

POZNE POSLEDICE ZDRAVLJENJA RAKOV SEČIL

Andrej Kmetec

UVOD

Zdravljenje rakov sečil postaja z uvedbo novih zdravil in spoznanj na tem področju vse bolj kompleksno in interdisciplinarno in zahteva tesno sodelovanje med urologi, onkološkimi internisti in radioterapevti. Pozablja pa se pogosto na bolnike, ki se po končanem zdravljenju morajo soočiti s fizičnimi in psihičnimi posledicami ter poslabšanjem kvalitete življenja. V veliki meri je zdravljenje rakov sečil še vedno v osnovi kirurško, zato mora operater poznati, predvideti in svetovati bolniku ter ga opozoriti na morebitne posledice, ki lahko nastopijo po končanem zdravljenju.

RAK LEDVIC

Med ledvičnimi tumorji, ki jih najdemo z ultrazvočno in računalniškotomografsko (CT) preiskavo, je sicer 80–85 % ledvičnega raka, čeprav tudi nekateri tumorji, ki so manj maligni zrastejo lahko v veliko tumorsko gmoto (1). Ledvični rak ni enotna bolezen, poleg ledvičnega adenokarcinoma lahko zraste tudi urotelijski rak v večjo tumorsko gmoto. Zato je za izbiro vrste zdravljenja in napoved izida boleznin poleg standardnih slikovnih preiskav priporočljivo opraviti tudi biopsijo tumorja. Poleg ultrazvočno (UZ) vodene se uveljavlja tudi CT-vodena biopsija. Ledvični tumorji so namreč eni zadnjih tumorjev, kjer se odločamo za zdravljenje večinoma na osnovi slikovnih preiskav (2). Izid boleznin in kasne posledice zdravljenja so v veliki meri odvisne od prognostičnih dejavnikov, ti pa so anatomske (klasifikacija TNM, zajete bezgavke ali nadledvičnica), histološke (histološki tip tumorja, stadij) in klinične (stanje zmogljivosti, kaheksija) ter molekulske označevalci (3). Med molekulske označevalce, ki bi lahko napovedovali izid boleznin in tudi pozne posledice zdravljenja, sta predvsem karboanhidraza IX in skupina proteinov VHF. S pomočjo vseh teh dejavnikov bi lahko napovedali in izbrali najustreznejši način zdravljenja (4). Na osnovi preiskav se odločamo lahko za kirurško zdravljenje, kot so radikalna nefrektomija, delna nefrektomija, ali le za arterijsko embolizacijo tumorske mase, radiofrekvenčno ablacijo tumorja, tarčno zdravljenje, lahko pa tudi le za nadzorovano opazovanje. Pred kirurškim posegom je treba vedno oceniti delovanje druge ledvice, da se lažje odločimo za vrsto kirurškega posega (5).

Med kirurškimi poznimi posledicami so predvsem ponovitev bolezni v bezgavkah na mestu odstranitve, bolečine v hrbtenici in patološki zlomi zaradi kostnih zasevkov. Po delni nefrektomiji pride lahko zaradi poškodbe ledvičnih žil do motnje prekrvitve in poznejšega odmrtja preostalega dela ledvice. Na mestu kirurškega reza lahko nastane kila, izboklina moti bolnika in ga bega, ker se boji ponovitve bolezni. Druge posledice so predvsem zmerna do huda ledvična odpoved z elektrolitskimi motnjami, kot je lahko zvišana raven K⁺, arterijska hipertenzija, kronična anemija in hujšanje.

Če se odločimo le za embolizacijo tumorske mase, lahko pride po nekaj tednih ali mesecih zaradi nepopolnega odmrtja tumorja ponovno do njegove rasti in krvavitve iz sečil. Neredko se pokažejo pri teh bolnikih po zdravljenju nepojasnjene bolečine, kljub temu da ne odkrijemo ponovitve bolezni. Nekontrolirano jemljejo nesteroidne analgetike, ki še dodatno poslabšajo ledvično delovanje in s stranskimi učinki ogrožajo zdravje.

Pozne posledice tarčnega zdravljenja razsejanega raka ledvic so predvsem utrujenost, hipertenzija, tekoče blato, mukozitis, trombombolije, zavora kostnega mozga in tako imenovani *hand-foot syndrome*, ki se kaže kot pordelost, otekline in mehurčki na dlaneh rok in stopal (6).

