

## 7.10.5. Testis

### 1. Inleiding

95% van alle testistumoren zijn kiemceltumoren. Zij beslaan slechts 2% van alle maligniteiten, maar vormen de meest frequente vaste tumoren bij mannen tussen 15 en 34 jaar.

Risicofactoren voor het ontwikkelen van een kiemceltumor zijn:

- voorgeschiedenis van een kiemceltumor
- familiale belasting inzake kiemceltumoren
- cryptorchidie (al dan niet heelkundig behandeld als kind)
- testiculaire dysgenese
- klinefeltersyndroom

### 2. Diagnose

Bij aanwezigheid van een verdachte testiculaire massa, steeds uitvoeren van:

- alfa-foetoproteïne (enkel verhoogd bij nonseminoma's,  $t_{1/2} = 5-7d$ )
- beta-HCG (meestal verhoogd bij nonseminoma's, soms bij seminoma's,  $t_{1/2} = 3d$ )
- biochemie inclusief LDH
- RX Thorax
- Echografie van het scrotum
- MRI zo echo scrotum inconclusief

Bij de minste verdenking op maligniteit (pijnloze testiculaire massa, persisterende zwelling of ongemak na proeftherapie met AB) is een inguinale orchidectomie aangewezen (T-staging).

Biopsie van de contralaterale testis dient overwogen te worden, zo deze echografisch abnormaal voorkomt, bij een cryptorchiede testikel of bij forse atrofie.

Tumormerkers ook te controleren onmiddellijk postop.

### 3. Anatomopathologie

We onderscheiden 2 grote groepen: enerzijds de puur seminoma's, anderzijds de nonseminoma's of gemengde kiemceltumoren.

Nonseminoma's zijn meestal samengesteld uit verschillende celtypen: embryonaal celcarcinoom, choriocarcinoom, yolk sac tumor en teratoom (matuur of immatuur).

Het nonseminoma is klinisch de meest agressieve vorm; wanneer seminoma en nonseminoma gelijktijdig voorkomen, wordt de tumor behandeld als een nonseminoma. Ook een schijnbaar puur seminoma met verhoogd AFP wordt behandeld als een nonseminoma.

## 4. Staging

Wanneer een testistumor wordt vastgesteld na inguinale orchidectomie, is verdere staging aangewezen. Deze omvat:

- CT Thorax
- CT Abdomen/Bekken (bij sterke verdenking op maligniteit gebeurt deze bij voorkeur reeds pre-operatief, gezien de mogelijkheid van reactieve adenopathieën bij een eventuele wondinfectie postoperatief, dewelke soms moeilijk te onderscheiden zijn van maligne klieren)
- PET bij twijfel over het al dan niet pathologisch zijn van CT-grafische afwijkingen.
- Postoperatieve bepaling van alfa-foetoproteïne en beta-HCG (zo pre-op verhoogd) met opvolgen van de normale halveringstijd (cfr supra)
- NMR Hersenen en botscan zijn enkel aangewezen bij klinische verdenking op meta's. NMR Hersenen wel bij tumorlokalisaties supradiafragmatisch. NMR Hersenen + LP igv choriocarcinoma.

### 4.1. TNM-classificatie (AJCC Staging of Testis Tumors)

#### **Primary Tumor (pT)**

The extent of primary tumor is usually classified after radical orchiectomy, and for this reason, a stage is assigned.

- pTX Primary tumor cannot be assessed  
 pT0 No evidence of primary tumor (e.g. histologic scar in testis)  
 pTis Intratubular germ-cell neoplasia (carcinoma in situ)  
 pT1 Tumor limited to the testis and epididymis without vascular/lymphatic invasion; tumor may invade into the tunica albuginea but not the tunica vaginalis  
 pT2 Tumor limited to the testis and epididymis with vascular/lymphatic invasion, or tumor extending through the tunica albuginea with involvement of the tunica vaginalis  
 pT3 Tumor invades the spermatic cord with or without vascular/lymphatic invasion  
 pT4 Tumor invades the scrotum with or without vascular/lymphatic invasion  
 Except for pTis and pT4, extent of primary tumor is classified by radical orchiectomy. TX may be used for other categories in the absence of radical orchiectomy.

