

CAPITA SELECTA ONCOLOGIE

Behandeling van het testiscarcinoom

AUTEUR

Dr. J.A. Gietema, internist-oncoloog

HOOFDREDACTIE

Dr. A.J. Gelderblom, LUMC, Leiden,
M.M.E.M. Bos, Reinier de Graaf Groep, Delft

16

juni 2008

Behandeling van het testiscarcinoom

Goede kans op curatie met noodzaak tot nauwgezette follow-up

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 tot 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. Dit betekent dat in Nederland jaarlijks bij 400 mannen de diagnose testiskanker wordt gesteld en dat ongeveer 25 mannen per jaar aan deze tumor overlijden.

Het presenterende symptoom is meestal een pijnloze zwelling van een testikel. Daarnaast kunnen de eerste symptomen zijn gerelateerd aan retroperitoneale lymfkliermetastasen (rugpijn) of aan longmetastasen (hemoptoë). Sommige patiënten presenteren zich met gynaecomastie als gevolg van een verhoogd gehalte van de tumormarker β -humaan choriogonadotrofine (β -HCG). De diagnose testiskanker wordt meestal gesteld na een inguinale orchidectomie. Histologisch wordt onderscheid gemaakt tussen seminomen en non-seminomen, die elk ongeveer 50% van het totaal uitmaken.

Stageringsonderzoek omvat naast lichamelijk onderzoek een CT-scan van thorax en abdomen en laboratoriumonderzoek, bestaande uit tumormarkerbepaling: lactaatdehydrogenase (LDH), α -foetoproteïne (AFP) en het eerdergenoemde β -HCG. Het anatomisch stageringsysteem van het *Royal Marsden Hospital* in Engeland (*tabel 1*) wordt hierbij vaak gebruikt.¹ In het geval van stadium I is de tumor beperkt tot de testikel; bij stadium II zijn er abdominale metastasen; bij stadium III is sprake van lymfogene metastasen boven het diafragma; bij stadium IV zijn er hematogene metastasen. Daarnaast wordt een stageringsstelsel gebruikt dat het 'volume' (de *load*) van metastatische ziekte kwantificeert (*International Germ Cell Cancer Collaborative Group*).² Dit prognostische classificatiesysteem (*tabel 2*) voor patiënten met gemetastaseerde ziekte is gebaseerd op histologie (seminoom versus non-seminoom), lokalisatie van metastasen en hoogte van serumtumormakers. Het classificeert patiënten in drie prognostische groepen: *good risk*, *intermediate risk* en *poor risk*. Elk van deze groepen heeft een eigen prognose.

Behandeling

Omdat de histopathologie van testiskanker complex is, evenals de behandeling, wordt de vervolgbehandeling na de orchidectomie gegeven in gespecialiseerde centra.³ Deze strategie wordt onder meer ingegeven door het feit dat de overlevingskansen zijn gerelateerd aan de ervaring van de ziekenhuizen met de daarin aanwezige multidisciplinaire behandelteams.⁴

Na de initiële orchidectomie, waarmee de histologische diagnose seminoom of non-seminoom wordt gesteld, volgt staging met CT-scan en tumormarkers.

Behandeling seminoom stadium I

Er zijn drie behandelingsmogelijkheden: waakzaam wachten (*wait and see*, surveillance), adjuvante radiotherapie en adjuvante chemotherapie (één kuur carboplatine). Elk van deze mogelijkheden resulteert in een curatiekans van ruim 95%.⁵

Omdat metastatische ziekte bij het seminoom zich meestal beperkt tot retroperitoneale lymfkliermetastasen en het seminoom stralingsgevoelig is, is adjuvante radiotherapie decennialang standaard geweest. De laatste jaren is duidelijk geworden dat, wanneer bij stadium I seminoom wordt gekozen voor waakzaam wachten, de kans op uitgroei van metastatische ziekte ongeveer 20% is.⁶ Bij gunstige factoren, zoals een primaire tumor kleiner dan 4 cm en het ontbreken van ingroei in de rete testis (85% van de seminoompatiënten voldoet aan deze criteria), is de recidiefkans nog lager, 6-12%.^{6,7} Wanneer beide ongunstige prognostische factoren aanwezig zijn (tumor groter dan

4 cm en aanwijzingen voor rete-testisinvasie) is de recidiefkans ongeveer 30%.⁶ Dit betekent dat een adjuvante behandeling onnodig is bij 70% van de hoogrisicopatiënten en bij meer dan 85% van de patiënten met een laagrisicoprofiel.

