



Controversie nei trattamenti adiuvanti

Giovanni Rosti, Treviso

Presidente Italian Germ cell cancer Group (IGG)



Vi vorrei raccontare tre storie

Francesco T. di anni 34 di viene operato per seminoma 3 cm diametro
con invasione vascolare . Rete testis indenne
Beta HCG pre op 20 post op 0

Viene proposta una radioterapia adiuvante a Castellamare del Monte
che il ragazzo esegue con 20 Gy in 10 fx.

Giovanni G. di anni 28 di viene operato per seminoma 3 cm diametro
con invasione vascolare . Rete testis indenne
Beta HCG pre op 20 post op 0

Viene avviato alla Oncologia Medica del suo ospedale a Civita Dolomitica
dove l'Oncologo propone chemioterapia con carboplatino AUC 7 un ciclo.

Caro S. . di anni 35 di viene operato per seminoma 3 cm diametro
con invasione vascolare . Rete testis indenne
Beta HCG pre op 20 post op 0

L'Urologo propone a Terme Casalina una osservazione (wait and see) con un controllo
TC addome e Rx torace a 4 mesi.

Voi a chi dareste ragione ?

Secondo me hanno sbagliato tutti e tre

Scenario

➤ Malattia → a forte impatto epidemiologico:

➤ giovani adulti all'inizio o nel pieno della loro vita lavorativa, sociale, affettiva;

➤ prognosi molto favorevole: guarigione stimata nel 99-100% dei pazienti

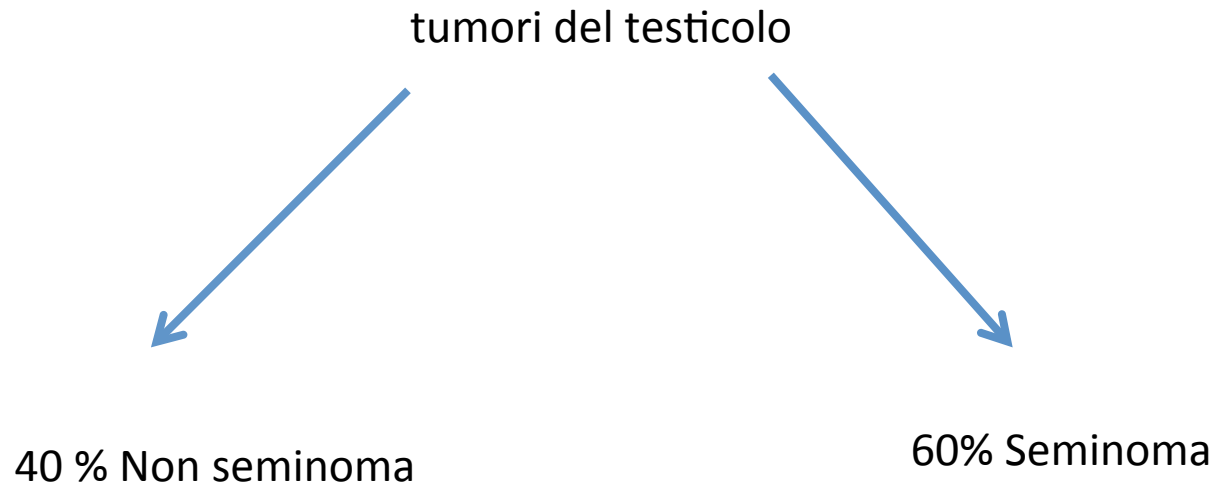
➤ indicatori predittivi

➤ Individuo → notevole impatto psicologico:

