

8. Recidiv behandling

8.1 Kemoterapi for recidiv eller refraktær sygdom

Hos patienter med recidiv eller progression efter første linie onkologisk behandling, er

- lokalisation,
- primær tumors histologiske type,
- respons på førsteliniebehandling,
- varighed af tidligere remission,
- niveauet af tumormarkører (AFP, HCG)
- forekomst af lever, hjerne eller knoglemetastaser

på tidspunktet for recidiv eller progression af prognostisk betydning.

Prognostisk score for patienter med seminom og non-seminom kan udregnes efter følgende:

Parameter	0 point	1 point	2 point	3 point
Lokalisation af primær tumor	Gonadal	Extragonadal Retroperitoneal ell mediastinal seminom		Mediastinal non-seminom
Respons på første linie behandling	Komplet remission eller markør negativ partiel remission	Partiel remission, markør positiv/stabil sygdom	Progression	
Progressions frit interval	Mere end 3 mdr. fra sidste behandling	Mindre end eller lig 3 mdr. fra sidste behandling		
AFP salvage	Normal	≤ 1000 ng/ml	>1000 ng/ml	
HCG salvage	< 1000 U/l	> 1000 U/l		
Lever, knogle eller hjerne metastaser	nej	ja		
Tillæg histologisk score: Seminom = -1 point; non-seminom eller blandingstumor = 0 point				
Prognostisk score: -1=meget lav risiko; 0=lav risiko, 1=intermediær risiko; 2=høj risiko; 3=meget høj risiko				

Prognostisk kategori	Score	Antal Patienter	%	Hazard ratio	2 års progressionsfri overlevelse	3 års overlevelse
Meget lav	-1	76	13,0	1	75,1	77,0
Lav	0	132	22,6	2,17	51,0	65,6
Intermediær	1	219	37,4	3,2	40,1	58,3
Høj	2	122	20,9	4,85	25,9	27,1
Meget høj	3	36	6,1	11,7	5,6	6,1

8.2 Seminom

Patienter med recidiv, hvor første linie behandling har været stråleterapi, skal behandles med kemoterapi i form af BEP. Chancen for at opnå komplet remission er her >90%. Ved recidiv efter 1. linie kemoterapi kan cisplatin-baseret salvage kemoterapi anvendes med langtidsremission hos > 50% af patienterne. Patienten kan behandles med en af følgende regimer: etoposid, ifosfamid og cisplatin (VIP), vinblastin, ifosfamid og cisplatin (VeIP) eller paclitaxel, ifosfamid og cisplatin (TIP), hvor der gives minimum 4 serier eller som led i en klinisk undersøgelse. Ingen af regimerne er dokumenteret at være de andre overlegne.

8.3 Non-seminom

Patienter med recidiv efter kirurgi alene, skal behandles med cisplatin-baseret kemoterapi i form af BEP. Chancen for at opnå komplet remission er her >90%. Salvage behandling efter første linie kemoterapi for metastatisk sygdom kan bestå af en af følgende regimer: etoposid, ifosfamid og cisplatin (VIP), vinblastin, ifosfamid og cisplatin (VeIP) eller paclitaxel, ifosfamid og cisplatin (TIP), hvor der gives minimum 4 serier eller som led i en klinisk undersøgelse. Ingen af regimerne har hidtil vist bedre resultater end de andre. Ved cisplatin-baseret salvage kemoterapi kan der opnås langtidsremission hos 15-60% af patienterne afhængig af individuelle risikofaktorer. Patienter tilhørende den gode prognostiske gruppe ved recidiv, har en rimelig prognose og der er ikke påvist effekt af højdosis behandling hos denne patientgruppe. Hos patienter tilhørende den dårlige prognostiske gruppe foreligger der flere fase II undersøgelser og en retrospektiv parret analyse, som har vist forbedring i overlevelsen ved tidlig intensivning af kemoterapien i form af højdosis kemoterapi. Der er dog ikke konsensus om højdosis kemoterapi i relation til første recidiv behandling. Højdosis behandling kan repræsentere en mulighed for kurativ behandling ved efterfølgende recidiver. Det er derfor vigtigt at patienter med recidiv efter første linie kemoterapi behandles i en multidisciplinær gruppe med stor erfaring i behandling af denne patientgruppe og at patienterne så vidt muligt indgår i prospektive kliniske undersøgelser.

8.4 Salvage Kirurgi

Resttumor efter salvage kemoterapi bør fjernes indenfor 4 uger efter normalisering af tumormarkører eller efter disse har nået et stabilt lavt niveau. Prognosen for patienter med vitalt tumurvæv efter anden ell. tredje linie kemoterapi er dårlig og der er hos disse patienter ikke belæg for at man bedrer prognosen ved at give adjuverende kemoterapi.

