Rak testisa u KBC Osijek danas i u prošlosti

Jozinović, Ana

Master's thesis / Diplomski rad

2019

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **Josip Juraj Strossmayer University of Osijek, Faculty of Medicine Osijek / Sveučilište Josipa Jurja Strossmayera u Osijeku, Medicinski fakultet Osijek**

Permanent link / Trajna poveznica: https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:152:071342

Rights / Prava: In copyright / Zaštićeno autorskim pravom.

Download date / Datum preuzimanja: **2024-05-01**

Repository / Repozitorij:

Repository of the Faculty of Medicine Osijek

SVEUČILIŠTE JOSIPA JURJA STROSSMAYERA U OSIJEKU

MEDICINSKI FAKULTET OSIJEK

Studij medicine

Ana Jozinović

RAK TESTISA U KBC OSIJEK DANAS I U PROŠLOSTI

Diplomski rad

Osijek, 2019.

SVEUČILIŠTE JOSIPA JURJA STROSSMAYERA U OSIJEKU

MEDICINSKI FAKULTET OSIJEK

Studij medicine

Ana Jozinović

RAK TESTISA U KBC OSIJEK DANAS I U PROŠLOSTI

Diplomski rad

Osijek, 2019.

Rad je ostvaren na Kliničkom zavodu za patologiju i sudsku medicinu KBC-a Osijek, na Katedri za patologiju Medicinskog fakulteta Osijek, Sveučilišta Josipa Jurja Strossmayera u Osijeku.

Mentor rada: izv. prof. dr. sc. Milanka Mrčela, dr. med. specijalist patološke anatomije

Rad ima 21 list, 5 tablica i 1 sliku.

Zahvala

Velike zahvale mentorici, izv. prof. dr. sc. Milanki Mrčela, dr. med., na savjetima, angažmanu i vodstvu pri izradi ovog diplomskog rada.

Zahvaljujem svojoj obitelji koja mi je bila podrška tijekom studiranja i pisanja diplomskog rada.

Zahvaljujem svim dragim prijateljima i kolegama sa studija na razumijevanju i potpori.

SADRŽAJ

1. UVOD 1
1.1. Fiziologija i anatomija 1
1.2. Epidemiologija i etiologija 1
1.3. Patologija 2
1.4. Klinička slika 3
1.5. Dijagnoza 4
1.6. Liječenje 4
2. CILJEVI RADA 6
3. ISPITANICI I METODE 7
3.1. Ustroj studije 7
3.2. Ispitanici 7
3.3. Metode 7
3.4. Statističke metode 7
4. REZULTATI 8
5. RASPRAVA 12
6. ZAKLJUČAK 15
7. SAŽETAK 16
8. SUMMARY 17
9. LITERATURA 18
10. ŽIVOTOPIS 21

1. UVOD

1.1. Fiziologija i anatomija

Testis ili sjemenik je muška spolna žlijezda, a funkcija joj je proizvodnja hormona i spermija. Glavni su hormoni testisa testosteron i njegov metabolit dihidrotestosteron. Testosteron ima ključnu ulogu u spermatogenezi, diferencijaciji spola za vrijeme prenatalnog života i kontroli sekrecije gonadotropina. Dihidrotestosteron djeluje na mišiće, dlakavost i razvoj sekundarnih spolnih obilježja u muškarca. Spermiji sa sekretima spolnih kanala i pridruženih žlijezda čine spermu ili sjemensku tekućinu koja se ejakulira u ženski spolni sustav, gdje je funkcija spermija oplodnja ženske spolne stanice (1).

Testisi su smješteni u skrotumu, gdje tijekom embrionalnog života migriraju iz retroperitoneuma, zbog čega je svaki testis obavijen seroznom vrećom koja potječe od potrbušnice – *tunica vaginalis*. Ona prekriva *tunicu albugineu*, debelu čahuru od gustog vezivnog tkiva koja na stražnjoj površini testisa čini zadebljanje – *mediastinum testis*. Od mediastinuma se odvajaju vezivne pregrade koje odlaze u žlijezdu i dijele testis na režnjiće. Režnjići testisa piramidalnog su oblika, ima ih oko 250, a svaki od njih sadržava 1 do 4 sjemenska kanalića. Sjemenski kanalići vrlo su zavijeni, a građeni su od vezivnog tkiva i zametnog ili sjemenskog epitela. Vezivno tkivo bogato je živcima, krvnim i limfnim žilama, a sadrži i intersticijske (Leydigove) stanice koje proizvode testosteron. Sjemenski epitel sastoji se od Sertolijevih ili potpornih stanica i stanica koje čine spermatogenetsku lozu. Stanice spermatogenetske loze proizvode spermije (2).

Odvodni spolni kanali u testisu su *tubuli recti*, *rete testis* i *ductuli efferentes*. Oni vode tekućinu iz sjemenskih kanalića i spermije u *ductus epididymidis*. *Tubuli recti* ili ravni kanalići povezuju sjemenske kanaliće s *rete testis*. To je gusta mreža međusobno povezanih kanala koja se nalazi u medijastinumu i povezana je s glavom epididimisa preko 10 – 20 kanalića, *ductuli efferentes*. Oni se dalje spajaju u *ductus epididymidis* (2).

1.2. Epidemiologija i etiologija

Tumori testisa čine oko 1 % svih novotvorina u muškaraca, ali javljaju se u najproduktivnijim godinama života, u mlađoj odrasloj dobi, i u tome leži njihova klinička važnost (3 – 5). U zapadnim zemljama incidencija je visoka, ali pravodobnim liječenjem tumor rijetko završava fatalno, pa je omjer incidencije i smrtnosti 26:1 (6). Može se javiti i

ekstragonadalno, u oko 10 % slučajeva, i to u retroperitonealnom prostoru, prednjem medijastinumu i oko epifize (7).

