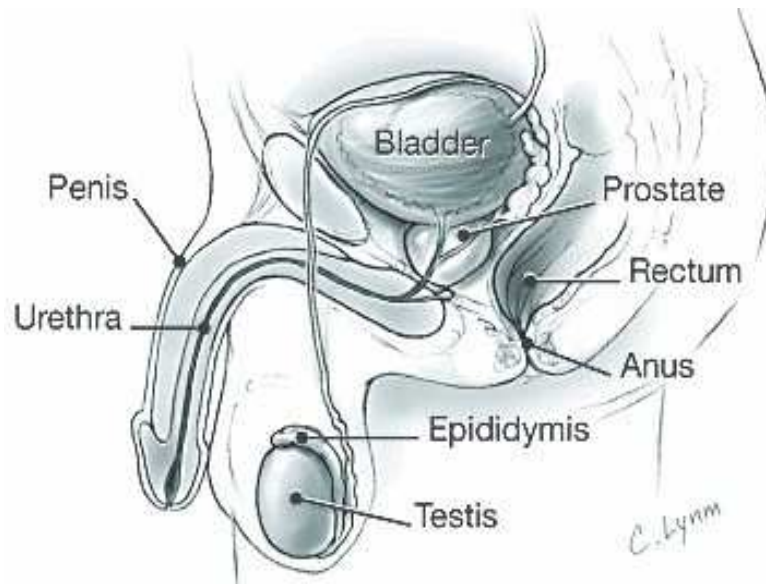


Therapieplanung beim Hodenkarzinom



Maria De Santis

Kaiser Franz Josef-Spital, Vienna, Austria
Center for Oncology and Hematology
and LBI-ACR and ACR-ITR VIenna

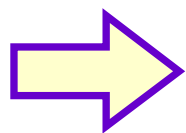
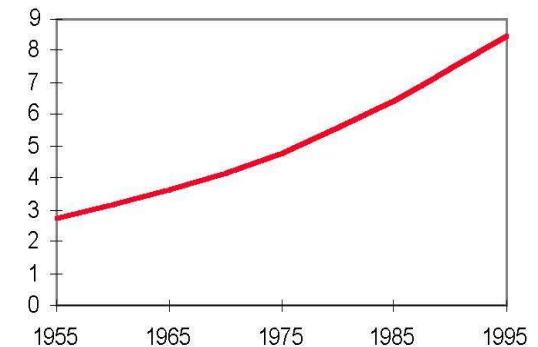
Wien, 08.11.2011



Hintergrund

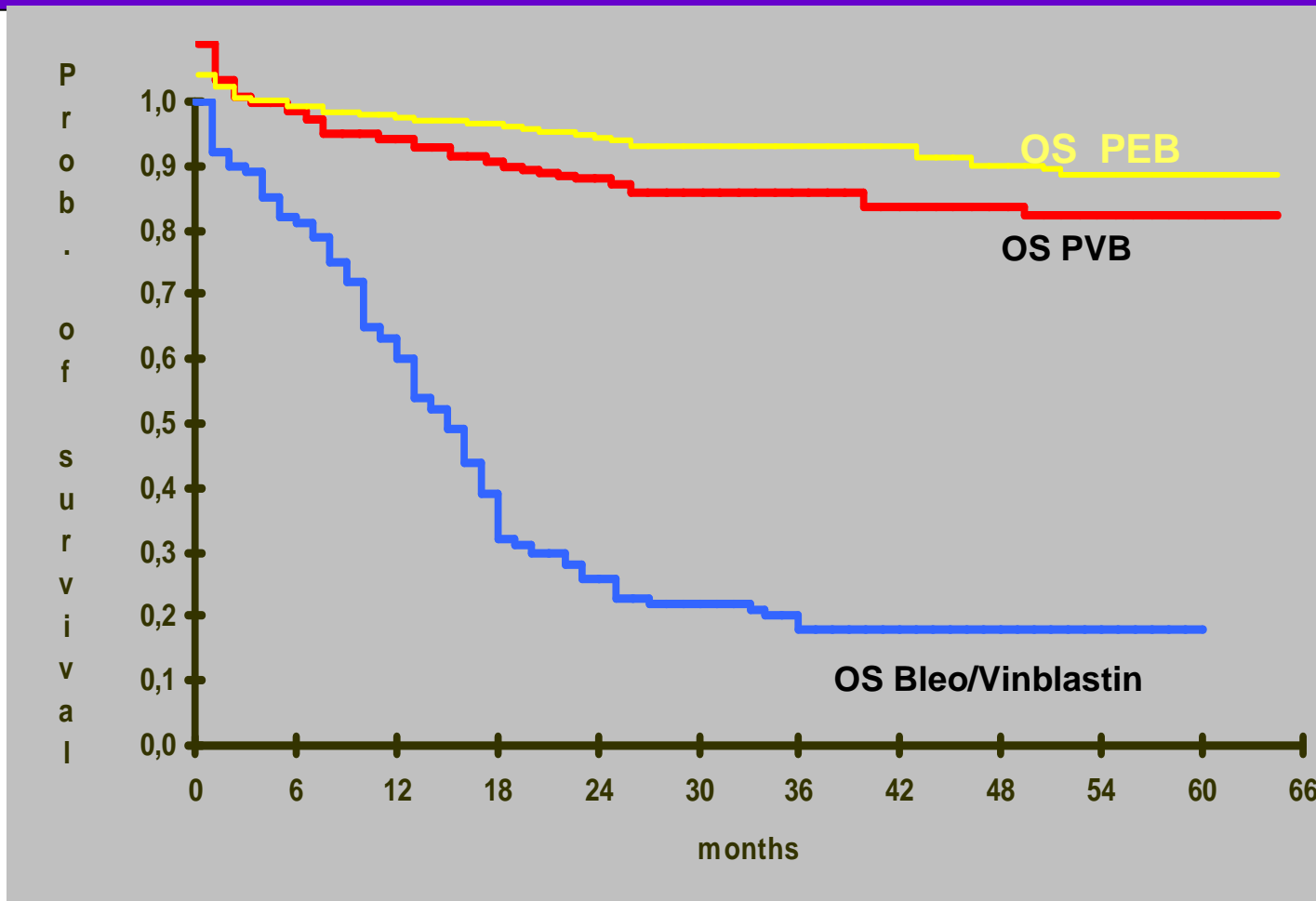
- **Inzidenz: 9-10 pro 100 000**
- **Häufigster maligner Tumor bei jungen Männern im Alter zwischen 15 - 45 Jahren**
- **Inzidenz steigend (derzeit Verdopplung der Inzidenz alle 20 Jahre)**
- **1 –2 % aller Tumorerkrankungen bei Männern**

Incidence of Testicular Cancer in Europe
1955 - 1995



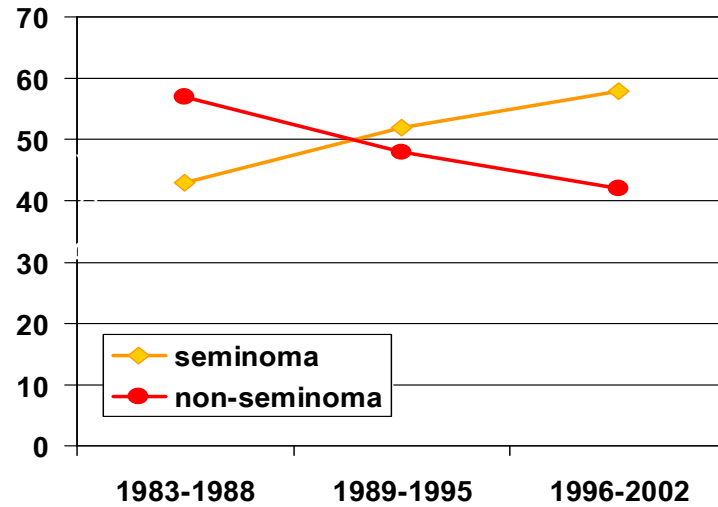
Keimzelltumore zählen zu den Tumoren mit der höchsten Chemosensitivität des Erwachsenen

Mit der Entdeckung der Cisplatin-Sensitivität wurde das Hodenkarzinom zur prinzipiell kurativen Erkrankung

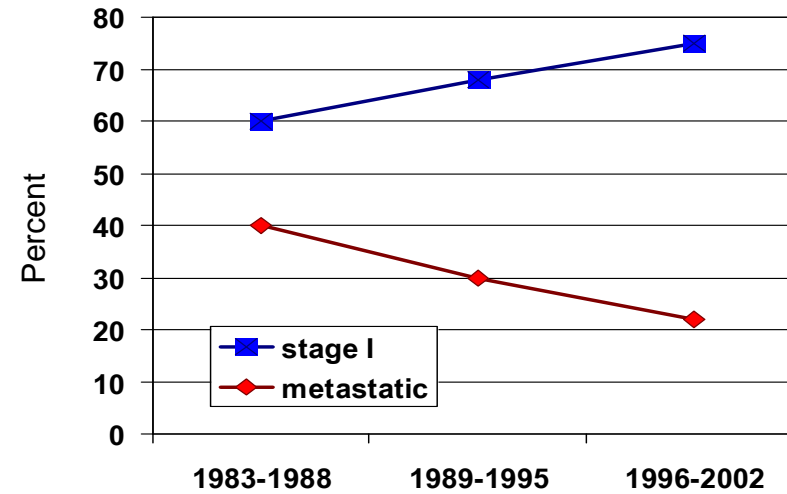


Samuels Cancer Treat Rev 1976, Williams NEJM 1987, Sonneveld Cancer 2000

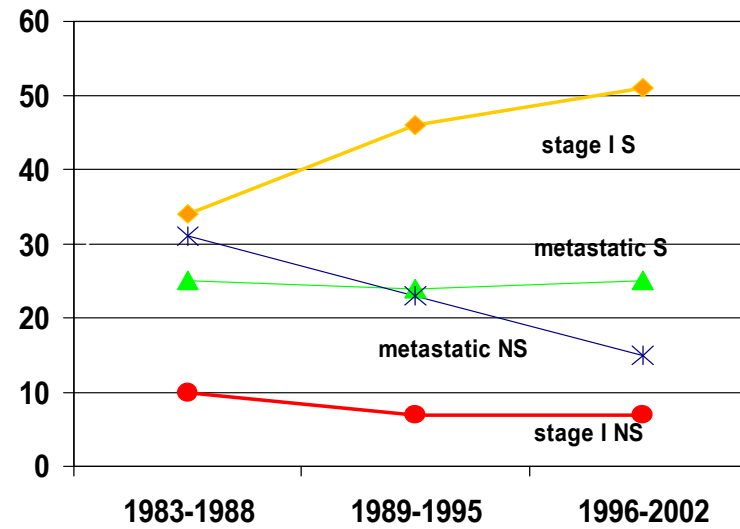
The Changing Presentation of Testicular Cancer



