



UKE

II. Medizinische Klinik, UCCH, Universitätsklinikum Hamburg – Eppendorf

DGHO Jahrestagung Stuttgart 2017

Therapie des "poor"-Prognose Patienten: Was ist zu beachten?

Prof. Dr. med. Carsten Bokemeyer

Direktor

II. Medizinische Klinik und Poliklinik

Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf



Hubertus Wald Tumorzentrum
Universitäres Cancer Center Hamburg

Ein Kompetenznetzwerk des UKE



- 1. Anstellungsverhältnis oder Führungsposition
 - Universitätsprofessor Universitätsklinikum Hamburg Eppendorf
 - Vorsitzender der DGHO, Vizepräsident Hamburger Krebsgesellschaft
Co-Sprecher CCC Netzwerk, Präsident Norddeutsche Gesellschaft Innere Medizin
- 2. Beratungstätigkeit
 - Lilly AG, Merck Serono, Bayer, Hexal AG, GSO, Ipsen
 - verschieden private und öffentliche Stiftungen
 - AOK Nordrhein / Hamburg
- 3. Aktienbesitz : nein
- 4. Honorare
 - Vortragshonorare bei wiss. Symposien (wechselnde Firmen)
- 5. Finanzierung wissenschaftlicher Untersuchungen
 - Finanzierungen im Rahmen von wissenschaftlichen - klinischen Studien (verschiedene Firmen)
- 6. Gutachtertätigkeit
 - v.a. für Forschungsförderer (DFG; DKH; Wilhelm Sander Stiftung, u.a.)
- 7. Andere finanzielle Beziehungen
 - Reisefinanzierungen zur Teilnahme an Kongressen (projektbezogen, verschiedene Firmen)

Agenda

- ✓ Fallvorstellung
- ✓ ‚Poor prognosis‘ damals und heute
- ✓ Besondere Situation, besondere Maßnahmen
- ✓ Intensität der Primärtherapie

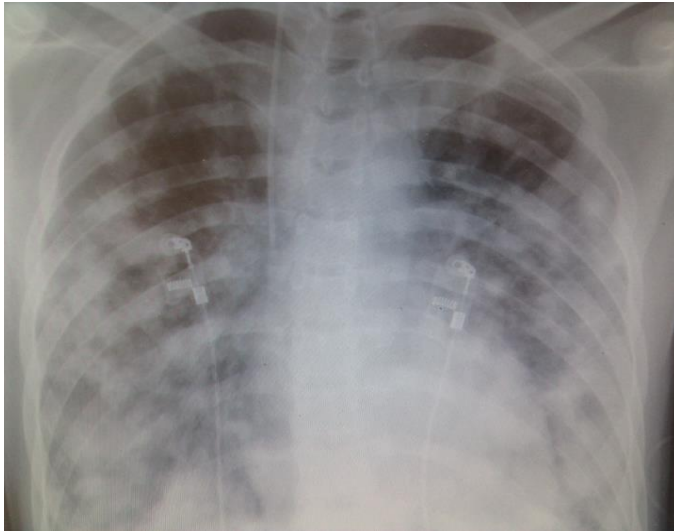
Falldarstellung

- 17-jähriger Patient
- Leistungsknick
- Deutliche Belastungsdyspnoe
- Gewichtsverlust -3 kg
- Häufiges Wasserlassen
- Vermehrtes Durstgefühl
- Keine Vorerkrankungen
- Keine Allergien

Untersuchungsbefund:

- Tachykardie 125/min.
- sO₂ 91% RL
- AG bds. abgeschwächt
- Exsikkose

Falldarstellung

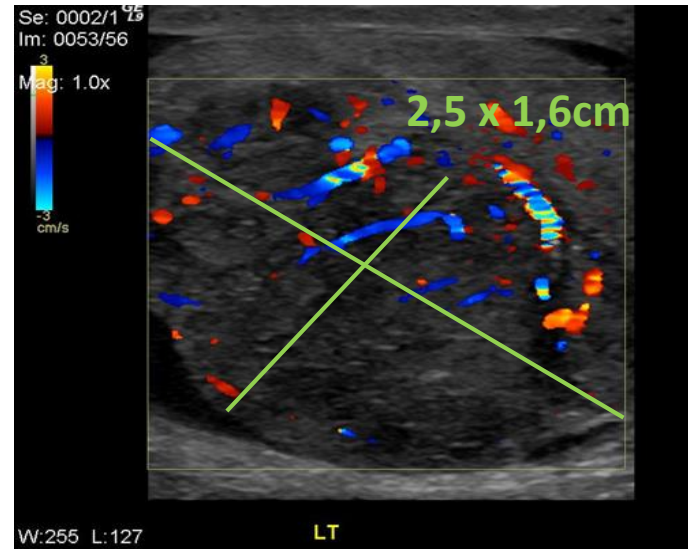


Falldarstellung



KM-CT Abdomen

Sono Hoden links



Frage 1

Welche Aussage zur Orchiektomie trifft zu?

1. Histologische Sicherung

2. ...

Eine **Orchiektomie** kann bei **vitaler Bedrohung** und eindeutiger Klinik-/Markerkonstellation **verschoben** werden, z.B. zusammen mit RTR.

