



Aktueller Stand der Therapie des Hodenkarzinoms

A. Dieing
Klinik für Onkologie und Hämatologie
Charité Campus Mitte



Epidemiologie der Hodentumore

- In den letzten 30 Jahren zunehmend, insbesondere in den Industriestaaten (~100% Steigerung alle 20 Jahre)
- Regional große Differenzen: 2,5/100.000 in Finnland, 9,2/100.000 in Dänemark
- In Deutschland mit 8/100.000 recht hohe Inzidenz
- häufigstes Malignom junger Männer (3. und 4. Lebensjahrzehnt)
- Absinken der Mortalität von >80% in den 60er Jahren auf unter 5% seit Einführen von Cis-Platin

Heilungsraten

	Anteil der Patienten	Langzeit-Überleben
Frühe Stadien	75%	99%
Fortgeschrittene Stadien	25%	
gute Prognose	55%	90%
Intermediäre Prognose	30%	75%
Schlechte Prognose	15%	45%

→ 6-10% der Patienten können nicht primär geheilt werden

Therapie von Keimzelltumoren

- 1. Ziel: Erreichen einer kompletten Remission
Reduktion der Rezidive
- 2. Ziel: Reduktion der (Spät-)Toxizität
und Morbidität

Histologie

- Zwei histologische Typen:
 - Seminom
 - Nicht-Seminom
 - Embryonale Differenzierung: Teratom
 - Extra-embryonale Differenzierung: Chorionkarzinom, Dottersacktumor
- Platin-Sensibilität:
Seminome am höchsten,
reifzellige Teratome am geringsten

EUROPEAN UROLOGY 53 (2008) 478-496

available at www.sciencedirect.com
journal homepage: www.europeanurology.com

EAU
European Association of Urology



Review – Testis Cancer

European Consensus Conference on Diagnosis and Treatment of Germ Cell Cancer: A Report of the Second Meeting of the European Germ Cell Cancer Consensus group (EGCCCG): Part I

Susanne Krege^{1,*}, Jörg Beyer², Rainer Souchon³, Peter Albers⁴, Walter Albrecht⁵, Ferran Algaba⁶, Michael Bamberg⁷, István Bodrogi⁸, Carsten Bokemeyer⁹, Eric Cavalieri Ståhl¹⁰, Johannes Classen¹¹, Christian Glatz¹²

Primärdiagnostik und -therapie

Diagnostik

- Sonographie Hoden
- AFP, BHCG, LDH
- CT Abdomen, CT Thorax (Ausnahme Seminom St. I)
- Spermienasservation anbieten

Therapie

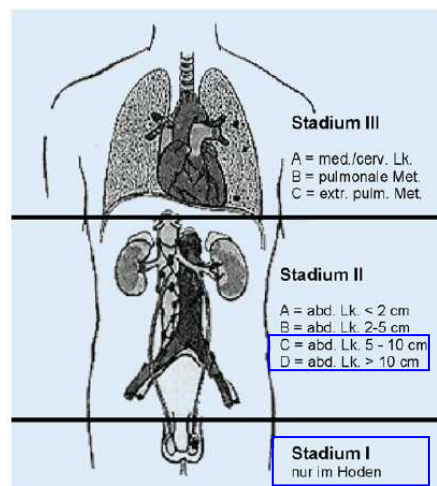
- Zunächst Orchiektomie
- Ausnahme: bedrohliche Situation durch eine fortgeschrittene Erkrankung, dann primär systemische Zytostatikatherapie

annette.dieing@charite.de

MEDIZINISCHE KLINIK FÜR ONKOLOGIE/HÄMATOLOGIE CHARITÉ CCM

UNIVERSITÄTSMEDIZIN BERLIN

Stadieneinteilung



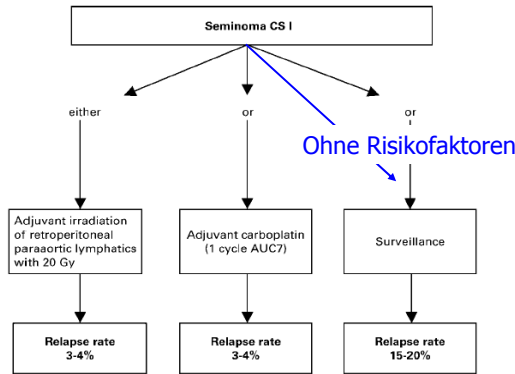
Frühe Stadien

annette.dieing@charite.de

MEDIZINISCHE KLINIK FÜR ONKOLOGIE/HÄMATOLOGIE CHARITÉ CCM

UNIVERSITÄTSMEDIZIN BERLIN

Seminom Stadium I



- * Risikofaktoren:
 - Tumoren ≥ 4 cm
 - Rete-Testis-Invasion
- 31% vs. 14% Rückfall-Risiko

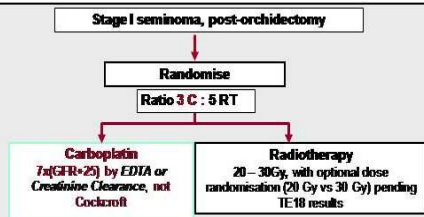
annette.dieing@charite.de

MEDIZINISCHE KLINIK FÜR ONKOLOGIE/HÄMATOLOGIE CHARITÉ CCM

UNIVERSITÄTSMEDIZIN BERLIN

Seminom St. I: Carboplatin AUC7 1# vs. Radiatio

Design: Trial schema

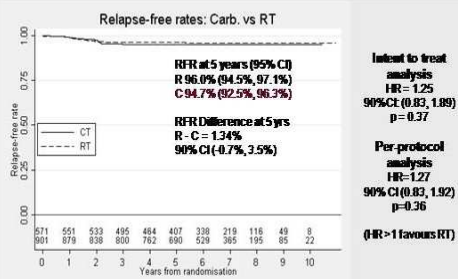


Non-inferiority trial powered to exclude absolute increase in 2 year relapse rate of >3% after C (HR ~2.0); 1200 pts required (90% power, 5% signif. level (1-sided))

ASCO June 2008

TE19/30982

Results: Overall relapse-free rate



ASCO June 2008

TE19/30982

¹Oliver et al. ASCO 2008 Abstract No.1

annette.dieing@charite.de

MEDIZINISCHE KLINIK FÜR ONKOLOGIE/HÄMATOLOGIE CHARITÉ CCM

UNIVERSITÄTSMEDIZIN BERLIN

Seminom St. I: Carboplatin AUC7 1# vs. Radiatio

Results: event rates



	Carboplatin n=573	RT n=904
Total relapses	29 (5%)	37 (4%)
New primary cancers	7 (1.1%)	25 (2.8%)
GCT	2 (0.3%)	15 (1.7%)
Other	5 (0.8%)	10 (1.1%)
Total deaths	6 (1.0%)	10 (1.1%)
death from seminoma	0	1
death from other cause	6	9

