

Swedish & Norwegian Testicular Cancer Project
"SWENOTECA"
&
Oncologic Center, Lund, Sweden

SWENOTECA VI

A revised continuation of SWENOTECA III

A cancer care program

**Non-Seminomatous Germ Cell Testicular Cancer (NSGCT)
Clinical Stage I (CS1)**

No longer valid



September 2004

www.ocsyd.lu.se

No longer valid

Drawing on front page: Eva Henriksson

ISBN 91-85738-64-6
Lund 2004

Contents

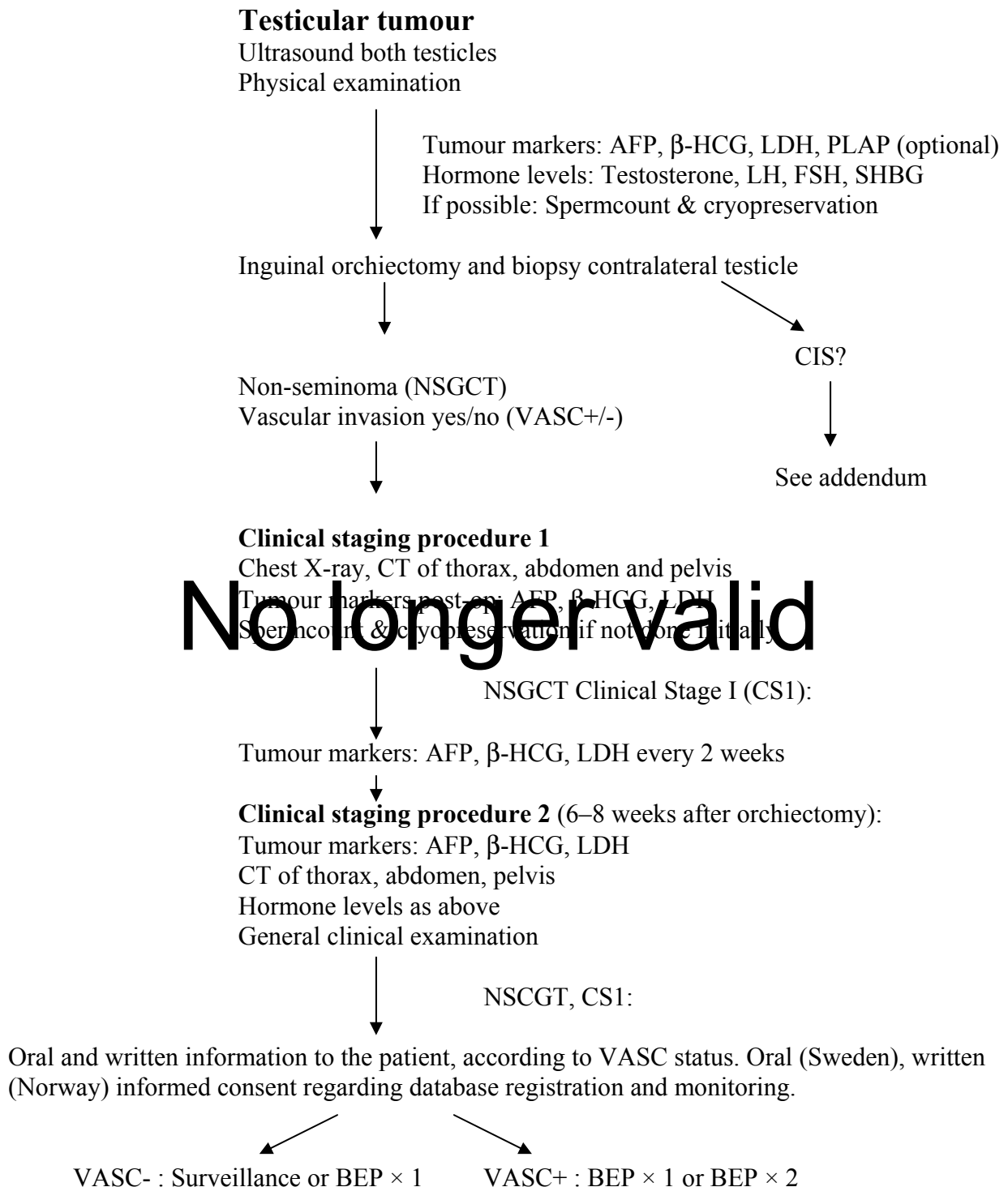
Flow sheet.....	5
1. Background.....	7
1.1 General information.....	7
1.2 International guidelines for the treatment of CS1.....	8
1.3 Recent experience from the Swedish-Norwegian Testicular Cancer (SWENOTECA) group.....	8
2. Purpose of the SWENOTECA VI treatment program for patients with NSGCT in CS1.....	11
3. Diagnosis, pre- and postorchietomy examinations, clinical staging.....	11
3.1 Diagnosis of Testicular Cancer.....	11
3.2 Serum tumour markers.....	11
3.3 Tests to be performed before orchietomy.....	11
3.4 Inguinal exploration and orchietomy.....	12
3.5 Biopsy of the contralateral testis.....	12
3.6 Pathology of the testis.....	12
3.7 Tests to be performed directly after orchietomy.....	13
3.8 The 6–8 weeks observation period before final clinical staging.....	13
3.9 Final clinical staging.....	14
4. Information to the patient, therapeutic decision and implementation.....	14
5. The adjuvant BEP chemotherapy.....	15
6. The follow-up procedures.....	15
7. Treatment in case of relapse.....	15
8. Monitoring and reporting the results of the program.....	16
9. Ethical considerations.....	16
10. References.....	18
11. Patientinformation. Stadium I icke-seminomatös testikelcancer utan kärlinväxt.....	19
12. Patientinformation. Stadium I icke-seminomatös testikelcancer med kärlinväxt.....	21
13. Pasientinformasjon. Stadium I non-seminom testikkelkreft uten karinnvekst.....	23
14. Pasientinformasjon. Stadium I non-seminom testikkelkreft med karinnvekst.....	27
15. Addendum – Carcinoma-in-situ of the testis.....	31
16. Behandling av kvarvarande testikel med elektroner.....	37
17. AFP, plot - halveringstid.....	39
18. β -HCG, plot - halveringstid.....	39
19. BEP-regim.....	41
20. Follow-up schedule – Uppföljningsschema.....	43
21. Forms – Blanketter	

No longer valid

No longer valid

Flow-sheet

Non-Seminomatous Germ Cell Testicular Cancer, SWENOTECA VI



No longer valid

Send in the SWENOTECA registration form to the national secretariat. After BEP, send in the treatment form. Follow-up according to plan. Send in FU forms after each follow-up.

In case of relapse - new full staging. Histological verification of relapse if possible, especially if normal tumour markers (mature teratoma?).

No longer valid

SWENOTECA VI

Treatment Program for Non-Seminomatous Germ Cell Testicular Cancer (NSGCT) in Clinical Stage I (CS1).

A risk-adapted treatment program within a total cancer care program.

- **Patients with microscopic vascular invasion (VASC+) in the primary tumour: Option between one or two courses of adjuvant BEP chemotherapy.**
- **Patients without vascular invasion (VASC-): According to patient preference, primary surveillance or one course of adjuvant BEP chemotherapy.**

1. Background

1.1 General information

Testicular cancer accounts only for 1–2% of all male malignancies. It is, however, the most common cancer affecting young men in their second to fourth decade of life. The incidence is increasing. In Norway 267 new cases of testicular cancer (age-standardised incidence: 10 per 100,000 males) are diagnosed each year (1), and in Sweden, there were 263 new cases (6 per 100,000 males) in 2002 (2).

Testicular cancer are in 95% germ cell tumours (3). About 50% are pure seminomas, while remaining cancers are defined as non-seminomatous germ cell tumours (NSGCT). About 50% of the NSGCT patients have clinically detectable metastases at the time of diagnosis, mainly in the retroperitoneal lymph nodes and/or the lungs (4). However, in large population-based series about 27–38% of the patients originally in clinical stage I will have metastases revealed during surveillance, or at pathological staging by surgery (5–7). More than 90% of the relapses will be detected during the first 18–24 months.

The most valid predictor of subclinical disease and later metastases in CS1 NSGCT is vascular invasion in the primary tumour (VASC+). The presence and percentage of embryonal elements, and the size of the primary tumour are other factors with predictive value. Vascular invasion in the primary tumour is found in about 30% of CS1 patients. The risk of subsequent metastases without adjuvant chemotherapy is in the order of 50%, for CS1 patients with VASC+, and 15–20% for CS1 patients without vascular invasion (VASC-), respectively (5–8). The presence, or absence of vascular invasion has been incorporated into the 2002 TNM (Tumour, Node and Metastasis) staging system. Testicular tumours with VASC+ are defined as T2 (or higher), and CS1 patients with VASC+ are classified as having stage IB (9).

If patients with CS1 and VASC+ are treated with 2–3 courses of adjuvant cisplatin-based combination chemotherapy, the relapse rate is reduced to about 2%. The few patients that relapse after such adjuvant chemotherapy are nearly always salvaged by secondary chemotherapy and/or surgery (10–13).

There are limited data using only one adjuvant course of BEP chemotherapy in CS1 NSGCT, but the reported relapse rate is low (1/42 and 0/18) and toxicity limited (14, 15).

1.2 International guidelines for the treatment of CS1

According to recent international reviews and guidelines for the treatment of CS1 NSGCT, retroperitoneal lymphadenectomy, close surveillance, or adjuvant chemotherapy result in the same ultimate cure rate in the order of 98%. However, the relapse rate as well as the morbidity differs (8, 14, 15, 19).

1.3 Recent experience from the Swedish-Norwegian Testicular Cancer (SWENOTECA) group

1990–94. 250 patients with CS1 NSGCT were included into a prospective multicentre protocol, and treated according to three risk strata, based upon the presence or absence of vascular invasion, and the pre-orchietomy level of serum AFP. Patients were assigned to surveillance, RPLND, or prophylactic chemotherapy. After a median follow-up time of 40 (7–68) months, all patients were alive and without evidence of disease. The actuarial relapse rate of the 106 presumed low risk patients were 22% (all cured by salvage chemotherapy), and only one of the 32 presumed high risk patients treated with adjuvant chemotherapy (3 courses of BEP) relapsed, with a resectable retroperitoneal mature teratoma (mature teratomas are generally chemoresistant). VASC+ was found to be the most important indicator of subclinical metastases. Forty-one percent of the CS1 VASC+ patients not receiving adjuvant chemotherapy had either pathological stage 2 disease (PS2) at staging RPLND, or relapsed after RPLND despite having PS1 disease (13).

1995–2002. In 1995 a new treatment program was launched by the SWENOTECA. 625 patients remaining in CS1 NSGCT at the second clinical staging 6 weeks after orchietomy, were included into several risk-adapted SWENOTECA treatment programs. At the second clinical staging about 5–10% of the patients had metastatic disease, and were treated accordingly. Patients with vascular invasion were offered adjuvant chemotherapy, and those without were either randomised or had their own choice between one course of adjuvant chemotherapy or surveillance. The adjuvant chemotherapy was either "classical" CVB regimen (cisplatin, vinblastin and bleomycin), or "standard" BEP combination (bleomycin, etoposide and cisplatin). The CVB regimen was considered too toxic in an adjuvant setting, as 35% of the patients were hospitalised because of acute toxicity. Randomisation between 1 CVB and no adjuvant chemotherapy was stopped in 1998. BEP × 1 was offered as optional adjuvant chemotherapy for VASC- patients, while patients with VASC+ were offered BEP × 2 as the standard adjuvant treatment. In 1999 discussions were started regarding a reduction of the number of adjuvant courses of BEP to patients with high risk of microscopic metastatic disease, VASC+, as the results of giving 1 course to those with lower risk of microscopic metastatic disease were promising. The number of patients with VASC+ disease, possible to include within the SWENOTECA program were calculated to be too few to perform a randomised study, as the difference between two different regimens was presumed small. During the year of 2000 it was implemented to offer VASC+ patients BEP × 1, followed by strict surveillance. At least yearly monitoring of the outcome has been performed. The results for both VASC- and VASC+ are presented below. The chemotherapy given according to VASC status is demonstrated in Table 1. In VASC+ patients there was no statistical difference regarding relapse rate whether one or two courses were given (chi2-test).

Table 1. Number of relapses and relapse rates (RR) (Kaplan-Meier method) and 95% confidence intervals (C.I.) at 5+ years, according to VASC status and number of chemotherapy courses in 625 CS1 patients.

Number of courses of adjuvant chemotherapy	Vasc + n = 200			Vasc – n = 425		
	n	relapse	% RR (95% C.I.)	n	relapse	% RR (95% C.I.)
1 course	90	5	9.6 (1.3–18)	105	4	4.4 (0.8–8)
2 courses	100	1	1 (0–2.7)	1	0	
No chemotherapy	10	5	50 (24–76)	319	36	12.5 (10–15)
Total	200	11	6.3 (3–9)	425	40	10.5 (8–12)

After a median follow-up time of 46 (6–90) months, the actuarial relapse rate for VASC– and VASC+ patients was 10.5% and 6.3% respectively. None of the 625 patients included in these SWENOTECA treatment programs died of progressive germ cell cancer. One VASC- patient with relapse died from salvage treatment.

Treatment of recurrence in 10 patients treated with adjuvant chemotherapy is demonstrated in table 2. All these patients were salvaged.

The treatment given was: chemotherapy (n=2), chemotherapy+surgery (n=5), or surgery only (n=3). One of these patients had a second retroperitoneal recurrence that was salvaged with surgery, chemotherapy and consolidating radiotherapy.

No longer valid

Table 2. Presentation of recurrences in 10 patients treated with adjuvant chemotherapy and treatment of recurrence.