Orchiektomie nach Polychemotherapie

IN PATIENTS WITH ADVANCED METASTATIC GCT AND/OR THOSE WITH IMPEDING ORGAN FAILURE, ORCHIECTOMY CAN BE POSTPONED UNTIL THE COMPLETION OF CHEMOTHERAPY. HOWEVER REMOVAL OF THE TUMOUR BEARING TESTICLE IS MANDATORY (1,2,3) AFTER TERMINATION OF CHEMOTHERAPY

1. S. Ramsey, G. Kerr, G.C.W. Howard, R. Donat. Orchidectomy after Primary Chemotherapy for Metastatic Testicular Cancer *Urol Int* 2013;91:439–444
2. B Vinusha Reddy, A Sivakanth, G Naveen Babu, Krishnamurthy Swamyvelu, YG Basavana Goud, BA Madhusudhana, Vasu Reddy Challa. Role of chemotherapy prior to orchiectomy in metastatic testicular cancer—is testis really a sanctuary site? **ecancer** 2014, **8**:407 DOI: 10.3332/ecancer.2014.407
3. Miller RE *et al* (2013) Pathological findings after primary chemotherapy in patients undergoing simultaneous orchidectomy and retroperitoneal lymph node dissection for advanced germ cell tumours *BJU Int* 111, E152–7

Table 4. Outcomes of orchidectomy after chemotherapy

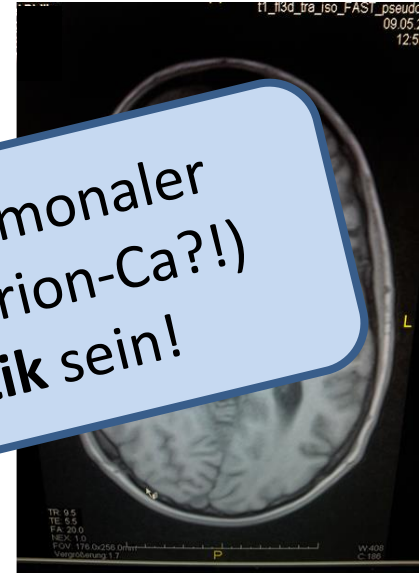
Reference	Patient No.	Time to orchidectomy, median (range)	Primary chemotherapy	Initial pathology, seminoma/NSGCT/ mixed or unclassified	Viable tumour	Mature teratoma	Scar
Ramani et al. [2], 2008	33	7 months (3–73)	26 BEP 4 platinum + etoposide 3 vincristine	13/17/3	12 (36%)	0	21 (64%)
Geldart et al. [3], 2002	60	7 weeks after chemotherapy (3–152), 3 orchidectomies during chemotherapy	58 cisplatin 1 carboplatin 1 vincristine	18/41/1	6 (10%) (+5 CIS)	18 (30%)	36 (60%)
Ondrus et al. [4], 2001	36	not specified	vincristine/BEP	not specified	3 (8%)	15 (42%)	18 (50%)
Leibovitch et al. [5], 1996	160	not specified	not specified	0/160/0	40 (25%)	50 (31%)	70 (44%)
Oliver et al. [6], 1996	18	not specified	1 BEP 1 vincristine/bleomycin/ cisplatin 4 chemoresistant disease	4/14/not specified ^a	5 (28%)	4 (22%)	9 (50%)
Bottomley et al. [7], 1990	25	22 weeks (11–238)	not specified	9/7/remainder not specified	7 (28%)	not specified	15 (60%)
Chong et al. [8], 1986	16	not specified	14 CISCA + vinblastine/bleomycin 1 vinblastine/bleomycin 1 cisplatin	1/11/4	4 (25%)	3 (19%)	9 (56%)
Greist et al. [9], 1984	20	not specified	20 cisplatin combination chemotherapy	1/19/not specified	3 (15%)	6 (30%)	11 (55%)

BEP = Bleomycin, etoposide, cisplatin; CISCA = cisplatin, cyclophosphamide, doxorubicin hydrochloride.
^a One additional case of late seminoma after 9 years following NSGCT reported.

Falldarstellung

- β hCG 2.39x10⁶ U/l [< 3 U/l]
- AFP 21.3 kU/l
- LDH 800 U/l

Bei klinischen Verdacht oder auch bei bipulmonaler Filiarisierung mit hohen β hCG-Werten (Chorion-Ca?!) sollte ein **cmRT** Teil der **Primärdiagnostik** sein!