Increase in seminoma



Increase in stage I disease



Increase in stage I seminoma

Hintergrund

- 4960 Neuerkrankungen im Jahr 2006 in Deutschland

Stadium	Prozent	Patient	Überleben	Tote
Stadium I	80%	3968	> 99%	10
"good"	56%	555	90%	55
"intermediate"	28%	278	78%	62
"poor"	16%	159	45%	72

calculation based on IGCCCG data, J Clin Oncol 1997

International Agency for Research on Cancer GLOBOCAN 2008

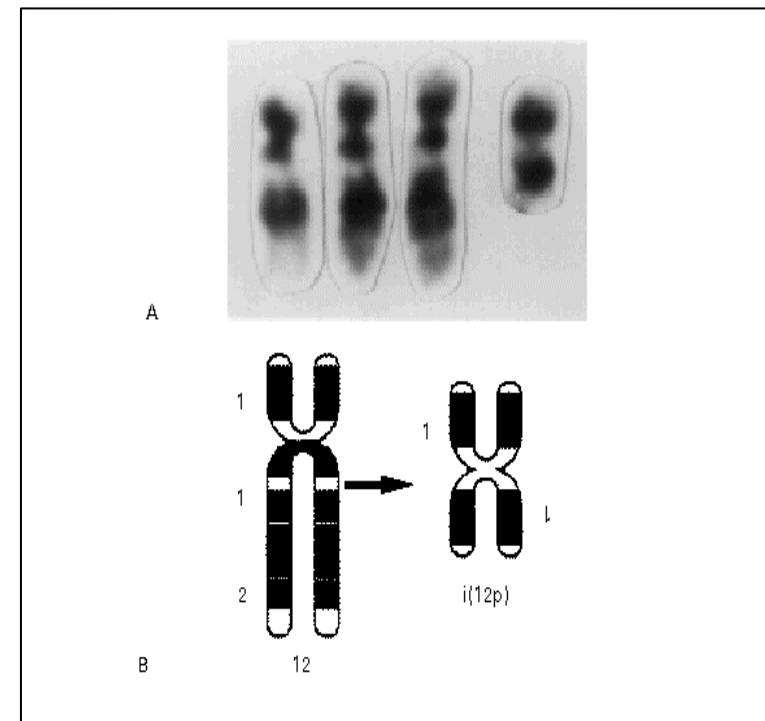
	Einwohner	Inzidenz		Mortalität	
		Fälle	Rate	Fälle	Rate
Deutschland	81.879.976	3630	9,0	150	0,4
Österreich	8.364.095	330	8,2	16	0,4
Schweiz	7.731.167	341	9,3	18	0,5
UK	61.838.154	2067	6,9	65	0,2
Polen	38.149.886	684	3,7	137	0,7
Tschechien	10.489.970	489	9,7	37	0,7
Ungarn	10.022.302	399	8,4	40	0,8

Keimzelltumoren: Pathogenese

Testikuläre
Keimzelltumoren:
aus CIS (TIN)

i(12p)

extragonadale
Keimzelltumoren aus
primordialer Keimzelle



Therapie des Primärtumors

95-97% der Keimzelltumore sind primär gonadal

- Hohe inguinale Ablatio testis
- Kontralaterale transscrotale Biopsie: TIN?

- Inzidenz: 5-6 %
(>20 % bei Hodenatrophie)
- Therapie: 18 Gy
Erhalt des Organs und
dessen endokriner Funktion

International Consensus on Urological Disease (ICUD), Shanghai, 2.11.2009

Carcinoma in situ (TIN)

A contralateral biopsy should be offered to high-risk pts:

- < 12 ml testicular volume or**
 - history of cryptorchidism or**
 - poor spermatogenesis**
-
- should be performed as double-biopsy**
 - is not necessary for patients older than 40 years**

Hodentumor - Stadienfestlegung



**Histo-
logie**

**Tumor-
marker**

**Radio-
logie**

Keimzelltumore

Pathohistologie nach WHO

(Mostofi & Sobin, 1977)

- **Seminome**
(40%)

- **Nichtseminome** (60%)
 - Embryonales Ca
 - Teratom reif
 - unreif
 - maligen transformiert
 - Dottersack Tumor
 - Chorionkarzinom
 - **Kombinationen**
(+/- **Seminom**)

Hodentumor - Stadienfestlegung

Tumormarker

- vor Orchiektomie
- mind. 2x postoperativ
- bei Chemotherapie
 - vor jedem Therapiezyklus
 - nicht während oder unmittelbar danach

	t/2
β-HCG	1 - 3 Tage
AFP	4 - 7 Tag
LDH	
hPLAP	

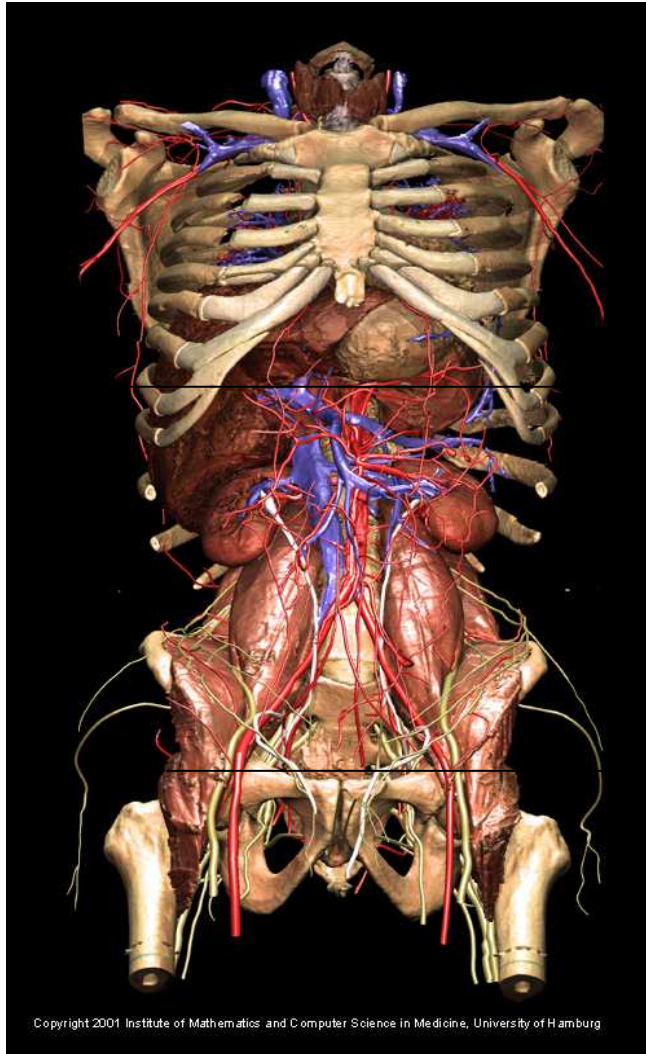
EGCCCG Eur Urol 2008

Hodentumor - Stadienfestlegung Radiologie

- CT Abdomen und CT Thorax mit KM
- Schädel-CT und Knochenszintigraphie bei ausgedehnter Metastasierung (poor prognosis) oder Symptomen

EGCCCG Eur Urol 2008

Staging der Hodentumore nach Lugano



Stadium III: supradiaphragmatisch

A: Lymphknoten

B: Lungenmetastasen

C: andere Organmetastasen

Stadium II: Retroperitoneale Lk

A: < 2 cm

B: < 5 cm

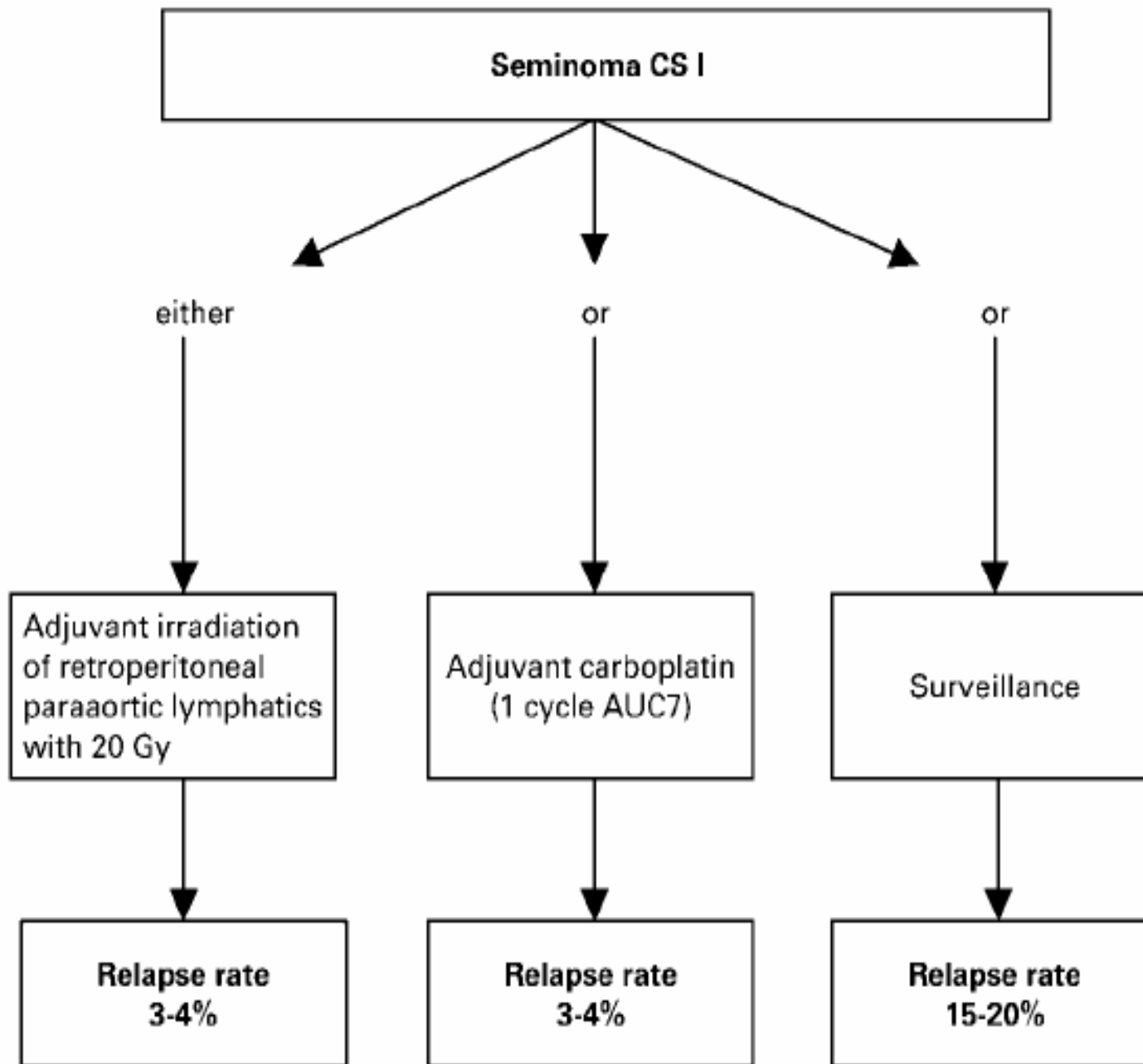
C: > 5 cm

Stadium I: auf Hoden begrenzt

**A: keine Gefäßinvasion,
Tunica vaginalis frei**

B: Gefäßinvasion/t.v.

