

## Statusartikel

Ugeskr Læger 2023;185:V10220664

## Testikelkræft

Josephine Julie Rosenvilde<sup>1</sup>, Thomas Wagner<sup>1, 2</sup>, Jakob Lauritsen<sup>1</sup>, Mikkel Bandak<sup>1</sup>, Simon Juul<sup>3</sup>, Mikael Aagaard<sup>3</sup> & Gedske Daugaard<sup>1</sup>

1) Afdeling for Kræftbehandling, Københavns Universitetshospital – Rigshospitalet, 2) Afdeling for Patologi, Københavns Universitetshospital – Rigshospitalet, 3) Afdeling for Urinvejskirurgi, Københavns Universitetshospital – Rigshospitalet

Ugeskr Læger 2023;185:V10220664

Testikelkræft (TK) er den hyppigst forekommende, solide tumor hos yngre mænd og udgør ca. 1% af nydiagnosticerede maligne tumorer. Incidensen er stigende i det meste af verden, og Danmark har en af de højeste forekomster med ca. 300 nye tilfælde pr. år. TK inddeles klinisk i seminom og nonseminom, og patienterne har en medianalder på henholdsvis 37 år og 30 år [1, 2]. Samlet overlevelse for patienter med TK er > 95%. Omkring halvdelen af patienterne kan nøjes med lokal behandling i form af orkiektomi, mens den anden halvdel har behov for kemo- eller stråleterapi for metastatisk sygdom.

## HOVEDBUDSKABER

- Testikelkræft (TK) er den hyppigst forekommende solide tumor hos yngre mænd, med en samlet overlevelse på > 95%.
- Kemoterapi hos patienter med TK medfører øget risiko for sekundær cancer og hjerte-kar-sygdom.
- Man bør være særligt opmærksom på udvikling af hypogonadisme og have fokus på sund levevis specielt hos patienter med TK, som er behandlet med kemoterapi.

De maligne germinative tumorer (seminom og nonseminom) i testiklen udgår fra germinalcelleneoplasi in situ (GCNIS). Den oprindelige betegnelse for denne forløber var carcinoma in situ, hvilket første gang blev beskrevet af *Niels Erik Skakkebak* i 1972 [3].

Kryptorkisme er en risikofaktor for udvikling af TK [4]. Forstyrrelser i den endogene hormonsignalering på grund af udsættelse for xenobiotika prænalt er en anden mulig årsag. Dette er et område, hvor dansk forskning har bidraget betydeligt [4]. Om forstyrrelser i den endogene hormonsignalering er den væsentligste årsag til udvikling af TK er ikke endeligt afklaret.

Selvom mere end 90% af patienter med TK er uden familieanamnese, er der en betydende arvelig komponent. For brødre eller sønner til en patient med TK er der henholdsvis 8-10 gange og 4-6 gange øget risiko for TK [5]. Den absolutte risiko er dog stadig så beskeden, at screening for TK af familiemedlemmer ikke tilbydes.

## UDREDNING OG STADIEINDELING

De hyppigste symptomer ved TK er en følelig knude eller diffus forstørrelse af testiklen. Undertiden debuterer sygdommen med symptomer på metastatisk sygdom såsom lænde-ryg-smerter, abdominal udfyldning og/eller åndenød. Ved nyopstået gynækomasti hos en yngre mand bør human choriogonadotropin (hCG)-producerende TK altid udelukkes. Er der mistanke om TK, henvises patienten i kræftpakkeforløb til en urologisk afdeling. Udredningen omfatter klinisk undersøgelse, UL-skanning af testiklerne inklusive volumenbestemmelse af

testikler samt måling af niveauerne af tumormarkørerne alfa-fetoprotein (AFP), hCG og laktatdehydrogenase (LDH). Ved fortsat mistanke tilbydes sæddeponering efterfulgt af kirurgisk eksploration via ingvinal adgang. Efterfølgende foretages billeddiagnostik (CT/MR-skanning) af thorax, abdomen og bækken. Disse parametre bruges til stadieinddeling samt inddeling af patienterne i prognostiske grupper ved dissemineret sygdom (Tabel 1).