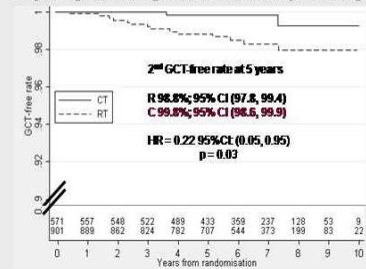
ASCO June 2008

TE19/30982

Results: Contralateral 2nd primary GCT



2nd primary GCT rate by allocated treatment (truncated y-axis)



ASCO June 2008

TE19/30982

¹Oliver et al. ASCO 2008 Abstract No.1

annette.dieing@charite.de

MEDIZINISCHE KLINIK FÜR ONKOLOGIE/HÄMATOLOGIE CHARITÉ CCM

UNIVERSITÄTSMEDIZIN BERLIN

Seminom St. I: Carboplatin AUC7 1# vs. Radiatio

Results: Acute toxicity of treatment

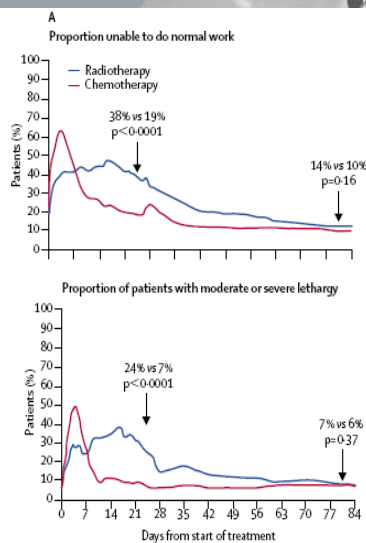


	Carboplatin	RT
Unable to work (patient diary card)	week 4* 19% week 12 10%	38% 14%
Thrombocytopenia**	grade 1/2 12% grade 3/4 9%	2% -
Dyspepsia*	present 8%	17%

*p < 0.001 in favour of carboplatin; **p < 0.001 in favour of RT

ASCO June 2008

TE19/30982



¹Oliver et al. ASCO 2008 Abstract No.1

annette.dieing@charite.de

MEDIZINISCHE KLINIK FÜR ONKOLOGIE/HÄMATOLOGIE CHARITÉ CCM

UNIVERSITÄTSMEDIZIN BERLIN

Seminom St. I: Carboplatin AUC7 1# vs. Radiatio

Comparison of relapse after Carboplatin
=> AUC x7 & < AUC x7 verses radiation MRC Clinical
Trial Unit

	No of cases	5 yr Relapse free survival	
Radiation	904	96.0% (n=690)	
Carboplatin => AUC x7	347	96.1% (n=235)	<i>AUC x => 7 vs <7 HR= 0.51 95% CI (0.24, 1.07) p=0.08</i>
Carboplatin < AUC x7	212	92.6% (n=137)	

ASCO June 2008

TE19/30982

AUC:

Dosis = Ziel AUC x (GFR + 25)

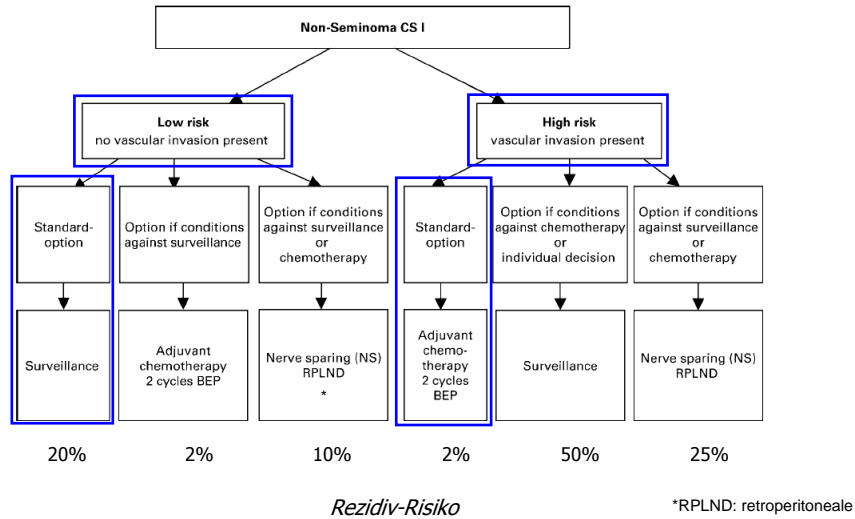
Schätzung der GFR:

- EDTA-Clearance
- Sammelurin (CAVE Sammelfehler!)
- Cockroft Formel
→ gute Schätzung, leicht durchzuführen

Seminom St. I: Carboplatin AUC7 1# vs. Radiatio

- Auch beim Langzeit Follow-up sind die adjuvanten Therapieoptionen Strahlentherapie und Carboplatin gleich effektiv
- Das Auftreten von kontralateralen Keimzelltumoren kann durch Carboplatin reduziert werden
- Im Vergleich zur Strahlentherapie ist Carboplatin kurzfristig besser verträglich

Therapie der frühen Stadien (Non-Seminom St. I)



annette.dieing@charite.de

MEDIZINISCHE KLINIK FÜR ONKOLOGIE/HÄMATOLOGIE CHARITÉ CCM

UNIVERSITÄTSMEDIZIN BERLIN

VOLUME 26 · NUMBER 18 · JUNE 20 2008

JOURNAL OF CLINICAL ONCOLOGY

ORIGINAL REPORT

Randomized Phase III Trial Comparing Retroperitoneal Lymph Node Dissection With One Course of Bleomycin and Etoposide Plus Cisplatin Chemotherapy in the Adjuvant Treatment of Clinical Stage I Nonseminomatous Testicular Germ Cell Tumors: AUO Trial AH 01/94 by the German Testicular Cancer Study Group

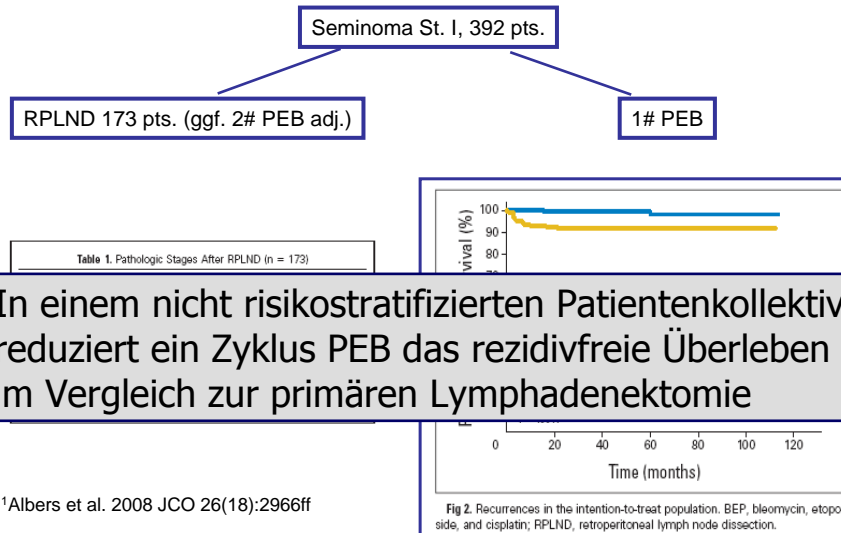
Peter Albers, Roswitha Siener, Susanne Krege, Hans-Uwe Schmelz, Klaus-Peter Dieckmann, Axel Heidenreich, Peter Kwasny, Maik Pechoel, Jan Lehmann, Sabine Kliesch, Kai-Uwe Köhrmann, Rolf Fimmers, Lothar Weißbach, Volker Loy, Christian Wittekind, and Michael Hartmann