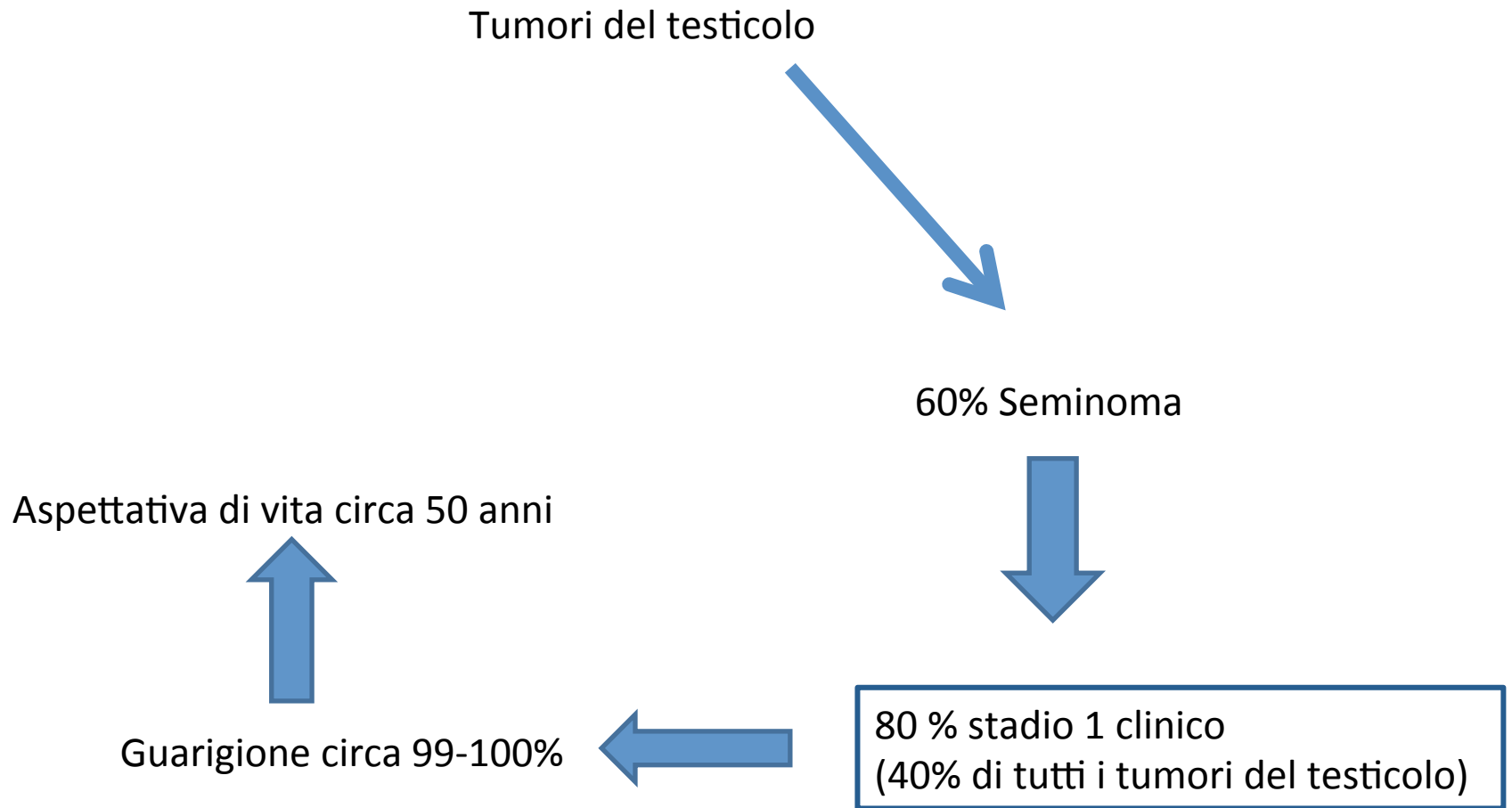
➤ colpisce nell'"età dell'invulnerabilità"

➤ conseguenze sul paziente e sui familiari (ruolo del caregiver)

Inquadriamo la situazione



Inquadriamo la situazione



Opzioni nel seminoma I stadio

- Osservazione → affidabilità
recidive tardive
quale protocollo di follow-up
- RT adiuvante → quale dose e campo
effetti collaterali
quale protocollo di follow-up
- Chemioterapia adiuvante → quale terapia
equivalente efficacia?
effetti collaterali
quale protocollo di follow-up

Il rischio è il sovratrattamento

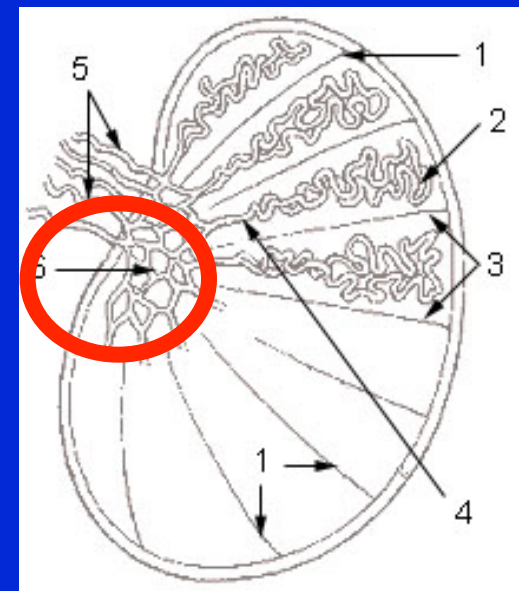
80% circa bell'e che guariti con l'intervento

