

Richtlijn voor Urologische tumoren, Testiscarcinoom

Verantwoording

*Regio: Vereniging van Integrale Kankercentra , Datum vaststellen: 01-06-02 , Verantwoording: LWG
Urologische tumoren update 23-09-08*

Algemeen

Voorwoord

De Landelijke Werkgroep Urologische Tumoren heeft tot doel het schrijven van integrale, landelijke richtlijnen voor de diagnostiek, behandeling en follow-up van urologische tumoren, ter bevordering van de kwaliteit van zorg voor deze patiënten. Deze richtlijn voor diagnostiek en behandeling van kiemceltumoren van de testis is bedoeld voor medisch specialisten, huisartsen en oncologie-verpleegkundigen.

VIKC-richtlijnen geven over een omschreven onderwerp een inventarisatie van de 'stand der wetenschap' op het moment van publicatie. Richtlijnen zijn geen dwingende voorschriften, maar geven een ondersteuning voor het medisch handelen. De gegeven adviezen moeten worden gezien als de 'minimale standaard' die in de meest voorkomende gevallen een handelwijze aangeven, welke in de beroepsgroep een breed draagvlak heeft. Specifieke omstandigheden kunnen het noodzakelijk maken dat voor een andere handelwijze gekozen wordt: in deze gevallen zal derhalve afgeweken worden van de richtlijn. Afwijken van de richtlijn dient, met redenen omkleed, duidelijk in de status vermeld te worden.

Landelijke richtlijnen hebben per definitie een globaal karakter: aanpassing ervan op lokaal niveau kan wenselijk en/of noodzakelijk zijn. Daarnaast kan een landelijke richtlijn aanleiding zijn om een reeds bestaand lokaal protocol aan te passen of te wijzigen.

Woord van aanbeveling

Deze richtlijn is opgesteld door de Landelijke Werkgroep Urologische Tumoren. De werkgroep is samengesteld uit gemandateerde vertegenwoordigers uit de regionale Integrale Kanker Centra en van de Nederlandse Vereniging van Urologie, de Nederlandse Vereniging voor Medische Oncologie, de Nederlandse Vereniging voor Radiotherapie en Oncologie, de Nederlandse Vereniging voor Pathologie, de Nederlandse Vereniging voor Klinische Chemie, de Nederlandse Vereniging voor Psycho-Oncologie en de Vereniging van Oncologie Verpleegkundigen. In de richtlijn is tevens het commentaar van het Nederlands Huisartsen Genootschap en de Nederlandse Vereniging voor Oncologie verwerkt. Zie bijlage Redactie.

Algemeen

Tumoren van de testis worden ingedeeld in kiemceltumoren, stroma tumoren en overige tumoren (o.a. maligne lymfomen). Tumoren van paratesticulaire structuren vormen een aparte groep. Deze richtlijn beperkt zich tot de (postpuberale) kiemceltumoren (seminoom en non-seminoom) van de testis. In de tekst wordt gemakshalve gesproken over testiscarcinoom.

De incidentie van het testiscarcinoom is 4-6 per 100.000 mannen per jaar, met een geringe jaarlijkse toename. De mortaliteit bedraagt 0.3 per 100.000 mannen per jaar. Dit betekent dat in Nederland jaarlijks bij 400 mannen de diagnose wordt gesteld en dat ongeveer 25 mannen per jaar aan deze tumor overlijden. Seminomen en non-seminomen zijn nagenoeg gelijk verdeeld. De hoogste incidentie wordt bij het non-seminoom gezien in de 2de-3de decade en bij het seminoom in de 4de decade.

Kiemceltumoren van de testis zijn in het algemeen snel groeiende, agressieve tumoren, die primair uitzaaien naar de ipsilaterale lymfeklieren bij de nierhilus en verder hematogeen naar de longen. Toch behoren zij tot de maligne tumoren met de beste prognose. Dit is vooral te danken aan de introductie in de laatste 20 jaar van nieuwe chemotherapie schema's en verbeterde chirurgische technieken. Vanwege het weinig frequente voorkomen en de vaak ingewikkelde multidisciplinaire behandelingen worden de beste resultaten bereikt in gespecialiseerde centra.

REDACTIE REVISIE RICHTLIJN TESTISCARCINOOM

Revisie richtlijn testiscarcinoom

Kerngroep:

Dr. R. de Wit, Erasmus Medisch Centrum, medisch oncoloog, Daniël Den Hoedkliniek, Rotterdam

Dr. J.A. Gietema, internist-oncoloog, Universitair Medisch Centrum Groningen

Dr. Th.M. de Reijke, uroloog, Academisch Medisch Centrum, Amsterdam

Overige leden:

Prof.dr. J.J. Battermann, radiotherapeut-oncoloog, Universitair Medisch Centrum Utrecht

Dr. A.C.M. van den Bergh, radiotherapeut, Universitair Medisch Centrum Groningen

Dr. F.C.J.M. van Gils, radiotherapeut-oncoloog, Maastricht Clinic, Maastricht

Mw. dr. C.A. Hulsbergen-van de Kaa, patholoog, UMC St. Radboud, Nijmegen

Dr. I.J. de Jong, uroloog, Universitair Medisch Centrum Groningen

Dr. M. Los, internist-oncoloog, St. Antonius ziekenhuis Nieuwegein

Dr. R.J.A. van Moorselaar, uroloog, Vrije Universiteit Medisch Centrum, Amsterdam

Prof.dr. J.A. Witjes, uroloog, UMC St. Radboud, Nijmegen

Screening

Het testiscarcinoom, vooral het non-seminoom, is in het algemeen een snel groeiende tumor. Vroege diagnostiek en tijdige behandeling zijn essentieel omdat de prognose beter is bij kleiner tumor volume. Zelfonderzoek van de testes is de basis voor vroege diagnostiek. Mannen met een verhoogd risico op een testistumor zoals testiscarcinoom in de familie, atrofische testis, niet ingedaalde testis, status na orchidopexie, verminderde fertiliteit en ook mannen die al behandeld zijn voor een testiscarcinoom moeten door de behandelende arts gewezen worden op het belang van regelmatig zelfonderzoek.

Erfelijke aspecten: familiair en erfelijk testiscarcinoom

Sommige mannen hebben op grond van erfelijke of familiale factoren een verhoogde kans op testiscarcinoom. Ook hier is zelfonderzoek de hoeksteen van vroeg-diagnostiek.

Familiaire clustering van testistumoren is bij herhaling beschreven, maar komt slechts voor in 2% van de gevallen. De genetische basis voor het testiscarcinoom is vooralsnog onduidelijk.

In het algemeen is er een verhoogde kans op testistumoren bij (erfelijke) syndromen met hypogonadisme (bijv. testiculaire feminisatie, mixed gonadale dysgenese).

Referenties

Dieckmann KP, Pichlmeier U. The prevalence of familial testicular cancer; An analysis of two patient populations and a review of the literature. *Cancer* 1997; 80: 1954-1960.

Heidenreich A, Srivastava S, Moul JW, Hofmann R. Molecular genetic parameters in pathogenesis and prognosis of testicular germ cell tumors *Eur. Urol.* 2000; 37: 121-135.

Sonneveld DJA, Sleijfer DTh, Schaffordt Koops H, Sijmons RH, van der Graaf WTA, Sluiter WJ, Hoekstra HJ. Familial testicular cancer in a single-centre population. *Eur. J. Cancer* 1999; 35: 1368-1373.

Westergaard T, Olsen JH, Frisch M, Kroman N, Nilesen JW, Melbye M. Cancer risk in fathers and brothers of testicular cancer patients in Denmark. A population-based study. *Int. J. Cancer* 1996; 66: 627-631.

Diagnostiek

De diagnostiek zal in de regel gebeuren door de uroloog.

Medisch technisch

Anamnese

Letten op:

- (Pijnloze) zwelling in het scrotum of lokale verharding en deformatie van de testis.
- Voorgaand trauma of ontsteking van testis of epididymis
- Rugpijn
- Gynaecomastie
- Cryptorchisme en eventuele operaties zoals orchidopexie, liesbreukoperatie.

Lichamelijk onderzoek

Speciaal letten op:

- Grootte en consistentie van de aangedane testis (vergelijken met contralaterale testis).

Zie ook bijlage: Bilaterale testistumor

- Symptomatische hydrocele
- Palpabele lymfeklieren
- Supraclaviculaire zwelling, m.n. links
- Palpabele tumor in de buik t.g.v. lymfeklier- of levermetastasen
- Gynaecomastie

Aanvullend onderzoek

Laboratorium

Obligaat:

- Tumormerkstoffen:

beta-Humaan Chorio Gonadotrofine (β -HCG)

alfa-foetoproteïne (α -FP)

lactaat-dehydrogenase (LDH)

Bepaling van β -HCG geschiedt met antilichamen specifiek voor de β -keten. Bij meting van HCG zullen daarom zowel het intacte molecuul als de β -subunits worden aangetoond. Omdat in het dagelijks spraakgebruik meestal gesproken wordt over β -HCG wordt deze terminologie in deze richtlijn gebruikt. Bloed voor bepaling van de tumormerkstoffen moet vóór de orchiectomie afgenomen worden en nadien wekelijks om normalisatie van deze tumormerkstoffen vast te stellen. De halfwaardetijd van β -HCG is 24-48 uur en van α -FP 5-7 dagen.

Optioneel:

- Lever- en nierfunctie
- Elektrolyten
- Hb, leukocyten, trombocyten, differentiatie
- Cryopreservatie van semen (in overleg met patiënt en partner)

Beeldvormende diagnostiek

- Echografie testes
- CT-scan thorax en abdomen
- Bij patiënten met slechte prognose (of β -HCG > 10.000 U/L of klinische verdenking hersenmetastasen) (zie slechte prognose onder hoofdstuk Diagnostiek): MRI hersenen, eventueel CT-hersenen
- Botscan bij verdenking op skeletmetastasen (zeldzaam)

Chirurgische diagnostiek

Inguinale orchiectomie

De inguinale orchiectomie is diagnostisch en tevens het begin van de behandeling. De operatie wordt bij voorkeur zo spoedig mogelijk, doch zeker binnen 2-3 dagen uitgevoerd, tenzij er op dat moment al aanwijzingen zijn voor metastasen. Dan bestaat de kans dat de ziekte snel verslechtert en dient orchiectomie met PA-onderzoek en beleidsbepaling in overleg met de medisch oncoloog met spoed, bij voorkeur binnen 24 uur na het stellen van de klinische diagnose, te worden uitgevoerd. Alleen als er sprake is van uitgebreide metastasen met risico's van complicaties (bijv. zeer uitgebreide longmetastasen met risico van dyspnoe) en de klinische diagnose vaststaat kan een snelle start van

de chemotherapie de voorkeur hebben, waarbij de orchiectomie op een later tijdstip wordt uitgevoerd. (Voor techniek zie: inguinale orchiectomie)

Bilateraal voorkomen van testistumoren

Het bilateraal voorkomen van testistumoren wordt in 1 tot 2% van de gevallen beschreven. Synchrone bilaterale tumoren komen in $\pm 0.7\%$ voor bij mannen met een testiscarcinoom en 1.5% ontwikkelt een metachrone tumor binnen 5 jaar. Bij bilateraal voorkomende tumoren wordt overleg over de behandeling met een expertise centrum geadviseerd. (Zie ook: bijlage bilateraal voorkomen van testistumoren)

Carcinoma in situ van de testis (intratubulaire kiemcel neoplasie / IGCN / TIN)

Carcinoma in situ van de testis wordt beschouwd als een precursor laesie van een kiemceltumor. Bij een patiënt met een testiscarcinoom moet een biopsie van de contralaterale testis voor de detectie van CIS overwogen worden bij maldescensus testis, infertiliteit, hypotrofie van de testis (volume <12 ml en <40 jaar), microcalcificaties in de testis, familiair testiscarcinoom en bij mannen <30 jaar bij wie een testiscarcinoom is vastgesteld. Deze biopsie kan open of transscrotaal met naaldbiopsie (met behulp van de biopsy-gun) genomen worden. (Zie ook: bijlage carcinoma in situ)

Pathologisch-anatomisch onderzoek van het orchiectomie preparaat

Macroscopie:

- Afmetingen orchiectomie preparaat
- Afmetingen testis in 3 dimensies
- Lengte funiculus spermaticus
- Aspect buitenzijde
- Maximale diameter van de tumor
- Lokalisatie van de tumor
- Aspect van de tumor
- Multifocaliteit
- Aspect van omgevend testis parenchym
- Ingroei in omgevend weefsel (tunica albuginea, epididymis, funiculus, rete testis)

Sampling voor microscopie

- Representatieve coupes van de macroscopisch verschillende delen van de tumor (inclusief necrotische en hemorrhagische delen; ruim bemonsteren: tenminste 1 cassette per cm. maximale tumordiameter)
- Overgang tumor naar normaal testis parenchym en testis parenchym op afstand van de tumor
- Overgang tumor naar tunica albuginea
- Overgang tumor naar epididymis en rete testis
- Proximale snijvlak funiculus spermaticus
- Basis funiculus binnen 1 cm. afstand tot testikel

Aanvullend immuunhistochemisch onderzoek (optioneel)

- PLAP en/of c-kit (CD117) voor CIS;
- α -FP voor dooierzak tumor of dooierzak differentiatie in non-seminoom
- β -HCG voor choriocarcinoom of geïsoleerde trophoblastaire reuscellen (in seminoom)
- cytokeratine (8 en 18) en CD30 (en PLAP en CD117) voor DD. seminoom versus non-seminoom

Conclusie PA-verslag:

In de conclusie van het PA-verslag worden het type tumor (zie bijlage WHO-classificatie naar tumortype) en het lokale pTNM stadium vermeld (zie ADDENDUM).