S: Erhöhte Marker

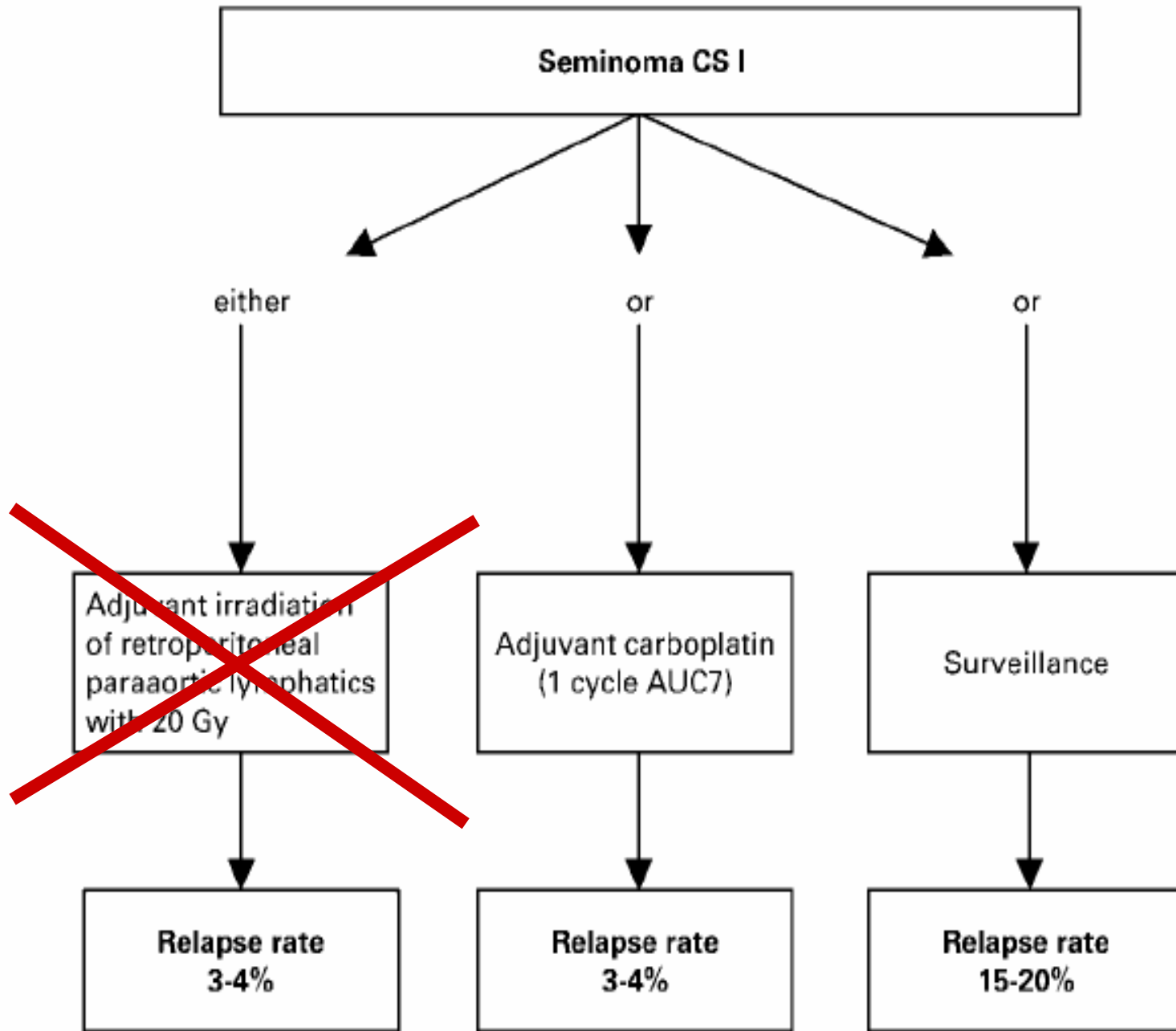


Impact of treatment

	No of solid tumors	RR (95%CI)
Radiotherapy alone	892	2.0 (1.9-2.2)
Chemotherapy alone	35	1.8 (1.3-2.5)
Radioth. + Chemoth.	25	2.9 (1.9-4.2)

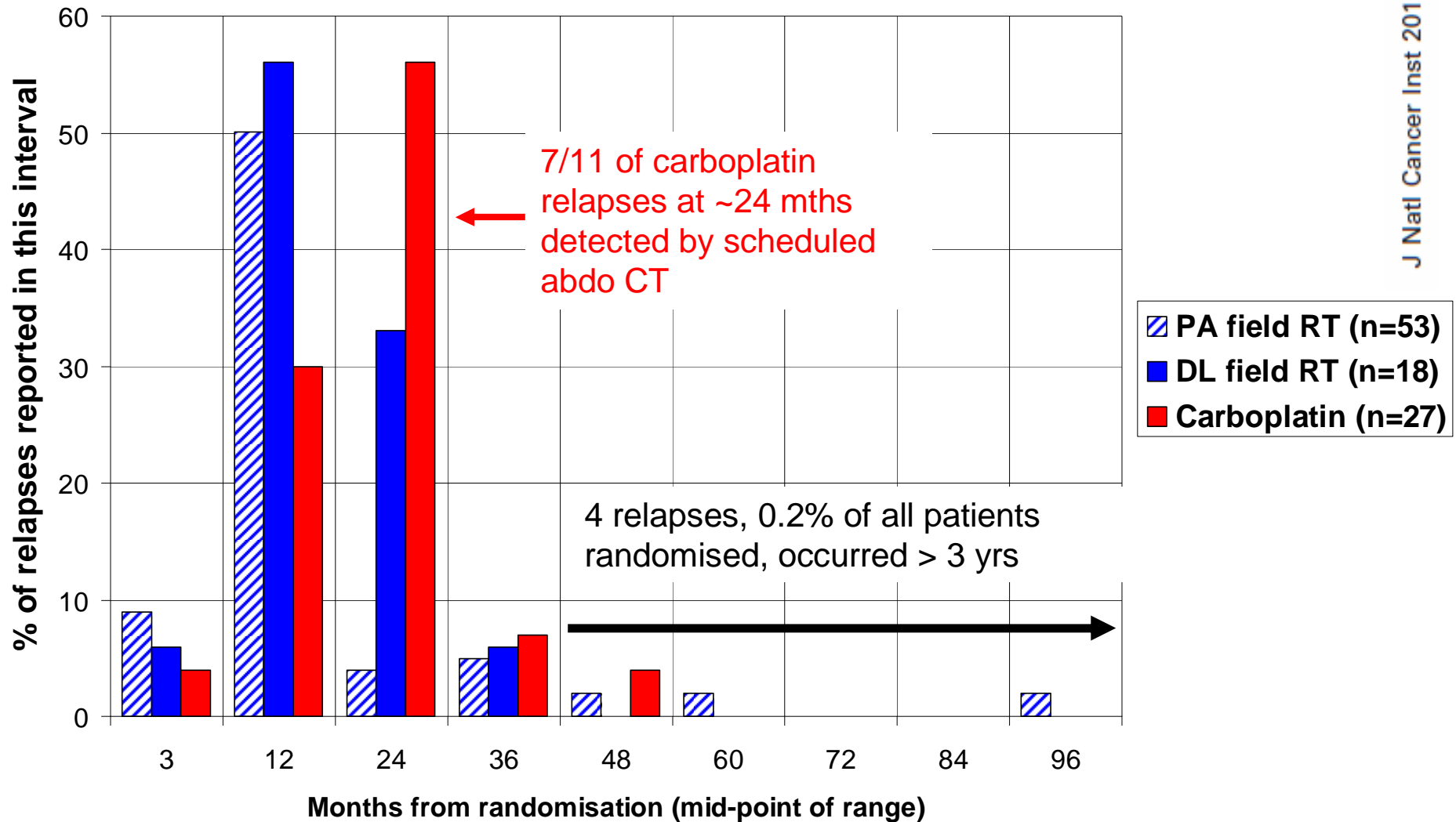
Modern radiotherapy: reduced dose & field

Travis/Fosså, JNCI 2005



Radiotherapy versus single-dose carboplatin in adjuvant treatment of stage I seminoma: a randomised trial

Time of relapse by treatment group (n=98 relapses)



Interdisciplinary evidence-based recommendations for the follow-up of testicular cancer patients: a joint effort

Richard Catbomas^a, Daniel Helbling^b, Frank Stenner^c, Christian Rotbermundt^d, Cyrill Rentsch^e, Osama Shabin^f, Hans-Helge Seifert^g, Kathrin Zaugg^h, Anja Lorchtⁱ, Frank Mayer^j, Jörg Beyer^k, Maria De Santis^l, Silke Gillesen^d

<http://www.smw.ch/docs/PdfContent/smw-12993.pdf>

YEAR 1												
Date												
Month	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
History, clinical exam, BP, BMI			x			x			x			x
HCG, AFP, LDH			x			x			x			x
Creat. lipids, Testosterone, LH, FSH												x
Chest x-ray						x						x
CT abdomen						x						x
Ultrasound abdomen			x						x			
Ultrasound contralateral testis ¹												x

YEAR 2												
Date												
Month	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
History, clinical exam, BP, BMI			x			x			x			x
HCG, AFP, LDH			x			x			x			x
Creat. lipids, Testosterone, LH, FSH												x
Chest x-ray						x						x
CT abdomen						x						x
Ultrasound abdomen			x						x			
Ultrasound contralateral testis ¹												x

YEAR 3												
Date												
Month	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
History, clinical exam, BP, BMI						x						x
HCG, AFP, LDH						x						x
Creat. lipids, Testosterone, LH, FSH												x
Chest x-ray												x
Ultrasound abdomen						x						x
Ultrasound contralateral testis ¹												x

YEARS 4 and 5												
Date												
Month	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
History, clinical exam, BP, BMI						x						x
HCG, AFP, LDH						x						x
Creat. lipids, Testosterone, LH, FSH												x
Chest x-ray												x
Ultrasound abdomen												x
Ultrasound contralateral testis ¹												x