Bij deze overweging is de inschatting van het risico op late toxiciteit relevant. De afgelopen jaren zijn er steeds meer aanwijzingen gekomen dat adjuvante radiotherapie een hogere kans geeft op cardiovasculaire morbiditeit en secundaire maligniteiten.⁸⁻¹³ Waakzaam wachten is daarom een goed te verdedigen alternatief; het is standaard geworden, vooral bij laagrisicopatiënten. Bij hoogrisicopatiënten is een zorgvuldige afweging van voor- en nadelen van elke behandeling noodzakelijk. Met name de noodzakelijke langdurige follow-up kan een doorslaggevende reden zijn om bij hoogrisicopatiënten wel te kiezen voor adjuvante behandeling. Zowel adjuvante radiotherapie als adjuvante chemotherapie verkleint de recidiefkans tot 3-4%.^{3,14}

Waakzaam wachten, surveillance

Bij het merendeel van de seminoompatiënten die metastatische ziekte ontwikkelen, worden de uitzaaiingen vastgesteld in de eerste twee of drie jaar. Indien metastatische ziekte zich ontwikkelt, blijkt dit bij het merendeel van de patiënten met name in retroperitoneale of hoog-iliacale lymfklierstations te zijn gelokaliseerd.

Tabel 1 Staging en classificering van het testiscarcinoom^{1,2}

Royal Marsden Hospital staging seminoom en non-seminoom		International Germ Cell Consensus Classification (non-seminoom)
		<i>Goede prognose: elk van de volgende</i>
I	Beperkt tot de testis; geen aanwijzingen voor metastasen	- α FP < 1000 ng/ml, β HCG < 5000 IU/l en LDH < 1,5 x boven limiet van normaal - niet-mediastinale primaire tumor - geen niet-pulmonale viscerale metastasen
		<i>Intermediaire prognose: elk van de volgende</i>
Im+	Stadium I op CT-scan maar verhoogde tumormarkers	
II	Lymfklieren onder diafragma Stadium II A/B/C: maximale diameter < 2 cm/2-5 cm/> 5 cm	- α FP 1000-10.000 ng/ml of β HCG 5000-50.000 IU/l of LDH 1,5-10 x boven limiet van normaal - niet-mediastinale primaire tumor - geen niet-pulmonale viscerale metastasen
III	Lymfklieren boven diafragma Stadium III A/B/C zoals voor stadium II	
		<i>Slechte prognose: elk van de volgende</i>
IV	Extranodale metastasen	- α FP > 10.000 ng/ml of β HCG > 50.000 IU/L of LDH >10 x boven limiet van normaal of - mediastinale primaire tumor - niet-pulmonale viscerale metastasen
		<i>International Germ Cell Consensus Classification (seminoom)</i>
		<i>Goede prognose: elk van de volgende</i>
		- normaal α FP, elk β HCG en elk LDH - elke primaire origine - geen niet-pulmonale viscerale metastasen
		<i>Intermediaire prognose</i>
		- niet-pulmonale viscerale metastasen aanwezig

Tabel 2 Chemotherapieregimes voor patiënten met testiskanker in verschillende prognosegroepen

Prognosegroep	Regime	Dag van toediening	Interval	Aantal kuren
Goede prognose	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
	BEP			
	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
Intermediaire en slechte prognose	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

Adjuvante radiotherapie bij stadium I puur seminoom

De electieve radiotherapiebehandeling wordt gericht op de para-aortale lymfklieren onder het diafragma, gelegen in het traject bovenzijde 12^e thoracale wervel t/m onderzijde vierde lumbale wervel. Bij linkszijdige lokalisatie van het seminoom wordt het lymfklierstation ter plaatse van de linkernierhilus opgenomen in het doelvolume. Met deze adjuvante behandeling wordt een vijfjaars ziektevrije overleving bereikt van 96-97%. Gezien de relatief hoge gevoeligheid voor radiotherapie wordt een beperkte dosis gegeven (26 Gy in 13 fracties). De acute toxiciteit hiervan is mild. Recidieven treden in het algemeen op buiten het bestraalde doelvolume. Een salvagebehandeling met chemotherapie is succesvol.

