B testicular seminoma: A Spanish Germ Cell Cancer Group Study. *J Clin Oncol* 2008; 26: 5416-21.
45. De Wit R, Roberts JT, Wilkinson PM, de Mulder PHM, Mead GM, Fossa SD, et al. 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: 1629-40.
46. Saxman SB, Finch D, Gonin R, Einhorn LH. Long-term follow up of a phase III study of three versus four cycles of bleomycin, etoposide, and cisplatin in favorable-prognosis germ-cell tumors: The Indiana University experience. *J Clin Oncol* 1998; 16: 702-6.
47. Einhorn LH, Williams SD, Loehrer PJ, Birch R, Drasge R, Omura G, et al. Evaluation of optimal duration of chemotherapy in favorable-prognosis disseminated germ cell tumors: A Southeastern Cancer Study Group protocol. *J Clin Oncol* 1989; 7: 387-91.
48. Loehrer PJ, Johnson D, Elson P, Einhorn LH, Trump D. Importance of bleomycin in favorable disseminated germ cell tumors: An Eastern Cooperative Oncology Group trial. *J Clin Oncol* 1995; 13: 470-6.
49. De Wit R, Stoter G, Kaye SB, Sleijfer DT, Jones WG, ten Bokkel Huinink WW, et al. Importance of bleomycin 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: 1837-43.

50. Culine S, Kerbrat P, Kramar A, Theodore C, Chevreau C, Geoffrois L, et al. Refining the optimal chemotherapy regimen for good-risk metastatic nonseminomatous germ-cell tumors: A randomized trial of the Genito-Urinary Group of the French Federation of Cancer centers (GETUG T93BO). *Ann Oncol* 2007; 18: 917-24.
51. Bokemeyer C, Kollmannsberger C, Stenning S, Hartmann JT, Horwich A, Clemm C, et al. Metastatic seminoma treated with either single agent carboplatin or cisplatin-based combination chemotherapy: A pooled analysis of two randomized trials. *Br J Cancer* 2004; 91: 683-7.
52. Horwich A, Oliver RT, Wilkinson PM, Mead GM, Harland SJ, Cullen MH, et al. A medical research council randomized trial of single agent carboplatin versus etoposide and cisplatin for advanced metastatic seminoma. MRC Testicular Tumour Working Party. *Br J Cancer*, 2000; 83: 1623-9.
53. Horwich A, Sleijfer DT, Fossa SD, Kaye SB, Oliver RTD, Cullen MH, et al. Randomized trial of bleomycin, etoposide, and cisplatin compared with bleomycin, etoposide, and carboplatin in good-prognosis metastatic nonseminomatous germ cell cancer: A Multiinstitutional Medical Research council/European Organization for Research and treatment of Cancer Trial. *J Clin Oncol* 1997; 15: 1844-52.
54. Nichols CR, Catalano PJ, Crawford ED, Vogelzang NJ, Einhorn LH, Loehrer PJ. Randomized comparison of cisplatin and etoposid 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: 1287-93.
55. Strumberg D, Brugge S, Korn MW, Koeppen S, Ranft J, Scheiber G, et al. Evaluation of long-term toxicity in patients after cisplatin-based chemotherapy for non-seminomatous testicular cancer. *Ann Oncol* 2002; 13: 229-36.
56. Scheulen ME, Seeber S, Schilcher RB, Meier CR, Schmidt CG. Sequential combination chemotherapy with vinblastine-bleomycin and doxorubicin-cis-dichlorodiammineplatinum(II) in disseminated nonseminomatous testicular cancer. *Cancer Treat Rep* 1980; 64: 599-609.

57. Curigliano G, Cardinale D, Dent S, Criscitiello C, Aseyev O, Lenihman D, et al. Cardiotoxicity of anticancer treatments: epidemiology, detection, and management. *Ca Cancer J Clin*, In Press.
58. Meinardi MT, Gietema JA, van der Graaf WTA, van Weldhuisen DJ, Runne MA, Sluiter WJ, et al. Cardiovascular morbidity in long-term survivors of metastatic testicular cancer. *J Clin Oncol* 2000; 18: 1725-32.
59. Hanks GE, Peters T, Owen J. Seminoma of the testis: Long-term beneficial and deleterious results of radiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1992, 24: 913-9.