In het PA verslag (macroscopie, microscopie en conclusie) dienen de volgende gegevens te staan:

- orchiectomie preparaat, zijdigheid
- lokalisatie en maximale diameter van de tumor
- multifocaliteit
- type tumor volgens WHO-classificatie (zie: bijlage WHO-classificatie naar tumortype; bij gemengde kiemceltumoren iedere component benoemen en relatieve percentage schatten)
- lokale tumoruitbreiding (epididymis, rete testis, tunica albuginea, tunica vaginalis, scrotum, funiculus)
- (lymf)angio-invasie (in testis, tunica albuginea of funiculus)
- resectievlak funiculus spermaticus

- intratubulaire neoplasie (TIN, CIS)

Stadiumindeling

Er worden twee indelingen gebruikt. Een klinische stadiumindeling, die vooral praktische betekenis heeft voor het kort documenteren waar de ziekte gelokaliseerd is en een indeling naar prognostische groepen. Deze laatste indeling wordt gebruikt om bij gemetastaseerde ziekte de chemotherapeutische behandeling te bepalen. Zie bijlage Klinische stadiumindeling, bijlage Prognostische indeling en TNM classificatie.

INGUINALE ORCHIECTOMIE

Voor de orchiectomie moet serum zijn afgenomen voor de bepaling van de tumormerkstoffen (α -FP, β -HCG, LDH).

De orchiectomie wordt inguinaal uitgevoerd (zie ook bijlage voor 'scrotal violation'). Een inguinale incisie wordt gelegd craniaal van het ligament van Poupart. De fascia van de musculus obliquus externus wordt vanaf de annulus inguinalis externus over de lengte van de incisie geïncideerd. De funiculus wordt vrijgeprepareerd, geteugeld en niet kwetsend afgeklemd. Vervolgens wordt de testikel gemobiliseerd tot in de wond. Indien bij inspectie ook maar enige verdenking op "tumor" bestaat, worden de testiculaire vaten en de ductus deferens separaat geligeerd ter hoogte van de annulus inguinalis internus. Als bij de operatie een andere diagnose gesteld wordt, kan eventueel een incisie biopsie met vriescoupe onderzoek verricht worden. Voor de operatie kan met de patiënt besproken worden of in dezelfde zitting een testisprothese geplaatst zal worden.

Een partiële resectie van de testis wegens tumor in een solitaire testis kan alleen bij kleine tumoren gedaan worden en moet worden omgeven met extra voorzorgen, zoals vriescoupe-onderzoek van de snijvlakken. De resttestikel zal bestraald moeten worden bij een aangetoonde tumor, waarmee de fertiliteit definitief verloren is, maar de hormonale functie behouden kan blijven. De indicatie voor een partiële resectie dient te worden overlegd met het centrum.

'SCROTAL VIOLATION'

'Scrotal violation' is iedere transscrotale benadering van de scrotale inhoud, dit geldt voor zowel de diagnostiek als de behandeling van het testiscarcinoom.

Historisch is de standaard behandeling voor het testiscarcinoom de hoog inguinale orchiectomie. Iedere andere benadering (scrotale orchiectomie, open of percutane naaldbiopsen) is steeds veroordeeld, omdat deze de prognose nadelig zou beïnvloeden. Deze patiënten werden aanvullend behandeld met hemiscrotectomie, inguinale lymfeklierdissectie, lokale bestraling of chemotherapie. Dit leidde tot aanzienlijke morbiditeit. Zo werd bij meer dan 20% van de lokaal adjuvant bestraalde patiënten een azoöspermie vastgesteld.

Uit later onderzoek bleek de prognose na 'scrotal violation' niet altijd slechter te zijn in vergelijking met een inguinale orchiectomie. Een meta-analyse uit 1995 liet zien dat 'scrotal violation' zonder nabehandeling werd geconstateerd bij 206 van de 1182 patiënten. Voor de totale groep was het percentage lokaal recidief bij 'scrotal violation' 2,95. Bij een inguinale orchiectomie was dit slechts 0,3% ($p < 0,001$). Er was echter geen statistisch significant verschil in metastasen op afstand en het overlevingspercentage.

Bij stadium I patiënten was er bovendien geen verschil in kans op lokaal recidief. Dit gold voor zowel seminomen als non-seminomen.

Patiënten met 'scrotal violation' toonden na de genoemde adjuvante therapie geen significante verlaging in recidiefpercentage, metastasen op afstand of verbetering van het overlevingspercentage. Het gebrek aan statistische significantie in de subgroepen hangt samen met de kleine aantallen.

Routine profylactische inguinale lymfeklierdissectie is niet noodzakelijk en hoeft alleen te worden uitgevoerd indien er na chemotherapie nog palpabele lymfeklieren aanwezig zijn.

Samenvatting: indien er geen sprake is van duidelijke 'tumor spill' of positieve snijvlakken, is bij patiënten met 'scrotal violation' adjuvante therapie niet aangewezen gezien de morbiditeit ervan. Wel is nauwkeurige controle van het scrotum belangrijk. Adjuvante behandeling (hemiscrotoctomie, lokale radiotherapie van het hemiscrotum of chemotherapie) is alleen nodig indien er sprake is van een bewezen lokaal recidief.

Referenties

Aki FT, Bilen CY, Tekin MI, Ozen H. Is scrotal violation per se a risk factor for local relapse and metastases in stage I nonseminomatous testicular cancer? *Urology* 2000; 56: 459-462.
Capelouto CC, Clark PE, Ransil BJ, Loughlin KR. A review of scrotal violation in testicular cancer: is adjuvant local therapy necessary? *J. Urol.* 1995; 153: 981-985.
Lebovitch I, Baniel J, Foster RS, Donohue JP. The clinical implications of procedural deviations during orchiectomy for nonseminomatous testis cancer. *J. Urol.* 1995; 154: 935-939.

BILATERAAL VOORKOMEN VAN TESTISTUMOREN

Synchroon voorkomende bilaterale kiemceltumoren van verschillende oorsprong zijn extreem zeldzaam. Indien er wel bilateraal een tumor aanwezig is, moet men denken aan lymfomen, leukemische infiltratie, metastase van een andere tumor en een Leydigcel- of Sertoliceltumor.

Met name na een puur seminoom is het risico op een tweede testistumor verhoogd. Tevens is de kans op een tweede, niet van de testis uitgaande, tumor hierbij verhoogd. Dit is waarschijnlijk niet gerelateerd aan de behandeling.

Meestal worden bilaterale tumoren sequentieel gedetecteerd. Daarom is het van belang dat na de initiële diagnose ook controle en follow-up van de contralaterale testikel wordt verricht. Na bilaterale orchiectomie moet het belang van hormoonsuppletie besproken worden.

CARCINOMA IN SITU (CIS)

Carcinoma in situ wordt aangetroffen in testisweefsel nabij kiemceltumoren (90%) en bij patiënten met een verhoogd risico op testistumoren: maldescensus (2-4%), onduidelijk geslacht (25%), hypotrofie van de testis, microcalcificaties in de testis en infertiliteit (0-1%). Oligospermie op zich geeft geen duidelijk verhoogde prevalentie. Bij patiënten bekend met een testistumor wordt in 5% in de contralaterale testis CIS gevonden. Standaard biopsie van de contralaterale testis bij patiënten met een tumor wordt als routine onderzoek niet aanbevolen. Wel op indicatie, zie: *carcinoma in situ van de testis*. CIS komt in minder dan 1% voor in de normale mannelijke populatie en wordt niet gevonden in patiënten boven de 50 jaar. 64% van de gevallen met CIS wordt gevonden in klinisch normale testes. Als CIS niet behandeld wordt is de kans op het ontstaan van kiemceltumoren binnen 5 jaar 50% en na 7 jaar 70%.

De diagnose kan gesteld worden door chirurgische biopsie. Met betrekking tot het stellen van de diagnose is echografie van beperkte waarde, ofschoon niet-palpabele invasieve tumoren en ook CIS soms echografisch herkend kunnen worden (irregulaire patronen). Vaak komt carcinoma in situ multifocaal of diffuus voor. De sensitiviteit van een testisbiopt is 95%, echter vals-negatieve biopten zijn beschreven.

De therapie van CIS is lage dosis radiotherapie. De optimale dosis ligt tussen de 14 en 18 Gy. De kiemcellen gaan ten gronde, de Leydigcellen kunnen gespaard blijven. Hormoon suppletie is dan niet altijd nodig. Ofschoon chemotherapie met Cisplatin CIS kan genezen, is er een 42% cumulatief risico op recidief van CIS binnen 10 jaar.

Referenties

Cappelen T, Fosså SD, Stenwig AE, Aass N. False-negative biopsy for testicular intraepithelial neoplasia and high-risk features for testicular cancer. *Acta Oncol.* 2000; 39: 105-109.
Dieckmann KP, Skakkebaek NE. Carcinoma in situ of the testis: review of biological and clinical features. *Int. J. Cancer* 1999; 83: 815-822.
Montie JE. Carcinoma in situ of the testis and bilateral carcinoma. *Urol Clin N Am* 1993; 20: 127-132.
van Basten JP, Hoekstra HJ, van Driel MF, et al. Cisplatin-based chemotherapy changes in the incidence of bilateral testicular cancer. *Ann. Surg. Oncol.* 1997; 4: 342-348.

WHO CLASSIFICATIE NAAR TUMORTYPE

De meest gebruikte classificatie naar tumortype is de WHO classificatie van Mostofi en Sesterhenn uit 2004.

1. Intratubulaire kiemcel neoplasie (IGCN)

- "carcinoma in situ" (CIS) / TIN

2. Tumoren met één component:

- Seminoom

Variant: seminoom met syncytiotrofoblastaire reuscellen

Bij vermoeden op puur seminoom dient een kleine non-seminoom component uitgesloten te worden

- Spermatoctair seminoom

Variant: spermatoctair seminoom met sarcoom

- Embryonaal carcinoom

- Dooierzaktumor (endodermale sinus tumor, Yolk sac tumor)

- Trofoblastaire tumoren

Choriocarcinoom

Monofasich choriocarcinoom

Placental site trophoblastic tumour

- Teratomen

Varianten: monodermaal teratoom en dermoid cyste

Teratoom met secundaire niet-kiemcel / somatisch type maligniteit

3. Tumoren met meer dan één component

De verschillende componenten noemen

Globaal percentage van verschillende componenten vermelden: m.n. embryonaal carcinoom meer of minder dan 50%

4. Persisterende lymfeklierafwijkingen, dissectie na chemotherapie

- alleen necrose

- alleen matuur teratoom

- kiemceltumor, anders dan teratoom; componenten benoemen

- secundaire niet-kiemcel maligniteit

T classificatie naar tumorstadium volgens TNM

T classificatie naar tumorstadium volgens UICC TNM 6^{de} editie, 2002.

pT0 geen primaire tumor aangetoond, b.v. histologisch litteken in de testis

pTis carcinoma in situ (CIS, TIN)

pT1 tumor beperkt tot de testis en epididymis zonder (lymf)angio-invasie; evt. tumorinvasie in de tunica albuginea maar niet in de tunica vaginalis

pT2 tumor beperkt tot de testis en epididymis met (lymf)angio-invasie of tumoruitbreiding door de tunica albuginea tot in de tunica vaginalis

pT3 tumorinvasie in de funiculus spermaticus met of zonder (lymf)angio-invasie

pT4 tumorinvasie in scrotum met of zonder (lymf)angio-invasie

PA-ONDERZOEK BIJ EXTRAGONADALE KIEMCELTUMOREN

Extragenitale kiemceltumoren omvatten dezelfde histologische entiteiten als de testiculaire kiemceltumoren. Alleen spermatoctair seminoom is exclusief voor de testis.

