

Optimierung der Therapie von Patienten mit Keimzelltumoren

Was sind die aktuellen Themen?

Prof. Dr. Jörg Beyer
Vivantes Klinikum Am Urban, Berlin

Offenlegung potentieller Interessenkonflikte

1. Anstellungsverhältnis oder Führungsposition

Chefarzt, Vivantes Klinikum Am Urban, Berlin

2. Beratungstätigkeit

keine

3. Aktienbesitz

keiner

4. Honorare

keine

5. Finanzierung wissenschaftlicher Untersuchungen

keine

6. Gutachtertätigkeit

verschiedene Sozialgerichte, MDK

7. Andere finanzielle Beziehungen

keine

Das sind sie

- Therapie Seminom im Stadium I
- Therapie metastasierte Nichtseminome "good risk"
- Therapie weit fortgeschritten metastasierter Tumoren
- Salvagetherapie rezidivierender/refraktärer Patienten
- Nachsorgekonzepte
- Langzeitüberlebende "Survivorship"
- Die besonderen "Tricks"

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 Joffe, R de Wit, N A MRCTE19 collaborators and the EORTC 30982 collaborators*

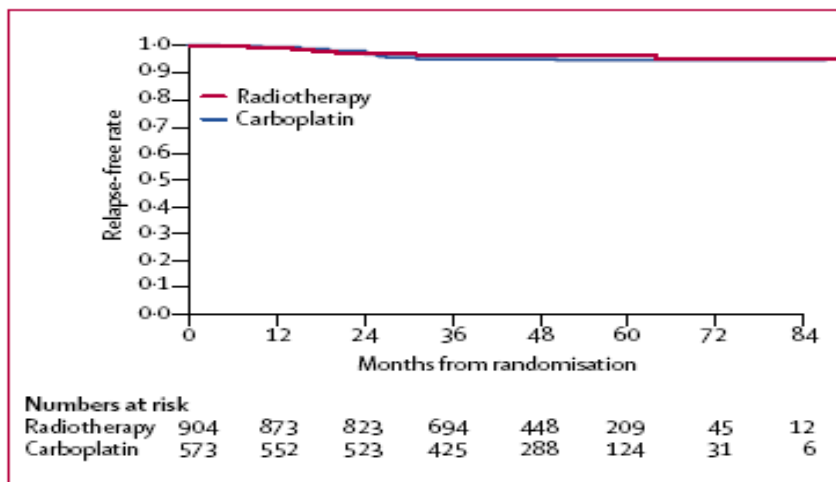
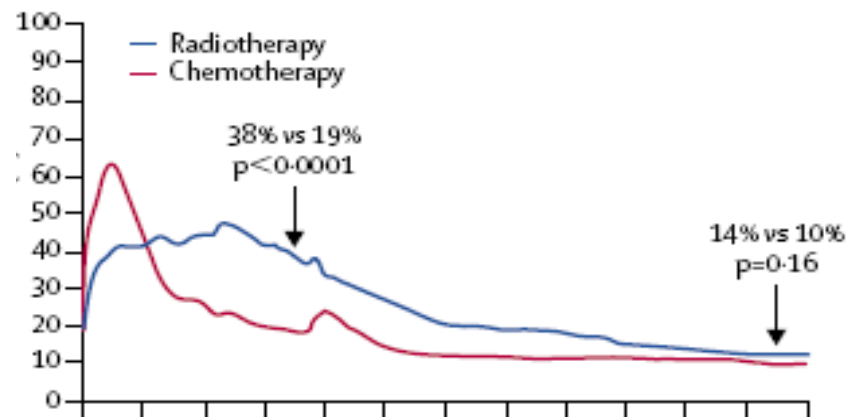


Figure 3: Relapse-free rate by allocated treatment

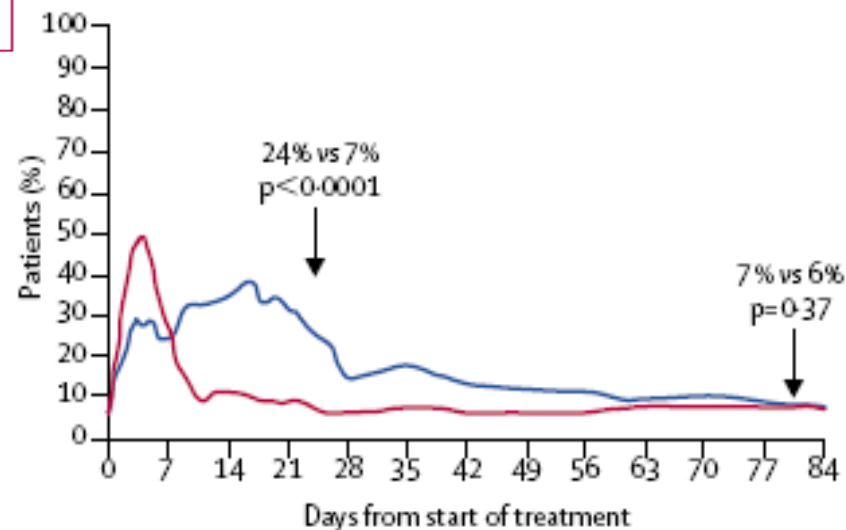
AUC 7

cave: Unterdosierungen vermeiden

A Proportion unable to do normal work



Proportion of patients with moderate or severe lethargy



TE19/30982: Long-term follow-up

	Radiotherapy	Carboplatin
Patients	904	573
Median follow-up	6.4 yrs	6.5 yrs
% followed >5 yrs	80%	76%
Relapses	37	29
<3 yrs from entry	35	28
≥ 3 yrs from entry	2 (61* & 64 mths)	1 (50mths)
5 yr RFR (95% CI)	96% (95%, 97%)	95% (92%, 96%)
Seminoma death	1*	0
HR (90% CI)	1.25 (0.83, 1.89)	