First sign of recurrence	n	Primary salvage treatment	Continued salvage treatment
Pathological abdominal CT, Mk-	6	RPLND: 4 pts (3 mature teratoma)	3 × BEP-IF: 1 pt
		BEP × 4: 1 pt (seminoma: cytology before treatment)	0
		BEP × 2: 1 pt	RPLNE: 1 pt (mature teratoma)
Pathological pulm X-ray, Mk-	1	BEP × 4: 1 pt	0
Pathological CT and Mk+	3	BEP × 2 + PEI × 2: 3 pts	RPLNE: 3pts

Of the 10 patients that relapsed despite adjuvant chemotherapy, 4 had mature teratoma retroperitoneally, 3 of which were treated with surgery only. Only 3/10 were marker positive at the time of relapse.

Summary of recent experience:

The SWENOTECA experience with CS1 patients diagnosed during 1995–2002 will be analysed and reported more in detail, but can at present be summarised in the following conclusions:

- 625 consecutive CS1 NSGCT patients were treated as part of a bi-national treatment program. No patient died of progressive NSGCT. One patient died from salvage treatment related toxicity.
- The relapse rate in CS1 VASC- patients was comparatively low, about 13% after orchiectomy alone, even if some further relapses may be seen after an extended follow-up. The 6 weeks of observation before the second clinical staging may be one reason for this low relapse rate.
- The toxicity of the CVB regimen was unacceptable compared to the toxicity of the BEP-regimen.
- The relapse rate (Kaplan-Meier) after
 - one adjuvant course of chemotherapy for VASC- cases was 4.4% (4/105).
 - one adjuvant course of chemotherapy for VASC+ cases was 9.6% (5/90).
 - two adjuvant courses of chemotherapy for VASC+ cases was 1% (1/100).
- One course of adjuvant chemotherapy lowers the relapse rate from about 13% to 4.5% for CS1 VASC-, and from 50% to 10% (5/90) for VASC+ patients.
- The toxicity of one or two courses of BEP as adjuvant chemotherapy was acceptable.
- About 50% of VASC+ patients would probably be candidates for 3 or more courses of BEP-based chemotherapy, with or without additional RPLND surgery if no adjuvant treatment was given primarily.
- With 1 adjuvant course of chemotherapy, about 10% of the VASC+ patients needed salvage treatment, 1/5 only surgery.
- The current experience is based on a still limited material. The recurrence rates are low and a longer follow-up time is needed in order to draw firm conclusions.
- Based on our own experience, the SWENOTECA group has reached consensus that one course of BEP chemotherapy should be offered as the main therapeutic option after orchiectomy for patients with CS1 VASC+. The patient information should inform of the option to choose BEP × 2. Surveillance as an option for CS1 VASC+ is not recommended by the SWENOTECA group. Patients with CS1 VASC- should be offered to choose between surveillance and one course of BEP.

No longer valid

2. Purpose of the SWENOTECA VI treatment program for patients with NSGCT in CS1

2.1 To offer patients and participating clinicians:

- The benefit of a modern, standardised program for the clinical staging procedures.
- Risk-adapted options for adjuvant treatment or close surveillance.
- A comprehensive follow-up program, with an audit by SWENOTECA institutions.

2.2 To register and compare the outcome of patients according to their choice of therapy, with emphasis on:

- The relapse rate and pattern of relapse for the presumed low-risk patients.
- The relapse rate and pattern of relapse for the presumed high-risk patients.
- The toxicity after short adjuvant chemotherapy versus full treatment of relapse respectively.
- Time to relapse, the histological type of the recurrence, and the response to salvage chemotherapy and/or surgery.

3. Diagnosis, pre- and postorchietomy examinations, clinical staging

3.1 Diagnosis of Testicular Cancer

Testicular cancer usually presents as a painless, unilateral intrascrotal mass and is in the majority of cases diagnosed by palpation. Fewer than 10% will present clinical symptoms mimicking epididymitis. Ultrasound of both the testicles should be performed, and exploration should be performed in all cases when clinical **or** ultrasound investigations cannot exclude a tumour. Trans-scrotal fine needle aspiration or biopsy from the tumour should not be performed.

3.2 Serum tumour markers

Increased levels of serum AFP (50–70%) and of β -HCG (40–60%) are seen in patients with NSGCT. LDH is a less specific marker. Elevated levels of LDH occur in 80% of patients with advanced testicular cancer.

3.3 Tests to be performed *before* orchietomy;

- Serum levels of AFP, β -HCG, LDH **Mandatory!**
- Serum levels of PLAP, optional
- Serum levels of LH, FSH, testosterone and SHBG
- All patients should be offered pre-orchietomy sperm count with cryopreservation
- Ultrasound examination of both testicles
- General physical examination

No longer valid

3.4 Inguinal exploration and orchiectomy

An incision similar to that performed in patients with inguinal hernia is done. The anterior wall of the inguinal canal is divided, and the vas and spermatic vessels are dissected free at the internal opening of the inguinal canal. In most cases there is no doubt of the diagnosis, and the spermatic vessels and the vas are divided immediately. The testis and epididymis with their surrounding tunica vaginalis are pushed out of the scrotum and dissected free from the scrotal wall. If any doubt of the diagnosis, the spermatic cord is clamped before mobilization of the scrotal content, and the tunica vaginalis is opened for direct testicular inspection. Frozen sections are unreliable and in most cases, orchiectomy should be performed without delay. The vas and the spermatic vessels are ligated and divided separately close to the peritoneal fold.

The specimen is urgently sent for definitive histology. If possible, send the specimen fresh on ice to the pathology department.

3.5 Biopsy of the contralateral testis

Biopsy of the contralateral testis should be done because of the risk of cancer in situ (CIS), and this is best done at the time of the orchiectomy. See Addendum, chapter 15. The testis should be held firmly and a transscrotal incision is made laterally on the tunica vaginalis, long enough to see it clearly. After incising the parietal layer, make a small incision in the tunica albuginea to allow testicular tubules to bulge out. Snip off a tuft of tubules cleanly with fine sharp scissors. Plunge scissors and biopsy at once into a specimen pot containing Bouin's solution. If there is a risk that the specimen will be in the fixative for more than 24 hours, it is recommended to use Stieve's fixative. If Stieve's fluid is used, the specimen can be stored in the fixative for 2-3 days, which makes it possible to send it by mail for centralised diagnosis by an experienced pathologist. For fixation of the biopsy specimen formaldehyde should be avoided since it destroys testicular morphology. Close incision in the tunica and skin separately with interrupted 4-0 absorbable sutures.

3.6 Pathology of the testis

Following orchiectomy, the pathological examination of the testis should include the following:

Macroscopic features and sampling:

- Side, testis size, tumour size and the macroscopic features of the tumour, and if macroscopic engagement of epididymis, spermatic cord and tunica vaginalis.
- Sampling; 1 cm² section for every cm of maximal tumour diameter, including normal macroscopic parenchyma (if present), tunica albuginea and epididymis selection of suspected areas. At least one proximal and one distal section of spermatic cord, plus any suspected area.

Microscopic features and diagnosis:

- Histological type, and specification of individual components according to the 1998 WHO classification.
- Presence or absence of tumoural vascular invasion. **Mandatory!**
- Presence or absence of rete testis, tunica albuginea, tunica vaginalis, epididymis or spermatic cord invasion.

- Presence or absence of intratubular germinal neoplasia in non-tumoural parenchyma.
- pT category according to TNM 2002:
 - pTX -Primary tumour cannot be assessed (no orchiectomy has been performed)
 - pT0 -No evidence of primary tumour
 - pTis -Intratubular germ cell neoplasia (cancer in situ, CIS)
 - pT1 -Tumour limited to the testis and epididymis without vascular/lymphatic invasion; tumour may invade tunica albuginea but not tunica vaginalis
 - pT2 -Tumour limited to the testis and epididymis with vascular/lymphatic invasion, or tumor extending through tunica albuginea with involvement of tunica vaginalis
 - pT3 -Tumour invades spermatic cord with or without vascular/lymphatic invasion
 - pT4 -Tumour invades scrotum with or without vascular/lymphatic invasion
- Immunohistochemical studies: Should be used in case of diagnostic difficulties.

3.7 Tests to be performed *directly* after orchiectomy - Clinical staging procedure 1

- Serum levels of AFP, β -HCG, LDH
- Chest X-ray
- CT of thorax, abdomen and pelvis should be performed shortly after orchiectomy. If there is clinically any indication of advanced metastatic disease it should be done before orchiectomy.
Abdominal CT is necessary to determine the status of the retroperitoneal and pelvic lymph nodes during the clinical staging procedure. CT may be difficult to evaluate in slim young men and children who lack retroperitoneal fat, why a complementary ultrasound may be performed. However, pelvic lymph nodes are difficult to evaluate with ultrasound. Magnetic resonance imaging (MRI) may also be helpful as a diagnostic tool, and is especially good for the evaluation of pelvic lymph nodes.
- If there is evidence of metastatic disease, the patient should be referred immediately to a regional oncological department for further evaluation and treatment.

3.8 The 6–8 weeks observation period before final clinical staging

Serum levels of AFP and β -HCG must be monitored weekly, or at least every second week during this observation interval before the final clinical staging. The results must be evaluated in regard to the expected decrease according to the half time values of 3 days for β -HCG and 7 days for AFP. The values **should** be plotted against the semi-logarithmic standard plots shown in figures chapter 17 and 18.

Any clear deviation from these plots indicates metastatic disease, thus ending the observation period.

3.9 Final clinical staging – Clinical staging procedure 2

(To be performed in patients who are in CS1 after the 1st staging procedure)

Final clinical staging at 6–8 weeks from orchiectomy should include:

- Repeated clinical examination of potential metastatic sites, and the remaining testis.
- CT of thorax, abdomen and pelvis, with special emphasis on the retroperitoneal, iliacal and mediastinal lymph nodes. Note that CT is the main imaging modality for the final clinical classification!
- Magnetic resonance imaging (MRI) is presently not recommended as routine staging procedure. However, MRI can be very helpful when abdominal CT is inconclusive (or in cases of allergies to iodinated contrast media).
- Serum levels of AFP, β -HCG, LDH
- Serum levels of LH, FSH, testosterone and SHBG
- Other investigations that may be indicated on an individual basis.

4. Information to the patient, therapeutic decision and implementation

The written information (chapter 11–14) regarding the treatment options must be given to the patient, with adequate time for remaining questions. The patient should always be offered a new consultation within a short time. Furthermore, written information should be given of the registration in the SWENOTECA database, and of external SWENOTECA monitoring of the case records.

In Norway the written information must be signed by the patient.

In Sweden the patient's consent is noted in his case records.

The patient should be treated and followed according to the same principles if he does not consent to be registered with full name in the database, but in such case an anonymous registration form, with only a registration number and code made by the responsible clinician must be sent to the SWENOTECA secretariat.

Immediately after the informed consent has been given, and the treatment (BEP \times 1, BEP \times 2, or surveillance only) is decided, the SWENOTECA "Registreringsblankett" should be sent to:

- *Kontor for klinisk kreftforskning, Haukeland Universitetssykehus, 5021 Bergen (Norwegian patients)*
- *Regionala tumörregistret, Universitetssjukhuset i Lund, 221 85 Lund (Swedish patients)*

5. The adjuvant BEP chemotherapy

If adjuvant chemotherapy is given, it should be started as soon as possible after the final clinical staging. The standard five-day BEP-regimen is used, chapter 19. Bleomycin is given on day 1, 5 and with full blood counts on day 15. The SWENOTECA “Behandlingsblankett 2A” is filled in and sent to the national SWENOTECA secretariat. Registration of toxicity is especially important.

6. The follow-up procedures

All the CS1 NSGCT patients, regardless of any adjuvant therapy, are to be followed very closely, and according to the follow-up schedule specified in chapter 20. Ultrasound examination of the abdominal and pelvic lymph node areas may be performed in slim patients instead of CT, according to the clinician responsible for the follow-up. If there is any ambiguity, a CT or MRI examination must be performed. CT or MRI must be performed at least once yearly.

The SWENOTECA follow-up form must be filled in and sent to the national SWENOTECA secretariat, preferably after each visit, or at the least once yearly if there is no relapse. If some of the follow-up consultations are delegated to a local hospital, the responsible SWENOTECA clinician must ensure that good compliance to follow-up can be continued, and that any relapse is reported promptly to the SWENOTECA secretariat.

No longer valid

7. Treatment in case of relapse

The SWENOTECA Follow-up form must be filled in, and sent to the national SWENOTECA secretariat immediately if a relapse is detected.

It is very important to detect any deviation from the postulated relapse rates and patterns as early as possible, in order to adjust the treatment and follow-up program, if indicated.

If a pathological level of AFP, β -HCG and/or LDH is detected, the serum tumour markers examinations must be repeated as soon as possible. A rapid renewal of pertinent clinical and radiological examinations, before the next scheduled control should be considered. An ultrasound examination of the contralateral testicle should also be performed, if there is no other sign of evident metastases despite elevated serum tumour markers. Biopsy of any evident metastatic/tumour lesions is advisable, but not mandatory if there is clear and persistent serum tumour marker elevation.

If pathological levels of the specific markers AFP and/or HCG-beta are found, with or without clinical or radiological evidence of metastases, salvage chemotherapy, according to the principles and schedules in the SWENOTECA IV protocol should be instituted as soon as possible. In patients having received adjuvant treatment, and if more chemotherapy is needed, however, BEP should be changed to PEI when the maximum accumulated dose of Bleomycin reaches 300 000 units = 300 mg.

If there are indications of metastatic disease radiologically, or clinically, without elevation of serum AFP or β -HCG, a growing teratoma should be suspected. If feasible, surgery according to the principles of post-chemotherapy surgery for metastatic disease should be performed to obtain histological verification. If a mature teratoma has been completely removed and there is no serum tumour marker elevation pre- or postoperatively, no postoperative chemotherapy is necessary. Chemotherapy should be instituted only when viable cancer is found.

Discussions with other experienced SWENOTECA clinicians are encouraged.

8. Monitoring and reporting the results of the program

The SWENOTECA registration form must be sent to the national SWENOTECA secretariat immediately after inclusion, the treatment form for patients receiving adjuvant BEP at the first follow-up visit after the chemotherapy, and the follow-up form should preferably be sent in after each follow-up visit, and at least yearly, if there is no relapse.

