

5. Behandling af metastatisk sygdom

5.1 Stadium IIA/B seminom (retroperitoneale glandler < 2 cm, 2-5 cm)

Tidligere har strålebehandling været standardbehandlingen for patienter med stadium IIA/B seminom (dvs. solitære retroperitoneale recidiver op til 5 cm). Det er nu oftest kun recidiver på op til 3 cm der bestråles på grund af øget risiko for recidiv ved større glandler/glandel konglomerater. Behandlingen gives med en dosis på mellem 30 og 36 Gy til den makroskopiske tumor (30Gy til stadium IIA og 36 Gy til stadium IIB) samt 20-24 Gy mod lymfeknuder i hele det para-aortale og det ipsilaterale bækkenområde. Behandlingen gives i fraktioner af 2 Gy, 5 fraktioner pr. uge. Den øvre grænse af feltet er den øverste kant af Th 11, og den nedre grænse er den øverste kant af acetabulum. For at reducere risikoen for påvirkning af fertiliteten skal der under strålebehandlingen anvendes testisbeskytter på den tilbageværende testikel. Behandlingen resulterer i en 6 års recidivfri overlevelse på 95% for stadium IIA og 89% for stadium IIB. Den samlede overlevelse er tæt på 100%.

Hos patienter med stadium IIA er strålebehandling fortsat den foretrukne behandling. Hos patienter med stadium IIB kan man istedet for strålebehandling vælge at behandle med 3 serier kemoterapi med cisplatin, etoposid og bleomycin (BEP), eller 4 serier EP. Kemoterapi er den foretrukne behandling hos patienter med mere udbredt lymfeknude metastasering i retroperitoneum.

5.2 Øvrige patienter tilhørende god prognosegruppe

Standardbehandling for alle patienter tilhørende den gode prognostiske gruppe er 3 serier kemoterapi med cisplatin, etoposid og bleomycin (BEP) givet hver 3. uge eller 4 serier etoposid og cisplatin, hvis der er kontraindikationer mod bleomycin. Stigende tumormarkører (AFP og hCG) – også uden positive radiologiske undersøgelser - er tegn på dissemineret sygdom og skal behandles som sådan. Ved retroperitoneale lymfeknuder på mellem 1-2,5 cm hos patienter med negative tumormarkører bør disse biopteres, UL eller CT vejledt, inden start på kemoterapi. Kirurgisk eksploration kan blive nødvendigt ved negativ biopsi og fortsat mistanke om dissemineret sygdom. Erfaringsmæssigt vil mindst 10-15% af sådanne patienter have lymfeknudesvulst af anden årsag og således fortsat stadium I sygdom uden spredning..

Effektiviteten af BEP, givet over 5 dage med etoposid 100 mg/m² og cisplatin 20 mg/m² daglig er ækvipotent med BEP med etoposid 165 mg/m² givet over 3 dage og cisplatin 50 mg/m² over 2 dage. Imidlertid medfører BEP givet over 3 dage øget risiko for langtidsbivirkninger i form af ototoksicitet, perifer neurotoksicitet eller Raynaud syndrom når der gives 4 serier kemoterapi. Derfor er 5-dags BEP regimet standard behandling ved den "intermediære" og "dårlige" prognostiske gruppe hvor 4 serier kemoterapi er nødvendig. Kemoterapien skal gives uden dosis-reduktion med et interval på 21 dage. Udsættelse kan kun sjældent komme på tale ved f.eks. febrilia, neutropeni eller trombocytopeni og bør være af så få dage som muligt. Normalt behøver patienten ikke at have normaliserede hæmatologiske parametre for at opstarte behandling, blot skal leucocytter/neutrocytter og trombocytter være stigende i forhold til laveste værdi (nadir) under den pågældende serie.

Der er ikke indikation for rutinemæssig brug af granulocytcoloni-stimulerende faktor (G-CSF) – dog kan profylaktisk anvendelse på empirisk basis anvendes hos ældre (> 40 år) eller på anden måde svækkede patienter. Ved febril neutropeni i foregående serie anbefales det dog at bruge G-CSF i efterfølgende serier. Ved langvarig peni kan det også være indiceret at bruge profylaktisk G-CSF for at undgå behandlingsudsættelse i efterfølgende serier.

5.3 Intermediær og dårlig prognostisk gruppe

Standardbehandlingen er 4 serier BEP. Der er behov for at forbedre overlevelse for begge disse grupper og patienterne bør derfor primært behandles i kliniske protokoller. Patienter med udbredt lever-, lunge- eller CNS metastasering bør evt. starte op med kemoterapi i mindre dosis eller færre dage for at undgå for massivt tumorhenfald inden fuld dosis opstartes.

Orkiektomi må ikke forhindre opstart af kemoterapi hos specielt patienter i den dårlige prognostiske gruppe og kan udsættes til kemoterapien er afsluttet.

