

2. Stadietinddeling og risikofaktorer

2.1 Stadietinddeling

Følgende undersøgelser skal som minimum foretages: tumormarkører (AFP, HCG og LDH, både før og efter orchiectomi), CT scanning af abdomen, CT/rtg. af thorax.

Stadium I sygdom: De specifikke tumormarkører (AFP og hCG) normaliseres efter orchiectomi og billeddiagnostikken er uden tegn på metastatisk sygdom

Dissemineret sygdom: Stigning i tumormarkørerne og/eller billeddiagnostisk oplagt metastatisk sygdom under hensyntagen til sygdommens sædvanlige spredningsmønster. Ved tvivl bør fundet søges histologisk/cytologisk verificeret.

2.2 Risikofaktorer stadium I seminom (1, 3-9)

Publicerede danske data fra en stor national kohorteundersøgelse har vist en recidivrisiko på 18,5% efter operation for seminom stadium I. Multivariat undersøgelse viser at tumorstørrelse, samt enten tilstedeværelsen af tumorinvasion i blod- eller lymfekar ved den histopatologiske undersøgelse (vasculær invasion, VI+) eller invasion i epididymis alle er uafhængige prognostiske parametre for udvikling af metastatisk recidiv ved stadium I seminom, se figur 1 (Mortensen et al.)

Tumor size	Epididymis invasion	Relapse free at 5 years	Lower-upper 95% limit	Vascular invasion	Relapse free 5 years	Lower-upper 95% limit
1	-	0.89	0.86-0,92	-	0.89	0.86-0,92
2	-	0.85	0.82-0,88	-	0.85	0.82-0,88
4	-	0.79	0.76-0,83	-	0.80	0.76-0,84
6	-	0.76	0.71-0,80	-	0.76	0.72-0,81
8	-	0.72	0.67-0,78	-	0.73	0.68-0,79
1	+	0.83	0.77-0,90	+	0.85	0.79-0,90
2	+	0.77	0.70-0,85	+	0.80	0.74-0,85
4	+	0.69	0.62-0,78	+	0.73	0.67-0,79
6	+	0.64	0.55-0,74	+	0.68	0.62-0,75
8	+	0.60	0.50-0,71	+	0.65	0.57-0,73

Fig.1: recidivrisiko hos stadium I seminom patienter afhængig af tilstedeværelse af risikofaktorer (tumorstørrelse, vaskulær invasion, invasion i epididymis)

2.3 Risikofaktorer stadium I non-seminoma (2, 17)

Risikoen for metastatisk recidiv ved non-seminom stadium 1 er i en tilsvarende dansk opgørelse vist at være 31%. Tilstedeværelse af vasculær invasion, invasion i rete testis samt forekomst af embryonalt carcinom er uafhængige risikofaktorer for recidiv (Daugaard et al.) (se fig. 2).