**NB these patients also reported under 30Gy vs 20 Gy TE18/19 results)*

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 Joffe, R de Wit, N A MRCTE19 collaborators and the EORTC 30982 collaborators*

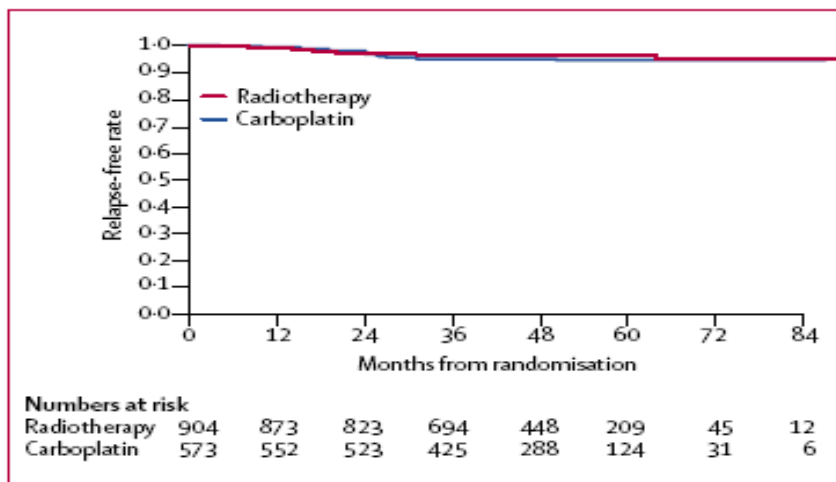
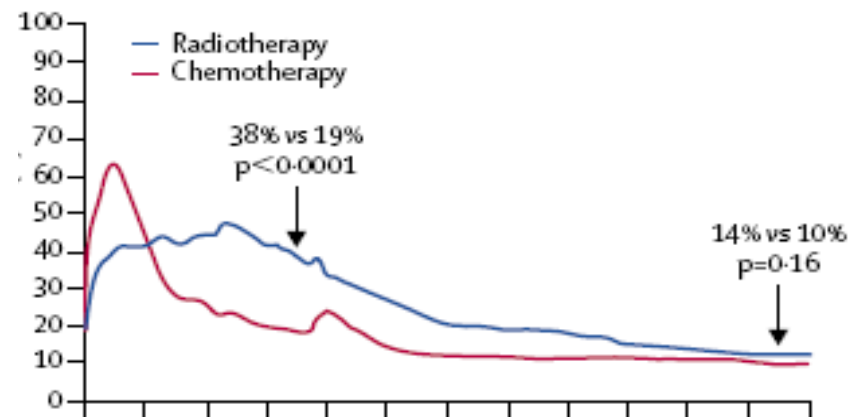


Figure 3: Relapse-free rate by allocated treatment

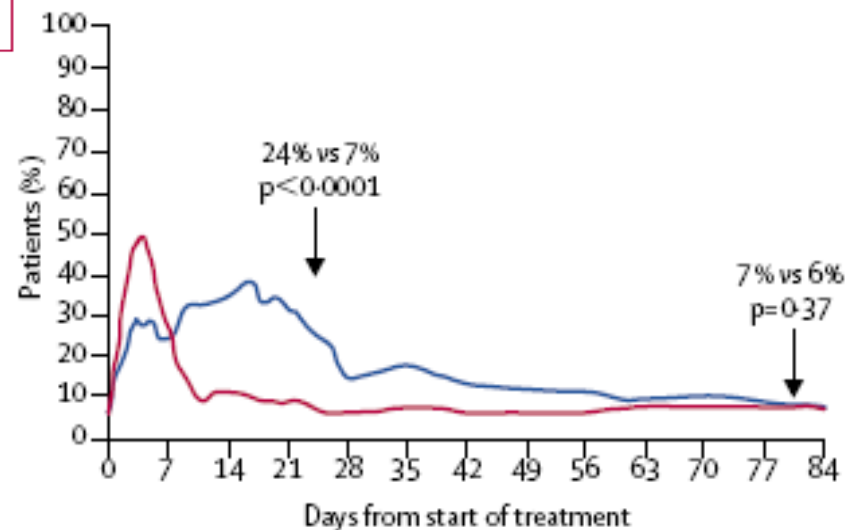
AUC 7

cave: Unterdosierungen vermeiden

A Proportion unable to do normal work



Proportion of patients with moderate or severe lethargy



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 Joffe, R de Wit, N A MRCTE19 collaborators and the EORTC 30982 collaborators*

