

Philipps



Universität  
Marburg

# Hodentumoren bei jungen Patienten

## 1. AYA-Workshop

### Solide Tumoren bei jungen Patienten

Anja Lorch

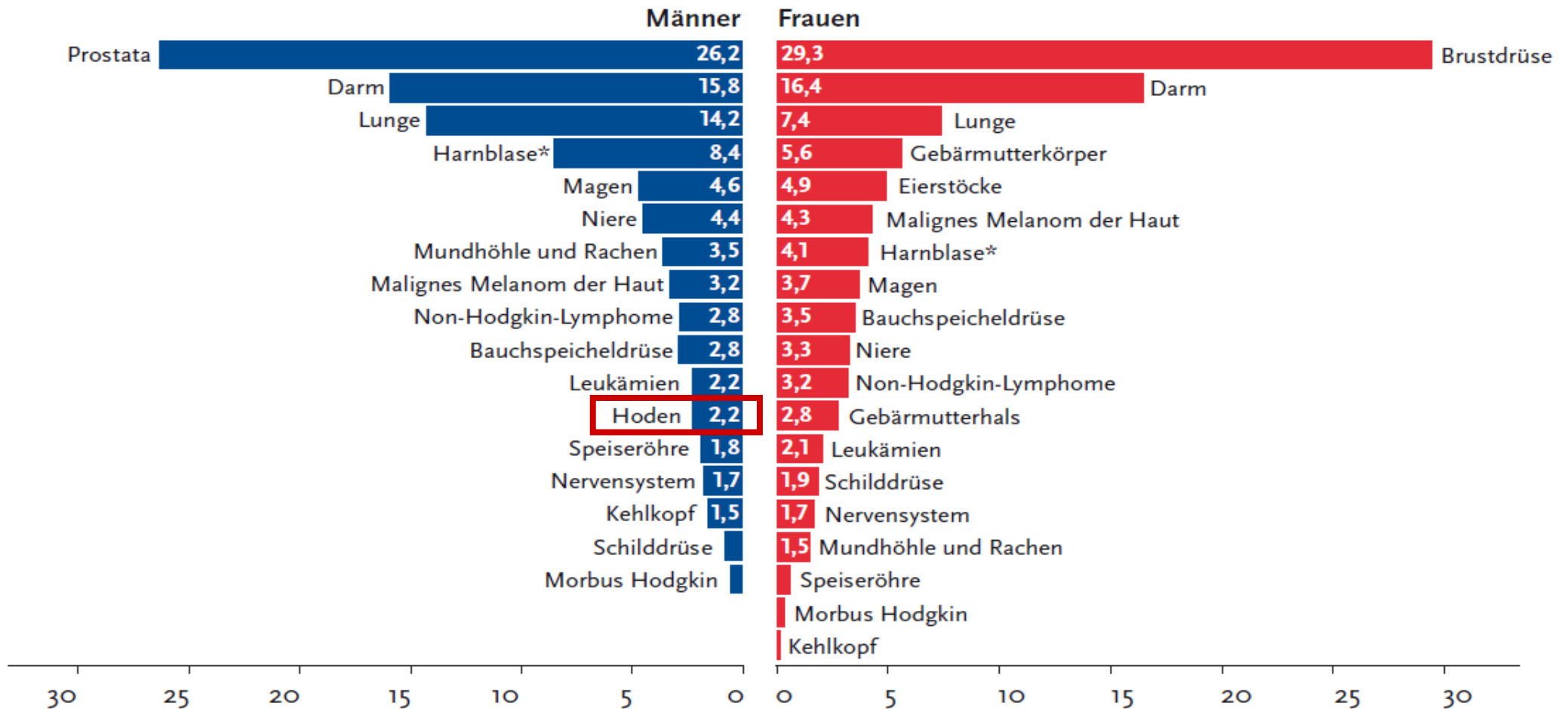
Klinik für Hämatologie/Onkologie/Immunologie  
Universitätsklinikum Giessen und Marburg GmbH  
Standort Marburg

Berlin, 17.03.2011

### Abbildung 2.2.1

## Prozentualer Anteil ausgewählter Tumorlokalisationen an allen Krebsneuerkrankungen ohne nicht-melanotischen Hautkrebs in Deutschland 2006

Quelle: Schätzung der Dachdokumentation Krebs im Robert Koch-Institut



\* einschließlich bösartiger Neubildungen in situ und Neubildungen unsicheren Verhaltens

