

Diagnostiek en behandeling van kiemceltumoren van de testis

Redactie: Landelijke werkgroep Urologische Tumoren

G.O.N. Oosterhof, voorzitter

J.H.M. Blom

A.J.M. Hendriks

S. Horenblas

P. Kil

R.J.A. van Moorselaar

N.P. Tjon-Piang-Gi

J. Zwartendijk

Namens de Nederlandse Vereniging voor Urologie

H.A. van den Berg

A.C.M. van den Bergh

H.K. Jager-Nowak

P.C.M. Koper

H.J. te Loo

L.M.F. Moonen

Namens de Nederlandse Vereniging voor Radiotherapie en Oncologie

M.M.E.M. Bos

G. Groenewegen

P.S.G.J. Hupperets

J.W.R. Nortier

S. Osanto

D.W. van Toorn

R. de Wit

Namens de Nederlandse Vereniging voor Medische Oncologie

A.P. de Bruïne

L. Naudin ten Cate

J.M.H.H. van Gorp

J.W. Oosterhuis

A.J.H. Suurmeijer

Namens de Nederlandse Vereniging voor Pathologie

M. Blankenstein

J. ten Kate

Namens de Nederlandse Vereniging voor Klinische Chemie

en

E. van Muilekom, verpleegkundige

A. Visser, psycholoog

P.J.J. Wauben-Penris, medisch coördinator, Vereniging van Integrale Kankercentra

Deze richtlijn werd op 26 april 2002 in de ledenvergadering van de Nederlandse Vereniging voor Urologie vastgesteld.

Deze richtlijn staat ook op www.oncoline.nl

Nederlandse Vereniging voor Urologie

Postbus 20061

3502 LB Utrecht

Inhoudsopgave

1. INLEIDING	pag. 3
1 Voorwoord	
2 Woord van aanbeveling	
3 Algemeen	
4 Screening	
5 Erfelijke aspecten	
2. DIAGNOSTIEK	pag. 4
1 Medisch-technisch, incl. stadiumindeling	
2 Ondersteunende zorg	
3 Voorlichting, fertiliteit, seksuele functiestoornissen	
4 Communicatie	
5 Continuïteit van zorg	
6 Spreiding en concentratie	
7 Conclusie van diagnostiek primaire tumor	
3. VERVOLGBEHANDELING NA DE ORCHIECTOMIE	pag. 8
1 Medisch-technisch, seminoom en non-seminoom per stadium	
2 Ondersteunende zorg en voorlichting	
3 Communicatie	
4 Continuïteit van zorg	
5 Spreiding en concentratie	
4. EVENTUELE VERDERE VERVOLGBEHANDELING	pag. 11
1 Algemeen, seminoom en non-seminoom	
5. FOLLOW-UP	pag. 11
1 Algemeen, follow-up na chemotherapie	
2 Seminoom stadium I, IIA en IIB	
3 Non-seminoom stadium I	
6. BIJLAGEN	pag. 12
7. LITERATUUR	pag. 16

NVU 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 van 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 afgeweken worden van de richtlijn. 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.

Inleiding

1 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.

2 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.

3 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 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 2^e – 3^e decade en bij het seminoom in de 4^e 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 haematogeen 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.

4 Screening

Het testiscarcinoom 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.

5 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 bij 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).

2. Diagnostiek

De diagnostiek zal in de regel gebeuren door de uroloog.

1 Medisch-technisch

a 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 en orchiectomie

Lichamelijk onderzoek

Speciaal letten op:

- Grootte en consistentie van de aangedane testis (vergelijken met contralaterale testis)
Zie ook Bijlage 3: Bilaterale testistumor
- Symptomatische hydrocèle
- Palpabele lymfeklieren
- Supraclaviculaire zwelling, m.n. links
- Palpabele tumor in de buik t.g.v. lymfeklier- of levermetastasen
- Gynaecomastie

b Aanvullend onderzoek

Laboratorium

Obligaat:

- Tumormerkstoffen:
 - beta-Humaan Chorio Gonadotrofine (β -HCG),
 - alfa-foetoproteïne (α -FP)
 - lactaat-dehydrogenase (LD).

Bepaling van 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, thrombocyten, differentiatie
- Cryopreservatie van semen (in overleg met patiënt en partner)

Beeldvormende diagnostiek

- Echografie testes
- CT-scan thorax en abdomen
- Bij patiënten met slechte prognose (*zie slechte prognose onder hoofdstuk Diagnostiek*): CT-cerebrum
- 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, als de omstandigheden dat toelaten, 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 (b.v. 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 bijlage 1: inguinale orchiectomie. Zie eventueel ook bijlage 2: scrotal violation*)

Bilateraal voorkomen van testistumoren.