**TABEL 1** Diagnostisk gruppe, prognostisk klassifikation [6] og samlede femårsoverlevelse [7].

	Stadium I-sygdom		Metastatisk sygdom				
	seminom	nonseminom	god prognose		intermediær prognose		dårlig prognose
			seminom	nonseminom	seminom	nonseminom	seminom
CT af thorax & abdomen	Normal	Normal					
Postoperative tumormarkører	Normale	Normale					
5-årsoverlevelse, %	98,1	97,6					
Metastaser til lymfeknuder + lunge			X	X	X	X	X
Metastaser uden for lymfeknuder og lunge					X		X
<i>Tumormarkørniveauer</i>							
hCG, IE/l:							
< 5.000			X	X	X		
5.000-50.000						X	
> 50.000							X
AFP, µg/l:							
< 1.000				X			
1.000-10.000						X	
> 10.000							X
LDH, U/l:							
< 1,5 × ØN			X	X	X		
1,5-10 × ØN			X		X	X	
> 10 × ØN			X		X		X
5-årsoverlevelse, %			93	95		85	65

AFP = alfa-fetoprotein; hCG = human choriogonadotropin; IE = internationale enheder; LDH = laktatdehydrogenase; U = units; ØN = øvre normalgrænse.

## KIRURGISK BEHANDLING

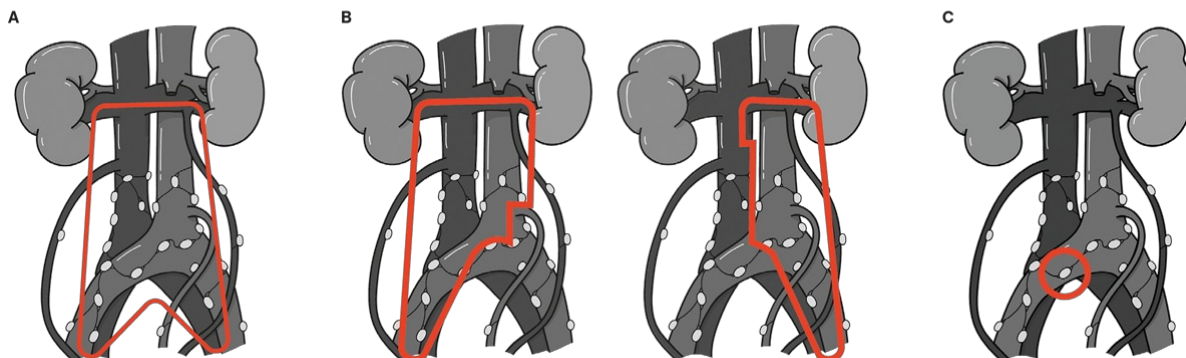
Radikal orkiektomi med ingvinal adgang (**Figur 1**) er den primære behandling ved TK og udføres på alle urinvejskirurgiske afdelinger i Danmark. Ved indgrebet opnås materiale til histologisk diagnose og viden om detaljer vedrørende tumor (T)-stadium, og det er tilstrækkelig behandling hos omkring halvdelen af patienterne [1, 2]. Indgrebet foretages ved skråincision superiort for symfyen i retning mod spina iliaca anterior superior. Funiklen mobiliseres under hensyntagen til n. ilioinguinalis. Der tages knivbiopsi af tumor, som sendes til frysemikroskopi. Ved malign germinalcelletumor gøres der orkiektomi med deling af gubernaklet og funiklen ved anulus inguinalis profundus samt biopsi af kontralaterale testikel hos patienter < 40 år med henblik på screening for GCNIS. De hyppigste, akutte komplikationer til orkiektomi er hæmatom og infektion [8].

**FIGUR 1** Ingvinal adgang til en mobiliseret og fridissekeret testikel med funikel i sine hinder.



Hos patienter med nonseminom og resttumor i retroperitoneum > 1 cm efter kemoterapi foretages sekundær kirurgi vedrørende fjernelse af resttumorer. Dette gøres grundet risikoen for teratom eller andet vitalt væv i resttumoren. Sekundær kirurgi i retroperitoneum er centraliseret og foregår på to afdelinger i Danmark: de urinvejskirurgiske afdelinger på Rigshospitalet og Aarhus Universitetshospital. Restriktiv kirurgi foretages i Danmark med fjernelse af synlig tumor og ikke som template (**Figur 2**). Dette gøres på grund af den betydelige morbiditet ved ekstensiv templatekirurgi. Operationen kan foretages åbent, laparoskopisk eller robotassisteret. Sekundær kirurgi kan også foretages som led i diagnostik af patienter med formodet spredning, hvor CT, måling af tumormarkørniveauer og forsøg på biopsi ikke giver et konklusivt svar.

