

Behandeling van testiscarcinoom: wat goed is, moet goed blijven

Treatment of testicular cancer

| | |
|--------------------|--|
| Auteurs | S.F. Oosting en J.A. Gietema |
| Trefwoorden | chemotherapie, follow-up, testiskanker |
| Key words | chemotherapy, follow-up, testicular cancer |

Samenvatting

Een testiscarcinoom is een zeldzame vorm van kanker, hoewel het de meest voorkomende vorm van kanker is bij mannen van 20-35 jaar. Na de initiële orchidectomie, waarmee de histologische diagnose seminoom of non-seminoom wordt gesteld, volgt stadiëring en prognosegroepindeling met behulp van een CT-scan van thorax en buik en bepaling van de hoogte van tumormarkers. Wanneer er sprake is van gemetastaseerde ziekte wordt na orchidectomie cisplatine bevattende combinatiechemotherapie gegeven gedurende 3 of 4 kuren. Met een totale kans op genezing van 95% (80% voor gemetastaseerde ziekte) wordt testiskanker nog steeds beschouwd als een model voor een te genezen vorm van kanker. De goede resultaten worden verkregen door optimale combinatie van chirurgie, radiotherapie en chemotherapie. Gezien de lage incidentie van het testiscarcinoom en het belang van een snelle, optimale therapie dient deze multidisciplinaire behandeling plaats te vinden in, of in nauwe samenwerking met, een centrum met expertise en routine-ervaring bij alle betrokken specialismen. Na een succesvolle behandeling dient men alert te zijn op eventuele lange termijn morbiditeit. Dit betreft zowel contralaterale testiskanker, late recidieven, secundaire tumoren, cardiovasculaire risicofactoren en cardiovasculaire morbiditeit. Verder onderzoek is noodzakelijk om de pathogenese van late effecten beter te begrijpen en zo de kans op deze late toxiciteit te minimaliseren en zo mogelijk te voorkomen. Hiermee kan de prognose van testiskankerpatiënten verder worden verbeterd.

(Ned Tijdschr Oncol 2009;6:108-16)

Summary

Testicular cancer is a highly curable disease that mainly affects men between 20 and 35 years of age. After initial orchidectomy, which results in the diagnosis seminoma or non-seminoma, staging is performed with a CT-scan of chest and abdomen and determination of serum tumour marker levels.

Nowadays over 80% of patients with metastatic testicular cancer become longterm survivors following treatment with 3 or 4 courses of cisplatin combination chemotherapy. Testicular cancer is still considered to be a model for a curative disease. Because of its rareness patients with testicular cancer should be treated in, or in close collaboration with, a center with a multidisciplinary oncologic team representing routine experience in treating patients with testicular cancer.

After successful treatment one has to be prepared for the occurrence of long-term side effects causing morbidity. These side effects include secondary cancers, cardiovascular risk factors and cardiovascular morbidity. More insight in the pathogenesis of late effects is needed to define ways to prevent or ameliorate this toxicity and to further improve overall outcome of patients with testicular cancer.

Inleiding

Een kiemceltumor van de testis is een zeldzame vorm van kanker, hoewel het de meest voorkomende vorm van kanker is bij mannen van 20-35 jaar. De incidentie van testiskanker is de afgelopen jaren gestegen en bedraagt ongeveer 6 per 100.000 mannen per jaar. De mortaliteit bedraagt 0,3 per 100.000 mannen per jaar. Het presenterende symptoom is meestal een pijnloze zwelling van een testikel. Daarnaast kunnen de eerste symptomen gerelateerd zijn aan retroperitoneale lymfekliermetastasen (rugpijn) of aan longmetastasen (hemoptoë). Sommige patiënten presenteren zich met gynaecomastie als gevolg van een verhoogd gehalte van de tumor-marker β -humaan choriongonadotrofine (β -HCG).

Diagnostiek

De diagnose 'testiskanker' wordt meestal gesteld na een inguinale orchidectomie. Histologisch wordt er onderscheid gemaakt tussen seminomen en non-seminomen, die elk ongeveer 50% van het totaal uitmaken. Stadiëringsonderzoek omvat, naast lichamelijk onderzoek, een CT-scan van thorax en abdomen en laboratoriumonderzoek bestaande uit bepaling van de tumormarkers lactaatdehydrogenase (LDH), α -foetoproteïne (AFP) en β -HCG. Op indicatie wordt daar een MRI van het cerebrum of een botscan aan toegevoegd. Het anatomisch stadiëringssysteem (zie *Tabel 1*, pagina 110) van het Royal Marsden in Engeland wordt meestal gebruikt.¹ Daarnaast wordt een stadiëringssysteem gebruikt dat het 'volume' ('load') van metastatische ziekte kwantificeert (International Germ Cell Cancer Collaborative Group, zie *Tabel 1*, pagina 110).² Dit prognostische classificatiesysteem voor patiënten met gemetasteerde ziekte is gebaseerd op histologie (seminoom versus non-seminoom), lokalisatie van metastasen en hoogte van serumtumormarkers. Het classificeert patiënten in drie prognostische groepen: 'good prognosis', 'intermediate prognosis' en 'poor prognosis'.