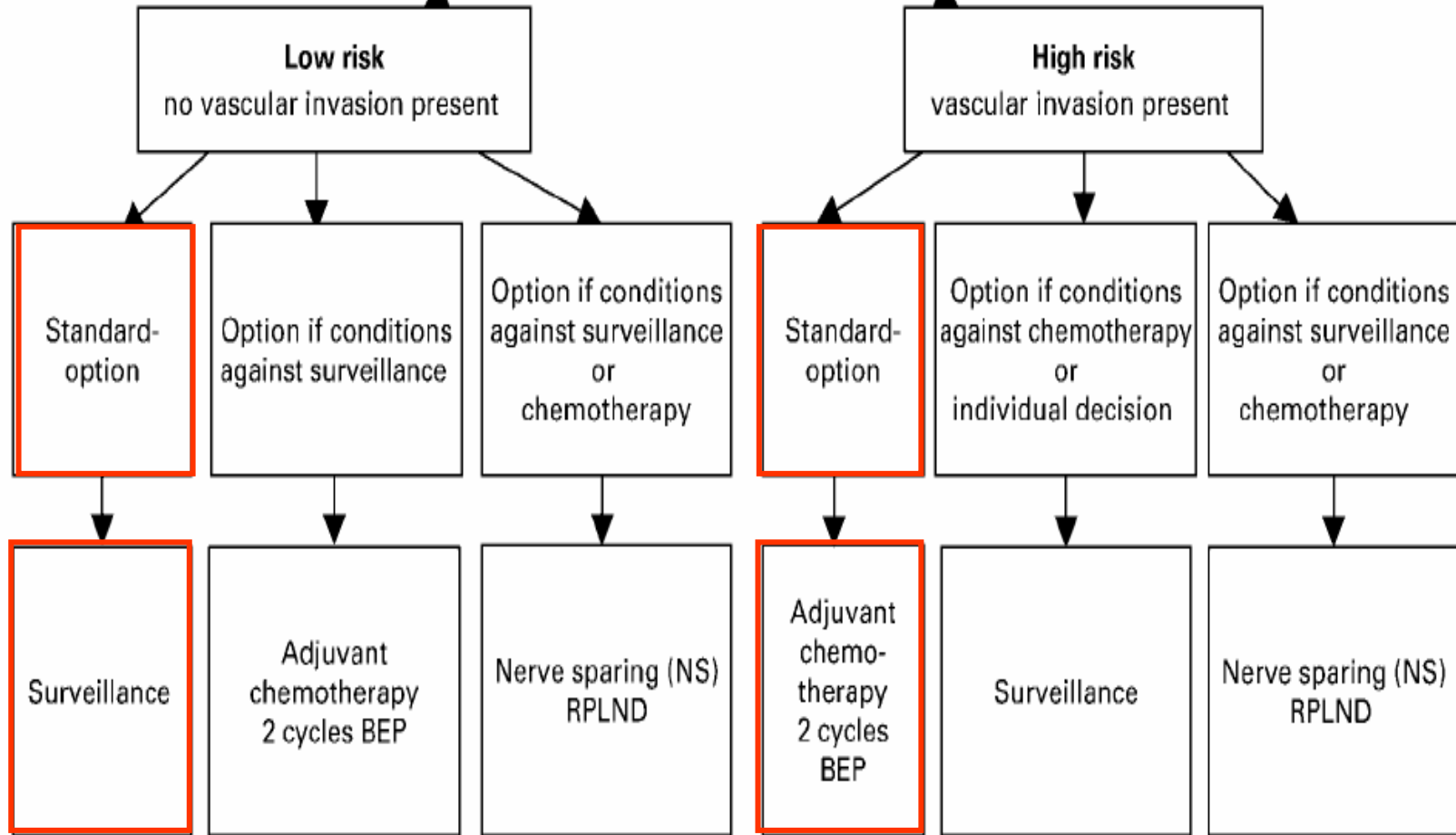
YEARS 6 - 10												
Date												
Month	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
History, clinical exam, BP, BMI												x
HCG, AFP, LDH												x
Creat. lipids, Testosterone, LH, FSH												x
Ultrasound contralateral testis ¹												x

Abbreviations: BP = blood pressure, BMI = Body Mass Index, Creat = serum creatinine
¹ultrasound of contralateral testis in patients without biopsy of contralateral testis

14%
Rezidive

Non-Seminoma CS I

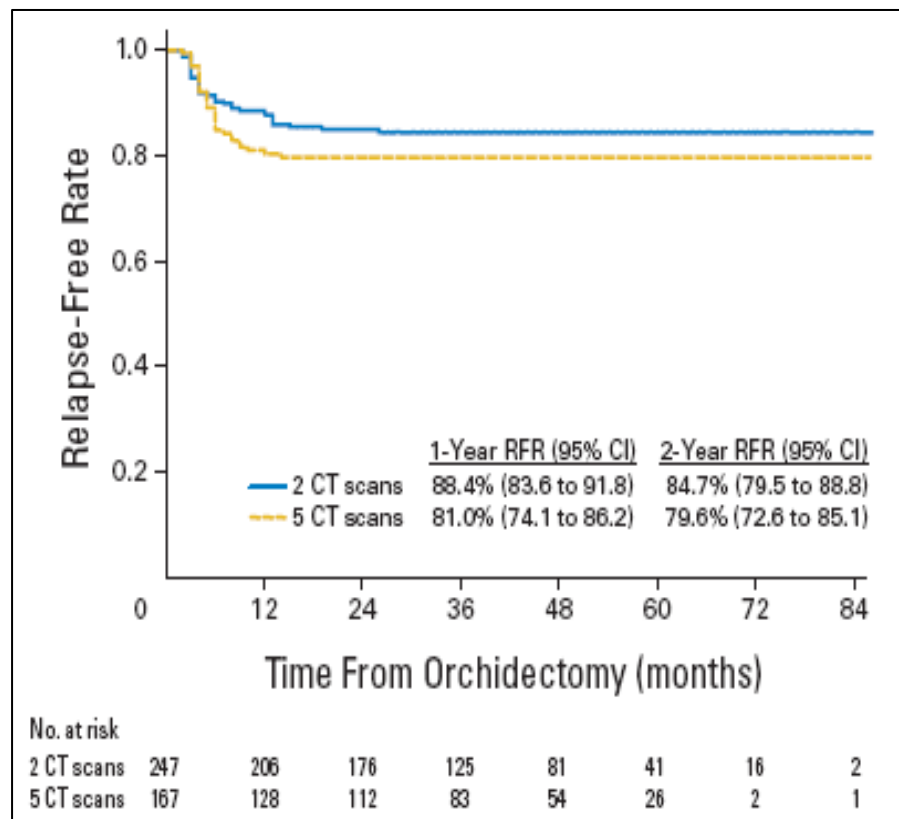
48%
Rezidive



- 2 BEP: Risikoreduktion zu metastasieren von 50% auf 1-2%

Randomized Trial of Two or Five Computed Tomography Scans in the Surveillance of Patients With Stage I Nonseminomatous Germ Cell Tumors of the Testis:

Allocated CT Scan Schedule			
Two Scans		Five Scans	
No.	%	No.	%



IGCCG stage at relapse				
	Two Scans	%	Five Scans	%
Good†	2	5.6	2	6.1
Good	33	88.9	30	90.9
Intermediate	2	5.6	1	3.0

Table 4. First Indication of Relapse

First Indication of Relapse	Two-Scan Arm		Five-Scan Arm	
	No.	%	No.	%
Markers	16	43	13	39
Palpable mass	0	0	1	3
Markers abdominal CT	1	3	1	3
Abdominal CT	13	35	13	39
Chest x-ray	5	14	0	0
Chest CT	0	0	3	9
Chest and abdominal CT ± pelvis	2	5	2	6

Abbreviation: CT, computed tomography.

Wahrscheinlich sind 1,5 - 2,0 %
aller Krebserkrankungen durch
(überflüssige) CT Untersuchungen bedingt

N Engl J Med 2007;357:2277-84.

Prognostische Faktoren in der Behandlung von metastasierten Keimzelltumoren

- **Metastasierte Keimzelltumore**
 - **Erstdiagnose**
 - IGCCCG Klassifikation, JCO 1997
 - **Rezidiv**
 - Int. Prognostic Factor Study Group, JCO 2010

TNM S - Klassifikation (UICC 1997)

	LDH (U/l)	βHCG (U/l)	AFP (ng/ml)
S x	Marker nicht bestimmt		
S 0	Marker im Normbereich		
S 1	⊥ - 1,5xN	< 5000	< 1000
S 2	1,5xN - 10xN	5000 – 50.000	1000 – 10.000
S 3	> 10xN	> 50.000	>10.000

Marker-Nadir nach Orchiektomie!

