

**UNIKLINIK KÖLN**

## Therapie des fortgeschrittenen testikulären Keimzelltumors 2010 - 2021

Axel Heidenreich | Universitätsklinik Köln | Institut für Urologie, Endokrinologie, spezielle urologische und roboter-assistierte Chirurgie

1

## Agenda

- Systemtherapie des metastasierten Keimzelltumors
- metastasiertes Seminom Stadium IIA-C
- Indikationsstellung der postchemotherapeutischen Residualtumorresektion (PC-RTR)
- Ausdehnung der PC-RTR
- Resektion von Nachbarorganen
- Resektion extraretroperitonealer Residuen
- Prädiktoren der Histologie von Residualtumoren
- Zusammenfassung und Perspektive



2

### Systemtherapie des metastasierten KZT

**SL Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge der Keimzelltumore des Hodens**

**Laihlinie Empfehlung**

• mKZT günstige Prognose	• 3 x PEB (Se und NSKZT)
• mKZT intermediaire Prognose	• 4 x PEB (Se und NSKZT)
• mKZT ungünstige Prognose	• 4 x PEB (NSKZT)

**UNIKLINIK KÖLN**

3

### Systemtherapie des metastasierten KZT

**SL Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge der Keimzelltumore des Hodens**

**Evidenzbasierte Empfehlung**

Nach ein, spätestens nach zwei Zyklen Standarddosis-Chemotherapie soll der Serum-tumormarkerabfall analysiert werden, um das Therapieansprechen zu beurteilen.

**8.46. Empfehlungsgrad A**

	Unfav-BEP (n=98)	Unfav-dose-dense (n=105)	Fav-BEP (n=51)
Age (years)	27 (17-72)	29 (16-51)	27 (19-54)
IGCCCG criteria tumour markers			
ECOG performance status			
Extramedullary visceral metastases	58 (59%)	59 (56%)	32 (63%)
Primary mediastinal NSGCT	28 (29%)	29 (28%)	9 (18%)
ECOG performance status			
0	30 (23%)	35 (33%)	10 (40%)
1	38 (41%)	43 (41%)	23 (49%)
2-4	24 (26%)	21 (21%)	6 (13%)

Pizazi K et al., Lancet Oncol 2014; 15: 1442 - 1450

**UNIKLINIK KÖLN**

4

### Systemtherapie des metastasierten KZT

**SL Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge der Keimzelltumore des Hodens**

**Evidenzbasierte Empfehlung**

For the calculator see <http://www.gustaveroussey.fr/calculation-tumor/NSGCT.html>

**8.43. Empfehlungsgrad A**

Number at risk

Unfav-BEP group: 98  
Unfav-dose-dense group: 105

Time (years): 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8

Progression-free survival (%)

HR 0.66, 95% CI 0.44-1.00  
p=0.05

Overall survival (%)

HR 0.78, 95% CI 0.46-1.31  
p=0.34

**UNIKLINIK KÖLN**

5

### Systemtherapie des metastasierten KZT

**SL Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge der Keimzelltumore des Hodens**

**Evidenzbasierte Empfehlung**

Bei Patienten mit primär mediastinaler Erkrankung, Knochen- und/oder Hirnmetastasen und/oder inadäquatem Serum-tumormarkerabfall soll eine Therapieintensivierung evaluiert werden.

**8.44. Konsensbasierte Empfehlung**

Die Evaluation der Therapieintensivierung soll an einem Zentrum mit ausgewiesener Erfahrung erfolgen.