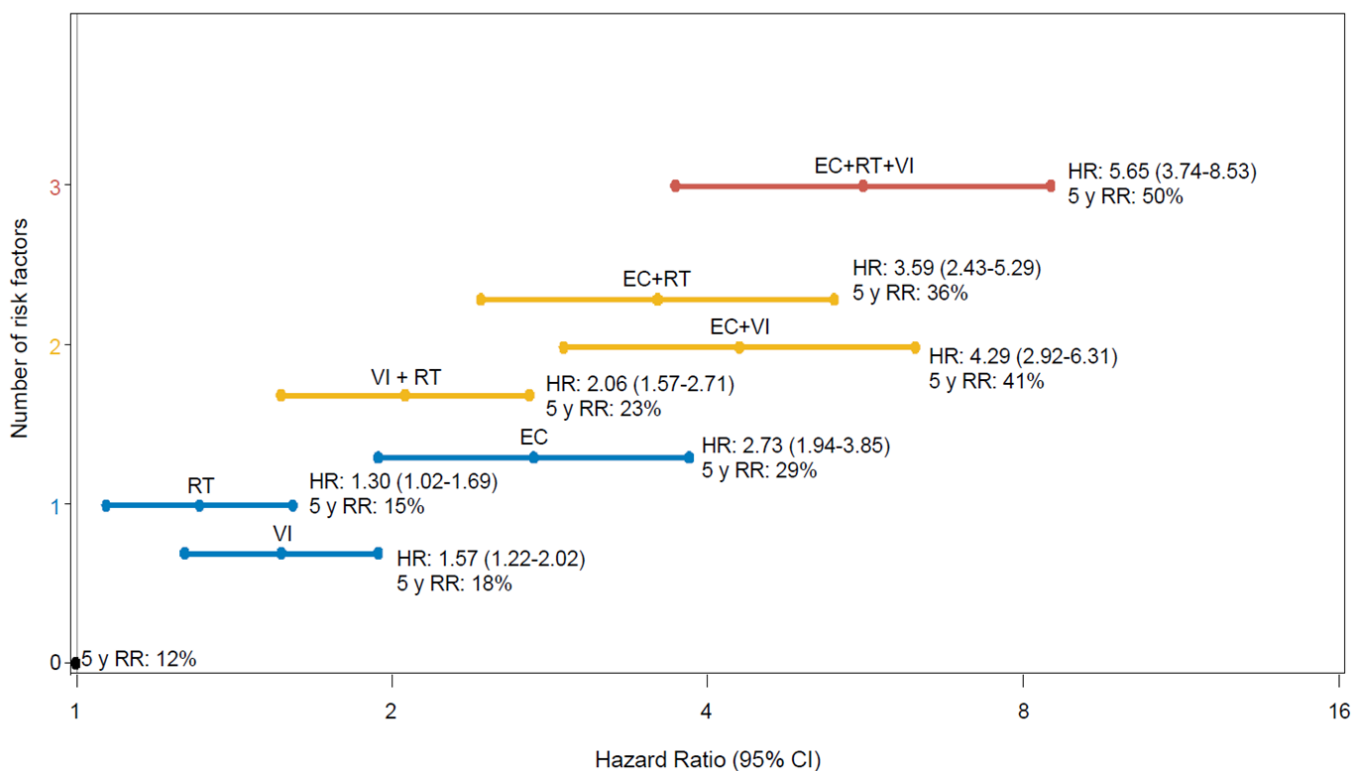


Fig.2: recidivrisiko hos stadium I non-eminom patienter afhængig af tilstedeværelse af risikofaktorer (vaskulær invasion (VI), invasion i rete testis (RT), tilstedeværelse af embryonal carcinom)

2.4 Radiologiske undersøgelser

Computer tomography (CT) af abdomen og pelvis foretages ved stadietildeling efter orkiektomi. Oral og intravenøs kontrast er obligatorisk. Til vurdering af lunger og mediastinum er CT scanning mere følsom end et rgt. af thorax. Man skal dog være opmærksom på at lunge eller pleuralenoduli < 1 cm langt oftest vil repræsentere et falsk positivt fund på en CT scanning hos patienter med seminom uden eller med beskeden metastatisk spredning i retroperitoneum. Dette kan medføre forsinket behandlingstart på grund af udredning af disse fund. Hos patienter med non-seminom og højrisikofaktorer (vasculær invasion) anbefales CT scanning af thorax inkluderet i den initiale CT- stadietildelings undersøgelse. CT af abdomen og pelvis kan give falsk negative fund i op til 30% af tilfældene pga vanskeligheder med at vurdere lymfeknuder baseret på morfologi og størrelse alene. Differentieringen mellem stadium I og IIA (retroperitoneale gld. mindre end 2 cm.) er derfor usikker. Radiologisk er solitær mediastinal eller retroperitoneal lymfeknude over 10 mm i diameter suspekt - ligesom mere end 3-4 lymfeknuder i nyrehilus på mellem 5-10 mm i største diameter vil være det. Sådanne suspekterede fund skal følges op med fornyet CT-scanning efter 4 uger. Ved vækst og negative tumormarkører skal der evt. foretages UL- vejledt biopsi eller finnålsaspiration. En detaljeret radiologisk beskrivelse af lokalisation, antal og størrelse af lymfeknuder skal foretages. Baseret på tilgængelige data forbedrer PET ikke sensitiviteten ved stadietildeling i forhold til CT scanning. Selv ikke ved høj-risiko stadium I patienter har PET vist sig tilstrækkelig følsom til at vise tidlig metastatisk sygdom. PET scanning kan derfor ikke anbefales udenfor protokollerede studier som en del af rutine stadietildelings proceduren.

Hos patienter med ekstragonadale germinalcelletumorer (mediastinale eller retroperitoneale) er primær billeddiagnostik: Røntgen eller CT af thorax, CT af abdomen, UL scanning og kirurgisk biopsi fra begge testikler.

2.5 Behandlings associeret fertilitet og sæddeponering (11-16)

Hos patienter i den fertile alder skal fertilitets potentiale vurderes. Der skal foretages hormonanalyse af total testosteron niveau, luteiniserende hormon (LH), follikel-stimulerende hormon (FSH) og eventuelt sædanalyse. Patienten kan tilbydes cryokonservering før orkiektomi og skal tilbydes cryokonservering inden kemoterapi eller strålebehandling såfremt det ikke allerede er foretaget. Patienter med bilaterale tumorer eller patienter med CIS i kontralaterale testis og svær oligo-, azo- eller aspermi, skal informeres om muligheden for testikulær sæd ekstraktion.

2.5.1 Testosteron substitution

Patienter der har fået foretaget bilateral orkiektomi skal sættes i livslang testosteron substitutionsbehandling for at bibeholde seksuel funktion og undgå senbivirkninger relateret til hypogonadisme. Efter unilateral orkiektomi afhænger behov for substitution med testosteron af serum testosteron niveauet og kliniske symptomer. Risikoen for hypogonadisme efter orchiektomi angives i litteraturen til 10-35%.

2.5.2 Kontraception

Selvom der ikke er rapporteret øget risiko for at få børn med misdannelser efter behandling for testis cancer, foreslås det at anvende sikker antikonception under kemoterapeutisk behandling og 3-12 mdr efter afsluttet behandling.