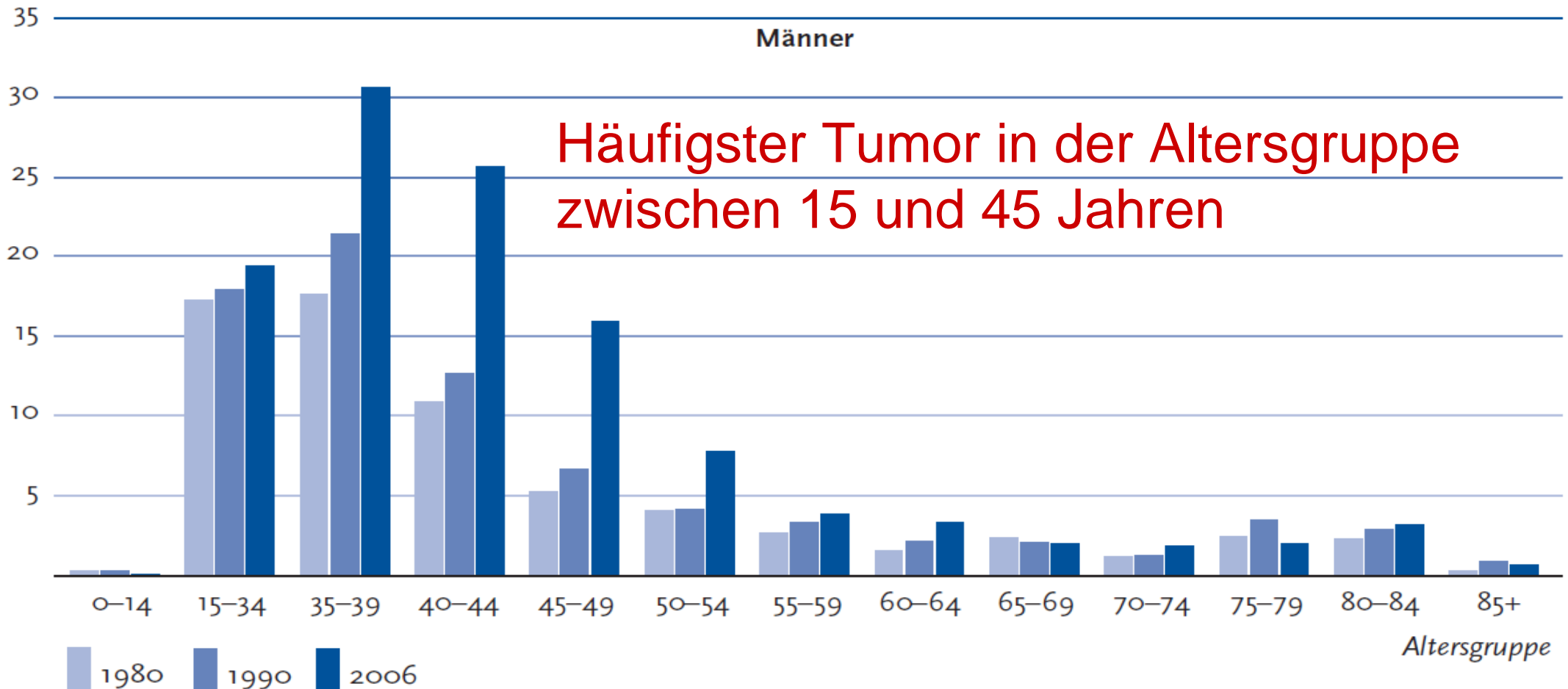
Quelle: Robert-Koch Institut

# Keimzelltumoren

Abbildung 3.15.1

Altersspezifische Erkrankungsraten in Deutschland für 1980, 1990 und 2006, ICD-10 C62

pro 100.000



Quelle: Robert-Koch Institut

# Therapieplanung

- orientiert sich an prognostischen Markern
  - Tumorlokalisation (gonadal/extragenadal)
  - Tumorstadium
  - Histologie (Seminom/Nichtseminom)
  - Tumormarker (HCG, AFP, LDH)
  - Diagnosezeitpunkt (Erstdiagnose/Rezidiv)
- soll eine Über - oder Untertherapie vermeiden

# Therapieplanung

- Kryokonservierung!

Zeitpunkt: vor Orchiektomie

- irreversible Störungen bei  $> 400$  mg Cisplatin/  $m^2$ / KOF
- RPLND
  - > 95% Erhalt der antegraden Ejakulation
- Radiatio

- Kontrazeption unter Therapie

Crha et. al, FertilSteril 2009; Donohue et al, J Urol 1990;  
Sheinfeld et al Urology 2009

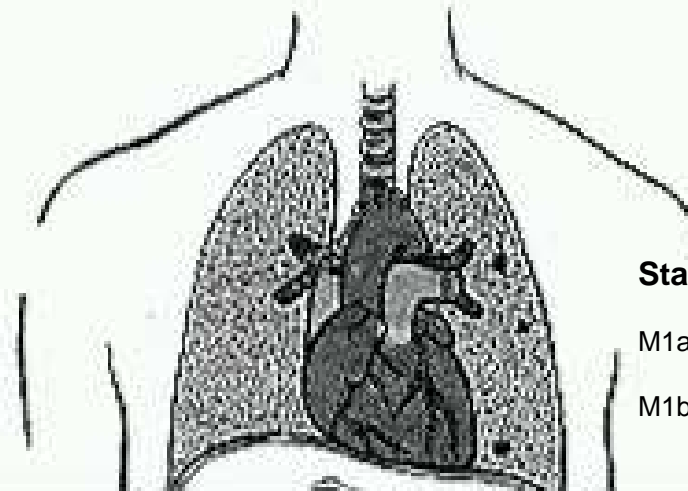
---

## Das sind die Themen:

---

- Adjuvante Therapie im Stadium I
- Metastasierte Tumorstadien
- Rezidivtherapie
- Betreuung Langzeitüberlebender

# Stadieneinteilung nach UICC



## Stadium III

M1a = med. / cerv. Lk. oder  
pulmonale Met.

M1b = extr. pulm. Met.