**8.43. Empfehlungsgrad EK**

**Zentrumsbasierte Therapie**

- Systemtherapie bei intermediärer/schlechter Prognose
- Rezidivtherapie
- Residualtumorresektion

**UNIKLINIK KÖLN**

6

## Therapie des Seminoms im KS IIA/B



### KS IIA

RT mit 30Gy (retroperitoneal und iliakal) oder 3 Zyklen PEB

### KS IIB

3-4 Zyklen PEB oder RT mit 36 Gy

### KS IIC

3-4 Zyklen PEB

#### Problem

- Erhöhtes sekundärer Malignität
- Therapieassoziierte Toxizität



7

## Klinische Studien: RPLA beim Seminom KS IIA/B

SAKK:	Carbo x 1 and involved field RT	(IIA/B)
PRIMETEST (GER)	surgical resection only (daVinci or open)	(IIA/B)
COTRIMS (GER)	open surgical resection only	(IIA/B)
SEMS (US)	open surgical resection only	(IIA)

Royal Marsden (UK) Carbo x 1 followed by RPLND (IIA/B)



8

## Klinische Studien: RPLA beim Seminom KS IIA/B

	n	CS	F-up (Mon)	Rezidiv
SEMS	55	N=14 I mit Rezidiv N=41 IIA/B	24	8 (16%)
PRIME-TEST	16 (29)	N=7 IIA (3 Rezidive) N=9 IIB (7 Rezidive)	12.5	4 (25%)
COTRIMS	16	N=13 IIA (5 Rezidive) N=3 IIB (2 Rezidive)	21.2	2 (12.5%)

- therapieassoziierte Komplikationen < 10%
- Antegrade Ejakulation 94%
- Alle NED nach Salvage Chemotherapie



9

### LBA30 - Single-dose carboplatin followed by involved-node radiotherapy as curative treatment for seminoma stage IIA/B: Efficacy results from the international multicenter phase II trial SAKK 01/10. Papachristofilou A et al., ESMO 2021

- Einarmige, klinische Phase-II Studie: Carboplatin AUC 7 gefolgt von RT mit 30 Gy bzw. 36Gy der involvierten LKs
- N = 116 Patienten: n = 40 KS IIA und n = 76 KS IIB  
n = 40 Rezidiv und n = 76 de novo
- PFS @ 3 Jahre: 93.7% KS IIA; 95.2% KS IIB; 92.6% alle n = 7 Rezidive außerhalb des Templates der Radiatio
- Eventuell neue Therapieoption bei hoher therapeutischer Effektivität und geringer therapieassozierter Morbidität



10

## Agenda

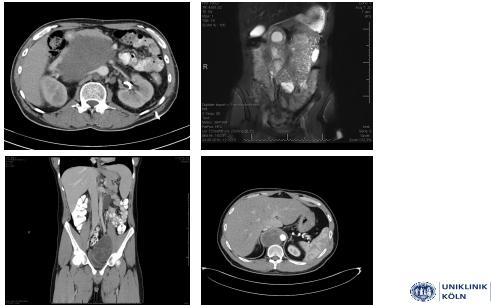
- Indikationsstellung der postchemotherapeutischen Residualtumorresektion (PC-RTR)
- Ausdehnung der PC-RTR
- Resektion von Nachbarorganen
- Resektion extraretroperitonealer Residuen
- Prädiktoren der Histologie von Residualtumoren
- Zusammenfassung und Perspektive



11

12

### Große Heterogenität der Residualtumoren



UNIKLINIK KÖLN

13

### Postchemotherapy retroperitoneal lymph node dissection in advanced testicular cancer: radical or modified template resection. Heidenreich A et al., Eur Urol 2009; 55: 217-224

#### Chirurgische Strategie

##### Modifiziertes Template bei

- Residualtumor ≤ 2cm,
- Residualtumor 2-5cm wenn initial in der primären Landungszone des tumortragenden Hodens
- n= 98/152

UNIKLINIK KÖLN

14

### Postchemotherapy retroperitoneal lymph node dissection in advanced testicular cancer: radical or modified template resection. Heidenreich A et al., Eur Urol 2009; 55: 217-224

#### Chirurgische Strategie

##### Radikale bilaterale Resektion

- initiales Bulky Disease
- Residualtumor > 5cm
- Lokalisation außerhalb der primären Landungszone
- n= 54/152

