

SWEDISH & NORWEGIAN
TESTICULAR CANCER PROJEKT
"SWENOTECA"
&
ONCOLOGIC CENTER
LUND, SWEDEN



No longer valid

Behandling av non-seminomatös testikelcancer

SWENOTECA III och IV

Version för Internet Juni 1999

Innehållsförteckning

Kapitel A

Sid

1	Förord	4
2	Bakgrund	4
3	Histopatologisk klassifikation	5
4	Principer för tumörspridning	5
5	Icke invasiva metoder för kartläggning av tumörutbredning	5
6	Tumörmarkörer	6
7	Stadieindelning - tumörutbredning	8
8	Fertilitet	8
9	Prognostiska faktorer vid avancerad testikelcancer	9
10	Kirurgi	9
11	Kemoterapi	11
12	Radioterapi	12

Kapitel B

Gäller samtliga patienter med non-seminomatös testikelcancer, NSGCT

1	Registrering, eventuell randomisering och rapportering	13
2	Utredning	14
	Principer för omhändertagande av patienter med testikeltumör	15

Kapitel C

SWENOTECA III - Behandlingsprogram för kliniskt stadium I (CS1)
non-seminomatös testikelcancer

1	Ansvariga för randomiserad studie, dataregistrering och bearbetning för samtliga patienter i kliniskt stadium I	16
2	Kort sammanfattning av SWENOTECA III	16
3	Principer för behandling av patienter i kliniskt stadium I	17
4	Bakgrund	17
5	Avsikt med studien	21
6	Statistik och monitorering av studien	21
7	Inklusionskriterier	23
8	Utredning	23
9	Information till patienten, samtycke och randomisering	23
10	Behandling	24
11	Etik	24

Kapitel D

SWENOTECA IV - Behandlingsprogram för avancerad non-seminomatös testikelcancer

1	Ansvariga för studien, dataregistrering och bearbetning	26
	Behandlingsöversikt - avancerade stadier - markörpositiva patienter	27
2	Bakgrund	28
3	Riskbedömning	28
4	Intensifiering av standardterapi	30
5	Avsikt med studien	32
6	Inklusionskriterier	32
7	Utredning och stadiindelning	32
8	Behandling av patienter med metastaserad NSGCT	33
9	Skörd av perifera stamceller	35
10	Högdoskemoterapi med stamcellsstöd no 1	35
11	Högdoskemoterapi med stamcellsstöd no 2	37
12	Infusion av stamceller	37
13	Patienter med cisplatinum-refraktär tumörsjukdom	37
14	Behandling vid recidiv	38

Kapitel E

Uppföljning av patienter med non-seminomatös testikelcancer -
gäller samtliga patienter med NSGCT i SWENOTECA III-IV

1	Uppföljningsprinciper	40
	Referenser	41–46
	Addendum	47
	Blanketter	48–55
	Orchiectomi med biopsi från kontralateral testikel	56
	Histopatologisk undersökning av testikeln	57
	Retroperitoneal kirurgi (RPLNE) efter kemoterapi	58
	Klinisk stadiindelning	59
	Kurvor för halveringstid	60
	Cytostatikaregimer	61–71
	Tidsschema - Högdoskemoterapi med stamcellsstöd nr 1	72
	Tidsschema - Högdoskemoterapi med stamcellsstöd nr 2	73
	Hydrering vid cisplatinbehandling	74
	Uppföljning SWENOTECA III, randomiserad studie	75
	Uppföljning SWENOTECA IV	76

Teckning på framsidan: Eva Henriksson

ISBN 91-85738-43-3

Onkologiskt centrum, Lund 1995

KAPITEL A

1 Förord

Det norsk-svenska samarbetet avseende behandling av patienter med non-seminomatös testikelcancer, NSGCT, startade 1981 med ett gemensamt vårdprogram, SWENOTECA. Detta vårdprogram medförde enhetliga principer för diagnostik, utredning, stadiindelning, behandling och uppföljning av patienter med NSGCT. Patienterna registrerades och uppföljdes vid SWENOTECA:s ”kansli” vid Regionala tumörregistret i Lund. Tillgången till ett gemensamt vårdprogram för patienter med denna relativt ovanliga tumörform har definitivt förbättrat omhändertagandet av patienter med NSGCT i såväl Sverige som Norge. Detta återspeglas i överlevnads-siffror som är fullt i klass med de bästa som rapporterats från en-skilda centra i Europa och USA. Dessutom har skapats en mycket omfattande databank innehållande detaljerade uppgifter på 588 patienter registrerade 1981-1986. Analys av in-samlade data har ökat våra kunskaper om NSGCT och har resulterat i ett flertal vetenskapliga rapporter. Med utgångspunkt från SWENOTECA-data har åren 1990–1994 genomförts en prospektiv studie på patienter i kliniskt stadium I (CS I) där behandlingen differentierats med ledning av prognostiska faktorer, SWENOTECA II. Färdigt för ”sjösättning” under 1995 ligger nu en ny prospektiv, randomiserad studie angående patienter i CS I samt en prospektiv studie för patienter med metastatisk sjukdom.

Ovanstående studier ingår som en del i det vårdprogram som härmed presenteras.

2 Bakgrund

- 2:1 Över 90% av alla tumörer i testikeln har ett gemensamt ursprung i germinalcellen (germ-cell) och betecknas germinalcellscancer. Övriga typer av testikel-tumörer såsom Leydig- och Sertoli-cellstumörer, ymniga, mesoteliom, carcinoider är mycket ovanliga och förekommer oftast i högre åldrar (1). I föreliggande vårdprogram avses med benämningen testikelcancer enbart germinalcellstumörer.
- 2:2 Trots att testikelcancer endast utgör 0,5–1,5% av all cancer hos män är det den vanligaste cancerformen hos yngre män i åldern 20–40 år. Incidensen i Norden är hög i jämförelse med övriga Europa. Danmark har den högsta årliga incidensen som rapporterats i världen, 10/100 000 män, Norge 9/100 000 och Sverige 5/100 000. Orsaken till den höga incidensen i Norden är oklar liksom skillnaden mellan de nordiska länderna. Testikelcancer har under de senaste 30 åren ökat markant i västvärlden och i Norden har den fördubblats på 35 år. Någon förklaring till denna ökning har vi inte idag.
- 2:3 Genesen till testikelcancer är okänd men sambandet med andra gonadala rubbningar såsom kryptorkism, andra genitala missbildningar, infertilitet och hög incidens vid dysgonadala syndrom talar starkt för att någon faktor redan i tidig fosterutveckling spelar roll för uppkomsten. Exempelvis kan en inbalans i den hormonella miljön vara en sådan faktor (2).
- 2:4 Carcinoma in situ, CIS, dvs förekomst av intraepiteliala icke invasiva maligna germinalceller i testikeln är ett tillstånd som beskrevs redan för 20 år sedan av Nils Skakkebaek i Danmark (3). Genom epidemiologiska studier framför allt i Danmark har incidensen och betydelsen av CIS klarlagts och man anser idag att alla typer av germinalcellscancer i testikeln (med undantag av s.k. spermatocytiskt seminom) är en vidare utveckling av CIS (4).
- 2:5 Även om alla typer av germinalcellscancer har sitt ursprung i samma modercell och ofta företer samma specifika kromosomrubbning (en eller flera isokromosomer 12 p) (5) föreligger stora skillnader mellan de olika tumörtypernas biologiska/kliniska beteende. Vid behandling av testikelcancer hos vuxna patienter särskiljes två huvudtyper nämligen seminom och non-seminomatös testikelcancer, NSGCT. Detta vårdprogram omfattar patienter ≥ 18 år med testikulär NSGCT.

3 Histopatologisk klassifikation

- 3:1 Två system för klassifikation av testikelcancer har varit förhärskande nämligen ”The Brittitish Testicular Tumour Panel System” (BTTP) samt WHO:s system. Båda härrör från 70-talet och båda har sina för och nackdelar. Någon säker skillnad mellan dessa båda system vad gäller prognostisk signifikans har ej kunnat fastställas. Ett modernt klassifikations-system som hävdas vara teoretiskt mer korrekt ur biologisk synpunkt och bättre ta hänsyn till nya kunskaper om de olika tumörtypernas ursprung, utveckling och inbördes relation har utarbetats (6). Detta system har ännu inte prövats i kliniskt sammanhang.
- 3:2 I föregående SWENOTECA-vårdprogram användes såväl WHO:s system som BTTP-systemet. WHO:s klassifikation särskiljer två huvudtyper av germinalcellscancer nämligen dels den som består av endast en histologisk tumörcellstyp dels tumörer som innehåller två eller flera komponenter. Vid den senare typen som är den vanligast förekommande, ger WHO:s klassifikation en beskrivning av de ingående komponenterna vilket ej är fallet i det mer förenklade BTTP-systemet. WHO:s klassifikation har nyligen reviderats (7) och inkluderar nu begreppet ”intratubulär malign odifferentierad germinalcell” (CIS) men för övrigt har några större förändringar ej gjorts. Inom SWENOTECA kommer tills vidare WHO:s klassifikation att användas.

4 Principer för tumörspridning

- 4:1 Den primära metastaslokalen vid testikelcancer är vanligtvis regionala lymfkörtlar belägna invid njurhilus på den tumörbärande sidan. Därifrån sker såväl en antegrad som en retrograd lymfogen spridning inom retroperitoneum. Ett observandum är att det normala lymfdränaget kan vara förändrat om patienten tidigare genomgått något kirurgiskt ingrepp i ljumskregionen, exempelvis en bröckoperation. Spridningsvägarna är då mer oförutsägbara och den primära lymfogena spridningen kan ske till samma sida eller kontralateral sida i inguinala lymfkörtlar. Lymfogen spridning ovanför diafragma till mediastinala och supraclavikulära lymfkörtelstationer förekommer men är ovanligt.
- 4:2 Hematogen spridning sker framför allt till lungor och förekomst av andra extralymfatiska metastaser (lever, skelett, CNS) är ovanliga fynd vid primärutredning. Vid massiv lungmetastasering ökar särskilt risken för spridning till CNS. Patienter med hematogen metastasering har i de flesta fall också metastaser i retroperitoneala lymfkörtlar, men hematogen spridning direkt till lungorna utan radiologiskt påvisbara metastaser i retroperitoneum förekommer.
- 4:3 Av 588 patienter registrerade i SWENOTECA I (1981-1986) hade 243 patienter metastatisk sjukdom påvisbar med radiologiska metoder (röntgen, CT, ultraljud). Hos 122 av dessa patienter (50%) påvisades metastaser enbart i retroperitoneala lymfkörtlar (stadium II). Hos endast 15 patienter (5%) fanns dessutom supradiafragmala lymfkörtelmetastaser (stadium III). Hematogen spridning (stadium IV) påvisades hos 106 patienter (45%) och samtliga patienter hade lungmetastaser. 2/3 av dessa hade även retroperitoneala metastaser. Endast 11 patienter hade vid primärutredningen extrapulmonell hematogen spridning: 8 till lever, 3 till skelett, ingen till CNS.

5 Icke invasiva metoder för kartläggning av tumörutbredning

- 5:1 Rutinmetod för undersökning av lymfkörtlar i buk och bäcken är idag datortomografi (CT). Optimalt utförd CT (adekvat kontrastfyllnad av tarmen, snittjocklek på 10 mm, snitt kant i kant) är en tillförlitlig metod för att fastställa lymfkörtelstorlek och lymfkörtlarnas form men visualiserar inte lymfkörtlarnas inre struktur. Hos patienter med liten tumörspridning till normalstora eller lätt förstörade paraaortala lymfkörtlar har CT därför en dålig preci-

sion. Hos unga skandinaviska män är storleken av paraaortala lymfkörtlar i ett transversalsnitt max 14x10 mm medan lymfkörtlar i lilla bäckenet är något större (8). Vanligen anses gränsen för patologiskt förstörade paraaortala lymfkörtlar vara en transversell diameter på >15 mm. 156 patienter med non-seminoma-tös testikelcancer där CT visat normalstora eller lätt förstörade (≤ 20 mm) retroperitoneala lymfkörtlar har analyserats inom SWENOTECA (8). På samtliga patienter utfördes en retroperitoneal lymfkörtelutrymning och det histologiska fyndet jämfördes med CT fyndet. Om gränsen för patologiskt förstörad lymfkörtel drogs vid >15 mm var 41/152 CT-undersökningar falskt negativa medan 1/4 var falskt positiv. Detta motsvarar en låg sensitivitet på 7%, hög specificitet på 99% vilket ger en total "accuracy" på 73%. Om gränsen drages vid >10 mm ökar sensitiviteten till 43% samtidigt som specificiteten sjunker till 68% och "accuracy" till 61%.

- 5:2 Bipedal lymfografi kan möjligen förbättra den diagnostiska precisionen något men är en mödosam undersökningsmetod för såväl patient som sjukvård och används idag vid endast få centra. Även ultraljudsdiagnostik kan öka precisionen något men är i hög grad beroende dels av den individuella undersökarens skicklighet dels av patientens kroppsbyggnad, och lämpar sig bäst hos magerlagda personer.
- 5:3 Således saknas idag säkra non-invasiva metoder för påvisande respektive uteslutande av tidig metastasering till retroperitoneala lymfkörtlar. Nyare tekniker som MRI och positron-emissionstomografi (PET) kan möjligen i en framtid öka den diagnostiska precisionen, men ännu saknas data.
- 5:4 För kartläggning av mediastinala lymfkörtlar och lungparenkym är CT överlägsen sedvanlig lungröntgen. Lymfkörtlar >10 mm i transversell diameter i mediastinum anses patologiskt förstörade. Eftersom dessa lymfkörtlar oftast är svårtillgängliga för kirurgi finns inga undersökningar rapporterade där storlek av mediastinala lymfkörtlar korrelerats till förekomst av metastaser. För att sätta förstörade lymfkörtlar i ett normalt förekommande kärl är i.v. kontrast av värde vid CT-undersökning av mediastinum. Med CT kan metastaser i lungparenkymet mätande 4-5 mm visualiseras, medan sedvanlig röntgen knappast upptäcker förändringar <10 mm. En enskild liten förändring i lungparenkymet är givetvis inte bevisande för tumörspridning, men kan vara tillgänglig för CT-ledd finnalscytopsi. Om multipla små förändringar finns talar detta starkt för metastaser. Även när det gäller mediastinum och lungor finns förhoppningen att MRI och PET kan komma att öka precisionen i diagnostiken.

No longer valid

6 Tumörmarkörer

- 6:1 HCG (human chorionic gonadotropin) är ett glukoprotein med en molvikt på 38 kD bestående av 2 peptidkedjor, α och β . α -polypeptiden är gemensam med flera andra hormoner såsom FSH, LH, TSH medan β -peptiden är den biologiskt aktiva och den specifika. Vid immunhistokemisk bestämning av HCG används därför antikroppar mot β -peptiden (β -HCG). Dock är dessa antikroppar inte absolut specifika varför en korsreaktivitet med liknande peptidkedjor kan förekomma. Förhöjning av LH kan således ge ett falskt förhöjt värde vid analys av β -HCG. HCG produceras av syncytiotrofoblaster i placenta hos den gravida kvinnan och förekommer för övrigt endast i mycket små mängder (< 4 mg/l) i serum hos vuxna.

Förhöjda koncentrationer β -HCG finns hos 60-70% av patienter med NSGCT och hos 15-20% av patienter med seminom. Lätt förhöjda värden (sällan >20 mg/l) kan också finnas hos patienter med andra tumörsjukdomar såsom gastrointestinal cancer, bröstcancer, pancreascancer mfl. Halveringstiden ($t_{1/2}$) för β -HCG i serum är normalt 24-36 timmar.

- 6:2 AFP (α -fetoprotein) är ett glukoprotein med en molvikt på 70 kD. AFP produceras normalt under fosterlivet av gulesäcksselement, gastrointestinal vävnad och levervävnad. Hos den nyfödde föreligger normalt höga serumkoncentrationer av AFP, som hos fostret är ett transportprotein. Vid 1 års ålder är serumkoncentrationen nere på den normala för en vuxen individ. AFP produceras av gulesäcksceller i non-seminomatös germinalcellscancer, men dessa cellelement förekommer inte vid rent seminom. Även om en tumör morfologiskt är ett rent seminom men producerar AFP är den biologiskt att betrakta som non-seminom och skall behandlas som ett sådant. AFP är förhöjt hos cirka 60–70% av patienter med manifest NSGCT. Höga serumkoncentrationer av AFP finns hos patienter med hepatocellulär cancer men också vid proliferation av normal levervävnad exempelvis efter leverresektion, hepatit, levercirrhos. Patienter med andra typer av tumörsjukdomar såsom lungcancer, pancreascancer, gastrointestinal cancer kan också ha lätt till måttligt förhöjda serumkoncentrationer.
- 6:3 Hos 60–80% av patienter med manifest NSGCT är endera eller båda dessa tumörmarkörer förhöjda. Bestämning av AFP och β -HCG har ett stort kliniskt värde vid handläggning av patienter med NSGCT:
- 1) för att identifiera ockult tumörspridning i CS 1;
 - 2) för att identifiera "seminom" som biologiskt är non-seminom;
 - 3) som prognostikum vid avancerad NSGCT;
 - 4) för att följa terapieffekten av pågående behandling;
 - 5) för tidigupptäckt av recidiv vid uppföljning av tumörfri patient.
- 6:4 LD (laktatdehydrogenas) är ett enzym som finns i alla humana celler och som katalyserar oxidationen av mjölksyra till pyruvat. Förhöjd koncentration av LD ses vid alla former av vävnadsdestruktion med cellödel. Hos 70–90% av patienter med germinalcellscancer (alla typer, även extragonadala) ses förhöjda värden (framför allt isoenzym 1) och graden av förhöjning korrelerar till tumörmassan. En förklaring till LD stegring vid germinalcellscancer kan vara att genen för LD isoenzym 1 är lokaliserad på korta armen av kromosom 12 (12 p) och den specifika kromosomabberation som finns hos 80-90% av germinalcellstumörer är en eller flera isokromosomer av 12 p (i12p) (9). LD är en mera ospecifik markör än β -HCG och AFP men kan vara av kliniskt värde framför allt hos patienter utan annan tumörmarkör.

7 Stadieindelning - tumörutbredning

Klinisk stadieindelning (CS) baseras på icke invasiva undersökningar. Patologisk stadieindelning (PS) baseras på histologisk undersökning av metastaslokaler.

Ett flertal system finns. I SWENOTECA har "the Royal Marsden Hospital (RMH) staging system" använts. (10) Detta system tar hänsyn dels till tumörspridning, dels till metastasstorlek. Det ger en god prognostisk vägledning och utgör en bas för behandling.

Stadieindelning av testikelcancer enligt modifierat Royal Marsden Hospital system

		Tumörspecifik 10-års överlevnad Swenoteca I 1981–1986
I	Inga tecken på metastaser	98%
Mk+	Stigande tumörmarkörer utan andra tecken på metastaser	100%
II	Engagemang av infradiafragmala lymfkörtlar	
A	<2 cm diameter	98%
B	2-5 cm diameter	99%
C	>5 ≤ 10 cm diameter	80%
D	>10 cm	
III	Engagemang av supradiafragmala lymfkörtlar	87%
M	Mediastinala	
N	Supraclaviculära, ceryikala, axillära	
0	Inga abnormala lymfkörtelmetastaser	
ABCD	Som ovan	
IV	Extralymfatiska metastaser	69%
L1	≤ 3 metastaser i lungorna, ingen >2 cm diameter	
L2	>3-≤20 metastaser i lungorna, ingen >2 cm diameter	
L3	≤20 metastaser i lungorna, en eller flera >2 cm diameter	
L4	≥20 metastaser i lungorna.	

H+ =levermetastaser. Br+ =hjärnmetastaser. Bo+ =skelettmestastaser.

Total sjukdomsspecifik överlevnad 92%

8 Fertilitet

Eftersom de flesta patienter med testikelcancer befinner sig i familjebildande och barnaalstrande ålder är fertilitetsaspekten viktig vid handläggningen vid dessa patienter.

- 8:1 Det är väl känt att förekomst av testikelcancer hos en man ofta är förenad med nedsatt spermieproduktion och försämrad fertilitet. Vid tiden för orchiectomi noteras nedsatt spermiekoncentration (< 20 milj/ml) hos ungefär hälften av patienterna (11). Orsaken till detta är väsentligen okänd, men en möjlig genes kan vara en depressiv effekt av såväl AFP som β -HCG på spermiogenesen. Utbredd växt av carcinoma in situ i den kvarvarande kontralaterala testikeln kan också vara en orsak. Det har även spekulerats om att psykologiska faktorer kan ge upphov till oligospermi (12, 13). Spermieproduktionen kan normaliseras spontant efter ablatio av den tumörbärande testikeln (14). Om normalisering ej sker kan detta vara ett uttryck för förekomst av spermieantikroppar, carcinoma in situ eller annan defekt i kvarvarande testikel.

- 8:2 Patienter hos vilka retroperitoneal lymfkörtelextirpation eller annan retroperitoneal kirurgi kan bli en del av utredning eller behandling och patienter som skall erhålla cytostatikaterapi löper risk att drabbas av iatrogen infertilitet. Patienter som behandlas med upprepade cykler av en cisplatinum innehållande cytostatikaregim har nästan undantagslöst en oligo- eller azoospermi efter avslutad behandling. I majoriteten av fallen noteras emellertid en restitution av spermiogenesen cirka 3 år efter avslutad kemoterapi. (15, 16). Med hänsyn till den risk för behandlingsrelaterad infertilitet som dock föreligger vid behandling av testikelcancer rekommenderas att patienterna blir undersökta med spermieanalys efter genomförd orchiectomi. Patienter med oligo- eller normospermi bör erbjudas kryopreservation av semen.

9 Prognostiska faktorer vid avancerad testikelcancer

- 9:1 Under de senaste 10 åren har från flera centra rapporterats retrospektiva analyser av tumör- och patientrelaterade faktorer som har prognostisk betydelse (17, 18, 19, 20). En stor mängd riskfaktorer har identifierats: grad av markörstegring, metastasstorlek, antal metastaser, antal metastaslokaler, typ av metastaslokal, primärtumörens histopatologi, patientens ålder mm. Detta har resulterat i ett flertal modeller för kategorisering av patienter i olika prognostiska grupper. Med samtliga system kan man identifiera patienter med god prognos (80-90% överlevnad med standardbehandling) och dålig prognos (20-40% överlevnad med standardbehandling). (21, 22). Nyligen har insamlats data från över 5000 patienter från USA och Europa i ett försök att komma fram till en gemensam allmänt accepterad kategorisering av patienter i olika prognostiska grupper. Analys av dessa data pågår (23).
- 9:2 Baserat på andras och egna data är slutsatsen inom SWENOTECA att de riskfaktorer, som kan identifieras vid primärutredningen för behandling, inte är tillräckligt specifika för att utgöra grundval för terapival för den enskilda patienten. Vi avser därför att vid avancerad testikelcancer använda effekten av standardterapi, speglad av hastig-heten med vilken tumörmarkörer i blod minskar, (hos tumörmarkörnegativ patient tumörvolymminskning) som prognostisk faktor och vägledande för fortsatt ev intensifierad behandling (24).

10 Kirurgi

10:1 Orchiectomi med biopsi från kontralateral testikel

Exploration av testikeln är indicerad om en tumör inte kan uteslutas vid den kliniska undersökningen. En sådan exploration skall ske genom att den tumörmisstänkta testikeln frilägges och framluxeras ur skrotum med hjälp av ett inguinalsnitt. Pga risk för tumörspridning skall explorationen inte ske via ett skrotalsnitt. Av samma anledning skall patienten ej heller genomgå en nålbiopsi av den misstänkta testikeln.

Cirka 5 % av patienter med testiscancer utvecklar en cancer i den kontralaterala testikeln. Risken för sådan bilateral tumör är större om den kontralaterala testikeln inte har normal konsistens eller storlek, men även en icke avvikande testikel kan innehålla carcinoma in situ och därmed vara programmerad att utveckla testiscancer. Det är därför rationellt att redan i samband med den primära orchiectomien genomföra en testisbiopsi av den kontralaterala testikeln.

10:2 Diagnostisk retroperitoneal lymfkörtelextirpation (RPLNE)

- 10:2:1 I tidigare SWENOTECA I-protokoll användes RPLNE som "staging metod" för patienter i kliniskt stadium I, Mk+ och II A. Som förväntat hade cirka 1/4 av patienterna i CS I

histologiskt påvisbara metastaser (75/279 falskt negativa CT-undersökningar) och cirka 1/3 av patienterna i CS II A hade vid histologisk undersökning tumörfria lymfkörtlar (13/38 falskt positiva CT-undersökningar) (25).

