

Testiscarcinoom van alle kanten bekeken

Stijn Muselaers, uroloog
26-5-2025

~~Testiscarcinoom~~ Zaadbalkanker van alle kanten bekeken

Stijn Muselaers, uroloog
26-5-2025

Inhoud

- Epidemiologie
- Pathologie
- Diagnostiek
- Behandeling
- Restletselchirurgie
- Late toxiciteit

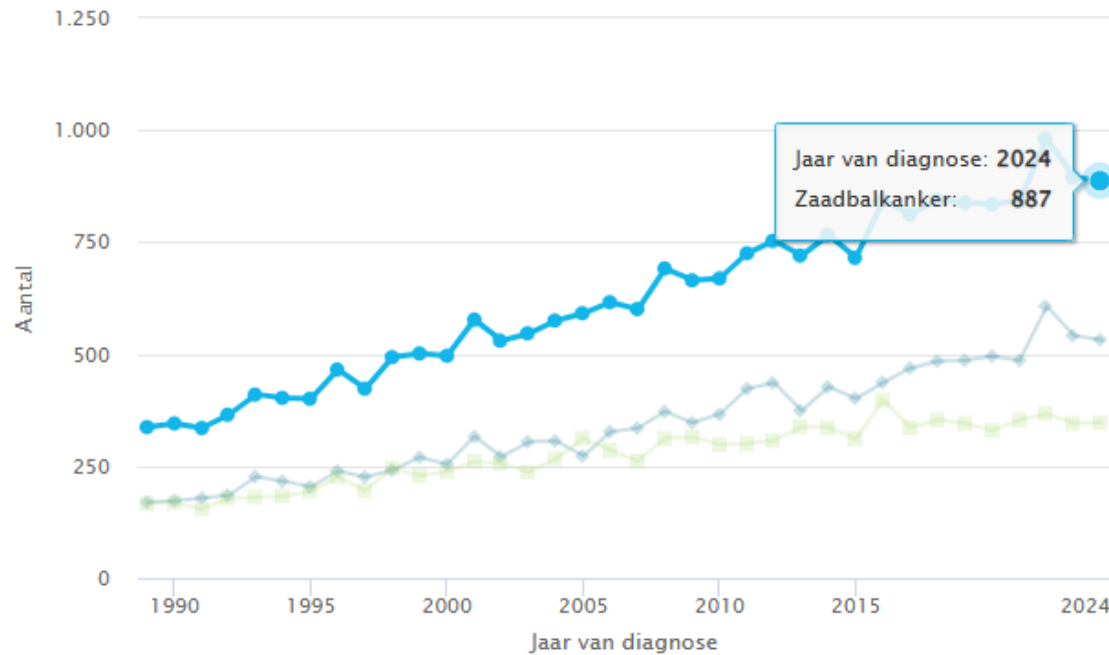


Epidemiologie zaadbalkanker

- 1% van alle maligniteiten bij mannen, 5% van alle urologische tumoren
- Meest voorkomende maligniteit bij jonge mannen
- 1-2% bilateraal bij diagnose
- 90-95% kiemceltumoren
- Piek incidentie
 - 3^e decade voor non-seminoom
 - 4^e decade voor seminoom
- 5% primair extragonadaal (= niet in testikel), deel ook regressie primaire tumor

Incidentie per jaar, Aantal

Geslacht: Man | Leeftijdsgroep: Totaal | Regio: Nederland | Stadium: Totaal



Kankersoort

● Zaadbalkanker ● Seminoom ■ Non-seminoom

2024, 2023: Deze cijfers betreffen voorlopige gegevens.

Bron: NKR

Gewijzigd op: 27 januari 2025

Incidentie

- Stadium bij diagnose:
 - 76% stadium I
 - 14% stadium II
 - 10% stadium III
- Eerdere detectie door meer awareness (?)



Pathologie

- 95% kiemceltumoren/germ cell tumors (GCT)
 - Meerderheid GCT ontstaat uit voorloper stadium (germ cell neoplasia in situ: GCNIS)
 - Onderverdeeld in **seminoom** en **non-seminoom**
 - Non-seminoom meestal mengvorm van subtypes
 - embryonaalcarcinoom
 - dooierzaktumor
 - choriocarcinoom
 - teratoom
 - Indien seminoom met klein beetje non-seminoom → beschouwen als non-seminoom
- 5% zeldzame testistumoren

Zeldzaam: Sex cord stromal tumoren (0/4-4%)

3. Sex cord stromal tumours of the testis

- Leydig cell tumour
 - Leydig cell tumour
- Sertoli cell tumours
 - Sertoli cell tumour
 - Large cell calcifying Sertoli cell tumour
- Granulosa cell tumours
 - Adult granulosa cell tumour
 - Juvenile granulosa cell tumour
- The fibroma thecoma family of tumours
 - Tumours in the fibroma thecoma group
- Mixed and other sex cord stromal tumours
 - Mixed sex cord stromal tumour
 - Signet ring stromal tumour
 - Myoid gonadal stromal tumour
- Sex cord stromal tumour NOS

75%

90% benigne, 10% maligne

Zeldzaam: testiculair lymfoom

- Primair testiculair non-Hodgkin lymfoom is zeldzaam (1-2% van alle lymfomen)
- Lymfoom is meest voorkomende testistumor in mannen > 50 jaar (35% bilateraal)
 - Meestal 'metastase' van elders
 - 25% klassieke B-symptomen: koorts, nachtzweeten, gewichtsverlies

Risicofactoren kiemceltumoren

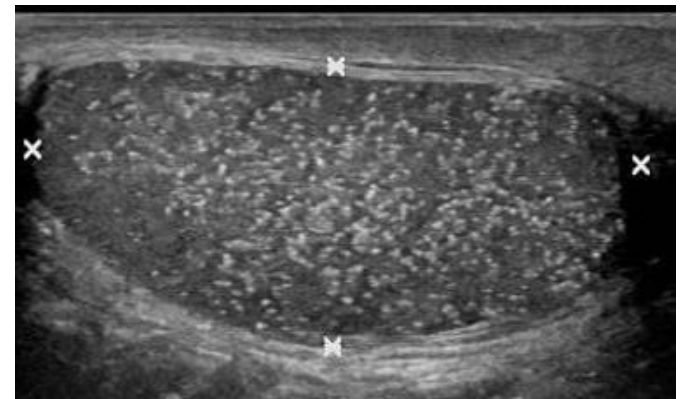
- Testisculaire dysgenese syndroom
 - Hypospadie
 - Niet-ingedaalde testes
 - Sub-/infertiliteit
- Familieanamnese met testiscarcinoom → 1^e graads familieleden zelfonderzoek aanraden
- Contralaterale testistumor
 - 1-2% bilateraal (meestal metachroon, interval +/- 5 jr en 30-50% discordante histologie)
- germ cell neoplasia in situ (GCNIS)

