

1. Diagnostik og stadiinddeling

1.1 Klinisk præsentation

Størstedelen af patienterne – hyppigst en yngre voksen - præsenterer sig med en diffus forstørrelse af testiklen eller en knudret tumor, eventuelt ledsaget af tyngdefornemmelse, lokalt ubehag eller ømhed, mens smerter er mere sjældent. Infektioner i form af epididymit eller orkit er hyppigere end testiscancer, og derfor behandles mange af patienterne ofte i første omgang med antibiotika. Smerter vil være et fremtrædende symptom ved disse tilstande. Hvis palpationsfundet er udtalt tumorsuspekt henvises patienten til urologisk afdeling i henhold til pakkeforløb for kræft i testikel (<http://sundhedsstyrelsen.dk/~media/CBC056C694BA4CFA975004BC11A05C81.ashx>) og der udføres klinisk undersøgelse og UL- scanning af testes.

Ved infektionsmistanke behandles patienten med antibiotisk behandling og revurderes efter 3 uger. Hvis man på dette tidspunkt ikke kan udelukke testis cancer henvises patienten til urologisk afdeling til diagnostik som anført ved primær mistanke om testiscancer.

Ved gynækomasti hos yngre mænd bør man altid overveje en HCG producerende germinalcelle tumor.

Hos patienter mistænkt for cancer testis foretages der, måling af tumormarkører i serum og efterfølgende radikal ingvinal orkiektomi. Alle patienter i Danmark får i samme seance som orkiektomien foretaget biopsi fra den kontralaterale testis med henblik på undersøgelse for carcinoma in situ (CIS). Inden orkiektomi skal patienten tilbydes/henvises til sæddeponering. Retroperitoneale primære tumorer præsenterer sig ofte med rygsmerter eller en abdominal udfyldning. Patienter med primære tumorer i mediastinum kan have symptomer i form af åndenød, bryst smerter eller vena cava superior syndrom

Ved fund af midtlinietumorer uden kendt udgangspunkt hos mænd under 50 år, bør man altid udrede patienten for en ekstragonadal germinativ tumor og er der blot berettiget mistanke om denne diagnose, bør patienten behandles som havende en sådan.

Alle patienter med ekstragonadale germinative tumorer bør have foretaget bilaterale testisbiopsier inden yderligere behandling. Ved mediastinal tumor eller retroperitoneal tumor er primær billeddiagnostik: CT scanning af thorax og abdomen og efterfølgende UL scanning af testis evt. med biopsi

MR/CT skanning af cerebrum foretages hos patienter i dårlig prognosegruppe til afklaring om der er hjernemetastaser.

PET eller PET/CT har ingen plads i primær diagnostik.

Referencer:

1. Schmoll H-J, Souchon R, Krege S et al. European consensus on diagnosis and treatment of germ cell cancer: a report of the European Germ Cell Cancer Consensus Group (EGCCCG). *Ann Oncol* 2004;15:1377-1399.
2. Krege S, Beyer J, Souchon R, et al. European consensus conference on diagnosis and treatment of germ cell cancer: a report of the second meeting of the European Germ Cell Cancer Consensus group (EGCCCG): part I. *Eur Urol* 2008;53:478-496.
3. Krege S, Beyer J, Souchon R, et al. European consensus conference on diagnosis and treatment of germ cell cancer: a report of the second meeting of the European Germ Cell Cancer Consensus group (EGCCCG): part II. *Eur Urol* 2008;53:497-513.
4. Beyer J, Albers P, Altena R et al. Maintaining success, reducing burden, focusing on survivorship: highlights from the third European consensus conference on diagnosis and treatment of germ-cell cancer. *Ann Oncol.* 2013; 24: 878-888.
5. Huddart RA, O'Doherty MJ, Padhani A et al. 18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography in the prediction of relapse in patients with high-risk, clinical stage I nonseminomatous germ cell tumors: preliminary report of MRC Trial TE22 - the NCRITestis Tumour Clinical Study Group. *J Clin Oncol* 2007;25:3090-3095
6. De Wit M, Brenner W, Hartmann M et al. [18F]-FDG-PET in clinical stage I/II nonseminomatous germ cell tumours: results of the German multicentre trial. *Ann Oncol.* 2008;19:1619-1623.

