

Therapie von Keimzelltumoren – ein Überblick

32. Zwickauer Onkologie-Symposium
Neue Entwicklungen in der Onkologie
21. März 2015

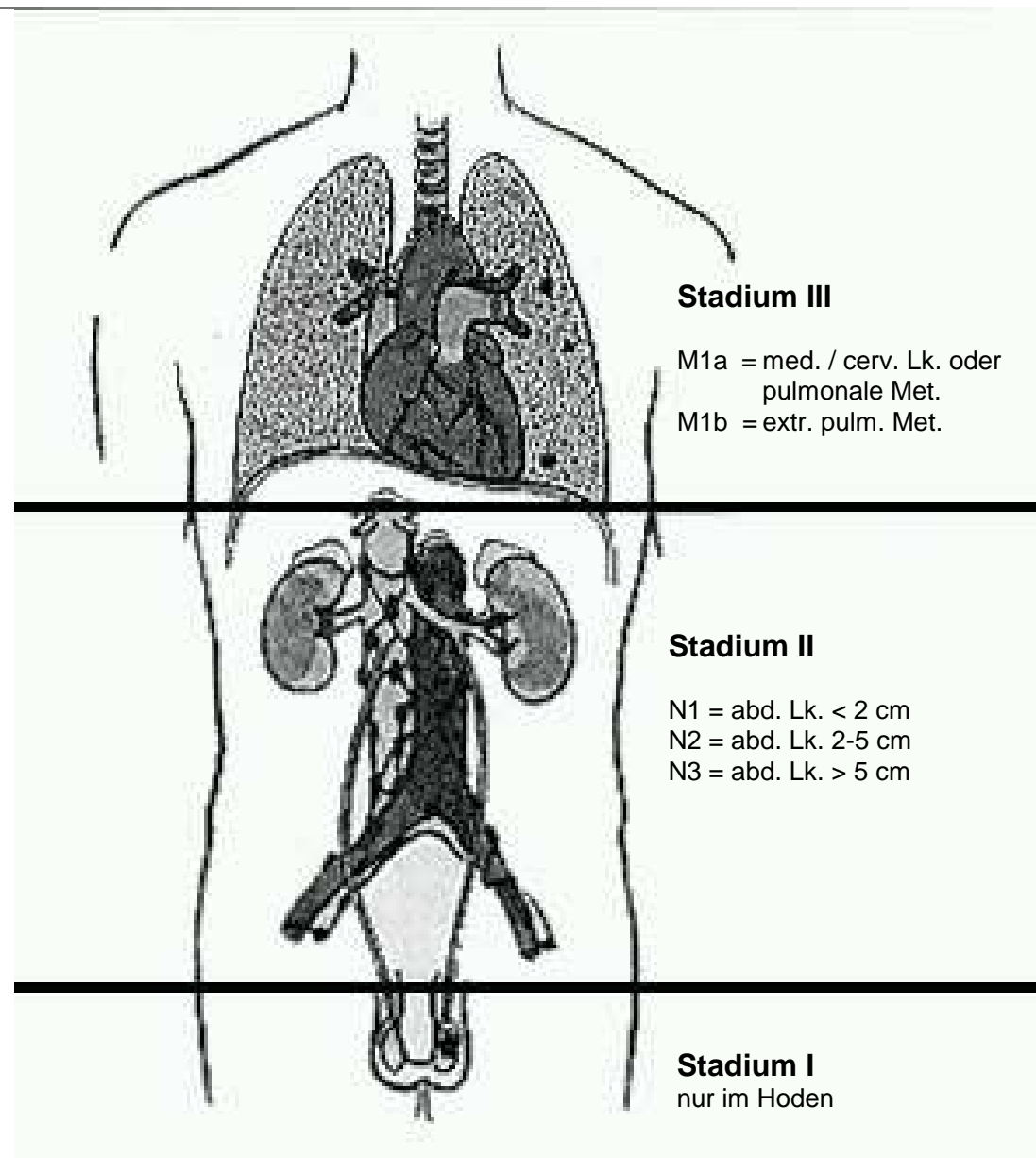
Anja Lorch

Fachärztin für Innere Medizin, Hämatologie und Onkologie
Leitung Bereich Konservative Urologische Onkologie
Heinrich-Heine Universität Düsseldorf

Das sind die Themen:

- Stadium I
- Fortgeschrittene Tumoren
- Rezidiv

Stadieneinteilung nach UICC



RISK CLASSIFICATION

Risk Status	Nonseminoma	Seminoma
Good Risk	Testicular or retroperitoneal primary tumor and No nonpulmonary visceral metastases and Good markers- all of: AFP < 1,000 ng/mL hCG < 5,000 iu/L LDH < 1.5 x upper limit of normal	Any primary site and No nonpulmonary visceral metastases and Normal AFP Any HCG Any LDH
Intermediate Risk	Testicular or retroperitoneal primary tumor and No nonpulmonary visceral metastases and Intermediate markers- any of: AFP 1,000-10,000 ng/mL hCG 5,000-50,000 iu/L LDH 1.5-10 x upper limit of normal	Any primary site and Nonpulmonary visceral metastases and Normal AFP Any HCG Any LDH
Poor Risk	Mediastinal primary tumor or Nonpulmonary visceral metastases or Poor markers- any of: AFP > 10,000 ng/mL hCG > 50,000 iu/L LDH > 10 x upper limit of normal	No patients classified as poor prognosis

Source: Figure 4 from the International Germ Cell Cancer Collaborative Group: International Germ Cell Consensus Classification: A Prognostic Factor-Based Staging System for Metastatic Germ Cell Cancers. J Clin Oncol. 15(2);1997:594-603. Reprinted with permission of the American Society of Clinical Oncology.

Stadienverteilung

	Häufigkeit	Patienten	Überleben
Stadium I	70 %	2800	ca. 99 %
Stadium > I	30 %	1200	> 90 %
- good risk	56 %	672	94 %
- intermed. risk	28 %	336	87%
- poor risk	16 %	192	66%