In cases of relapse, it is very important that a complete follow-up form, with all details regarding the relapse reaches the national SWENOTECA secretariat as soon as possible. The treatment form must be forwarded to the secretariat after completion of the salvage therapy.

The national SWENOTECA secretariat, together with the Program Coordinators are responsible for monitoring all the incoming forms, and to perform an update regarding the actuarial relapse rates and evaluation of the other main purposes of the program, as detailed in paragraph 2.2 above, at least yearly. Missing data must be retrieved from the participating clinicians, and if necessary on-site monitoring and retrieval of all pertinent data, based upon the patient's case record should be performed, provided that the patients have given permission to such on-site monitoring at inclusion into the program.

9. Ethical considerations

Based upon the SWENOTECA III experience with 100% cure rate, a randomised comparison of adjuvant chemotherapy versus surveillance is not feasible for patients with Non-seminomatous Germ Cell Testicular Cancer in clinical stage 1 (NSGCT CS1).

The VASC+ patients are expected to have a 50% relapse risk after the final clinical staging without adjuvant chemotherapy. One course of adjuvant BEP will however reduce the relapse rate to about 5–10%. Thus, in treating adjuvantly, fewer patients will have to receive salvage chemotherapy in the form of 3–4 courses of BEP. The risk of long-term side effects is considerably higher if multiple chemotherapy courses are given, and thus the aim is to reduce potentially toxic treatment to a minimum, without jeopardising the outcome of the patient. The psychological distress from having a recurrence is poorly studied, but should also be taken into account when discussing adjuvant therapy with the patient.

For patients with VASC- CS1 disease, the relapse rate is reduced from about 15% to about 5%, if adjuvant BEP \times 1 is given. About 10% of the VASC negative CS1 patients are expected to be spared the frustration of relapse, and the more intensive chemotherapy, and/or

the morbidity of RPLND surgery, if they undergo adjuvant chemotherapy with BEP \times 1, compared to those who choose surveillance only.

Two courses of BEP have been shown to be very effective in preventing relapse both in high-risk CS1 patients, and in CS1 patients found to have retroperitoneal metastases at staging RPLND (8, 17, 18). However, based on the preliminary data from the SWENOTECA III protocol on 625 CS1 patients (See Table 1), treated according to the different risks of microscopic disease, based on the presence or absence of microscopic vascular invasion, the conclusion is that one course of adjuvant chemotherapy will give a clinically important reduction in the risk of relapse for patients with NSGCT CS1. For patients with VASC+, this risk reduction is believed to outweigh the inconvenience and side effects of one course of chemotherapy. For those who wish to reduce this risk even further (from about 10% to 2%), the option to receive BEP \times 2 as adjuvant therapy for VASC+ disease is possible. Patients treated with BEP \times 2 need less intense follow-up.

We expect the therapeutic options (one BEP versus surveillance for VASC- patients) to be equally effective in the long perspective. As they are so different regarding short-time toxicity and inconvenience, patterns of relapse and need for salvage therapy, the patients should have the opportunity to decide themselves what option is best suited for their situation and temperament. When carefully registered, followed up and analysed, the experience collected from such large and unselected patient series will be of practical and scientific interest. If the preventive effect of BEP \times 1, and the toxicity profile continues to be as good as we expect, the future management and follow-up procedures of patients with NSGCT CS1 may become significantly easier and more cost effective.

No longer valid

A common treatment protocol, a common quality database, and carefully performed monitoring of the pertinent data from an experienced data management secretariat are important features in securing the 100% tumour specific survival achieved in two prior SWENOTECA programs for NSGCT CS1. We are convinced that nearly all patients will agree to have their staging, treatment and follow-up data registered and monitored. The patients are, however, free to abstain from such external registration and monitoring, if they prefer to.

10. References

1. Cancer in Norway 2001; The Cancer Registry of Norway, Oslo 2004.
2. The National Board of Health and Welfare. Centre for Epidemiology. Cancer incidence in Sweden 2002. Stockholm 2004.
3. Richie JP. Neoplasms of the testis. In: *Campbell's Urology*, 7th edn. Walsh PC et al (eds). WB Saunders Staff:Philadelphia, 1997, pp. 2411–2452.
4. Klepp O, Flodgren P, Maartman-Moe H et al. Early clinical stages (CS1, CS1Mk+ and CS2A) of non-seminomatous testis cancer. *Ann Oncol* 1990; 1: 281–288.
5. Klepp O, Olsson AM, Henrikson H et al. Prognostic factors in clinical stage I non-seminomatous germ cell tumors of the testis: multivariate analysis of a prospective multicenter study. *J Clin Oncol* 1990; 8: 509–518.
6. Colls BM, Harvey VJ, Skelton L et al. Late results of surveillance in clinical stage I non-seminomatous germ cell testicular tumours: 17 years experience in a national study in New Zealand. *BJU-International* 1999; 83: 76 – 82.
7. Sharir S, Jewett MA, Sturgeon JF et al. Progression detection of stage I non-seminomatous testis cancer on surveillance: Implications for the followup protocol. *J Urol* 1999; 161: 472 – 475
8. Laguna MP, Pizzocaro G, Klepp O, Algaba F, Kisbenedek L, Leiva O: EAU Guidelines on Testicular Cancer. *Eur Urol* 2001; 40: 102–110.
9. Sobin LH, Wittekind CH (Ed). *TNM Classification of malignant tumours, Sixth Edition*. Wiley-Liss, New York 2002.
10. Cullen MH, Stenning SP, Parkinson MC et al. Short-course adjuvant chemotherapy in high-risk stage I non-seminomatous germ cell tumours of the testis: a Medical Research Council report. *J Clin Oncol* 1996; 14: 1106–1113.
11. Böhlen D, Bohner M, Sonntag RW et al. Long term results following adjuvant chemotherapy in patients with clinical stage I testicular non-seminomatous malignant germ cell tumors with high risk factors. *J Urol* 1999; 161: 1148–1152.
12. Pont J, Albrecht W, Postner G et al. Adjuvant chemotherapy for high risk clinical stage I non-seminomatous testicular germ cell cancer: long-term results of a prospective trial. *J Clin Oncol* 1996; 14: 441–448.
13. Klepp O, Dahl O, Flodgren P et al. Risk-adapted treatment of clinical stage 1 non-seminoma testis cancer. *Eur J Cancer* 1997; 33: 1038 – 44.
14. Schefer H, Mattmann S, Morner M et al. Single course adjuvant bleomycin, etoposide and cisplatin (BEP) for high risk stage I non-seminomatous germ cell tumors (NSCCT) *Proc Annu Meet Am Soc Clin Oncol* 2000; 19: 1339.
15. Ortiz CD, Burgos FA, Scifferli TL. Treatment of stage I non-seminomatous testicular cancer with one cycle of adjuvant chemotherapy *Actas Urol Esp* 1997 Nov-Dec;21(10):961–3.
16. Weissbach L. Guidelines for the diagnosis and therapy of testicular cancer and new developments. *Urol Int* 1999; 63: 46 – 56.
17. Schmoll HJ. Treatment of testicular tumours based on risk factors. *Curr Opin Urol* 1999; 9 (431 – 438).
18. Behnia M, Foster R, Einhorn LH et al. Adjuvant bleomycin, etoposide and cisplatin in pathological stage II non-seminomatous testicular cancer, the Indiana University experience. *Eur J Cancer* 2000; 36, 472 – 5.
19. Schmoll HJ, Souchon R, Krege S et al. European consensus on diagnosis and treatment of germ cell cancer: a report of the European Germ Cell Cancer Consensus Group (EGCCCG). *Ann Oncol* 2004; 15: 1377 –1399.

11. Patientinformation

September 2004

Stadium I icke-seminomatös testikelcancer utan kärlinväxt

Idag botas nästan 100 % av patienter med testikelcancer i stadium I (= utan spridning av tumören). Det finns idag olika behandlingsalternativ, med sina respektive för- och nackdelar. Vi vill därför att du läser igenom denna information, och därefter funderar över vilket behandlingsalternativ du tror skulle passa dig bäst.

Du har opererats för testikelcancer av så kallad icke-seminomatös typ. Vid den utredning som gjorts har det inte påvisats spridning av tumören. Ändå kan det hos en del patienter förekomma spridning av enstaka tumörceller och då oftast till lymfkörtlar inne i bukhålan. Risken för spridning av testikelcancer av den typ du har är relativt låg, cirka 15%. Spridningen visar sig i regel inom de första 18 månaderna efter testikeloperationen. I sällsynta fall kan återfall uppkomma senare.

Problemet är att man idag inte på förhand kan veta vilka patienter som utan förebyggande tilläggsbehandling kommer att förbli friska (ca 85%), eller vilka som kommer få återfall av sin sjukdom (15%). Med tilläggsbehandling, s.k. adjuvant cytostatikabehandling, kan man minska risken för återfall men samtidigt behandlas alla, som ändå inte skulle fått återfall, (85%) i onödan.

Vi har idag effektiv behandling som kan bota de allra flesta patienter som fått återfall av sin testikelcancer. Denna behandling innebär cirka 3–4 cytostatikakurer (cellgiftsbehandlingar). I många fall görs därefter en bukoperation för att avlägsna eventuella rester av dottertumörer som kan finnas kvar efter cytostatikabehandlingen.

No longer valid

I Norge och Sverige, som sedan länge har ett nära samarbete vad gäller behandling av testikelcancer, används för närvarande två behandlingsprinciper (A eller B) för patienter med icke-seminomatös testikelcancer i stadium I.

- A) Regelbundna kontroller med blodprov och röntgenundersökningar under cirka tio års tid. Behandling ges om sjukdomen skulle återkomma. Detta är en vedertagen princip som används på många håll i Europa och USA. Fördelen är att ingen behandlas i onödan. Nackdelen är att de patienter (ca 15%) som får återfall, måste behandlas med cytostatika i 3–4 månader samt i vissa fall genomgå en omfattande operation. Sådan behandling leder i de allra flesta fall till bot, men behandlingen är tung och medför risk för bestående biverkningar.
- B) En kort förebyggande cytostatikabehandling, samt därefter kontroller med blodprov och röntgenundersökningar under cirka tio års tid. Vi vet att risken för återfall efter två kurer cytostatika är mycket liten (ca 2–3%), och vår erfarenhet hittills är att risken för återfall också efter en förebyggande kur är liten (ca 5%). Fördelarna med att ge en förebyggande cytostatikakur är att de flesta återfall förhindras samtidigt som risken för bestående biverkningar efter en cytostatikakur är liten. Nackdelen är att cirka 85 % av patienterna behandlas i onödan. Vi vet inte idag säkert hur stor risken är för att få återfall trots denna förebyggande behandling. Därför måste kontroller ske regelbundet enligt ovan.

Förebyggande cytostatikabehandling

All cytostatikabehandling ger akuta biverkningar som någon enstaka gång kan vara allvarliga. Biverkningarna av en enda cytostatikakur med de för testikelcancer aktuella medicinerna (bleomycin, etoposid, platinol, s.k. BEP-kur), kommer i de allra flesta fall att vara måttliga, och mindre uttalade än vid den mer långvariga behandling som måste ges om man får ett återfall. En BEP-kur ges som intravenös infusion (dropp i armens blodkärl) av medicinerna etoposid och platinol under fem dagar samt en injektion av bleomycin dag 1, 5 och 15. Man vårdas inne på sjukhus under de fem dagar då droppen ges. De mest besvärande biverkningarna av BEP-kuren är illamående och kräkningar under och några dagar efter behandlingen. Dessa besvär kan dock i allmänhet förhindras effektivt med hjälp av moderna mediciner mot illamående. Oftast kommer håravfall ca 2–4 veckor efter man fått sin 5-dagars-behandling. Håret börjar växa igen efter några veckor. Antalet vita blodkroppar kommer att sjunka de första två veckorna efter start av behandlingen och man kan pga detta vara mer känslig för infektioner. Även andra blodvärden kan påverkas, men efter cirka tre veckor har de i allmänhet normaliserats. En del patienter kan känna en besvärande trötthet, som kan vara bestående under 3–4 veckor. Det är också känt att 3–4 cytostatikakurer kan ge kvarstående biverkningar i form av hörsel- och njurfunktionsskador. Efter vad vi känner till idag så är sannolikheten liten för att 1 BEP-kur skulle ge långtidsbiverkningar.

Vi vill be om ditt tillstånd att, inom de sekretesskyddade databaser vi har, få registrera uppgifter som rör din sjukdom, behandlingen och förloppet av sjukdomen. Vi kan också vid behov behöva gå igenom dina journalhandlingar och tumörpreparat, för att komplettera dessa uppgifter som vanligen lämnas på förnydda blanketter. Denna registrering har betydelse för att möjliggöra kontinuerlig utvärdering av de olika behandlingsalternativen, samt för att framöver kunna dra slutsatser som skall leda till att bästa tänkbara behandling ges till patienter med testikelcancer.

Om du inte samtycker skall du meddela detta till oss.

.....
kontaktperson

.....
telefonnummer

12. Patientinformation

September 2004

Stadium I icke-seminomatös testikelcancer med kärlinväxt

Idag botas nästan 100 % av patienter med testikelcancer i stadium I (= utan spridning av tumören). Det finns idag olika behandlingsalternativ, med sina respektive för- och nackdelar. Vi vill därför att du läser igenom denna information, och därefter funderar över vilket behandlingsalternativ du tror skulle passa dig bäst.

Du har opererats för testikelcancer av så kallad icke-seminomatös typ. Vid den utredning som gjorts har det inte påvisats spridning av tumören. Ändå kan det hos en del patienter förekomma spridning av enstaka tumörceller, och då oftast till lymfkörtlar inne i bukhålan. Risken för spridning av testikelcancer av den typ du har är relativt hög, cirka 50%. Spridningen visar sig i regel inom de första 18 månaderna efter testikeloperationen. I sällsynta fall kan återfall uppkomma senare.