UNIKLINIK KÖLN

15

### Postchemotherapy retroperitoneal lymph node dissection in advanced testicular cancer: radical or modified template resection. Heidenreich A et al., Eur Urol 2009; 55: 217-224

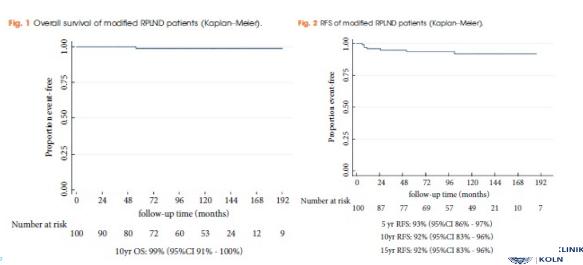
#### Onkologische und funktionelle Daten

- Narbe/Nekrose in 84 (55.2%), Teratom in 45 (29.6%) und vitales Karzinom in 23 (15.1%) => **keine Unterschiede** modifiziert versus radikal
- **Rezidive n=8 (5.2%): 1 Rezidiv in-field;** 7 Rezidive außerhalb Feldgrenzen einer radikalen RPLA
- 2-Jahre Rezidivfreiheit 92.8% für modifiziertes und 78.6% für bilaterales Template
- antegrade Ejakulation in 85% nach modifizierter RPLA und 25% nach radikaler RPLA (p=0.02)

UNIKLINIK KÖLN

16

### Modified retroperitoneal lymph node dissection for post-chemotherapy residual tumour: a long-term update. Cho JS et al., BJU Int 2017; 120: 104 - 108



17

### External validation of the Heidenreich criteria for patient selection for unilateral or bilateral retroperitoneal lymph node dissection for post-chemotherapy residual masses of testicular cancer. Vallier C, et al., World J Urol. 2014 32:1573-8

	Entire cohort n (%)	Candidates for unilateral dissection	Candidates for bilateral dissection
n	59	23	36
Mean age (years)	31.7	30.5	32.5
Right testis primary site	19 (32.2 %)	2 (8.7 %)	17 (47.2 %)
Left testis	37 (62.7 %)	21 (91.3 %)	17 (47.2 %)
Retroperitoneal	2 (3.4 %)	0	2 (5.6 %)
Site of the post-chemotherapy residual mass			
<2 cm	20 (33.9 %)	10 (43.5 %)	10 (27.8 %)
2-5 cm	24 (40.7 %)	13 (56.5 %)	11 (30.6 %)
>5 cm	15 (25.4 %)	0	15 (41.7 %)
Adjunct CT	5	2	3 (8.3 %)
Adjunct surgery	11 (18.6 %)	3 (13 %)	8 (22.2 %)
	(7 chests + 4 livers)	(2 chests + 1 liver)	

**CONCLUSION:** The Heidenreich criteria for the selection of candidates for unilateral RPLND for residual masses after chemotherapy allow a **highly reliable selection of patients**. The application of the Heidenreich criteria can help to reduce comorbidity and invasiveness of RPLND.

18

## PC-RTR: modifiziertes versus radikales Template

### (ns) modifiziertes Template

Residuen innerhalb primärer Landungszone

### Radikales Template

große Residuen außerhalb primärer Landungszone

UNIKLINIK KÖLN

19

## Agenda

- Indikationsstellung der postchemotherapeutischen Residualtumorresektion (PC-RTR)
- Ausdehnung der PC-RTR
- Resektion von Nachbarorganen**
- Resektion extraretroperitonealer Residuen
- Prädiktoren der Histologie von Residualtumoren
- Zusammenfassung und Perspektive

UNIKLINIK KÖLN

20

## Surgical management of complex residual masses following systemic chemotherapy for metastatic testicular germ cell tumours. Heidenreich et al., Ann Oncol 2017; 28: 362 - 367

Table 2. Surgery-associated complications classified according to Clavien-Dindo depended on type of adjunctive surgeries; multiple listing are possible