Seminoma CS I linee guida IGG

SORVEGLIANZA

RADIOTERAPIA SOLO PARA-AORTICA 20 Gy

CARBOPLATINO AUC 7 x 1-2 CICLI

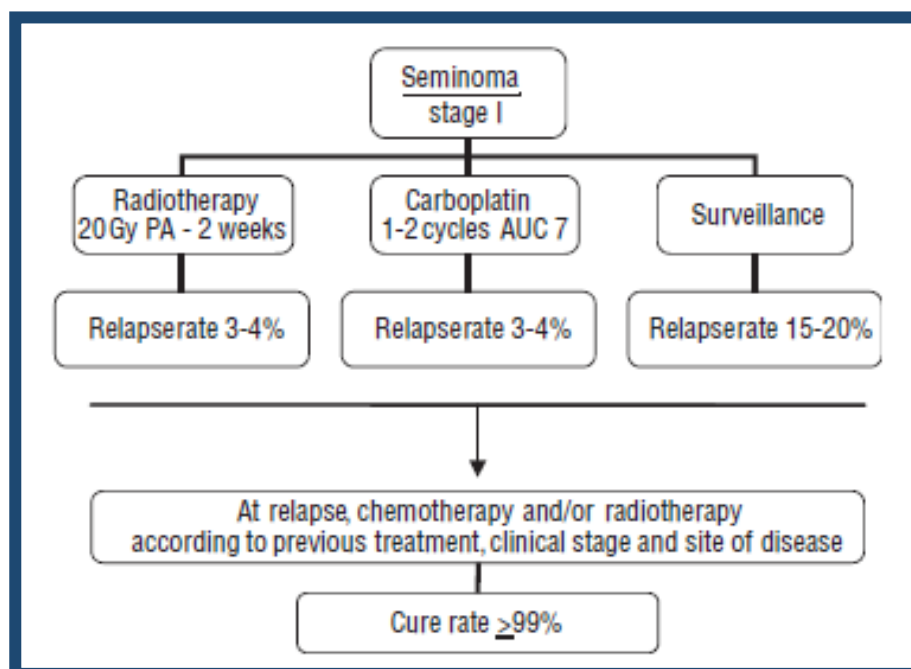


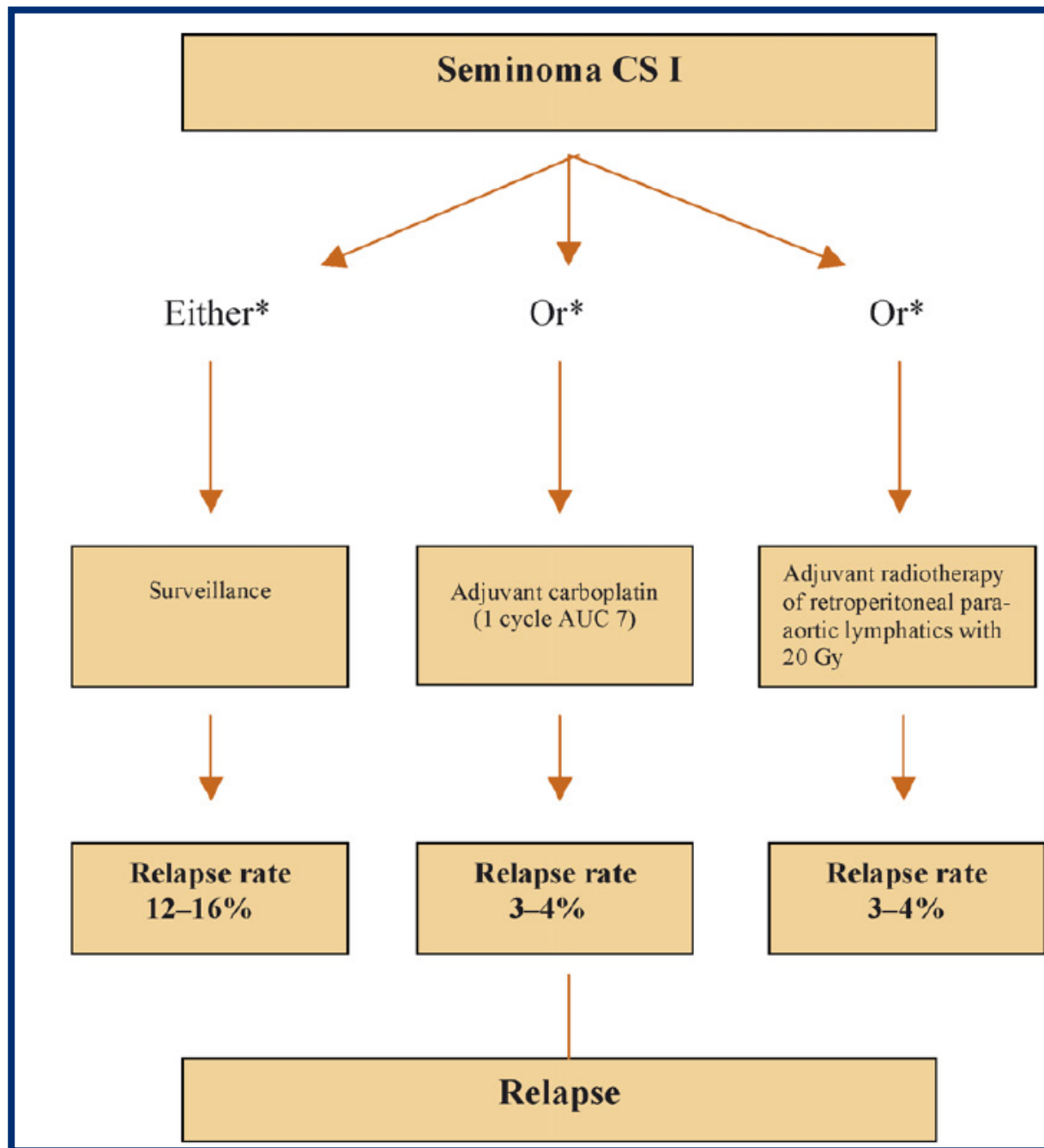
NB Fattori di rischio : invasione della rete testis e T > 4 cm