Het bilateraal voorkomen van testistumoren wordt in 3,5 tot 5% 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 3 bilateraal voorkomen van testistumoren*)

Carcinoma in situ van de testis

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 < 9 ml), 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 orchiectomiepreparaat

Macroscopie:

- Afmetingen orchiectomiepreparaat
- Afmetingen testis in 3 dimensies.
- Lengte funiculus spermaticus
- Aspect buitenzijde
- Maximale diameter van de tumor
- Localisatie van de tumor
- Aspect van de tumor
- Multifocaliteit
- Aspect van omgevend testisparenchym
- Ingroei in omgevend weefsel (tunica albuginea, epididymis, funiculus)

Microscopie:

- Representatieve coupes van de macroscopisch verschillende delen van de tumor (inclusief necrotische en hemorrhagische delen; ruim bemonsteren)
- Overgang tumor naar normaal testisparenchym
- Overgang tumor naar tunica albuginea
- Overgang tumor naar epididymis en rete testis
- Proximale snijvlak funiculus spermaticus.

Aanvullend immuunhistochemisch onderzoek (optioneel):

- PLAP en c-kit (CD117) voor CIS
- Alfa-foetoproteïne voor dooierzaktumor of dooierzakdifferentiatie in non-seminoom
- HCG voor choriocarcinoom of geïsoleerde trophoblastaire reuscellen

- cytokeratine (8 en 18) voor DD seminoom versus non-seminoom

Conclusie PA-verslag:

In de conclusie van het PA-verslag worden het type tumor (*zie bijlage 5: WHO-classificatie naar tumortype*) en het locale pTNM stadium vermeld (*zie bijlage 6: TNM-classificatie 5^e editie 1997*).

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

- orchiectomiepreparaat, zijdigheid
- maximale diameter van de tumor
- type tumor volgens WHO-classificatie (*zie: bijlage 5: WHO-classificatie naar tumortype*)
- locale tumoruitbreiding (epididymis, tunica albuginea, tunica vaginalis, scrotum, funiculus)
- (lymf)angio-invasie (in testis, tunica albuginea of funiculus)
- resectievlak funiculus spermaticus
- Intratubulaire neoplasie (TIN, CIS)

c 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 wordt gebruikt om bij gemetastaseerde ziekte de chemotherapeutische behandeling te bepalen.

Klinische stadiumindeling

Klinisch stadium	I	tumor beperkt tot de testis.
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 cm en ≤ 5 cm;
	III M3	mediastinale metastasen diameter > 5 cm;
	III N1	supraclaviculaire metastasen diameter ≤ 2 cm;
	III N2	supraclaviculaire metastasen diameter > 2 en ≤ 5 cm;
	III N3	supraclaviculaire metastasen diameter > 5 cm.
Klinisch stadium	IV	extranodale metastasen;
	IV L1	longmetastasen < 4 in aantal en ≤ 2 cm in diameter;
	IV L2	longmetastasen > 4 in aantal en ≤ 2 cm in diameter;
	IV L3	longmetastasen > 2 cm diameter;
	IV H	levermetastasen;
	IV B	bot- en hersenmetastasen;
	IV S	verhoogde beta-HCG en/of alfa-foetoproteïne waarden naretroperitoneale lymfeklierdissectie.

Indeling volgens risicogroepen voor gedissemineerde testiscarcinomen

Sinds 1997 wordt voor gedissemineerde testiscarcinomen (klinisch stadium IIC en hoger) 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 retroperitoneaal;
én geen extrapulmonale viscerale metastasen.
Alfa-foetoproteïne <1000 ng/ml;
én beta-HCG <5000 IU/L (<1000 ng/ml);
én LD <1.5 x 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 LD-niveau

Intermediaire prognose

- non-seminoom: 28% van de non-seminomen, 5-jaars overleving 80%.
Primaire tumor ontstaan in testis of retroperitoneaal;
én alfa-foetoproteïne 1000-10.000 ng/ml;
én/of beta-HCG 5000-50.000 IU/L;
(1000-10.000 ng/ml)
of LD 1.5-10 x 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 LD waarde
én elke beta-HCG waarde
én normale alfa-foetoproteïne waarde.