2.5.3 Fertilitet

Generelt er ca. 25% af patienter med testikelkræft infertile, 25% har nedsat sædkvalitet og 50% har normal sædkvalitet. Alle patienter vil være infertile umiddelbart efter afsluttet kemoterapi og fertiliteten genetableres over de kommende måneder til år hos hovedparten af patienterne. De patienter der har en rimelig sædkvalitet inden behandling med standard kemoterapi vil således sædvanligvis kunne få børn efter endt kemoterapi. Tiden til patienten genvinder sit fertilitets potentiale er meget forskellig og sædcelle produktionen er ofte ringe det første år efter behandling. Der er ikke holdepunkter for en øget forekomst af misdannelser hos børn, hvor faderen er behandlet med kemoterapi for testis cancer.

Referencer:

- 1: Mortensen MS, Lauritsen J, Maria Gry Gundgaard MG, Agerbæk M, Holm NV, Christensen IJ, von der Maase H, Daugaard G. A nationwide cohort study of stage I seminoma patients followed on a surveillance program. DaTeCa 02 study, submitted Eur Urol
- 2: Daugaard G, Gundgaard MG, Mortensen MS, Agerbæk M, Holm NV, Rørth M, von der Maase H, Christensen IJ, Lauritsen J. Surveillance for stage I non-seminoma testicular cancer – Outcomes and long-term follow-up in a population based cohort. Danish Testicular Cancer (DaTeCa) database 01 study. J Clin Oncol (in press)
- 3: Chung PW, Daugaard G, Tydlesley S et al. Prognostic factors for relapse in stage I seminoma managed with surveillance: A validation study. J Clin Oncol 2010;28:15s (abstr 4535).
- 4: Tandstad T, Smaaland R, Solberg A et al Management of seminomatous testicular cancer: A binational prospective population-based study from the Swedish Norwegian testicular cancer study group. J Clin Oncol 2011;29:719-725
- 5: Aparicio J, Maroto P, del Muro XG et al. Risk-adapted treatment in clinical stage I testicular seminoma: the third Spanish Germ Cell Cancer Group study. J Clin Oncol 2011;29:4677-4681.
- 6: Powles T, Robinson, D, Shamash J, et al. The long-term risks of adjuvant carboplatin treatment for stage I seminoma of the testis. Ann Oncol 2008;19:443-447.
- 7: Cummins S, Yau T, Huddart R et al. Surveillance in stage I seminoma patients: a long-term assessment. Eur Urol 2010;57:673-678.
- 8: Chung P, Warde P. Stage I Seminoma: Adjuvant treatment is effective but is it necessary? J Natl Cancer Inst 2011;103:195-196.
- 9: Mead GM, Fossa SD, Oliver RTD, et al: Randomized trials in 2466 patients with stage I seminoma: Patterns of relapse and follow-up. J Natl Cancer Inst 2011;103:241249.
- 10: Oliver TD, Mead GM, Gordon JS. et al. Randomized trial of carboplatin versus radiotherapy for stage I seminoma: mature results on relapse and contralateral testis cancer rates in MRC TE19/EORTC 30982 Study (ISRCTN27163214). J Clin Oncol 2011;29:957-962.
- 11: Brydoy M, Fossa SD, Klepp O et al. Paternity and testicular function among testicular cancer survivors treated with two to four cycles of cisplatin-based chemotherapy. Eur Urol 2010;58:134-140.

- 12: Kim C, McGlynn KA, McCorkle R et al. Fertility among testicular cancer survivors: a case-control study in the U.S. *J Cancer Surviv* 2010;4:266-273.
- 13: Stensheim H, Cvancarova M, Moller B and Fossa SD. Pregnancy after adolescent and adult cancer: A population-based matched cohort study. *Int J Cancer* 2011;129:1225-1236.
- 14: Stahl O, Boyd HA, Giwercman A, Lindholm M, Jensen A, Krüger Kjar S, Anderson H, Cavallin-Stahl E, Rylander L. Risk of birth anomalies in the offspring of men with a history of cancer: a cohort study using Danish and Swedish national registries. *J Natl Cancer Inst* 2011, 103:398-406.
- 15: Kliesch S, Kamischke A, Cooper TG and Nieschlag E. Cryopreservation of human spermatozoa. In Nieschlag E, Behre HM, Nieschlag S (eds): *Andrology – Male reproductive health and dysfunction*, 3rd edition, Springer 2010;505-520.
- 16: Wang C, Nieschlag E, Swerdloff R et al. Investigation, treatment, and monitoring of late-onset hypogonadism in males: ISA, ISSAM, EAU, EAA, and ASA recommendations. *Eur Urol* 2008;55:121-130.
- 17: Albers P, Siener R, Krege S et al. Randomized phase III trial comparing retroperitoneal lymph node dissection with one course of bleomycin and etoposide plus cisplatin chemotherapy in the adjuvant treatment of clinical stage I Nonseminomatous testicular germ cell tumors: AUO trial AH 01/94 by the German Testicular Cancer Study Group. *J Clin Oncol* 2008;26:2966-2972.