

**UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE "CAROL  
DAVILA" BUCUREȘTI  
Școala doctorală  
DOMENIUL MEDICINĂ**



**Rolul limfadenectomiei retroperitoneale în cancerul  
testicular  
REZUMATUL TEZEI DE DOCTORAT**

**Conducător de doctorat :  
PROF. UNIV. DR. DAN MISCHIANU  
doctorand:**

**Student-  
VASILICĂ MINCIUNĂ**

**ANUL 2020**

## CUPRINSUL TEZEI DE DOCTORAT

Introducere .....	1
<b>I. Partea generală</b>	
1. Date generale privind cancerul testicular .....	7
1.1 Epidemiologie .....	7
1.2 Clasificarea histopatologică a tumorilor testiculare .....	9
1.3 Diagnosticul tumorilor testiculare .....	17
1.4 Stadializarea tumorilor testiculare .....	23
1.5 Tratamentul actual al cancerului testicular .....	34
1.6 Impactul cancerului testicular asupra fertilității .....	41
2. Limfadenectomia retroperitoneală în cancerul testicular .....	46
2.1 Date generale descrise în literatura de specialitate .....	46
2.2 Indicații și metode de abord chirurgical .....	49
2.3 Efectele limfadenectomiei retroperitoneale la pacienții cu cancer testicular .....	56
<b>II. Contribuții personale</b>	
3. Ipoteza de lucru și obiectivele generale .....	61
4. Metodologia generală a cercetării .....	63
5. Studiul 1 Rolul RPLND la pacienții cu tumori testiculare .....	64
5.1 Introducere (ipoteza de lucru și obiective specifice) .....	64
5.2 Material și metodă .....	66
5.3 Rezultate .....	68
5.4 Discuții .....	108
5.5 Concluzii .....	118
6. Impactul cancerului testicular asupra fertilității .....	121
6.1 Introducere (ipoteză de lucru și obiective specifice) .....	121
6.2 Material și metodă .....	122
6.3 Rezultate .....	124
6.4 Discuții .....	133
6.5 Concluzii .....	136
7. Concluzii și contribuții personale .....	137
<b>Bibliografie .....</b>	<b>143</b>
<b>Anexe .....</b>	<b>148</b>

## Cuprins Al Rezumatului Tezei De Doctorat

1. Introducere .....	1
2. Ipoteza de lucru.....	2
3. Obiectivele studiului.....	3
4. Materiale și metodă.....	3
5. Rezultate și discuții.....	6
6. Concluzii.....	14
7. Bibliografie selectivă.....	18
8. Lista lucrărilor publicate.....	19
9. Listă abrevieri.....	20

## 1. Introducere

Cancerul testicular reprezintă cel mai frecvent tip de cancer întâlnit la bărbații tineri, cu vârstele cuprinse între 15 și 35 de ani <sup>[1]</sup>.

Majoritatea cancerelor testiculare sunt derivate din celulele germinale (seminoame și nonseminoame). Aproximativ 40% dintre seminoame se dezvoltă în jurul sau după vârsta de 40 ani, iar nonseminoamele la vârste mai tinere, sub 35 ani <sup>[1]</sup>.

Cancerul testicular este o patologie ce poate fi ușor depistată printr-o simplă manevră de palparea a testiculelor, depistarea precoce fiind o problemă majoră în țara noastră dar și în străinătate, întrucât doar 10.3% dintre pacienți sunt depistați în stadiul I de boală <sup>[2]</sup>.

Examenul histopatologic al piesei de orhiectomie deține rolul principal în stabilirea diagnosticului de certitudine, a apartenenței tumorii la una dintre cele 2 tipuri histologice majore și în stadializare <sup>[1]</sup>.

Tratamentul cancerului testicular este diferit în funcție de tipul histologic al tumorii, extinderea loco-regională, prezența sau absența metastazelor și poate fi orientat către: chirurgie, radioterapie și/sau chimioterapie (bazată în principal pe cisplatin și etoposid) <sup>[1]</sup>.

Chirurgia urologică se confruntă azi cu posibilitatea de a alege între diversele tehnologii chirurgicale, concentrându-se în același timp pe creșterea calității vieții pacientului, a relațiilor psihosociale, scăderea morbidității și mortalității.

Tratamentul chirurgical este orientat spre 2 căi:

- Tumora testiculară ce necesită orhidectomie radicală inghinală atât în scop diagnostic (confirmarea histopatologică a piesei ablate) cât și terapeutic. La ora actuală reprezintă standardul terapeutic.
- Metastazele ganglionare retroperitoneale ce pot fi obiectul unei limfadenectomii cu același dublu scop: diagnostic și terapeutic.

Aplicarea limfadenectomiei retroperitoneale (RPLND) joacă un rol important atât în stadiile incipiente de boală cât și în stadiile avansate și oferă pacienților două beneficii fundamentale: acuratețea stadializării și posibilitatea aplicării unei chirurgii cu scop de vindecare în stadiile incipiente de boală sau cu scop salvator în condițiile existenței metastazelor la distanță.

Pacienții cu tumori germinale seminomatoase cu nodulii retroperitoneali invadați, au șanse mai bune de vindecare cu chimioterapie și radioterapie așa încât RPLND este utilizată mai rar. Totuși, această alternativă de tratament poate oferi avantaje bune în seminoamele aflate în stadii avansate dacă altă metodă de tratament nu a dat rezultate <sup>[3]</sup>

Dacă RPLND este corect efectuată, 90 % dintre pacienți sunt considerați vindecați fără necesitatea de a urma tratament chimioterapic adițional.

Aplicarea RPLND în România, are încă o frecvență scăzută în orașele mai puțin dezvoltate pe de o parte prin lipsa de medici urologici cu experiență în efectuarea unei astfel de proceduri și pe de altă parte prin lipsa mijloacelor necesare efectuării unor intervenții chirurgicale ample: secție de urologie dotată corespunzător, secție de terapie intensivă antrenată în managementul pacienților urologici, aparatură medicală specifică cu posibilitatea de investigații paraclinice precum computer tomografie sau rezonanță magnetică.