annette.dieing@charite.de

MEDIZINISCHE KLINIK FÜR ONKOLOGIE/HÄMATOLOGIE CHARITÉ CCM

UNIVERSITÄTSMEDIZIN BERLIN

Non-Seminom St. I: 1# PEB vs. RPLND¹



annette.dieing@charite.de

MEDIZINISCHE KLINIK FÜR ONKOLOGIE/HÄMATOLOGIE CHARITÉ CCM

UNIVERSITÄTSMEDIZIN BERLIN

Non-Seminom St. I: Vergleich #1 PEB vs. 2# PEB

Seit Oktober 2004:

Randomisierte Phase III Studie 1xBEP (Bleomycin, Etoposid, Cisplatin) im Vergleich zu 2xBEP bei Patienten mit einem nicht-seminomatösen Hodentumor im klinischen Stadium I („high risk“)

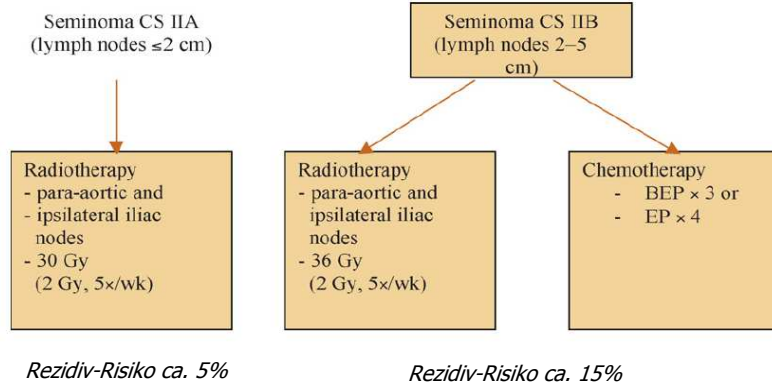
Leitung:
Prof. Dr. P. Albers
Klinik für Urologie
Universitätsklinikum Düsseldorf
Moorenstr. 5
40225 Düsseldorf
Tel.: 0211-8118110
Fax: 0211-8118676

annette.dieing@charite.de

MEDIZINISCHE KLINIK FÜR ONKOLOGIE/HÄMATOLOGIE CHARITÉ CCM

UNIVERSITÄTSMEDIZIN BERLIN

Seminom St. II A/B



annette.dieing@charite.de

MEDIZINISCHE KLINIK FÜR ONKOLOGIE/HÄMATOLOGIE CHARITÉ CCM

UNIVERSITÄTSMEDIZIN BERLIN

Seminom St. II A/B

Primäre
Chemotherapie
(4x PE o. 3# PEB):

Keine höhergradige
oder persistierende
Toxizität

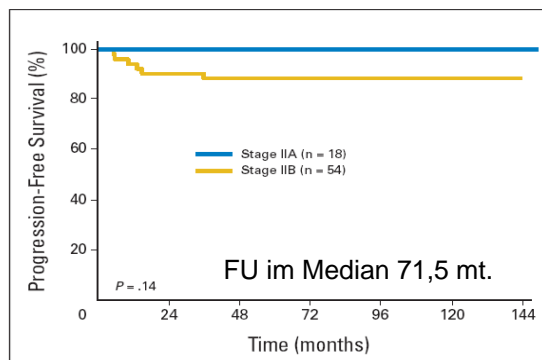


Fig 1. Progression-free survival curve for patients with stage IIA and IIB testicular seminoma treated with cisplatin-based chemotherapy.

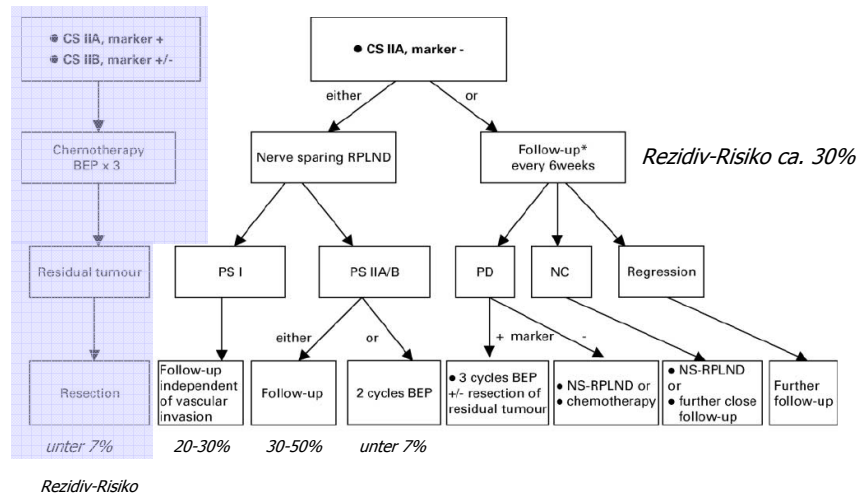
Garcia-del-Muro et al. JCO 2008; 26(33):5416 ff

annette.dieing@charite.de

MEDIZINISCHE KLINIK FÜR ONKOLOGIE/HÄMATOLOGIE CHARITÉ CCM

UNIVERSITÄTSMEDIZIN BERLIN

Therapie der frühen Stadien (Non-Seminom St. II)