## Stadium II

N1 = abd. Lk. < 2 cm

N2 = abd. Lk. 2-5 cm

N3 = abd. Lk. > 5 cm

## Stadium I

nur im Hoden

---

# Das sind die Themen:

---

- Adjuvante Therapie im Stadium I
- Metastasierte Tumorstadien
- Rezidivtherapie
- Betreuung Langzeitüberlebender

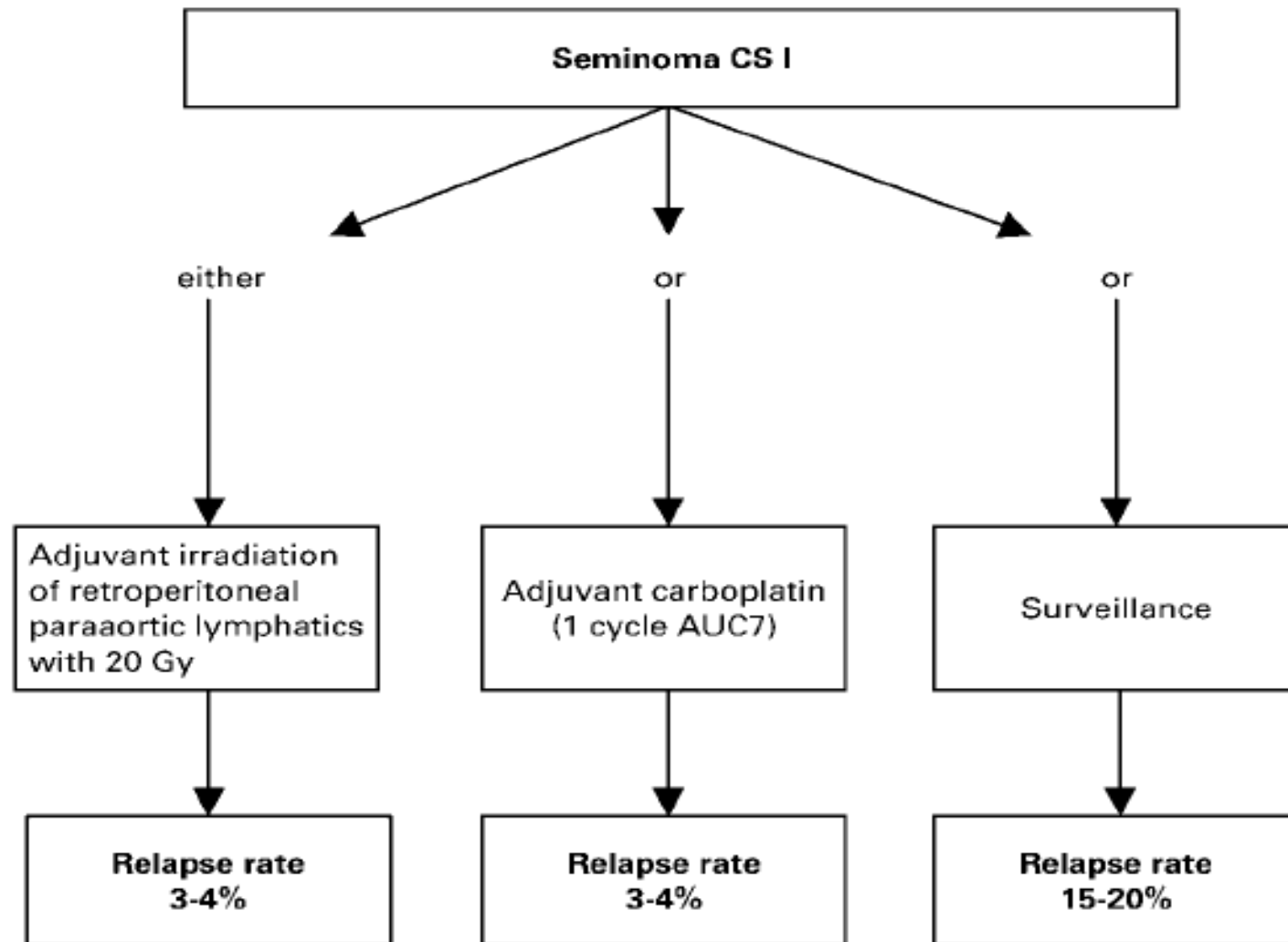


## Fall 1: Patient 21 Jahre, Student

- Hodentumor rechts
- Orchidektomie: reines **Seminom**
- Durchmesser 3 cm, keine Infiltration Rete testis
- LDH vor Orchidektomie 480 U/L, HCG normal
- LDH nach Orchidektomie normalisiert
- CT Thorax und Abdomen ohne LK Metastasen

# Adjuvante Therapie im Stadium I

Eur Urol März 2008



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



RT D Oliver, MD Mason, GM Mead, H von der Maase, GJS Rustin, JK Jaffe, R de Wit, N Aass, J D Graham, R Coleman, SJ Kirk, SP Stening, for the MRCTE19 collaborators and the EORTC 30982 collaborators\*