Slechte prognose

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

NB: Bij een verhoogde serumwaarde voor α -foetoproteïne wordt de tumor altijd als een non-seminoom behandeld en bij een β -HCG >500 IU/L (resp. 100 ng/ml) dient de aanwezigheid van non-seminoom sterk overwogen te worden en de behandeling daarop gericht te worden.

2 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, zoals 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 huis (Limburg), Vicky Brown stichting (Den Bosch).

3 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 (RPLD), 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 RPLD, 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 strooi-straling 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.

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 internet-sites verkregen kan worden.

4 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 oncologie-bespreking, met de IKC-consulenten.

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

5 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 verder beleid wordt de follow-up uitgevoerd door de uroloog, medisch oncoloog of radiotherapeut.

6 Spreiding en concentratie

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 hiervoor spreiding en concentratie onder vervolgbehandeling na de orchiectomie*).

7 Conclusie van diagnostiek primaire tumor

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 tumormerk-

stoffen wordt een verdere indeling gemaakt naar stadium en prognostische groepen. Deze indeling heeft consequenties voor eventuele radiotherapeutische, chemotherapeutische en chirurgische behandeling.

3. Vervolgbehandeling na de orchiectomie

1 Medisch-technisch

De behandeling van het testiscarcinoom wordt bepaald door de histologische diagnose, de klinische stadiëring en de risico-indeling.

Voor de diagnostiek en behandeling van de primaire tumor: orchiectomie.

a Seminoom

Stadium I

Radiotherapie is de standaard. De electieve behandeling wordt gericht op de para-aortale lymfeklieren onder het diafragma (gelegen in het traject bovenzijde 12^e thoracale wervel t/m onderzijde 4^e lumbale wervel). Bij linkszijdige localisatie van het seminoom wordt het lymfeklierstation ter plaatse van de linker nierhilus opgenomen in het te behandelen doelvolume. Hiermee wordt een 5-jaars ziektevrrije overleving bereikt van bijna 100% met minder dan 2% kans op een bekken recidief.

Gezien de relatief hoge gevoeligheid voor radiotherapie wordt een beperkte dosis gegeven (gemiddeld in Nederland 26 Gy in 13 fracties).

De acute toxiciteit hiervan is mild. Recidieven treden in het algemeen op buiten het bestraald doelvolume. Salvage behandeling is zeer succesvol blijkens een overleving van 99-100%.

Stadium IIA en IIB

Ook hier is radiotherapie de standaard. De behandeling wordt gericht op de para-aortale lymfeklieren onder het diafragma en de ipsilaterale lymfeklieren tot aan het acetabulum. Wederom zal de linker nierhilus worden 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 tumorlocalisatie (in de regel in fracties van 2 Gy).

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.

Stadium I, IIA en IIB met ongunstige factoren

Voor deze verzamelgroep bestaat een verhoogde

kans op een recidief met tevens een kans op microscopische metastasen in het iliacale traject. Onder risicofactoren bij stadium I worden verstaan tumor spill, positief snijvlak van de funiculus of doorgroei van de tumor in de scrotumwand. Hoewel er geen harde bewijzen voor een voordeel te vinden zijn, wordt in Nederland de bestraling over het algemeen wel ruimer ingesteld (para-aortaal + iliacale lymfeklieren homolateraal). Bestraling van de contralaterale lymfeklieren lijkt niet zinvol. De ziektevrrije overleving bedraagt 93% (4 jaars). Ondanks deze behandeling is toch sprake van een recidief kans van 5-11% (resp. stadium IIA en IIB). Met name de relatief hoge kans op recidief in stadium IIB in sommige series zal bij een tumor met ongunstige kenmerken, zoals grootte van de metastase (ruim 4 cm) of localisatie van de metastase in de nierhilus ertoe leiden dat de tumor op klinische gronden gestadiëerd wordt als IIC, met chemotherapie als primaire behandeling. Er zijn aanwijzingen dat inguinale chirurgie of orchidopexie in de voorgeschiedenis geen reden zijn tot uitbreiding van de te bestralen lymfeklieren met de iliacale 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

Op basis van ongunstige factoren zoals irradiërende chirurgie, doorgroei tot in de scrotumwand en tumor spill wordt zeldzaam een indicatie gezien voor een radiotherapeutische adjuvant behandeling. Hoewel de recidief kans verhoogd is worden als gevolg hiervan geen effecten gezien op de (ziekte vrjje) overleving.