#### **Regional Lymph Nodes (N)**

- NX Regional lymph nodes cannot be assessed  
 N0 No regional lymph node metastasis  
 N1 Metastasis with a lymph node mass 2 cm or less in greatest dimension; or multiple lymph nodes, none more than 2 cm in greatest dimension  
 N2 Metastasis with a lymph node mass, more than 2 cm but not more than 5 cm in greatest dimension; or multiple lymph nodes, any one mass greater than 2 cm but not more than 5 cm in greatest dimension  
 N3 Metastasis with a lymph node mass more than 5 cm in greatest dimension

#### **Pathologic (pN)**

- PNx Regional lymph nodes cannot be assessed  
 pN0 No regional lymph node metastasis  
 pN1 Metastasis with a lymph node mass, 2 cm or less in greatest dimension and less than or equal to 5 nodes positive, none more than 2 cm in greatest dimension  
 pN2 Metastasis with a lymph node mass more than 2 cm but not more than 5 cm in greatest dimension; or more than 5 nodes positive, none more than 5 cm; or evidence of extranodal extension of tumor  
 pN3 Metastasis with a lymph node mass more than 5 cm in greatest dimension

**Distant Metastasis (M)**

- MX Distant metastasis cannot be assessed
- M0 No distant metastasis
- M1 Distant metastasis
- M1a Non-regional nodal or pulmonary metastasis
- M1b Distant metastasis other than to non-regional lymph nodes and lungs

**Serum Tumor Markers (S) Stage Grouping**

- SX Marker studies not available or not performed
  - SO Marker study levels within normal limits
  - S1 LDH < 1.5 x N AND
    - hCG (mlu/mL) < 5000 AND
    - AFP (ng/ml) < 1000
  - S2 LDH 1.5-10 x N OR
    - hCG (mlu/mL) 5000-50,000 OR
    - AFP (ng/ml) 1000-10,000
  - S3 LDH > 10 x N OR
    - hCG (mlu/mL) > 50,000 OR
    - AFP (ng/ml) > 10,000
- \*N indicates the upper limit of normal for the LDH assay.

**Stage 0 pTis N0 M0 S0**

**Stage I pT1-4 N0 M0 SX**

- Stage IA pT1 N0 M0 S0
- Stage IB pT2 N0 M0 S0
  - pT3 N0 M0 S0
  - pT4 N0 M0 S0
- Stage IS Any pT/TX N0 M0 S1-3

**Stage II Any pT/Tx N1-3 M0 SX**

- Stage IIA Any pT/Tx N1 M0 S0
  - Any pT/TX N1 M0 S1
- Stage IIB Any pT/TX N2 M0 S0
  - Any pT/TX N2 M0 S1
- Stage IIC Any pT/TX N3 M0 S0
  - Any pT/TX N3 M0 S1

**Stage III Any pT/TX Any N M1 SX**

- Stage IIIA Any pT/TX Any N M1a S0
  - Any pT/TX Any N M1a S1
- Stage IIIB Any pT/TX N1-3 M0 S2
  - Any pT/TX Any N M1a S2
- Stage IIIC Any pT/TX N1-3 M0 S3

## 5. Behandeling

Primaire behandeling is de inguinale orchidectomie. Nabehandeling hangt af van histologie en staging.

Denk steeds aan cryopreservatie van sperma zo nog kinderwens, vooraleer start van chemo-of radiotherapie.

## 5.1. Seminoma

### 5.1.1 Stadium IA, IB, IS

- Ofwel watchfull waiting bij contra-indicaties voor RT of te verwachten hoge morbiditeit van RT (hoefijzernier, bekkennier, vroegere RT, IBD, ...). Kan overwogen worden bij streng geselecteerde patiënten met T1 of T2-histologie en bereid tot zeer zorgvuldige follow-up; evenwel niet standaard aanbevolen gezien toch recidiefrisico van 15-20 % zonder RT.
- Ofwel Carboplatinum monotherapie 1 à 2 cycli (stadium IA en IB)
- Bestraling van de infradiafragmatische, para-aortische en ipsilaterale iliacale adenopathieën ("hockeystickveld" 25-30 Gy) in geselecteerde gevallen. Laatste keuze-optie gezien verhoogd risico op laattijdige secundaire tumoren.

### 5.1.2 Stadium IIA, IIB

- Bestraling hockeystickveld 35-40 Gy
- Bij contra-indicaties voor RT, behandeling zoals laagrisico stadium IIC
- Profylactische mediastinale bestraling niet aangewezen

### 5.1.3 Stadium IIC, III

Laagrisico (dwz afwezigheid van nonpulmonale viscerale meta's)

4 cycli Cisplatinum-Etoposide (EP) of 3 cycli Bleomycine-Etoposide-Cisplatinum (BEP)

Intermediair risico (dwz aanwezigheid van nonpulmonale viscerale meta's)

4 cycli BEP of trial

### 5.1.4 Bij persisterende adenopathieën na beëindigen chemotherapie

- groter dan 1 cm: opvolgen of bestralen of chirurgie.
- kleiner dan 1 cm: opvolgen
- bij uitblijven van respons: zie salvage-therapie nonseminoma

### 5.1.5 Recidief na RT voor vroeger Stadium I-II B

- Laagrisico: 4 x EP of 3 x BEP
- Intermediair risico: 4 x BEP of trial

### 5.1.6 Recidief zo geen vroegere RT

- RT van klierrecidief zo N1 of N2
- Igv N3, M1 of M2: chemotherapie volgens risicogroep (cfr supra)

## 5.2. Nonseminoma

Behandeling afhankelijk van stadium en risicogroep.  
Blijvende follow-up van tumormerkers gedurende therapie.

