# Testikelkræft

– primær screening, udredning, behandling, opfølgning og senfølger

Version 4.0

**GODKENDT**
**Faglig godkendelse**
December 2024 (DATECA)
**Administrativ godkendelse**
8. maj 2025 (Sekretariatet for Kliniske Retningslinjer på Kræftområdet)

**REVISION**
Planlagt: december 2025

**INDEKSERING**
Testikelkræft, primær screening, behandling, opfølgning, senfølger.

# Nyt siden sidst (ændringslog)

## Nyt siden version 3.0

| Retningslinjeafsnit | Beskrivelse af ændring |
|---|---|
| Anbefalinger | • Anbefaling 5 Tilføjelse vedr. håndtering af frysebiopsier.<br>• Anbefaling 19 ændret til stadium I seminom lavrisiko skal følges med surveillance i fem år hvis der ikke findes recidiv i opfølgningsperioden (B). Faste CT scanningskontroller de første to år samt ved fem-års kontrol. Desuden blodprøver måned 36 og 48. For ikke lavrisikogruppe er der lidt flere blodprøvekontroller, men for begge grupper kan en del kontroller foregå telefonisk.<br>• Anbefaling 22 tilføjet at stadium I højrisiko patienter kan tilbydes en serie adjuverende BEP.<br>• Anbefaling 68 og 69 Der skal foretages centralt patologisk review på alle stadium I non-seminom og stadium I seminom umiddelbart. |
| Referencer | Reference nr. 54, 55 og 107 er tilføjet |

Der henvises til bilag 1 for tidligere versioners ændringslog.

# Indholdsfortegnelse

1. Anbefalinger (Quick guide) ..... 4
Primær screening ..... 4
Udredning og behandling – urologisk ..... 4
Urologisk opfølgning og stadieinddeling ..... 5
Patologi ..... 5
Behandling af stadium I (kræftafdeling) ..... 8
Behandling dissemineret sygdom ..... 9
Sekundær kirurgi ..... 10
Recidivbehandling ..... 11
Senfølger ..... 11
2. Introduktion ..... 13
3. Grundlag ..... 15
Primær screening ..... 15
Udredning og behandling – urologisk ..... 16
Urologisk opfølgning og stadieinddeling ..... 19
Patologi ..... 21
Behandling af stadium I (kræftafdeling) ..... 35
Behandling dissemineret sygdom ..... 41
Sekundær kirurgi ..... 50
Recidivbehandling ..... 53
Senfølger ..... 56
4. Referencer ..... 59
5. Metode ..... 68
6. Monitorering ..... 70
7. Bilag ..... 71
8. Om denne kliniske retningslinje ..... 80

# 1. Anbefalinger (Quick guide)

## Primær screening

1. **Patienter der henvender sig med hård testikel, knudret testikel, forstørret testikel, smerter, tyngdefornemmelse eller ømhed i testikel, eller tilstedeværelse af gynækomasti skal mistænkes for testikelkræft (B)**

2. **Ved mistanke om testikelkræft palperes testiklerne (B)**

3. **Ved fortsat mistanke efter palpation henvises til urologisk afd. (B)**

## Udredning og behandling – urologisk

4. **Ved fortsat mistanke om testikelkræft:**

    - **Ultralydsscanning af scrotum og udmåling af testikelvolumen af den ikke tumorsuspekte testikel (målt som højde x bredde x længde x 0,52) (B)**
    - **Måling af tumormarkører i serum inden orkiektomi (B)**
        - **alfa-føtoprotein (AFP)**
        - **beta-human choriogonadotropin (beta-hCG)**
        - **LDH**
    - **Foretage sæddeponering (B)**
    - **Herefter foretages eksploration via inguinal adgang (B)**

5. **Hvis peroperativ frysebiopsi viser malign germinalcelletumor foretages inguinal orkiektomi hos alle (A) og kontralateral biopsi hos patienter < 40 år (C)**

    **Der anbefales frysebiopsi: Ved forhøjede tumormarkører (AFP + hCG) og klinisk mistanke om testikelkræft kan orkiektomi foretages uden at afvente svaret på frysebiopsien peroperativt (B)**

## Urologisk opfølgning og stadieinddeling

6. **Ved forhøjede tumormarkører præoperativt skal urologisk afdeling sikre ugentlig måling af tumormarkører indtil disse normaliseres eller stiger eller forløbet er overtaget af onkologisk afdeling (B)**

7. **Urologisk afdeling bestiller computer tomografi (CT scanning) af thorax, abdomen og pelvis til perineum med intravenøs kontrast. CT scanning foretages hos alle patienter som led i stadieinddeling efter orkiektomi (A)**

    - **PET-CT har ingen plads i den primære udredning eller stadieinddeling (B)**

8. **Efter orkiektomi for testikelkræft skal patienterne henvises til opfølgning på onkologisk center (Aarhus, Aalborg, Odense eller Rigshospitalet) (MS)**

## Patologi

9. **Histopatologisk klassifikation af germinalcelletumorer foretages i henhold til seneste World Health Organization (WHO) 2022 klassifikation (B)**

10. **Orkiektomipræparatet skal sendes til patologiafdelingen straks efter udtagelse, hvor der kan udtages væv til Dansk Cancer Biobank efter gældende retningslinjer, såfremt tumors størrelse og lokalisation tillader det (D)**

11. **Orkiektomipræparatet skal af fikseringsfremmende årsager flækkes med mindst et inkomplet saggitalt snit gående mod rete testis og epididymis. Orkiektomipræparatet bør som minimum fiksere i 24 timer (D)**

12. **Den makroskopiske vurdering og beskrivelse af orkiektomipræparat med tumor bør følge et til formålet nationalt udarbejdet skema 1 (Bilag 3) og omfatte (B):**

    - **Mål af orkiektomipræparatet i 3 dimensioner; herunder længden af funiklen og størrelsen af testis i 3 dimensioner**

    - **Tumors lokalisation samt største tumordiameter. Ved multifokal tumor angives antal af foci, og største diameter af hver fokus måles for sig**

    - **Tumors udseende; herunder beskrivelse af heterogenitet, farve, konsistens (fast, solid, cystisk, gelatinøs), blødning, nekrose, cystedannelse, brusk- og knogledannelse etc. Ved multifokal tumor om snitfladen varierer mellem foci**

- **Tumors relation til mediastinum testis med rete testis, hilært/paratestikulært bløddelsvæv, epididymis, tunica albuginea, tunica vaginalis (og evt. scrotum hvis medreseceret) og funikel**
- **Beskrivelse af funikel, inkl. snitflade**
- **Radikalitet**

13. **Udtagning af vævssnit bør følge et til formålet nationalt udarbejdet skema 1 (Bilag 3) og omfatte: (B)**
    - **Funikelresektionsrand, fuldt tværsnit midt på funikel samt snit fra funiklen ved øvre testispol lige superiort for caput epididymis, hvor funiklen definitionsmæssigt begynder (disse afskæres først for at undgå utilsigtet tilblanding af tumorceller)**
    - **Repræsentative tumorsnit, inklusivt tumorvæv fra områder med nekrose og blødning, mindst 1-2 snit pr. tumorcentimeter, (storsnit kan anbefales) og snit skal inkludere relation til rete testis, hilært/paratestikulært bløddelsvæv, epididymis, tunica albuginea og evt. tunica vaginalis; selvsamme for scrotum hvis (sjældent) medreseceret og i disse tilfælde også snit med relation til evt. resektionsflade)**
    - **Snit fra forandringer i øvrigt**
    - **Snit fra ikke-tumorinfiltreret testisparenkym (hvis ikke repræsenteret i udtagne tumorsnit samt biobankssnit med normalt væv).**
14. **Den mikroskopiske vurdering bør følge et til formålet nationalt udarbejdet skema 2 (Bilag 4) og omfatte: (B)**
    - **Tumorklassifikation iht. WHO 2022 klassifikationen med angivelse af de tilstedeværende tumorkomponenter, inklusiv skønsmæssigt procentuelle mængdeforhold**
    - **Største tumordiameter. Ved multifokalitet (uanset rent seminom eller blandningstumor/non-seminom), anvendes diameter af største fokus som mål for største tumordiameter, og der kodes multifokal. Største diameter af øvrige foci nævnes i rapporten**
    - **Tilstedeværelse/fravær af pagetoid rete involvering af GCNIS**
    - **Tilstedeværelse/fravær af invasion i rete testis**

- **Tilstedeværelse/fravær af invasion i hilært/paratestikulært bløddelsvæv**
- **Tilstedeværelse/fravær af invasion i epididymis**
- **Tilstedeværelse/fravær af invasion i funiklen**
- **Tilstedeværelse/fravær af invasion i tunica albuginea**
- **Tilstedeværelse/fravær af invasion i tunica vaginalis (evt. scrotum)**
- **Tilstedeværelse/fravær af karinvasion; i tilfælde af karinvasion angives tumorkompont ved blandingstumorer**
- **Tilstedeværelse/fravær af fri funikelresektionsrand**
- **Forandringer i testisparenkymet i øvrigt, herunder GCNIS**

15. **Orkiektomipræparat indeholdende malign germinalcelletumor skal gives patologisk T-stadium efter modificeret Union for International Cancer Control (UICC) Tumor-Node-Metastasis (TNM) 8. udgave (D)**

16. **Patoanatomisk undersøgelse af kontralateral biopsi følger nationale retningslinjer (D)**

17. **Den makroskopiske og mikroskopiske vurdering af resttumor i retroperitoneum ved kirurgi bør omfatte: (D)**

    - **Antal vævsstykker og mål i 3 dimensioner**
    - **Antal lymfeknuder med og uden tumor**
    - **Mål af største tumorinfiltrerede lymfeknude/lymfeknudekonglomerat**
    - **Radikalitet/resektionsforhold**
    - **Tilstedeværelse af nekrose og/eller vitalt tumorvæv med procentfordeling herunder teratom og evt. somatisk malignitet og i så fald type**

18. **Patoanatomiske besvarelser omhandlende testikelkræft skal følge SNOMED (Systematized Nomenclature of Medicine) - kodevejledning på www.patobank.dk (D)**

## Behandling af stadium I (kræftafdeling)

19. **I forbindelse med ændret behandlingsstrategi for gruppen af højrisiko stadium I non-seminom patienter, skal der som kvalitetssikring foretages centralt patologisk review (foregår i Odense, Århus, Rigshospitalet/Herlev) hos alle patienter. Revision rekvireres af onkolog efter henvisning af patient og umiddelbart efter modtagelse af primært patologisvar. På centrale afdelinger sikres at egne præparater undergår intern speciallægekonferering (B)**

20. **I forbindelse med ændret opfølgningsprogram for gruppen af lavrisiko stadium I seminom patienter, skal der som kvalitetssikring foretages centralt patologisk review (foregår i Odense, Århus, Rigshospitalet/Herlev) hos alle patienter. Revision rekvireres af onkolog efter henvisning af patient og umiddelbart efter modtagelse af primært patologisvar. På centrale afdelinger sikres at egne præparater undergår intern speciallægekonferering (B)**

21. **Behandlingsstrategi stadium I seminom lavrisiko: Surveillance i fem år hvis der ikke findes recidiv i opfølgningsperioden (B). Færre kontroller end i ikke lav-risiko gruppe.**

    - **Ved recidiv er behandlingsmulighederne kemoterapi eller strålebehandling afhængig af sygdomsudbredelse (A)**

22. **Behandlingsstrategi stadium I seminom andet end lavrisiko: Surveillance i fem år hvis der ikke findes recidiv i opfølgningsperioden (B)**

    - **Ved recidiv er behandlingsmulighederne kemoterapi eller strålebehandling afhængig af sygdomsudbredelse (A)**

23. **Behandlingsstrategi stadium I non-seminom ikke højrisiko: Surveillance i fem år hvis der ikke findes recidiv i opfølgningsperioden (B)**

    - **Ved recidiv er behandlingsmulighederne 3 eller 4 serier kemoterapi afhængig af sygdomsudbredelse (A). Undtaget fra dette er recidiver med rent teratom som er fjernet ved radikal kirurgi**

24. **Behandlingsstrategi stadium I non-seminom højrisiko: Tilbud om adjuverende kemoterapi med en serie cisplatin, etoposid og bleomycin. Hvis ikke patienten ønsker dette da surveillance i fem år hvis der ikke findes recidiv i opfølgningsperioden**

- **Ved recidiv er behandlingsmulighederne 3 eller 4 serier kemoterapi afhængig af sygdomsudbredelse (A). Undtaget fra dette er recidiver med rent teratom som er fjernet ved radikal kirurgi**

Opfølgning efter adjuverende kemoterapi eller recidivbehandling svarer til den anbefalede opfølgning efter behandling for dissemineret sygdom.

## Behandling dissemineret sygdom

25. **Patienter med metastatisk testikelkræft skal stadieinddeles i henhold til AJCC og prognoseinddeles i henhold til IGCCCG og IGCCCG-update consortium (A)**

26. **Til patienter med seminom stadium IIA eller lavstadie IIB (solitær lymfeknude < 3 cm) er strålebehandling en behandlingsmulighed (A)**

27. **Hos øvrige patienter med stadium IIB bør man i stedet for strålebehandling vælge at behandle med 3 serier kemoterapi med bleomycin, etoposid og cisplatin (BEP), eller 4 serier EP (A)**

28. **Standardbehandling for alle øvrige patienter tilhørende den gode prognostiske gruppe er 3 serier kemoterapi med bleomycin, etoposid og cisplatin (BEP) givet hver 3. uge (A) eller 4 serier etoposid og cisplatin, hvis der er kontraindikationer mod bleomycin (B)**

29. **Til patienter tilhørende intermediær og dårlig prognosegruppe er standardbehandlingen 4 serier BEP (A)**
**Hvis kontraindikation mod bleomycin er tilstede kan i stedet vælges 4 serier cisplatin, etoposid og ifosfamid (PEI)**

30. **Stigende tumormarkører (AFP og hCG) – også uden positive radiologiske undersøgelser - er tegn på dissemineret sygdom og skal behandles som sådan (MS)**

31. **Ved retroperitoneale og/eller mediastinale lymfeknuder på mellem 1 og 2,5 cm hos patienter med negative tumormarkører og uden anden tegn til spredning bør disse biopteres inden start på kemoterapi (D)**

32. **Hos patienter i dårlig prognosegruppe bør orkiektomi ikke udsætte start på kemoterapi (D)**

33. **Som led i monitorering af behandlingsrespons skal tumormarkører måles svarende til start på hver ny serie kemoterapi (D)**

34. **Hos patienter med langsomt fald i tumormarkører og stabil eller regredierende tumor skal kemoterapi som planlagt gennemføres (D)**

35. **Patienter med sikkert stigende tumormarkører (hCG, AFP) under behandling bør skifte til anden linje kemoterapi umiddelbart (D)**

36. **CT påvist cystisk resttumor efter kemoterapi eller strålebehandling hos patienter med seminom skal fjernes kirurgisk uanset størrelse (D)**

37. **Seminom med CT påvist resttumor > 3 cm skal kontrolleres med PET-CT minimum 8 uger efter kemoterapi (B)**

38. **Seminom med PET-positiv resttumor > 3 cm skal vurderes med henblik på kirurgisk fjernelse (B)**

39. **Seminom med PET-negativ resttumor, uanset størrelse, skal fortsat kontrolleres, men ikke behandles medmindre der er progression på CT scanning (D)**

40. **Non-seminom med CT-påvist resttumor efter kemoterapi > 1 cm skal henvises med henblik på kirurgisk fjernelse (B)**

41. **Alle behandlede patienter følges minimum 5 år efter seneste behandling, uanset behandlingsmodalitet (D)**

## Sekundær kirurgi

### Seminom

42. **FDG-PET har en høj specificitet og negativ prædiktiv værdi hos patienter med ikke cystisk resttumor > 3 cm efter behandling for seminom (B)**
    **Alle patienter med ikke cystisk resttumor > 3 cm på CT efter endt behandling, skal have foretaget FDG-PET/PET-CT skanning minimum 8 uger efter afsluttet kemoterapi, mhp. oplysninger om evt. vital resttumor. En positiv PET-CT kan betyde at der er restsygdom, og disse patienter skal vurderes mhp. kirurgisk resektion af resttumor. Patienter med en negativ PET-CT skal fortsat kontrolleres, men ikke behandles medmindre der senere er udvikling på CT**

43. **CT påvist cystisk resttumor efter kemoterapi eller strålebehandling hos patienter med seminom skal fjernes kirurgisk uanset størrelse (D)**

### Non-seminom

44. **Patienter der har normaliserede tumormarkører og negative fund ved CT skanning, skal ikke have foretaget kirurgisk indgreb (B)**

45. **Der findes ingen billeddiagnostiske metoder (inklusiv PET-CT) eller prognostiske modeller som med rimelig sikkerhed kan forudsige det histologiske indhold af resttumor for non-seminom (B)**
    **Derfor skal alle patienter med normaliserede tumormarkører og resttumor > 1 cm (baseret på største aksiale dimension på CT) have denne fjernet kirurgisk indenfor 4-8 uger efter afsluttet kemoterapi**

## Recidivbehandling

Efter stadium I

46. **Recidiv efter klinisk stadium I bør behandles som primært dissemineret sygdom (B)**

Efter tidligere kemoterapi

47. **Patienter med recidiv efter tidligere behandling med BEP bør tilbydes protokolleret behandling uanset histologi (D)**

48. **Såfremt patienten ikke ønsker indgang i protokolleret behandling, bør patienter med recidiv efter tidligere behandling med BEP tilbydes en platin-triplet (B) eller højdosis kemoterapi (B)**

Efter tidligere strålebehandling

49. **Patienter, som tidligere udelukkende har modtaget strålebehandling for dissemineret sygdom, bør tilbydes behandling sv.t. anbefalingerne for primært dissemineret sygdom (B)**

Senrecidiver (>2 år)

50. **For patienter med senrecidiv og lokaliserede resecerbare tumorer bør initial kirurgi overvejes (B) Hvis kirurgi ikke er mulig, behandles som ved recidiv**

## Senfølger

51. **Leydigcellefunktion (serum-totaltestosteron og serum-LH) bør rutinemæssigt måles 6 måneder og 12 måneder efter afsluttet behandling for testikelkræft (B)**

    - **Ved LH < 8 IU/L og totaltestosteron > 12 nmol/L ved undersøgelse efter 6 måneder og 12 måneder, bør yderligere målinger kun foretages ved symptomer på testosteronmangel (B)**

    - **Ved LH > 8 IU/L og/eller testosteron < 12 nmol/L ved 6 måneder og 12 måneder, men ingen symptomer på testosteronmangel, bør målingerne gentages efter 24 måneder og 60 måneder (B)**

- **Patienter med totaltestosteron < 12 nmol/L ved mindst to målinger samt symptomer forenelige med testosteronmangel bør tilbydes henvisning til afdeling med andrologisk ekspertise med henblik på videre udredning og evt. testosteronsubstitution i henhold til vejledning fra Dansk Endokrinologisk Selskab (B)**

52. **Patienter behandlet med cisplatin-baseret kemoterapi bør efter 24 måneder og 60 måneder screenes for kendte risikofaktorer for hjertekarsygdom i form af hypertension, hyperlipidæmi og hyperglykæmi og bør opfordres til rygestop (MS)**

53. **Systematisk screening for sekundær cancer efter behandling for testikelkræft anbefales ikke (D)**

54. **Patienten skal spørges om symptomer på neurotoxicitet og ototoxicitet efter kemoterapi (D)**

55. **Der bør spørges ind til symptomer på testosteronmangel inklusiv erektil dysfunktion i forbindelse med måling af testosteron. Ved erektil dysfunktion bør henvises til afdeling med andrologisk ekspertise (D)**

56. **Der er øget risiko for stress og angst efter testikelkræft. Screening og intervention bør overvejes (C)**

# 2. Introduktion

Testikelkræft (TC) er den mest almindelige kræftform hos mænd i alderen 20-39 år med ca. 300 nye tilfælde årligt i Danmark. Igennem de sidste årtier har incidensen af TC i Danmark været stigende, men ser nu ud til at stagnere. Danmark er dog fortsat blandt de lande i verden med højest incidens af TC (1).
Der findes forskellige former for TC. Langt de fleste former er opstået fra en føtal germinalcelle som ikke er udviklet korrekt og dermed giver ophav til præmalign germinalcelleneoplasi in situ (GCNIS) (2). Det formodes at GCNIS i næsten alle tilfælde vil udvikle sig til en egentlig tumor som oftest inddeles i hhv. seminom og non-seminom. I sjældne tilfælde kan en germinativ tumor findes uden for testiklerne (ekstragonadal germinativ tumor), men langt det hyppigste er dog at TC er afledt af GCNIS celler og findes i testiklerne (også kaldet Type II). Det er denne patientgruppe denne retningslinje omhandler.
Der eksisterer ikke decideret screeningsprogrammer for TC som oftest opdages ved palpation af testiklerne. I de fleste tilfælde findes TC kun i én testikel og kan derfor behandles operativt ved at fjerne den kræftramte testikel (3).

Patienter med TC har en relativ 5-års overlevelse på 95 % (www.dmcg.dk) (4). Der er en øget risiko for at have GCNIS i den kontralaterale testikel på ca. 5%-6%, hvorfor der rutinemæssigt tages biopsi fra den kontralaterale testikel hos patienter under 40 år. Kendte risikofaktorer inkluderer en historik med kryptorkisme (manglende descensus), ung alder og dårlig sædkvalitet (5). Internationalt er der dog ikke konsensus om værdien af den kontralaterale biopsi. Stigende alder er forbundet med nedsat risiko for udvikling af metakron testikelkræft: I et nyligt norsk populationsbaseret studie, hvor der ikke blev screenet for kontralateral GCNIS, var risikoen for at udvikle metakron cancer 2.8% efter 20 års opfølgning for patienter > 30 år ved diagnosen sammenlignet med 6% for patienter < 30 år ved diagnosen svarende til en hazard ratio på 0.47, 95% CI: (0.36 to 0.62) (6). Danske data fra en population, hvor der ikke er screenet for kontralateral GCNIS viser at risikoen for at udvikle metakron cancer er 1.3% efter 20 års opfølgning hos mænd >40 år ved diagnosen.
Baggrundsrisikoen for udvikling af testikelkræft er 0.8% inden 75 år. Da risikoen for udvikling af metakron cancer er meget beskeden hos patienter der får stillet diagnosen TC efter 40-års alderen, anbefales det derfor, at der fra 1.1 2023 udelukkende bliver foretaget kontralateral biopsi på patienter <40 år på diagnosetidspunktet. Testikelstørrelse er en usikker risikofaktor for tilstedeværelse af GCNIS. For at komme dette nærmere skal alle patienter mistænkt for TC have estimeret deres testikelstørrelse (målt som højde x bredde x længde x 0,52) i forbindelse med den diagnostiske UL scanning størstedelen af patienter får lavet præoperativt i en tidsperiode fra 1.1 2023 og frem til vi har valide data for evt. betydning af testikelstørrelse i forhold til tilstedeværelse af GCNIS.
Arveligheden af TC er blandt de højeste af alle kræftformer og er estimeret op til 50% (7). Førstegradsslægtninge, specielt brødre og/eller sønner har forøget risiko for at udvikle TC. Ifølge et stort Nordisk studie (8), estimeres risikoen for TC hos brødre som firedobbelt i forhold til baggrundspopulationen, mens risikoen hos sønner er fordoblet. Hvis der er to eller flere tilfælde af testis cancer i familien, estimeres livstidsrisiko hos øvrige familiemedlemmer som ca. 10-11%. Genetisk er der aktuelt ikke identificeret stærke prædisponerende enkeltloci og TC må derfor betragtes som en polygenetisk sygdom. Blandt de vigtigste prædisponerende loci kan nævnes flere gener som bl.a. er involveret i tidlig udvikling af gonader og germinalceller (KITLG, DMRT1, TERT, SPRY4) (9).

Internationalt diskuteres den optimale opfølgning for patienter med stadium I sygdom og nye undersøgelser har vist, at der fortsat er en stor variation i behandlingsstrategierne. Danske patienter er hidtil blevet fulgt i et overvågningsprogram (surveillance) og er kun behandlet med strålebehandling eller kemoterapi i tilfælde af tilbagefald.

## Formål

Det overordnede formål med retningslinjen er at understøtte en evidensbaseret kræftindsats af høj og ensartet kvalitet på tværs af Danmark. Formålet er samtidigt at sørge for ensartet tilgang til udredning og behandling af mænd der er mistænkt for at have testikelkræft.
Testikelkræft er en sjælden sygdom som primært rammer unge mænd og behandlingen er behæftet med bivirkninger. Viden om behandling, behandlingsintensitet, akutte og sene bivirkninger, samt tegn på recidiv er vigtigt med henblik på at sikre en høj overlevelse.

## Patientgruppe

Patientgruppen for denne retningslinje er mænd som mistænkes for eller som har fået påvist testikelkræft som er opstået via GCNIS, de såkaldte type II tumorer. Denne retningslinje gælder ikke tumorer som ikke udvikler sig fra GCNIS (som f.eks. spermatocytisk tumor, Sertoli eller Leydig celle tumorer). Ydermere, er målgruppen mænd som tidligere er behandlet for TC, men som har senfølger.

## Målgruppe for brug af retningslinjen

Denne retningslinje skal primært understøtte det kliniske arbejde og udviklingen af den kliniske kvalitet, hvorfor den primære målgruppe er klinisk arbejdende sundhedsprofessionelle i det danske sundhedsvæsen, specielt inden for fagene urologi, patologi og onkologi hvor man har behandlingsansvar for patienter med TC.

# 3. Grundlag

## Primær screening

1. **Patienter der henvender sig med hård testikel, knudret testikel, forstørret testikel, smerter, tyngdefornemmelse eller ømhed i testikel, eller tilstedeværelse af gynækomasti skal mistænkes for testikelkræft (B)**

2. **Ved mistanke om testikelkræft palperes testiklerne (B)**

3. **Ved fortsat mistanke efter palpation henvises til urologisk afd. (B)**

### Litteratur og evidensgennemgang

Størstedelen af patienterne – hyppigst en yngre voksen - præsenterer sig med en diffus forstørrelse af testiklen eller en knudret, hård tumor, eventuelt ledsaget af tyngdefornemmelse, lokalt ubehag eller ømhed, mens smerter er mere sjældne. Typisk henvender patienterne sig primært til deres alment praktiserende læge. Den primære opgave for denne er at afklare, om der skal rejses mistanke om testikelkræft eller symptomerne skyldes anden årsag.

Den første undersøgelse af mænd med de nævnte symptomer inkluderer palpation af testiklerne og måling af se-hCG og AFP. Hvis palpationsfundet er udtalt tumorsuspekt henvises patienten til urologisk afdeling til videre udredning og behandling. Hvis palpationsfundet ikke oplagt er tumorsuspekt men heller ikke påviser anden årsag til symptomerne henvises patienten til ultralydsundersøgelse af testes. Hvis der ved ultralydsundersøgelsen påvises tumor i testiklen, henvises patienten til urologisk afdeling til videre udredning og behandling.

Hvis patienten henvender sig på grund af gynækomasti bør der ved den første undersøgelse ud over palpation af mammae også foretages testispalpation, idet gynækomasti kan skyldes en hCG-producerende testikelkræft. Hvis palpationsfundet er tumorsuspekt henvises patienten til urologisk afdeling til videre udredning og behandling. Hvis der ikke er tumorsuspekte testis forandringer men udelukkende gynækomasti henvises patienten til videre udredning og behandling hos endokrinologer/androloger vedrørende gynækomastien (se evt. guideline "Gynecomastia evaluation and management", Andrology 2019) (10).

Infektioner i form af epididymitis eller orkitis er hyppigere end testikelkræft, og derfor behandles mange af patienterne ofte i første omgang med antibiotika. Smerter vil være et fremtrædende symptom ved disse tilstande og ved epididymitis er epididymis fortykket og øm. Hvis infektionsmistanken er højere end mistanken om testikelkræft behandles patienten med antibiotika og revurderes efter 3 uger. Hvis man på dette tidspunkt ikke kan udelukke testikelkræft, henvises patienten til urologisk afdeling til udredning og behandling som anført ovenfor.

### Patientværdier og – præferencer

Patienters præference i forhold til udredningsforløb er ikke undersøgt. Ovenstående udredning baserer sig på rationel medicinsk tankegang.

### Rationale

Der lægges vægt på en hurtig henvisning til specialiseret udredning og behandling i de tilfælde, hvor der er oplagt mistanke om testikelkræft. Omvendt er det også vægtet højt, at det ikke er alle patienter med testikelrelaterede symptomer, der henvises til urologiske afdelinger idet andre årsager end testikelkræft ofte er forklaringen på symptomerne. De patienter, der først henvises 3 uger efter behandling for formodet epididymitis har samme prognose som de patienter, der henvises efter første undersøgelse.

### Bemærkninger og overvejelser

Den skitserede primære screening er i overensstemmelse med en mangeårig tradition i Danmark og der foreslås ingen ændringer i denne.