Nonseminomatous tumors

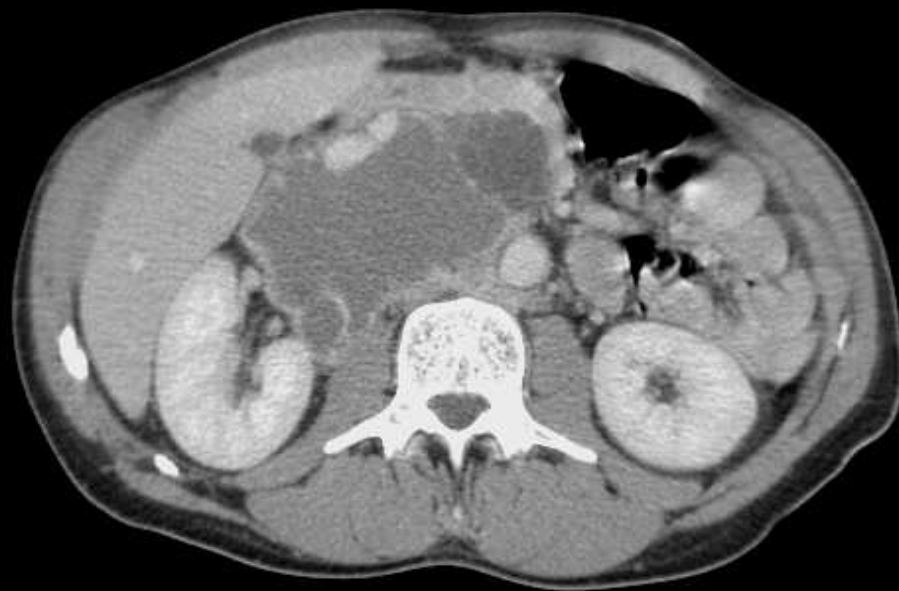
IGCCCG: J Clin Oncol 1997

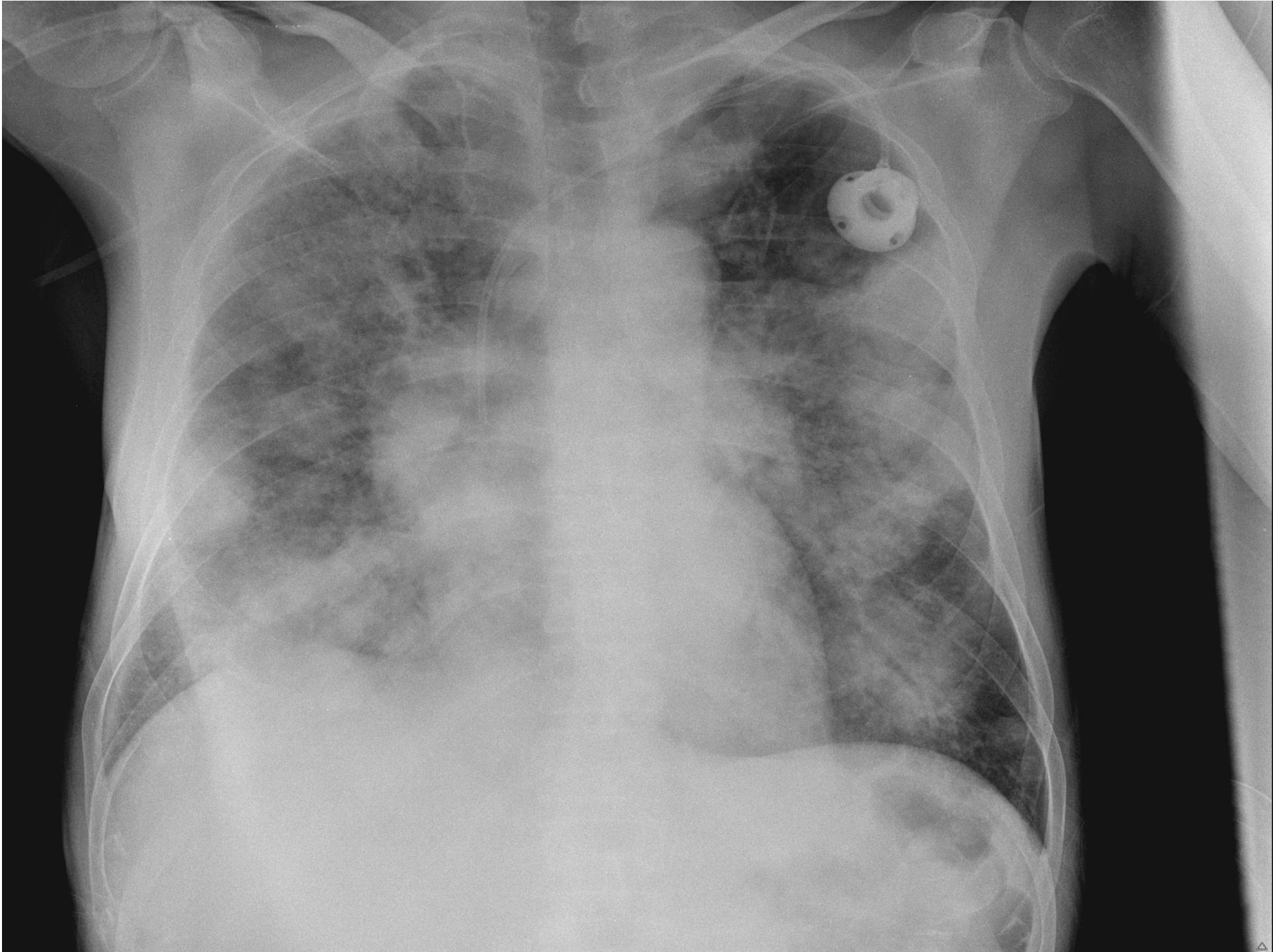
Good prognosis (56%)	Primary tumor: testis or retroperitoneum And Good markers: S 1 And No non-pulmonary visceral metastases	PFS: 89 % OS: 92 %
Intermediate prognosis (28%)	Primary tumor: testis or retroperitoneum And Intermediate markers: S 2 And No non-pulmonary visceral metastases	PFS: 75 % OS: 80 %
Poor prognosis (16%)	Primary tumor: testis or retroperitoneum And Non-pulmonary visceral metastases Or Poor markers: S 3 Or Primary mediastinal tumor	PFS: 41 % OS: 48 %

Seminoma

IGCCCG: J Clin Oncol 1997

Good prognosis (90%)	Primary tumor: Any And No non-pulmonary visceral metastases	PFS: 82 % OS: 86 %
Intermediate prognosis (10%)	Any primary tumor site And Non-pulmonary visceral metastases	PFS: 67 % OS: 72 %





Alle Patienten mit fortgeschrittenen
Seminomen und Nicht-Seminomen bekommen eine primäre
Chemotherapie mit drei bis vier Zyklen PEB,
nicht mehr und nicht weniger

Tabelle 2				
Konventionell dosierte Schemata für die primäre Chemotherapie				
Therapie- schema	Akronym	Anwendung	Wieder- holung	Zykluszahl
Cisplatin Etoposid Bleomycin	PEB	20 mg/m ² Tag 1–5 100 mg/m ² Tag 1–5 30 mg absolut Tag 1, 8, 15	21 Tage* ¹	3–4 Zyklen* ^{2,3}
Cisplatin Etoposid	PE	20 mg/m ² Tag 1–5 100 mg/m ² Tag 1–5	21 Tage* ¹	4 Zyklen* ²
Cisplatin Etoposid Ifosfamid	PEI	20 mg/m ² Tag 1–5 75 mg/m ² Tag 1–5 1,2 g/m ² Tag 1–5	21 Tage* ¹	3–4 Zyklen* ^{2,3}

Prinzipien der BEP Therapie

- Therapie alle 21 Tage
- Keine Verzug bei asymptomatischer Zytopenie
- Keine Dosisreduktionen, kein "kappen" von Dosen
- Keine Modifikationen am Schema
- Cisplatin ist unersetzbar !
- Kein Verzicht auf Cisplatin bei Ototoxizität
- Kein Verzicht auf Cisplatin bei Polyneuropathie
- Kein Verzicht auf Bleo bei Fieber oder Hautveränderungen

Metastatic good prognosis

3 or 4 PEB ? → **3**

Bleomycin avoidable?

Yes, by → **4x PE**

Carbo instead of cisplatin?

→ **No**

EBM I

Einhorn JCO 1989
Saxman JCO 1998
De Wit JCO 2001

EBM I

Bosl JCO 1988
Loehrer JCO 1995
De Wit JCO 1997

EBM I

Bajorin JCO 1993
Horwich JCO 1997

3 x PEB or 4 x PE

Intermediate and poor prognosis

Standard: 4 x PEB



Kein offene Studie!

2 negative Studien sprechen gegen
Hochdosischemotherapie in der ersten
Therapielinie

