

## Inleiding: tumormarkers bij urologische tumoren

De werkgroep tumormarkers organiseert op gezette tijden symposia, waarin, bij voorkeur samen met de kliniek, een groep maligniteiten wordt belicht, en speciaal aandacht is voor de rol die het laboratorium kan spelen bij diagnose, follow-up en het bepalen van de prognose. De symposiumcyclus begon eertijds met een symposium over prostaatkanker. Symposia over gastro-intestinale maligniteiten, borstkanker, gynaecologische tumoren, en PAOKC's over tumormarkers bij solide tumoren (1996) en tumormarkers bij hematologische maligniteiten (samen met de VHL in 1999) zijn op dit eerste symposium gevolgd. Op 22 januari 2004 vormden urologische tumoren opnieuw het onderwerp, waarmee in feite de cyclus weer opnieuw opstart. Het programma omvatte bijdragen over de techniek van tumormarkermetingen, vrij en totaal PSA, de invloed van radiotherapie op PSA, overwegingen over het nut van screening, niet-invasieve markers voor blaastumoren, markers voor oppervlakkig blaascarcinoom en de CBO-richtlijn 'testis-

tumoren'. De dag werd afgesloten met een boeiende voordracht van prof. J. Schalken, over de biologie van prostaatcarcinoom, en de ontwikkelingen op het tumormarkervlak die daaruit in de nabije toekomst mogelijk voortvloeien.

De werkgroep is de auteurs zeer erkentelijk voor hun bijdragen aan dit themanummer van het Nederlands Tijdschrift voor Klinische Chemie en Laboratoriumgeneeskunde, waarmee de traditie om van de symposia uitgebreid verslag te doen wordt gehandhaafd.

De werkgroep is inmiddels doende het volgende symposium: tumormarkers bij endocriene tumoren te organiseren. Dit zal op 29 september 2005 worden gehouden.

De werkgroep Tumormarkers hoopt met deze special over urologische tumoren een nuttige bijdrage aan uw kennis te kunnen leveren.

Namens de werkgroep,  
M.A. Blankenstein

Ned Tijdschr Klin Chem Labgeneesk 2005; 30: 2-4

## Richtlijn kiemceltumoren van de testis: belang van de tumormarkers en de rol van de klinisch chemicus

G.O.N. OOSTERHOF

De richtlijn 'Diagnostiek en behandeling van kiemceltumoren van de testis' is opgesteld door de Landelijke Werkgroep Urologische Tumoren (1). De werkgroep is samengesteld uit gemandateerde vertegenwoordigers uit de acht regionale Integrale Kanker Centra (IKC) en van de Nederlandse Vereniging van Urologie, de Nederlandse Vereniging voor Medische Oncologie, de Nederlandse Vereniging voor Radiotherapie en Oncologie, de Nederlandse Vereniging voor Pathologie, de Nederlandse Vereniging voor Klinische Chemie, de Nederlandse Vereniging voor Psycho-Oncologie en de Vereniging van Oncologie Verpleegkundigen. In de richtlijn is tevens het commentaar van het Nederlands Huisartsen Genootschap

en de Nederlandse Vereniging voor Oncologie verwerkt. Het is een landelijke richtlijn, waarin plaats is voor regionale toevoegingen. De richtlijn, die bedoeld is voor artsen en verpleegkundigen, geeft een consensus weer, zoveel mogelijk 'evidence based', en is te raadplegen op [www.oncoline.nl](http://www.oncoline.nl).

Naast een beschrijving van de diagnostiek, behandeling en follow-up van kiemceltumoren van de testis wordt aandacht besteed aan voorlichting over ziektegerelateerde infertiliteit en seksuele functiestoornissen en aan de rol van ondersteunende zorg (huisarts, medisch psycholoog, oncologieverpleegkundige). Verder worden de minimale eisen geformuleerd die aan de communicatie, intra-, en extramuraal, gesteld moeten worden. Op de hierboven genoemde onderwerpen wordt hier niet nader ingegaan. U kunt die nalezen in de richtlijn op de eerder genoemde internetsite. Hier ga ik vooral in op zaken die voor de klinisch chemicus belangrijk kunnen zijn.