Rizični čimbenici koji se najčešće dovode u vezu s tumorom testisa jesu kriptorhizam, tumor testisa na jednoj strani i tumor testisa u obitelji (8, 9). Kriptorhizam povećava rizik za nastanak tumora gotovo peterostruko, a orhidopeksija u ranoj dobi smanjuje taj povećani rizik (10). Kontralateralni tumor razvit će 1 do 2 % pacijenata, a rizik u obitelji povećava se četverostruko za sinove i osmerostruko za braću oboljelih (9). Jedna četvrtina tumora povezuje se s genetskim faktorima (11), a i okolišni čimbenici mogu igrati veliku ulogu.

Povećana izloženost estrogenu u ranom fetalnom životu dovodi do kriptorhizma i oštećene spermatogeneze (12, 13), što je Klotz u istraživanju iz 1999. povezao s porastom incidencije tumora testisa (14). I druga su istraživanja pokazala da povećana izloženost estrogenu, a smanjena izloženost testosteronu u prenatalnom razvoju mogu dovesti do razvoja tumora testisa (4, 15). Starija dob majke, prvorođeni sinovi i niska porođajna težina također nose povećani rizik za nastanak tumora testisa (8). Ostali čimbenici koji su istraživanjima dovedeni u vezu s povećanjem incidencije jesu poliklorirani bifenili, organokloridi, neionizirajuće zračenje, pušenje (12), visina u odrasloj dobi (16) te prehrana (17).

1.3. Patologija

Novotvorine testisa dijelimo na tumore spolnih stanica, tumore spolnog tračka i tumore koji su metastazirali u testis (3).

Prema zadnjoj klasifikaciji Svjetske zdravstvene organizacije iz 2016. godine, tumori spolnih stanica dijele se na one koji nastaju iz *in situ* novotvorine spolnih stanica i one koji ne prolaze tu fazu (18). Zloćudna transformacija spermatogonija nastaje u sjemenskim kanalićima, a prati ju povećanje jezgre i nakupljanje glikogena u citoplazmi. Te promjene zovu se *in situ* novotvorina spolnih stanica (GCNIS) iz koje za pet do deset godina nastaje invazivna novotvorina (3).

Ako se stanice GCNIS-a nastave dijeliti kao primitivne stanice koje nalikuju na spermatogonije ili fetalne gonocite, nastat će seminom. Ako se stanice aktiviraju i pretvore u embrionalne stanice, nastaju neseminomski tumori spolnih stanica (3). U tu skupinu ubrajamo čisti embrionalni karcinom, teratom, trofoblastične tumore (koriokarcinom i druge trofoblastične tumore) i tumor žumanjčane vreće (18). Teratomi nastaju ako dođe do

diferencijacije embrionalnih stanica u embrionalna i ekstraembrionalna tkiva i sadrže potomke svih triju zametnih listića. Potomci stanica embrionalnog karcinoma mogu prerasti ostale komponente. Takvi tumori građeni su od malignih placentarnih stanica (trofoblastični tumori) ili malignih stanica žumanjčane vreće (tumori žumanjčane vreće) (3).

Seminom i embrionalni karcinom većinom se razvijaju neovisno, ali u 15 % slučajeva neke seminomske stanice pretvore se u stanice embrionalnog karcinoma i to su mješoviti tumori spolnih stanica. Bez obzira na histološki tip, većina tumora testisa ima izokromosom p12, kromosomsku promjenu koja upućuje na histogenetsku povezanost (3).

Tumori spolnih stanica koji ne nastaju iz GCNIS-a jesu spermatocitni tumor, tumori žumanjčane vreće dječje dobi i teratomi dječje dobi (18). Spermatocitni tumor građen je od stanica koje nalikuju na spermatocite. Dječji tumori nastaju od fetalnih spolnih stanica koje su za vrijeme fetalnog razvoja ostale izvan sjemenskih kanalića (3).

Histogeneza tumora spolnog tračka nije razjašnjena, a u tu skupinu ubrajamo većinom benigne tumore Leydigovih i Sertolijevih stanica. Tumor Leydigovih stanica građen je od dobro diferenciranih stanica koje nalikuju normalnim Leydigovim intersticijskim stanicama. Mogu biti afunkcionalni, ali mogu i izlučivati androgene ili estrogene te izazvati posljedičnu kliničku sliku. Tumori Sertolijevih stanica su mali čvorići građeni od stanica koje su nalik na Sertolijeve stanice, izlučuju inhibin, ali u pravilu ne izazivaju hormonske poremećaje (3).

Metastatski tumori su rijetki, a obično se radi o limfomima i tumorima iz okolnih organa (rektuma i prostate). Limfomi se i primarno mogu javiti u testisu. Na metastatske tumore treba posumnjati kad se jave u starije osobe ili one koja ima tumor u nekom drugom organu (3).

1.4. Klinička slika

Najčešći simptom je bezbolna skrotalna masa koja se palpacijski ne može odvojiti od testisa i tako se razlikuje od epididimitisa. Povećanje testisa i nespecifični simptomi poput osjećaja težine i nelagode u skrotumu također su često prisutni. Rjeđi simptom je bol – tupa bol javlja se kod jedne trećine pacijenata, a akutna bol zbog krvarenja u testis u 10 % slučajeva. U uznapredovalim stadijima prisutni su simptomi koje izazivaju metastaze – bol u leđima, dispneja, hemoptoa (19). Hormonski aktivni tumori mogu uzrokovati prerani pubertet ili ginekomastiju (20).