- 10:2:2 En allvarlig och oftast bestående följd av RPLNE är ejakulationsstörning ledande till infertilitet. Enligt data från SWENOTECA I får 60-70% av patienterna en retrograd ejakulation efter bilateral RPLNE medan siffran efter unilateral RPLNE är 15-20% (vä-sidig RPLNE 28%, hö-sidig RPLNE 9%) (26). Inom ramen för SWENOTECA I utfördes under de första åren såväl bilaterala som unilaterala lymfadenektomier och analys av data har klart visat att ett unilateralt ingrepp har samma diagnostiska säkerhet som ett bilateralt. Under senare år har man därför helt övergått till unilateral körtelutrymning. Frekvensen retrograd ejakulation efter unilateral RPLNE är i hög grad beroende av kirurgens vana och skicklighet. Dessa ingrepp skall därför även i fortsättningen centraliseras till enstaka kirurger vid regionsjukhuset.
- 10:2:3 Patienter med störd emission/ejakulation efter retroperitoneal utrymning kan i cirka 50% framgångsrikt behandlas med alfareceptorstimulerande medel (exempelvis Rinexin, Monydrin). Relativt hög dos 1 timme före ejakulation rekommenderas.
- 10:2:4 Unilateral RPLNE ger således en säkrare stadieindelning än non-invasiva metoder samtidigt som den kan vara terapeutisk för patienter med mikroskopisk lymfkörtelspridning (PS II A). Detta får vägas mot risken för komplikationer vid operation samt risken för retrograd ejakulation. Ett alternativ som förespråkas från flera centra i Europa och USA, är att i stället noggrant övervaka och kontrollera patienter i CS I (surveillance) och tidigt behandla när recidiv påvisas.
- 10:2:5 Ett annat alternativ är att uppskatta risken för mikroskopisk tumorspridning hos den enskilde patienten och stråldar på behandling därefter. Primärtumörens växtsätt inom testikeln (förekomst av vaskulär invasion eller ej) är den viktigaste parametern i en sådan riskbedömning (25).
- 10:2:6 Baserat på data från SWENOTECA I har pat med NSGCT CS I under perioden 1991 till 1994 erhållit en ”riskadapterad” behandling; patienter med låg risk (20%) för subkliniska metastaser har endast observerats efter orchiectomi; patienter med intermediär risk (40%) har genomgått diagnostisk RPLNE och patienter med högrisk (75%) för mikroskopisk spridning har fått kemoterapi adjuvant, (SWENO-TECA II). Analys av denna prospektiva studie som omfattar cirka 200 patienter har resulterat i föreliggande randomiserade studie, SWENOTECA III där RPLNE inte längre ingår som staging procedur.

10:3 Kirurgi efter kemoterapi

10:3:1 Abdominella metastaser:

Hos patienter med abdominella metastaser ≥ 2 cm behandlade enligt SWENOTECA I uppnåddes en röntgenologisk komplett remission, dvs en fullständig normalisering av CT-bilden, i endast ca 40%. Hos övriga patienter kvarstod en resttumör. Enighet råder idag om att hos patienter med resttumör efter kemoterapi skall behandlingen kompletteras med kirurgi (27), då sådana resttumörer i cirka 50% av fallen innehåller vital tumör antingen moget teratom eller vital cancer. Trots att en mängd faktorer identifierats, som i viss mån predikterar det histopatologiska fyndet i resttumörer, såsom storlek av resttumör, graden av tumörregress, förekomst av teratom i den primära testikeltumören etc, finns idag ingen säker non-invasiv metod att skilja aktiv tumör från nekros/fibros (28, 29).

Även hos patienter där röntgenbilden helt normaliserats (lymfkörtlar ≤ 15 mm) finns i 20-25% tumör kvar (30). Inom SWENOTECA anser vi därför att alla patienter, som haft

abdominella metastaser före kemoterapi, bör genomgå en RPLNE. Oenighet råder idag om hur stort det kirurgiska ingreppet bör vara. Är exstirpation av eventuell resttumör tillfyllest? Bör en total bilateral RPLNE utföras? Är en unilateral nerve-sparing operation tillräcklig? (31, 32)

Från Memorial Sloan-Kettering Cancer Center (MSKCC) rapporterades nyligen en ingående analys av förekomst och lokalisering av kvarvarande vital tumör (moget teratom eller cancer) i retroperitoneala lymfkörtlar efter kemoterapi hos 113 patienter med abdominella lymfkörtelmetastaser ≥ 3 cm vid diagnostillfället (32). Samtliga patienter genomgick en total bilateral RPLNE. Hos 53 patienter med vänstersidig testistumör fanns vital tumör hos 33 st. Om ingreppet hade begränsats och endast omfattat paraaortala, preaortala, interaortocavala samt vänstersidiga iliacala lymfkörtlar skulle kvarvarande vital tumör ha missats hos 2 av 33 patienter. Hos 60 patienter med högersidig testis tumör fann man vital tumör hos 27 patienter. Om ingreppet modifierats och omfattat endast paracavala, precavala, interaortocavala, preaortala och högersidiga iliacala lymfkörtlar hade 7 av dessa missats (26%).

10:3:2 Inom SWENOTECA rekommenderas att en unilateral RPLNE utföres på patienter där kirurgen inte kan identifiera någon resttumör vid laparotomi samt patienter där resttumör finns men är negativ på fryssnitt. Hos patienter där fryssnitt visar vital tumör i resttumören bör ingreppet göras bilateralt. Osäkerhet råder om patienter med initialt mycket liten tumör, 2-3 cm, har en mindre risk för kvarvarande tumör och om man i denna lilla grupp skulle kunna avstå helt från kirurgi.

10:3:3 Lungmetastaser:

Även resttumörer i lungorna bör om möjligt exstirperas. I ett material från MSKCC genomgick samtliga patienter med kvarstående resttumör i lungorna resektion. Hos 14 av 39 fann man moget teratom (10 st) eller vital cancer (4 st) (28). Någon korrelation mellan storlek av resttumör, graden av tumörminskning och histopatologiskt fynd vid resektion förelåg inte.

10:3:4 Resttumörkirurgi är i allmänhet inte indicerad hos patienter med kvarstående tumörmarkörförhöjning. Dock finns enstaka patienter där kirurgi även i detta läge kan vara kurativ (33, 34). Detta gäller framför allt patienter med kemoterapiresistent sjukdom på en enda lokal i buken. På dessa patienter kan även ett stort kirurgiskt ingrepp vara indicerat.

11 Kemoterapi

11:1 Primär kemoterapi

11:1:1 Einhorn's första rapport om kombinationen cisplatin, vinblastin och bleomycin (CVB) 1977 är en milstolpe i behandlingen av testikelcancer. Av 47 patienter med avancerad sjukdom uppnådde 70% CR och 60% var långtidsöverlevande (35). I en senare studie visades att en lägre vinblastindos (0,3 mg/kg) hade lika god effekt som originaldoseringen (0,4 mg/kg) men med reducerad toxicitet (36). Pga cisplatinets toxicitet (nefrotoxicitet, neurotoxicitet, stark emetogen effekt) har man försökt ersätta cisplatin med karboplatin, men cisplatin har i randomiserade studier visat sig vara överlägset (37, 38).

11:1:2 En allvarlig biverkan av vinblastin förutom myelosuppression, är neurotoxicitet bl a manifesterande sig som subileus/ileus vid CVB-behandling. Sedan det visats att etoposid i kombination med cisplatin och bleomycin (BEP) dels var mera effektivt, dels orsakade mindre toxicitet än CVB (39) har vi sedan 1986 inom SWENOTECA rekommenderat BEP som standardbehandling. Under senare år har rapporterats om ökad risk för utveckling av myelodysplastiskt syndrom/akut leukemi efter höga doser etoposid ($>2\text{g/m}^2$ kumulativ) (40) men också en viss riskökning efter kon-ventionella doser (41, 42). Vi har därför valt att som adjuvant behandling i CSI använda CVB.

11:1:3 Hos patienter med liten tumörbörda är behandlingsresultaten med BEP så goda att målsättningen för närvarande är att reducera toxiciteten av kemoterapi. Det har klart visats att för dessa patienter ger 3 cykler BEP lika goda resultat som 4 (43). En allvarlig biverkan av bleomycin är subakut eller kronisk interstitiell pneumoni som kan vara fatal. Man har därför ifrågasatt om bleomycin är nödvändigt vid behandling med patienter med liten tumörbörda. I en randomiserad studie där 3 cykler BEP jämfördes med 3 cykler EP noterades att antalet patienter med kvar-stående vital tumör efter kemoterapi eller senare recidiv fördubblades om bleomycinet togs bort från kombinationen (44). Inom SWENOTECA kommer därför bleomycin ingå i behandlingen även i fortsättningen.

11:2 ”Salvage” behandling

11:2:1 Med standard kemoterapi (BEP) botas 80% av patienter med avancerad NSGCT. Cirka 10% av patienterna uppnår aldrig komplett remission och 10% recidiverar efter komplett remission. Recidiven kommer i regel inom 2 år, men cirka 20% in-träffar senare och ännu efter 5 år kvarstår risk för recidiv. Recidiven uppkommer i allmänhet på plats för tidigare tumör och är vanligare hos patienter med kvarlämnad ”resttumör” efter primär kemoterapi. Också patienter med resecerad resttumör där PAD visar radikalt avlägsnad vital cancer har en ökad risk för recidiv. Före-komst av teratom i den primära testikeltumören anses vara en riskfaktor för sent recidiv. (45, 46, 47)

11:2:2 Med salvage behandling inkluderande cisplatin, ifosfamid och etoposid eller vinblastin uppnås en bestående komplett remission i cirka 25–30% (48). Prognostisk betydelse för effekten av salvagebehandling har: effekt av primär kemoterapi (recidiv efter uppnådd komplett remission bättre än primär behandlingssvikt); tumörutbredning vid recidiv; tidpunkt för recidiv (recidiv inom få månader efter avslutad primärbehandling sämre) (49). Dock har även sena recidiv en allvarlig prognos och kirurgi förefaller ha stor betydelse för långtidsöverlevnad efter recidiv.

11:2:3 Under de senaste 6–7 åren har ”högdoskemoterapi” med stamstellsstöd alltmer använts som del i salvagebehandling. Dock råder fortfarande oklarhet om sådan behandling förbättrar överlevnaden (50, 51). En randomiserad europeisk multicenterstudie har nyligen initierats där fyra cykler standard salvagebehandling jämförs med tre cykler, konsoliderade med en ”högdosbehandling” med stamcellsstöd.

11:2:4 Inom SWENOTECA har beslutats att inkludera såväl ifosfamid som högdosbehandling redan i primärbehandlingen hos patienter med avancerad NSGCT som under initial BEP-behandling visar tecken på behandlingssvikt i form av inadekvat tumörmarkörminskning (SWENOTECA IV) (24).

12 Radioterapi

12:1 Effekten av radioterapi vid behandling av patienter med NSGCT är relaterad till den behandlade tumörvolymens storlek. Ju mindre den behandlade tumörvolymen är desto större är möjligheten att med strålterapi åstadkomma lokal tumörkontroll. Vid en tumörmanifestation med en diameter mindre än 2 cm kan en absorberad dos uppgående till 40–50 Gy, fraktionerad över 4–5 veckor, leda till tumörsterilisering hos 80–85% av behandlade patienter. Vid större tumörmanifestationer sjunker kurabiliteten med strålterapi högst påtagligt och vid tumörer med en diameter överstigande 10 cm kan man endast undantagsvis uppnå lokal kontroll, även vid högre absorberade doser (52).

12:2 I detta vårdprogram ingår inte extern strålterapi i den primära behandlingen. Emellertid kan sådan terapi komma till användning som kompletterande behandling vid begränsad, kvarvarande tumörbörda efter genomförd adekvat behandling med cytostatika och/eller kirurgi. Vid dessa tillfällen rekommenderas en absorberad dos om minst 40 Gy till tumörvolymen.

KAPITEL B

Registrering
Ev randomisering
Rapportering

Gäller samtliga patienter med non-seminomatös testikelcancer, NSGCT.

1 Registrering, eventuell randomisering och rapportering för samtliga patienter med testikulär NSGCT.

1:1 När diagnos och utredning är klar anmäles patienten per telefon till sekretariatet i resp land:

Norge: Kontor for klinisk kreftforskning, Kreftavdelingen
Regionsykehuset, N-7006 Trondheim
Telefon 73-99 78 44, Telefax 73-99 85 32

Sverige: Regionalt tumörregister
Universitetssjukhuset i Lund S-221 85 Lund
Telefon 046-17 75 58, Telefax 046-18 81 42

No longer valid

1:2 Sekretariatet ställer kontrollfrågor enligt en standardiserad mall angående diagnos och stadium.

1:3 För CSI-patienter frågas även om:

1:3:1 Tid mellan orchiectomi och definitiv stadiindelning.

1:3:2 Om skriftlig information och samtycke att delta finns.

1:3:3 Om vaskulär infiltration av tumörceller föreligger i primärtumören eller i omgivande testisvävnad (vask+, vask-).

1:3:4 Om tumörmarkör pre- och postorchiectomi.

1:4 Patienter i CS1 utan vaskulär infiltration (vask-) randomiseras mellan enbart kontroll (surveillance) och 1 cykel CVB.

1:5 Sekretariatet översänder omgående **registreringsblankett (nr 1)** och **behandlingsblankett (nr 2)** och **högdosterapibblankett (nr 4)**

1:6 Vederbörande läkare sänder snarast möjligt registreringsblanketten åter till sekretariatet i respektive land.

1:7 Behandlingsblanketten + ev högdosterapibblankett ifylles och insändes till resp sekretariat då primärbehandlingen är avslutad.

1:8 **Uppföljningsblankett (nr 3)** insändes 1 gång/halvår till resp sekretariat.

2 Utredning gäller samtliga patienter med testikulär NSGCT

2:1 Undersökningar

Lungröntgen inkl vridbilder

CT thorax

CT buk+bäcken

Om oklarheter angående lymfkörtlar eller lever kompletteras med ultraljud.

Tumörmarkörer i serum

AFP, β -HCG, LD

Övriga kem-lab

Blodstatus, elektrolytstatus, leverstatus, njurfunktionsstatus.

Om förhöjd S-kreatinin göres Cr-EDTA-clearance, eller motsvarande.

I förekommande fall

CT skalle, liqormarkörer, skelettscintigrafi/röntgen, biopsi från suspekta förändringar i exempelvis lever och skelett

Spermiogram

Utföres på alla, helst ett par veckor efter ablatio. Kryopreservering av ejakulat erbjudes alla.

2:2 Stadiindelning enligt Royal Marsden (se addendum).

2:3 Patienter som efter primärutredning är i CSI:

No longer valid

För att bekräfta att patienten är i CSI utföres ytterligare en evaluering 6-8 veckor efter ablatio testis.

Denna skall inkludera:

Lungröntgen och CT thorax

CT buk och bäcken

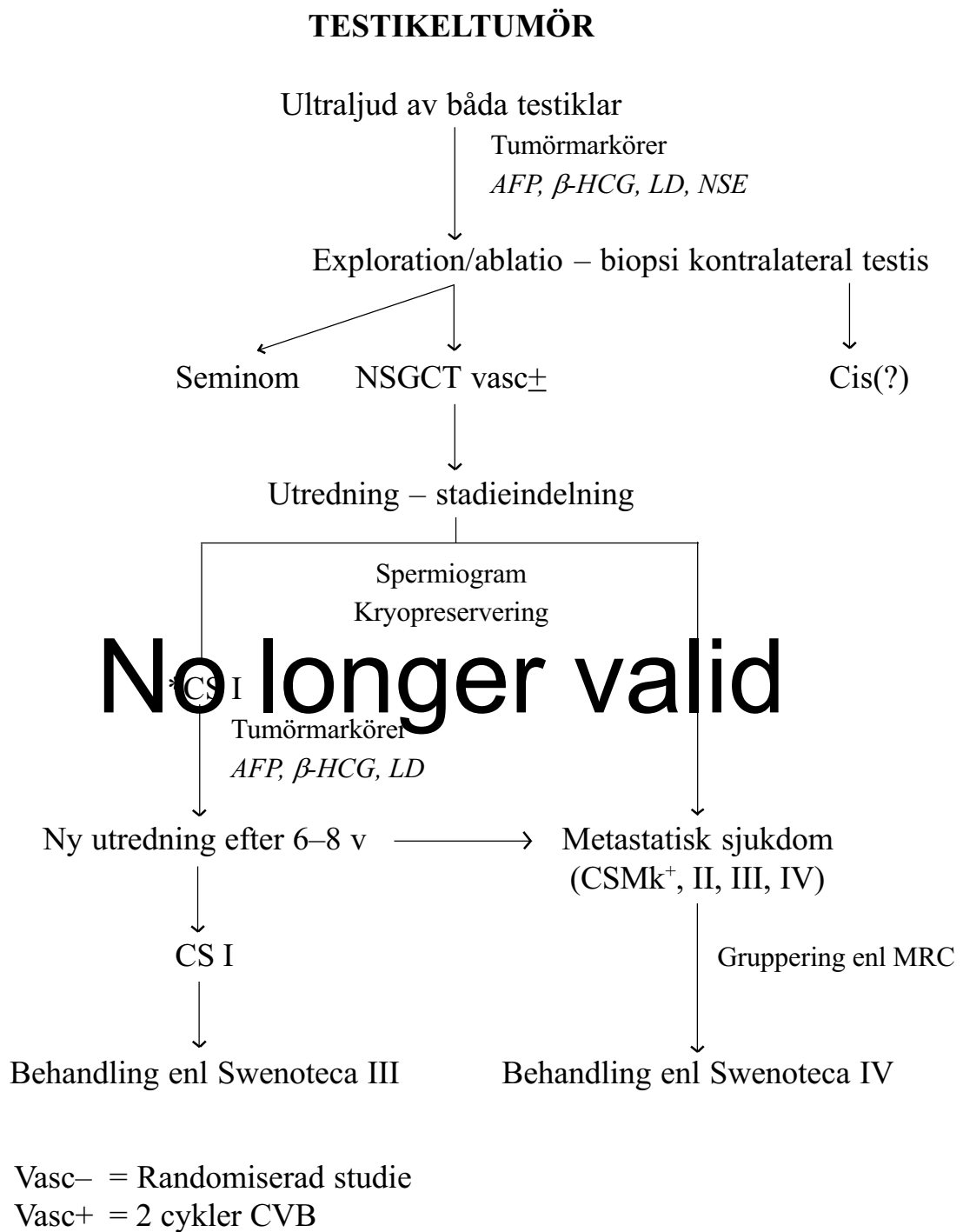
Tumörmarkörer tages 2, 4 och 6 ev 8 veckor efter ablatio.

2:4 För att tumörsjukdomen skall klassificeras som CSI skall tumörmarkörerna (AFP, β -HCG) vara normala/normaliserade. Om markörerna under observationsperioden faller enligt sin halveringstid, men vid vecka 6/8 fortfarande är förhöjt, förlängs observations-tiden tills dess markörerna hunnit normaliseras.

2:5 **Patienter som efter denna utredning fortfarande är i CSI** och som uppfyller inklusionskriterier för SWENOTECA III inkluderas i denna och randomiseras om vaskulär invasion saknas (vask-).

2:6 **Pat med metastatisk sjukdom** kategoriseras enligt MRC (se addendum) och behandlas enligt SWENOTECA IV protokoll.

Principer för omhändertagande av patient med testikeltumör.



* patienter med retroperitoneala lymfkörtlar <2 cm och normala markörer:
dessa patienter observeras 6-8 veckor. Om körteltillväxt under denna tid men fortfarande <2 cm
är patienten i CS IIA och behandlas enl Swenoteca IV.
Om stationär körtelstorlek är patienten i CS I och behandlas enl Swenoteca III.

KAPITEL C

SWENOTECA III - Behandlingsprogram för kliniskt stadium 1 (CS1) non-seminomatös testikelcancer

En randomiserad studie mellan orchiectomi + surveillance versus orchiectomi + en cytostatikacykel (CVB) hos patienter med låg risk för recidiv (frånvaro av vaskulär tumörcellsinvasion i primärtumören). Övriga patienter behandlas enligt vårdprogram med två cykler CVB.

1 Ansvariga för randomiserad studie, dataregistrering och bearbetning för samtliga patienter i kliniskt stadium I.

Huvudansvarig i Sverige:

Peter Ekman

Karolinska Institutet, Institutionen för urologi

Box 60500, S-104 01 Stockholm, Sverige

Telefon 08-729 20 00, Telefax 08-30 81 43

No longer valid

Huvudansvarig i Norge:

Olbjörn Klepp

Kreftavdelingen, Regionsykehuset i Trondheim

N-7006 Trondheim, Norge

Telefon 73-99 78 44, Telefax 73-99 85 32

Randomisering och dataregistrering i Sverige:

Regionalt tumörregister (Att. Monika Andersson)

Universitetssjukhuset i Lund, S-221 85 Lund

Telefon 046-17 75 58, Telefax 046-18 81 43

Randomisering och dataregistrering i Norge:

Kontor for klinisk kreftforskning, Kreftavdelingen

Regionsykehuset, N-7006 Trondheim

Telefon 73-99 78 44, Telefax 73-99 85 32

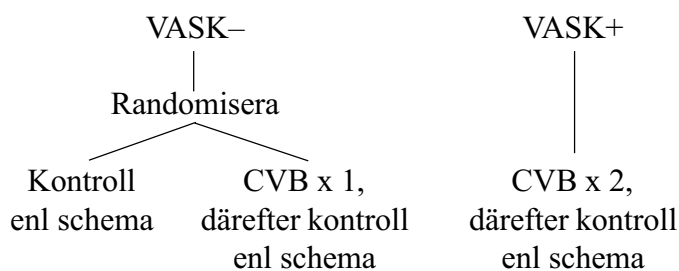
2 Kort sammanfattning av SWENOTECA III

- 2:1 Protokollat innehåller dels en prospektiv randomiserad studie, dels en prospektiv icke-randomiserad studie. Båda avser att studera effekten av kortvarig adjuvant kemoterapi med CVB (cisplatin, vinblastin och bleomycin) vad gäller att förhindra recidiv hos patienter med NSGCT i kliniskt stadium 1 (CS1) dvs utan kliniska tecken till spridning vid diagnos-tillfället.

- 2:2 Patienter utan infiltration av tumörceller i vaskulära strukturer i testikeln (vask-) har en relativt låg risk, (20-25%) för att senare utveckla kliniskt manifesta metastaser. Dessa *lågriskpatienter* kommer att randomiseras mellan antingen noggrann kontroll (surveillance) efter orchiectomi eller att få en cytostatikacykel med CVB cirka 6 veckor efter orchiectomi och därefter noggrann kontroll.
- 2:3 Patienter med infiltration av tumörceller i vaskulära strukturer i testikeln (vask+) har en relativt hög risk (50–60%) för recidiv. Patienter med vask+ ges två cykler med CVB, med start cirka 6 veckor efter orchiectomi och därefter noggrann kontroll.
- 2:4 Recidivfrekvens, tid till recidiv, diagnostiska faktorer och lokalisation av recidiv samt effekt av recidivbehandling kommer att jämföras mellan de tre behandlingsgrupperna och med data från tidigare Swenoteca-studier.
- 2:5 Vi avser dessutom att kartlägga biverkningarna av kortvarig (1 eller 2 CVB cykler) adjuvant kemoterapi. Livskvaliteten 1 år och 3 år efter orchiectomi kommer att studeras. Vidare kommer det prognostiska värdet av serumtumörmarkörer (AFP och β -HCG) mätt före eller vid orchiectomi, i förhållande till risk för recidiv, att evalueras.
- 2:6 De patienter med vask- som inte önskar delta i den randomiserade studien kommer att fritt få välja mellan surveillance eller en cykel med CVB. Vi avser att registrera hur många patienter som inte accepterar att delta i en randomiserad studie och vilket behandlingsalternativ dessa patienter väljer.
- 2:7 Patienter som får recidiv kommer att behandlas i enlighet med protokollet för avancerad sjukdom, SWENOTECA IV.

3 Principer för behandling av patienter i kliniskt stadium I (CS1)

(efter 6–8 veckors observation efter orchiectomi)



4 Bakgrund

Cirka 50% av alla norska och svenska patienter med testiculär NSGCT är utan kliniska tecken till metastaser vid diagnostillfället, kliniskt stadium I (CS1). Data från SWENOTECA I och II visar att de sjukhus som nu deltar i SWENOTECA-samarbetet tillsammans kan inkludera minst cirka 60 patienter med testiculär NSGCT CS1/år i prospektiva kliniska studier. Patienter i CS1 har i 30–40% en subklinisk tumörspridning, som kommer att ge recidiv i form av metastaser till retroperitoneala lymfkörtlar och/eller till andra organ, om ytterligare åtgärder ej vidtages efter orchiectomin. Med moderna principer för utredning, primärbehandling, noggrann kontroll och intensiv behandling vid recidiv botas idag 98–99% av patienter i CS1. Dock medför de behandlingsmetoder som vi hittills använt plågsamma och/eller allvarliga biverkningar för en del patienter (se 4:2) och uppföljningen efter primärbehandlingen är mycket resurskrävande. Huvudutmaningen är därför nu att bibehålla de goda behandlingsresultatet men reducera biverkningar och obehag för patienterna och om möjligt också reducera utnyttjandet av sjukvårdsresurser.