Stadium I

Häufigkeit Stadium I

Seminom 80%

Nichtseminom 60%

Krebsspezifisches Überleben im Stadium I

~ 99%

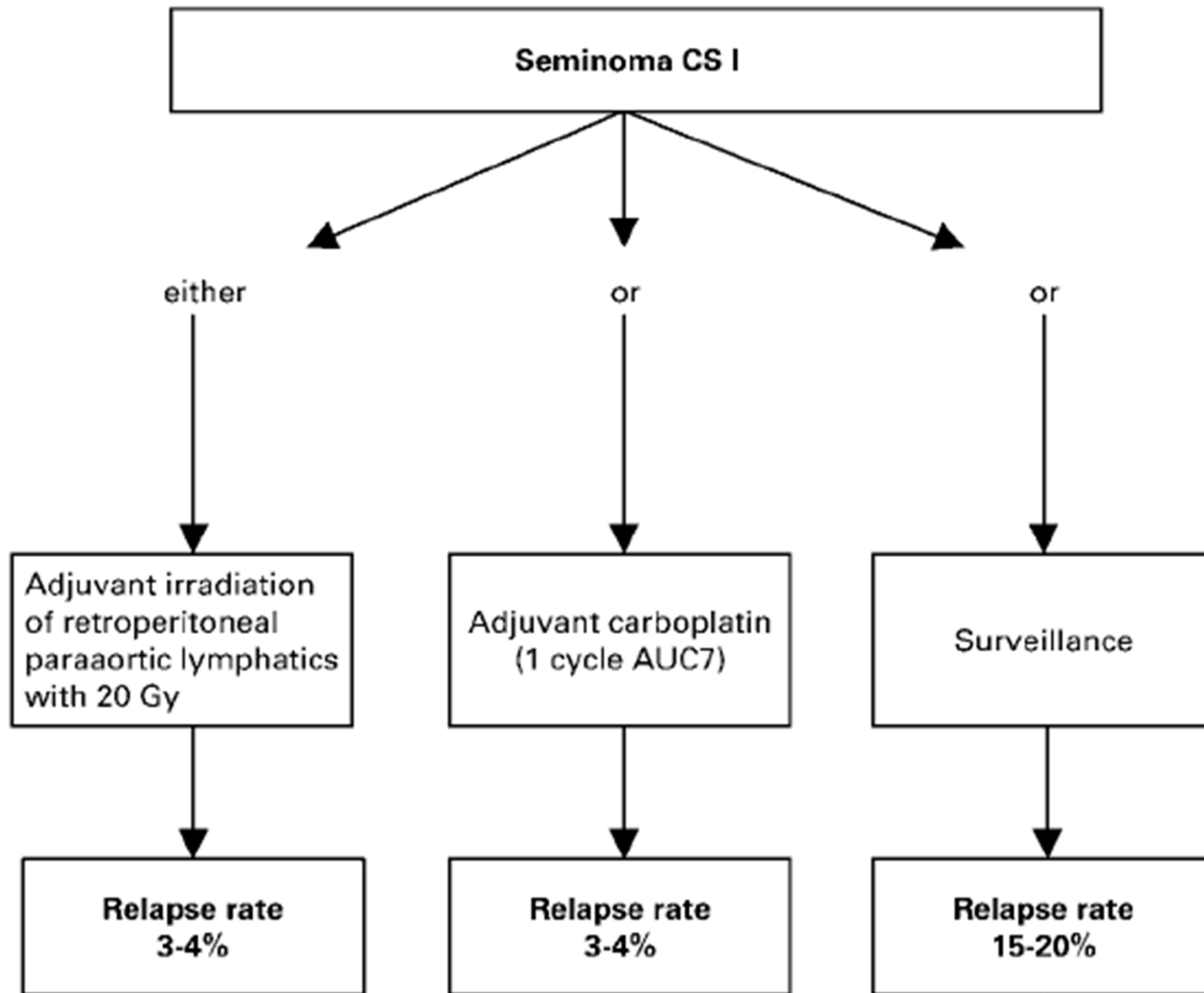
Patient: 36 Jahre

- Lehrer, verheiratet, 2 Kinder
- Seit 2 Monaten Hodenvergrößerung bemerkt
- Orchiektomie => **Reines Seminom**
- Durchmesser 5 cm, Rete testis Infiltration
- AFP und HCG normal
- LDH vor Orchiektomie 420 U/L (normal < 240 U/L)
- LDH nach Orchiektomie normalisiert
- CT Thorax und Abdomen ohne Metastasen

Active surveillance?

oder

Adjuvante Therapie?



Risikofaktoren für Rezidiv

Seminome

- > Lymphovaskuläre Invasion (Daugaard ASCO 2013)
- > Tumorgrösse (Chung Cancer Medicine 2014)

Surveillance bei Patienten mit CS I Seminom

1822 Patienten im klinischen Stadium I Seminom mit „surveillance“

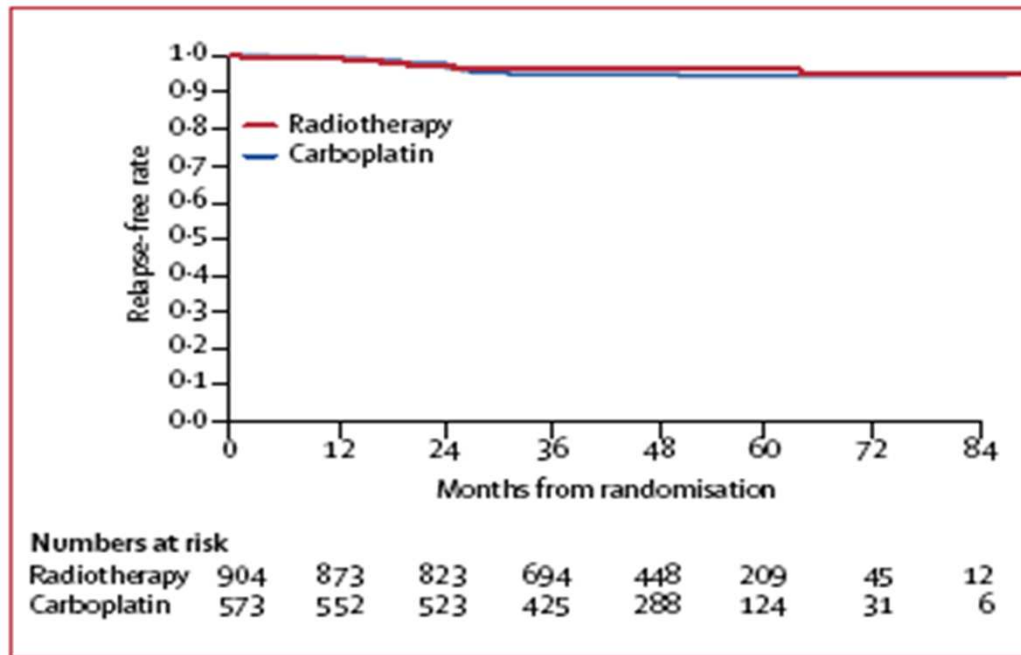
Medianes Follow-up:	15,4 Jahre
10 Jahres CSS:	99,6%
Rezidive:	335 Patienten (19,5%)
im Median nach	13,7 Monaten

Prognostische Faktoren für ein Rezidiv (uni- und multivariat)

- vaskuläre Invasion (Blut- u/o Lymphgefäß)
- Tumorgröße > 4 cm
- Serum hCG > 200IU/L

Invasion des Rete testis nur univariat prognostischer Faktor

Seminom I: Radiotherapie oder 1 x Carboplatin AUC 7 ?