**FIGUR 2** Template/tumour only-resektion ved retroperitoneal kirurgi for testikelkræft [9]. **A.** Bilateralt templateresektionsfelt. **B.** Unilateralt templateresektionsfelt. **C.** Enkelt lymfeknude/tumour only-resektionsfelt.



## ONKOLOGISK BEHANDLING

Onkologisk opfølgning og behandling er centraliseret og foregår tre steder i Danmark: Rigshospitalet, Odense Universitetshospital og Aarhus Universitetshospital.

Omkring 70% af patienter diagnosticeret med TK vil have stadium I-sygdom på diagnosetidspunktet, hvilket forudsætter normal billeddiagnostik samt normalisering af tumormarkørniveauerne (AFP, hCG og LDH). Andre cirkulerende tumormarkører er foreslået, inklusive mikro-RNA (miR371), men anvendes endnu ikke rutinemæssigt i klinikken [10].

Patienter med stadium I-sygdom følges i Danmark i et surveillance-program i fem år. Den 15-års, sygdomsspecifikke overlevelse for patienter med stadium I-sygdom er > 99%, og danske behandlingsresultater er blandt de bedste i verden [1, 2].

For patienter med stadium I-seminom vil 15-20% få påvist metastatisk sygdom i opfølgingsforløbet. Patienter med spredning til en solitær retroperitoneal lymfeknude < 2-3 cm kan tilbydes strålebehandling; alle andre recidiver behandles med kemoterapi. Strålebehandling af lymfeknuder i retroperitoneum kan give akutte bivirkninger fra det område, der bestråles, oftest i form af diarré, hyppig vandladning og kvalme.

For patienter med stadium I-nonseminom vil ca. 30% udvikle metastatisk sygdom i opfølgingsperioden. Ved udvikling af dissemineret sygdom er behandlingen altid kemoterapi.

Patienter med dissemineret sygdom inddeles i god, intermediær og dårlig prognose-grupper baseret på spredningsmønster, histologi og forhøjelse af tumormarkørniveauer (Tabel 1). Femårsoverlevelsen for patienter med nonseminom tilhørende den gode, intermediære henholdsvis dårlige prognostiske gruppe er ca. 95%, 85% og 65% (Tabel 1).

Standardbehandling er kemoterapi med en kombination af cisplatin, etoposid og bleomycin (BEP). Patienter i den gode prognostiske gruppe behandles med tre serier a 21 dage, mens de intermediære og dårlige prognostiske grupper behandles med fire serier.

Behandling med kemoterapi kan medføre bivirkninger som træthed, almen utilpashed, kvalme og knoglemarvspåvirkning. Ved svær anæmi og trombocytopeni kan transfusion være nødvendig. I tilfælde af febril neutropeni skal patienten indlægges med henblik på bredspektret antibiotisk behandling. Behandling med cisplatin kan medføre bivirkninger i form af nefro-, neuro- og ototoksicitet. Udvikling af lungefibrose kan ses i forbindelse med bleomycinbehandling. Patienter behandlet med kemoterapi for TK er cave aminoglykosider og

høje iltkoncentrationer i forbindelse med operative indgreb. Førstnævnte på grund af øget risiko for nefrotoksicitet og sidstnævnte på grund af risiko for bleomycininduceret lungeskade.

I den kontralaterale testikel er der 5-6%, som har GCNIS og dermed stor risiko for at udvikle bilateral TK [5]. Ved fund af GCNIS uden yderligere tegn til sygdomsuddredelse tilbydes strålebehandling af den tilbageværende testikel. En del af denne patientgruppe vil få behov for substitution med testosteron, og sterilitet ses hos samtlige patienter. Om alle bør have foretaget kontralateral biopsi er kontroversielt. De kliniske retningslinjer i Danmark vil fra årsskiftet 2022/2023 blive ændret til, at kun patienter < 40 år får taget kontralateral biopsi. Grunden er en meget begrænset risiko for metakron cancer hos ældre.