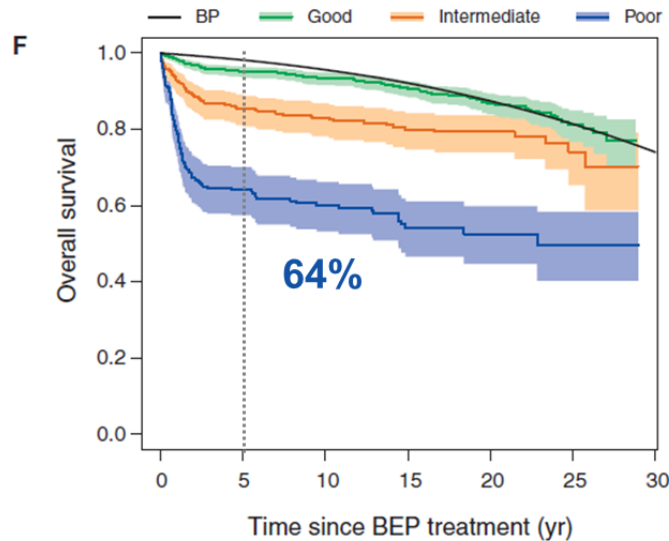


- Primärtumor wahrscheinlich – Chorionkarzinom?
- (beta-hCG-induzierte) Hyperthyreose
- Zentraler Diabetes insipidus bei Hirnmetastasen

Prognosis	5-year survival	Seminoma	Non-seminoma
Good	90%	<ul style="list-style-type: none"> Any primary location No non-pulmonary visceral metastases Any marker level 	<ul style="list-style-type: none"> Testis or primary extragonadal retroperitoneal tumor No non-pulmonary visceral metastases Low markers (AFP < 1,000 ng/ml, HCG < 5,000 IU/l) LDH < 1.5 x normal level
Intermediate	75%	<ul style="list-style-type: none"> Any primary location Presence of non-pulmonary visceral metastases (liver, CNS, bone, intestinum) Any marker level 	<ul style="list-style-type: none"> Testis or primary extragonadal retroperitoneal tumor No presence of non-pulmonary visceral metastases Intermediate markers AFP 1,000-10,000 ng/ml HCG 5,000-50,000 IU/l LDH 1.5-10 x normal level
Poor	50%	<ul style="list-style-type: none"> Does not exist 	<ul style="list-style-type: none"> Primary mediastinal GCT with or without testis Presence of non-pulmonary visceral metastases (liver, CNS, bone intestinum) High markers AFP < 10,000 ng/ml HCG > 50,000 IU/l LDH > 10 x normal level

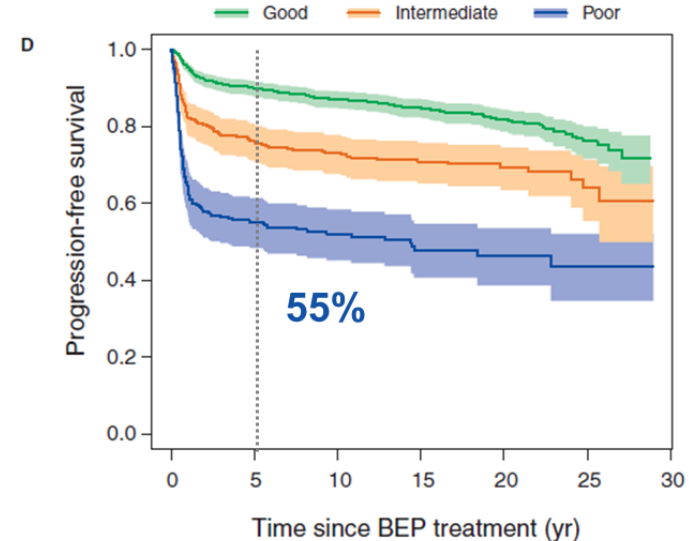
Poor prognosis – damals und heute

Author	N pts eligible	% poor prognosis	Regimen	5-yr OS	5-yr PFS
IGCCCG 1997	5.202	16%	Cis-based	48%	41%



1 IGCCCG 1997

2 Kier Eur Urol 2017



Frage 2

Welches primäre therapeutische Vorgehen schlagen Sie dem Patienten vor?

1. Primäre Chemotherapie mit 4 Zyklen Cisplatin/Etoposid/Bleomycin (PEB) volldosiert
2. Primäre Chemotherapie mit 4 Zyklen Cisplatin/Etoposid/ Ifosfamid (PEI) volldosiert
3. Vorphase mit Cisplatin/Etoposid über 3 Tage gefolgt von 4 Zyklen PEI
4. Vorphase CE, gefolgt von einer sequenziellen Hochdosischemotherapie mit 3x HD-PEI

Primärtherapie bei Poor prognosis Patienten

- BEP x 4 Standard für intermediate und poor prognosis Patienten^{1,2}
- Historische Überlebensdaten (IGCCCG 1975-1990) der poor prognosis Patienten mit 5-J.-PFS 41% und 5-J.-OS 48%³
- Besonders ungünstige Verläufe bei mediastinalem Primärtumor und oder nicht-pulmonaler viszeraler Metastasierung³
- Klinische Studien bei intermediate und poor prognosis Patienten fokussierten auf Dosisintensivierung oder Paclitaxel-haltige Kombinationen⁴⁻⁷

1 Williams NEJM 1987
6 de Wit JCO 2012

2 Oldenburg Ann Oncol 2013
7 Feldman JCO 2016

3 IGCCCG JCO 1997

4 Motzer JCO 2007

5 Daugaard Ann Oncol 2011



Heterogenität der Poor prognosis Kategorie

Ta
pr

2-J.-PFS

Risk group	Features	Percentage estimated two-year survival rate (95% CI)	Number of patients (% of entire population)
Good-poor	Gonadal or retroperitoneal primary site without visceral metastases	75 (65–85)	80 (24)
Intermediate-poor	Other than favorable or unfavorable	60 (52–65)	209 (63)
Poor-poor	Mediastinal primary site with lung metastases	28 (9–47)	24 (7)
	or Gonadal/retroperitoneal primary site with visceral metastases and without abdominal metastases	36 (12–60)	19 (6)

2-J.-OS

Table 3. Risk grouping for overall survival among 332 'poor prognosis' NSGCT patients based on CART analysis.