N = 1477

Rezidivfrei nach 3 Jahren

Radiotherapie 95.9%

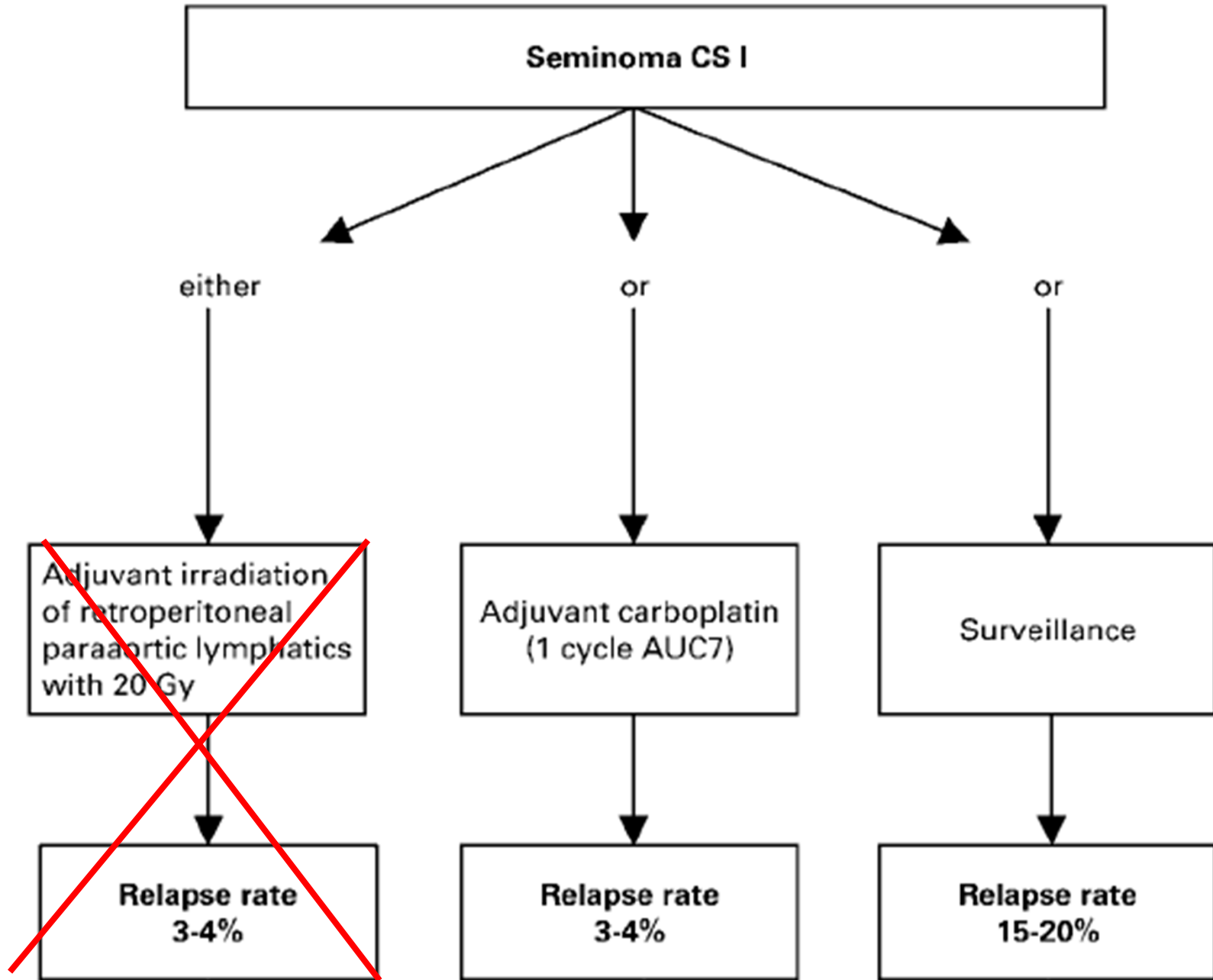
Carboplatin 94.8%

Rezidivrate trotz adj. Therapie:

4.1-5.2%

CAVE Zweitmalignomrate nach Radiatio

Oliver RTD et al., MRC/EORTC,
Lancet 2005



Patient 28 Jahre

- Hodentumor rechts
- Z.n. Orchidektomie, Misch tumor NSGCT, 80% EC.
- Durchmesser 4 cm, keine vaskuläre Invasion
- CT Thorax und Abdomen ohne Metastasen
- AFP 1.480 U/L, HCG 10 U/L vor Orchidektomie
- AFP 560 U/L, HCG normal nach Orchidektomie

- AFP 140 U/L, HCG normal nach 14 Tagen
- AFP 64 U/L, HCG normal nach 21 Tagen
- AFP und HCG normal 35 Tage nach Orchidektomie

Active surveillance?

oder

Adjuvante Therapie?

14%
Rezidive

Non-Seminoma CS I

48%
Rezidive

Low risk
no vascular invasion present

High risk
vascular invasion present

Standard-
option

Option if conditions
against surveillance

Option if conditions
against surveillance
or
chemotherapy

Standard-
option

Option if conditions
against chemotherapy
or
individual decision

Option if conditions
against surveillance
or
chemotherapy

Surveillance

Adjuvant
chemotherapy
2 cycles BEP

Nerve sparing (NS)
RPLND

Adjuvant
chemo-
therapy
2 cycles
BEP

Surveillance

Nerve sparing (NS)
RPLND

Risikofaktoren für Rezidiv

Nicht-Seminom

- > Vaskuläre Invasion
(Kollmannsberger JCO 2013, Daugaard JCO 2014)
- > Prozentualer Anteil von Embryonalkarzinom
(Daugaard JCO 2014)
- > Rete testis Infiltration
(Daugaard JCO 2014)