Problemet är att man idag inte på förhand kan veta vilka patienter som utan förebyggande tilläggsbehandling kommer att förbli friska (50%), eller vilka som kommer få återfall av sin sjukdom (50%). Med tilläggsbehandling, s.k. adjuvant cytostatikabehandling, kan man minska risken för återfall men samtidigt behandlas alla, som ändå inte skulle fått återfall, (50%) i onödan.

Vi har idag effektiv behandling som kan bota de allra flesta patienter som fått återfall av sin testikelcancer. Denna behandling innebär cirka 3–4 cytostatikakurer (cellgiftsbehandlingar). I många fall genomförs därefter en bukoperation för att avlägsna eventuella rester av dottertumörer som kan finnas kvar efter cytostatikabehandlingen.

No longer valid

I Norge och Sverige, som sedan länge har ett nära samarbete vid behandling av testikelcancer, används för närvarande två behandlingsprinciper (A eller B) för patienter med icke-seminomatös testikelcancer i stadium I och påvisad kärlinväxt. Det tredje alternativet (C) används i bl. a. Danmark och USA, och kräver mycket täta kontrollundersökningar.

- A) En kort förebyggande cytostatikabehandling, samt därefter kontroller med blodprov och röntgenundersökningar under cirka tio års tid. Vi vet att risken för återfall efter två kurer cytostatika är liten, (ca 2–3%), och vår erfarenhet hittills är att risken för återfall också efter en förebyggande kur är liten (5–10%). Fördelarna med att ge en förebyggande cytostatikakur är att många återfall förhindras samtidigt som risken för bestående biverkningar efter en cytostatikakur är liten. Att ge endast en förebyggande cytostatikabehandling är en behandling under utvärdering. Vi vet inte idag säkert hur stor risken är för att få återfall trots denna förebyggande behandling. Därför måste kontroller ske regelbundet enligt ovan.
- B) Två förebyggande cytostatikakurer, samt kontroller med blodprov och röntgenundersökningar under 10 år, men glesare än om endast en kur ges. Denna behandling ges på många ställen i världen till patienter med icke-seminomatös testikelcancer stadium I med påvisad kärlinväxt. Vi vet att risken för återfall efter två kurer cytostatika är liten (ca 2–3%). Biverkningarna efter 2 kurer är något mer uttalade och ihållande än efter en kur.

- C) Täta kontroller med blodprov och röntgenundersökningar under cirka tio års tid. Behandling ges om sjukdomen skulle återkomma. Detta är en vedertagen princip som används på en del håll i Europa och USA. Fördelen är att ingen behandlas i onödan. Nackdelen är att de patienter som får återfall (ca 50%), måste behandlas med cytostatika i 3–4 månader samt i många fall genomgå en omfattande operation. Sådan behandling leder i de allra flesta fall till bot men behandlingen är intensiv och medför risk för bestående biverkningar. Vi rekommenderar inte detta alternativ.

All cytostatikabehandling ger akuta biverkningar som någon enstaka gång kan vara allvarliga. Biverkningarna av en enda cytostikakur med de för testikelcancer aktuella medicinerna (bleomycin, etoposid, platinol, s.k. BEP-kur), kommer i de allra flesta fall att vara måttliga, och mindre uttalade än vid den mer långvariga behandling som måste ges om man får ett återfall. En BEP-kur ges som intravenös infusion (dropp i armens blodkärl) av medicinerna etoposid och platinol under fem dagar samt en injektion av bleomycin dag 1, 5 och 15. Man vårdas inne på sjukhus under de fem dagar då droppen ges. De mest besvärande biverkningarna av BEP-kuren är illamående och kräkningar under och några dagar efter behandlingen. Dessa besvär kan dock i allmänhet förhindras effektivt med hjälp av moderna mediciner mot illamående. Oftast kommer håravfall ca 2–4 veckor efter man fått sin 5-dagarsbehandling. Håret börjar växa igen efter några veckor. Antalet vita blodkroppar kommer att sjunka de första två veckorna efter start av behandlingen och man kan pga detta vara mer känslig för infektioner. Även andra blodvärden kan påverkas, men efter cirka tre veckor har de i allmänhet normaliserats. En del patienter kan känna en besvärande trötthet, som kan vara bestående under 3–4 veckor. Det är också känt att 3–4 cytostatikakurer kan ge kvarstående biverkningar i form av hörsel- och njurfunktionsskador. Efter vad vi känner till idag så är sannolikheten liten för att 1 BEP-kur skulle ge långtidbiverkningar. Om man väljer 2 BEP-kurer, ges kur 2 tre veckor efter den första startade.

No longer valid

Vi vill be om ditt tillstånd att, inom de sekretesskyddade databaser vi har, få registrera uppgifter som rör din sjukdom, behandlingen och förloppet av sjukdomen. Vi kan också vid behov behöva gå igenom dina journalhandlingar och tumörpreparatet, för att komplettera dessa uppgifter som vanligen lämnas på förtryckta blanketter. Denna registrering har betydelse för att möjliggöra kontinuerlig utvärdering av de olika behandlingsalternativen, samt för att framöver kunna dra slutsatser som skall leda till att bästa tänkbara behandling ges till patienter med testikelcancer.

Om du inte samtycker skall du meddela detta till oss.

.....
kontaktperson

.....
telefonnummer

13. Pasientinformasjon

September 2004

Stadium I non-seminom testikkelkreft **uten** karinnvekst (CS1 VASC-)

I dag helbredes nesten 100 % av pasienter med testikkelkreft i stadium I (uten påvist spredning av svulsten). Det finnes ulike behandlingsprinsipper, med forskjellige fordeler og ulemper. Vi ber derfor at du leser nøye gjennom denne informasjonen, og selv vurderer hvilket behandlingsopplegg du synes passer best for din situasjon.

Du er operert for testikkelkreft av såkalt *non-seminom* type. Etter grundig utredning er det ikke påvist spredning av kreftsvulsten, men vi vet at det likevel er en risiko for at enkelte kreftceller kan ha spredt seg; da oftest til lymfeknuter på bakre bukvegg. En slik mikroskopisk spredning gir senere dattersvulster (metastaser) i lymfeknutene, eventuelt også til lunger og andre organ. Risikoen for spredning av din type testikkelkreft er relativt lav, ca. 15 %, dersom ingen tilleggsbehandling gies. Eventuell spredning viser seg vanligvis innen de første 18 måneder etter testikkeloperasjonen. Dessverre kan vi ikke forutsi hvem som får tilbakefall.

Vi har i dag effektiv behandling som kan helbrede de aller fleste som får påvist tilbakefall fra testikkelkreft. Denne behandlingen innebærer ca. 4 intensive cellegiftkurer (cytostatika-behandlinger). I de fleste tilfelle utføres deretter en relativt omfattende operasjon for å fjerne eventuelle rester av dattersvulster som kan gjenstå etter cellegiftbehandlingen.

I Norge og Sverige, som lenge har samarbeidet om testikkelkreftbehandling, anvender vi for tiden to forskjellige behandlingalternativer (A + B) for pasienter med non-seminom testikkelkreft i stadium I.

No longer valid

- A) Regelmessige og tette etterkontroller med blodprøver og røntgenundersøkelser i ca. 10 år. Pasienter med tilbakefall behandles straks dette påvises. Dette er et internasjonalt veletablert opplegg. Fordelen er at ingen får unødvendig behandling. Ulempen er at de pasienter (15 %) som får tilbakefall i kontrollperioden, må cellegiftbehandles i 3–4 måneder, og i mange tilfelle gjennomgår en omfattende operasjon. Nesten alle pasienter med tilbakefall helbredes, men behandlingen er ganske intensiv og medfører en viss risiko for varige bivirkninger. *Alternativ A* (nøye etterkontroll og kun behandling ved tilbakefall) er i dag en etablert behandling ved den type testikkelkreft du har, og representerer ikke utprøvende behandling.
- B) Pasientene får én forebyggende cellegiftkur, etterfulgt av nøye etterkontroll tilsvarende alternativ A. Vi vet at risiko for tilbakefall etter **to** forebyggende cellegiftkurer er meget liten (mindre enn 5 %). Vår erfaring hittil er at risikoen for tilbakefall etter kun **én** kur også er liten. Fordelen med å gi én forebyggende cellegiftkur er at de fleste tilbakefall forhindres, samt at risiko for varige bivirkninger etter er meget liten. Ulempen er at ca. 80–85 % av pasienten får en unødvendig cellegiftkur. Vi vet foreløpig ikke sikkert hvor stor risikoen er for tilbakefall etter kun en slik forebyggende cellegiftkur, og vil derfor kontrollere alle like nøye som de som velger ikke å få en slik kur. *Alternativ B* (kun **én** forebyggende BEP cellegiftkur) må fortsatt ansees å være utprøvende behandling ved den type testikkelkreft som du har, i motsetning til å gi to BEP-kurer. Det kreves derfor skriftlige samtykke for å inngå i en studie av slik utprøvende behandling.

Forebyggende cellegiftbehandling

All cellegiftbehandling gir akutte bivirkninger, som i enkelte tilfelle kan være alvorlige. Bivirkningene av en enkelt cellegiftkur med de velprøvde medikamentene bleomycin, etoposid og cisplatin (såkalt BEP-kur) vil i de aller fleste fall være begrensede og mindre uttalte enn ved den mer langvarige behandlingen som må gies ved tilbakefall. En BEP-kur gies som intravenøs infusjon (drypp i en vene på armen) av etoposid og cisplatin i 5 dager på rad, samt en injeksjon av bleomycin dag 1, 5 og 15. Man må være innlagt i sykehus de 5 dager som infusjonen gies. Den mest ubehagelige bivirkning av BEP-kuren er kvalme og brekninger under og noen dager etter behandlingen. Dette kan vanligvis hindres eller dempes ved moderne kvalmeforebyggende medisiner. De fleste vil få håravfall 2–4 uker etter start av 5 dagers behandlingen. Håret vil begynne å vokse ut igjen etter noen uker. Antall hvite blodlegemer kommer til å falle de 2 første ukene etter behandlingsstart og man kan da være mer utsatt for infeksjoner. Også andre blodverdier kan påvirkes, men etter 3 uker er de vanligvis normalisert. En del pasienter vil merke plagsom trøtthet, som kan bestå 3–4 uker. Etter 3–4 slike BEP-kurer kan man se varig redusert hørsel og (moderat) påvirket nyrefunksjon. Sannsynligheten for slike langtids-bivirkninger etter kun en BEP-kur anser vi som liten, og vesentlig mindre enn om 3–4 eller flere kurer må gies ved påvist tilbakefall av testikkelkreft.

Konfidensialitet og dataregistrering

Forskningsmedarbeiderne har taushetsplikt på linje med de som behandler deg i sykehuset. Dataregisteret er sikret mot uvedkommende innsyn etter retningslinjer i norske helselover. Behandlingsprotokollen og dette informasjonsskriv er godkjent av Regional komite for medisinsk forskningsetikk.

No longer valid

Vi ber om din tillatelse til å få registrere relevante opplysninger omkring din sykdom, behandlingen og det videre sykdomsforløp. Disse opplysningene lagres i den sikkerhetsbelagte medisinske databasen som er opprettet ved Kontor for Kliniske Kreftforskning, Haukeland Universitetssykehus, Bergen. Vi ber også om din tillatelse til at forskningsmedarbeidere herfra kan gå gjennom din journal for å komplettere og kontrollere de registrerte opplysninger. Slik registrering og kontroll er nødvendig for kontinuerlig å vurdere fordeler og ulemper ved de ulike behandlingsalternativer, og dra erfaringer som kan lede til best mulig behandling for pasienter med testikkelkreft. Etter vår mening vil en slik løpende registrering og mulighet for ekstern kontroll innebære ekstra kvalitetssikring også for ditt eget etterkontroll-opplegg.

Du kan reservere deg for en slik person-identifiserbar registrering og ekstern kontrollmulighet av dine journalopplysninger. Vi ønsker i så fall å kunne registrere relevante opplysninger om deg i databasen kun via et løpenummer, og hvor din identitet bare er kjent av din behandlende sykehusavdeling.

SAMTYKKEERKLÆRING

Jeg har lest og forstått ovenstående informasjon, og gir / gir ikke (*stryk det som ikke passer*) tillatelse til at medisinske opplysninger som er relevante for min behandling og etterkontroll av min sykdom registreres med mitt navn og personnummer i en medisinsk database ved Kontor for Klinisk Kreftforskning (KKK) ved Kreftavdelingen, Haukeland Universitetssykehus, Bergen.

Ved behov kan / kan ikke (*stryk det som ikke passer*) forskningsmedarbeider fra KKK få kontrollere relevante opplysninger i min sykehusjournal.

..... den...../..... 20.....
sted

Navn..... fødselsdato.....
signatur

Navn.....
blokkbokstaver

No longer valid

No longer valid

14. Pasientinformasjon

September 2004

Stadium I non-seminom testikkelkreft **med** karinnvekst (CS1 VASC+)

I dag helbredes nesten 100 % av pasienter med testikkelkreft i stadium I (uten påvist spredning av svulsten). Det finnes ulike behandlingsprinsipper, med forskjellige fordeler og ulemper. Vi ber derfor at du leser nøye gjennom denne informasjonen, og selv vurderer hvilket behandlingsopplegg du synes passer best for din situasjon.

Du er operert for testikkelkreft av såkalt non-seminom type. Etter grundig utredning er det ikke påvist spredning av kreftsvulsten. Det er imidlertid påvist innvekst av kreftceller i blod- eller lymfekar omkring primærsvulsten i testikkelen. Vi vet at risikoen for spredning, oftest til lymfeknuter på bakre bukvegg, statistisk sett er relativt høy (ca. 50 %) i slike tilfeller dersom ingen tilleggsbehandling gies. Eventuell spredning viser seg vanligvis innen de første 18 måneder etter testikkeloperasjonen. Dessverre kan vi ikke forutsi hvem som får tilbakefall.