	Vascular surgery	Skeletal surgery	Pancreatico-duodenal surgery	PC-RPLND w/o adjunctive surgery	P
N	15	5	4	138	
Grad I	0	0	0	0*	ns
Grad II	2 (13%)	2 (40%)	2 (50%)	5 (3.6%)	0.03**
Grad IIIa	2 (13%)	0	1 (25%)	3 (2.2%)	0.03***
Grad IIIb	0	0	2 (50%)	0	ns
Grad IVa	1 (6.7%)	0	1 (25%)	2 (2.2%)	0.01***
Grad IVb	0	0	0	0	ns
Grad V	0	0	0	0	ns
Time of hospitalisation	7.5 (6-11)	13.9 (9-32)	18.5 (14-45)	6.1 (4-12)	0.03

\*Preoperative pain medication was necessary in all patients.

\*\*Statistically significant between vascular surgery/no adjunctive surgery versus skeletal/pancreaticoduodenal surgery.

\*\*\*significantly more frequent only for pancreaticoduodenal resections.

UNIKLINIK KÖLN

21

## Results

235/1181 (20%) adjunctive surgery during PC-RPLND

Pathohistological results of patients with adjunctive surgery (n=235)			
Parameter	Viable GCT	Teratoma	Necrosis / Fibrosis
Number of patients, n (%)	51 (21.7)	91 (38.7)	93 (39.6)

PRESENTED AT: Genitourinary Cancers Symposium #GU20

PRESENTED BY: Tim Nestler (abstract ID 388)

22

## Results

	all patients	Viable GCT	Teratoma	Necrosis / Fibrosis
Nephrectomy	74	20 (27.0)	29 (39.2)	25 (33.8)
Hepatectomy, partial	48	7 (14.6)	15 (31.3)	26 (54.2)
Vascular replacement	111	25 (22.5)	46 (41.4)	40 (36.0)
Aorta	28	6 (21.4)	13 (46.4)	9 (32.1)
V. cava	66	16 (24.2)	24 (36.4)	26 (39.4)
Cava thrombus	14	3 (21.4)	6 (42.9)	5 (35.7)
Other (V. illaca, V. renalis)	3	0	3 (100)	0
Vertebral Body resection	13	3 (23.1)	6 (46.2)	4 (30.8)
Other	70	18	21	31

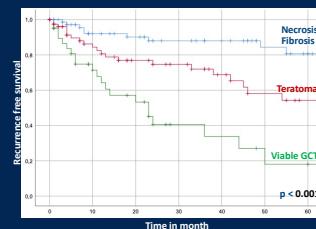
PRESENTED AT: Genitourinary Cancers Symposium #GU20

PRESENTED BY: Tim Nestler (abstract ID 388)

23

## Results

RFS of viable GCT or Teratoma vs necrosis in PC-RPLND



PRESENTED AT: Genitourinary Cancers Symposium #GU20

#GU20

PRESENTED BY: Tim Nestler (abstract ID 388)

24

## Conclusions

**40%** of adjunctive surgery is **oncologically unnecessary**

- **Frozen section** to avoid especially nephrectomies, hepatic and vascular resections
- **Pre- and intraoperative surgical biopsies** in doubt of bone metastasis
- **accurate presurgical workup** to spare patients with from PC-RPLND (e.g. radiomics +/- molecular markers)

PRESENTED AT: Genitourinary Cancers Symposium #GU20

PRESIDENT: Tim Hestler (Abstract ID 388)



25

## Agenda

- Indikationsstellung der postchemotherapeutischen Residualtumorresektion (PC-RTR)
- Ausdehnung der PC-RTR
- Resektion von Nachbarorganen
- **Resektion extraretroperitonealer Residuen**
- Prädiktoren der Histologie von Residualtumoren
- Zusammenfassung und Perspektive

26

## PC - RTR retrocruraler Residualtumoren

### Retrocrurale Metastasen und Histologie

Narbe/Nekrose	42-48%
Teratom	45-55%
Vitales Karzinom	8-15%

- => komplette Resektion aller retrocruralen Residuen
- => eine Sitzung mit RPLA
- => große chirurgische Expertise erforderlich