## SENFØLGER

Behandling for dissemineret TK er, ud over de akutte bivirkninger, forbundet med risiko for senfølger. De mest alvorlige og potentielt dødelige senfølger er sekundær cancer eller hjerte-kar-sygdom.

Studier viser, at patienter med stadium I-sygdom hverken har forhøjet risiko for sekundær cancer eller hjerte-kar-sygdom [7, 11]. Behandling med BEP giver derimod en ca. to gange øget risiko for kræft senere i livet i forhold til baggrundsbefolkningen [7, 12, 13]. Størst risiko ses for udvikling af blære- og lungekræft. Stråleterapi mod retroperitoneum medfører også en betydeligt forøget risiko for sekundær cancer [7, 12, 13]. Her ses tilfælde med kræft i de organer, som befinder sig i kanten af strålefeltet, altså ventrikel, pancreas samt blære [7, 12, 13]. Hos patienter, der modtager kombinationer af kemoterapi og/eller stråleterapi, ses der en betydeligt øget risiko for bivirkninger og en ca. ti gange forøget risiko for kræft i ventrikel og pancreas samt sarkomer [14].

Tidlige studier har vist en væsentlig risiko for hjerte-kar-sygdom efter behandling med kemoterapi, men dette afvises dog i senere og bedre designede studier, som viser en mindre risikoforøgelse [11, 15]. I det første år under og efter behandling med BEP har to studier identificeret en forhøjet risiko for at dø af hjerte-kar-sygdom (standardiseret mortalitetsratio = 5,31) og for at få akut myokardieinfarkt (AMI) (hazard ratio (HR) = 6,3). Den absolutte risiko er dog særdeles begrænset, da patientpopulationen er ung og a priori med lav risiko for hjerte-kar-sygdom. Under langtidsopfølgning (> 10 år) er der en let forhøjet risiko for AMI og kardiovaskulær død (HR = 1,4 og HR = 1,6) [11]. I opfølgningen af patienter med TK er det derfor vigtigt at være opmærksom på øget risiko for forhøjet blodtryk og udvikling af metabolisk syndrom, som begge kan disponere til udvikling af hjerte-kar-sygdom.

Behandling af TK kan også give livskvalitetsforringende senfølger. Tre store studier med > 1.000 patienter har undersøgt seksualfunktion hos langtidsoverlevende efter TK [16-18]. Der er generelt ikke tegn til nedsat seksuallyst og nedsat tilfredshed med seksuallivet sammenlignet med aldersmatchede mænd – faktisk fandt et stort, norsk studie højere tilfredshed med seksuallivet hos yngre langtidsoverlevende sammenlignet med aldersmatchede mænd [17]. Et stort, dansk studie har påvist øget risiko for erektil dysfunktion og nedsat orgasmefunktion hos langtidsoverlevende behandlet med kemoterapi ± retroperitoneal kirurgi sammenlignet med stadium I-sygdom [18].

5-10% af patienterne udvikler substitutionskrævende testosteronmangel [18, 19]. Hos 20-40% ses en kompenseret tilstand benævnt mild Leydigcelle-insufficiens, hvor luteiniserende hormon-niveauet er forhøjet, mens testosteronniveauet er lavt i normalområdet [20, 21]. Et nyligt, randomiseret studie har vist, at der ikke var effekt af testosteronsubstitution i denne gruppe af patienter [22, 23].

Generelt er sædkvaliteten nedsat hos patienter med TK, og den forværres efter kemoterapi og strålebehandling. Et dansk studie har dog vist, at patienter med stadium I-sygdom havde lige så stor chance for at blive fædre som aldersmatchede mænd uden TK [24]. Chancen for at blive far var ikke signifikant nedsat efter stråleterapi, men

let nedsat efter kemoterapi og yderligere nedsat efter kemoterapi med efterfølgende retroperitoneal kirurgi. Ved retroperitoneal kirurgi øges risikoen for retrograd ejakulation [25-27], hvilket kan give infertilitet. Andelen af mænd, der har brug for in vitro-fertilisering eller intracytoplasmatiske sædcelleinjektion for at blive fædre, er væsentligt højere efter behandling for TK [24].