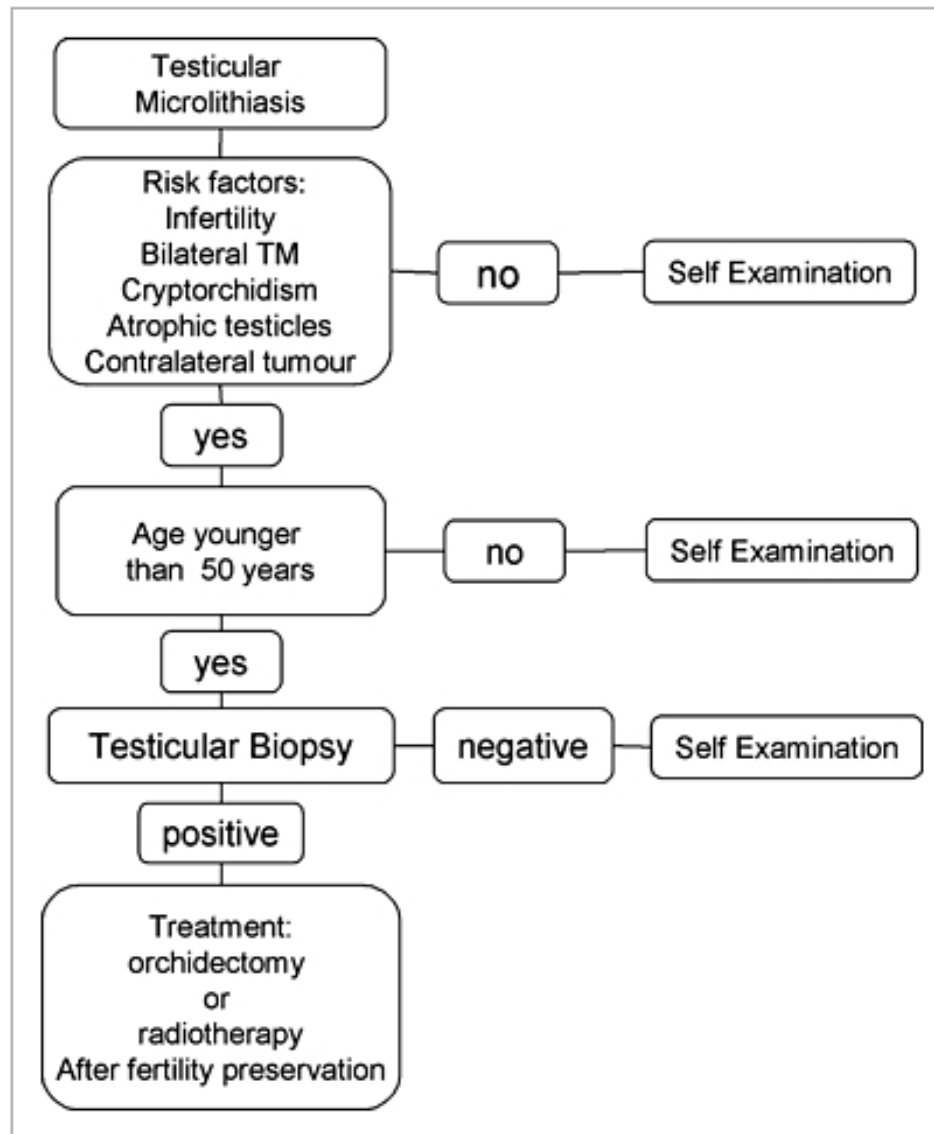
GCNIS

- = CIS of TIN (oude termen)
- 50% risico op maligniteit < 5 jaar en 70% binnen 7 jaar
- 5-9% van mannen met testistumor heeft GCNIS in contralaterale testis
 - NB 36% indien testisatrofie of cryptorchisme
- GCNIS ≠ microlithiasis, wel mee geassocieerd

Microlithiasis

- Mogelijk uiting van testiculair dysgenesie syndroom?
- Geassocieerd met GCNIS, vooral bij mannen met VG zaadbalkanker
- Bij mannen met GCNIS heeft 40-50% ook microlithiasis
- Relevantie in algemene populatie is onduidelijk
- Advies om over te gaan tot biopt bij mannen <50 jr met tenminste één van de volgende risicofactoren:
 - Maldescensus testis (“cryptorchisme”)
 - Eerdere unilaterale kiemceltumor
 - Infertiliteit
 - Testisatrofie





Diagnose zaadbalkanker

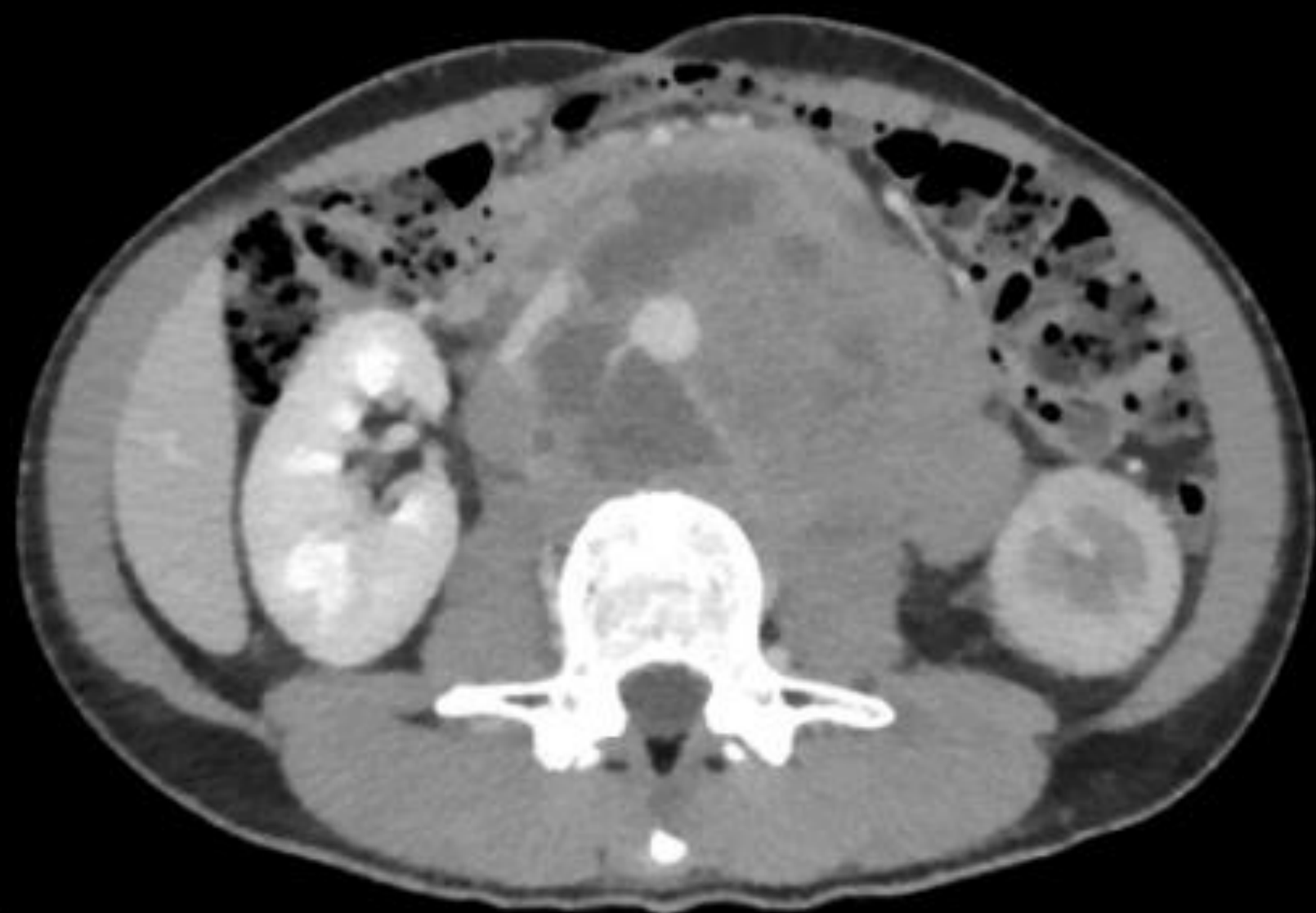
Anamnese

- Pijnloze zwelling testis
- 27% scrotale pijn
- Voorafgaand trauma of epididymo-orchitis 10 %
- Rug/flankpijn door metastasen 11 %
- Gynaecomastie 7% (door beta HCG) → *NB; van mannen met gynaecomastie heeft 1% een testistumor*



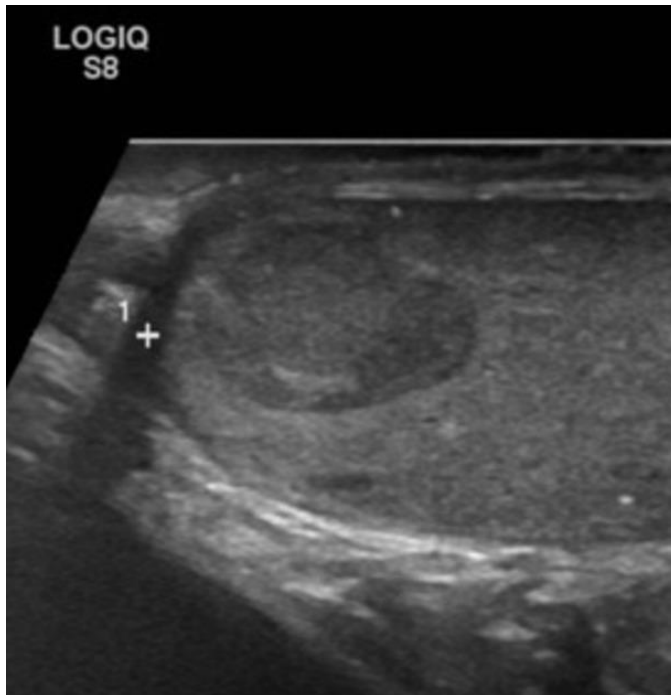
Lichamelijk onderzoek:

- Testis + abdomen + thorax + supraclaviculair



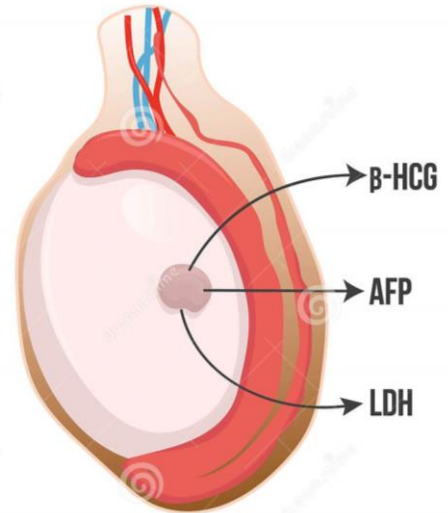
Diagnostiek

- Echo scrotum altijd ter bevestiging, ook bij evidente tumor (NB: contralaterale zijde?)