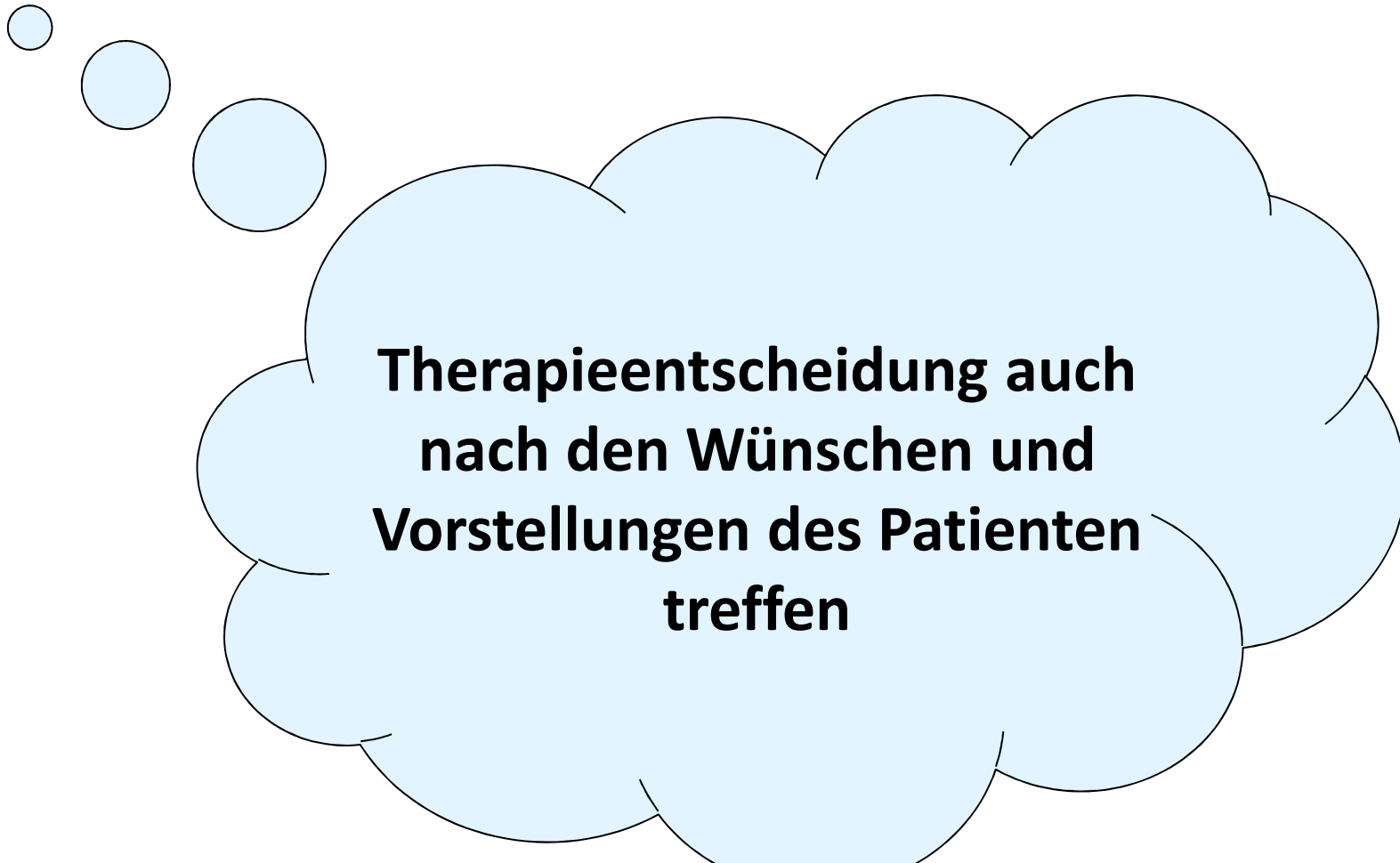
Adjuvante Therapie: 1 versus 2 Zyklen PEB?

Publikationen 1x BEP	Patient	Risk	Relapse	DFS	OS	
Gilbert <i>BJU Int 2006</i>	22	all	0	100%	100%	"modified" BEP
Westermann <i>J Urol 2008</i>	40	all	5	n.s.	n.s.	"modified" BEP
Albers et al. <i>JCO 2008</i>	174	all	2	99,4%	100%	1xBEP superior to RPLND
Tandstad et al. <i>JCO 2009</i>	155 157	low high	2 5	98,6% 96,5%	n.s. n.s.	1xBEP neuer Standard in high-risk Patienten

Zusammenfassung

- Ergebnis mit allen Strategien > 99% Überleben
- Risiken sind bei Surveillance und adjuvanter Therapie unterschiedlich verteilt
 - > mehr "toxischere" Rezidivtherapie bei Surveillance
 - > mehr "unnötige" Therapie bei adjuvanter Behandlung
- Ärzte und Patienten müssen sich der Vor- und Nachteile bzw. Belastung der verschiedenen Therapieoptionen bewußt sein

Diskussion über die Therapie im
Stadium I Hodentumor - oder "**was
würde ich empfehlen**" ... ?



**Therapieentscheidung auch
nach den Wünschen und
Vorstellungen des Patienten
treffen**

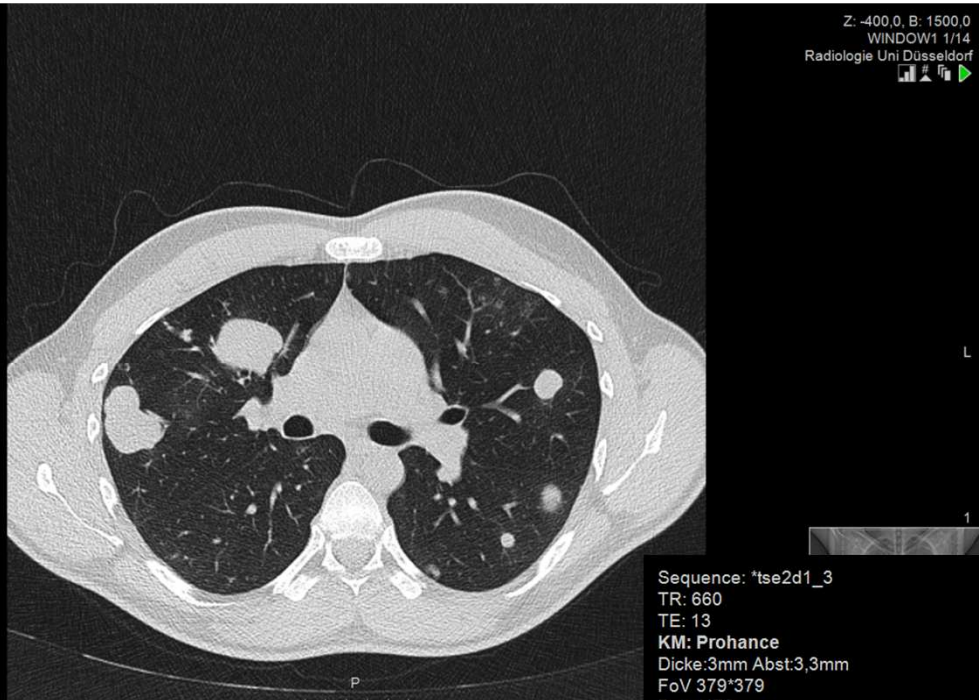
Fortgeschrittene Tumorstadien

Patient SZ *1987

11/14 Aufnahme in die Gastroenterologie bei
AZ-Verschlechterung, Bauchschmerzen,
Obstipation, Übelkeit, Erbrechen, Gewichts-
abnahme, laborchemisch Hyperthyreose,
Gehschwäche, Rückenschmerzen
Karnofsky bei Aufnahme 50%

Differentialdiagnosen?