Adjuvante chemotherapie bij stadium I puur seminoom

Het gerandomiseerde onderzoek van MRC/EORTC heeft aangetoond dat een eenmalige kuur carboplatine (AUC 7) even effectief is als adjuvante radiotherapie. De recidiefkans is 4% in beide groepen bij een mediane follow-up van vier jaar. Formeel is deze follow-up nog beperkt, maar omdat de eerdere fase-II-gegevens van adjuvant carboplatine nagenoeg geen relapsen na drie jaar hebben laten zien, is niet te verwachten dat deze uitkomst met volledige follow-up belangrijk zal wijzigen. Een belangrijk bezwaar van adjuvant carboplatine is dat eventuele recidieven juist retroperitoneaal/hoog-iliacaal gelegen zijn en dat de follow-up dus vrijwel identiek moet zijn aan die bij waakzaam wachten, in casu jarenlang periodiek CT-scans. Tot de volledige follow-up van het MRC/EORTC-onderzoek beschikbaar is dient de follow-up 10 jaar te bedragen. 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 behandeling wordt gericht op de para-aortale lymfklieren onder het diafragma en de ipsilaterale lymfklieren tot aan het acetabulum. De linkernierhilus wordt meegenomen bij linkszijdige tumoren. Het iliacale traject wordt bestraald tot aan het acetabulum. 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 het geval van contra-indicaties voor radiotherapie (bijvoorbeeld hoefijzernier, eerdere bestraling voor contralateraal testiscarcinoom) kan met drie kuren BEP-chemotherapie (bleomycine, etoposide en cisplatine) een vergelijkbare goede overleving worden bereikt. Radiotherapie en BEP-chemotherapie zijn nooit vergeleken in deze setting maar gezien late effecten van radiotherapie is BEP een equivalent of zelfs beter alternatief.

Chemotherapie voor stadium IIC-IV

De behandeling bestaat uit BEP-chemotherapie, waarbij het aantal kuren wordt bepaald door de risico-indeling (*tabel 1*). Voor chemotherapieschema's zie *tabel 2*.

Behandeling non-seminoom stadium I

Er zijn drie behandelingsmogelijkheden: een observerend beleid (waakzaam wachten,

surveillance, *wait and see*), adjuvante chemotherapie met twee kuren chemotherapie, en zenuwsparende retroperitoneale lymfklierdissectie (RPLND). Bij 28% van de klinisch als stadium I geclassificeerde 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 chemotherapie (drie kuren) te behandelen. Bij RPLND is het streven gericht op optimale pathologische staging en het zo min mogelijk blootstellen aan chemotherapie.

De behandelingsresultaten van bovengenoemde drie behandelingsmogelijkheden zijn gelijk met een overleving van ongeveer 98%.¹⁵ De meeste centra in Nederland hanteren het beleid van waakzaam wachten met een zeer consequent uitgevoerd controleschema met aflopende controlefrequentie gedurende vijf jaar, bestaand uit anamnese, lichame-lijk onderzoek, tumormarkerbepaling en radiologische beeldvorming. Van de recidieven wordt 80% binnen zes maanden gedetecteerd, met bij 70% als eerste teken een stijging van de tumormarkers. Een alternatief bij onmogelijkheid tot adequate follow-up of expectatief beleid bij een patiënt in een hogere risicogroep voor recidief (bijvoorbeeld wegens uitgebreide vaatinvase) kan zijn een zenuwsparende RPLND te verrichten in een centrum met expertise. Bij tumorweefsel in de verwijderde klieren is sprake van stadium II en bestaat in het algemeen een reden tot aanvullende behandeling met chemotherapie. Indien geen vitale kanker wordt vastgesteld, is sprake van stadium I en wordt de patiënt alsnog gevolgd conform de procedure van waakzaam wachten.

Behandeling non-seminoom stadium II-IV

Na orchidectomie bestaat de behandeling uit BEP-chemotherapie eens per drie weken (*tabel 2*). Het aantal kuren wordt bepaald door de risicoclassificatie: bij een goede prognose drie kuren, bij een intermediaire en slechte prognose vier kuren. Met name in de laatste twee prognosegroepen wordt in onderzoeksverband gezocht naar verbetering van de resultaten, in de eerste groep gaat het om vermindering van de toxiciteit.

Carboplatine kan niet dienen als vervanger voor cisplatine. Bij bleomycine dient aandacht te bestaan voor de mogelijke longtoxiciteit en risicofactoren daarvoor (leeftijd, longlijden, roken). In geval van bestaande longafwijkingen, roken en/of leeftijd > 40 jaar is vier kuren EP een goed alternatief voor drie kuren BEP.

Tijdens de chemotherapie worden de tumormarkers gevolgd, deze moeten gedurende de behandelperiode normaliseren als uiting van tumorrespons. Na het voltooien van de chemotherapie vindt restaging plaats door het herhalen van de CT-scan. Eventuele restafwijkingen zullen bij een biochemische complete remissie chirurgisch worden verwijderd. Bij retroperitoneale metastasen gebeurt dit door middel van een laparotomie of laparoscopie.