SWENOTECA har sedan 1981 samlat erfarenheter om patienter med NSGCT. Dessa erfarenheter tillsammans med erfarenheter från andra centra utgör basen för vårt nya behandlingsprogram för patienter i CS1.

4:1 **Behandlingsalternativ vid NSGCT CS1**

Det finns idag huvudsakligen tre olika behandlingsstrategier efter orchiectomi som användes internationellt för CS1 patienter. Det föreligger ingen enighet om vilken behandlingsform som är optimal:

- A Endast intensiv kontroll (surveillance) med behandling (kemoterapi ± kirurgi) om recidiv uppstår.
- B Nerv-sparande RPLNE för att tidigt påvisa eventuell mikroskopisk spridning till retroperitoneala lymfkörtlar, s.k. patologisk stadieindelning (PS).
- C Adjuvant cytostatikaterapi för att slå ut eventuella mikrometastaser.

4:2 **Fördelar och nackdelar med olika behandlingsalternativ**

4:2:1 Enbart intensiv kontroll (surveillance)

Om alla CS1 patienter endast kontrolleras efter orchiectomi kommer minst 30% av patienterna att utveckla metastaser (53, 26). Metastaser kommer i de flesta fall att uppträda först i retroperitoneala lymfkörtlar, där de är svåra att påvisa utan frekventa CT-undersökningar. Endast cirka 50% kommer att ha förhöjda tumörmarkörer vid tidpunkten för recidiv. Cirka 90% av recidiven blir manifesta under de första 18 månaderna efter orchiectomi, men sen-recidiv kan uppträda 4 år eller längre efter orchiectomi. Detta innebär att CT av abdomen måste utföras så ofta under en lång period för att säkert upptäcka ett eventuellt recidiv tidigt och uppnå god effekt av recidivbehandling (54). Är kontrollerna effektiva, kommer cirka 90% av de patienter som utvecklar recidiv att botas med "salvage" kemoterapi (53). Hos cirka hälften av recidivpatienterna är det dessutom indikation för omfattande retroperitoneal kirurgi för att avlägsna eventuell resttumör efter kemoterapi (53). Den kemoterapi, som används vid manifest recidiv, är mycket mer omfattande och medför större risk för allvarliga biverkningar än en eventuell adjuvant kemoterapi (se 4:2:3). Å andra sidan, om alla CS1-patienter erhåller adjuvant kemoterapi, kommer mer än hälften att få kemoterapi i onödan och möjligen kommer en del av patienter som får adjuvant kemoterapi att få recidiv trots denna behandling.

4:2:2 (Nerv-sparande) RPLNE för patologisk stadieindelning

RPLNE har varit den vanligaste behandlingen vid CS1 såväl internationellt som i Sverige och Norge (26) och anses fortfarande som standardbehandling av internationellt tongivande urologer (55). Hos minst cirka 20% av CS1-patienterna påvisas mikroskopisk spridning till retroperitoneala lymfkörtlar vid RPLNE och sjukdomen klassificeras PS2. Om PS2-patienter enbart kontrolleras efter (bilateral och omfattande) RPLNE kommer hälften av patienterna att utveckla nya metastaser. Om PS2-patienter får adjuvant kemoterapi med 2–3 cykler av CVB kommer nästan ingen (<2%) att utveckla recidiv (25, 26, 56). Även om retroperitoneal spridning inte påvisas vid RPLNE (PS1) kommer 10–15% av patienterna att få recidiv, framför allt i lungorna (26). Data från SWENOTECA I visar att risken för död eller allvarlig biverkning för CS1-patienter som genomgår modern RPLNE för stadieindelning är i storleksordningen 1%. Med dagens operationsteknik torde cirka 10% av patienterna få en bestående ejakulationsstörning (26). PS1-patienter har en låg (1–5%) risk för recidiv retroperitonealt, men risken kan öka när RPLNE utföres som en mer begränsad operation för att spara nerver och reducera risk för ejakulationsstörningar. Behovet av CT-kontroller av abdomen reduceras betydligt efter RPLNE.

4:2:3 Adjuvant kemoterapi

Om PS2-patienter efter primär RPLNE erhåller 2 eller 3 cytostatikacykler reduceras recidivfrekvensen från cirka 50% till 0–1% (26, 56). I SWENOTECA II-studien erhöll 24 st CS1 med förmodat hög (>60%) risk för recidiv adjuvant kemoterapi med 3 cykler BEP och ingen av dessa patienter har utvecklat recidiv trots att retroperitoneal kirurgi ej utfördes (58). Oliver et al (59) har behandlat CS1-patienter med 1 eller 2 cisplatinum-baserade cytostatikacykler efter orchiectomi. Efter en median observationsperiod på 2 år var den kumulativa recidivfrekvensen 2% hos sammanlagt 118 patienter. Oliver ger nu endast en cytostatikacykel adjuvant efter orchiectomi till alla CS1-patienter (60).

Adjuvant kemoterapi till CS1-patienter kan teoretiskt orsaka utmognad av mikroskopiska tumörelement i subkliniska retroperitoneala metastaser med risk för att recidiv uppträder sent, smygande och med reducerad tendens till tumörmarkörproduktion. Innan dessa risker är klarlagda bör CS1-patienter därför följas noggrant och länge också efter adjuvant kemoterapi.

Kemoterapi med etoposid tycks innebära en risk i storleksordningen 0,5% för senare utveckling av leukemi när standarddoser användes till patienter med testikelcancer. Trots denna risk anses att BEP-liknande regimer är att föredra framför CVB vid metastatisk sjukdom eftersom etoposid ökar chansen till bot och har mindre akuta biverkningar än CVB-behandling (61, 62, 63). Risken för leukemi eller annan kemoterapiinducerad malign sjukdom tycks vara mycket låg för patienter, som bara fått CVB och väsentligt lägre än för dem som fått BEP (62, 64). Risken för sekundär malignitet eller annan allvarlig senbiverkan vid kortvarig adjuvant CVB-behandling motsvarar eller är sannolikt lägre än den risk man accepterar vid adjuvant strålbehandling till seminom CS1 (65, 66).

Kemoterapi med CVB är mycket effektivt både vid dissminerad testikulär NSGCT och som adjuvant behandling för subkliniska metastaser. Baserat på andra (56, 59) och egna (26) erfarenheter anser vi det troligt att 1-2 cytostatikacykler med CVB kommer att förhindra 80-90% av de recidiv, som patienter i CS1 skulle få utan adjuvant kemoterapi. Risken för allvarliga biverkningar på kort och på lång sikt är sannolikt liten när man ger så få kemoterapicykler. Avvägningen mellan effektiv recidivprofylax och eventuella biverkningar av adjuvant kemoterapi med 1-2 CVB cykler är enligt vår bedömning inom de ramar som är internationellt accepterat. Det är idag ej klarlagt vilket antal cykler CVB som är optimalt för en adjuvant behandling. Det är därför viktigt att få klarlagt om 1 cykel CVB kan vara tillräckligt, eftersom en så kortvarig behandling innebär väsentligt mindre obehag för patienterna än om 2 eller flera cykler gives.

4:3 Riskfaktorer för recidiv hos CS1 patienter

4:3:1 Infiltration av tumörceller i vaskulära strukturer i primärtumören

Förekomst av maligna tumörceller som infiltrerar i vaskulära strukturer i primärtumören eller i den normala testisvävnaden omkring tumören har i en rad undersökningar visat sig vara den viktigaste prediktiva faktorn vad gäller risken för metastasering, även om dessa metastaser inte är kliniskt manifesta vid tidpunkten för orchiectomi (25, 53). Cirka 30% av patienter i CS1 har sådan vaskulär invasion (vask+) och av dessa har 50-60% subkliniska metastaser, som kommer att ge recidiv om patienten bara observeras efter orchiectomi. Många menar, att denna recidivrisk är så stor, att alla patienter med vask+ bör erbjudas effektiv adjuvant kemoterapi. Det föreligger publicerade resultat från relativt stora serier med CS2 patienter med motsvarande hög recidivrisk, där 2 eller 3 CVB-kurer adjuvant nästan fullständigt eliminerat recidivrisken. Vi anser det indicerat att ge två CVB-cykler till

alla vask+ patienter de första tre åren av studien och därefter utvärdera om det är rimligt att reducera till bara 1 CVB-cykel också till denna högriskgrupp.

För patienter utan vaskulär invasion (vask-) är risken för recidiv 20–25%, och det kan diskuteras om dessa patienter bör ha adjuvant kemoterapi. Å andra sidan är det en stor fördel att slippa belastningen av täta efterkontroller för alla patienter och den intensiva salvagekemoterapi kombinerat med kirurgi till dem som recidiverar. Det är internationellt accepterat och standardbehandling att ge profylaktisk strålbehandling mot retroperitoneala lymfkörtlar till seminom-patienter i CS1, trots att denna profylaktiska strålbehandling reducerar recidivrisken ”bara” från cirka 20% till 4 %. Vi anser, att risken för allvarliga akuta eller kroniska biverkningar efter 1 adjuvant cytostatikacykel med CVB är av samma storleksordning som adjuvant strålbehandling vid CS1 seminom eller som RPLNE eller surveillance vid CS1 non seminom.

Inom SWENOTECA anser vi det viktigt att klarlägga om endast 1 CVB cykel givet adjuvant till vask- patienter är tillräckligt för att reducera recidivfrekvensen i väsentlig grad. Eftersom klinisk stadieindelning med CT, tumörmarkörer mm förbättras kontinuerligt bör jämförelse ske prospektivt mot en kontrollgrupp, som enbart kontrolleras på ett standardiserat sätt efter orchiectomi.

4:3:2 Serumvärden av AFP och β -HCG före orchiectomi

Om AFP och/eller β -HCG stiger eller visar ett annat mönster efter orchiectomi än vad som förväntas vid normal halveringstid hos patienter i CS1, indikerar detta, att det föreligger subklinisk tumörvävnad. Sådana patienter skall klassificeras som CSMk+ och behandlas, som patienter med metastatisk sjukdom, SWENOTECA IV (57, 67). Data från SWENOTECA I och även andra centra (53, 57) visar att förhöjt AFP i serum före orchiectomi eller närvaro av α -fetoprotein (AFP-producerande) i primärtumören i testis är en till synes paradoxal ”good risk” faktor hos patienter med CS1. Detta beror sannolikt på att subkliniska metastaser lättare påvisas tidigt hos patienter med tumörvävnad, som producerar AFP och därmed får man en adekvat klinisk stadieindelning. Det är också lättare att påvisa recidiv tidigt hos patienter med AFP eller β -HCG producerande primärtumör genom att förhöjt AFP och/eller β -HCG i serum påvisas före eller samtidigt med andra kliniska eller radiologiska fynd hos sådana patienter.

Inom SWENOTECA II studien har AFP-värdet i serum före orchiectomi använts som en prospektiv riskfaktor för CS1 patienter och varit en av de faktorer som legat till grund för val av primärbehandling för dessa patienter (58). Nyttan av preorchiectomi AFP som riskfaktor eller som vägledare för terapival vid CS1 är emellertid omdiskuterad och bör därför värderas på nytt i en prospektiv studie. Adjuvant kemoterapi kan förändra mönstret för markörproduktion i de cellkloner som eventuellt ger upphov till recidiv trots kemoterapi. Värdet av preorchiectomi tumörmarkörer bör därför studeras både hos CS1 patienter som bara kontrollerats och hos dem som får adjuvant kemoterapi efter orchiectomi.

4:3:3 Observationstid från orchiectomi till slutgiltig klinisk stadieindelning och behandling

Om man har en förlängd observationstid mellan orchiectomi och slutgiltig klinisk stadieindelning kommer en del subkliniska metastaser att bli kliniskt manifesterade t ex genom stigande tumörmarkörer. Detta innebär en säkrare stadienindelning och om patienter först efter en sådan ”prov-observationstid” ingår i en studie med enbart kontroll blir recidivrisken lägre. Baserat på kliniska erfarenheter från tidigare SWENOTECA-studier och på rent praktiska, psykologiska och sociala omständigheter för patienterna anser vi att en standard observationstid på 6-8 veckor efter orchiectomi skall krävas innan patienten klassificeras som CS1 och innan randomisering sker till ytterligare behandling eller enbart kontroll.

5 Avsikt med studien

Studien har följande mål:

Att hos patienter med NSGCT i kliniskt stadium 1 (CS1) undersöka:

- 5:1 **Effekten av 1 cytostatikacykel med CVB** given 6-8 veckor efter orchiectomi hos patienter utan vaskulär infiltration av tumörceller i primärtumören (vask-) jämfört med en kontrollgrupp, som enbart kontrolleras, med avseende på:
 - 5:1:1 Recidivfrekvens, tid till recidiv och lokalisation av recidiv.
 - 5:1:2 Biverkningar av 1 CVB
 - 5:1:3 Effekten av kemoterapi (BEP) hos de patienter som recidiverar.
- 5:2 **Effekten av 2 cykler CVB** hos patienter med påvisad vaskulär infiltration av tumörceller i primärtumören (vask+) med avseende på:
 - 5:2:1 Recidivfrekvens, tid till recidiv och lokalisation av recidiv.
 - 5:2:2 Biverkningar av 2 CVB
 - 5:2:3 Effekten av kemoterapi (BEP) hos de patienter som recidiverar.
- 5:3 **Ytterligare mål är att evaluera:**
 - 5:3:1 Prediktivt värde av serumnivå av AFP och β -HCG preorchiectomi i relation till recidivfrekvens hos patienter med och utan adjuvant kemoterapi.
 - 5:3:2 Om adjuvant kemoterapi med 1 eller 2 cykler CVB ger förändring i tumörmarkör-mönstret vid recidiv jämfört med mönstret hos de patienter som inte får adjuvant CVB.
- 5:4 **Att kartlägga patienternas uppfattning och egna val i förhållande till:**
 - 5:4:1 Att gå in i en randomiserad undersökning (pat med vask-)
 - 5:4:2 Hälsorelaterad livskvalitet hos de tre behandlingsgrupperna, värderad 1 och 3 år efter orchiectomi. Man kommer också att studera eventuella skillnader mellan svenska och norska patienter. Ett internationellt standardiserat frågeformulär kommer att användas.
 - 5:4:3 Att samla data som kan utgöra basen för en, förhoppningsvis, förenklad efterkontroll av patienter i CS1 i framtiden.

6 Statistik och monitorering av studien

Vi anser att status vad gäller vaskulär infiltration av tumörceller i primärtumören ger en så klar skillnad i CS1 patienters risk för recidiv att behandlingsalternativen för patienter med vask+ och vask- bör vara olika.

6:1 CS1 patienter med vask-

Den totala (kumulativa) recidivfrekvensen hos dessa patienter förväntas vara cirka 20% efter optimal klinisk stadiindelning utförd efter en initial observationsperiod på 6-8 veckor efter orchiectomi. Vi anser det sannolikt att 1 adjuvant cytostatikacykel med CVB kommer att reducera recidivfrekvensen från cirka 20% till 2% eller lägre. För att påvisa en sådan skillnad med statistisk signifikans, med ett alfa-fel på 5% och med en statistisk styrka på 90% kommer man att behöva totalt 146 randomiserade patienter (73 i varje grupp). Man förutsätter då tvåsidig statistisk test, dvs att man teoretiskt kan tänka sig, att de patienter som får adjuvant kemoterapi kan få en högre recidivbenägenhet än de, som bara kontrolleras. Om man förutsätter att adjuvant kemoterapi inte kommer att medföra ökad recidiv-

frekvens och därmed tillåter att en-sidiga statistiska tester användes, kommer antalet patienter kunna reduceras med cirka 20%.

Tabell 1 ger en översikt över vilket antal patienter som är nödvändigt under olika förutsättningar vad gäller frekvens av recidiv i kontrollgrupp och behandlingsgrupp.

Tabell 2 ger en översikt över 95% konfidensintervall vid olika recidivfrekvenser. I aktuell randomiserad studie kommer monitorering av recidivfrekvens inklusive värdering av konfidensintervall för alla patienter och för subgrupper av patienter, som får adjuvant kemoterapi, att vara lika viktig som den direkta jämförelsen mellan grupperna.

Vid databearbetning av SWENOTECA III kommer logranktest att användas vid beräkning av skillnader i kumulativ recidivfrekvens baserad på framräknade kurvor över recidivfri överlevnad. Det antal patienter, som är nödvändigt för att påvisa signifikanta skillnader (och värdering av konfidensintervall) kommer dock att överensstämja ganska väl med de beräkningar, som framgår av tabell 1 och 2. Att prospektivt förutsäga recidivfri överlevnad blir mer osäkert och hypotetiskt än den proportionsberäkning på vilken tabell 1 och 2 är baserad.

De sjukhus som deltar i SWENOTECA III-samarbetet kommer tillsammans att kunna inkludera minst 60 CS1 patienter/år. Av dessa torde minst 40 tillhöra gruppen vask-. Man kan således räkna med att under en 5 års-period kunna inkludera tillräckligt antal patienter med vask- för att påvisa en signifikant skillnad även om recidivfrekvensen hos de som får adjuvant kemoterapi är av storleksordning 3–4%. Om det observeras en högre recidivfrekvens än 4% hos patienter med vask- måste man ta ställning till om resultatet är för dåligt för att fortsätta med denna typ av adjuvant kemoterapi. Man måste dock göra en noggrann statistisk analys och därefter ta ställning till om studien bör brytas (se också 6:3).

No longer valid

6:2 CS1 patienter med vask+

Gruppen av vask+ patienter är för liten för att utföra en randomiserad studie mellan två behandlingsarmar med adjuvant kemoterapi i båda eftersom skillnaden mellan en och två behandlingscykler sannolikt skulle bli liten. Inom SWENOTECA kommer maximalt 15-20 CS1 vask+ patienter att inkluderas per år dvs maximalt 100 patienter under loppet av 5-6 år. Man kommer således bara att kunna upptäcka mycket stora skillnader i recidivfrekvens vid en randomiserad studie.

Recidivfrekvensen utan adjuvant kemoterapi i denna grupp förväntas att vara minst 50% och vi anser det riktigt att alla patienter erbjuds adjuvant kemoterapi. Vi förväntar att 2 cytostatikacykler med CVB skall reducera recidivfrekvensen till < 5–10% (56) och möjligen skulle en enda kur med CVB också vara tillräckligt effektiv (59). Det föreligger emellertid för liten erfarenhet för närvarande vad gäller effekten av så kortvarig adjuvant kemoterapi. Vi anser det därför säkrast att ge 2 cykler CVB till alla patienter med vask+ under de tre första åren av studien och därefter ta ställning till om resultaten är så goda att man kan ändra protokollet och ge bara 1 cykel också till vask+ patienter. Man måste också hos gruppen med vask+ överväga att avbryta studien om man observerar en högre recidivfrekvens än 4–5%.

6:3 Monitorering av recidivfrekvens och tidig utvärdering av studien vad gäller otillräcklig effekt av adjuvant kemoterapi eller reducerad effekt av eventuell salvage-kemoterapi. Avsikten med adjuvant kemoterapi till patienter i CS1 är att nästan helt eliminera risken för recidiv med en adjuvant kemoterapicykel. Om recidivfrekvensen trots adjuvant kemoterapi är > 10-20% av den man förväntar utan sådan kemoterapi, kommer man sanno-

likt välja att endast observera sådana patienter efter orchiectomi. Speciellt viktigt är att uppmärksamma om patienter som recidiverar trots adjuvant kemoterapi med CVB, visar tecken på resistens mot BEP-kemoterapi. Det är därför viktigt att fortlöpande monitorera recidivfrekvensen hos alla patienter som får adjuvant kemoterapi och om observerad recidivfrekvens överstiger 3-4% ta ställning till fortsättningen av studien. Om två eller flera patienter utvecklar recidiv trots adjuvant kemoterapi med 1 eller 2 cykler CVB och inte uppnår komplett remission trots kemoterapi med 4 cykler BEP efterföljt av kirurgi skall snabbt hela SWENOTECA-gruppen informeras och arbetsgruppen för SWENOTECA inkallas till ett extra möte för att avgöra om en eller båda adjuvanta behandlingsstudier skall avbrytas eller ändras.

7 Inklusionskriterier

Följande kriterier måste uppfyllas för att patienten skall inkluderas i SWENOTECA III-studien:

Ålder 18 år eller mera.

Patienter <18 år deltar inte i randomiserad studie. Rekommenderas surveillance.

Histologiskt verifierad testikulär NSGCT.

Ingen tidigare eller samtidig malign sjukdom inklusive kontralateral testistumör.

Histologiska snitt måste vara evaluerbara vad gäller infiltration av tumörceller i vaskulära strukturer i primärtumör eller omgivande testisvävnad.

Inga medicinska, psykiska, sociala och/eller geografiska väsentliga svårigheter att genomföra den utredning, randomisering, behandling eller uppföljning som protokollet innebär.

Kliniskt stadium I sjukdom, vid protokollslutlig utredning utförd 6-8 veckor efter orchiectomi.

Informerat samtycke till att delta i studien.

Patienter som trots skriftlig och muntlig information inte vill delta i studien får fritt välja mellan enbart kontroll eller adjuvant kemoterapi (1 cykel CVB vid vask- och 2 cykler CVB vid vask+). Patienter som inte önskar delta i studien anmodas besvara frågorna i informationsformuläret angående varför han inte önskar delta och om han är villig att besvara ett frågeformulär efter 1 och 3 år motsvarande det, som de patienter får, som deltar i studien.

8 Utredning

Samtliga patienter med testiculär NSGCT utredes på ett standardiserat sätt (se kapitel B:2). Patienter, som efter denna utredning är i kliniskt stadium I, genomgår ytterligare en utredning inkluderande lungröntgen, CT-thorax, CT-buk och bäcken, samt serumvärden på AFP, β -HCG och LD, 6-8 veckor efter orchiectomi.

9 Information till patienten, samtycke, randomisering

Skriftlig information och samtycke till randomisering.

Det förutsättes att alla patienter, som inkluderas i randomiserad studie, är väl informerade om sjukdomen, om bakgrunden till studien och om att det är ett randomiseringsförfarande mellan de aktuella behandlingsalternativen för patienter med vask-. Patienten informeras skriftligt (enl spec informationsformulär). Patienten ombedes också att skriftligen samtycka till att det nationella SWENOTECA-sekretariatet i Sverige (Lund) och Norge (Trondheim) kan sända frågeformulär rörande biverkningar och hälsorelaterade livskvalitet direkt till patienten efter 1 och 3 år från orchiectomidatum.

Det förutsättes också att den skriftliga informationen kompletteras med muntlig information och svar på frågor från patienten efter det att han noggrannt läst igenom den skriftliga informationen. För de patienter som inte önskar ingå i randomiserad studie är det viktigt att påpeka, att det är betydelsefullt för vår framtida kunskap, att vi får möjlighet att registrera hur det går också för dem.

10 Behandling

10:1 Patienter utan vaskulär invasion (vask-)

Patienter, som randomiseras till kontrollgruppen utan adjuvant kemoterapi, kommer för första kontroll 2 månader efter randomiseringsdatum (dvs cirka 3 ½ månader efter orchiectomi, pga intervall på 6 veckor mellan orchiectomi och randomisering). Patienten uppföljes därefter enligt standardiserat schema (kapitel E).

Patienter, som randomiseras till 1 adjuvant cytostatikacykel med CVB, startar denna 6 veckor från orchiectomidatum. (angående CVB-regim se addendum).

Patienterna kontrolleras första gången 2 månader efter randomiseringsdatum (dvs 3½ månader från orchiectomidatum) och uppföljs därefter enligt schema (kapitel E).

10:2 Patienter med vaskulär invasion (vask+).

Patienterna erhåller 2 adjuvanta CVB cykler. Den första påbörjas cirka 6 veckor från orchiectomidatum. (Angående CVB-regim se addendum). Den första kontrollen sker två månader efter start av andra CVB-cykeln och patienten följes därefter enligt standardiserat schema (kapitel E)

10:3 Patienter som inte vill delta i studien:

Patienter som trots skriftlig och muntlig information inte vill delta i studien får fritt välja mellanbart kontroll eller adjuvant kemoterapi. Alla patienter med testikulär NSGCT CS1 vask- som uppfyller inklusionskriterierna, bör anmodas att fylla i informationsformuläret och eventuellt uppge varför han inte önskar att delta och om han är villig att fylla ut ett frågeformulär från det nationella SWENOTECA-sekretariatet efter 1 och 3 år; samma frågeformulär som används för de patienter som deltar i studien.