## Udredning og behandling – urologisk

4. **Ved fortsat mistanke om testikelkræft:**
    - **Ultralydsscanning af scrotum og udmåling af testikelvolumen af den ikke tumorsuspekte testikel (målt som højde x bredde x længde x 0,52) (B)**
    - **Måling af tumormarkører i serum inden orkiektomi (B)**
        - **alfa-føtoprotein (AFP)**
        - **beta-human choriogonadotropin (beta-hCG)**
        - **LDH**
    - **Foretage sæddeponering (B)**
    - **Herefter foretages eksploration via inguinal adgang (B)**
5. **Hvis peroperativ frysebiopsi viser malign germinalcelletumor foretages inguinal orkiektomi hos alle (A) og kontralateral biopsi hos patienter < 40 år (C).**
   **Der anbefales frysebiopsi: Ved forhøjede tumormarkører (AFP + hCG) og klinisk mistanke om testikelkræft kan orkiektomi foretages uden at afvente svaret på frysebiopsien peroperativt (B)**

## Litteratur og evidensgennemgang

*Tumormarkører*

Hos patienter mistænkt for testikelkræft foretages måling af tumormarkørerne AFP, hCG og LDH i serum få dage forud for kirurgisk indgreb. Svar på tumormarkører bør foreligge inden det kirurgiske indgreb.
Forhøjelse af en eller flere af markørerne er en positiv prædiktiv markør for tilstedeværelse af germinalcelletumor. Mangel på markørforhøjelse udelukker ikke germinalcelletumorer.
For den patologiske undersøgelse af en frysebiopsi vil oplysninger om tumormarkørniveauer være vejledende.

*Sæddeponering*

Mænd med testikelkræft har oftest en grad af nedsat sædkvalitet og alle, der mistænkes for testikelkræft bør tilbydes sæddeponering inden operation. Deponering bør foregå før operation fordi det hos nogle få patienter er den tumorbærende testiklen, der udelukkende bidrager til spermatozoproduktionen. Hvis det ikke lykkes at foretage sæddeponering inden operation, bør det tilbydes snarest muligt herefter, idet en efterfølgende kemoterapi eller stråleterapi direkte mod den tilbageværende testis vil have en negativ indvirkning på spermatogenesen.

Hvis der ved forsøg på sæddeponering er azospermi – og dermed intet at kryopræservere - bør muligheden for testikulær sæd ekstraktion (TESE) i forbindelse med den skrotale eksploration overvejes.

*Inguinal eksploration, frysebiopsi og orkiektomi*

Patienter, hvor den kliniske mistanke om testikelkræft opretholdes, skal have foretaget inguinal eksploration, hvor der tages biopsi fra det tumorsuspekte område. Biopsien bør vurderes som en "frysebiopsi" peroperativt. Orkiektomi bør først foretages, når vurderingen af biopsien konkluderer, at det drejer sig om germinalcelle cancer. Hvis det ved operationen findes, at testikelforandringen makroskopisk er forenelig med en tumor og at tumormarkørerne AFP eller hCG er signifikant forhøjede kan orkiektomi uden forudgående frysebiopsi.

Radikal orkiektomi foretages gennem en inguinal adgang. Den tumoromdannede testikel fjernes sammen med sædleder på niveau med den interne inguinale ring.
Som hovedregel skal orkiektomi foretages inden anden behandling. Det kirurgiske indgreb skal foretages hurtigst muligt, dog med hensyntagen til at patienten skal nå at sæddeponere 1-3 gange inden.
Hos patienter med livstruende metastatisk sygdom og svær forhøjelse af AFP eller HCG, bør orkiektomi ikke udsætte start på kemoterapi, men denne foretages når kemoterapien er afsluttet, f.eks. i forbindelse med evt. operation for resttumor. Det er hos disse patienter er det usikkert, hvornår der skal foretages kontralateral biopsi, aktuelt gøres det 1-2 år efter afsluttet kemoterapi.

*Biopsi af den kontralaterale testikel – Germinalcelleneoplasia in situ (GCNIS)*

GCNIS er præinvasive celler, der findes i tubuli seminiferi. GCNIS i engelsksproget litteratur har siden 2016 været den anerkendte betegnelse for de celler, der tidligere blev kaldt Carcinoma-in-situ (CIS) (11, 12). Associationen mellem forekomsten af GCNIS og efterfølgende udvikling af germinalcelletumorer (GCT) blev første gang beskrevet i 1972 (13) [1c]. GCNIS kan udvikles både til seminom og non-seminom, men ikke til spermatocytisk tumor (tidligere kaldt spermatocytom eller spermatocytisk seminom) (11, 14). GCNIS-celler er formentlig gonocytter, der ikke er differentieret normalt og har beholdt en høj ekspression af

pluripotensrelaterede faktorer som f.eks OCT4, NANOG, og AP2-gamma. Normalt skal gonocytter differentiere sig til spermatogonier i føtallivet eller den tidlige barndom. Den videre udvikling af de ikke differentierede gonocytter til egentlige GCNIS-celler med invasivt potentiale sker formentlig i løbet af barndommen og puberteten (15, 16).
Det er estimeret, at den overordnede prævalens af GCNIS og GCNIS som allerede har udviklet sig til GCT i den danske normalbefolkning er under 1% (17) [2b], hvorimod den tilsvarende prævalens er ca. 2-3% blandt mænd, der har haft kryptorkisme (18) [2b]. Hos mænd, der er behandlet for unilateral TC, er prævalensen af GCNIS i den tilbageværende, kontralaterale testis 5-6% (19).
Det antages, at alle tilfælde af ubehandlet GCNIS udvikler sig til TC. Studiet, der kunne have bevist dette blev dog afbrudt, da man efter 7 års observationstid fandt, at 70% af mænd med GCNIS havde udviklet TC (20) [1c]. Teoretisk kan det således ikke udelukkes at enkelte tilfælde af GCNIS ikke udvikles til invasiv cancer.
GCNIS giver isoleret set ikke anledning til symptomer, og tilstanden kan ikke opdages hverken ved selvundersøgelse, klinisk undersøgelse eller ultralydsscanning. Testikler med GCNIS er sædvanligvis atrofiske med et medianvolumen på 10-12 ml (19), men lidt over 10% af testikler med GCNIS er over 25 ml store vurderet ved palpation. For patienter med testis volumen <10 ml og en alder <25 år er risikoen for GCNIS i den kontralaterale testis >25% (21) [2b].
Detektion af GCNIS kan aktuelt kun ske ved undersøgelse af en kirurgisk testisbiopsi. Hos voksne findes GCNIS sædvanligvis diffust spredt i testiklen (20), og en biopsi, der er mindst 3 x 3 x 3 mm, er oftest tilstrækkelig til at detektere GCNIS. De enkelte publikationer, der findes om falsk-negative fund (TC i testikler, hvor der ved tidligere testisbiopsi ikke blev detekteret GCNIS), viser, at denne antagelse ikke gælder i alle tilfælde. Det er foreslået, at der bør tages to eller flere biopsier fra ”store” testikler for at sikre sensitiviteten (22) [2b]. I en efterundersøgelse af en gruppe danske patienter, der var screenet for GCNIS uden at det var fundet, blev risikoen for udvikling af en metakron cancer estimeret til 1.9% mod 3.1% i en ikke screenet gruppe (23) [2b]. I hvilket omfang udvikling af metakron testiscancer hos patienter, der var fundet ikke at have GCNIS, kan tilskrives tekniske aspekter er indtil nu uafklaret. I præparationen af testisbiopsier er det væsentligt, at fixeringen sker i et fixativ, der bevarer morfologien tilstrækkeligt, f.eks Stieve’s fixativ eller GR-fixativ (modificeret Stieve’s fixativ). Formalinfixering leder til skrumpningsartefakter, som forhindrer en optimal morfologisk beskrivelse.
Stigende alder er forbundet med nedsat risiko for udvikling af metakron testikelkræft: I et nyligt norsk populationsbaseret studie, hvor der ikke blev screenet for kontralateral GCNIS, var risikoen for at udvikle metakron cancer 2.8% efter 20 års opfølgning for patienter > 30 år ved diagnosen sammenlignet med 6% for patienter < 30 år ved diagnosen svarende til en hazard ratio på 0.47, 95% CI: (0.36 to 0.62) (6) . Danske data fra en population, hvor der ikke er screenet for kontralateral GCNIS viser at risikoen for at udvikle metakron cancer er 1.3% efter 20 års opfølgning hos mænd >40 år ved diagnosen. Baggrundsrisikoen for udvikling af testikelkræft er 0.8% inden 75 år. Da risikoen for udvikling af metakron cancer er meget beskeden hos patienter der får stillet diagnosen TC efter 40-års alderen, anbefales det derfor, at der fra 1.1 2023 udelukkende bliver foretaget kontralateral biopsi på patienter <40 år på diagnosetidspunktet. Testikelstørrelse er en usikker risikofaktor for tilstedeværelse af GCNIS. For at komme dette nærmere skal alle patienter mistænkt for TC have estimeret deres testikelstørrelse i forbindelse med den diagnostiske UL scanning størstedelen af patienter får lavet præoperativt i en tidsperiode fra 1.1 2023 og frem til vi har valide data for evt. betydning af testikelstørrelse i forhold til tilstedeværelse af GCNIS. Testikelvolumen skal dokumenteres i den urologiske journal. GCNIS kan behandles enten med orkiektomi eller stråleterapi. I tilfælde af GCNIS i en

tilbageværende testikel, kontralateralt til en tumor eller bilateral GCNIS vælges oftest stråleterapi. Hvis der udelukkende findes GCNIS i en af to testes (som det af og til findes hos mænd, der biopteres som led i fertilitetsudredning) foretrækkes orkiektomi af testiklen med GCNIS for at spare den anden, ikke GCNIS bærende testis for en medbestråling (24).

### Patientværdier og – præferencer

Kontralateral biopsi har været rutine i Danmark siden midten af 1980'erne i Østdanmark og 1990'erne i Vestdanmark. Der er ikke foretaget systematiske undersøgelser af patientpræferencer i forhold til om patienter med TC finder det har værdi at få foretaget kontralateral biopsi mhp. at mindske risikoen for udvikling af bilateral TC.

### Rationale

Der lægges vægt på et stringent udrednings- og behandlingsforløb, der dels sikrer patienterne mod unødig forsinkelse af behandlingen dels sikrer, at der gives tid til foretagelse af sæddeponering. Sæddeponering vil oftest blot udsætte operationstidspunktet med 8-10 dage, hvilket som udgangspunkt ikke får negative langtidskonsekvenser for patienterne.
Vægtningen af anvendelse af frysebiopsier og tumormarkører skal hjælpe til at sikre, at der ikke foretages orkiektomi på patienter, der ikke har malign sygdom.
Der ændres på anbefalingerne om foretagelse af kontralateral biopsi, idet evidensgrundlaget for biopsi hos patienter > 40 år er beskedent. Som tidligere angivet arbejder vi vedvarende på at afklare hvilke patientgrupper der bør biopteres.

### Bemærkninger og overvejelser

Det beskrevne er en præcisering af at arbejdsgruppen tillægger anvendelse af frysebiopsi og måling af tumormarkører stor værdi.

## Urologisk opfølgning og stadieinddeling

6. **Ved forhøjede tumormarkører præoperativt skal urologisk afdeling sikre ugentlig måling af tumormarkører indtil disse normaliseres eller stiger eller forløbet er overtaget af onkologisk afdeling (B)**

7. **Urologisk afdeling bestiller computer tomografi (CT scanning) af thorax, abdomen og pelvis til perineum med intravenøs kontrast. CT scanning foretages hos alle patienter som led i stadieinddeling efter orkiektomi (A)**

    - **PET-CT har ingen plads i den primære udredning eller stadieinddeling (B)**

8. **Efter orkiektomi for testikelkræft skal patienterne henvises til opfølgning på onkologisk center (Aarhus, Aalborg, Odense eller Rigshospitalet) (MS)**

## Litteratur og evidensgennemgang

**Tabel 1.** Procedurer ved stadieinddeling:

| Test | Rekommandation | Grad |
|---|---|---|
| **Serum tumormarkører** | Alfafetoprotein (AFP), human choriogonadotropin (hCG), laktat dehydrogenase (LDH) | A |
| **CT scanning af thorax, abdomen og pelvis** | Alle patienter | A |
| **Ultralydsscanning af testikler** | Alle patienter med efterfølgende dokumentation af volumen i journal | A |
| **CT scanning af cerebrum** | Hos patienter tilhørende dårlig prognose gruppe | D |
| | **Yderligere undersøgelser** | |
| **Undersøgelser vedr. fertilitet** | Total testosteron<br>LH<br>Sædanalyse | B |
| **Diskutere sæddeponering med alle mænd inden orkiektomi, eller senest inden start på behandling for dissemineret sygdom** | | A |

Hos patienter mistænkt for TC foretages en trans-skrotal ultralydsundersøgelse af testis (25) (tabel 1). Serum tumormarkører AFP, beta-hCG og LDH vurderes som led i diagnose og behandlingen af TC (26). Hvis ultralydscanningen påviser en tumor, bekræftes diagnosen ved eksplorativt indgreb ved tvivlstilfælde med peroperativt frysesnit.
Afklaring af evt. metastatisk sygdom sker ved hjælp af CT eller MR scanning af thorax og abdomen, med specielt fokus på para-aortiske lymfekirtler som vigtigste lymfedrænagevej fra testes. Hepatocellulært carcinom, ventrikelcancer og andre maligne sygdomme kan have forhøjede serumniveauer af AFP og / eller beta-hCG, hvorfor det anbefales at sikre en histopatologisk diagnose. Det betyder at såfremt patienten er i dårlig prognosegruppe og skal behandles uden forudgående orkiektomi, bør der foretages biopsi fra metastase ved mindste tvivl.

*Radiologiske undersøgelser*
CT scanning af thorax, abdomen og pelvis til perineum med intravenøs kontrast foretages hos alle patienter som led i stadieinddeling efter orkiektomi. P.gr.a. de anatomiske forhold vil lymfeknude metastaser fra højresidig testiscancer hyppigt ses imellem aorta og vena cava/bag vena cava, mens metastaser fra venstresidig testiscancer hyppigst vil ses under nyre hilus til venstre for aorta. Det er på CT ikke muligt at se mikrometastaser, og forskellige cut-offs for hvornår en lymfeknude er forstørret er vist at ændre forholdet mellem falsk positive og falsk negative betydeligt (27). Konkret anbefales der et cut-off på 10 mm i kort-akse diameter til at skelne mellem normal og abnorm retroperitoneal lymfeknude og at lymfeknuder mellem 8-10

mm i kort akse beskrives som suspekte (28). Erfaring viser at mere end 3-4 lymfeknuder ved nyrehilus på 6-8 mm i korteste aksiale diameter ligeledes er suspekt.

Ved forstørrede lymfeknuder >10 mm i korteste akse anbefales om muligt ultralydsvejledt biopsi ellers fornyet skanning indenfor 6-8 uger. Ved suspekte lymfeknuder på 8-10mm i korteste akse anbefales fornyet CT skanning indenfor 6-8 uger. Viser CT skanningen efter 6-8 uger vækst – uafhængigt af negative tumormarkører – bør der foretages biopsi.
Hvis biopsien tyder på at det drejer sig om teratom metastase, bør denne fjernes kirurgisk – hvis teknisk muligt laparoskopisk. Ved radikal kirurgi er der ikke behov for efterbehandling hos denne patientgruppe.
Baseret på tilgængelige data forbedrer PET-CT ikke sensitiviteten ved stadieinddeling i forhold til CT scanning (29). Selv ikke ved høj-risiko stadium I patienter har PET vist sig tilstrækkelig følsom til at vise tidlig metastatisk sygdom (30). PET-CT scanning kan derfor ikke anbefales uden for protokollerede studier som en del af rutine stadieinddelings procedure. MR-skanning anvendes ikke rutinemæssigt til stadieinddeling, men har en plads ved allergi overfor CT kontrastmidler, og ved primær mistanke om knoglemarvs – eller central nervesystems involvering (31).
Hos patienter med ekstragonadal germinalcelletumor i mediastinum eller retroperitoneum er primær billeddiagnostik: CT af thorax, CT af abdomen og pelvis til perineum, UL scanning og kirurgisk biopsi fra begge testikler for at afklare evt. forekomst af (regredieret) germinalcelletumor og/eller GCNIS.

### Patientværdier og – præferencer

Der er ikke kendte alternative rationelle undersøgelser til stadieinddeling af TC. Diskussioner af præferencer er derfor ikke relevant.

### Rationale

Der er ikke kendte alternative rationelle undersøgelser til stadieinddeling af TC.

### Bemærkninger og overvejelser

Der er ingen særlige bemærkninger eller overvejelser.

## Patologi

**9. Histopatologisk klassifikation af germinalcelletumorer foretages i henhold til seneste World Health Organization (WHO) 2022 klassifikation (B)**

**10. Orkiektomipræparatet skal sendes til patologiafdelingen straks efter udtagelse, hvor der kan udtages væv til Dansk Cancer Biobank efter gældende retningslinjer, såfremt tumors størrelse og lokalisation tillader det (D)**

**11. Orkiektomipræparatet skal af fikseringsfremmende årsager flækkes med mindst et inkomplet saggitalt snit gående mod rete testis og epididymis. Orkiektomipræparatet bør som minimum fiksere i 24 timer (D)**

**12. Den makroskopiske vurdering og beskrivelse af orkiektomipræparat med tumor bør følge et til formålet nationalt udarbejdet skema 1 (Bilag 3) og omfatte (B):**

- **Mål af orkiektomipræparatet i 3 dimensioner; herunder længden af funiklen og størrelsen af testis i 3 dimensioner**
- **Tumors lokalisation samt største tumordiameter. Ved multifokal tumor angives antal af foci, og største diameter af hver fokus måles for sig**
- **Tumors udseende; herunder beskrivelse af heterogenitet, farve, konsistens (fast, solid, cystisk, gelatinøs), blødning, nekrose, cystedannelse, brusk- og knogledannelse etc. Ved multifokal tumor om snitfladen varierer mellem foci**
- **Tumors relation til mediastinum testis med rete testis, hilært/paratestikulært bløddelsvæv, epididymis, tunica albuginea, tunica vaginalis (og evt. scrotum hvis medreseceret) og funikel**
- **Beskrivelse af funikel, inkl. snitflade**
- **Radikalitet**

**13. Udtagning af vævssnit bør følge et til formålet nationalt udarbejdet skema 1 (Bilag 3) og omfatte: (B)**

- **Funikelresektionsrand, fuldt tværsnit midt på funikel samt snit fra funiklen ved øvre testispol lige superiort for caput epididymis, hvor funiklen definitionsmæssigt begynder (disse afskæres først for at undgå utilsigtet tilblanding af tumorceller)**
- **Repræsentative tumorsnit, inklusivt tumorvæv fra områder med nekrose og blødning, mindst 1-2 snit pr. tumorcentimeter, (storsnit kan anbefales) og snit skal inkludere relation til rete testis, hilært/paratestikulært bløddelsvæv, epididymis, tunica albuginea og evt. tunica vaginalis; selvsamme for scrotum hvis (sjældent) medreseceret og i disse tilfælde også snit med relation til evt. resektionsflade)**
- **Snit fra forandringer i øvrigt.**
- **Snit fra ikke-tumorinfiltreret testisparenkym (hvis ikke repræsenteret i udtagne tumorsnit samt biobankssnit med normalt væv)**

**14. Den mikroskopiske vurdering bør følge et til formålet nationalt udarbejdet skema 2 (Bilag 4) og omfatte: (B)**

- **Tumorklassifikation iht. WHO 2022 klassifikationen med angivelse af de tilstedeværende tumorkomponenter, inklusiv procentuelle mængdeforhold**
- **Største tumordiameter. Ved multifokalitet (uanset rent seminom eller blandningstumor/non-seminom), anvendes diameter af største fokus som mål for største tumordiameter, og der kodes multifokal. Største diameter af øvrige foci nævnes i rapporten**
- **Tilstedeværelse/fravær af pagetoid rete involvering af GCNIS**
- **Tilstedeværelse/fravær af rete testis invasion**
- **Tilstedeværelse/fravær af invasion i hilært/paratestikulært bløddelsvæv**
- **Tilstedeværelse/fravær af invasion i epididymis**
- **Tilstedeværelse/fravær af invasion i funiklen**
- **Tilstedeværelse/fravær af invasion i tunica albuginea**
- **Tilstedeværelse/fravær af invasion i tunica vaginalis (evt. scrotum)**
- **Tilstedeværelse/fravær af karinvasion; i tilfælde af karinvasion angives tumorkompont ved blandingstumorer**
- **Tilstedeværelse/fravær af fri funikelresektionsrand**
- **Forandringer i testisparenkymet i øvrigt, herunder GCNIS**

**15. Orkiektomipræparat indeholdende malign germinalcelletumor skal gives patologisk T-stadium efter modificeret Union for International Cancer Control (UICC) Tumor-Node-Metastasis (TNM) 8. udgave (D)**

**16. Patoanatomisk undersøgelse af kontralateral biopsi følger nationale retningslinjer (D)**

**17. Den makroskopiske og mikroskopiske vurdering af resttumor i retroperitoneum ved kirurgi bør omfatte: (D)**

- **Antal vævsstykker og mål i 3 dimensioner**
- **Antal lymfeknuder med og uden tumor**

- **Mål af største tumorinfiltrerede lymfeknude/lymfeknudekonglomerat**
- **Radikalitet/resektionsforhold**
- **Tilstedeværelse af nekrose og/eller vitalt tumorvæv med procentfordeling herunder teratom og evt. somatisk malignitet og i så fald type**

**18. Patoanatomiske besvarelser omhandlende testikelkræft skal følge SNOMED (Systematized Nomenclature of Medicine) - kodevejledning på www.patobank.dk (D)**

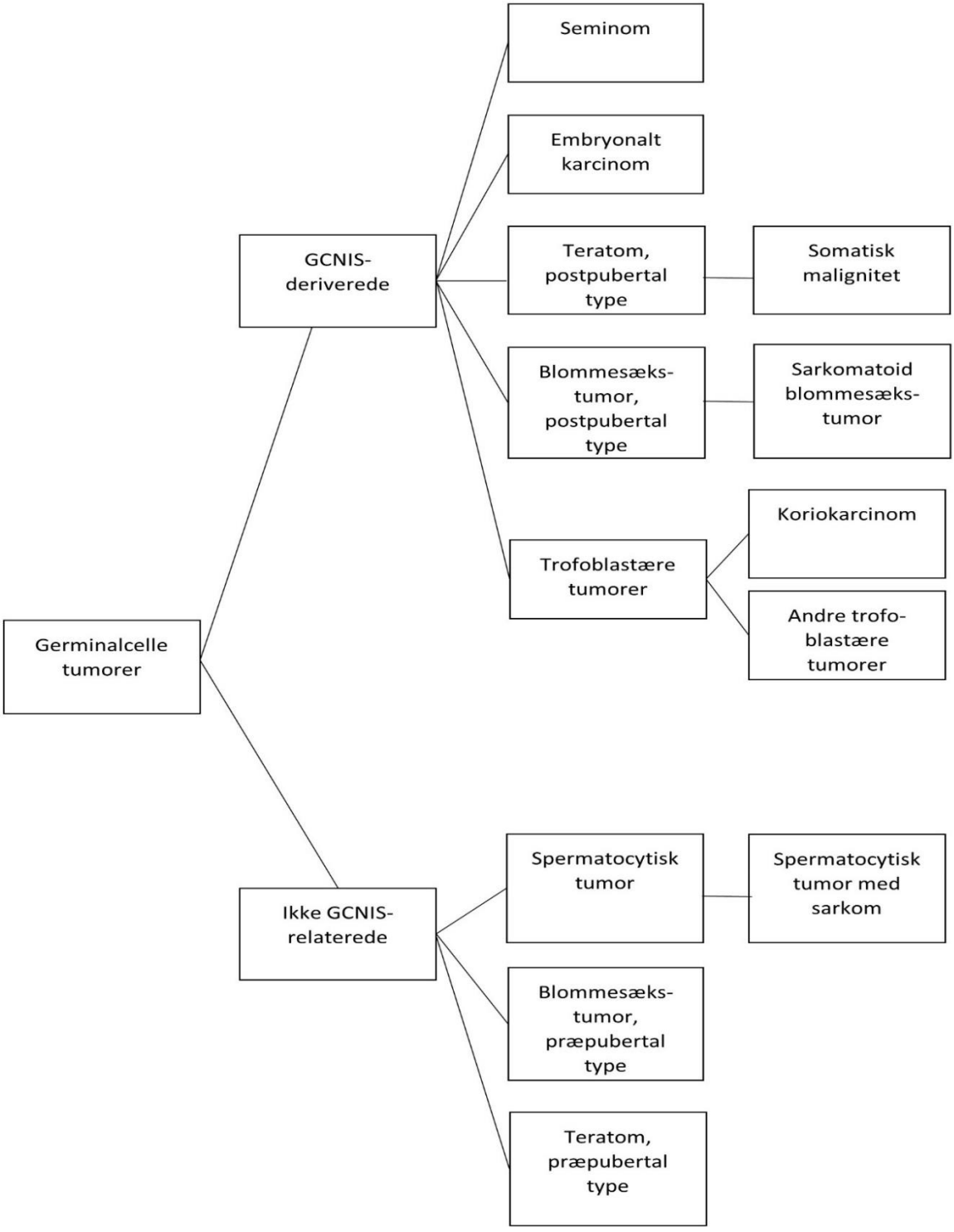
## Litteratur og evidensgennemgang

Evidensgrundlaget for anbefalingerne baseres på seneste WHO 2022, ISUPs seneste anbefalinger (2015) samt nyeste guidelines fra ICCR (2023) og RCPath (12, 32-39). Evidensgrundlaget for de internationale anbefalinger og guidelines bygger hovedsageligt på kohortestudier, case-serier og anbefalinger fra internationale ekspertpaneler, således henholdsvis evidensniveau 2b, 4 og 5; tillige enkelte systematiske reviews, evidensniveau 2a. Der henvises hertil for yderligere evidensgennemgang ud over de nedenfor anførte referencer.

*Histopatologisk klassifikation*

Germinalcelletumorer i testis klassificeres efter 2022 WHO-kriterierne, hvor tumorerne patogenetisk inddeles i to forskellige grupper: Tumorer udgået fra germinalcelle neoplasi in situ (GCNIS) og ikke GCNIS-relaterede tumorer (12, 32, 40), (fig. 1). Maligne germinalcelletumorer hos voksne udvikles fra GCNIS og inddeles overordnet i rent seminom og non-seminom (NSGCT). NSGCT kan ses med en enkelt tumorkomponent, men oftest med to eller flere tumorkomponenter som en blandet germinalcelletumor (med eller uden samtidig seminom-komponent) (32, 40). Maligne germinalcelletumorer kan også ses primært ekstragonadalt med lokalisation svarende til midlinje i hjernen og anteriore mediastinum (41-43). Der kan også ses primær debut i retroperitoneum, men det er omdiskuteret, hvorvidt der i disse tilfælde er tale om metastaser, eller om betingelserne for en primær ekstragonadal malign germinalcelletumor er til stede retroperitonealt (41-43). I nogle tilfælde kan en malign germinalcelletumor i testis hele op med ardannelse uden resttumor, men med eventuel tilstedeværelse af GCNIS i omgivende testisvæv. En sådan ardannelse betegnes et fibrøst ar, og i patologibesvarelse kan det, såfremt nogle af kriterierne er opfyldt, anføres, at det kan dreje sig om en regredieret germinalcelletumor (32, 44) [4].

Germinalcelletumorer, der ikke er relaterede til GCNIS (foruden spermatocytisk tumor), ses typisk hos børn og er ikke omfattet af nærværende retningslinje; dog med undtagelse af den benigne tumortype teratom, præpubertal type, som kan forekomme i den postpubertale testis (32, 40, 45-48) [4]. Man har overvejet, om disse benigne teratomer hos voksne har været til stede uerkendt siden barndommen (46).




**Figur 1.** WHO 2022 klassifikation af germinalcelletumorer med inddeling i tumorer deriverede fra germinalcelle neoplasi in situ (GCNIS) og ikke GCNIS-relaterede tumorer.