Din păcate, unul dintre efectele adverse ale acestei metode este ejacularea retrogradă cu riscul de infertilitate, consecință a lezării nervilor simpatici implicați în procesul de ejaculare [4,5] .

La începutul anilor 80' dezvoltarea RPLN modificată care obțineau o disecție limfatică limitată în anumite teritorii, astfel încât să nu interfere cu inervația simpatică a împiedicat apariția ejaculării retrograde în aproximativ 70 % până la 100% din cazuri [4,5].

Înainte de aplicarea oricărei forme de tratament pentru cancerul testicular, pacientul trebuie să fie informat despre riscul de afectare a fertilității dar și despre metode eficiente de prevenție ale acesteia<sup>[1]</sup>. Suportul psihologic trebuie să completeze metodele de tratament având ca scop schimbarea percepției despre boală.

Consilierea psihologică și crioconservarea spermatică trebuie luate în considerare mai ales dacă testiculul neoperat prezintă atrofie sau criptorhidie<sup>[6,7]</sup>.

## **2. Ipoteza de lucru**

Ipoteza de lucru derivă din rolul fundamental pe care îl ocupă aplicarea limfodisecției ganglionare retroperitoneale (RPLND) în tratamentul actual a tumorilor testiculare, atât în stadiile incipiente de boală cât și în stadiile avansate.

Complicațiile postoperatorii și durata spitalizării pacienților cu cancer testicular, care au beneficiat de această tehnică de chirurgie oncologică, a fost mult redusă comparativ cu intervențiile clasice.

Aplicarea RPLND asigură o rată de vindecare tumorală de 90%, scade morbiditatea pe termen lung și scurt și îmbunătățește calitatea vieții pe termen lung.

Cancerul testicular își pune amprenta asupra fertilității prin metodele de tratament aplicate: polichimioterapie, orhidectomie bilaterală (în cazurile de tumori testiculare bilaterale), orhidectomie cu sau fără RPLND, chimioterapie, radioterapie.

În România, există puține studii de specialitate care să descrie efectele cancerului testicular asupra fertilității. În străinătate există mai multe studii observaționale care să evidențieze impactul cancerului testicular asupra calității vieții, abordând doar într-o mică măsură tema fertilității la pacienții care au urmat un tratament pentru tumora testiculară.

Aprofundarea studiilor legate de tema afectării fertilității la pacienții cu cancer testicular nu a făcut obiectul nici unui studiu amplu, până în prezent.

### **3. Obiectivele studiului**

Pornind de la ipoteza de lucru mi-am propus efectuarea a două studii:

1. **Studiul I** observațional retrospectiv, descriptiv și analitic care are următoarele obiective:

- evidențierea rolului benefic al RPLND ca latură de bază în managementul terapeutic al cancerului testicular;
- Evidențierea impactului RPLND la pacienții cu cancer testicular atât în faze incipiente cât și în faze avansate de boală prin urmărirea unor parametri precum analizele de sânge inclusiv markerii tumorali, durata de spitalizare a pacienților, complicațiile postoperatorii, rata de supraviețuire;
- Actualizarea și compararea rezultatelor obținute cu informațiile relatate în literatura de specialitate.

2. **Studiul II** de tip cercetare observațională calitativă, prospectivă, descriptivă despre fertilitatea la pacienții cu cancer testicular după aplicarea unei forme de tratament (RPLND pre sau post-chimioterapie, chimioterapie/radioterapie).

Studiul II are următoarele obiective:

- evaluarea ratei de scădere a fertilității la pacienții cu cancer testicular înainte și după aplicarea oricăror forme de tratament.
- evaluarea gradului de informare al bărbaților de vârstă fertilă, diagnosticați cu cancer testicular cu privire la crioconservarea spermatică pre sau post tratament
- evaluare gradului de consiliere psihologică la pacienții cu cancer testicular.

### **4. Materiale și metodă**

În vederea elaborării **studiului I** am efectuat o cercetare clinică observațională retrospectivă descriptivă și analitică asupra cazuisticii Spitalului Județean de Urgență

Slobozia, Jud. Ialomița având în componență 105 pacienți cu cancer testicular urmăriți

în perioada 2006-2016. Astfel am definit:

- Populația țintă - populația masculină cu cancer testicular;
- Intervenția- demonstrarea rolului benefic al limfadenectomiei retroperitoneale în tratamentul cancerului testicular;
- Comparatie- cu populația masculină cu cancer testicular care nu a beneficiat de RPLND;
- Outcome (așteptările studiului)- creșterea calității vieții la pacienții cu cancer testicular care au beneficiat de RPLND.

Cazurile selectate au fost definite de următoarele criterii de includere:

- Bărbați diagnosticați cu cancer testicular confirmat histopatologic în perioada 2006-2016 pentru care s-a practicat una dintre următoarele forme de tratament: orhidectomie urmată sau nu de RPLND, chimioterapie iar pentru stadiile avansate chimioterapie cu sau fără RPLND.
- Foi de observație complete care au inclus obligatoriu: analize de sânge inclusiv markeri tumorali serici, investigații paraclinice, tipul histopatologic de tumoră, stadiul tumoral și prognosticul de boală, forma de tratament urmată, numărul de zile de spitalizare, prezența complicațiilor postoperatorii/post tratament chimioterapic.
- Dosar anex al pacientului complet: bilete de externare, analize efectuate ordonate cronologic (inclusiv markerii tumorali precum alfafetoproteina, beta-HCG, LDH) și bilete de confirmare histopatologică.

Datele au fost centralizate din foile de observație clinică generală și fișele oncologice ale pacienților internați în secția de oncologie sau în cadrul compartimentului de urologie a SJU Slobozia, Jud. Ialomița, în perioada 2006-2016, cu respectarea confidențialității datelor.