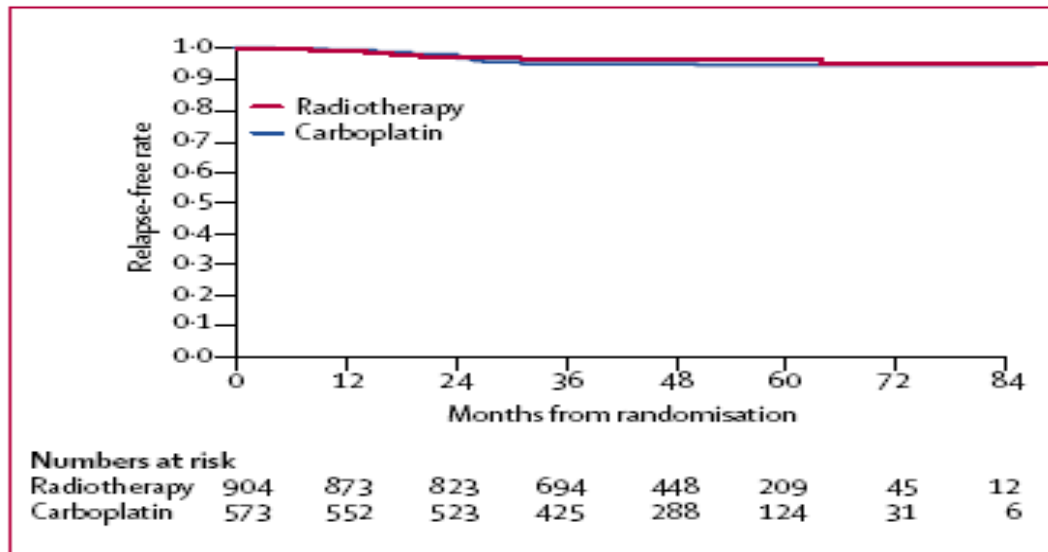


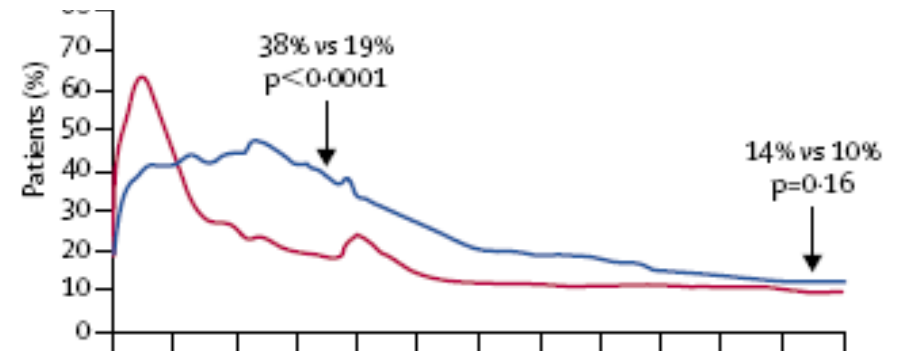
Figure 3: Relapse-free rate by allocated treatment

Carboplatindosis:  
AUC 7

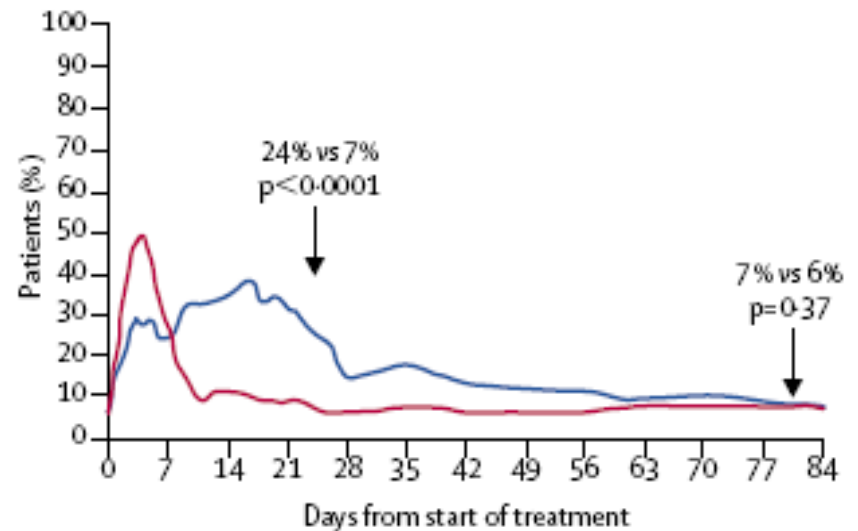
> Unterdosierungen vermeiden

able to do normal work

therapy  
therapy



Proportion of patients with moderate or severe lethargy



Oliver et al, Lancet 2005 366:293-300;  
Oliver et al, Abstract # 1, ASCO 2008, JCO 2011

---

# Surveillance im Stadium I ist eine Option, aber...

---

- Rezidivrate etwa 15% innerhalb der ersten 2 Jahre
- Daten kommen vor allem aus Ländern mit gut organisierter Nachsorge an spezialisierten Zentren
- Publizierten Prognosefaktoren (Warde JCO 2002) nicht bestätigt
  - Tumogrösse > 4 cm      n.s.
  - Rete testis Infiltration      n.s.