60. Huddart RA, Norman A, Shahidi M, Horwich A, Coward D, Nicholls J, et al. Cardiovascular disease as a long-term complication of treatment for testicular cancer. *J Clin Oncol* 2003; 21: 1513-23.
61. Van den Belt-Dusebout AW, Nuver J, de Wit R, Gietema JA, ten Bokkel Huinink WW, Rodrigus PTR, et al. Long-term risk of cardiovascular disease in 5-year survivors of testicular cancer. *J Clin Oncol* 2006; 24: 467-75.
62. Haugnes HS, Wethal T, Aass N, Dahl O, Klepp O, Lanberg CW, et al. Cardiovascular risk factors and morbidity in long-term survivors of testicular cancer: A 20-year follow-up study. *J Clin Oncol* 2010; 28: 4649-57.
63. Stoter G, Koopman A, Vendrik CP, Struyvenberg A, Sleyfer DT, Willemse PH, et al. Ten-year survival and late sequelae in testicular cancer patients treated with cisplatin, vinblastine, and bleomycin. *J Clin Oncol* 1989; 7: 1099-104.
64. Samuels BL, Vogelzang NJ, Kennedy BJ. Severe vascular toxicity associated with vinblastine, bleomycin, and cisplatin chemotherapy. *Cancer Chemother Pharmacol* 1987; 19: 253-6.
65. Lederman GS, Sheldon TA, Chaffey JT, Herman TS, Gelman RS, Coleman CN. Cardiac disease after mediastinal irradiation for seminoma. *Cancer* 1987; 60: 772-6.
66. Zagars GK, Ballo MT, Lee AK, Strom SS. Mortality after cure of testicular seminoma. *J Clin Oncol* 2004; 22: 640-7.
67. Fossa SD, Aass N, Harvei S, Tretli S. Increased mortality rates in young and middle-aged patients with malignant germ cell tumours. *Br J Cancer* 2004; 90: 607-12.

68. Fossa SD, Gilbert E, Dores GM, Chen J, McGlynn KA, Schonfeld S, et al. Noncancer causes of death in survivors of testicular cancer. *J Natl Cancer Inst* 2007; 99: 533-44.
69. Corn BW, Trock BJ, Goodman RL. Irradiation-related ischemic heart disease. *J Clin Oncol*, 1990; 8: 741-50.
70. Martinou M, Gaya A. Cardiac complications after radical radiotherapy. *Semin Oncol* 2013; 40: 178-85.
71. Vasiliadis I, Kolovou G, Mikhailidis DP. Cardiotoxicity and cancer therapy. *Angiol* 2014; 65: 369-71.
72. Celik T, Yuksel C, Demirkol S, Iyisoy A, Ulutin C. Coronary artery disease associated with radiation therapy. *Cent Eur J Med* 2010; 5: 180-3.
73. Cassady JR. Clinical Radiation Nephropathy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995; 31: 1249-56.
74. Kim TH, Somerville PJ, Freeman CR. Unilateral radiation nephropathy – the long-term significance. *Int J radiat Oncol Biol Phys* 1984; 10: 2053-9.
75. Verheij M, Dewit LG, Valdes Olmos RA, Arisz L. Evidence for a renovascular component in hypertensive patients with late radiation nephropathy. *Int J radiat Oncol Biol Phys* 1994; 30: 677-83.
76. Nord C, Bjoro T, Ellingsen D, Mykletun A, Dahl O, Klepp O, et al. Gonadal hormones in long-term survivors 10 years after treatment for unilateral testicular cancer. *Eur Urol* 2003; 44: 322-8.
77. Wethal T, Kjekshus J, Roislien J, Ueland T, Andreassen AK, Wergeland R, et al. Treatment-related differences in cardiovascular risk factors in long-term survivors of testicular cancer. *J Cancer Surviv* 2007; 1: 8-16.
78. Pedrinelli R, Giampietro O, Carmassi F, Melillo E, Dell’Omo G, Catapano G, et al. Microalbuminuria and endothelial dysfunction in essential hypertension. *Lancet* 1994; 344: 14-18.
79. Stehouwer CD, Yudkin JS, Fioretto P, Nosadini R. How heterogeneous is microalbuminuria in diabetes mellitus? The case for „benign“ and „malignant“ microalbuminuria. *Nephrol Dial Transplant* 1998; 13: 2751-4.