10:4 Behandling vid recidiv

Alla patienter med manifest recidiv behandlas enligt protkollet för metastaserad sjukdom, SWENOTECA IV. Vid tidig upptäckt av recidiv kan man förvänta, att cirka 90% av patienterna uppnår en varaktig bot. Det föreligger teoretiskt sätt en möjlighet att patienter, som recidiverar trots adjuvant kemoterapi med 1 eller 2 CVB-cykler, har utvecklat en viss grad av kemoterapiresistens också mot BEP. Man måste därför vara särskilt uppmärksam på effekt av kemoterapi vid recidiv. Arbetsgruppen skall snabbt sammankallas för fortsatta diskussioner om studien, om en eller flera patienter uppvisar kemoterapiresistens vid recidiv.

11 Etik

Även om prognosen vid testikulär NSGCT i CS1 är mycket god vad gäller överlevnad (98% kuration) innebär traditionell primärbehandling med antingen retroperitoneal lymfkörtelutrymning eller intensiva kontroller eller långvarig och intensiv adjuvant kemoterapi en betydande belastning för patienterna och för sjukvården. Det är vår hypotes att endast 1 adjuvant kemoterapicykel med CVB kommer att reducera recidivrisker betydligt (80-90% eller mer) och medföra få biverkningar på kort och lång sikt. Erfarenheten av en så kortvarig adjuvant kemoterapi är dock begränsade och vi anser det nödvändigt att skaffa sådan erfarenhet genom att utföra en prospektiv randomiserad multicenterundersökning för lågriskpatienter med vask- och behandla högriskpatienter med vask+

Tabell 1.

Nödvändigt antal (n) patienter (totalt i båda grupper) vid en randomisering 1:1, för att kunna påvisa en statistisk signifikant skillnad mellan behandlings- och kontrollgrupp. Ett alfa-fel på 5% ($p < 0.05$) beta-fel på 10% (power=90%) och en två-sidig test förutsättes.

Recidivfrekvens i behandlingsgruppen	Recidivfrekvens i kontrollgruppen upp- skattad till 20%	Recidivfrekvens i kontrollgruppen uppskattad till 10%
0.5%	n=118	n= 270
1%	n=126	n= 310
2%	n=146	n= 416
3%	n=168	n= 574
4%	n=194	n= 759
5%	n=228	n= 1241
7%	n=318	
10%	n=572	

OBS!

Om man accepterar en en-sidig test kan antalet patienter som behövs reduceras med cirka 20%.

No longer valid

Tabell 2.

Recidivfrekvens med 95% konfidensintervall (c.i) inom de områden som är aktuella för SWENOTECA -studien.

Frekvens	Frekv. och c.i. i %	Frekvens	Frekv. och c.i. i %	Frekvens	Frekv. och c.i. i %
0/5	0 (0-50)	1/5	20 (0.5-72)	2/5	40 (5-85)
0/10	0 (0-31)	1/10	10 (2.5-45)	2/10	20 (3-56)
0/15	0 (0-22)	1/15	6,7 (1.7-32)	2/15	13,3 (2-41)
0/20	0 (0-17)	1/20	5 (1.3-25)	2/20	10 (1-32)
0/25	0 (0-14)	1/25	4 (0.1-20)	2/25	8 (1-26)
0/30	0 (0-12)	1/30	3,3 (0.08-17)	2/30	6,7 (0.8-22)
0/40	0 (0-9)	1/40	2,5 (0.06-13)	2/40	5 (0.6-17)
0/50	0 (0-7)	1/50	2 (0.05-11)	2/50	4 (0.5-14)
0/60	0 (0-6)	1/60	1,7 (0.04-9)	2/60	3,3 (0.5-12)
0/70	0 (0-5)	1/70	1,4 (0.03-8)	2/70	2,9 (0.3-10)
0/80	0 (0-4.5)	1/80	1,25 (0.03-7)	2/80	2,5 (0.3-9)
0/90	0 (0-4)	1/90	1,1 (0.03-6)	2/90	2,2 (0.3-8)
0/100	0 (0-3.6)	1/110	1 (0.03-5)	2/100	2 (0.2-7)
0/150	0 (0-2.4)	1/150	0,7 (0.02-3.7)	2/150	1,3 (0.17-5)
0/200	0 (0-1.8)	1/200	0,5 (0.02-2.8)	2/200	1 (0.12-3.6)

KAPITEL D

SWENOTECA IV - Behandlingsprogram för avancerad non-seminomatös testikelcancer NSGCT.

En prospektiv studie där behandlingsintensiteten styrs av effekten av primär kemoterapi. Som effektmått används serum tumörmarkörernas halveringstid alternativt, hos patienter utan förhöjda tumörmarkörer, minskningen av tumörvolym.

1 Ansvariga för studien, dataregistrering och bearbetning

Huvudansvarig i Sverige:

Eva Cavallin-Ståhl
Onkologiska kliniken
Universitetssjukhuset i Lund
S-221 85 Lund, Sverige
Telefon: 046-17 75 58, Telefax: 046-18 81 43

Huvudansvarig i Norge:

Olav Dahl
Onkologiska kliniken
Haukeland sykehus
N-5021 Bergen, Norge
Telefon: 55-97 20 18, Telefax: 55-97 20 46

Dataregistrering i Sverige:

Regionalt tumörregister (Att. Monika Andersson)
Universitetssjukhuset i Lund, S-221 85 Lund
Telefon: 046-17 75 58, Telefax: 046-18 81 43

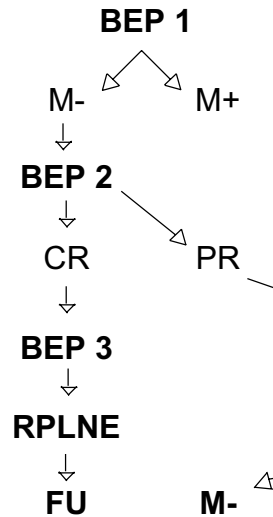
Dataregistrering i Norge:

Kontor for klinisk kreftforskning, Kreftavdelingen
Regionsykehuset, N-7006 Trondheim
Telefon: 73-99 78 44, Telefax: 73-99 85 32

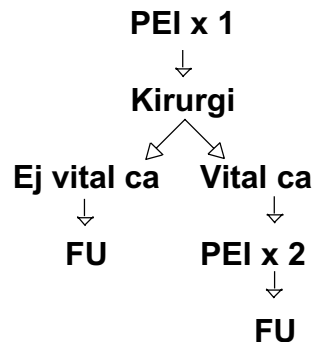
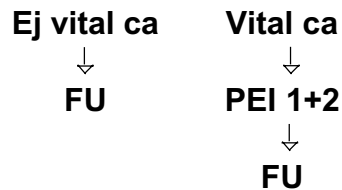
SWENOTECA IV NSGCT

Behandlingsöversikt – Avancerade stadier – Markörpositiva patienter

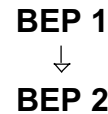
Small volume disease



Kirurgi



Large och very large volume disease



Respons evaluering

God beh effekt

Dålig beh effekt

No longer valid

Remission/bedomring



långsam t½ markör

BEP-if 2

Ev stamcellsskörd 2

Dålig beh effekt

God beh effekt

Ev kirurgi

Högdosbehandl 1

Hämatologisk restitution

Högdosbehandl 2

FU

PEI 1 (2)

Kirurgi

Ej vital ca → FU

Vital ca → Högdosbehandl 1

FU

God behandlingseffekt = t½ AFP ≤7 dygn
t½ BHCG ≤3 dygn

Dålig behandlingseffekt = t½ AFP >7 dygn
t½ βHCG >3 dygn

Om progress under pågående BEP → BEP-if

Om progress under pågående BEP-if → individuell behandling

2 Bakgrund

Med standardkemoterapi (CVB, BEP) är prognosen för patienter med NSGCT i allmänhet god även om avancerad tumörspridning föreligger vid diagnostillfället. Inom ramen för SWENOTECA I behandlades 221 patienter i stadium IIB eller mer mellan 1981-1986. Överlevnaden för dessa patienter är över 80 % (68). Trettiofyra patienter avled i progressiv testikelcancer, varav en före terapi. (Ytterligare fem avled av komplikationer till behandlingen, en i hjärtinfarkt och två suiciderade). Önskvärt vore att kunna identifiera de patienter där standardbehandling är otillräcklig eftersom det idag finns möjlighet till intensifierad behandling.

3 Riskbedömning

3:1 Riskfaktorer som kan identifieras vid primärutredning

Riskfaktorerna vid NSGCT är välkända och välanalyserade och ett stort antal system för kategorisering av patienter i olika riskgrupper finns (21, 22). Med samtliga system kan man identifiera patienter med god prognos (80-90 % överlevnad med standardbehandling) och dålig prognos (20-40 % överlevnad med standardbehandling). Om intensifierad behandling gavs till den senare gruppen skulle således 20-40 % av patienterna överbehandlas samtidigt som standardbehandling innebär en underbehandling för 10-20 % av patienterna med god prognos. Om SWENOTECA-patienter med avancerad NSGCT grupperas enligt MRC-systemet (17) (se addendum) hamnar c:a 60 % av patienterna i gruppen "small volume disease" med en överlevnad på drygt 90 % medan 20 % hamnar i vardera gruppen "large volume disease" och "very large volume disease" med en överlevnad på 70 resp drygt 50 %. Om behandlingen adapterades efter dessa grupper med standardbehandling för de två förstnämnda och intensifierad behandling för patienterna med "very large volume disease" skulle 50 % av patienterna som där underbehandlas samtidigt som 10 % av patienterna med "very large volume disease" skulle överbehandlas (69).

Vi anser att de riskfaktorer, som kan identifieras vid primärutredningen före behandling, inte är tillräckligt specifika för att utgöra grund för terapival för den enskilde patienten. Ett undantag utgör lever- och/eller skelettmetastaser, som i SWENOTECA I-materialet är förenat med dålig prognos hos 10 av 11 patienter. Dock har dessa patienter oftast mycket stor tumörbörda, vilket i sig medför stor risk för akuta livshotande behandlingskomplikationer såsom sepsis, tumorlyssyndrom. Denna risk skulle sannolikt öka, om man startar med intensifierad behandling.

3:2 Tumörmarkörers halveringstid under behandling som prognostisk faktor

Hastigheten med vilken tumörmarkörer i serum (AFP, β -HCG) minskar under kemoterapi har vid retrospektiva analyser visat sig vara en stark prognostisk faktor (70, 71, 72, 73). Från MSKCC har rapporterats ett patientmaterial på 198 patienter med avancerad testiculär NSGCT och förhöjda tumörmarkörer efter ablatio (24). Som fördröjd halveringstid definierades för AFP > 7 dagar, för β -HCG > 3 dagar. Vid multivariat analys av kända riskfaktorer visade sig markör $t_{1/2}$ vara den som bäst predikterade komplett remission och överlevnad. Fyrtiotvå av 198 patienter hade fördröjd $t_{1/2}$ av AFP och/eller β -HCG. Av dessa uppnådde 12 komplett remission med cisplatinbaserad standardbehandling (VAB6 $\pm$ kirurgi) och av dessa 12 recidivierade 8 (67 %). 139 av 156 patienter med normal $t_{1/2}$ uppnådde komplett remission med standardbehandling och av dessa recidivierade 18 (13 %).

Någon analys av markör $t_{1/2}$ som prognostisk faktor under CVB-behandling har ej varit möjlig att utföra retrospektivt på SWENOTECA I patienterna, men vårt kliniska intryck är att en förlängsam $t_{1/2}$ är en stark prediktor för behandlingssvikt.

Vi avser att i föreliggande studie använda markör $t_{1/2}$ under 2 cykler standardbehandling med BEP som vägledande för fortsatt terapi.

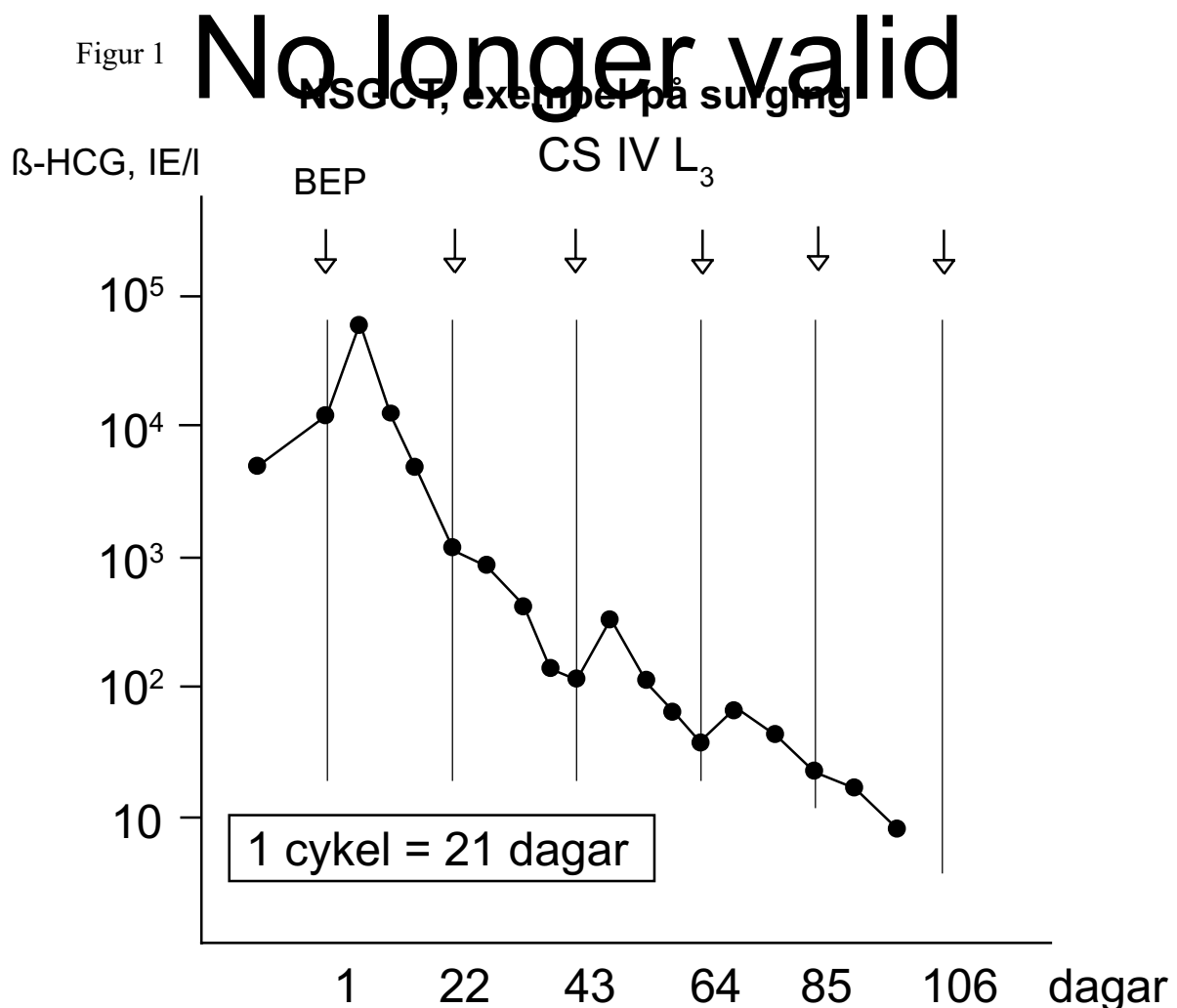
Observandum! Hos en del patienter med förhöjda tumörmarkörer före kemoterapi, förekommer en övergående ytterligare stegring de närmaste dagarna efter start av kemoterapi, s.k. "surging". (72, 74). (Fig 1). Detta sker framför allt efter första cykeln men kan förekomma också efter följande 2-3 cykler. Genesen är oklar, möjligen ett sönderfall av markör-innehållande tumörceller. Om en eventuell markörpeak finns exempelvis dag

5-6 efter start av kemoterapi och ej observeras kan man vilseledas vid beräkning av markör $t_{1/2}$ och uppfatta halveringstiden som för långsam. För att undvika denna feltolkning bör tumörmarkörer analyseras dag 5/6 åtminstone efter start av första BEP-cykeln, så att peakvärdet fångas och därefter används vid beräkning av $t_{1/2}$.

3:3 Tumörmarkörnegativa patienter

Cirka 10-15 % av patienter med avancerad NSGCT är markörnegativa. Den enda möjligheten att bedöma svar på terapi hos dessa patienter är att mäta minskning av tumörvolym. Detta är ett osäkert mått, eftersom en obetydlig minskning alternativt oförändrad tumörvolym kan innebära att tumören till stor del består av moget teratom. Några strikta riktlinjer hur bedömningen skall ske i det enskilda fallet kan inte givas. Vid utebliven minskning av tumörvolymen (< 25 %) efter två cykler BEP bör kirurgi övervägas. Vi skall sträva efter att beslut om intensifiering av cytostatikaterapin hos dessa patienter baseras på morfologiskt verifierad behandlingssvikt.

Figur 1



4 Intensifiering av standardterapi

4:1 Intensifieringssteg I

Ett flertal ”intensifierade” behandlingsregimer finns beskrivna, oftast använda som ”salvage”-behandling vid behandlingssvikt på standardbehandling med BEP eller CVB (48, 75). Någon kontrollerad jämförelse mellan olika typer av salvage-terapi finns ej rapporterad. Den ”intensifiering” som är mest etablerad och som också använts inom SWENOTECA är tillägg av ifosfamid till BEP-regimen. Det finns idag inga hållpunkter för att någon annan regim skulle vara överlägsen. Vi avser därför att använda BEP + ifosfamid som **intensifieringssteg I** vid tecken på behandlingssvikt med BEP.

4:2 Högdoskemoterapi med stamcellsstöd - intensifieringssteg II.

Under de senaste 6-7 åren har den terapeutiska arsenalen vid testiculär NSGCT utökats med ”högdoskemoterapi med stamcellsstöd”. Sådan behandling har använts i olika situationer: som primärbehandling till högriskpatienter (76), som konsolidering av salvagebehandling såväl vid sensitiv tumörsjukdom som vid platinaresistent tumörsjukdom (77-83). Överlevnadsiffror alltifrån 10-50% har rapporterats och effekten av högdosbehandling är mycket beroende av i vilken klinisk situation den givits.

Den akuta toxiciteten vid högdosbehandling är betydande och mest uttalad för pat som tidigare är tungt cytostatikabehandlade (81). Behandlingsmortaliteten i de flesta senare material har dock varit under 10%.

Om och när högdosbehandling har en plats i behandlingen vid NSGCT är ännu ej fastlagt. Dock finns idag från flera håll data, som visar, att man med högdosbehandling botar en andel (20 %) patienter, som utan sådan behandling skulle avlida i sin sjukdom. Det är också klart visat att störst möjlighet till bot har patienten, där tumörsjukdomen ännu inte är resistent mot platinainnehållande droger (84). Det är således dels med tanke på komplikationer, dels med tanke på effekt, viktigt att tidigt identifiera de patienter där standard primärbehandling och standard salvagebehandling med stor sannolikhet ej är kurativ.

Vi avser därför att använda högdoskemoterapi med stamcellsstöd som **intensifieringssteg II** vid tecken på behandlingssvikt med cisplatin-ifosfamidinneållande regim.

4:2:1 Högdoskemoterapi

Se tabell 3.

I så gott som samtliga högdosregimer för NSGCT ingår karboplatin och etoposid. Båda har fördelen att den doslimiterande toxiciteten är benmærgssuppression och doseskalering x 4-5 medför sällan annan allvarlig organotoxicitet. Båda har effekt vid NSGCT. Det har rapporterats att tillägg av ytterligare alkylerande drog ökar effekten (101). Såväl ifosfamid som cyklofosfamid och tiotepa har använts. Ifosfamid i kombination med karboplatin till tidigare cisplatinumbehandlade patienter förefaller avsevärt öka njurtoxiciteten (79). Teoretiskt är kombinationen av flera alkylerande substanser tilltalande vid högdosbehandling: de olika drogerna är ej korsresistenta, dos/respons-förhållande finns visat, resistens förefaller övervinnas med dosökning, vid högdos-behandling effekt på ett brett spektrum av solida tumörer (85, 86, 87).

Under senare tid har från flera håll rapporterats data, som tyder på att en högdosbehandling är otillräcklig och att upprepade högdosbehandlingar dels är möjliga att genomföra utan oacceptabla komplikationer, dels synes öka effekten (88, 89).

I föreliggande protokoll avses att ge två högdosbehandlingar med c:a 6-8 veckors intervall (efter benmärgsrestitution) till patienter med förmodad suboptimal effekt av såväl primär (BEP) som sekundär (BEP-if/PEI) kemoterapi. Första högdosbehandlingen inkluderar karboplatin, etoposid och cyklofosfamid och den andra inkluderar karboplatin, cyklofosfamid och tiotepa. Till patienter med god effekt av sekundärbehandling (BEP-if/PEI) men kvarvarande vital tumörvävnad vid kirurgi gives en högdosbehandling. Som stamcellsstöd gives i första hand perifera stamceller, eftersom dessa ger snabbare benmärgsrestitution än infusion av benmärg (90). För optimal stamcellsskörd är det viktigt att denna utföres så tidigt som möjligt, dvs innan patienten är alltför tungt cytostatikabehandlad.

Tabell 3

Översikt över högdosregimer vid NSGCT (c:a 400 patienter behandlade, 1994)

Cisplatin mg/m ²	Karboplatin mg/m ²	Etoposid mg/m ²	Ifosfamid mg/m ²	Cyklofosf- amid mg/m ²	Tiotepa mg/m ²	Referens
200		2.050		6.400		Droz et al. 1991 (96). Héron et al, 1994 (76)
200		1.000	12.000			Biron et al, Am Soc Clin Onc 1989; 8:576 (97)
	1.500	2.400	10.000			Siegert et al, 1994 (83)
	1.500	1.200	7.000			Lotz et al, 1991 (88)
	1.350	1.800	12.000			Rossi et al, 1992 (82)
	800	2.000	12.000			Carriett et al, 1993 (79)
	1.500	1.200		2.000-3.500		Motzer et al, 1992 (81)
	800-1.600	1.750		6.400		Ibrahim, 1993 (98)
	2.000	1.500		4.800		Linkesch, 1990 (99)
	1.500 ca*	1.800		7.400		O'Reilly, 1993
	1.000-2.200**	1.800		6.400		Eur. multicenter, 1994
	1.500-1.800	1.200				Nichols et al, J Clin Oncol 1989 (100)
	1.500	1.200				Nichols et al, 1992 (80)
	1500-1800	1200-2200				Broun et al, 1994 (78)
	1.600			6.000	480	Rodenhuis, 1992 (77)

* Karboplatin doseras efter Calverts formel: dos = 30 (EDTA-clearance +25).

Om normal njurfunktion c:a 1.400–1.600 mg/m².

** Karboplatin doseras efter EDTA-clearance/1.7m²:
30–59 dos 1000 mg/m²
60–100 dos 1600 mg/m²
>100 dos 2200 mg/m²

5 Avsikt med studien

Inom SWENOTECA diagnosticeras cirka 120-130 nya fall av testikulär NSGCT/ år. Cirka hälften av dessa patienter har metastaserad sjukdom. Med dagens moderna behandlings-metoder, cisplatinumbaserad kemoterapi eventuellt kompletterad av kirurgi, botas cirka 80% av dessa patienter. Det terapeutiska värdet av högdosbehandling med stamcellsstöd för patienter som inte botas av standardbehandling är inte klarlagd. Med de riktlinjer för stegvis intensifiering av behandlingen som föreslagits i SWENOTECA IV-protokollet kommer sannolikt < 10 patienter totalt i Sverige och Norge per år att bli aktuella för högdoskemoterapi med stamcellsstöd. Det är därför inte möjligt eller meningsfullt att försöka evaluera effekten av högdoskemoterapi i en randomiserad studie. SWENOTECA IV är därför upplagd som en prospektiv icke randomiserad studie med följande mål:

- 5:1 Att samtliga vuxna patienter med testikulär NSGCT inom SWENOTECA genomgår en noggrann, standardiserad utredning, en enhetlig stadieindelning, en enhetlig prognostisk bedömning och en enhetlig behandling vars intensitet styrs av effekten av standard behandling med kemoterapiregimen BEP.
- 5:2 Att korrelera det prognostiska värdet av god resp dålig effekt av behandling med BEP resp BEP+if i förhållande till övriga internationellt använda system för prognostisering. Som mått på terapieffekt används t½ i serum av tumörmarkörerna AFP och β-HCG.
- 5:3 Att utvärdera effekten av tillägg av ifosfamid (BEP-if, PEI) vid indikation (fördröjd t½ AFP och/eller β-HCG) på dålig behandlingseffekt av 2 cykler BEP.
- 5:4 Att utvärdera effekten av högdosbehandling med stamcellsstöd med hänsyn till:
Frekvens långtidsöverlevnad/bot för patienter med otillräcklig effekt av standard-behandling.
Möjligheten att genomföra två högdosbehandlingar med <8 veckors intervall.
Akut toxicitet och långtidsbiverkningar.