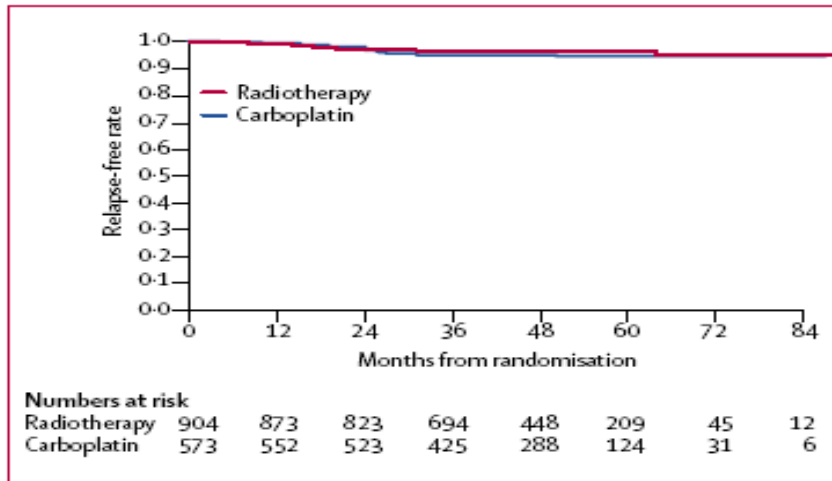
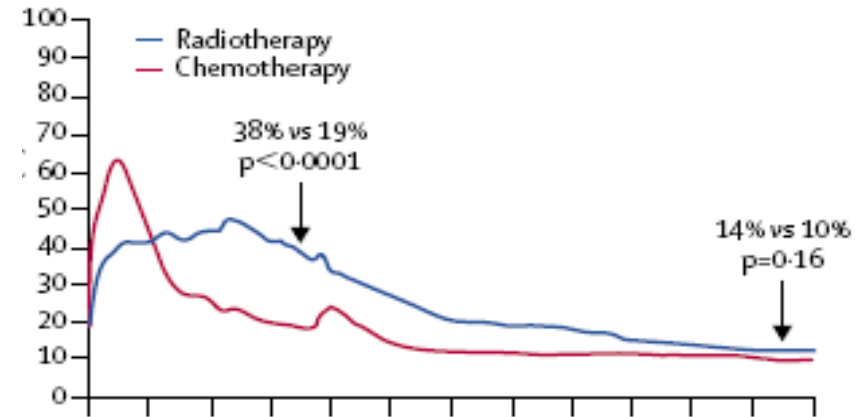


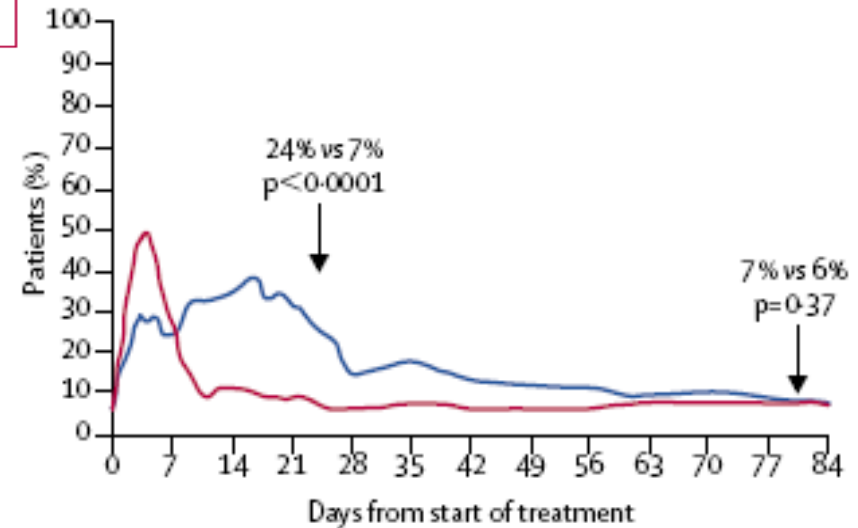
Figure 3: Relapse-free rate by allocated treatment