1.5. Dijagnoza

Dijagnoza počinje anamnezom i fizikalnim pregledom. Radi se palpacija testisa, a opisuju se veličina, oblik, rezistencija i bolna osjetljivost te se uspoređuju s drugom stranom. Potrebno je palpirati i okolne strukture, epididimis, spermatični funikul i ingvinalno područje (21). Sljedeći korak je ultrazvuk testisa. On pomaže u razlikovanju intratestikularnih i ekstratestikularnih promjena, a osjetljivost mu je gotovo 100 % (22). Određuju se i tumorski markeri – α-fetoprotein, β-humani korionski gonadotropni hormon i laktat-dehidrogenaza. Oni su važni ne samo za dijagnozu nego i za prognozu bolesti (23). AFP i β-hCG povišeni su u više od 80 % neseminomskih tumora, a β-hCG rjeđe može biti povišen i kod seminomskih tumora (manje od 20 % slučajeva). LDH je manje specifičan, povezan je s veličinom tumora i povišen kod proširene bolesti (19). Biopsija se ne preporučuje, a za konačnu dijagnozu i određivanje vrste i histološke klasifikacije tumora radi se orhidektomija i mikroskopski pregled testisa s ovojnicama i funikulom (23). Prije kiruškog zahvata potrebno je informirati pacijenta o dostupnosti testikularnih proteza i krioprezervaciji sperme u slučaju neplodnosti (19).

Tumori testisa prvo metastaziraju u periaortalne abdominalne limfne čvorove, najviše u područje bubrežnih hilusa, zatim torakalnim vodovima u supraklavikularne čvorove. Uznapredovali stadiji hematogeno metastaziraju u pluća, jetru i mozak. Iznimka je koriokarcinom koji je skloniji hematogenom, nego limfogenom širenju. Za procjenu proširenosti bolesti potrebno je napraviti i rendgensku sliku pluća te CT trbuha i zdjelice. Na temelju kliničkih i PHD nalaza određuje se klinički stadij bolesti, a najčešće se koristi klasifikacija AJCC-a (*American Joint Committee on Cancer*) u kojoj stadij I označava promjenu ograničenu na testis, stadij II zahvaćanje limfnih čvorova, a stadij III metastaze u visceralne organe (9). Diferencijalno dijagnostički u obzir dolazi torzija testisa, epididimitis i orhiepididimitis, hidrokela i varikokela te hernija. Bez obzira na to, svaku tvrdu masu u testisu tretiramo kao tumor dok se ne dokaže drugačije (19).

1.6. Liječenje

Prvi je korak liječenja radikalna orhidektomija. Radi se ingvinalnim pristupom, a funikul se podveže na razini unutarnjeg ingvinalnog otvora (20). Nastavak liječenja ovisi o tipu i stadiju tumora. U prvom stadiju bolesti kod pacijenata s niskim rizikom relapsa preporučuje se samo praćenje bolesti. Seminom dobro reagira na radioterapiju pa se radi retroperitonealna

iradijacija. Kod neseminoma daje se kemoterapija i izvodi modificirana retroperitonealna limfadenektomija (9), odnosno uklanjanje svih limfnih čvorova uz aortu i šuplju venu od ošita do zdjelice uz poštedu simpatičkog lanca na strani suprotnoj od tumora radi očuvanja ejakulacije (21). Kod izraženih retroperitonealnih čvorova i udaljenih metastaza provodi se kemoterapija najčešće prema BEP protokolu (bleomicin, etopozid i cisplatin). Ako ostanu rezidualne tumorske mase, metoda izbora je kirurška resekcija (9). Kirurški se liječe i tumori spolnog tračka (20).

Uspješno liječenje potvrđuju negativni nalazi tumorskih biljega i uredni nalazi na slikovnim pretragama, a pacijenta je potrebno pratiti najmanje 3 do 5 godina. Prognoza je odlična, a petogodišnje preživljenje iznosi čak 95 % (9).

2. CILJEVI RADA

Ciljevi ovoga istraživanja jesu:

1. Usporediti razdoblje od 1992. do 1997. godine s razdobljem od 2012. do 2017. godine te utvrditi razlike u broju oboljelih.
2. Ispitati pojavnost tumora s obzirom na dob.
3. Utvrditi učestalost pojavnosti pojedinih histoloških tipova tumora testisa.
4. Analizirati podatke o lokalizaciji s obzirom na stranu tijela i o veličini tumora.
5. Dobivene rezultate usporediti s rezultatima na svjetskoj razini.

3. ISPITANICI I METODE

3.1. Ustroj studije

Studija jest retrospektivna poredbena studija (24).

3.2. Ispitanici

Istraživanje je provedeno na Kliničkom zavodu za patologiju i sudsku medicinu Kliničkog bolničkog centra Osijek, uz odobrenje predstojnika Kliničkog zavoda i suglasnost Etičkog povjerenstva Medicinskog fakulteta Sveučilišta Josipa Jurja Strossmayera u Osijeku. Promatrana su dva razdoblja: prvo petogodišnje razdoblje bilo je od 1992. do 1997. godine te odgovarajuće drugo petogodišnje razdoblje od 2012. do 2017. godine. Ispitanici uključeni u istraživanje su svi muškarci s dijagnozom tumora testisa. Ukupan broj ispitanika uključenih u studiju jest 89, od čega je 21 osoba iz prvog razdoblja te 68 osoba iz drugog razdoblja. Uveden je sustav šifriranja prema kojem nije moguće utvrditi identitet osobe čiji su podatci korišteni prilikom izrade istraživanja.