Schicht: 2 mm
Pos: HFS
KM:
Gantry: 0,0°
43 mAs
100 kV



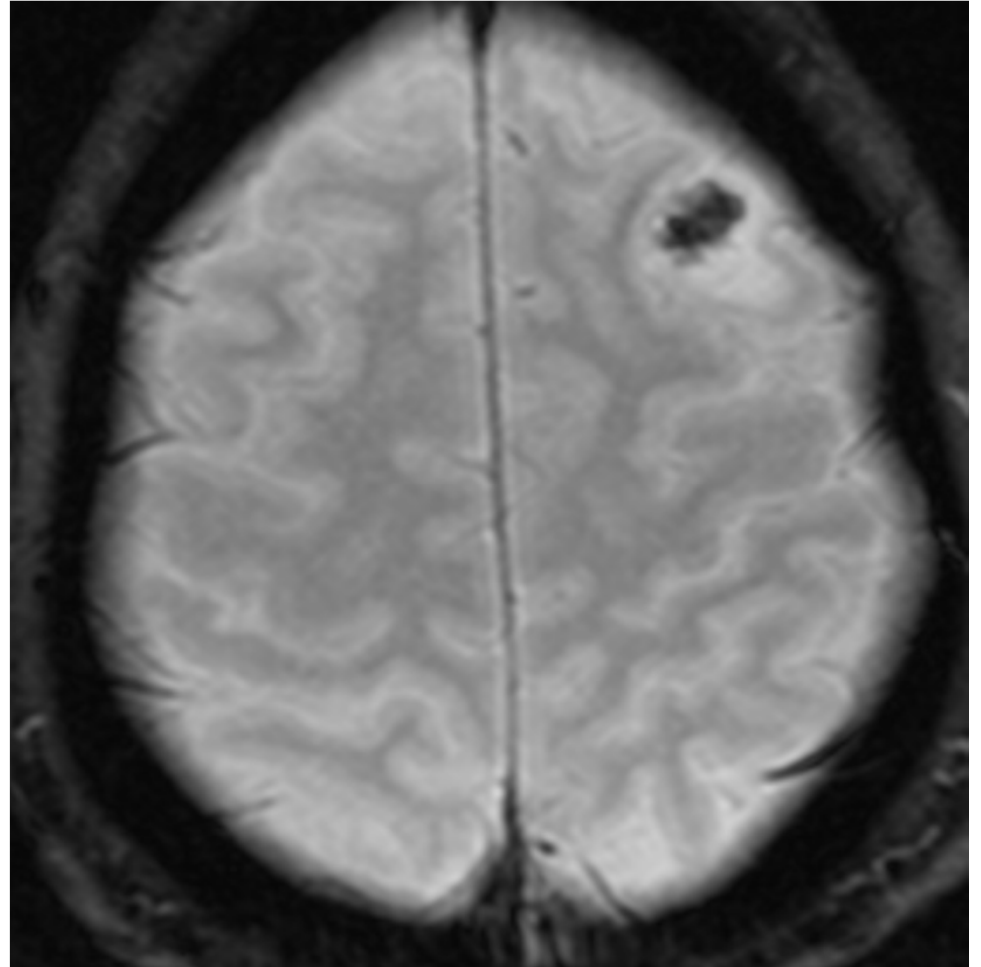
Z: -400,0, B: 1500,0
WINDOW1 1/14
Radiologie Uni Düsseldorf

Pos.: -623,50
7 IMA 81/189
Thorax 2.0 B70f LF
nativ
06.11.2014 19:09:31

Sequence: *tse2d1_3
TR: 660
TE: 13
KM: Prohance
Dicke:3mm Abst:3,3mm
FoV 379*379
Pos: HFS



Pos.: -12,42
8 IMA 11/12
t1_fs_tse_sag_3mm+KM
07.11.2014 16:03:34



Patient SZ *1987

11/14 ED nichtseminomatöser Keimzelltumor links gonadal, St. III poor risk nach IGCCCG, bipulmonale, multiple hepatische, ossäre und retroperitoneale Metastasierung, cerebrale Metastase

Marker initial: AFP 2 µg/l ; HCG: 700.290 U/l;
LDH 1.255 U/l

Procedere?

alle Patienten mit **fortgeschrittenen Tumoren** bekommen eine **primäre Chemotherapie**
mit 3 bis 4 Zyklen PEB,
PEI oder alternativ PE (NUR bei „good risk“)

3 - 4 Zyklen im Abstand von 21 Tagen

Wann beginnt die Chemotherapie?

- Meist nach:
 - Orchidektomie
 - Tumormarkerbestimmung prä/post-OP
 - Staging
 - Kryokonservierung
- Gibt es Ausnahmen?
 - Patienten mit sehr weit fortgeschrittenen Tumoren und hoher Tumorlast
 - Patienten mit sehr hohen Tumormarkern

Hochrisikopatienten First-line

Subgruppen mit besonders schlechter
Prognose?

- Primär mediastinales Nichtseminom
- Viszerale Metastasen (Leber, Knochen, Hirn)
- Unbefriedigender Markerabfall

Rolle der primären HDCT

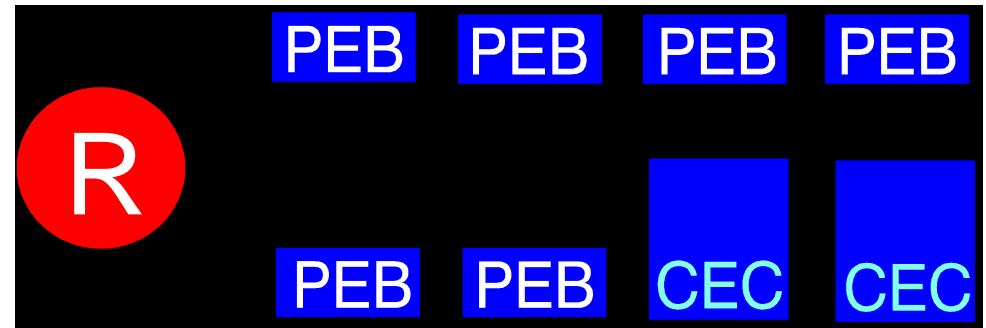
n=219

„Intergroup trial“ USA

Started 1997

Published 2007

No benefit from upfront HDCT



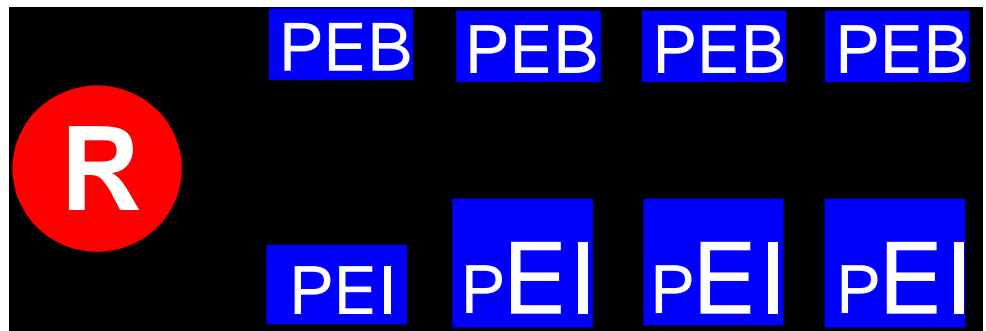
n=131

„EORTC GU“ Europe

Started 1999

Published 2011

No benefit from upfront HDCT



Primäre HDCT im Einzelfall dennoch sinnvoll ?