Tandstad 512 Patienten (ASCO 2010, JCO 2011)  
Leung 484 Patienten (ASCO 2010)

## Fall 2: Patient 23 Jahre

- Hodentumor rechts
- Orchidektomie: Mischtumor **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

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

---

## Das sind die Themen:

---

- Adjuvante Therapie im Stadium I
- Metastasierte Tumorstadien
- Rezidivtherapie
- Betreuung Langzeitüberlebender

## Fall : Patient 25 Jahre

- Progrediente Luftnot und Rückenschmerzen
- Gonadaler, rechtsseitiger nichtseminomatöser Keimzelltumor mit grossem abdominellen Tumor, Lungenmetastasen und multiplen hepatischen Filiae
- AFP 1087  $\mu\text{g/l}$ , HCG 380 000 U/l, LDH 1020 U/l



Tabelle 1

## Prognoseklassifikation metastasierter Hodentumoren nach IGCCCG (nach 5)

<b>Günstiges Risikoprofil (ca. 56 % der Patienten)</b>		<b>ca. 90 % Überleben</b>
	Klinik	niedrige Marker
Nichtseminome	gonadaler oder retroperitonealer Primärtumor und „niedrige“ Markerkonstellation und keine extrapulmonalen Organmetastasen	AFP < 1 000 ng/mL HCG < 5 000 U/L LDH < 1,5 x normal
Seminome	jede Primärlokalisierung und keine extrapulmonalen Organmetastasen	
<b>Intermediäres Risikoprofil (ca. 28 % der Patienten)</b>		<b>ca. 78 % Überleben</b>
	Klinik	intermediäre Marker
Nichtseminome	gonadaler oder retroperitonealer Primärtumor und „intermediäre“ Markerkonstellation und keine extrapulmonalen Organmetastasen	AFP 1 000–10 000 ng/mL HCG 5 000–50 000 U/L LDH 1,5–10 x normal
Seminome	jede Primärlokalisierung und extrapulmonalen Organmetastasen	
<b>Schlechte Prognose (ca. 16 % der Patienten)</b>		<b>ca. 45 % Überleben</b>
	Klinik	hohe Marker
Nichtseminome	mediastinaler Primärtumor oder „hohe“ Markerkonstellation oder extrapulmonale Organmetastasen	AFP > 10 000 ng/mL HCG > 50 000 U/L LDH > 10 x normal

AFP, Alphafetoprotein; hCG, humans Choriongonadotropin; LDH, Laktatdehydrogenase; IGCCCG, Interantional Germ-Cell Cancer Collaborative Group

alle Patienten mit fortgeschrittenen Tumoren bekommen eine primäre Chemotherapie mit drei bis vier Zyklen PEB, alternativ PE oder PEI

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

3 - 4 Zyklen im Abstand von 21 Tagen

# Cisplatin – Cave...

Substanzklasse

Platinderivate

Toxizitäten

Nephrotoxisch

- Clearance
- Prähydratation

Neurotoxisch

- EMG

Ototoxisch

- Audiogramm

Hämatotoxisch

- GCSF

Emesis

- Antiemese

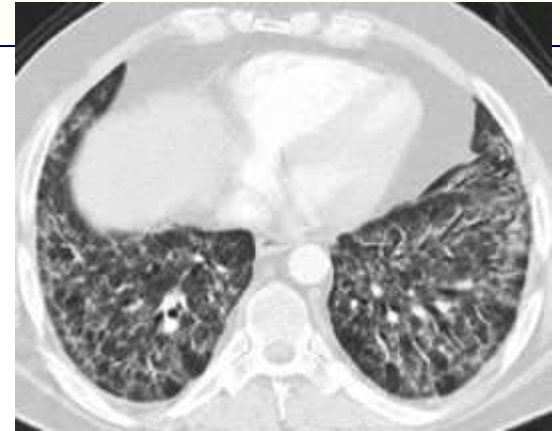
Azoospermie

- Kryokonservierung



# Kein Bleomycin bei...

- Vorbestehender schwerer Lungenerkrankung
- Alter > 40 Jahre
- Eingeschränkter Lungenfunktion bzw. DLco
- Abfall der DLco um mehr als 30%
- **Nierenfunktionseinschränkung < 80 ml/min**



Bleomycin wird zu 70% renal ausgeschieden  
Plasma HWZ 2-5h => über 30h

---

## Bei den Nichtseminomen Residualtumorresektion

---

- bei allen Nichtseminomen mit Residuen  $> 1\text{cm}$
- keine Residualtumorresektion bei Seminomen

## ...was sind häufige Probleme?

- Therapieverzögerungen
  - Chemotherapie
  - Residualtumorresektion
  - Compliance
- Inadäquate Chemotherapie
  - Modifikation des Standardregimes
  - Anzahl der Zyklen (zu viel/zu wenig)
- Inadäquate Residualtumorresektion
  - retrograde Ejakulation
  - inkomplette Resektion