3.3. Metode

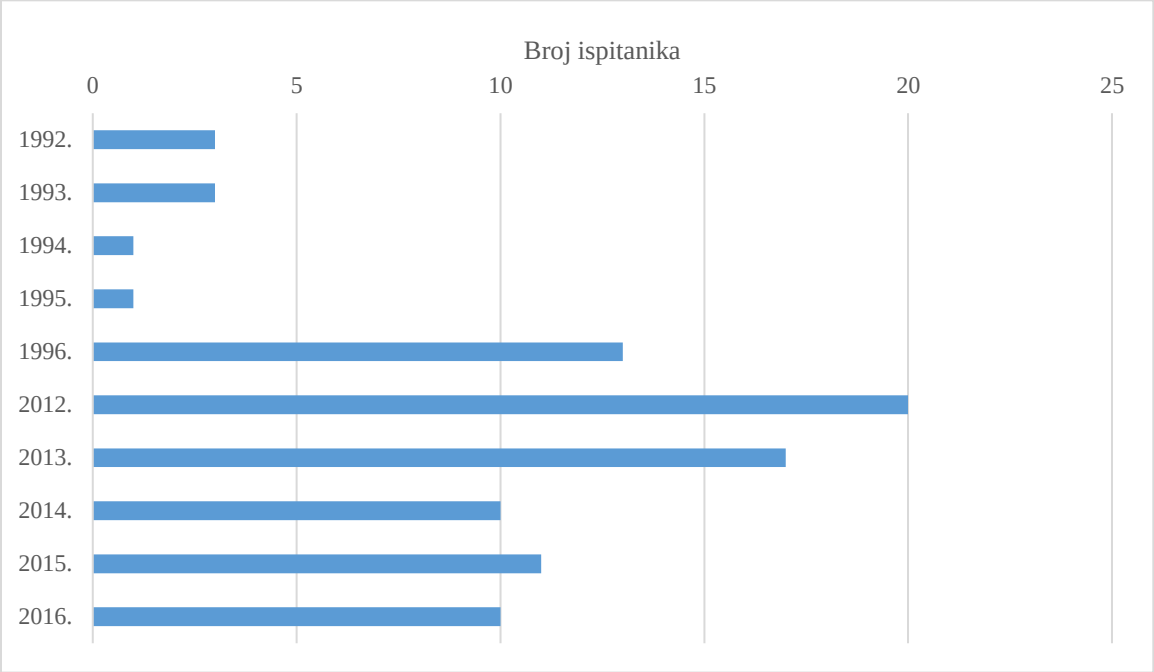
Podatci o oboljelim osobama s dijagnozom tumora testisa preuzeti su iz arhive Kliničkog zavoda za patologiju i sudsku medicinu u KBC-u Osijek i centralne bolničke arhive KBC-a Osijek, a temelje se na patohistološkim nalazima tkiva testisa dobivenog orhidektomijom. Ispitanici su podijeljeni s obzirom na razdoblja, a parametri koji su se analizirali i uspoređivali su: dob ispitanika, histološki tip tumora, lokalizacija s obzirom na stranu tijela te veličina novotvorine.

3.4. Statističke metode

Kategorijski podatci predstavljeni su apsolutnim i relativnim frekvencijama. Razlike kategorijskih varijabli testirane su χ^2 testom, a po potrebi Fisherovim egzaktnim testom. Normalnost raspodjele numeričkih varijabli testirana je Shapiro–Wilkovim testom. Razlike numeričkih varijabli između skupina testirane su Mann–Whitneyevim U testom (25). Sve P vrijednosti dvostrane su. Razina značajnosti postavljena je na Alpha = 0,05. Za statističku analizu korišten je statistički program MedCalc Statistical Software version 18.9 (MedCalc Software bvba, Ostend, Belgium; http://www.medcalc.org; 2018).

4. REZULTATI

Od ukupno 89 slučajeva tumora testisa, 21 (24 %) slučaj registriran je od 1992. do 1996. godine, a od 2012. do 2016. godine 68 (76 %) slučajeva (Slika 1).



Slika 1. Raspodjela slučajeva tumora testisa prema godinama

Središnja vrijednost (medijan) dobi oboljelih iznosi 32 godine (interkvartilnog raspona 28 do 38 godina) u rasponu 18 do 74 godine, bez značajne razlike u odnosu na promatrana razdoblja (Tablica 1).

Tablica 1. Dob oboljelih u odnosu na promatrana razdoblja

	Medijan (interkvartilni raspon) dobi u odnosu na razdoblja			P*
	1992. do 1996.	2012. do 2016.	Ukupno	
Dob ispitanika (godine)	30 (23 – 36)	33 (29 – 38)	32 (28 – 38)	0,09

*Mann–Whitneyjev U test

Najučestaliji je tumor spolnih stanica, dijagnosticiran kod 86 (97 %) ispitanika, seminom kod 51 (57 %) ispitanika, a mješoviti tumor spolnih stanica dijagnosticiran je kod 20 (23 %) ispitanika. Nema značajne razlike u učestalosti pojedinog histološkog tipa tumora testisa u odnosu na promatrana razdoblja (Tablica 2).

Tablica 2. Raspodjela ispitanika u odnosu na histološki tip tumora i promatrana razdoblja

	Broj (%) slučajeva tumora testisa			P*
	1992. do 1996.	2012. do 2016.	Ukupno	
Tumor spolnih stanica	21 (100)	65 (96)	86 (97)	> 0,99
Seminom	10 (48)	41 (60)	51 (57)	0,31
Neseminomski tumori	6 (29)	7 (10)	13 (15)	0,07
Teratokarcinom	2 (9)	3 (4)	5 (6)	0,59
Embrionalni karcinom	4 (19)	4 (6)	8 (9)	0,09
Mješoviti tumor spolnih stanica	5 (24)	15 (22)	20 (23)	> 0,99
Spermatocitni tumor	0	1 (2)	1 (1)	> 0,99
Nezreli teratom	0	1 (2)	1 (1)	> 0,99
Tumor testikularne strome	0	2 (3)	2 (2)	> 0,99
Ostali karcinomi	0	1 (2)	1 (1)	> 0,99

*Fisherov egzaktni test

Mješoviti tumori spolnih stanica testisa najčešće su sadržavali komponente seminoma, embrionalnog karcinoma i teratoma u 14 ispitanika (70 %). Komponenta tumora žumanjčane vreće pojavila se kod 8 (40 %) ispitanika, a koriokarcinomska komponenta kod 4 (20%) ispitanika. Najčešća kombinacija mješovitog tumora sastojala se od seminoma, embrionalnog karcinoma i teratoma u 4 (20 %) slučaja (Tablica 3).