27

## PC - RTR hepatischer Residualtumoren

Table 2. Histological concordance

Retropitoneal Histology	No. Concordant Liver Histology/Total No. (%)	OR (95% CI)	p Value
All pts:			
Necrosis	17/18 (94)	9.81 (1.18-81.27)	0.02
Teratoma	7/27 (26)	3.38 (0.78-14.68)	0.16
Ca	5/14 (36)	24.4 (2.54-235.1)	0.002
Total	29/59 (49)		

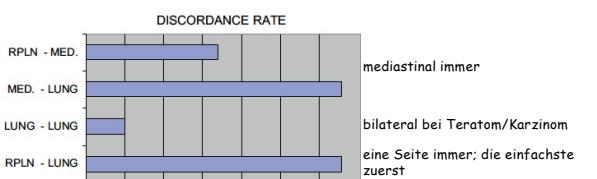
- => komplette Konkordanz der Histologie in 49%
- => höchste Konkordanz bei Fibrose (94%)
- => Fibrose in einer Lebermetastase = 92% Konkordanz für den Rest

Jacobsen NE et al., J Urol 2010; 184: 949 - 953



28

## PC - RTR pulmonaler Residualtumoren



Besse B et al., J Thorac Cardiovasc Surg 2009; 137: 448 - 452

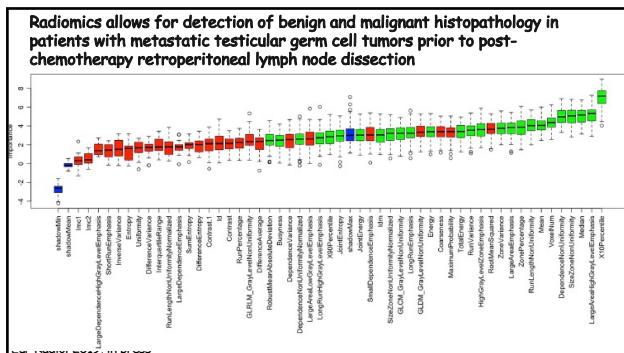
29

## Agenda

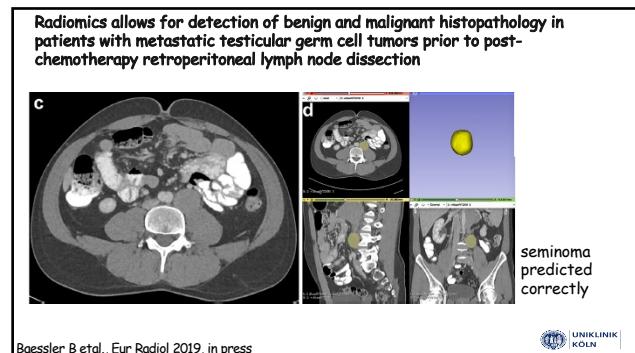
- Indikationsstellung der postchemotherapeutischen Residualtumorresektion (PC-RTR)
- Ausdehnung der PC-RTR
- Resektion von Nachbarorganen
- Resektion extraretroperitonealer Residuen
- **Prädiktoren der Histologie von Residualtumoren**
- Zusammenfassung und Perspektive