Zelo pomemben je reden nadzor stanja bolnikov po protokolu, ki priporoča pregled in laboratorijske preiskave na pol leta, redno naslednjih pet let, vsakega pol leta rentgenogram pljuč in enkrat letno CT. Glede na prognozične dejavnike in s tem ogroženost bolnika za lokalno ponovitev ali razsoj bolezni pa je potrebna ultrazvočna ali CT-preiskava na pol leta (7).

RAK SEČNEGA MEHURJA

Pri več kot 70 % bolnikov z rakavimi izrastki v mehurju gre za mišično neinvazivne oblike z velikim ali majhnim malignim potencialom. Za vse oblike je značilno, da se v petih letih ponovijo v 50–70 % in v manjšem deležu tudi napredujejo v mišično invazivno obliko (8). Začetno zdravljenje je transuretralna resekcija (TUR), ki je lahko le diagnostična ali pa tudi terapevtska, če je možna popolna resekcija tumorja mehurja.

Če se tumor v sečnem mehurju pogosto ponavlja, ima bolnik stalne bolj ali manj pogoste krvavitve in težave z uriniranjem, ki se kažejo kot znaki draženja mehurja. Potrebne so pogoste preiskave, zlasti cistoskopija (vsak 3. mesec) in zaporedne operacije TUR. Kakovost življenja se mu tako bistveno poslabša. Pogostejše TUR povzročajo na sluznici mehurja brazgotine, vezivno tkivo poslabša raztegljivost sečnega mehurja in zmanjša njegovo prostornino, kar povzroči dodatne motnje uriniranja. Pri ponovnih in pogostejših operacijah se lahko tudi zgodi, da se pri TUR predre stena mehurja, ker

se njegova debelina stanjša in je neelastična. Predrtje stene lahko pomeni razsoj in slabši izid bolezni, zato je treba zaplet čim prej ugotoviti in z odprto kirurško metodo zašiti steno sečnega mehurja.

Zaradi zmanjšanja možnosti ponovitve bolezni in v terapevtske namene dajemo v sečni mehur zdravila, kot je citostatik mitomicin in BCG (*Bacillus Calmette-Guerin*). BCG je inaktivirana, vendar živa oblika *Mycobacterium tuberculosis*, zato lahko pride do zapletov in posledic, zlasti če se ne držimo strogo navodil (začetek zdravljenja vsaj 2 tedna po TUR, brez okužbe sečil ali povišane temperature). Pri 1 % bolnikov se pojavi med zdravljenjem z BCG ali po njem visoka temperatura, sepsa, pulmonitis, pljučni granulomi in hepatitis. Gre za sistemsko razširitev mikobakterij in delno tudi za imunsko reakcijo bolnika, ki jo sprožijo citokini (9). V takih primerih je potrebno zdravljenje s tuberkulozstiki. Bolnik pa se mora tudi strogo držati navodil ravnanja z izločkom, sicer lahko okuži tudi svojce.

Radikalna cistektomija je običajen način zdravljenja mišično invazivnega raka sečnega mehurja in tudi pri nekaterih bolnikih z mišično neinvazivnim rakom visoke stopnje malignosti, bodisi kot začetno zdravljenje ali po ponovitvi bolezni zaradi neuspešnega zdravljenja z ohranitvijo mehurja (11). Ker gre za zahteven kirurški poseg, ki zajame spodnji del sečil, bezgavke in črevesje, so zgodni in pozni zapleti pogostejši, med 19 in 64 %, s tem pa so povezane tudi pozne posledice zdravljenja (12). V veliki meri so posledice odvisne tudi od vrste izpeljave seča, kot so: izolirana vijuga črevesja z urostomo in vrečko, kontinenten rezervoar iz črevesja ali ortotopni mehur.

Zgodnje posledice kirurškega posega so dobro znane, to so uhajanje seča iz povezav sečevodov s črevesno vijugo ali puščanje povezav na črevesju. Kasneje se pojavi lahko zapora črevesja z ileusom zaradi prirastlin v trebušni votlini. V zgodnjem ali poznejšem obdobju okrevanja se pojavi v 8 % globoka venska tromboza in pljučna embolija zlasti, če nima bolnik dolgotrajne protitrombotične zaščite. V enakem deležu se pojavlja tudi večja limfokela, ki jo je včasih treba kirurško izprazniti (13–15).