### **5.2.1 Stadium IA (recidiefkans 20-30%)**

- Ofwel watchfull waiting (+ chemo bij recidief)
- Ofwel retroperitoneaal klierevidement + al dan niet chemo ifv pN-status (pNO: observatie, pN1: observatie of 2 x BEP, pN2: 2 x BEP, pN3: 3 x BEP)  
Zowel bij watchfull waiting, als bij retroperitoneaal klierevidement bedraagt curatie 95%.  
Gezien kans op retrograde ejaculatie na klierevidement, watchfull waiting te verkiezen, op voorwaarde dat patiënt zeer strikt wordt opgevolgd (CT Abdomen-Bekken/3m, tumormerkers en RX Thorax/2m gedurende eerste 2 jaar). Heelkunde voor noncompliance patiënten.

### **5.2.2 Stadium IB**

- Ofwel retroperitoneaal klierevidement + al dan niet chemo ifv pN-status
- Ofwel 2 x BEP
- Ofwel watchfull waiting (evenwel niet bij T2 met vatinvasie, cfr recidiefrisico 50%)

### **Individueel te bepalen**

#### **5.2.3 Stadium IS**

Chemotherapie: 4 x EP of 3 x BEP.

Bij voorkeur nog 2 cycli toe te dienen na normalisatie van de tumormerker(s).

#### **5.2.4 Stadium IIA**

Behandeling afhankelijk van tumormerkers

- zo deze oplopen: chemotherapie 4 x EP of 3 x BEP. Resectie van eventuele restmassa's.
- zo merkers normaal zijn of normale t1/2 volgen: zelfde beleid, ofwel enkel retroperitoneaal klierevidement + al dan niet chemo postop ifv pN-status

#### **5.2.5 Stadium IIB**

- I.g.v. oplopende tumormerkers, rugpijn of retroperitoneale adenopathieen op CT: 4 x EP of 3 x BEP + retroperitoneaal klierevidement igv residuele kliermassa's op CT na chemo
- I.g.v. normale merkers of merkers met een normaal verval volgens t1/2: beleid ifv CT

A. Pathologische adenopathieen retroperitoneaal: retroperitoneaal klierevidement (+ al dan niet chemo ifv pN-status) ofwel primaire chemotherapie + retroperitoneaal klierevidement igv residuele massa's

B. Multifocale pathologische adenopathieen, buiten klassiek lymfedrainagegebied: primair chemotherapie + heelkunde i.g.v. residuele massa's

#### **5.2.6 Stadium IIC, good risk (AFP < 1000 ng/ml én hCG < 5000 iu/l én LDH < 1,5 x N én geen nonpulmonale viscerale meta's)**

Primair chemotherapie: 4 x EP of 3 x BEP. Nadien:

- Retroperitoneaal klierevidement igv normalisatie merkers en nog residuele massa op CT
- Watchful waiting igv normalisatie merkers en geen restmassa meer op CT

#### **5.2.7 Stadium IIC, intermediate risk (AFP 1000-10000 ng/ml of hCG 5000-50000 iu/l of LDH 1,5 – 10 x N en geen nonpulmonale viscerale meta's)**

Primair chemotherapie: 4 x BEP of trial. Nadien cfr. Good risk stadium IIC

#### **5.2.8 Stadium IIC, poor risk (AFP > 10000 ng/ml of hCG > 50000 iu/l of LDH > 10 x N of nonpulmonale viscerale meta's of primaire mediastinale tumor)**

Primair chemotherapie: 4 x BEP of trial. Nadien cfr Good risk stadium IIC

### **5.2.9 Stadium III**

Good risk (IIIA): 4 x EP of 3 x BEP  
Intermediate risk (IIIB): 4 x BEP of trial  
Poor risk (IIIC): 4 x BEP of trial

Igv CR, normalisatie tumormerkers: watchfull waiting  
Igv PR, residuele tumomassa's en normalisatie merkers: resectie residuele massa's.