Tumorerne vil typisk have karakter af epidermoid cyste eller dermoid cyste, men enkelte tilsyneladende benigne testikulære teratomer med andre elementer er beskrevet (45, 46). Hos voksne er dette således en vigtig differentialdiagnose til det 'vanlige' GCNIS-deriveret maligne teratom af postpubertal type. For at stille diagnosen teratom, præpubertal type hos voksne kræves meget snævre kriterier med fravær af følgende: Cytologisk atypi, GCNIS, signifikant tubulær atrofi/tubulær sklerose (kun meget smal bræmme med trykatrofi kan ses), fibrøst ar, nedsat spermatogenese, mikrolithiasis og amplifikation af kromosom 12p (inkl. isokromosom 12p) (45, 46) [4]. Amplifikation af kromosom 12p ses i op mod 85% af germinalcelletumorer udgået fra GCNIS i modsætning til de ikke GCNIS-relaterede tumorer (32, 40) [2b]. En normal undersøgelse for 12p støtter således, at der kan være tale om teratom, præpubertal type, men udelukker dog ikke, at der kan være tale om et vanligt postpubertalt teratom. FISH-undersøgelse (og PCR) for 12p/i12p er indkørt på Rigshospitalet, der kan være behjælpelig med undersøgelsen.
Teratom, præpubertal type kan i teorien også ses ekstragonadalt (som hos børn) (41-43, 49) . I modsætning til seminom er spermatocytisk tumor ikke udviklet fra GCNIS og betragtes som benign (32, 40). I få tilfælde af spermatocytisk tumor kan ses malignitet i form af sarkomkomponent (32).

*Patoanatomisk undersøgelse af orkietomipræparat – makroskopi*
Skema til makroskopisk undersøgelse anvendes (skema 1 samt vejledning til skema 1, bilag 3). Operationspræparatet modtages helst frisk og ufikseret på patologiafdelingen, så der kan tages stilling til evt. udtagning af tumorvæv og normalt væv til den nationale Dansk Cancer Biobank (DCB) (50), såfremt tumors størrelse og lokalisation tillader det. I udvalgte tilfælde skal udføres peroperativ fryssnitsundersøgelse på væv fra tumor med henblik på bekræftelse af diagnosen (malign germinalcelletumor) og dermed sikker indikation for orkiektomi samt kontralateral biopsi. Når testis modtages med eller uden formalin inspiceres tunica vaginalis mhp. evt. tumorinvolvering, hvilket dog sjældent ses. Testis flækkes med et inkomplet sagittalt snit gående mod rete testis og epididymis. Der kan med fordel lægges yderligere sagittale fikseringssnit. Vævsfiksering i minimum 24 timer anbefales, da utilstrækkelig fiksering vil kompromittere morfologi såvel som evt. immunhistokemiske undersøgelser (33). Efter fiksering (og før selve testis og tumor udskæres) udtages fulde tværsnit fra funikelresektionsranden, midt på funiklen samt fra funiklen ved øvre testispol lige superiort for caput epididymis, hvor funiklen definitionsmæssigt begynder (33, 34), (jf. vejledning til skema 1, bilag 3); dette for at undgå utilsigtet tilblanding af tumorceller. Oftest er parietale blad af tunica vaginalis gennemskåret perioperativt eller i forbindelse med udtagning af væv til DCB og krænget ind mod bløddelsvævet ved hilus og derfor vanskelig at identificere. Såfremt der er indvækst/gennemvækst hertil, vil dette dog kunne erkendes perioperativt og ved modtagelse på patologiafdelingen, idet parietale blad af tunica vaginalis ofte vil være fastsiddende svarende til området med indvækst/gennemvækst (33). Funikelmål, testis- og tumorstørrelse måles. Ved multifokal tumor angives antal af foci, og største diameter af hver fokus måles for sig. Tumors udseende beskrives, og ved multifokalitet om det varierer mellem foci. Fotos kan med fordel anvendes. Fra tumor tages snit, der repræsenterer tumorvæv af makroskopisk forskelligt udseende, inklusivt tumorvæv fra områder med nekrose og blødning, mindst 1-2 snit pr. tumorcentimeter (storsnit kan anbefales), og snittene skal inkludere (jf. skema 1):

- Tumor med relation til mediastinum testis med rete testis
- Tumor med relation til hilært/paratestikulært bløddelsvæv
- Tumor med relation til epididymis

- Tumor med relation til tunica albuginea og evt til tunica vaginalis (og scrotum hvis medreseceret og så også relation til evt. resektionsflade/resektionsrand).

Endeligt tages 1-2 snit fra ikke-tumorinfiltreret testisparenkym (hvis ikke inkluderet tilstrækkeligt i udtagne tumorsnit og evt. normalt væv til biobank).

*Patoanatomisk undersøgelse af orkiektomi – mikroskopi og immunhistokemi*
Skema til mikroskopisk beskrivelse anvendes (skema 2 samt vejledning til skema 2, bilag 4).
Patologirapporten skal indeholde oplysninger om:

Tumorstørrelse: I rent seminom har tumorstørrelse tidligere været en vigtig prognostisk faktor. I et systematisk review fra 2017 af 20 kohortestudier inkluderende patienter med klinisk stadium I sygdom øgedes risikoen for relaps med tiltagende tumorstørrelse (51) [2a]; endvidere er der i enkelte retrospektive kohortestudier påvist association mellem tiltagende tumorstørrelse og dissemineret sygdom på diagnosetidspunktet (52, 53) [2b]. Tilsvarende evidens bag tumorstørrelse som prognostisk faktor for NSGCT har hidtil ikke været tilstede (37). Ved multifokalitet (uanset rent seminom eller blandningstumor/non-seminom), måles diameter af største fokus og anvendes som mål for største tumordiameter, og der kodes multifokal. Største diameter af øvrige foci nævnes i rapporten. Så vidt vides foreligger der ingen studier, der underbygger denne fremgangsmåde ved multifokal tumor, men det besluttes at følge anbefalingerne fra ISUP, ICCR og RCPath (33, 34, 37-39) [5].
To nylige danske studier viser at tumorstørrelse ikke har selvstændig prognostisk betydning for recidiv hos patienter med SGCT men hos NSGCT (54, 55).

Tumorklassifikation: Jf. WHO 2022-kriterierne (12), med angivelse af de tilstedeværende tumorkomponenter inklusiv procentuelle mængdeforhold. Især procentdelen af tumorkomponenten embryonalt karcinom har været associeret med øget risiko for relaps hos patienter med klinisk stadium I non-seminom (36, 56). Et nyligt systematisk review og metaanalyse fra 2019 af 24 kohortestudier understreger betydningen af embryonalt karcinom som prognostisk faktor for relaps, men finder at bare tilstedeværelsen af embryonalt karcinom synes lige så prognostisk, som en tumor med mere end 50% embryonalt karcinom (57) [2a].
Et nyligt dansk studie viser at forekomst af embryonalt karcinom har en selvstændig prognostisk betydning for recidiv hos patienter med NSGCT og at det har betydning om embryonalcelle karcinom er den dominerende komponent (55).

Tumors relation til rete testis: Indvækst i rete testis kræver tumorinfiltration omkring retestrukturer (se fig. a, bilag 5). Pagetoid spredning af GCNIS regnes ikke for tumorindvækst (se fig. b, bilag 5), men bør rapporteres. Rete testis invasion har i enkelte, tidligere studier været associeret med øget risiko for relaps hos stadium I seminom patienter (58), men som det ovennævnte systematiske review fra 2017 påpeger (51), har tidligere studier oftest metodemæssige udfordringer vedrørende definitionen af rete testis invasion, hvor det oftest er uklart, om man har skelnet mellem pagetoid rete involvering og reel rete testis invasion. I et studie fra 2024 med sikker skelnen mellem pagetoid og stromal involvering, fandt man en 81% øget risiko for recidiv ved stromal rete testis invasion (54).
I non-seminom tumorer er betydningen af rete testis invasion som prognostisk faktor sparsomt belyst, om end et retrospektivt kohortestudie fandt rete testis invasion (og ikke pagetoid spredning) associeret med dissemineret sygdom på diagnosetidspunktet (59) [2b].

Tumors relation til hilært bløddelsvæv: Hilært bløddelsvæv defineres som det ekstratestikulære (peri-/paratestikulære) karrige bindevæv og fedtvæv, der findes i forlængelse af rete testis lokaliseret i området ved ductuli, caput epididymis og inden basis af funiklen starter (34, 37), (se fig. c og d, bilag 5). Selv om den ekstratestikulære spredningsvej af testistumorer langt overvejende finder sted via invasion i det hilære bløddelsvæv (59, 60) [2b], er dets prognostiske betydning yderst sparsomt belyst. Et retrospektivt kohortestudie af 148 non-seminom tumorer fandt invasion i hilært bløddelsvæv associeret med dissemineret sygdom på diagnosetidspunktet (59) [2b]. Et nyligt studie fra 2018 med 211 cases af rent seminom fandt invasion i hilært bløddelsvæv signifikant associeret med dissemineret sygdom på diagnosetidspunktet i univariabel analyse, men ikke i den multivariable analyse (52) [2b].
Et nyligt dansk studie viser at forekomst af invasion i det hilære bløddelsvæv har en selvstændig prognostisk betydning for recidiv både hos stadium I patienter med NSGCT og SGCT (54, 55).

Tumors relation til epididymis: Dets prognostiske værdi er ligeledes sparsomt belyst. Et nyligt studie fra 2019 med 332 cases af rent seminom fandt invasion i epididymis som en uafhængig risikofaktor for dissemineret sygdom på diagnosetidspunktet (53). Ovennævnte studie fra 2018 med 211 cases af rent seminom fandt invasion i epididymis signifikant associeret med dissemineret sygdom på diagnosetidspunktet i univariabel analyse, men ikke i den multivariable analyse (52) [2b].

Tumors relation til funikel: Direkte invasion i funiklen defineres som tumor voksende ind i basis af funiklen ved øvre testispol lige superiort for caput epididymis, hvor funiklen definitionsmæssigt begynder (se vejledning til skema 1, bilag 3) – og er således en makroskopisk vurdering, da hilært bløddelsvæv vanskeligt lader sig skelne fra bløddelsvævet i funiklen ved den mikroskopiske undersøgelse (33, 34, 61). Hvis der ved mikroskopi erkendes tumor omkring eller med indvækst i vas deferens, betragtes dette dog også som indvækst i funiklen (34, 37, 61) [5]. Dets prognostiske værdi er sparsomt belyst, muligvis grundet det faktum, at det relativt sjældent ses. Ovennævnte seminom studie fra 2018 fandt invasion i funiklen signifikant associeret med dissemineret sygdom på diagnosetidspunktet i univariabel analyse, men ikke i den multivariable analyse (52) [2b].

Tumors relation til tunica albuginea/tunica vaginalis: Ekstratestikulær spredning via invasion i tunica vaginalis er relativ sjældent og af tvivlsom prognostisk betydning (34, 37, 59, 61) [5]. Ydermere er invasion i tunica vaginalis uden invasion i hilært/paratestikulært bløddelsvæv ganske sjældent (61) [5].

Karinvasion: Vurdering af karinvasion kan være vanskelig blandt andet på grund af tilblanding af tumorceller, hvilket især ses ved seminomholdige tumorer. Forhold som kendetegner reel karinvasion er kohæsive celler adhærent til karvæggen, især lokaliseret peritumoralt eller under tunica albuginea; associeret fibrin-materiale støtter tilstedeværelsen af reel karinvasion (34, 37), (se fig. e og f, bilag 5).
Karinvasion som prognostisk faktor for recidiv hos patienter med klinisk stadium I non-seminom er veldokumenteret, heriblandt et nyligt systematisk review og metaanalyse fra 2019 af 24 kohortestudier (57) [2a]. Dets prognostiske værdi er mindre klart for rent seminom, muligt på grund af ovennævnte problemstilling med tilblanding (34) [5]. Kohortestudiet fra 2018 med 211 cases fandt karinvasion som en uafhængig risikofaktor for dissemineret sygdom på diagnosetidspunktet (52), mens 2019 studiet med 332 cases fandt

karinvasion signifikant associeret med dissemineret sygdom på diagnosetidspunktet i univariabel analyse, men ikke i den multivariable analyse (53) [2b].
Et nyligt dansk studie viser, at karinvasion har en selvstændig prognostisk betydning for recidiv både hos stadium Ipatienter med NSGCT og SGCT (54, 55).

Forandringer i testisvævet i øvrigt, inklusiv evt. GCNIS: GCNIS er ikke i sig selv en prognostisk faktor; men ved fravær af GCNIS i ikke-tumorinfiltreret testisparenkym bør man differentialdiagnostisk overveje en ikke GCNIS-relateret tumor (34, 37).

Immunhistokemi: Immunhistokemiske undersøgelser kan foretages med henblik på differentialdiagnostiske overvejelser vedrørende tumorklassifikation og til påvisning af evt. karinvasion (35). De hyppigst anvendte tumormarkører er AFP (alfa-føtoprotein), HCG (beta-humant choriongonadotropin), glypican 3, D2-40 (podoplanin), CD117, PLAP, CD30, OCT3/4 (pluripotens-relateret transkription faktor) og SALL4, hvor de to sidstnævnte også er meget nyttige i diagnostik af ekstragonadale germinalcelletumorer og metastaseudredning. Til påvisning af karinvasion kan anvendes endotelcellemarkørerne CD31 (blod- og lymfekar) og D2-40 (lymfekar) (35); endvidere ERG (blod- og lymfekar) (62).

*Patoanatomisk stadieinddeling (TNM – klassifikation)*
Den seneste 8.udgave af TNM-klassifikation fra UICC er uændret i forhold til 7.udgave (TNM7) (63). Dette er problematisk, da indvækst i hilært/paratestikulært bløddelsvæv ikke er klart defineret i forhold til pT-stadium. Denne problematik og heraf affødte usikkerhed omkring pT-stadium har ISUP påpeget ved konsensus konferencer i 2015 (64, 65). Den 8.udgave af TNM fra The American Joint Committee for Cancer (AJCC) er derimod ændret i forhold til den 7.udgave, og indvækst i hilært/paratestikulært bløddelsvæv er nu defineret som pT2 (66). Baggrunden for dette er som nævnt ovenfor, at der er nogen evidens for, at tumorer med en sådan ekstratestikulær udbredning hyppigere er metastaseret på diagnosetidspunktet (59). Epididymis invasion er også 'upstaged' til pT2, da dette oftest er forudgået af invasion i hilært bløddelsvæv eller gennemvækst af tunica albuginea med indvækst i tunica vaginalis (34, 37). I ISUP, ICCR samt i de nyeste guidelines fra European Society for Medical Oncology (ESMO) anbefales derfor, at maligne germinalcelletumorer stadieinddeles efter AJCC TNM8 (31, 34, 37). Da vi i Danmark anvender UICC TNM, vælger vi, i lighed med RCPath, at følge en modificeret UICC8, således at vi også i Danmark "upstager" epididymis invasion, samt medtager invasion i hilært/paratestikulært bløddelsvæv under pT2 (38, 39). Rene seminomer med pT1 stadium skal i Danmark ikke underinddeles i pT1a og pT1b, idet tumordiameteren fremgår af patologisvaret og SNOMED-kodning, ligesom det arbitrære cut-off punkt på <3 eller >3cm er omdiskuteret (51). Der angives udelukkende pT-stadium. Den modificerede UICC TNM8 fremgår af tabel 2:

**Tabel 2.** Patoanatomisk T(NM) - stadium fremgår også af kodevejledningen: https://www.patobank.dk/wp-content/uploads/2019/12/Kodevejledning-testistumorer-voksne_1-januar-2020.pdf

**Tabel 2:** Patoanatomisk T- stadie (modificeret UICC TNM8)

| | |
|---|---|
| pTX | Primær tumor kan ikke vurderes |
| pT0 | Ingen tegn på primær tumor |
| pTis | Germinalcelle neoplasi in situ |
| pT1* | Tumor begrænset til testis og epididymis** uden karinvasion, tumor kan invadere tunica albuginea, men ikke tunica vaginalis |
| pT2* | Tumor begrænset til testis og epididymis med karinvasion, eller tumor gennemvokser tunica albuginea med involvering af tunica vaginalis |
| pT3 | Tumor invaderer funiklen med eller uden karinvasion |
| pT4 | Tumor invaderer scrotum med eller uden karinvasion |

*Invasion i hilært bløddelsvæv er ikke nævnt i UICC TNM8, men skal opfattes som pT2

**Invasion i epididymis uden invasion i hilært bløddelsvæv eller karinvasion er yderst sjældent. I disse tilfælde repræsenterer epididymis invasion formentlig okkult involvering af bløddelsvæv/karinvasion, og skal rapporteres som pT2.

*Patoanatomisk undersøgelse af testis biopsi (kontralateral eller GCNIS-udredning)*
Efter fiksering, paraffinindstøbes biopsien og der skæres 4 mikrometer tykke snit i 3-4 niveauer (afhængig af biopsiens størrelse), med 150 mikrometer imellem på tværs af glas, som farves med hhv. HE, PAS og to forskellige markører for GCNIS (se fig. 2 nedenfor). Blandt GCNIS markører er de mest robuste OCT3/4, D2-40 (podoplanin), samt PLAP. Hos voksne findes GCNIS sædvanligvis diffust spredt i testiklen (67), og en biopsi, der er mindst 3 x 3 x 3 mm, er oftest tilstrækkelig til at detektere GCNIS (19, 68).

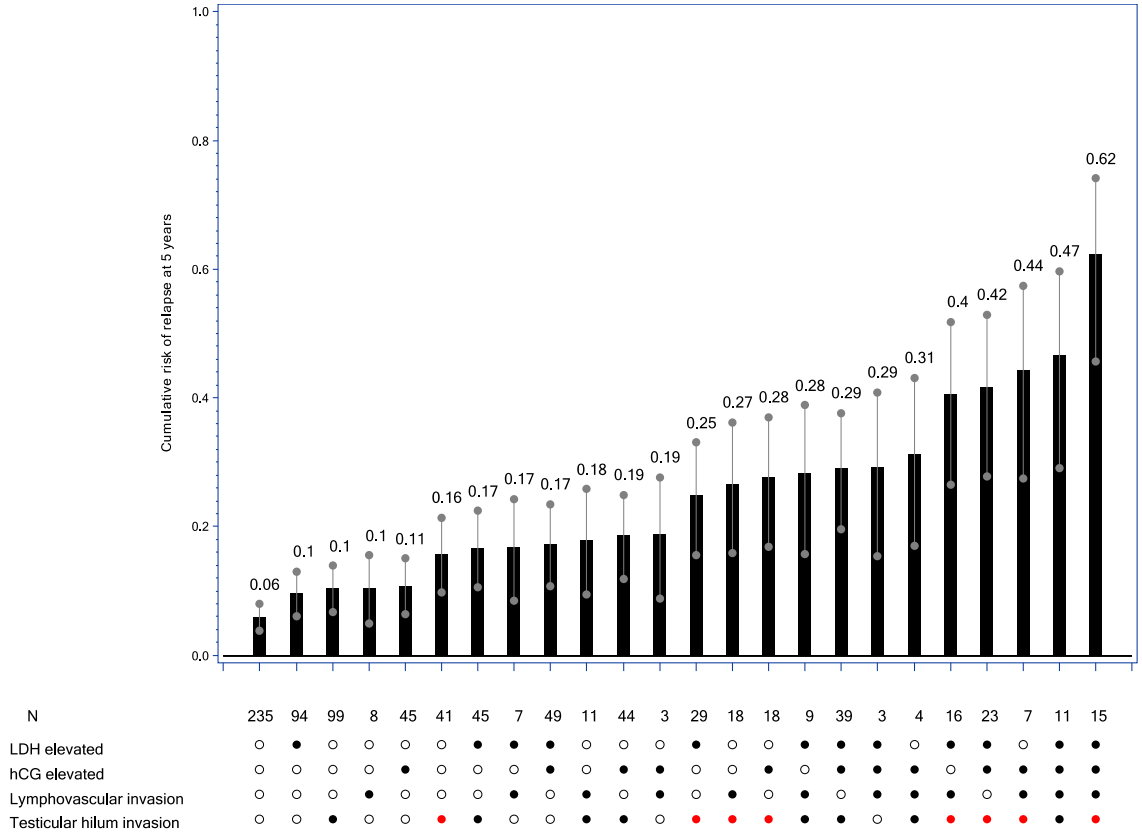
| HE | PAS | D2-40 | OCT3/4 |
|---|---|---|---|
| | | | |
| 1 | 1 | 1 | 1 |
| 2 | 2 | 2 | 2 |
| 3 | 3 | 3 | 3 |
| 4 | 4 | 4 | 4 |

**Figur 2.** Undersøgelse af testis biopsi. Der skæres op til 4 niveauer på tværs af 4 glas med 150 mikrometer mellem hvert niveau.

*Nye risikofaktorer for recidiv hos stadium I patienter*
I to store danske studier er alle patienter med stadium I sygdom diagnosticeret i perioden 2013 til 2018 gennemgået med henblik på bedre klassifikation af risikofaktorer for recidiv (54, 55). Alle patienter har minimum 3 års opfølgning. Det gennemgåede materiale har bestået af følgende:

| | Seminoma cohort (n = 924) | Non-seminoma cohort (n=453) |
|---|---|---|
| Total no. of HE stained glass slides reviewed | 11 691 | 6 096 |
| Total no. of tumor sections reviewed | 7 314 | 3812 |

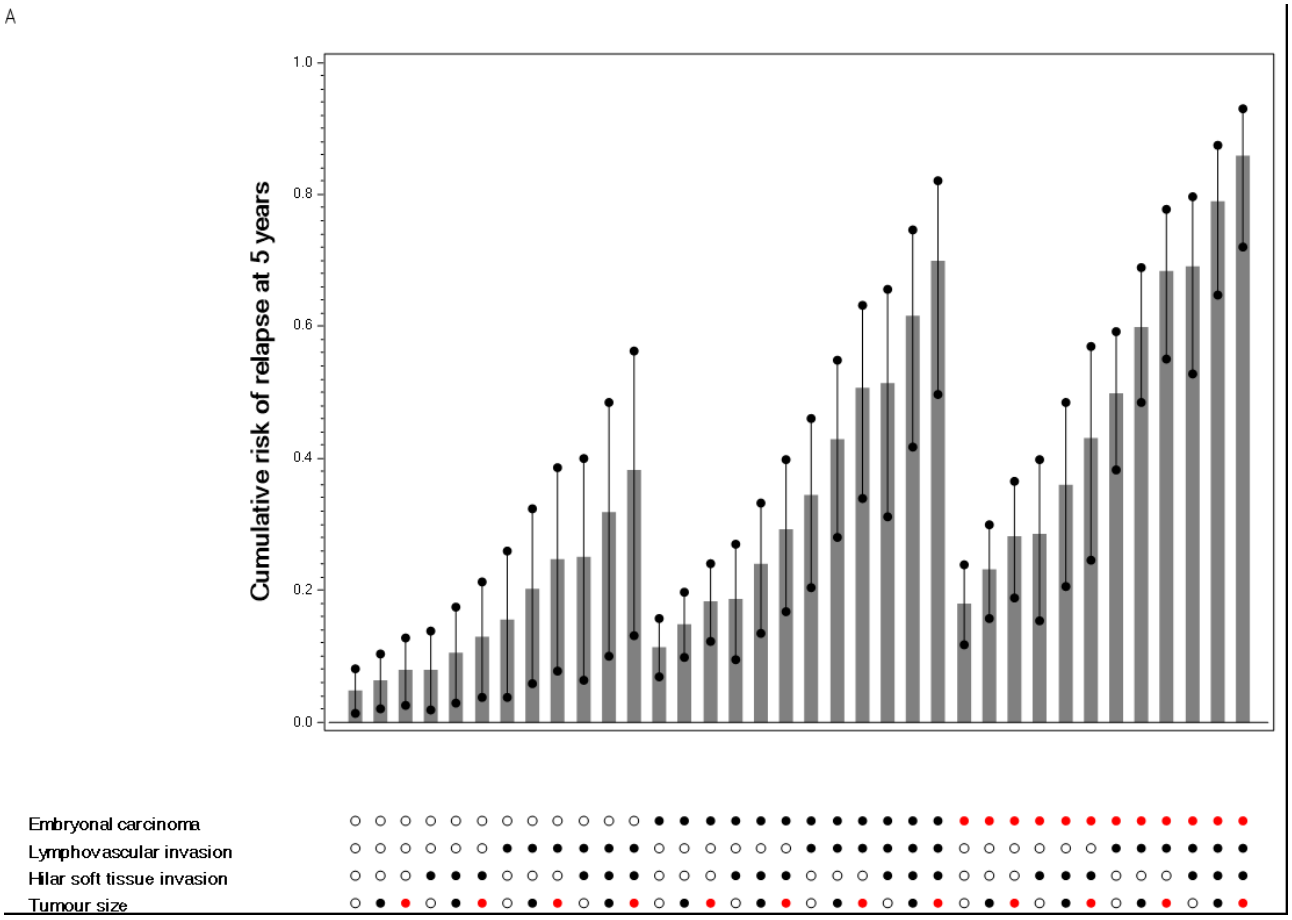
Følgende fire signifikante risikofaktorer for recidiv er påvist hos stadium I seminom patienter: Forhøjet LDH, forhøjet hCG, karinvasion og invasion i det testikulære hilum




**Figur 3.** Estimeret 5-års kumulativ risiko for tilbagefald med 95 % konfidensintervaller (Cis) for kombinationer af risikofaktorerne inkluderet i den endelige multivariable model. Cirkler illustrerer enkelte risikofaktorer, og mulige kombinationer af forskellige.

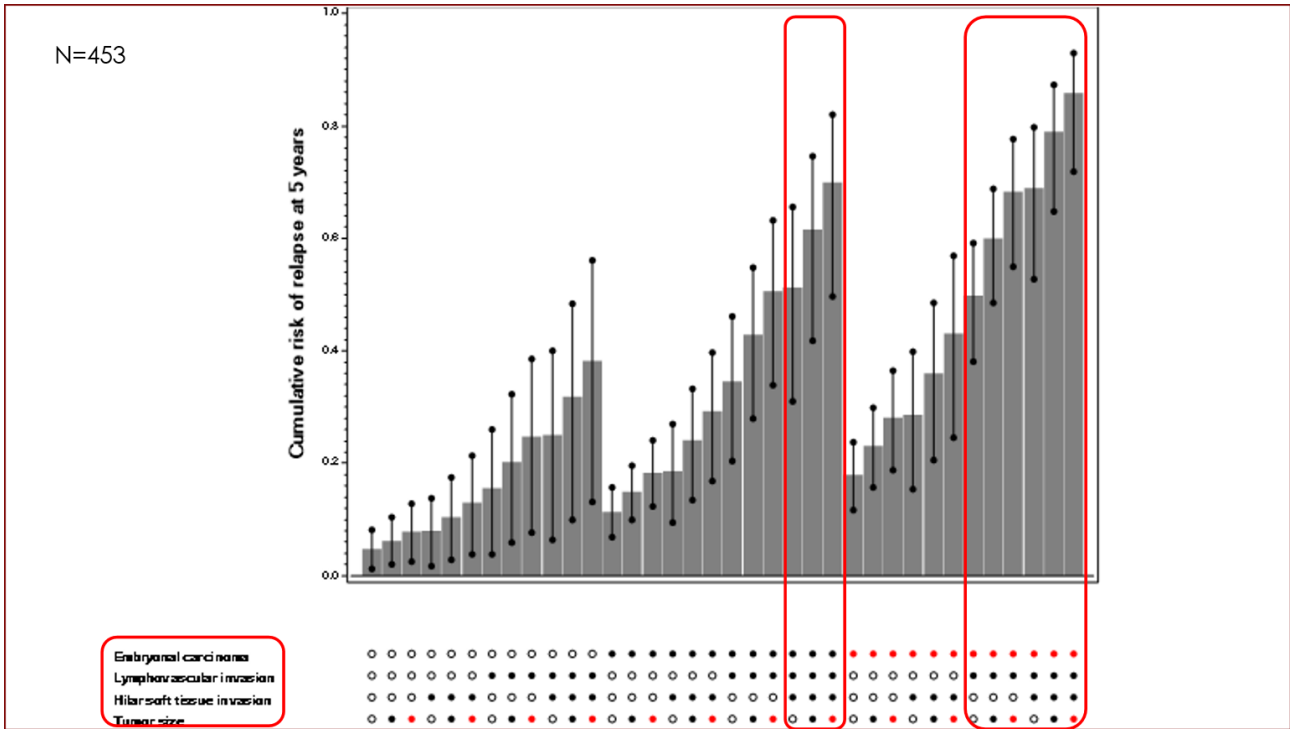
52% af stadium I seminom patienter tilhører en lavrisikogruppe med kun 0-1 risikofaktor for recidiv og en recidivrisiko på mellem 6 og 11%. Efter 2-års opfølgning er risikoen for recidiv ca. 0,5% per år sv.t. risikoen efter endt 5-års opfølgning.
Det har også været muligt at definere en højrisiko gruppe med en recidivforekomst på 62%. Denne gruppe er dog meget lille og udgør <2% af patienterne.