Pozne posledice zdravljenja se kažejo predvsem kot zožitve sečevodov na povezavah s črevesjem, kar ima za posledico hidronefrozo in ledvično odpoved. Stanje rešimo z vstavitvijo nefrostome in notranjih opornic, z balonsko razširitvijo ali operacijo. Pri rekonstrukciji mehurja s črevesjem se v 15 % naredijo kamni, zlasti v rezervoarju, izoblikovanem iz črevesja. Vzrok je zastoj seča, kronična okužba in alkalizacija seča, včasih tudi tujki, zastali sluz in večje izločanje fosfatov, sulfatov in magnezija ob zmanjšanem izločanju citratov (16).

Presnovne motnje se pokažejo predvsem tam, kjer je seč v stiku z večjo površino črevesne sluznice. Hiperkloremična presnovna acidoza nastane zaradi čezmerne absorpcije klorovih in amonijevih ionov, predvsem pri

rekonstrukciji z debelim črevesom (v 15 %), redkeje s tankim črevesom – ileumom. Popravimo jo z dodajanjem bikarbonatov, navadno s sodo bikarbono, ki pa povzroča slabšo prebavo in meteorizem (17). Hipokaliemija se pojavi zlasti v povezavi z ledvično odpovedjo in večjim izločanjem kalija skozi črevo. Hipokalcemija je posledica acidoze, ki se kompenzira z izmenjavo vodikovih in kalcijevih ionov v kosteh. Kalcij se izplavlja iz kosti, ledvice pa nimajo sposobnosti resorbirati kalcij. Nastane osteoporoza, ki se kaže s posedanjem vretenc in patološkimi zlomi kosti.

Pri obsežni resekciji ileuma, ki je daljša kot 60 cm, je motena resorpcija žolčnih kislin, ki se na tem delu ileuma ponovno resorbirajo. Jetra ne morejo s sintezo dohiteti izgube žolčnih kislin, zato se pojavi motnja v resorpciji maščob; pojavita se tekoče svetlo blato in steatoreja. Izguba končnega dela ileuma, ki je daljša kot 60 cm, povzroči tudi motnjo v resorpciji vitamina B12, ki se sicer izloča iz jeter in se tudi v tem delu ileuma resorbira. Telesne zaloge vitamina B12 sicer zadostujejo za tri do šest let, zato se posledice pomanjkanja pokažejo pozno kot periferna nevropatija, atrofija optičnega živca, demenca in degenerativne spremembe hrbtenjače. Zaradi izločitve dela ileuma iz prebavnega sistema je motena presnova maščob, raven serumskega holesterola se zniža, naraščajo pa trigliceridi, in sicer glede na dolžino izločenega ileuma (18).

RAK PROSTATE

Rak prostate je navadno dolgotrajna, kronična bolezen, kar pomeni, da živijo moški s to boleznijo lahko kar precej let, zato tako zgodnje, predvsem pa pozne posledice zdravljenja zelo pomembno vplivajo na kakovost življenja. Možnih je več načinov zdravljenja. Pri lokaliziranem raku je najpogostejša oblika zdravljenja radikalna prostatektomija ali obsevanje. Pri napredovali obliki pa hormonsko zdravljenje, s katerim znižamo androgene v krvi ali preprečimo njihovo delovanje na tkivo prostate. Z naraščanjem števila bolnikov, predvsem pa možne ponovitve bolezni tudi po več letih, je treba stanje bolnikov redno nadzorovati, spoznati pozne posledice zdravljenja in jim zboljšati kakovost življenja.

Kirurške posledice radikalne prostatektomije. Med samo operacijo se lahko poškodujejo tkivne strukture v okolici, kar povzroči težje ali lažje pozne posledice. V 0,5–1,4 % pride do poškodbe obturatornega živca, ki se po operaciji kaže kot nezmožnost pritegnitve (addukcije) noge na strani poškodbe. Če se opazi poškodba že med operacijo, se živec lahko zašije, da se počasi regenerira. V 0,3–3,8 % je termično ali mehanično poškodovan rektum; pozneje lahko nastane fistula, to je povezava med debelim črevesom in mehurjem, tako d seč izteka z blatom. Lahko se naredi tudi

ognojek ali pojavi nenadno septično stanj (19, 20). V 0,5–17,5 % nastane kot pozna posledica operacije zožitve na mestu povezave med mehurjem in sečnico, kar povzroči motnje v odtekanju seča in tudi popolno zaporo seča. Vzroki nastanka zožitve so iztekanje seča na mestu povezave, krvavitev, okužba in poprejšnje operacije zaradi benignega povečanja prostate (21).