Der er ikke evidens for at intensivering af den primære behandling med højdosis kemoterapi med autolog stamcelleinfusion bedrer overlevelsen. To randomiserede undersøgelser hos patienter med dårlig prognose har således været uden signifikant overlevelses gevinst.

5.3.1 Hjernemetastaser

Ca. 10% af alle patienter med svært dissemineret sygdom vil have hjernemetastaser, svarende til 1-2% af alle patienter med testis cancer. Ved recidiv ses metastaser i central nerve systemet (CNS) sædvanligvis som en del af et mere udbredt, systemisk recidiv og sjældent som eneste recidiv lokalisation. Patienter der har hjernemetastaser ved sygdomsdebut bliver langtidsoverlevende i 30-40% af tilfældene, mens patienter der udvikler hjernemetastaser under første linje behandling eller i forbindelse med recidiv, har en 5-års overlevelse på bare 2-5%. Den bedste prognose har patienter med solitær metastase ved den initiale stadieinddeling. Udredning på mistanke om CNS-metastaser skal ske med MR-scanning.

Den optimale behandlingssekvens (kemoterapi, strålebehandling, operation) er ikke klart defineret. Da der langt oftest vil være tale om en vidt dissemineret lidelse vil den systemiske behandling i form af kemoterapi dog være et naturligt første valg. Kemoterapi med kurativ intention er nødvendig hos alle patienter med hjernemetastaser. I en multivariat analyse af et patientmateriale med solitære hjernemetastaser bedredes prognosen, hvis strålebehandling blev kombineret med kemoterapi. Det er dog uklart om patienter der har opnået komplet remission på kemoterapi, efterfølgende skal behandles med strålebehandling. Det er heller ikke dokumenteret om der skal foretages sekundær resektion af eventuelle resttumorer efter kemoterapi.

Referencer:

1. Tandstad T, Smaaland R, Solberg A et al Management of seminomatous testicular cancer: A binational prospective population-bases study from the Swedish Norwegian testicular cancer study group. J Clin Oncol 2011;29:719-725
2. Garcia-del-Muro X, Maroto P, Guma J et al Chemotherapy as an alternative to radiotherapy in the treatment of stage IIA and IIB testicular seminoma: a Spanish Germ Cell Cancer Group Study J Clin Oncol 2008;26:5416-5421
3. Grimison PS, Martin R, Stockler MR, Damien B, Thomson DB et al. Comparison of Two Standard Chemotherapy Regimens for Good-Prognosis Germ Cell Tumors: Updated Analysis of a Randomized Trial. J Natl Cancer Inst 2010;102:1253-1262.
4. De Wit R, Skoneczna I, Daugaard G et al. Randomized Phase III Study Comparing Paclitaxel–Bleomycin, Etoposide, and Cisplatin (BEP) to Standard BEP in Intermediate-Prognosis Germ-Cell Cancer: Intergroup Study EORTC 30983. J Clin Oncol 2012;30:792799.
5. Daugaard G, Skoneczna I, Aass N et al. A randomized phase III study comparing standard dose BEP with sequential high-dose cisplatin, etoposide, and ifosfamide (VIP) plus stem-cell support in males with poor-prognosis germ-cell cancer. An intergroup study of EORTC, GTCSG, and Grupo Germinal (EORTC 30974) Ann Oncol 2011;22:1054-1061.
6. Motzer RJ, Nichols CJ, Margolin KA et al. Phase III Randomized Trial of Conventional-Dose Chemotherapy With or Without High-Dose Chemotherapy and Autologous Hematopoietic Stem-Cell Rescue As First-Line Treatment for Patients With Poor-Prognosis Metastatic Germ Cell Tumors. J Clin Oncol 2007;25:247-256.
7. J Beyer, P Albers, R Altena et al. Maintaining Success, Reducing Treatment Burden, Focusing on Survivorship: Highlights from the Third European Consensus Conference on Diagnosis and Treatment of Germ-Cell Cancer. Ann Oncol 2012;24: 878-888
8. Spears WT, Morphis JG, Lester SG et al. Brain metastases and testicular tumors: long-term survival. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1991; 22: 17–22 (EBM IIB).
9. Bokemeyer C, Nowak P, Haupt A et al. Treatment of brain metastases in patients with testicular cancer. J Clin Oncol 1997; 15: 1449–1454 (EBM III).
10. Fossa SD, Bokemeyer C, Gerl A et al. Treatment outcome of patients with brain metastases from malignant germ cell tumors. Cancer 1999; 85: 988–997 (EBM III).

11. Kollmannsberger C, Nichols C, Bamberg M et al. First-line high dose chemotherapy ± radiation in patients with metastatic germ-cell cancer and brain metastases. *Ann Oncol* 2000; 11:553–559 (EBM III).
12. Hartmann JT, Bamberg M, Albers P et al. Multidisciplinary treatment and prognosis of patients with central nervous metastases (CNS) from testicular germ cell tumor (GCT) origin. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2003; 22: 400 (Abstr 1607) (EBM III).