*Afdeling Urologie, Academisch Ziekenhuis Maastricht*

Correspondentie: Dr. G.O.N. Oosterhof, uroloog, Academisch Ziekenhuis Maastricht, Postbus 5800, 6202 AZ Maastricht

## Concentratie van de behandeling

De betrokken wetenschappelijke verenigingen hebben ingestemd met de in de richtlijn gemotiveerde noodzaak om tot concentratie van de behandeling te komen. Daartoe zijn *kwaliteitseisen*, die aan een behandelcentrum worden gesteld, gedefinieerd. Deze houden o.a. in: een goede samenwerking en afstemming tussen uroloog, medisch oncoloog, patholoog, radiotherapeut en klinisch chemicus; tenminste 5 nieuwe patiënten per stadium per jaar per centrum en een bedrijfsvoering gericht op snelle beschikbaarheid van laboratoriumuitslagen en CT-scans.

Deze kwaliteitseisen houden onder andere in dat om een behandelcentrum genoemd te mogen worden zich tenminste 5 nieuwe patiënten per jaar moeten aanmelden. Als dat niet het geval is, dient de patiënt doorverwezen te worden naar een centrum waar dat wel het geval is. Concreet betekent dat ook dat in een centrum de uroloog tenminste 5 (zenuwsparende) retroperitoneale lymfeklierdissecties per jaar moet doen en een medisch oncoloog tenminste 5 patiënten met chemotherapie moet behandelen.

Waarom is gekozen voor minimaal 5 patiënten per jaar? In de eerste plaats omdat het gaat om een multidisciplinaire behandeling bij een tumor met lage incidentie, waarbij ervaring en continuïteit belangrijk zijn voor een adequate therapie. Ook heeft de Gezondheidsraad in haar rapport 'Kwaliteit en taakverdeling in de oncologie' in 1993 aanbevelingen voor concentratie gedaan, waarbij ook per centrum een minimum aantal behandelingen is voorgesteld. Inmiddels is uit verschillende studies gebleken dat de overleving van de patiënten die met chemotherapie behandeld worden duidelijk beter is als die in een centrum wordt gegeven. De 2-jaars-overlevingswinst bedraagt zelfs 15% en geldt alle stadia van de ziekte, dus ook de prognostisch gunstigste (2, 3).

Ook voor de retroperitoneale lymfeklierdissectie geldt dat de kundigheid en ervaring van de operateur doorslaggevend zijn. De volgende aspecten zijn hierbij specifiek van belang: radicaliteit bij de verwijdering van restlaesies na chemotherapie en het zo mogelijk zenuwsparend (= fertiliteit-behoudend) uitvoeren van de retroperitoneale lymfeklierdissectie. De radicaliteit van de chirurgie moet daarbij gecombineerd worden met minimale schade aan de retroperitoneale organen (bloedvaten en nieren) en beperking van de lymfelekkage.

## Belang van de tumormarkers

De tumormarkers bij kiemceltumoren zijn: beta-humaanchoriongonadotrofine ( $\beta$ -HCG), alfa-foetoproteïne (AFP) en lactaatdehydrogenase (LDH). Zij spelen een belangrijke rol bij: de primaire diagnostiek; de keuze van de behandeling bij metastasen; de respons op de behandeling en de detectie van een recidief. Bepaling van HCG geschiedt met antilichamen specifiek voor de  $\beta$ -keten. Bij meting van HCG zullen daarom zowel het intacte molecuul als de  $\beta$ -subunits worden aangetoond. Omdat in het dagelijks spraakgebruik meestal gesproken wordt over  $\beta$ -HCG is deze terminologie in de richtlijn gebruikt. De halfwaardetijd van  $\beta$ -HCG is 24-48 uur en van AFP 5-7 dagen.

**Tabel 1.** Indeling volgens risicogroepen bij gemetastaseerd testiscarcinoom

### Goede prognose

- Non-seminoom: 56% van de non-seminomen, 5-jaarsoverleving 92%.