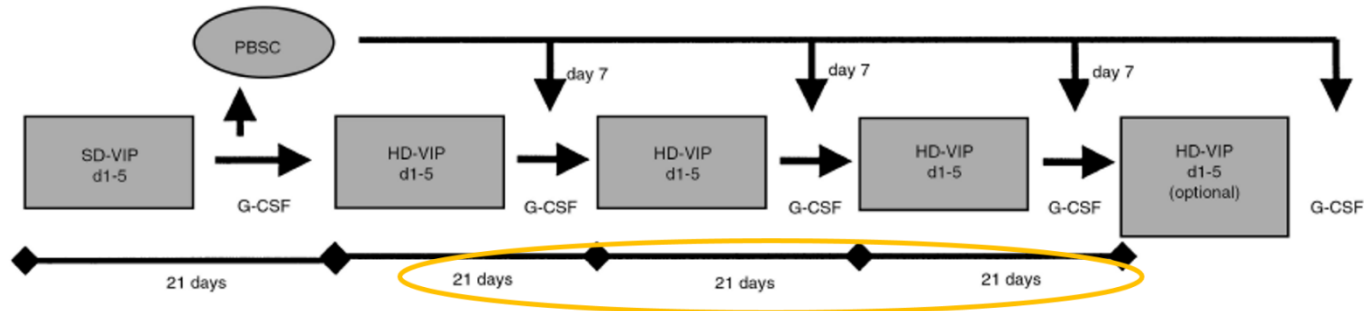
Risk group	Features	Percentage estimated two-year survival rate (95% CI)	Number of patients (% of entire population)
Good-poor	Gonadal/retroperitoneal primary site without visceral metastases	84 (76–92)	80 (24)
Intermediate-poor	Other than favorable or unfavorable	64 (52–72)	227 (68)
Poor-poor	Visceral metastases plus mediastinal primary site	49 (29–70)	25 (8)

Primäre Hochdosischemotherapie – was und für wen?

Author	Phase	N pts eligible	% poor prognosis	Regimen	Cycles	Fav RR (CR/sCR/PRm-)	OS
Chevreau 1993 & Droz 2007	II RCT	114	62%	PVeBV	3 - 4	63%	63% (4-yr, CR)
Motzer 1993	II	28	82% (Indi)	PVeBV → HD-PEC			
Motzer 1997	II						
Decatris 2008							
Schn							68% (5-yr)
Hart						75% (5-yr)	64% (5-yr)
Necch						65%	63% (5-yr)
				→ HD-CisEto → HD-Carbo	2 / 1 / 2 / 1	69%	59% (5-yr)
Motzer 2			79%	BEP	4	59%	69% (2-yr)
		108		BEP → HD-CEC	2 / 2	64%	67% (2-yr)
Daugaard 2011	III	58	100%	BEP	4	33% (CR)	66% (2-yr)
		62		VIP → HD-VIP	1 / 3	45% (CR)	73% (2-yr)

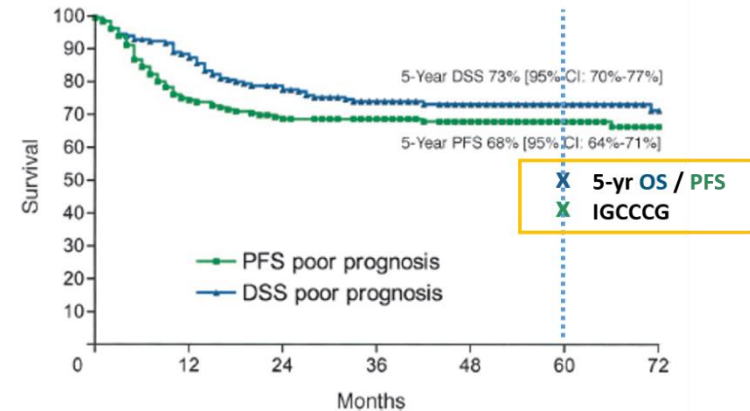
Beide randomisierten Phase III-Studien konnten den Vorteil einer primären HD-Chemo für das Gesamtkollektiv nicht belegen, HD-CEC zu toxisch und für HD-PEI zu wenig Patienten!