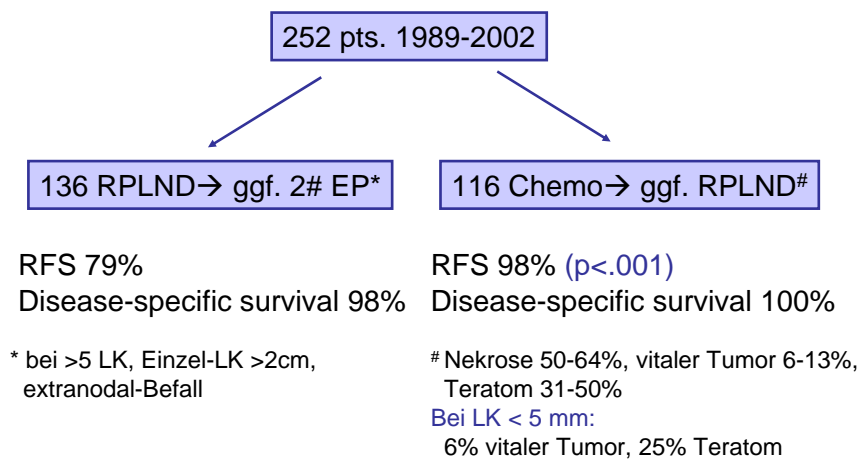


annette.dieing@charite.de

MEDIZINISCHE KLINIK FÜR ONKOLOGIE / HÄMATOLOGIE CHARITÉ CCM

UNIVERSITÄTSMEDIZIN BERLIN

Nicht-Seminom St. II A/B



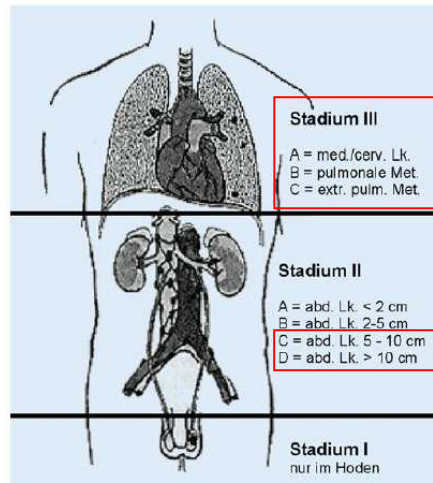
Stephenson et al. JCO 2007;25(35):5597 ff

annette.dieing@charite.de

MEDIZINISCHE KLINIK FÜR ONKOLOGIE / HÄMATOLOGIE CHARITÉ CCM

UNIVERSITÄTSMEDIZIN BERLIN

Fortgeschrittenen Stadien



Fortgeschrittene Stadien

annette.dieing@charite.de

MEDIZINISCHE KLINIK FÜR ONKOLOGIE/HÄMATOLOGIE CHARITÉ CCM

UNIVERSITÄTSMEDIZIN BERLIN

IGCCCG-Klassifikation

gute Prognose

Nicht-Seminome

(ca. 56% der Patienten)

ca. 90% Überleben

gonadaler oder retroperitonealer Tumor
 keine extrapulmonalen Organmetastasen

niedrige Marker (AFP <1.000 ng/ml, β HCG < 5.000 U/l)

Seminome

alle ausser bei extrapulmonalen Organmetastasen

intermediäre Prognose

Nicht-Seminome

(ca. 28% der Patienten)

ca. 78% Überleben

gonadaler oder retroperitonealer Tumor
 keine extrapulmonalen Organmetastasen

intermediäre Marker (AFP <10.000 ng/ml, β HCG < 50.000 U/l)

Seminome

extrapulmonale Organmetastasen

ungünstige Prognose

Nicht-Seminome

(ca. 16% der Patienten)

ca. 45% Überleben

mediastinaler Tumor
 extrapulmonale Organmetastasen

hohe Marker (AFP \geq 10.000 ng/ml, β HCG \geq 50.000 U/l)

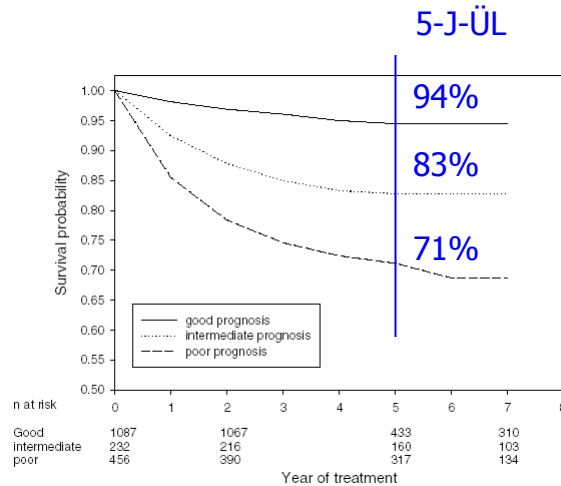
IGCCCG JCO 1997

annette.dieing@charite.de

MEDIZINISCHE KLINIK FÜR ONKOLOGIE/HÄMATOLOGIE CHARITÉ CCM

UNIVERSITÄTSMEDIZIN BERLIN

Fortgeschrittene Stadien



van Dijk, Eur J Canc 2006

annette.dieing@charite.de

MEDIZINISCHE KLINIK FÜR ONKOLOGIE/HÄMATOLOGIE CHARITÉ CCM

UNIVERSITÄTSMEDIZIN BERLIN

Therapieempfehlungen

	Standard	Alternativ	In Prüfung
Gute Prognose	3x PEB	4x PE	
Intermediäre Prognose	4x PEB	4x PEI	
Ungünstige Prognose	4x PEB	4x PEI	(Hochdosis-Chemotherapie)

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
------------------------------------	-----	---	-----------------------

Einhalten von Dosis und Intervallen!

Krege et al. 2008, Eur Urol

annette.dieing@charite.de

MEDIZINISCHE KLINIK FÜR ONKOLOGIE/HÄMATOLOGIE CHARITÉ CCM

UNIVERSITÄTSMEDIZIN BERLIN

Randomisierte Studien zur Therapieintensivierung bei Patienten mit schlechter Prognose:

Tab. 4 Randomisierte Studien bei „Poor-Prognosis“-Patienten

Autoren	Klassifikation	Regime	Studienziel	Kontinuierliche CR/PR-Rate	Ergebnis
Williams et al. 1987 [9]	Indiana	PVB×4 BEP×4	Einsatz von Etoposid anstelle von Vinblastin	38 63	BEP×4 dem PVB×4-Regime überlegen
Ozols et al. 1988 [44]	NCI	PVB×4 P(200)EBV×4	Steigerung der Cisplatin-Dosisintensität Addition von Etoposid	67 88	PVB schlechter
Nichols et al. 1991 [24]	Indiana	BEP×4 BEP(200)×4	Steigerung der Cisplatin-Dosisintensität	73 68	Kein Vorteil für Dosissteigerung
Wozniak et al. 1991 [45]	SWOG	PVB×4 PEV×4	Einsatz von Etoposid anstelle von Bleomycin	77 73	Kein Vorteil für Etoposid anstelle von Bleomycin
De Wit et al. 1995 [22]	EORTC	BEP×4 PVB/BEP×2	Alternierendes Regime	72 76	Kein Vorteil für alternierendes Regime
Kaye et al. 1998 [21]	MRC/EORTC	BEP×6 BOP/VIP-B×3	Steigerung der Zyklenzahl Alternierendes Regime	57 54	Kein Vorteil für höhere Zyklenzahl und alternierendes Regime
Nichols et al. 1998 [20]	Indiana (IGCCCG)	BEP×4 VIP×4	Einsatz von Ifosfamid anstelle von Bleomycin	58 (49) 64 (56)	Kein Vorteil für Ifosfamid anstelle von Bleomycin
Motzer et al. 2007 [27]	IGCCCG	BEP×4 BEP×2+HD-CEC×2	Steigerung der Dosisintensität durch Einsatz von Hochdosischemotherapie mit Blutstammzellunterstützung	48 52	Keine Verbesserung durch Hochdosischemotherapie (möglicher Vorteil für Patienten mit ungenügendem Markerabfall)

P: Cisplatin; V: Vinblastin; B: Bleomycin; E: Etoposid; I: Ifosfamid; O: Vincristin; BOP/VIP-B: Cisplatin, Oncovin (Vincristin), Bleomycin – Etoposid, Ifosfamid, Cisplatin, Bleomycin; CR: komplette Remission; PR: Partielle Remission; Indiana: Klassifikation der Indiana University, Indianapolis, USA; EORTC: European Organisation on Research and Treatment of Cancer; MRC: Medical Research Council, United Kingdom; NCI: National Cancer Institute, USA; SWOG: Southwest Oncology Group, USA; IGCCCG: International Germ Cell Cancer Consensus Group; HD-CEC: Hochdosis Carboplatin, Etoposid, Cyclophosphamid.