Najpogostejši pozni posledici radikalne operacije prostate sta uhajanje seča in motnje erekcije. Analiza je pokazala, da je več vzrokov za pojav in vrsto uhajanja seča po operaciji. Tako je pomembna starost, ohranitev funkcionalne dolžine sečnice, ohranitev živčno-žilnega snopa, ohranitev vratu mehurja, povezava med mehurjem in sečnico in tudi prejšnja TUR prostate (22, 23). Uhajanje seča deluje na bolnika pogosto depresivno, saj je neprijetno nositi plenice ali druge pripomočke, vendar se lahko stanje izboljša tudi po 1 do 2 letih, zato je priporočljivo počakati z različnimi kirurškimi posegi vsaj eno leto po operaciji (24). Pred dodatnimi posegi ali zdravljenjem je treba opraviti še razne diagnostične preiskave, kot so cistoskopija in urodinamske preiskave, s katerimi ugotovimo stopnjo in vrsto uhajanja seča.

Motnje erekcije nastanejo predvsem zaradi neustrezne kirurške tehnike in poškodbe živčno-žilnega snopa, vendar je ohranitev potence odvisna tudi od stadija in razširjenosti raka, starosti bolnika in težav z erekcijo, ki jih je imel bolnik že pred operacijo. Erekcija se postopoma zboljša ali povrne tudi po enem letu in pol (25, 26). Vendar lahko se v tem času lahko zaradi slabše prekrvljenosti brecilnih teles začne razraščati vezivo, raztegljivost mišic v brecilih se poslabša; slednje lahko preprečimo z zgodnjo uporabo, že mesec dni po operaciji, zaviralcev fosfodiesteraze 5 (sildenafil, tadalafil, vardenafil) (27). Kasneje, če se erekcija ne povrne, so možni še drugi načini zdravljenja, včasih je potrebna tudi vstavev penilne proteze.

Posledice obsevalnega zdravljenja. Pri zunanjem obsevanju prostate je lahko, zlasti če gre za lokalno napredovalo obliko raka, zajeto tudi sosednje tkivo, zlasti vrat mehurja, debelo črevo in tudi živčno-žilni snop. Težave se prvih nekaj tednov kažejo le kot čezmerno aktiven sečni mehur, po mesecih ali letih pa se razvije radiacijski cistitis, ki se kaže kot občasne lažje ali težje krvavitve z znaki draženja. Po nekaj letih opazimo tudi skrčenje mehurja, njegova prostornina se postopoma zmanjša. Podobne težave se pojavijo tudi na debelem črevesju (radiacijski proktitis) (28). Težave z erekcijo nastopijo postopoma in počasneje, z meseci ali leti po obsevanju se le še večajo.

Pri intersticijskem obsevanju gre za vnos raznih radioaktivnih snovi v prostato. Težave zaradi radiacijskega cistitisa in proktitisa so manjše, izrazite so predvsem prvih 60 dni, po nekaj mesecih se umirijo. Urorektalna fistula, kot resna posledica intersticijskega obsevanja, lahko nastane pri 1 % bolnikov

(29). Tudi izguba erekcije, podobno kot pri zunanjem obsevanju, je postopna, povprečno se pojavi po šestih mesecih (30).

Posledice hormonskega zdravljenja. Hormonsko zdravljenje uvedemo ob ponoviti bolezni po začetnem zdravljenju ali pri razširjenem raku prostate. V obeh primerih je zdravljenje navadno dosmrtno. Namen zdravljenja je znižati koncentracijo testosterona v krvi s kemično kastracijo z LHRH-agonisti ali s kirurško kastracijo. Pozni znaki zdravljenja so posledica pomanjkanja testosterona in se kažejo kot vročinski valovi, slabokrvnost, splošna utrujenost, ginekomastija, osteoporozna, ledvična odpoved, srčna odpoved in tudi motnja erekcije (31, 32). Že po šestih mesecih zdravljenja se pokažejo znaki osteoporoze, zveča se zlasti nevarnost za patološke zlome kosti (33). Poleg večjega vnosa kalcija in vitamina D naj bi tudi nekateri bisfosfonati delovali preventivno, zlasti pri bolnikih, ki se dolgo zdravijo z LH-RH-agonisti in preprečevali izgubo kostne gostote (34). Zaradi znižanja testosterona se pojavijo tudi spremembe v presnovi maščob, zviša se raven celokupnega holesterola in trigliceridov, koncentracija inzulina v serumu se lahko zviša za 26 %, občutljivost na inzulin pa zmanjša (35). Poleg sladkorne bolezni je predvsem srčno žilna bolezen pogosto glavni vzrok smrti (36). Dolgotrajno znižanje vrednosti testosterona povzroči tudi kognitivne motnje, pešanje spomina, depresijo in pospeši nastanek demence. Pri bolniku se v polni meri razvije metabolni sindrom, značilen za sekundarni hipogonadizem.