Discussione con il paziente momento fondamentale

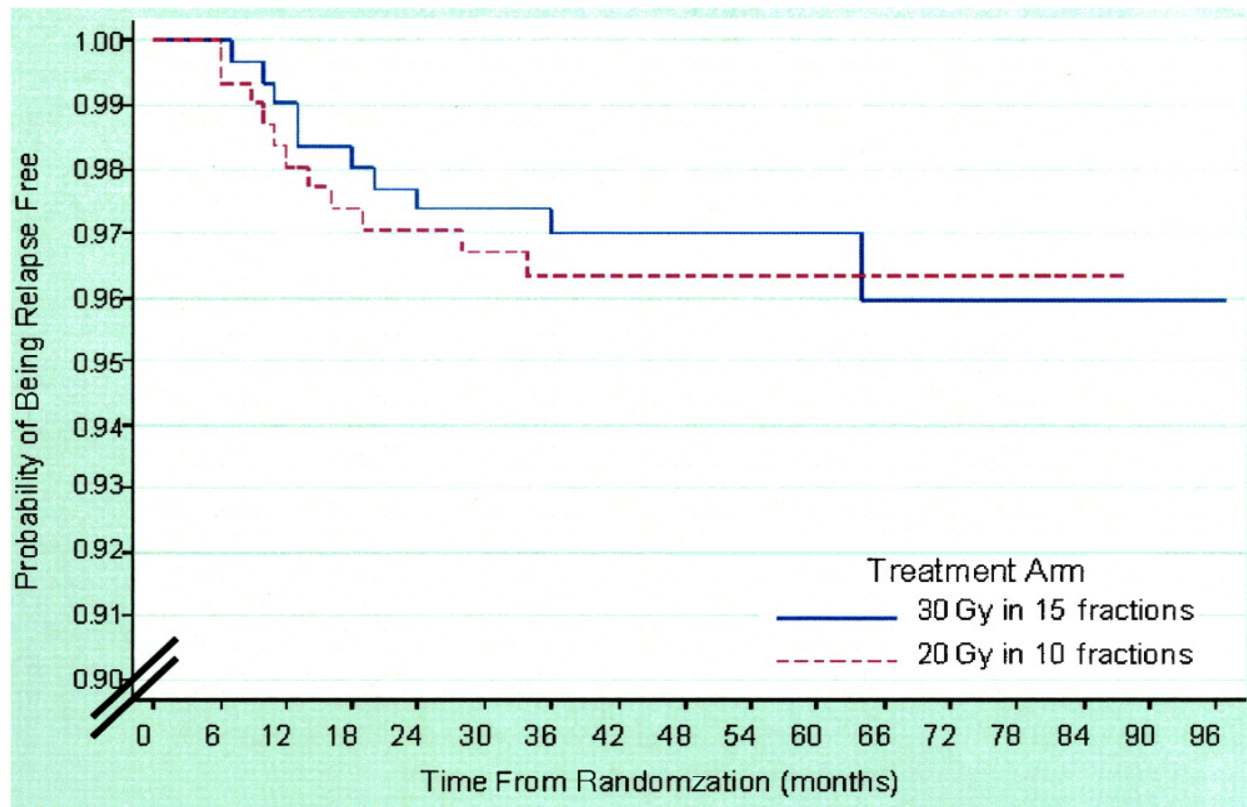
IGG* practice guidelines on germ cell tumor in adult male patients