Tumoren die vergelijkbaar zijn met kiemceltumoren van de infantiele testis (teratoom en/of dooierzaktumor) komen vooral voor bij zuigelingen in de sacraalstreek met een sterke predilectie voor meisjes. Daarnaast komt dit tumortype voor in het hoofdhalshoofd gebied en, veel minder frequent, in andere lokalisaties, zoals retroperitoneum, voorste mediastinum en middellijn van de hersenen, meestal bij baby's of op de vroege kinderleeftijd. Als het teratoom niet radicaal wordt verwijderd, kan het recidiveren als dooierzaktumor (progressie). Bij sacraal teratoom neemt de kans op recidief toe als het os coccygis niet en bloc met de tumor wordt verwijderd.

De seminomen en non-seminomen van de (jong)volwassen man komen buiten de gonaden in elk geval op twee plaatsen voor: voorste mediastinum en middellijn van de hersenen (glandula pinealis en

hypothalamus regio). Mogelijk ook in het retroperitoneum, maar dit is omstreden, want een seminoom of non-seminoom dat zich primair manifesteert in het retroperitoneum is dikwijls een metastase van een niet opgemerkte of uitgebluste primaire tumor van een testis.

Ook wat betreft hun (cyto)genetische kenmerken komen de genoemde categorieën in en buiten de gonaden met elkaar overeen (1).

Voor het biologisch gedrag geldt hetzelfde, met dien verstande dat mediastinale maligne kiemceltumoren minder gunstig reageren op chemotherapie dan vergelijkbare tumoren in de testis. Mediastinale maligne kiemceltumoren hebben een predilectie voor mannen. Het syndroom van Klinefelter is een risicofactor. Secundaire niet-kiemcel maligniteiten komen relatief frequent voor in het beloop van mediastinale non-seminomen, vaak in de vorm van hematopoïetische maligniteiten. Deze differentiatierichting komt bij secundaire niet-kiemcel maligniteiten in testiculaire non-seminomen niet voor.

Een zeer zeldzame entiteit van extragonadale maligne kiemceltumoren, betreft het immatuur teratoom van volwassen mannen, dat cytogenetisch wordt gekenmerkt door gebalanceerde translocaties waar de chromosomen 6 en 11 bij betrokken zijn (2).

Bij tumoren in de middellijn van het lichaam met het beeld van een ongedifferentieerd carcinoom moet altijd de mogelijkheid van een kiemcel origine worden overwogen. De diagnose kan zeer waarschijnlijk worden gemaakt m.b.v. immuun-histochemisch onderzoek naar cytokeratines (8 en 18), PLAP, c-Kit, CD 30, α -FP en β -HCG. Zekerheid kan worden verkregen m.b.v. ISH gericht op detectie van overrepresentatie van (delen van) 12p. Deze diagnostiek is belangrijk omdat een aanzienlijk deel van de patiënten gunstig reageert op de chemotherapie die wordt toegepast bij non-seminoom.

Macroscopie

- preparaat beschrijven
 - meten in drie richtingen
 - inkten
 - aspect op doorsnede
 - relatie met omgevende structuren
- (bij sacraal teratoom moet worden beschreven of het os coccygis werd geresecteerd)

Coupees voor microscopie

- representatieve coupes van de macroscopisch verschillende delen van de tumor (inclusief necrotische en hemorrhagische delen; ruim bemonsteren)
- bedreigde sneevlakken (inclusief os coccygis bij sacraal teratoom)

Aanvullend immuunhistochemisch onderzoek (optioneel):

- α -FP voor dooierzaktumor of dooierzakdifferentiatie in non-seminoom
- β -HCG voor choriocarcinoom of geïsoleerde trofoblastaire reuscellen
- cytokeratine (8 en 18), CD30, PLAP en CD117 voor DD. seminoom versus non-seminoom

Cytogenetisch onderzoek:

- ISH op overrepresentatie van (delen van) 12p bij onzekerheid over kiemcelorigine

Conclusies PA-verslag bij extragonadale kiemceltumor:

- afmetingen van de tumor
- WHO-classificatie
- lokale uitbreiding
- (lymf)angio-invasie
- chirurgische radicaliteit

Referenties

Oosterhuis JW, Looijenga LHJ, Van Echten J, De Jong B. Chromosomal Constitution and Developmental Potential of Human Germ Cell Tumors and Teratomas. *Cancer Genet. Cytogenet.* 1997; 95: 96-102.

Van Echten J, De Jong B, Sinke RJ, Olde Weghuis O, Sleijfer DTh, Oosterhuis JW. Definition of a new entity of malignant extragonadal germ cell tumors. *Genes Chromosomes Cancer* 1995; 12: 8-15.

KLINISCHE STADIUMINDELING VOLGENS ROYAL MARSDEN (PECKHAM 1974)

Klinisch stadium I tumor beperkt tot de testis

- I: genormaliseerde β -HCG en α -FP en geen radiologische ziekte lokalisaties.
- I s: verhoogde én oplopende β -HCG en/of α -FP waarden zonder radiologische ziekte lokalisatie(s).

Klinisch stadium II lymfekliermetastasen onder het diafragma;

- IIA: diameter ≤ 2 cm.
- IIB: diameter > 2 cm en ≤ 5 cm.
- IIC: diameter > 5 cm.

Klinisch stadium III lymfekliermetastasen boven het diafragma;

- III M1: mediastinale metastasen diameter < 2 cm.
- III M2: mediastinale metastasen diameter 2 - 5 cm.
- III M3: mediastinale metastasen diameter > 5 cm.
- III N1: supraclaviculaire metastasen diameter < 2 cm.
- III N2: supraclaviculaire metastasen diameter 2 - 5 cm.
- III N3: supraclaviculaire metastasen diameter > 5 cm.

Klinisch stadium IV extranodale metastasen;

- IV L1; longmetastasen < 3 in aantal en ≤ 2 cm in diameter.
- IV L2: longmetastasen > 3 in aantal en ≤ 2 cm in diameter.
- IV L3: longmetastasen > 2 cm diameter.
- IV H: levermetastasen.
- IV B: bot- en hersenmetastasen.
- IV S: verhoogde β -HCG en/of α -FP waarden na retroperitoneale lymfeklierdissectie.

PROGNOSTISCHE INDELING

Indeling volgens risicogroepen voor gedissemineerde testiscarcinomen.

Sinds 1997 wordt voor gedissemineerde testiscarcinomen een op prognostische factoren gebaseerde indeling gebruikt, op grond waarvan de chemotherapeutische behandeling bepaald wordt.

Goede prognose

- non-seminoom: 56% van de non-seminomen, 5-jaars overleving 92%.

Primaire tumor ontstaan in testis of retroperitoneum;

én geen extrapulmonale viscerale metastasen.

α -FP < 1000 ng/mL;

én β -HCG < 5000 IU/L (< 1000 ng/mL);

én LDH $< 1.5 \times N$ (N=de bovengrens van het referentiegebied)

- seminoom: 90% van de seminomen, 5-jaars overleving 86%.

Primaire tumor ontstaan in testis of extragonadaal;

én geen extrapulmonale viscerale metastasen

én elk LDH-niveau

Intermediaire prognose

- non-seminoom: 28% van de non-seminomen, 5-jaars overleving 80%.

Primaire tumor ontstaan in testis of retroperitoneum;

én α -FP 1000-10.000 ng/mL;

en/of β -HCG 5000-50.000 IU/L; (1000-10.000 ng/mL)

of LDH $1.5-10 \times N$;

Geen extrapulmonale viscerale metastasen.

- seminoom: 10% van de seminomen, 5-jaars overleving 72%.

Primaire tumor ontstaan in testis of extragonadaal;

én extrapulmonale viscerale metastasen

én elke LDH waarde

én elke β -HCG waarde

én normale α -FP waarde.

Slechte prognose

- non-seminoom: 16% van de non-seminomen, 5-jaars overleving 48%.
Primaire tumor mediastinaal ontstaan;
of extrapulmonale viscerale metastasen.
of α -FP >10.000 ng/mL;
of β -HCG >50.000 IU/L (>10.000 ng/mL);
of LDH >10xN;
- seminoom: komt niet voor in deze groep.

NB: Bij een verhoogde serumwaarde voor α -FP wordt de tumor altijd als een non-seminoom behandeld. Bij een duidelijk verhoogde β -HCG waarde dient de aanwezigheid van non-seminoom sterk overwogen te worden en een externe PA revisie (inclusief paraffine blokjes) aangevraagd te worden. Blijft dan de diagnose puur seminoom (eventueel met variant seminoom met syncytiotrofoblastaire reuscellen) dan is het beleid daarop gericht.

Referenties

- Anonymous. International Germ Cell Consensus Classification: a prognostic factor-based staging system for metastatic germ cell cancers. International Germ Cell Cancer Collaborative Group. *J. Clin. Oncol.* 1997; 15: 594-603.
- Foster RS, Nichols CR. Testicular cancer: what's new in staging, prognosis and therapy. *Oncology* 1999; 13: 1689-94.
- Mead GM, Stenning SP. The International Germ Cell Consensus Classification: a new prognostic factor-based staging classification for metastatic germ cell tumours. *Clin. Oncol.* 1997; 9: 207-209.

Ondersteunende zorg

Ondersteunende zorg zal geboden worden door de verpleegkundigen tijdens de meestal korte initiële opname van de patiënt en daarna door de huisarts. De diagnose testiscarcinoom wordt veelal gesteld in een levensfase, waarin de patiënt zich fysiek het sterkst voelt en actief is met de opbouw van zijn loopbaan en met gezinsplanning. De diagnose en de behandeling hebben dan ook een grote impact op de kwaliteit van zijn leven. Seksualiteit wordt nadelig beïnvloed door psychologische stress en de fysieke consequenties van de ziekte en/of de behandeling. Tevens zullen er veel vragen zijn over kanker in het algemeen en over de fertiliteit.

Informatie over beschikbare begeleidingsmogelijkheden in het ziekenhuis en daarbuiten dient gegeven te worden, bijvoorbeeld door oncologie-verpleegkundigen, de ziekenhuispsycholoog of de pastorale dienst. Ondersteunende psychologische en sociale hulp wordt niet alleen hoog gewaardeerd, maar kan ook de problemen verminderen. Psycho-oncologie is een erkende vorm van hulp in Nederland: Nederlandse Vereniging voor Psychosociale Oncologie (NVPO). Verder zijn er diverse (landelijke of regionale) instellingen die begeleidingstrajecten kunnen aanbieden: Helen Dowling Instituut (Utrecht), Behouden Huis (Groningen), Tabor Huis (Nijmegen), Toon Hermans huizen, Vicky Brown stichting (Den Bosch).

Voorlichting

Fertiliteit en seksuele functiestoornissen

Lage serum testosteronwaarden worden gevonden bij 20% van de patiënten na een unilaterale orchietomie. Dit kan in enkele gevallen leiden tot verminderde erectiele functie en/of libidoverlies. Ook chemotherapie en/of bestraling van de testis/testes kunnen, afhankelijk van de gegeven dag- en totaal dosis leiden tot hypogonadisme met soortgelijke consequenties. Chemotherapie zelf leidt bij 14% van de patiënten tot erectiele disfunctie t.g.v. angiopathie van de kleine vaten met het Raynaud fenomeen. Retrograde ejaculatie is de meest voorkomende seksuele stoornis, die optreedt na een retroperitoneale lymfeklierdissectie (RPLND), als de sympathische zenuwtakken gelaedeerd worden die verantwoordelijk zijn voor de emissie van het zaad en het sluiten van de blaashals bij de ejaculatie. Door de zenuwsparende techniek kan deze bijwerking worden gereduceerd tot <10%. Samenvattend heeft 30% van de patiënten last van seksuele problematiek gedurende 3 of meer jaren na de behandeling voor testiscarcinoom.

Patiënten met een testiscarcinoom hebben een 15-30% hoger risico op infertiliteit dan de normale populatie. Dit is naast psychologische factoren het gevolg van een abnormale functie van de resterende testis (10-15%), azoö- of oligospermie door de behandeling en anejaculatie. Na standaard chemotherapie heeft de patiënt azoö- of oligospermie gedurende 6-12 maanden, hetgeen bij 90% herstelt binnen 2 jaar. Zenuwsparende RPLND, verbeterde bestralingstechnieken en het gebruik van andere cytostatica hebben het vruchtbaarheidspercentage de laatste jaren verbeterd.

Fertiliteitsproblemen kunnen ook behandeld worden door cryopreservatie van preoperatief verkregen sperma en nieuwe technieken van geassisteerde voortplanting.

Indien voor het seminoom naast een bestraling van de para-aortale lymfeklieren tevens een indicatie bestaat voor inguinale en/of scrotale bestraling, dient men zich bewust te zijn van een dosis in de contralaterale testikel. Ook bij bestraling van de para-aortale lymfeklieren (+/- iliacale lymfeklieren) wordt aandacht gegeven aan de rol van eventuele stroostraling als gevolg van de behandeling. Bij een verhoogd risico op een relevante dosis bestraling in de gezonde testikel zal patiënt worden geadviseerd sperma te laten invriezen m.n. als toekomstig nageslacht nog is gewenst. Ook als dit risico niet verhoogd is, wordt dit advies soms gegeven. In tegenstelling tot vroeger wordt tegenwoordig bij para-aortale bestraling het iliacale gebied niet meer bestraald, daardoor is de dosis (strooi)straling op de contralaterale testis te verwaarlozen. Over het algemeen wordt geadviseerd om, in verband met het risico van genetische schade, geen zwangerschap te verwekken binnen de eerste 6 maanden na de radiotherapeutische behandeling.