For stadium I non-seminom er kombinationer af følgende risikofaktorer inkluderet i den endelige multivariable model: Embryonalt karcinom, tumorstørrelse, karinvasion og invasion i det hilære bløddelsvæv af det testikulære hilum




**Figur 4.** Estimeret 5-års kumulativ risiko for tilbagefald i relation til risikofaktorerne inkluderet i endelig multivariabel model. Cirkler illustrerer en enkelt risikofaktor, og tilstedeværelsen af evt kombinationer af forskellige risikofaktorer er markeret med solide cirkler. For embryonalcelle carcinom (EC) variabel betyder en cirkel uden et mærke fravær af EC i tumoren, et sort mærke repræsenterer ikke-dominerende EC, og et rødt mærke repræsenterer EC-dominerende histologi.
Tumorstørrelsen er baseret på datasættets median og kvartiler. En cirkel uden et mærke repræsenterer således 25. percentilen (2·1 cm), en sort mærke repræsenterer patienter med tumorstørrelse ved medianen (3,2 cm) og et rødt mærke repræsenterer 75. percentilen (4,5 cm).
Til patienter med en lille tumor (2·1 cm) og uden nogen anden risikofaktor er den estimerede 5-årige risiko for tilbagefald 5 % (95 % CI, 1 til 8). For patienter med en stor tumor (4,5 cm) i kombination med overvejende EC histologi, lymfovaskulær invasion og hilar bløddelsinvasion, den anslåede 5-årige risiko for tilbagefald er 86 % (95 % CI, 72 til 93).

Det har for non-seminom gruppen været muligt at definere højrisikogrupper med mere end 50% risiko for recidiv i opfølgningsperioden. Denne gruppe udgør 28% af patienterne og består af nedenstående kombinationer af risikofaktorer (fig. 5).




**Figur 5.** Højrisiko patienter defineres som tilstedeværelse af embyonalt karcinom, karindvækst og invasion i det hilære bløddelsvæv af det testikulære hilum uanset tumorstørrelse eller EC-dominerende histologi, karindvækst med eller uden invasion i det hilære bløddelsvæv af det testikulære hilum og uanset tumorstørrelse.

*Patoanatomisk undersøgelse af resttumor i retroperitoneum ved kirurgi (makroskopi og mikroskopi)*

Makroskopi

Komplet resektion af alt vitalt tumorvæv er en vigtig prognostisk faktor (69-73). Ved større retroperitoneal resttumor kan det være vanskeligt for kirurgen at bortoperere vævet i et stykke. Modtages vævet i flere stykker kan det være vanskeligt at vurdere resektionsforhold, og dette må sammenholdes med den kirurgiske vurdering af resektionsflader, gerne med suturmarkering på vævsstykkerne.

Vævet modtages optimalt i ufikseret tilstand på patologiafdelingen til vurdering af evt. udtagning af væv til DCB samt vurdering af behov for fikseringssnit og tuschmarkering. Foto kan med fordel anvendes.

Vævet fikseres i formalin og ved udskæring tages stilling til (33, 36):

- Antal vævsstykker og optimalt mål på hvert vævsstykke (kan være vanskeligt ved multiple og samlet mål er da acceptabelt).
- Antal lymfeknuder med og uden synlig tumor og/eller nekrose.
- Mål af største tumorinfiltrerede lymfeknude; hvis konfluerende/konglomerat som ikke sikkert kan adskilles da samlet mål af disse.
- Udseende af tumorsnitflade (solid, cystisk, bruskøer, farve, hæmorragisk etc.).
- Resektionsforhold med mindste afstand fra tumor til nærmeste resektionsrand.

Der vil typisk være fedtvæv mod overfladen, men i nogle tilfælde tumorvæv helt ud i fladen, som i sådanne tilfælde med fordel kan tuschmarkeres. Udtagning skal foregå med henblik på at belyse ovennævnte. Der tages snit fra alle lymfeknuder både med og uden makroskopisk tumor med henblik på at påvise evt.

mikrometastaser samt sikre, at alle områder med forskellig makroskopisk udseende er tilstrækkeligt repræsenteret. I mange tilfælde vil det kræve, at alt vævet indstøbes, idet påvisning af selv et lille område med en anden tumortype kan ændre patientbehandlingen og have betydning for prognosen. Ved makroskopisk oplagte teratom metastaser er snitudtagning vigtig med henblik på påvisning af eventuel udvikling af sekundær somatisk type malignitet i teratomet.

Mikroskopi

Rene teratom metastaser behandles generelt udelukkende med kirurgisk ekscision, hvorimod patienter med andre resttumorkomponenter sædvanligvis behandles med kemoterapi (31). Efter kemoterapi for metastatisk germinalcelletumor påvises der i 40-50% af tilfældene udelukkende nekrotisk væv uden vitalt tumorvæv (74). I omtrent 40% af tilfældene påvises teratom. I resterende op til 10% af tilfældene påvises anden vital tumorkomponent end teratom, heriblandt embryonalt karcinom og blommesækstumor og i yderst få tilfælde påvises sekundær somatisk type malignitet. Sidstnævnte er sjælden og diagnostisk udfordrende. Typisk ses en population af atypiske mesenkymale eller epiteliale celler udgørende mindst et low-power-field (x4 objektiv, 5 mm i diameter) (32). Sarkomer er hyppigst, selvom nogle post-kemoterapi sarkomatoide tumorer kan repræsentere sarkomatoide blommesækstumorer (75). Embryonic-type neuroekodermal tumorer (ENET) (tidligere benævnt primitive neuroektodermale tumorer (PNET), WHO 2016) ses også og kan i disse tilfælde være klinisk aggressive (32, 76, 77). De fleste karcinomer er adenokarcinomer. Sjædent kan ses nephroblastom (78).

I tilfælde af ekstensiv xantogranulomatøs inflammation og i tvivlstilfælde om tilstedeværelse af vital resttumor kan immunhistokemisk undersøgelse med fordel anvendes for at be- eller afkræfte malign germinalcelletumor; tillige eventuel undersøgelse for amplifikation af kromosom 12p (79).

Mikroskopisk undersøgelse med henblik på (33, 36):

- Radikalitet/resektionsforhold, optimalt med vurdering af resektionsrande.
- Antal lymfeknuder i alt.
- Antal lymfeknuder med henholdsvis vitalt tumorvæv, nekrose, xantogranulomatøs inflammation, uspecifik fibrose.
- Ved vitalt tumorvæv: tumortype og ved flere komponenter den procentuelle fordeling; samt ved teratom tilstedeværelse eller fravær af somatisk type malignitet.
- Tilstedeværelse af perinodal vækst.

*SNOMED kodning*

*Kodning bør følge kodevejledningen i patobank (brug link herunder):*

*https://www.patobank.dk/wp-content/uploads/2019/12/Kodevejledning-testistumorer-voksne_1-januar-2020.pdf*

## Patientværdier og – præferencer

Klassifikation, patoanatomisk undersøgelse og stadieinddeling vurderes ikke følsomt overfor patientværdier- og præferencer.

### Rationale

Rationale for valg af klassifikation, patoanatomisk undersøgelse og stadieinddeling bunder i et ønske om at følge internationale standarder. DaTeCa har således valgt at adaptere internationale guidelines; endvidere en modificeret UICC TNM8 stadieinddeling, som argumenteret nedenfor.

### Bemærkninger og overvejelser

Mangelfuld høj evidens bag rapporteringen og stadieinddelingen af germinalcelletumorer i testis vanskeliggør udarbejdelsen af en evidensbaseret retningslinje; bland andet afspejlet i den aktuelle diskrepans mellem AJCC og UICC TNM8.

## Behandling af stadium I (kræftafdeling)

19. **I forbindelse med ændret behandlingsstrategi for gruppen af højrisiko stadium I non-seminom patienter, skal der som kvalitetssikring foretages centralt patologisk review (foregår i Odense, Århus, Rigshospitalet/Herlev) hos alle patienter. Revision rekvireres af onkolog efter henvisning af patient og umiddelbart efter modtagelse af primært patologisvar. På centrale afdelinger sikres at egne præparater undergår intern speciallægekonferering (B)**

20. **I forbindelse med ændret opfølgningsprogram for gruppen af lavrisiko stadium I seminom patienter, skal der som kvalitetssikring foretages centralt patologisk review (foregår i Odense, Århus, Rigshospitalet/Herlev) hos alle patienter. Revision rekvireres af onkolog efter henvisning af patient og umiddelbart efter modtagelse af primært patologisvar. På centrale afdelinger sikres at egne præparater undergår intern speciallægekonferering (B)**

21. **Behandlingsstrategi stadium I seminom lavrisiko: Surveillance i fem år hvis der ikke findes recidiv i opfølgningsperioden (B). Færre kontroller end i ikke lav-risiko gruppe.**

    - **Ved recidiv er behandlingsmulighederne kemoterapi eller strålebehandling afhængig af sygdomsudbredelse (A)**

22. **Behandlingsstrategi stadium I seminom andet end lavrisiko: Surveillance i fem år hvis der ikke findes recidiv i opfølgningsperioden (B)**

    - **Ved recidiv er behandlingsmulighederne kemoterapi eller strålebehandling afhængig af sygdomsudbredelse (A)**

23. **Behandlingsstrategi stadium I non-seminom ikke højrisiko: Surveillance i fem år hvis der ikke findes recidiv i opfølgningsperioden (B)**

- **Ved recidiv er behandlingsmulighederne 3 eller 4 serier kemoterapi afhængig af sygdomsudbredelse (A). Undtaget fra dette er recidiver med rent teratom som er fjernet ved radikal kirurgi**

**24. Behandlingsstrategi stadium I non-seminom højrisiko: Tilbud om adjuverende kemoterapi med en serie cisplatin, etoposid og bleomycin. Hvis ikke patienten ønsker dette da surveillance i fem år hvis der ikke findes recidiv i opfølgningsperioden**

- **Ved recidiv er behandlingsmulighederne 3 eller 4 serier kemoterapi afhængig af sygdomsudbredelse (A). Undtaget fra dette er recidiver med rent teratom som er fjernet ved radikal kirurgi**

Opfølgning efter adjuverende kemoterapi eller recidivbehandling svarer til den anbefalede opfølgning efter behandling for dissemineret sygdom.

## Litteratur og evidensgennemgang

*Behandlingsstrategier stadium I seminom*

Definition stadium I sygdom: De specifikke tumormarkører (AFP og hCG) normaliseres efter orkiectomi og billeddiagnostikken er uden tegn på metastatisk sygdom.

Næsten 100% af patienter med seminom stadium I helbredes for deres sygdom. Dette behandlingsresultat kan opnås med 3 forskellige behandlingsstrategier: surveillance (med kemoterapi ell. Strålebehandling ved recidiv), adjuverende kemoterapi med carboplatin eller adjuverende strålebehandling (31, 80, 81). I de to sidstnævnte tilfælde gives kemoterapi (cisplatin-etoposid-bleomycin (BEP)) ved recidiv. For at undgå unødig stråleeksposition eller kemoterapi til raske, har behandlingsstrategien med surveillance hidtil været standard i Danmark (82).

I en retrospektiv dansk opgørelse er fundet at 84 % af patienterne er kureret med orchiektomi alene, således at recidivraten for stadium I seminom ligger på omkring 16 % hos de patienter der primært følges med observation (54) [2b].

*Risikofaktorer for recidiv*

Publicerede danske data fra en stor national kohorteundersøgelse har vist en 5-års recidivrisiko på 16% efter operation for seminom stadium I. Multivariat undersøgelse viser følgende uafhængige prognostiske parametre for udvikling af metastatisk recidiv ved stadium I seminom:

- forhøjet LDH
- forhøjet hCG,
- karinvasion og
- invasion i det testikulære hilum

se fig.1 (54) [2b].

Recidiverne ses i 97% af tilfældene lokaliseret til de retroperitoneale eller iliacale lymfeknuder og hovedparten (ca. 75 %) diagnosticeres inden for de første 2 år efter operation. Det er på baggrund af ovenstående risikofaktorer nu muligt at definere en lavrisikogruppe som udgør 52% af stadium I seminom patienter. Lavrisikogruppen er kendetegnet ved nul eller en risikofaktor for recidiv og har en recidivrisiko på mellem 6 og 11%. Efter 2-års opfølgning er risikoen for recidiv ca. 0,5% per år sv.t. risikoen efter endt 5-års opfølgning. Det har også været muligt at definere en højrisiko gruppe med en recidiv forekomst på 62%. Denne gruppe er dog meget lille og udgør <2% af patienterne.

**Tabel 3.** Definition af lavrisiko stadium I seminom

| | **Lavrisiko stadium I seminom** | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| Forhøjet LDH | Nej | Ja | Nej | Nej | Nej |
| Forhøjet hCG | Nej | Nej | Ja | Nej | Nej |
| Karindvækst | Nej | Nej | Nej | Ja | Nej |
| Rete testis invasion | Nej | Nej | Nej | Nej | Ja |

Enkelte recidiver (under 5 %) ses mere end 5 år efter orkiektomi. Opfølgningsperioden er i Danmark 5 år, da det er erfaringen at de få senrecidiver kan kureres med strålebehandling eller kemoterapi når de erkendes (82) [2b].

*Opfølgning*

Formålet med opfølgning er at diagnosticere recidiver og følger af fysisk og/eller psykisk karakter i relation til den givne behandling for testis cancer.

Opfølgningen består af regelmæssige kliniske undersøgelser, monitorering af tumormarkører og radiologiske undersøgelser. Flere store multicenter undersøgelser har vist at Rtg af thorax ikke bidrager til at opdage recidiv hos patienter med seminom, og billeddannelse af thorax regnes således ikke for nødvendig i overvågningen (anbefaling B, niveau 2b). MR af abdomen og bækken kan anvendes som alternativ til CT af abdomen og bækken ved brug af standard protokoller og vurderet af erfaren radiolog (anbefaling B, niveau 2b).

Der er ikke international enighed om det bedste opfølgningsprogram til patienter med forskellige stadier af testis cancer. De danske opfølgningsprogrammer er lavet på baggrund af analyse af 7000 testis cancer forløb (Tabel 4-6).

Opfølgning for lavrisikopatienter: SEMINOM

**Tabel 4.** Opfølgning for lavrisiko seminom patienter

| Måneder | 2 | 6 | 12 | 18 | 24 | 36 | 48 | 60 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Fremmøde/tlf kontrol/videokonsultation | x | x | x | x | x | | | x |
| CT/MR abdomen og bækken | | x | x | x | x | | | x |
| hCG, LDH, miRNA* | | x | x | x | x | x | x | x |
| Frit og total testosteron | | x | x | | x | | | x |

| | | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| LH | | x | x | | | x | | | | | | X |
| Udlevering af patientinformation vedr. opmærksomhedspunkter relateret til evt. recidiv | | x | | | | x | | | | | | |

Opfølgning for alle andre end lavrisikopatienter - SEMINOM

**Tabel 5.** Opfølgningsprogram for stadium I seminom. *miRNA er aktuelt ikke at betragte som standardmarkør, men undersøges hos en del af de danske testis cancer patienter med henblik på at afklare værdien af denne tumormarkør.

| Måneder | 3 | 6 | 9 | 12 | 18 | 24 | 30 | 36 | 42 | 48 | 54 | 60 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Fremmøde/tlf kontrol/videokonsultation | x | x | | x | x | x | | | | | | x |
| CT/MR abdomen og bækken | | x | | x | x | x | | | | | | x |
| hCG, LDH, miRNA* | x | x | x | x | x | x | x | x | x | x | x | x |
| Frit og total testosteron | | x | | x | | x | | | | | | x |
| LH | | x | | x | | x | | | | | | x |

*Behandlingsstrategier ved stadium I non-seminom (st I NS)*

Behandlingsstrategier for stadium I non-seminom kan være surveillance, retroperitoneal glandel rømning eller adjuverende kemoterapi til højrisiko patienter (31, 80, 81). Den sygdomsspecifikke 15 års overlevelse for denne patientgruppe er mere end 99%. Hos patienter der følges med surveillance efter orkiectomi er recidivraten 31%. Recidiverne ses i oftest i lymfeknuderne i retroperitoneum (50-60% af patienterne) og/eller i lungerne (13-31%). Involvering af andre viscerale organer ses sjældent og oftest hos patienter med massiv involvering af de nævnte områder. Recidiv er ledsaget af markørforhøjelse (AFP og hCG) hos 60-70% af patienterne.

I Danmark har strategien hidtil været at alle patienter med stadium I NS følges i et surveillance program uanset tilstedeværelsen af risikofaktorer (83) [2b]. Denne strategi har været valgt for at undgå unødig behandling med kemoterapi af patienter der er raske efter orkiektomi og fordi næsten alle (>99%) patienter der får recidiv efterfølgende kan kureres med kemoterapi.

*Risikofaktorer for recidiv*

Risikoen for metastatisk recidiv ved non-seminom stadium 1 er 31%. Nyligt publicerede danske data fra et stort kohortestudie (55), der inkluderer alle patienter med stadium I non-seminom diagnosticeret i perioden 2013 til 2018, er gennemgået med henblik på bedre klassifikation af risikofaktorer for recidiv. Det har her været muligt at definere en højrisiko gruppe med recidivrisiko på >50% og <86% (se fig. 5). Højrisikogruppen består af patienter med:

- Ikke dominerende EC + karinvasion + indvækst i det hilære bløddelsevæv uanset tumorstørrelse
- dominerende EC + karinvasion +/- indvækst i det hilære bløddelsvævhilar soft tissue invasion uanset tumorstørrelse

Med dominerende embryonal karcinom menes at det er denne histologiske undertype der procentuelt udgør størstedelen af tumor.
Alle patienter i studiet havde minimum 3 års opfølgning.
Fremover vil højrisiko patienter blive tilbudt at vælge mellem adjuverende kemoterapi i form af 1 serie cisplatin-etoposid og bleomycin eller surveillance. For at gøre det simpelt har vi valgt at definere gruppen til at bestå af patienter med karinvasion og tilstedeværelse af embryonalcelle carcinom i testiklen. Alle disse patienter har en recidivrisiko på 50% eller derover. Det har ikke været muligt at definere en lavrisikogruppe med mindre behov for opfølgning, da der fortsætter med at opstå recidiver i hele 5-års opfølgningsperioden.

*Opfølgning*
Formålet med opfølgning er at diagnosticere recidiver og følger af fysisk og/eller psykisk karakter i relation til den givne behandling for testis cancer.
Opfølgningen består af regelmæssige kliniske undersøgelser, monitorering af tumormarkører og radiologiske undersøgelser. Der er ikke international enighed om det bedste opfølgningsprogram til patienter med forskellige stadier af testis cancer. De danske opfølgningsprogrammer er lavet på baggrund af analyse af 7000 testis cancer forløb (Tabel 6).

Opfølgning for – NON-SEMINOM

**Tabel 6.** Opfølgning for højrisiko NON-SEMINOM efter 1 serie adjuverende BEP

| Måneder | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 | 11 | 12 | 15 | 18 | 21 | 24 | 30 | 36 | 42 | 48 | 54 | 60 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Fremmøde/tlf kontrol/videokonsultation | | x | | x | | x | | x | | x | | x | x | x | x | x | x | x | x | x | x | x |
| CT/MR Lunger, abdomen og bækken | | | | x | | | | x | | | | x | | | | | | x | | | | x |
| AFP, hCG, LDH, miRNA* | | x | | x | | x | | x | | x | | x | x | x | x | x | x | x | x | x | x | x |
| Frit og total testosteron | | | | | | x | | | | | | x | | | | x | | | | | | x |
| LH | | | | | | x | | | | | | x | | | | x | | | | | | x |

**Tabel 7.** Opfølgningsprogram for stadium I non-seminom. miRNA er aktuelt ikke at betragte som standardmarkør, men undersøges hos en del af de danske testis cancer patienter med henblik på at afklare værdien af denne tumormarkør.

| Måneder | 1 | 3 | 6 | 9 | 12 | 18 | 24 | 36 | 48 | 60 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Fremmøde/tlf kontrol/videokonsultation | x | x | x | x | x | x | x | x | x | x |
| CT/MR Lunger, abdomen og bækken | x | | x | | x | | | x | | x |
| AFP, hCG, LDH, miRNA* | x | x | x | x | x | x | x | x | x | x |
| Frit og total testosteron | | | x | | x | | x | | | x |
| Kolesterol, BS, BT | | | x | | | | x | | | x |
| LH | | | x | | x | | x | | | x |
| Genoptræningsplan | x | | | | | | | | | |

## Patientværdier og – præferencer

Der er ikke lavet undersøgelser vedr. patienternes præference vedr. surveillance ell. adjuverende behandling for stadium I testis cancer.

## Rationale

Der ingen international konsensus for hvornår patienten er en højrisiko patient og dermed evt. bør tilbydes adjuverende behandling.
I Danmark har man hidtil valgt surveillance til alle patienter da risikofaktorer for recidiv ikke har været tilstrækkeligt valideret. Med de nye danske studier finder vi nu at risikofaktorer for recidiv er tilstrækkeligt validerede til at patienter med risiko for recidiv på mere end 50% kan tilbydes adjuverende behandling eller surveillance. Resten af patientgruppen bliver tilbudt surveillance. Kompliance til surveillance programmet i Danmark er god, idet kun 4.3 % af patienterne afslutter kontrolprogrammet i utide.

*GCNIS i kontralaterale testikel*

Viser biopsi fra kontralaterale testikel GCNIS tilbydes strålebehandling mod den pågældende testikel. Der gives aktuelt en dosis på 2 GY x 8. Efter endt strålebehandling er der ikke behov for yderligere opfølgning men patienten skal opfordres til jævnligt at palpere den tilbageværende testikel. Pt skal informeres om at han bliver steril efter strålebehandlingen.

## Bemærkninger og overvejelser

Ingen særlige bemærkninger.

## Behandling dissemineret sygdom

25. **Patienter med metastatisk testikelkræft skal stadieinddeles i henhold til AJCC og prognoseinddeles i henhold til IGCCCG og IGCCCG-update consortium (A)**

26. **Til patienter med seminom stadium IIA eller lavstadie IIB (solitær lymfeknude < 3 cm) er strålebehandling en behandlingsmulighed (A)**

27. **Hos øvrige patienter med stadium IIB bør man i stedet for strålebehandling vælge at behandle med 3 serier kemoterapi med bleomycin, etoposid og cisplatin (BEP), eller 4 serier EP (A)**

28. **Standardbehandling for alle øvrige patienter tilhørende den gode prognostiske gruppe er 3 serier kemoterapi med bleomycin, etoposid og cisplatin (BEP) givet hver 3. uge (A) eller 4 serier etoposid og cisplatin, hvis der er kontraindikationer mod bleomycin (B)**

29. **Til patienter tilhørende intermediær og dårlig prognosegruppe er standardbehandlingen 4 serier BEP (A)**
    **Hvis kontraindikation mod bleomycin er tilstede kan i stedet vælges 4 serier cisplatin, etoposid og ifosfamid (PEI)**

30. **Stigende tumormarkører (AFP og hCG) – også uden positive radiologiske undersøgelser - er tegn på dissemineret sygdom og skal behandles som sådan (MS)**

31. **Ved retroperitoneale og/eller mediastinale lymfeknuder på mellem 1 og 2,5 cm hos patienter med negative tumormarkører og uden anden tegn til spredning bør disse biopteres inden start på kemoterapi (D)**

32. **Hos patienter i dårlig prognosegruppe bør orkiektomi ikke udsætte start på kemoterapi (D)**

33. **Som led i monitorering af behandlingsrespons skal tumormarkører måles svarende til start på hver ny serie kemoterapi (D)**

34. **Hos patienter med langsomt fald i tumormarkører og stabil eller regredierende tumor skal kemoterapi som planlagt gennemføres (D)**

35. **Patienter med sikkert stigende tumormarkører (hCG, AFP) under behandling bør skifte til anden linje kemoterapi umiddelbart (D)**

36. **CT påvist cystisk resttumor efter kemoterapi eller strålebehandling hos patienter med seminom skal fjernes kirurgisk uanset størrelse (D)**

**37. Seminom med CT påvist resttumor > 3 cm skal kontrolleres med PET-CT minimum 8 uger efter kemoterapi (B)**

**38. Seminom med PET-positiv resttumor > 3 cm skal vurderes med henblik på kirurgisk fjernelse (B)**

**39. Seminom med PET-negativ resttumor, uanset størrelse, skal fortsat kontrolleres, men ikke behandles medmindre der er progression på CT scanning (D)**

**40. Non-seminom med CT-påvist resttumor efter kemoterapi > 1 cm skal henvises med henblik på kirurgisk fjernelse (B)**

**41. Alle behandlede patienter følges minimum 5 år efter seneste behandling, uanset behandlingsmodalitet (D)**

## Litteratur og evidensgennemgang

Nedenstående behandlingsvejledning tager udgangspunkt i de foreliggende fælleseuropæiske kliniske retningslinjer fra European Association of Urology (81) og European Society for Medical Oncology (84). Vi har i Danmark samlet et unikt, klinisk baseret databasemateriale som tillader anbefalinger baseret på validerede danske erfaringer og disse er medinddraget, hvor det er relevant (85). De kliniske retningslinjer for 1. linje behandling af metastaserende testikelkræft har eksisteret i en længere årrække og er løbende blevet opdateret. En del af anbefalingerne i nærværende retningslinje baserer sig dog, hvor evidens ikke foreligger i den videnskabelige litteratur, på praktisk erfaring fra den i gruppen tilstedeværende ekspertise og international konsensus vedrørende den praktiske håndtering af patienter tilhørende den aktuelle population (31).
Patienter med metastaserende testikelkræft og primært extragonadale germinalcelle-tumorer i mediastinum og retroperitoneum stadieinddeles i 3 prognostiske grupper i henhold til IGCCCG (International Germ Cell Cancer Collaborative Group: International Germ Cell Consensus Classification 1997) og IGCCCG-update consortium (2021) (86-88) (Tabel 8).

**Tabel 8.** Prognostiske grupper i henhold til IGCCCG

| | |
|---|---|
| **God prognosegruppe** | |
| Seminomer | lymfeknudemetastaser og/eller lungemetastaser uden andre hæmatogene metastaser |
| Non-seminomer | lymfeknudemetastaserog/eller lungemetastaser uden andre hæmatogene metastaser og max. grad I markørforhøjelse |
| **Intermediær prognosegruppe** | |
| Seminomer | ikke-pulmonale hæmatogenemetastaser |
| Non-seminomer | lymfeknudemetastaser og/eller lungemetastaser uden andre hæmatogene metastaser og grad II markørforhøjelse |
| **Dårlig prognosegruppe** | |
| Non-seminomer | primær mediastinal tumor eller ikke-pulmonale hæmatogene metastaser eller grad III markørforhøjelse |

| **Markørforhøjelse** | **grad I** | **grad II** | **grad III** |
|---|---|---|---|
| AFP (ng/ml) | <1000 | 1000-10000 | >10000 |
| hCG (iu/l) | <5000 | 5000-50000 | >50000 |
| LDH (U/l) | <1,5xØN | 1,5-10xØN | >10xØN |

ØN = øvre normalgrænse

Fordelingen af patienter i disse tre prognosegrupper og den herpå baserede estimerede helbredelsesmulighed fremgår af nedenstående.

***Helbredelse for de 3 prognosegrupper***

| **Prognosegruppe** | **andel** | **helbredelse** |
|---|---|---|
| God | ca. 60% | ca. 90% |
| Intermediær | ca. 25% | ca. 75% |
| Dårlig | ca. 15 % | ca. 50% |

Nye prognostiske faktorer i henhold til IGCCCG-Update consortium (87, 88) er følgende:
For **metastatisk seminom** er LDH over 2,5 x øvre normal grænse ny prognostisk faktor og denne patientgruppe skal behandles svarende til metastatisk seminom tilhørende den intermediære gruppe med 4 serier BEP.
For **metastatisk non-seminom** blev følgende yderligere dårlige prognostiske faktorer identificeret: LDH over 2,5 x øvre normal grænse, stigende alder og tilstedeværelse af lungemetastaser. Det har ikke været muligt at lave en relevant ændring af de tre tidligere definerede prognostiske grupper, men de nye data understreger

heterogeniciteten indenfor den enkelte prognostiske gruppe. Der er udviklet en algoritme til udregning af den enkelte patients 3-års progressionsfri overlevelse (https://www.eortc.org/IGCCCG-Update).