Tablica 3. Različite komponente mješovitih tumora spolnih stanica

Komponente	Broj
S + T	3
S + EC + T + YS	1
EC + T + YS	2
S + EC + YS	2
S + EC + T	4
S + T + CC	1
S + CC	1
S + EC	2
EC + YS + CC	1
EC + T + YS + CC	1
EC + T	1
T + YS	1
Ukupno	20

S – seminom; EC – embrionalni karcinom;
T – teratom; YS – tumor žumanjčane vreće;
CC – koriokarcinom

Obostrana lokalizacija bila je prisutna kod 2 (2,2 %) ispitanika, desno kod 42 (47,2 %) ispitanika, a kod njih 38 (42,7 %) lijevo. Za 7 (7,9 %) ispitanika lokalizacija je nepoznata. Nema značajnih razlika u odnosu na lokalizaciju prema promatranim razdobljima (Tablica 4).

Tablica 4. Raspodjela ispitanika u odnosu na lokalizaciju tumora testisa

Lokalizacija	Broj (%) slučajeva tumora testisa			P*
	1992. do 1996.	2012. do 2016.	Ukupno	
Desno	12 (57,1)	30 (44,1)	42 (47,2)	0,82
Lijevo	8 (38,1)	30 (44,1)	38 (42,7)	
Obostrano	0	2 (2,9)	2 (2,2)	
Nepoznato	1 (4,8)	6 (8,8)	7 (7,9)	
Ukupno	21 (100)	68 (100)	89 (100)	

*Fisherov egzaktni test

Veličina tumora do 4 cm značajno je češća u razdoblju 2012. do 2016. godine, kod 37 (54 %) ispitanika, dok su veličine veće od 4 cm značajno više kod 17 (81 %) ispitanika u razdoblju 1992. do 1996. godine (χ^2 test, P = 0,004) (Tablica 5).

Tablica 5. Ispitanici u odnosu na veličinu tumora i promatrana razdoblja

Veličina tumora	Medijan (interkvartilni raspon)			P*
	1992. do 1996.	2012. do 2016.	Ukupno	
≤ 4 cm	4 (19)	37 (54)	41 (46)	**0,004**
> 4 cm	17 (81)	31 (46)	48 (54)	
Ukupno	21 (100)	68 (100)	89 (100)	

*χ^2 test

5. RASPRAVA

Tumor je testisa rijedak tumor u općoj populaciji, ali činjenica da se javlja u mlađoj životnoj dobi i ima dobru prognozu, čini ga vrlo važim za rano otkrivanje. U ovom istraživanju uspoređena su dva razdoblja kako bi se utvrdila razlika u broju oboljelih, dob pojavljivanja i učestalost pojedinih patohistoloških tipova tumora testisa u usporedbi s trendovima u svijetu.

Podatci preuzeti iz arhive Kliničkog zavoda za patologiju i sudsku medicinu u KBC-u Osijek te centralnog bolničkog arhiva KBC-a Osijek, za razdoblja 1992. do 1997. te 2012. do 2017. godine, pokazuju povećanje broja oboljelih u drugom razdoblju. Od ukupno 89 slučajeva tumora testisa, u prvom razdoblju zabilježen je 21 slučaj (24 %), a u drugom 68 (76 %) slučajeva. Velik porast u broju slučajeva primijećen je 1996. godine, a takav podatak zabilježen je i u istraživanju provedenom na Klinici za urologiju KBC-a Osijek 2013. godine. Ispitana je moguća povezanost između porasta incidencije tumora testisa u istočnoj Hrvatskoj u poslijeratnom razdoblju i kontaminacije osiromašenim uranom i drugim toksičnim i radioaktivnim elementima koji se koriste u oružanim sukobima. Međutim, potrebno je provesti daljnja istraživanja kako bi se sa sigurnošću dokazala moguća uzročna veza (26).

Podatci iz svijeta pokazuju nejednaku geografsku učestalost. Najveća incidencija zabilježena je u zemljama zapadne Europe, gdje iznosi 8,7 na 100 000 stanovnika, a najmanja je u središnjoj Africi – 0,2 / 100 000 (27). Takve velike razlike pripisuju se genetskim i okolišnim čimbenicima (5, 11). Učestalost tumora najveća je kod bijelaca podrijetlom iz sjeverne Europe, a najmanja kod Afričkih crnaca i Azijata (4). Ulogu rase potvrđuje i istraživanje iz 2003. godine koje je pokazalo pet puta veću incidenciju kod Amerikanaca bijele rase nego kod Afroamerikanaca (28). Što se tiče migrantske populacije, prva generacija pokazuje rizik za pojavu tumora jednak onome u svojoj matičnoj zemlji, dok se kod druge generacije incidencija približava onoj na novoj geografskoj lokaciji (5, 27). To ukazuje i na bitnu ulogu okoliša u nastanku tumora.

Trendovi u Hrvatskoj prate razvijene zemlje. Prema podatcima Hrvatskog zavoda za javno zdravstvo, 2015. godine na 100 000 stanovnika dijagnosticirano je 8,1 novooboljelih od tumora testisa, ukupno 164 slučaja (29). Iste godine u KBC-u Osijek registrirano je 11 novooboljelih. Hrvatska kao zemlja južne Europe u posljednjih 10 godina bilježi značajan porast incidencije od čak 6,8 %, dok se incidencija u razvijenim zapadnim zemljama gotovo u potpunosti stabilizirala (27). Iako još niti jedan specifičan čimbenik iz okoliša sa sigurnošću

nije identificiran, jasno je kako zapadni način života i industrijalizacija utječu na porast incidencije tumora testisa.