Behandeling

De behandeling van testiskanker bestaat uit een orchidectomie en afhankelijk van histologie, stadium en prognostische classificatie volgt eventueel een aanvullende behandeling in de vorm van radiotherapie, chemotherapie en/of chirurgie. De behandeling van een recidief na chemotherapie zal in dit artikel buiten beschouwing blijven.

Behandeling seminoom stadium I

Er zijn 3 behandelingsmogelijkheden: waakzaam wachten ('wait and see', surveillance); adjuvante radiotherapie en adjuvante chemotherapie (1 kuur carboplatine). Elk van deze behandelingsopties resulteert in een kans op curatie van ongeveer 95%.³

Omdat metastatische ziekte bij het seminoom zich meestal beperkt tot de retroperitoneale lymfeklieren en omdat het seminoom gevoelig is voor radiotherapie, is adjuvante radiotherapie op de para-aortale lymfeklierstations decennialang de standaardbehandeling geweest voor het stadium I seminoom. De laatste jaren is duidelijk geworden dat, wanneer gekozen wordt voor waakzaam wachten, de kans op uitgroei van metastatische ziekte rond de 20% ligt.⁴ Bij gunstige factoren zoals een primaire tumor <4 cm en het ontbreken van ingroei in de rete testis (85% van de seminoompatiënten) is de recidiefkans nog lager, ongeveer 6-12%.^{4,5} Wanneer beide ongunstige prognostische factoren aanwezig zijn (tumor >4 cm en aanwijzingen voor rete-testisinvasie) is de recidiefkans ongeveer 30%.⁴ Dit betekent dat een adjuvante behandeling onnodig is bij 70% van de hoogrisicopatiënten en bij meer dan 85% van de patiënten met een laag risicoprofiel.

Bij deze overweging is de schatting van het risico op late toxiciteit relevant. De afgelopen jaren zijn er steeds meer aanwijzingen gekomen dat adjuvante radiotherapie een verhoogde kans geeft op secundaire tumoren en cardiovasculaire morbiditeit, naast bekende problemen als een verhoogde kans op infertiliteit.⁶⁻¹⁰ Waakzaam wachten is derhalve een goed te verdedigen alternatief ofwel is de standaard geworden, vooral bij laagrisicopatiënten. Bij hoogrisicopatiënten is een zorgvuldige afweging van voor- en nadelen van elke behandeling noodzakelijk. Zowel adjuvante radio- als chemotherapie verkleint de recidiefkans tot 3-4%.^{3,10}

Surveillance

Bij het merendeel van de seminoompatiënten die metastatische ziekte ontwikkelt, worden de metastasen vastgesteld in de eerste 2 of 3 jaar na orchidectomie. Indien er metastasen ontstaan, dan blijkt dit bij het merendeel van de patiënten met name in retroperitoneale of hoog-iliacale lymfeklierstations gelokaliseerd te zijn. Voor verantwoorde surveillance is intensieve follow-up nodig met een goede 'compliance' van de patiënt.

Adjuvante radiotherapie

De adjuvante radiotherapiebehandeling wordt gericht

Tabel 1. Stadiëring en classificatie van het testiscarcinoom.^{1,2}

| | Royal-Marsden-Hospitalstadiëring (seminoom en non-seminoom) | International Germ Cell Consensus Classification ² (non-seminoom) |
|-----|--|---|
| I | beperkt tot de testis geen aanwijzingen voor metastasen | 'good prognosis': al het volgende |
| | | AFP <1.000 ng/ml, β HCG <5.000 IU/L en LDH <1,5 x boven limiet van normaal en niet-mediastinale primaire tumor en geen niet-pulmonale viscerale metastasen |
| Im+ | stadium I op CT-scan, maar verhoogde tumormarkers | 'intermediate prognosis': al het volgende |
| | | AFP 1.000-10.000 ng/ml of β HCG 5.000-50.000 IU/L of LDH 1,5-10x boven limiet van normaal en niet-mediastinale primaire tumor en geen niet-pulmonale viscerale metastasen |
| II | lymfeklieren onder diafragma stadium II A/B/C: maximale diameter <2 cm/2-5 cm/>5 cm | 'poor prognosis': elk van de volgende |
| | | AFP >10.000 ng/ml of β HCG >50.000 IU/L of LDH >10x boven limiet van normaal of mediastinale primaire tumor of niet-pulmonale viscerale metastasen |
| III | lymfeklieren boven diafragma stadium III A/B/C zoals voor stadium II | International Germ Cell Consensus Classification² (seminoom) |
| IV | extranodale metastasen | 'good prognosis': elk van de volgende |
| | | normaal AFP, elk β HCG en elk LDH en elke primaire origine en geen niet-pulmonale viscerale metastasen |
| | | 'intermediate prognosis' |
| | | niet-pulmonale viscerale metastasen |

AFP=alfafoetoproteïne, HCG=humane choriongonadotrofine, LDH=lactaatdehydrogenase.

op de para-aortale lymfeklieren onder het diafragma (gelegen in het traject bovenzijde Th12 tot en met onderzijde L4). Met deze adjuvante behandeling wordt een vijfjaars ziektevrije overleving bereikt van ongeveer 95%. Gezien de hoge gevoeligheid voor radiotherapie is een relatief beperkte dosis voldoende (26 Gy in 13 fracties). De acute toxiciteit hiervan is gering. Recidieven treden over het algemeen op buiten het bestraalde doelvolume. Een salvage-behandeling met chemotherapie is bij een recidief na radiotherapie vaak succesvol.