---

## Das sind die Themen:

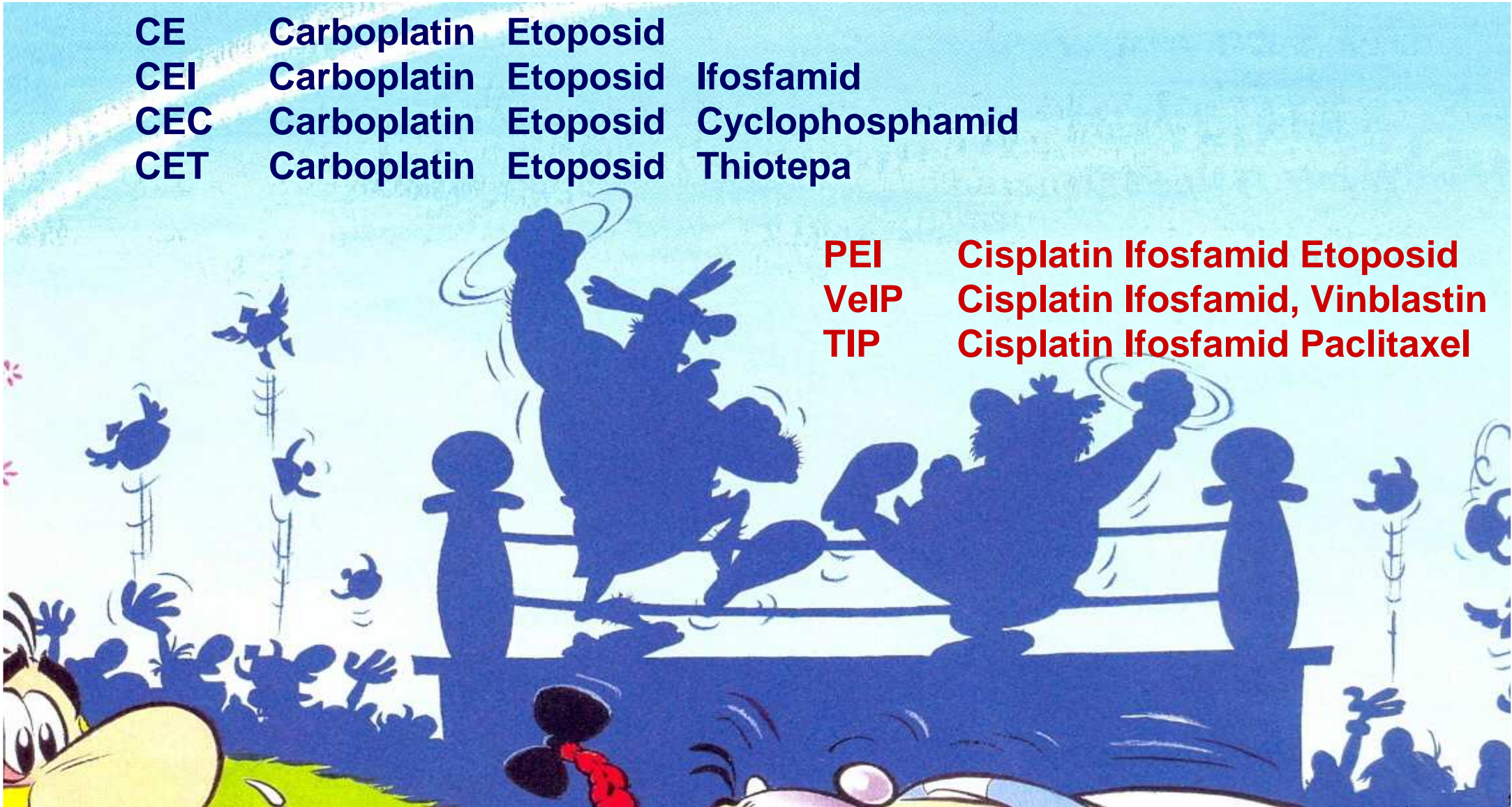
---

- Adjuvante Therapie im Stadium I
- Metastasierte Tumorstadien
- Rezidivtherapie
- Betreuung Langzeitüberlebender

# Hochdosistherapie

<b>CE</b>	<b>Carboplatin</b>	<b>Etoposid</b>	
<b>CEI</b>	<b>Carboplatin</b>	<b>Etoposid</b>	<b>Ifosfamid</b>
<b>CEC</b>	<b>Carboplatin</b>	<b>Etoposid</b>	<b>Cyclophosphamid</b>
<b>CET</b>	<b>Carboplatin</b>	<b>Etoposid</b>	<b>Thiotepa</b>

<b>PEI</b>	<b>Cisplatin</b>	<b>Ifosfamid</b>	<b>Etoposid</b>
<b>VeIP</b>	<b>Cisplatin</b>	<b>Ifosfamid</b>	<b>Vinblastin</b>
<b>TIP</b>	<b>Cisplatin</b>	<b>Ifosfamid</b>	<b>Paclitaxel</b>