*Stadium IIA/B seminom (retroperitoneale lymfeknudemetastaser < 2 cm og 2-5 cm)*
Tidligere har strålebehandling været standardbehandlingen for patienter med stadium IIA/B seminom (dvs. solitære retroperitoneale recidiver op til 5 cm). Det er nu oftest kun recidiver på op til 2 cm der bestråles, da undersøgelser har vist større risiko for recidiv ved bestråling af større lymfeknuder/konglomerater (81, 84) [2b]. Aktuelle guideline fra European Society for Medical Oncology (2021) anbefaler kun stråleterapi ved recidiver på op til 2 cm (83). Vi har valgt at bibeholde grænsen på 3 cm, da strålebehandling er et godt alternativ hos ældre skrøbelige patienter (>40 år), som kan have betydelige bivirkninger til kemoterapi. Behandlingen gives med en dosis på mellem 30 og 36 Grey (Gy) til den makroskopiske tumor (30 Gy til stadium IIA og 36 Gy til stadium IIB) [2a og 2b] samt 20 Gy mod lymfeknuder i hele det para-aortale og det ipsilaterale bækkenområde. Behandlingen gives i fraktioner af 2 Gy, 5 fraktioner pr. uge. (81) [2a]. I henhold til national indtegningsvejledning er den øvre grænse af feltet defineres som 15 mm cranielt for venstre nyrearterie, dog mindst 3 cm cranielt for GTV og den nedre grænse af den øverste kant af acetabulum. For at reducere risikoen for påvirkning af fertiliteten skal der under strålebehandlingen anvendes afdækning (testisbeskytter) på den tilbageværende testikel. Behandlingen resulterer i en 5 års recidivfri overlevelse på 95% for stadium IIA og 89% for stadium IIB. Den samlede 5-års overlevelse er tæt på 100%, idet recidiver med stor effektivitet kan behandles med kemoterapi (81, 84).
Aktuelt anvendes protonbestråling i til denne patientgruppe under tæt dataopfølgning
Hos patienter med stadium IIA med solitær lymfeknude < 2 cm er strålebehandling fortsat den foretrukne behandling. Hos patienter med stadium IIB (solitær lymfeknude) bør man i stedet for strålebehandling vælge at behandle med 3 serier kemoterapi med cisplatin, etoposid og bleomycin (BEP), eller 4 serier EP. Kemoterapi er den foretrukne behandling hos patienter med mere udbredt lymfeknude metastasering i retroperitoneum, da risikoen for subklinisk spredning udenfor det bestrålede område i dette tilfælde er betydende (81) [2b].

*Øvrige patienter tilhørende god prognosegruppe*
Standardbehandling for alle patienter tilhørende den gode prognostiske gruppe er 3 serier kemoterapi med cisplatin, etoposid og bleomycin (BEP) givet hver 3. uge eller 4 serier etoposid og cisplatin, hvis der er kontraindikationer mod bleomycin (89) [1b]. Stigende tumormarkører (AFP og hCG) – også uden positive radiologiske undersøgelser - er tegn på dissemineret sygdom og skal behandles som sådan (81, 84). Ved retroperitoneale lymfeknuder på mellem 1-2,5 cm hos patienter med negative tumormarkører bør disse biopteres, UL eller CT vejledt, inden start på kemoterapi . Kirurgisk eksploration kan blive nødvendigt ved negativ biopsi og fortsat mistanke om dissemineret sygdom. Erfaringsmæssigt vil mindst 10-15% af sådanne patienter have lymfeknudesvulst af anden årsag og således fortsat stadium I sygdom uden spredning (81, 84) [2b].
Effektiviteten af BEP, givet over 5 dage med etoposid 100 mg/m² og cisplatin 20 mg/m² daglig er ækvipotent med BEP med etoposid 165 mg/m² givet over 3 dage og cisplatin 50 mg/m² over 2 dage. Imidlertid medfører BEP givet over 3 dage øget risiko for langtidsbivirkninger i form af ototoksicitet, perifer neurotoksicitet eller Raynaud syndrom når der gives 4 serier kemoterapi (89) [1a]. Derfor er 5-dags BEP regimet standard behandling ved den "intermediære" og "dårlige" prognostiske gruppe hvor 4 serier kemoterapi er nødvendig. Kemoterapien skal gives uden dosis-reduktion med et interval på 21 dage (81, 84). Udsættelse kan kun

sjældent komme på tale ved f.eks. febrilia, neutropeni eller trombocytopeni og bør være af så få dage som muligt. Normalt behøver patienten ikke at have normaliserede hæmatologiske parametre for at starte behandling, blot skal leucocytter/neutrofile granulocytter og trombocytter være stigende i forhold til laveste værdi (nadir) under den pågældende serie.

En ikke ubetydelig del af patienterne udvikler febril neutropenihvilket har medført rutinemæssig brug af granulocyt-koloni-stimulerende faktor (G-CSF) – dette er specielt vigtigt hos ældre (> 40 år) eller på anden måde svækkede patienter . Ved febril neutropeni i foregående serie anbefales det altid at bruge G-CSF i efterfølgende serier (90). Ved langvarig neutropeni kan det også være indiceret at bruge profylaktisk G-CSF for at undgå behandlingsudsættelse i efterfølgende serier.

I et dansk materiale er der fundet 5-års progression- fri overlevelse (PFS), 5-års sygdoms-specifik overlevelse (DSS), og 5-års samlet overlevelse (OS) på 87%, 95%, and 93%, respektivt, for patienter med seminom og god prognose. For non-seminom med god, intermediær, og dårlig prognose, var 5-års sandsynligheden for progression- fri overlevelse (PFS), 90%, 76%, og 55%; 97%, 87%, og 66% for 5-års sygdoms-specifik overlevelse (DSS); and 95%, 85%, and 64% for samlet overlevelse (OS) (85) [2b].

*Intermediær og dårlig prognostisk gruppe*
Standardbehandlingen er 4 serier BEP (81) [2a]. Ved kontraindikation mod bleomycin kan anvendes cisplatin-etoposid og ifosfamid (PEI). Der er behov for at forbedre overlevelse for begge disse grupper og patienterne bør derfor primært behandles i kliniske protokoller. Patienter med udbredt metastasering og stor sygdomsbyrde bør evt. starte med kemoterapi i mindre dosis eller færre dage for at undgå for massivt tumorhenfald inden fuld dosis startes (81, 84).
Orkiektomi bør ikke forhindre start af kemoterapi hos specielt patienter i den dårlige prognostiske gruppe og kan udsættes til kemoterapien er afsluttet (81, 84). Patienter med dårlig prognose drøftes på national MDT, men heller ikke dette må udsætte behandlingsstart.
Der er ikke evidens for at intensivering af den primære behandling med højdosis kemoterapi med autolog stamcelleinfusion bedrer overlevelsen. En randomiseret undersøgelse hos patienter med dårlig prognose har således været uden signifikant overlevelses gevinst(91) [1b].
I et dansk materiale er der fundet 5-års progression- fri overlevelse (PFS), 5-års sygdoms-specifik overlevelse (DSS), og 5-års samlet overlevelse (OS) for non-seminom med god, intermediær, og dårlig prognose, som anført nedenfor (85) [2b].

**Tabel 9.**

| | God prognose | Intermediær prognose | Dårlig prognose |
|---|---|---|---|
| PFS | 90% | 76% | 55% |
| DSS | 97% | 87% | 66% |
| OS | 95% | 85% | 64% |

***Opfølgning efter kemoterapi eller strålebehandling for metastatisk sygdom er følgende*:**

**Tabel 10.** Opfølgning efter kemoterapi eller strålebehandling

| Måneder | 1 | 3 | 6 | 9 | 12 | 18 | 24 | 36 | 48 | 60 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Fremmøde/tlf kontrol/videokonsultation | x | x | x | x | x | x | x | x | x | x |
| CT/MR Lunger, abdomen og bækken | x | | x | | x | | | x | | x |
| AFP, hCG, LDH, miRNA* | x | x | x | x | x | x | x | x | x | x |
| Frit og total testosteron | | | x | | x | | x | | | x |
| Kolesterol, BS, BT | | | x | | | | x | | | x |
| LH | | | x | | x | | x | | | x |
| Genoptræningsplan | x | | | | | | | | | |

***Opfølgning efter kemoterapi for metastatisk sygdom med fjernelse af teratom i resttumor er følgende*:**

**Tabel 11.** Opfølgning efter kemoterapi med resttumor indeholdende teratom

| År | 1 | | | | | 2 | | 3 | 4 | 5 | 7 | 9 | 12 | 15 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Måneder | 1 | 3 | 6 | 9 | 12 | 18 | 24 | 36 | 48 | 60 | | | | |
| Fremmøde/tlf kontrol/videokonsultation | x | x | x | x | x | x | x | x | x | x | X | X | X | X |
| CT/MR Lunger, abdomen og bækken | x | | x | | x | | | x | | x | x | x | x | X |
| AFP, hCG, LDH, miRNA* | x | x | x | x | x | x | x | x | x | x | | | | |
| Frit og total testosteron | | | x | | x | | x | | | x | | | | |
| Kolesterol, BS, BT | | | x | | | | x | | | x | | | | |
| LH | | | x | | x | | x | | | x | | | | |
| Genoptræningsplan | x | | | | | | | | | | | | | |

Ved recidiv af teratom i ovenstående opfølgningsperiode startes en ny kontrolperiode fra recidivet på 10 år med CT/MR Lunger, abdomen og bækken hvert år de første 5 år og derefter hvert andet år. Ved yderligere et recidiv startes en ny kontrolperiode på 5 år med CT/MR Lunger, abdomen og bækken hvert år.

*Hjernemetastaser og knoglemetastaser*

Ca. 10% af alle patienter med svært disseminеret sygdom vil have hjernemetastaser, svarende til 1-2% af alle patienter med testis cancer. Ved recidiv ses metastaser i centralnervesystemet (CNS) sædvanligvis som en

del af et mere udbredt, systemisk recidiv og sjældent som eneste recidiv lokalisation. Overlevelsen for patienter med CNS metastaser er afhængig af, om der er tale om primær eller tidligere behandlet sygdom samt af forskellige andre prognostiske faktorer som det fremgår af nedenstående tabeller (Tabel 12). Den bedste prognose har patienter med solitær metastase ved den initiale stadieinddeling. Udredning på mistanke om CNS-metastaser skal ske med MR-scanning. Alle patienter i dårlig prognosegruppe bør have foretaget MR scanning af cerebrum inden behandlingsstart (92, 93) [2b-c].
Den optimale behandlingssekvens (kemoterapi, strålebehandling, operation) er ikke klart defineret. Da der langt oftest vil være tale om en vidt dissemineret lidelse, vil den systemiske behandling i form af kemoterapi dog være et naturligt første valg. Kemoterapi er således et nødvendigt led i behandlingen hos alle patienter med hjernemetastaser. I en multivariat analyse af et patientmateriale med solitære hjernemetastaser bedredes prognosen, hvis strålebehandling blev kombineret med kemoterapi. Det er dog uklart om patienter der har opnået komplet remission på kemoterapi, efterfølgende skal behandles med strålebehandling. Værdien af sekundær kirurgisk resektion af eventuelle resttumorer efter kemoterapi er ligeledes ikke sikkert dokumenteret. I tabel 12 ses overlevelse for patienter med hjernemetastaser ved sygdomsdebut (gruppe A), samt hjernemetastaser ved recidiv af sygdommen (gruppe B) (93) [2b].

**Tabel 12.** Overlevelse for patienter med hjernemetastaser ved sygdomsdebut (gruppe A), samt hjernemetastaser ved recidiv af sygdommen (gruppe B) (11)

**Table 2.** OS According to Significant Variables in Patients With Synchronous Metastases at Initial Diagnosis (group A)

| | Multivariable Analysis | | |
|---|---|---|---|
| Prognostic Variable | HR (95% CI) | *P* | Score |
| Primary site | | .059 | |
| Testis/retroperitoneum | 1 | | 0 |
| Mediastinum/other | 1.66 (0.98 to 2.82) | | +1 |
| Liver and/or bone | | < .001 | |
| No liver/bone | 1 | | 0 |
| Liver or bone | 2.11 (1.47 to 3.03) | | +1 |
| No. of brain metastases | | .003 | |
| Single | 1 | | 0 |
| Multiple | 1.88 (1.24 to 2.85) | | +1 |
| Prognostic score* | 3-Year OS Probability | | |
| Low risk (n = 32) | 1 | .707 | 0 |
| Intermediate risk (n = 108) | 1.70 (0.89 to 3.25) | .543 | 1 |
| High risk (n = 61) | 3.31 (1.71 to 6.40) | .295 | 2 |
| Very high risk (n = 9) | 6.98 (2.87 to 16.96) | 0 | 3 |

Abbreviations: HR, hazard ratio; OS, overall survival.
*Eighteen patients were not classified because of missing data.

**Table 3.** OS According to Significant Variables in Patients With Metachronous Metastases at Relapse (group B)

| | Multivariable Analysis | | |
|---|---|---|---|
| Prognostic Variable | HR (95% CI) | *P* | Score |
| No. of brain metastases | | < .001 | |
| Single | 1 | | 0 |
| Multiple | 2.00 (1.40 to 2.87) | | +1 |
| Liver and/or bone | | < .001 | |
| No liver/bone | 1 | | 0 |
| Liver or bone | 1.92 (1.29 to 2.84) | | +1 |
| AFP and HCG | | < .001 | |
| Both low* | 1 | | 0 |
| At least one high | 2.11 (1.48 to 3.02) | | +1 |
| Prognostic score† | 3-Year OS Probability | | |
| Low risk (n = 43) | 1 | .516 | 0 |
| Intermediate risk (n = 79) | 1.97 (1.20 to 3.25) | .297 | 1 |
| High risk (n = 70) | 4.46 (2.70 to 7.37) | .071 | 2-3 |

NOTE. A total of 103 patients were not classified because of missing data.
Abbreviations: AFP, $\alpha$-fetoprotein; HCG, human chorionic gonadotropin; HR, hazard ratio; OS, overall survival.
*AFP ≤ 100 ng/mL and HCG ≤ 5,000 IU/L.
†The 3-year OS prognostic score for patients with missing data versus full data was 0.278 versus 0.261 (HR, 0.924; 95% CI, 0.701 to 1.217; *P* = .57).

Ligesom hjernemetastaser er metastatisk knogleinvolvering forbundet med en ringere prognose end metastatisk sygdom i almindelighed (93). Der er ikke dokumenteret gevinst ved at supplere den systemiske kemoterapi med strålebehandling, hvorimod resttumorkirurgi anbefales, hvor det vurderes teknisk muligt, ved non-seminomer.

*Monitorering af behandling*
Tumormarkører måles svarende til start på hver ny serie. Sædvanligvis falder en forhøjet serumkoncentration af tumormarkørerne med en forudsigelig hastighed, således at S-AFP reduceres med en halveringstid på 5-6 døgn og S-hCG med en halveringstid på 2-3 døgn. LDH er i denne sammenhæng for uspecifik og har ikke samme diagnostiske værdi (91). Billeddiagnostik under behandlingen anbefales ikke rutinemæssigt. Den prognostiske værdi af en forbigående stigning i tumormarkører, ligesom forsinket fald i tumormarkører i forhold til halveringstiden er usikker. Hos patienter med langsomt fald i tumormarkører og stabil eller regredierende tumor skal 3 eller 4 serier kemoterapi gennemføres, afhængig af prognostisk stadie. Patienter med sikker markør stigning under kemoterapi skal skiftes til salvage behandling, selvom markør stigningen ikke hænger sammen med radiologisk progression. Det er vigtigt at tumormarkører måles umiddelbart inden hver ny behandlingsserie, ellers kan evt. markørstigning mistolkes, idet en sådan ofte ses under behandling som udtryk for frigørelse af markører fra nekrotisk tumorvæv.
Patienter med forhøjede tumormarkører inden start på behandling og som fortsat har let markørforhøjelse ved afslutning af kemoterapi, skal følges med korte intervaller. Salvage behandling skal kun startes ved sikker markørstigning.

Hos patienter med langsomt markørfald eller klinisk tegn på sygdomsprogression bør de radiologiske undersøgelser foretages tidligere. Hos patienter med klar tumorprogression, hvor det kan udelukkes at det drejer sig om voksende teratom, er det nødvendigt umiddelbart at ændre kemoterapi. Det samme gælder patienter med stigende markører (dog ikke LDH). Patienter med markørstigning under eller indenfor 4 uger efter førstelinje cisplatinbaseret kemoterapi har en meget dårlig prognose.
Hvis der er synlig radiologisk progression men samtidig faldende tumormarkører er tilstedeværelsen af "growing teratoma syndrome" meget sandsynlig og resektion af al synlig resttumor skal foretages efter afsluttet førstelinje kemoterapi (81). Kun ved meget hastig tumorvækst skal evt. kirurgi foretages før afsluttet kemoterapi.
Langsomt fald i tumormarkørerne under behandling synes forbundet med en dårligere prognose under både første- og anden-linje behandling. Den prognostiske værdi af måling af markør-kinetikken under behandlingen er dog ikke endeligt afklaret. Der foreligger forskellige, mere eller mindre komplekse beregningsmodeller til dette brug, men indtil videre foreligger der ikke sikker evidens bag at lade disse påvirke behandlingsbeslutningerne.

## Patientværdier og – præferencer

Karakteristisk for behandlingen af testikelkræft er, at behandlingen for langt de fleste patienters vedkommende, gives med kurativ intention. Anbefalingerne afspejler derfor behandlingsvalg med det bedste udkomme med hensyn til overlevelse, hvilket sjældent lader andre, patientspecifikke hensyn veje tungere. Patienter har naturligvis mulighed for at fravælge specifikke interventioner eller behandlinger, men da dette i langt de fleste tilfælde vil kunne forringe overlevelsen, vil modifikationer i forhold til nærværende retningslinjer

oftest være imod givet lægeligt råd. Ved behandling af seminom stadium 2A og 2B, hvor både strålebehandling og kemoterapi kan anvendes, vil patientpræferencer på relevant vis kunne inddrages i valget mellem behandlingsmodaliteter.

### Rationale

Testikelkræft rammer, i modsætning til langt de fleste andre kræftsygdomme, yngre mænd uden særlig komorbiditet og således en gruppe med forventet lang og ukompromitteret restlevetid. Som beskrevet har det dominerende hensyn i udviklingen af behandlingsalgoritmerne for testikelkræft således været at forbedre overlevelsen og herefter at mindske den samlede behandlingsinducerede toxicitet på både kort og specielt lang sigt. Disse hensyn dikterer i stort omfang foretrukne behandlingsmæssige tiltag på et objektivt grundlag.

### Bemærkninger og overvejelser

Metastaserende testikelkræft er en relativt sjælden tilstand. Patientgruppens unge alder og tilstandens høje kurabilitet i højt specialiserede centre er baggrunden for den centralisering af behandlingen, både onkologisk og kirurgisk behandling af resttumor, som har fundet sted. Det er samtidig meget vigtigt at udredende og henvisende afdelinger har opdateret basisviden og fokus på sygdommen, så patienter udredes og viderehenvises uden unødig forsinkelse.

## Sekundær kirurgi

Seminom

**42. FDG-PET har en høj specificitet og negativ prædiktiv værdi hos patienter med ikke cystisk resttumor > 3 cm efter behandling for seminom (B)**
**Alle patienter med ikke cystisk resttumor > 3 cm på CT efter endt behandling, skal have foretaget FDG-PET/PET-CT skanning minimum 8 uger efter afsluttet kemoterapi, mhp. oplysninger om evt. vital resttumor. En positiv PET-CT kan betyde at der er restsygdom, og disse patienter skal vurderes mhp. kirurgisk resektion af resttumor. Patienter med en negativ PET-CT skal fortsat kontrolleres, men ikke behandles medmindre der senere er udvikling på CT**

**43. CT påvist cystisk resttumor efter kemoterapi eller strålebehandling hos patienter med seminom skal fjernes kirurgisk uanset størrelse (D)**

Non-seminom

**44. Patienter der har normaliserede tumormarkører og negative fund ved CT skanning, skal ikke have foretaget kirurgisk indgreb (B)**

**45. Der findes ingen billeddiagnostiske metoder (inklusiv PET-CT) eller prognostiske modeller som med rimelig sikkerhed kan forudsige det histologiske indhold af resttumor for non-seminom (B)**
**Derfor skal alle patienter med normaliserede tumormarkører og resttumor > 1 cm**

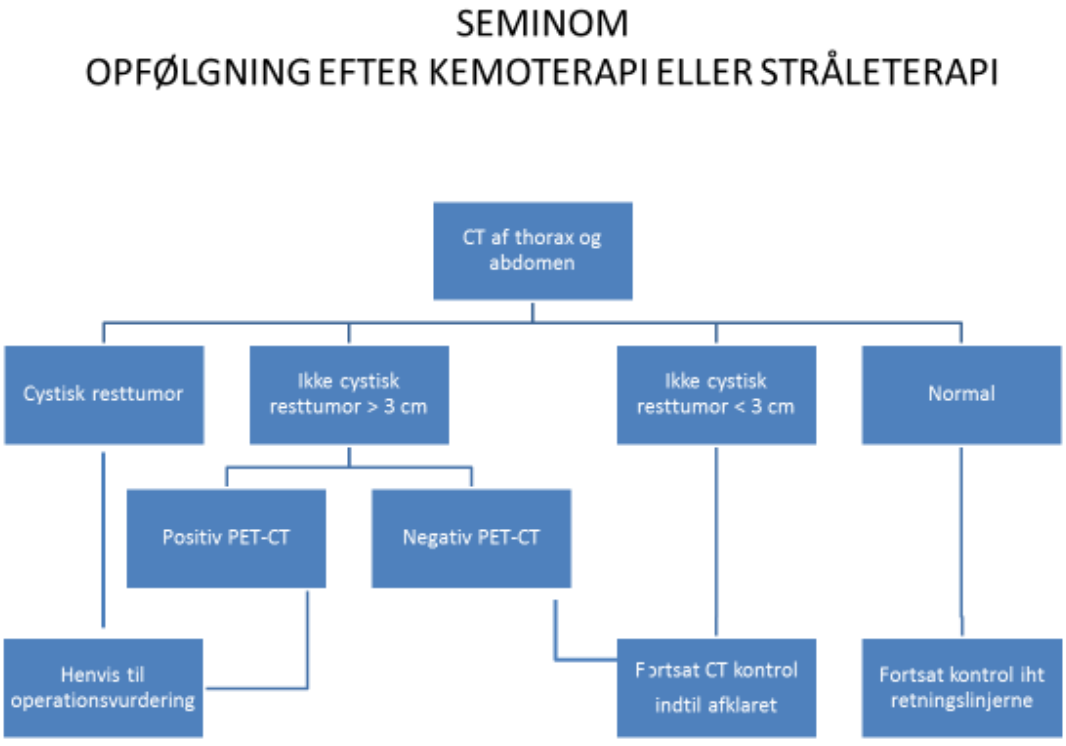
**(baseret på største aksiale dimension på CT) have denne fjernet kirurgisk indenfor 4-8 uger efter afsluttet kemoterapi**

## Litteratur og evidensgennemgang

*Seminom.*

FDG-PET har en høj specificitet og negativ prædiktiv værdi hos patienter med ikke cystisk resttumor > 3 cm efter behandling for seminom (94) [2b]. Alle patienter med ikke cystisk resttumor > 3 cm på CT efter endt behandling, skal have foretaget FDG-PET/PET-CT skanning minimum 8 uger efter afsluttet kemoterapi, mhp. oplysninger om evt. vital resttumor. En positiv PET-CT kan betyde at der er restsygdom, og disse patienter skal vurderes mhp. kirurgisk resektion af resttumor. Der er også mulighed for at følge op med ny PET-CT scanning efter 6-8 uger hvis man finder at risikoen for malign resttumor er ringe. Patienter med en negativ PET-CT skal fortsat kontrolleres, men ikke behandles medmindre der senere er udvikling på CT (se diagram for seminom) (se fig. 7). Baggrunden for ovenstående anbefaling er SEMPET studiet (94) der inkluderede 177 patienter med PET-skanninger. Resultaterne viste høj sensitivitet, specificitet og negativ prædiktiv værdi på skanninger foretaget mere end 8 uger efter endt behandling med kemoterapi (fig. 6).

CT påvist cystisk resttumor efter kemoterapi eller strålebehandling hos patienter med seminom skal fjernes kirurgisk uanset størrelse. Anbefalingen beror på eksperterfaring med fund af teratom hos en del patienter med cystisk resttumor.

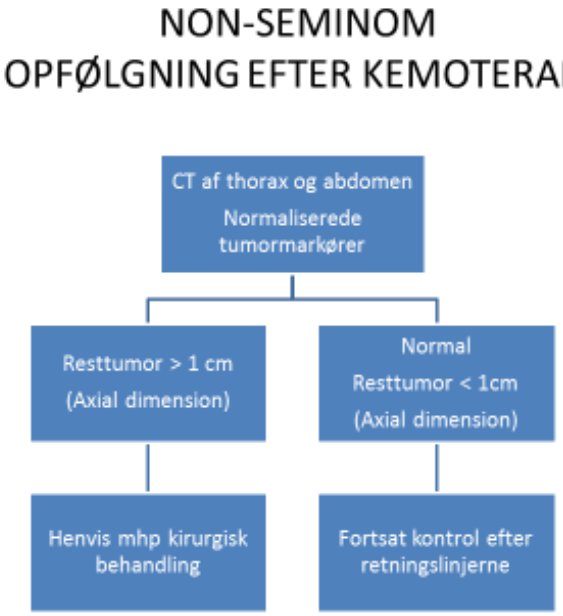



**Figur 6.** Opfølgning af seminom efter kemoterapi eller stråleterapi

Videre behandling afhænger af det histologiske svar og kan bestå i observation, strålebehandling eller yderligere kemoterapi. Hos patienter med progression efter første linje kemoterapi skal der gives salvage behandling efter konfirmering af den histologiske diagnose.

*Non-seminom*
Patienter der har normaliserede tumormarkører og negative fund ved CT skanning, skal ikke have foretaget kirurgisk indgreb (95, 96) (2b) Denne anbefaling beror på retrospektive kohorte studier der har fundet at patienter med tumor størrelse <1cm efter kemoterapi havde meget lav risiko for recidiv (fig. 7).

Der findes ingen billeddiagnostiske metoder (inklusiv PET-CT) (97) [2b] eller prognostiske modeller som med rimelig sikkerhed kan forudsige det histologiske indhold af resttumor for non-seminom (98-100) [2b]. Derfor skal alle patienter med normaliserede tumormarkører og resttumor > 1 cm (baseret på største aksiale dimension på CT) have denne fjernet kirurgisk indenfor 4-8 uger efter afsluttet kemoterapi. Ovenstående er baseret på et studie med PET-CT samt flere studier med forskellige prognostiske modeller. Her findes at PET-CT ikke giver nogen øget værdi i forhold til CT, samt at der ikke findes nogen metode hvorpå histologisk indhold af resttumor kan forudsiges.




**Figur 7.** Opfølgning af non-seminom efter kemoterapi: I stedet for CT abdomen kan MR abdomen anvendes

Ved histologisk undersøgelse af resttumor efter første-linje kemoterapi findes nekrose, maturt teratom eller vitalt malignt tumorvæv hos 45%, 45% og 10% af patienterne (101) [2b]. Dette blev vist i et stort retrospektivt studie med 532 patienter. Incidensen af vitalt malignt tumorvæv efter salvage behandling vil være højere.

Hvis teknisk muligt, skal alt resttumorvæv fjernes, alternativt foretages repræsentative biopsier mhp. forekomst af vitalt tumorvæv (MS). Hvis det fjernede væv ved operationen udelukkende viser nekrose, vil surveillance af eventuelle restforandringer være en mulighed. Ved multifokal sygdom må der foretages en individuel bedømmelse af operationernes omfang, men maximal resttumorfjernelse må under alle omstændigheder tilstræbes (MS).

Surveillance vil være acceptabelt hos patienter med multiple lungemetastaser, hvor der er fundet nekrose i metastase(r) fjernet fra den ene lunge (102) [2b]. I tilfælde af at patienten har resttumor både i retroperitoneum og thorax, skal der også foretages operation for resttumor i lungerne (103) [2b]. Begge anbefalinger beror på retrospektive studier hvor man har set på konkordansen mellem tumorer.

På grund af den høje akutte behandlingsrelaterede morbiditet, skal fjernelse af resttumor kun foregå på specialiserede centre, hvor der er adgang til kar-, lever- samt anden højt specialiseret kirurgi (104, 105) [2b].

Anbefalingen beror på flere studier der har påvist en klar sammenhæng mellem antallet af behandlede patienter på et givent center og mulighed for at bliver kureret. Dette lægger sig godt op ad de danske erfaringer med centralisering af onkologisk behandling til tre centre og kirurgi for resttumor til to centre.

*Kemoterapi efter sekundær kirurgi*
Yderligere behandling er ikke nødvendig efter resektion af teratom eller nekrose. Hvis der findes vitalt resttumorvæv, der er fjernet makroskopisk radikalt, er effekten af yderligere kemoterapi usikker. En retrospektiv opgørelse har vist en bedret progressionsfri overlevelse med adjuverende kemoterapi, men ingen forbedret samlet overlevelse. Derfor kan en afventende holdning være acceptabel. Patienter der tilhører den gode prognostiske gruppe har ved radikal fjernelse af resttumor med mindre en 10% vitalt tumorvæv i det fjernede (vurderet af patolog), en god prognose også uden adjuverende kemoterapi. Hvis resttumor indeholder mere end 10% vitalt tumorvæv eller hvis radikaliteten er usikker, kan yderligere kemoterapi overvejes (70).