Stadium IIC, III en IV

De behandeling bestaat uit chemotherapie, waarbij het aantal kuren BEP bepaald wordt door de risico indeling (*zie 3.1 b - Non-seminoom*).

b Non-seminoom

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 (RPLD). Bij 28% van de klinisch als stadium I geïnclassificeerde 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 RPLD is het streven gericht op optimale pathologische stadiumdiëring en minimale chemotherapie, ten koste van chirurgie. 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 α -HCG, β -foetoproteïne en LD, en radiologische beeldvorming (*zie ook Bijlage 8: controle schema bij waakzaam wachten voor stadium I non-seminoom*). Van de recidieven wordt 80% binnen 6 maanden gezien, 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 met vaatinvase, kan zijn een zenuwsparende (= fertiliteit behoudende) RPLD 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 behandeling met 2 kuren chemotherapie. Indien tumorweefsel niet wordt vastgesteld, is sprake van stadium I en wordt de patiënt vervolgd.

Stadium IIA

In de meeste Europese centra is primaire chemotherapie met BEP (bleomycine, etoposide en cisplatinum) de eerste keuze. Een alternatief, bij gereede twijfel of de lymfekliervergroting een metastase bevat (b.v. klinisch stadium IIA met normale tumormerkstoffen) of als er bezwaren zijn tegen chemotherapie, kan een primaire zenuwsparende RPLD (*zie bijlage 9: RPLD bij stadium IIA non-seminoom*) in een expertisecentrum overwogen 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 cisplatinum). *Zie ook: Bijlage 10: 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 cisplatinum. Bij bleomycine dient veel aandacht

te bestaan voor de long-toxiciteit en risico-factoren daarvoor (leeftijd, longlijden, roken).

Tumormerkstoffen worden tijdens de behandeling minstens 1 keer per week bepaald. Daling conform de halfwaardetijd, α -foetoproteïne 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. Initiële stijging van α -FP is prognostisch ongunstig en kan reden zijn voor een vierde kuur.

2 Ondersteunende zorg en voorlichting

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

a Bijwerkingen van chemotherapie.

De korte termijn bijwerkingen van BEP chemotherapie zijn:

- 1 misselijkheid en braken, hetgeen met de thans beschikbare antiemetica 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. Zonodig 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) komt 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 oor-suizen, meestal eveneens tijdelijk;
 - b koude pijnlijke handen en voeten, Raynaud fenomeen, soms al bij matige temperaturodaling (handen wassen in koud water). Klachten verdwijnen meestal grotendeels na 3 kuren;
 - c 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;
 - d verminderde vruchtbaarheid op korte en lange termijn (*zie voorlichting onder hoofdstuk Diagnostiek*).

Naast de al bij voorlichting genoemde late bijwerkingen van chemotherapie ten aanzien van fertiliteit

en erectiele functie moet gedacht worden aan de verhoogde kans op nefrotoxiciteit (10% functieverlies bij 10-22% van de patiënten), neurotoxiciteit, Raynaud-verschijnselen, longtoxiciteit en cardiovasculaire stoornissen. Cardiale verschijnselen (angina pectoris, myocardinfarct en TIA) traden na 10 jaar 7.1 maal vaker op dan verwacht. Verder was er een frequent voorkomen van hypercholesterolaemie (79%), hypertensie (39%), Raynaud (25%) en microalbuminurie (22%). De controle is gericht op het beheersen van additionele risicofactoren, zoals verhoogde bloeddruk, verhoogd cholesterol of bloedsuiker, die een verdere negatieve invloed op de bloedvaten kunnen hebben. Deze controle geschiedt bij voorkeur door de huisarts.

b Bijwerkingen van radiotherapie

De acute toxiciteit bestaat met name uit beperkte gastro-intestinale bezwaren. Deze acute bijwerkingen zijn zelf-limiterend en goed medicamenteus te onderdrukken.

Late toxiciteit is zeer zeldzaam en bestaat uit peptische ulcera en secundaire tumoren (*zie secundaire tumoren*).

c Bijwerkingen van chirurgie

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

d Secundaire tumoren

Bij zowel radiotherapie als chemotherapie bestaat een kleine doch verhoogde kans (relatieve kans van 2-3) op secundaire tumoren. Het is niet duidelijk of de verlaagde bestralingsdosis en beperking van het bestraalde volume hierop gunstig van invloed zouden kunnen zijn.

3 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.

4 Continuïteit van zorg

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

5 Spreiding en concentratie

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 testisstudies 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 5 nieuwe patiënten met 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 verschillen, 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 RPLD's per jaar) geconcentreerd wordt.