Prognose van het testiscarcinoom

De prognose van patiënten met testiskanker is over in 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 beperkt tot de tes-

tikel geldt dat de curatiekans ruim 95% bedraagt.¹⁶ De prognose voor patiënten met een uitgezaaide vorm van testiskanker is momenteel ook goed. Halverwege de jaren 70 was de kans op genezing van het gemetastaseerde testiscarcinoom ongeveer 25%. Nu geldt een vijfjaarsoverleving van bijna 80% voor de gehele groep patiënten met een uitgezaaide vorm van testiskanker. Deze verbetering is met name het resultaat van effectieve chemotherapie na een orchidectomie volgens het BEP-schema en het toepassen van gespecialiseerde chirurgie ter verwijdering van restafwijkingen na chemotherapie. De resultaten verschillen per prognosegroep. De vijfjaarsoverleving voor *good risk*-patiënten is 92%, voor *intermediate risk*-patiënten 80% en voor *poor risk*-patiënten 48%.

Voor patiënten met testiskanker met gemetastaseerde ziekte in de *good risk*-prognosegroep is de afgelopen jaren geprobeerd de behandelresultaten te verbeteren door met dezelfde antitumorresultaten de toxiciteit te verminderen. Verschillende onderzoeken hebben aangetoond dat bij *good risk*-patiënten drie BEP-kuren even effectief zijn als vier BEP-kuren. De standaardbehandeling voor *good risk*-patiënten is daarom drie BEP-kuren.¹⁶ Diverse onderzoeken met verschillende chemotherapiecombinaties (bijvoorbeeld vinblastine/ifosfamide/cisplatine; VIP) voor *intermediate* en *poor risk*-patiënten hebben niet geresulteerd in verbetering van de uitkomst in vergelijking met de standaard BEP-chemotherapie. De standaardbehandeling voor *intermediate* en *poor risk*-patiënten met testiskanker is daarom vier kuren BEP-chemotherapie.¹⁶

Follow-up na behandeling

De follow-up en zorg na de behandeling van testiskanker is erop gericht:

- eventuele recidiefziekte vast te stellen in een stadium waarin een tweedelijnsbehandeling optimaal effectief is;
- een eventuele tumor in de contralaterale testikel te detecteren;
- behandelingsgerelateerde toxiciteit te monitoren
- eventueel te behandelen en ondersteuning te geven voor psychosociale en maatschappelijke gevolgen.

De meeste recidieven ontwikkelen zich binnen twee jaar na voltooiën van de behandeling, maar ook daarna kunnen zich recidieven voordoen. Dit zijn de zogenoemde late recidieven, met een incidentie van enkele procenten. De meeste van deze late recidieven worden manifest vijf tot 10 jaar na behandeling. Tot 30 jaar na behandeling zijn echter late recidieven beschreven. Het mogelijke nut van vroege vaststelling van een recidief hangt samen met de kans om opnieuw een langdurige remissie te krijgen bij een tweede behandeling. Dit wordt positief beïnvloed door verbetering van salvagebehandelingen.¹⁶

De wijze waarop de follow-up het beste kan worden uitgevoerd is niet goed onderzocht. De meeste richtlijnen (nationaal en internationaal) over follow-upstrategieën zijn afgeleid van grote multicenter fase-III-onderzoeken gericht op het vaststellen van de effectiviteit van chemotherapiebehandelregimes. Follow-uponderzoeken bestaan uit combinatie van anamnese, lichamelijk onderzoek, bepaling van serumtumor-

markers en radiologisch onderzoek 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 elke drie maanden, het vierde jaar elke zes maanden en daarna jaarlijks.¹⁷⁻¹⁸ Traditioneel wordt deze intensieve follow-up door de betreffende behandelende oncologische afdeling uitgevoerd, om tekenen van een ziekterecidief snel en eenduidig op te sporen. De huisarts heeft hier slechts een beperkte rol, met name vanwege de lage frequentie waarin deze situatie zich voordoet in zijn of haar praktijk. Vanuit het oncologisch oogpunt gericht op detectie van een testiskankerrecidief na succesvolle behandeling, adviseren verscheidene richtlijnen op basis van recente gegevens om patiënten met een stadium-I-non-seminoom of -seminoom na vijf jaar follow-up uit de controle van behandelende oncoloog te ontslaan. Voor patiënten die succesvol zijn behandeld voor een gemetastaseerd non-seminoom bestaat er een kleine kans op een laat recidief. Deze kans is ook na 10 jaar nog aanwezig, hetgeen suggereert dat levenslange follow-up voor deze groep is te verdienen.¹⁹ Een belangrijk onderdeel van deze langetermijnfollow-up is 'surveillance' van late of langetermijntoxiciteit van de gegeven behandeling. Omdat het merendeel van de genezen testiskankerpatiënten twintigers of begin dertigers zijn, is de impact van eventuele late toxiciteit van toenemend belang.