Datele incluse au fost următoarele:

- Variabile cantitative: valoarea hemoglobinei la internare, valoarea hemoglobinei la externare, numărul de zile de spitalizare, valorile markerilor tumorali (Beta HCG, alfafetoproteina și LDH) pre și post-tratament
- Cariabile calitative: ordinale (vârsta pacienților), nominale (complicațiile)
- Variabilă independentă: anul la momentul diagnosticului

Urmărirea ratei de supraviețuire s-a realizat prin introducerea CNP-urilor fiecărui pacient inclus în studiu în programului SIUI care a returnat unul dintre mesajele: pacientul este asigurat (viu) sau pacientul este decedat.

În vederea elaborării **studiului II am efectuat o cercetare de tip** descriptiv, care a inclus pacienții cu cancer testicular prezentați pentru reevaluare clinico-biologică în cadrul Spitalului Județean de Urgență Slobozia, în secțiile oncologie și urologie, în perioada 2015-2017.

În studiu au fost inclus un număr de 68 de pacienți cu cancer testicular care au respectat următoarele criterii de includere:

- Pacienți au fost diagnosticați cu o formă histopatologică de cancer testicular;
- Bărbații au avut vârsta cuprinsă între 20-45 ani;
- Pacienții au suferit orhidectomie unilaterală urmată sau nu de RPLND, radioterapie sau chimioterapie;
- Pacienții au acceptat completarea unui chestionar de evaluare a fertilității.

Criteriile de excludere au fost următoarele:

Pacienții care au respectat criteriile de includere dar care au avut chestionare incomplete au fost excluși din studiu.

Chestionarul de fertilitate completat de către pacienți a inclus un număr de 20 întrebări legate în principal de: încercările de a concepe un copil înainte sau după aplicarea tratamentului pentru cancer testicular, vârsta la care au devenit părinți acolo unde a fost cazul, stilul de viață al tatălui, ocupația tatălui și expunerea la mediu cu noxe, tipul de cancer testicular depistat, formele de tratament urmate pentru cancerul testicular, consilierea psihologică pre și post tratament, informarea pacientului despre posibilitățile de crioconservare spermatică anterior aplicării tratamentului pentru cancer testicular.

Am definit fertilitate abilitatea unui cuplu activ sexual de a avea un copil în primii 2 ani de încercări fără a folosi metode contraceptive.

Prevalența fertilității înainte și după tratamentul pentru cancerul testicular a fost luată în considerare la cei care au răspuns în chestionar că au intenționat să conceapă un copil (populația la risc).

Parametrii fertilității au fost definiți de analiza spermogramei, prevalența fertilității pre și post tratament, rata de concepere a unui copil în primii 2 ani după tratamentul pentru cancer testicular. S-a luat în considerare posibilitatea implicării unor factori ginecologici ai partenerei care ar fi putut influența fertilitatea cuplului. Am urmărit în mod special efectele RPLND asupra fertilității la pacienții de vârstă fertilă care și-au dorit să conceapă un copil.

Pentru ambele studii, baza de date a fost construită cu ajutorul aplicației Microsoft

Office Excel 2017 și IBM SPSS v25 iar datele au fost prelucrate statistic utilizând funcțiile: AVERAGE, MEDIAN, STDEV, MIN, MAX și diagramele ca modalitate de expunere a rezultatelor.

Statistica efectuată a fost atât una descriptivă și a inclus tabele de frecvență, dispersie și tendințe (media, mediana, modul, deviația standard).

Corelația dintre variabilele analizate, direcția și forța acestor corelații a fost măsurată cu ajutorul coeficientului de corelație Pearson (marcat prin r).

Pentru comparația variabilelor am folosit funcțiile One Way ANOVA, Tukey HSD și Post HOC din programul IBM SPSS Statistics v25.

Pentru efectuarea acestui studiu asupra cazuisticii Spitalului Județean de Urgență Slobozia am avut aprobarea Comisiei de Etică.

## **5. Rezultate**

### **Studiul I**

Numărul total de pacienți analizați a fost de 105.

Distribuția cazurilor cunoaște 2 vârfuri, 2010 și respectiv 2016 când s-au înregistrat câte 14 cazuri nou diagnosticate cu tumoră testiculară. Depistarea pacienților în număr mai mare în acești ani coincide cu existența medicilor urologi angajați în cadrul Spitalului Județean.

Pornind de la aceste observații se evidențiază că deficitul de personal medical specializat sau al secțiilor chirurgicale dedicate specialității urologie, împiedică existența unei concepții unice de diagnostic și tratament a acestor pacienți.

Analiza distribuției după criteriul vârstei, a confirmat o incidență mai mare în decadele 3 și respectiv 4 de viață, rezultatele încadrându-se în standardul cunoscut.

Media de vârstă a pacienților analizați a indicat valoarea de 33.3 (deviație standard 9.03).

Dinamica internărilor anuale este în strânsă legătură cu distribuția anuală a cazurilor nou diagnosticate de tumoră testiculară.

Trebuie luat în calcul că orice modificare în minus a incidenței trebuie să aibă în vedere fluctuația de personal și lipsa unei dotări corespunzătoare a unității spitalicești.

Din punct de vedere histopatologic ponderea principală a fost reprezentată de carcinomul embrionar pur sau asociat prezent la 86 din cele 105 cazuri (82%). Seminomul pur s-a regăsit la 16 cazuri din 105 (15,2%).

Carcinomul embrionar înregistrează o incidență maximă la pacienții mai tineri (preponderent segmentul 20-40 ani) iar seminomul pur se regăsește frecvent odată cu înaintarea în vârstă, în cazul de față la categoria 40-49 ani. Rezultatele datelor analizate corespund cu cele relatate în literatura de specialitate.