Voor het standpunt hierover bij waakzaam wachten voor stadium I non-seminoom (*zie bijlage 8: 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.

Eventuele verdere vervolgbehandeling

4.

1 Algemeen

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

a Seminoom

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 vervolgd, zonder verdere behandeling. Als een restlaesie 6 maanden na het beëindigen van de chemotherapie nog groter is dan 3 cm diameter, kan, als chirurgische resectie haalbaar lijkt, behandeling overwogen worden. De kans op vitale tumor is dan ≤ 10%.

Resectie van een restlaesie van seminoom is vaak erg moeilijk en niet zonder complicaties vanwege de vaste vergroeiingen met de grote vaten. Als chirurgische resectie niet mogelijk lijkt, kan een verder expectatief beleid of adjuvante radiotherapie op de rest-

laesie 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.

b Non-seminoom

Mogelijkheden:

- Complete remissie beeldvorming en tumormerkstoffen: patiënt komt in follow-up.
- Restlaesie <1cm, tumormerkstoffen normaal: CT na 6 weken herhalen.
- Restlaesie >1cm, tumormerkstoffen normaal: chirurgische exploratie en verwijdering restlaesie. (*Zie ook bijlage 11: 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.

Follow-up

5.

1 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 klinisch beeld, zonder noodzaak voor histologische bevestiging.

De gebruikelijke controle na chemotherapeutische behandeling voor zowel seminoom als non-seminoom is:

- 1^e jaar: maandelijks met lichamelijk onderzoek, tumormerkstoffen, X-thorax
- 2^e jaar: tweemaandelijks met lichamelijk onderzoek, tumormerkstoffen, X-thorax
- 3^e jaar: driemaandelijks met lichamelijk onderzoek, tumormerkstoffen, X-thorax

Een CT-scan van de buik is bij een eerder stadium II aangewezen na 6, 12 en 24 maanden. Daarna jaar-

lijkse echografie van de buik. Bij initieel ook stadium III/IV localisaties tevens CT-thorax. Als er een restafwijking is na chemotherapie van een non-seminoom volgt i.h.a. chirurgie (*zie Non-seminoom onder hoofdstuk Eventuele verdere vervolgbehandeling*) en vervolgens bovenstaand controle schema. Een restafwijking na chemotherapie voor seminoom dient, naast bovengenoemd controle schema, eveneens na 3 maanden met CT vervolgd te worden. Vanaf het 4^e jaar halfjaarlijkse controle.

Voor stadium I, IIA en IIB seminoom en voor het stadium I non-seminoom geldt een aangepast controle schema (*zie Seminoom stadium I, IIA en IIB en Non-seminoom stadium I onder hoofdstuk follow-up*).

Voor patiënten in de lage risico indeling zal de controle meestal na 5 jaar gestaakt worden. In de intermediaire en hoge risicoklassen wordt deze meestal 10 jaar voortgezet, waarbij ook naar lange termijn bijwerkingen gekeken wordt (*zie bijwerkingen van*

chemotherapie onder hoofdstuk vervolgbehandeling na de orchiectomie).

Voor beleid van recidief ná eerdere chemotherapie of tweede testiscarcinoom is overleg met een expertise centrum noodzakelijk.

2 Seminoom stadium I, IIA en IIB

Vanwege de geringe kans (1-2%) op recidief bij stadium I na radiotherapie wordt het volgende controle-schema aangehouden: 3-maandelijks in het eerste jaar; 4-maandelijks in het 2^e en 3^e jaar en halfjaarlijks in het 4-5^e jaar met X-Thorax, tumormerkstoffen en lichamelijk onderzoek. Voor het stadium IIA en IIB is na de radiotherapie de controle 2-maandelijks in het eerste jaar, 3-maandelijks in het tweede jaar,

4-maandelijks in het 3^e jaar en daarna halfjaarlijks met X-Thorax, tumormerkstoffen (als initieel verhoogd) en lichamelijk onderzoek. De kans op een recidief is hier 5-15%, waarbij het recidief zich meestal supraclaviculair of in de mediastinale lymfeklieren voordoet. Een retroperitoneaal recidief is bijzonder zeldzaam na radiotherapie. Een CT-abdomen wordt daarom alleen op indicatie gemaakt.

3 Non-seminoom stadium I

Voor follow-up bij stadium I non-seminoom geldt een ander controle schema (*zie Non-seminoom, behandeling per stadium en bijlage 8: Controle schema bij waakzaam wachten voor stadium I non-semi-noom*).