AUC 7
cave: Unterdosierungen vermeiden

A Proportion unable to do normal work

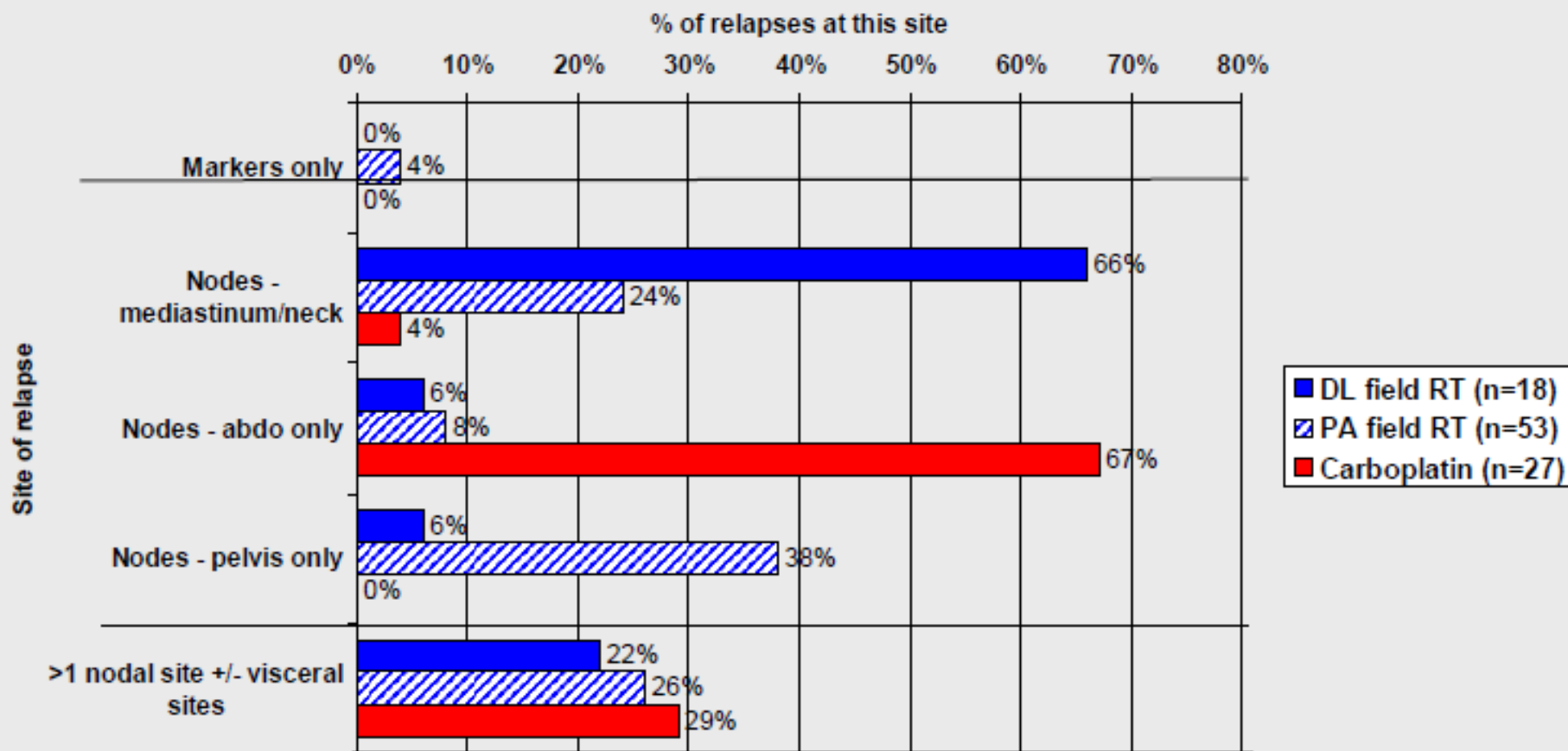


Proportion of patients with moderate or severe lethargy



All trials: Sites of relapse

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



TE19: How was relapse detected?

All relapses after start of treatment

1 st indicator of relapse	Radiotherapy (n=904)			Carboplatin (n=573)		
	No. rels	% of rels	% of pts	No. rels	% of rels	% of pts
Symptoms/exam ⁿ	16	57%	1.8%	5	23%	0.9%
Markers	6	20%	0.7%	3	14%	0.5%
Abdo CT	3	11%	0.3%	13	59%	2.3%
Chest CT	2	7%	0.2%	1	5%	0.2%
Pelvic CT	1	4%	0.1%	0	-	-
Chest Xray	0	-	-	0	-	-
<i>Not yet known</i>	5	-	-	5	-	-
Total relapses	33	100%	3.7%	27	100%	4.7%

Surveillance ist eine Option im Seminom CS I, 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
 - Tumorgröße > 4 cm n.s.
 - Rete testis Infiltration n.s.
 - Alter n.s.
 - HCG Erhöhung n.s.

Tandstad 512 Patienten (ASCO 2010)

Leung 484 Patienten (ASCO 2010)

- Therapie Seminom im Stadium I
- Therapie "good risk" Tumoren
- Therapie weit fortgeschritten metastasierter Tumoren
- Salvagetherapie metastasierter Patienten
- Nachsorgekonzepte
- Thema "Survivorship"
- Die besonderen "Tricks"

Randomisierte Studien in "good risk" Tumoren

- 12 klinische Studien wurden untersucht
- 4 Studien mit "PE" [Cis 20 mg/m² + Eto 100 mg/m² x 5]; anhaltende Remissionen mit 81%, 82%, 86% und 87% bei insgesamt n = 414 Patienten; Median 85%.
- 5 Studien mit "PEB" [Cis 20 mg/m² + Eto 100 mg/m² x 5 + Bleo 30 mg/m² x 3]; anhaltende Remission mit 86%, 87%, 90%, 91% und 92% bei insgesamt n=789 Patienten; Median 90%
- Cisplatin + Etoposid nur 3 Zyklen - "no go"
- Carboplatin statt Cisplatin - "no go"