Behandelingstoxiciteit en langetermijnbijwerkingen

Bijwerkingen van de behandeling van testiskanker zijn te verdelen in vroege en late bijwerkingen. Vroege of acute bijwerkingen omvatten onder meer misselijkheid en braken, haaruitval, beenmergdepressie met febriële neutropenie, anemie en trombopenie met bloedingsneiging. Daarnaast kunnen ototoxiciteit en nefrotoxiciteit optreden. Een specifieke bijwerking van bleomycine is longtoxiciteit. Het optreden van deze pneumonitis hangt samen met de cumulatieve dosering bleomycine en kan ontstaan bij 10% van de patiënten. Hoewel *self-limiting* kan deze bleomycinepneumonitis bij 1% van de patiënten fataal verlopen.^{20,21} Acute cardiovasculaire en trombo-embolische complicaties zijn gerelateerd aan de behandeling van testiskanker met cisplatinecombinatiechemotherapie. Zowel het optreden van angina pectoris als myocardinfarcten is beschreven tijdens of kort na de behandeling met BEP-chemotherapie.²² Mogelijk is dit gerelateerd aan acute endotheelschade met vaatspasmen en stollingsactivatie. De combinatie van bleomycine en cisplatine is ook geassocieerd met het risico op ontwikkeling van het fenomeen van Raynaud. Daarnaast kan cisplatine perifere neuropathie veroorzaken. Een aantal van deze toxische fenomenen verbetert binnen zes tot 12 maanden na het voltooiën van de behandeling, maar ze persisteren bij 20-40% van de patiënten.^{20,21} Infertiliteit is een van de meest beladen bijwerkingen van de behandeling van kanker in het algemeen. Bij patiënten met testiskanker is dit nog meer uitgesproken vanwege de lage leeftijd bij diagnose en hoge curatiekans met bijbehorende levensverwachting na behandeling. De prevalentie en tijd tot ontwikkeling van andere late effecten van de behandeling voor testiskanker zijn nog niet goed bekend. De voornaamste zorgen betreffen de verhoogde kans op een secundaire maligniteit en cardiovasculaire morbiditeit.⁸⁻¹³

Fertiliteit

Zoals gezegd is de kans op infertiliteit bij patiënten met testiskanker een zeer beladen bijwerking. Patiënten met testiskanker kunnen azoöspermie krijgen, gerelateerd aan de ziekte zelf of als gevolg van de steriliserende effecten van chemotherapie. Ten tijde van de diagnose testiskanker heeft 50% van de patiënten een abnormale semenanalyse.²³ Hoewel een unilaterale orchidectomie geen infertiliteit veroorzaakt, kan de postchemotherapie chirurgische verwijdering van retroperitoneale resten letsel aan de sympathische zenuwen veroorzaken, waardoor retrograde ejaculatie als postoperatieve complicatie kan ontstaan. Dit is één van de redenen waarom een dergelijke ingreep bij voorkeur in een expertisecentrum dient te worden uitgevoerd. Het merendeel van de patiënten wordt tijdens of kort na de BEP-chemotherapie azoöspermisch. Ondanks dit effect heeft 50% binnen twee jaar na behandeling weer een normaal spermatocytgetal, dit stijgt tot 80% na vijf jaar.²³ Omdat kans op infertiliteit door de behandeling niet goed individueel is in te schatten en de eventuele wens om een gezin te stichten vaak nog niet is te overzien, luidt het advies aan mannen om voor start van de chemotherapie semen te cryopreserveren voor eventueel later gebruik. Na behandeling voor testiskanker wordt het *overall* succespercentage van een tot stand gebracht ouderschap geschat op 50-80%. Patiënten met testiskanker wordt geadviseerd niet binnen een jaar na het voltooiën van de chemotherapie een zwangerschap tot stand te brengen, vanwege een onzeker effect op congenitale geboortedefecten.¹⁶ Geslaagd ouderschap is een belangrijke voorspeller voor kwaliteit van leven bij overlevers van testiskanker.