Primäre Hochdosischemotherapie – GTCSG Phase II-Studie



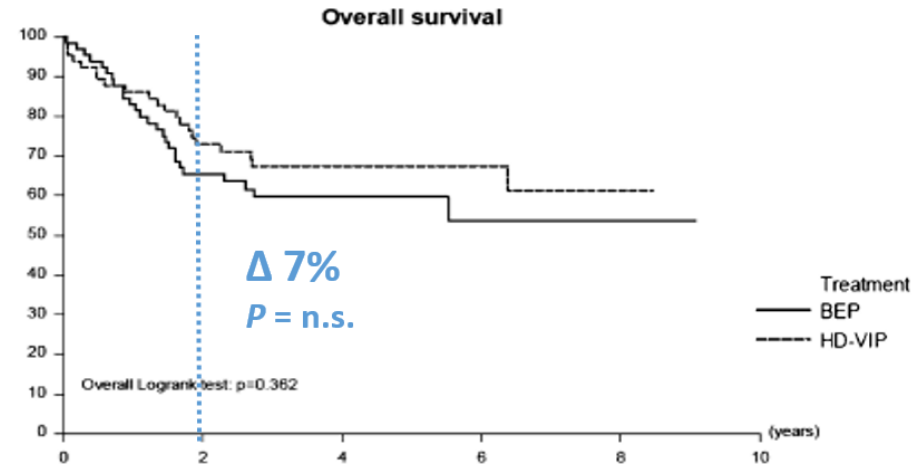
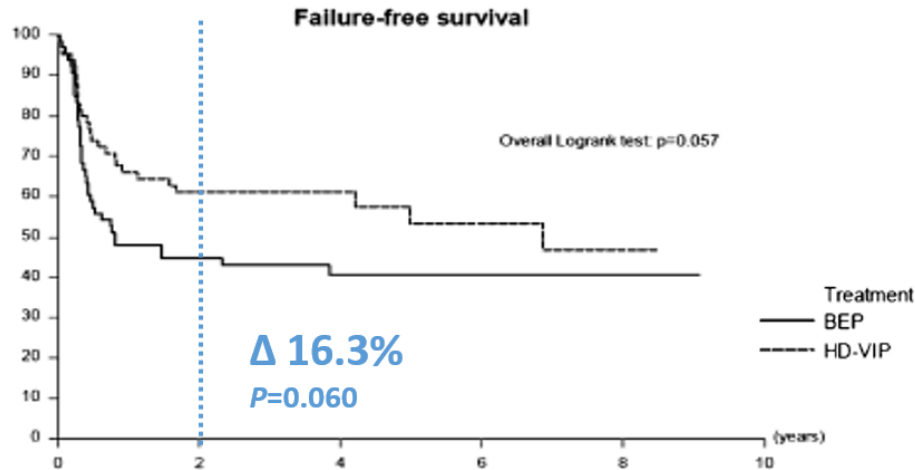
HD-VIP, d1-5, q3w^[2]

- Cisplatin 100mg/m²
- Etoposide 1.500mg/m²
- Ifosfamide 2.4g/m²
- AutoSCT, 2x10⁶ CD34+/kg, d7



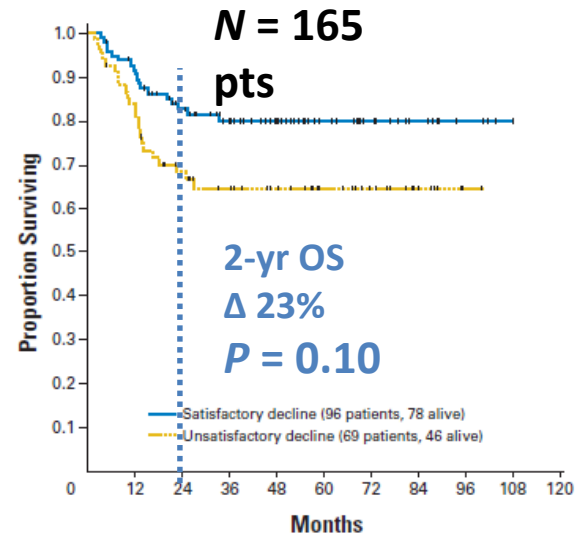
Primäre Hochdosischemotherapie – EORTC Phase III-Studie

- Schlechte Rekrutierung ($N = 137/222$)
- Randomisierter Vergleich 4 x BEP versus 1 x PEI → 3 x HD-PEI + AutoSZT



Phase III RCT – STM decline and HD-CEC

- Prospective phase III RCT of unselected poor prognosis pts
- $N = 108$ pts BEP + HD-CEC vs. $N = 111$ pts BEP alone
- No advantage for HD-CTX for general poor prognosis pts
- **$N = 166$ pts (76%) eligible for marker-decline cohort analysis**
- **TTF significantly improved by HD-CTX, trend also for OS**



	Unsatisfactory Decline (n = 67)				Satisfactory Decline (n = 95)			
	BEP (n = 29)		BEP + HDCT† (n = 38)		BEP (n = 62)		BEP + HDCT (n = 33)	
	No.	%	No.	%	No.	%	No.	%
Time-to-Treatment Failure								
Failure free	9	31	21	55	39	63	18	55
CR, %								
One-year durable	34		61		66		58	
95% CI	17 to 52		45 to 76		54 to 78		41 to 74	
<i>P</i> , unadjusted‡			.03				.50	
<i>P</i> , adjusted§			.04				.74	

Motzer et al., JCO 2007

Hintergrund Tumor Marker Decline

50-70% of pts with elevated STM at primary diagnosis. Inadequate decline cut off: HCG >3-3.5d / AFP > 7d [1].