80. Hillege HL, Fidler V, Diercks GF, van Gilst WH, de Zeeuw D, van Veldhuisen DJ, et al. Urinary albumin excretion predicts cardiovascular and noncardiovascular mortality in general population. *Circulation* 2002; 106: 1777-82.
81. Nuver J, Smit AJ, Sleijfer DT, van Gessel AI, van Roon AM, van den Meer J, et al. Microalbuminuria, decreased fibrinolysis, and inflammation as early signs of atherosclerosis in long-term survivors of disseminated testicular cancer. *Eur J Cancer*, 2004; 40: 701-6.
82. Thogersen AM, Jansson JH, Boman K, Nilsson TK, Weinehall L, Huhtasaari F, et al. High plasminogen activator inhibitor and tissue plasminogen activator levels in plasma precede a first acute myocardial infarction in both men and women: evidence for fibrinolytic system as an independent primary risk factor. *Circulation* 1998; 98: 2241-7.
83. Juhan-Vague I, Pyke SD, Alessi MC, Jespersen J, Haverkate F, Thompson SG. Fibrinolytic factors and the risk of myocardial infarction or sudden death in patients with angina pectoris. ECAT Study Group. European Concerted Action on Thrombosis and Disabilities. *Circulation* 1996; 94: 2057-63.
84. Ridker PM, Cushman M, Stampfer MJ, Tracy RP, Hennekens CH. Inflammation, aspirin, and the risk of cardiovascular disease in apparently healthy men. *N Engl J Med* 1997; 336: 973-9.
85. Danesh J, Wheeler JG, Hirschfield GM, Eda S, Eiriksdottir G, Rumley A, et al. C-reactive protein and other circulating markers of inflammation in the prediction of coronary heart disease. *N Engl J Med* 2004; 350: 1387-97.
86. Calabro P, Golia E, Yeh ET. CRP and the risk of atherosclerotic events. *Semin Immunopathol* 2009; 31: 79-94.
87. Sellmayer A, Limmert T, Hoffmann U. High sensitivity C-reactive protein in cardiovascular risk assessment. CRP mania or usefull screening? *Int Angiol* 2003; 22: 15-23.
88. Nuver J, Smit AJ, van der Meer J, van den Berg MP, van den Graaf WTA, Meinardi MT, et al. Acute chemotherapy-induced cardiovascular changes in patients with testicular cancer. *J Clin Oncol* 2005; 23: 9130-7.

89. Gietema JA, Meinardi MT, Messerschmidt J, Gelevert T, Alt F, Uges DR, et al. Circulating plasma platinum more than 10 years after cisplatin treatment for testicular cancer. *Lancet* 2000; 355: 1075-6
90. Sprauten M, Darrah TH, Peterson DR, Campbell ME, Hannigan RE, Cvancarova M, et al. Impact of long-term serum platinum concentrations on neuro- and ototoxicity in cisplatin-treated survivors of testicular cancer. *J Clin Oncol* 2012; 30: 300-7.
91. Nord C, Fossa SD, Egeland T. Excessive annual BMI increase after chemotherapy among young survivors of testicular cancer. *Br J Cancer* 2003; 88: 36-41.
92. Gietema JA, Sleijfer DT, Willemsse PH, Schraffordt KH, van Ittersum E, Verschuren WM, et al. Long-term follow-up of cardiovascular risk factors in patients given chemotherapy for disseminated nonseminomatous testicular cancer. *Ann Intern Med* 1992; 116: 709-15.
93. Raghavan D, Cox K, Childs A, Grygiel J, Sullivan D. Hypercholesterolemia after chemotherapy for testis cancer. *J Clin Oncol* 1992; 10: 1386-9.
94. Sagstuen H, Aass N, Fossa SD, Dahl O, Klepp O, Wist EA, et al. Blood pressure and body mass index in long-term survivors of testicular cancer. *J Clin Oncol* 2005; 23: 4980-90.
95. Haugnes HS, Aass N, Fossa SD, Dahl O, Klepp O, Wist EA, et al. Components of the metabolic syndrome in long-term survivors of testicular cancer. *Ann Oncol* 2007; 18: 241-8.