Secundaire maligniteiten

Personen die testiskanker overleven, hebben een hogere kans op het ontwikkelen van een secundaire maligniteit na behandeling met radiotherapie, chemotherapie of een combinatie van beide.⁸⁻¹⁰ Vergeleken met de achtergrondpopulatie is het risico op een secundaire tumor tweemaal verhoogd na chemotherapie of radiotherapie alleen en driemaal verhoogd na de combinatie van beide behandelmodaliteiten. Het absolute risico stijgt met een langere follow-up tijd en bij jongere leeftijd op moment van initiële behandeling. De hoogste relatieve risico's zijn er voor tumoren van pancreas, maag en blaas.¹⁰ 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 overlevers van testiskanker een kans van ongeveer 2% om een tweede primaire testistumor te ontwikkelen in de contralaterale testikel.²⁵ Dit laatste is de belangrijkste reden voor zelfcontrole en geregeld lichamenlijk onderzoek.

Cardiovasculaire toxiciteit en cardiovasculaire risicofactoren

Met het toenemen van het aantal succesvol behandelde patiënten met testiskanker sinds het begin van de jaren 80 zijn er recent verscheidene langetermijnfollow-uponderzoeken gepubliceerd waaruit blijkt dat patiënten met testiskanker een hoger risico hebben op het ontwikkelen van een cardiovasculaire gebeurte-

nis.^{10-13,26} Met name de patiënten die met cisplatinebevattende chemotherapie of met radiotherapie zijn behandeld, hebben een hoger risico op een cardiovasculaire gebeurtenis in vergelijking met de achtergrondpopulatie. Het cumulatieve risico op met name angina pectoris of een myocardinfarct na een follow-up van 20 jaar is 10%.¹¹ Het relatieve risico is ongeveer tweemaal hoger in vergelijking met de achtergrondpopulatie. De factoren die waarschijnlijk een belangrijke bijdrage leveren aan dit risico, zijn cisplatinechemotherapie, radiotherapie of een combinatie van beide. Met name radiotherapie op het mediastinum is waarschijnlijk belangrijk.¹¹ Dit laatste wordt sinds eind jaren 80 niet meer gegeven als de behandeling van testiskanker. Voor de ontwikkeling 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 eerder gebeurt dan verwacht en dus op jongere leeftijd.¹¹ Voor succesvol behandelde testiskankerpatiënten vormt dit een duidelijke bedreiging voor de levensverwachting en ook voor de kwaliteit van leven.

Het mechanisme waardoor deze cardiovasculaire toxiciteit ontstaat is nog niet goed opgehelderd. Inzicht hierin zou kunnen bijdragen aan interventiemogelijkheden. Eén van de gesuggereerde mechanismen is endotheeldisfunctie met vroege versnelde atherosclerose waarvan tekenen zijn gevonden bij overlevers van testiskanker.^{27,28} Of deze versnelde veroudering een direct effect is van de chemotherapie of een indirect effect als gevolg van secundair ontwikkelde cardiovasculaire risicofactoren, is niet duidelijk. Vergeleken met testiskankerpatiënten die met alleen een orchidectomie zijn behandeld, hebben patiënten die zijn behandeld met chemotherapie, vaker hypertensie, vaker hypercholesterolemie, vaker microalbuminurie, een hogere BMI en vaker het metabole syndroom.²⁹ Het metabole syndroom is een risicofactor gebleken voor cardiovasculaire morbiditeit en mortaliteit in de algehele populatie. Het metabole syndroom als entiteit kan helpen om overlevers van testiskanker te identificeren die een verhoogd cardiovasculair risico hebben. Bij testiskankerpatiënten die zijn genezen met chemotherapie, komt dit metabole syndroom bij ongeveer 30% voor.^{29,30} Ontwikkeling van dit metabole syndroom wordt waarschijnlijk deels veroorzaakt door het (sub)klinisch hypogonadisme met een verlaagd testosterongehalte. Andere cardiovasculaire risicofactoren, zoals een belaste familieanamnese en roken, kunnen het *overall* risico verder verhogen. Hoewel gerandomiseerde onderzoeken en *evidenced based* richtlijnen voor screening en preventieve maatregelen ontbreken, is het van belang de follow-up van succesvol behandelde testiskankerpatiënten niet alleen te richten op het vroegtijdig detecteren van een recidief, maar ook op het eventueel ontstaan van cardiovasculaire risicofactoren. De patiënt moet hierover worden geïnformeerd. Daarnaast is het van belang de follow-up van de oncoloog, liefst in samenwerking met de eerste lijn, naast het vroegtijdig opsporen van een recidief te richten op het vroegtijdig vaststellen van cardiovasculaire risicofactoren om deze te behandelen.³¹ De frequentie van deze controles op cardiovasculaire risicofactoren zijn jaarlijks voor de bloeddruk en tweejaarlijks voor metabole veranderingen (lipidenprofiel, metabole syndroom, testosteron).³²