Tumormarkers

- Alfafoetoproteïne (AFP), halfwaardetijd = 5-7 dagen
 - Alleen bij non-seminoom verhoogd (of komt uit de lever)
 - Vaak dooierzakcomponent
- Beta-humaan choriongonadotrofine (β -HCG), $T_{1/2}$ = 1-3 dagen
 - Choriocarcinoom zeer hoog HCG en hormoonverstoringen
- Lactaatdehydrogenase (LDH)
 - Aspecifieke marker, maar gerelateerd aan tumorvolume/ziekteload
 - Persisterend verhoogd bij 30% in M+ ziekte ondanks complete remissie



Tumormarkers

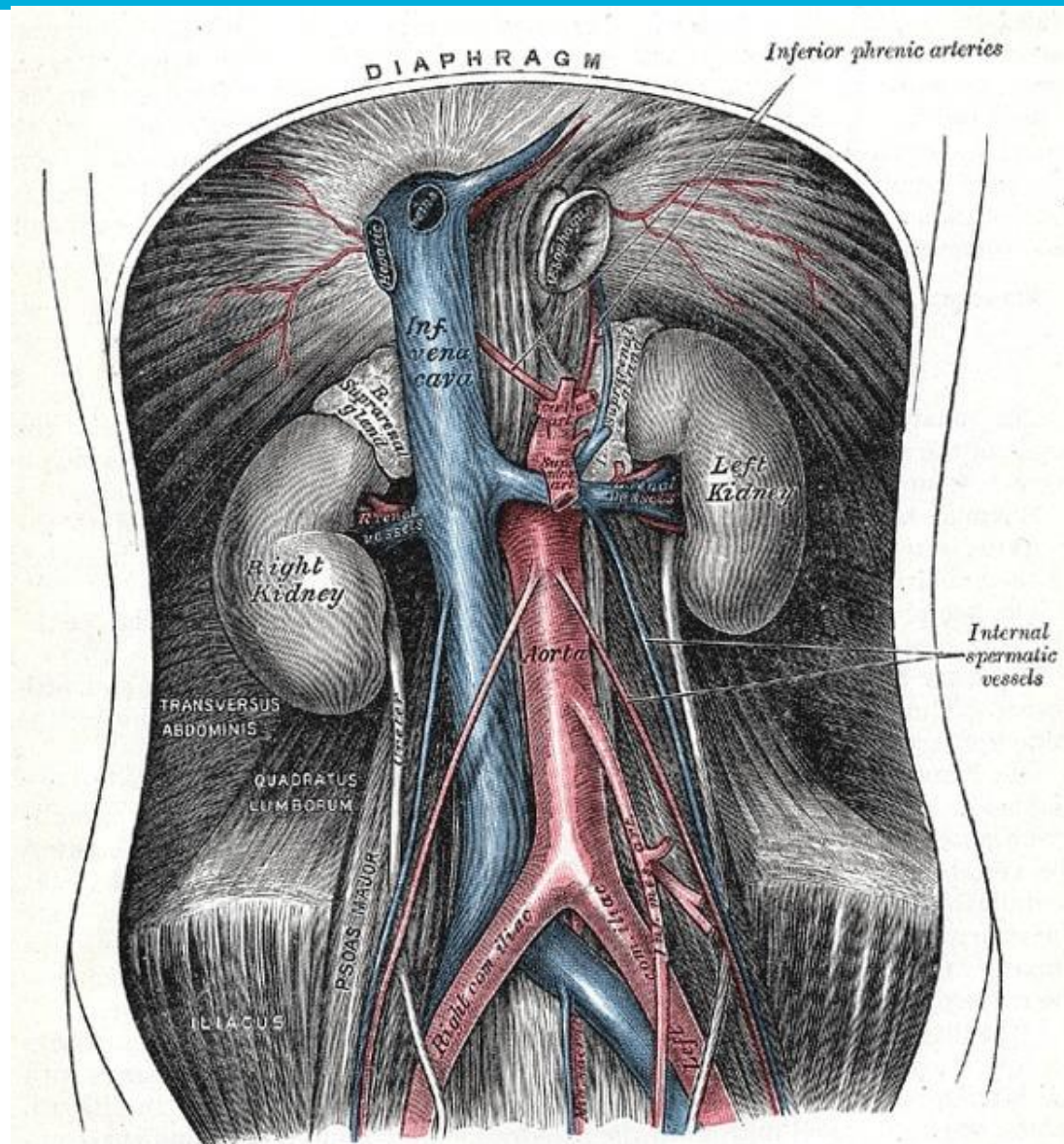
- Bij non-seminoom tot 90% AFP of β -HCG verhoogd. In 39% beiden verhoogd
- Puur seminoom: 30% verhoogd β -HCG
- “modest stable marker elevation may be considered normal” (NB AFP!)
- Tumormarkers worden gebruikt bij diagnose, staging, risicofactoren, respons monitoring, detectie van recidief

Beeldvorming

- CT:
 - CT abdomen; sens 67%, spec 95%, PPV 87%, NPV 73%
 - CT thorax; sens 100%, spec 93%, PPV 68%, NPV 93%
- MRI cerebrum op indicatie (bij multiële longmetastasen, poor prognosis (hCG > 5000 UI/L) of klachten)
- Geen rol voor FDG-PET

Metastasering kiemceltumoren

- Metastasering kiemceltumoren voorspelbaar patroon
- Lymfogeen naar retroperitoneum → posterieure mediastinum → supraclaviculair
 - Rechtszijdige tumor: primaire drainage inter-aortocavaal thv nierhilus
 - Linkszijdige tumor: primaire drainage para-aortale klieren/linker nierhilus
 - Lymfedrainage retroperitoneum van rechts naar links → rechtszijdige tumoren kunnen links massa geven, maar andersom is zeldzaam
- Caudale massa's (iliacaal/inguinaal) → retrograde verspreiding bij bulky disease of afwijkende testis drainage (bijv na eerdere scrotale chirurgie)



Behandeling

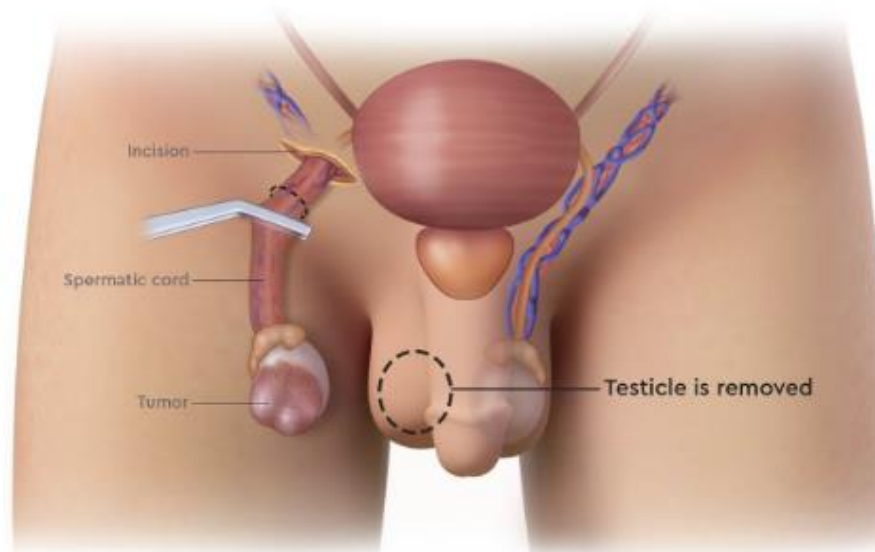
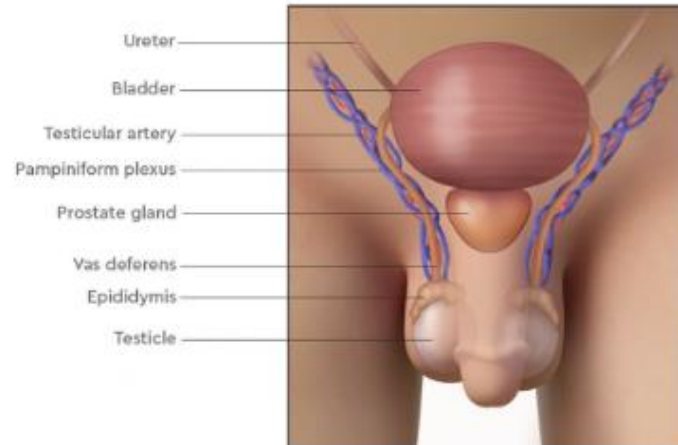