Zdravljenje le z **antiandrogeni** kot monoterapijo ima tudi določene **pozne posledice**, ki se kažejo predvsem kot boleča ginekomastija, hepatotoksičnost, pri steroidnih antiandrogenih tudi izguba libida, motnje vida, globoka venska tromboza in srčno popuščanje, lahko pa tudi driske in splošno utrujenost (37).

RAK MOD

Rak mod obsega le 2 % primerov raka pri moških, vendar je najpogostejša oblika raka pri moških, starih 20–40 let (38, 39). Ker je ozdravljenje med 90 % in 95 % in imajo bolniki dobro preživetje, je razumljivo, da si želijo pridobiti in ohraniti kakovost življenja kot pred zdravljenjem (40, 41). Osnovno zdravljenje je kirurška odstranitev rakastega moda, namesto njega pa vstavimo v mošnjo, predvsem zaradi psiholoških in lepotnih razlogov, umetno silikonsko protezo. V poznejšem obdobju le redko nastane okužba ali zavrnitve tujka v mošnji. Dodatno zdravljenje je lahko le nadzorovanje bolnikovega stanja, kemoterapija in pri ostankih zasevkov še retroperitonealna limfadenektomija. Pozne posledice zdravljenja povzročata predvsem citostatska kemoterapija in limfadenektomija oziroma kombinacija obeh vrst zdravljenja.

Pozne posledice citostatske kemoterapije. Glede tveganja za koronarno srčno bolezen in toksičnost citostatikov, zlasti cisplatina na srce, so mnenja še deljena. Skupina raziskovalcev je objavila raziskavo, ki je opazovala 2.512 preiskovancev povprečno 18,5 let in ugotovila, da je v 25 letih tveganje za nastanek srčnožilne bolezni 16,5-odstotno, podobno, v 15,7 % pa so ugotovili tudi tveganje za nastanek drugega raka v telesu (42). Drugi raziskovalci teh izsledkov na manjšem vzorcu bolnikov in v krajšem času opazovanja niso mogli potrditi (43). Vsekakor pa še ni povsem jasno, ali lahko kemoterapija s cisplatinom neposredno ali posredno okvari žilni endotelij in pospeši razvoj ateroskleroze (44). Ker so našli sledi platina v plazmi tudi po 20 letih, bi lahko kronično deloval na žilni endotelij in ga postopoma okvaril. Pri 10–30 % ozdravljenih z rakom moda so našli tudi znižane vrednosti testosterona ter povezavo z metabolnim sindromom (dislipidemija, zvečan indeks telesne mase, zvišan tlak, na inzulin odporni diabetes) (45). Pri 37 % ozdravljenih se pokaže Raynaudova bolezen, to je zoženje žil na rokah, ki je predvsem posledica citostatika bleomicina, verjetno pa dodatno sproži bolezen še sinergistično delovanje cisplatina in drugih citostatikov (47). Pozna posledica je tudi motena spermatogeneza in zmanjšana oploditvena sposobnost. Treba pa je vedeti, da so že ob postavitvi diagnoze ugotovili skoraj pri polovici bolnikov moteno spermatogenezo, oziroma, da je dvajsetkrat večja verjetnost pojava raka na modih pri moških z moteno spermatogenezo (48). Neposredno po končanem zdravljenju s kemoterapijo se pri večini moških pojavi azoospermija. Spermatogeneza se popravi pri 50 % moških v približno dveh letih, pri 80 % pa v petih (48). Vsekakor pa je tudi v poznejših letih zmanjšana oploditvena sposobnost, saj je pri tistih, ki so si želeli potomstvo, uspela oploditev po naravni poti le pri 65 % (49). Če je po končani kemoterapiji potrebna še limfadenektomija, pa se oploditvena sposobnost zmanjša še za polovico (49, 50).

Pri ozdravljenih bolnikih se pojavijo še pozni nevro- in ototoksični znaki. Čutijo parestezije, senzorične motnje na udih, motnje položaja in občutke vibracije. Težave ima lahko 20–60 % bolnikov še 6 ali več let po koncu zdravljenja (50).

Cisplatin je nefrotoksičen citostatik, vendar se lahko pojavi ne samo zgodnja, temveč tudi pozna ledvična odpoved pri 20–30 % ozdravelih moških, ledvična glomerularna filtracija pa se jim lahko zmanjša za 20–30 % kljub obilni hidraciji (51).