De hormonale functies blijven over het algemeen op adequaat niveau functioneren bij een resterende testis of herstellen zich in de loop van ca. 1 jaar.

Kankerpatiënten worden bij de diagnose geconfronteerd met diverse psychosociale problemen: angst, existentiële vragen, onzekerheid. Voorlichting is het geëigende middel om onzekerheid en angst te reduceren. Het kan zinvol zijn ook de partner en/of familie van de patiënt bij de informatievoorziening te betrekken.

Er zijn verschillende hulpmiddelen voor de voorlichting beschikbaar, zoals de KWF folder "Zaadbalkanker". Het is van belang de patiënt en zijn sociale omgeving te wijzen op de informatie die bij de betrokken organisaties, zoals KWF, de IKC's, de Patiëntenvereniging Stichting Kernzaak en de beschikbare internetsites verkregen kan worden. Zie: bijlage Referentielijst.

Referenties

- Arai Y, Kawakita M, Hida S, Terachi T, Okada Y, Yoshida O. Psychosocial aspects in long term survivors of testicular cancer. *J. Urol.* 1996; 155: 574-578.
- Basten van JP, Hoekstra HJ, Driel van MF, Koops HS, Droste JH, Jonker-Pool G, Wiel van de HB, Sleijfer DT. Sexual dysfunction in nonseminoma testicular cancer patients is related to chemotherapy-induced angiopathy. *J. Clin. Oncol.* 1997; 15: 2442-2448.
- Fosså SD, Aabyholm T, Vespestad S, Norman N, Ous S. Semen quality after treatment for testicular cancer. *Eur. Urol.* 1993; 23: 172-177.
- Gordon W, Siegmund K, Stanisc TH, McKnight B, Harris IT, Carroll PR, Paradelo JC, Meyers FJ, Chapman RA, Meyskens FL. A study of reproductive function in patients with seminoma treated with radiotherapy and orchidectomy (SWOG 8711) *Int. J. Rad. Oncol. Biol. Phys.* 1997; 38: 183-194.
- Meinardi MT, Gietema JA, van der Graaf WT, van Veldhuisen DJ, Runne MA et al. Cardiovascular morbidity in long term survivors of metastatic testicular cancer. *J. Clin. Oncol.* 2000; 18: 1725-1732.
- Moynihan C. Testicular cancer: the psychological problems of patients and their relatives. *Cancer Surv.* 1987; 4: 118-128.
- Patiëntenvereniging: Stichting Kernzaak, Sophialaan 8, 1075 BR Amsterdam.
- Stewart M, Brown JB, Boon H, Galajda J, Meredith L, Swangster M. Evidence on patient-doctor communication. *Cancer Prevention and Control* 1999; 3: 25-30.

Communicatie

Met patiënt: uitleg over de gestelde diagnose, de behandelingsmogelijkheden met de voor- en nadelen, de mogelijke bijwerkingen, de impact op fertiliteit en seksualiteit, de prognose en de controle momenten tijdens de behandeling. De KWF-folder over zaadbalkanker kan uitgereikt worden.

In de status dient vermeld te worden wie welke voorlichting heeft gegeven, en welke folders zijn uitgereikt. Ook moet verslag worden gelegd van welke behandelingsmogelijkheden zijn voorgesteld, en wat de te verwachten bijwerkingen zijn.

Adequate communicatie heeft positieve effecten op patiënttevredenheid, therapietrouw en kwaliteit van leven. Drie belangrijke aspecten van arts-patiënt communicatie zijn: informatieverstrekking aan de patiënt (zie Communicatie), besluitvorming over de behandeling en het bieden van emotionele ondersteuning.

In elk gesprek met de patiënt is het van belang om het gesprek ongestoord te laten verlopen, het gesprek goed te structureren, het stellen van vragen te stimuleren, goed met de patiënt te overleggen over de eventuele behandelingsopties, voldoende bedenktijd aan te bieden en zich ervan te vergewissen dat de patiënt de informatie goed heeft begrepen.

Intramuraal: bespreking in de multidisciplinaire oncologiebespreking, met de IKC-consulenten.

Extramuraal: brief aan de huisarts, met ook aandacht voor de psychosociale aspecten.

Continuïteit van zorg

Er zijn verschillende zorgverleners bij de behandeling betrokken. Een goede statusvoering is dan ook essentieel. De werkwijze, verantwoordelijkheden en bevoegdheden bij de informatieoverdracht tussen de verschillende behandelaars, verpleging en paramedische en ondersteunende disciplines dient goed geregeld te zijn. Coördinatie daarvan en het voorkomen van tegenstellingen in de communicatie met de patiënt is van groot belang. Streef ernaar dat de patiënt zoveel mogelijk door dezelfde arts wordt gezien en zorg, als dat niet mogelijk is, voor een goede afstemming. Bedenk dat psychosociale begeleiding een integraal onderdeel vormt van de medische behandeling.

Afwijken van de richtlijn kan nodig zijn, maar dient, met redenen omkleed, duidelijk in de status vermeld te worden.

Afhankelijk van het verdere beleid wordt de follow-up uitgevoerd door de uroloog, medisch oncoloog of radiotherapeut.

Spreiding en concentratie, infrastructuur

In de fase van de diagnostiek vindt in het algemeen verwijzing naar de uroloog plaats, die ook de orchiectomie uitvoert. Directe verwijzing naar de medisch-oncoloog kan aangewezen zijn als metastasen op de voorgrond staan of de primaire tumor onduidelijk is. Patiënten dienen vervolgens in multidisciplinair verband, in aanwezigheid van de IKC-consulenten besproken te worden of verwezen te worden naar een centrum met expertise.

Centralisatie is bij de behandeling en verdere controle van groot belang (zie: hoofdstuk spreiding en concentratie).

Behandeling

Op basis van de histologische diagnostiek wordt een indeling gemaakt: patiënten met een seminoom of een non-seminoom van de testis. Patiënten met een mengtumor worden behandeld als non-seminoom.

Op basis van het lichamelijk onderzoek, de radiologische diagnostiek en de waarden van de tumormerkstoffen wordt een verdere indeling gemaakt naar stadium en prognostische groepen. Deze indeling heeft consequenties voor eventuele radiotherapeutische, chemotherapeutische en chirurgische behandeling.

Voor de diagnostiek en behandeling van de primaire tumor: orchiectomie (zie: macroscopie onder diagnostiek).

Seminoom

Medisch technisch

Stadium I

Er zijn drie behandelingsmogelijkheden;

- 1- waakzaam wachten ('wait and see', 'surveillance') met behandeling welke niet eerder start dan bij vaststelling van metastasen,
- 2- adjuvante radiotherapie
- 3- adjuvante chemotherapie (1 kuur carboplatin).

Deze drie behandelingen resulteren uiteindelijk in vrijwel 100% curatiekans.

Daar metastatische ziekte zich in 95% van de gevallen beperkt tot retroperitoneale lymfekliermetastasen en seminoom stralingsgevoelig is, is adjuvante radiotherapie decennia lang standaard geweest. De laatste jaren is duidelijk geworden dat indien bij stadium I seminoom gekozen wordt voor waakzaam wachten de kans op uitgroei van metastatische ziekte in het algemeen kleiner is dan 20%.

Bij gunstige factoren; tumor <4 cm en ontbreken van rete testis invasie (85% van de Nederlandse patiënten voldoet aan deze criteria), is de relapse kans nog kleiner: 6-12%. Indien beide ongunstige prognostische factoren aanwezig zijn (tumor >4 cm, rete testis invasie +), is de relapse kans 30-32%. Dit betekent dat adjuvante behandeling onnodig is bij 70% van de hoogrisico patiënten en bij meer dan 85% van de patiënten met een laag risicoprofiel. Omdat de laatste jaren eveneens harde uitkomstgegevens zijn verschenen waaruit blijkt dat adjuvante radiotherapie leidt tot evident verhoogde cardiovasculaire morbiditeit en secundaire maligniteiten is waakzaam wachten thans een zeer te overwegen standaard geworden, vooral bij laagrisico patiënten (data verkregen bij 4 kuren chemotherapie en doorgaans hoge bestralingsdosis van 40 Gy). Bij hoogrisico patiënten is een zorgvuldige afweging van voor- en nadelen van elke behandeling noodzakelijk. Met name de noodzakelijke langdurige follow-up (10 jaar) kan een doorslaggevende reden zijn om bij hoogrisico wel te kiezen voor adjuvante behandeling. Adjuvante radiotherapie en adjuvante chemotherapie (zie verder) verkleinen de recidiefkans tot 3-4%. Dit betekent dus dat zelfs in geval van adjuvante therapie geregelde follow-up noodzakelijk is gedurende 10 jaar.

Waakzaam wachten, surveillance

Bij het merendeel van de patiënten die een metastatische ziekte ontwikkelen, worden de uitzaaiingen vastgesteld in de eerste twee of drie jaar na diagnose. In tegenstelling tot het non-seminoom worden bij 10% van de patiënten met een puur seminoom echter ook recidieven vastgesteld na het 3^e jaar. Follow-up is bij seminoom stadium I daarom nodig tot 10 jaar. Van de patiënten die een metastatische ziekte ontwikkelen heeft 95% uitsluitend retroperitoneale of hoog iliacale lymfekliermetastasering. De follow-up dient zich dus te concentreren op de buik (CT-buik gedurende de eerste twee jaar en echografie van de buik daarna). Na de initiële CT thorax/buik kan de follow-up van de longen beperkt blijven tot een X-thorax. Indien er tijdens de follow-up van het waakzaam wachten metastasen worden gevonden, dient te worden behandeld volgens de gevonden stadiëring.

Controleschema voor surveillance stadium I seminoom (zie: follow-up testistumoren).

Radiotherapie bij stadium I puur seminoom

De electieve behandeling wordt gericht op de para-aortale lymfeklieren onder het diafragma (gelegen in het traject bovenzijde 12e thoracale wervel t/m onderzijde 4e lumbale wervel). Bij linkszijdige lokalisatie van het seminoom wordt het lymfeklierstation ter plaatse van de linker nierhilus opgenomen in het te behandelen doelvolumen. Hiermee wordt een 5-jaars ziektevrrije overleving bereikt van 96-97%.

Gezien de relatief hoge gevoeligheid voor radiotherapie wordt een beperkte dosis gegeven (gemiddeld in Nederland 26 Gy in 13 fracties). Uit een recente studie van de MRC bleek 20 Gy therapeutisch equivalent aan 30 Gy. De verwachting is dat centra in Nederland steeds vaker 20 Gy zullen overnemen. De acute toxiciteit hiervan is mild. Recidieven treden in het algemeen op buiten het bestraalde doelvolumen. Salvage chemotherapie is zeer succesvol blijkens een overleving van 99-100%.

Carboplatin bij stadium I puur seminoom

Een gerandomiseerde studie van MRC/EORTC heeft uitgewezen dat een eenmalige kuur carboplatin (AUC 7) even effectief is als adjuvante radiotherapie; relapse kans 4% in beide groepen bij een mediane follow-up van 5 jaar. Het grote bezwaar van adjuvante carboplatin is dat eventuele recidieven juist retroperitoneaal / hoog iliacaal gelegen zijn en dat de follow-up dus vrijwel identiek moet zijn aan deze bij waakzaam wachten, in casu jarenlange CT-scans van de buik en echografieën. De follow-up dient 10 jaar te bedragen. Late toxiciteit en kans op secundaire tumoren na carboplatin zijn niet bekend. Vanwege de beperkte follow-up van de studie, de retroperitoneale recidieven en ontbreken van late toxiciteitsgegevens heeft adjuvante carboplatin internationaal nog een zeer bescheiden plaats.

Stadium I met ongunstige factoren

Voor deze verzamelgroep bestaat een verhoogde kans op een recidief met tevens een kans op microscopische metastasen in het iliacaal traject. Onder risicofactoren bij stadium I worden verstaan tumor spill, positief snijvlak van de funiculus of doorgroei van de tumor in de scrotumwand. Hier wordt adjuvante radiotherapie als standaardkeuze beschouwd. Hoewel er geen harde bewijzen voor een voordeel te vinden zijn, wordt in Nederland de bestraling over het algemeen wel ruimer ingesteld (para-aortaal + iliacaal lymfeklieren homolateraal). Bestraling van de contralaterale lymfeklieren lijkt niet zinvol. Er zijn aanwijzingen dat inguinale chirurgie of orchidopexie in de voorgeschiedenis geen reden zijn tot uitbreiding van de te bestralen lymfeklieren met de iliacaal en inguinale lymfeklierstations ondanks mogelijk gewijzigde lymfedrainage.