©Ken Jensen/Comedywildlifephotography.com

Orchidectomie

- Vooraf semenpreservatie aanbieden (eventueel onco-TESE)
- Mogelijkheid testisprothese bespreken
- Timing?.....niks over in EAU richtlijn, in NL meestal binnen 3 dagen
- Techniek:
 - Inguinale benadering, resectie tot aan de splitsing van vas deferens/vaten t.h.v. de annulus internus
- Tumormarkers wekelijks vervolgen na orchidectomie tot normalisering

Radical Orchiectomy



Testis-sparende chirurgie

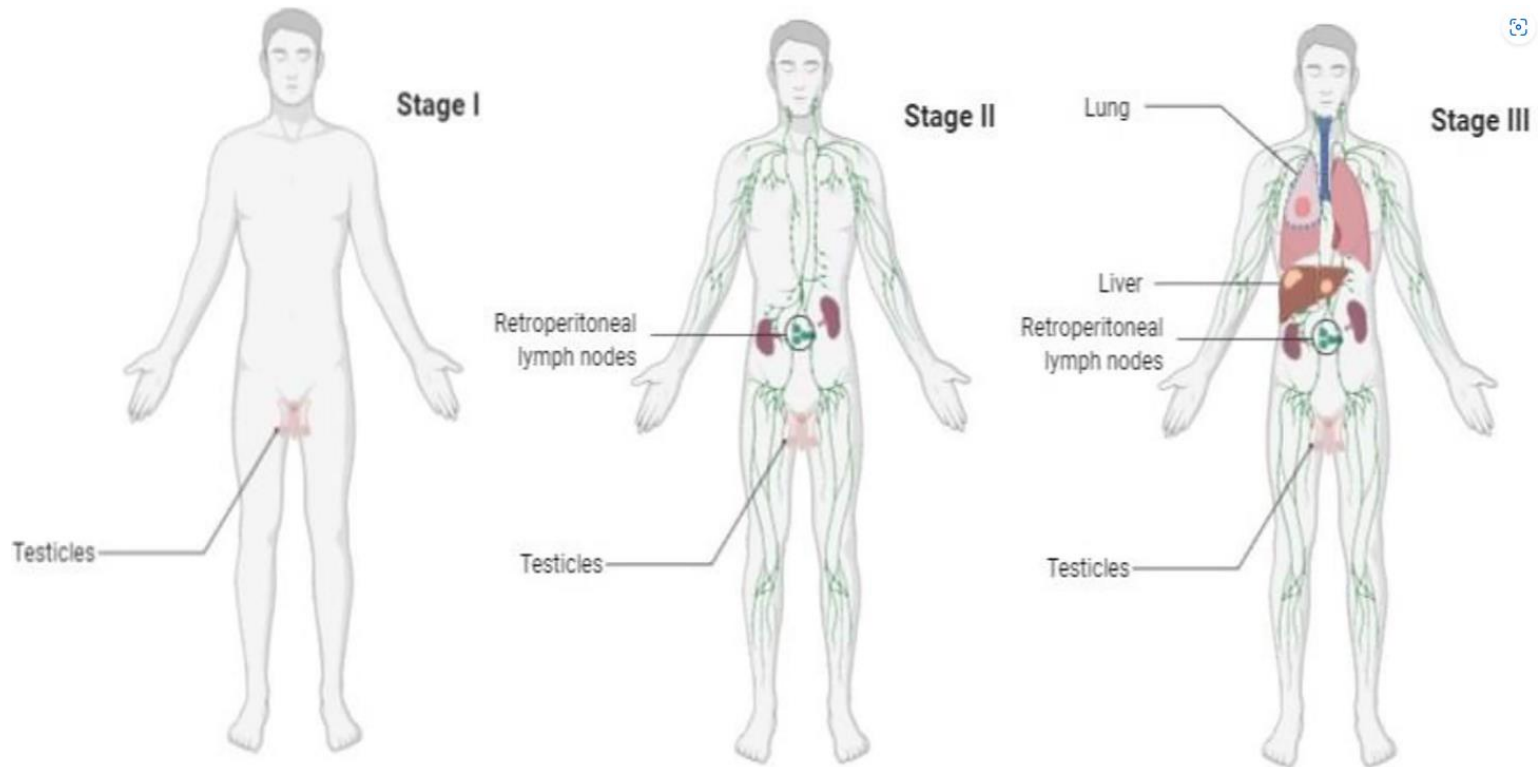
- Partiële orchidectomie bij
 - Bilaterale tumoren (indien mogelijk)
 - Monotestis
 - Bij kleine ($< 1\text{cm}$) onduidelijke laesie met negatieve markers
- Indien partiële orchidectomie , dan ook inguinaal
- Altijd vriescoupe (hoge overeenstemming met definitieve PA)

TNM(S) classificatie

Table 4.2: TNM classification for testicular cancer (UICC, 2017, 8th edn. [34])

pT - Primary Tumour ¹	
pTX	Primary tumour cannot be assessed (see note 1)
pT0	No evidence of primary tumour (e.g. histological scar in testis)
pTis	Intratubular germ cell neoplasia (carcinoma <i>in situ</i>)
pT1	Tumour limited to testis and epididymis without vascular/lymphatic invasion; tumour may invade tunica albuginea but not tunica vaginalis*
pT2	Tumour limited to testis and epididymis with vascular/lymphatic invasion, or tumour extending through tunica albuginea with involvement of tunica vaginalis
pT3	Tumour invades spermatic cord with or without vascular/lymphatic invasion
pT4	Tumour invades scrotum with or without vascular/lymphatic invasion
N - Regional Lymph Nodes - Clinical	
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 more than 5 nodes positive, none more than 5 cm; or evidence of extranodal extension of tumour
N3	Metastasis with a lymph node mass more than 5 cm in greatest dimension
Pn - Regional Lymph Nodes - Pathological	
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 5 or fewer positive nodes, 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 tumour
pN3	Metastasis with a lymph node mass more than 5 cm in greatest dimension

M - Distant Metastasis	
MX	Distant metastasis cannot be assessed
M0	No distant metastasis
M1	Distant metastasis
	M1a Non-regional lymph node(s) or lung metastasis
	M1b Distant metastasis other than non-regional lymph nodes and lung
S - Serum Tumour Markers	
SX	Serum marker studies not available or not performed
S0	Serum marker study levels within normal limits
	LDH (U/l) hCG (mIU/mL) AFP (ng/mL)
S1	< 1.5 x N and < 5,000 and < 1,000
S2	1.5-10 x N or 5,000-50,000 or 1,000-10,000
S3	> 10 x N or > 50,000 or > 10,000



Globale indeling, verdere onderverdeling op basis van markers

Stadium I – adjuvante therapie

GCNIS

- Orchidectomie of radiotherapie
- Kans op testiscarcinoom is ~50% na 5 jaar
- Radiotherapie kan overwogen worden bij monotestis echter alsnog
 - Infertiliteit
 - Leydigcell insufficiëntie (dus laag testosteron)
- Chemotherapie ineffectief bij GCNIS