Pentru o abordare detaliată a caracterelor bolii neoplazice, am definit trei categorii de pacienți ce au fost abordați inițial separat și ulterior comparativ:

- **Categoria I-** pacienți care au efectuat RPLND per primam (termenul se referă la faptul că pacientul nu a urmat nici o altă formă de tratament imediat după orhidectomie);
- **Categoria II-** pacienți care au efectuat RPLND post-chimioterapie;
- **Categoria III-** pacienți care au urmat chimioterapia ca unică metodă de tratament post-orhidectomie.

În continuare voi expune analiza comparativă a datelor întrucât scopul lucrării este de a sublinia trăsăturile esențiale care definesc evoluția bolii în funcție de tipul de tratament aplicat.

Din numărul total de pacienți incluși în studiu, 56 (53,3%) au beneficiat de RPLND ca formă de abord în tratamentul cancerului testicular. Un număr de 15 pacienți au efectuat RPLND post chimioterapie (14,3%), iar 34 de RPLND per primam (32,3%).

Deși în literatura de specialitate RPLND cu conservare nervoasă este metoda terapeutică de elecție adoptată în stadiile incipiente de boală neoplazică testiculară, în cazul studiului de față remarcăm că doar 34 din totalul de 78 de pacienți aflați în stadiile I și II, au beneficiat de RPLND per primam.

Practicarea RPLND necesită pe lângă un antrenament și o experiență chirurgicală desăvârșită și o unitate spitalicească dotată corespunzător. De menționat este faptul că, toți pacienții evaluați au beneficiat de RPLND în centre universitare specializate.

Analiza comparativă a grupurilor în funcție de tipul de terapie urmat s-a realizat cu scopul de a evidenția beneficiile aduse de practicarea limfadenectomiei retroperitoneale per primam.

Cei mai mulți pacienți (28,5%) s-au regăsit în stadiul III de boală neoplazică.

Categoria de pacienți care s-au regăsit în stadiul IIA se situează pe locul 2 ca și distribuție.

Cea mai mică proporție se regăsește la pacienții care au beneficiat de RPLND post-chimioterapie. 4 din cei 30 de pacienți care s-au aflat în stadiul III de boală neoplazică au beneficiat de chimioterapie urmată de RPLND.

În ceea ce privește tipul de tratament aplicat pacienților după efectuarea orhidectomiei se observă că cei mai mulți dintre aceștia au beneficiat de chimioterapie. Un număr de 26 de pacienți din cei 30 aflați în stadiul III de boală neoplazică au beneficiat de chimioterapie ca unică metodă de tratament post-orhidectomie. Observăm că polichimioterapia efectuată cu scop curativ și/sau de salvare rămâne un instrument de bază în abordul pacientului cu neoplazie testiculară.

Analiza prognosticului de boală la momentul diagnosticului de cancer testicular reflectă o distribuție relativ simetrică în cele 3 grupuri de pacienți analizați. Un număr de 37 de pacienți din 105 (35%) au fost încadrați cu prognostic bun, 38 de pacienți cu prognostic intermediar (36%) și 30 de pacienți cu prognostic scăzut.

Se observă că deși proporțiile sunt aproximativ egale există o tendință de predominanță a prognosticelor bune și intermediare de boală.

Numărul de pacienți care prezintă un prognostic bun de boală este mult mai mare pentru cei care au beneficiat de limfadenectomie retroperitoneală per primam.

Prognosticul intermediar este, de asemenea, regăsit într-un procent mai mare la pacienții care au beneficiat de limfadenectomie retroperitoneală per primam.

Pacienții cu prognostic scăzut s-au regăsit în proporție mai mare în grupul care a beneficiat de chimioterapie adițional orhidectomiei.

Hemoglobina (Hb) la externare a fost utilizată ca variabilă pentru a cerceta evoluția post tratament a pacienților din cele 3 grupuri.

Doar 34 de pacienți totalizând un procent de 32,4% din 105 cazuri, au efectuat RPLND per primam dar nu în același timp operator cu orhidectomia. La această categorie de pacienți valoarea medie a Hb la internare a fost de 12,18 g/dL +/-0,41 deviație standard, valoarea medie a Hb la externare a fost de 11,70 g/dL +/- 0,41 deviație standard (având o valoare minimă de 11 g/dL și o valoare maximă de 12,80 g/dL) iar numărul mediu al zilelor de spitalizare a fost de 5,5 +/- 0,89 deviație standard.

Un procent de 14,3% din 105 pacienți au beneficiat de RPLND postchimioterapie. Aceștia au înregistrat o valoare medie a Hb la internare de 10,8 g/dL +/- 0,90 deviație standard și o valoare medie a Hb la externare de 9,3 g/dL +/-1,98 deviație standard (înregistrând o valoare minimă de 6 g/dL și o valoare maximă de 12,4 g/dL). Numărul mediu de zile de spitalizare a avut valoarea de 7,6 +/- 5,2 deviație standard.

Un număr de 56 de pacienți reprezentând 53,3% din totalul de 105 pacienți au efectuat chimioterapie ca unică metodă de tratament post-orhidectomie. La această categorie de pacienți valoarea medie a Hb la internare a fost de 10,56 g/dL +/-0,46 deviație standard,

valoarea medie a Hb la externare a fost de 9,4 g/dL +/-0,37 deviație standard (având un minim de 8,9 g/dL și un maxim de 10 g/dL) iar valoarea medie a numărului de zile de spitalizare a fost de 17,5+/-2,04 deviație standard.

Valoarea medie a Hb la externare pentru categoria de pacienți care au urmat RPLND per primam este de 11,7 +/- 0,41 stdev, comparativ cu celelalte 2 grupuri iar testul ANOVA a indicat o diferență din punct de vedere statistic între pacienții care au efectuat RPLND per primam și cei care au efectuat Chimioterapie per primam sau RPLND postchimioterapie ( $p < 0.05$ ).

Întrucât RPLND nu a fost practică în cadrul SJU Slobozia nu s-a putut cuantifica în "ml" pierderea de sânge intraoperator.