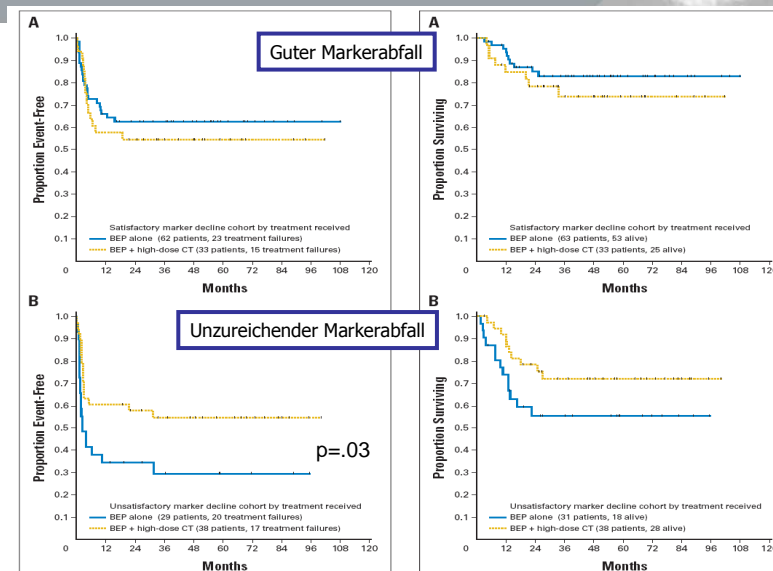
Kollmannsberger et al. 2008 Der Onkologe 6:593 ff

annette.dieing@charite.de

MEDIZINISCHE KLINIK FÜR ONKOLOGIE/HÄMATOLOGIE CHARITÉ CCM

UNIVERSITÄTSMEDIZIN BERLIN

Hochdosistherapie: Motzer et al. 2007



Motzer et al. 2007 JCO 25(3):247ff

annette.dieing@charite.de

MEDIZINISCHE KLINIK FÜR ONKOLOGIE/HÄMATOLOGIE CHARITÉ CCM

UNIVERSITÄTSMEDIZIN BERLIN

Poor Prognosis

→4# PEB bleibt Standard

→Bei Patienten mit metastasierten Hodentumoren besteht in der Primärtherapie derzeit keine gesicherte Indikation für eine Hochdosistherapie ausserhalb von Studien

Residualtumorresektion: Seminom

- < 3cm: i.d. Regel fibrotische Residuen, bildgebende Kontrollen
- ≥ 3 cm:
 - PET negativ: vitaler Tumor selten, Nachsorge ohne Resektion vertretbar
 - PET positiv: Biopsie, (Resektion) ggf. weitere Chemotherapie
- → i.d.R. keine Residualtumorresektion empfohlen

Residualtumorresektion: Nicht-Seminom

- 50% Teratom, 15% undifferenzierter vitaler Tumor, 35% Nekrosen
 - Bei Läsionen < 5 mm: 6% undifferenzierter vitaler Tumor, 25% Teratom
 - Keine verlässliche Vorhersage möglich
- Residualtumorresektion immer bei bildgebend nachweisbaren Residuen
- Bei Nachweis von vitalem Tumor adjuvante Therapie (2x PEI) empfehlenswert

Rezidive

Rezidive

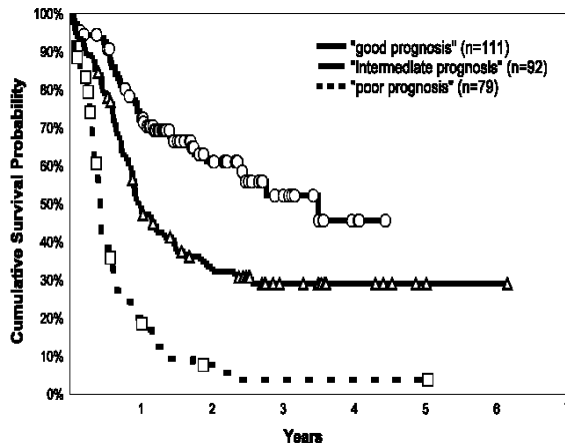
- Nach vorangegangener Surveillance, primärer Operation oder Strahlentherapie:
 - Chemotherapie analog der primär metastasierten Erkrankung; je nach Ausbreitung 3-4 Zyklen PEB

→ **Langzeitremissionen >90%**

Salvage-Chemo-Therapie

- Betrifft 5-10% aller Hodenkarzinom-Patienten
- Geprüft: verschiedene konventionell dosierte Schemata (TIP / VeIP / PEI) und Hochdosis-Schemata (CE +/- Cyclo- oder Ifosfamid, Thiotepa)
- Ergebnisse mit großer Variabilität
 - Ansprechen 50-70%
 - Langzeitüberleben 15-60%
- Ursache: heterogene Gruppen, unterschiedliche Selektion

Prognose im Rezidiv: „Beyer-Score“



- Progress vor Hochdosistherapie
- Primärer nichtseminomatöser Mediastinaltumor
- Platin-Refraktäre Erkrankung
- β -HCG über 1000U/l vor HDCT

2-Jahre krankheitsfreies Überleben: 51% vs. 27% vs. 5%

¹Beyer JCO 1996

annette.dieing@charite.de

MEDIZINISCHE KLINIK FÜR ONKOLOGIE/HÄMATOLOGIE CHARITÉ CCM

UNIVERSITÄTSMEDIZIN BERLIN

Bekannte Prognosefaktoren im Rezidiv

Tab. 3 Bekannte Prognosefaktoren im Rezidiv

	Günstig	Ungünstig
Histologie	Seminom	Nichtseminom
Lokalisation des Primärtumors	Alle, außer primär mediastinale Nichtseminome	Primär mediastinale Nichtseminome
Ansprechen auf Primärtherapie	CR oder PR mit negativen Tumormarkern	Markerpositive PR oder noch schlechteres Ansprechen
Progressionsfreies Intervall	Länger als 6 Monate nach Ende der Primärtherapie	Kürzer als 6 Monate nach Ende der Primärtherapie
Metastasen im Rezidiv	Ausschließlich lymphatische oder pulmonale Metastasen	Extrapulmonale Organmetastasen (v. a. ZNS)
Tumormarker im Rezidiv	AFP niedrig (≤ 1000 ng/ml) β -HCG niedrig (≤ 1000 U/l)	AFP stark erhöht (> 1000 ng/ml) β -HCG niedrig (> 1000 U/l)