EBM I

Nichols JCO 1991

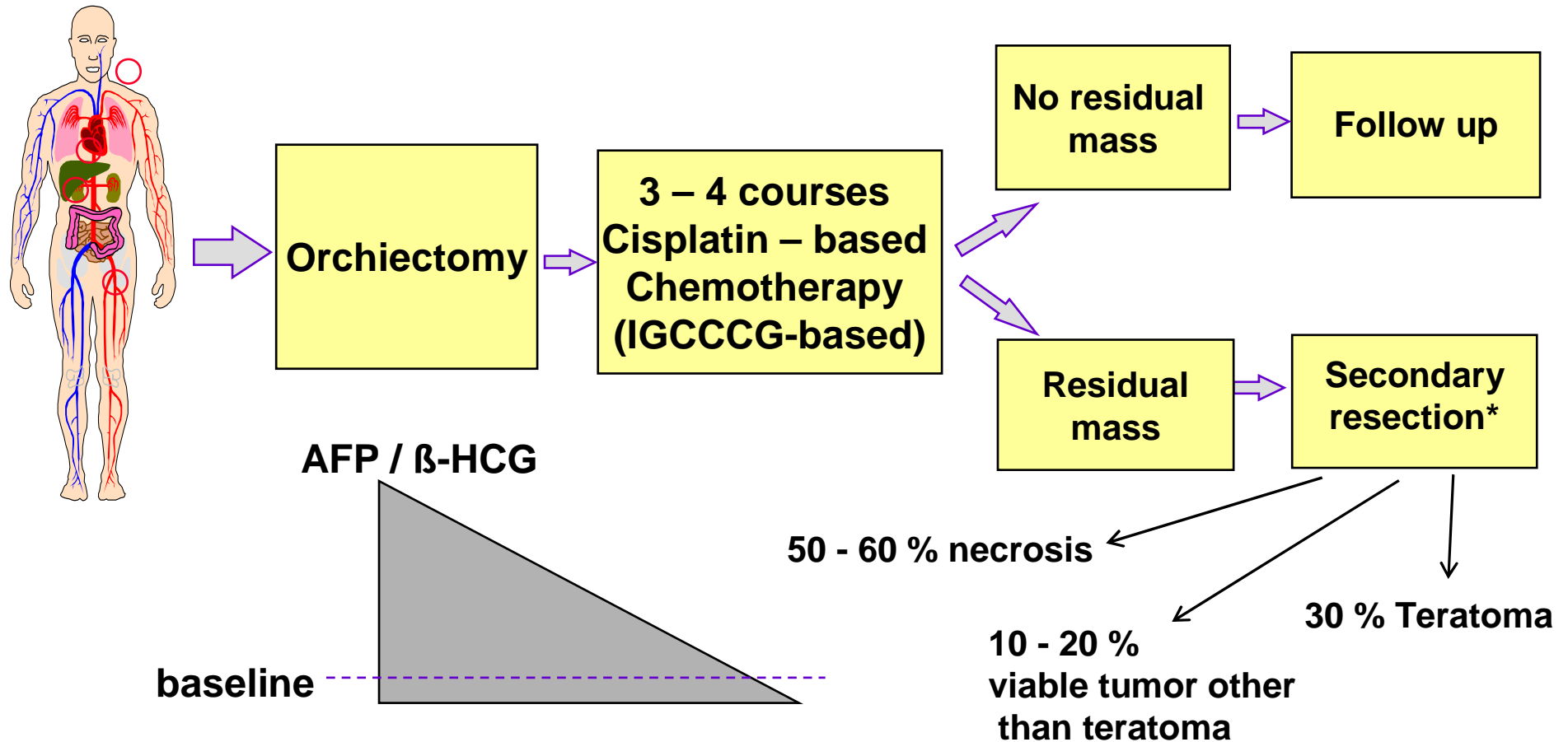
Nichols JCO 1998

De Wit Br J Cancer 1995

De Wit Br J Cancer 1998

Kaye JCO 1998

Treatment strategy in metastatic nonseminoma



* in 30% different histologies in multiple lesions

•DeSantis OKP2011

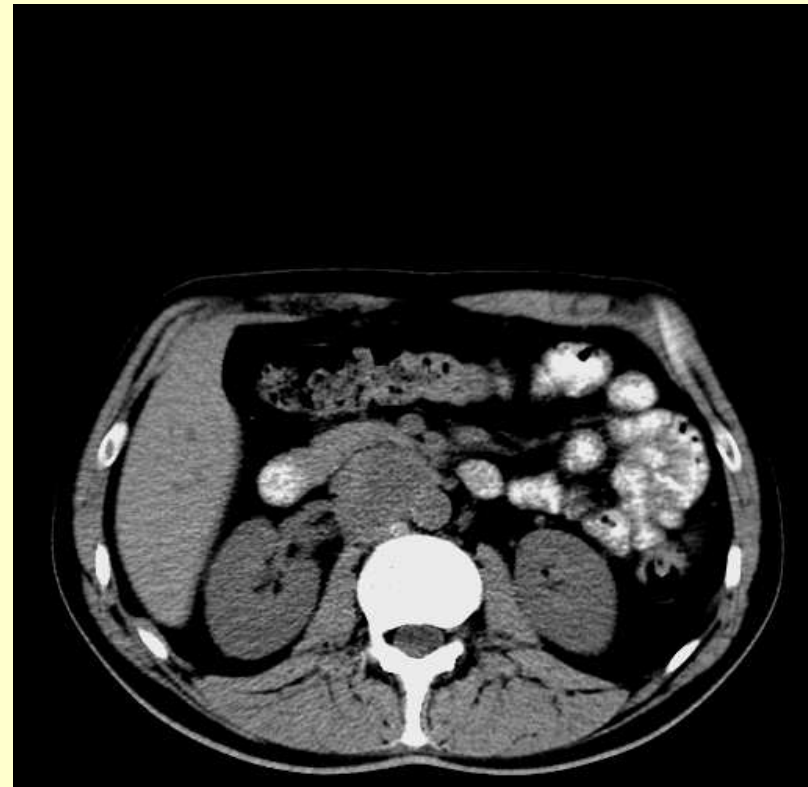
Hartmann/Bokemeyer 1997

Residual tumors after chemotherapy

before chemo



after chemo

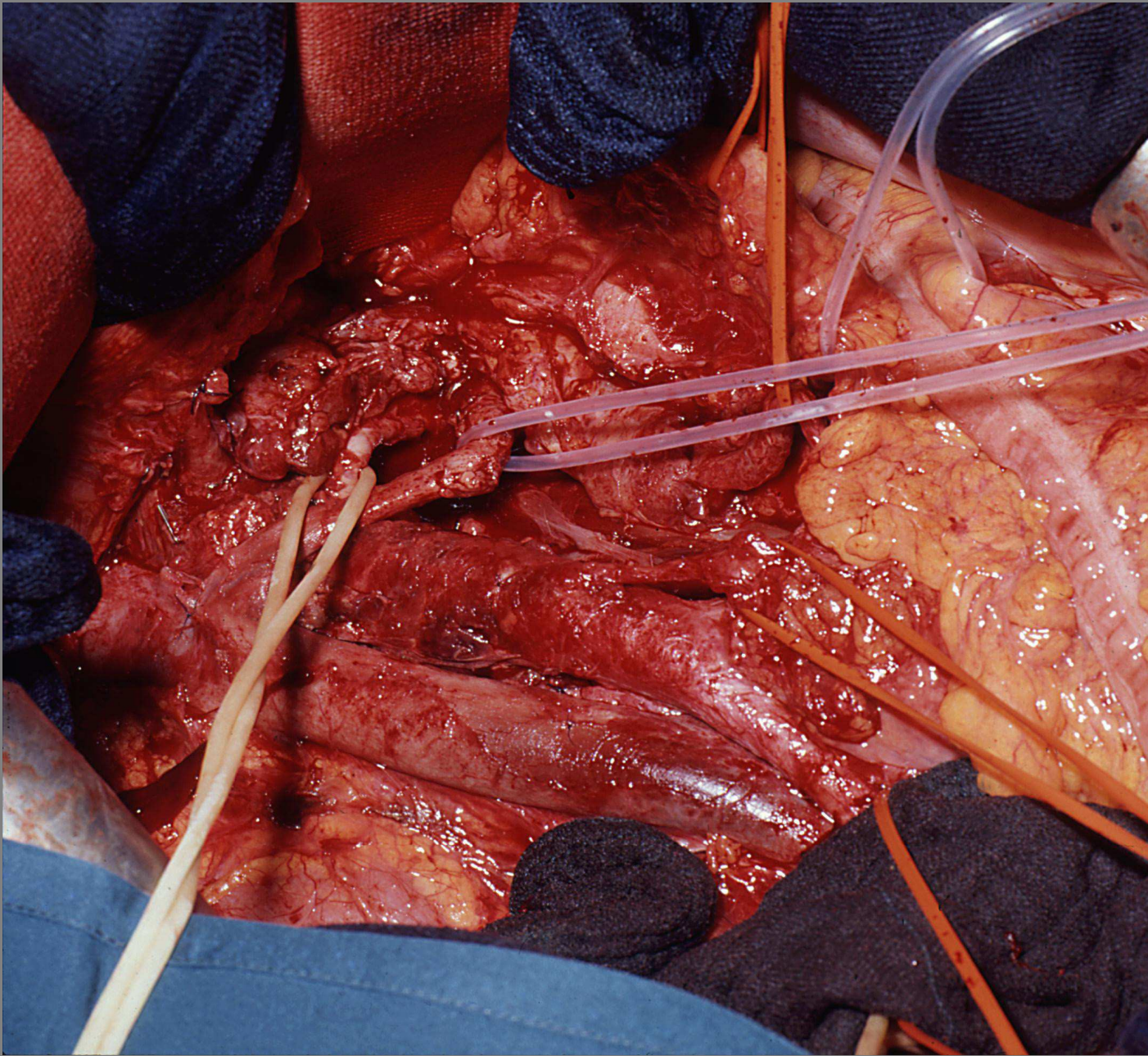




© P. Albers

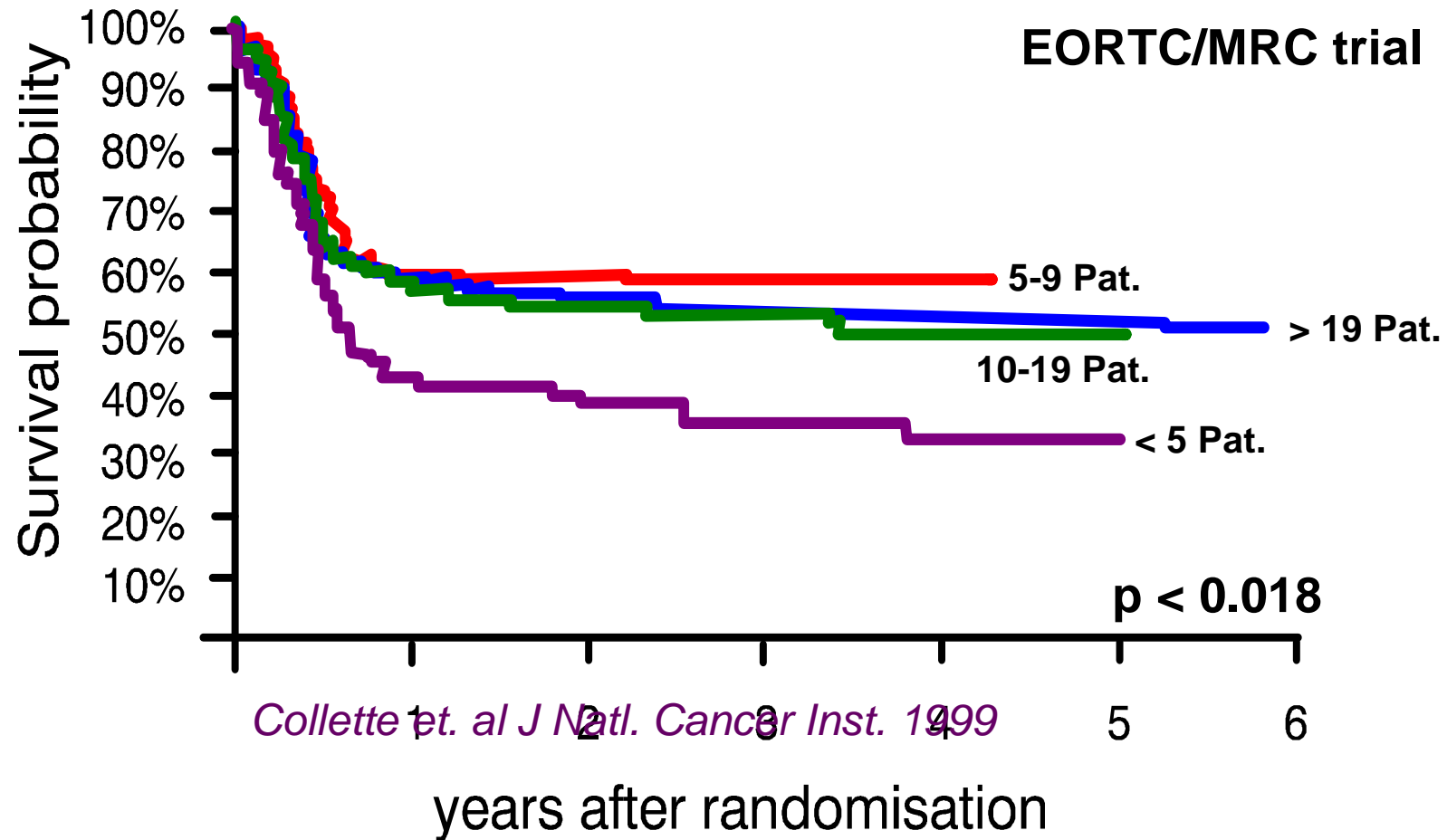


© P. Albers



© P. Albers

Einfluss des Zentrums auf den Therapieerfolg bei Patienten mit "poor prognosis" Hodentumoren



Check VOR Salvage Chemotherapie

- *Marker negative Progression: Biopsie !*
- ? Bleomycin Lungenveränderungen, Sarkoidose
- ? „Growing mature teratoma“ Syndrom
- ? Malignen transformiertes Teratom

- *Marker ↑ ohne sichtbare Tumorprogression*
 - ? Laboratorfehler, Kreuzreaktionen
 - ? AFP hepatalen Ursprungs
 - ? Marker ↑ von den Sanktuarien (Hoden, Gehirn)
 - ? Residuelles Markerplateau

Conventional-dose Salvage Regimens

- **VIP**

Cisplatin	20 mg/m ²	Day 1 - 5
Ifosfamide	1.2 g/m ²	Day 1 - 5
Etoposide	75 mg/m ²	Day 1 - 5

Motzer 1990
- **VeIP**

Cisplatin	20 mg/m ²	Day 1 - 5
Ifosfamide	1.2 g/m ²	Day 1 - 5
Vinblastine	0.11 mg/kg	Day 1 +2