De asemenea, trebuie să se țină cont că valoarea Hb la externare poate varia, în mod evident, în funcție de fluidele parenterale administrate, de statusul volemic inițial și de terenul debilitat al pacienților.

Pacienții care au efectuat RPLND per primam prezintă valori stabile ale hemoglobinei la externare comparativ cu celelalte 2 categorii de pacienți.

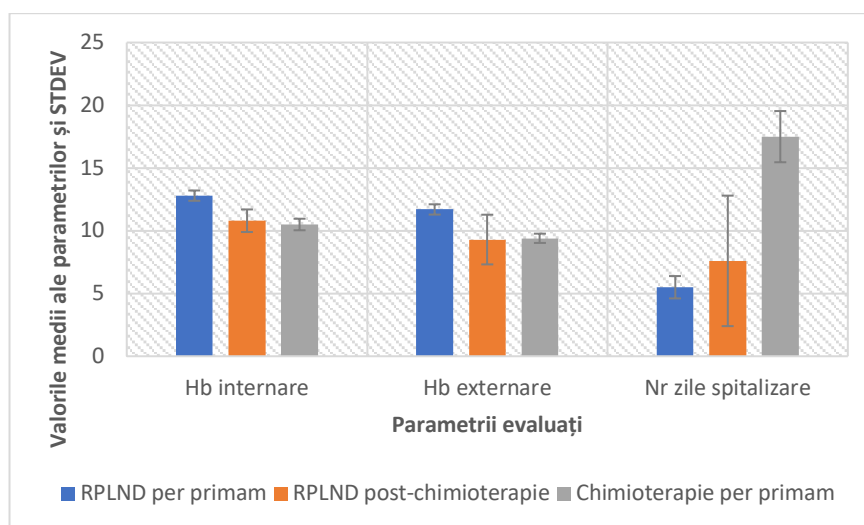
De asemenea, numărul de zile de internare este incomparabil mai mic față de pacienții care au efectuat chimioterapie per primam sau RPLND postchimioterapie.

Pacienții care au efectuat chimioterapie per primam au avut o valoare medie a numărului de zile de spitalizare de 17,5 asociind o deviație standard de 2,04 așa încât putem deduce că nu au fost variații semnificative care să influențeze zilele de spitalizare ale pacienților.

Pacienții care au efectuat RPLND post-chimioterapie au prezentat o valoare medie de 7,6 cu o deviație standard de 5,2 atribuită instalării complicațiilor post RPLND care au prelungit durata de spitalizare a pacienților.

Reprezentarea grafică a valorilor medii ale parametrilor măsurați (hemoglobina la internare, hemoglobina la externare, numărul de zile de spitalizare) pentru toate cele 3 categorii de pacienți, alături de deviația standard se regăsește în figura 1.

Fig 1. Reprezentarea grafică a parametrilor Hb internare, Hb externare și Nr zile spitalizare la cele 3 categorii de pacienți analizați



Pentru a face comparație între cele 3 grupuri mai sus menționate am utilizat ca variabilă dependentă ”Hemoglobina la externare” și ca factor ”Tipul de tratament aplicat” iar rezultatele au returnat următoarele valori prezentate în tabelul 1:

Tabel 1- Valorile hemoglobinei la externare între grupurile de pacienți analizați

Dependent Variable: Hemoglobina la externare  
Tukey HSD

(I) Tipuri de tratament aplicate la pacienții cu tumori testiculare	(J) Tipuri de tratament aplicate la pacienții cu tumori testiculare	Mean Difference (I-J)	Std. Error	Sig.	95% Confidence Interval	
					Lower Bound	Upper Bound
Chimioterapie per primam	RPLND per primam	-2.25830*	.17838	.010	-2.6826	-1.8340
	Limfadenectomie retroperitoneala postchimioterapie	.09131	.23854	.922	-.4760	.6587
RPLND per primam	Chimioterapie per primam	2.25830*	.17838	.010	1.8340	2.6826
	Limfadenectomie retroperitoneala postchimioterapie	2.34961*	.25432	.010	1.7447	2.9545
Limfadenectomie retroperitoneala postchimioterapie	Chimioterapie per primam	-.09131	.23854	.922	-.6587	.4760
	RPLND per primam	-2.34961*	.25432	.010	-2.9545	-1.7447

\*. The mean difference is significant at the 0.05 level.

Din punct de vedere statistic, câmpurile marcate cu (\*), sunt viabile, astfel încât putem afirma că există o diferență din punct de vedere statistic între pacienții care au efectuat RPLND per primam și cei care au efectuat Chimioterapie per primam sau RPLND postchimioterapie ( $p < 0.05$ ).

Analiza complicațiilor postoperatorii pune în evidență beneficiile oferite de practicarea RPLND per primam. Pentru această categorie de pacienți complicațiile postoperatorii s-au remarcat la 2 pacienți (1,90% din numărul total de 105 pacienți incluși în studiu și respectiv 5,8% dacă raportăm la numărul de 34 de pacienți care au afectuat RPLND per primam).

Pentru categoria de pacienți care au efectuat RPLND postchimioterapie, proporțiile complicațiilor au fost următoarele: 3 pacienți (20% din 15 sau 2,8% dacă raportăm la numărul total de 105) au fost încadrați în gradul I Clavien-Dindo; 4 pacienți (26,6% din 15 sau 3,8% din 105) au necesitat transfuzie sanguină și au fost încadrați în gradul II Clavien-Dindo; 1 pacient a prezentat limfocel care ulterior a fost drenat (6,6% din 15 sau 0,95% din 105) și a fost încadrat în gr IIIA Clavien-Dindo; 1 pacient (6,6% din 15 sau 0,95% din 105) a suferit insuficiență renală acută și a fost încadrat în tipul IV conform clasificării Clavien-Dindo.