Enkelte patienter med stigende tumormarkører, hvor der ikke længere er mulighed for relevant kemoterapi, kan have glæde af radikal kirurgi, hvis muligt. Langtidsoverlevelse kan opnås hos op til 25% af patienterne. Resultaterne er bedre hos de patienter der har sene recidiver, moderat forhøjelse af AFP og rettumor lokaliseret i retroperitoneum. Salvage kirurgi skal ikke forsøges hos patienter med hastigt progredierende sygdom og stigende HCG niveau.

8.5 Sene recidiver

(≥ 2 år efter afslutning af første linie kemoterapi)

Sene recidiver defineres som tilbagefald af sygdommen mere end 2 år efter afslutning af første linie behandling. Patienter med sene recidiver efter kemoterapi er særligt vanskelige at behandle.

Hvis teknisk muligt, bør alt tumorvæv fjernes umiddelbart ved kirurgi, også ved evt. forhøjede tumormarkører. Formålet er at fjerne udifferentieret germinal tumor væv, teratom og sekundære non-germinale tumorer. Hvis tumorerne ikke kan fjernes radikalt, skal der foretages biopsier til histologisk undersøgelse og kemoterapi skal opstartes afhængig af histologisk svar. Hvis patienten responderer på kemoterapien skal efterfølgende kirurgi forsøges umiddelbart i tilfælde af at der er resttumor. For at undgå overdødelighed ved disse indgreb, bør senrecidiver centraliseres på få afdelinger med erfaring i behandling af disse patienter. Sekundære non-germinative tumorer kan optræde fra 5 til mange år efter ophørt behandling. Det kan dreje sig om såkaldt somatisk malignisering af uerkendte teratomatøse restforandringer samt om behandlingsudløste sekundærcancere. Histologisk kan således ses alle typer af tumorer. Hos patienter der har fået strålebehandling optræder de især i randområderne af det givne strålefelt.

Referencer

1. The International Prognostic Factors Study Group. Prognostic factors in patients with metastatic germ cell tumors who experienced treatment failure with cisplatin-based first-line chemotherapy. *J Clin Oncol* 2010;28:4906-4911
2. Kondagunta GV, Bacik J, Sheinfeld J, et al. Paclitaxel plus ifosfamide followed by high-dose carboplatin plus etoposide in previously treated germ cell tumors. *J Clin Oncol* 2007;25:85-90.
3. Lorch A, Bascoul-Mollevi C, Kramar A, et al. Conventional-dose versus high-dose chemotherapy as first salvage treatment in male patients with metastatic germ cell tumors: evidence from a large international database. *J Clin Oncol* 2011;29:2178-84.
4. Lorch A, Kleinhans A, Kramar A et al. Sequential versus single high-dose chemotherapy in patients with relapsed or refractory germ cell tumors: long-term results of a prospective randomized trial. *J Clin Oncol* 2012;30:800-805.
5. Lorch A, Neubauer A, Hackenthal M, et al. High-dose chemotherapy (HDCT) as second-salvage treatment in patients with multiple relapsed or refractory germ-cell tumors. *Ann Oncol* 2010;21:820-25.
6. Simonelli M, Rosti G, Banna GL et al. Intensified chemotherapy with stem-cell rescue in germ-cell tumors. *Ann Oncol* 2012;23:815-822.
7. Oechsle K, Kollmannsberger C, Honecker F, Mayer F, Waller CF, Hartmann JT, Boehlke I, Bokemeyer C. Long-term survival after treatment with gemcitabine and oxaliplatin with and without paclitaxel plus secondary surgery in patients with cisplatinrefractory and/or multiply relapsed germ cell tumors. *Eur Urol* 2011;850-855.
8. Nicolai N, Necchi A, Gianni L et al. Long-term results of a combination of paclitaxel, cisplatin and gemcitabine for salvage therapy in male germ-cell tumours. *BJU Int* 2009;104:340-346.
9. Eggener SE, Carver BS, Loeb S et al. Pathologic findings and clinical outcome of patients undergoing retroperitoneal lymph node dissection after multiple chemotherapy regimens for metastatic testicular germ cell tumors. *Cancer* 2007;109:528-535.
10. Sharp DS, Carver BS, Eggener SE, et al.: Clinical outcome and predictors of survival in late relapse of germ cell tumor. *J Clin Oncol* 2008;26:5524-5529.
11. Necchi A, Colecchia M, Nicolai N et al. Towards the definition of the best management and prognostic factors of teratoma with malignant transformation: a single institution case series and new proposal. *BJU Int.* 2011;107:1088-1094.
12. Lorch A, Rick O, Wündisch T et al. High dose chemotherapy as salvage treatment for unresectable late relapse germ cell tumors. *J Urol* 2010;184:168-173.
13. Lauritsen J, Kier MG, Mortensen MS et al. Germ cell cancer and multiple relapses: Toxicity and survival. *J Clin Oncol* 2015; 33 (28): 3116-23.