AFP: Alphafetoprotein; β -HCG: Choriogonadotrophin

Lorch et al. 2008 Onkologe 6:611ff

annette.dieing@charite.de

MEDIZINISCHE KLINIK FÜR ONKOLOGIE/HÄMATOLOGIE CHARITÉ CCM

UNIVERSITÄTSMEDIZIN BERLIN

Konventionelle Salvage-Therapie

- **VeIP** (Vinblastin, Ifosfamid, Cisplatin):
 - (relapse nach Pt, nicht primär refraktäre)
CR 50%, 7J-krankheitsfreies Überleben **23%**¹
 - Nur Seminome (*retrospektiv, relapse nach Pt*): 83%
CR, **54%** Langzeitüberlebende (mediane
Nachbeobachtung 7 Jahre) ²
- **PEI/VIP** (VP16=Etoposid, Ifosfamid, Cisplatin)
 - (*Platin-resistent*) CR 32%, DFS (52 mon) **23%** ³
- **TIP** (Paclitaxel, Ifosfamid, Cisplatin),
 - 1st line (*Patienten mit initial CR*)
 - 77% CR, 3% PRm-, DFS (33 Mon.) **73%** ⁴

¹Loehrer, JCO 1998

²Miller, JCO 1997

³McCaffrey, JCO 1997

⁴Motzer, JCO 2000

Konventionell dosierte Salvage-Therapie

- Mit **PEI, VeIP und TIP** (je vier Zyklen) können Langzeit-Remissionen erreicht werden
- Die Schemata gelten als gleichwertig, aber: kein direkter Vergleich vorliegend
- Prognostische Faktoren vermutlich von großer Bedeutung

Hochdosistherapie im Rezidiv

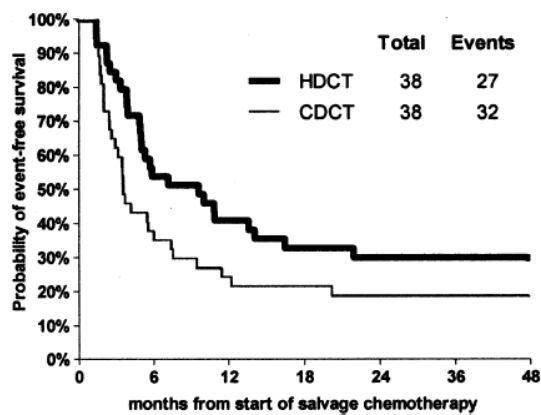
intensiv vorbehandelte Patienten			
	LZ-Remissionen	Mortalität	
Nicols 1989	9%	20%	CE
Drosz 1991	25%	6%	nach CR
Rosti 1992	15%	13%	CE/ICE
Siegert 1994	50%	3%	Pt-sensitive Erkrankung
Lorch 2008	28%	6%	Tax-HD-PEI
initiale Salvage-Therapie			
	LZ-Remissionen	Mortalität	
Flechon 1999	46%	9%	
Motzer 1996	21%		
Margolin 1996	45%	0%	
Bhatia 2000	67%	0%	
Rick 2001	25%	2%	
Lorch 2006	43%	14/4%	CEC vs 3x CE
Pico 2005	53%	7%	vs. 4# konventionell, n.s.
Agarwal 2008	49%	3%	CEC

annette.dieing@charite.de

MEDIZINISCHE KLINIK FÜR ONKOLOGIE/HÄMATOLOGIE CHARITÉ CCM

UNIVERSITÄTSMEDIZIN BERLIN

Matched-Pair-Analyse



Ca. 10% Vorteil bzgl. Krankheitsfreies Überleben

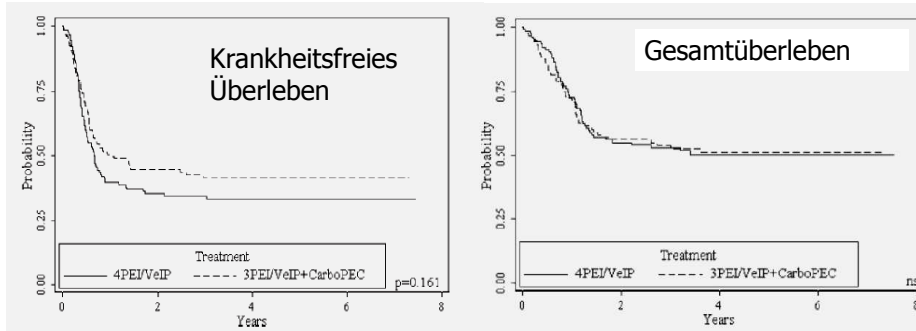
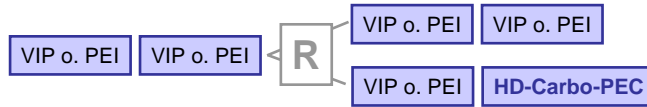
²Beyer, Ann Oncol 2002