Seminoom vs non-seminoom

- **Seminoom:**
 - Doorgaans minder agressief dan non-seminoom
 - Bij presentatie 85% stadium I, 10% stadium II en 5% stadium III
 - Kan transformeren naar non-seminoom elementen
 - Eens een seminoom $\neq$ altijd een seminoom
 - 30% pt overleden aan M+ seminoom heeft elementen van non-seminoom
- **Non-seminoom:**
 - Agressiever
 - Bij presentatie 33% stadium I, 33% stadium II, 33% stadium III

Seminoom stadium I

- Recidiefkans van alle mannen met stadium I seminoom: 6-20%
- Bij patiënten met tumoren met rete testisinvasie 15-20% (5 jaar)
- Vroeger werd soms eenmalig carboplatin adjuvant geadviseerd bij hoog risico tumoren, tegenwoordig vrijwel altijd follow-up

Seminom stadium I

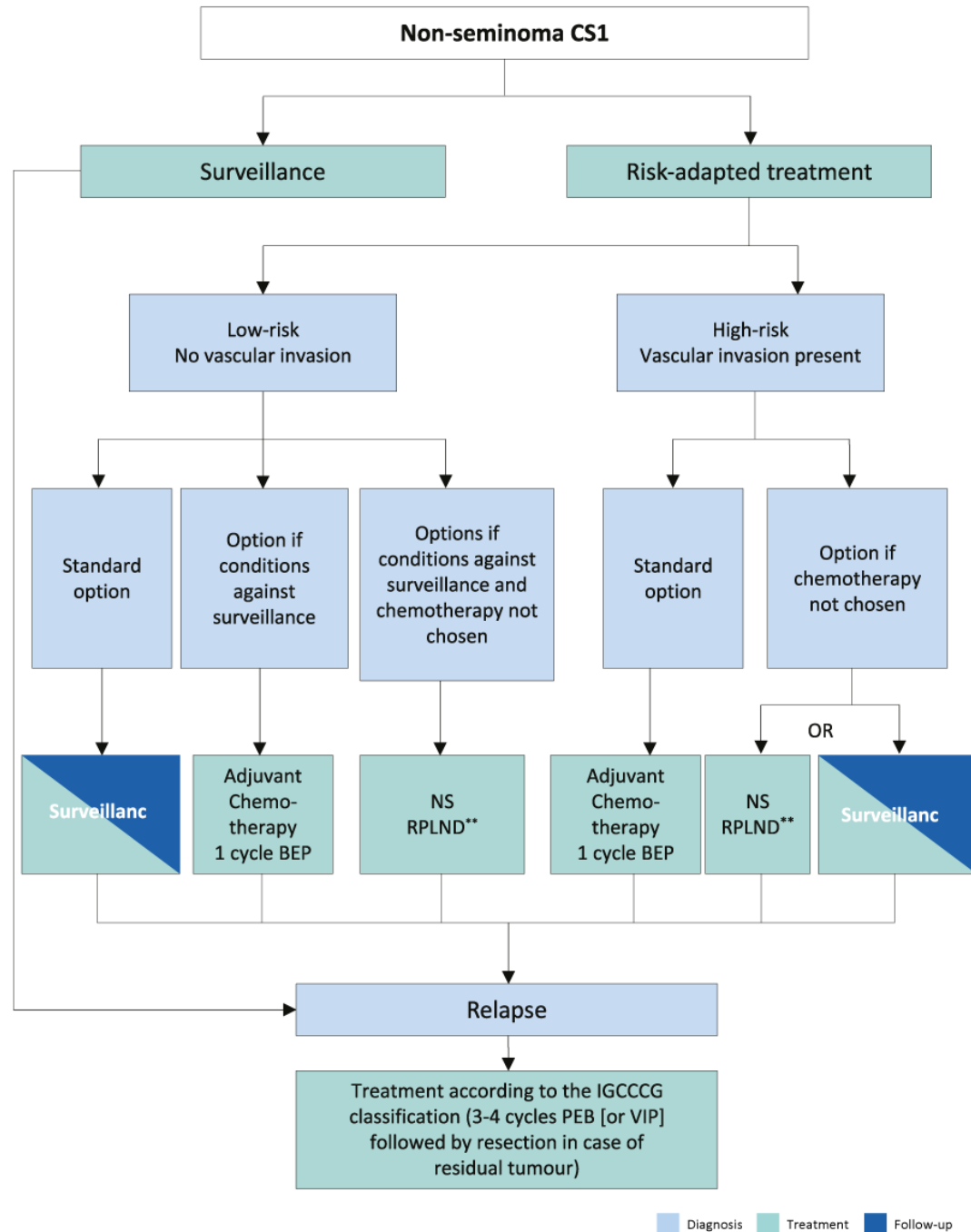
Recommendations	Strength rating
Fully inform the patient about all available management options, including surveillance or adjuvant therapy after orchidectomy, as well as treatment-specific recurrence rates and acute and long-term side effects.	Strong
Offer surveillance as the preferred management option if resources are available and the patient is compliant.	Strong
Offer one dose of carboplatin at area under curve 7 if adjuvant chemotherapy is considered.	Strong
Do not perform adjuvant treatment in patients at very low risk of recurrence (no risk factors).	Strong
Do not routinely perform adjuvant radiotherapy.	Strong
Adjuvant radiotherapy should be reserved only for highly selected patients not suitable for surveillance and with contraindication for chemotherapy.	Strong

Non-seminoom stadium I

- 70% non-seminoma stadium I curatie met alleen orchidectomie
- Risicofactor voor occulte metastasen is lymfovasculaire invasie (LVI);
 - 5-jaars recidief risico 50% (met LVI) vs 15% (zonder LVI)
- 92% van de recidieven binnen 2 jaar
- Adjuvante therapie
 - Adjuvante chemotherapie 1x BEP (bleomycine, etoposide, cisplatinum)
 - Recidiefkans 2-3%
 - Preventie van > 90% van de recidieven
 - Weinig acute toxiciteit 1x BEP. Cave lange termijn cardiovasculaire toxiciteit
 - Primaire RPLND → geen indicatie meer voor in stadium I, tenzij PA orchidectomie teratoom met somatische maligniteit

Non-seminoom stadium I

- Dus:
 - Laag risico → surveillance
 - Hoog risico → 1x BEP



Follow-up – seminoom

Table 10: Recommended minimal follow-up for seminoma clinical stage I on active surveillance or after adjuvant treatment (carboplatin or radiotherapy)

Modality	Year 1	Year 2	Year 3	Years 4 & 5	After 5 years
Tumour markers ± doctor visit	2 times	2 times	2 times	Once	Further management according to survivorship care plan
Chest X-ray	-	-	-	-	
Abdominopelvic magnetic resonance imaging (MRI)/ computed tomography (CT)	2 times	2 times	Once at 36 months	Once at 60 months	

Geen X-thorax vanwege vrijwel nooit longmetastasen

Follow-up non-seminom

Table 11: Recommended minimal follow-up for non-seminoma clinical stage I on active surveillance

Modality	Year 1	Year 2	Year 3	Year 4 & 5	After 5 years
Tumour markers ± doctor visit	4 times*	4 times	2 times	1-2 times	Further management according to survivorship care plan
Chest X-ray	2 times	2 times	Once, in case of LVI+	At 60 months if LVI+	
Abdominopelvic magnetic resonance imaging (MRI)/ computed tomography (CT)	2 times	At 24 months**	Once at 36 months***	Once at 60 months***	

* In case of high-risk (LVI+) a minority of the consensus group members recommended six times.

** In case of high-risk (LVI+) a majority of the consensus group members recommended an additional CT at eighteen months.