U ovom istraživanju nije pronađena značajna razlika u dobi u odnosu na promatrana razdoblja. Starost oboljelih kreće se od 18 do 74 godine, a medijan dobi je 32 godine. Registar za rak Republike Hrvatske iz 2015. godine pokazuje najveću stopu incidencije u dobnoj skupini od 25 do 29 godina (29). Iako rijedak u općoj populaciji, najčešća je novotvorina u dobnoj skupini od 15 do 34 godine (4, 5). Prema podatcima engleske Organizacije za istraživanje raka, rak testisa je najčešći rak kod muškaraca u dobi od 25 do 49 godina i u toj dobnoj skupini čini 14 % svih slučajeva tumora u razdoblju 2013. do 2015. godine (30). Rijetko se javlja prije puberteta i u starijoj životnoj dobi, a središnja vrijednost dobi kreće se od 30 do 34 godine (13). Neseminomski tumori obično se javljaju u oko 10 godina ranijoj životnoj dobi od seminoma (5). Statističko izvješće Robert Koch instituta za Njemačku 2013./2014. godine pokazuje medijan dobi od 38 godina za sve tumore testisa (31). Takvo specifično pojavljivanje tumora testisa u mlađoj odrasloj dobi ono je što ga čini klinički važnim, ali i drugačijim od većine ostalih novotvorina koje se obično javljaju u starijoj životnoj dobi. Uzrok ranog pojavljivanja inicijalna je promjena koja se događa prenatalno i razvoj tumora od adolescencije (12). Iznimka je spermatocitni tumor kojem je medijan dobi 54 godine (5).

Histološki gledano, tumori spolnih stanica daleko su najučestaliji tumori testisa (5), a ovo istraživanje s 97 % takvih slučajeva to i pokazuje. Najzastupljeniji među njima je seminom s oko 55 % slučajeva kako u ovoj (57 %) tako i u drugim dostupnim studijama (5, 32). Mješoviti tumori spolnih stanica dijagnosticirani su kod 23 % ispitanika. Oni su građeni od različitih komponenti, što je važno za njihovu prognozu. Tumori koji sadržavaju elemente teratoma ili tumora žumanjčane vreće u kombinaciji s embrionalnim karcinomom manje su agresivni u odnosu na čisti embrionalni karcinom. Zbog toga je važna točna i detaljna patohistološka analiza kako se pojedine komponente ne bi previdjele, čak i ako su prisutne u malim količinama (33). Nadalje, različite komponente mogu lučiti serološke biljege, što pomaže njihovoj dijagnozi i praćenju liječenja. U ovom istraživanju jednako su zastupljene komponente seminoma, embrionalnog karcinoma i teratoma, svaka u 70 % slučajeva, dok se u nekim drugim istraživanjima elementi embrionalnog karcinoma pojavljuju najčešće, u oko 90 % slučajeva (33, 34). Čisti embrionalni karcinom dijagnosticiran je u 9 % slučajeva, a čisti karcinomi žumanjčane vreće i koriokarcinomi izuzetno su rijetki, čine 1 do 2 od 1000 tumora (3). U ovom desetogodišnjem razdoblju u KBC-u Osijek nije bilo takvih slučajeva.

Ostali tumori spolnih stanica rijetki su, kao i tumori testikularne strome. Oni čine oko 4 % svih tumora testisa (35). Neka istraživanja povezuju tumor Leydigovih stanica s Klinefelterovim sindromom (36), a tumor Sertolijevih stanica s Peutz-Jeghersovim sindromom (37). Zabilježen je i jedan slučaj non-Hodgkinova limfoma. Primarni non-Hodgkinov limfom testisa agresivan je tumor koji čini manje od 5 % svih novotvorina testisa i 1 – 2 % svih non-Hodgkinovih limfoma. Javlja se u starijoj životnoj dobi, najčešći je tumor testisa u muškaraca starijih od 60 godina i najčešći bilateralni tumor testisa (38).

Podatci iz literature navode da je tumor testisa češći na desnoj strani (39), a takve rezultate daje i ovo istraživanje. Omjer desno smještenih i lijevo smještenih tumora iznosio je 1 : 0,88. Pacijenti s tumorom lijevog testisa pokazuju bolje preživljenje nego oni s tumorom desnog testisa (39). Veća učestalost na desnoj strani povezuje se s češćom pojavom kriptorhizma također na desnoj strani (20) i s asimetrijom u veličini organa, odnosno masi tkiva (39). Tumor se može javiti i bilateralno, u 1 – 5 % slučajeva (40). Iste rezultate pokazuje i ova studija, obostrana lokalizacija bila je prisutna kod 2,2 % ispitanika.

Prema veličini tumori su podijeljeni na manje od ili jednake 4 centimetra i veće od 4 centimetra. Takva podjela najčešće je proučavana u literaturi, a dovodi se u vezu s relapsom seminoma stadija I (41, 42). Pacijenti koji imaju tumore veće od 4 cm imaju veći rizik relapsa bolesti, a kod onih s tumorom manjim od 4 cm relaps se događa samo u 6 % slučajeva (23). Ovo istraživanje pokazuje značajnu razliku u veličini tumora u dva promatrana razdoblja. Od 1992. do 1996. godine čak 81 % tumora veće je od 4 cm, a od 2012. do 2016. godine 54 % tumora manje je od ili jednako 4 cm. Takav rezultat može se pripisati edukaciji i javnim kampanjama kojima se nastoji osvijestiti javnost o važnosti samopregleda i rane dijagnoze tumora testisa.

6. ZAKLJUČAK

Na temelju provedenog istraživanja mogu se izvesti sljedeći zaključci:

- u drugom promatranom razdoblju zabilježeno je povećanje broja oboljelih, 68 (76 %) slučajeva u odnosu na 21 (24 %) slučaj u prvom razdoblju;
- gledajući dob ispitanika, nema značajne razlike u odnosu na promatrana razdoblja, a medijan dobi oboljelih je 32 godine;
- s obzirom na histološki tip, u oba razdoblja najčešći su tumori spolnih stanica, i to seminom kod 51 (57 %) ispitanika;
- tumor desnog testisa češći je od tumora lijevog testisa, a rijetko se javlja obostrano;
- veličina tumora do 4 cm značajno je češća u drugom promatranom razdoblju, dok su veličine veće od 4 cm značajno češće kod ispitanika u prvom promatranom razdoblju;
- rezultati prate rezultate dostupnih istraživanja iz svijeta u svim promatranim parametrima.