Author	N pts	Proportion inadequate decline AFP	Proportion inadequate decline HCG	Outcome parameter	MHL predictive for treatment response / survival
Toner ²	198	11%	22%	MHL	Yes
Murphy ³	54	53%	63%	MHL	HCG only
Gerl ⁴	147	36%	32%	MHL	Yes
de Wit ⁵	669	19%	23%	MHL	No
Fizazi ⁶	653	39%	30%	MHL, time to normalization (TTN)	HCG only
Motzer ⁷	166	15%	43%	MHL	Yes
Fizazi ⁸	254	25%	61%	TTN	Yes

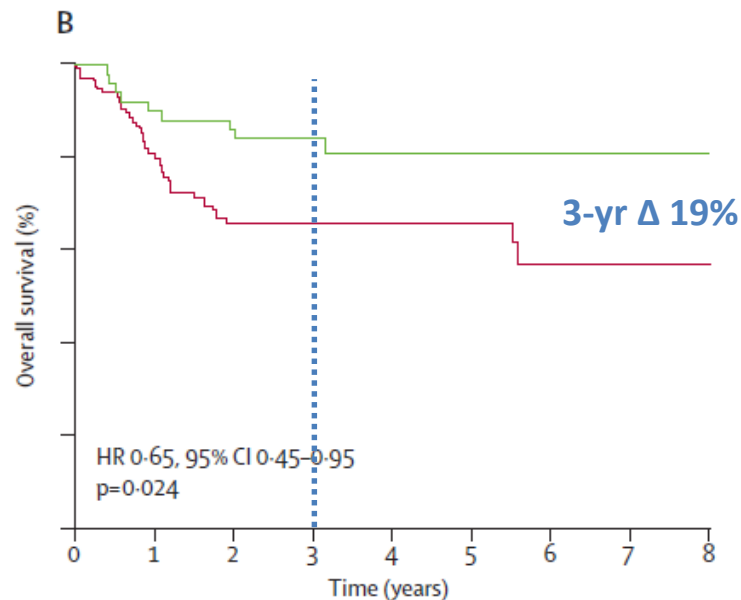
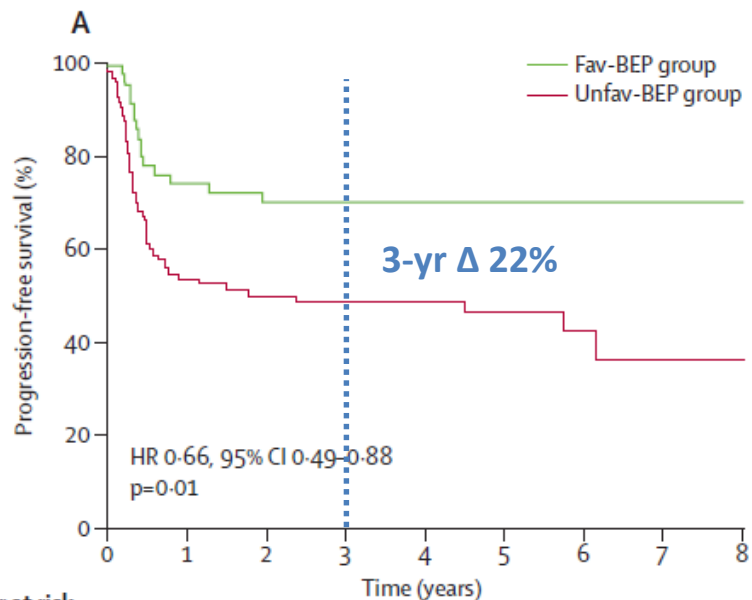
1 Vogelzang Cancer Res 1982
4 Gerl Clin Cancer Res 1996
7 Motzer JCO 2007

2 Toner Cancer Res 1990
5 de Wit Br J Cancer 1997
8 Fizazi Lancet Oncol 2014

3 Murphy Cancer 1994
6 Fizazi JCO 2004

GETUG13: BEP & serum tumor marker decline

N = 159 pts, randomized in SD arm



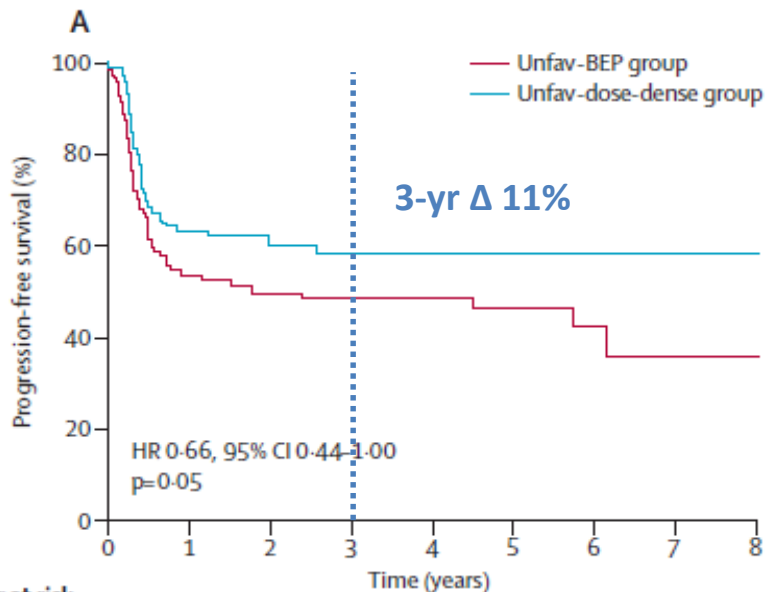
Number at risk

	0	1	2	3	4	5	6	7	8
Fav-BEP group	51	37	33	28	22	19	13	7	1
Unfav-BEP group	98	46	37	31	30	20	9	2	1