Vi har i dag effektiv behandling som kan helbrede de aller fleste som får påvist tilbakefall av testikkelkreft. Denne behandling innebærer ca. 4 intensive cellegiftkurer (cytostatikakurer). I de fleste tilfelle utføres deretter en relativt omfattende operasjon for å fjerne eventuelle rester av dattersvulster som kan gjenstå etter cellegiftbehandlingen.

I Norge og Sverige, som lenge har samarbeidet om testikkelkreftbehandling, anvender vi for tiden to behandlingsalternativer (A + B) for pasienter med non-seminom testikkelkreft i stadium I med påvist karinfiltrasjon. Det tredje alternativet (C) anvendes bl.a. i Danmark og USA og krever svært tette kontroller, men anbefales ikke vanligvis i Norge og Sverige.

- No longer valid**
- A) Pasientene får én forebyggende cellegiftkur etterfulgt av tette etterkontroller tilsvarende *alternativ A*. Vi vet at risiko for tilbakefall etter **to** forebyggende cellegiftkurer er meget liten (mindre enn 5 %). Vi erfaring hittil er at risikoen for tilbakefall etter kun **én** kur også er liten (5–10 %). Risiko for varige bivirkninger etter én cellegiftkur er meget liten. Ulempen med dette behandlingsalternativet er at ca. 50 % av pasientene får en unødvendig cellegiftkur. Vi vet foreløpig ikke sikkert hvor stor risikoen er for tilbakefall etter kun én forebyggende cellegift-kur. Derfor er tette etterkontroller nødvendig og viktig.
 - B) Pasientene får to forebyggende cellegiftkurer, og blir deretter fulgt med regelmessige etterkontroller. Risikoen for tilbakefall etter **to** forebyggende cellegiftkurer er meget liten (mindre enn 5%). Dette behandlingsalternativet er etablert i mange land. Bivirkningene etter to cellegiftkurer er ofte mer uttalte sammenlignet med bare én kur.
 - C) Regelmessige og tette legekontroller med blodprøver og røntgenundersøkelser i ca. 10 år. Dersom dattersvulster påvises, vil cellegiftbehandling etter internasjonale retningslinjer straks bli iverksatt. Fordelen med dette behandlingsalternativet er at ingen får unødvendig behandling. Ulempen er at de ca. 50 % av pasientene som får tilbakefall må cellegiftbehandles i 3–4 måneder, og i mange tilfelle også gjennomgå en omfattende operasjon. Nesten alle pasienter med tilbakefall helbredes, men behandlingen er ganske intensiv og medfører en viss risiko for varige bivirkninger.

Forebyggende cellegiftbehandling

All cellegiftbehandling gir akutte bivirkninger, som i enkelte tilfelle kan være alvorlige. Bivirkningene av én cellegiftkur med de velprøvde medikamentene bleomycin, etoposid og cisplatin (såkalt BEP-kur) vil i de aller fleste tilfeller være begrensede og mindre uttalte enn ved den mer langvarige behandlingen som gis ved tilbakefall. En BEP-kur gies som intravenøs infusjon (drypp i en vene på armen) av etoposid og cisplatin i 5 dager på rad, samt in injeksjon av bleomycin dag 1, 5 og 15. Man må være innlagt i sykehus de 5 dager som infusjon gies. Den mest ubehagelige bivirkning av BEP-kuren er kvalme og brekninger under og noen dager etter behandlingen. Dette kan vanligvis hindres eller dempes ved moderne kvalmeforebyggende medisiner. De fleste vil få håravfall 2–4 uker etter start av 5 dagers behandlingen. Håret vil begynne å vokse ut igjen etter noen uker. Antall hvite blodlegemer kommer til å falle de 2 første ukene etter behandlingsstart og man kan da være mer utsatt for infeksjoner. Også andre blodverdier kan påvirkes, men etter 3 uker er de vanligvis normalisert. En del pasienter vil merke plagsom trøtthet som kan bestå 3–4 uker. Etter 3–4 slike BEP-kurer kan man se varig (moderat) redusert hørsel og (moderat) påvirket nyrefunksjon. Sannsynligheten for slike langtids-bivirkninger etter kun én BEP-kur anser vi som liten, og vesentlig mindre enn om 3–4 eller flere kurer må gies ved påvist tilbakefall av testikkelkreft.

Konfidensialitet og dataregistrering

Forskningsmedarbeiderne har taushetsplikt på linje med de som behandler deg i sykehuset. Dataregisteret er sikret mot uvedkommende innsyn etter retningslinjer i norske helselover. Behandlingsprotokollen og dette informasjonsskriv er godkjent av Regional komite for medisinsk forskningsetikk.

No longer valid

Vi ber om din tillatelse til å få registrere relevante opplysninger omkring din sykdom, behandlingen og det videre sykdomsforløp. Disse opplysningene lagres i den sikkerhetsbelagte medisinske databasen som er opprettet ved Kontor for Kliniske Kreftforskning, Haukeland Universitetssykehus, Bergen. Vi ber også om din tillatelse til at forskningsmedarbeidere herfra kan gå gjennom din journal for å komplettere og kontrollere de registrerte opplysninger. Slik registrering og kontroll er nødvendig for kontinuerlig å vurdere fordeler og ulemper ved de ulike behandlingsalternativer, og dra erfaringer som kan lede til best mulig behandling for pasienter med testikkelkreft. Etter vår mening vil en slik løpende registrering og mulighet for ekstern kontroll innebære ekstra kvalitetssikring også for ditt eget etterkontroll-opplegg.

Du kan reservere deg for en slik person-identifiserbar registrering og ekstern kontrollmulighet av dine journalopplysninger. Vi ønsker i så fall å kunne registrere relevante opplysninger om deg i databasen kun via et løpenummer, og hvor din identitet bare er kjent av din behandlende sykehusavdeling.

SAMTYKKEERKLÆRING

Jeg har lest og forstått ovenstående informasjon, og gir / gir ikke (*stryk det som ikke passer*) tillatelse til at medisinske opplysninger som er relevante for min behandling og etterkontroll av min sykdom registreres med mitt navn og personnummer i en medisinsk database ved Kontor for Klinisk Kreftforskning (KKK) ved Kreftavdelingen, Haukeland Universitetssykehus, Bergen.

Ved behov kan / kan ikke (*stryk det som ikke passer*) forskningsmedarbeider fra KKK få kontrollere relevante opplysninger i min sykehusjournal.

..... den...../..... 20.....
sted

Navn..... fødselsdato.....
signatur

Navn.....
blokkbokstaver

No longer valid

No longer valid

15. Addendum – Carcinoma-in-situ of the testis

Definition

Testicular carcinoma-in-situ (CIS) represents a specific histological pattern characterised by presence in the seminiferous tubules of cells possessing several cellular characteristics of malignancy: abundant, glycogen-rich cytoplasm, large irregular nucleus with coarse chromatin clumps, aneuploid DNA content and multiple nucleoli (Skakkebak 1978). In typical cases, the CIS cells and normally looking Sertoli cells are the only cell types present in the tubules. However, in some cases the CIS cells can be spread among cells of normal spermatogenesis. The proportion of tubules containing CIS cells vary from few to near 100% and usually the CIS tubules are dispersed throughout the whole testis (Jacobsen GK. *et al.*, 1981).

Natural course

CIS was originally reported in two infertile men who subsequently developed testicular germ cell cancer (TGCC) (Skakkebak 1972). Studies of infertile men as well as TGCC patients harbouring CIS in the contralateral testis indicated that following the diagnosis, 50% of the men develop invasive tumours in 5 years and 70% in seven years (Giwerzman *et al.*, 1987). Spontaneous regression of CIS has not been reported, and it seems probable that the majority – if not all – cases of CIS progress into an invasive stage of TGCC (seminoma or non-seminoma).

Biological aspects

Epidemiological data and immunohistochemical studies indicate that CIS has its origin in the early foetal life (Jørgensen *et al.*, 1995; Møller and Skakkebak 1997; Møller 1993). It has been suggested that CIS cells are foetal gonocytes which have undergone malignant transformation (Skakkebak *et al.*, 1987). The aetiology behind arise of CIS and thereby TGCC is unknown. The rapid increase in the incidence of TGCC, which has taken place during the past few decades, indicates an impact of environmental and/or life style related factors affecting the individual already in early foetal life (Skakkebak *et al.*, 2001). Mother smoking during the pregnancy and chemicals acting as ‘endocrine disrupters’ have been linked to the aetiology of the CIS. The fact that CIS probably arise in the early foetal life does also have practical clinical implications. Provided that the screening method has sufficient sensitivity (see below), if CIS is not found in an adult man, his subsequent risk of developing TGCC is negligible.

High risk groups

Danish studies have shown presence of CIS in 5–6% of men diagnosed with unilateral TGCC (von der Maase *et al.*, 1986). However, the high risk of CIS in the contralateral testis is not a Danish phenomenon only, since similar figure was also found in a German study (Dieckmann and Loy 1996). Unfortunately, corresponding figures from other countries are lacking.

Other high risk groups for CIS of the testis are: men with a history of cryptorchidism (2–3%) (Giwerzman 1992); patients with infertility problem due to impaired testicular function (3% in men with non-obstructive azoospermia); men with an extragonadal germ cell tumours (up to 50%) (Daugaard *et al.*, 1987); individuals with intersex conditions and gonadal dysgenesis (rare conditions with very high risk of gonadal malignancy) (Müller 1987).

Clinical features

CIS of the testis does not present with any specific clinical features. Testes harbouring CIS may be atrophic but CIS can also be found in normal-size gonads. Testicular palpation can be associated with some tenderness but usually is not associated with any abnormal findings. There are no specific serum markers of CIS.

Testicular ultrasound

Recent data have indicated that *testicular microlithiasis (TM)* - detection of multiple, small hyperechogenic lesions in the testis – is associated with high risk of CIS (Lenz *et al.*, 1987; von Eckardstein *et al.*, 2001). Thus, in a study of 78 men with TGCC the predictive value of TM for the contralateral testis to contain CIS was 22.2% (Lenz *et al.*, 1996). Although a single case of CIS was found in a testis without TM, in such case the predictive value that the testis would not contain CIS was 97.6% (Lenz *et al.*, 1996). This result was confirmed in another study (von Eckardstein *et al.*, 2001).

Recommendations for use of ultrasound and its implications:

- 1) *TGCC patients*: since testicular biopsy can easily be performed in these men at the time of orchidectomy, ultrasound as a screening for CIS in the contralateral testis is not recommended. However, in rare cases where the biopsy performed at the time of orchidectomy fails (e.g. because formaldehyde was used for fixation or tissue was taken from epididymis and not from testis), ultrasound can be used for decision whether to repeat the biopsy (+TM) or not (- TM);
- 2) In men seeking for infertility and presenting with testicular atrophy (one or both testes with orchidometer measure below 15 ml) and/or history of cryptorchidism, testicular biopsy is indicated in case TM is found;
- 3) The clinical implications of finding TM in otherwise healthy men are yet unknown and the method is, therefore, not recommended as a general screening for early TGCC.

Diagnosis

The only reliable method of diagnosing CIS is performing open surgical biopsy (Dieckmann *et al.*, 1999). It has to be stressed that the sensitivity of a needle biopsy has not been investigated. In TGCC patients the biopsy can ideally be done at the time of orchidectomy. The risk of serious complications following open surgical biopsy is very low and significantly less than the probability of developing contralateral TGCC (Bruun *et al.*, 1987). **The advantage of diagnosing the malignancy at a pre-invasive stage is the possibility of preserving the testis and thereby the endogenous androgen production (Giwerzman *et al.*, 1991) (see below).** It is recommended that the biopsy is performed in all men undergoing orchidectomy, since no clinical or laboratory test are sufficiently reliable to exclude TGCC patients not being at risk of having CIS.

A single biopsy, approximately 3 mm in diameter disclose CIS in 95% of the cases when this condition is present (Dieckmann *et al.*, 1999). Therefore, provided that the risk of contralateral CIS is 5%, if no CIS is found the risk of subsequent second testicular tumour is less than 0.3%. However, such high sensitivity in the diagnosis of CIS can only be obtained if: a) the tissue is properly handled; b) the diagnosis is performed by a pathologists experienced in this area.

For fixation of the biopsy specimen formaldehyde should be avoided since it destroys testicular morphology. Bouin's fixative can be used if the tissue is to be handled by the local pathological department. If Stieve's fluid is used, the specimen can be stored in the fixative

for 2–3 days, which makes it possible to send it by mail for centralised diagnosis by an experienced pathologist.

For pathological investigation, routine haematoxylin-eosin staining is sufficient. However, immunohistochemical staining with use of an antibody against Placental-like Alkaline Phosphatase can facilitate the diagnosis. It is important that the whole tissue block is thoroughly investigated since such procedure minimise the risk of missing the diagnosis of focal CIS.

Management of CIS

- 1) *Unilateral TGCC and CIS in the contralateral testis:*
 - a) **In patients not receiving chemotherapy:** CIS cells can be eradicated by localised irradiation given as 8 daily doses of 2 Gy (total dose – 16 Gy). Although some of the men subsequently develop androgen insufficiency, in more than 50% androgen replacement is not required, at least during the first years post-irradiation;
 - b) **In patients receiving chemotherapy:** Platinum containing chemotherapy may eradicate CIS. However, patients with CIS may develop invasive cancer in spite of chemotherapy (Christensen *et al.*, 1998). The safest alternative is to give localised irradiation as indicated under (a). However, an alternative is to repeat the biopsy, 1–2 years after completion of chemotherapy, and perform ultrasound every 6 months until biopsy. If CIS cells are present, localised irradiation should be offered. However, it should be kept in mind that following chemotherapeutic treatment the CIS cells may be reduced in number without being completely eradicated. The sensitivity of testicular biopsy is, therefore, expected to be lower than the figures given above and the risk of late contralateral TGCC exists. Even with a re-biopsy is negative, testicular ultrasound should be performed once yearly during the follow-up;
- 2) *Patients with extragonadal disease and CIS in one testicle:* Orchidectomy of the affected testicle is recommended;
- 3) *Bilateral CIS:* Irradiation as indicated under 1 a);
- 4) *Unilateral CIS and no malignancy in the other testis:* Orchidectomy.