7. SAŽETAK

CILJ ISTRAŽIVANJA: Usporediti razdoblje od 1992. do 1997. s razdobljem od 2012. do 2017. godine, utvrditi razlike u broju oboljelih i ispitati pojavnost tumora s obzirom na dob. Analizirati podatke o histološkom tipu, lokalizaciji i veličini tumora te rezultate usporediti s rezultatima svjetskih istraživanja.

USTROJ STUDIJE: Retrospektivna poredbena studija.

ISPITANICI I METODE: U istraživanje je uključeno 89 muškaraca s dijagnozom tumora testisa, 21 iz prvog razdoblja te 68 iz drugog razdoblja. Podatci o oboljelima dobiveni su iz arhive Kliničkog zavoda za patologiju i sudsku medicinu u KBC-u Osijek i centralne bolničke arhive KBC-a Osijek.

REZULTATI: U drugom razdoblju utvrđen je porast broja oboljelih, 68 slučajeva prema 21 slučaju u prvom razdoblju. Središnja vrijednost dobi oboljelih je 32 godine. U obama je promatranim razdobljima najčešći tip tumora seminom, a desno smješteni tumor češći je od lijevog. Veličina tumora veća od 4 cm značajno je češća od 1992. do 1997. godine.

ZAKLJUČAK: Uspoređivanjem dvaju razdoblja s odmakom od 20 godina, primijećeno je povećanje broja oboljelih od tumora testisa. Specifični rizični čimbenik još uvijek nije otkriven, a tumor se javlja u mlađoj odrasloj dobi. Rana dijagnoza ključna je za dobru prognozu.

KLJUČNE RIJEČI: dob; klasifikacija; rak testisa; rizični čimbenici; seminom.

8. SUMMARY

TESTICULAR CANCER IN CHC OSIJEK TODAY AND IN THE PAST

OBJECTIVES: The aim of this research is to compare the period from 1992 to 1997 to the period from 2012 to 2017, to determine the differences in the number of affected patients and to investigate the incidence of testicular cancer with respect to age. Furthermore, the aim is to analyse data on histological type, localization and size of the tumour and to compare the results with those of worldwide researches.

STUDY DESIGN: A retrospective comparative study.

PARTICIPANTS AND METHODS: The study included 89 men diagnosed with testicular tumour, 21 in the first period and 68 in the second period. The data were obtained from the archives of the Clinical Institute for Pathology and Forensic Medicine at the Clinical Hospital Centre Osijek and the central hospital archive of the Clinical Hospital Centre Osijek.

RESULTS: In the second period there is an increase in the number of tumours, 68 cases compared to 21 cases in the first period. The median age of the diagnosis is 32. In both periods the most common tumour type is seminoma, and right-sided tumour is more common then left-sided. The size of the tumour larger than 4 cm is significantly more frequent from 1992 to 1997.

CONCLUSION: By comparing two periods with a 20-year lag, the increase in testicular tumour diagnosis was observed. A specific risk factor has not yet been determined, but the tumour occurs in young adults. Early diagnosis is crucial for a good prognosis.

KEYWORDS: age; classification; testicular cancer; risk factors; seminoma.

9. LITERATURA

1. Guyton AC, Hall JE. Medicinska fiziologija. 12. izd. Zagreb: Medicinska naklada; 2012.
2. Junqueira LC, Carneiro J. Osnove histologije. 10. izd. Zagreb: Školska knjiga; 2005.
3. Damjanov I, Seiwerth S, Jukić S, Nola M. Patologija. 4. izd. Zagreb: Medicinska naklada; 2014.
4. Boccellino M, Vanacore D, Zappavigna S, Cavaliere C, Rossetti S, D'Aniello C, i sur. Testicular cancer from diagnosis to epigenetic factors. Oncotarget. 2017;8(61):104654-104663.
5. Trabert B, Chen J, Devesa SS, Bray F, McGlynn KA. International patterns and trends in testicular cancer incidence, overall and by histologic subtype, 1973-2007. Andrology. 2015;3(1):4-12.
6. Znaor A, Lortet-Tieulent J, Jemal A, Bray F. International variations and trends in testicular cancer incidence and mortality. Eur Urol. 2014;65(6):1095-106.
7. Utz DC, Buscemi MF. Extragonadal testicular tumors. J Urol. 1971;105(2):271-274.
8. Dieckmann KP, Pichlmeier U. Clinical epidemiology of testicular germ cell tumors. World J Urol. 2004;22:2-14.
9. Cheng L, Albers P, Berney DM, Feldman DR, Daugaard G, Gilligan T, i sur. Testicular cancer. Nat Rev Dis Primers. 2018;4(1):29.
10. Wood HM, Elder JS. Cryptorchidism and testicular cancer: separating fact from fiction. J Urol. 2009;181(2):452-61.
11. Shanmugalingam T, Soultati A, Chowdhury S, Rudman S, Van Hemelrijck M. Global incidence and outcome of testicular cancer. Clin Epidemiol. 2013;5:417-427.
12. Dearnaley DP, Huddart RA, Horwich A. Managing testicular cancer. BMJ. 2001;322(7302):1583-1588.
13. Holmes L, Jr., Escalante C, Garrison O, Foldi BX; Ogungbade GO, Essien EJ, i sur. Testicular cancer incidence trends in the United States (1975-2004): Plateau or shifting racial paradigm? Public Health. 2008;122(9):862-872.
14. Klotz LH. Why is the rate of testicular cancer increasing? CMAJ. 1999;160(2):213-214.
15. Martin OV, Shialis T, Lester JN, Scrimshaw MD, Boobis AR, Voulvoulis N. Testicular dysgenesis syndrome and the estrogen hypothesis: a quantitative meta-analysis. Environ Health Perspect. 2008;116(2):149-157.
16. Dieckmann KP, Pichlmeier U. Is risk of testicular cancer related to body size? Eur Urol. 2002;42(6):564-9.