*** Recommended by 50% of the consensus group members. LVI+ = Lymphovascular invasion present

Therapie bij stadium II/III

Prognose M+ zaadbalkanker

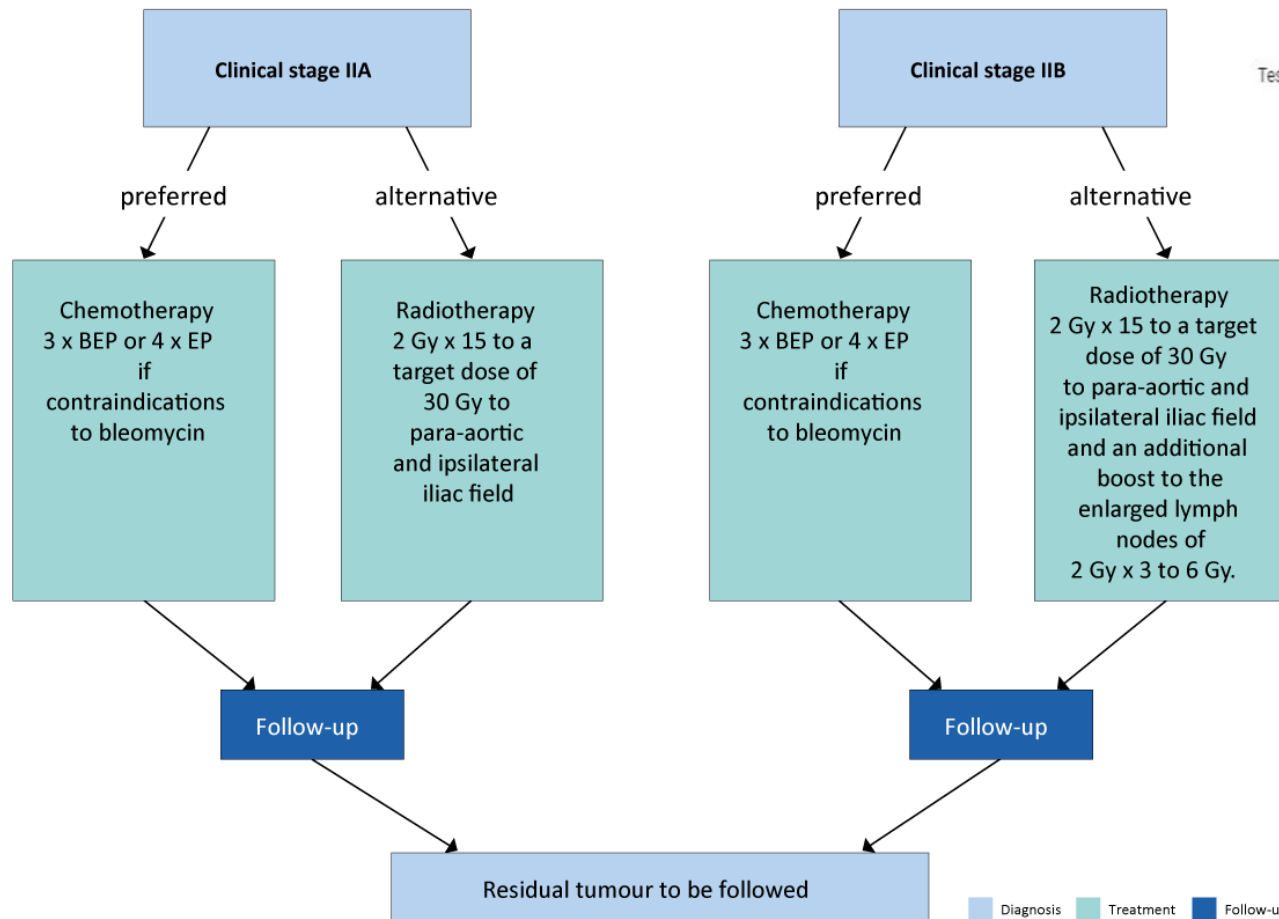
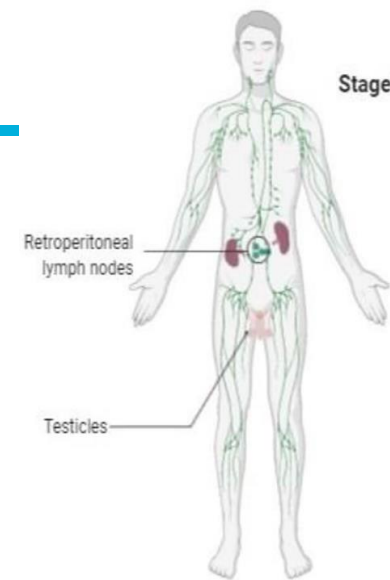
NB: Seminoma heeft enkel good en intermediate risk!

Good-prognosis group	
<i>Non-seminoma</i> 5-year PFS 90% 5-year survival 96%	<i>All of the following criteria:</i> • Testis/retro-peritoneal primary • No non-pulmonary visceral metastases • AFP < 1,000 ng/mL • hCG < 5,000 IU/L (1,000 ng/mL) • LDH < 1.5 x ULN
<i>Seminoma</i> 5-year PFS 89% 5-year survival 95%	<i>All of the following criteria:</i> • Any primary site • No non-pulmonary visceral metastases • Normal AFP • Any hCG • Any LDH
Intermediate-prognosis group	
<i>Non-seminoma</i> 5-year PFS 78% 5-year survival 89%	<i>Any of the following criteria:</i> • Testis/retro-peritoneal primary • No non-pulmonary visceral metastases • AFP 1,000 - 10,000 ng/mL or • hCG 5,000 - 50,000 IU/L or • LDH 1.5 - 10 x ULN
<i>Seminoma</i> 5-year PFS 79% 5-year survival 88%	<i>All of the following criteria:</i> • Any primary site • Non-pulmonary visceral metastases • Normal AFP • Any hCG • Any LDH
Poor-prognosis group	
<i>Non-seminoma</i> 5-year PFS 54% 5-year survival 67%	<i>Any of the following criteria:</i> • Mediastinal primary • Non-pulmonary visceral metastases • AFP > 10,000 ng/mL or • hCG > 50,000 IU/L (10,000 ng/mL) or • LDH > 10 x ULN
Seminoma	No patients classified as "poor-prognosis"

Stadium II/III behandeling

- Behandeling gebaseerd op
 - Histologie
 - Prognostische groep
 - Bij slechte prognose: Stijging/daling tumormarkers tijdens 1^e cyclus chemotherapie

Seminom stadium IIA/IIB



IIA = klieren <2cm

IIB = klieren 2-5 cm onder diafragma

M+ Non-seminoom

Prognostic group IGCCCG	Treatment	LE
Good (SGCT and NSGCT)	BEP x 3 or EP x 4	1b
Intermediate (SGCT and NSGCT)	BEP x 4 or VIP x 4	1b
Poor (NSGCT)	BEP x 4 or VIP x 4 if favourable marker decline	1b
	Dose escalation in selected cases with inadequate serum tumour marker decline	1b

BEP? EP? VIP?

BEP

- **B**leomycine, **E**toposide en **cisP**latinum
- *Workhorse* bij jongere patiënten
- Longtoxiciteit (beperkte aantallen, soms heftig beloop)

EP

- **E**toposide en **cisP**latium
- 4x EP is alternatief voor 3x BEP
- Rokers
- Athleten

VIP

- Etoposide (**V**??), **I**fosfamide en **cisP**latinum
- Voor patiënten die op één of andere manier geen bleo kunnen krijgen