Feldman, JAMA 2008
Einhorn, ASCO 2009

Kein Bleomycin

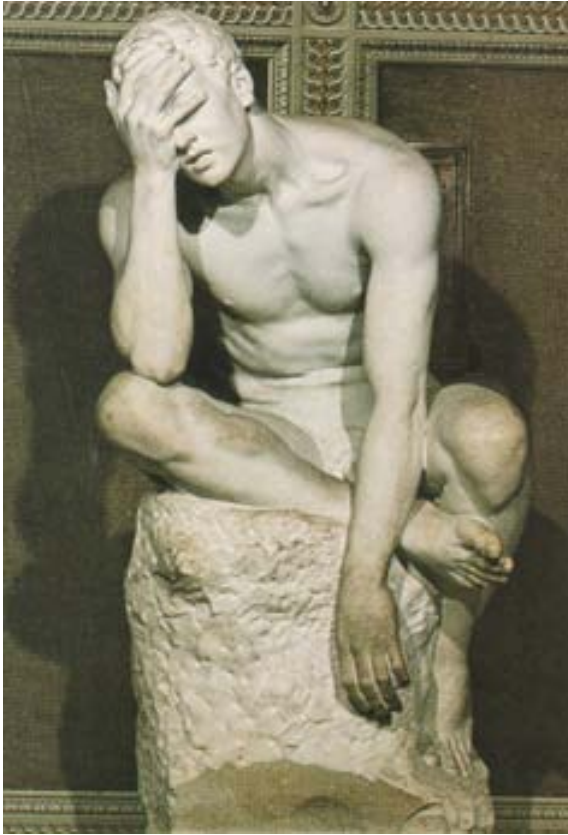
- Vorbestehende schwere Lungenerkrankung
- "Ältere" Patienten (exakte Altersgrenze ist strittig)
- "Eingeschränkte" Lungenfunktion bzw. DLco
- Abfall der DLco um mehr als 30%
- Nierenfunktionseinschränkung < 80 ml/min

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



O'Sullivan, Ann Oncol 2003,14:91

- Therapie Seminom im Stadium I
- Therapie "good risk" Tumoren
- Therapie weit fortgeschritten metastasierter Tumoren
- **Salvage Therapie rezidivierender/refraktärer Patienten**
- Nachsorgekonzepte
- Thema "Survivorship"
- Die besonderen "Tricks"



- Rezidive sind selten
- Patientengruppe ist heterogen
- Unterschiedliche Vortherapien
- Remissionsdauer heterogen
- Häufig fortgeschrittene Tumoren
- Rezidivtherapie ist toxisch
- **Therapiefehler sind häufig !**

	Total number of patients, <i>N</i> = 49
Patients without deviations during first-line or first-salvage treatment	16 (33%)
Inadequate number of first-line treatment cycles	
Too few according to risk group ^a	4 (8%)
Too many according to risk group ^a	3 (6%)
Premature timing of surgery during first-line treatment	1 (2%)
Inadequate number of first-salvage treatment cycles	
Less than four cycles	16 (33%)
More than four cycles	2 (4%)
Premature timing of surgery during first-salvage treatment	7 (14%)

Prognosefaktoren bei Rezidiv oder Progress nach primärer Chemotherapie

	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 (vor allem ZNS)
Tumormarker im Rezidiv	AFP niedrig (≤ 1000 ng/ml) HCG niedrig (≤ 1000 U/l)	AFP stark erhöht (> 1000 ng/ml) HCG stark erhöht (> 1000 U/l)

"The International Prognostic Factor Study Group"