Primaire tumor ontstaan in testis of retroperitoneaal;  
én geen extrapulmonale viscerale metastasen.

Alfa-foetoproteïne <1000 ng/ml;

én  $\beta$ -HCG <5000 IU/l (<1000 ng/ml);

én LDH <1,5 x de bovengrens van het referentiegebied

- Seminoom: 90% van de seminomen, 5-jaarsoverleving 86%.

Primaire tumor ontstaan in testis of extragonadaal;

én geen extrapulmonale viscerale metastasen

én elk LDH-niveau

### Intermediaire prognose

- Non-seminoom: 28% van de non-seminomen, 5-jaarsoverleving 80%.

Primaire tumor ontstaan in testis of retroperitoneaal;

én alfa-foetoproteïne 1000-10.000 ng/ml;

en/of  $\beta$ -HCG 5000-50.000 IU/L; (1000-10.000 ng/ml)

of LDH 1,5-10 x de bovengrens van het referentiegebied;

Geen extrapulmonale viscerale metastasen.

- Seminoom: 10% van de seminomen, 5-jaars overleving 72%.

Primaire tumor ontstaan in testis of extragonadaal;

én extrapulmonale viscerale metastasen

én elke LDH-waarde

én elke beta-HCG-waarde

én normale alfa-foetoproteïnewaarde

### Slechte prognose

- Non-seminoom: 16% van de non-seminomen, 5-jaarsoverleving 48%.

Primaire tumor mediastinaal ontstaan;

of extrapulmonale viscerale metastasen.

of alfa-foetoproteïne >10.000 ng/ml;

of beta-HCG > 50.000 IU/l (>10.000ng/ml);

of LDH >10 x de bovengrens van het referentiegebied;

- Seminoom: komt niet voor in deze groep.

Voor AFP geldt dat iedere verhoogde waarde bij een man met een (verdenking op) een testistumor inhoudt dat we te doen hebben met een non-seminoom en dat een verhoogde serumwaarde van AFP een seminoom uitsluit. Voor het  $\beta$ -HCG geldt dat als de serumwaarde > 500 IU/l (100 ng/ml) is, we de tumor moeten behandelen als een non-seminoom, ook als de patholoog slechts een seminoom kan aantonen.

De tumormarkers AFP,  $\beta$ -HCG en LDH zijn niet alleen belangrijk voor de primaire diagnostiek van de kiemceltumoren. Voor gemetastaseerde ziekte wordt, op basis van prospectief onderzoek, een indeling in risicogroepen gehanteerd (4, 5, 6), Tabel 1. De hoogte van de tumormarkers blijkt de *belangrijkste indicator voor de prognose* te zijn, dus belangrijker dan bij voorbeeld de uitgebreidheid van de metastasering. Zo behoort meer dan de helft van de patiënten met metastasen van een non-seminoom tot de goede prognose groep. De criteria hiervoor zijn: lymfeklier- en/of longmetastasen (grootte en aantal doen er niet toe!), afwezigheid van bot-, hersen- of levermetastasen en AFP < 1000 ng/ml,  $\beta$ -HCG < 5000 IU/l en LDH < 1,5 x bovengrens van het referentiegebied. Deze patiënten worden behandeld met drie kuren chemotherapie

bleomycine, etoposide en cisplatinum (BEP). De intermediaire risicogroep heeft hogere uitgangswaarden voor tumormarkers en de slechte risicogroep weer hogere (tabel 1). De keuze van chemotherapie is in deze groepen anders dan in de goede risicogroep. Met andere woorden: de hoogte van de tumormarkers bepaalt in belangrijke mate de keuze van de chemotherapie.

Tijdens de chemotherapie worden de tumormarkers wekelijks bepaald en deze dienen te dalen volgens de halfwaardetijd. Als dat niet of onvoldoende gebeurt kan dat reden zijn de behandeling aan te passen. Een tijdelijke stijging van de tumormarkers in het begin van de chemotherapie wordt vaak gezien, maar een initiële stijging van het AFP is prognostisch ongunstig en kan aanleiding zijn tot een vierde chemotherapie kuur. Een persisterende stijging wijst op chemosensitiviteit.