## Recidivbehandling

Efter stadium I

**46. Recidiv efter klinisk stadium I bør behandles som primært dissemineret sygdom (B)**

Efter tidligere kemoterapi

**47. Patienter med recidiv efter tidligere behandling med BEP bør tilbydes protokolleret behandling uanset histologi (D)**

**48. Såfremt patienten ikke ønsker indgang i protokolleret behandling, bør patienter med recidiv efter tidligere behandling med BEP tilbydes en platin-triplet (B) eller højdosis kemoterapi (B)**

Efter tidligere strålebehandling

**49. Patienter, som tidligere udelukkende har modtaget strålebehandling for dissemineret sygdom, bør tilbydes behandling sv.t. anbefalingerne for primært dissemineret sygdom (B)**

Senrecidiver (>2 år)

**50. For patienter med senrecidiv og lokaliserede resecerbare tumorer bør initial kirurgi overvejes (B) Hvis kirurgi ikke er mulig, behandles som ved recidiv**

## Litteratur og evidensgennemgang

Halvdelen af patienter med testikelkræft vil på et tidspunkt skulle behandles for dissemineret sygdom. Heraf vil ca. 2/3 have dissemineret sygdom ved diagnosetidspunktet (se separat vejledning) mens resten oplever tilbagefald efter klinisk stadium I sygdom.
Såfremt der kommer tilbagefald efter tidligere behandling med BEP/EP kan man udregne en prognostiske score efter følgende tabel 13 (106) [2c]:

**Tabel 13.** Prognostisk score ved recidiv

| Parameter | 0 point | 1 point | 2 point | 3 point |
|---|---|---|---|---|
| **Lokalisation af primær tumor** | Gonadal | Extragonadal Retroperitoneal ell mediastinal seminom | | **Mediastinal non-seminom** |
| **Respons på første linie behandling** | Komplet remission eller markør negativ partiel remission | Partiel remission, markør positiv/stabil sygdom | Progression | |
| **Progressions frit interval** | Mere end 3 mdr. fra sidste behandling | Mindre end eller lig 3 mdr. fra sidste behandling | | |
| **AFP salvage** | Normal | ≤ 1000 ng/ml | >1000 ng/ml | |
| **HCG salvage** | < 1000 U/l | > 1000 U/l | | |
| **Lever, knogle eller hjerne metastaser** | Nej | Ja | | |
| **Point lægges sammen og omregnes efter følgende skala:**<br>**0 point = 0, 1-2 point = 1, 3-4 point = 2, >5 point = 3**<br>**Tillæg histologisk score: Seminom = -1 point; non-seminom eller blandingstumor = 0 point** | | | | |
| **Prognostisk score: -1=meget lav risiko; 0=lav risiko, 1=intermediær risiko; 2=høj risiko; 3=meget høj risiko** | | | | |

**Tabel 14.** Beregning af prognose ved recidiv efter kemoterapi (106).

| Prognostisk kategori | Score | Antal Patienter | % | Hazard ratio | 2 års progressionsfri overlevelse | 3 års overlevelse |
|---|---|---|---|---|---|---|
| **Meget lav** | -1 | 76 | 13,0 | 1 | 75,1 | 77,0 |
| **Lav** | 0 | 132 | 22,6 | 2,17 | 51,0 | 65,6 |
| **Intermediær** | 1 | 219 | 37,4 | 3,2 | 40,1 | 58,3 |
| **Høj** | 2 | 122 | 20,9 | 4,85 | 25,9 | 27,1 |

| | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| **Meget høj** | 3 | 36 | 6,1 | 11,7 | 5,6 | 6,1 |

*Recidiv efter klinisk stadium I*
De fleste studier, som undersøger overlevelsen for patienter med dissemineret sygdom skelner ikke imellem om patienterne har recidiv efter stadium I sygdom eller primær disseminering. I et stort dansk studie er overlevelsen hos patienter med recidiv efter stadium I sammenlignelig eller lidt bedre end hos dem, der har primær disseminering (85) [2b]. Studiet er nationalt, uselekteret og inkluderer patienter i alle aldre. Det må derfor antages at være repræsentativt for fremtidige patienter. I et større internationalt studie fandt man ingen forskel i overlevelse ved de novo metastatisk sygdom i forhold til recidiv efter stadium I sygdom (107).

*Recidiv efter behandling med BEP ell. radioterapi*
Der foreligger ikke fase III forsøg til afklaring af bedste anden linje behandling for dissemineret sygdom. Det såkaldte TIGER forsøg (NCT02375204), som sammenholder effekten af TI-CE (paclitaxel, ifosfamid -> high-dose carboplatin + etoposid) med TIP (paclitaxel-ifosfamide-cisplatin) blev afsluttet i slutningen af 2022 og resultatet af undersøgelsen afventes.

I ESMO consensus guideline fra 2018 er en gennemgang af eksisterende fase II studier til patienter med recidiv efter tidligere BEP behandling (31). Der foreligger kun enkeltstående fase II studier. De hyppigst undersøgte behandlinger er etoposid, ifosfamid og cisplatin (VIP) (108, 109) [2b] og paclitaxel, ifosfamid og cisplatin (TIP) (110, 111) [2b] som har vist ligeværdige resultater, dog uden direkte sammenligning. Der er også flere fase II studier om højdosis kemoterapi med stamcelletransplantation, som har været givet til patienter i den dårlige prognostiske kategori (112, 113) [2b]. I en matched pair analysis, hvor man har sammenholdt overlevelsen hos patienter, der har modtaget standard kemoterapi med højdosis viste man overlevelsesgevinst efter højdosis behandling (114) [2c].

Hos patienter med seminom der initialt er behandlet med radioterapi for deres disseminerede sygdom, vil kemoterapi med BEP være den anbefalede behandling ved tilbagefald (86, 115) [2b].

*Sene recidiver*
Sene recidiver (recidiver >2 år efter første linje kemoterapi) kan kræve særlig håndtering (81, 84) (MS). Hvis teknisk muligt, bør alt tumorvæv fjernes umiddelbart ved kirurgi, også ved evt. forhøjede tumormarkører. Formålet med kirurgi er at fjerne evt. teratom ell. muligt transformeret teratom. Hvis tumorerne ikke kan fjernes radikalt, skal der foretages biopsier til histologisk undersøgelse og kemoterapi opstartes afhængig af histologisk svar. Hvis det drejer sig om germiativ tumor der ikke er teratom, vil behandlingen være kemoterapi. Patienter der responderer på kemoterapien skal efterfølgende have fjernet mulig resttumor. For at undgå komplikationer ved disse ofte vanskelige indgreb, bør operationer centraliseres på få afdelinger med erfaring i behandling af disse patienter. Sekundære non-germinative tumorer kan optræde mange år efter ophørt behandling.

## Patientværdier og – præferencer
Patienter bør tilbydes indgang i protokolleret behandling på grund af manglende evidens i forhold til recidiv behandling.

### Rationale

Rationalet for valg af behandling ved recidiv hos patienter med dissemineret sygdom bygger for størstedelen på motherhood statements. En stor international undersøgelse om evt. bedret overlevelse efter højdosis kemoterapi er afsluttet i 2022 og resultater fra denne undersøgelse afventes.

### Bemærkninger og overvejelser

Ingen særlige bemærkninger eller overvejelser.

## Senfølger

**51. Leydigcellefunktion (serum-totaltestosteron og serum-LH) bør rutinemæssigt måles 6 måneder og 12 måneder efter afsluttet behandling for testikelkræft (B)**

- **Ved LH < 8 IU/L og totaltestosteron > 12 nmol/L ved undersøgelse efter 6 måneder og 12 måneder, bør yderligere målinger kun foretages ved symptomer på testosteronmangel (B)**
- **Ved LH > 8 IU/L og/eller testosteron < 12 nmol/L ved 6 måneder og 12 måneder, men ingen symptomer på testosteronmangel, bør målingerne gentages efter 24 måneder og 60 måneder (B)**
- **Patienter med totaltestosteron < 12 nmol/L ved mindst to målinger samt symptomer forenelige med testosteronmangel bør tilbydes henvisning til afdeling med andrologisk ekspertise med henblik på videre udredning og evt. testosteronsubstitution i henhold til vejledning fra Dansk Endokrinologisk Selskab (B)**

**52. Patienter behandlet med cisplatin-baseret kemoterapi bør efter 24 måneder og 60 måneder screenes for kendte risikofaktorer for hjertekarsygdom i form af hypertension, hyperlipidæmi og hyperglykæmi og bør opfordres til rygestop (MS)**

**53. Systematisk screening for sekundær cancer efter behandling for testikelkræft anbefales ikke (D)**

**54. Patienten skal spørges om symptomer på neurotoxicitet og ototoxicitet efter kemoterapi (D)**

**55. Der bør spørges ind til symptomer på testosteronmangel inklusiv erektil dysfunktion i forbindelse med måling af testosteron. Ved erektil dysfunktion bør henvises til afdeling med andrologisk ekspertise (D)**

## 56. Der er øget risiko for stress og angst efter testikelkræft. Screening og intervention bør overvejes (C)

### Litteratur og evidensgennemgang

*Testosteronmangel*

Denne anbefaling bygger på et systematisk review og en metanalyse af 12 retrospektive studier, hvor testosteron blev målt efter behandling for testikelkræft, samt et studie, hvor testosteron og LH blev målt i løbet af 5 års follow-up (116) [2b], (117) [1a].

En dansk undersøgelse af 72 testiscancerpatienter viste, at 38% havde en kompromiteret Leydigcellefunktion (øget LH eller nedsat testosteron) allerede inden orkiektomi, men at andelen var steget til 58% ca. 12 måneder efter orkiektomi (118) [2b]. Ca. 15% starter behandling med testosteron inden for en 5 års periode. Risikoen for at udvikle testosteronmangel øges både af standard kemoterapi, "non-konventionel" terapi og infradiafragmatisk stråleterapi sammenlignet med patienter, der udelukkende blev behandlet med orkiektomi (116) [2b], (117) [1a].

Risikoen for erektil dysfunktion er øget i alle behandlingsgrupper sammenlignet med surveillance gruppen (119) [2b]. Det gælder for patienter behandlet med BEP alene (OR 1.5, 95% CI 1.0-2.1, p <0.05), BEP med efterfølgende operation (OR 2.1, 95% CI 1.4-3.4, p <0.005), strålebehandling (OR: 1.7, 95% CI 1.1-2.5, p <0.05) og mere end 1 behandlingslinje (OR 3.2, 95% CI 1.6-6.3, p <0.005). Anbefalingen vedrørerende erektil dysfunktion bygger på to store studier af langtidsoverlevere samt et systematisk review (119) [1a] (120) [2b].

*Hjertekarsygdom*

Der har ikke været påvist øget risiko for hjertekarsygdom efter orkiektomi alene. Efter stråleterapi har enkelte studier påvist en forøget risiko, men disse studier inkluderede også patienter, som fik strålebehandling på brystkassen (120) [2b], (121) [2b]. I større og bedre designede studier blev der ikke påvist forhøjet risiko (122) [2b] (123) [2b]. Efter BEP, var den relative risiko for hjertekarsygdom mellem 1.4 og 7.1 sammenlignet med enten baggrundsbefolkning eller orkiektomi (122-127) [2b]. Der er påvist en meget forhøjet risiko for AMI kort tid efter og under behandling med BEP, HR: 6.3 (95% CI, 2.9-13.9) (124) [2b]. Det er dog baseret på ganske få tilfælde (7 tilfælde ud af 1379 patienter). Der er ikke foretaget interventionsstudier, med undersøgelse af effekten af tidlig intervention mod risikofaktorer for hjerte-kar sygdom.

*Sekundær cancer*

Risikoen for udvikling af behandlingsinduceret sekundær cancer afhænger af patientens alder på diagnosetidspunktet og den behandling der er givet. Der er ingen øget risiko for sekundær cancer efter surveillance, mens HRs var 1.7 (95% CI, 1.4-2.0), 1.8 (95% CI, 1.5-2.3), og 3.7 (95% CI, 2.5-5.5), efter henholdsvis BEP, stråleterapi og mere end en linje behandling hos danske patienter (128) [2b]. I et lignende hollandsk studie blev fundet en tydelig dose-response sammenhæng mellem øget stråledosis, kumulativ cisplatin dosis og risiko for sekundær cancer (129) [2b]. Dødelighed af andre årsager end germinalcelle tumorer var i det danske studie nedsat efter surveillance, men øget 1.3 gange efter BEP og stråleterapi og med 2.6 gange efter mere end én linje behandling. Øget dødelighed på grund af sekundær cancer blev set

efter BEP (HR, 1.6; 95% CI,1.2-2.2), stråleterapi (HR, 2.1; 95% CI, 1.5-2.9), og mere end en linje behandling (HR, 5.8; 95% CI, 3.6-9.6).

*Neuro- og ototoxicitet*
De fleste testikelkræftpatienter oplever neuropati tre måneder efter behandlingen med kemoterapi, men symptomer forsvinder ofte igen (130) [2b].
Kemoterapi-induceret perifer neuropati er til stede hos 20-40% af testikelkræftpatienter flere år efter behandling og ototoxicitet selvrapporteres til ligeledes at være i 20-40% af testikelkræftpatienterne (131-134) [2b].

*Angst*
En ud af fem oplever angst efter behandling for testikelkræft. Alle studier der undersøgte angst hos testikelkræftoverlevere sammenlignet med en normalpopulation fandt statistisk signifikant højere grad af angst hos testikelkræft populationen. Der er ikke fundet association mellem type af behandling for testikelkræft og angst.
Anbefalingen vedrørende angst bygger på et systematisk review af Smith et al. 2017 som dækker 21 studier der har undersøgt angst efter testikelkræft (135) [1a].

## Patientværdier og – præferencer
Al beskreven intervention er under hensyntagen til patientens autonomi.

## Rationale
Behandlingen af testikelkræft er centraliseret til få steder i Danmark, vi antager derfor at der er adgang til højtspecialiserede støttefunktioner som eksempelvis andrologisk vurdering.

## Bemærkninger og overvejelser
Senfølger til behandling for testikelkræft er et relativt nyt forskningsområde. Som beskrevet ovenfor, foreligger der dog efterhånden flere store studier, som har påvist øget risiko for hjertesygdom efter cisplatin-baseret kemoterapi og sekundær cancer efter strålebehandling samt cisplatin-baseret kemoterapi. Der foreligger dog (endnu) ikke studier, der viser om intervention over for risikofaktorer kan nedsætte risikoen for sekundær cancer og hjertekarsygdom efter cisplatin-baseret kemoterapi og strålebehandling.

# 4. Referencer


1. Trabert B, Chen J, Devesa SS, Bray F, McGlynn KA. International patterns and trends in testicular cancer incidence, overall and by histologic subtype, 1973-2007. Andrology. 2015;3(1):4-12.
2. Skakkebaek NE, Rajpert-De Meyts E, Buck Louis GM, Toppari J, Andersson A-M, Eisenberg ML, et al. Male Reproductive Disorders and Fertility Trends: Influences of Environment and Genetic Susceptibility. Physiological Reviews. 2016;96(1):55-97.
3. Krege S, Beyer J, Souchon R, Albers P, Albrecht W, Algaba F, et al. European consensus conference on diagnosis and treatment of germ cell cancer: a report of the second meeting of the European Germ Cell Cancer Consensus group (EGCCCG): part I. European urology. 2008;53(3):478-96.
4. Krege S, Beyer J, Souchon R, Albers P, Albrecht W, Algaba F, et al. European consensus conference on diagnosis and treatment of germ cell cancer: a report of the second meeting of the European Germ Cell Cancer Consensus Group (EGCCCG): part II. European urology. 2008;53(3):497-513.
5. Cheng L, Albers P, Berney DM, Feldman DR, Daugaard G, Gilligan T, et al. Testicular cancer. Nat Rev Dis Primers. 2018;4(1):29.
6. Hellesnes R, Myklebust TA, Bremnes RM, Karlsdottir A, Kvammen O, Negaard HFS, et al. Metachronous Contralateral Testicular Cancer in the Cisplatin Era: A Population-Based Cohort Study. J Clin Oncol. 2021;39(4):308-18.
7. Litchfield K, Thomsen H, Mitchell JS, Sundquist J, Houlston RS, Hemminki K, et al. Quantifying the heritability of testicular germ cell tumour using both population-based and genomic approaches. Scientific reports. 2015;5:13889.
8. Kharazmi E, Hemminki K, Pukkala E, Sundquist K, Tryggvadottir L, Tretli S, et al. Cancer Risk in Relatives of Testicular Cancer Patients by Histology Type and Age at Diagnosis: A Joint Study from Five Nordic Countries. European urology. 2015;68(2):283-9.
9. Litchfield K, Levy M, Huddart RA, Shipley J, Turnbull C. The genomic landscape of testicular germ cell tumours: from susceptibility to treatment. Nature reviewsUrology. 2016;13(7):409-19.
10. Guideline "Gynecomastia evaluation and management": Andrology; 2019.
11. Berney DM, Looijenga LH, Idrees M, Oosterhuis JW, Rajpert-De Meyts E, Ulbright TM, et al. Germ cell neoplasia in situ (GCNIS): evolution of the current nomenclature for testicular pre-invasive germ cell malignancy. Histopathology. 2016;69(1):7-10.
12. World Health Organization. WHO classification of tumours; urinary and male genital tumours. 5th edition ed: International Agency for Research on Cancer; 2022.
13. Skakkebaek NE. Possible carcinoma-in-situ of the testis. Lancet. 1972;2(7776):516-7.
14. Skakkebaek NE, Berthelsen JG, Giwercman A, Muller J. Carcinoma-in-situ of the testis: possible origin from gonocytes and precursor of all types of germ cell tumours except spermatocytoma. International journal of andrology. 1987;10(1):19-28.
15. Rajpert-De Meyts E. Developmental model for the pathogenesis of testicular carcinoma in situ: genetic and environmental aspects. Human reproduction update. 2006;12(3):303-23.
16. Sonne SB, Almstrup K, Dalgaard M, Juncker AS, Edsgard D, Ruban L, et al. Analysis of gene expression profiles of microdissected cell populations indicates that testicular carcinoma in situ is an arrested gonocyte. Cancer research. 2009;69(12):5241-50.
17. Olesen IA, Sonne SB, Hoei-Hansen CE, Rajpert-De Meyts E, Skakkebaek NE. Environment, testicular dysgenesis and carcinoma in situ testis. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab. 2007;21(3):462-78.
18. Giwercman A, Bruun E, Frimodt-Moller C, Skakkebaek NE. Prevalence of carcinoma in situ and other histopathological abnormalities in testes of men with a history of cryptorchidism. The Journal of urology. 1989;142(4):998-1001: discussion -2.

19. Berthelsen JG, Skakkebaek NE, von der Maase H, Sorensen BL, Mogensen P. Screening for carcinoma in situ of the contralateral testis in patients with germinal testicular cancer. Br Med J (Clin Res Ed). 1982;285(6356):1683-6.
20. Skakkebaek NE, Berthelsen JG, Visfeldt J. Clinical aspects of testicular carcinoma-in-situ. International journal of andrology. 1981;4 Suppl s4:153-60.
21. Rud CN, Daugaard G, Rajpert-De Meyts E, Skakkebaek NE, Petersen JH, Jorgensen N. Sperm concentration, testicular volume and age predict risk of carcinoma in situ in contralateral testis of men with testicular germ cell cancer. The Journal of urology. 2013;190(6):2074-80.
22. Dieckmann KP, Kulejewski M, Pichlmeier U, Loy V. Diagnosis of contralateral testicular intraepithelial neoplasia (TIN) in patients with testicular germ cell cancer: systematic two-site biopsies are more sensitive than a single random biopsy. Eur Urol. 2007;51(1):175-83; discussion 83-5.
23. Kier MG, Lauritsen J, Almstrup K, Mortensen MS, Toft BG, Rajpert-De Meyts E, et al. Screening for carcinoma in situ in the contralateral testicle in patients with testicular cancer: a population-based study. Ann Oncol. 2015;26(4):737-42.
24. Mortensen MS, Gundgaard MG, Daugaard G. Treatment options for carcinoma in situ testis. Int J Androl. 2011;34(4 Pt 2):e32-6.
25. Dieckmann KP, Frey U, Lock G. Contemporary diagnostic work-up of testicular germ cell tumours. Nat Rev Urol. 2013;10(12):703-12.
26. Murray MJ, Huddart RA, Coleman N. The present and future of serum diagnostic tests for testicular germ cell tumours. Nat Rev Urol. 2016;13(12):715-25.
27. Hilton S, Herr HW, Teitcher JB, Begg CB, Castellino RA. CT detection of retroperitoneal lymph node metastases in patients with clinical stage I testicular nonseminomatous germ cell cancer: assessment of size and distribution criteria. AJR Am J Roentgenol. 1997;169(2):521-5.
28. Sohaib SA, Cook G, Koh DM. Imaging studies for germ cell tumors. Hematol Oncol Clin North Am. 2011;25(3):487-502, vii.
29. de Wit M, Brenner W, Hartmann M, Kotzerke J, Hellwig D, Lehmann J, et al. [18F]-FDG-PET in clinical stage I/II non-seminomatous germ cell tumours: results of the German multicentre trial. Ann Oncol. 2008;19(9):1619-23.
30. Huddart RA, O'Doherty MJ, Padhani A, Rustin GJ, Mead GM, Joffe JK, et al. 18fluorodeoxyglucose positron emission tomography in the prediction of relapse in patients with high-risk, clinical stage I nonseminomatous germ cell tumors: preliminary report of MRC Trial TE22--the NCRI Testis Tumour Clinical Study Group. J Clin Oncol. 2007;25(21):3090-5.
31. Honecker F, Aparicio J, Berney D, Beyer J, Bokemeyer C, Cathomas R, et al. ESMO Consensus Conference on testicular germ cell cancer: diagnosis, treatment and follow-up. Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology. 2018;29(8):1658-86.
32. Ulbright TM AM, Balzer B, Berney DM, Epstein JI, Guo C. Tumors of the testis and paratesticular tissue. 2016.
33. Verrill C, Perry-Keene J, Srigley JR, Zhou M, Humphrey PA, Lopez-Beltran A, et al. Intraoperative Consultation and Macroscopic Handling: The International Society of Urological Pathology (ISUP) Testicular Cancer Consultation Conference Recommendations. The American Journal of Surgical Pathology. 2018;42(6):e33-e43.
34. Verrill C, Yilmaz A, Srigley JR, Amin MB, Comperat E, Egevad L, et al. Reporting and Staging of Testicular Germ Cell Tumors: The International Society of Urological Pathology (ISUP) Testicular Cancer Consultation Conference Recommendations. The American Journal of Surgical Pathology. 2017;41(6):e22-e32.
35. Ulbright TM, Tickoo SK, Berney DM, Srigley JR, Members of the IIiDUPG. Best practices recommendations in the application of immunohistochemistry in testicular tumors: report from the

International Society of Urological Pathology consensus conference. The American Journal of Surgical Pathology. 2014;38(8):e50-9.
36. Berney D, Idrees M, Tickoo S, et al. Neoplasia of the Testis, Orchidectomy, Histopathology Reporting Guide. International Collaboration on Cancer Reporting. (1).
37. Berney DM, Comperat E, Feldman DR, Hamilton RJ, Idrees MT, Samaratunga H, et al. Datasets for the reporting of neoplasia of the testis: recommendations from the International Collaboration on Cancer Reporting. Histopathology. 2019;74(1):171-83.
38. Pathologists TRCo. Dataset for the histological reporting of testicular neoplasms 2014 [Available from: https://www.rcpath.org/uploads/assets/6c10e277-2d7f-4e2a-b2db6d424cb0825a/Dataset-for-the-histological-reporting-of-testicular-neoplasms.pdf.
39. Pathologists tRCo. A TNM classification og testicular neoplasms 2017 [Available from: https://www.rcpath.org/profession/guidelines/cancer-datasets-and-tissue-pathways.html.
40. Williamson SR, Delahunt B, Magi-Galluzzi C, Algaba F, Egevad L, Ulbright TM, et al. The World Health Organization 2016 classification of testicular germ cell tumours: a review and update from the International Society of Urological Pathology Testis Consultation Panel. Histopathology. 2017;70(3):335-46.
41. Oosterhuis JW, Stoop H, Honecker F, Looijenga LH. Why human extragonadal germ cell tumours occur in the midline of the body: old concepts, new perspectives. International journal of andrology. 2007;30(4):256-63; discussion 63-4.
42. Oosterhuis JW, Looijenga LHJ. Human germ cell tumours from a developmental perspective. Nat Rev Cancer. 2019;19(9):522-37.
43. McKenney JK, Heerema-McKenney A, Rouse RV. Extragonadal germ cell tumors: a review with emphasis on pathologic features, clinical prognostic variables, and differential diagnostic considerations. Advances in Anatomic Pathology. 2007;14(2):69-92.
44. Balzer BL, Ulbright TM. Spontaneous regression of testicular germ cell tumors: an analysis of 42 cases. The American Journal of Surgical Pathology. 2006;30(7):858-65.
45. Zhang C, Berney DM, Hirsch MS, Cheng L, Ulbright TM. Evidence supporting the existence of benign teratomas of the postpubertal testis: a clinical, histopathologic, and molecular genetic analysis of 25 cases. The American Journal of Surgical Pathology. 2013;37(6):827-35.
46. Wagner T, Scandura G, Roe A, Beltran L, Shamash J, Alfrangis C, et al. Prospective molecular and morphological assessment of testicular prepubertal-type teratomas in postpubertal men. Mod Pathol. 2019.
47. Ye H, Ulbright TM. Difficult differential diagnoses in testicular pathology. Archives of Pathology & Laboratory Medicine. 2012;136(4):435-46.
48. Oosterhuis JW, Stoop JA, Rijlaarsdam MA, Biermann K, Smit VT, Hersmus R, et al. Pediatric germ cell tumors presenting beyond childhood? Andrology. 2015;3(1):70-7.
49. Kao CS, Bangs CD, Aldrete G, Cherry AM, Ulbright TM. A Clinicopathologic and Molecular Analysis of 34 Mediastinal Germ Cell Tumors Suggesting Different Modes of Teratoma Development. Am J Surg Pathol. 2018;42(12):1662-73.
50. DanskCancerBiobank.
51. Boormans JL, Mayor de Castro J, Marconi L, Yuan Y, Laguna Pes MP, Bokemeyer C, et al. Testicular Tumour Size and Rete Testis Invasion as Prognostic Factors for the Risk of Relapse of Clinical Stage I Seminoma Testis Patients Under Surveillance: a Systematic Review by the Testicular Cancer Guidelines Panel. European urology. 2017.
52. Trevino KE, Esmaeili-Shandiz A, Saeed O, Xu H, Ulbright TM, Idrees MT. Pathological risk factors for higher clinical stage in testicular seminomas. Histopathology. 2018;73(5):741-7.

53. Scandura G, Wagner T, Beltran L, Alifrangis C, Shamash J, Berney DM. Pathological risk factors for metastatic disease at presentation in testicular seminomas with focus on the recent pT changes in AJCC TNM eighth edition. Hum Pathol. 2019;94:16-22.
54. Wagner T, Toft BG, Lauritsen J, Bandak M, Christensen IJ, Engvad B, et al. Prognostic Factors for Relapse in Patients With Clinical Stage I Testicular Seminoma: A Nationwide, Population-Based Cohort Study. J Clin Oncol. 2024;42(1):81-9.
55. Wagner T, Toft BG, Lauritsen J, Bandak M, Christensen IJ, Engvad B, et al. Prognostic factors for relapse in patients with clinical stage I testicular non-seminoma: A nationwide, population-based cohort study. Eur J Cancer. 2024;202:114025.
56. Vergouwe Y, Steyerberg EW, Eijkemans MJ, Albers P, Habbema JD. Predictors of occult metastasis in clinical stage I nonseminoma: a systematic review. J Clin Oncol. 2003;21(22):4092-9.
57. Blok JM, Pluim I, Daugaard G, Wagner T, Jozwiak K, Wilthagen EA, et al. Lymphovascular invasion and presence of embryonal carcinoma as risk factors for occult metastatic disease in clinical stage I nonseminomatous germ cell tumour: a systematic review and meta-analysis. BJU international. 2019.
58. Warde P, Specht L, Horwich A, Oliver T, Panzarella T, Gospodarowicz M, et al. Prognostic factors for relapse in stage I seminoma managed by surveillance: a pooled analysis. J Clin Oncol. 2002;20(22):4448-52.
59. Yilmaz A, Cheng T, Zhang J, Trpkov K. Testicular hilum and vascular invasion predict advanced clinical stage in nonseminomatous germ cell tumors. Modern pathology : an official journal of the United States and Canadian Academy of Pathology, Inc. 2013;26(4):579-86.
60. Dry SM, Renshaw AA. Extratesticular extension of germ cell tumors preferentially occurs at the hilum. Am J Clin Pathol. 1999;111(4):534-8.
61. Magers MJ, Idrees MT. Updates in Staging and Reporting of Testicular Cancer. Surg Pathol Clin. 2018;11(4):813-24.
62. Udager AM, McHugh JB, Morgan TM, Spratt DE, Chinnaiyan AM, Mehra R. Utility of ERG Immunohistochemistry for Evaluation of Lymphovascular Invasion in Testicular Germ Cell Tumors: A Retrospective Pilot Study. Appl Immunohistochem Mol Morphol. 2017.
63. Brierley J, Gospodarowicz M, Wittekind C. UICC TNM classification of malignant tumours. 8 ed. New York: Wiley Blackwell; 2016.
64. Berney DM, Algaba F, Amin M, Delahunt B, Comperat E, Epstein JI, et al. Handling and reporting of orchidectomy specimens with testicular cancer: areas of consensus and variation among 25 experts and 225 European pathologists. Histopathology. 2015;67(3):313-24.
65. Delahunt B, Egevad L, Samaratunga H, Varma M, Verrill C, Cheville J, et al. UICC drops the ball in the 8th edition TNM staging of urological cancers. Histopathology. 2017;71(1):5-11.
66. Brimo F, Srigley J, Ryan C, et al. Chapter 59: Testis. In: Amin M, Edge S, Greene F, editors. AJCC Cancer Staging Manual. 8 ed. Chicago: Springer; American Joint Committee on Cancer; 2016.
67. Berthelsen JG, Skakkebaek NE. Distribution of carcinoma-in-situ in testes from infertile men. Int J Androl. 1981;4 Suppl s4:172-83.
68. Berthelsen JG, Skakkebaek NE. Value of testicular biopsy in diagnosing carcinoma in situ testis. Scandinavian journal of urology and nephrology. 1981;15(3):165-8.
69. Fizazi K, Tjulandin S, Salvioni R, Germa-Lluch JR, Bouzy J, Ragan D, et al. Viable malignant cells after primary chemotherapy for disseminated nonseminomatous germ cell tumors: prognostic factors and role of postsurgery chemotherapy--results from an international study group. J Clin Oncol. 2001;19(10):2647-57.
70. Fizazi K, Oldenburg J, Dunant A, Chen I, Salvioni R, Hartmann JT, et al. Assessing prognosis and optimizing treatment in patients with postchemotherapy viable nonseminomatous germ-cell tumors (NSGCT): results of the sCR2 international study. Ann Oncol. 2008;19(2):259-64.