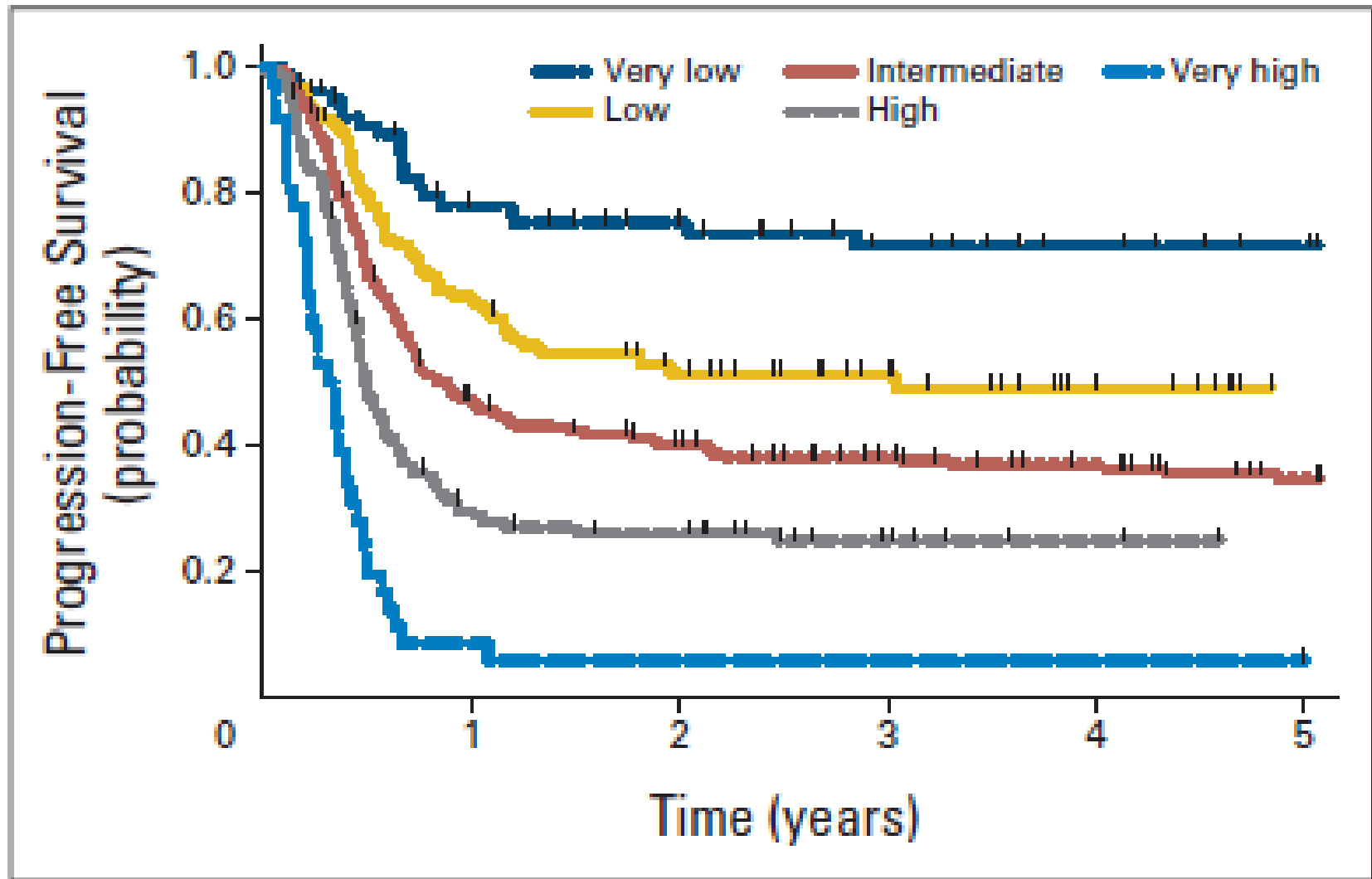
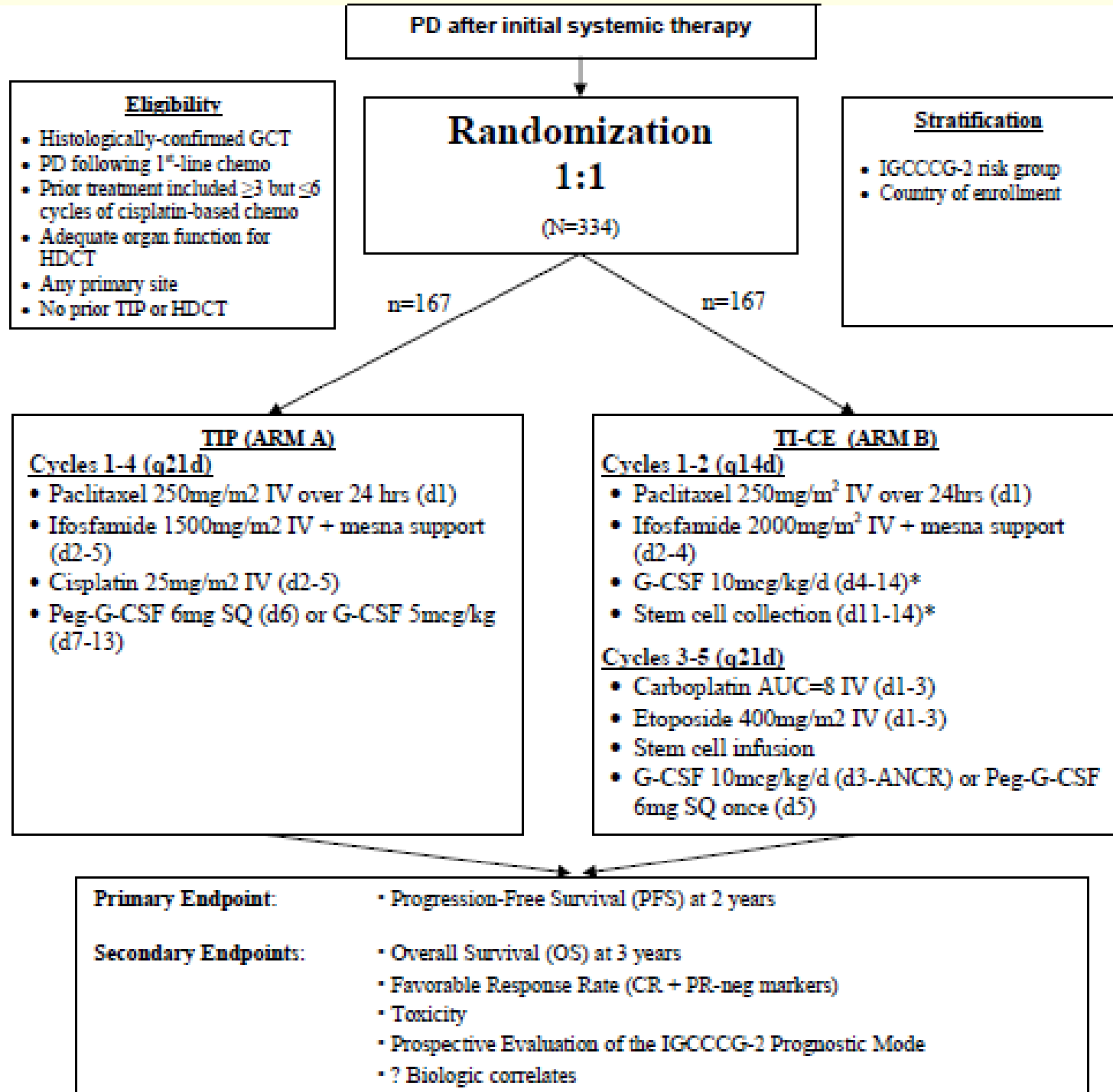


Fig 1. Progression-free survival according to prognostic category (validation set plus patients with seminoma).