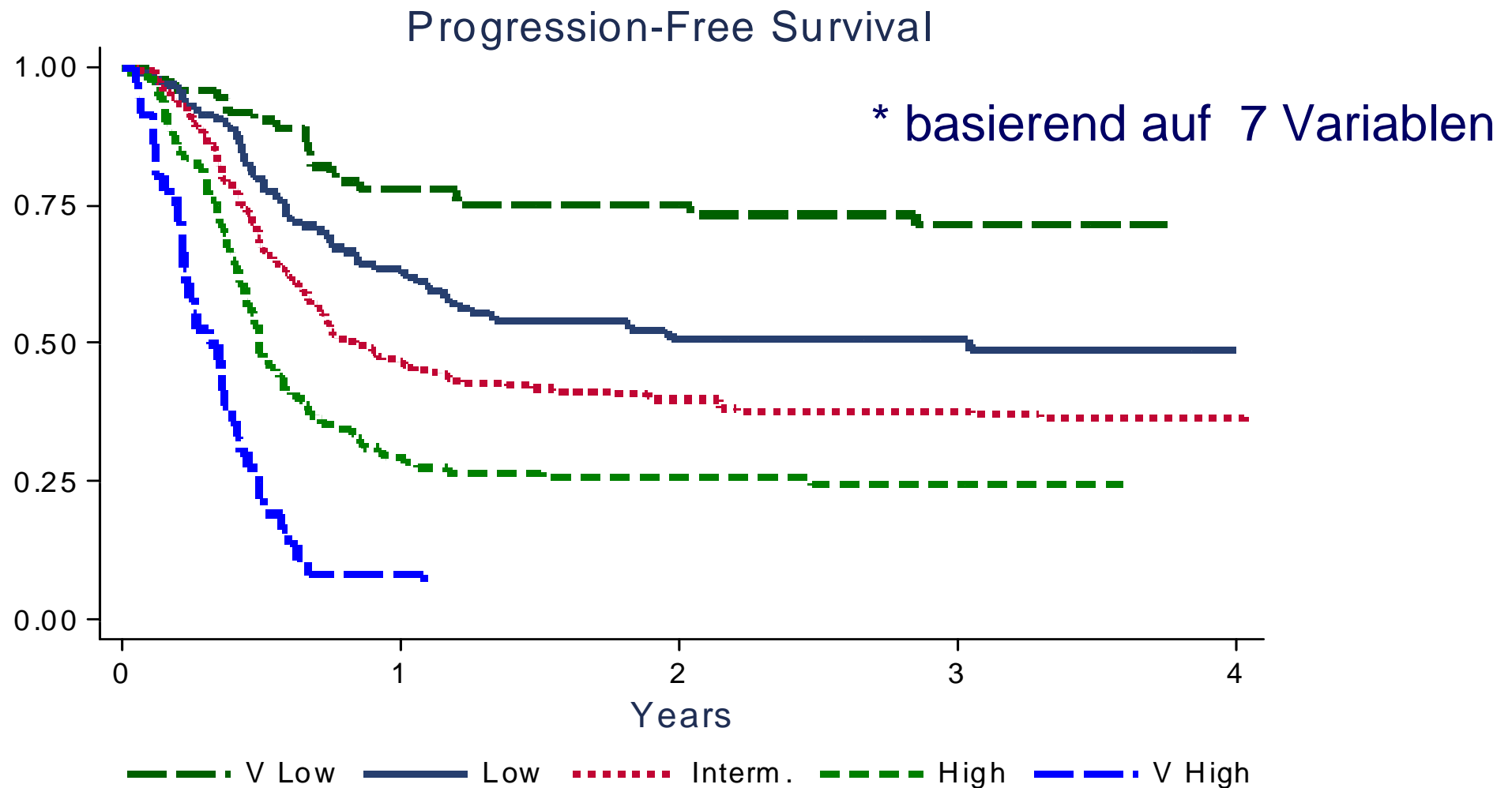
oder lieber konventionell-dosiert ?



# Bekannte Risikofaktoren im Rezidiv

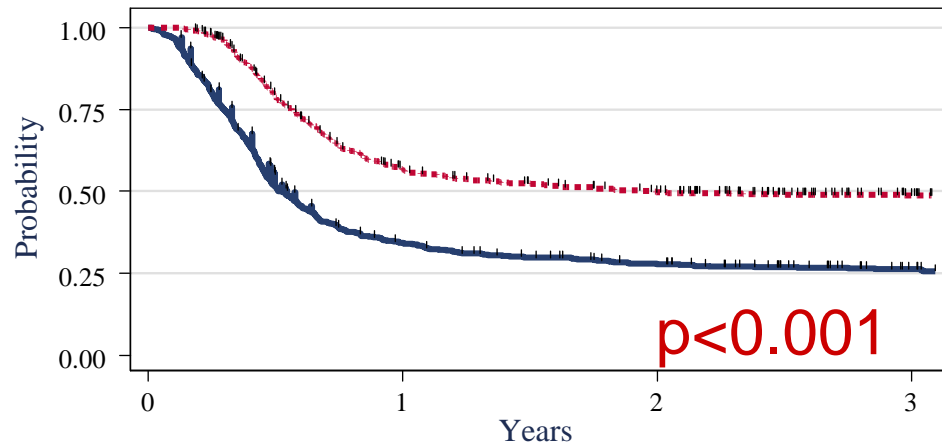
- extragonadaler Primärtumor
- Histologie
- keine CR / PRm-
- frühes Rezidiv
- extrapulmonale Metastasen
- hohe AFP oder HCG Werte
- jedes zweite und nachfolgende Rezidiv

# Identifikation von 5 Prognosegruppen\*



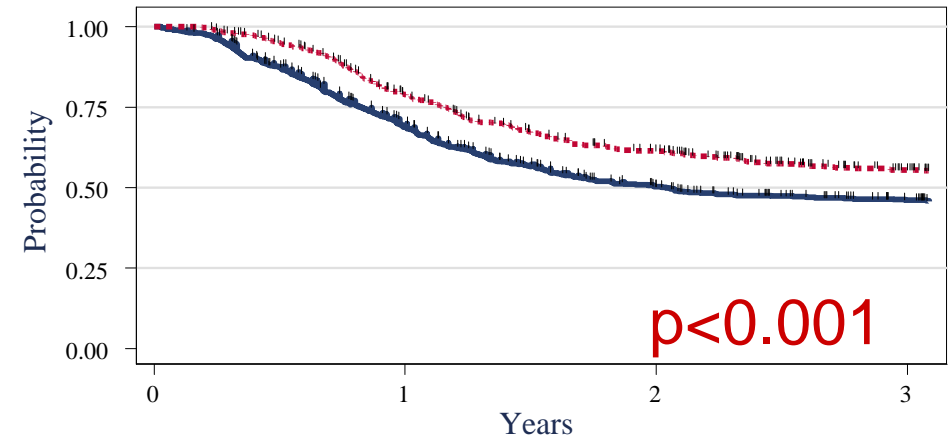
# Vergleich HDCT versus CDCT

Progression Free Survival

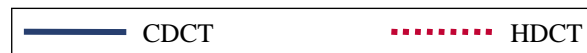


Number at risk				
	0	1	2	3
CDCT	773	250	190	145
HDCT	821	434	361	296

Overall Survival



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



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)