71. Hendry WF, Norman AR, Dearnaley DP, Fisher C, Nicholls J, Huddart RA, et al. Metastatic nonseminomatous germ cell tumors of the testis: results of elective and salvage surgery for patients with residual retroperitoneal masses. Cancer. 2002;94(6):1668-76.
72. Heidenreich A, Ohlmann C, Hegele A, Beyer J. Repeat retroperitoneal lymphadenectomy in advanced testicular cancer. Eur Urol. 2005;47(1):64-71.
73. McKiernan JM, Motzer RJ, Bajorin DF, Bacik J, Bosl GJ, Sheinfeld J. Reoperative retroperitoneal surgery for nonseminomatous germ cell tumor: clinical presentation, patterns of recurrence, and outcome. Urology. 2003;62(4):732-6.
74. Daneshmand S, Albers P, Fossa SD, Heidenreich A, Kollmannsberger C, Krege S, et al. Contemporary management of postchemotherapy testis cancer. Eur Urol. 2012;62(5):867-76.
75. Magers MJ, Kao CS, Cole CD, Rice KR, Foster RS, Einhorn LH, et al. "Somatic-type" malignancies arising from testicular germ cell tumors: a clinicopathologic study of 124 cases with emphasis on glandular tumors supporting frequent yolk sac tumor origin. Am J Surg Pathol. 2014;38(10):1396-409.
76. Michael H, Hull MT, Ulbright TM, Foster RS, Miller KD. Primitive neuroectodermal tumors arising in testicular germ cell neoplasms. Am J Surg Pathol. 1997;21(8):896-904.
77. Giannatempo P, Pond GR, Sonpavde G, Albany C, Loriot Y, Sweeney CJ, et al. Treatment and Clinical Outcomes of Patients with Teratoma with Somatic-Type Malignant Transformation: An International Collaboration. The Journal of urology. 2016;196(1):95-100.
78. Michael H, Hull MT, Foster RS, Sweeney CJ, Ulbright TM. Nephroblastoma-like tumors in patients with testicular germ cell tumors. Am J Surg Pathol. 1998;22(9):1107-14.
79. Kum JB, Ulbright TM, Williamson SR, Wang M, Zhang S, Foster RS, et al. Molecular genetic evidence supporting the origin of somatic-type malignancy and teratoma from the same progenitor cell. Am J Surg Pathol. 2012;36(12):1849-56.
80. Gilligan TD, Seidenfeld J, Basch EM, Einhorn LH, Fancher T, Smith DC, et al. American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline on uses of serum tumor markers in adult males with germ cell tumors. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology. 2010;28(20):3388-404.
81. EAU. Guideline Testicular Cancer 2016 [Available from: https://uroweb.org/guideline/testicular-cancer/.
82. Mortensen MS, Lauritsen J, Gundgaard MG, Agerbaek M, Holm NV, Christensen IJ, et al. A nationwide cohort study of stage I seminoma patients followed on a surveillance program. European urology. 2014;66(6):1172-8.
83. Daugaard G, Gundgaard MG, Mortensen MS, Agerbaek M, Holm NV, Rorth M, et al. Surveillance for stage I nonseminoma testicular cancer: outcomes and long-term follow-up in a population-based cohort. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology. 2014;32(34):3817-23.
84. ESMO guideline testicular cancer [Available from: https://www.esmo.org/Guidelines/Genitourinary-Cancers/Testicular-Seminoma-and-Non-Seminoma.
85. Kier MG, Lauritsen J, Mortensen MS, Bandak M, Andersen KK, Hansen MK, et al. Prognostic Factors and Treatment Results After Bleomycin, Etoposide, and Cisplatin in Germ Cell Cancer: A Population-based Study. European urology. 2017;71(2):290-8.
86. International Germ Cell Consensus Classification: a prognostic factor-based staging system for metastatic germ cell cancers. International Germ Cell Cancer Collaborative Group. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology. 1997;15(2):594-603.
87. Beyer J, Collette L, Sauve N, Daugaard G, Feldman DR, Tandstad T, et al. Survival and New Prognosticators in Metastatic Seminoma: Results From the IGCCCG-Update Consortium. J Clin Oncol. 2021;39(14):1553-62.

88. Gillessen S, Sauve N, Collette L, Daugaard G, de Wit R, Albany C, et al. Predicting Outcomes in Men With Metastatic Nonseminomatous Germ Cell Tumors (NSGCT): Results From the IGCCCG Update Consortium. J Clin Oncol. 2021;39(14):1563-74.
89. de Wit R, Roberts JT, Wilkinson PM, de Mulder PH, Mead GM, Fossa SD, et al. 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.
90. Udate ASoCOCPG. Recommendations for the Use of WBC Growth Factors [Available from: https://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.2015.62.3488.
91. Clinical Practice Guideline on Uses of Serum Tumor Markers in Adult Males With Germ Cell Tumors [Available from: https://ascopubs.org/doi/full/10.1200/jop.777010.
92. Loriot Y, Pagliaro L, Flechon A, Mardiak J, Geoffrois L, Kerbrat P, et al. Patterns of relapse in poor-prognosis germ-cell tumours in the GETUG 13 trial: Implications for assessment of brain metastases. Eur J Cancer. 2017;87:140-6.
93. Feldman DR, Lorch A, Kramar A, Albany C, Einhorn LH, Giannatempo P, et al. Brain Metastases in Patients With Germ Cell Tumors: Prognostic Factors and Treatment Options--An Analysis From the Global Germ Cell Cancer Group. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology. 2016;34(4):345-51.
94. Bachner M, Loriot Y, Gross-Goupil M, Zucali PA, Horwich A, Germa-Lluch JR, et al. 2-(18)fluoro-deoxy-D-glucose positron emission tomography (FDG-PET) for postchemotherapy seminoma residual lesions: a retrospective validation of the SEMPET trial. Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology. 2012;23(1):59-64.
95. Kollmannsberger C, Daneshmand S, So A, Chi KN, Murray N, Moore C, et al. Management of disseminated nonseminomatous germ cell tumors with risk-based chemotherapy followed by response-guided postchemotherapy surgery. J Clin Oncol. 2010;28(4):537-42.
96. Ehrlich Y, Brames MJ, Beck SD, Foster RS, Einhorn LH. Long-term follow-up of Cisplatin combination chemotherapy in patients with disseminated nonseminomatous germ cell tumors: is a postchemotherapy retroperitoneal lymph node dissection needed after complete remission? J Clin Oncol. 2010;28(4):531-6.
97. Oechsle K, Hartmann M, Brenner W, Venz S, Weissbach L, Franzius C, et al. [18F]Fluorodeoxyglucose positron emission tomography in nonseminomatous germ cell tumors after chemotherapy: the German multicenter positron emission tomography study group. J Clin Oncol. 2008;26(36):5930-5.
98. Steyerberg EW, Donohue JP, Gerl A, Toner GC, Schraffordt Koops H, Fossa SD, et al. Residual masses after chemotherapy for metastatic testicular cancer: the clinical implications of the association between retroperitoneal and pulmonary histology. Re-analysis of Histology in Testicular Cancer (ReHiT) Study Group. The Journal of urology. 1997;158(2):474-8.
99. Donohue JP, Rowland RG, Kopecky K, Steidle CP, Geier G, Ney KG, et al. Correlation of computerized tomographic changes and histological findings in 80 patients having radical retroperitoneal lymph node dissection after chemotherapy for testis cancer. The Journal of urology. 1987;137(6):1176-9.
100. Toner GC, Panicek DM, Heelan RT, Geller NL, Lin SY, Bajorin D, et al. Adjunctive surgery after chemotherapy for nonseminomatous germ cell tumors: recommendations for patient selection. J Clin Oncol. 1990;8(10):1683-94.
101. Carver BS, Bianco FJ, Jr., Shayegan B, Vickers A, Motzer RJ, Bosl GJ, et al. Predicting teratoma in the retroperitoneum in men undergoing post-chemotherapy retroperitoneal lymph node dissection. The Journal of urology. 2006;176(1):100-3; discussion 3-4.

102. Besse B, Grunenwald D, Flechon A, Caty A, Chevreau C, Culine S, et al. Nonseminomatous germ cell tumors: assessing the need for postchemotherapy contralateral pulmonary resection in patients with ipsilateral complete necrosis. J Thorac Cardiovasc Surg. 2009;137(2):448-52.
103. McGuire MS, Rabbani F, Mohseni H, Bains M, Motzer R, Sheinfeld J. The role of thoracotomy in managing postchemotherapy residual thoracic masses in patients with nonseminomatous germ cell tumours. BJU international. 2003;91(6):469-73.
104. Collette L, Sylvester RJ, Stenning SP, Fossa SD, Mead GM, de Wit R, et al. Impact of the treating institution on survival of patients with "poor-prognosis" metastatic nonseminoma. European Organization for Research and Treatment of Cancer Genito-Urinary Tract Cancer Collaborative Group and the Medical Research Council Testicular Cancer Working Party. J Natl Cancer Inst. 1999;91(10):839-46.
105. Winter C, Pfister D, Busch J, Bingol C, Ranft U, Schrader M, et al. Residual tumor size and IGCCCG risk classification predict additional vascular procedures in patients with germ cell tumors and residual tumor resection: a multicenter analysis of the German Testicular Cancer Study Group. Eur Urol. 2012;61(2):403-9.
106. International Prognostic Factors Study G, Lorch A, Beyer J, Bascoul-Mollevi C, Kramar A, Einhorn LH, et al. Prognostic factors in patients with metastatic germ cell tumors who experienced treatment failure with cisplatin-based first-line chemotherapy. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology. 2010;28(33):4906-11.
107. Lauritsen J, Sauve N, Tryakin A, Jiang DM, Huddart R, Heng DYC, et al. Outcomes of relapsed clinical stage I versus de novo metastatic testicular cancer patients: an analysis of the IGCCCG Update database. Br J Cancer. 2023;129(11):1759-65.
108. Kondagunta GV, Bacik J, Donadio A, Bajorin D, Marion S, Sheinfeld J, et al. Combination of paclitaxel, ifosfamide, and cisplatin is an effective second-line therapy for patients with relapsed testicular germ cell tumors. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology. 2005;23(27):6549-55.
109. Loehrer Pj, Sr., Lauer R, Roth BJ, Williams SD, Kalasinski LA, Einhorn LH. Salvage therapy in recurrent germ cell cancer: ifosfamide and cisplatin plus either vinblastine or etoposide. Annals of Internal Medicine. 1988;109(7):540-6.
110. Motzer RJ, Sheinfeld J, Mazumdar M, Bains M, Mariani T, Bacik J, et al. Paclitaxel, ifosfamide, and cisplatin second-line therapy for patients with relapsed testicular germ cell cancer. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology. 2000;18(12):2413-8.
111. Mead GM, Cullen MH, Huddart R, Harper P, Rustin GJ, Cook PA, et al. A phase II trial of TIP (paclitaxel, ifosfamide and cisplatin) given as second-line (post-BEP) salvage chemotherapy for patients with metastatic germ cell cancer: a medical research council trial. British journal of cancer. 2005;93(2):178-84.
112. Kondagunta GV, Bacik J, Sheinfeld J, Bajorin D, Bains M, Reich L, et al. Paclitaxel plus Ifosfamide followed by high-dose carboplatin plus etoposide in previously treated germ cell tumors. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology. 2007;25(1):85-90.
113. Lorch A, Kleinhans A, Kramar A, Kollmannsberger CK, Hartmann JT, Bokemeyer C, et al. Sequential versus single high-dose chemotherapy in patients with relapsed or refractory germ cell tumors: long-term results of a prospective randomized trial. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology. 2012;30(8):800-5.
114. Beyer J, Stenning S, Gerl A, Fossa S, Siegert W. High-dose versus conventional-dose chemotherapy as first-salvage treatment in patients with non-seminomatous germ-cell tumors: a matched-pair analysis. Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology. 2002;13(4):599-605.

115. Chung PW, Gospodarowicz MK, Panzarella T, Jewett MA, Sturgeon JF, Tew-George B, et al. Stage II testicular seminoma: patterns of recurrence and outcome of treatment. European urology. 2004;45(6):754-59; discussion 9-60.
116. Bandak M, Jorgensen N, Juul A, Lauritsen J, Kier MGG, Mortensen MS, et al. Longitudinal Changes in Serum Levels of Testosterone and Luteinizing Hormone in Testicular Cancer Patients after Orchiectomy Alone or Bleomycin, Etoposide, and Cisplatin. European urology focus. 2018;4(4):591-8.
117. Bandak M, Jorgensen N, Juul A, Vogelius IR, Lauritsen J, Kier MG, et al. Testosterone deficiency in testicular cancer survivors - a systematic review and meta-analysis. Andrology. 2016;4(3):382-8.
118. Bandak M, Aksglaede L, Juul A, Rorth M, Daugaard G. The pituitary-Leydig cell axis before and after orchiectomy in patients with stage I testicular cancer. European journal of cancer (Oxford, England : 1990). 2011;47(17):2585-91.
119. Bandak M, Lauritsen J, Johansen C, Kreiberg M, Skott JW, Agerbaek M, et al. Sexual Function in a Nationwide Cohort of 2,260 Survivors of Testicular Cancer after 17 Years of Followup. The Journal of urology. 2018;200(4):794-800.
120. Nazareth I, Lewin J, King M. Sexual dysfunction after treatment for testicular cancer: a systematic review. J Psychosom Res. 2001;51(6):735-43.
121. Dahl AA, Bremnes R, Dahl O, Klepp O, Wist E, Fossa SD. Is the sexual function compromised in long-term testicular cancer survivors? Eur Urol. 2007;52(5):1438-47.
122. Haugnes HS, Wethal T, Aass N, Dahl O, Klepp O, Langberg CW, et al. Cardiovascular risk factors and morbidity in long-term survivors of testicular cancer: a 20-year follow-up study. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology. 2010;28(30):4649-57.
123. Huddart RA, Norman A, Shahidi M, Horwich A, Coward D, Nicholls J, et al. Cardiovascular disease as a long-term complication of treatment for testicular cancer. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology. 2003;21(8):1513-23.
124. Lauritsen J, Hansen MK, Bandak M, Kreiberg MB, Skott JW, Wagner T, et al. Cardiovascular Risk Factors and Disease After Male Germ Cell Cancer. J Clin Oncol. 2019:JCO1901180.
125. van den Belt-Dusebout AW, Nuver J, de Wit R, Gietema JA, ten Bokkel Huinink WW, Rodrigus PT, et al. Long-term risk of cardiovascular disease in 5-year survivors of testicular cancer. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology. 2006;24(3):467-75.
126. Meinardi MT, Gietema JA, van der Graaf WT, van Veldhuisen DJ, Runne MA, Sluiter WJ, et al. Cardiovascular morbidity in long-term survivors of metastatic testicular cancer. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology. 2000;18(8):1725-32.
127. Fung C, Fossa SD, Milano MT, Sahasrabudhe DM, Peterson DR, Travis LB. Cardiovascular Disease Mortality After Chemotherapy or Surgery for Testicular Nonseminoma: A Population-Based Study. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology. 2015;33(28):3105-15.
128. Kier MG, Hansen MK, Lauritsen J, Mortensen MS, Bandak M, Agerbaek M, et al. Second Malignant Neoplasms and Cause of Death in Patients With Germ Cell Cancer: A Danish Nationwide Cohort Study. JAMA oncology. 2016;2(12):1624-7.
129. Groot HJ, Lubberts S, de Wit R, Witjes JA, Kerst JM, de Jong IJ, et al. Risk of Solid Cancer After Treatment of Testicular Germ Cell Cancer in the Platinum Era. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology. 2018;36(24):2504-13.
130. von Schlippe M, Fowler CJ, Harland SJ. Cisplatin neurotoxicity in the treatment of metastatic germ cell tumour: time course and prognosis. British journal of cancer. 2001;85(6):823-6.
131. Glendenning JL, Barbachano Y, Norman AR, Dearnaley DP, Horwich A, Huddart RA. Long-term neurologic and peripheral vascular toxicity after chemotherapy treatment of testicular cancer. Cancer. 2010;116(10):2322-31.

132. Brydoy M, Oldenburg J, Klepp O, Bremnes RM, Wist EA, Wentzel-Larsen T, et al. Observational study of prevalence of long-term Raynaud-like phenomena and neurological side effects in testicular cancer survivors. Journal of the National Cancer Institute. 2009;101(24):1682-95.
133. Mykletun A, Dahl AA, Haaland CF, Bremnes R, Dahl O, Klepp O, et al. Side effects and cancer-related stress determine quality of life in long-term survivors of testicular cancer. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology. 2005;23(13):3061-8.
134. Dolan ME, El Charif O, Wheeler HE, Gamazon ER, Ardeshir-Rouhani-Fard S, Monahan P, et al. Clinical and Genome-Wide Analysis of Cisplatin-Induced Peripheral Neuropathy in Survivors of Adult-Onset Cancer. Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research. 2017;23(19):5757-68.
135. Smith AB, Rutherford C, Butow P, Olver I, Luckett T, Grimison P, et al. A systematic review of quantitative observational studies investigating psychological distress in testicular cancer survivors. Psychooncology. 2018;27(4):1129-37.

# 5. Metode

## Litteratursøgning

Retningslinjen bygger på tidligere retningslinjer som er blevet opdateret af et panel af eksperter inden for testikelkræft som alle er medlemmer af DaTeCa/DMCG testikelkræft. De personer, som har haft mest ekspertise indenfor de enkelte delprocedurer, har været hovedforfatter på disse dele. Ny litteratur siden udgivelse af sidste retningslinje har været diskuteret og relevante ændringer er indføjet i den aktuelle retningslinje.

## Litteraturgennemgang

Kun publikationer i engelsksproget internationale peer-reviewed tidsskrifter er blevet lagt til grund for retningslinjen.

## Formulering af anbefalinger

Anbefalinger er ekspertkonsensus i den multidiciplinære gruppe for testikelkræft.

## Interessentinvolvering

Udarbejdelsen af denne retningslinje er foretaget af medlemmer af DMCG for testikelkræft.

## Høring

Denne retningslinje har ikke været i offentlig høring.

## Godkendelse

Faglig godkendelse:
DMCG for testikelkræft har godkendt retningslinjen.

Administrativ godkendelse:
Retningslinjen er administrativt godkendt den 8. maj 2025.

## Anbefalinger, der udløser betydelig merudgift

Der er i denne retningslinje ikke anbefalinger som vil medføre merudgift.

## Behov for yderligere forskning

- Der er fortsat meget få studier som på et større antal patienter har rapporteret data omkring værdien af den kontralaterale biopsi. Den er derfor stadig kontroversiel på international plan. Der mangler således konkret viden og flere opgørelser er ønsket.
- Cirkulerende mikroRNAer har i en række publikationer vist at have en bedre diagnostisk værdi end de biomarkører (AFP, bHCG, LDH), der bruges i dag. Et studie er derfor i gang i Danmark, som skal afgøre om mikroRNA-baseret biomarkører kan bruges til at supplere eller helt erstatte de eksisterende biomarkører.
- Afklaring af den mest optimale behandling hos patienter der recidiverer efter behandling med BEP.

- Opfølgning af patienter opereret for restteratom
- Psykiske og fysiske følger af behandling for testikelkræft. Evidensbaserede opfølgningsprogrammer.

## Forfattere og habilitet


- Gedske Daugaard, Professor, Afdeling for Kræftbehandling, Rigshospitalet
- Niels Jørgensen, Overlæge, Afd. for Vækst og Reproduktion, Rigshospitalet
- Kristian Almstrup, Seniorforsker, Afd. for Vækst og Reproduktion, Rigshospitalet
- Erik Morre Pedersen, Overlæge, Radiologisk afd., Skejby Sygehus
- Mads Agerbæk, Overlæge, Kræftafdelingen, Skejby sygehus
- Lars Dysager, Overlæge, Onkologisk afd., Odense Universitetssygehus
- Birte Engvad, Overlæge, Patologiafdelingen, Odense Universitetssygehus
- Birgitte Grønkjær Toft, Patologiafdelingen, Rigshospitalet
- Mikkel Bandak, afdelingslæge, Afdeling for Kræftbehandling, Rigshospitalet
- Jakob Lauritsen, Overlæge, Afdeling for kræftbehandling, Rigshospitalet
- Thomas Wagner, Afdelingslæge, Patologisk afdeling, Herlev-Gentofte hospital


Ingen af forfatterne har interessekonflikter i relation til denne retningslinje.

Jf. Habilitetspolitikken henvises til deklaration via Lægemiddelstyrelsens hjemmeside for detaljerede samarbejdsrelationer: https://laegemiddelstyrelsen.dk/da/godkendelse/sundhedspersoners-tilknytning-til-virksomheder/lister-over-tilknytning-til-virksomheder/apotekere,-laeger,-sygeplejersker-og-tandlaeger

## Plan for opdatering

Plan for opdatering er følgende:
December 2025 opdateres retningslinjerne, specielt hvad angår opfølgning af patienter med teratom i resttumor. Tovholder på processen er formand for DaTeCa Gedske Daugaard.

## Version af retningslinjeskabelon

Retningslinjen er udarbejdet i version 10 af skabelonen.

# 6. Monitorering

Der planlægges aktuelt nye indikatorer som skal følges i DaTeCa databasen. Det gælder specielt opfølgning af de nye retningslinjer for stadium I seminom patienter samt adjuverende kemoterapi til patienter med høj-risiko stadium I non-seminom. Opfølgningen skal sikre en fortsat meget høj overlevelse af patienter med testikelkræft.

# 7. Bilag

## Bilag 1 – Ændringslog fra tidligere versioner

### Ændringslog fra version 3.0 "Nyt siden version 2.0"

| Retningslinjeafsnit | Beskrivelse af ændring |
|---|---|
| Anbefalinger | • Anbefaling 4 tilføjet volumenmål af kontralaterale testikel<br>• Anbefaling 5 tilføjet kontralateral biopsi hos patienter <40 år<br>• Anbefaling 20 vedr. behandling af stadium I har fået en mindre tilføjelse for at specificere<br>• Anbefaling 21 vedr. behandling dissemineret sygdom har fået en mindre tilføjelse for at specificere<br>• Anbefaling 22 vedr. dissemineret sygdom er blevet præciseret<br>• Anbefaling 23 og 24 tilføjet anbefaling om rygestop ved behandling for dissemineret sygdom<br>• Anbefaling 46 vedr. senrecidiver (>2 år) har fået en mindre tilføjelse for at specificere |
| Referencer | Referencer nr. 85 og 86 er blevet tilføjet. |

### Ændringslog fra version 2.0 "Nyt siden version 1.1"

| Retningslinjeafsnit | Beskrivelse af ændring |
|---|---|
| Anbefalinger | • Anbefaling 20 vedr. behandling af stadium I har fået en mindre tilføjelse for at specificere<br>• Anbefaling 21 vedr. behandling dissemineret sygdom har fået en mindre tilføjelse for at specificere<br>• Anbefaling 22 vedr. dissemineret sygdom er blevet præciseret<br>• Anbefaling 46 vedr. senrecidiver (>2 år) har fået en mindre tilføjelse for at specificere |
| Referencer | Referencer nr. 85 og 86 er blevet tilføjet. |

### Ændringslog fra version 1.1 "Nyt siden version 1.0"

Der er udelukkende foretaget ændring af opdateringsdato, således at denne dato er ændret fra marts 2021 til september 2021.

## Bilag 2 – Søgestrategi

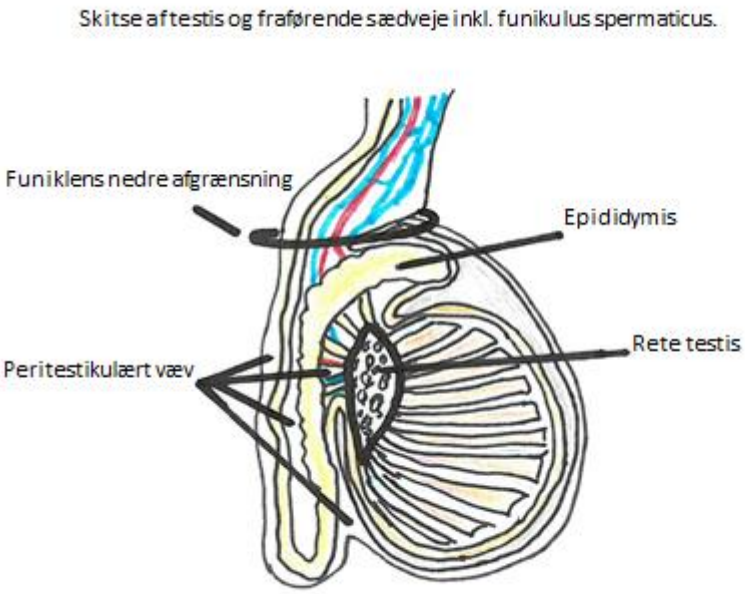
Der foreligger internationale opdaterede retningslinjer med litteratur gennemgang på området og disse anbefalinger følges i Danmark. Der hvor der ligger danske data til grund for anbefalingerne er relevante referencer anført. Da testikelkræft er en sjælden sygdom, bygger en del af behandlingsretningslinjerne på motherhood statement.

## Bilag 3

**Skema 1** - Patoanatomisk undersøgelse - Orkiektomipræparat
Makroskopisk beskrivelse

| | | |
|---|---|---|
| **1** | Nedfrosset tumorvæv ja __ nej__<br><br>Nedfrosset normalt testisvæv ja__ nej__ | |
| **2** | Længden af funiklen ___ mm | |
| **3** | Størrelsen af testis __ x __ x __ mm | |
| **4** | Tumor lokalisation | |
| **5** | Tumor fokalitet: Unifokal___ Multifokal___ | |
| **6** | Tumors størrelse: Største diameter___ ,<br><br>Ved multifokalitet, antal foci og største diameter af hver fokus | |
| **7** | Tumors snitflade: | |
| **8** | Testisvæv udenfor tumor: | |
| **9** | Tumors relation til rete testis, hilært/paratestikulært bløddelsvæv, epididymis, funikel, tunica albuginea/vaginalis (evt scrotum): | |
| **Udtagning af snit** | | |
| **10** | Funikelresektionsranden og tværsnit af funiklen midt på samt ved testis øvre pol (yderligere snit afhængig af tumorlokalisation). | |
| **11** | Tumors relation til | rete testis |
| | | hilært/paratestikulært bløddelsvæv |
| | | epididymis |
| | | funikel |
| | | tunica albuginea/vaginalis |
| | | scrotum |
| **12** | Tumor | |
| **13** | Testisvæv uden for tumor | |
| **14** | Andet | |

## Vejledning til skema 1 - Patoanatomisk undersøgelse - Orkiektomi




**Skema 1 (makroskopisk beskrivelse)**

Ad 5. Beskrivelse af heterogenitet, farve, konsistens (fast, solid, cystisk, gelatinøs), blødning, nekrose, cystedannelse, brusk- og knogledannelse etc.