Organisatie van follow-up

Aan einde van de follow-up door de primaire oncologische behandelaar (vijf tot 10 jaar na het voltooiën van de behandeling) dienen patiënten een *end-of-treatment summary* te krijgen waarin ze zelf worden geïnformeerd over hun ziektegeschiedenis, door-gemaakte behandeling en huidige situatie. Tevens bevat deze *end-of-treatment summary* adviezen voor de toekomst, gericht op het herkennen van late effecten van de behandeling. Ten slotte dient de *end-of-treatment summary* een advies aan de huisarts te bevatten, gericht op een eventueel recidief van de ziekte, een secundaire tumor en eventuele ontwikkeling van cardiovasculaire risicofactoren, zoals het metabole syndroom. Het opstellen van *evidenced based* follow-uprichtlijnen vormt een belangrijk ontwikkelingsonderdeel. Zolang er voor succesvol behandelde testiskankerpatiënten geen specifieke gegevens zijn over de behandeling van cardiovasculaire risicofactoren, is het van belang deze patiënten als ieder ander te behandelen. Huidige richtlijnen van CBO of NHG betreffende cardiovasculaire risicofactoren kunnen hiervoor worden gebruikt, inclusief leefstijl- en dieetadviezen en zo nodig medicamenteuze interventie.

Conclusie

Met een *overall* kans op genezing van 95% (80% voor gemetastaseerde ziekte) wordt testiskanker beschouwd als een model voor een te genezen vorm van kanker. Deze goede ziekte-uitkomsten zijn verkregen door optimale combinatie van chemotherapie, radiotherapie en chirurgie. Na een succesvolle behandeling dienen artsen alert te zijn op eventuele langetermijnmorbiditeit bij overlevers van testiskanker. Dit betreft contralaterale testiskanker, late recidieven, secundaire tumoren, infertiliteit, hypertensie, hypercholesterolemie, metabole syndroom en cardiovasculaire morbiditeit. Verder onderzoek is noodzakelijk om de pathogenese van deze late effecten beter te begrijpen en zo mogelijk de kans op deze late toxiciteit te minimaliseren en te voorkomen. Hiermee kunnen de huidige vooruitzichten verder worden verbeterd.

