

10. Sen-bivirkninger (1-20)

Nedsat **sædkvalitet** er en risikofaktor for at udvikle testis cancer og i overensstemmelse med det har testis cancer patienter allerede i årene inden tumorudviklingen haft nedsat fertilitet som gruppe betragtet. Sædkvaliteten forværres formentlig når testis canceren udvikler sig og reduceres yderligere i forbindelse med orkiektomien. Eventuel efterfølgende kemoterapi forværrer også sædkvaliteten. I hvilken grad den enkelte patient kan generhverve en sædkvalitet er uafklaret men er stærkt korreleret dels til udgangspunktet dels til den behandling, der er givet. Selv hos mænd, der generhverver sædkvaliteten i en grad, er det en proces som kan tage flere år. Det er derfor oplagt, at patienter med testikelcancer kan have fertilitetsproblemer efter i øvrigt veloverstået cancerbehandling. På denne baggrund bør alle patienter tilbydes sæddeponering inden opstart af behandling, se kapitel 2.5.

Der er ingen øget risiko for malformationer hos børn, hvis fædre er behandlet for testikelkræft.

Risikoen for at testiscancerpatienter udvikler **testosteronmangel** er relativ stor og øges både af kemoterapi og stråleterapi. Umiddelbart efter unilateral orkiektomi reduceres testosteronniveauet, hvorefter den tilbageværende testikels Leydigceller vil forsøge at øge deres testosteronproduktion for at kompensere. Det er ikke afklaret, hvor lang tid denne tilpasningsproces tager, men hos nogle formentlig op til 6 måneder eller mere. Man bør derfor være tilbageholdende med at sætte patienter i testosteronsubstitution umiddelbart efter unilateral orkiektomi med mindre det skønnes oplagt at den tilbageværende testikels Leydigceller ikke har potentiale til at kompensere. Udvikling af testosteronmangel sker sædvanligvis gradvist over en kortere eller længere periode. På grund af risikoen for at udvikle testosteronmangel er der derfor behov for regelmæssig monitorering af serum- eller plasmaværdierne af total-testosteron, beregnet frit-testosteron samt LH

Mandlig testosteronmangel defineres som en tilstand med symptomer eller fund på testosteronmangel og samtidigt lavt s-testosteron. Primær testosteronmangel, som er det typiske for testiscancerpatienter, er ledsaget af øget niveau af luteiniserende hormon (LH).

Ingen symptomer eller fund er specifikke for testosteronmangel. Diagnosen beror således på en samlet vurdering og kan ikke stilles ud fra biokemi eller symptomer isoleret set. Generelt gælder, at symptomer og anamnese/objektive fund ved testosteronmangel har stor sensitivitet, men lav specificitet. Forekomsten af de enkelte symptomer afhænger af graden af testosteronmangel.

Symptomer, der kan lede til mistanke om testosteronmangel er:

Nedsat seksuel lyst (libido) og aktivitet, reduceret antal spontane morgenerektioner, erektil dysfunktion.

Nedsat energi, motivation, initiativ og selvtillid.

Tristhed, depressive tanker, nedsat koncentrationsevne og hukommelse, søvnforstyrrelser, øget søvnbehov.

Nedsat fysisk kapacitet.

Gynækomasti.

Nedsat muskelmasse og styrke.

Central adipositas og høj BMI.

Osteoporose/osteopeni.

Hedestigninger, svedeture.

Let anæmi uden anden påviselig årsag.

Kan mistanken om testosteronmangel ikke udelukkes bør patienterne henvises til endokrinologer eller andre speciallæger med andrologisk specialviden til yderligere udredning og eventuel testosteronsubstitution. Udredningen bør forbeholdes patienter med symptomer eller fund tydende på testosteronmangel og ikke foretages under akut sygdom.

(Dansk Endokrinologisk Selskab: National Behandlingsvejledning om mandlig testosteronmangel)

Der er en 1.5 gange øget risiko for udvikling af **hjerter-kar sygdom** hos patienter behandlet med kemoterapi. Senbivirkninger kan også ses i form af **metabolisk syndrom** (8-10). Dette ses hos 20-30% af langtidsoverlevende. Metabolisk syndrom kan ses relativt tidligt, allerede 3-5 år efter behandling. Dette bør aktivt monitoreres og behandles. Risikofaktorer for kardiovaskulær sygdom er hyperkolesterolemi og hypertension. Patienterne bør opfordres til rygeophør. Årsagen til de sene kardiovaskulære skader er ikke klart belyst. Der kan være tale om en direkte endovaskulær skade eller en accelereret arteriosclerose (11,12).