96. Gietema JA, Meinardi MT, van der Graff WT, Sleijfer DT. Syndrome X in testicular cancer survivors. *Lancet* 2001; 357: 228-9.
97. Nuver J, Smit AJ, Wolffenbuttel BHR, Sluiter WJ, Hoekstra HJ, Sleijfer DT, et al. The metabolic syndrome and disturbances in hormone levels in long-term survivors of disseminated testicular cancer. *J Clin Oncol* 2005; 23: 3718-25.
98. Haugnes HS, Bosl GJ, Boer H, Gietema JA, Brydoy M, Oldenburg J, et al. Long-term and late effects of germ cell testicular cancer treatment and implications for follow up. *J Clin Oncol* 2012; 30: 3752-63.
99. Efsthathiou E, Logothetis CJ. Review of late complications of treatment and late relapse in testicular cancer. *J Natl Compr Canc Netw* 2006; 4: 1059-70.

100. 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; 116: 2322-31.
101. Bokemeyer C, Berger CC, Kuczyk MA, Schmoll HJ. Evaluation of long-term toxicity after chemotherapy for testicular cancer. *J Clin Oncol* 1996; 14: 2923-32.
102. Abouassaly R, Fossa SD, Giwercman A, Kollmannsberger C, Motzer RJ, Schmoll HJ, et al. Sequelae of treatment in long-term survivors of testis cancer. *Eur Urol* 2011; 60: 516-26.
103. Michaelson MD, Oh WK. Treatment-related toxicity in men with testicular germ cell tumors. In: Kantoff PW (ed.). *UpToDate* (Accessed on January 10, 2016.).
104. Travis LB, Fossa SD, Schonfeld SJ, McMaster ML, Lynch CF, Storm H, et al. Second Cancers Among 40 576 Testicular Cancer Patients: Focus on Long-term Survivors. *J Natl Cancer Inst* 2005; 97: 1354-65.
105. Green MH. Is cisplatin a human carcinogen? *J Natl Cancer* 1992; 84: 306-12.
106. Travis LB, Curtis RE, Storm H, Hall P, Holowaty E, van Leeuwen FE, et al. Risk of second malignant neoplasms among long-term survivors of testicular cancer. *J Natl Cancer Inst* 1997; 89: 1429-39.
107. Richiardi L, Scelo G, Boffetta P, Hemminki K, Pukkala E, Olsen JH, et al. Second malignancies among survivors of germ-cell testicular cancer: A pooled analysis between 13 cancer registries. *Int J Cancer* 2006; 120: 623-31.
108. Wanderas EH, Fossa SD, Tretli S. Risk of subsequent non-germ cancer after treatment of germ cell cancer in 2006 Norwegian male patients. *Eur J Cancer* 1997; 33: 253-62.
109. Van Leeuwen FE, Stiggelbout AM, van den Belt-Dusebout AW, Noyon R, Elieel MR, van Kerkoff EH, et al. Second cancer risk following testicular cancer: A follow-up study of 1 909 patients. *J Clin Oncol* 1993; 11: 415-24.
110. Bokemeyer C, Schmoll HJ. Secondary neoplasms following treatment of malignant germ cell tumors. *J Clin Oncol* 1993, 11: 1703-9.
111. Tarin TV, Sonn G, Shinghal R. Estimating the risk of cancer associated with imaging related radiation during surveillance for stage I testicular cancer using computerized tomography. *J Urol* 2009; 181: 627-33.

112. Van Walraven C, Fergusson D, Earle C, Baxter N, Alibhai S, MacDonald B, et al. Association of Diagnostic Radiation Exposure and Second Abdominal-Pelvic Malignancies After Testicular Cancer. *J Clin Oncol* 2011; 29: 2883-8.
113. Howard R, Gilbert E, Lynch CF, Hall P, Storm H, Holowaty E, et al. Risk of leukemia among survivors of testicular cancer: a population-based study of 42 722 patients. *Ann Epidemiol* 2008; 18: 416-21.
114. Travis LB, Andersson M, Gospodarowicz M, van Leeuwen FE, Bergfeldt K, Lynch CF, et al. Treatment-associated leukemia following testicular cancer. *J Natl Cancer Inst* 2000; 92: 1165-71.