Trebuie să ținem cont că această categorie de pacienți este imunocompromisă, pe de o parte de boala neoplazică și pe de altă parte de efectele pe termen lung ale chimioterapiei.

Totuși, numărul de pacienți afectați este mai mic comparativ cu cei care au efectuat chimioterapie ca unică metodă de tratament.

În categoria pacienților care au efectuat RPLND per primam precum și a celor care au efectuat RPLND postchimioterapie nu s-au înregistrat decese iar supraviețuirea la 5 ani a fost 100%.

Este de menționat că între complicațiile post-RPLND nu se regăsește ejacularea retrogradă, aspect deosebit de important pentru pacienții de vârstă fertilă cu cancer testicular.

În ceea ce privește categoria de pacienți care au urmat terapia citostatică în cure seriate, complicațiile au fost prezente la toți cei 56 de pacienți incluși în grup (53,3% din totalul de 105 pacienți incluși în studiu).

Cele mai frecvente complicații frecvent raportate după a treia serie de citostatice au fost reprezentate de toxicitatea renală 38 pacienți (36,19% din 105), infertilitate (23,80% din 105), hipogonadism (16,19% din 105), ototoxicitate (11,4% din 105) și fibroză pulmonară (9,52% din 105). Toți cei 56 (53,3%) de pacienți care au efectuat chimioterapie, au prezentat reacții adverse generale (greață, vărsături, alopecie).

Supraviețuirea la 5 ani a fost de 79,8 %.

Observațiile de mai sus întăresc afirmația ca practicarea RPLND poate reduce morbiditatea și efectele secundare pe termen lung ale polichimioterapiei la pacienții cu tumori testiculare.

Deși unele cazuri vor necesita de cure adiționale de chimioterapie după RPLND per primam, acestea vor fi în număr redus și, implicit, cu efecte adverse mai mici.

În ceea ce privește numărul de zile de spitalizare se observă o medie de 5,5 zile +/- 0.89 DS, mult mai bună decât categoria de pacienți care au efectuat RPLND post-chimioterapie unde s-a înregistrat o medie de 7,6 zile +/- 5.2 DS.

Cele mai mult zile de spitalizare au fost înregistrate la pacienții care au urmat serii

citostatice prelungite (3 sau 4 cure).

Evaluarea markerilor tumorali rămâne un instrument de bază în evaluarea postoperatorie a pacienților cu cancer testicular iar analiza lor a indicat ca markerii tumorali s-au normalizat mai repede în cazul pacienților care au efectuat RPLND per primam.

## **Studiul II**

Chestionarul a fost completat de 68 (66,6%) de pacienți din 102 pacienți cu tumori testiculare ce au urmat o formă de tratament (chirurgie și/sau radioterapie, chimioterapie).

16 pacienți (23.5%) dintre cei 68 de pacienți au fost tratați pentru tumori germinale seminomatoase și 52 de pacienți (76.5%) pentru tumori germinale nonseminomatoase.

Media vârstei la momentul completării chestionarului a fost de 35,04 deviația standard fiind de 3,4.

60 (88.2%) de pacienți sunt căsătoriți iar restul de 8 necăsătoriți dar cu parteneri stabili (11.7%).

În ceea ce privește stilul de viață 63 pacienți (92.6%) declară că nu consumă alcool și 5 pacienți (7.3%) declară că pot consuma cantități moderate până la mari de alcool în 24 h de ore. 27 (39.7%) dintre 68 de pacienți sunt nefumători iar restul de 41 de pacienți (60.3%) fumează de peste 10 ani. Toți cei 5 consumatori de alcool sunt și fumători.

Mediul de lucru a fost fără noxe la 55 de pacienți (80.8%), 6 pacienți lucrează în construcții, 5 pacienți în mediu cu praf, 1 pacient lucrează în industria lemnului și 1 în mediu în care se folosesc insecticidele.

Am folosit ca indicatori ai fertilității, prevalența fertilității înainte și după aplicarea tratamentului pentru tumoră testiculară.

Rata fertilității este influențată într-o foarte mare măsură de factorul matern, disfuncțiile legate de ejaculare post tratament și de tratamentul oncologic.

În studiul de față, media vârstei materne înainte ca partenerul de viață să urmeze tratamentul pentru cancerul testicular a fost de 24,5 ani iar media vârstei materne după ce partenerul a urmat tratament oncologic a fost de 30.2 ani. Între grupurile de femei care au avut copii și cele care nu au avut, nu au fost diferențe semnificative ale vârstelor.

Dacă coroborăm datele obținute în grupul pacienților cu tumori germinale seminomatoase cu cel al pacienților cu tumori germinale nonseminomatoase putem spune că:

-prevalența fertilității înainte de aplicarea unui tratament pentru tumora testiculară a fost de 32.35% (22 de pacienți dintre cei 68 incluși în studiu aveau cel puțin un copil la momentul diagnosticului) (Fig. II.23);

prevalența fertilității după aplicarea unui tratament pentru tumora testiculară este 45,5% (31 de pacienți din 53 au reușit să conceapă în primii 2 ani de la terminarea tratamentului. Prevalența este mai ridicată și din cauza unor considerente psihologice: modificarea percepției asupra vieții, prioritizarea relațiilor familiale, teama de scădere a fertilității posttratament. De asemenea, 46 de pacienți (67,6%) care nu aveau copii înainte de diagnostic și-au exprimat dorința de a concepe un copil după terminarea tratamentului oncologic.

- 17,6% dintre cei 68 de pacienți au fost sfătuiți să recurgă la o metodă de crioconservare spermatică, doar 8.8% au apelat la această metodă.

- 97,05% au efectuat spermograme pretratament

- 77,9% (53) dintre pacienți și-au exprimat dorința de a concepe un copil post tratament oncologic.

- Un total de 50 (73,5%) de pacienți au beneficiat de RPLND, 70% dintre ei suferind de ejaculare retrogradă postRPLND.