Pozne posledice retroperitonealne limfadenektomije (RPL). Po koncu ciklusa kemoterapije neseminomskega germinalnega tumorja testisa ostane lahko še preostanek zasevka v retroperitoneju. Če je večji od 1–1,5 cm je verjetno, da gre v 50 % za teratom ali v 10–20 % za živo rakasto tkivo (52). V takih primerih je potrebna še RPL, ker je možnost, da se bolezen ponovi, če gre za nekrozo tkiva manj kot 5-odstotna, pri teratomu pa med 7 in

14 % (52). Če je namreč preostanek tkiva še živo rakasto tkivo, se bolezen ponovi v 48–100 % (53). Ker gre za mlade bolnike, ki imajo dobro preživetje, je bistvenega pomena ohranitev ejakulacije. Suha ejakulacija ali retrogradna ejakulacija je bila glavna težava pri obojestranski popolni RPL zaradi poškodbe simpatičnih živcev, ki vstopajo v zgornji hipogastrični pleksus (54). Po enostranski, omejeni RPL je možno ohraniti ejakulacijo v 80 %. Po selektivni RPL (*nerve-sparing*) z ohranitvijo živcev hipogastričnega pleksusa in spodnjega mezenteričnega gangliona ter živcev nasprotne strani pa je antegradna ejakulacija lahko ohranjena v več kot 90 % (55). To je še posebej pomembno, ker se po operaciji zmanjša tudi količina izločene sperme skoraj za polovico (56). Obstaja pa pri tem načinu operacije nekoliko večja možnost ponovitve bolezni v retroperitoneju, zato je potreben reden nadzor in redno spremljanje bolnikovega stanja več let (56, 57). Če že pride do retrogradne ejakulacije, lahko pomagamo s simpatikomimetiki, kot so fenilpropanolamin, psevdoefedrin, efedrinsulfat ali imipramin. Uspeh tega zdravljenja je lahko tudi do 40-odstoten (56). Sicer pa danes vsi bolniki pred začetkom kemoterapije oddajo svojo spermatozoid v zamrznitev, da si ohranijo možnost kasnejše umetne ploditve.

ZAKLJUČEK

Zdravljenje raka je vedno dvorezen meč, z zdravljenjem vedno nekaj pridobimo v smislu ozdravljenja ali izboljšanja preživetja, vendar se po daljšem času pokažejo neželene posledice, ki lahko poslabšajo kakovost življenja. Zato moramo načrtovanje zdravljenja dobro pretehtati, se pogovoriti z bolnikom in ga opozoriti na dobre in možne slabe strani, ki ga čakajo po končanem zdravljenju.

LITERATURA

1. Jamal A, Siegel R, Ward E et al. Cancer statistic 2006. *CA Cancer J Clin* 2006; 56: 106–30.
2. Lechevallier E. Core biopsy of solid renal masses under CT guidance. *Eur Urol* 2007; 6: Suppl 8: 540–3.
3. Lam JS, Shvarts G, Leppert JT, Figlin R, Abeldegrun AS. Renal cell carcinoma 2005: New frontiers in staging, prognostication and target molecular therapy. *J Urol* 2005; 173: 1853–62.
4. Beldegrun AS. Renal cell carcinoma: Prognostic factors and patient selection. *Eur Urol* 2007; 6 (Suppl 7): 499–504.
5. Kejci KG, Blute MI, Chevillie JC et al. Nephron sparing surgery for renal cell carcinoma: Clinicopathological features predictive of patient outcome. *Urology* 2003; 62: 641–6.
6. Widakowich C, Castro G, Azambuja D, Phuong Dinh P, Awada A. Review: Side effects of approved molecular targeted therapies in solid cancers. *The Oncologist* 2007; 12: 1443–55.
7. Montie JE. Follow-up after partial or total nephrectomy for renal cell carcinoma. *Urol Clin North Am* 1994; 21: 589–92.