Ugo De Giorgi¹, Nicola Nicolai², Silvia Tana³, Ivan Matteo Tavolini⁴, Silvia Palazzi⁵, Sergio Bracarda⁶, Lucilla Tedeschi⁷, Giovannella Palmieri⁸, Luca Frassinetti⁹, Luigi Da Pozzo¹⁰, Ugo Pastorino¹¹, Ermanno Emiliani⁵, Maurizio Marangolo¹², Giorgio Pizzocaro¹³, Giovanni Rosti¹⁴, and Roberto Salvioni²





Ti irradio, ma quanto ti irradio ? Studio TE18



Number of patients at risk:

Treatment Arm	Time From Randomization (months)								
	0	12	24	36	48	60	72	84	96
30 Gy in 15 fractions	313	302	290	281	266	207	71	21	2
20 Gy in 10 fractions	312	298	287	275	257	193	71	13	-

Studio randomizzato MRC/EORTC

1447 pazienti Seminoma stadio I

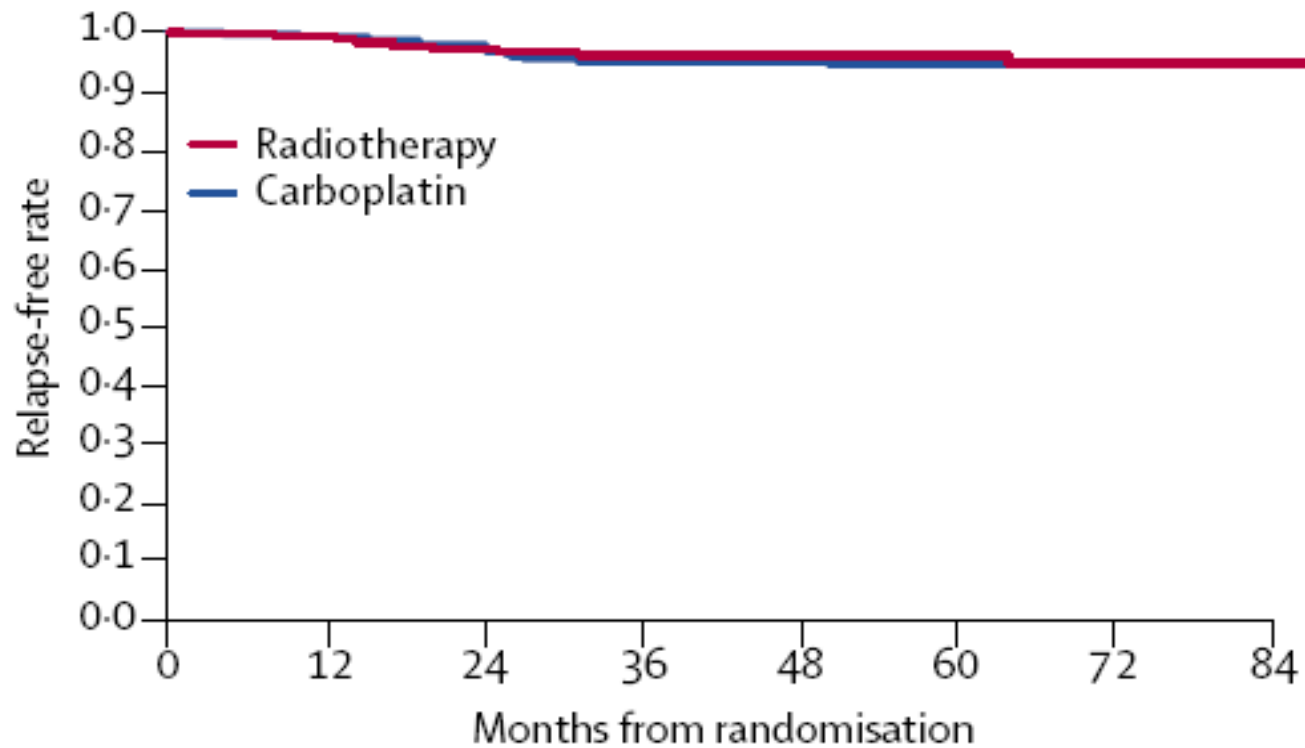
Nuovo standard?