6. Bijlagen

1 Inguinale orchiectomie

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

De orchiectomie wordt inguinaal uitgevoerd (*zie ook bijlage 2: 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.

2 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 naaldbiopsien) is steeds veroorzaakt, 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. Een meta-analyse uit 1995 liet zien dat scrotal violation 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 zowel seminoom als non-semiomen.

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 scrotal violation: 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 ter plaatse belangrijk. Adjuvante behandeling

(hemiscrotectomie, lokale radiotherapie van het hemiscrotum of chemotherapie) is alleen nodig indien er sprake is van een bewezen lokaal recidief.

3 Bilateraal voorkomen van testistumoren

Synchroon voorkomende bilaterale kiemceltumoren van verschillende oorsprong zijn extreem zeldzaam. Indien er wel bilateraal een tumor aanwezig is, moeten 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 orchietomie moet het belang van hormoonsuppletie besproken worden.

4 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*. Geregelde controle dient echter gewaarborgd te zijn.

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 Leydig cellen kunnen gespaard blijven. Hormoon suppletie is dan niet altijd nodig. Ofschoon chemotherapie met Cisplatinum

CIS kan genezen, is er een 42% cumulatief risico op recidief van CIS binnen 10 jaar.

5 WHO-classificatie naar tumortype

De meest gebruikte classificatie naar tumortype is de WHO classificatie van Mostofi en Sesterhenn uit 1998.

1 Intratubulaire neoplasië

- "carcinoma in situ" (CIS)

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
- Spermatocytair seminoom
 - Variant: spermatocytair seminoom met sarcoom
- Embryonaal carcinoom
- Dooierzaktumor (endodermale sinus tumor, Yolk sac tumor)
- Trofoblastaire tumoren
 - Choriocarcinoom
 - Placental site trophoblastic tumour
- Teratomen
 - Matuur teratoom
 - Immatuur teratoom
 - Teratoom met secundaire niet-kiemcel 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 Persistierende lymfklierafwijkingen, dissectie na chemotherapie

- alleen necrose
- alleen matuur teratoom
- kiemceltumor, anders dan teratoom; componenten benoemen
- secundaire niet-kiemcelmaligniteit

6 TNM classificatie naar tumorstadium volgens UICC TNM 5^e editie, 1997

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

7 PA-onderzoek bij extragonadale kiemcel-tumoren

Extragonadale kiemceltumoren omvatten dezelfde histologische entiteiten als de testiculaire kiemceltumoren. Alleen spermatocytair 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 hoofdhalsgebied en, veel minder frequent, in andere localisaties, 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 nonseminomen 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 nonseminoom 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.

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 nonseminomen, vaak in de vorm van hematopoëtische maligniteiten. Deze differentiatierichting komt bij secundaire niet-kiemcel-maligniteiten in testiculaire nonseminomen 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.

Bij tumoren in de middellijn van het lichaam met het beeld van een ongedifferentieerd carcinoom moet altijd de mogelijkheid van een kiemcelorigine worden overwogen. De diagnose kan zeer waarschijnlijk worden gemaakt m.b.v. immuunhistochemisch onderzoek naar cytokeratines (8 en 18), PLAP, c-Kit, CD 30, AFP en 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 nonseminoom.

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)

Coupes 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):

- Cytokeratine 8/18, PLAP en c-kit, alfa-foetoproteïne en HCG voor CIS en de DD seminoom versus embryonaal carcinoom
- Alfa-foetoproteïne voor dooierzaktumor of dooierzakdifferentiatie in non-seminoom
- HCG voor choriocarcinoom of geïsoleerde trophoblastaire reuscellen
- cytokeratine (8 en 18) 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
- Locale uitbreiding
- (lymf)angio-invasie
- chirurgische radicaliteit

8 Controle schema bij waakzaam wachten voor stadium I non-seminoom

Het controle schema bestaat uit maandelijks controle in het eerste jaar, tweemaandelijks in het tweede jaar en driemaandelijks in het derde jaar. Vervolgens halfjaarlijks. Iedere controle bestaat uit anamnese, lichamelijk onderzoek, X-thorax, bepaling tumormerkstoffen (α -FP, β -HCG en LD). Verder CT-abdomen in het eerste jaar 3-maandelijks, in het tweede jaar 4-maandelijks, in het 3^e en 4^e jaar halfjaarlijks en daarna jaarlijks. Het observerend beleid duurt tenminste 5 jaar.