No longer valid

6 Inklusionskriterier

Ålder 18 år eller mera.

Histologiskt verifierad NSGCT med primärtumör i testikeln.

Patienter med förhöjt serum AFP inkluderas även om histopatologisk undersökning visar rent seminom.

Spridning av tumörsjukdomen utanför testikeln tveklöst påvisad.

Inga medicinska eller andra faktorer föreligger som hindrar genomförandet av den behandling som avses i protokollet.

7 Utredning och stadieindelning

- 7:1 Samtliga patienter med testikulär NSGCT utredes på ett standardiserat sätt (kap B:2) samt stadieindelas enligt modifierat RMH-system (se addendum)

- 7:2 **Patienterna riskgrupperas enligt MRC:**

Small volume disease , large volume disease, very large volume disease (se addendum).

8 Behandling av patienter med metastaserad NSGCT

8:1 Initial behandling.

8:1:1 Samtliga patienter med metastaserad sjukdom behandlas initialt med BEP:

Dag 1 start av BEP 1

Tumörmarkörer analyseras dag 5, 15/16 och 22

Dag 22 start av BEP 2

Tumörmarkörer analyseras dag (26) 37/38 och 43.

Efter 2 cykler BEP utföres röntgenologisk kontroll av primärt tumörens engagerade lokaler.

8:2 Evaluering av effekt efter 2 x BEP

8:2:1 Patienter med initialt förhöjda tumörmarkörer:

Beräkna $t_{1/2}$ AFP/ β -HCG från värden dag 15/16, 22, 37/38. (Se addendum).

OBS! att en eventuell ”surging” kan störa (se 3:2).

Tumörregel β -HCG bör alltid vara normalt inför tredje cykeln (dag 43). Om AFP primärt är >1000 har värdet inte hunnit normaliseras.

$t_{1/2}$ AFP ≤ 7 dygn och/eller β -HCG ≤ 3 dygn eller normaliserade markörer (oberoende av halveringstid) = **god** behandlingseffekt. $t_{1/2}$ AFP >7 dygn och/eller $t_{1/2}$ β -HCG >3 dygn och kvarstående markörförhöjning = **dålig** behandlings-effekt.

8:2:2 Patienter med initialt normala markörer

Effektevalueringen baseras på en beräkning av tumörvolymminskning.

Volymminskning $\geq 25\%$ = god behandlingseffekt.

Volymminskning $< 25\%$ = dålig behandlingseffekt.

8:3 Fortsatt behandling om god terapieffekt av BEP

8:3:1 Patienter med ”small volume disease” initialt och normala tumörmarkörer efter 1 BEP:

Om komplett remission föreligger röntgenologiskt efter 2 cykler BEP gives ytterligare 1 cykel dvs totalt 3 cykler BEP. Därefter utföres RPLNE om abdominella metastaser $>2\text{cm}$ förelåg initialt. Angående omfattningen av RPLNE (se addendum).

8:3:2 Övriga patienter med initialt small volume eller large-, very large volume disease, med god behandlingseffekt: ytterligare 2 cykler BEP gives.

Efter 4 cykler BEP utföres remissionsbedömning inkluderande tumörmarkörer och röntgenologisk kontroll av primärt engagerade lokaler.

8:3:3 Kirurgi om god terapieffekt av BEP

Är patienten tumörmarkörnegativ och markörerna har fallit enligt 8:2:1 utföres RPLNE om det primärt förelåg abdominella metastaser $> 2\text{ cm}$ (se addendum) och/eller exstirpation av resttumörer på övriga lokaler om så är möjligt.

Om pat fortfarande har förhöjda markörer (kan förekomma om AFP initialt varit $> 50\,000$), som dock faller enligt sin halvertinstid gives ytterligare 1 kemoterapi-cykel med PEI därefter utföres kirurgi enligt ovan.

No longer valid

Om patienten redan primärt var tumörmarkörn negativ är behandlingseffekten svårare att bedöma. Om tumören/tumörerna under 4 cykler BEP kontinuerligt minskar kan ytterligare kemoterapi med PEI övervägas före kirurgi.

8:3:4 Behandling efter kirurgi

Den fortsatta handläggningen är beroende av vad PAD på exciderad vävnad visar.

Om PAD visar enbart nekros/fibros eller maturt teratom gives ingen ytterligare behandling. Uppföljning enligt schema. (kap E).

Om PAD visar vital cancer som radikalt exiderats gives 2 cykler PEI som adjuvant behandling. Om operationen är tveksamt radikal bör även lokal radioterapi övervägas. Uppföljning enligt schema (kap E).

8:4 Fortsatt behandling om dålig terapieffekt av BEP

8:4:1 Hos primärt tumörmarkörn negativpatienter:

Hos dessa patienter måste kirurgi övervägas eftersom en utebliven tumörvolymssminskning kan bero på att tumören består av enbart moget teratom. Om en **otvedtydig** terapisvikt föreligger behandlas patienten enligt 8:4:2.

8:4:2 Fördröjd halveringstid för AFP och/eller β -HCG indikerar terapisvikt. Kemoterapi intensifieras genom tillägg av ifosfamid (BEP-if), **intensifieringssteg 1**.

Dag 1 Start av BEP-if 1. Fr om dag 7 behandling med G-CSF.

Tumörmarkör analys dag 8, 15/16 och 22. Planera för stamcellsskörd.

Behandlingen med G-CSF fortsätter till stamcellsskörd är utförd.

OBS! Tidpunkten för bleomycin-injektion dag 16 kommer sannolikt ofta att inträffa medan patienten fortfarande behandlas med G-CSF och innan stamcellsskörden är färdig. Denna injektion skall då **överbypassas**. Stamcellsskörd utföres enl 9.

Dag 22 Start av BEP-if 2. Även efter denna cykel gives behandling med G-CSF.

OBS! Totaldos bleomycin skall ej överskrida 300 mg.

Kontroll av första stamcellsskörden; tillräcklig för 2 högdosbehandlingar? (dvs $\geq 7,0 \times 10^6/\text{kg}$ CD 34+ celler). Om så inte är fallet och evalueringen av effekt indikerar att patienten kommer att gå vidare till högdosbehandling utföres ytterligare en skörd efter BEP-if 2.

8:5 Evaluering av effekt efter 2 x BEP och 2 x BEP-if.

Beräkna $t_{1/2}$ AFP/ β -HCG från värden dag 8, 15/16, 22 efter första BEP-if. Röntgenologisk kontroll av tumörens engagerade lokaler.

Bedömning av god / dålig behandlingseffekt sker enligt 8:2:1.

8:6 Fortsatt behandling om god terapieffekt av BEP-if

Till patienter med god behandlingseffekt (definierad enligt 8:2:1) efter 2 cykler BEP-if gives ytterligare en eller flera kemoterapicykler med PEI (se addendum).

Tumörregel Två cytostatikacykler gives efter normalisering av tumörmarkörer.

8:6:1 Kirurgi om god terapieffekt av BEP-if

Efter avslutad kemoterapi utföres RPLNE om primärt förelåg abdominella metastaser >2 cm och/eller exstirpation av resttumörer på övriga lokaler.

8:6:2 Behandling efter kirurgi

Om PAD på exstirperad vävnad visar enbart nekros eller moget teratom gives ingen ytterligare behandling. Uppföljning enligt schema.

Om PAD visar vital cancer som radikalt exciderats gives en högdosbehandling med stamcellsstöd (enl 10) cirka 4-6 veckor efter kirurgi. Uppföljning enligt schema.

8:7 Fortsatt behandling om dålig behandlingseffekt av BEP-if.

Dålig behandlingseffekt definieras enligt 8:2:1.

Om patienten har en fördröjd $t_{1/2}$ av tumörmarkörer indikerar detta terapisivikt även på BEP-if och behandlingen måste intensifieras ytterligare, **intensifieringssteg 2**, vilket innebär högdosbehandling med stamcellsstöd, se 10, 11, 12.

Om stor resttumör kvarstår, överväg kirurgi, som om möjligt bör utföras före högdosbehandlingen. Dock är det viktigt att denna gives så snart som möjligt och helst inte senare än 2 månader efter sista BEP-if.

Obs! Patient med refraktär tumörsjukdom (definierad enligt 13) går ej vidare till högdosbehandling. Se punkt 13.

9 Skörd av perifera stamceller

No longer valid

Skor enligt respektive transplantationsenhets rutiner.

Stamcellsstöd med perifera stamceller är att föredra framför benmärg eftersom perioden med granulocytopeni och framför allt trombocytopeni efter högdoskemoterapi blir avsevärt kortare (90).

Stamceller skördas helst efter första cykel BEP-if. Patienten har fortfarande en god benmärgsreserv och i de flesta fall kommer ett skördetillfälle (1-3 leukafereser) att ge tillräckligt antal celler för två högdosbehandlingar. Dag 7 efter start av BEP-if påbörjas behandling med G-CSF och denna pågår till stamcellsskörden är avslutad. Fr o m dag 8 efter påbörjad G-CSF behandling räknas antalet leukocyter dagligen och om $>1,0 \times 10^9/l$ räknas också antal CD 34+ celler.

Önskvärt är att antalet CD34⁺ celler är $> 20 \times 10^3/ml$ när leukaferes påbörjas (kommer sannolikt hos vissa patienter ej att nå upp till denna nivå och då måste leukaferes göras med mindre antal). I de flesta fall inträffar detta dag 8-12 efter påbörjad G-CSF dvs dag 14 - 18 efter start av BEP-if. Om kemoterapin gives måndag - fredag kommer vi således i de flesta fall att undvika leukaferes på helger. Ett cellantal på $>7,0 \times 10^6/kg$ CD 34⁺ celler eftersträvas. Detta räcker då till två högdosbehandlingar.

10 Högdoskemoterapi med stamcellsstöd no 1. (se även addendum)

Första cykeln högdoskemoterapi består av en kombination av karboplatin, etoposid, cyklofosamid och mesna.

10:1 Karboplatin

10:1:1 Dosering av karboplatin:

Karboplatin är en platinumförening med en annorlunda biverkningsprofil än cisplatin. Vid höga doser, $\geq 2000 \text{ mg/m}^2$, är bortsett från benmärgssuppression, levertoxicitet (reversibel), ototoxicitet och renal toxicitet doslimiterande (91). AUC (area under concentration curve) karboplatin och därmed också den cytotoxiska effekten är beroende av njurfunktionen (renal clearance) (92). Plasma clearance av karboplatin är linjärt relaterad till glomerulusfiltrationen (GFR) och det är därför logiskt att man vid dosering av karboplatin tar hänsyn till njurfunktion. GFR mätes med CR-EDTA-clearance eller motsvarande metod. I detta protokoll doseras karboplatin enligt Calverts formel (92):

$$\text{Totaldos (mg)} = \text{AUC} \times (\text{GFR ml/min} + 25).$$

Standard dos av karboplatin, cirka 400 mg/m^2 , motsvarar en AUC $\sim 6-8$ hos patienter med normal njurfunktion (GFR = 100 ml/min).

$$\text{AUC} \quad \text{GFR} \quad \text{totaldos} \quad \text{dos/m}^2$$

ex. $6 \times (100 + 25) = 750 \text{ mg} = 400 \text{ mg/m}^2$ (kroppsyta 1.7)

Vid aktuell högdosbehandling avses att ge en karboplatindos motsvarande AUC = 28. Aktuell dos för en patient med kroppsyta 1.7 m^2 och GFR = 100 ml/min blir således:

$$28 \times (100 + 25) = 3500 \text{ mg} \quad \text{totaldos} = 2000 \text{ mg/m}^2 \text{ (yta } 1.7).$$

10:1:2 Dos karboplatin $28 \times (\text{GFR ml/min} + 25) \text{ mg}$. Dosen fördelas över 4 dygn och gives i infusion under 30-60 min.

10:2 Etoposid

10:2:1 Doslimiterande vid dosen 2500 mg/m^2 är mukosit (93, 94). Besvärlig mukosit förekommer även vid lägre doser, 1500 mg/m^2 . Mukositen är mest uttalad inom munhåla och svalg men även diarré förekommer, särskilt då etoposid kombineras med karboplatin.

10:2:2 Dos etoposid 1750 mg/m^2

Dosen fördelas över 4 dygn och gives i infusion under 4 timmar. OBS! att koncentrationen etoposid i infusionsvätskan ej får överskrida 0.4 mg/ml $0.9\% \text{ NaCl}$.

10:3 Cyklofosfamid

10:3:1 Doslimiterande icke-hematologisk toxicitet vid dosen 7 g/m^2 är hjärttoxicitet. Problemet med kemisk cystit och hematuri kan man idag väl bemästra med uroprotektorn mesna och hydrering. Även om cyklofosfamid i standarddos inte är särskilt effektivt vid NSGCT förefaller högdosbehandling ha en klar effekt (95).

10:3:2 Dos cyklofosfamid 6000 mg/m^2

Dosen fördelas över 4 dygn och gives som infusion under 30-60 min.

10:4 Mesna

10:4:1 Mesna gives i dosen 350 mg/m² var fjärde timme med start 1 timme före cyklofosfamid (6 doser/dygn, totalt 24 doser).

Under samtliga cytostatikadygn hydreras patient (minst 3 l/m² vätska) samt alkaliseras urinen.

11 Högdoskemoterapi med stamcellsstöd no. 2 (se även addendum)

Andra cykeln högdos kemoterapi består av en kombination av karboplatin, cyklofosfamid, tiotepa och mesna.

11:1 Beträffande dosering av karboplatin, cyklofosfamid och mesna se 10:1, 3 och 4. Gives på samma sätt som i cykel 1.

11:2 Tiotepa

Effekten av tiotepa vid NSGCT är inte utvärderad. Dock har visats god effekt vid andra solida tumörer. (77). Andra alkyliserande droger (ex.vis cyklofosfamid, ifosfamid, cisplatin, karboplatin) är effektiva vid NSGCT och det finns anledning att tro att högdos tiotepa är verksamt också vid NSGCT.

11:2:1 Doslimiterande för tiotepa är mukosit (85). Kombinationen karboplatin (1600 mg/m²) cyklofosfamid (6000 mg/m²) och tiotepa (480 mg/m²) gav dock endast måttliga mukositbesvär (grad III, IV hos 2 av 14 patienter) hos patienter med avancerad tumörsjukdom (testikelcancer 7, blötnancer 6, medulloblastom 1) (77). Vi har därför valt att ge tiotepa i dosen 480 mg/m².

11:2:2 Dos tiotepa 480 mg/m²

Dosen fördelas över 4 dygn. 60 mg/m² gives i infusion under 30 min var 12:e timme (8 doser).

12 Infusion av stamceller

Perifera stamceller infunderas cirka 72 timmar efter det att cytostatikabehandlingen avslutats. (OBS! att mesna inte är en cytostatisk drog). Cell-dosen bör helst vara $\geq 3 \times 10^6$ /kg CD 34+ celler.

13 Patienter med cisplatinum refraktär tumörsjukdom

Refraktär sjukdom definieras enligt följande:

Med refraktär sjukdom avses progressiv sjukdom medan optimal kombinationskemoterapi inkluderande cisplatin gives eller progressiv sjukdom inom en månad efter den sista cisplatinumdosen. Med progressiv sjukdom avses i första hand stigande tumörmarkörer men givetvis också tveklös tumörtillväxt hos patienter, som primärt varit markörnegativa. Tillkomst av hjärnmetastas behöver inte nödvändigtvis betyda generellt progressiv sjukdom och är ingen kontraindikation för högdosbehandling om hjärnmetastasen kan åtgärdas och patienten har en cisplatinumsensitiv sjukdom på övriga lokaler.

Strikta riktlinjer för behandling av patienter med cisplatinum refraktär sjukdom kan inte givas.

Resultatet av högdosbehandling är i allmänhet dåligt och chansen till bot är liten. Överväg kirurgi som i en del fall kan leda till bot (kap A 10:3:4). Överväg alternativ kemoterapi (se addendum) eller accelererad PEI-behandling med stamcellsstöd mellan cyklerna (102). Handläggningen av dessa patienter bör diskuteras inom SWENOTECA-gruppen.

14 Behandling vid recidiv

Cirka 10-15% av de patienter som uppnår komplett remission med standard behandling, 4 cykler kemoterapi med BEP ev kompletterad med kirurgi, får recidiv av sin tumörsjukdom. Majoriteten av recidiven (cirka 85%) kommer inom 18-24 månader men även senare recidiv förekommer. En ny komplett remission kan induceras hos cirka 60% av recidivpatienterna med salvagebehandling inkluderad ifosfamid men knappt hälften av remissionerna blir bestående. Långtidsöverlevnaden vid recidiv är endast 20-30%. (75)

Hur stor recidivfrekvensen kommer att vara efter den i detta protokollet ”effektstyrda” och stegvis intensifierade behandlingen är oklart. Sannolikt har de flesta av de patienter, som får recidiv, redan i sin primärbehandling fått såväl BEP som BEP-if och ibland också högdos kemoterapi, eftersom dessa patienter med suboptimal effekt av BEP utgör en ”högriskgrupp” för recidiv.

Den kliniska situationen vid recidiv kan vara mycket varierad och detaljerade riktlinjer för olika recidivsituationer kan därför inte givas.

Följande behandlingsprinciper rekommenderas för samtliga patienter med recidiv:

- Om högdosbehandling kan bli aktuell skall stamcellsskörd utföras tidigt i salvagebehandling (efter andra cykeln) medan patienten fortfarande har en god benmärgsreserv.
- Salvagekemoterapi skall ges med hög dosintensitet. Dosreduktion pga benmärgssuppresion bör inte göras. Understödjande behandling med G-CSF behövs oftast.
- Aggressiv kirurgi mot eventuella resttumörer bör ingå i behandlingen och är sannolikt av stor betydelse för prognosen (103).

14:1 Patienter med recidiv efter uppnådd komplett remission med 4 cykler kemoterapi med BEP eventuellt kompletterad med kirurgi.

För dessa patienter är chansen god att tumören vid recidiv fortfarande är känslig för cisplatinbaserad kemoterapi med tillägg av ifosfamid. Även om patienten i sin primärbehandling fått etoposid (BEP) tycks det inte vara någon fördel att vid recidiv ersätta etoposid med vinblastin. Som standard salvagebehandling till dessa patienter rekommenderas cisplatin, etoposid, ifosfamid, PEI (se addendum).

Långtidsprognosen för patienter som får recidiv av NSGCT efter uppnådd komplett remission med standard BEP-behandling är variabel. Patienter med långt sjukdomsfritt intervall och liten tumörutbredning vid recidiv botas i > 50% med standard salvagebehandling, exempelvis PEI (105). Patienter som recidiverar snabbt efter primärbehandlingen och/eller har stor sjukdomsutbredning vid upptäckten av recidiv har däremot en usel prognos och endast 10-15% chans till bot med standardbehandling.

- 14:1:1 - Om det sjukdomsfria intervallet efter uppnådd komplett remission är ≥ 6 månader och
- om behandling med PEI, eventuellt kompletterad med kirurgi, leder till komplett remission och
 - om eventuell exstirperad vävnad endast visar moget teratom eller nekros/fibros gives ingen ytterligare behandling. Patienten kontrolleras enligt schema (kap E).

- 14:1:2 - Om recidiv konstateras inom 6 månader efter avslutad primärbehandling
- eller behandlingseffekt av PEI är otillfredsställande (långsam markör $t_{1/2}$)
 - eller eventuellt exstirperad vävnad innehåller vital cancer rekommenderas två cykler (om möjligt) högdoskemoterapi med stamcellsstöd som konsolidering efter uppnådd maximal effekt av PEI.

14:1:3 Om patienten har en cisplatinumrefraktär tumörsjukdom (definierad enligt 13) får alternativ kemoterapi övervägas.

Någon allmän rekommendation kan inte givas. Dessa patienter bör diskuteras inom SWENOTECA-gruppen. Glöm ej att kirurgi i enstaka fall kan vara kurativ (kap A 10:3:4)

14:2 Recidiv efter komplett remission efter kemoterapi med BEP och BEP-if /PEI.

Hos dessa patienter är risken stor att tumören är resistent mot standard salvage-kemoterapi (PEI). Dock, framför allt om recidivet kommer sent (> 18 månader) efter primärbehandling, kan finnas skäl att testa cisplatinumkänsligheter med PEI (annan cisplatinumbaserad kemoterapi är också tänkbar) och om känslig tumör gå vidare till högdoskemoterapi med stamcellsstöd. Vid refraktär tumör (handläggning enligt 13).

14:3 Recidiv efter högdos kemoterapi med stamcellsstöd

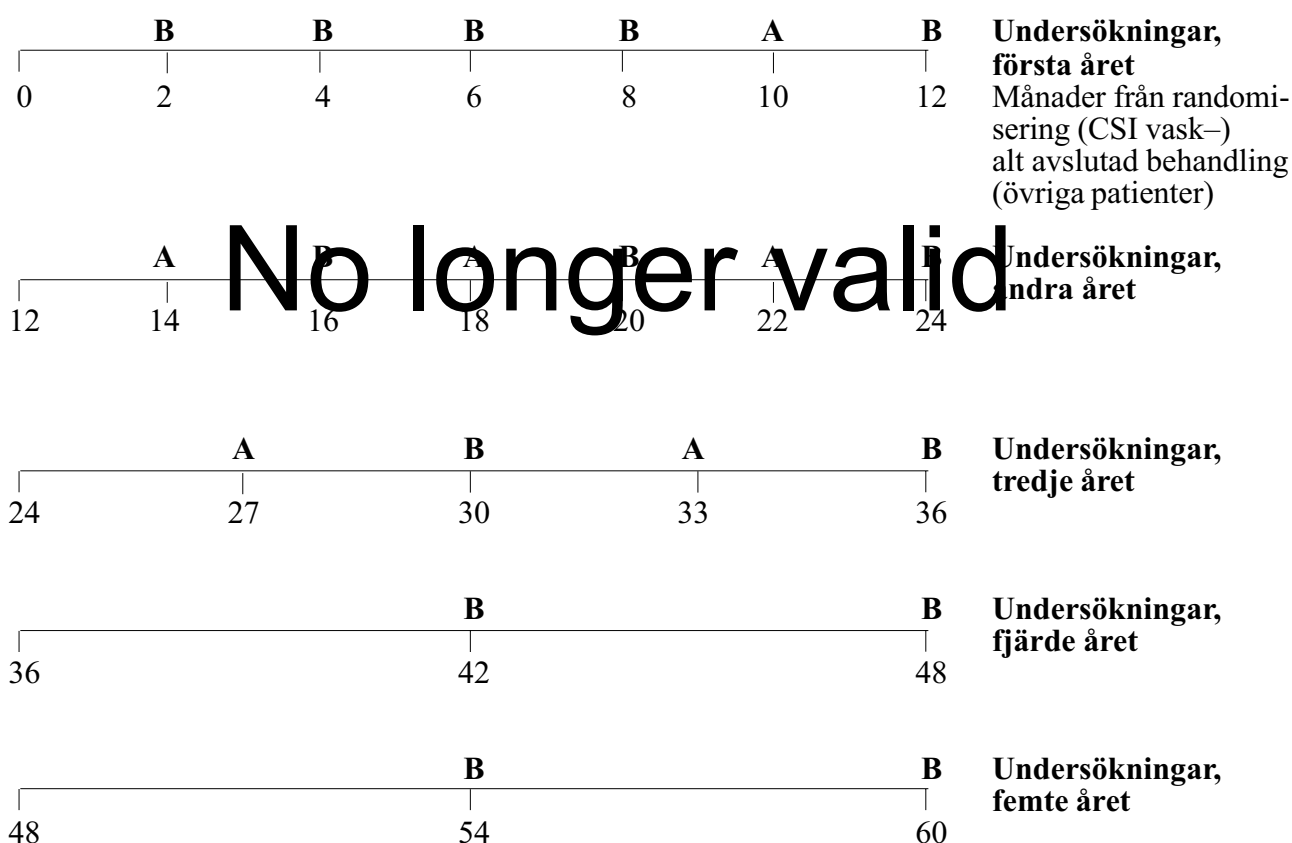
Dessa patienter har i sin primärbehandling fått samtliga idag kända droger som har effekt vid NSCGT och dessutom flera i högdos. Vinsterna med ytterligare kemoterapi torde vara små. Handlägges enligt 13.