International "TIGER" trial



SMW

Swiss Medical Weekly

Originals • Evidence-based Medicine • Reviews

July 2018
Vol. 148

The European Journal of Medical Research

New joint version of SMW

Cellular and immune responses

Role of the thymus in allogeneic HSCT

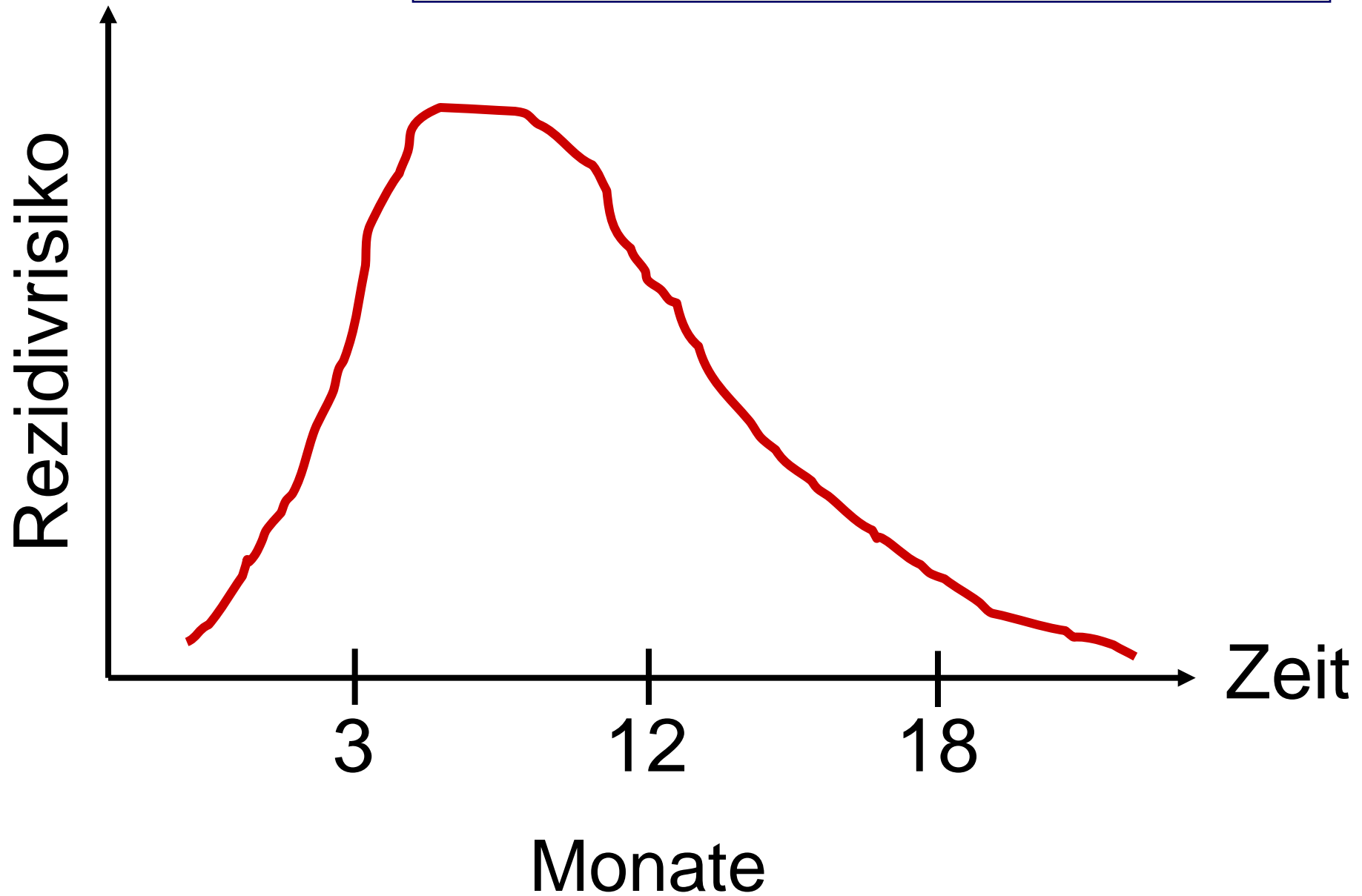
Optimizing treatment with rituximab

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 Seifert^g, Katrin Zaugg^h, Anja Lorchⁱ, Frank Mayer^j, Jörg Beyer^k, Maria De Santis^l, Silke Gillessen^d