-În ceea ce privește disfuncțiile sexuale, acestea au fost prezente la 63 (92,64%) de pacienți, 10% (6) pacienți au prezentat oligozoospermie ușoară, 5 % (3) azoospermie, 30% (19) oligozoospermie severă și 55% (35) de pacienți ejaculare retrogradă postRPLND (Fig. II.24).

Doar 5 pacienți (7,35%) au beneficiat de suport psihologic pre tratament și 4 pacienți (5,88%) de consiliere psihologică post tratament.

-Deși toți pacienți au fost informați de către medicul curant despre posibilitatea afectării fertilității după tratamentul pentru cancer testicular, doar 7 dintre ei (10,29%) le-au recomandat, mai departe, pacienților, și o metodă de prevenire a acestui efect secundar posibil.

În studiul de față nici un pacient nu a primit doze mai mari decât cele menționate astfel încât să influențeze în mod negativ spermatogeneza.

Disfuncția ejaculatorie poate apărea după aplicarea RPLND sau postchimioterapie (caz în care pot fi afectate vasele și terminațiile nervoase din zona retroperitoneală).

Rata fertilității a fost influențată negativ în mai mare măsură după aplicarea RPLND.

Se poate asuma că cel mai probabil pacienții nu au beneficiat de conservare nervoasă și că post RPLND au dezvoltat ejaculare retrogradă.

Pacienții ce au urmat RPLND nu au beneficiat nici de crioconservare spermatică.

Dramatic este faptul că deși majoritatea pacienților cu cancer testicular au fost sfătuiți de către medicul curant despre posibilitatea afectării fertilității prin aplicarea unei metode de tratament specifice foarte mulți nu sunt informați și despre metodele de prevenție ale acestor efecte uneori nefaste. La fel de îngrijorător este faptul că în România nu se pune accent pe consilierea psihologică a pacientului oncologic.

3 dintre pacienți chestionați care nu au reușit să conceapă un copil posttratament și nici nu au știut despre posibilitatea de crioconservare spermatică, au fost foarte iritați de faptul că nu au fost informați cu privire la aceasta metodă de prevenție.

Suportul psihologic de specialitate ar putea crește calitatea vieții pacientului, ar putea modifica în sens pozitiv percepția bolnavului despre boală și ar crește complianța la tratamentul aplicat.

Un alt factor important care nu a putut fi controlat și apreciat în studiul de față este riscul de dezvoltare al malformațiilor congenitale la copii proveniți din tați cu cancer testicular ce au urmat tratament oncologic. Deși chestionarul include între răspunsuri și posibilitatea de bifare a prezenței de malformații congenitale la copii născuți, aceasta nu a fost menționată în nici un caz.

Conform datelor obținute pacienții cu cancer testicular par să aibă mai multe dificultăți de procreere după tratamentul oncologic.

## **6. Concluzii**

Aplicarea RPLND în România, are încă o frecvență scăzută în orașele mai puțin dezvoltate pe de o parte prin lipsa de medici urologici cu experiență în efectuarea unei astfel de proceduri și pe de altă parte prin lipsa mijloacelor necesare efectuării unor intervenții chirurgicale ample: secție de urologie dotată corespunzător, secție de terapie intensivă antrenată în managementul pacienților urologici, aparatură medicală specifică cu posibilitatea de investigații paraclinice precum computer tomografie sau rezonanță magnetică.

RPLND poate vindeca majoritatea pacienților aflați în stadii incipiente de boală dar pentru a controla boala la pacienții aflați în stadiul II este necesară chimioterapie adițională.

Ejacularea retrogradă post-limfadenectomie retroperitoneală nu s-a regăsit în complicațiile postchirurgicale ale pacienților. Afirmatia este deosebit de importantă pentru pacienții de vârstă fertilă cu cancer testicular.

Pentru stadiile incipiente de boală neoplazică, la care se practică orhidectomie și RPLND ca metode curative de tratament, șansele de vindecare se apropie de 90%. Creșterea speranței de viață la populația masculină aflată la vârsta fertilității și aspectele legate de posibilitatea conceperii unui copil în cuplu după vindecarea bolii, sunt esențiale.

Fertilitatea în cancerul testicular reprezintă un factor important ce influențează calitatea vieții pacientului.

Înainte de aplicarea oricărei forme de tratament, pacientul are dreptul la informare asupra riscului de afectare a fertilității dar și asupra măsurilor de prevenție împotriva infertilității (de exemplu crioconservarea spermatică).

Suportul psihologic trebuie să completeze metodele de tratament cu scopul de a schimba percepția pacientului asupra bolii.

Chimioterapia post-RPLND se administrează în cure reduse ca număr comparativ cu pacienții care efectuează chimioterapie per primam, postorhidectomie.

Chimioterapia oferă, de asemenea, eficiență similară limfadenectomiei retroperitoneale dar cu disconfort mai mare pentru pacienți.

RPLND postchimioterapie la pacienții cu cancer testicular avansat este o procedură relativ sigură dacă intervenția se realizează într-un spital cu secție de urologie dotată corespunzător, cu o secție de ATI performantă și cu o echipă chirurgicală experimentată.

Radioterapia are un rol limitat în zilele noastre întrucât tumorile testiculare sunt bine controlate prin chimioterapie sistemică și RPLND.

Majoritatea pacienților au prezentat valori în limite normale post-orhidectomie, aspect confirmat și în literatura de specialitate.

Persistența markerilor tumorali postorhidectomie îndrumă medicul curant către atență monitorizare a pacienților și aplicare de terapii adiționale cu scop curativ.

Analiza Hb la internare și după aplicarea oricărei forme de tratament în cancerul testicular poate fi un indicator care orientează asupra eficienței terapiei și statusului parenteral al pacienților. În grupurile studiate, pacienții care au beneficiat de RPLND per primam au prezentat o valoare medie a Hb la externare superioară categoriei de pacienți care au efectuat chimioterapie.