Literatuur

1. Dearnaley DP, Huddart RA, Horwich A. 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. Mead GM. Who should manage germ cell tumours of the testis? *BJU Int* 1999;89:61-7.
4. 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;91:839-46.
5. Wit R de, Fizazi K. Controversies in the management of clinical stage I testis cancer. *J Clin Oncol* 2006;24:5482-92.
6. Warde P, Specht L, Horwich A, et al. Prognostic factors for relapse in stage I seminoma managed by surveillance: a pooled analysis. *J Clin Oncol* 2002;20:4448-52.
7. 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;23:8717-23.
8. Travis LB, Curtis RE, Storm H, et al. Risk of second malignant neoplasms among long-term survivors of testicular cancer. *J Natl Cancer Inst* 1997;89:1492-3.
9. Travis LB, Fossa SD, Shonfeld SJ, et al. Second cancers among 40,576 testicular cancer patients: focus of long-term survivors. *J Natl Cancer Inst* 2005;97:1354-65.
10. Belt-Dusebout AW van den, Wit R de, Gietema JA, 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.
11. Belt-Dusebout AW van den, Nuver J, Wit R de, et al. Long-term risk of cardiovascular disease in 5-year survivors of testicular cancer. *J Clin Oncol* 2006;24:467-75.
12. Huddart RA, Norman A, Shahidi M, et al. Cardiovascular disease as long-term complication of treatment for testicular cancer. *J Clin Oncol* 2003;21:1513-23.
13. Zagars GK, Ballo MT, Lee AK, et al. Mortality after cure for testicular seminoma. *J Clin Oncol* 2004;22:640-7.
14. 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.
15. Wit R de, Fizazi K. Controversies in the management of clinical stage I testis cancer; are all options equal? *J Clin Oncol* 2006;24:5482-92.
16. Feldman DR, Bosl GJ, Sheinfeld J, et al. Medical treatment of advanced testicular cancer. *JAMA* 2008;299:672-84.
17. ESMO Minimum clinical recommendations for diagnosis, treatment and follow-up of mixed non-seminomatous germ cell tumours (NSGCT). *Ann Oncol* 2001;12:1215-6.
18. ESMO Minimum clinical recommendations for diagnosis, treatment and follow-up of testicular seminoma. *Ann Oncol* 2001;12:1217-8.
19. Baniel J, Foster RS, Gonin R, et al. Late relapse of testicular cancer. *J Clin Oncol* 1995;13:1170-6.
20. Bokemeyer C, Berger, Kuczyk MA, et al. Evaluation of long-term toxicity after chemotherapy for testicular cancer. *J Clin Oncol* 1996;14:2923-32.
21. Struberg D, Brugge S, Korn MW, et al. Evaluation of long-term toxicity in patients after cisplatin based chemotherapy for non-seminomatous testicular cancer. *Ann Oncol* 2002;13:229-36.
22. Nuver J, Smit AJ, Meer J van der, et al. Chemotherapy-induced cardiovascular changes in patients with testicular cancer. *J Clin Oncol* 2005;23:9130-7.
23. Petersen PM, Skakkebaek NE, Vistisen K, et al. Semen quality and reproductive hormones before orchidectomy in men with testicular cancer. *J Clin Oncol* 1999;17:941-7.
24. Travis LB, Andersson M, Gospodarowicz M, et al. Treatment associated leukemia following testicular cancer. *J Natl Cancer Inst* 2000;92:1165-71.
25. Fossa SD, Chen J, Shonfeld SJ, 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, Graaf WTA van der, et al. Cardiovascular morbidity in long-term survivors of metastatic testicular cancer. *J Clin Oncol* 2000;18:1725-32.
27. 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;40:701-6.
28. Nuver J, Smit AJ, Meer J van der, et al. Chemotherapy-induced cardiovascular changes in patients with testicular cancer. *J Clin Oncol* 2005;23:9130-7.
29. 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;23:3718-25.
30. Haughnes HS, Aass N, Fossa SD, et al. Components of the metabolic syndrome in long-term survivors of testicular cancer. *Ann Oncol* 2007;18:241-8.
31. Vaughn DJ, Gignac GA, Meadows AT, et al. Long-term medical care of testicular cancer survivors. *Ann Intern Med*. 2002;136:463-70.
32. Haas EC de, Sleijfer DTh, Gietema JA. Follow-up of successfully treated patients: consequences of the metabolic syndrome. *Ann Oncol* 2007;18:211-2.





Colofon

Hoofdreductie

Dr. A.J. Gelderblom, LUMC, Afdeling Klinische Oncologie
Postbus 9600, 2300 PC Leiden
Drs. M.M.E.M. Bos, Reinier de Graaf Groep, locatie
Reinier de Graaf Gasthuis, Afdeling Oncologie
Postbus 5011, 2600 GA Delft

Auteur

Dr. J.A. Gietema, internist-oncoloog
Universitair Medisch Centrum Groningen
Afdeling Interne Geneeskunde, onderafdeling Medische
Oncologie
Postbus 30.001, 9700 RB Groningen

Uitgever

Van Zuiden Communications B.V.
Postbus 2122
2400 CC Alphen aan den Rijn

Deze publicatie is mede mogelijk gemaakt door een 'educational grant' van sanofi-aventis Netherlands B.V.

© 2008, Van Zuiden Communications B.V., Alphen a/d Rijn

Alle rechten voorbehouden. Geen enkel bestanddeel van deze uitgave noch de gehele uitgave mag worden verveelvoudigd, openbaar gemaakt of bewaard in een documentatiesysteem door middel van druk, fotokopie, microfilm of enige andere techniek dan na schriftelijke toestemming van de uitgever.

Meningen en beweringen, geuit in deze uitgave zijn die van de auteur(s) en behoeven niet noodzakelijkerwijs overeen te komen met die van de redactie en van de uitgever. De uitgave wordt met de grootst mogelijke zorgvuldigheid samengesteld. Fouten (in de gegevensverwerking) kunnen echter niet altijd worden voorkomen. Met het oog hierop en omdat de ontwikkelingen in de medische wetenschap snel voortschrijden, wordt de lezer aangeraden onafhankelijk inlichtingen in te winnen en/of onderzoek te verrichten wat betreft de vermelde diagnostische methoden, doseringen van medicijnen enzovoort.

Aan deze uitgave kunnen geen rechten worden ontleend. De redactie en de uitgever wijzen elke verantwoordelijkheid of aansprakelijkheid voor de juistheid van de gegevens af en garanderen noch ondersteunen enig product of enige dienst geadvertiseerd in deze uitgave, noch staan garant voor enige door de vervaardiger van dergelijke producten of diensten gemaakte beweringen.

code
ontbreekt