KAPITEL E

Uppföljning av patienter med non-seminomatös testikelcancer - gäller samtliga patienter med NSGCT, SWENOTECA III och IV.

UPPFÖLJNINGSPRINCIPER

Samtliga patienter med non-seminomatös testiscancer, som efter behandling är i **komplett remission** uppföljes enligt nedanstående kontrollschema (se även addendum för schema avsedda att bifogas patientjournal).



OBS! Patienter, som efter behandling, har kvarstående resttumör, som av någon anledning ej exstirperats, bör under de första sex månaderna kontrolleras en gång i månaden med lämplig undersökningsmetod (lungröntgen/CT-thorax, ultraljud/CT-buk och bäcken).

Efter 5 år från randomisering kontrolleras patienter endast en gång per år, och då med kontroll-typ A, såvida det inte är tecken på recidiv.

Kontroll-typ A: Klinisk undersökning, serum AFP, β -HCG, LD och lungröntgen.

Kontroll-typ B: Klinisk undersökning, serum AFP, β -HCG, LD, kreatinin, lungröntgen samt CT buk och bäcken (kan utbytas mot ultraljud varannan gång om god resurs finns och patienten är lämplig).

Referenser

1. Campbell C, Middleton A: Malignant gonadal stromal tumour. Case report and a review of the literature. J Urol 1981; 125.
2. Rajpert-De Meyts E, Skakkebaek NE. The possible role of sex hormones in the development of testicular cancer. Eur Urol 1993; 23:54.
3. Skakkebaek NE. Possible carcinoma-in-situ of the testis. Lancet 1972; 2:516.
4. Møller H. Clues to the aetiology of testicular germ cell tumours from descriptive epidemiology. Eur Urol 1993; 23:8.
5. Chaganti RSK, Rodriguez E, Bosl GJ. Cytogenetics of male germ-cell tumors. Urol Clin N Am 1993; 20:55.
6. Grigor KM. A new classification of germ cell tumours of the testis. Eur Urol 1993; 23:93.
7. WHO Classification. Kommer att publiceras under 1995.
8. Forsberg L, Dale L, Höiem L, et al. Computed tomography in early stages of testicular carcinoma. Size of normal retroperitoneal lymph nodes and lymph nodes in patients with metastases in stage II A SWENOTECA study. Acta Radiol Diagn 1986; 27:569.
9. Kinumaki H, Takeuchi H, Nakamura K, et al. Serum lactate dehydrogenase isoenzyme-1 in children with yolk sac tumor. Cancer 1985; 56:178.
10. Peckham MJ, Barret A, McElwain TJ, et al. Combined management of malignant teratoma of the testis. Lancet 1979; 2:267.
11. Presti JC, Herr HW, Carroll PR. Fertility and testis cancer. Urol Clin N Am 1993; 20:17.
12. Berthelsen JG, Skakkebaek NE. Gonadal function in men with testis cancer. Fertil Steril 1983; 39:68.
13. Hansen PV, Trykker H, Andersen J. Germ cell function and hormonal status in patients with testicular cancer. Cancer 1989; 64:956.
14. Carroll PR, Morse MJ, Withmore WF, et al. Fertility status of patients with clinical stage I testis tumors on surveillance protocol. J Urol 1987; 138:70.
15. Aass N, Fosså SD, Theodorsen L, et al. Prediction of long-term gonadal toxicity after standard treatment for testicular cancer. Eur J Cancer 1991; 27:1087.
16. Hansen SW, Berthelsen JG, von der Maase H. Long-term fertility and Leydig cell function in patients treated for germ cell cancer with cisplatin, vinblastine, and bleomycin versus surveillance. J Clin Oncol 1990; 8:1695.
17. Peckham M J, Bagshaw K D, Blandy J P, et al. Prognostic factors in advanced non-seminomatous germ-cell testicular tumours: Results of a multicentre study. Report from the Medical Research Council Working Party on Testicular Tumours. Lancet 1985; 1:8.
18. Birch R, Williams S, Cone A, et al. Prognostic factors for favorable outcome in disseminated germ cell tumors. J Clin Oncol 1986; 4:400.
19. Bosl G J, Geller N L, Cirrincione C, et al. Multivariate analysis of prognostic variables in patients with metastatic testicular cancer. Cancer Res 1983; 43:3403.
20. Stoter G, Sylvester R, Sleijfer DT, et al. Multivariate analysis of prognostic variables in patients with disseminated non-seminomatous testicular cancer: Results from an EORTC multi-institutional study. Cancer Res 1987; 47:27144.
21. Bajorin D, Katz A, Chan E, et al. Comparison of criteria for assigning germ cell tumor patients to "good risk" and "poor risk" studies. J Clin Oncol 1988; 6:786.

22. Mead GM, Stenning SP, Parkinson MC, et al. The second Medical Research Council study of prognostic factors in nonseminomatous germ cell tumours. *J Clin Oncol* 1992; 10:85.
23. Mead G M, Stenning S. Prognostic factors in metastatic seminoma and non-seminomatous germ cell tumours. In: *Germ cell tumours III. Adv Biosc* 1994; 91: 235.
24. Toner GC, Geller NL, Tan C, et al. Serum tumour marker half-life during chemotherapy allows early prediction of complete responses and survival in non-seminomatous germ cell tumours. *Cancer Res* 1990; 50:5904.
25. Klepp O, Olsson AM, Henrikson H, et al. Prognostic factors in clinical stage I nonseminomatous germ cell tumors of the testis: Multivariate analysis of a prospective multicenter study. *J Clin Oncol* 1990; 8:3:509.
26. Klepp O, Olsson AM, Ous S, et al. Early clinical stages of non-seminomatous testis cancer. *Scand J Urol Nephrol* 1990.
27. Sheinfeld J, Bajorin D. Management of the postchemotherapy residual mass. *Urol Clin N Am* 1993; 20:1.
28. Toner GC, Panicek DM, Heelan RT, et al. Adjunctive surgery after chemotherapy for nonseminomatous germ cell tumors: Recommendations for patient selection. *J Clin Oncol* 1990; 8:1683.
29. Steyerberg EW, Keizer HJ, Fosså SD, et al. Predictors of residual mass histology following chemotherapy for metastatic nonseminomatous GCT: Univariate and multivariate meta-analysis. *Adv Biosc* 1994; 91:239.
30. Fosså SD, Ous S, Lien HH, et al. Post-chemotherapy lymph node histology in radiologically normal patients with metastatic nonseminomatous testicular cancer. *J Urol* 1989; 141:557.
31. Hendry WF, A'Hern RJ, Hetherington J, et al. Para-aortic lymphadenectomy after chemotherapy for metastatic non-seminomatous germ cell tumours: Prognostic value and therapeutic benefit. *Br J Urol* 1993; 71:208.
32. Wood DP, Herr HW, Heller G, et al. Distribution of retroperitoneal metastases after chemotherapy in patients with nonseminomatous germ cell tumors. *J Urol* 1992; 148:1812.
33. Murphy B, Breeden E, Donohue J, et al. Surgical salvage of chemorefractory germ cell tumors (GCT). *Am Soc Clin Onc* 1992; 11:197.
34. Wood DP, Herr HW, Motzer RJ, et al. Surgical resection of solitary metastases after chemotherapy in patients with nonseminomatous germ cell tumors and elevated serum tumor markers. *Cancer* 1992; 70:9.
35. Einhorn LH, Donohue JP. Cis-diamminedichloroplatinum, vinblastine, and bleomycin combination chemotherapy in disseminated testicular cancer. *Ann Int Med* 1977; 87:293.
36. Einhorn LH, Williams SD. Chemotherapy of disseminated testicular cancer. *Cancer* 1980; 46:1339.
37. Bajorin DF, Motzer RJ, Rodriguez, et al. Acute nonlymphocytic leukemia in germ cell tumor patients treated with etoposide-containing chemotherapy. *J Natl Cancer Inst* 1993; 85:60.
38. Horwich A, Sleijfer D. Carboplatin-based chemotherapy in good prognosis metastatic non-seminoma of the testis (NSGCT): An interim report of an MRC/EORTC randomised trial. *Adv Biosc* 1994; 91:221.
39. Stephen WD, Birch R, Einhorn LH, et al. Treatment of disseminated germ-cell tumors with cisplatin, bleomycin, and either vinblastine or etoposid. *N E J M* 1987; 316:23.

40. Pedersen-Bjergaard J, Daugaard G, Hansen SW, et al. Increased risk of myelodysplasia for germ cell tumours. *Lancet* 1991; 338:359.
41. Williams S, Einhorn L, et al. Secondary leukemia associated with standard dose etoposide: Review of serial germ cell tumor protocols. *Am Soc Clin Onc* 1992; 11:613.
42. Boshoff C, Begent RHJ, et al. Secondary tumours following etoposide containing therapy for germ cell cancer. *Annals Oncol* 1995; 6:35.
43. Einhorn LH, Williams SD, et al. A comparison of four courses of cisplatin, VP-16 and bleomycin in favorable prognosis disseminated germ cell tumours: A Southeastern Cancer Study Group protocol. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1988; 7:462.
44. Loehrer PJ, Elson P, Johnson DH, et al. A randomized trial of cisplatin plus etoposide with or without bleomycin in favourable prognosis disseminated germ cell tumours. *Am Soc Clin Oncol* 1991; 10:540.
45. Paz-Ares L, Lianes P, Cortes-Funes H. Late relapses in advanced malignant germ cell tumours (MGCT) treated with cisplatin based chemotherapy. *Adv Biosc* 1994; 91:273.
46. Howard R, Terebelo H, Grant Taylor H, et al. Late relapse of testicular cancer. *J Clin Oncol* 1983; 1:9.
47. Borge N, Fosså S D, Ous S, et al. Late recurrence of testicular cancer, *J Clin Oncol*, 1988; 6:8:1248.
48. Loehrer P J, Einhorn L, Williams S D. VP-16 Plus ifosfamid plus cisplatin as salvage therapy in refractory germ cell cancer. *J Clin Oncol* 1986; 4:4:528.
49. Horwich A. High dose chemotherapy with haemopoietic stem cell support. *Adv Biosc* 1994; 91:301.
50. Droz J-P, Pico J-L, Kramar A. Role of autologous bone marrow transplantation in germ-cell cancer. *Urol Clin N Am* 1993; 20:1.
51. Chevreau C, Droz J-P, Pico J-L. Early intensified chemotherapy with autologous bone marrow transplantation in first line treatment of poor risk non-seminomatous germ cell tumours. *Eur Urol* 1993; 23:213.
52. Tyrell CJ, Peckham MJ. The response of lymph node metastases of testicular teratoma to radiation therapy. *Br J Urol* 1976; 48:363.
53. Freedman L S, Parkinson M J, Jones W G, et al. Histopathology in the prediction of relapse in patients with stage I testicular teratoma treated by orchiectomy alone. *Lancet* 1987; 2:294.
54. Pizzocaro G, Zanoni F, Salvioni R, et al. Difficulties of a surveillance study omitting retroperitoneal lymphadenectomy in clinical stage I nonseminomatous germ cell tumors of the testis. *J Urol* 1987; 138: 1393.
55. Donohue J P, Thornhill J A, Foster R S, et al. Primary retroperitoneal lymph node dissection in clinical stage A non-seminomatous germ cell testis cancer; Review of the Indiana University experience 1965 to 1989. *Br J Urol* 1993; 71: 326.
56. Williams SD, Stablein D M, Einhorn L H, et al. Immediate adjuvant chemotherapy versus observation with treatment at relapse in pathological stage II testicular cancer. *N E J* 1987; 317: 1433.
57. Klepp O, Flodgren P, Maartman-Moe H, et al. Early clinical stages (CS 1, CS 1Mk+ and CS2A) of nonseminomatous testis cancer; Value of pre-and postorchiectomy serum tumor marker information in prediction of retroperitoneal lymph node metastases. *Annals of Oncolog*, 1990; 1:281.

58. Klepp O, for the SWENOTECA Group: When is surveillance acceptable in tumors clinically localized to the testis? In Khoury S: Proceeding from The 4th International Symposium on Recent Advances in Urological Cancer Diagnosis and Treatment, Paris 1994
59. Oliver RTD, Ong J, Ostrowski J et al. Radiotherapy, surveillance or platinum based adjuvant chemotherapy for stage 1 germ cell tumours. *Am Soc Clin Oncol* 1993; 12:231.
60. Oliver RTD, Raja MA, Ong J, et al. Pilot study to evaluate impact of a policy of adjuvant chemotherapy for high risk stage 1 teratoma on overall relapse rate of stage 1 cancer patients. *J Urol* 1992; 148: 1453.
61. Horwich A, Norman A, Fisher C, et al. Primary chemotherapy for stage II nonseminomatous germ cell tumors of the testis. *J Urol* 1994; 151, 72.
62. Nichols CG, Breeden ES, Loehrer PJ, et al. Secondary leukemia associated with a conventional dose of etoposide: Review of serial germ cell tumor protocols. *J Natl Cancer Inst* 1993; 85: 36.
63. Bajorin DF, Motzer RJ, Rodriguez E, et al. Acute nonlymphocytic leukemia in germ cell tumor patients treated with etoposide-containing chemotherapy. *J Natl Cancer Inst* 1993; 85: 60.
64. van Imhoff GW, Sleijfer DT, Breuning MH, et al. Acute nonlymphocytic leukemia 5 years after treatment with cisplatin, vinblastine, and bleomycin for disseminated testicular cancer. *Cancer* 1986; 57: 984.
65. Fosså SD, Aass N and Kaalhus, O. Long-term morbidity after infra-diaphragmatic radiotherapy in young men with testicular cancer. *Cancer* 1989; 64: 404.
66. Bokemeyer C and Schmoll H.J. Secondary neoplasms following treatment of malignant germ cell tumors. *J Clin Oncol* 1993; 11: 1103.
67. Davis BE, Herr HW, Fair WR et al. The management of patients with nonseminomatous germ cell tumors of the testis with serologic disease only after orchiectomy. *J Urol* 1994; 152: 111.
68. Klepp O. Nonseminomatous germ cell testis cancer: therapeutic outcome and prognostic factors. Thesis 1991.
69. Aass N, Klepp O, Cavallin-Ståhl E, et al. Prognostic factors in unselected patients with non-seminomatous testicular cancer. *J Clin Oncol* 1991; 9:818.
70. Schultz H, Sell A, Nrgaard-Pedersen B, et al. Serum alpha-fetoprotein and human chorionic gonadotropin as markers for the effect of postoperative radiation therapy and/or chemotherapy in testicular cancer. *Am Cancer Soc* 1978: 2182.
71. Lange PH, Vogelzang NJ, Goldman A, et al. Marker half-life analysis as a prognostic tool in testicular cancer. *J Urol* 1981; 128:708.
72. Vogelzang N J, Lange PH, Goldman A, et al. Acute changes of-fetoprotein and human chorionic gonadotropin during induction chemotherapy of germ cell tumors. *Cancer Res* 1982; 42:4855.
73. Picozzi VJ, Freiha FS, Hannigan JF, et al. Prognostic significance of a decline in serum human chorionic gonadotropin levels after initial chemotherapy for advanced germ-cell carcinoma. *Ann Intern Med* 1984; 100:183.
74. Horwich A, Peckham MJ. Transient tumor marker elevation following chemotherapy for germ cell tumors of the testis. *Cancer Treat. Rep* 1986; 70:1329.

No longer valid

75. Nichols C R, Roth B J, Loehrer P J, et al. Salvage chemotherapy for recurrent germ cell cancer. *Semin Oncol* 1994; 21:5:102.
76. Héron JF, Droz JP, Pico JL, et al. Phase III trial of early intensified chemotherapy (HDCT) with autologous bone marrow transplantation (ABMT) in first line treatment of poor risk non-seminomatous germ cell tumours (NSGCT): Long term results of a randomised trial. *Adv Biosci* 1994; 91:429.
77. Rodenhuis S, Baars JW, Schornagel JH, et al. Feasibility and toxicity study of a high-dose chemotherapy regimen for autotransplantation incorporating carboplatin, cyclophosphamide and thiotepa. *Ann Oncol* 1992; 3:855.
78. Broun RE, Nichols CR, Turns M, et al. Early salvage therapy for germ cell cancer using high dose chemotherapy with autologous bone marrow support. *Cancer* 1994; 73:6.
79. Barnett MJ, Coppin CML, Murray N, et al. High-dose chemotherapy and autologous bone marrow transplantation for patients with poor prognosis nonseminomatous germ cell tumours. *Br J Cancer* 1993; 68:594.
80. Nichols CR, Andersen J, Lazarus HM, et al. High-dose carboplatin and etoposide with autologous bone marrow transplantation in refractory germ cell cancer: and eastern cooperative oncology group protocol. *J Clin Oncol* 1992; 10:4:558.
81. Motzer RJ, Gulati SC, Crown JP, et al. High-dose chemotherapy and autologous bone marrow rescue for patients with refractory germ cell tumors. *Cancer* 1992; 69:2.
82. Rosti G, Albertazzi L, Salvioni R, et al. High-dose chemotherapy supported with autologous bone marrow transplantation (ABMT) in germ cell tumors: A phase two study. *Ann Oncol* 1992; 3:809.
83. Siegert W, Beyer J, Strohschneider J, et al. High-dose treatment with carboplatin, etoposide, and ifosfamide followed by autologous stem-cell transplantation in relapsed or refractory germ cell cancer: a phase I/II study. *J Clin Oncol* 1994; 12:6:1223.
84. Droz J-P, Kramar A, Pico J-L. Prediction of long-term response after high-dose chemotherapy with autologous bone marrow transplantation in the salvage treatment of non-seminomatous germ cell tumours. *Eur J Cancer* 1993; 29A:6:818.
85. Henner W D, Shea TC, Furlong EA, et al. Pharmacokinetics of continuous-infusion high-dose thiotepa. *Cancer Treat Rep* 1987; 71:11.
86. Teicher B A, Holden S A, Eder JP, et al. Influence of schedule on alkylating agent cytotoxicity in vitro and in vivo. *Cancer Res* 1989; 49:5994.
87. Frei E, Antman K, Teicher B, et al. Bone marrow autotransplantation for solid tumors - prospects. *J Clin Oncol* 1989; 7:4:515.
88. Lotz JP, Machover D, Malassagne B, et al. Phase I-II study of two consecutive courses of high-dose epipodophyllotoxin, ifosfamide, and carboplatin with autologous bone marrow transplantation for treatment of adult patients with solid tumors. *J Clin Oncol* 1991; 9:10:1860.
89. Ayash LJ, Elias A, Wheeler C, et al. Double dose-intensive chemotherapy with autologous marrow and peripheral-blood progenitor-cell support for metastatic breast cancer: a feasibility study. *J Clin Oncol* 1994; 12:1:37.
90. van der Wall E, Richel DJ, Holtkamp MJ, et al. Bone marrow reconstitution after high-dose chemotherapy and autologous peripheral blood progenitor cell transplantation: effect of graft size. *Ann Oncol* 1994; 5:795.

No longer valid

91. Shea TC, Flaherty M, Elias A, et al. A phase I clinical and pharmacokinetic study of carboplatin and autologous bone marrow support. *J Clin Oncol* 1989;7:5:651.
92. Calvert AH, Newell DR, Gumbrell LA, et al. Carboplatin dosage: Prospective evaluation of a simple formula based on renal function. *J Clin Oncol* 1989; 7:11:1748.
93. Postmus PE, Mulder NH, Sleijfer DT, et al. High-dose etoposide for refractory malignancies: A phase I study. *Cancer Treat Rep* 1984; 68:12.
94. Postmus PE, De Vries EGE, D Vries-Hospers HG, et al. Cyclophosphamide and VP 16-213 with autologous bone marrow transplantation. A dose escalation study. *Eur J Cancer Clin Oncol* 1984; 20:6:777.
95. Buckner CD, Clift RA, Fefer A, et al. High-dose cyclophosphamide (NSC-26271) for the treatment of metastatic testicular neoplasms. *Cancer Chemother Rep* 1974; 1:58:5.
96. Droz JP, Pico JL, Ghosn M, et al. Long-term survivors after salvage high dose chemotherapy with bone marrow rescue in refractory germ cell cancer. *Eur J Cancer* 1991; 27:7:831.
97. Biron P, Brunat-Montigny M, Bayle JY, et al. Cisplatin-VP 16 and ifosfamide (VIC) + autologous bone marrow transplantation (ABMT) in poor prognostic non-seminomatous germ cell tumors (NSGCT). *Am Soc Onc* 1989; 8:576.
98. Ibrahim A, Zambon E, Bourhis JH, et al. High-dose chemotherapy with etoposide, cyclophosphamide and escalating dose of carboplatin followed by autologous bone marrow transplantation in cancer patients. A pilot study. *Eur J Cancer* 1993; 29A:1398.
99. Linkesch W, Kuhrer I, Wagner A. rhu-GM-CSF after ultrahigh dose carboplatin, VP-16, cyclophosphamide with ABMT in refractory germ cell cancer. *Am Soc Clin Oncol* 1990; 9:141.
100. Nichols CR, Tricot G, Williams SD, et al. Dose-intensive chemotherapy in refractory germ cell cancer - a phase I/II trial of high-dose carboplatin and etoposide with autologous bone marrow transplantation. *J Clin Oncol* 1989; 7:7:932.
101. Motzer RJ, Bosl GJ. High-dose chemotherapy for resistant germcell tumors: recent advances and future directions. *J Natl Cancer Inst* 1992; 84:1703.
102. Tepler I, Cannistra SA, Frei III E, et al. Use of peripheral-blood progenitor cells abrogates the myelotoxicity of repetitive outpatient high-dose carboplatin and cyclophosphamide chemotherapy. *J Clin Oncol* 1993; 11:8:1583.
103. Fox EP, Einhorn L, Weatherst T, et al. Outcome analysis for patients with persistent germcell carcinoma in post-chemotherapy retroperitoneal lymphnode dissections. *Am Soc Clin Oncol* 1992; 11:608.
104. Horwich A. High-dose chemotherapy with haematopoietic stemcell support. *Adv Biosc* 1994; 91:301.