# Salvagetherapie

- Sequentielle HDCT mit Carboplatin / Etoposid aktueller Standard
- Etablierung eines neuen Prognosescores
- Einsatz einer HDCT im ersten Rezidiv scheint der konventionellen Therapie überlegen

---

## Das sind die Themen:

---

- Adjuvante Therapie im Stadium I
- Metastasierte Tumorstadien
- Rezidivtherapie
- Betreuung Langzeitüberlebender

# Betreuung Langzeitüberlebende

- Nachsorge
- An den besonderen Risiken orientieren
  - Nephrotoxizität
  - Hypogonadismus/Fertilität
  - Kardiovaskuläre Toxizität => PRÄVENTION
  - Lebensqualität

# Überlegungen zur Nachsorgestrategie

- Wie hoch ist das Rezidivrisiko?
- Wann treten die Rezidive auf?
- Wo treten die Rezidive auf?
- Welche Untersuchungen sind sinnvoll?  
(„first indication of relapse?“)
- Was bringt die Früherkennung des Rezidivs?
- Was sind die Belastungen für den Patienten?

# Konzept Nachsorgeprojekt

Szenario	Risiko	Zeit	Lok.
<b>Sem I unter Surveillance</b>	<b>10-15%</b>	<b>früh</b>	<b>Abd</b>
<b>Sem I nach Carboplatin Mono</b>	<b>5%</b>		<b>Abd</b>
<b>Sem I nach Radiotherapie</b>	<b>3%</b>		<b>Th</b>
<b>Sem IIA/B nach Radiotherapie</b>	<b>10-15%</b>		<b>Th</b>
<b>Sem metastasiert Chemo</b>	<b>10-15%</b>		<b>Abd, Th</b>
<b>NSem I "low risk" unter Surveillance</b>	<b>10-15%</b>	<b>früh</b>	<b>Abd</b>
<b>NSem I "high risk" unter Surveillance</b>	<b>45-50%</b>	<b>früh</b>	<b>Abd</b>
<b>NSem I "high risk" unter Chemo</b>	<b>3%</b>		<b>Abd, Th</b>
<b>NSem metastasiert "good risk"</b>	<b>10-15%</b>		<b>Abd, Th</b>
<b>NSem metastasiert "intermediate/poor risk"</b>	<b>25-50%</b>	<b>früh</b>	<b>Abd, Th, ZNS</b>
<b>Nsem metastasiert nach Salvagechemo</b>	<b>50-90%</b>	<b>früh</b>	<b>Abd, Th, ZNS</b>



# Strahlenbelastung von CT-Untersuchungen

- CT Thorax
  - 5-6 mSv (normal-übergewichtiger Patient)
  - 3 mSv (schlanker Patient)
- CT Abdomen
  - 7-8 mSv (normal-übergewichtiger Patient)
  - 5 mSv (schlanker Patient)

Aktuell beste verfügbare Technik: CT Thorax + CT Abd:  $\Sigma$  14 mSv

Röntgen Thorax      0.02 mSv

# Spättoxizität

- Zweitmalignome RT / CTX: RR 2.0 / 1.8

## NSGCT Zweitmalignome

Pankreas

Magen

Rektum

Leukämie

kontralateraler Hodentumor

myeloische Leukämie

20 Jahre n. Th. NSGCT: solide Tumoren 5.0% statt 3.1%

Travis LB, Fossa SD et al. J Natl Cancer Inst 2005 (n = 40,576)  
Robinson D, Möller H, Horwich A, Br J Cancer 2007 (n=3773 NSGCT)  
Richiardi L et al. (Turin) Int J Cancer 2007 (n=29511)

# Spättoxizität

	Zeitraum 10-15 y
Kontralaterale Zweittumoren	2-5%
Subfertilität/ Hypogonadismus	10-16%
Kardiovaskuläre Erkrankungen (RR)	7%
Leukämie bei Etoposid < 2g	0,6%
bei Etoposid ≥ 2g	2,0%
Stoffwechselstörungen Raynaud/Nephro/Ototoxizität	15-25%

Meinardi M, JCO, 2005 ,  
Nord C., Eur.Urol., 2003

# Lebensqualität

- Angststörungen
- Depressionen
- sexuelle und soziale Anpassungsstörungen

**verbunden mit:**

- ↑ somatische Erkrankungen
- ↑ Gebrauch von Medikamenten
- ↑ Arztbesuche
- ↓ Körperliche Aktivität



# Save the Date

## Third European Consensus Conference

Berlin, Germany

November 10-12, 2011



<http://www.european-consensus-conference.de>