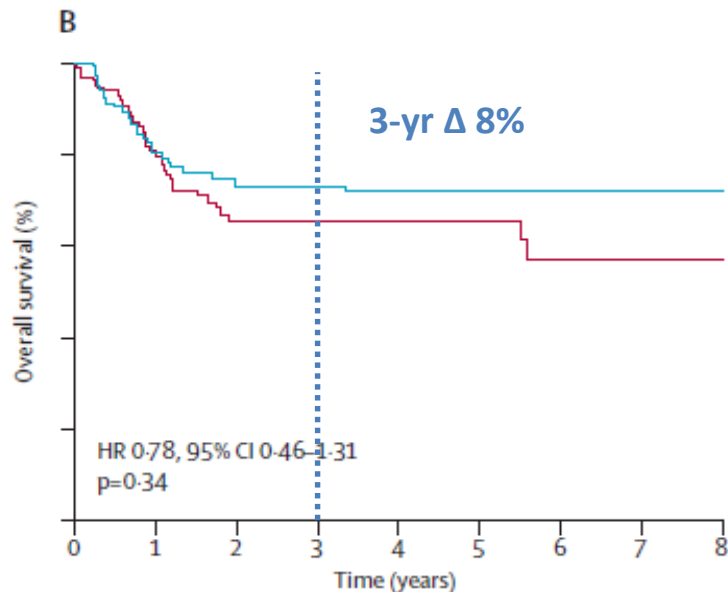
	0	1	2	3	4	5	6	7	8
Fav-BEP group	51	44	39	33	25	22	15	9	2
Unfav-BEP group	98	68	47	37	35	25	10	3	2

GETUG13: Inadequate decline → Intensification

N = 203 pts: Vergleich PEB vs Intensive Ctx bei inadäquatem Markerabfall



Number at risk		0	1	2	3	4	5	6	7	8
Unfav-BEP group	98	46	37	31	30	20	9	2	1	
Unfav-dose-dense group	105	60	47	41	34	22	12	7	4	



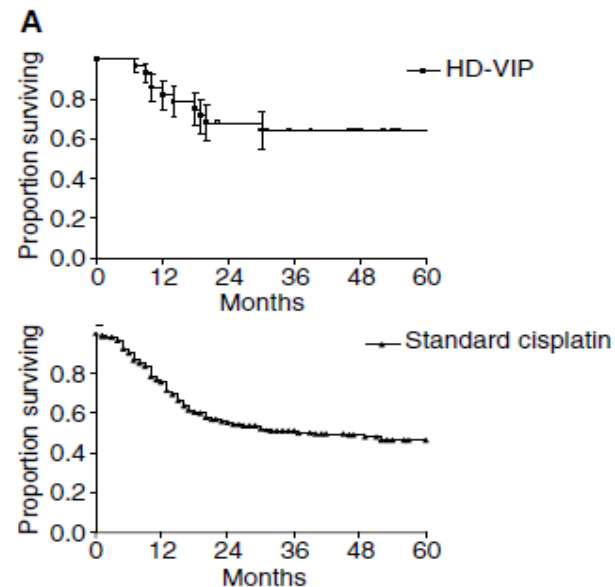
Number at risk		0	1	2	3	4	5	6	7	8
Unfav-BEP group	98	68	47	37	35	25	10	3	2	
Unfav-dose-dense group	105	76	56	47	37	23	13	7	4	

Primäre Hochdosischemotherapie – Mediastinaler Primärtumor

- Prospektive GTCSG Phase II-Studie
- $N = 28$ pts

PMNSGCT absolute poor prognostic feature

> 90% of pts with relapsed PMNSGCT fail to obtain a durable CR in the salvage setting (incl. HD-chemo)²⁻⁵.