- Inguinale bestraling

Er zijn aanwijzingen, dat er bij doorgroei door de tunica albuginea, een positief snijvlak ter hoogte van de funiculus of tumor spill, een indicatie is voor electieve bestraling van de ipsilaterale lies.

- Bestraling van het hemiscrotum

Aanvullende radiotherapie van het hemiscrotum is alleen nodig indien er sprake is van een bewezen lokaal recidief.

Radiotherapie voor stadium IIA en IIB

Ook hier is radiotherapie de primaire behandeling. De behandeling wordt gericht op de para-aortale lymfeklieren onder het diafragma en het ipsilaterale/iliacaal traject tot aan het acetabulum. Wederom zal de linker nierhilus worden meegenomen bij linkszijdige tumoren. De bestralingsdosis wordt verdeeld over een electief volume (gemiddeld 26 Gy in 13 fracties) gevolgd door een boost van 4 Gy bij stadium IIA en 10 Gy bij stadium IIB op de verdachte tumorlokalisatie (in de regel in fracties van 2 Gy).

De ziektevrije overleving bedraagt 93% (4 jaars). Ondanks deze behandeling is er toch sprake van een recidiefkans van 5-11%. Met name de relatief hoge kans op recidief in sommige series zal bij een tumor met ongunstige kenmerken, zoals grootte van de metastase (ruim 4 cm) of lokalisatie van de metastase in de nierhilus ertoe leiden dat de tumor op klinische gronden gestadieerd wordt als IIC, met chemotherapie als primaire behandeling.

In het geval van contra-indicaties voor radiotherapie (bijv. hoefijzernier, eerdere bestraling voor contralateraal testiscarcinoom) kan met drie kuren BEP (zie: chemotherapie bij non-seminoom) een vergelijkbare goede overleving bereikt worden.

Bijwerkingen van radiotherapie

De acute toxiciteit bestaat met name uit beperkte gastro-intestinale bezwaren. Deze acute bijwerkingen zijn zelflimiterend en goed medicamenteus te onderdrukken. Late toxiciteit, zie: opmerkingen inleiding stadium I seminoom.

Referenties stadium I, IIA/B Seminoma Testis

- Aparicio J, Germa JR, Garcia del Muro X, et al. Risk-adapted management for patients with clinical stage I seminoma: the second Spanish Germ Cell Cancer Cooperative Group study. *J. Clin. Oncol.* 2005; 23: 8717-8723.
- Bamberg M, Schmidberger H, Meisner C, Classen J, Souchon R, Weinknecht S, Schorcht J, Walter F, Engenhart-Cabillic R, Schulz U, Born H, Flink M. Radiotherapy for stage I/II a/b testicular seminoma. *Int. J. Cancer* 1998; 83: 823-827.
- Bokemeyer C, Schmoll HJ. Secondary neoplasms following treatment of malignant germ cell tumors. *J. Clin. Oncol.* 1993; 11: 1703-1709.
- De Wit R, Fizazi K. Controversies in the management of clinical stage I testis cancer. *J. Clin. Oncol.* 2006; 24: 5482-5492.
- Dosman MA, Zagars GK. Postorchietomy radiotherapy for stage I and II testicular seminoma. *Int. J. Rad. Oncol. Biol. Phys.* 1993; 26: 381-390.
- Fossa SD, Horwich A, Russell JM, Roberts JT, Cullen MH, Hodson NJ, Jones WG, Yosef H, Duchesne GM, Owen JR, Grosch EJ, Chetiyawardana AD, Reed NS, Widmer B, Stenning SP. Optimal treatment planning target volume for stage I testicular seminoma: a Medical Research Council randomized trial. *J. Clin. Oncol.* 1999; 17: 1146-1154.
- Huddart RA, Norman A, Shahidi M, et al. Cardiovascular disease as a long-term complication of treatment for testicular cancer. *J. Clin. Oncol.* 2003; 21: 1513-1523.
- Jones WG, Fossa SD, Mead GM, et al. Randomized trial of 30 versus 20 Gy in the adjuvant treatment of stage I Testicular Seminoma: a report on Medical Research Council Trial TE18, European Organisation for the Research and Treatment of Cancer Trial 30942 (ISRCTN18525328). *J. Clin. Oncol.* 2005; 23: 1200-1208.
- Kennedy CL, Hendry WF, Peckham MJ. The significance of scrotal interference in stage I testicular cancer managed by orchietomy and surveillance. *Br. J. Urol.* 1986; 58: 705-708.
- Kiricuta IC, Sauer J, Bohndorf W. Omission of the pelvic irradiation in stage I testicular seminoma: a study of postorchietomy paraaortic radiotherapy. *Int. J. Rad. Oncol. Biol. Phys.* 1996; 35: 293-298.
- Logue JP. Short fractionation pra-aortic radiotherapy for stage I seminoma of the testis. *Rad. Oncol.* 1998 suppl. 1:10.
- Mason MD, Jones WG. Treatment of stage I seminoma: more choices, more dilemmas. *J. Clin. Oncol.* 1997; 9: 210-212.
- Oliver RT, Mason MD, Mead GM, et al. Radiotherapy versus single-dose carboplatin in adjuvant treatment of stage I seminoma: a randomised trial. *Lancet* 2005; 366: 293-300.
- Oliver RT, Mead GM, Fogarty PJ. Radiotherapy versus carboplatin for stage I seminoma: Updated analysis of the MRC/EORTC randomised trial (ISRCTN27163214). *J. Clin. Oncol.* 2008; 26: 1006s. Abstract 1.
- Oliver RT, Mason MD, Mead GM Et al. Radiotherapy versus single-dose carboplatin in adjuvant treatment of stage I seminoma: a randomised trial. *Lancet* 2005; 366: 293-300.
- Schmidberger H, Bamberg M, Meisner C, Classen J, Winkler C, Hartmann M, Templin R, Wiegel T, Dornoff W, Ross D, Thiel HJ, Martini C, Haase W. Radiotherapy in stage Ila and Iib testicular seminoma with reduced portals: a prospective multicentre study. *Int. J. Rad. Oncol. Biol. Phys.* 1997; 39: 321-326.
- Thomas GM, Rider WD, Dembo AJ, Cummings BJ, Gospodarowicz M, Hawkins NV, Herman JG, Keen CW. Seminoma of the testis; results of treatment and pattern of failure after radiation therapy. *Int. J. Rad. Oncol. Biol. Phys.* 1982; 8: 165-174.
- Travis LB, Fossa SD, Schonfeld SJ, et al. Second cancers among 40,576 testicular cancer patients: Focus on long-term survivors. *J. Natl. Canc. Inst.* 2005; 97: 1354-1365.
- Travis LB, Curtis RE, Storm H, Hall P, et al. Risk of second malignant neoplasms among long term survivors of testicular cancer. *J. Natl. Cancer Inst.* 1997; 89: 1429-1439.
- Van den Belt-Dusebout AW, de Wit R, Gietema JA, Horenblas S, Louwman M, Ribot J, Hoekstra HJ, Ouwens G, Aleman BMP, van Leeuwen FE. Treatment-specific risks of second malignancies and cardiovascular disease in 5-year survivors of testicular cancer (CTA). *J. Clin. Oncol.* 2007; 25: 4370-4378.
- 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: 467-475.
- Warde P, Specht L, Horwich A, Oliver T, Panzarella T, Gospodarowicz M, von der Maase H. Prognostic factors for relapse in stage I seminoma managed by surveillance: a pooled analysis. *J. Clin. Oncol.* 2002; 20: 4448-4452.

Weisbach L, Bussar-Maatz R, Lohrs U, Schubert GE, Mann K, Hartmann M, Dieckmann KP, Fassbinder J. Prognostic factors in seminomas with special respect to HCG: results of a prospective multicenter study. Seminoma study group. Eur. Urol. 1999; 36: 601-608.

Zagars GK, Babinian RJ. The role of radiation in stage II testicular seminoma. Int. J. Rad. Oncol. Biol. Phys. 1987; 13: 162-170.

Zagars GK, Ballo MT, Lee AK, et al: Mortality after cure of testicular seminoma. J. Clin. Oncol. 2004; 22: 640-647.

Zagars GK. Management of stage I seminoma: radiotherapy. In Testicular cancer: investigation and management. 1996.

Puur seminoom stadium IIC, III en IV

De behandeling bestaat uit chemotherapie, waarbij het aantal kuren BEP bepaald wordt door de risico indeling (hoofdstuk 6.1.3.2). Chemotherapie: zie: non-seminoom.

Ondersteunende zorg: zie: non-seminoom

Non-seminoom (inclusief gemengd non-seminoom plus seminoom hogere stadia)

Medisch technisch

Stadium I

Er zijn drie behandelingsmogelijkheden: een observerend beleid (waakzaam wachten, 'surveillance', 'wait and see'), adjuvante chemotherapie met 2 kuren chemotherapie of zenuwsparende retroperitoneale lymfeklierdissectie (RPLND). Bij 28% van de klinisch als stadium I geïndiceerde patiënten zijn er occulte (retroperitoneale) metastasen. Het beleid van waakzaam wachten is erop gericht deze metastasen zo vroeg mogelijk op te sporen en vervolgens met (3 kuren) chemotherapie te behandelen. Bij RPLND is het streven gericht op optimale pathologische stadiëring en minimale chemotherapie. De behandelingsresultaten van alle behandelingen zijn gelijk met een overleving van 98%.

De meeste centra in Nederland hanteren een observerend beleid met een zeer consequent uitgevoerd controleschema, met aflopende frequentie, gedurende 5 jaar, bestaand uit anamnese, lichamelijk onderzoek, tumormerkstoffen β -HCG, α -FP en LDH, en radiologische beeldvorming (zie: Bijlage controle schema bij waakzaam wachten voor stadium I non-seminoom). Van de recidieven wordt 80% binnen 6 maanden gedetecteerd, met bij 70% als eerste teken een stijging van de tumormerkstoffen. Een alternatief, bij onmogelijkheid voor adequate follow-up of expectatief beleid bij een patiënt in een hogere risicogroep voor recidief (bijvoorbeeld wegens uitgebreide vaatinvase) kan zijn een zenuwsparende (= fertiliteit behoudende) RPLND te verrichten in een centrum met expertise. Bij tumorweefsel in de verwijderde klieren is sprake van stadium II en bestaat i.h.a. een reden tot aanvullende behandeling met twee kuren chemotherapie. Indien geen vitale tumor wordt vastgesteld, is sprake van stadium I en wordt de patiënt alsnog gevolgd conform de waakzaam wachten procedure. Het retroperitoneum behoeft dan niet meer zo vaak in beeld gebracht te worden. Om hierbij een hoog niveau van kwaliteit te handhaven is het van belang dat aan de volgende criteria wordt voldaan:

1. het centrum dient minstens 5 patiënten per jaar op deze wijze te vervolgen (voor motivatie: zie: spreiding en concentratie)
2. de bedrijfsvoering is gericht op het snel opsporen van afwijkende uitslagen (snelle beschikbaarheid uitslagen tumormerkstoffen en radiologisch onderzoek)
3. indien de controle door de uroloog gebeurt: het beleid is gericht op snelle verwijzing naar een medisch-oncolog bij stijging van de tumormerkstoffen of radiologisch aantoonbare metastasen.

Stadium IIA

In de meeste Europese centra is primaire chemotherapie met BEP (bleomycine, etoposide en cisplatin) de eerste keuze (zie: bijlage chemotherapie). Bij gerede twijfel of de lymfekliervergroting een metastase bevat (b.v. klinisch stadium IIA met normale tumormerkstoffen) of als er bezwaren zijn tegen chemotherapie, dient een primaire zenuwsparende RPLND (zie: bijlage RPLND bij stadium IIA non-seminoom) in een expertise centrum overwogen te worden. Het uiteindelijke resultaat van beide behandelingen is gelijk, met een overleving van \pm 98%.

Stadium IIB- IV

De behandeling bestaat uit chemotherapie BEP (bleomycine, etoposide en cisplatin). Zie: Bijlage chemotherapie. Het aantal kuren wordt bepaald door de risico classificatie: goede prognose 3 kuren,

intermediaire en slechte prognose 4 kuren. Met name in de laatste twee groepen wordt trialmatig gezocht naar verbetering van de resultaten, in de eerste groep gaat het om vermindering van de toxiciteit. Carboplatin kan niet dienen als vervanger voor cisplatin. Bij bleomycine dient veel aandacht te bestaan voor de longtoxiciteit en risicofactoren daarvoor (leeftijd, longlijden, roken). In geval van bestaande longafwijkingen roken en/of leeftijd >40 jaar zijn 4 kuren EP een goed alternatief voor 3 BEP bij de goede prognose groep.