No longer valid

Addendum - innehåll

	sid
Blanketter:	
Registreringsblankett 1	48
Behandlingsblankett 2	50
Uppföljningsblankett 3	52
Högdosterapibankett 4	54
Dödsfallsblankett 5	55
Riktlinjer för orchiectomi	56
Riktlinjer för histopatologisk undersökning av testikeln	57
Riktlinjer för retroperitoneal lymfkörtelutrymning	58
Klinisk stadiindelning modifierad efter RMH / Gruppering enl MRC	59
Kurva för halveringstid AFP = 7 dygn	60
Kurva för β -HCG halveringstid = 3 dygn	60
Cytostatikaregimer:	
BEP	61
CVB	63
BEP-if	65
PEI	67
EMA-CO	69
POMB-ACE	71
Tidsschema - Högdoskemoterapi med stamcellsstöd nr 1	72
Tidsschema - Högdoskemoterapi med stamcellsstöd nr 2	73
Hydrering vid cisplatinbehandling	74
Uppföljning SWENOTECA III - randomiserad studie	75
Uppföljning SWENOTECA III-IV	76

No longer valid

SWENOTECA III-IV Registreringsblankett

1

Svenska patienter
Swenoteca sekretariatet,
Tumörregistret, Universitetssjukhuset
221 85 Lund
Lasarett

Norska patienter
Kreftesekretariatet
Kreftavdelningen
N-7006 Trondheim

Läkare

Personnr

Namn

2005 06
**OBS! Denna blankett gäller ej.
Ersätts av blankett från SWENOTECA VI**

Orchiektomi

☐ nej	☐ ja	Datum	☐ nej	☐ ja	Malign tumör i testis	☐ Cis	☐ ej Cis	☐ ej utfört
Sjukhus/klinik		Patolog klinik		PAD nr		år		
☐ nej	☐ ja	☐ hö	☐ vä	Sida		Spermiogram utfört		
						☐ nej ☐ ja		

Tumörmarkörer

Övre normalvärde och enhet (eget lab)			
AFP		β-HCG	
LD			
Före orchiektomi:			
Datum	AFP	☐ normalt	☐ förhöjt
	β-HCG	☐ normalt	☐ förhöjt
	LD	☐ normalt	☐ förhöjt
Efter orchiektomi (vid definitiv stadiindelning):			
Datum	AFP	☐ normalt	☐ förhöjt
	β-HCG	☐ normalt	☐ förhöjt
	LD	☐ normalt	☐ förhöjt
Tumörmarkör(-er) indikerar kvarvarande tumör			
☐ nej	☐ ja		

No longer valid

Metastaser

Lymfkörtelmetastaser	Största metastas (mm x mm)	Extralymfatiska metastaser	Största metastas (mm x mm)
Inguinalt ☐ nej ☐ ja	☐ X ☐	Lunga ☐ nej ☐ ja	☐ X ☐
Iliakalt ☐ nej ☐ ja	☐ X ☐	Antal lungmetastaser ☐	
Paraaortalt ☐ nej ☐ ja	☐ X ☐	Hjärna ☐ nej ☐ ja	
Retrocruralt ☐ nej ☐ ja	☐ X ☐	Skelett ☐ nej ☐ ja	
Mediastinalt ☐ nej ☐ ja	☐ X ☐	Lever ☐ nej ☐ ja	
Supraklav ☐ nej ☐ ja	☐ X ☐	Annat ☐ nej ☐ ja, lokal(-er)	

Klinisk stadiindelning^①

Vaskulär invasion			
☐ CS I	☐ nej	☐ ja	☐ oklart
☐ CS Mk+	☐ CSII	☐ CSIII	☐ CSIV
Abdominella lymfkörtlar		☐ 0 ☐ A ☐ B ☐ C ☐ D	
Gruppering enl MRC ^② ☐ small volume ☐ large volume ☐ very large volume			

Behandling

Randomiseras i CS I, vask–studie	☐ nej	☐ ja	☐ vill ej	☐ exkluderad	☐ Surveillance	☐ CVB x 1
☐ CVB x II (= vask+)						
☐ BEP ☐ Annat, specif;						

① **Klinisk stadiindelning: modifierad efter RMH**

- CS I Inga tecken på metastaser
- CS Mk+ AFP och/eller β -HCG kvarstående förhöjda (faller ej enl sin halveringstid) men inga metastaser påvisbara
- CS II Metastaser begränsade till abdominella lymfkörtlar
- A maximal diameter <2 cm
- B maximal diameter 2–5 cm
- C maximal diameter >5–10 cm
- D maximal diameter >10 cm
- CS III Metastaser i lymfkörtlar ovan diafragma
- CS IV Extralymfatiska metastaser

För lungmetastaser gäller:

- L₁ <3 metastaser, ingen >2cm
- L₂ >3 – <20 metastaser, ingen >2cm
- L₃ <20 metastaser, >2cm
- L₄ >20 metastaser

För abdominella lymfkörtlar gäller:

0 inga metastaser

A–D enl ovan CS II

No longer valid

② **Grupering enl Medical Research Council**

Small volume disease CS Mk+, II_{A–B}, III_{A–B}, IV_{0–A–B}, L1–L2

Large volume disease CS II_{C–D}, III_{C–D}, IV_{C–D}, L1–L2

Very large volume disease CS IV_{0–D}, L3–L4; extralymfatiska extrapulmonella metastaser (skelett, lever, hjärna)

**SWENOTECA III–IV
Behandlingsblankett****2****Svenska patienter**
Swenoteca sekretariatet,
Tumörregistret, Universitetssjukhuset
221 85 Lund
Lasarett**Norska patienter**
Kreftesekretariatet
Kreftavdelningen
N-7006 Trondheim

Läkare

Personnr

Namn

2005 06
OBS! Denna blankett gäller ej.
Ersätts av blankett från SWENOTECA VI

Kemoterapi**Regim 1**☐ CVB ☐ BEP Start av behandling, datum Antal cykler

Orsak till behandling

☐ CSI vasc- ☐ CSI vasc+ ☐ metastatisk sjukdom ☐ recidiv

Tillväxtfaktor given

☐ nej ☐ ja ☐ G-CSF ☐ GM-CSF ☐ annan, specif;

Behandlingen avslutad (=sista behandlingsdag)

☐ Orsak ☐ terapivikt ☐ biverkningar ☐ annan orsak, specif;

Dosreduktion har förekommit Intervall förlängning har förekommit

☐ nej ☐ ja ☐ nej ☐ ja ☐ <1 vecka ☐ >1 vecka**Regim 2**☐ BEP-if/PEI Start av behandling, datum Antal cykler

Orsak till behandling

☐ dålig effekt av BEP ☐ vital cancer vid RPLNE ☐ recidiv efter komplett remission

Tillväxtfaktor given

☐ nej ☐ ja ☐ G-CSF ☐ GM-CSF ☐ annan, specif;

Behandlingen avslutad (=sista behandlingsdag)

☐ Orsak ☐ terapivikt ☐ biverkningar ☐ annan orsak, specif;

Dosreduktion har förekommit Intervall förlängning har förekommit

☐ nej ☐ ja ☐ nej ☐ ja ☐ <1 vecka ☐ >1 vecka**Effekt av kemoterapi** (grundas på marköret och bildundersökningar)Datum ☐ CR ☐ PR ☐ SD ☐ PD ☐ ej bedömbart**Toxicitet** ^①

		Grad				
Hämatologisk	vita	☐ 0	☐ 1	☐ 2	☐ 3	☐ 4
	tromb	☐ 0	☐ 1	☐ 2	☐ 3	☐ 4
Renal	S-kreat	☐ 0	☐ 1	☐ 2	☐ 3	☐ 4
Pulmonell		☐ 0	☐ 1	☐ 2	☐ 3	☐ 4
Neurologisk	perifer neuropati	☐ 0	☐ 1	☐ 2	☐ 3	☐ 4
	obstipation	☐ 0	☐ 1	☐ 2	☐ 3	☐ 4
Infektion		☐ 0	☐ 1	☐ 2	☐ 3	☐ 4
	Alopeci	☐ 0	☐ 1	☐ 2	☐ 3	☐ 4

Kirurgi efter kemoterapi

Datum	Patolog klinik	PAD nr - år
Typ av kirurgi		
☐ unilat RPLNE	☐ bilat RPLNE	
Excision av resttumör		
☐ i buk	☐ i lunga	☐ annan lokal, specif; ☐ annan op, specif;
PAD		
☐ nekros/fibros	☐ maturt teratom	☐ vital cancer/omoget teratom
Operation radikal		Kirurgisk livshotande komplikation
☐ nej	☐ ja	☐ nej ☐ ja, specif;

Fortsatt behandling☐ Ingen ytterligare beh ☐ Radioterapi ☐ Högdoskemoterapi med rescue ☐ Annan beh, specif;

① Gradering av toxicitet (WHO 1979)

	Grad 0	Grad 1	Grad 2	Grad 3	Grad 4
Hematologisk (vuxna)					
Vita x 10 ⁹ /l	> 4,0	3,0–3,9	2,0–2,9	1,0–1,9	< 1,0
Trombocyter x 10 ⁹ /l	> 100	75–99	50–74	25–49	< 25
Urinvägar					
S-Kreatinin	< 1,25xN	1,26–2,5xN	2,6–5xN	5–10xN	> 10xN
Lungor	Inga	Milda symtom	Ansträngningsdyspnoe	Vilodyspnoe	Sängbunden p g a andningsinsuff.
Neurotoxicitet					
Perifer	Ingen	Paresthesier och/eller nedsatta senreflexer	Svåra parestesier och/eller lätt svaghet	Intolerabla parestesier och/eller uttalad svaghet	Förlamning
Obstipation*	Ingen	Mild	Moderat	Uppspänd buk	Uppspänd buk och kräkningar
Infektion	Ingen	Smärre infektion	Moderat infektion	Svår infektion	Svår infektion med blodtrycksfall
Alopeci	Ingen	Minimal hårförlust	Moderat, fläckvis håravfall	Komplett håravfall men reversibelt	Icke reversibelt håravfall

N = Övre normalgräns

* = Obstipation, inkluderar ej obstipation p g a morfinpreparat

No longer valid

SWENOTECA III-IV Uppföljningsblankett

3

Svenska patienter
Swenoteca sekretariatet,
Tumörregistret, Universitetssjukhuset
221 85 Lund
Lasarett

Norska patienter
Kreftesekretariatet
Kreftavdelningen
N-7006 Trondheim

Läkare

Personnr

Namn

2005 06
OBS! Denna blankett gäller ej.
Ersätts av blankett från SWENOTECA VI

Klinisk bedömning

Undersökning	Utförd	Recidiv	Ej evaluerbart	Datum för bedömning
Fysikalisk undersökning	☐ nej ☐ ja	☐ nej ☐ ja	☐	
Lungröntgen	☐ nej ☐ ja	☐ nej ☐ ja	☐	
CT av thorax	☐ nej ☐ ja	☐ nej ☐ ja	☐	
CT av buk och bäcken	☐ nej ☐ ja	☐ nej ☐ ja	☐	
Ultraljud av buk och bäcken	☐ nej ☐ ja	☐ nej ☐ ja	☐	
Annan, specif;	☐ nej ☐ ja	☐ nej ☐ ja	☐	

	Nivå	Normal	Förhöjd
AFP			
β-HCG			
LDH			

Performance status enl Karnofsky ^①

Karnofsky index

☐ 100 ☐ 80 ☐ 60 ☐ 40 ☐ 20 ☐ nedsatt p g a annan sjukdom

Seneffekt av behandling ^②

Retrograd ejakulation ☐ nej ☐ ja

Minskad libido ☐ nej ☐ ja

Limpotens ☐ nej ☐ ja

Annan, specif;
.....

No longer valid

Status

Tumörstatus

☐ inga tecken på sjukdom ☐ recidiv ☐ ej evaluerbart

Vid recidiv

Lymfkörtelmetastaser	Största metastas (mm x mm)	Extralymfatiska metastaser	Största metastas (mm x mm)
Inguinalt ☐ Nej ☐ Ja ☐ Ej evaluerbart	☐ ☐ X ☐	Lunga ☐ Nej ☐ Ja ☐ Ej evaluerbart	☐ ☐ X ☐
Iliakalt ☐ ☐ ☐	☐ ☐ X ☐	Lever ☐ ☐ ☐	☐ ☐ X ☐
Paraaortalt ☐ ☐ ☐	☐ ☐ X ☐	Hjärna ☐ ☐ ☐	☐ ☐ X ☐
Retrocruralt ☐ ☐ ☐	☐ ☐ X ☐	Skelett ☐ ☐ ☐	☐ ☐ X ☐
Mediastinalt ☐ ☐ ☐	☐ ☐ X ☐	Hud ☐ ☐ ☐	☐ ☐ X ☐
Supraklav ☐ ☐ ☐	☐ ☐ X ☐	Annan, specif;	☐ ☐ X ☐
Annan, specif;	☐ ☐ X ☐		

Symptom eller undersökning(ar) som först signalerade recidiv:

MM 95 04

Fortsatt behandling

Patienten går vidare till

☐ fortsatt uppföljning ☐ kirurgi ☐ radioterapi ☐ kemoterapi

① **Karnofsky index**

100 = Inga besvär

80 = Kan med viss svårighet fungera normalt

60 = Kräver hjälp tidvis med ADL men klarar sig huvudsakligen själv och behöver hjälp ibland

40 = Ofta sjukhusvårdad , kräver assistans med ADL och behöver vård

20 = Kräver sjukhusvård hela tiden

② Utvärderat ett år efter slutförd behandling

No longer valid

SWENOTECA III–IV
Högdosterapi**4****Svenska patienter**
Swenoteca sekretariatet,
Tumörregistret, Universitetssjukhuset
221 85 Lund
Lasarett**Norska patienter**
Kreftesekretariatet
Kreftavdelningen
N-7006 Trondheim

Läkare

Personnr

Namn

2005 06
OBS! Denna blankett gäller ej.
Ersätts av blankett från SWENOTECA VI

Stamcellsskörd

☐ Perifer	☐ Benmärg				
	Datum	Antal leukafereser	Antal CD ³⁴ +celler x 10 ⁶ /kg	Antal CFU-GM x 10 ⁴ /kg	
Start av stamcellsskörd 1					
Start av stamcellsskörd 2					
Start av stamcellsskörd 3					

Högdoskemoterapi

CYKEL 1	Startdatum (T–7)				
Längd		cm	Vikt		kg
Given dos under behandlingstiden, mg/m ²			Cr-EDTA clearance		ml/min
Etoposid			Karboplatin		
			Cyklofosamid		
			Mesna		
Infusion av stamceller (dag 0)	Datum				
Antal CD ³⁴ + celler givna		x 10 ⁶ /ml	Volym		ml
Behandling med G-CSF påbörjad, datum			Avslutad, datum		
Trombocytttransfusion given	☐ nej	☐ ja	Antal		

Benmärgsrestitution

ANC >1.0 x 10 ⁹ /l		Trombocyter >20 x 10 ⁹ /l	
Livshotande komplikation			
☐ nej	☐ ja, specif;.....	Vårdtid på avdelning	
		dagar	

CYKEL 2

Startdatum (T–7)

Längd		cm	Vikt		kg
Given dos under behandlingstiden, mg/m ²			Cr-EDTA clearance		ml/min
Tiotepa			Karboplatin		
			Cyklofosamid		
			Mesna		
Infusion av stamceller (dag 0)	Datum				
Antal CD ³⁴ + celler givna		x 10 ⁶ /ml	Volym		ml
Behandling med G-CSF påbörjad, datum			Avslutad, datum		
Trombocytttransfusion given	☐ nej	☐ ja	Antal		

Benmärgsrestitution

ANC >1.0 x 10 ⁹ /l		Trombocyter >20 x 10 ⁹ /l	
Livshotande komplikation			
☐ nej	☐ ja, specif;.....	Vårdtid på avdelning	
		dagar	

SWENOTECA III–IV
Dödsfallsblankett

5

Personnr

Namn

Svenska patienter
Swenoteca sekretariatet,
Tumörregistret, Universitetssjukhuset
221 85 Lund
Lasarett

Norska patienter
Kreftesekretariatet
Kreftavdelningen
N-7006 Trondheim

Läkare

2005 06
OBS! Denna blankett gäller ej.
Ersätts av blankett från SWENOTECA VI

AVLIDEN

Datum

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

DÖDSORSAK

Död i sin tumörsjukdom

☐

nej

☐

ja

Död i annan sjukdom

☐

nej

☐

ja

Död i annan sjukdom med kvarvarande tumör

☐

nej

☐

ja

Död i behandlingskomplikation

☐

nej

☐

ja, vilken?

Obduktion utförd

☐

nej

☐

ja

KOMMENTAR

No longer valid

Orchiectomi med biopsi från kontralateral testikel

Exploration av testikeln är indicerad om en tumör inte kan uteslutas vid den kliniska undersökningen. En sådan exploration skall ske genom att den tumörmisstänkta testikeln frilägges och framluxeras ur skrotum med hjälp av ett inguinalsnitt. Pga risk för tumörspridning skall explorationen inte ske via ett skrotalsnitt. Av samma anledning skall pat ej heller genomgå en nålbiopsi av den misstänkta testikeln.

Före explorationen skall åtminstone ett prov tagas för serumanalys av följande tumörmarkörer: AFP, β -HCG, LD och NSE.

Explorationen, som sker i full narkos, inleds med den inguinala incisionen, varefter den främre inguinalväggen delas. Den proximala funikeln friprepareras. En mjuk klämmare sättes över funikeln och omgivande kärl. Återstoden av funikeln, testikel och epidydimis disikeras fri och luxeras upp ur skrotum och placeras i en steril rondsål. Om den peroperativa undersökningen av den uppluxerade testikeln klart visar en testistumör delas funikeln vid klämman. Ökad vaskularisering i tunica albuginea indikerar förekomst av tumör i testikeln. Incision i testikeln bör undvikas, men om det föreligger tveksamhet om tumörförekomst i den framluxerade testikeln, kan prov tagas för undersökning med snabbfixeringsteknik. Orchiectomi är indicerad om tumör ej kan uteslutas vid den makroskopiska bedömningen, ev kompletterad med mikroskopisk undersökning. Detta gäller inte minst vid tillfällena då pat har en normal kontralateral testikel. Vid ablatio delas funikeln i höjd med den proximala inguinalöppningen. Icke resorberbart material användes för sutureringen av funikeln. Användning av sådant suturmateriel gör det lättare att senare kunna identifiera den proximala funikeländan vid en ev. senare retroperitoneal lymfadenectomi. För att undvika infektion efter orchiectomin anbj falls noggrat hemostats före sutureringen av inguinalsnittet.

Biopsi av kontrallateral testikel bör göras pga risken för CIS. Risken för CIS är större om den kontralaterala testikeln inte har normal koncistens eller storlek. Sådan biopsi göres bäst i samband med den primära ablatio testis operationen.

Biopsin göres öppet medelst skalpell. Testikeln hålles mellan fingrarna och med skalpellen göres en incision genom hud, tunica vaginalis och tunica albuginea så djupt att en cirka 5x3 mm stor del av testisparenkymet tryckes ut. Denna avklippes och utan att man tar i den samma med pincett överföres den till en burk/rör Bouin's lösning som fixeringsmedel. Om det finns risk att preparatet blir i fixeringsmedlet mer än 24 timmar är det att rekommendera att vanlig 10% formalinlösning används som fixativ. Tunica albuginea slutes med en fortlöpande sutur med dextron eller vikryl 3/0. Tunica vaginalis lämnas och huden slutes med 3-4 enstaka suturer av samma suturmateriel.

Abladerad cancerbärande testikel transporteras ofixerade omgående (snabbud) till patologen jämte testikelbiopsi från kontralateral testikel. Den abladerade testikeln undersökes med följande frågeställningar: typ av testikeltumör? Inväxt i vaskulära strukturer? Överväxt på rete testis, epidydimis, funikel, hyllen? Extra testikulär tumörväxt?

Biopsin från kontralateral testikel undersökes med följande frågeställningar: förekomst av carcinoma in situ? Förekomst av spermiogenes? Normal förekomst av Leydigceller med hänsyn till antal och utseende?

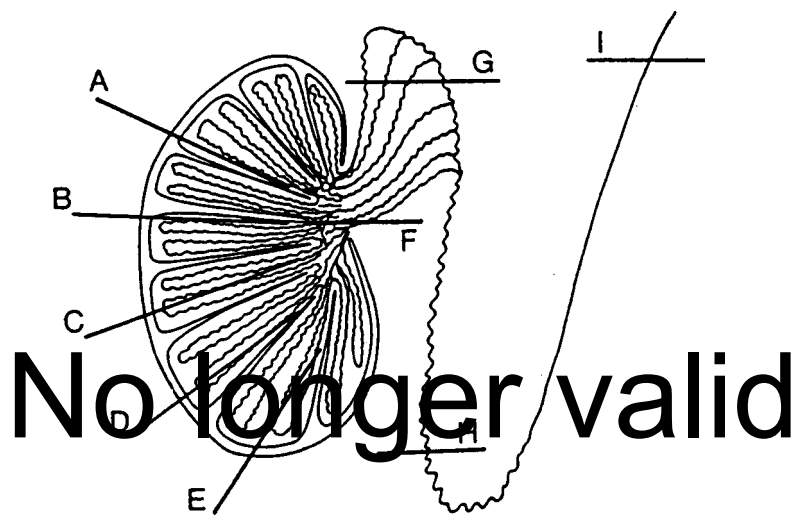
Histopatologisk undersökning av testikeln.

Testikeln snittas enl fig.

Tumören klassificeras enligt WHO.

Bedömning av **invasion av cancerceller i kärl** i tumör och/eller omgivande testikelvävnad:

Eftersom enl SWENOTECA III-protokoll förekomst av kärlinvasion (vask $\pm$) blir avgörande för behandling för patienter i CSI är denna bedömning extra viktig. Ju fler snitt som läggs genom testikeln desto säkrare blir bedömningen. Om tveksamhet angående förekomst av kärlinvasion råder bör immunhistokemisk färgning för kärlendotel utföras.



A-E 5 snitt genom tumörvävnad

F rete testis

G epididymis i nivå med övre testispolen

H epididymis i nivå med nedre testispolen

I funikel - övre resektionsrand

Retroperitoneal kirurgi (RPLNE) efter kemoterapi

Målsättning med denna typ av kirurgi är att göra en komplett exstirpation av eventuellt kvarvarande moget teratom eller vital cancer i det retroperitoneala rummet efter den primära kemoterapin. Ingreppet är en mycket viktig del i behandlingen som komplement till cytostatikaterapin och dessutom utgör det histopatologiska fyndet basen för patientens fortsatta handläggning.

Det är angeläget att vid denna typ av kirurgi undvika skada på de sympatiska gränssträngarna för att därmed bevara patientens emissions- och ejakulationsförmåga. I princip räcker intakt funktion i ena sidans L3 nerv för bevarad emission och ejakulation, även om risken för funktionsbortfall är större om skada uppkommer på vänster sida jämfört med höger. Detta förhållande bör särskilt uppmärksammas vid vänstersidig dissektion nedom arteria mesenterica inferior. Det är dock angeläget att påpeka att *ingreppets radikalitet inte får äventyras av omsorg om sexualfunktionen*.

Mot bakgrund av egna och från andra centra rapporterade erfarenheter vid retroperitoneal lymfadenectomi kan vissa riktlinjer givas angående det kirurgiska ingreppets omfattning baserat på den ursprungliga utbredningen av metastasen, tumörstatus vid tidpunkt för operation samt det intraoperativa fyndet. Dock kan strikta riktlinjer inte givas för varje situation, varför det är nödvändigt att denna kirurgi koncentreras till centra med stor vana vid denna typ av patienter.

Riktlinjer för RPLNE **No longer valid**

Ingreppet bör utföras av två vana operatörer. Det är viktigt att hela tunntarmspaketet inklusive höger colon mobiliseras så att det retroperitoneala rummet exponeras i sin helhet. Användandet av Omnitrak-hakar underlättar ingreppet. Retroperitoneala rummet genompalperas och all vävnad som ej bedöms som normal avlägsnas. Ingreppet bör aldrig vara mindre än en unilateral körtelutrymning. Inom SWENOTECA rekommenderas således ej ett ingrepp bestående av enbart "lumpectomi" kompletterat med multipla fryssnitt.

Vid högersidig testistumör måste man ofta gå över på vänstra sidan av aorta för att inkludera området mellan vänster njurven och arteria mesenterica inferior. Vid vänstersidig tumör behöver man mera sällan överskrida aortas mittlinje.

Vid stor kvarvarande resttumör måste alltid en bilateral utrymning genomföras. Om CT-bilden före operation ger misstanke om att tumören engagerar aorta överväg möjligheten av en preoperativ, percutan aortagraft.