115. Boshoff C, Begent RHJ, Oliver RTD, Rustin GJ, Newlands ES, Andrus R, et al. Secondary tumours following etoposide containing therapy for germ cell cancer. *Ann Oncol* 1995; 6: 35-40.
116. Travis LB, Holowaty EJ, Bergfeldt K, Lynch CF, Kohler BA, Wiklund T, et al. Risk of leukemia after platinum-based chemotherapy for ovarian cancer. *N Engl J Med* 1999; 340: 351-7.
117. Guazzieri S, Lembo A, Ferro G, Artibani W, Merlo F, Zanchetta R, et al. Sperm antibodies and infertility in patients with testicular cancer. *Urol* 1985; 26: 139-42.
118. Howell S, Shalet S. Gonadal damage from chemotherapy and radiotherapy. *Endocrinol Metab Clin North Am*, 1998; 27: 927-943.
119. Ash P. The influence of radiation on fertility in man. *Br J Radiol* 1980; 53: 271-8.
120. Lushbaugh CC, Casarett GW. The effects of gonadal irradiation in clinical radiation therapy: a review. *Cancer* 1976; 37: 1111-20.
121. Lampe H, Horwich A, Norman A, Nicholls J, Dearnaley DP. Fertility after chemotherapy for testicular germ cell cancers. *J Clin Oncol* 1997; 15: 239-45.
122. Brydoy M, Fossa SD, Klepp O, Bremnes RM, Wist EA, Wentzel-Larsen T, et al. Paternity following treatment for testicular cancer. *J Natl Cancer Inst* 2005; 97: 1580-8.
123. Matos E, Skrbinc B, Zakotnik B. Fertility in patients treated for testicular cancer. *J Cancer Surviv* 2010; 4: 274-8.

124. Huyghe E, Matsuda T, Daudin M, Chevreau C, Bachaud JM, Plante P, et al. Fertility after testicular cancer treatments. Results of a large multicenter study. *Cancer* 2004; 100: 732-7.
125. Huddart RA, Norman A, Moynihan C, Horwich A, Parker C, Nicholls E, et al. Fertility, gonadal and sexual function in survivors of testicular cancer. *Br J Cancer* 2005; 93: 200-7.
126. Spermon JR, Kiemeneij LA, Meuleman EJ, Ramos L, Wetzels AM, Witjes JA. Fertility in men with testicular germ cell tumors. *Fertil Steril* 2003; 79: 1543-9.
127. Sprauten M, Brydoy M, Haugnes HS, Cvancarova M, Bjoro T, Bjerner J, et al. Longitudinal serum testosterone, luteinizing hormone, and follicle-stimulating hormone levels in a population-based sample of long-term testicular cancer survivors. *J Clin Oncol* 2014; 32: 571-8.
128. Calof OM, Singh AB, Lee ML, Kenny AM, Urban RJ, Tenover JL, et al. Adverse events associated with testosterone replacement in middle-aged and older men: a meta-analysis of randomized, placebo-controlled trials. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2005; 60: 1451-7.
129. Coia LR, Myerson RJ, Tepper JE. Late effects of radiation therapy on the gastrointestinal tract. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995; 31: 1213-36.
130. Coia LR, Hanks GE. Complications from large field intermediate dose infradiaphragmatic radiation: An analysis of the patterns of care outcome studies for Hodgkin's disease and seminoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1988; 15: 29-35.
131. Hallemeier CL, Davis BJ, Pisansky TM, Choo R. Late gastrointestinal morbidity in patients with stage I-II testicular seminoma treated with radiotherapy. *Urol Oncol* 2014; 32: 496-500.
132. Jones DP, Spunt SL, Green D, Springate JE. Renal late effects in patients treated for cancer in childhood: A report from the children's oncology group. *Pediatr Blood Cancer* 2008; 51:724-31.
133. Van der Kogel AJ. Radiation response and tolerance of normal tissues. In: Steel GG (ed.). *Basic clinical radiobiology*, 3rd edition. Oxford: Oxford University Press Inc; 1997. p. 30-9.

134. Fossa SD, Aass N, Winderen M, Borner OP, Olsen DR. Long-term renal function after treatment for malignant germ-cell tumours. *Ann Oncol* 2002; 13: 222-8.