Guidelines for follow-up after testicular irradiation for CIS:

- Control testicular biopsy should be done 12–24 months after irradiation and should disclose Sertoli-cell only pattern. Presence of germ cells indicate failure of the radiotherapy;
- Serum levels of testosterone, SHBG, LH, FSH and oestradiol should be checked prior to the radiation therapy, 6 and 12 months after. Subsequently the tests should be repeated with 12–24 months interval. Symptoms of hypogonadism combined with subnormal or low normal (even men with testosterone levels within the reference interval can be hypogonadal) total and free (adjusted for SHBG level) testosterone as well as high LH can be indicative of need for androgen substitution;
- Testicular ultrasound should be performed 3 months after radiotherapy, and every second year during 10 years follow-up.

Treatment of CIS and preservation of fertility potential

Testicular irradiation will lead to eradication of all germ cells and permanent sterility. Therefore, if the patient has a wish of future fertility following precautions should be taken:

- If the patient has a partner, immediate wish of having a child and significant sperm output (this issue needs to be discussed with an andrologist) some months to few years of surveillance, while the couple is trying to obtain pregnancy can be recommended. During this period testicular palpation and ultrasound should be performed every 6th month;
- In other cases cryopreservation of sperms prior to irradiation is recommended;
- In case of azoospermia (no sperms in the ejaculate) and a strong wish of preservation of fertility, multiple testicular biopsies, and if intratesticular elongated spermatids are found, subsequent cryopreservation is an option to be discussed with the patient.

References

1. Bruun,E., Frimodt-Møller,C., Giwercman,A., Lenz,S., and Skakkebak,N.E. (1987) Testicular biopsy as an outpatient procedure in screening for carcinoma-in-situ: complications and the patient's acceptance. *Int.J.Androl.*, **10**, 199–202.
2. Christensen,T.B., Daugaard,G., Geertsen,P.F., and von der Maase,H. (1998) Effect of chemotherapy on carcinoma in situ of the testis. *Ann.Oncol.*, **9**, 657–660.
3. Daugaard,G., Olsen,J., von der Maase,H., Rørth,M., and Skakkebak,N.E. (1987) Carcinoma-in-situ testis in patients with assumed extragonadal germ-cell tumours. *Lancet*, 528–529.
4. Dieckmann,K.P., Souchon,R., Hahn,E., and Loy,V. (1999) False-negative biopsies for testicular intraepithelial neoplasia. *J Urol.*, **162**, 364–368.
5. Dieckmann,K.-P. and Loy,V. (1996) Prevalence of contralateral testicular intraepithelial neoplasia in patients with testicular germ cell neoplasms. *J.Clin.Oncol.* **14**, 3111–3125.
6. Giwercman,A. (1992) Carcinoma-in-situ of the testis: screening and management. *Scand.J.Urol.Nephrol.*, **148** (suppl.), 1–47.
7. Giwercman,A., Berthelsen,J.G., Müller,J., von der Maase,H., and Skakkebak,N.E. (1987) Screening for carcinoma-in-situ of the testis. *Int.J.Androl.*, **10**, 173–180.
8. Giwercman,A., von der Maase,H., Berthelsen,J.G., Rørth,M., Bertelsen,A., and Skakkebak,N.E. (1991) Localized Irradiation of Testes with Carcinoma in Situ: Effects on Leydig Cell Function and Eradication of Malignant Germ Cells in 20 Patients. *J.Clin.Endocrinol.Metab.*, **73**, 596-603.
9. Jacobsen GK., Henriksen OB., and von der Maase,H. (1981) Carcinoma In Situ of Testicular Tissue Adjacent to Malignant Germ-Cell Tumors: A study of 105 cases. *Cancer*, **47**, 2660–2662.
10. Jørgensen,N., Rajpert-De Meyts,E., Græm,N., Müller,J., Giwercman,A., and Skakkebak,N.E. (1995) Expression of immunohistochemical markers for testicular carcinoma *in situ* by normal human fetal germ cells. *Lab.Invest.*, **72**, 223–231.
11. Lenz,S., Giwercman,A., Skakkebak,N.E., Bruun,E., and Frimodt-Møller,C. (1987) Ultrasound in detection of early neoplasia of the testis. *Int.J.Androl.*, **10**, 187–190.
12. Lenz,S., Skakkebak,N.E., and Hertel,N.T. (1996) Abnormal ultrasonic pattern in contralateral testes in patients with unilateral testicular cancer. *World J.Urol*, **14**, S55–S58.
13. Møller,H. (1993) Clues to the aetiology of testicular germ cell tumours from descriptive epidemiology. *Eur.Urol.*, **23**, 8–15.
14. Møller,H. and Skakkebak,N.E. (1997) Testicular cancer and cryptorchidism in relation to prenatal factors: case-control studies in Denmark. *Cancer Causes Contr.*, **8**, 904–912.
15. Müller,J. (1987) Abnormal infantile germ cells and development of carcinoma-in-situ in maldeveloped testes: a stereological and densitometric study. *Int.J.Androl.*, **10**, 543–567.

16. Skakkebak,N.E. (1972) Possible carcinoma-in-situ of the testis. *Lancet*, 516–517.
17. Skakkebak,N.E. (1978) Carcinoma in situ of the testis: frequency and relationship to invasive germ cell tumours in infertile men. *Histopathology*, **2**, 157–170.
18. Skakkebak,N.E., Berthelsen,J.G., Giwercman,A., and Müller,J. (1987) Carcinoma-in-situ of the testis: possible origin from gonocytes and precursor of all types of germ cell tumours except spermatocytoma. *Int.J.Androl.*, **10**, 19–28.
19. Skakkebak,N.E., Rajpert-De Meyts,E., and Main,K.M. (2001) Testicular dysgenesis syndrome: an increasingly common developmental disorder with environmental aspects. *Hum.Reprod.*, **16**, 972–978.
20. von der Maase,H., Rørth,M., Walbom-Jørgensen,S., Sørensen,B.L., Christophersen,I.S., Hald T., Jacobsen GK., Berthelsen,J.G., and Skakkebak,N.E. (1986) Carcinoma in situ of contralateral testis in patients with testicular germ cell cancer: study of 27 cases in 500 patients. *Br.Med.J.*, **293**, 1398–1401.
21. von Eckardstein,S., Tsakmakidis,G., Kamischke,A., and Nieschlag,E. (2001) Sonographic testicular microlithiasis as an indicator of premalignant conditions in normal and infertile men. *J Androl*, **22**, 818–824.

No longer valid

No longer valid

16. Behandling av kvarvarande testikel med elektroner

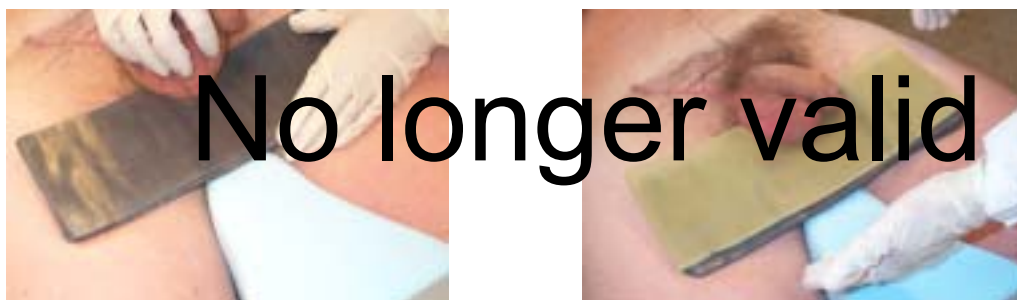
STRÅLKVALITÉ

Elektronenergi väljs så att **minimidosen** i testis är 16 Gy. Dos per fraktion: 2 Gy.

Uppläggnig

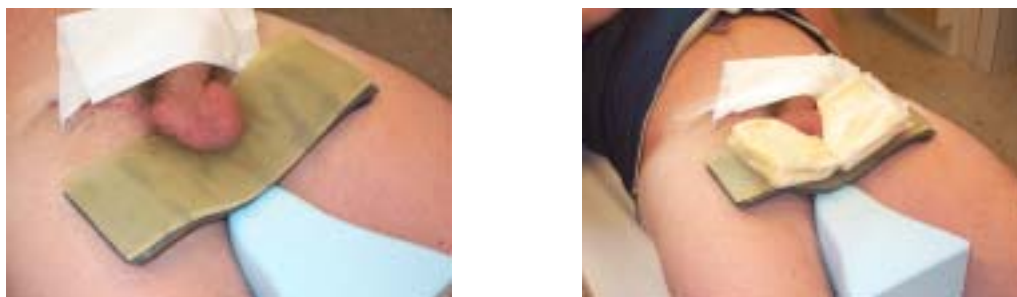


För uppläggnigen behövs ett stöd för blyskyddet (t.ex. en trekant av frigolit), 1 cm tjockt vattenekvivalent bolus, 0.8–1 cm tjockt blyskydd samt ytterliggare bolus (ej med på bilden). Blyskyddet och det bolus som skall placeras under testikeln har en halvmåneformad urfasning för bättre passform mot scrotum.



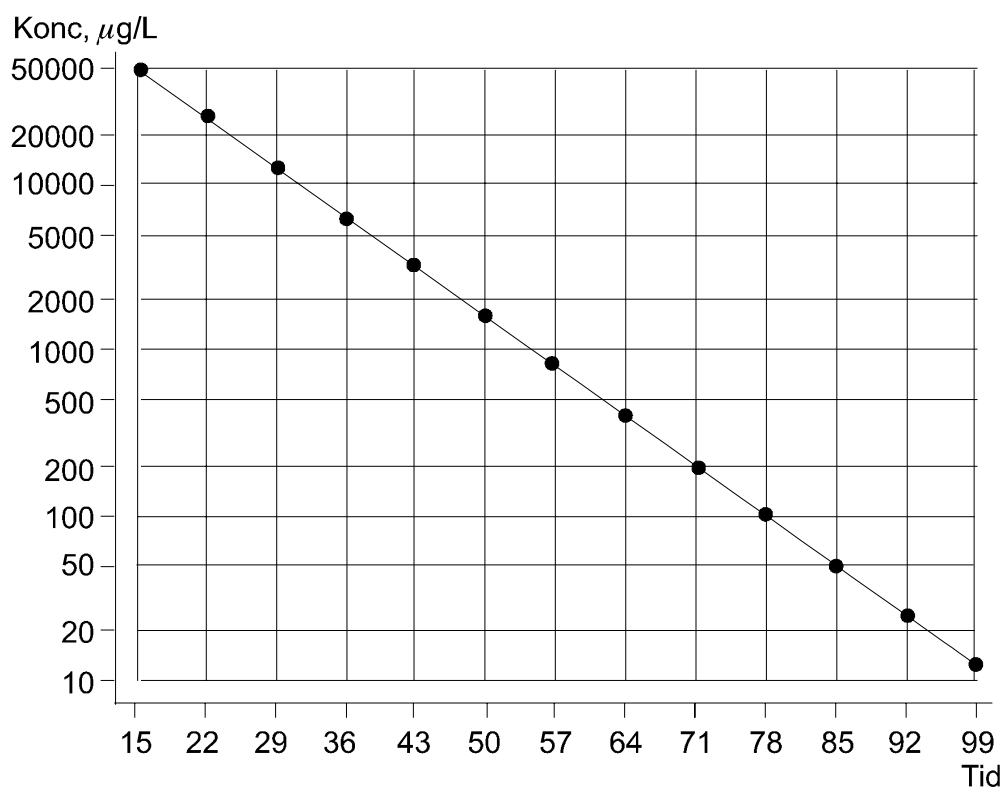
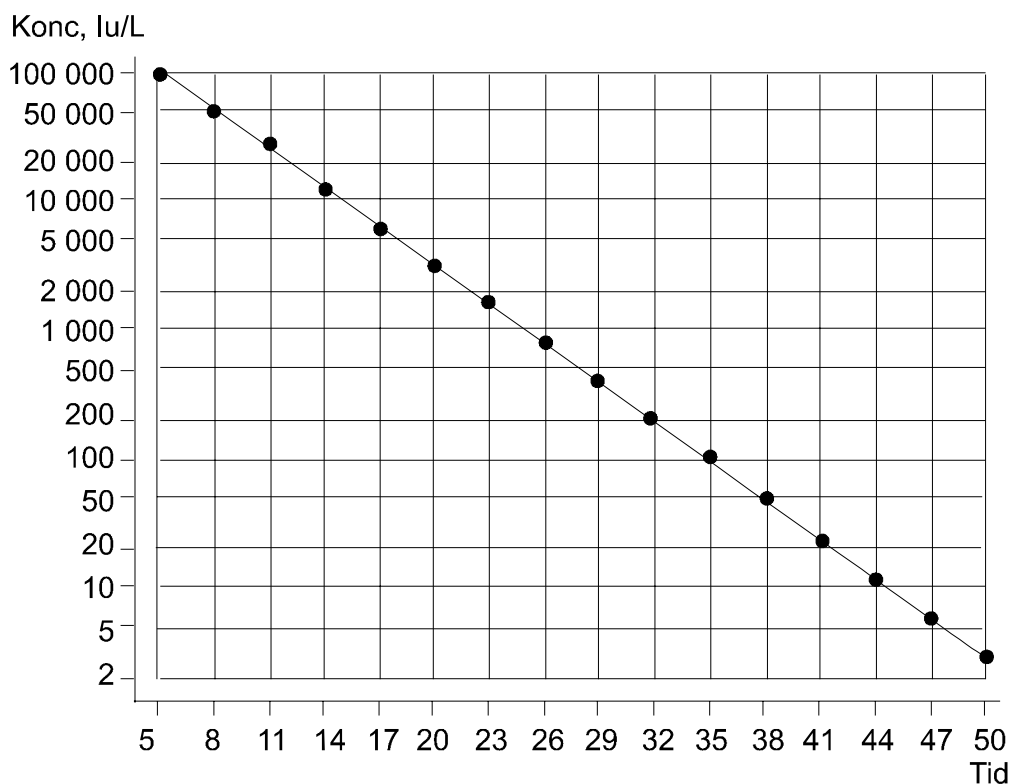
Patienten placeras i rygggläge med benen fixerade brett isär.