- Gilligan T et al American Society of Clinical Oncology Clinical practice Guidelines on the Uses of tumor markers in adult males with germ cell tumors. J Clin Oncol 2010;28:3388-3404.

1.2 Risikofaktorer

Kontralateral testis cancer

Manglende decensus/kryptorkisme

Dårlig sædkvalitet

Testis cancer hos førstegrads slægtninge, specielt hos brødre og/eller fader.

Referencer:

- Schmoll H-J, Souchon R, Krege S et al. European consensus on diagnosis and treatment of germ cell cancer: a report of the European Germ Cell Cancer Consensus Group (EGCCCG). Ann Oncol 2004;15:1377-1399.
- Krege S, Beyer J, Souchon R, et al. European consensus conference on diagnosis and treatment of germ cell cancer: a report of the second meeting of the European Germ Cell Cancer Consensus group (EGCCCG): part I. Eur Urol 2008;53:478-496.
- Krege S, Beyer J, Souchon R, et al. European consensus conference on diagnosis and treatment of germ cell cancer: a report of the second meeting of the European Germ Cell Cancer Consensus group (EGCCCG): part II. Eur Urol 2008;53:497-513.
- Beyer J, Albers P, Altena R et al. Maintaining success, reducing burden, focusing on survivorship: highlights from the third European consensus conference on diagnosis and treatment of germ-cell cancer. Ann Oncol. 2013; 24: 878-888.
- Mark H Greene, Christian P Kratz, Phuong L Mai, Christine Mueller, June A Peters, Gennady Bratslavsky,¹ Alex Ling,² Peter M Choyke,³ Ahalya Premkumar,² Janet Bracci,⁴ Rissah J Watkins,⁴ Mary Lou McMaster,⁵ and Larissa A Korde Familial testicular germ cell tumors in adults: 2010 summary of genetic risk factors and clinical phenotype. Endocr Relat Cancer. 2010; 17: R109–R121.

1.3 Obligatoriske undersøgelser

Palpation af testikler og måling af tumormarkører i blodet (alfa-føtoprotein (AFP), human choriogonadotropin (β -HCG) og lactatdehydrogenase (LDH)). Ved ultralyd af testikler skal der anvendes > 7.5 MHz transducer.

Ved mistænkt malignitet er kirurgisk eksploration obligatorisk.

Hos patienter med livstruende metastatisk sygdom og forhøjelse af AFP eller HCG, kan orkiektomi udskydes til efter kemoterapi er opstartet eller afsluttet. Det er hos disse patienter usikkert hvornår der skal foretages kontralateral biopsi, aktuelt gøres det 1-2 år efter afsluttet kemoterapi.

1.4 Behandling af primær tumor

Orkiektomi

Som hovedregel skal orkiektomi foretages inden anden behandling. Det kirurgiske indgreb skal foretages hurtigst muligt.

Svar på tumormarkører bør foreligge inden det kirurgiske indgreb og hos patienter med forhøjede værdier skal nye blodprøver tages indenfor 7 dage efter det kirurgiske indgreb for at bestemme halveringstiden (halveringstid: AFP <7, β -HCG <3 dage). Ved normal CT scanning måles tumormarkører ugentligt indtil normalisering eller stigning.