I to store studier baseret på spørgeskemaer er der påvist øget risiko for træthed samt angst og stress hos langtidsoverlevende efter TK sammenlignet med aldersmatchede mænd [28, 29]. Der er derimod ikke fundet øget risiko for depression hos TK-overlevende sammenlignet med aldersmatchede mænd [28].

## KONKLUSION

TK er den hyppigst forekommende solide tumor hos yngre mænd. Den sygdomsspecifikke overlevelse efter 15 år for patienter, der initialt diagnosticeres med stadium I-sygdom, er > 99%, og den samlede femårsoverlevelse for alle patienterne er > 95%. Overlevelse afhænger af sygdomsstadium og prognosegruppe. Primær behandling er orkiektomi, hvor 50% ikke behøver anden behandling. Onkologisk behandling består af opfølgning ved stadium I-sygdom og kemoterapi eller stråleterapi ved dissemineret sygdom. Sekundær kirurgi kan være nødvendig efter kemoterapi. Behandling med kemoterapi giver øget risiko for sekundær cancer og hjerte-kar-sygdomme. Det er derfor vigtigt at være opmærksom på forhøjet blodtryk og metabolisk syndrom i opfølgningen af disse patienter.

**Korrespondance** *Josephine Julie Rosenvilde*. E-mail: josephine.julie.rosenvilde@regionh.dk

**Antaget** 4. januar 2023

**Publiceret på ugeskriftet.dk** 3. april 2023

**Interessekonflikter** Der er anført potentielle interessekonflikter. Forfatterens ICMJE-formularer er tilgængelige sammen med artiklen på ugeskriftet.dk

**Referencer** findes i artiklen publiceret på ugeskriftet.dk

**Artikelreference** Ugeskr Læger 2023;185:V10220664

## SUMMARY

### **Testicular cancer**

Josephine Julie Rosenvilde, Thomas Wagner, Jakob Lauritsen, Mikkel Bandak, Simon Juul, Mikael Aagaard & Gedske Daugaard

Ugeskr Læger 2023;185:V10220664

Testicular cancer is the most frequent solid tumour in young men and accounts for 1% of newly diagnosed malignant tumours. Tumours are divided into seminomas and non-seminomas. Approximately 50% of patients are cured by orchiectomy alone, while the other half in addition will need chemotherapy or radiotherapy for metastatic disease. Survival in patients treated for metastatic disease depends on prognostic criteria. Patients treated with systemic therapy have an increased risk of subsequent cancer and cardiovascular disease, as argued in this review.

## REFERENCER

1. Daugaard G, Gundgaard MG, Mortensen MS et al. Surveillance for stage I nonseminoma testicular cancer: Outcomes and long-term follow-up in a population-based cohort. *J Clin Oncol*. 2014;32(34):3817-23.
2. Mortensen MS, Lauritsen J, Gundgaard MG et al. A nationwide cohort study of stage I seminoma patients followed on a