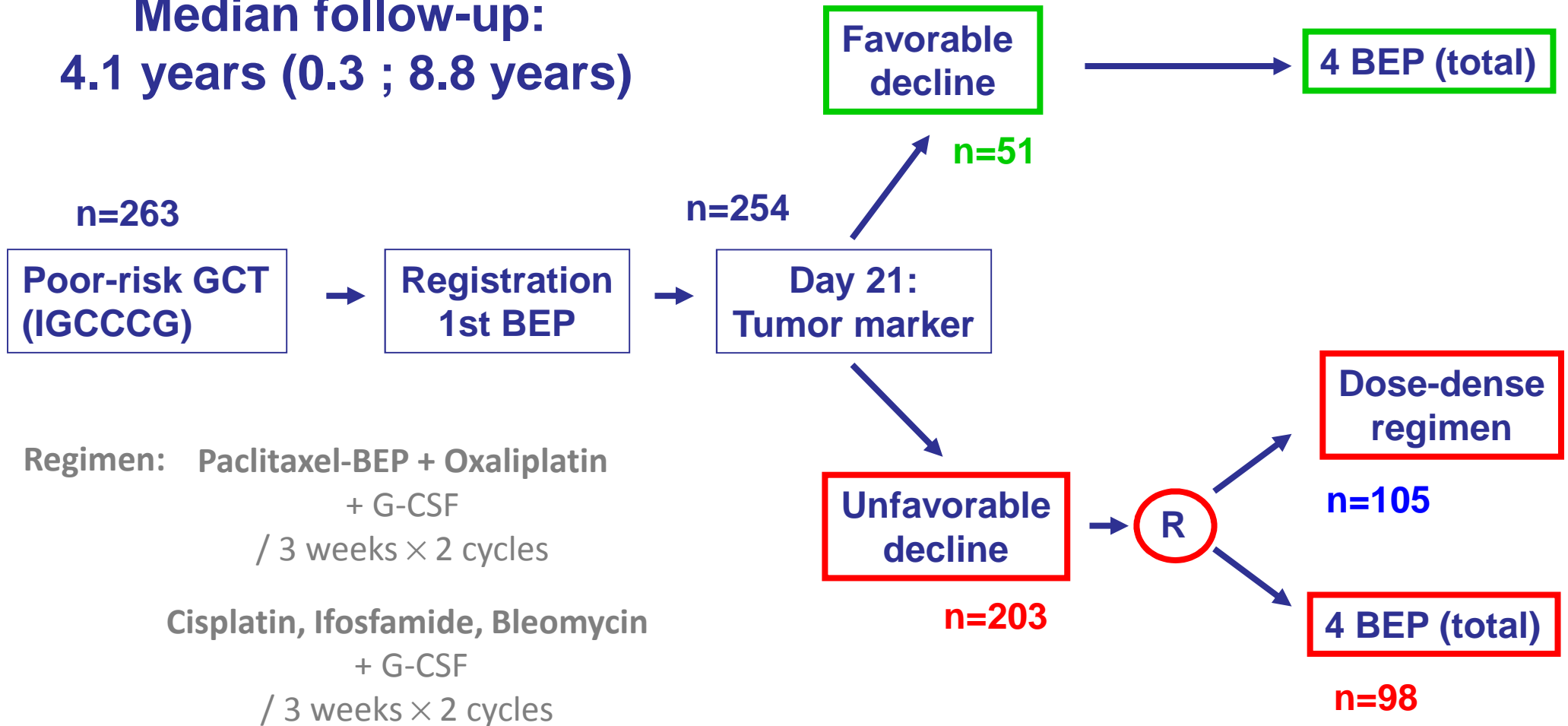
➔ Ggf. bei

- Patienten mit primär mediastinalen Nichtseminomen
- Patienten mit Leber-, ZNS- oder Knochenmetastasen bei Primärdiagnose
- Patienten mit inadäquatem Markerabfall unter primärer Chemotherapie

Registerstudie – individuelle Beratung

Therapieintensivierung: GETUG 13

Median follow-up:
4.1 years (0.3 ; 8.8 years)



Zusammenfassung metastasiertes Stadium III

Vorstellung der Patienten in einem Zentrum!

Patient SZ *1987

- Vorphase Cisplatin 20 mg, Etoposid 75mg Tag 1-3 mit ZVK
- 4 Zyklen Cisplatin, Etoposid, Ifosfamid (PEI) vollo dosiert über Portkatheter 10 Tage später
- Korsett
- Keine Kryokonservierung, da notfallmässiger Start

<u>Tumormarker:</u>	AFP (ng/ml)	HCG (U/l)	LDH (U/l)	Bemerkung
06.11.2014	1,8	700.299	1255	initial
17.11.2014	1,5	261.532	782	Vor 1. PEI
08.12.2014	2,0	685	223	Vor 2. PEI
29.12.2014	2,5	71,2	334	Vor 3. PEI
19.01.2015	2,7	24,5	402	Vor 4. PEI

Patient SZ *1987

02/2015: Abschlußstaging

Partielle markerpositive Remission **PRm+**

(Leber, LK retroperitoneal, Lunge, cerebral,
Hoden links, HCG 8 U/l, LDH 198 U/l)

RTR abdominell, WK und rechts thorakal erfolgt
(histologisch Nekrose)

HCG aktuell 1 U/l

Geplant: RTR links thorakal

Bei den **Nichtseminomen**
Residualtumorresektion nicht vergessen

Obligat bei allen Nichtseminomen mit Residuen $\geq 1\text{cm}$

Keine obligate Residualtumorresektion bei Seminomen

PET nur bei Seminomen und Restformation $> 3\text{cm}$

Residualtumorresektion (Nichtseminom):

- Alle Residuen ≥ 1 cm
- Innerhalb 4-8 Wochen nach Chemotherapie
- Komplette Resektion aller Residuen
- Keine RTR bei ansteigenden Markern!
- **Durchführung an einem Zentrum mit Expertise**

Und was tun bei Rezidiv?