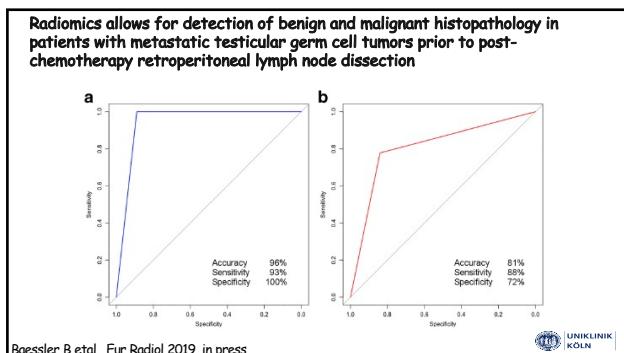
30



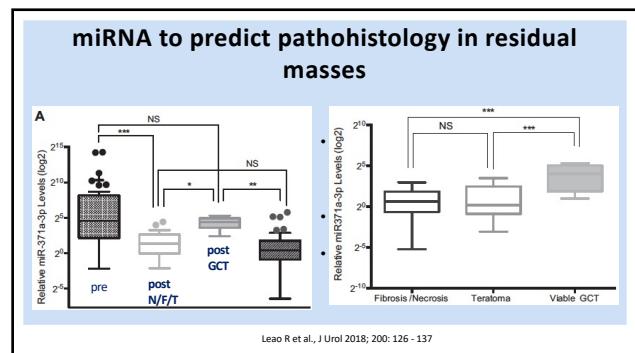
31



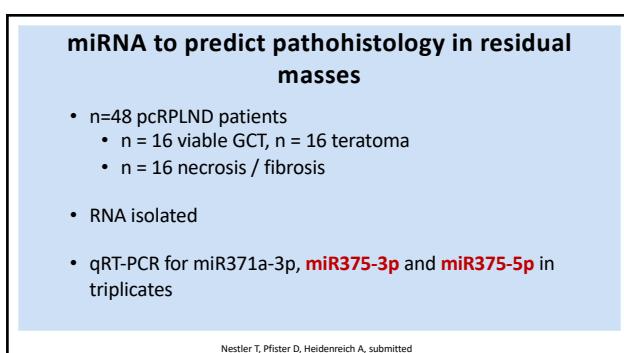
32



33



34

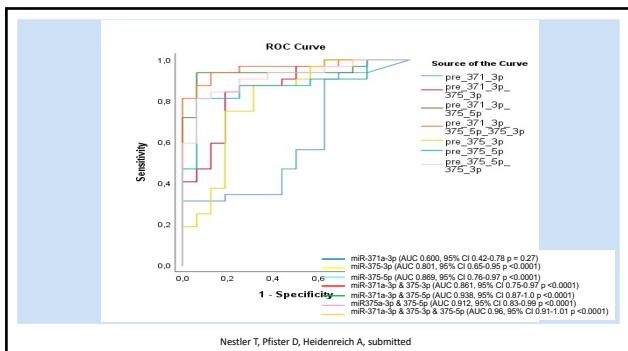


35

Histology	miR371-3p	miR-375-3p	miR-375-5p	Combination of miR-371a-3p and miR-375-5p
N	13.071	0.145	0.128	
N	0.001	1.42	0.33	
N	0.646	0.458	1.708	
N	0.648	2.914	0.326	
N	0.001	0.818	0.552	
N	43.932	0.388	0.308	
N	3.782	0.529	0.293	
N	40.907	0.031	0.442	
N	34.701	0.058	0.261	
N	0.763	2.607	0.317	
N	2.749	0.817	0.74	
N	12.475	0.143	0.301	
N	0.001	0.159	0.08	
N	13.452	0.279	0.27	
N	53.137	0.467	0.332	
N	4.33	0.103	0.038	

Nestler T, Pfister D, Heidenreich A, submitted

36



37

### Zusammenfassung

#### • Indikation zur PC-RTR

- NSKZT > 1cm, NSKZT < 1cm bei intermediärer/schlechter Prognose oder hohem Teratomanteil im Primarius

#### • Ausdehnung der PC-RTR

- modifiziertes Template bei Residuen < 5cm und gelegen in primärer Landungszone
- bilaterales Template bei Bulky disease, Residuen außerhalb primärer Landungszone
- Lebermetastasen in Abhängigkeit der Histologie des RP
- Lungenmetastasen eine Seite immer, kotrilateral je nach Histo der Gegenseite

#### • Zukunft

- molekulare Marker, Radiomics



38

### 4. Internationales Uro-Onkologie Symposium



3./4. Dezember 2021

[www.uroonc-cologne.org](http://www.uroonc-cologne.org)



39