Adjuvante chemotherapie

De gerandomiseerde MRC/EORTC-studie heeft aangetoond dat een eenmalige kuur carboplatine (AUC 7) even effectief is als adjuvante radio-

therapie.¹⁰ De kans op een recidief is 4% in beide groepen bij een mediane follow-up van 4 jaar. Een recente update op de ASCO in 2008 met langere follow-up leverde geen nieuwe inzichten op. Een belangrijk bezwaar tegen adjuvante chemotherapie is dat recidieven juist retroperitoneaal/hoog iliaal optreden en dat de follow-up dus vrijwel identiek moet zijn aan die bij surveillance. Eventuele late toxiciteit en kans op secundaire tumoren na een eenmalige kuur met carboplatine is niet bekend.

Behandeling seminoom stadium II-IV

Radiotherapie voor stadium IIA en IIB

De radiotherapie wordt gericht op de para-aortale lymfeklieren onder het diafragma en de ipsilaterale

Tabel 2. Chemotherapieregimes voor testiskankerpatiënten in verschillende prognosegroepen.

| Prognosegroep | Regime | Dag van toediening | Interval | Aantal kuren |
|---|--|---|----------|--------------|
| 'good prognosis' | BEP | | | |
| | bleomycine 30 mg etoposide 100 mg/m ² cisplatine 20 mg/m ² | dag 2, 8 en 15 dag 1-5 dag 1-5 | 3 weken | 3 |
| | bleomycine 30 mg etoposide 165 mg/m ² cisplatine 50 mg/m ² | dag 2, 8 en 15 dag 1-3 dag 1 en 2 | 3 weken | 3 |
| | EP | | | |
| | etoposide 100 mg/m ² cisplatine 20 mg/m ² | dag 1-5 dag 1-5 | 3 weken | 4 |
| 'intermediate prognosis' en 'poor prognosis' | BEP | | | |
| | bleomycine 30 mg etoposide 100 mg/m ² cisplatine 20 mg/m ² | dag 2, 8 en 15 dag 1-5 dag 1-5 | 3 weken | 4 |
| | VIP | | | |
| | etoposide 75 mg/m ² ifosfamide 1,2 g/m ² cisplatine 20 mg/m ² | dag 1-5 dag 1-5 dag 1-5 | 3 weken | 4 |

iliacale lymfeklieren tot aan het acetabulum. De linkernierhilus worden meegenomen bij linkszijdige tumoren. De bestralingsdosis van gemiddeld 26 Gy in 13 fracties wordt gevolgd door een boost van 4 Gy bij stadium IIA en 10 Gy bij stadium IIB op de verdachte tumorlokalisatie. In het geval van contra-indicaties voor radiotherapie (bijvoorbeeld hoefijzernier, eerdere bestraling voor een contralateraal seminoom) kan met 3 kuren bleomycine, etoposide en cisplatine (BEP)-chemotherapie een vergelijkbaar goede overleving bereikt worden. Radiotherapie en BEP-chemotherapie zijn nooit met elkaar vergeleken, maar in deze setting lijkt BEP een goed alternatief.¹¹

Chemotherapie voor stadium IIC-IV

De behandeling bestaat uit cisplatine bevattende combinatiechemotherapie, waarbij het aantal kuren bepaald wordt door de risico-indeling (zie *Tabel 1*; voor chemotherapieschema's zie *Tabel 2*).

Behandeling non-seminoom stadium I

Er zijn 2 gangbare behandelingsmogelijkheden: een

observerend beleid of een zenuwsparende retroperitoneale lymfeklierdissectie ('retroperitoneal lymph node dissection', RPLND). Bij 25-30% van de klinisch als stadium I geïndiceerde patiënten zijn er occulte (retroperitoneale) metastasen. Het beleid van surveillance is erop gericht deze metastasen zo vroeg mogelijk op te sporen en vervolgens met cisplatine bevattende combinatiechemotherapie te behandelen. Bij RPLND wordt gestreefd naar optimale pathologische stadiëring en het zo min mogelijk blootstellen aan chemotherapie.

De resultaten van bovengenoemde behandelingsopties zijn gelijk, met een overleving van 98%.¹¹ De meeste centra in Nederland hanteren het waakzaam-wachtenbeleid met een zeer consequent uitgevoerd controleschema met aflopende controlefrequentie gedurende 5 jaar, bestaande uit een anamnese, lichamelijk onderzoek, bepaling van tumormarkers en radiologische beeldvorming. Van de recidieven na orchidectomie wordt 80% binnen 6 maanden gedetecteerd; in 70% van de gevallen is een stijging van de tumormarkers het eerste teken van een recidief.