Radioterapia

Carboplatino / IF / XL

96,6%	RFS 3 aa	95,4 %
LN /RP----	Dove ricadute	LN/RP +++
25	Secondi tumori	7

Ti irradio o non ti irradio ?

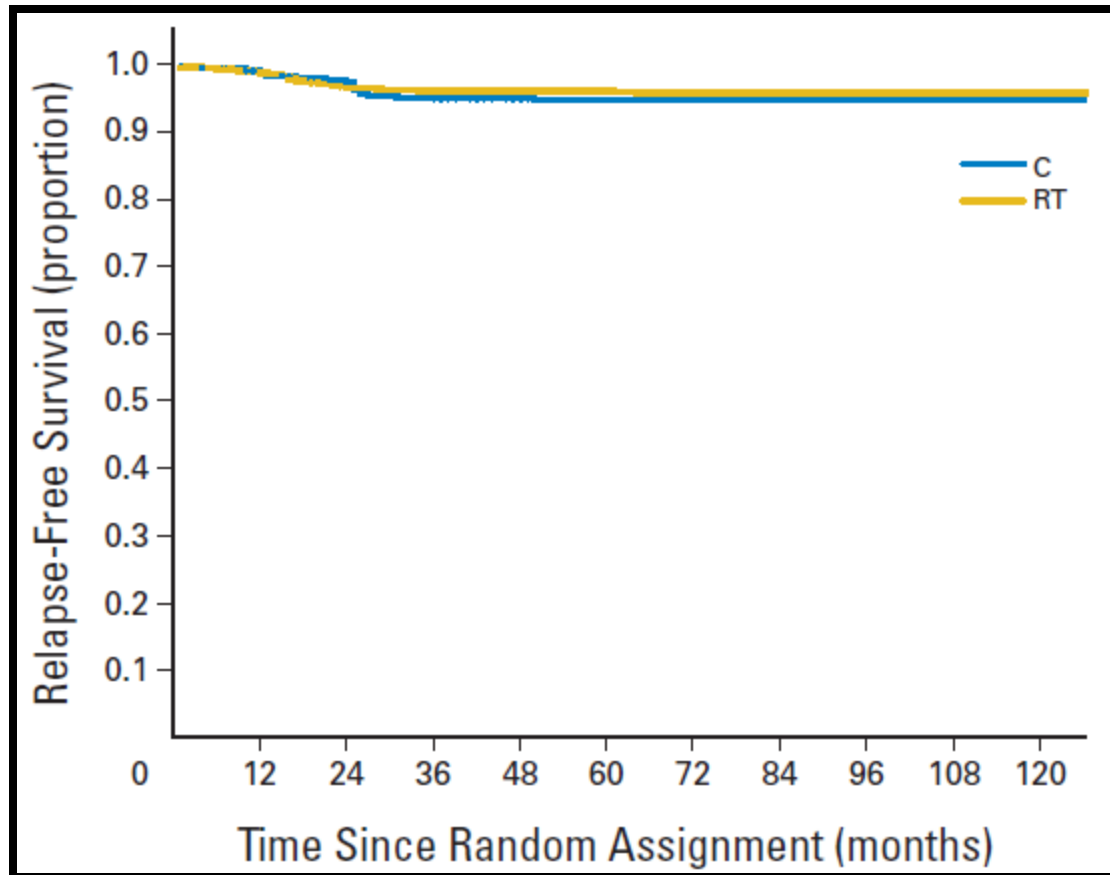


Numbers at risk

Radiotherapy	904	873	823	694	448	209	45	12
Carboplatin	573	552	523	425	288	124	31	6

Randomized Trial of Carboplatin Versus Radiotherapy
for Stage I Seminoma: Mature Results on Relapse and
Contralateral Testis Cancer Rates in MRC TE19/EORTC
30982 Study (ISRCTN27163214)