Ad 9 og 11. Hilært bløddelsvæv defineres som det ekstratestikulære (peri-/paratestikulære) karrige bindevæv og fedtvæv, der findes i forlængelse af rete testis lokaliseret i området ved caput epididymis og inden basis af funiklen starter (3).

Ad 10. Funiklen begyndr definitionsmæssigt ved testis øvre pol lige superiort for caput epididymis (2,3).

Ad 12. Generelt mindst 1-2 snit pr cm. Der skal tages snit fra alle områder med forskelligt udseende tumorvæv. Rigeligt fra områder med nekrose og blødning for ikke at overse evt. koriokarcinom. Mange snit fra seminom da vigtigt at udelukke non-seminom komponent.

## Bilag 4

**Skema 2 - Patoanatomisk undersøgelse - Orkiektomipræparat**

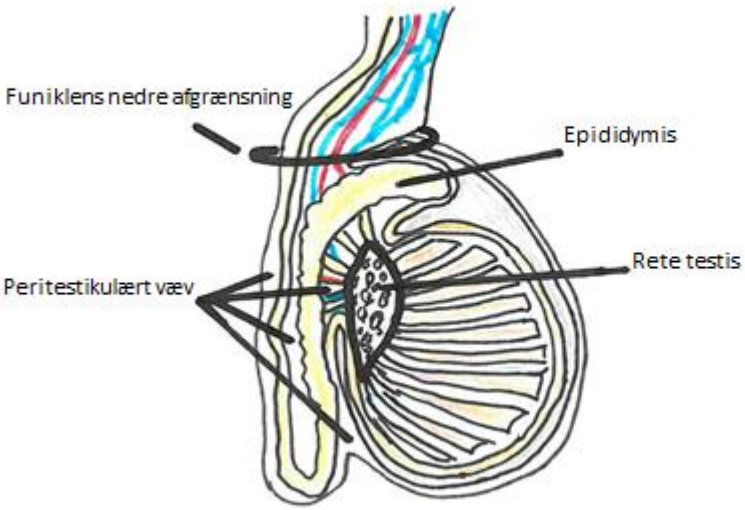
**Mikroskopisk beskrivelse**

| | | | |
|---|---|---|---|
| **1** | Histologisk tumortype (WHO 2016 – malign germinalcelle tumor) | Procentuelt - % | Evt. immunhistokemi |
| | Seminom | | |
| | Embryonalt karcinom | | |
| | Blommesækstumor | | |
| | Teratom | | |
| | Teratom med somatisk malignitet | | |
| | Koriokarcinom | | |
| | Anden trofoblastær tumor | | |
| **2** | Andet (ex. andre tumorer, fokal fibrose) | | |
| **3** | Maximale tumordiameter i mm:<br>Ved multifokal tumor: antal foci og største diameter af hver fokus | | |
| | | Ja | Nej |
| **4** | Karinvasion påvist (ved ja specificer tumortype) | | |
| **5** | Rete testis stroma invasion | | |
| **6** | Rete testis pagetoid vækst | | |
| **7** | Invasion i hilært/ paratestikulært bløddelsvæv | | |
| **8** | Invasion i epididymis | | |
| **9** | Direkte invasion i funiklen | | |
| **10** | Gennemvækst af tunica albuginea /invasion i tunica vaginalis | | |
| **11** | Invasion i scrotum | | |
| **12** | Tilstedeværelse af germinallecelle neoplasi in situ (GCNIS) | | |
| **13** | Funikelresektionsrand fri* | | |
| **14** | Beskrivelse af det omgivende testisvæv | | |
| **15** | pT(NM)** - modificeret UICC TNM8 | | |

*tumorembolus (=cirkulerende tumorceller) medregnes til fri funikelresektionsrand.
**Der angives kun pT-stadium. Såfremt der ses tumorembolus med gennemvækst af karvæg ud i bløddelsvæv uden for testis (typisk vil der være tale om funiklen) og uden, at der er tale om direkte spredning fra primærtumor betegnes det som en lokal metastase, og der anføres ikke pM-stadium.

## Vejledning til skema 2 – Patoanatomisk undersøgelse - Orkiektomi

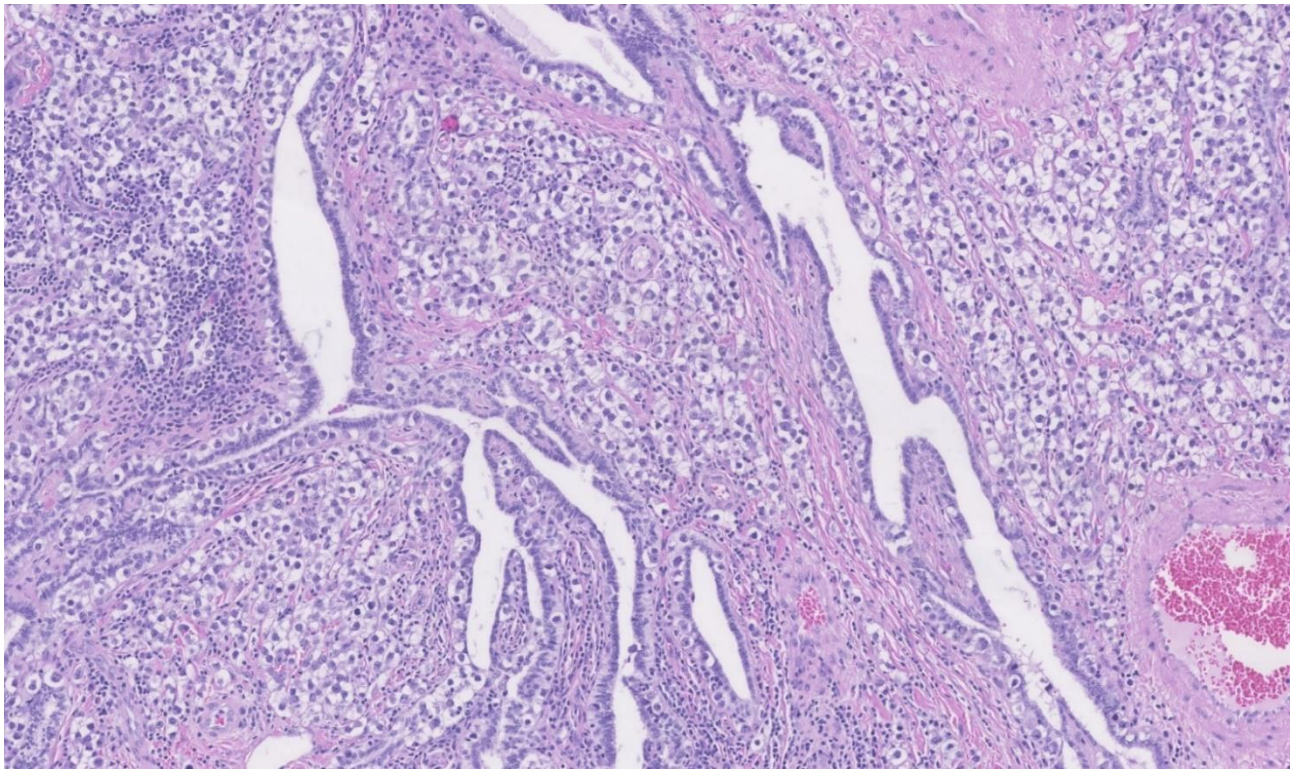
Skitse af testis og fraførende sædveje inkl. funikulus spermaticus.



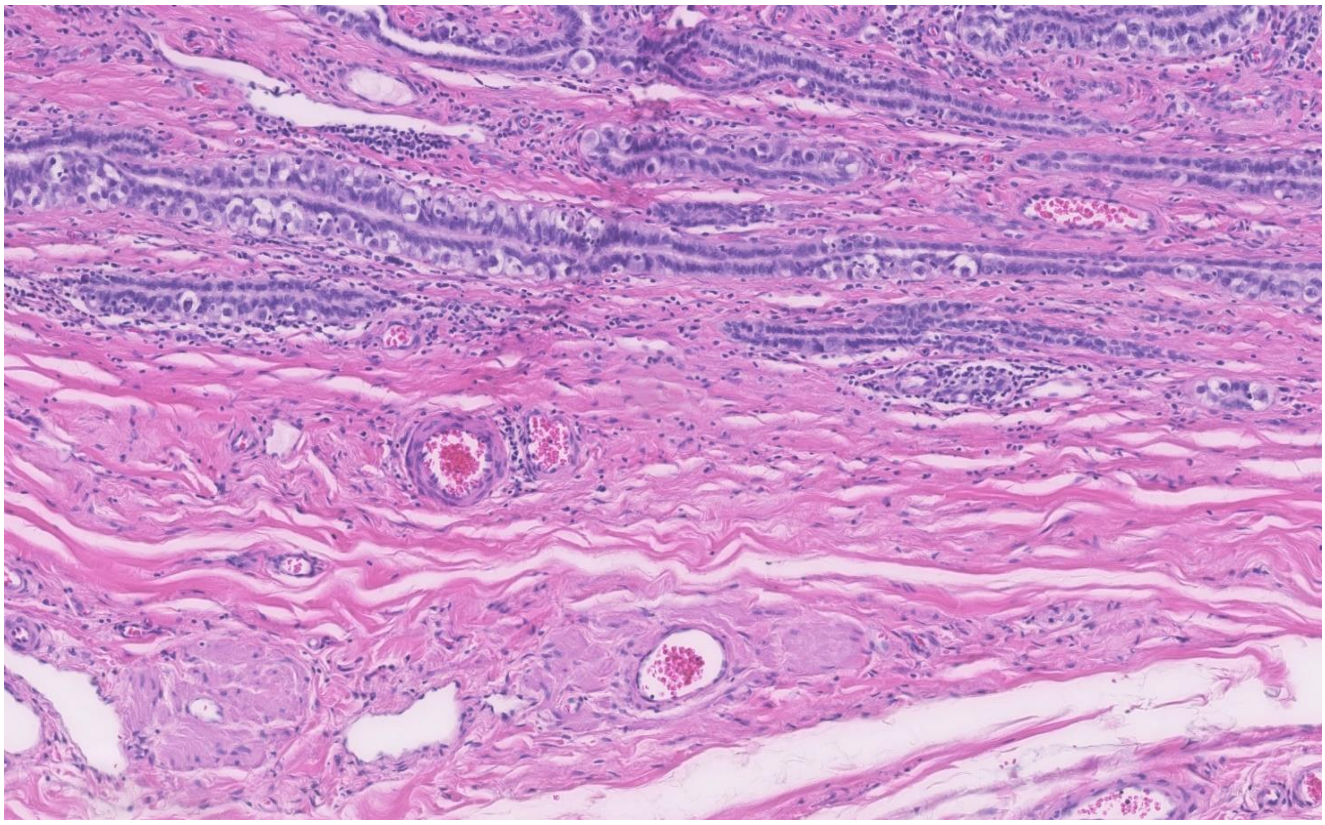

**Skema 2 (mikroskopisk beskrivelse)**

Ad 4. Er der tvivl om karinvasion angives dette, som ingen karinvasion påvist (3). Angiv gerne hvilken tumorkomponent, der ses i karret. Karinvasion ses oftest peritumoralt, hyppigt under tunica albuginea (3,28). Ses endvidere i funiklen og bør da nævnes specifikt. Undgå så vidt muligt at kode, at karinvasion ikke kan vurderes.
Ad 5 og 6. Ved infiltrativ vækst i rete testis kodes ex. rete testis, højre - seminom, direkte spredning. Ved pagetoid vækst kodes ex. rete testis, højre – germinalcelle neoplasi in situ.
Ad 7. Hilært bløddelsvæv defineres som det ekstratestikulære (peri-/paratestikulære) karrige bindevæv og fedtvæv, der findes i forlængelse af rete testis lokaliseret i området ved caput epididymis og inden basis af funiklen starter

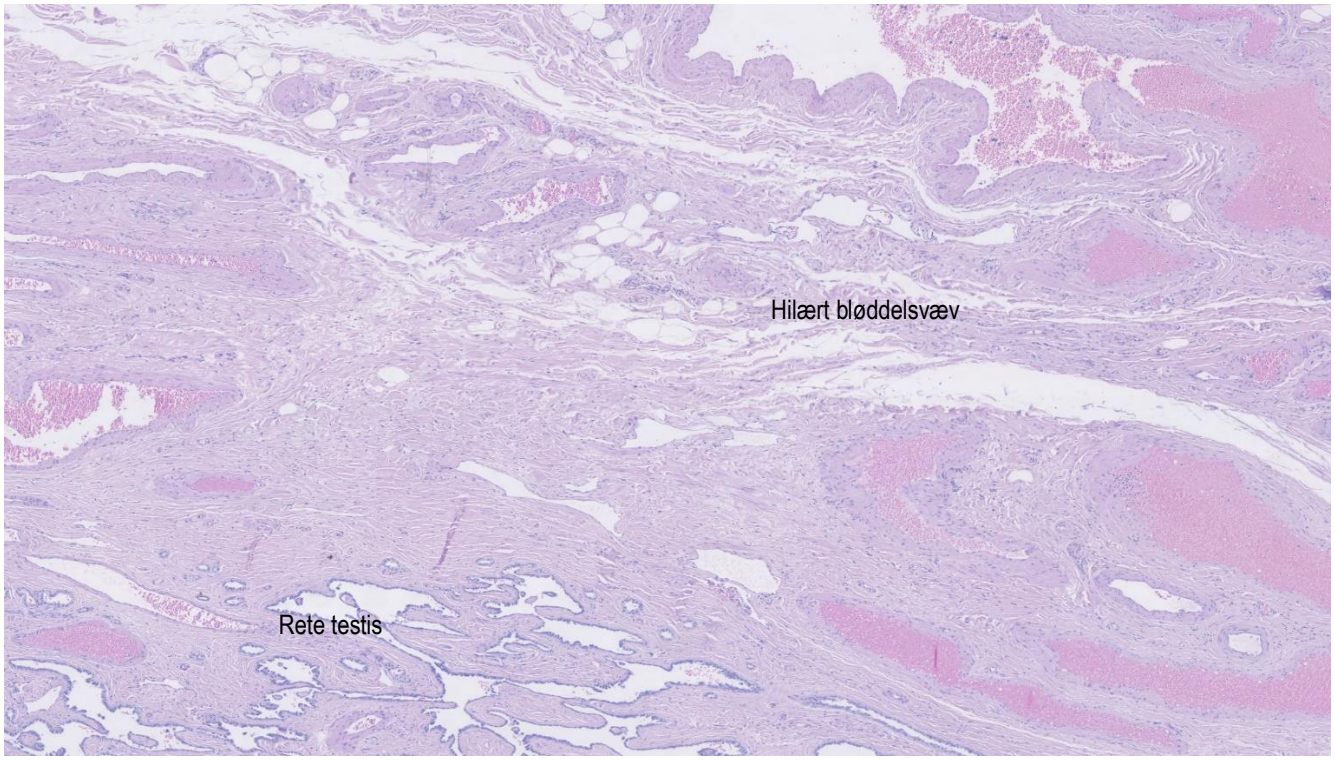
## Bilag 5



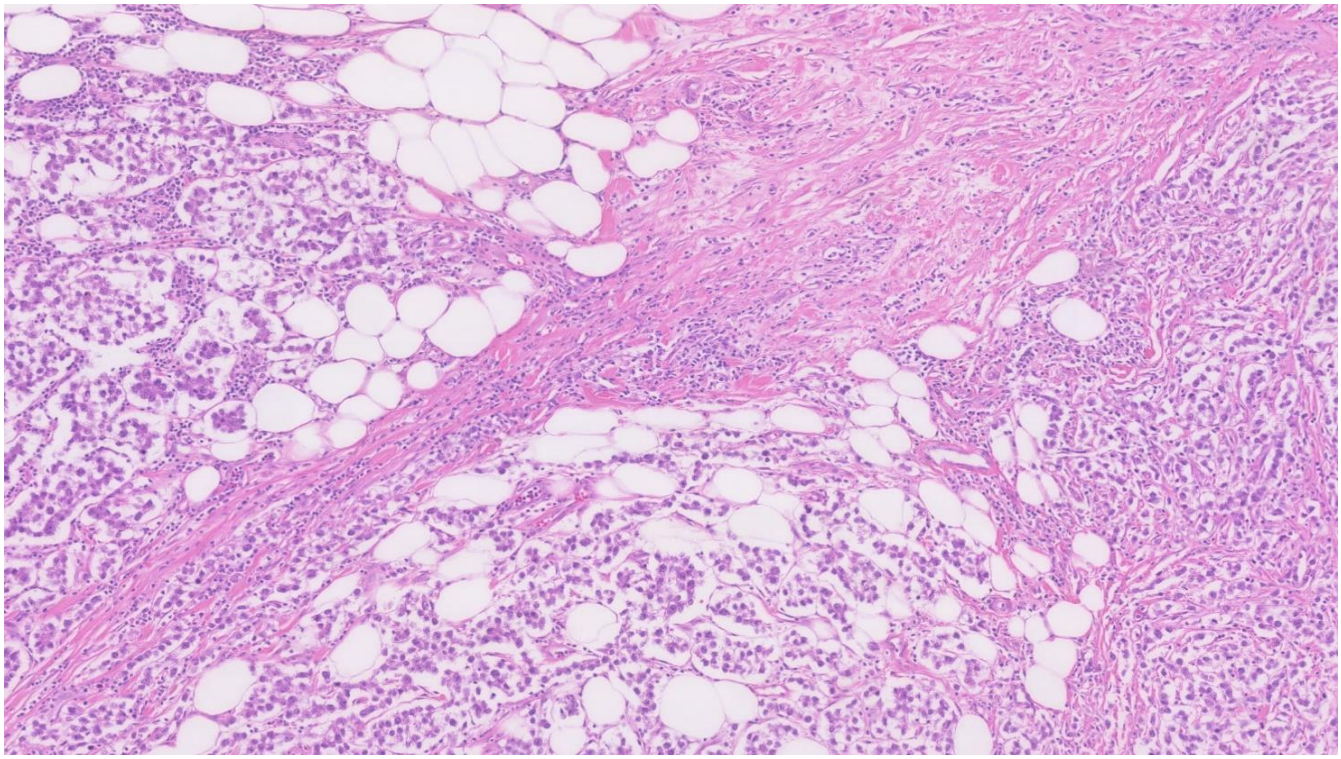
Figur a. Rete testis med invasion af seminom.



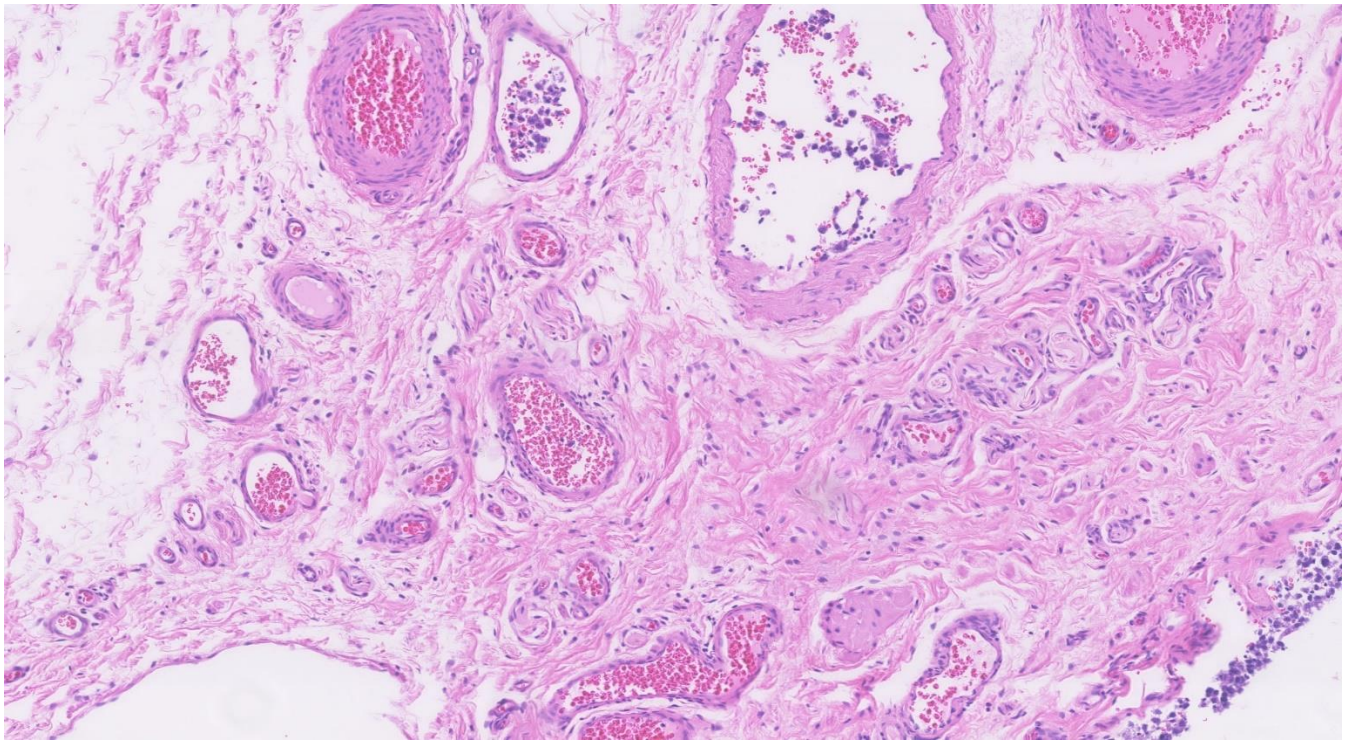
Figur b. Pagetoid spredning af germinalcelle neoplasia in situ (GCNIS) til rete epitelet.



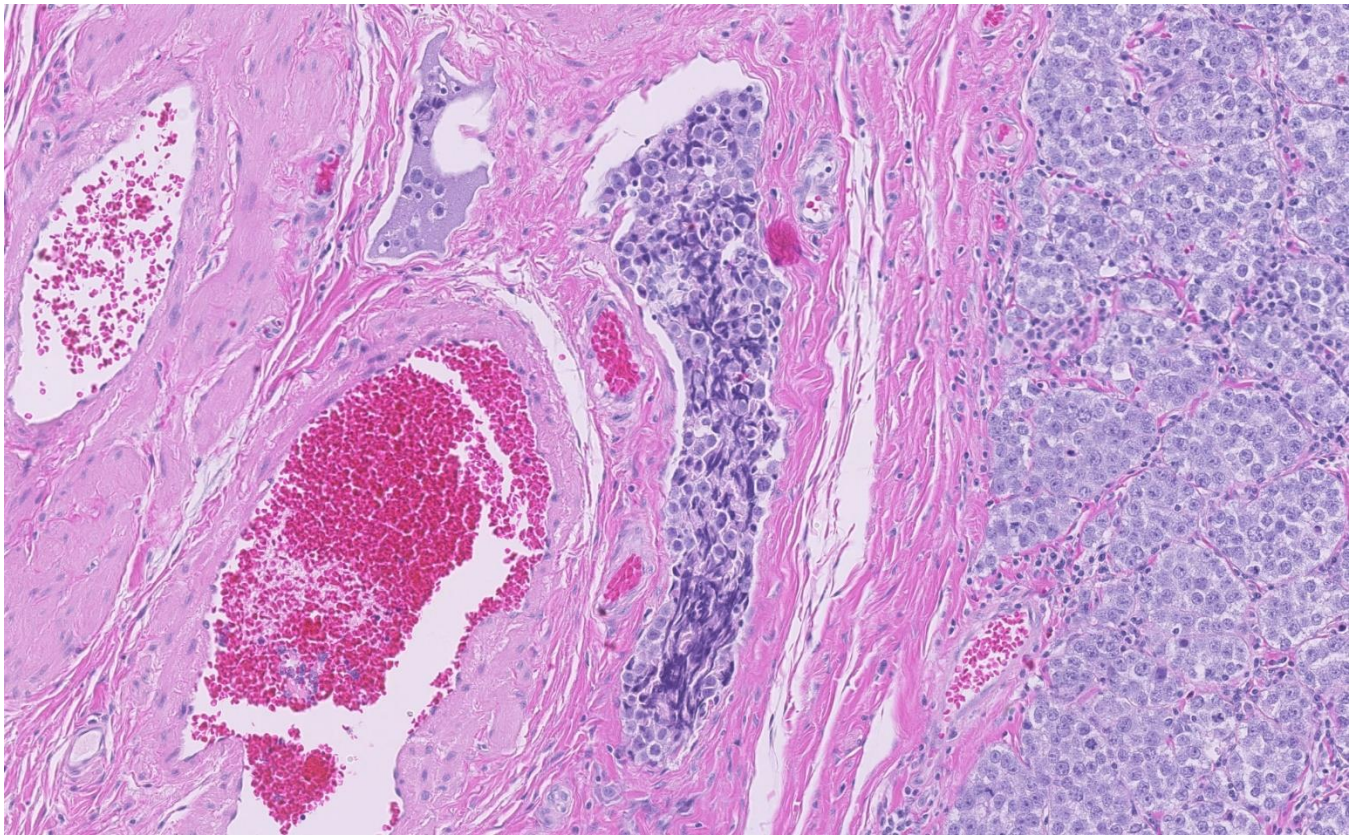

Figur c. Lav forstørrelse af et normalt udseende testikulært hilum. Bemærk den tætte anatomiske relation mellem den intratestikulære komponent af rete testis og det karrige ekstratestikulære (peri-/paratestikulære) bløddelsvæv, benævnt hilært bløddelsvæv.



Figur d. Seminom med indvækst i hilært bløddelsvæv, således pT2.



Figur e. Et eksempel på tilblandings artefarkt med løstliggende seminomceller i karrene, altså ikke reel karinvasion. Der ses tillige tilblanding af tumorceller på overfladen (til højre på billedet), som oftest er en hjælp til at erkende, at de løstliggende tumorceller i karrene også er et tilblandingsfænomen.



Figur f. Karinvasion - kohæsive seminomceller adhærent til karvæg svarende til reel karinvasion.

# 8. Om denne kliniske retningslinje

Denne kliniske retningslinje er udarbejdet i et samarbejde mellem Danske Multidisciplinære Cancer Grupper (DMCG.dk) og Sundhedsvæsenets Kvalitetsinstitut. Indsatsen med retningslinjer er forstærket i forbindelse med Kræftplan IV og har til formål at understøtte en evidensbaseret kræftindsats af høj og ensartet kvalitet i Danmark. Det faglige indhold er udformet og godkendt af den for sygdommen relevante DMCG. Sekretariatet for Kliniske Retningslinjer på Kræftområdet har foretaget en administrativ godkendelse af indholdet. Yderligere information om kliniske retningslinjer på kræftområdet kan findes på: www.dmcg.dk/kliniske-retningslinjer

Retningslinjen er målrettet klinisk arbejdende sundhedsprofessionelle i det danske sundhedsvæsen og indeholder systematisk udarbejdede udsagn, der kan bruges som beslutningsstøtte af fagpersoner og patienter, når de skal træffe beslutning om passende og korrekt sundhedsfaglig ydelse i specifikke kliniske situationer.

De kliniske retningslinjer på kræftområdet har karakter af faglig rådgivning. Retningslinjerne er ikke juridisk bindende, og det vil altid være det faglige skøn i den konkrete kliniske situation, der er afgørende for beslutningen om passende og korrekt sundhedsfaglig ydelse. Der er ingen garanti for et succesfuldt behandlingsresultat, selvom sundhedspersoner følger anbefalingerne. I visse tilfælde kan en behandlingsmetode med lavere evidensstyrke være at foretrække, fordi den passer bedre til patientens situation.

Retningslinjen indeholder, ud over de centrale anbefalinger (kapitel 1 – quick guide), en beskrivelse af grundlaget for anbefalingerne – herunder den tilgrundliggende evidens (kapitel 3), referencer (kapitel 4) og anvendte metoder (kapitel 5).

Anbefalinger mærket A baserer sig på stærkeste evidens og anbefalinger mærket D baserer sig på svageste evidens. Yderligere information om styrke- og evidensvurderingen, der er udarbejdet efter "Oxford Centre for Evidence-Based Medicine Levels of Evidence and Grades of Recommendations", findes her:

Generelle oplysninger om bl.a. patientpopulationen (kapitel 2) og retningslinjens tilblivelse (kapitel 5) er også beskrevet i retningslinjen. Se indholdsfortegnelsen for sidehenvisning til de ønskede kapitler.

Retningslinjeskabelonen er udarbejdet på baggrund af internationale kvalitetskrav til udvikling af kliniske retningslinjer som beskrevet af både AGREE II, GRADE og RIGHT.

For information om Sundhedsstyrelsens kræftpakker – beskrivelse af hele standardpatientforløbet med angivelse af krav til tidspunkter og indhold – se for det relevante sygdomsområde: https://www.sst.dk/

Denne retningslinje er udarbejdet med økonomisk støtte fra Sundhedsstyrelsen (Kræftplan IV) og Sundhedsvæsenets Kvalitetsinstitut.