	Patients at risk						median OS (mos)
HD-VIP	28	24	19	16	12	8	—
Standard cisplatin	253	174	113	80	66	53	40

HR: 0.59 (95% CI, 0.38 – 1.01)

Primäre Hochdosischemotherapie - Hirnmetastasen

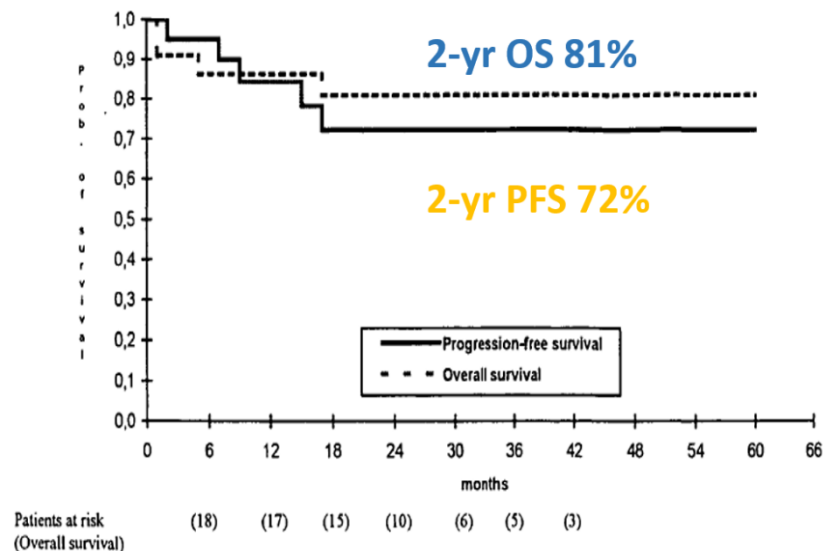
- Subgroup analysis of the HD-VIP phase II trial²
- N = 22 pts HD-VIP +/- RT

G3-Registerstudie (N = 223 pts)³

Hirnmetastasen absolutes poor prognosis

Charakteristikum (multiple schlechter)

Primäre HD-Chemo ohne sicheren OS-Benefit, aber kleine Patientenzahl



Falldarstellung

Vorphase mit Cisplatin 20mg/qm + Etoposid 75mg/qm d1-3

Komplikationen: Pulmonale Hämorrhagie, Pneumothorax, ARDS, invasive Beatmung

**1. Zyklus PEI: Cisplatin 20mg/qm + Etoposid 75mg/qm + Ifosfamid 1.2g/qm d1-5
mit anschließender Stammzellapherese (3 Präparate á 6.3×10^6 CD34+)**

**3 x HD-PEI: Cisplatin 20mg/qm + Etoposid 300mg/qm + Ifosfamid 2.0g/qm d1-5
mit anschließender autologer Stammzelltransplantation Tag 7**

Nach 5 Wochen **Resttumorresektion mittels RPLND + Ablatio testis links**
Histologie: Nekrose

Fazit: Markernegative PR

Frage 3

Welche weiteren Maßnahmen veranlassen Sie wegen der cerebralen Metastasierung?

1. Keine, die Systemtherapie ist ausreichend
2. Konsolidierende Ganzhirnradiatio
3. Additive stereotaktische Radiatio residueller Läsionen
4. Additive neurochirurgische Sanierung residueller Läsionen

Prognostic Factors and Treatment Options— An Analysis From the Global Germ Cell Cancer Group

N= 523 pts.

N= 228 pts. with upfront brain metastases

Multicenter, retrospective

Primary endpoint: 3-year OS

Secondary endpoint: 2-year PFS

Ergebnisse und mögliche Schlussfolgerungen

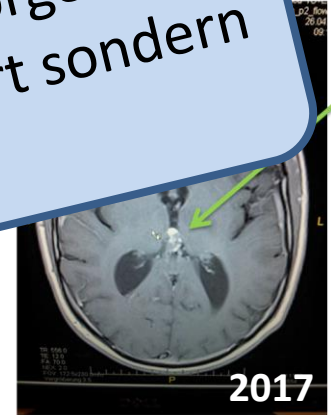
- Single-modality treatment in 103 pts. (45%), multimodality treatment in 125 pts. (53%)
- Neurosurgical resections not associated with improved OS
- Whole brain radiotherapy not associated with improved OS
- But use of multimodal management was not stratified due to initial brain response (CR, PR, SD)

Falldarstellung - Nachsorge

- Tumorfrei seit 5 Jahren
- Anhaltender Diabetes insipidus
→ Minirin-Substitution
- Vollständige Remission
(5 Jahre)
- Leichtgradige Dyspnoe
- Studien erfolgreich BWL
- Volle körperliche Belastbarkeit

2014

Dauer, Intervalle und Maßnahmen der Nachsorge sind bei Poor prognosis Patienten nicht standardisiert sondern erfolgen auf **individueller** Basis!



Fazit

- Verbesserung der Prognose +10-15% seit Veröffentlichung der IGCCCG Klassifikation
- Verzicht auf histologische Sicherung bei typischer Manifestation, Tumormarkernachweis und Lebensgefahr möglich
- Primäre Hochdosistherapie evaluieren bei inadäquatem Markerabfall, cerebraler Metastasierung oder primär mediastinaler Erkrankung
- Multimodale Therapie von Hirnmetastasen auf individueller Basis, Überlebensvorteil hieraus bisher nicht sicher abzuleiten
- Vorstellung an erfahrenen Zentren zwingend empfehlenswert
- Weitere Informationen hierzu unter www.hodenkrebs.de

Martinstraße 52
D-20246 Hamburg

Prof. Dr. med. Carsten Bokemeyer
Klinikdirektor
II. Medizinische Klinik und Poliklinik

c.bokemeyer@uke.uni-hamburg.de
www.uke.de



Vielen Dank für die Aufmerksamkeit.