Bij patiënten met intermediaire of slechte prognose is de standaard 4 kuren BEP, dan wel behandeling in onderzoeksverband en uitsluitend in een expertise centrum (zie: bijlage spreiding en concentratie). Tumormerkstoffen worden tijdens de behandeling minstens 1 keer per week bepaald. Daling conform de halfwaardetijd, α -FP 5-7 dagen en β -HCG 24-48 uur, reflecteert chemo-sensitiviteit van de tumor voor de gegeven therapie. Bij de eerste kuur kan een tijdelijke stijging optreden.

Evaluatie na voltooiing chemotherapie, richtlijnen met betrekking tot aanvullende chirurgie en follow-up na chemotherapie/chirurgie zie: bijlage 14.

RPLND BIJ STADIUM IIA NON-SEMINOOM

RPLND bij testiscarcinoom dient in een expertise centrum te worden uitgevoerd.

In geval van vitale tumor in de weggenomen resten dient de eventuele indicatie voor adjuvante chemotherapie te worden gesteld in een expertise centrum.

Referenties

De Wit R, Stoter G. Behandeling van gemetastaseerd testiscarcinoom, naar prognose, en nieuwe ontwikkelingen. *Ned. Tijdschr. Geneesk.* 2001; 145: 1194-1199.

De Wit R, Fizazi K. Controversies in the management of clinical stage I testis cancer; are all options equal? *J. Clin. Oncol.* 2006; 24: 5482-5492.

De Wit R, Roberts JT, Wilkinson PM, de Mulder PH, Mead GM, Fossa SD, Cook P, de Prijck L, Stenning S, Collette L. Equivalence of three or four cycles of bleomycin, etoposide, and cisplatin chemotherapy and of a 3- or 5-day schedule in good-prognosis germ cell cancer: a randomized study of the European Organization for Research and Treatment of Cancer Genitourinary Tract Cancer Cooperative Group and the Medical Research Council. *J. Clin. Oncol.* 2001; 19: 1629-1640.

De Wit R. Optimal management of retroperitoneal metastatic management of nonseminomatous testicular cancer; towards better selection between scalpel and needle. *J. Clin. Oncol.* 2007; 35: 5597-5602.

de Wit R. Refining the optimal chemotherapy regimen in good prognosis germ cell cancer: interpretation of the current body of knowledge. *J. Clin. Oncol.* 2007; 25: 4346-4349.

Foster RS, Roth BJ. Clinical stage I non-seminoma testis. Surgery versus surveillance. *Semin. in Oncol.* 1998; 25: 145-153.

Horwich A, Sleijfer DT, Fossa SD, Kaye SB, Oliver RT, Cullen MH, Mead GM, de Wit R, de Mulder PH, Dearnaley DP, Cook PA, Sylvester RJ, Stenning SP. Randomized trial of bleomycin, etoposide, and cisplatin compared with bleomycin, etoposide, and carboplatin in good-prognosis metastatic nonseminomatous germ cell cancer: a Multiinstitutional Medical Research Council-European Organization for Research and Treatment of Cancer Trial. *J. Clin. Oncol.* 1997; 15:1844-1852.

Klepp O, Dahl O, Flodgren P et al. Risk-adapted treatment of clinical stage I non-seminoma testis cancer. *Eur. J. Cancer* 1997; 33: 1038-1044.

Lashley DB, Lowe BA. A rational approach to managing stage I nonseminomatous germ cell cancer. *Urol. Clin. North. Am.* 1998; 25: 405-423.

Pizzocaro G, Piva L, Salvioni R et al. Adjuvant chemotherapy in resected stage II nonseminomatous germ cell tumors of the testis: in which cases is it necessary? *Eur. Urol.* 1984; 10: 151-158.

Richie JP, Kantoff PW. Is adjuvant chemotherapy necessary for patients with stage B1 testicular cancer? *J. Clin. Oncol.* 1991; 9: 1393-1396.

Simpson AB, Paul J, Graham J, Kaye SB. Fatal bleomycin pulmonary toxicity in the west of Scotland 1991-95: a review of patients with germ cell tumours. *Br. J. Cancer.* 1998; 78: 1061-1066

Stephenson AJ, Bosl GJ, Motzer RJ, et al. Nonrandomized comparison of primary chemotherapy and retroperitoneal lymph node dissection for clinical stage IIA and IIB nonseminomatous germ cell testicular cancer. *J. Clin. Oncol.* 2007; 35: 5597-5602.

Weissbach L, Bussar-Maatz R, Fletcher H et al. RPLND or primary chemotherapy in clinical stage IIA/B nonseminomatous germ cell tumors? *Eur. Urol.* 2000; 37: 582-594.

CHEMOTHERAPIE bij gemetastaseerd non-seminoom en seminoom

Goede prognose

De EORTC/MRC studie heeft uitgewezen dat bij goede prognose gemetastaseerd non-seminoom en seminoom kan worden volstaan met 3 kuren BEP en tevens dat 3 BEP over 3 dagen kan worden toegediend.

3 BEP over 3 dagen is niet toxischer dan 3 BEP over 5 dagen, mits zowel een 5 HT3 antagonist als een Neurokinine 1 receptorantagonist plus dexamethason worden gegeven conform de internationale richtlijnen.

Bij een indicatie voor 4 kuren BEP (ingeval van intermediaire/slechte prognose = centrumbehandelingsindicatie) of 4 EP (i.p.v. 3 BEP ingeval van bestaande longaandoening, nicotine abus, leeftijd >40 jaar, nierfunctiebeperking (= verhoogde kans op bleomycine toxiciteit) of bij topsporters, bij wie een mogelijk gering longfunctieverlies consequenties kan hebben) is toediening over 5 dagen aangewezen.

Bij de keuze tussen 3 BEP en 4 EP ingeval van goede prognose gemetastaseerde ziekte kan worden geconcludeerd dat de schema's therapeutisch equivalent zijn. De keuze wordt louter bepaald door de eenvoud van toediening van 3 BEP over 3 dagen en de slechts geringe kans op longtoxiciteit bij een cumulatieve bleomycine dosis van 270 mg bij een patiënt zónder bovengenoemde risicofactoren.

In Nederland is het meest gebruikelijke schema bij goede prognose ziekte derhalve 3 BEP.

BEP 3 dagen =

Cisplatin 50 mg/m², dag 1 en 2

Etoposide 165 mg/m², dag 1-3

Bleomycine 30 mg, dag 2, 9, 16

BEP 5 dagen=

Cisplatin 20 mg/m², dag 1-5

Etoposide 100 mg/m², dag 1-5

Bleomycine 30 mg, dag 2, 9, 16

EP 5 dagen=

Cisplatin 20 mg/m², dag 1-5

Etoposide 100 mg/m², dag 1-5

Deze chemotherapie dient uitsluitend te worden gegeven door een daarmee ervaren medisch-oncoloog. Het minimum aantal nieuwe patiënten per jaar dat is gesteld om voldoende expertise te waarborgen bedraagt 5, zie: tekst concentratie, spreiding en expertise.

Er is slechts bij uitzondering een indicatie voor dosisreductie, na neutropene complicaties heeft G-CSF support strikte voorkeur boven dosis delay of reductie.

Ingeval van dosis reducties of het vervallen van meerdere giften bleomycine dient alsnog een 4^e kuur EP overwogen te worden.

Persisteren van verhoogde tumormerkstoffen, of radiologische restafwijkingen na de chemotherapie is geen reden voor een 4^e of verdere 5^e kuur. In deze gevallen is overleg met een expertise centrum noodzakelijk.

Intermediaire en/of slechte prognose:

Standaard is 4 kuren BEP, dan wel behandeling in onderzoeksverband en uitsluitend in een expertise centrum (zie: verwijzing bijlage spreiding en concentratie).

Referenties

Collette L, Sylvester RJ, Stenning SP, et al. Impact of the treating institution on survival of patients with "poor-prognosis" metastatic nonseminoma. European Organization for Research and Treatment of Cancer Genito-Urinary Tract Cancer Collaborative Group and the Medical Research Council Testicular Cancer Working Party. J. Natl. Cancer Inst. 1999; 91: 839-846.

De Wit R, Roberts JT, Wilkinson PM, de Mulder PH, Mead GM, Fossa SD, Cook P, de Prijck L, Stenning S, Collette L. Equivalence of three or four cycles of bleomycin, etoposide, and cisplatin chemotherapy and of a 3- or 5-day schedule in good-prognosis germ cell cancer: a randomized study of the European Organization for Research and Treatment of Cancer Genitourinary Tract Cancer Cooperative Group and the Medical Research Council. J. Clin. Oncol. 2001; 19: 1629-1640.

De Wit R. Refining the optimal chemotherapy regimen in good prognosis germ cell cancer: interpretation of the current body of knowledge. J. Clin. Oncol. 2007; 25: 4346-4349.

Feldman DR, Bosl GJ, Sheinfeld J, et al. Medical treatment of advanced testicular cancer. JAMA 2008; 299: 672-684.

Ondersteunende zorg

Naast de algemene ondersteuning (zie: diagnostiek), zal de ondersteunende zorg in dit stadium ook gericht moeten zijn op bijwerkingen van de behandelingen.

Bijwerkingen van chemotherapie.

De korte termijn bijwerkingen van BEP chemotherapie zijn:

1. misselijkheid en braken, hetgeen met de thans beschikbare anti-emetica goed te voorkomen is;
2. haaruitval, tijdelijk. Deze herstelt 2-3 maanden na de laatste kuur;
3. beenmergonderdrukking:
 - a. leukopenie met verhoogde kans op infecties tijdens de behandeling, vrijwel direct herstel na voltooiing van de chemotherapie;
 - b. thrombopenie met verhoogde kans op bloedingen. Zo nodig goed te behandelen met bloedplaatjestransfusie;
 - c. anemie, waarvoor eventueel bloedtransfusie.
4. nefrotoxiciteit, te voorkomen door ruime vochtintake (infuus) vóór, tijdens en na de klinische toediening van chemotherapie.
5. minder vaak (zelden bij 3 kuren, met enige regelmaat bij 4 kuren) komen voor:
 - a. neurotoxiciteit, tintelend gevoel vingers en voeten. De klachten treden soms pas op of verergeren kort na voltooiing van de chemotherapie, maar verdwijnen bijna altijd in de loop van 1-2 jaar. Soms ook oorsuizen, meestal eveneens tijdelijk.
 - b. koude, pijnlijke handen en voeten, Raynaud fenomeen, soms al bij matige temperatuurdaling (handen wassen in koud water). Klachten nemen meestal weer af, maar kunnen blijven bestaan na voltooiing van de chemotherapie;
 - c. huidtoxiciteit (bleomycine); bruine striae met name ter plaatse van eerdere krabeffecten.
- d. longbeschadiging door bleomycine. Kan meestal vroegtijdig worden opgespoord, waardoor klachten (dyspnoe, hoesten) voorkomen kunnen worden. Bij patiënten met al bestaande longaandoening of intensieve sportbeoefenaars kan overwogen worden i.p.v 3 kuren BEP te kiezen voor 4 kuren EP. In het verleden is een verband gelegd tussen bleomycine longschade en hogere zuurstofspanningen zoals bij operatie en bijvoorbeeld scuba duiken. Dit heeft jarenlang de anesthesieregels beïnvloed. Voortgaande inzichten hebben er toe geleid dat bij patiënten 6-12 maanden na een ongecompliceerde behandeling met BEP chemotherapie geen restricties meer bestaan t.a.v. optimale anesthesie en dat zij ook gewoon een sport als scuba duiken weer mogen hervatten.
- d. verminderde vruchtbaarheid op korte en lange termijn (zie: voorlichting onder hoofdstuk Diagnostiek).

Cardiovasculaire late morbiditeit.

Bij chemotherapie is de kans op late cardiovasculaire morbiditeit verhoogd. Naast directe schade door chemotherapie kan sprake zijn van een metabool syndroom dat waarschijnlijk deels samenhangt met androgene insufficiëntie en gekenmerkt wordt door vetstofwisselingsstoornissen (hypercholesterolemie), overgewicht, hypertensie, insulineresistentie. Om de kans op late cardiovasculaire morbiditeit zoveel mogelijk te beperken dient bij follow-up na behandeling dan ook minimaal om het jaar controle kreatinine, glucose, cholesterol, triglyceriden, gewicht en bloeddruk plaats te vinden.

Referenties chemotherapie

de Wit R, Sleijfer S, Kaye SB, Horwich A, Mead B, Sleijfer DT, Stoter G. Bleomycin and scuba diving: where is the harm? *Lancet Oncol.* 2007; 8: 954-955.

Fosså S, Aass N, Winderen M, Børmer O. Long-term reduction of renal function in patients with testicular cancer. ASCO 2001 abstract 771.

Meinardi MT, Gietema JA, van der Graaf WT, van Veldhuisen DJ, Runne MA et al. Cardiovascular morbidity in long term survivors of metastatic testicular cancer. *J. Clin. Oncol.* 2000; 18: 1725-1732.