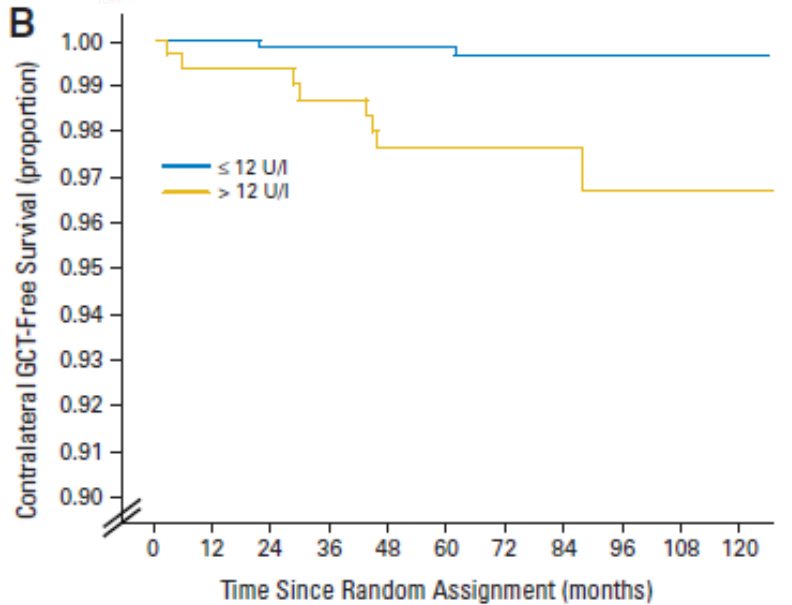
*R. Timothy D. Oliver, Graham M. Mead, Gordon J.S. Rustin, Johnathan K. Joffe, Nina Aass, Robert Coleman,
Rhian Gabe, Philip Pollock, and Sally P. Stenning*



Event	Treatment Arm			
	Carboplatin (n = 573)		Radiotherapy (n = 904)	
	No.	%	No.	%
Total relapse	29	5.1	37	4.1
New primary cancers	7	1.2	25	2.8
GCT	2		15	
Other	5		10	
Total deaths	6	1.0	10	1.1
Death as a result of seminoma	0		1	
Death as a result of other cause	6		9	

Pre-treatment FSH as a predictor of second GCTs

MRC Clinical
Trials
Unit



Elevati livelli di FSH (>12 iu/L) pre-trattamento sono associati a un aumentato rischio di un secondo T. testicolo