8. Whelan P. The treatment of non-muscle-invasive bladder cancer with intravesical chemotherapy and immunotherapy. *Eur Urol* 2007; 6 (Suppl 8): 569–71.
9. Mooren FC, Lerch MM, Ullerich H, Bürger H, Domschke W. Systemic granulomatous disease after intravesical BCG instillation. *Br Med J* 2000; 320: 219.
10. Lamm DL, van der Meijden PM, Morales A, Brosman SA, Catalona WJ, Herr HW, et al. Incidence and treatment of complications of bacillus Calmette-Guerin intravesical therapy in superficial bladder cancer. *J Urol* 1992; 147: 596–600.
11. Babjuk M, Oesterlinck W, Sylvester R, Kaasinen R, Bohle A, Palou-Redorta J. EAU guidelines on muscle-non-invasive urothelial carcinoma of the bladder. *Eur Urol* 2008; 54: 303–14.
12. Shabsigh A, Korets R, vora KC, et al. Defining early morbidity of radical cystectomy for patients with bladder cancer using a standardized reporting methodology. *Eur Urol* 2009; 55: 164–76.
13. Liedberg F. Early complications and morbidity of radical cystectomy. *Eur Urol* 2010; 8 (Suppl1): 25–30.
14. Novara G, De Marco V, Aragona M, et al. Complications and mortality after radical cystectomy for bladder transitional cell cancer. *J Urol* 2009; 182: 914–21.
15. Knapp MM, Lundbeck F, Overgaard J. Early and late treatment-related morbidity following radical cystectomy. *Scand J Urol Nephrol* 2004; 38: 153–60.
16. Terai A, Arai Y, Kawakita M, et al. Effect of urinary intestinal diversion on urinary risk factors for urolithiasis. *J Urol* 1995; 153: 37–41.
17. Davidsson T, Akerlund S, Forsell-Aronsson E, et al. Absorption of sodium and chloride in continent reservoirs for urine: comparison of ileal and colonic reservoirs. *J Urol* 1994; 151: 335–7.
18. McDougal WS. Metabolic complications of urinary intestinal diversion. *J Urol* 1992; 147: 1199–208.
19. Sterbis JR, Brassell SA, McLeod DG. Perioperative complications of radical retropubic prostatectomy. *Clin Genitourin Cancer* 2005; 4: 160–6.
20. Schraudenbach P, Bermejo CE. Management of the complications of radical prostatectomy. *Curr Urol Rep* 2007; 8: 197–202.
21. Geary ES, Dendinger TE, Freiha FS, Stamey TA. Incontinence and vesical neck strictures following radical retropubic prostatectomy. *Urology* 1995; 45: 1000–6.
22. Konety BR, Sadetsky N, Carroll PR. Recovery of urinary continence following radical prostatectomy: The impact of prostate volume – analysis of data from the CAPSURE Database. *J Urol* 2007; 177: 1423–5.
23. Kundu SD, Roehl KA, Eggener SE, et al. Potency, continence and complications in 3,477 consecutive radical retropubic prostatectomies. *J Urol* 2004; 172: 2227–31.
24. Klingler HC, Marberger M. Incontinence after radical prostatectomy: Surgical treatment options. *Curr Opin Urol* 2006; 16: 60–4.
25. Walsh PC. The discovery of the cavernous nerves and development of nerve sparing radical retropubic prostatectomy. *J Urol* 2007; 177: 1632–5.
26. Walsh PC, Marschke P, Ricker D, Burnett AL. Patient-reported urinary continence and sexual function after anatomic radical prostatectomy. *Urology* 2000; 55: 58–61.
27. Mulhall JP, Land S, Parker M, Waters WB, Flanigan RC. The use of an erectogenic pharmacotherapy regimen following radical prostatectomy improves recovery of spontaneous erectile function. *J Sex Med* 2004; 1 (Suppl): 86.
28. Crook J, Esche B, Futter N. Effect of pelvic radiotherapy for prostate cancer on bowel, bladder, and sexual function: The patient's perspective. *Urology* 1996; 47: 387–94.
29. Gelblum DY, Potters L, Ashley R, et al. Urinary morbidity following ultrasound-guided transperineal prostate seed implantation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999; 45: 59–67.