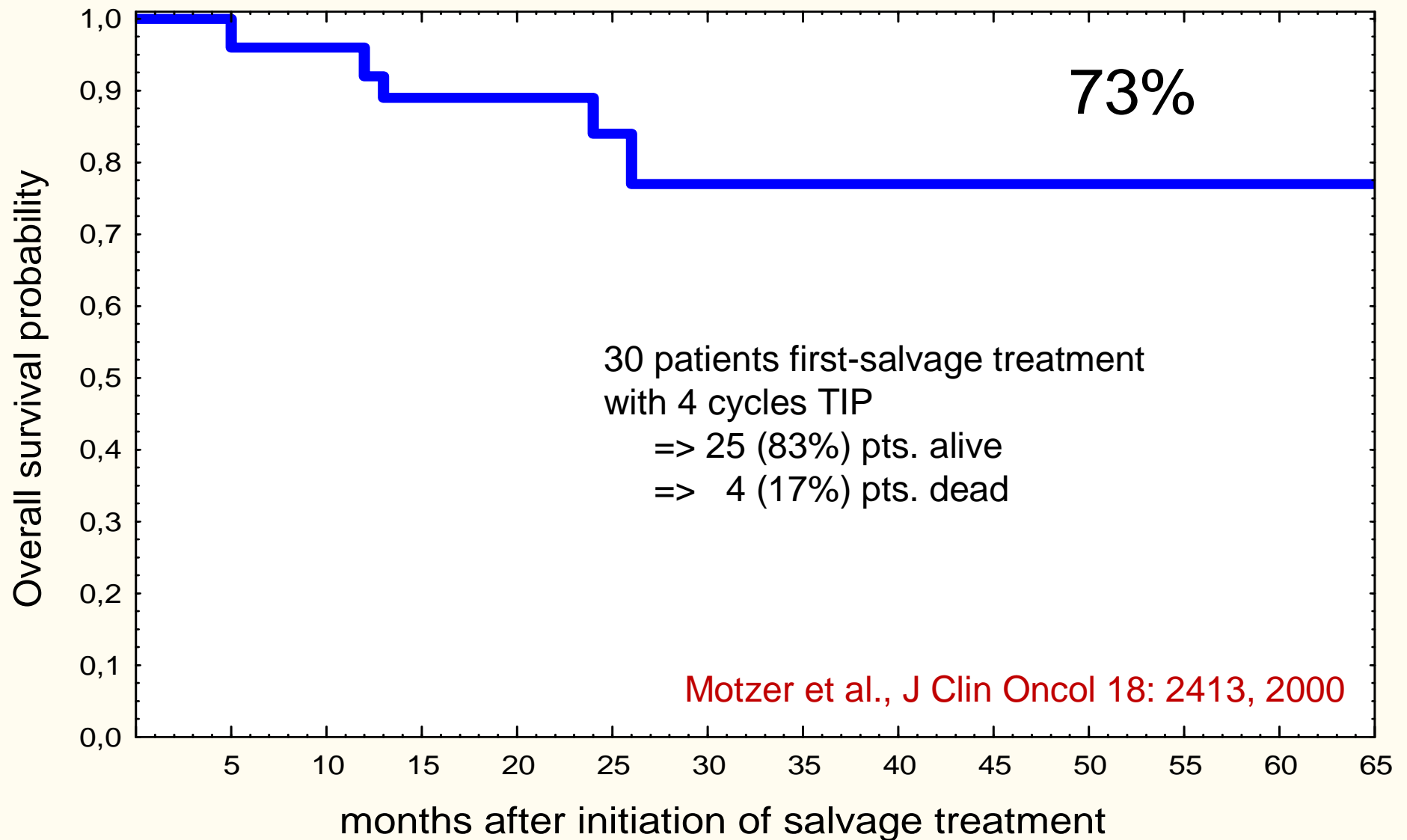
Loehrer 1998
- **TIP**

Cisplatin	20 mg/m ²	Day 2 - 6
Ifosfamide	1,2 g/m ²	Day 2 - 6
Paclitaxel	175-250 mg/m ²	Day 1

Motzer 2000

Repeated every 21 days for 4 cycles

Survival after conventional-dose first-salvage treatment

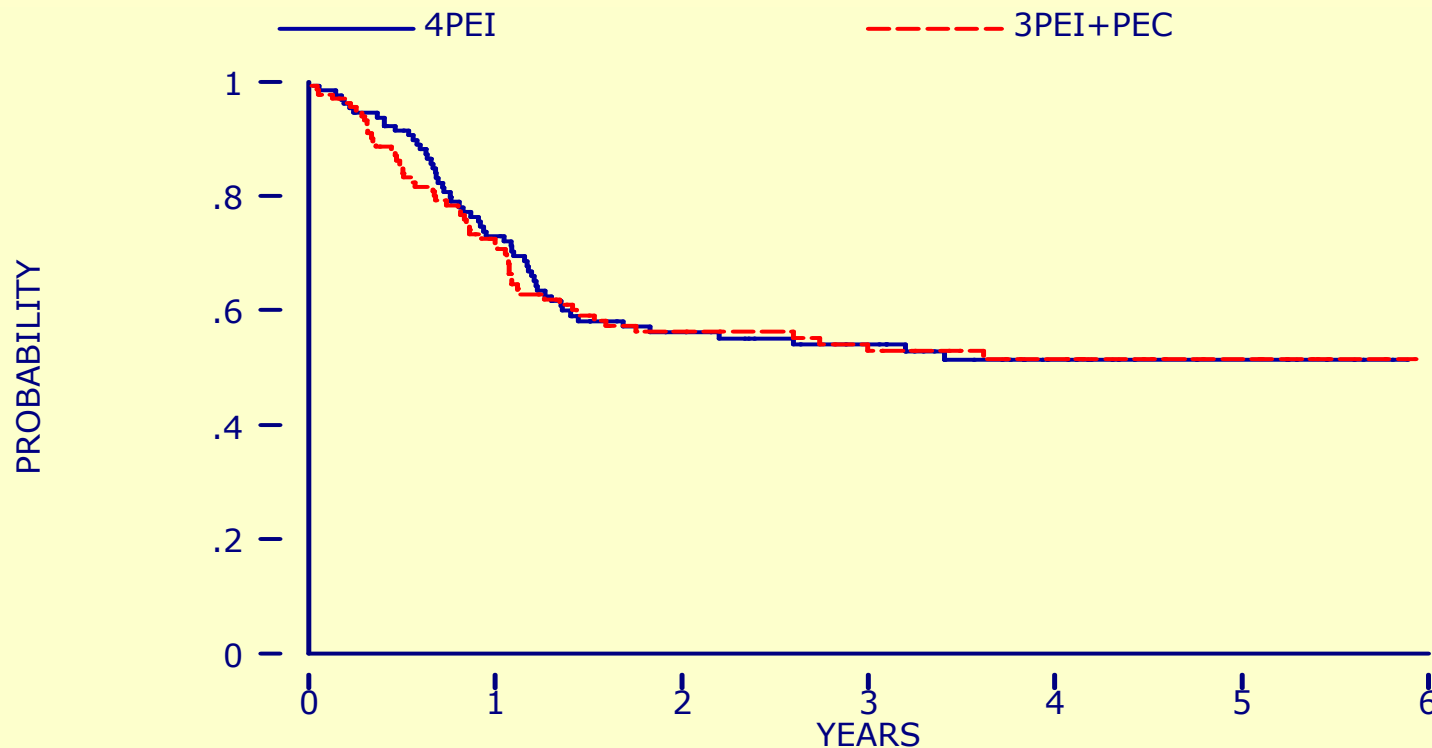


HD vs SD als Salvagetherapie im ersten Rezidiv 4 x PEI versus 3 x PEI + HD-CEC

EBMT: Einzige randomisierte Studie!

J.-L. Pico, Ann Oncol 2005

OVERALL SURVIVAL



High-dose salvage with autologous stem-cells

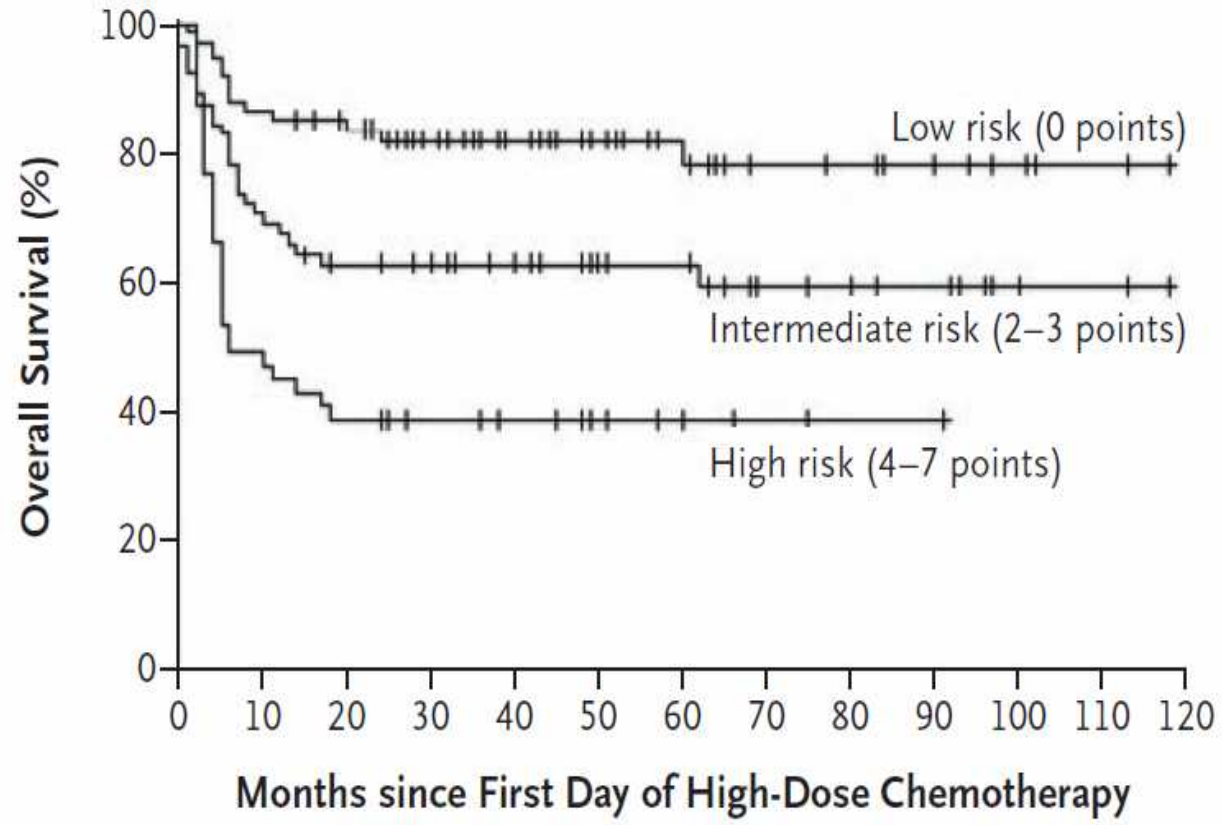
First author	Year published	Regimen used	Patients included	Treatment Period
Nichols	1991	Carbo, Eto	38	1988 - 1989
Bhatia	2000		65	1992 - 1998
Motzer	2000		37	1994 - 1997
De Giorgi	2005		59	1987 - 1999
Einhorn	2007		184	1996 - 2004
Kondagunta	2007		48	1998 - 2003
Lorch	2007		108	1999 - 2004
Siegert	1994	Carbo, Eto, Ifo	74	1989 - 1992
Lotz	1995		31	
Margolin	1996		20	1989 - 1995
Pico	2007	Carbo, Eto, Cyclo	135	1994 - 2001
Lorch	2007		103	1999 - 2004
Rodenhuis	1999	Carbo, Eto, Thio	35	1994 - 1997
Rick	2001	+/- Cyclo or Ifo	80	1995 - 1997
Lotz	2005		45	1998 - 2001

High-Dose Chemotherapy and Stem-Cell Rescue for Metastatic Germ-Cell Tumors

Lawrence H. Einhorn, M.D., Stephen D. Williams, M.D., Amy Chamness, B.A.,
Mary J. Brames, R.N., Susan M. Perkins, Ph.D., and Rafat Abonour, M.D.