Placera blystödet (trekanten av frigolit) mellan benen. Närmast under testikeln placeras 1 cm vattenekvivalent bolus följt av ett 0.8–1 cm tjockt blyskydd. Blyskyddet kan med fördel bestå av flera tunnare skivor.



Tejpa undan penis uppåt. Kring testikeln placeras vattenekvivalent bolus med en utsträckning på minst 2 cm lateralt. Det är viktigt att bolusen har en så bra passform som möjligt. Vid användandet av ”låga” elektronenergier kan det vara aktuellt att placera bolus även ventralt om testikeln.

No longer valid

17. AFP, halveringstid = 7 dygn**No longer valid**
18. β-HCG, halveringstid = 3 dygn

No longer valid

19. BEP-regim

Testikelcancer

Preparat	Dos/ dostillfälle mg/m ²	Maxdos/ dostillfälle mg	Antal doser/ dygn	Dos interv. tim	Antal doser/ cykel	Administreringsätt	Dag
1. Bleomycin*	30 000IE**		1		3	im/iv inj/inf	1, 5, 15
2. Etoposid	100		1		5	iv inf 60 min	1–5
3. Cisplatin	20		1		5	iv inf 60 min	1–5

* då patienten erhållit en kumulativ dos bleomycin på 300 000 IE gives regimen utan bleomycin
** totaldos

Prep

1	1				1		
2	2	2	2	2			
3	3	3	3	3			

Dag 1 2 3 4 5 15 22

Cykellängd: 21 dagar
Blandning och administrering v g v

Speciella åtgärder

S-kreatinin inför varje cykels start. Om patologiskt utövers följ exol-lösningar.
Cisplatin gives med forcerad diures.

CAVE! aminoglykosid skall ej givas under eller en månad efter cisplatinbehandling.

Bleomycin: om toxisk reaktion vid bleomycintillförelse (feber, frossa) gives steroider exempelvis

Deltison 25 mg po. eller 3–4 mg Betapred. Fortsättningsvis gives steroider profylaktiskt före bleomycin.

Dosreduktionsrekommendationer

Granulocyter × 10 ⁹ /L	TPK × 10 ⁹ /L	Preparat, % av fulldos		
		1	2	3
1.0–1.4	≥50	Ge behandling med G-CSF efter		
< 1.0	<50	Behandlingen uppskjutes, i första hand 3 dagar		
Clearance: ml/min	70–79	100	100	100 dag 1–4
	60–69	50	100	100 dag 1–3
	< 60	50	100	***

***cisplatin ersätts med karboplatin doserat enl Calverts formel:

Totaldos karboplatin, mg = 7 (okorrigerat clearance ml/min + 25)

Ex. okorrigerat clearance = 50 ml/min. 7(50 + 25) = 525 mg. Karboplatin gives dag 1.

Dock om nedsatt njurfunktion beror på tumörobstruktion gives fulldos cisplatin.

Anmärkning

Ingår i vårdprogram för non-seminomatös testikelcancer.

Bleomycin: CAVE! Risk för allvarlig pneumonit föreligger. Var observant på tecken på pneumonit. Ökad risk vid ackumulerad totaldos >400 000 IE; hos äldre patienter; vid hög O₂-koncentration i inandningsluft; tidigare eller samtidig strålbehandling mot thorax; nedsatt njurfunktion.

September 2004

BEP**Blandning och administrering**

Preparat	Blandas i ml	Administrering sätt	Sköljdropp tid NaCl, ml	Spoldropp NaCl, ml	Kemiskt stabil	Kommentar
			250			
Cisplatin	} 1000 NaCl	iv inf	60 min		48 tim, rumstemp	
Etoposid						
Bleomycin		im				

Prehydrering:

1 000 NaCl under 2 tim.

Hydrering under behandling:

500 ml Mannitol 15% givts under 1 tim parallellt med cisplatininfusion.
Under behandlingsdygnet ges ytterligare minst 2 000 ml vätska po el iv.

Posthydrering:

dygnet efter sista cisplatininfusion minst 2 500 ml; om patienten ej själv kan dricka denna mängd, skall vätska givas iv.

Diuresen under behandlingsdygnet samt dygnet efter sista cisplatinbehandlingen skall vara ≥ 400 ml/4 tim.

No longer valid

20. Uppföljningsschema för non-seminom-patienter stadium I, CS1: surveillance, adjuvant BEP × 1 eller BEP × 2.

Namn: _____

Personnr: _____

Orchidectomidatum: _____ VASC+ / VASC- : _____

Förekomst av moget teratom i testikeltumören: _____

Datum definitiv stadiindelning CS1: _____

Datum färdigbehandlad: _____

Detta schema bifogas patientjournalen, och datum sätts vid varje kontrollpunkt.

OBS! Om 2 BEP, kontroller var 3:e månad första året, kontrolltyp A månad 3 och 9, kontrolltyp C månad 6 och 12.

Kontroll typ **Tm**: Endast tumörmarkörer, serum AFP, β -HCG och LDH. (Sätt upp patienten för telefonsamtal på mottagn.lista)

Kontroll typ **A**: Klinisk undersökning, serum AFP, β -HCG och LDH

Kontroll typ **C**: Klinisk undersökning, serum AFP, β -HCG, LDH, Kreatinin, rtg pulm samt CT buk-bäcken.

(UL kan utföras varannan gång på smala personer, men CT eller MRI bör göras minst 1 gång per år)

Kontroll typ **D**: Som C med tillägg av s-Testosteron, SHBG, LH, FSH, anteckning om fertilitet samt erbjudande om spermieogram.

	Tm	C	Tm	C	Tm	C	Tm	C	Kontroller första året
0	1.5	3	4.5	6	7.5	9	10.5	12	Månader från avslutad beh
		Tm		C		Tm		C	Kontroller andra året
12		15		18		21		24	Månader från avslutad beh
		Tm		C		Tm		D	Kontroller tredje året
24		27		30		33		36	Månader från avslutad beh
				A				C	Kontroller fjärde året
36				42				48	Månader från avslutad beh
				A				D	Kontroller femte året
48				54				60	Månader från avslutad beh

År 6–10 från avslutad behandling kontrolleras patienten en gång årligen med kontrolltyp A. Övriga undersökningar på indikation.

OBS! Om moget teratom förelåg i orchidectomipreparatet rekommenderas kontrolltyp C år 7 och 10!

September 2004

SWENOTECA Non-seminom**Registreringsblankett****1**

Personnr

Namn

Svenska patienterSwenoteca sekretariatet
Regionala tumörregistret
Universitetssjukhuset i Lund
221 85 Lund**Norska patienter**Kontor for klinisk kreftforskning
Onkologisk avdeling
Haukeland Sykehus
5021 Bergen

Klinik, Sjukhus

Läkare

Orchiektomi

<input type="checkbox"/> nej	<input type="checkbox"/> ja	Datum år mån dag	<input type="checkbox"/> nej	<input type="checkbox"/> ja	Malign tumör i testis	<input type="checkbox"/> Cis	<input type="checkbox"/> ej Cis	<input type="checkbox"/> ej utfört	Kontrat. testisbiopsi
Sjukhus/klinik		Patolog klinik		PAD nr orchiektomi		år			
<input type="checkbox"/> nej	<input type="checkbox"/> ja, om ja:	<input type="checkbox"/> hö sida	<input type="checkbox"/> vä sida	<input type="checkbox"/> nej	<input type="checkbox"/> ja, om ja:	<input type="checkbox"/> före orchiektomi	<input type="checkbox"/> efter orchiektomi		

Tumörmarkörer**OBS! Det är viktigt att enhet anges eftersom den kan vara olika beroende på sjukhus**

Övre normalvärde, eget lab	Enhet:	Enhet:	Enhet:
AFP	β-HCG	LD	
Före orchiektomi:			
Datum år mån dag	AFP	<input type="checkbox"/> ej utfört	<input type="checkbox"/> normalt <input type="checkbox"/> förhöjt
	β-HCG	<input type="checkbox"/> ej utfört	<input type="checkbox"/> normalt <input type="checkbox"/> förhöjt
	LD	<input type="checkbox"/> ej utfört	<input type="checkbox"/> normalt <input type="checkbox"/> förhöjt
Efter orchiektomi vid definitiv stadiindelning:			
Datum år mån dag	AFP	<input type="checkbox"/> ej utfört	<input type="checkbox"/> normalt <input type="checkbox"/> förhöjt
	β-HCG	<input type="checkbox"/> ej utfört	<input type="checkbox"/> normalt <input type="checkbox"/> förhöjt
	LD	<input type="checkbox"/> ej utfört	<input type="checkbox"/> normalt <input type="checkbox"/> förhöjt

No longer valid**Metastaser**

Lymfkörtelmetastaser	Största metastas (mm x mm)	Extralymfatiske metastaser	Största metastas (mm x mm)
Inguinalt <input type="checkbox"/> nej <input type="checkbox"/> ja	X	Lunga <input type="checkbox"/> nej <input type="checkbox"/> ja	X
Abdominellt <input type="checkbox"/> nej <input type="checkbox"/> ja	X	Antal lungmetastaser	
Mediastinalt <input type="checkbox"/> nej <input type="checkbox"/> ja	X	Hjärna <input type="checkbox"/> nej <input type="checkbox"/> ja	
Supraklav <input type="checkbox"/> nej <input type="checkbox"/> ja	X	Skelett <input type="checkbox"/> nej <input type="checkbox"/> ja	
		Lever <input type="checkbox"/> nej <input type="checkbox"/> ja	
		Annat <input type="checkbox"/> nej <input type="checkbox"/> ja, lokal(-er)	

Hormonstatus

Ref. intervall eget lab:	Övre normalvärde eget lab:		
Testosteron	SHBG	FSH	LH
ej utfört	ej utfört	ej utfört	ej utfört
Testosteron	SHBG	FSH	LH

Definitiv klinisk stadiindelning^①

<input type="checkbox"/> CSI	<input type="checkbox"/> nej <input type="checkbox"/> ja	<input type="checkbox"/> oklart	Vaskulär invasion
<input type="checkbox"/> CSMk+	<input type="checkbox"/> CSII	<input type="checkbox"/> CSIII	<input type="checkbox"/> CSIV
Abdominella lymfkörtlar		år mån dag	
<input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> A <input type="checkbox"/> B <input type="checkbox"/> C <input type="checkbox"/> D		Datum för första utredning	
Var patienten i CS 1 vid första utredningen <input type="checkbox"/> nej <input type="checkbox"/> ja		Prognos enl IGCCC ^③	
Gruppering enl MRC ^②		<input type="checkbox"/> god <input type="checkbox"/> intermediär <input type="checkbox"/> dålig	

Behandling

CSI	<input type="checkbox"/> ingen adj. behandling	<input type="checkbox"/> BEP x 1	<input type="checkbox"/> BEP x 2	<input type="checkbox"/> annat, specif;
CSII-IV	<input type="checkbox"/> BEP	<input type="checkbox"/> annat, specif;		

① **Klinisk stadiindelning: modifierad efter RMH**

CS I Inga tecken på metastaser

CS Mk+ AFP och/eller β -HCG kvarstående förhöjda (faller ej enl sin halveringstid) men inga metastaser påvisbara

CS II Metastaser begränsade till abdominella lymfkörtlar

A maximal diameter <2 cm

B maximal diameter 2–5 cm

C maximal diameter >5–10 cm

D maximal diameter >10 cm

CS III Metastaser i lymfkörtlar ovan diafragma

CS IV Extralymfatiska metastaser

För lungmetastaser gäller:

L₁ ≤3 metastaser, ingen >2cm

L₂ >3 – ≤20 metastaser, ingen >2cm

L₃ ≤20 metastaser, >2cm

L₄ >20 metastaser

För abdominella lymfkörtlar gäller:

0 inga metastaser

A–D enl ovan CS II

② **Gruppering enl Medical Research Council**

Small volume disease CS Mk+, II_{A–B}, III_{A–B}, IV_{0–A–B}, L1–L2

Large volume disease CS_{0–D}, I_{C–E}, II_{C–E}, III_{C–E}, IV_{C–D}, L1–L2

Very large volume disease CS IV_{0–D}, L3–L4; extralymfatiska extrapulmonella metastaser (skelett, lever, hjärna)

No longer valid

③ **International Germ Cell Consensus Classification**

God prognos: testikulär el. retroperitoneal primärtumör
och inga icke-pulmonella visceral metastaser (lever, skelett, cns m.m.)
och alla markörer "goda"
AFP <1 000 μ g/L (~1000 IU/L)
HCG <5 000 IU/L (=1000 μ g/L)
LD <1.5 x N

Intermediär prognos: testikulär el. retroperitoneal primärtumör
och inga icke-pulmonella visceral metastaser
och någon "intermediär" markör
AFP ≥1 000 – ≤10 000 μ g/L
HCG ≥5 000 – ≤50 000 IU/L **eller**
LD ≥1.5 x N – ≤10 x N

Dålig prognos: Mediastinal primärtumör
eller icke-pulmonella visceral metastaser
eller någon "dålig" markör
AFP >10 000 μ g/L
HCG >50 000 IU/L **eller**
LD >10 x N

**SWENOTECA Non-seminom
Behandlingsblankett - Kemoterapi 2 A**

Svenska patienter Swenoteca sekretariatet Regionala tumörregistret Universitetssjukhuset i Lund 221 85 Lund Klinik, Sjukhus	Norska patienter Kontor for klinisk kreftforskning Onkologisk avdelning Haukeland Sykehus 5021 Bergen Läkare
---	--

Personnr

Namn

BEHANDLING 1

Regim <input type="checkbox"/> BEP <input type="checkbox"/> annan, specif;.....	Start av behandling, datum	år	mån	dag	Antal cykler		
Orsak till behandling <input type="checkbox"/> CSI vasc- <input type="checkbox"/> CSI vasc+ <input type="checkbox"/> CSII-IV <input type="checkbox"/> recidiv <input type="checkbox"/> annat, specif;							
Behandlingen avslutad (=sista behandlingsdag)	år	mån	dag	Orsak:	<input type="checkbox"/> enligt program <input type="checkbox"/> biverkningar <input type="checkbox"/> bristande effekt <input type="checkbox"/> annat, specif;.....		
Effekt av beh 1 AFP	<input type="checkbox"/> β-HCG	Grundas på	<input type="checkbox"/> CR ¹ <input type="checkbox"/> SD	Datum	år	mån	dag
		CT/MR el motsv:	<input type="checkbox"/> PR <input type="checkbox"/> PD	<input type="checkbox"/> ej bedömbart			
Toxicitet² Grad 3/4	Hämatologisk	Hb	<input type="checkbox"/> nej <input type="checkbox"/> ja	Perifer neuropati	<input type="checkbox"/> nej <input type="checkbox"/> ja		
	vita		<input type="checkbox"/> nej <input type="checkbox"/> ja	Obstipation	<input type="checkbox"/> nej <input type="checkbox"/> ja		
	tromb		<input type="checkbox"/> nej <input type="checkbox"/> ja	Infektion	<input type="checkbox"/> nej <input type="checkbox"/> ja		
	Renal	S-kreat	<input type="checkbox"/> nej <input type="checkbox"/> ja	Annan allvarlig tox	<input type="checkbox"/> nej <input type="checkbox"/> ja, specif;.....		