Klinisk stadieindelning: modifierad efter RMH

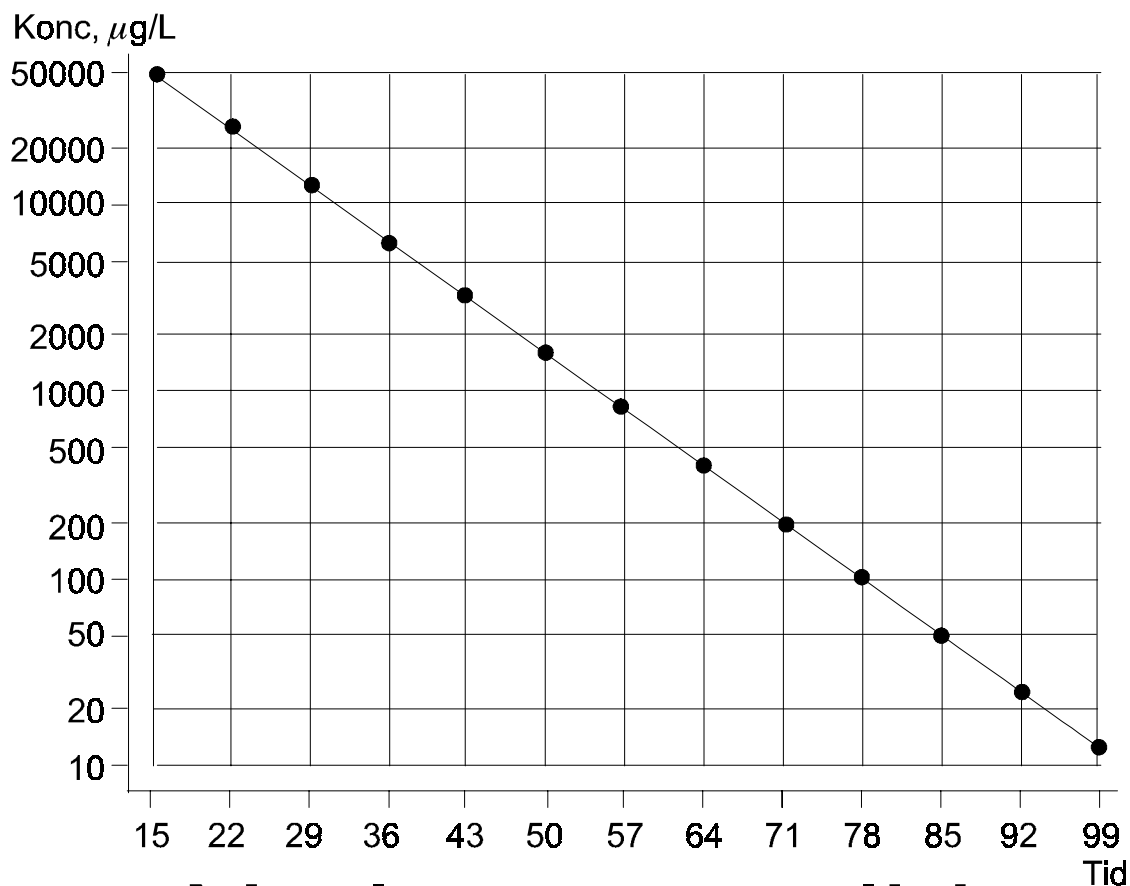
- CS I Inga tecken på metastaser
- CS Mk+ AFP och/eller β -HCG kvarstående förhöjda (faller ej enl sin halveringstid) men inga metastaser påvisbara
- CS II Metastaser begränsade till abdominella lymfkörtlar
- A maximal transversell diameter <2 cm
- B maximal transversell diameter 2–5 cm
- C maximal transversell diameter >5–10 cm
- D maximal transversell diameter >10 cm
- CS III Metastaser i lymfkörtlar ovan diafragma
- För abdominella lymfkörtlar gäller:
- 0 inga metastaser
- A–D enl ovan CS II
- CS IV Extralymfatiska metastaser
- För lungmetastaser gäller:
- L₁ ≤3 metastaser, ingen >2cm
- L₂ >3 – ≤20 metastaser, ingen >2cm
- L₃ ≤20 metastaser, >2cm
- L₄ >20 metastaser
- För abdominella lymfkörtlar gäller:
- 0 inga metastaser
- A–D enl ovan CS II

No longer valid

Gruppering enl Medical Research Council

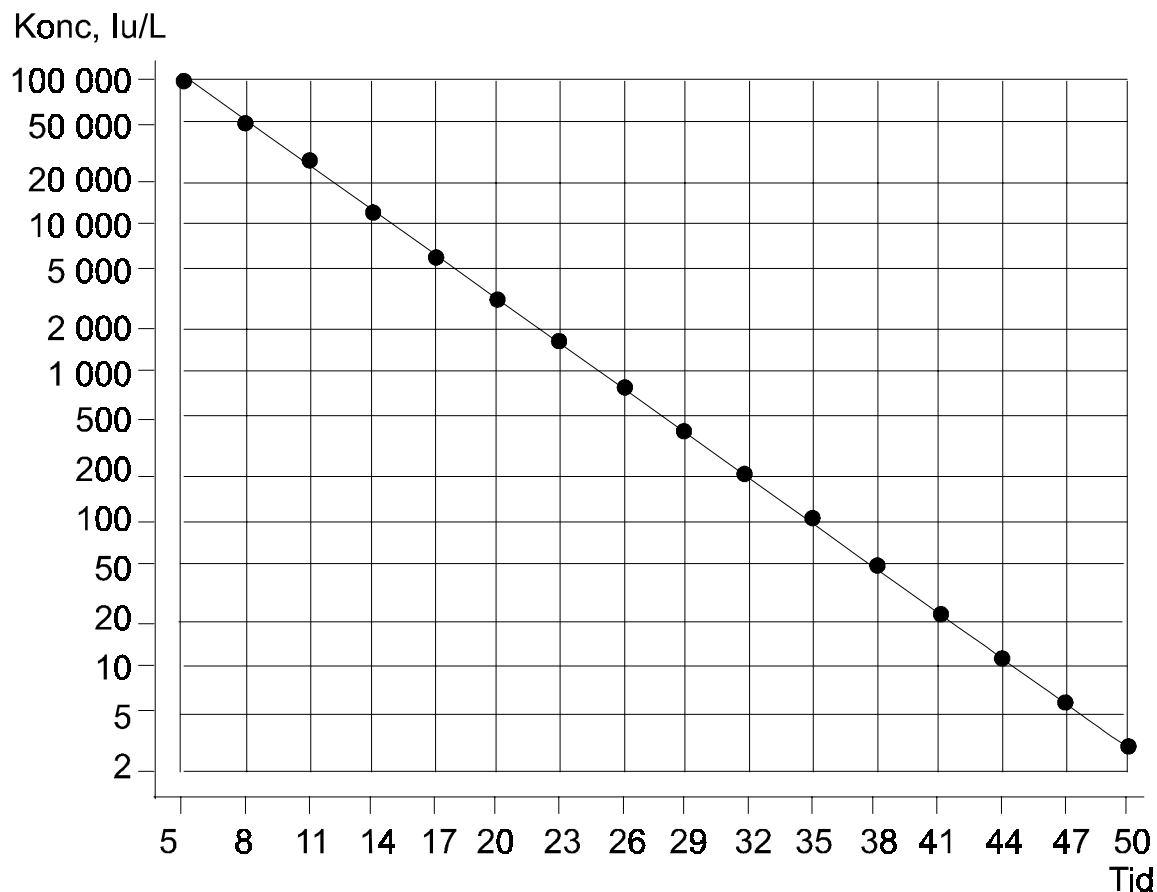
- Small volume disease CS Mk+, II_{A–B}, III_{0–A–B}, IV_{0–A–B}, L1–L2
- Large volume disease CS II_{C–D}, III_{C–D}, IV_{C–D}, L1–L2
- Very large volume disease CS IV_{0–D}, L3–L4; extralymfatiska extrapulmonella metastaser (skelett, lever, hjärna)

AFP, halveringstid = 7 dygn



No longer valid

β -HCG, halveringstid = 3 dygn



BEP

Blandning och administrering

Preparat (= färdig inj vätska) gives i nedanstående ordningsföljd	Blandas i ml	Spoldropp NaCl, ml	Administrering	
			sätt	tid
Bleomycin		250 (om iv adm)	iv inj, alt im	
Etoposid	1000 NaCl		iv inf	2 tim
Cisplatin	250 NaCl		iv inf	30 min
500 ml Mannitol 15% gives parallellt med cisplatin				1 tim

Obs! vätskebalans.

Se föreskrifter för pre- och posthydrering.

No longer valid

No longer valid

F-kreatinin inför varje cykelstart. Om patologiskt utföres Cr-EDTA-clearance.

Cisplatin gives med forcerad diures. *Se föreskrifter.*

CAVE! aminoglykosid skall ej givas under och en månad efter cisplatinbehandling.

Bleomycin: om toxisk reaktion vid bleomycintillförsel (feber, frossa) gives steroider exempelvis 100 mg Solu-Cortef. Försättningsvis gives steroider profylaktiskt före bleomycin.

****cisplatin ersätts med karboplatin doserat enl Calverts formel:**

Totaldos karboplatin, mg = 7(clearance ml/min + 25) **Ex.** clearance = 50 ml/min. 7(50 + 25) = 525 mg.

Dock om nedsatt njurfunktion beror på tumörobsstruktion gives fulldos cisplatin.

Bleomycin: max kumulativ dos 400 mg. För pat som skall undergå narkos är maximal ackumulerad dos 300 mg.

CAVE! var observant på tecken på pneumonit. Ökad risk vid ackumulerad totaldos över 400 mg. Ökad risk för pat som genomgår narkos, får strålbehandling mot thorax.

CVB

Blandning och administrering

Preparat (= färdig inj vätska) gives i nedanstående ordningsföljd	Blandas i ml	Spoldropp NaCl, ml	Administrering	
			sätt	tid
Bleomycin		250 (om iv adm)	iv inj, alt im	
Vinblastin		1000*	iv inj	
Cisplatin	250 NaCl		iv inf	30 min

* spoldropp + prehydrering

Obs! vätskebalans.

Se föreskrifter för pre- och posthydrering.

No longer valid

BEP-IF

Blandning och administrering

Preparat (= färdig inj vätska) gives i nedanstående ordningsföljd	Blandas i ml	Spoldropp NaCl, ml	Administrering	
			sätt	tid
Bleomycin		250 (om iv adm)	iv inj, alt im	
Etoposid	1000 NaCl		iv inf	2 tim
Mesna		100	iv inj	
Ifosfamid	250 NaCl		iv inf	30 min
Cisplatin	250 NaCl		iv inf	30 min
500 ml Mannitol 15% gives parallellt med cisplatin				1 tim

1:a Mesnadosen, gives omedelbart före Ifosfamid!

Obs! vätskebalans.

Se föreskrifter för pre- och posthydrering.

No longer valid

PEI

Blandning och administrering

Preparat (= färdig inj vätska) gives i nedanstående ordningsföljd	Blandas i ml	Spoldropp NaCl, ml	Administrering	
			sätt	tid
Etoposid	1000 NaCl		iv inf	2 tim
Mesna		100	iv inj	
Ifosfamid	250 NaCl		iv inf	30 min
Cisplatin	250 NaCl		iv inf	30 min
500 ml Mannitol 15% gives parallellt med cisplatin				1 tim

1:a Mesnadosen, gives omedelbart före Ifosfamid!

Obs! vätskebalans.

Se föreskrifter för pre- och posthydrering

No longer valid

Preparat	Dos mg/m²	Maxdos mg	Administrering
1. Etoposid	100		iv inf 30–60 min dag 1–2
2. Daktinomycin	0,5*		iv inj dag 1–2
3. Metotrexat	100		iv inj dag 1
4. Metotrexat	200		iv inf 12 tim dag 1
5. Leukovorin	15*		po/iv var 12:e timme 4 ggr med start 24 tim efter start av MTX
6. Vinkristin	1,0	2,0	iv inj dag 8
7. Cyklofosfamid	600		iv inf 3 tim dag 8

*** totaldos**

No longer valid

Speciella åtgärder:

OBS! cykelintervallen hålles så korta som möjligt, c:a 14 d.
G-CSF gives i behandlingsintervaller.

EMA-CO

Blandning och administrering

Preparat (= färdig inj vätska) gives i nedanstående ordningsföljd	Blandas i ml	Spoldropp NaCl, ml	Administrering	
			sätt	tid
Etoposid*	200 NaCl		iv inf	30 min
Daktinomycin		} 500	iv inj	
Metotrexat			iv inj	
Metotrexat	500 NaCl		iv inf	12 tim**
Vinkristin		500	iv inj	
Cyklofosfamid	1000 NaCl		iv inf	3 tim

* Hållbart 2 tim efter blandning.

** Använd infusionspump.

Viktigt med riklig dryckedrickning efter avslutad behandling.

No longer valid

POMB – ACE

Alternativ regim vid platinumresistens

POMB

Preparat	Dos mg/m ²	Maxdos mg	Administrering	
1. Vinkristin	1	2.0	iv inj	dag 1
2. Metotrexat	100		iv inj	dag 1
3. Metotrexat	200		iv inf 24 tim	dag 1
4. Leukovorin	15 mg* x 4		po var 12:e timme, start 24 tim efter start av MTX	
5. Bleomycin	15 mg*		iv inf 24 tim	dag 2–3
6. Cisplatin	120		iv inf 60 min	dag 4

* totaldos

Metotrexat startar 5 tim efter vinkristin. Cisplatin ges med forcerad diures, mannitol och magnesiumsubstitution.

ACE

1. Etoposid	100	iv inf 1/2 tim	dag 1–5
2. Daktinomycin	0,5 mg*	iv inj	dag 3–5
3. Cyklofosamid	500	iv inj	dag 5

* totaldos

Initialt ges 2 cykler POMB och därefter alterneras ACE och POMB.

Cykelintervallen hålles så korta som möjligt, c:a 14 dagar.

G-CSF ges i behandlingsintervallen.

Lancet 1983, 30:949

No longer valid

TIDSSCHEMA

Högdoskemoterapi med stamcellsstöd nr 1.

Dag	Åtgärd
T-9 Tis	Inläggning. Insättning av Zyloric. Provtagning till kem lab enl vårdprogram. Tandhygienistundersökning, Ekg.
T-8 Ons	Provtagning, odlingar och serologier enl vårdprogram. Insättning av tarmregim, Nystatin, Natriumbikarbonat.
T-7 Tors	Etoposid 440 mg/m ² . Karbophtin 7x(GFR + 25) mg. Obs totaldos. Cyklofosfamid 1 500 mg/m ² .
T-6 Fre	Etoposid 440 mg/m ² . Karboplatin 7x(GFR + 25) mg. Obs totaldos. Cyklofosfamid 1 500 mg/m ² .
T-5 Lör	Etoposid 440 mg/m ² . Karboplatin 7x(GFR + 25) mg. Obs totaldos. Cyklofosfamid 1 500 mg/m ² .
T-4 Sön	Etoposid 440 mg/m ² . Karboplatin 7x (GFR + 25) mg. Obs totaldos. Cyklofosfamid 1 500 mg/m ² .
T-3 Mån	
T-2 Tis	Zyloric utsättes.
T-1 Ons	
Tx Tors	Autolog stamcellstransplantation.
T+1	Insättning av G-CSF 5µg/kg. Pågår tills granulocyter >1.0 under tre dygn.

Dag T-7-T-4: **Etoposid** ges i 2000 ml NaCl på 4 timmar. (Konc max 0,4 mg/ml).

Karboplatin ges i 500–1000 ml glukos 5% på 30-60 min.

Cyklofosfamid ges i 500 ml NaCl på 30–60 min.

Mesna 350 mg/m² var 4:e timme med start en timme före första cyklofosfamiddosen. Det blir 6 doser/dygn, totalt 24 doser.

Vätskebalans-minst 3 l/m² vätska/dygn. Alkaliniserad urin, EKG, hjärtenzymer enl egna rutiner.

Monitorera patienten noga avseende vätskeretention/hjärtsvikt. Diuretika!

Cave Ciproxin/Lexinor/Zovirax under själva konditioneringen.

TIDSSCHEMA

Högdoskemoterapi med stamcellsstöd nr 2.

Dag	Åtgärd
T-9 Tis	Inläggning. Insättning av Zyloric. Provtagning till kem lab enl vårdprogram. Tandhygienistundersökning, Ekg.
T-8 Ons	Provtagning, odlingar och serologier enl vårdprogram. Insättning av tarmregim, Nystatin, Natriumbikarbonat.
T-7 Tors	Tiotepa 60 mg/m ² . Karboplatin 7x(GFR + 25)mg. Obs totaldos. Cyklofosfamid 1 500 mg/m ² . Tiotepa 60 mg/m ² .
T-6 Fre	Tiotepa 60 mg/m ² . Karboplatin 7x(GFR + 25)mg. Obs totaldos. Cyklofosfamid 1 500 mg/m ² . Tiotepa 60 mg/m ² .
T-5 Lör	Tiotepa 60 mg/m ² . Karboplatin 7x(GFR + 25)mg. Obs totaldos. Cyklofosfamid 1 500 mg/m ² . Tiotepa 60 mg/m ² .
T 4 Sön	Tiotepa 60mg/m ² . Karboplatin 7x(GFR + 25)mg. Obs totaldos. Cyklofosfamid 1 500 mg/m ² . Tiotepa 60 mg/m ² .
T-3 Mån	
T-2 Tis	Zyloric utsättes.
T-1 Ons	
Tx Tors	Autolog stamcellstransplantation.
T+1	Insättning av G-CSF 5µg/kg. Pågår tills granulocyter >1.0 under tre dygn.

Dag T-7-T4: **Tiotepa** ges två gånger dagligen med 12 timmars intervall (kl 08 och kl 20).
Varie dos ges i 250 ml NaCl på 30 min.
Karboplatin ges i 500–1000 ml glukos 5% på 30–60 min.
Cyklofosfamid ges i 500 ml NaCl på 30–60 min.
Mesna 350 mg/m² var 4:e timme med start en timme före första cyklofosfamiddosen. Det blir 6 doser/dygn, totalt 24 doser.
Vätskebalans minst 3 l/m² vätska/dygn. Alkaliniserad urin, EKG, hjärtenzymer enl egna rutiner.
Monitorera patienten noga avseende vätskeretention/hjärtsvikt. Diuretika!
Cave Ciproxin/Lexinor/Zovirax under själva konditioneringen.

Hydrering vid cisplatinbehandling

Prehydrering: 1000 ml 0,9% NaCl gives på 1½ - 2 timmar. (Om Etoposid gives i 1000 NaCl fungerar detta som prehydrering).

Parallellt med cisplatininfusion gives 500 ml 15% mannitol som infusion under 1 timme.

Posthydrering: under resterande del av behandlingsdygnet tillföres patienten minst 2000 ml vätska po eller iv.

Dryck och urin mätes var 4:de timme. Vätskelista föres. Diuresen skall ej understiga 400 ml/4 timme under behandlingsdygnet. V.b tillföres mer vätska, samt eventuellt diuretikum.

Total vätsketillförsel under behandlingsdygnet blir således:

Prehydrering (ev med etoposid)	1000 ml
Cisplatin	250 ml
Mannitol	500 ml
Posthydrering	2000 ml

summa 3750 ml

No longer valid

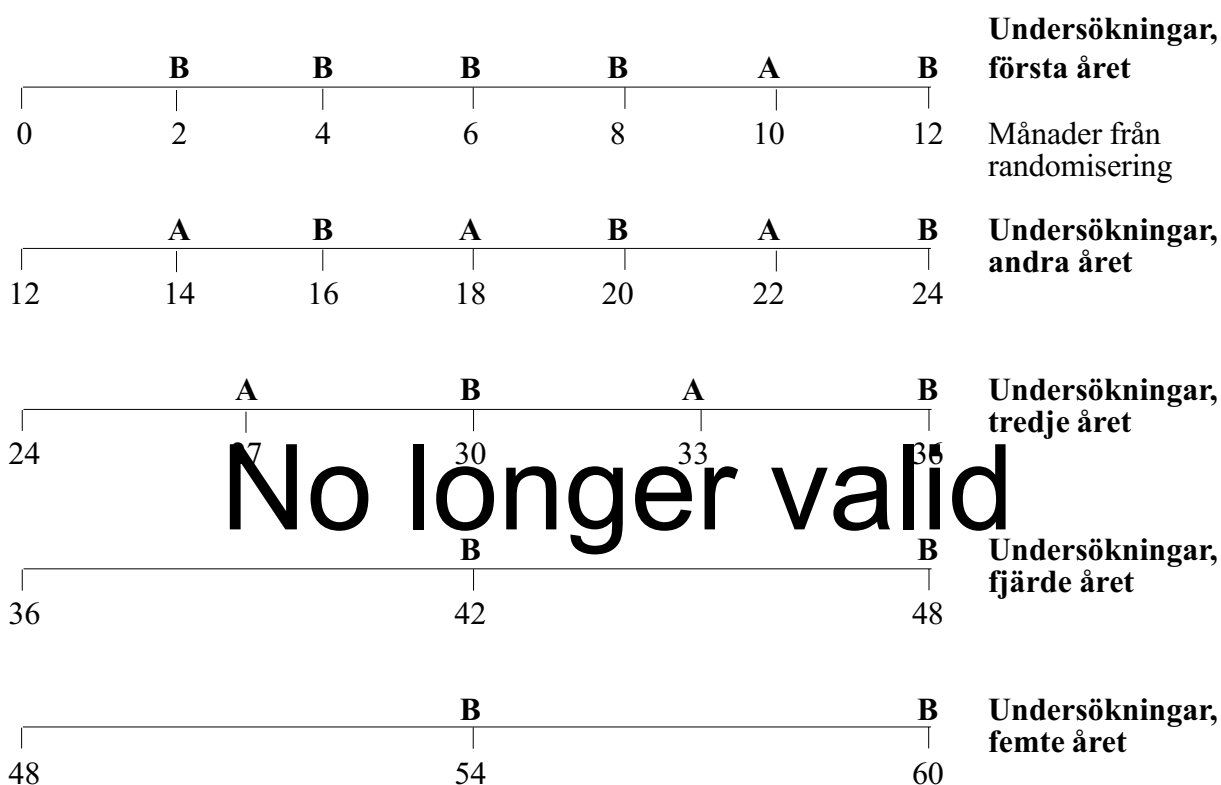
UPPFÖLJNING SWENOTECA III

Randomiserad studie, patienter med NSGCT CSI vask–

Kontroll efter primärbehandling

Randomiseringsdatum år mån dag Orchiectomidatum år mån dag

Patientens namn:



Efter 5 år från randomisering kontrolleras patienter endast en gång per år, och då med kontroll-typ A, såvida det inte är tecken på recidiv.

Kontroll-typ A: Klinisk undersökning, serum AFP, β -HCG, LD och lungröntgen.

Kontroll-typ B: Klinisk undersökning, serum AFP, β -HCG, LD, kreatinin, lungröntgen samt CT buk och bäcken (kan utbytas mot ultraljud varannan gång om god resurs finns och patienten är lämplig).

Detta schema bifogas patientjournalen

UPPFÖLJNING SWENOTECA III–IV

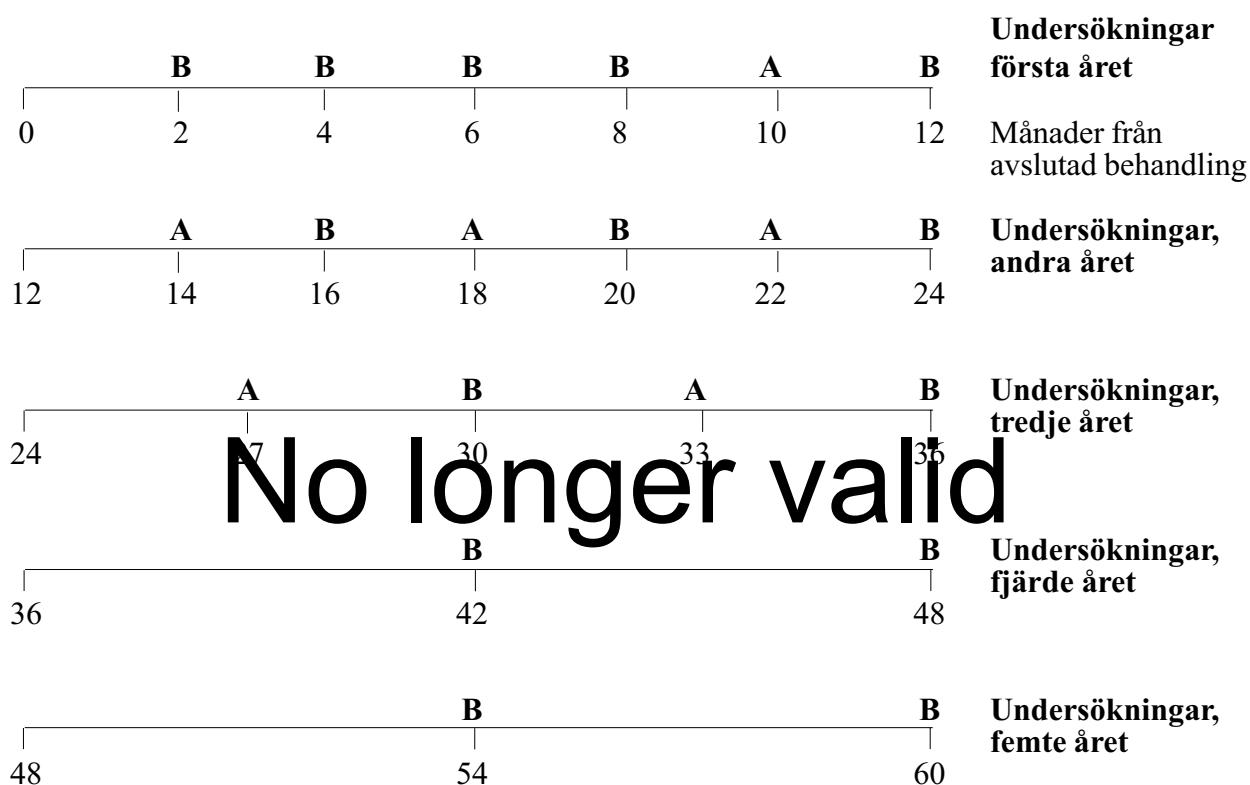
Patienter med NSGCT CSI vask+, CS II, III, IV samt CSI vask–
patienter efter recidivbehandling.

Kontroll i komplett remission efter primärbehandling/recidivbehandling

år mån dag

Randomiseringsdatum

Patientens namn:



Kontroll-typ A: Klinisk undersökning, serum AFP, β -HCG, LD och lungröntgen.

Kontroll-typ B: Klinisk undersökning, serum AFP, β -HCG, LD, kreatinin, lungröntgen samt CT buk och bäcken (kan utbytas mot ultraljud varannan gång om god resurs finns och patienten är lämplig).

Detta schema bifogas patientjournalen