135. Bali L, Silhol F, Kateb A, Vaisse B. Renal artery stenosis after abdominal radiotherapy. *Ann Cardiol Angeiol* 2009; 58: 183-6.
136. Ritchey M, Ferrer F, Shearer P, Spunt SL. Late effects on the urinary bladder in patients treated for cancer in childhood: A report from the children's oncology group. *Pediatr Blood Cancer* 2009; 52: 439-46.
137. Carter SK, Blum RH. New chemotherapeutic agents: bleomycin and adriamycin. *CA Cancer J Clin* 1974; 24: 322-31.
138. Haugnes HS, Oldenburg J, Bremnes RM. Pulmonary and cardiovascular toxicity in long-term testicular cancer survivors. *Urol Oncol* 2015; 33: 399-406.
139. O'Sullivan JM, Huddart RA, Norman AR, Nicholls J, Dearnaley DP, Horwich A. Predicting the risk of bleomycin lung toxicity in patients with germ-cell tumours. *Ann Oncol* 2003; 14: 91-6.
140. Nuver J, Lutke MFH, van Zweeden M, Hoekstra HJ, Meijer C, Suurmeijer AJ, et al. Genetic variation in the bleomycin hydrolase gene and bleomycin-induced pulmonary toxicity in germ cell cancer patients. *Pharmacogenet Genomics* 2005; 15: 399-405.
141. Haugnes HS, Aass N, Fossa SD, Dahl O, Brydoy M, Aasebo U, et al. Pulmonary function in long-term survivors of testicular cancer. *J Clin Oncol* 2009; 27: 2779-86.
142. Sprauten M, Haugnes HS, Brydoy M, Kiserud C, Tandstad T, Bjoro T, et al. Chronic fatigue in 812 testicular cancer survivors during long-term follow-up: increasing prevalence and risk factors. *Ann Oncol* 2015; 26: 2133-40.
143. Jereb B, Model for long-term follow-up of survivors of childhood cancer. *Med Pediatr Oncol* 2000; 34: 256-8.
144. Wright JG, Boddy AV, Highley M, Fenwick J, McGill A, Calvert AH. Estimation of glomerular filtration rate in cancer patients. *Br J Cancer* 2001; 84: 452-9.
145. Diller L, Chow EJ, Gurney JG, Hudson MM, Kadin-Lottick NS, Kawashima TI, et al. Chronic disease in the Childhood Cancer Survivor Study cohort: a review of published findings. *J Clin Oncol* 2009; 27: 2339-55.

146. Erman N, Todorovski L, Jereb B. Late somatic sequelae after treatment of childhood cancer in Slovenia. *BMC Res Notes* 2012; 5: 254.
147. Van den Belt-Dusebout AW, de Wit R, Gietema JA, Horenblas S, Louwman MWJ, Ribot JG, et al. Treatment specific risk of second malignancies and cardiovascular disease in 5-year survivors of testicular cancer. *J Clin Oncol* 2007; 25: 4370-8.
148. Whitworth JA, World Health Organization, International Society of Hypertension Writing Group. *J Hypertens* 2003; 21: 1983-92.
149. Langsted A, Freiberg JJ, Nordestgaard BG. Fasting and nonfasting lipid levels. Influence of normal food intake on lipids, lipoproteins, apolipoproteins, and cardiovascular risk prediction. *Circulation* 2008; 118: 2047-56.
150. Doran B, Guo Y, Xu J, Weintraub H, Mora S, Maron DJ, et al. Prognostic value of fasting versus nonfasting low-density lipoprotein cholesterol levels on long-term mortality. Insight from the National Health and Nutrition Examination Survey III (NHANES-III). *Circulation* 2014; 130: 546-53.
151. Mora S, Rifai N, Buring JE, Ridker PM. Fasting compared with nonfasting lipids and apolipoproteins for predicting incident cardiovascular events. *Circulation* 2008; 118: 993-1001.
152. Rifai N, Young IS, Nordestgaard BG, Wierzbicki AS, Vesper H, Mora S, et al. Nonfasting sample for the determination of routine lipid profile: is it an idea whose time has come? *Clin Chem* 2016; 62: 428-35.
153. Oldenburg J. Hypogonadism and fertility issues following primary treatment for testicular cancer. *Urol Oncol* 2015; 33: 407-12.