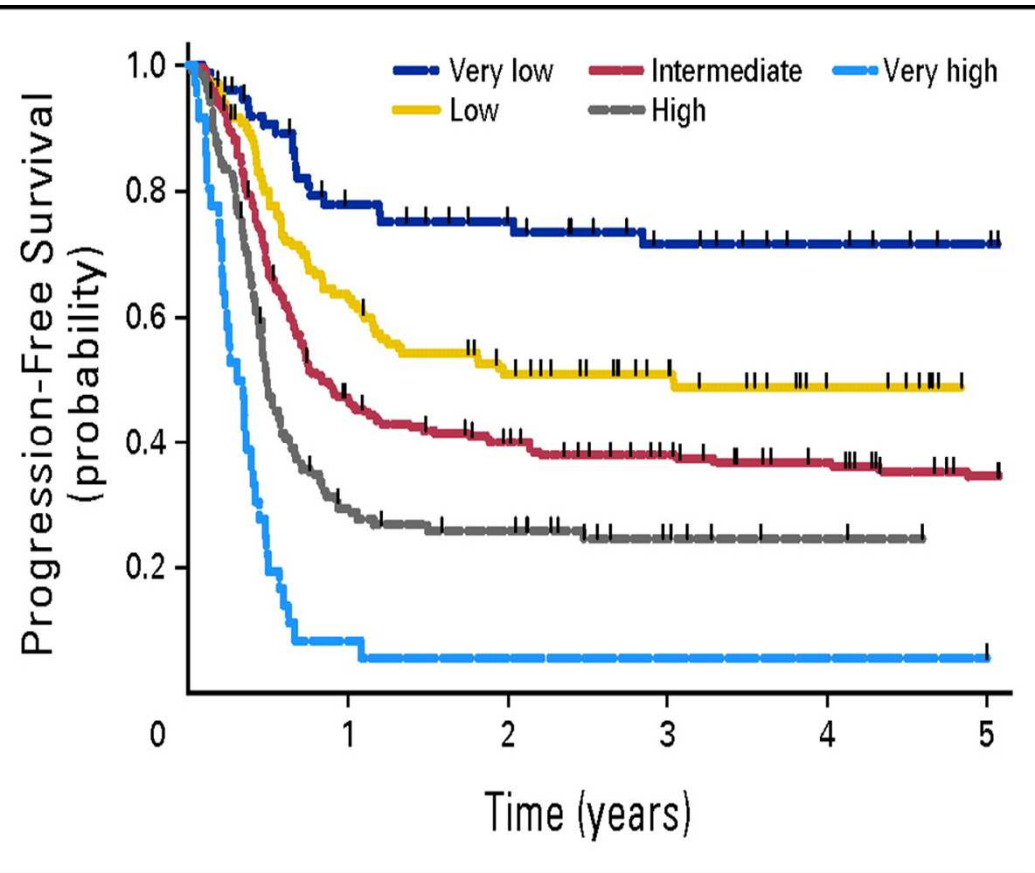
Fragestellungen in der Rezidivsituation

- Ist die Erkrankung noch heilbar?
- Konventionell dosierte Salvagetherapie (CDCT)?
- Hochdosischemotherapie (HDCT)?

The International Prognostic Factors Study Group

Risikofaktoren im Rezidiv

- extragonadaler Primärtumor
- Histologie
- keine CR / PRm-
- frühes Rezidiv
- extrapulmonale Metastasen
- hohe AFP oder HCG Werte
- jedes zweite und nachfolgende Rezidiv



Fragestellungen in der Rezidivsituation

- Ist die Erkrankung noch heilbar?
- Konventionell dosierte Salvagetherapie (CDCT)?
- Hochdosischemotherapie (HDCT)?

Konventionell-dosierte Salvageregime

• PEI	Cisplatin	20 mg/m ²	Tag 1 - 5	Motzer 1990
	Ifosfamid	1.2 g/m ²	Tag 1 - 5	
	Etoposid	75 mg/m ²	Tag 1 - 5	
• VeIP	Cisplatin	20 mg/m ²	Tag 1 - 5	Loehrer 1998
	Ifosfamid	1.2 g/m ²	Tag 1 - 5	
	Vinblastin	0.11 mg/kg	Tag 1 +2	
• TIP	Cisplatin	20 mg/m ²	Tag 2 - 6	Kondagunta 2005
	Ifosfamid	1.2 g/m ²	Tag 2 - 6	
	Paclitaxel	175-250 mg/m ²	Tag 1	

4 Zyklen alle 3 Wochen

CE- Hochdosisregime

Carboplatin	750 mg/m ²	Day 1 - 3	2 Zyklen*
Etoposid	750 mg/m ²	Day 1 - 3	
Carboplatin	AUC 8	Day 1 - 3	3 Zyklen**
Etoposid	400 mg/m ²	Day 1 - 3	
Carboplatin	500 mg/m ²	Day 1 - 3	3 Zyklen***
Etoposid	500 mg/m ²	Day 1 - 3	

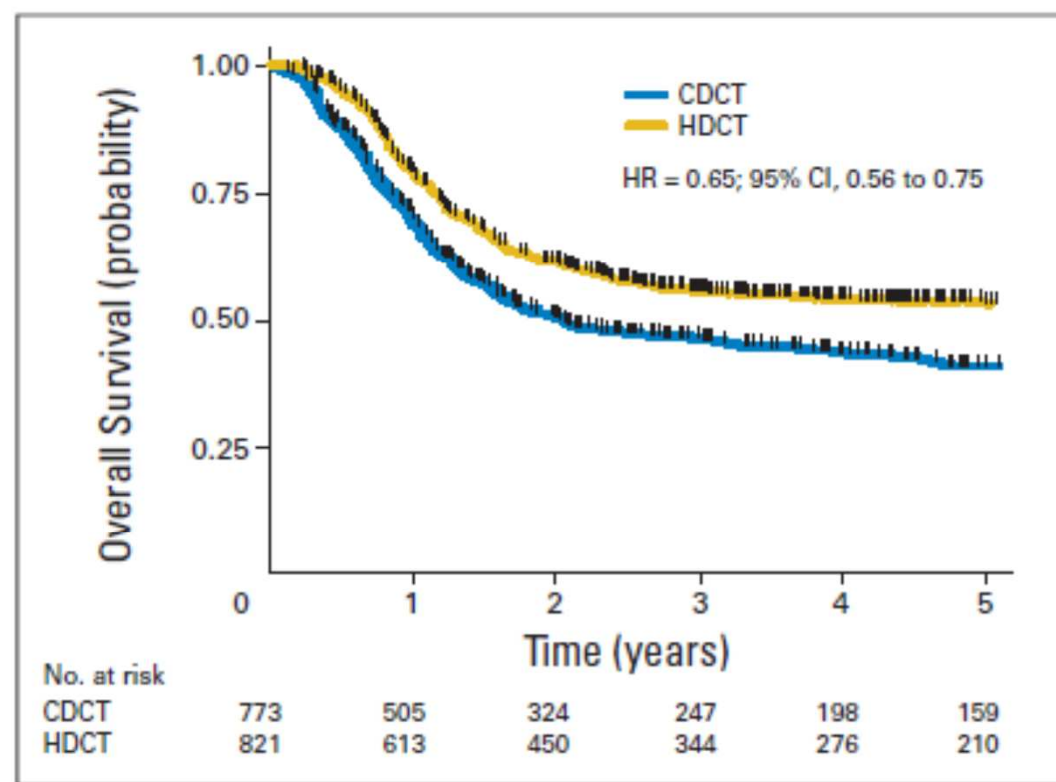
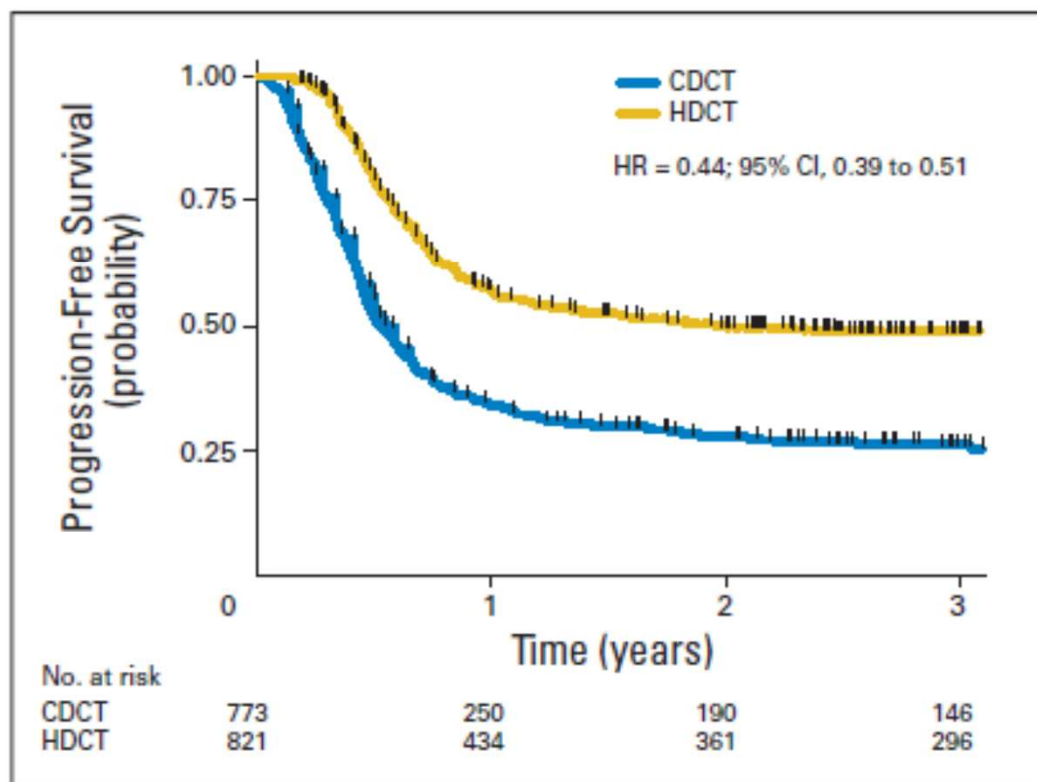
* Einhorn et al., JCO 2007