17. Bonner MR, McCann SE, Moysich KB. Dietary factors and the risk of testicular cancer. Nutr Cancer. 2002;44(1):35-43.
18. Williamson SR, Delahunt B, Magi-Galluzzi C, Algaba F, Egevad L, Ulbright TM, i sur. The World Health Organization 2016 classification of testicular germ cell tumours: a review and update from the International Society of Urological Pathology Testis Consultation Panel. Histopathology. 2017;70(3):335-346.
19. Khan O, Protheroe A. Testis cancer. Postgrad Med J. 2007;83(984):624-632.
20. Šitum M, Gotovac J, i sur. Urologija. 2. izd. Zagreb: Medicinska naklada; 2012.
21. Radej M. Urološki dijagnostički algoritmi. Zagreb: Medicinska naklada; 2003.
22. Kim W, Rosen MA, Langer JE, Banner MP, Siegelman ES, Ramchandani P. US MR imaging correlation in pathologic conditions of the scrotum. Radiographics. 2007;27(5):1239-53.
23. Albers P, Albrecht W, Algaba F, Bokemeyer C, Cohn-Cedermark G, Fizazi K, i sur. Guidelines on Testicular Cancer: 2015 Update. Eur Urol. 2015;68(6):1054-68.
24. Marušić M. i sur. Uvod u znanstveni rad u medicini. 4. izd. Udžbenik. Zagreb: Medicinska naklada; 2008.
25. Ivanković D. i sur. Osnove statističke analize za medicinare. Zagreb: Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu; 1988.
26. Sudarević B, Radoja I, Šimunović D, Kuveždić H. Trends in testicular germ cell cancer incidence in Eastern Croatia. Med Glas (Zenica). 2014;11(1):152-158.
27. Park JS, Kim J, Elghiaty A, Ham WS. Recent global trends in testicular cancer incidence and mortality. Medicine (Baltimore). 2018;97(37):e12390.
28. McGlynn KA, Devesa SS, Sigurdson AJ, Brown LM, Tsao L, Tarone RE. Trends in the incidence of testicular germ cell tumors in the United States. Cancer. 2003;97(1):63-70.
29. Hrvatski zavod za javno zdravstvo, Registar za rak Republike Hrvatske. Incidencija raka u Hrvatskoj 2015., Bilten 40, Zagreb, 2018.
30. Cancer Research UK. Cancer incidence by age. Dostupno na adresi: https://www.cancerresearchuk.org/health-professional/cancer-statistics/incidence/age#heading-One. Datum pristupa: 16.03.2019.
31. Cancer in Germany in 2013/2014. 11th edition. Robert Koch Institute (ed.) and the Association of Population-based Cancer Registries in Germany (ed). Berlin, 2018.
32. Zheng LW, Li FB, Liu RZ, Ji RG, Zhao ZW. Clinical analysis of 87 cases of testicular tumor. Zhonghua Nan Ke Xue. 2005;11(6):445-7.

33. Krušlin B, Turčić M, Čupić H, Novosel I, Reljić A, Ružić B, i sur. Važnost određivanja različitih histoloških sastavnica tumora zametnih stanica testisa. Liječ Vjesn. 2003;125:242-245.
34. Zhang CF, Liu C, Shi QL, Ma J, Ma HH, Zhou HB. Clinicopathological analysis of testicular mixed germ cell tumor. Zhonghua Nan Ke Xue. 2011;17(4):336-41.
35. Cheville JC. Classification and pathology of testicular germ cell and sex cord-stromal tumors. Urol Clin North Am. 1999;26(3):595-609.
36. Rock A, Marcelli F, Robin G, Mitchell V, Leroy C, Rigot JM. Clinical and paraclinical features of Klinefelter syndrome consulting for male infertility. Prog Urol. 2014;24(12):757-63.
37. Turpin A, Cattan S, Leclerc J, Wacrenier A, Manouvrier-Hanu S, Buisine MP, i sur. Hereditary predisposition to cancers of the digestive tract, breast, gynecological and gonadal: focus on the Peutz-Jeghers. Bull Cancer. 2014;101(9):813-22.
38. Cheah CY, Wirth A, Seymour JF. Primary testicular lymphoma. Blood. 2014;123(4):486-93.
39. Roychoudhuri R, Putcha V, Møller H. Cancer and laterality: a study of the five major paired organs (UK). Cancer Causes Control. 2006;17(5):655-662.
40. Sarıcı H, Telli O, Eroğlu M. Bilateral testicular germ cell tumors. Turk J Urol. 2013;39(4):249-252.
41. Boormans JL, Mayor de Castro J, Marconi L, Yuan Y, Laguna Pes MP, Bokemeyer C, i sur. Testicular tumour size and rete testis invasion as prognostic factors for the risk of relapse of clinical stage I seminoma testis patients under surveillance: a systematic review by the Testicular Cancer Guidelines Panel. Eur Urol. 2018;73(3):394-405.
42. Aparicio J, Maroto P, García del Muro X, Sánchez-Muñoz A, Gumà J, Margelí M, i sur. Prognostic factors for relapse in stage I seminoma: a new nomogram derived from three consecutive, risk-adapted studies from the Spanish Germ Cell Cancer Group (SGCCG). Ann Oncol. 2014;25(11):2173-8.

10. ŽIVOTOPIS

Ana Jozinović, studentica 6. godine

Sveučilište J. J. Strossmayera u Osijeku

Medicinski fakultet Osijek

Studij Medicine

J. Huttlera 4, 31 000 Osijek

Tel. +38531512800

Datum i mjesto rođenja:

25. srpnja 1993., Vinkovci

Kućna adresa:

Joze Ivakića 22, 32281 Ivankovo

Tel. +385-99-676-2020

E-mail: ana.jozinovic1@gmail.com

OBRAZOVANJE:

2000. – 2008. Osnovna škola Augusta Cesarca, Ivankovo

2008. – 2012. Gimnazija Matije Antuna Reljkovića Vinkovci, opća gimnazija

2012. – danas Studij medicine, Medicinski fakultet Osijek, Sveučilište Josipa Jurja Strossmayera