Radikal orkiektomi foretages gennem en inguinal adgang. Den tumoromdannede testikel fjernes sammen med sædleder på niveau med den interne inguinale ring. Hos patienter med negative tumor markører og en lille eller muligvis benign tumor skal der foretages frysemikroskopi inden definitiv orkiektomi mhp evt. organbevarende kirurgi

Information til patient: Mundtlig og skriftlig information. Lokalt skriftligt informationsmateriale eller patientinformation fra Kræftens Bekæmpelse (<http://www.cancer.dk/testikelkraeft-testescancer/>)

Referencer:

13. Schmoll H-J, Souchon R, Krege S et al. European consensus on diagnosis and treatment of germ cell cancer: a report of the European Germ Cell Cancer Consensus Group (EGCCCG). *Ann Oncol* 2004;15:1377-1399.
14. Krege S, Beyer J, Souchon R, et al. European consensus conference on diagnosis and treatment of germ cell cancer: a report of the second meeting of the European Germ Cell Cancer Consensus group (EGCCCG): part I. *Eur Urol* 2008;53:478-496.
15. Krege S, Beyer J, Souchon R, et al. European consensus conference on diagnosis and treatment of germ cell cancer: a report of the second meeting of the European GermCell Cancer Consensus group (EGCCCG): part II. *Eur Urol* 2008;53:497-513.
16. Beyer J, Albers P, Altena R et al. Maintaining success, reducing burden, focusing on survivorship: highlights from the third European consensus conference on diagnosis and treatment of germ-cell cancer. *Ann Oncol.* 2013; 24: 878-888.

1.5 Biopsi fra kontralaterale testis

Carcinoma in situ (CIS) defineres som en præmalign, ikke invasiv forandring i testiklen. Hos patienter med CIS er risikoen for udvikling af en invasiv tumor 70% efter 7 år. 5%-8% af patienter med testis cancer har CIS i den kontralaterale testikel. Diagnosen stilles bedst ved hjælp af en åben kirurgisk biopsi. Alle patienter skal tilbydes kontralateral biopsi samtidig med orkiektomi. Biopsien skal fikseres i Stieve's eller Bouin's opløsning (ikke i formalin!). En enkelt biopsi er tilstrækkelig, to biopsier kan evt. anbefales hos unge patienter med større testikler. For patienter med testis volumen <10 ml og en alder <25 år er risikoen for CIS i den kontralaterale testis >25%.

Biopsi fra kontralaterale testis udelukker ikke udvikling af testiscancer i den pågældende testikel på et senere tidspunkt, idet CIS kan forekomme lokaliseret til få tubuli hos enkelte patienter og dermed ikke blive påvist ved biopsi. Risikoen for udvikling af en metakron cancer i en gruppe danske patienter screenet for CIS var 1.9% mod 3.1% i en ikke screenet gruppe.

Internationalt er der ikke konsensus om at tage biopsi fra kontralaterale testis, idet der ikke er enighed om, hvor meget det gavner den enkelte patient, ligesom der kan være komplikationer til biopsitagningen.

Der er 3 muligheder for behandling hos patienter der har fået konstateret CIS i kontralaterale testikel: orkiektomi, strålebehandling og observation. Både orkiektomi og strålebehandling sikrer radikal behandling af CIS og begge vil betyde at patienten bliver steril. Intervallet fra CIS stadiet til udvikling af invasiv tumor kan være lang. Patienter der ønsker børn, som har bevaret spermatogenese, kan følges med ultralydskontroller af testiklen i en periode inden radikal behandling.

Hvis strålebehandling vælges, anvendes en dosis på 16 Gy (enkelt dosis 2 Gy, 5 fraktioner pr. uge). Efter strålebehandling skal testosteronniveauet måles med jævne mellemrum, idet strålebehandling kan påvirke Leydigcelle funktionen. Patienter med lavt testosteronniveau og kliniske tegn på androgenmangel skal tilbydes hormonsubstitution. Omkring 20% af patienter behandlet med 16 Gy vil have behov for androgen substitution. Tidligere har man behandlet CIS

med 20 Gy (enkelt dosis 2 Gy, 5 fraktioner per uge) og omkring 70% af disse patienter fik behov for androgen substitution..

Patienter der er behandlet med kemoterapi pga dissemineret sygdom, skal efter dennes afslutning også tilbydes radikal behandling i form af stråleterapi, hvis der er CIS i den kontralaterale testis. Data viser at kemoterapi nedsætter men fjerner ikke fuldstændig risikoen for senere udvikling af metakron cancer.