30. Merrick GS, Butler WM, Wallner KE, et al. Erectile function after prostate brachytherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005; 62: 437–44.
31. Miyamoto H, Messing EM, Chang C. Androgen deprivation therapy for prostate cancer: current status and future perspectives. *Prostate* 2004; 61 (4): 332–53.
32. Sharifi N, Gulley JL, Dahut WL. Androgen deprivation therapy for prostate cancer. *JAMA* 2005; 294: 238–44.
33. Smith MR, Boyce SP, Moyneur E, et al. Risk of clinical fractures after gonadotropin-releasing hormone agonist therapy for prostate cancer. *J Urol* 2006; 175: 136–9.
34. Smith MR, Eastham J, Gleason DM, et al. Randomized controlled trial of zoledronic acid to prevent bone loss in men receiving androgen deprivation therapy for nonmetastatic prostate cancer. *J Urol* 2003; 169: 2008–12.
35. Smith MR, Lee H, Nathan DM. Insulin sensitivity during combined androgen blockade for prostate cancer. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91: 1305–8.
36. Saigal CS, Gore JL, Krupski TL, et al. Androgen deprivation therapy increases cardiovascular morbidity in men with prostate cancer. *Cancer* 2007; 110: 1493–500.
37. Fourcade RO, McLeod D. Tolerability of antiandrogens in the treatment of prostate cancer. *UroOncol* 2004; 4: 5–13.
38. Hughe E, Matsuda T, Thonneau P. Increasing incidence of testicular cancer worldwide: A review. *J Urol* 2003; 170: 5–11.
39. Incidenca raka v Sloveniji 2005. Ljubljana: Onkološki inštitut – register raka za Slovenijo, 2007.
40. Škrbinc B. Germinalni tumorji. Sodobno zdravljenje bolnikov z rakom mod. *Onkologija* 2009; 12 (2): 114–6.
41. Efsthathiou E, Logothetis C. Review of late complications of treatment and late relaps in testicular cancer. *J National Compr Canc Network*. 2006; 4 (10): 1059–70.
42. Van den Belt-Dusebout AW, Nuver J, de Wit R, et al. Long-term risk of cardiovascular disease in 5-year survivors of testicular cancer. *J Clin Oncol* 2006; 24: 467–75.
43. Palmer SC, Carver J, Jacobs L, et al. Assessment of coronary heart disease risk in testicular cancer survivors. *J Clin Oncol* 2006; 24: 239s.
44. Nuver J, Smit AJ, Sleijffer DT, et al. Microalbuminuria, decreased fibrinolysis, and inflammation as early signs of atherosclerosis in longterm survivors of disseminated testicular cancer. *Eur J Cancer* 2004; 40: 701–6.
45. Gietema JA, Meinardi MT, Messerschmidt J, et al. Circulating plasma platinum more than 10 years after cisplatin treatment for testicular cancer. *Lancet* 2000; 355: 1075–6.
46. Nuver J, Smit AJ, Wolffenbuttel BH, 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.
47. Berger CC, Bokemeyer C, Schneider M, et al. Secondary Raynaud's phenomenon and other late vascular complications following chemotherapy for testicular cancer. *Eur J Cancer* 1995; 31A: 2229–38.
48. Raman JD, Nobert CF, Goldstein M. Increased incidence of testicular cancer in men presenting with infertility and abnormal semen at analysis. *J Urol* 2005; 174: 1819–22.
49. Brydoy M, Fossa SD, Klepp O, et al. Paternity following treatment for testicular cancer. *J Natl Cancer Inst* 2005; 97: 1580–8.
50. Hansen SW, Helweg-Larsen S, Trojaborg W. Long-term neurotoxicity in patients treated with cisplatin, vinblastine, and bleomycin for metastatic germ cell cancer. *J Clin Oncol* 1989; 7: 1457–61.
51. Fossa SD, Aass N, Winderen M, et al. Long-term renal function after treatment for malignant germ-cell tumours. *Ann Oncol* 2002; 13: 222–8.

52. Albers P, Weissenbach L, Krege S, et al. Prediction of necrosis after chemotherapy of advanced germ cell tumors: results of a prospective trial of the German Testicular cancer Study Group. *J Urol* 2004; 171: 1835–8.
53. Fox EP, Weathers TD, Williams SD, et al. Outcome analysis for patients with persistent nonteratomatous germ cell tumor in postchemotherapy retroperitoneal lymph node dissections. *J Clin Oncol* 1993; 11: 1294–9.
54. Baniel J, Foster RS, Rowland RG, et al. Complications of primary retroperitoneal lymphnode dissection. *J Urol* 1994; 152: 424–7.
55. Jewett MA: Nerve-sparing technique for retroperitoneal lymphadenectomy in testis cancer. *Urol Clin North Am* 1990; 17: 449–56.
56. Jacobsen KD, Ous S, Wæhre H, Trasti H, Stenwig AE, Lien HH, et al. Ejaculation in testicular cancer patients after post chemotherapy retroperitoneal lymph node dissection. *B J Cancer* 1999; 80 (1/2): 249–55.
57. Hendry WF, A'Hern RP, Hetherington JW, Peckham MJ, Dearnaley DP, Horwich A. Para-aortic lymphadenectomy after chemotherapy for metastatic nonseminomatous germ cell tumours: Prognostic value and therapeutic benefit. *Br J Urol* 1993; 71: 208–13.