Als het retroperitoneum met echografie goed is af te beelden en voldoende radiologische expertise aanwezig is, kan na het 2^e jaar de CT-scan vervangen worden door de echografie.

Dit controle schema kan ofwel door de uroloog of de medisch oncoloog worden uitgevoerd. Om hierbij een hoog niveau van kwaliteit te handhaven is van belang dat aan de volgende criteria wordt voldaan: het centrum dient minstens 5 patiënten per jaar op deze wijze te vervolgen (*voor motivatie, zie ook spreiding en concentratie*)

de bedrijfsvoering is gericht op het snel opsporen van afwijkende uitslagen (snelle beschikbaarheid uitslagen tumormerkstoffen en radiologisch onderzoek) indien de controle door de uroloog gebeurt: het beleid is gericht op snelle verwijzing naar een medisch oncoloog bij stijging van de tumormerkstoffen of radiologisch aantoonbare metastasen.

9 RPLD bij stadium IIA non-semiroom

Adjuvante chemotherapie kan na RPLD achterwege blijven als blijkt dat er toch geen lymfekliermetastasen aanwezig zijn (12%, pathologisch-stadium I). Als er wel lymfekliermetastasen gevonden worden en geen adjuvante chemotherapie wordt gegeven is de kans op recidief 8-45%. Deze is meestal 8-10% (en soms hoger, ook in ervaren handen) indien er minder dan 6 lymfeklieren, < 2cm diameter, zijn aangedaan zonder extranodale groei. In dat geval kan een beleid van waakzaam afwachten gevolgd worden.

Het voordeel van primaire chemotherapie is dat 67% van de patiënten met chemotherapie alleen geneest en slechts bij 33% nadien nog RPLD nodig is voor een retroperitoneale restlaesie. Er is geen significant verschil in effect op kwaliteit van leven tussen de twee behandelingsmodaliteiten.

10 chemotherapie

Chemotherapie schema: voorkeur gaat uit naar uit naar een schema van 5 dagen.

Cisplatinum dag 1, 2, 3, 4, 5: 20 mg/m².

Etoposide dag 1, 2, 3, 4, 5: 100 mg/m².

Bleomycine dag 2, 9, 16: 30mg.

Deze chemotherapie dient onder leiding van een daarmee ervaren medisch oncoloog gegeven te worden.

11 resectie van restlaesies na chemotherapie

Restlaesies > 1 cm na chemotherapie voor non-semi-noma 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 RPLD van de restlaesie wordt uitgevoerd is de kans op het vinden van vitaal 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 RPLD 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 vitaal tumor wordt meestal nog aanvullende chemotherapie gegeven. De indicatie om uitgerijpt teratoom volledig te verwijderen is de verhoogde kans op verder benigne blijvend uitgroeien hiervan (groeïend teratoom) of hernieuwde maligne transformatie (testiscarcinoom of ongedifferentieerd carcinoom of sarcoom).

De resectie van restlaesies wordt meestal 6 weken na beëindiging van de chemotherapie uitgevoerd. 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%.

Bij hoofdstuk 1

- 1 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* 35:1368-1373, 1999
 - 2 Dieckmann K-P, Pichlmeier U. The prevalence of familial testicular cancer. An analysis of two patient populations and a review of the literature. *Cancer* 80:1954-1960, 1997
 - 3 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* 66:627-631, 1996
 - 4 Heidenreich A, Srivastava S, Moul JW, Hofmann R. Molecular genetic parameters in pathogenesis and prognosis of testicular germ cell tumors. *Eur. Urol.* 37:121-135, 2000
- Bij hoofdstuk 2**
- 5 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.
 - 6 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.
 - 7 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
 - 8 Dieckmann KP, Skakkebaek NE. Carcinoma in situ of the testis: review of biological and clinical features. *Int J Cancer* 1999, 83:815-822
 - 9 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
 - 10 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
 - 11 Montie JE. Carcinoma in situ of the testis and bilateral carcinoma. *Urol Clin N Am* 1993, 20:127-132
 - 12 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.
 - 13 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.
 - 14 Mead GM, Stenning SP. The International Germ Cell Consensus Classification: a new prognostic factor-based staging classification for metastatic germ cell tumours. *J Clin Oncol* 1997;9(4): 207-2092.
 - 15 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(2): 594-603
 - 16 Foster RS, Nichols CR. Testicular cancer: what's new in staging, prognosis and therapy. *Oncology* 1999; 13: 1689-1694
 - 17 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(6): 2442-2448.
 - 18 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(8): 1725-1732
 - 19 Gordon W, Siegmund K, Stanisic 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 (1): 183-94
 - 20 Fosså SD, Aabyholm T, Vespestad S, Norman N, Ous S. Semen quality after treatment for testicular cancer. *Eur.J. Urol* 1993; 23(1): 172-17
 - 21 Moynihan C. testicular cancer: the psychological problems of patients and their relatives. *Cancer Surv* 1987; 4: 118-128.
 - 22 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.
 - 23 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.
 - 24 Patiëntenvereniging: Stichting Kernzaak, Sophialaan 8, 1075 BR Amsterdam.
- Bij hoofdstuk 3**
- 25 Fosså 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.
 - 26 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(6): 823-827.
 - 27 Jones WG. Is pelvic radiotherapy necessary in the