** Feldman et al., JCO 2010

*** Lorch, Beyer et al., JCO 2012

Macht der Einsatz einer
Hochdosischemotherapie bereits im
ersten Rezidiv einen Unterschied?

Conventional-Dose Versus High-Dose Chemotherapy As First Salvage Treatment in Male Patients With Metastatic Germ Cell Tumors: Evidence From a Large International Database



HDCT im zweiten oder nachfolgenden Rezidiv

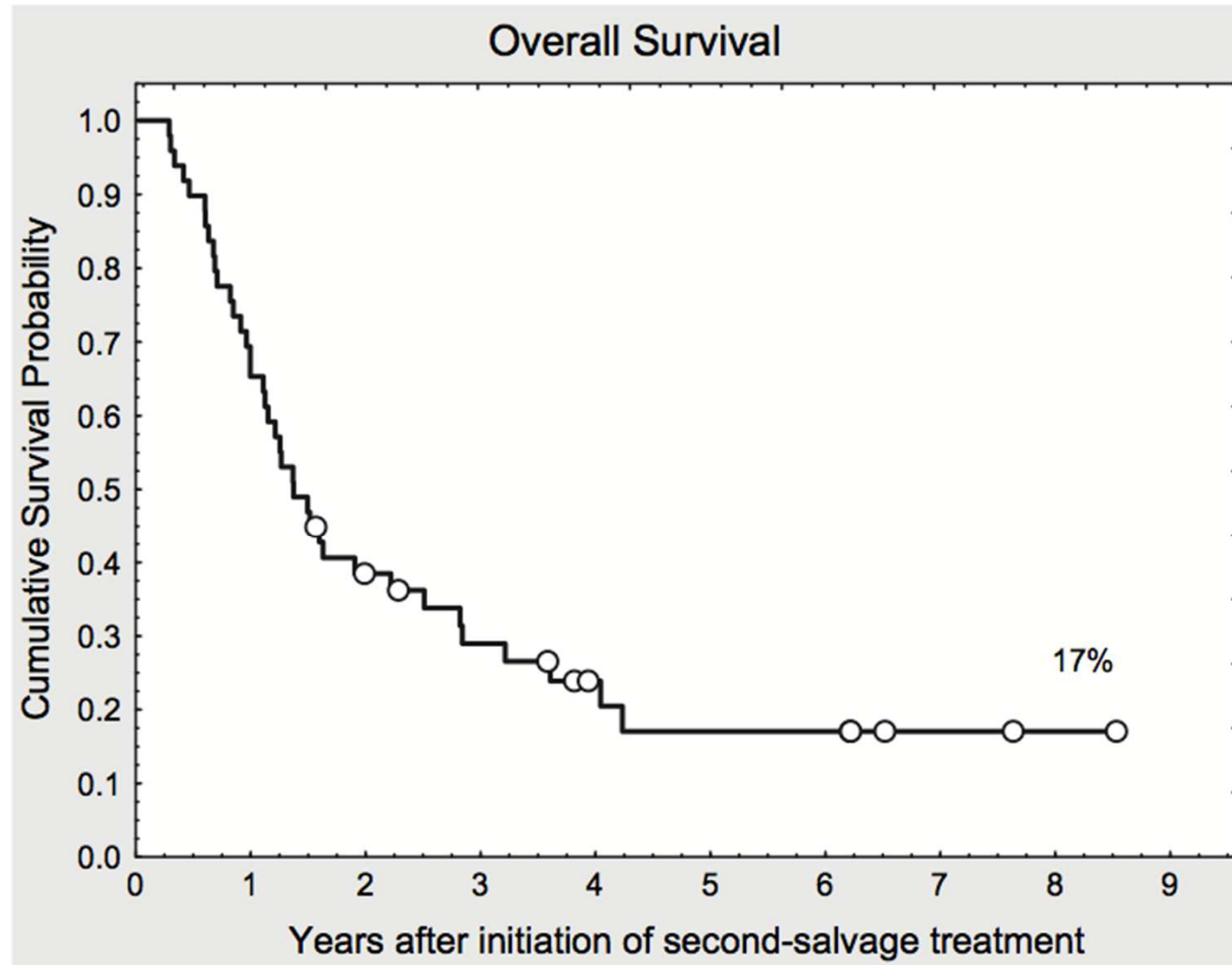


Figure 2. Overall survival probability after initiation of second salvage.

Macht der Einsatz einer
Hochdosischemotherapie bereits im
ersten Rezidiv einen Unterschied?

Ja

„Standardtherapie“ im 1.
Rezidiv:

Sequentielle
Hochdosischemotherapie

(mit anschliessender RTR)

Vielen Dank!

anja.lorch@med.uni-duesseldorf.de

<http://www.hodenkrebs.de>

Heinrich Heine