- APO wijst op teratoma of necrose: watchful waiting
- APO wijst op residueel viabel tumorweefsel: nog 2 cycli EP of alternatief

Igv incomplete respons: zie Salvage therapie

### **5.2.10 Salvage therapie**

Bij tumorrecidief of onvolledige respons na initiële chemotherapie

Gunstige prognose (lage tumorload, lage merkers, CR na eerstelijns therapie, primair testis)

- Heelkunde igv unifocaal en laat recidief (> 2 jaar na initiële therapie)
- 4 x Vinblastine (of etoposide)-Ifosfamide-Cisplatin of Taxol-Ifosfamide-Cisplatin  
Follow-up igv CR  
I.g.v. incomplete respons of herval: high-dose chemotherapie (2 x Carboplatin + etoposide +/- cyclo-of ifosfamide) + autologe stamceltransplantatie of trial of BSC  
Bij nieuw herval: palliatieve chemo-of radiotherapie

Ongunstige prognose (incomplete respons na initiële therapie, hoge merkers, hoge tumorload, primaire extratesticulaire localisatie)

- High-dose chemotherapie
- Trial
- BSC

Zo geen voorafgaande chemotherapie gehad: behandeling volgens stadium

## **6. Follow-Up**

### **6.1. Stadium IA, IB, IS Seminoma postradiotherapie**

Klinisch onderzoek, RX Thorax, tumormerkers

- 1 x/3m jaar 1
- 1 x/4m jaar 2
- 1 x/6m jaar 3
- jaarlijks nadien

CT Abdomen/bekken jaarlijks gedurende 3 jaar

### **6.2. Stadium IA, IB, IS Seminoma, watchfull waiting**

Klinisch onderzoek en tumormerkers

- 1 x/4m jaar 1-3
- 1 x/6m jaar 4-7
- jaarlijks jaar 8-10

CT Bekken/Abdomen bij elk bezoek, RxThorax om het andere bezoek

### **6.3. Stadium IIA, IIB Seminoma**

Klinisch onderzoek, RX Thorax, tumormerkers

- 1 x/2m jaar 1
- 1 x/3m jaar 2
- 1 x/4m jaar 3
- 1 x/6m jaar 4
- jaarlijks nadien

CT Abdomen/bekken in maand 4 van jaar 1

### **6.4. Stadium IIC, III Seminoma**

Klinisch onderzoek, RX Thorax, tumormerkers

- 1 x/2m jaar 1
- 1 x/3m jaar 2
- 1 x/4m jaar 3
- 1 x/6m jaar 4
- jaarlijks nadien

CT Abdomen/bekken in maand 4 van jaar 1 na chirurgie, anders om de 3 maanden tot

## **Stabilisatie**

### **6.5. Nonseminoma**

Klinisch onderzoek, RX Thorax, tumormerkers

- 1 x/2m jaar 1 en 2
- 1 x/3m jaar 3
- 1 x/4m jaar 4
- 1 x/6m jaar 5
- jaarlijks nadien

CT Abdomen/bekken om 6 maanden jaar 1 en 2, nadien jaarlijks

I.g.v. watchful waiting bij stadium IA en IB, CT Abdomen/Bekken om de 4 maanden gedurende eerste 3 jaar, om de 6 maanden in vierde jaar, nadien jaarlijks

## **7. Behandeling van recidief**

### **7.1. Recidief seminoma**

#### **7.1.1 Recidief na RT voor vroeger Stadium I-II B**

- Laagrisico: 4 x EP of 3 x BEP
- Intermediair risico: 4 x BEP of trial

#### **7.1.2 Recidief zo geen vroegere RT**

- RT van klierrecidief zo N1 of N2
- Igv N3, M1 of M2: chemotherapie volgens risicogroep (cfr supra)

### **7.2. Recidief Nonseminoma**

Gunstige prognose (lage tumorload, lage merkers, CR na eerstelijns therapie, primair testis)

- Heelkunde igv unifocaal en laat recidief (> 2 jaar na initiële therapie)

- 4 x Vinblastine (of etoposide)-Ifosfamide-Cisplatin of Taxol-Ifosfamide-Cisplatin  
Follow-up in geval van CR  
In geval van incomplete respons of herval: high-dose chemotherapie (2 x Carboplatin + etoposide +/- cyclo-of ifosfamide) + autologe stamceltransplantatie of trial of BSC  
Bij nieuw herval: palliatieve chemo-of radiotherapie

Ongunstige prognose (incomplete respons na initiële therapie, hoge merkers, hoge tumorload, primaire extratesticulaire localisatie)

- High-dose chemotherapie
- Trial
- BSC

Zo geen voorafgaande chemotherapie gehad: behandeling volgens stadium

## **8. Varia**

CAVE longtoxiciteit Bleomycine

Diffusiecapaciteit controleren voor, tijdens (na 2 cycli BEP) en na chemo

Stop Bleomycine bij longtoxiciteit (inspanningsdyspnoe, crepitaties, RX-afwijkingen of significante longfunctiedaling)

EP overwegen bij reeds bestaande longpathologie of hogere leeftijd (bvb > 40 jaar 2 x BEP + 2 x EP)

Rookstop!!!

Maximum cumulatieve dosis Bleomycine = 360 mg

## **9. Bron**

NCCN Clinical practice guidelines in oncology  
JCO Vol 19/1, p101-104, 2001