Andre potentielle sen-bivirkninger som **nefrotoxicitet**, **testosteronmangel**, **persisterende neurotoxicitet**, **Raynaud phenomen** og **ototoxicitet** kan ses hos 15-25% af langtidsoverlevende og bør behandles adækvat. Lunge- og nefrotoksicitet har dog vist sig at være minimal hos de patienter der kun modtager standardbehandling. Efter 5 års opfølgning er lungefunktionsnedsættelsen meget begrænset undtagen hos patienter der har fået foretaget lungekirurgi, har haft lungeemboli i behandlingsforløbet eller tilhører den dårlige prognostiske gruppe. Hvad angår nefrotoksicitet er denne tæt korreleret til antal af behandlingsserier og nedsættelsen af den glomerulære filtrationshastighed (GFR) er delvis reversibel (14). Den relative risiko (RR) for udvikling af behandlings-induceret **sekundær cancer** afhænger af patientens alder på diagnosetidspunktet og den behandling der er givet. Hos danske testis cancer patienter er den 20-årige kumulative incidens af sekundær cancer 7.8%(surveillance), 7.6%(BEP), 13.5%(stråleterapi), 9.2%(mere end en linje behandling), og 7.0% (kontroller). Der er ingen øget risiko for sekundær cancer efter surveillance, mens HRs var 1.7 (95%CI, 1.4-2.0), 1.8 (95%CI, 1.5-2.3), og 3.7 (95%CI, 2.5-5.5), efter henholdsvis BEP, stråleterapi og mere end en linje behandling. Dødelighed af andre årsager end germinalcelle tumorer var nedsat efter surveillance, men øget 1.3 gange efter BEP og stråleterapi og med 2.6 gange efter mere end en linje behandling. Øget dødelighed på grund af sekundær cancer blev set efter BEP (HR, 1.6; 95%CI, 1.2-2.2), stråleterapi (HR, 2.1; 95%CI, 1.5-2.9), og mere end en linje behandling (HR, 5.8; 95%CI, 3.6-9.6).

. Tilfælde af leukæmi efter en kumulativ dosis af etoposid < 2g (rapporteret incidens 0.6%) og etoposid doser > 2g (rapporteret incidens 2%) ses oftest i den første dekade efter behandling. Patienter der har fået mere end en linje behandling (kemoterapi og strålebehandling eller flere linjer kemoterapi) har betydelig større risiko for senbivirkninger.

Livskvalitet hos testis cancer overlevende ser ud til at være sammenlignelig med normalbefolkningens, men vedvarende bivirkninger til behandlingen har en stærk sammenhæng med både nedsat fysisk og psykisk velbefindende. Angst niveauet er højere hos testis cancer overlevende og er formodentlig drevet af angst for tilbagefald. Der er også en øgning i rapporteret træthed.

Testis cancer overlevende skal rådgives om en sund levevis med henblik på at minimere risikofaktorer så som rygning og inaktivitet. Patienterne bør screenes for kendte risikofaktorer i form af forhøjet blodtryk, hyperlipidæmi og testosteron mangel.

Referencer

1. Møller og Skakkebæk, BMJ. 1999 Feb 27;318(7183):559
2. Petersen et al J Clin Oncol. 1999 Mar;17(3):941-7
3. Petersen et al J Urol. 1999 Mar;161(3):822-6
4. Petersen et al. Ann Oncol. 1994 Apr;5(4):355-8
5. Eberhard J Eur J Endocrinol. 2008 Apr;158(4):561-70.

6. Bandak et al *Andrology*. 2016 May;4(3):382-8.
7. 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.
8. 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.
9. 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.
10. 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.
11. 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.
12. 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.
13. Abouassaly R, Fossa SD, Giwercman A et al. Sequelae of treatment in long-term survivors of testis cancer. *Eur Urol* 2011;60:516-526.
14. Altena R, Hummel YM, Nuver J et al. Longitudinal changes in cardiac function after cisplatin-based chemotherapy for testicular cancer. *Ann Oncol* 2011;22:2286-93.
15. Altena R, Perik PJ, van Veldhuisen DJ, et al. Cardiovascular toxicity caused by
a. cancer treatment: strategies for early detection. *Lancet Oncol* 2009;10:391-399.
16. Hagnes HS, Wethal T, Aass N, et al. Cardiovascular risk factors and morbidity in long-term survivors of testicular cancer: a 20-year follow-up study. *J Clin Oncol* 2010;28:4649-4657.
17. Brydoy M, Oldenburg J, Klepp O et al. Observational study of prevalence of longterm Raynaud-like phenomena and neurological side effects in testicular cancer survivors. *J Natl Cancer Inst* 2009;101:1682-1695.
18. Glendenning JL, Barbachano Y, Norman AR et al. Long-term neurologic and peripheral vascular toxicity after chemotherapy treatment of testicular cancer. *Cancer* 2010;116:2322-2331.
19. Jakob Lauritsen, Maria Gry Gundgaard Kier, Mikkel Bandak, Mette Saksø Mortensen, Frederik Birkebæk Thomsen, Jann Mortensen, Gedske Daugaard. Pulmonary function in germ cell cancer patients treated with bleomycin-etoposide-cisplatin (BEP). *J Clin Oncol* 2016 May 1;34(13):1492-9
20. Jakob Lauritsen, Mette S. Mortensen, Maria G. Gundgaard, Ib Jarle Christensen, Mads Agerbaek, Ramneek Gupta, Gedske Daugaard. Renal impairment and late toxicity in germ-cell cancer survivors. *Ann Oncol*. 2015 Jan;26(1):173-8.