- surveillance program. *Eur Urol.* 2014;66(6):1172-8.
3. Skakkebaek NE. Possible carcinoma-in-situ of the testis. *Lancet.* 1972;2(7776):516-7.
  4. Skakkebaek NE, Rajpert-De Meyts E, Main KM. Testicular dysgenesis syndrome: an increasingly common developmental disorder with environmental aspects. *Hum Reprod.* 2001;16(5):972-8.
  5. Cheng L, Albers P, Berney DM et al. Testicular cancer. *Nat Rev Dis Primers.* 2018;4(1):29. doi: 10.1038/s41572-018-0029-0.
  6. International germ cell consensus classification: a prognostic factor-based staging system for metastatic germ cell cancers. *J Clin Oncol.* 1997;15(2):594-603.
  7. Kier MG, Hansen MK, Lauritsen J et al. Second malignant neoplasms and cause of death in patients with germ cell cancer a danish nationwide cohort study. *JAMA Oncol.* 2016;2(12):1624-1627.
  8. Koschel SG, Wong LM. Radical inguinal orchidectomy: the gold standard for initial management of testicular cancer. *Transl Androl Urol.* 2020;9(6):3094-3102.
  9. Rosenvilde JJ, Pedersen GL, Bandak M et al. Oncological outcome and complications of post-chemotherapy retroperitoneal surgery in non-seminomatous germ cell tumours - a systematic review. *Acta Oncol.* 2021;60(6):695-703.
  10. Dieckmann KP, Radtke A, Geczi L et al. Serum levels of microRNA-371a-3p (M371 test) as a new biomarker of testicular germ cell tumors: results of a prospective multicentric study. *J Clin Oncol.* 2019;37(16):1412-1423.
  11. Lauritsen J, Hansen MK, Bandak M et al. Cardiovascular risk factors and disease after male germ cell cancer. *J Clin Oncol.* 2020;38(6):584-592. doi: 10.1200/JCO.19.01180.
  12. Hellesnes R, Kvammen Ø, Myklebust TÅ et al. Continuing increased risk of second cancer in long-term testicular cancer survivors after treatment in the cisplatin era. *Int J cancer.* 2020;147(1):21-32.
  13. Groot H, Lubberts S, de Wit R et al. Risk of solid cancer after treatment for testicular germ cell cancer in the platinum era. *J Clin Oncol.* 2018;36(24):2504-2513.
  14. Lauritsen J, Kier MGG, Mortensen MS et al. Germ cell cancer and multiple relapses: toxicity and survival. *J Clin Oncol.* 2015;33(28):3116-23.
  15. Fung C, Fossa SD, Milano MT et al. Cardiovascular disease mortality after chemotherapy or surgery for testicular nonseminoma: a population-based study. *J Clin Oncol.* 2015;33(28):3105-15.
  16. Rossen P, Pedersen AF, Zachariae R et al. Sexuality and body image in long-term survivors of testicular cancer. *Eur J Cancer.* 2012;48(4):57-78.
  17. Dahl AA, Bremnes R, Dahl O et al. Is the sexual function compromised in long-term testicular cancer survivors? *Eur Urol.* 2007;52(5):1438-47.
  18. Bandak M, Lauritsen J, Johansen C et al. Sexual function in a nationwide cohort of 2,260 survivors of testicular cancer after 17 years of followup. *J Urol.* 2018;200(4):794-800.
  19. Nord C, Bjørø T, Ellingsen D et al. Gonadal hormones in long-term survivors 10 years after treatment for unilateral testicular cancer. *Eur Urol.* 2003;44(3):322-8.
  20. Bandak M, Aksglaede L, Juul A et al. The pituitary-Leydig cell axis before and after orchiectomy in patients with stage I testicular cancer. *Eur J Cancer.* 2011;47(17):2585-91.
  21. Wiechno P, Demkow T, Kubiak K et al. The quality of life and hormonal disturbances in testicular cancer survivors in cisplatin era. *Eur Urol.* 2007;52(5):1448-54.
  22. Kreiberg M, Jørgensen N, Juul A et al. A randomized double-blind single center study of testosterone replacement therapy or placebo in testicular cancer survivors with mild Leydig cell insufficiency (Einstein-intervention). *Clin Genitourin Cancer.* 2022;20(5):404-414.
  23. Højer EG, Kreiberg M, Dehlendorff C et al. Effect of testosterone replacement therapy on quality of life and sexual function in testicular cancer survivors with mild Leydig cell insufficiency: results from a randomized double-blind trial. *Clin Genitourin Cancer.* 2022;20(4):334-343.
  24. Bandak M, Jensen A, Dehlendorff C et al. Paternity after treatment for testicular germ cell cancer: a Danish nationwide population-based cohort study. *J Natl Cancer Inst.* 2021;114(1):149-155.
  25. Brydøy M, Fosså SD, Klepp O et al. Paternity following treatment for testicular cancer. *J Natl Cancer Inst.* 2005;97(21):1580-8.
  26. Huddart RA, Norman A, Moynihan C et al. Fertility, gonadal and sexual function in survivors of testicular cancer. *Br J Cancer.*

2005;93(2):200-7.

27. Huyghe E, Matsuda T, Daudin M et al. Fertility after testicular cancer treatments: results of a large multicenter study. *Cancer*. 2004;100(4):732-7.
28. Dahl AA, Haaland CF, Mykletun A et al. Study of anxiety disorder and depression in long-term survivors of testicular cancer. *J Clin Oncol*. 2005;23(10):2389-95.
29. Kreiberg M, Bandak M, Lauritsen J et al. Psychological stress in long-term testicular cancer survivors: a Danish nationwide cohort study. *J Cancer Surviv*. 2020;14(1):72-79.