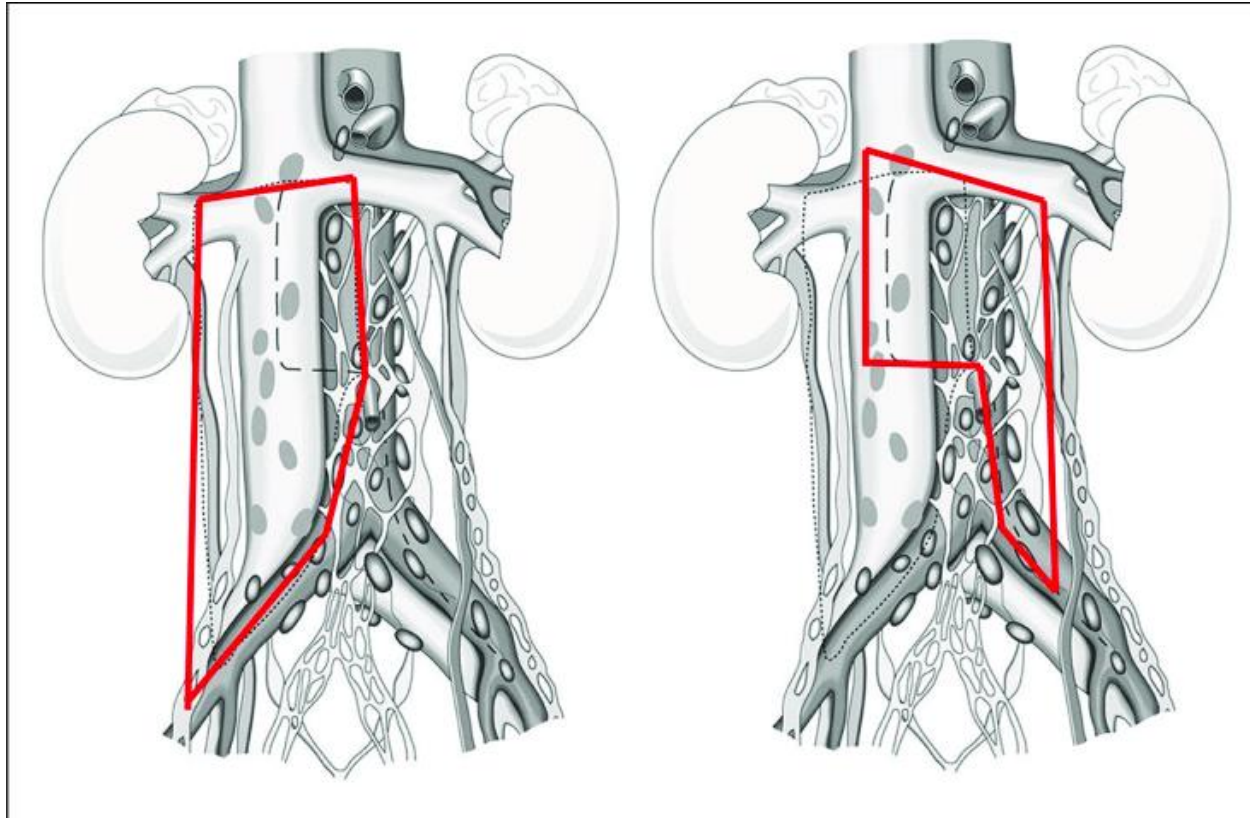
Vervolgen met CT: restmassa na chemo

- Seminoom:
 - tenminste 2 maanden na afronden laatste chemokuur
 - Laesies ≥ 3 cm zijn indicatie voor resectie (langste as!)
 - PET kan van toegevoegde waarde zijn (NPV voor actieve ziekte is $> 90\%$, PPV echter slechts 23-69%)
- Non-seminoom
 - Laesies ≥ 1 cm zijn indicatie voor resectie (langste as!)
 - 6-10% vitale tumor, 50% teratoom, 40% necrose/fibrose
- Helaas geen goede voorspellende factoren voor histologische uitkomsten van een retroperitoneale lymfeklierdissectie (RPLND)
 - % seminoom en % teratoom in initiele PA, % volumereductie na chemo, pre-chemo markers en de grootte van het restletsel zijn voorspellend, maar vooralsnog niet voorspellend genoeg!

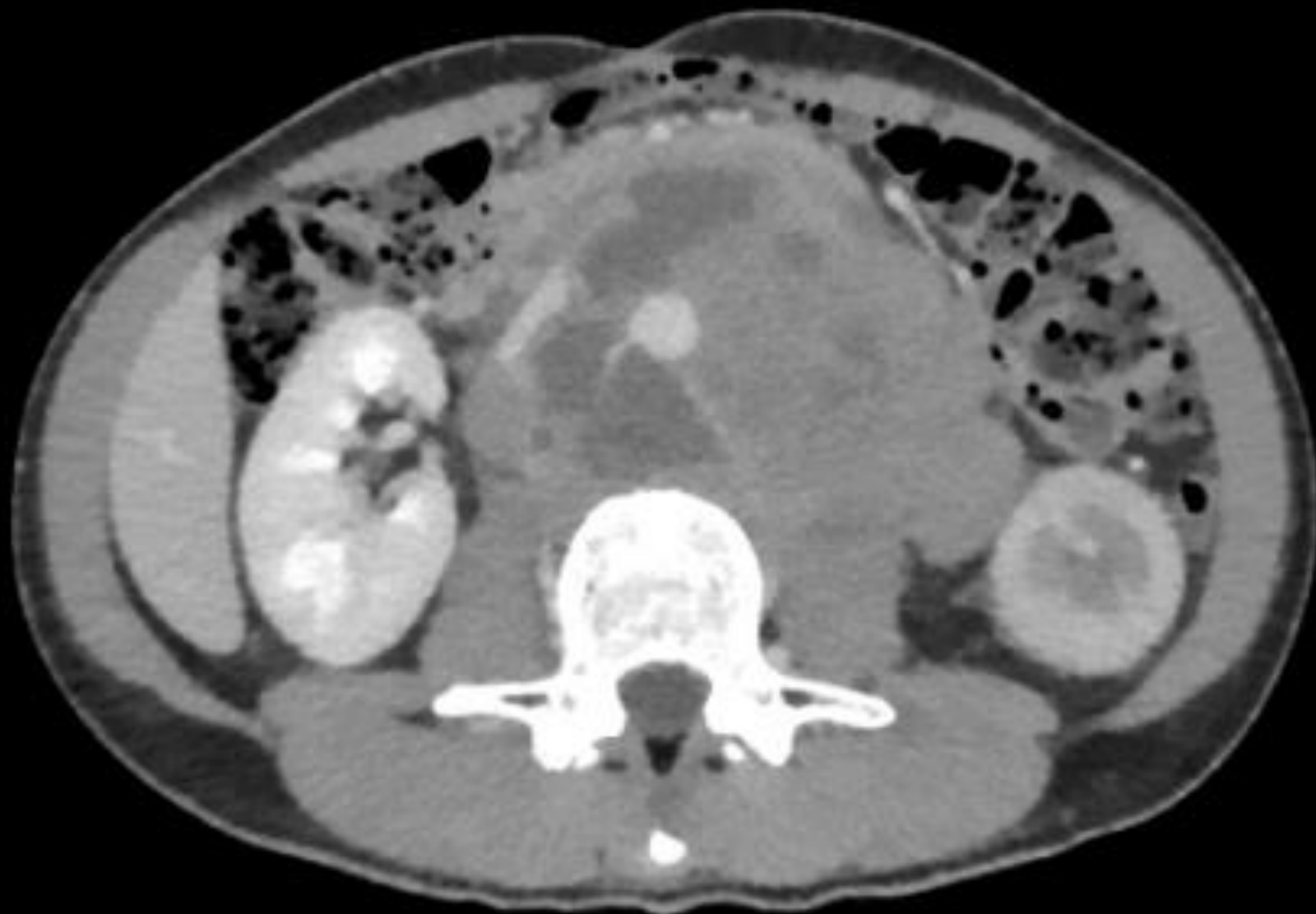
Teratoom: waarom verwijderen?

- Benigne, maar.....genetische instabiliteit
 - kunnen invasief en oncontroleerbaar groeien
 - kunnen transformeren naar somatische maligniteit; bv rhabdomyosarcoom, adenocarcinoom
- Meestal normale tumormarkers
- Resistent voor chemotherapie → restletsel na chemo bij NST → resectie (50% teratoom)

Retroperitoneale lymfeklierdissectie (RPLND)