Behandeling non-seminoom stadium II-IV

Na orchidectomie bestaat de behandeling uit BEP-kuren eens per 3 weken (zie *Tabel 2*, pagina 111). Het aantal kuren hangt af van de risicoclassificatie: 'good prognosis' 3 kuren, 'intermediate' en 'poor prognosis' 4 kuren (zie *Tabel 1*, pagina 110). Met name voor patiënten in de laatste 2 groepen wordt in studieverband gezocht naar verbetering van de resultaten; in de eerste groep richt onderzoek zich voornamelijk op vermindering van de toxiciteit. Carboplatine kan niet dienen als vervanger voor cisplatine. Bij het geven van bleomycine dient aandacht te bestaan voor de mogelijke longtoxiciteit en risicofactoren daarvoor (leeftijd, longlijden, roken). In geval van bestaande longafwijkingen en/of een leeftijd >40 jaar is 4 kuren etoposide en cisplatine (EP) een goed alternatief voor 3 kuren BEP. Bij intermediate- en poor-prognosispatiënten zijn 4 kuren etoposide, ifosfamide en cisplatine (VIP) een alternatief voor 4 kuren BEP.

Tijdens de chemotherapie worden de tumormarkers vervolgd; deze behoren gedurende de behandelperiode te normaliseren als uiting van tumorrespons. Na het voltooien van de chemotherapie vindt er restadiëring plaats door het herhalen van de CT-scan. Eventuele restafwijkingen worden bij een biochemisch complete remissie chirurgisch verwijderd. Bij retroperitoneale metastasen gebeurt dit middels een laparotomie of eventueel middels een laparoscopische procedure indien de patiënt en de restafwijkingen zich daarvoor lenen. Pulmonale en/of mediastinale resten worden middels een thoracotomie verwijderd. De zorg en nauwgezetheid waarmee deze chirurgische verwijdering van restafwijkingen gebeurt, is essentieel voor de uiteindelijke uitkomst en kans op een laat recidief.¹² De histologie van de verwijderde resten laat bij 40-45% van de patiënten fibrose zien, bij 40-45% een teratoom en bij 10-20% vitale testistumorcellen. Als deze resten radicaal verwijderd zijn, volgt een expectatief beleid. Als er vitaal tumor is achtergebleven, volgen nog 2 VIP-kuren (zie *Tabel 2*, pagina 111).

Prognose van het testiscarcinoom

De prognose van patiënten met testiskanker is over het algemeen uitstekend. Voor patiënten met een stadium I seminoom geldt een vijfjaarsoverleving van ruim 95%. Ook voor patiënten met een stadium I non-seminoom met ziekte die beperkt is tot de testikel, geldt dat de curatiekans ruim 95% bedraagt.¹¹ De prognose van gemetastaseerde

testiskanker is momenteel ook goed. Midden jaren 70 van de vorige eeuw was de kans op genezing van het gemetastaseerde testiscarcinoom rond de 25%, nu geldt een vijfjaarsoverleving van bijna 80% voor de gehele groep patiënten met een gemetastaseerd testiscarcinoom. Deze verbetering is met name het resultaat van effectieve chemotherapie na een orchidectomie volgens het BEP-schema en het toepassen van gespecialiseerde chirurgie voor het verwijderen van restafwijkingen na chemotherapie. De resultaten verschillen per prognosegroep. De vijfjaarsoverleving voor good-prognosispatiënten is 92%, voor intermediate-prognosispatiënten 80% en voor poor-prognosispatiënten 48%.^{2,11}

Locatie van multidisciplinaire behandeling van het testiscarcinoom

Gezien de lage incidentie van het testiscarcinoom en het belang van een snelle adequate therapie dient de behandeling plaats te vinden in, of in nauwe samenwerking met, een centrum met expertise bij alle betrokken specialismen: urologie, pathologie, radiologie, radiotherapie, chirurgische oncologie en medische oncologie. Testiscarcinoompatiënten dienen op verschillende momenten in het diagnostische en therapeutische traject multidisciplinair te worden besproken. Uit Europees onderzoek (EORTC/MRC) naar de uitkomsten van behandeling voor patiënten met een gemetastaseerd testiscarcinoom bleek dat er een aanzienlijk grotere kans op overleving bestaat als de behandeling heeft plaatsgevonden in een centrum met routine-ervaring dan wanneer deze behandeling heeft plaatsgevonden in een ziekenhuis waar deze patiënten slechts incidenteel worden behandeld.¹³ Deze studie en andere onderzoeksbevindingen uit Engeland en Scandinavië van vergelijkbare strekking hebben geleid tot een internationale opinie dat, gezien de verwachte goede prognose van deze zeldzame ziekte, patiënten met een testiscarcinoom bij voorkeur in een centrum met expertise en routine-ervaring behandeld dienen te worden.¹⁴⁻¹⁶ Hierna volgen enkele praktijksituaties en argumenten uit de literatuur om dit te illustreren.