Fortsatt behandling

<input type="checkbox"/> Ingen ytterligare beh	<input type="checkbox"/> Kirurgi	<input type="checkbox"/> Högdoskemoterapi med rescue
<input type="checkbox"/> Byte av kemoterapi	<input type="checkbox"/> Radioterapi	<input type="checkbox"/> Annan beh, specif;.....

BEHANDLING 2

Regim <input type="checkbox"/> BEP-if/PEI <input type="checkbox"/> annan, specif;.....	Start av behandling, datum	år	mån	dag	Antal cykler		
Orsak till beh. <input type="checkbox"/> t1/2markör långsam <input type="checkbox"/> biverkningar av beh. 1 <input type="checkbox"/> recidiv <input type="checkbox"/> annan bristande effekt, specif;	<input type="checkbox"/> vital cancer vid RPLND <input type="checkbox"/> annan orsak;						
Behandlingen avslutad (=sista behandlingsdag)	år	mån	dag	Orsak:	<input type="checkbox"/> enligt program <input type="checkbox"/> biverkningar <input type="checkbox"/> bristande effekt <input type="checkbox"/> annat, specif;.....		
Effekt av beh 2 AFP	<input type="checkbox"/> β-HCG	Grundas på	<input type="checkbox"/> CR ¹ <input type="checkbox"/> SD	Datum	år	mån	dag
		CT/MR el motsv:	<input type="checkbox"/> PR <input type="checkbox"/> PD	<input type="checkbox"/> ej bedömbart			
Toxicitet² Grad 3/4	Hämatologisk	Hb	<input type="checkbox"/> nej <input type="checkbox"/> ja	Perifer neuropati	<input type="checkbox"/> nej <input type="checkbox"/> ja		
	vita		<input type="checkbox"/> nej <input type="checkbox"/> ja	Obstipation	<input type="checkbox"/> nej <input type="checkbox"/> ja		
	tromb		<input type="checkbox"/> nej <input type="checkbox"/> ja	Infektion	<input type="checkbox"/> nej <input type="checkbox"/> ja		
	Renal	S-kreat	<input type="checkbox"/> nej <input type="checkbox"/> ja	Annan allvarlig tox	<input type="checkbox"/> nej <input type="checkbox"/> ja, specif;.....		

No longer valid

Fortsatt behandling

<input type="checkbox"/> Ingen ytterligare beh	<input type="checkbox"/> Kirurgi	<input type="checkbox"/> Högdoskemoterapi med rescue
<input type="checkbox"/> Byte av kemoterapi	<input type="checkbox"/> Radioterapi	<input type="checkbox"/> Annan beh, specif;.....

BEHANDLING 3

Regim <input type="checkbox"/> PEI <input type="checkbox"/> annan, specif;.....	Start av behandling, datum	år	mån	dag	Antal cykler		
Orsak till behandling: <input type="checkbox"/> vital cancer vid RPLND <input type="checkbox"/> recidiv <input type="checkbox"/> annat, specif;							
Behandlingen avslutad (=sista behandlingsdag)	år	mån	dag	Orsak:	<input type="checkbox"/> enligt program <input type="checkbox"/> biverkningar <input type="checkbox"/> bristande effekt <input type="checkbox"/> annat, specif;.....		
Effekt av beh 3 AFP	<input type="checkbox"/> β-HCG	Grundas på	<input type="checkbox"/> CR ¹ <input type="checkbox"/> SD	Datum	år	mån	dag
		CT/MR el motsv:	<input type="checkbox"/> PR <input type="checkbox"/> PD	<input type="checkbox"/> ej bedömbart			

Fortsatt behandling

<input type="checkbox"/> Ingen ytterligare beh	<input type="checkbox"/> Kirurgi	<input type="checkbox"/> Högdoskemoterapi med rescue
<input type="checkbox"/> Byte av kemoterapi	<input type="checkbox"/> Radioterapi	<input type="checkbox"/> Annan beh, specif;.....

BEHANDLING 4

Given regim:	Start av behandling, datum	år	mån	dag	Antal cykler		
Orsak till behandling: <input type="checkbox"/> vital cancer vid RPLNE <input type="checkbox"/> recidiv <input type="checkbox"/> annat, specif;							
Behandlingen avslutad (=sista behandlingsdag)	år	mån	dag	Orsak:	<input type="checkbox"/> enligt program <input type="checkbox"/> biverkningar <input type="checkbox"/> bristande effekt <input type="checkbox"/> annat, specif;.....		
Effekt av beh 4 AFP	<input type="checkbox"/> β-HCG	Grundas på	<input type="checkbox"/> CR ¹ <input type="checkbox"/> SD	Datum	år	mån	dag
		CT/MR el motsv:	<input type="checkbox"/> PR <input type="checkbox"/> PD	<input type="checkbox"/> ej bedömbart			

Fortsatt behandling

<input type="checkbox"/> Ingen ytterligare beh	<input type="checkbox"/> Kirurgi	<input type="checkbox"/> Högdoskemoterapi med rescue
<input type="checkbox"/> Byte av kemoterapi	<input type="checkbox"/> Radioterapi	<input type="checkbox"/> Annan beh, specif;.....

① Remissionsbedömning. Effekt av behandling

- Komplett remission: Fullständigt försvinnande av samtliga tumörmanifestationer på CT/MR eller motsvarande. Normala tumörmarkörer.
- Partiell remission: Reduktion av mätbar tumör med mer än 50 % (mer än 50 % reduktion av produkten av de största perpendikulära diametrarna) utan samtidig progress på andra lokaler. Tumörmarkörer normala eller faller enligt $t_{1/2}$.
- Oförändrat tumörstatus: Bedömes med utgångspunkt från status vid behandlingens början.
- Progressiv sjukdom: Ökning av tumörmanifestationer skall vara ≥ 25 %, eller tillkomst av nya tumörmanifestationer, eller ökning av tumörmarkörer > 10 %.
- Ej bedömbart: Objektiv parameter saknas (t ex vid adjuvant behandling) eller ej undersökt vid undersökningstillfället.

② Gradering av toxicitet (WHO 1979)

	Grad 3	Grad 4
Hematologisk (vuxna)		
Hemoglobin g/L	65–79	< 65
Vita $\times 10^9/L$	1,0–1,9	< 1,0
Trombocyter $\times 10^9/L$	25–49	< 25
Urinvägar		
S-Kreatinin	5–10 x N	> 10 x N
Neurotoxicitet		
Perifer	Intolerabla parestesier och/eller uttalad svaghet	Förlamning
Obstipation*	Uppspänd buk	Uppspänd buk och kräkningar
Infektion	Svår infektion	Svår infektion med blodtrycksfall

N = Övre normalgränsen

* = Obstipation, inkluderar ej obstipation p g a morfinpreparat

No longer valid

**SWENOTECA Non-seminom
Behandlingsblankett - Kirurgi 2 B**

Personnr

Namn

Svenska patienter Swenoteca sekretariatet Regionala tumörregistret Universitetssjukhuset i Lund 221 85 Lund	Norska patienter Kontor för klinisk kreffforskning Onkologisk avdelning Haukeland Sykehus 5021 Bergen
--	--

Klinik, Sjukhus

Läkare

En blankett 2B ifylles för varje kirurgiskt ingrepp (förutom primär orchiectomi = registreringsblankett)

KIRURGI

Datum	år	mån	dag
Patolog klinik.....	PAD nr		
Orsak till kirurgi <input type="checkbox"/> postkemoterapi, som led i primärbehandling <input type="checkbox"/> recidiv <input type="checkbox"/> annan, specif;			
Tumörstatus vid kirurgi Markörer (AFP, β-HCG): <input type="checkbox"/> normalt <input type="checkbox"/> förhöjt			
Resttumör i buk: <input type="checkbox"/> ingen resttumör (normalt rtg fynd) <input type="checkbox"/> <1 cm <input type="checkbox"/> ≥1 cm			
Resttumör i lunga: <input type="checkbox"/> nej <input type="checkbox"/> ja			
Annan: <input type="checkbox"/> nej <input type="checkbox"/> ja, specif;			
Typ av kirurgi <input type="checkbox"/> unilatRPLND <input type="checkbox"/> bilatRPLND <input type="checkbox"/> excision av resttumör i: <input type="checkbox"/> buk <input type="checkbox"/> lunga <input type="checkbox"/> annan, specif;			
annan op, specif;			
PAD <input type="checkbox"/> nekros/fibros <input type="checkbox"/> maturt teratom <input type="checkbox"/> vital cancer/omoget teratom <input type="checkbox"/> normala lymfkörtlar			
Operation radikal <input type="checkbox"/> nej <input type="checkbox"/> ja			
Kirurgisk livshotande komplikation <input type="checkbox"/> nej <input type="checkbox"/> ja, specif;			

No longer valid

Fortsatt behandling

<input type="checkbox"/> Ingen ytterligare beh	<input type="checkbox"/> Kirurgi	<input type="checkbox"/> Högdoskemoterapi med rescue
<input type="checkbox"/> Kemoterapi	<input type="checkbox"/> Radioterapi	<input type="checkbox"/> Annan beh, specif;.....

① **Karnofsky index**

100 = Inga besvär

80 = Kan med viss svårighet fungera normalt

60 = Kräver hjälp tidvis med ADL men klarar sig huvudsakligen själv och behöver hjälp ibland

40 = Ofta sjukhusvårdad , kräver assistans med ADL och behöver vård

20 = Kräver sjukhusvård hela tiden

No longer valid

SWENOTECA**Högdosterapi****4**

Svenska patienter
 Swenoteca sekretariatet
 Regionala tumörregistret
 Universitetssjukhuset i Lund
 221 85 Lund

Norska patienter
 Kontor for klinisk kreftforskning
 Onkologisk avdeling
 Haukeland Sykehus
 5021 Bergen

Klinik, Sjukhus

Läkare

Personnr

Namn

Stamcellsskörd

<input type="checkbox"/> Perifer	<input type="checkbox"/> Benmärg						
	Datum	år	mån	dag	Antal leukafeser	Antal CD ³⁴ +celler x 10 ⁶ /kg	Antal CFU-GM x 10 ⁴ /kg
Start av stamcellsskörd 1							
Start av stamcellsskörd 2							
Start av stamcellsskörd 3							

Högdoskemoterapi

CYKEL 1	Startdatum (T-7)	år	mån	dag			
Längd		cm	Vikt		.		kg
Cr-EDTA clearance							ml/min
Given dos under behandlingstiden, mg/m ²							
Etoposid			Karboplatin			Cyklofosamid	
Mesna							
Infusion av stamceller (dag 0)	Datum	år	mån	dag			
Antal CD ³⁴ + celler givna					x 10 ⁶ /ml	Volym	
							ml
Behandling med G-CSF påbörjad, datum		år	mån	dag		Avslutad, datum	
							år mån dag
Trombocytttransfusion given	<input type="checkbox"/> nej	<input type="checkbox"/> ja	Antal				

No longer valid

Benmärgsrestitution	ANC $\geq 1.0 \times 10^9/L$		Trombocyter $\geq 20 \times 10^9/L$	
Livshotande komplikation	<input type="checkbox"/> nej	<input type="checkbox"/> ja, specif;.....	Vårdtid på avdelning	
				dagar

CYKEL 2	Startdatum (T-7)	år	mån	dag			
Längd		cm	Vikt		.		kg
Cr-EDTA clearance							ml/min
Given dos under behandlingstiden, mg/m ²							
Tiotepa			Karboplatin			Cyklofosamid	
Mesna							
Infusion av stamceller (dag 0)	Datum	år	mån	dag			
Antal CD ³⁴ + celler givna					x 10 ⁶ /ml	Volym	
							ml
Behandling med G-CSF påbörjad, datum		år	mån	dag		Avslutad, datum	
							år mån dag
Trombocytttransfusion given	<input type="checkbox"/> nej	<input type="checkbox"/> ja	Antal				

Benmärgsrestitution	ANC $\geq 1.0 \times 10^9/L$		Trombocyter $\geq 20 \times 10^9/L$	
Livshotande komplikation	<input type="checkbox"/> nej	<input type="checkbox"/> ja, specif;.....	Vårdtid på avdelning	
				dagar