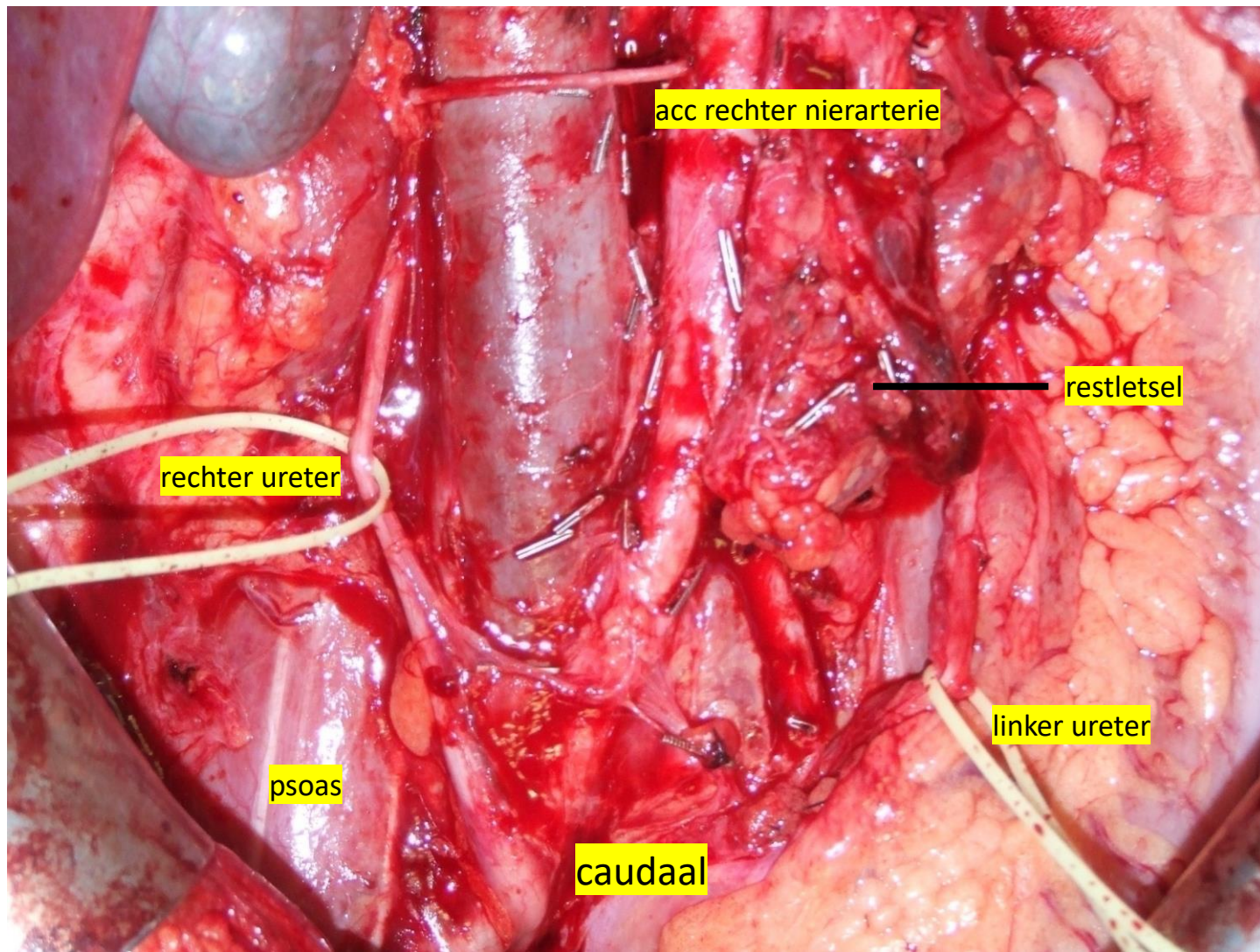


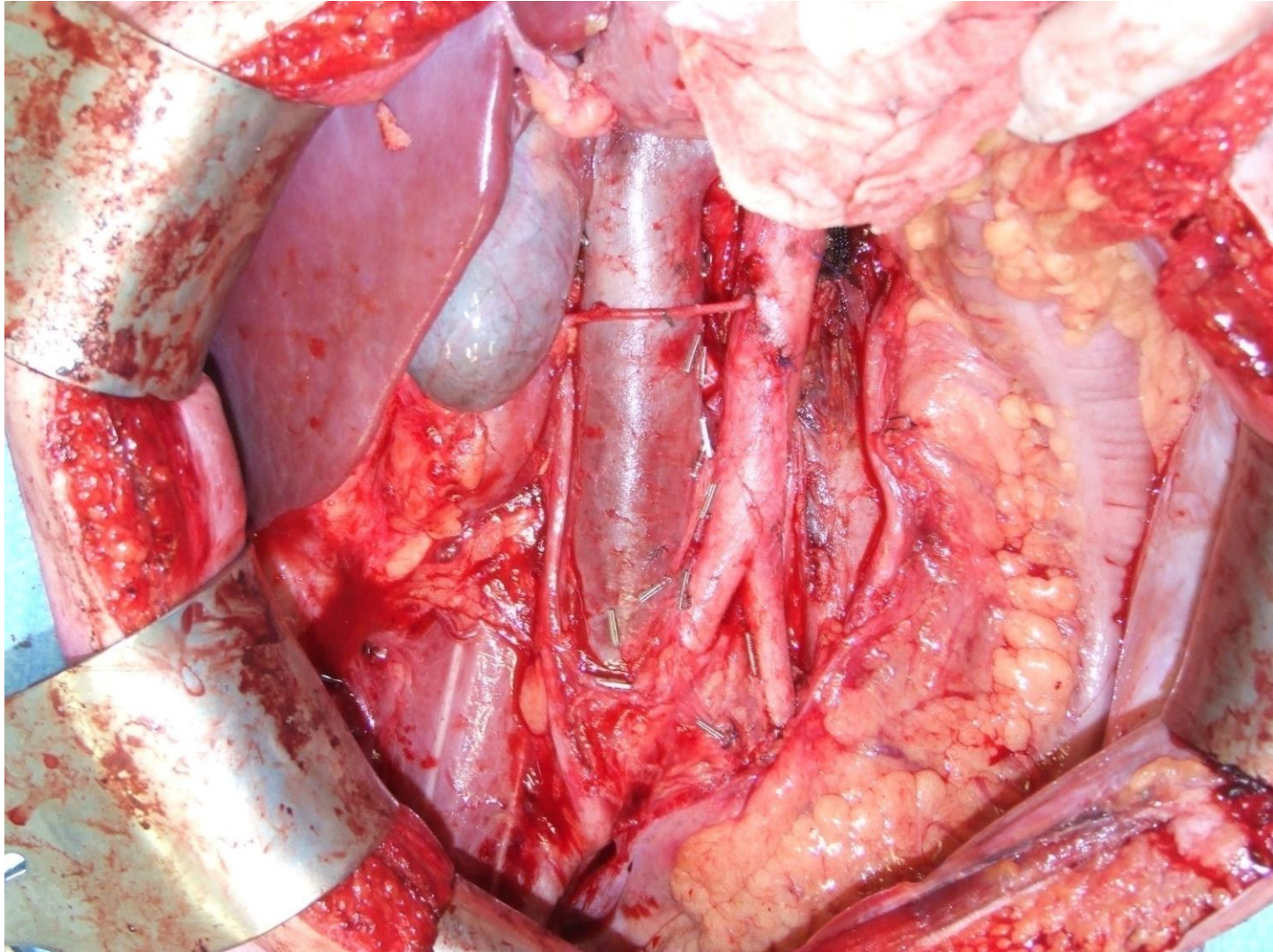
Pre-chemo



Post-chemo







Vervolg casus

- Lastige ingreep door uitgebreide fibrose aan grote vaten (aorta)
- Uiteindelijk na 4 uur ~95% verwijderd, nog een kleine afwijking palpabel in aorta wand, geen chirurgisch vlak te krijgen
- Wat te doen?
 - Vaatchirurg bellen voor aortabroek? Hoog risico, langdurig antistolling
 - Eerst PA afwachten
- Definitieve PA: *Resectie para-aortaal restletsel: vet- en bindweefsel met centraal necrose en opruimreactie. Geen vitale tumor aangetroffen.*

Lange termijn toxiciteit

- Secundaire maligniteiten, > 10 jr
 - Incidentie overige maligniteiten 1.8x populatie
 - Gerelateerd aan radiotherapie en chemotherapie (NB cisplatin)
 - Colon, maag, pancreas, blaas, urinewegen
 - Leukemie (AML) 2.6x, gerelateerd aan cisplatin en etoposide (< 10 jr)
- Hogere kans (2.5x) om te overlijden aan infectie
 - Beenmergsuppressie, asymptomatische longfibrose
- Pulmonale complicaties: 3x hoger risico op overlijden aan longziekte
- 7-21% bleomycine toxiciteit → 1-3% overlijdt!
- Specifieke complicatie voor RPLND: retrograde ejaculatie

Lange termijn toxiciteit

- Cardiovasculaire toxiciteit
 - 1^e jaar na BEP
 - HR 6.3 myocardinfarct
 - HR 6.0 CVA
 - HR 24.7 veneus trombo-embolisch event
 - Na 1^e jaar normalisatie
 - Na 10 jr HR myocardinfarct 1.4 en overlijden aan cardiovasculaire oorzaak HR 1.6
 - HR 9.8 voor metabool syndroom (hypertensie, obesitas, hypercholesterolemie), echter niet meer significant na correctie voor hypogonadisme
- Overig: Raynaud fenomeen, neuro-/oto-/nefrotoxiciteit
- **Opstellen survivorship plan aan einde van follow-up**

Take to work message

- Meest voorkomende maligniteit bij jonge mannen
- Eerste symptoom is een pijnloze zwelling van de testis
- 95% is seminoom of non-seminoom
- Meestal in vroeg stadium gevonden en geen aanvullende behandeling nodig
- Indien toch gemetastaseerd: zwaar traject met vaak chemo en chirurgie
- Goede overlevingskansen
 - Aandacht voor lange termijn toxiciteit!



Bedankt voor uw aandacht