1. Een patiënt werd na orchidectomie elders in verband met een testiscarcinoom met hierin puur seminoom verwezen voor adjuvante radiotherapie. Revisie van de histologie liet naast een seminoom met enkele trofoblastaire cellen, ook een component van embryonaalcelcarcinoom zien. De diagnose werd aangepast. Dit gebeurt bij ongeveer 5% van de patiënten.¹⁷ Specifieke en informatieve immuno-

histochemische markers kunnen hierbij behulpzaam zijn.¹⁷ De behandeling werd veranderd van radiotherapie naar surveillance.

2. Na orchidectomie van een non-seminoom met dooierzaktumor en embryonaalcelcarcinoom in de primaire tumor werd een blijvend gering verhoogd AFP (100 ng/ml) en β -HCG (140 IU/l) en een normaal LDH gevonden. Op de stadiërings-CT werd een retroperitoneale massa gezien van 3 cm, enkele cysten in de lever en in beide longen 4 haarden. Deze patiënt met dit good-prognosis-non-seminoom werd verwezen voor 3 kuren BEP-chemotherapie. Tijdens de chemotherapie normaliseerden de tumormarkers. De restadiërings-CT-scan liet geen afwijkingen meer zien in de longen, maar wel een retroperitoneale rest van 2 cm. Verder merkte de radioloog in zijn verslag op dat ook de leverlaesies beduidend afgenomen waren in grootte, wat passend was bij responderende metastasen. Op dat moment werd geconcludeerd dat er initieel geen sprake was van 'good prognosis' maar van 'poor prognosis'. Deze patiënt kreeg nog een vierde BEP-kuur. Initieel radiologische stadiëring is van groot belang voor het selecteren van de meest optimale behandeling.¹⁸

3. Drie jaar na elders behandeld te zijn geweest voor een good-prognosis-non-seminoom met dooierzaktumor en teratoom in de primaire tumor en een 4 cm grote retroperitoneale massa, ontwikkelde een patiënt een biochemisch recidief. De initiële behandeling had bestaan uit 3 kuren BEP, waarop er een biochemisch complete remissie was. De restadiërings-CT had geen resten laten zien. De patiënt werd nu verwezen voor tweedelijnschemotherapie. Bij evaluatie in het Universitair Medisch Centrum Groningen was er naast een verhoogd AFP (650 ng/ml) een retroperitoneale afwijking te zien op CT van 3,5 cm. Herbeoordeling van de CT van elders na het voltooien van de chemotherapie liet retroperitoneaal een rest zien van 1,3 cm in hetzelfde gebied. Geconcludeerd werd dat het hier ging om een laat recidief. Er volgde een laparotomie met resectie van de retroperitoneale afwijking. Histologisch onderzoek leverde dooierzaktumor en teratoom op die in toto waren verwijderd. De tumormarker normaliseerde en de patiënt kreeg geen aanvullende chemotherapie. Dit late recidief is ontstaan in een niet-verwijderde rest na eerstelijnschemotherapie. Dit onderstreept het belang van nauwgezette verwijdering van residuale ziekte na chemotherapie voor het testiscarcinoom.¹²

4. Op dag 15 van zijn tweede BEP-kuur ontwikkelde een 32-jarige patiënt met een good-prognosis-non-seminoom met alleen retroperitoneaal vergrote

lymfomen acute thoracale pijnklachten. Er bleek sprake van een myocardinfarct waarvoor een primaire percutane transluminale coronairangioplastiek (PTCA) kon worden verricht. De patiënt herstelde hiervan en werd ingesteld op trombocytenuitremming, β -blokkade en ACE-inhibitie. De chemotherapie werd gewijzigd waarbij bleomycine werd gestopt en er nog tweemaal EP werd gegeven. Vier jaar na dato is de patiënt nog steeds in complete remissie; het aanwezige overgewicht en de hypertensie worden behandeld.¹⁹

Bovengenoemde voorbeelden onderstrepen het belang van de behandeling van testiscarcinoompatiënten in een centrum met expertise en routine-ervaring. Daarnaast geeft concentratie van behandeling de mogelijkheid om nauwgezet de uitkomst en kwaliteit van de geleverde zorg te evalueren met een brede blik voor het ontstaan van eventuele ongewenste late effecten van de gegeven behandeling.

Follow-up na behandeling

De follow-up en zorg na een behandeling voor testiskanker heeft tot doel om eventuele recidiefziekte vast te stellen in een stadium waarin een tweedelijnsbehandeling optimaal effectief is, om een eventuele tumor in de contralaterale testikel te detecteren, om behandelingsgerelateerde toxiciteit te monitoren en zo nodig te behandelen en om ondersteuning te geven bij psychosociale en maatschappelijke gevolgen.

De meeste recidieven ontwikkelen zich binnen 2 jaar na het voltooien van de chemotherapie, maar ook daarna kunnen recidieven zich voordoen. Deze zogenoemde late recidieven, met een incidentie van enkele procenten, worden meestal 5 tot 10 jaar na behandeling manifest. Er zijn echter tot 30 jaar na behandeling late recidieven beschreven.