Simpson AB, Paul J, Graham J, Kaye SB. Fatal bleomycin pulmonary toxicity in the west of Scotland 1991-95; a review of patients with germ cell tumours. *Br. J. Cancer* 1998; 78: 1061-1066.

Sleijfer S. Bleomycin-induced pneumonitis. *Chest* 2001; 120: 617-624.

Bijwerkingen van chirurgie

De belangrijkste bijwerking van de retroperitoneale lymfeklierdissectie is de kans op retrograde ejaculatie door beschadiging van de sympathische zenuwvezels. Bij primaire RPLND is de kans hierop <10% in ervaren handen. RPLND na chemotherapie kan bij 60-80% op zenuwsparende (= fertiliteit behoudende) wijze plaatsvinden, afhankelijk van de grootte, de lokalisatie (en de verwachte histologie) van de restlaesies. De ervaring van de chirurg met de zenuwsparende techniek is hier essentieel en een argument voor centralisatie van de RPLND.

Secundaire tumoren

Na chemotherapie bestaat een kleine doch verhoogde kans (relatieve kans van 2-3) op secundaire tumoren. Zie: bijlage Referentielijst secundaire tumoren.

Referenties secundaire tumoren

Bokemeyer C, Schmoll HJ. Secondary neoplasms following treatment of malignant germ cell tumors J. *Clin. Oncol.* 1993; 11: 1703-1709.

Travis LB, Curtis RE, Storm H, Hall P, et al. Risk of second malignant neoplasms among long term survivors of testicular cancer J. *Nat. Cancer Inst.* 1997; 89: 1429-1439.

Van den Belt-Dusebout AW, de Wit R, Gietema JA, Horenblas S, et al. Treatment-specific risks of second malignancies and cardiovascular disease in 5-year survivors of testicular cancer (CTA). *J. Clin. Oncol.* 2007; 25: 4370-4378.

Diagnostiek en verdere behandeling na initiële behandeling met chemotherapie

Algemeen

1-3 weken na beëindiging van de chemotherapie voor gemetastaseerd seminoom of non-seminoom: re-stadiëren met beeldvormend onderzoek en tumormerkstoffen.

Seminoom

Medisch technisch

Bij complete remissie (beeldvorming en tumormerkstoffen) verdere follow-up (zie: Algemeen en Seminoom stadium I, IIA en IIB onder hoofdstuk Follow-up).

Bij restlaesie en genormaliseerde markers dient over het verdere beleid met een expertise centrum overlegd te worden. Mogelijkheden zijn expectatief, chirurgie (en bij vitaal tumorweefsel eventueel salvage chemotherapie), radiotherapie, of combinaties. Ook na beëindiging van de chemotherapie kan de restlaesie nog kleiner worden. Restlaesies <3 cm worden meestal gevolgd, zonder verdere behandeling. Als een restlaesie na het beëindigen van de chemotherapie nog groter is dan 3 cm diameter, kan, als chirurgische resectie haalbaar lijkt, chirurgische behandeling overwogen worden. De kans op vitale tumor is dan 10%. Een PET-scan is een aanvullende diagnostiek om vitaal residuaal seminoom meer dan wel minder waarschijnlijk te maken. Resectie van een restlaesie van seminoom is vaak erg moeilijk en niet zonder complicaties vanwege de fixatie aan de grote vaten. Als chirurgische resectie niet mogelijk lijkt, kan een verder expectatief beleid of adjuvante radiotherapie op de restlaesie overwogen worden.

De beslissing wordt genomen op grond van grootte van de oorspronkelijke tumormassa en de situatie post-chemotherapie. Groei van laesies is reden voor aanvullende therapie.

Referenties

De Santis M, Becherer A, Bokemeyer C, Stoiber F. 2-18fluoro-deoxy-D-glucose positron emission tomography is a reliable predictor for viable tumor in postchemotherapy seminoma: an update of the prospective multicentric SEMPET trial. J. Clin. Oncol. 2004; 22: 1034-1039.

Gospodarowicz MK, Sturgeon JFK, Jewett MAS. Early stage and advanced seminoma: role of radiation therapy, surgery and chemotherapy. Semin. Oncol. 1998; 25: 160-173.

Schultz SM, Einhorn LH, Conces DJ et al. Management of postchemotherapy residual mass in patients with advanced seminoma: Indiana University experience. J. Clin. Oncol. 1989; 7: 1497-1503.

Non-seminoom

Medisch technisch

Mogelijkheden:

- Complete remissie beeldvorming en tumormerkstoffen: patiënt komt in follow-up, zie: bijlage follow-up na chemotherapie.
- Restlaesie <1 cm., tumormerkstoffen normaal: CT na 6 weken herhalen.
- Restlaesie >1 cm. van een eerdere lymfekliermetastase en/of restlaesie >0.5 cm. van een eerdere longmetastase: tumormerkstoffen normaal: chirurgische exploratie en verwijdering restlaesie. (Zie: bijlage resectie van restlaesies na chemotherapie)

Mogelijkheden bij weefselonderzoek

- Fibrose/necrose: patiënt komt in follow-up.
 - Matuur teratoom: geheel verwijderd, patiënt komt in follow-up.
 - Vitaal tumor weefsel: beleid in samenspraak met expertise centrum.
- Als de tumormerkstoffen niet genormaliseerd zijn hangt het beleid af van de snelheid van daling van de tumormerkstoffen en de restlaesies bij beeldvorming. Dit valt niet te beschrijven in een consensus tekst: beleid in samenspraak met expertise centrum.

RESECTIE VAN RESTLAESIES NA CHEMOTHERAPIE

Restlaesies >1 cm. na chemotherapie voor non-seminoma testis dienen chirurgisch verwijderd te worden als de tumormerkstoffen genormaliseerd zijn. Het gaat meestal om restlaesies in het retroperitoneum en/of in de longen. Als RPLND van de restlaesie wordt uitgevoerd is de kans op het vinden van vitale tumor 10-20%, uitgerijpt teratoom 40-50% en fibrose/necrose 40%. Het is niet goed mogelijk de histologische samenstelling van de restlaesie te voorspellen, hoewel de afwezigheid van teratoom in de primaire tumor, het volume van de tumor voor de chemotherapie, de mate van tumorreductie tijdens chemotherapie en de hoogte van de tumormerkstoffen voor de chemotherapie een indicatie kunnen geven dat het meer waarschijnlijk om fibrose/necrose gaat dan om uitgerijpt teratoom.

Bij de resectie dienen in ieder geval alle zichtbare afwijkingen verwijderd te worden, maar verder is, zeker als de primaire tumor matuur of immatuur teratoom bevatte, resectie van alle gebieden waar vóór de chemotherapie lymfekliermetastasen zichtbaar waren op de CT-scan, aangewezen.

Afhankelijk van de uitgebreidheid van de tumor en de ervaring van de chirurg kan deze secundaire RPLND bij 60-80% van de patiënten zenuwsparend uitgevoerd worden.

Indien bij de resectie fibrose/necrose of uitgerijpt teratoom wordt gevonden is geen verdere behandeling nodig. Na complete resectie van vitale tumor wordt meestal nog aanvullende chemotherapie gegeven. De indicatie om uitgerijpt teratoom volledig te verwijderen is de verhoogde kans op verder blijvend uitgroeien hiervan (groeïend teratoom) of hernieuwde maligne transformatie (testiscarcinoom of ongedifferentieerd carcinoom of sarcoom).

De resectie van restlaesies wordt meestal binnen enkele maanden, doch bij voorkeur binnen een half jaar na beëindiging van de chemotherapie uitgevoerd. Het tijdstip wordt mede bepaald door de waarschijnlijkheid op het bestaan van residuaal matuur teratoom, dan wel vitaal (rest) kanker. Als bij resectie van één van de restlaesies slechts fibrose wordt gevonden kan resectie op andere plaatsen niet nagelaten worden. De kans op een andere histologische samenstelling is 15-30%.

In uitzonderlijke gevallen blijven de tumormerkstoffen verhoogd, wijzend op aanwezigheid van vitale tumor, terwijl al maximale chemotherapie is gegeven. Alleen als de restlaesies volledig reseceerbaar lijken, kan gepoogd worden met salvage chirurgie alsnog een complete remissie te verkrijgen. De kans hierop is <20%.

Referenties

Donohue JP, Rowland RG. The role of surgery in advanced testicular cancer. *Cancer* 1984; 54, 2716-2721.

Feldman DR, Bosl GJ, Sheinfeld J, et al. Medical treatment of advanced testicular cancer. *JAMA* 2008; 299: 672-684.

Fosså SD, Qvist H, Stenwig AE et al. Is postchemotherapy retroperitoneal surgery necessary in patients with nonseminomatous testicular cancer and minimal residual tumor masses. *J. Clin. Oncol.* 1992; 10: 569-573.

Steyerberg EW, Keizer HJ, Zwartendijk J et al. Prognosis after resection of residual masses following chemotherapy for metastatic nonseminomatous germ cell tumors: a multivariate analysis. *Br. J. Cancer* 1993; 68: 195-200.

Follow-up

Medisch technisch

Algemeen

Het vastgelegde follow-up programma is bedoeld om recidief in een vroeg stadium vast te stellen, en de behandeling bij zo laag mogelijk tumorvolume te starten. Bij oplopende tumormerkstoffen met of zonder afwijkingen bij beeldvormend onderzoek zal in de meeste gevallen de diagnose gesteld kunnen worden op het klinische beeld, zonder noodzaak voor histologische bevestiging.

- bij patiënten die middels Echo niet goed te vervolgen zijn (bijv. wegens adipositas) dient een CT-scan van het abdomen gedaan te worden
- er is verschil tussen CT-bovenbuik (tot aan aorta-bifurcatie) en CT-abdomen (inclusief onderbuik en kleine bekken). CT-abdomen is in principe alleen geïndiceerd na eerdere radiotherapie voor seminoom, stadium IV non-seminoom met restafwijkingen na chemotherapie die te uitgebreid zijn om te reseceren of eerdere operatie onderbuik/liezen/scrotum.

Follow-up testistumoren richtlijn testistumoren

Seminoom

Stadium 1

wait and see (tot 5 jaar)

- Lichamelijk onderzoek en tumormarkers
- jaar 1-2 iedere 3 maanden
- jaar 3-5 iedere 6 maanden
- CT-scan Thorax/Bovenbuik^{*)} 6, 12, 24, 36, 60 maanden
- X-thorax: 3, 9, 15, 18, 21, 30 maanden

Radiotherapie inclusief stadium IIa, IIb indien na radiotherapie (tot 5 jaar)

- Lichamelijk onderzoek en tumormarkers:
 - jaar 1-2 iedere 3 maanden
 - jaar 3-5 iedere 6 maanden
- CT-scan Thorax/Abdomen 1 jaar, 2 jaar en 5 jaar
- X-thorax: 3, 6, 9, 15, 18, 21, 30, 36 maanden

Carboplatin 1 kuur

- Lichamelijk onderzoek en tumormarkers
 - jaar 1-2 iedere 3 maanden
 - jaar 3-5 iedere 6 maanden
 - jaar 5-10 jaarlijks
- CT-scan Thorax/Bovenbuik^{*)} 6, 12, 24, 36 maanden
- X-thorax: 3, 9, 15, 18, 21, 30 maanden

Non-seminoom

Wait and see

stadium I (tot 5 jaar)

- Lichamelijk onderzoek en tumormarkers
 - jaar 1 iedere maand
 - jaar 2 iedere 2 maanden
 - jaar 3 iedere 3 maanden
 - jaar 4-5 iedere 6 maanden
- CT-scan Thorax/Bovenbuik:
 - Indien vaatinvasie + (hoogrisico) na 3, 6, 9, 12, 16, 20 en 24 maanden
 - Indien vaatinvasie – (laagrisico) na 4, 8, 12, 18, 24 maanden

Seminoom en Non-seminoom na chirurgie en/of chemotherapie

- Lichamelijk onderzoek en tumormarkers
 - jaar 1 iedere maand
 - jaar 2 iedere 2 maanden
 - jaar 3 iedere 3 maanden
 - jaar 4 iedere 6 maanden
 - jaar 5-10 jaarlijks

Na 1 jaar en daarna om het jaar controle van gewicht, bloeddruk, serum kreatinine, electrolyten, nuchter glucose en lipidenprofiel, en testosteron.

Radiologie na chemotherapie^{**)}:

Non-seminoom met CR na volledige behandeling:

- Initieel Stadium II CT bovenbuik na 6, 12 en 24 maanden.
- Initieel Stadium III/IV CT Thorax/Bovenbuik na 6, 12 en 24 maanden.

Non-seminoom met biochemisch CR maar met restafwijkingen (dus teveel om volledig chirurgisch te verwijderen)

- CT-Thorax/Bovenbuik 6, 12, 24 maanden, 3 jaar, 5 jaar.