annette.dieing@charite.de

MEDIZINISCHE KLINIK FÜR ONKOLOGIE/HÄMATOLOGIE CHARITÉ CCM

UNIVERSITÄTSMEDIZIN BERLIN

EBMT-Studie IT94



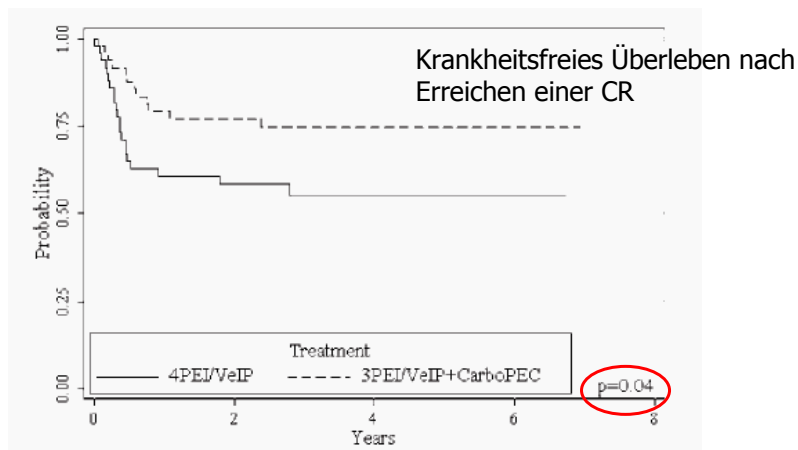
Pico, Ann Oncol 2005

annette.dieing@charite.de

MEDIZINISCHE KLINIK FÜR ONKOLOGIE/HÄMATOLOGIE CHARITÉ CCM

UNIVERSITÄTSMEDIZIN BERLIN

EBMT-Studie IT94



annette.dieing@charite.de

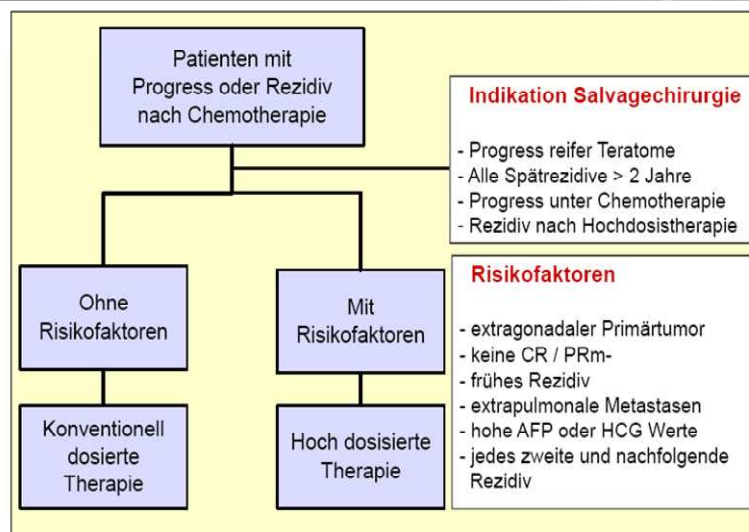
MEDIZINISCHE KLINIK FÜR ONKOLOGIE/HÄMATOLOGIE CHARITÉ CCM

UNIVERSITÄTSMEDIZIN BERLIN

Hochdosistherapie im Rezidiv

- Kein Standard
- Erreichen von Langzeitremissionen auch nach mehrfach Therapieversagen möglich
- Bei günstiger Prognose nicht indiziert
- Bei ungünstiger Prognose von Vorteil (?)

Rezidiv: Therapiestrategie



Refraktäre Keimzelltumoren

- Kein Ansprechen (mehr) auf Cisplatin-haltige Therapie
- Rezidive nach mehreren Vortherapien
- Wirksame Substanzen:
 - Etoposid oral (keine Langzeitremissionen)
 - Paclitaxel
 - Oxaliplatin
 - Gemcitabine
- Langzeitüberleben bis 10%

Refraktäre Keimzelltumoren

Tab. 2 Zwei- und Dreifachkombinationen von Paclitaxel, Gemcitabin und Oxaliplatin: ausgewählte Studien neuerer Substanzen bei refraktären Keimzelltumoren

Autor	Protokoll	Patienten-zahl	Anteil der Patienten nach Hochdosistherapie [%]	Ansprechrate [%]	CR oder PR– (tumormarkernegative PR)
Hinton et al. 2002 [9]	Paclitaxel/Gemcitabin	28	36	21	10% PR–: k.A.
Kollmannsberger et al. 2004 [16]	Gemcitabin/Oxaliplatin	35	89	46	CR: 9% PR–: 9%
Pectasides et al. 2004 [23]	Gemcitabin/Oxaliplatin	28	14	32	CR: 14% PR–: k.A.
Einhorn et al. 2007 [8]	Paclitaxel/Gemcitabin	32	100	31	CR: 13% PR–: 0%
Bokemeyer et al. 2007 [5]	Oxaliplatin/Gemcitabin/Paclitaxel	41	78	51	CR: 5% PR–: 34%

CR: komplette Remissionsrate; PR: partielle Remissionsrate; k.A.: keine Angabe.

Aus: Honecker 2008 Onkologie 6:575

Registerstudie für rezidierte Hodenkarzinome

- Meldung von Patienten mit Hodenkarzinom-Rezidiv
- Kurzfristig Rückmeldung mit Therapieempfehlung
- Registrierung der Patientenverläufe

annette.dieing@charite.de

MEDIZINISCHE KLINIK FÜR ONKOLOGIE/HÄMATOLOGIE CHARITÉ CCM

UNIVERSITÄTSMEDIZIN BERLIN

Registerstudie für rezidierte Hodenkarzinome

• Hamburg

Koordination Karin Oechsle

Tel: 040 - 42803 9879

Fax: 040 - 42803 3343

• Marburg

Koordination Anja Lorch

Tel: 06421 - 586 2866

Fax: 06421 - 586 2823

• Tübingen

Koordination Jörg Hartmann

Tel: 07071 - 29 82127

Fax: 07071 - 29 5689

annette.dieing@charite.de

MEDIZINISCHE KLINIK FÜR ONKOLOGIE/HÄMATOLOGIE CHARITÉ CCM

UNIVERSITÄTSMEDIZIN BERLIN

SUITE-Studie

- Phase I/II-Studie zur Prüfung von Sutent bei refraktären / rezidierten Keimzelltumoren
- Studienzentralen Hamburg, Vancouver
- Teilnehmendes Zentrum in Berlin
Charité Campus Mitte
– annette.dieing@charite.de
Tel. 030 450613458

Nachsorge

Nachsorge

- „Frühphase“ => Erkennen des Rezidivs
 - Anamnese, körperlicher Untersuchung, Labor
 - Bildgebung: CT T/A 3x in den ersten 2 Jahren
- „Spätphase“ => Erkennung von Spättoxizitäten
 - Langzeittoxizität (kardiovaskulär, renal, Zweitmalignome, Hypogonadismus)
 - Psychosoziale Probleme
 - Anamnese, körperlicher Untersuchung, Labor
 - Bildgebung: nur in begründeten Fällen

Spätfolgen - Zweitmalignome¹

- Etwa zweifach erhöhtes Risiko nach konventioneller Chemotherapie
- Ca. 1,5-faches Risiko nach Strahlentherapie
- Ca 2,5fach erhöhtes Risiko für kardiale Erkrankungen nach Strahlentherapie oder konventioneller Chemotherapie

¹Horwich 2006

Spätfolgen – Fertilität

Nach Chemotherapie:

- Bei ca. 80% der Patienten erholt sich die Spermio-genese wieder
 - 30% reduzierte Fertilität
 - 15% substitu-tionspflichtiger Testosteronmangel
- prätherapeutisch Spermienasservation anstreben

www.hodenkrebs.de

Studien

ID	Name	Diagnose	Stadium	Status
	Etoposid oral	Hodentumor	nach Hochdosistherapie	aktiv
EORTC-30983	Chemotherapie PEB ± Taxol	Hodentumor	metastasiert intermediäre Prognose	aktiv
AH10/04	Chemotherapie 1x PEB vs. 2x PEB	Hodentumor (Nicht-Seminom)	Stadium I	aktiv
	Registerstudie für die Behandlung von Hirnmetastasen maligner Keimzelltumoren	Hodentumor	metastasiert	aktiv
	Evaluation von Spättoxizitäten nach Hochdosischemotherapie	Hodentumor	nach Hochdosistherapie	aktiv
SUITE	Sunitinib bei rezidivierten oder refraktären Hodentumoren	Hodentumor	Rezidiv oder refraktäre Erkrankung	aktiv
	Registerstudie zur Salvagetherapie bei refraktären/rezidivierten Keimzelltumoren	Hodentumor	Rezidiv oder refraktäre Erkrankung	aktiv