De wijze waarop de follow-up het best kan worden uitgevoerd, is niet goed onderzocht. De meeste richtlijnen (nationaal en internationaal) met follow-up-strategieën zijn afgeleid van grote fase III-multi-centerstudies gericht op het vaststellen van de effectiviteit van chemotherapieregimes. De follow-up bestaat uit anamnese, lichamelijk onderzoek, bepaling van serumtumormarkers en radiologisch onderzoek (CT-abdomen aangevuld met X-thorax en CT-thorax) op gezette tijden. De frequentie van deze follow-up na behandeling voor gemetastaseerde ziekte is het eerste jaar maandelijks, het tweede jaar tweemaandelijks, het derde jaar iedere 3 maanden, het vierde jaar iedere 6 maanden en daarna jaarlijks tot 10 jaar.²⁰ Wanneer er na het voltooien van de behandeling

voor gemetastaseerde ziekte geen restafwijkingen meer aanwezig zijn, wordt beeldvormend onderzoek middels CT-thorax/abdomen, 6, 12 en 24 maanden na behandeling, geadviseerd. Een belangrijk onderdeel van deze lange termijn follow-up is surveillance op late of lange termijn toxiciteit van de gegeven behandeling. Omdat het merendeel van de gecureerde testiscarcinoompatiënten een behandeling ondergaat als twintiger of dertiger, is de impact van eventuele late toxiciteit van groot belang.

Behandelingstoxiciteit en lange termijn effecten van chemotherapie

Vroege bijwerkingen

Vroege bijwerkingen zijn effecten die ontstaan tijdens of kort na het voltooien van de chemotherapie en omvatten onder andere misselijkheid en braken, haaruitval en beenmergdepressie. Daarnaast kan ototoxiciteit en nefrotoxiciteit optreden. Een specifieke bijwerking van bleomycine is pulmonale toxiciteit. De kans op het optreden van een pneumonitis hangt samen met de cumulatieve dosering bleomycine en ontstaat bij ongeveer 10% van de patiënten. Hoewel meestal 'self-limiting', verloopt bleomycinegeïnduceerde pneumonitis fataal bij ongeveer 1% van de patiënten.²¹ Acute cardiovasculaire en trombo-embolische complicaties zijn in verband gebracht met cisplatine bevattende combinatiechemotherapie voor testiskanker.¹⁹ De meeste vroege toxiciteit herstelt na het voltooien van de behandeling, maar een aantal bijwerkingen kunnen persisteren (bijvoorbeeld neuropathie, fenomeen van Raynaud); dit is het geval bij 20-40% van de patiënten.^{22,23}

Late bijwerkingen

Late bijwerkingen zijn effecten die hun oorsprong vinden tijdens de chemotherapie, maar pas manifest worden langere tijd na het voltooien van de behandeling. Infertiliteit is een van de meest beladen bijwerking van kankerbehandelingen in het algemeen. Bij testiskankerpatiënten is dit nog meer uitgesproken vanwege de jonge leeftijd bij diagnose en de hoge curatiekans met bijbehorende levensverwachting na behandeling. Het bespreken van de kans op infertiliteit en het verwijzen voor semenpreservatie voor de start van chemo- of radiotherapie is een belangrijke taak van de behandelaars. De prevalentie en tijd tot het ontwikkelen van andere late effecten van de behandeling voor testiskanker zijn nog niet goed bekend. Er zijn voornamelijk

zorgen rond de verhoogde kans op een secundaire maligniteit en cardiovasculaire morbiditeit.⁶⁻⁹

Secundaire maligniteiten

Testiskankeroverlevers hebben een verhoogde kans op het ontwikkelen van een secundaire maligniteit na behandeling met radiotherapie, chemotherapie of een combinatie van beide.^{6,7} Vergeleken met de achtergrondpopulatie is het risico op een secundaire tumor tweemaal verhoogd na chemo- of radiotherapie alleen en driemaal na de combinatie van beide. Het absolute risico stijgt met een langere follow-up tijd en bij jongere leeftijd op het moment van de initiële behandeling. De relatieve risico's zijn het hoogst voor tumoren van pancreas, maag en blaas.^{6,7} Tot 10 jaar na de behandeling is het relatieve risico op secundaire leukemie verhoogd.²⁴ De prognose van secundaire tumoren lijkt vergelijkbaar met die van identieke histologie bij patiënten zonder testiskanker in hun voorgeschiedenis. Naast een verhoogde kans op secundaire maligniteiten hebben testiskankeroverlevers een kans van ongeveer 2% om een tweede primaire testistumor te ontwikkelen in de contra-laterale testikel.²⁵ Chemotherapie heeft hier een beschermend effect op.

Cardiovasculaire toxiciteit en risicofactoren

Met het toenemen van het aantal succesvol behandelde testiskankerpatiënten en het toenemen van follow-up blijkt dat patiënten na cisplatine en bleomycine bevattende chemotherapie een verhoogde kans hebben op het ontwikkelen van cardiovasculaire morbiditeit.^{7-9,26,27} Het cumulatieve risico op angina pectoris of een myocardinfarct na 20 jaar bedraagt 10%.²⁷ Het relatieve risico is ongeveer tweemaal hoger in vergelijking met de achtergrondpopulatie. Voor het ontwikkelen van een myocardinfarct lijkt met name een jeugdige leeftijd bij start van de behandeling een rol te spelen. Verder blijkt dat wanneer een myocardinfarct optreedt, dit op jongere leeftijd gebeurt dan in de algemene populatie.²⁷ Voor succesvol behandelde testiskankerpatiënten vormt dit een bedreiging voor zowel de levensverwachting als de kwaliteit van leven.