Seminoom met CR na volledige behandeling en seminoom met restafwijkingen <3 cm en PET negatief:

- CT-Thorax/Bovenbuik 6, 12, 24 maanden.

*) Na 24 maanden kan, als het retroperitoneum goed af te beelden is met Echo, de CT Thorax/Bovenbuik worden vervangen door Echo retroperitoneum en X-thorax in die ziekenhuizen waar routine- en continue expertise is in het verrichten van retroperitoneale Echo's.

**) Bij patiënten met een non-seminoom met verhoogde tumormarkers bij start van de chemotherapie is toegevoegde waarde van het verrichten van afbeeldend onderzoek tijdens follow-up na complete remissie niet aangetoond. Bij deze patiënten is het afbeeldend onderzoek na 12 mnd en 24 mnd noodzakelijk ten einde groei van matuur teratoom niet te missen.

Late Cardiovasculaire toxiciteit

Met het toenemen van het aantal succesvol behandelde testiskanker patiënten sinds begin jaren tachtig zijn er recent verscheidene lange-termijn follow-up studies gepubliceerd waaruit blijkt dat testiskanker patiënten een hoger risico hebben op het ontwikkelen van een cardiovasculaire toxiciteit (1-4). Het zijn met name die testiskanker patiënten die met cisplatin bevattende chemotherapie of met radiotherapie zijn behandeld die een hoger risico hebben op cardiovasculaire toxiciteit in vergelijking met de achtergrond populatie. Het relatieve risico is ongeveer 2 maal hoger in vergelijking met de achtergrond populatie. De factoren die waarschijnlijk belangrijk bijdragen aan dit risico zijn cisplatin chemotherapie, radiotherapie of een combinatie van beide. Met name radiotherapie op het mediastinum draagt waarschijnlijk belangrijk bij aan het risico (4). Dit laatste wordt sinds eind jaren tachtig niet meer gegeven als behandeling voor testiskanker. Vergeleken met testiskanker patiënten die alleen met een orchiectomie zijn behandeld hebben testiskanker patiënten die met chemotherapie zijn behandeld vaker hypertensie, vaker hypercholesterolemie, vaker microalbuminurie, een hogere BMI en vaker het metabole syndroom (5-7). Het metabole syndroom is een risicofactor gebleken voor cardiovasculaire morbiditeit en mortaliteit in de algehele populatie. Het metabole syndroom als entiteit kan helpen om testiskanker overlevers te identificeren die een verhoogd cardiovasculair risico hebben. Bij testiskanker patiënten die genezen zijn met chemotherapie komt dit metabole syndroom bij ongeveer 30% voor (7,8). Ontwikkeling van dit metabole syndroom wordt waarschijnlijk deels veroorzaakt door het (sub)klinisch hypogonadisme met een verlaagd testosteron. Andere cardiovasculaire risicofactoren zoals een belaste familie anamnese en roken kan het overall risico verder verhogen.

Hoewel gerandomiseerde onderzoeken en evidence-based guidelines voor screening en preventieve maatregelen ontbreken is het van belang om de follow-up van succesvol behandelde testiskanker patiënten niet alleen te richten op het vroegtijdig detecteren van een recidief maar ook te richten op het eventueel ontstaan van cardiovasculaire risicofactoren. Dit impliceert ook de noodzaak om, naast de patiënt hierover te informeren, ook de follow-up van de medisch-oncoloog, liefst in samenwerking met de eerstelijns, naast het vroegtijdig opsporen van een recidief ook te richten op het vroegtijdig vaststellen van cardiovasculaire risicofactoren om deze te behandelen (9). De frequentie van deze controles op cardiovasculaire risicofactoren zijn jaarlijks voor wat betreft de bloeddruk en 2 jaarlijks voor wat betreft metabole veranderingen (lipiden profiel, metabole syndroom, testosteron) (10). Aan eind van de follow-up (5 tot 10 jaar na voltooiing van de behandeling) dienen patiënten een "end-of-treatment summary" te krijgen waarin ze zelf geïnformeerd worden over hun ziekte geschiedenis, doorgemaakte behandeling en huidige situatie. Tevens zijn in deze "end-of-treatment summary" opgenomen adviezen naar de toekomst toe gericht op het herkennen van late effecten van de behandeling. Daarnaast dient in dit "end-of-treatment summary" een advies naar de huisarts toe geformuleerd te zijn gericht op een eventueel recidief ziekte, een secundaire tumor en eventuele ontwikkeling van cardiovasculaire risicofactoren zoals het metabole syndroom. Zolang er voor succesvol behandelde testiskanker patiënten geen specifieke data zijn over de behandeling van cardiovasculaire risicofactoren is het van belang om deze patiënten net als ieder ander te behandelen. Huidige cardiovasculaire risico factoren en richtlijnen van CBO of NHG kunnen hiervoor worden gebruikt inclusief lifestyle- en dieet adviezen, en zondig medicamenteuze interventie.

Referenties follow-up

- de Haas EC, Sleijfer DTh, Gietema JA. Follow-up of successfully treated patients: consequences of the metabolic syndrome. *Ann. Oncol.* 2007; 18: 211-212.
- Haughnes HS, Aass N, Fossa SD, et al. Components of the metabolic syndrome in long-term survivors of testicular cancer. *Ann. Oncol.* 2007; 18: 241-248.
- Huddart R, Kataja V. Mixed or non-seminomatous germ-cell tumors: ESMO Clinical Recommendations for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann. Oncol.* 2008; (supplement 2): ii52-ii54.
- Huddart R, Kataja V. Testicular seminoma: ESMO Clinical Recommendations for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann. Oncol.* 2008; (supplement 2): ii45-ii51.
- Huddart RA, Norman A, Shahidi M, et al. Cardiovascular disease as long-term complication of treatment for testicular cancer. *J. Clin. Oncol.* 2003; 21: 1513-1523.
- 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.
- Martin JM, Panzarella T, Zwahlen DR, et al. Evidence-based guidelines for following stage 1 seminoma. *Cancer* 2007; 109: 2248-2256.
- Meinardi MT, Gietema JA, Van der Graaf WTA, et al. Cardiovascular morbidity in long-term survivors of metastatic testicular cancer. *J. Clin. Oncol.* 2000; 18: 1725-1732.
- Nuver J, Smit AJ, Sleijfer DTh, et al. Microalbuminuria, decreased fibrinolysis, and inflammation as early signs of atherosclerosis in long-term survivors of disseminated testicular cancer. *Eur. J. Cancer* 2004; 40: 701-706.
- Nuver J, Smit AJ, van der Meer J, et al. Chemotherapy-induced cardiovascular changes in patients with testicular cancer. *J. Clin. Oncol.* 2005; 23: 9130-9137.
- Nuver J, Smit AJ, Wolffenbuttel BHR, et al. The metabolic syndrome and disturbances in hormone levels in long-term survivors of disseminated testicular cancer. *J. Clin. Oncol.* 2005; 23: 3718-3725.
- van As NJ, Gilbert DC, Money-kyrle J, et al. Evidence-based pragmatic guidelines for the follow-up of testicular cancer: optimising the detection of relapse. *Br. J. Cancer* 2008; 98:1894-1902.
- 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: 467-475.
- Vaughn DJ, Gignac GA, Meadows AT, et al. Long-term medical care of testicular cancer survivors. *Ann. Intern. Med.* 2002; 136: 463-470.
- Zagars GK, Ballo MT, Lee AK, et al. Mortality after cure for testicular seminoma. *J. Clin. Oncol.* 2004; 22: 640-647.

Voorlichting

Voorlichting dient gegeven worden over de vroege en late bijwerkingen van de behandelingen (zie: ondersteunende zorg onder dit hoofdstuk en ondersteunende zorg en voorlichting onder hoofdstuk Diagnostiek).

Communicatie

Met patiënt: uitleg over de gestelde diagnose, de behandelingsmogelijkheden met de voor- en nadelen, de mogelijke bijwerkingen ook op lange termijn, de impact op fertiliteit en seksualiteit, de prognose en controle momenten tijdens de behandeling (zie ook communicatie onder hoofdstuk Diagnostiek).

Intramuraal: bespreking in de multidisciplinaire oncologie-bespreking met de IKC-consulent.

Extramuraal: brief aan de huisarts.

Continuïteit van zorg

Afhankelijk van het verdere beleid: follow-up bij uroloog, medisch-oncoloog of radiotherapeut (zie: continuïteit van zorg onder hoofdstuk Diagnostiek).

Spreiding en concentratie, infrastructuur

Gezien de lage incidentie en het belang van adequate therapie dient behandeling plaats te vinden in of in nauwe samenwerking met een centrum met expertise bij alle betrokken specialismen. Patiënten dienen op verschillende tijdstippen besproken te worden in multidisciplinair verband, in aanwezigheid van IKC-consulenten niet alleen de initiële behandeling, maar ook de resultaten van aanvullend radiologisch onderzoek, tumormerkstoffen, etc. en de verdere behandeling dienen hier besproken te

worden.

Uit Europees (EORTC/MRC) onderzoek naar de uitkomsten van behandeling voor gemetastaseerd testiscarcinoom bij een cohort waarin alle drie de prognostische groepen waren vertegenwoordigd en waarin alle aan EORTC testis studies deelnemende Nederlandse ziekenhuizen waren betrokken, is gebleken dat er een belangrijk grotere kans op overleving (15% absoluut 2-jaars overlevingswinst) bestaat bij behandeling in een centrum dan wanneer de behandeling heeft plaatsgevonden in een ziekenhuis waar deze patiënten slechts incidenteel worden behandeld. Op grond van deze studie en eerdere gelijke onderzoeksbevindingen uit zowel het Verenigd Koninkrijk als Scandinavië kan de grens van expertise bij tenminste 5 nieuwe patiënten met klinisch stadium I testiscarcinoom per jaar én tenminste 5 nieuwe patiënten met goede prognose gemetastaseerde ziekte per jaar worden gelegd. Vanwege de veelvuldige noodzaak tot chirurgische verwijdering van restafwijkingen en optimale multidisciplinaire afstemming is doorverwijzing naar een centrum voor behandeling van patiënten met intermediaire en slechte prognose ziekte bij uitstek aangewezen. Omdat de genoemde onderzoeken echter ook goede prognose patiënten bevatten en ook factoren als chemotherapiekeuze, de dosisadherentie van de chemotherapie, en de behandeling van complicaties verschilden, verdient bij alle patiënten met gemetastaseerde ziekte gecentraliseerde behandeling de voorkeur. Ook voor de (zenuwsparende) retroperitoneale lymfeklierdissectie geldt dat deze bij voorkeur in een centrum met voldoende expertise (tenminste 5 RPLND's per jaar) geconcentreerd wordt. Voor het standpunt hierover bij waakzaam wachten voor stadium I non-seminoom, zie: bijlage controle schema bij waakzaam wachten voor stadium I non-seminoom. Dit pleidooi voor concentratie van deze vaak gecompliceerde, multidisciplinaire behandelingen vindt tevens steun in het advies van de Gezondheidsraad "Kwaliteit en taakverdeling in de oncologie" van 8 februari 1993.

Referenties

- Aass N, Klepp O, Cavallin-Stahl E, et al. Prognostic factors in unselected patients with non-seminomatous metastatic testicular cancer: a multicenter experience. *J. Clin. Oncol.* 1991; 9: 818-826.
- Collette L, Sylvester RJ, Stenning SP, Fossa SD, Mead GM, de-Wit R, de Mulder PH, Neymark N, Lallemand E, Kaye SB. Impact of the treating institution on survival of patients with "poor-prognosis" metastatic nonseminoma. European Organization for Research and Treatment of Cancer Genito-Urinary Tract Cancer Collaborative Group and the Medical Research Council Testicular Cancer Working Party. *J. Natl. Cancer Inst.* 1999; 91: 839-846.
- Harding MJ, Paul J, Gillis CR, Kaye SB. Management of malignant teratoma: does referral to a specialist unit matter? *Lancet* 1993; 341: 999-1002.
- Howard, K Clarke, MH Elia, AW Hutcheon, SB Kaye, PM Windsor and HMA Yosef on behalf of the Scottish Radiological Society and the Scottish Committee of the Royal College of Radiologists. A Scottish national audit of current patterns of management for patients with testicular non-seminomatous germ-cell tumours. *Br. J. Cancer* 1995; 72: 1303-1306.
- Howard, K. Clarke, MH Elia, AW Hutcheon, SB Kaye, PM Windsor, HMA Yosef and L Sharp on behalf of the Scottish Radiological Society and the Scottish Standing Committee of the Royal College of Radiologists. A Scottish national mortality study assessing cause of death, quality of and variation in management of patients with testicular non-seminomatous germ-cell tumours. *Br. J. Cancer* 1995; 72: 1307-1311.
- Mead GM. Who should manage germ cell tumours of the testis? *BJU Int.* 1999; 84: 61-67.