

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 (pelvis til perineum) og 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 tabel 1 (Mortensen et al.)

Tabel 1

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).

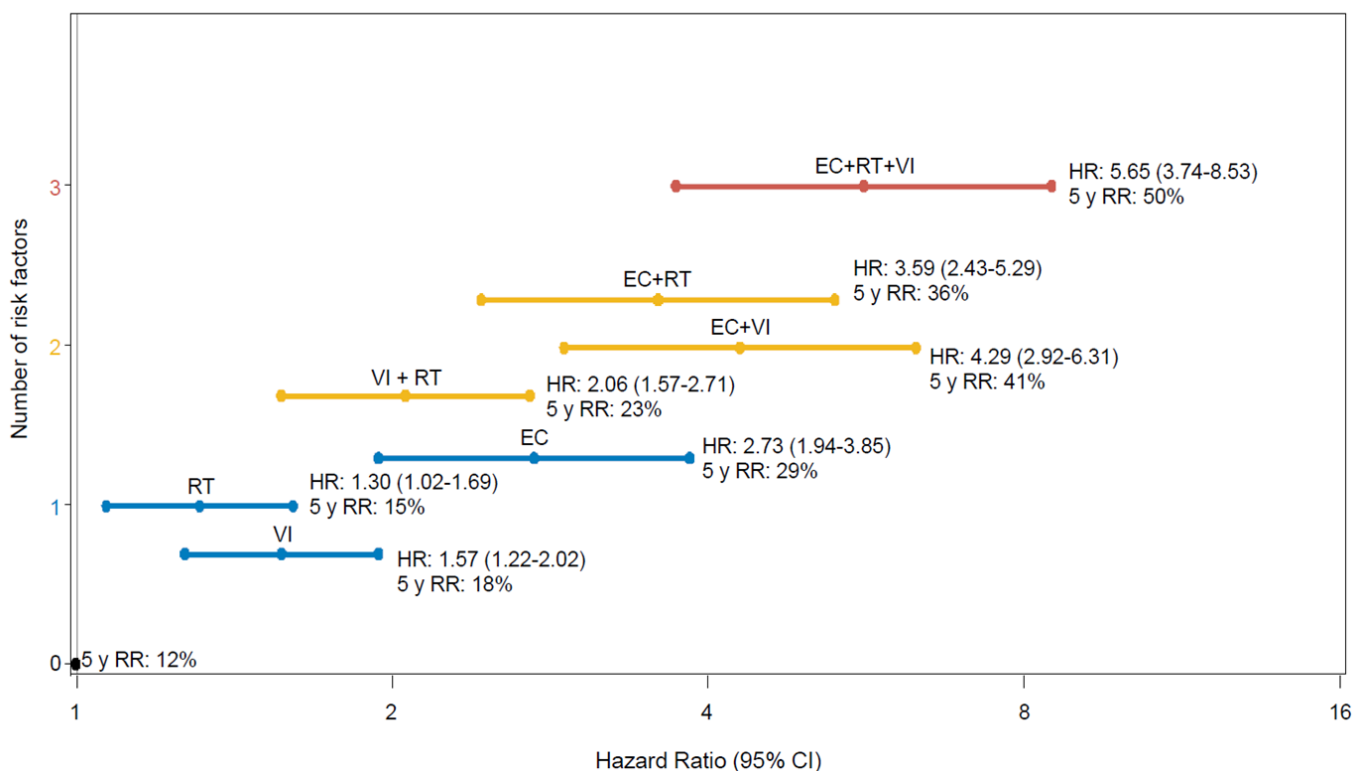


Fig.2: recidivrisiko hos stadium I non-eminom patienter afhængig af tilstedeværelse af risikofaktorer (vaskulær invasion (VI), invasion i rete testis (RT), tilstedeværelse af embryonal carcinom (EC))

2.4 Radiologiske undersøgelser

Computer tomography (CT) af thorax, abdomen pelvis til perineum foretages ved stadietinddeling efter orkiektomi. Intravenøs kontrast er obligatorisk. Man skal 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. Disse fund skal følges op med fornyet CT-scanning efter 6-8 uger. Dette kan medføre forsinket behandlingsstart på grund af udredning af disse fund. CT 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 lymfeknuder 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 suspekter fund skal følges op med ultralydsvejledt biopsi eller alternativt med fornyet CT-scanning efter 6-8 uger. Hvis denne CT-skanning viser vækst og negative tumormarkører skal der foretages UL- vejledt biopsi. En detaljeret radiologisk beskrivelse af lokalisation, antal og størrelse af lymfeknuder skal foretages. Baseret på tilgængelige data forbedrer PET ikke sensitiviteten ved stadietinddeling i forhold til CT scanning. Selv ikke ved højrisiko 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 stadietinddelings proceduren. Der er ikke videnskabelig dokumentation for anvendelse af MR til staging.

Hos patienter med ekstragonadale germinalcelletumorer (mediastinale eller retroperitoneale) er primær billeddiagnostik:

CT af thorax, CT af abdomen og pelvis til perineum, UL scanning og kirurgisk biopsi fra begge

testikler.

2.5 Behandlings associeret fertilitet og sæddeponering (11-16) Mænd med testiscancer har oftest en grad af nedsat sædkvalitet og alle mænd, der mistænkes for testiscancer bør tilbydes sæddeponering inden operation. Baggrunden for at deponering bør foregå før operation er, at det hos nogle få patienter er den tumorbærende testiklen, der udelukke bidrager til spermatozoproduktionen. Hvis det ikke lykkes at foretage sæddeponering inden operation bør det tilbydes snarest muligt herefter. Før start af kemo- eller stråleterapi bør det sikres, at patienten har været tilbudt sæddeponering ellers bør det gøres senest inden start af denne behandling. Patienter med bilaterale tumorer eller patienter med GCNIS i kontralaterale testis og azoo- eller aspermi, skal informeres om muligheden for testikulær sæd ekstraktion (TESE).

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 de generelle helbredsmæssige senbivirkninger relateret til testosteronmangel. Efter unilateral orkiektomi afhænger behov for substitution med testosteron af den tilbageværende testikels kapacitet. Hvis patienten har symptomer forenelige med testosteronmangel bør serum- eller plasmaniveauet af såvel totaltestosteron som beregnet frit-testosteron bestemmes. Hvis denne screening ikke udelukker testosteronmangel, bør patienten henvises til endokrinologisk afdeling til evt. videre udredning og behandling (se "National Behandlingsvejledning om testosteronmangel" fra Dansk Endokrinologisk Selskab) Risikoen for testosteronmangel efter orkiektomi 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 har ca. 25% af patienter med testikelkræft azoospermi, 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 mange af patienterne. Spontanforløbet er ikke sikkert forudsigeligt. De patienter, der har en rimelig sædkvalitet inden behandling med standard kemoterapi vil således have en større chance for at genvinde sædkvaliteten efter endt kemoterapi end mænd, der havde en dårligere sædkvalitet. Tiden til patienten genvinder sit fertilitets potentiale er meget forskellig og sædcelleproduktionen 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, 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. *Eur Urol*. 2014 Dec;66(6):1172-8.
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. *J Clin Oncol*. 2014 Dec 1;32(34):3817-23.
3. Chung P, Daugaard G, Tyldesley S et al. Evaluation of a prognostic model for risk of relapse in stage I seminoma surveillance. *Cancer Med*. 2015 Jan;4(1):155-60.
4. Tandstad T, Smaaland R, Solberg A et al Management of seminomatous testicular cancer: A binational prospective population-bases 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.