- treatment of stage I testicular seminoma? *Int.J.Rad.Oncol.Biol.Phys.*1998 suppl 2117.
- 28 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(2): 293-298.
- 29 Dosman MA, Zagars GK. Postorchietomy radiotherapy for stage I and II testicular seminoma. *Int J Rad Oncol Biol Phys* 1993; 26(3): 381-390
- 30 Zagars GK. Management of stage I seminoma: radiotherapy. In *Testicular cancer: investigation and management*. 1996.
- 31 Mason MD, Jones WG. Treatment of stage I seminoma: more choices, more dilemmas. *J Clin Oncol* 1997; 9(4): 210-212.
- 32 Logue JP. Short fractionation pra-aortic radiotherapy for stage I seminoma of the testis. *Rad Oncol* 1998 suppl. 1:10.
- 33 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 IIa and IIb testicular seminoma with reduced portals: a prospective multicentre study *Int J Rad Oncol Biol Phys* 1997; 39(2): 321-326
- 34 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(6): 705-708
- 35 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(2): 165-174
- 36 Zagars GK, Babaian RJ. The role of radiation in stage II testicular seminoma *Int J Rad Oncol Biol Phys* 1987;13(2): 162-170
- 37 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(6): 601-608.
- 38 Richie JP, Kantoff PW. Is adjuvant chemotherapy necessary for patients with stage B1 testicular cancer? *J Clin Oncol* 1991; 9: 1393-1396.
- 39 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(3): 151-158.
- 40 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.
- 41 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/
- 42 Foster RS, Roth BJ. Clinical stage I non-seminoma testis. Surgery versus surveillance. *Seminars in Oncology* 1998; 25: 145-153.
- 43 Lashley DB, Lowe BA. A rational approach to managing stage I nonseminomatous germ cell cancer. *Urol Clin North Am* 1998; 25: 405-423.
- 44 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(6): 1629-40.
- 45 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(5):1844-52
- 46 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(8): 1061-1066
- 47 De Wit R, Stoter G. Behandeling van gemetastaseerd testiscarcinoom, naar prognose, en nieuwe ontwikkelingen. *Ned Tijdschr Geneesk* 2001; 145 (25): 1194-1199.
- 48 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(8): 1725-1732
- 49 Fosså S, Aass N, Winderen M, Börner O. Long-term reduction of renal function in patients with testicular cancer. *ASCO 2001 abstract* 771.
- 50 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 Ca* 1998; 78(8): 1061-1066.
- 51 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(19) 1429-1439.
- 52 Bokemeyer C, Schmoll HJ. Secondary neoplasms following treatment of malignant germ cell tumors *J.Clin.Oncol.*1993; 11(9):1703-1709.
- 53 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; 19; 91(10): 839-46

- 54 Mead GM. Who should manage germ cell tumours of the testis? *Br J Urol Int.* 1999; 84(1): 61-67.
- 55 Harding MJ, Paul J, Gillis CR, Kaye SB. Management of malignant teratoma: does referral to a specialist unit matter? *Lancet* 1993; 341: 999-1002.
- 56 GCW 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.
- 57 GCW 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.
- 58 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.

bij Hoofdstuk 4

- 59 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.
- 60 Gospodarowicz MK, Sturgeon JFK, Jewett MAS. Early stage and advanced seminoma: role of radiation therapy, surgery and chemotherapy. *Semin Oncol* 1989; 25:160-173.
- 61 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.
- 62 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.
- 63 Donohue JP, Rowland RG. The role of surgery in advanced testicular cancer. *Cancer* 1984; 54, 2716-2721.