Deci, aplicarea RPLND per primam nu schimbă semnificativ statusul volemic al pacienților, nu prelungește numărul de zile de spitalizare, nu determină complicații postoperatorii sau intraoperatorii care să pună în pericol viața pacientului și nu crește morbiditatea în rândul pacienților cu tumori testiculare.

Limitele studiului I sunt grevate în principal de:

- numărul mic de pacienți care au beneficiat de RPLND per primam și respectiv RPLND post-chimioterapie,

- imposibilitatea cuantificării unor parametri precum ”ml” de sânge pierduți intraoperator la aplicarea procedurii chirurgicale;

- imposibilitatea obținerii unor date legate de tehnica efectuării RPLND (dacă s-a realizat cu conservarea terminațiilor nervoase sau nu, timpul operator)

Totuși, rezultatele încurajatoare care dovedesc că această modalitate de tratament crește considerabil calitatea vieții la pacienții cu cancer testicular, pot spori frecvența de efectuare a intervenției și în România.

Contribuțiile personale ale prezentei teze de doctorat s-au axat dezvoltarea unui chestionar de fertilitate ca instrument de evaluare a impactului terapiei aplicate în cancerul testicular asupra fertilității populației masculine (se regăsește atașat în Anexa 1 a Lucrării de Doctorat).

Dificultățile întâmpinate în aplicarea cercetării științifice au fost legate în principal de lipsa unor evidențe statistice epidemiologice ale pacienților cu cancer testicular din România.

Ca și perspective de continuare a cercetărilor în viitor menționăm:

- Organizarea managerială a unității sanitare trebuie să vizeze existența unei secții de urologie dotată corespunzător, secții de ATI familizarizate cu cazuistica urologică, mijloacelor de investigare imagistică. Aceste considerente vor determina o continuitate a adresabilității pacienților cu patologie tumorală urologică și o direcționare unimodală a pacienților de la etapa de investigare și diagnostic, până la etapa de tratament aplicat.

- Existența adițională a unei secții de oncologie, va permite practicarea unei comisii onco-urologice care să analizeze și să personalizeze individual, planul de tratament.

- Întrucât problemele legate de supraviețuirea pe termen lung continuă să prezinte provocări pentru managementul cancerului testicular, este important de ales, atunci când este posibil, terapia chirurgicală în defavoarea efectelor nocive provocate de radiații sau citostatice.

- Îmbunătățirea morbidității chirurgicale prin folosirea chirurgiei robotice RPLND va duce, probabil, la utilizarea sporită a acestei abordări minim invaziv ca opțiune de tratament primar.

- Dezvoltarea analizelor genetice a celulelor tumorale germinale

- Îmbunătățirea mijloacelor de informare a pacienților supuși unui tratament pentru

cancerul testicular asupra riscurilor de afectare a fertilității

-Dezvoltarea mijloacelor de integrare psihosocială și suport psihologic la cei cu fertilitate redusă sau absentă post tratament pentru cancer testicular.

### **Bibliografie selectivă:**

- [1] Miron L., Marinca M. Cancerul de testicul – Succesul terapiei multimodale. Jurnalul de Chirurgie, Iași, vol.II, pag. 19-35, 2006.
- [2] Schmoll H. , Jordan K. , Huddart R. et al. Tumorile germinale testiculare seminomatoase: Ghidul ESMO de practică clinică pentru diagnosticare, tratament și urmărire. Journal of Radioterapy and Medical Oncology. vol 63, pag. 1-8, 2010.
- [3] Cullen M, James N. Adjuvant therapy for stage I testicular cancer. Cancer Treat Rev. Vol.22, pag. 253–264, 1996.
- [4] Huyghe E, Matsuda T, Daudin M, et al. Fertility after testicular cancer treatments: results of a large multicenter study. American Cancer Society . 100: 732-737, 2004.
- [5] Rives N, Walschaerts M., Setif V, et al. Sperm aneuploidy after testicular cancer treatment: data from a prospective multicenter study performed within the French Centre d’Etude et de Conservation des Oeufs et du Sperme network. Elsevier. 107:580-588, 2017.
- [6] Albers (Chair) P., Albrecht w., Algaba F., et al. Guidelines on Testicular Cancer. European Association of Urology. vol 36, pag 127-145, martie 2012.
- [7] Nord C, Bjoro T, Ellingsen D, et al. Gonadal hormones in long-term survivors 10 years after treatment for unilateral testicular cancer. Eur Urol, vol 44, pag. 322–328, 2003.



## LISTA CU LUCRĂRI ȘTIINȚIFICE PUBLICATE

1. Minciună V, Crețu O, Marcu D R, et al. The Impact of Testicular Cancer on Fertility – Literature Review. Modern Medicine, volum 24, pag 195-198, 2017.

<https://medicinamoderna.ro/the-impact-of-testicular-cancer-on-fertility-literature-review/>

2. Minciună V, Crețu O, Bratu OG, et al. Tuberculosis of Testis: A Rare Disease. Modern Medicine, volum 24, pag 138-141, 2017.

<https://medicinamoderna.ro/tuberculosis-of-testis-a-rare-disease/>

## LISTĂ ABREVIERI

AFP – alfafetoproteina  
ARN – Acid Ribonucleic  
B HCG – subunitatea alfa a gonadotropinei corionice umane  
CNP – codul numeric personal  
CT – Tomografie computerizată  
CIS – Carcinom in Situ  
FIG – Figura  
FSH – Hormon Foliculostimulator  
HP – histopatologic  
LDH – lactatdehidrogenaza  
LH – hormon luteinizant  
NIT – Neoplazie intraepitelială testiculară  
OMS – Organizația Mondială a Sănătății  
PET –CT – tomografie computerizată cu emisie de pozitroni  
RPLND – limfadenectomie retroperitoneală  
RMN – Rezonanța Magnetică Nucleară  
SIUI – Platforma Informatică a Asigurărilor de Sănătate  
STDEV- Deviație standard