Het pathofysiologische mechanisme achter het ontstaan van deze cardiovasculaire toxiciteit is nog niet goed opgehelderd, maar een gesuggereerd mechanisme is endotheeldisfunctie met versnelde atherosclerose.^{28,29} Vergeleken met patiënten die alleen een orchidectomie hebben ondergaan, hebben patiënten die met chemotherapie zijn behandeld vaker hypertensie, hypercholesterolemie en het metabole syndroom.²⁹

Aanwijzingen voor de praktijk

1. Optimale histologie en stadiëring zijn van groot belang voor een goede behandeling van het testiscarcinoom.
2. Surveillance is een belangrijke modaliteit wanneer er sprake is van een stadium I seminoom.
3. Nauwgezette chirurgische verwijdering van restafwijkingen na chemotherapie voor een non-seminoom is belangrijk om de kans op een laat recidief te verkleinen.
4. De follow-up na chemotherapie voor een testiscarcinoom dient naast het tijdig detecteren van een recidief, tevens gericht te zijn op de mogelijkheid van het ontstaan van late effecten zoals secundaire tumoren en cardiovasculaire morbiditeit.
5. Indien er risicofactoren voor hart- en vaatziekten ontstaan na een behandeling voor een testiscarcinoom, dienen deze te worden behandeld.

Bij patiënten die genezen zijn met chemotherapie komt dit metabole syndroom bij ongeveer 30% voor.^{29,30} Het is dus van belang om de follow-up van succesvol behandelde testiskankerpatiënt niet alleen te richten op het vroegtijdig detecteren van een recidief, maar ook op het eventueel ontwikkelen van cardiovasculaire risicofactoren en indien noodzakelijk deze te behandelen.^{31,32}

Conclusie

Met een zeer goede kans op genezing wordt het gemetastaseerde testiscarcinoom nog steeds beschouwd als een model voor een te genezen vorm van kanker. Deze goede resultaten zijn verkregen door een optimale combinatie van chirurgie, radiotherapie en chemotherapie. Gezien de lage incidentie van het testiscarcinoom en het belang van een snelle optimale therapie, dient deze multidisciplinaire behandeling plaats te vinden in, of in nauwe samenwerking met, een centrum met expertise en routine-ervaring bij alle betrokken specialismen. Na een succesvolle behandeling dient men alert te zijn op eventuele lange termijn morbiditeit. Dit betreft zowel contra-laterale testiskanker, late recidieven en secundaire tumoren als cardiovasculaire risicofactoren en cardiovasculaire morbiditeit.

Referenties

1. Dearnaley DP, Huddart RA, Horwich A. Regular review: managing testicular cancer. *BMJ* 2001;322:1583-8.

2. International Germ Cell Cancer Collaborative Group. International germ cell consensus classification: a prognostic factor-based staging system for metastatic germ cell cancers. *J Clin Oncol* 1997;15:594-603.

3. De Wit R, Fizazi K. Controversies in the management of clinical stage I testis cancer. *J Clin Oncol* 2006;24:5482-92.

4. Warde P, Specht L, Horwich A, Oliver T, Panzarella T, Gospodarowicz M, et al. Prognostic factors for relapse in stage I seminoma managed by surveillance: a pooled analysis. *J Clin Oncol* 2002;20:4448-52.

5. Aparicio J, Germa JR, Garcia del Muro X, Maroto P, Arranz JA, Sáenz A, 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;23:8717-23.

6. Travis LB, Fossa SD, Shonfeld SJ, McMaster ML, Lynch CF, Storm H, et al. Second cancers among 40,576 testicular cancer patients: focus of long-term survivors. *J Natl Cancer Inst* 2005;97:1354-65.

7. Van den Belt-Dusebout AW, De Wit R, Gietema JA, Horenblas S, Louwman MW, Ribot JG, et al. Treatment-specific risk of second malignancies and cardiovascular disease in 5-year survivors of testicular cancer. *J Clin Oncol* 2007;25:4370-8.

8. Huddart RA, Norman A, Shahidi M, Horwich A, Coward D, Nicholls J, et al. Cardiovascular disease as long-term complication of treatment for testicular cancer. *J Clin Oncol* 2003;21:1513-23.

9. Zagars GK, Ballo MT, Lee AK, Strom SS. Mortality after cure for testicular seminoma. *J Clin Oncol* 2004;22:640-7.

10. Oliver RT, Mason MD, Mead GM, Von der Maase H, Rustin GJ, Joffe JK, et al. Radiotherapy versus single-dose carboplatin in adjuvant treatment of stage I seminoma: a randomised trial. *Lancet* 2005;366:293-300.