Opfølgning

Der tages biopsi fra testiklen 1 år efter strålebehandling, hvor den histologiske diagnose oftest vil være sertoli-cell only. Patienten følges med ultralyd af testiklen årligt i 10 år. Risikoen for at udvikle invasiv testikel cancer efter strålebehandling for CIS er < 0,5% .

Referencer:

17. Beyer J, Albers P, Altena R et al. Maintaining success, reducing burden, focusing on survivorship: highlights from the third European consensus conference on diagnosis and treatment of germ-cell cancer. *Ann Oncol.* 2013; 24: 878-888.
18. Dieckmann KP, Heinemann V, Frey U, Pichlmeier U; German Testicular Cancer Study Group. How harmful is contralateral testicular biopsy? – an analysis of serial imaging studies and a prospective evaluation of surgical complications. *Eur Urol* 2005;48:662-72
19. Dieckmann et al. Testicular biopsy for early cancer detection – objectives, technique and controversies. *Int J Andrology* 2011; 34: 27-e13
20. Christensen TB¹, Daugaard G, Geertsen PF, von der Maase H. Effect of chemotherapy on carcinoma in situ of the testis. *Ann Oncol.* 1998; 9: 657-60.
21. Petersen PM, Giwercman A, Daugaard G, Rørth M, Petersen JH, Skakkebaek NE, Hansen SW, von der Maase H. Effect of graded testicular doses of radiotherapy in patients treated for carcinoma-in-situ in the testis. *J Clin Oncol.* 2002; 20:1537-43.
22. Bang AK, Petersen JH, Petersen PM, Andersson AM, Daugaard G, Jørgensen N. Testosterone production is better preserved after 16 than 20 Gray irradiation treatment against testicular carcinoma in situ cells. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2009; 75: 672-6.
23. Mortensen MS, Gundgaard MG, Daugaard G. Treatment options for carcinoma in situ testis. *Int J Andrology* 2011; e32-e36.

1.6 Patoanatomisk undersøgelse af germinalcelle tumorer

Patoanatomisk undersøgelse og udskæring af orkiektomiopræparat med tumor, samt tumorklassifikation foretages af patolog i flg internationale anbefalinger (bilag 1). Helst modtages operationspræparatet frisk og ufikseret, hvorefter patologen tager stilling til om der inden fiksering med formalin kan nedfryses testis- og tumorvæv til den nationale cancerbiobank og/eller udtages væv til evt. specialundersøgelser.

Skema til udskæring kan med fordel anvendes (se nedenfor). Efter fiksering afskæres snit fra funikelresektionsranden før selve testis og tumor udskæres for at undgå utilsigtet tilblanding af tumorceller til dette snit. Testis- og tumorstørrelse måles. Fra tumor tages snit, der repræsenterer væv af makroskopisk forskelligt udseende inklusiv væv fra områder med nekrose og blødning. Fra små tumorer udskæres og indstøbes alt væv. Fra større tumorer tages snit fra hver centimeter af tumor. Snit skal inkludere tumorrelation til mediastinum testis med rete testis, til omgivende testisvæv, til tunica albuginea, til epididymis og til funiklen ved øvre testispol (hvor funiklen definitions-mæssigt begynder). Endelig tages snit fra ikke-tumorinfiltreret testisvæv. Vævsnittene paraffinindstøbes efter formalinfiksning af tilstrækkelig varighed, skæres og rutinefarves med HE (hæmatoxylin-eosin).

Immunhistokemiske undersøgelser kan foretages med henblik på differentialdiagnostiske overvejelser vedrørende tumorklassifikation og til påvisning af evt. karinvasion.

De hyppigste anvendte tumormarkører er AFP (alfa-foetoprotein), HCG (beta-humant choriongonadotropin), PLAP (placenta alkalisk fosfatase), glycipan 3, D2-40, CD117, CD30 og

OCT 3/4. Til karpåvisning anvendes endotalcellemarkørerne CD31 til blodkar og D2-40 til lymfekar. Til påvisning af CIS kan anvendes PLAP, D2-40 og OCT 3/4.