<http://www.smw.ch/>

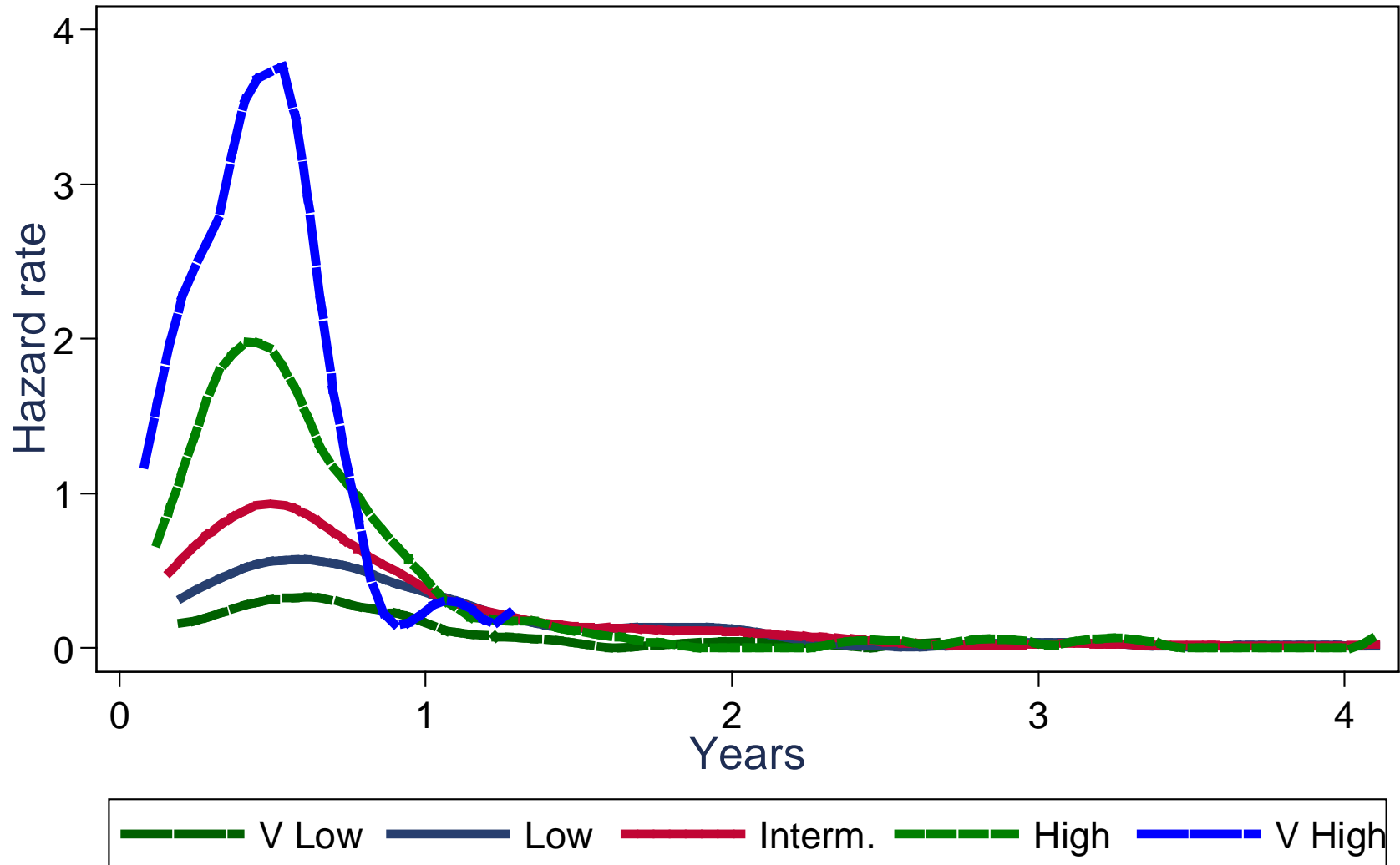
Hypothetischer Verlauf des Rezidivrisikos
nach abgeschlossener Primärtherapie



Rezidivrisiko ("Hazard") nach erster Salvagetherapie

Progression-Free Survival

All patients



Konzept Nachsorge (1)

Scenario

Sem I unter Surveillance

Sem I nach Carboplatin Monotherapie

Sem I nach Radiotherapie

Sem IIA/B nach Radiotherapie

Sem metastasiert Chemotherapie

NSem I "low risk" unter Surveillance

NSem I "high risk" unter Surveillance

NSem I nach Chemotherapie

NSem metastasiert "good risk"

NSem metastasiert "intermediate/poor risk"

Nsem metastasiert nach Salvagetherapie

**überschaubare
Zahl
klinischer
Szenarien**

Konzept Nachsorge (2)

Scenario	Risiko
Sem I unter Surveillance	10-15%
Sem I nach Carboplatin Mono	5%
Sem I nach Radiotherapie	3%
Sem IIA/B nach Radiotherapie	10-15%
Sem metastasiert Chemo	10-15%
NSem I "low risk" unter Surveillance	10-15%
NSem I "high risk" unter Surveillance	45-50%
NSem I nach Chemotherapie	3%
NSem metastasiert "good risk"	10-15%
NSem metastasiert "intermediate/poor risk"	25-50%
Nsem metastasiert nach Salvagechemo	50-90%

Konzept Nachsorge (3)

Scenario	Risiko	Zeit
Sem I unter Surveillance	10-15%	früh
Sem I nach Carboplatin Mono	5%	
Sem I nach Radiotherapie	3%	
Sem IIA/B nach Radiotherapie	10-15%	
Sem metastasiert Chemo	10-15%	
NSem I "low risk" unter Surveillance	10-15%	früh
NSem I "high risk" unter Surveillance	45-50%	früh
NSem I "high risk" unter Chemo	3%	
NSem metastasiert "good risk"	10-15%	
NSem metastasiert "intermediate/poor risk"	25-50%	früh
Nsem metastasiert nach Salvagechemo	50-90%	früh

Konzept Nachsorge (4)

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

Das sind sie

- Therapie Seminom im Stadium I
- Therapie metastasierte Nichtseminome "good risk"
- Therapie weit fortgeschritten metastasierter Tumoren
- Salvagetherapie rezidivierender/refraktärer Patienten
- Nachsorgekonzepte
- Langzeitüberlebende "Survivorship"
- Die besonderen "Tricks"

Save the Date

Third European Consensus Conference

Berlin, Germany

November 10-12, 2011