Ook de follow-up na chemotherapie is in belangrijke mate gebaseerd op de tumormarkers. Vaak is een stijging hiervan het eerste teken van recidief.

#### *Stadium-I-non-seminoom*

Een veel voorkomend ziektebeeld is het stadium-I-non-seminoom van de testis, waarbij de kans op het aanwezig zijn van occulte (retroperitoneale) lymfekliermetastasen, die aanvankelijk niet op CT-scans te zien zijn, 28% bedraagt. Deze patiënten worden tegenwoordig in Nederland meestal gevolgd met waakzaam wachten, met maandelijks lichamelijk onderzoek, X-thorax en tumormarkers en verder 3-maandelijkse CT-scan van de buik. Van de recidieven wordt 80% binnen zes maanden ontdekt en 70% hiervan heeft als eerste teken een stijging van de tumormarkers. Snelle beschikbaarheid van de laboratoriumuitslagen, zodat op korte termijn met chemotherapie begonnen kan worden, is daarom essentieel.

#### **Rol klinisch chemicus**

De richtlijn is bedoeld om de kwaliteit van zorg bij patiënten met een kiemceltumor te bevorderen. Uit het voorgaande is de belangrijke rol van de klinisch chemicus in het multidisciplinaire behandelingsteam al duidelijk geworden. Een snelle beschikbaarheid van de laboratoriumuitslagen is een voorwaarde voor een adequate diagnostiek, behandeling en follow-up en draagt in belangrijke mate bij aan de kwaliteit van het behandelcentrum.

In de discussie tijdens het symposium: 'Tumormarkers in de urologische oncologie' is geconcludeerd dat de uitslagen van routineaanvragen voor tumormarkers binnen één week bij de behandelend arts moeten kunnen zijn. Voor cito-aanvragen vindt in het algemeen onderling overleg plaats. Niet verwachte, bijzondere uitslagen worden gewoonlijk doorgebeld aan de behandelend arts.

#### **Conclusie**

Tumormarkers spelen een belangrijke rol bij de primaire diagnostiek van het testiscarcinoom; de keuze van de behandeling van gemetastaseerde ziekte, de follow-up tijdens en na de behandeling en bij de prognose. Goede afstemming en samenwerking tussen de betrokken specialisten zijn van groot belang om aan de hoge kwaliteitseisen, nodig voor een optimale behandeling, te voldoen. Snelle beschikbaarheid van de uitslagen van tumormarkers is daarbij essentieel.

De klinisch chemicus speelt een belangrijke rol in het multidisciplinaire team dat zich bezighoudt met de diagnostiek, behandeling en follow-up van patiënten met een kiemceltumor.

#### **Literatuur**

1. Diagnostiek en behandeling van kiemceltumoren van de testis. Landelijke Werkgroep Urologische Tumoren. Oosterhof GON, voorzitter. 2002. [www.oncoline.nl](http://www.oncoline.nl).
2. Collette L, Sylvester RJ, Stenning SP, Fossa SD, Mead GM, Wit R de, Mulder PH de, Neymark N, Lallemand E, Kaye SB. Impact of the treating institution on survival of patients with "poor-prognosis" metastatic nonseminoma. European Organization for Research and Treatment of Cancer Genito-Urinary Tract Cancer Collaborative Group and the Medical Research Council Testicular Cancer Working Party. *J Natl Cancer Inst* 1999; 91: 839-846.
3. Mead GM. Who should manage germ cell tumours of the testis? *Br J Urol Int* 1999; 84: 61-67.
4. Mead GM, Stenning SP. The International Germ Cell Consensus Classification: a new prognostic factor-based staging classification for metastatic germ cell tumours. *J Clin Oncol* 1997; 9: 207-209.
5. Anonymous. International Germ Cell Consensus Classification: a prognostic factor-based staging system for metastatic germ cell cancers. International Germ Cell Cancer Collaborative Group. *J Clin Oncol* 1997; 15: 594-603.
6. Foster RS, Nichols CR. Testicular cancer: what's new in staging, prognosis and therapy. *Oncology* 1999; 13: 1689-1694.