Fallbeispiel 1

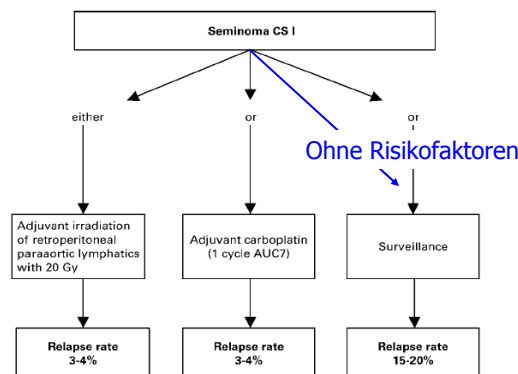
- 34jähriger Patient, selbst Schwellung am rechten Hoden getastet
 - Sonographisch tumortypischer Befund
 - CT T/A/B ohne Hinweis auf Metastasen
 - β HCG und AFP normal
- Semikastratio
→Histologisch Seminom, Tumor 4,5 cm, keine Rete testis invasion
→Weitere Therapie?

annette.dieing@charite.de

MEDIZINISCHE KLINIK FÜR ONKOLOGIE/HÄMATOLOGIE CHARITÉ CCM

UNIVERSITÄTSMEDIZIN BERLIN

Seminom Stadium I



- * Risikofaktoren:
- Tumoren \geq 4 cm
- Rete-Testis-Invasion

→Rückfall-Risiko 20-25%

annette.dieing@charite.de

MEDIZINISCHE KLINIK FÜR ONKOLOGIE/HÄMATOLOGIE CHARITÉ CCM

UNIVERSITÄTSMEDIZIN BERLIN

Fallbeispiel 2

- 30jähriger Patient, seit einigen Wochen Schmerzen im LWS-Bereich, orthopädische Abklärung ohne Befund
 - Abdomensonographie: multiple retroperitoneale LK bis 7,2 cm, rechts palpabler Hodentumor
 - AFP 98 ng/ml
 - CT T/A/B ohne Hinweis auf weitere Metastasen
- Semikastratio
- Histologisch Non-Seminom, Embryonales CA mit Anteilen eines reifen Teratoms
- Weitere Therapie?

annette.dieing@charite.de

MEDIZINISCHE KLINIK FÜR ONKOLOGIE/HÄMATOLOGIE CHARITÉ CCM

UNIVERSITÄTSMEDIZIN BERLIN

Non-Seminom Stadium IIB

gute Prognose

Nicht-Seminome

(ca. 56% der Patienten)

ca. 90% Überleben

gonadaler oder retroperitonealer Tumor
keine extrapulmonalen Organmetastasen

niedrige Marker (AFP <1.000 ng/ml, β HCG < 5.000 U/l)

Seminome

alle ausser bei extrapulmonalen Organmetastasen

	Standard	Alternativ
Gute Prognose	3x PEB	4x PE
Intermediäre Prognose	4x PEB	4x PEI
Ungünstige Prognose	4x PEB	4x PEI

**Residualtumor-
resektion!**

annette.dieing@charite.de

MEDIZINISCHE KLINIK FÜR ONKOLOGIE/HÄMATOLOGIE CHARITÉ CCM

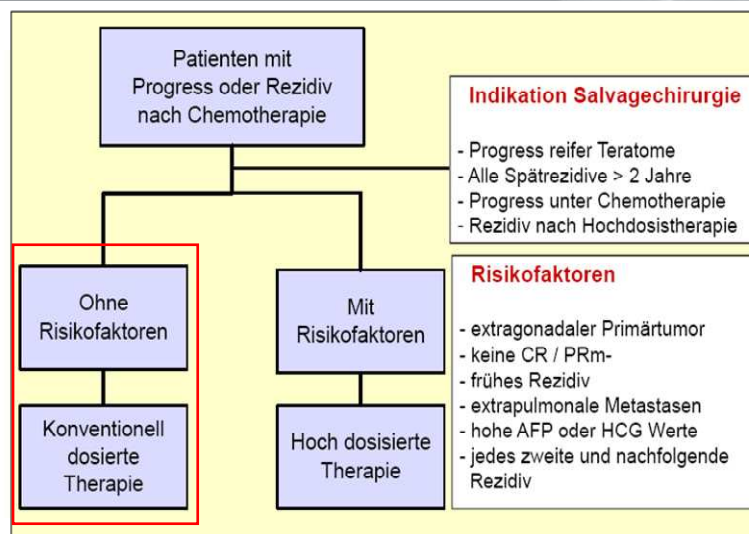
UNIVERSITÄTSMEDIZIN BERLIN

Fallbeispiel 3

- 28j Patient
- Z.n. 3# PEB vor 15 Monaten bei met. Seminom, good prognosis
- I.R. der Nachsorge pulmonale Metastasen aufgefallen, keine weiteren Metastasen
- β HCG 650 U/l

→ Weitere Therapie?

Rezidiv: Therapiestrategie



Fazit für die Praxis

- Bei Primärtherapie: Europäische Konsensus-Empfehlungen: [Krege et al. 2008 Eur Urol 53:478ff](#)
- Studien? → www.hodenkrebs.de
- Bei Rezidiven: [Registerstudie](#) / Vorstellung an einem Zentrum
- Bei unklaren / schwierigen Fällen: Rücksprache mit Zentrum

In Berlin:

annette.dieing@charite.de

joerg.beyer@vivantes.de

Vielen Dank für Ihre Aufmerksamkeit!

Konventionell dosierte Therapie (PEI, TIP, VIP)

- nur **erstes Rezidiv**
- alle Seminome
- Nichtseminome für die gilt
 - gonadaler Primärtumor
 - HCG \leq 1000 U/l im Rezidiv
 - AFP \leq 1000 U/ml im Rezidiv
 - Progress CR/PRm- $>$ 6 Monaten
 - keine extrapulmonale Organmetastasen

Hoch-dosierte Therapie (sequentielles CE)

- **alle zweiten** und nachfolgenden Rezidive
- Nichtseminome im **ersten** Rezidiv für die eines der folgenden Kriterien zutrifft
 - HCG $>$ 1000 U/l im Rezidiv
 - AFP $>$ 1000 ng/ml im Rezidiv
 - PRm+ oder schlechter auf Primärtherapie
 - Progress nach CR/PRm- $<$ 6 Monaten
 - extrapulmonale Organmetastasen im Rezidiv
 - extragonadaler Primärtumor

Hochdosistherapie: Toxizität

- ~ 4% Therapieassoziierte Mortalität
- Langzeittoxizität:
 - ~ 3% Niereninsuffizienz
 - ~ 1% Dialysepflichtigkeit
 - ~ 5% Grad 2-3 Polyneuropathie