N Engl J Med 2007;357:340-8.

Copyright © 2007 Massachusetts Medical Society.



No. at Risk

Low risk	73	63	59	44	34	26	21	10	9	7	4	2
Intermediate risk	64	45	37	35	28	22	19	12	10	7	3	2
High risk	47	23	17	13	10	7	5	2	1	1		

Prognostic Factors in Patients With Metastatic Germ Cell Tumors Who Experienced Treatment Failure With Cisplatin-Based First-Line Chemotherapy

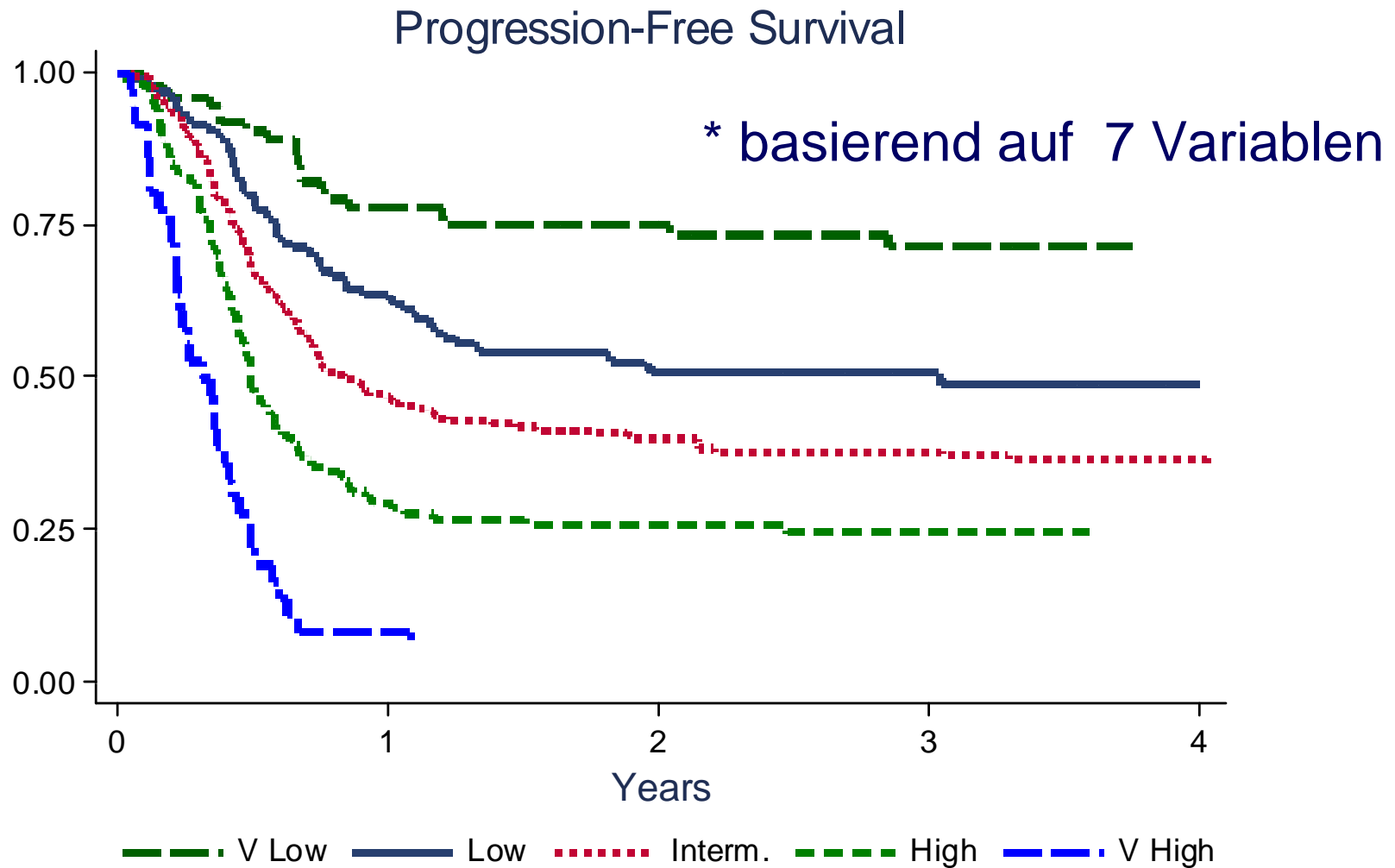
The International Prognostic Factors Study Group

- Multicenter, multinational data collection
- Data from 1594 patients treated from 1990-2007
- Conventional-dose as well as high-dose first salvage
- Strict inclusion criteria
- Chart review

Table 4: Prognostic score for non-seminoma and seminoma patients

SCORE POINTS					
	<i>0</i>	<i>1</i>	<i>2</i>	<i>3</i>	<i>Score</i>
Primary site	Gonadal	Extragonadal	-	Mediastinal Nonseminoma	
Prior Response	CR/PRm-	PRm+/SD	PD	-	
PFI	> 3 months	≤ 3 months	-	-	
AFP salvage	Normal	≤ 1000	> 1000	-	
HCG salvage	≤ 1000	> 1000	-	-	
LBB	No	Yes	-	-	
SCORE SUM (values from 0 to 10)					
REGROUPED SCORE CATEGORIES: (0)=0; (1 or 2)=1; (3 or 4)=2; (5 or more)=3					
Histology score points: Pure Seminoma = -1 Non-Seminoma or mixed tumors = 0					
FINAL PROGNOSTIC SCORE (-1=Very low risk; 0=Low risk; 1=Intermediate risk; 2=High risk; 3=Very high risk)					

Identifikation von 5 Prognosegruppen*



Lorch et al, ASCO 2009 # 5030; J Clin Oncol 2010

Patientenklassifikation

1594 auswertbare Patienten des Prognosefaktorprojekts



773 CDCT Patienten

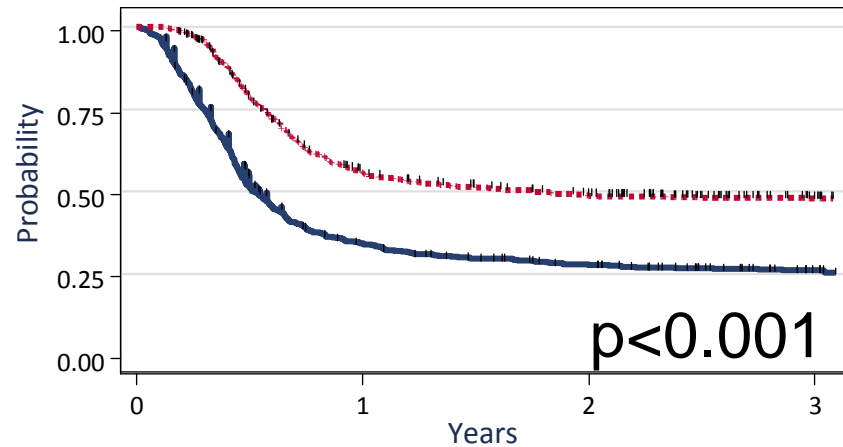
821 HDCT Patienten

Very low risk	37	39
Low risk	122	135
Intermediate risk	318	328
High risk	152	199
Very high risk	54	51
Nicht klassifiziert §	90	69

§ Patienten konnten keiner Prognosekategorie zugeordnet werden auf Grund fehlender Informationen in einer oder mehr relevanter Variablen

Gesamtgruppenvergleich

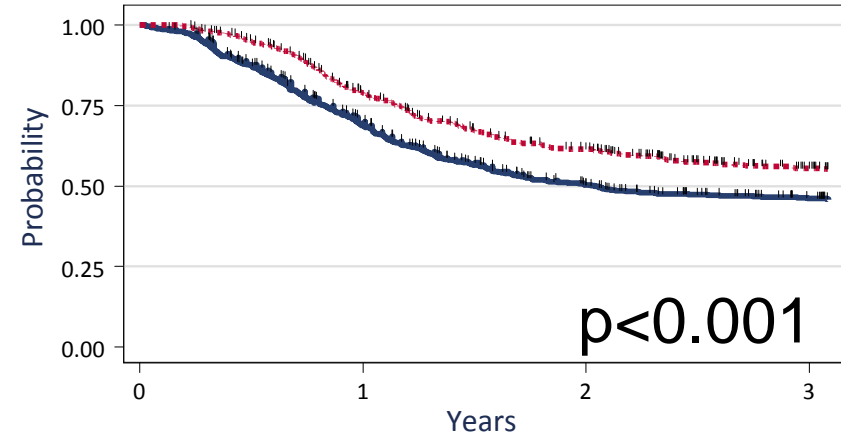
Progression Free Survival



Number at risk				
	0	1	2	3
CDCT	773	250	190	145
HDCT	821	434	361	296

— CDCT

Overall Survival



	0	1	2	3
CDCT	773	505	324	247
HDCT	821	613	450	344

— HDCT

2-J PFS: 50% vs 29%

HR: 0.48

(95%CI): (0.42-0.57)

3-J OS: 55% vs 46%

HR: 0.68

(95%CI) (0.59-0.79)

Hodenkarzinom

Hochdosischemotherapie 2001

First line: nur in Studien

Second-, third-, x- line Salvage Chemotherapie?



Internationales Studienprotokoll:
TIGER- G3

HD Carboplatin/ Etoposid (~~+/- Alkylans~~)

1x HD Chemo ist zu wenig!
Minimum 2x - 3x HD Chemo

EBM II

Beyer JCO 1996
McCaffrey JCO 1997
Loehrer JCO 1998
Motzer JCO 2000
Lorch JCO 2007
Einhorn NEJM 2007
Herbert ASCO 2007

Alkylans = out!

(Lorch, JCO 2007)

„Cancer survivor“ - Nachsorgen nach Chemo!

Review article

SWISS MED WKLY 2010;140(25-26):356-369 · www.smw.ch

Peer reviewed article

Interdisciplinary evidence-based
recommendations for the follow-up
of testicular cancer patients: a joint effort

*Richard Cathomas^a, Daniel Helbling^b, Frank Stenner^c, Christian Rothermundt^d, Cyrill Rentsch^e,
Osama Shabin^f, Hans-Helge Seiferth^g, Katrin Zaugg^h, Anja Lorchⁱ, Frank Mayer^j, Jörg Beyer^k,
Maria De Santis^l, Silke Gillessen^d*

- Risiko - adaptiert
 - Therapie – adaptiert
 - „sicher“
 - Strahlenbelastungs – reduziert
 - Lebenslang?!

 - Individualisiert:
 - 8 verschiedene Nachsorge - Programme für Keimzelltumore
 - Prospektive Studie im D/ Ch/ A Hodentumor-Arbeitskreis in Planung
- 