Histologisk klassifikation foretages i overensstemmelse med WHO's seneste anbefalinger (bilag 1). Germinalcelletumorer optræder i 5 forskellige hovedtyper : seminom, embryonalt karcinom, blommesekestumor, teratom (+/- somatisk malignitet) og koriokarcinom. De kan være rene med en tumortype eller blandede med to eller flere typer. Spermatocytisk seminom er en sjælden og unik testistumor, der modsat de øvrige regnes for benign.

Skema til mikroskopisk beskrivelse kan med fordel anvendes (se nedenfor). Patologens rapport skal indeholde oplysninger om:

Tumorstørrelse

Tumors lokalisation med relationer til rete testis (indvækst i rete testis kræver tumorinfiltration omkring retestrukturer, pagetoid spredning regnes ikke for indvækst, men spredning af CIS), tunica albuginea, epididymis, funikel og kar.

Tumorinvasion i blod-og/eller lymfekar

pT stadium i overensstemmelse med seneste anbefalinger til TNM-klassifikation fra UICC (Seventh Edition 2009)

Tumorklassifikation med angivelse af de tumortyper, der er tilstede og i hvilket indbyrdes mængde forhold

Forandringer i testisvævet i øvrigt inklusiv evt CIS

SNO-med kodning bør følge kodevejledningen på www.patobank.dk/snomed.htm

Patoanatomisk undersøgelse af resttumor ved kirurgi

Resttumorsvævet fikseres i formalin og ved udskæring tages stilling til resektionsforhold, lymfeknuderest, tilstedeværelse af vitalt tumorvæv og nekrose.

Mikroskopisk undersøgelse med henblik på resektionsforhold, +/- vital tumor, tumortype (ved teratom +/- somatisk malignitet) og evt. nekrose.

Forslag til skemaer til udskæring (makro) og mikroskopi	
Testis – makro	Testis – mikro
Nedfrosset væv:	Tumorstørrelse:
Operationstype:	Histologisk(e) type(r) og andel (i %)
Funikel, mål:	Germinalcelletumorer
Testis, mål:	Seminom:
Tumorklassifikation:	+/- syncytiotrofoblaster:
Tumormål (største i mm):	Embryonalt karcinom:
Tumorsnitflade:	Blommesekestumor:
Relation til rete/epididymis/funikel/tunica albuginea:	Koriokarcinom:
Rest testisvæv:	Teratom:
Andet:	Somatisk type malignitet:
Udtagning af vævssnit fra:	Andre tumorer:
Funikelresektionsrand:	Markører (immunhistokemi):
Funiklen ved øvre pol:	Spredning/stadie
Epididymis:	Kar:
Rete testis:	Funikel:
Tumor (incl. evt. relation til tunica albuginea):	Epididymis:
	Rete testis:

Testisrestvæv:	Tunica albuginea: pTNM: Funikel resektionsrand: Øvrige testis: Andet:
-----------------------	---

Patoanatomisk undersøgelse af kontralateral testisbiopsi

Biopsien modtages i Stieve´s eller Bouin´s opløsning. Enkelte afdelinger foretrækker formalin. Efter fiksering indstøbes biopsien i paraffin og der skæres trinsnit som rutinemæssigt farves med HE, PAS og en eller flere af følgende immunhistokemiske farvninger: D2-40, PLAP og OCT 3/4 med henblik på påvisning af CIS.

1.7 Særlige grupper

Voksne mænd med adrenogenitalt syndrom (AGS), er en sjælden patientgruppe, som meget ofte har store testistumorer. De er oftest er bilaterale. Disse knuder/tumorer skal ikke behandles med orkiektomi, men intensivering af den medicinske substitutionsterapi af deres binyreinsufficiens. I tvivlstilfælde foretages altid frysemikroskopi inden evt. orkiektomi.