11. Feldman DR, Bosl GJ, Sheinfeld J, Motzer RJ. Medical treatment of advanced testicular cancer. *JAMA* 2008;299:672-84.
12. Sharp DS, Carver BS, Eggner SE, Kondagunta GV, Motzer RJ, Bosl GJ, et al. Clinical outcome and predictors of survival in late relapse of germ cell tumor. *J Clin Oncol* 2008;26:5524-9.
13. Collette L, Sylvester RJ, Stenning SP, Fossa SD, Mead GM, De Wit R, 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;91:839-46.
14. Mead GM. Who should manage germ cell tumours of the testis. *BJU Int* 1999;89:61-7.
15. Harding MJ, Paul J, Gillis CR, Kaye SB. Management of malignant teratome: does referral to a specialist unit matter? *Lancet* 1993;341:999-1002.
16. Feuer EJ, Sheinfeld J, Bosl GJ. Does size matter? Association between number of patients treated and patient outcome in metastatic testicular cancer. *J Natl Cancer Inst* 1999;91:816-7.
17. Ulbright TM. The most common, clinically significant misdiagnoses in testicular tumor pathology, and how to avoid them. *Adv Anat Pathol* 2008;15:18-27.
18. Sohaib SA, Koh DM, Husband JE. The role of imaging in the diagnosis, staging, and management of testicular cancer. *AJR Am J Roentgenol* 2008;191:387-95.
19. Nuver J, Smit AJ, Van der Meer J, Van den Berg MP, Van der Graaf WT, Meinardi MT, et al. Chemotherapy-induced cardiovascular changes in patients with testicular cancer. *J Clin Oncol* 2005;23:9130-7.
20. Krege S, Beyer J, Souchon R, Albers P, Albrecht W, Algaba F, 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.
21. Sleijfer S. Bleomycin-induced pneumonitis. *Chest* 2001;120:617-24.
22. Bokemeyer C, Berger, Kuczyk MA, Schmoll HJ. Evaluation of long-term toxicity after chemotherapy for testicular cancer. *J Clin Oncol* 1996;14:2923-32.
23. Struberg D, Brugge S, Korn MW, Koeppen S, Ranft J, Scheiber G, et al. Evaluation of long-term toxicity in patients after cisplatin based chemotherapy for non-seminomatous testicular cancer. *Ann Oncol* 2002;13:229-36.
24. Travis LB, Andersson M, Gospodarowicz M, Van Leeuwen FE, Bergfeldt K, Lynch CF, et al. Treatment associated leukemia following testicular cancer. *J Natl Cancer Inst* 2000;92:1165-71.
25. Fossa SD, Chen J, Shonfeld SJ, McGlynn KA, McMaster ML, Gail MH, et al. Risk of contralateral testicular cancer: a population-based study of 29,515 U.S. men. *J Natl Cancer Inst* 2005;97:1056-66.
26. Meinardi MT, Gietema JA, Van der Graaf WT, Van Veldhuisen DJ, Runne MA, Sluiter WJ, et al. Cardiovascular morbidity in long-term survivors of metastatic testicular cancer. *J Clin Oncol* 2000;18:1725-32.
27. Van den Belt-Dusebout AW, Nuver J, De Wit R, Gietema JA, Ten Bokkel Huinink WW, Rodrigus PT, et al. Long-term risk of cardiovascular disease in 5-year survivors of testicular cancer. *J Clin Oncol* 2006;24:467-75.
28. Nuver J, Smit AJ, Sleijfer DT, Van Gessel AI, Van Roon AM, Van der Meer J, et al. Microalbuminuria, decreased fibrinolysis, and inflammation as early signs of atherosclerosis in long-term survivors of disseminated testicular cancer. *Eur J Cancer* 2004;40:701-6.
29. Nuver J, Smit AJ, Wolffenbuttel BH, Sluiter WJ, Hoekstra HJ, Sleijfer DT, et al. The metabolic syndrome and disturbances in hormone levels in long-term survivors of disseminated testicular cancer. *J Clin Oncol* 2005;23:3718-25.
30. Haughnes HS, Aass N, Fossa SD, Dahl O, Klepp O, Wist EA, et al. Components of the metabolic syndrome in long-term survivors of testicular cancer. *Ann Oncol* 2007;18:241-8.
31. Vaughn DJ, Gignac GA, Meadows AT. Long-term medical care of testicular cancer survivors. *Ann Intern Med* 2002;136:463-70.
32. De Haas EC, Sleijfer DT, Gietema JA. Follow-up of successfully treated patients: consequences of the metabolic syndrome. *Ann Oncol* 2007;18:211-2.

Ontvangen 23 februari 2009, geaccepteerd 14 april 2009.

Correspondentieadres

Mw. drs. S.F. Oosting, internist-oncoloog
Dhr. prof. dr. J.A. Gietema, internist-oncoloog

Universitair Medisch Centrum Groningen
Afdeling Medische Oncologie
Postbus 30.001
9700 RB Groningen
Tel.: 050 361 28 21
E-mailadres: j.a.gietema@int.umcg.nl

Correspondentie graag richten aan de tweede auteur.

Belangenconflict: geen gemeld.
Financiële ondersteuning: geen gemeld.