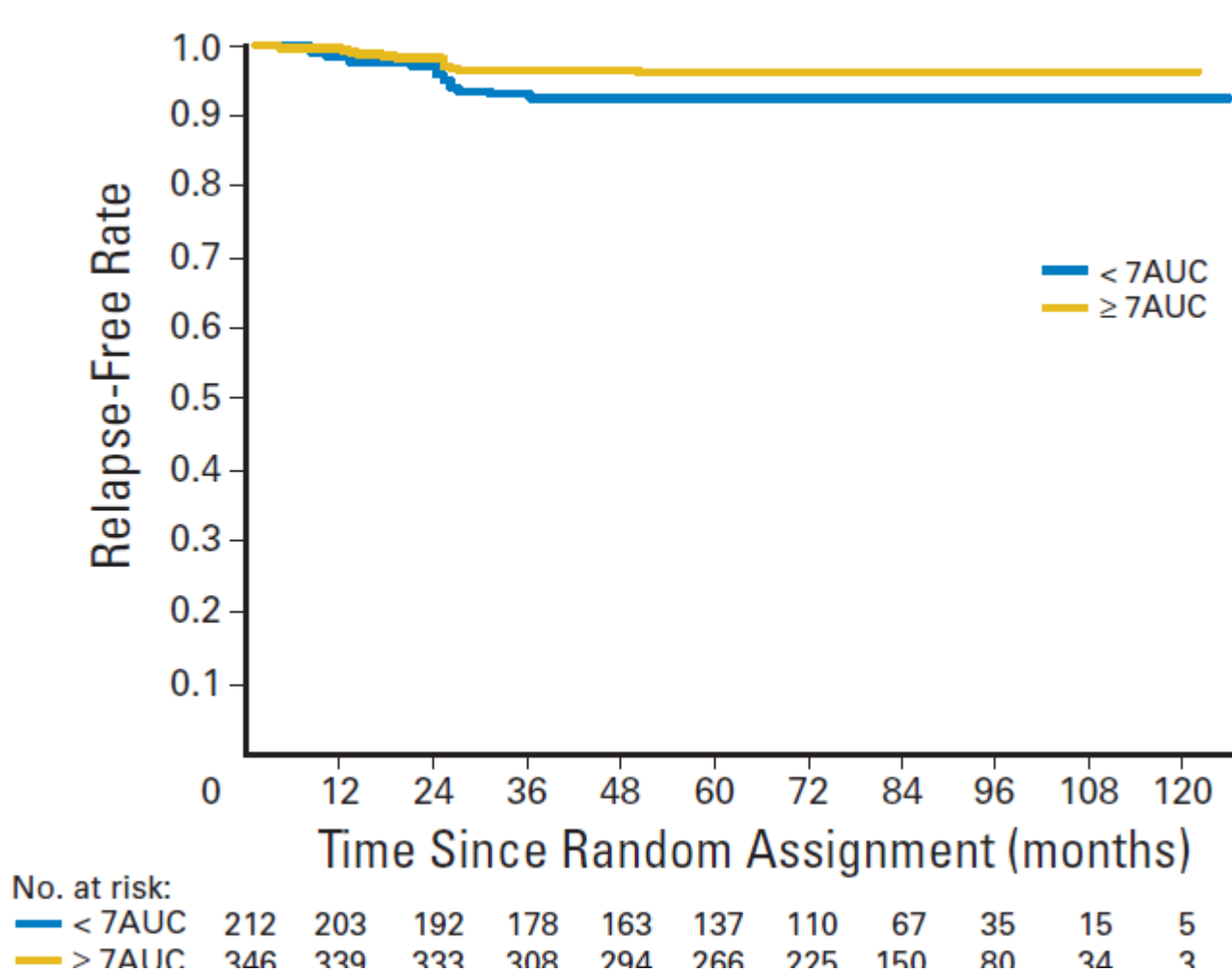
JOURNAL OF CLINICAL ONCOLOGY

ORIGINAL REPORT

Randomized Trial of Carboplatin Versus Radiotherapy
for Stage I Seminoma: Mature Results on Relapse and
Contralateral Testis Cancer Rates in MRC TE19/EORTC
30982 Study (ISRCTN27163214)

R. Timothy D. Oliver, Graham M. Mead, Gordon J.S. Rustin, Johnathan K. Joffe, Nina Aass, Robert Coleman,
Rhian Gabe, Philip Pollock, and Sally P. Stenning

Va beh' il carboplatino , ma quanto ?



PRIMO STADIO CLINICO SEMINOMA



Sembrano tutti uguali, ma



Prognostic risk factors for testicular cancer

Pathological (for stage I)

- For seminoma
 - Tumor size (= or > 4 cm)
 - Invasion of the rete testis

Diamo un po' i numeri.

100 seminomi



15% β HCG espressa pre intervento



37% senza fattori di rischio



19% T > 4 cm



11% Rete testis interessata

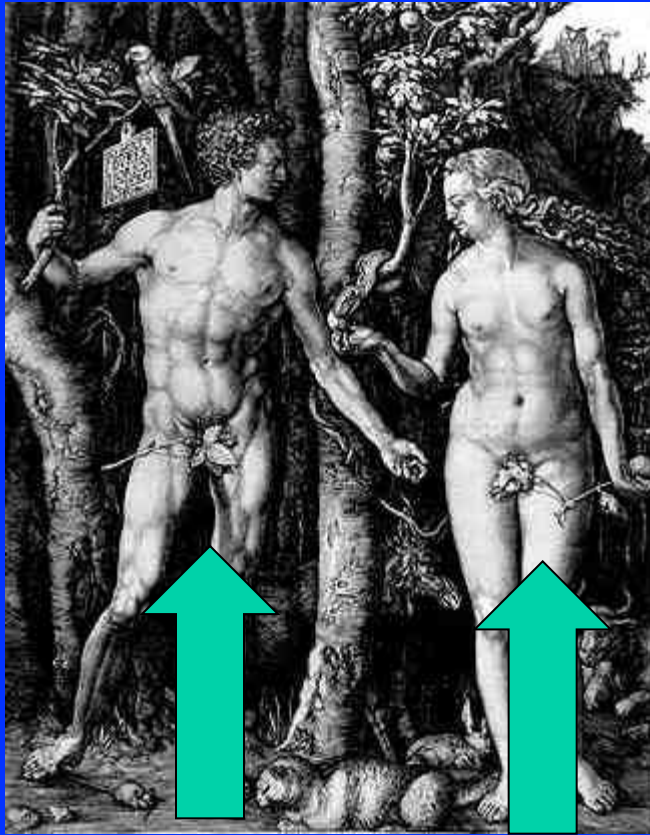


33% due fattori di rischio

To C or not to C ? **



** molto, ma molto adattato da Sir W.Shakespeare, 1518



Adamo Eva

La tentazione !

Carboplatino è significativamente inferiore alle combinazioni con cisplatino nel seminoma avanzato

Bokemeyer, Urol Oncol, 2005

Non fare nulla va bene ?

701 pazienti Stadio 1 clinico

421 W& W

283 RT

14,5%	ricadute	4,9 %
4,6%	necessita CT	3,6 %

GUARIGIONE > 99%

Warde , 2007



Studio retrospettivo population based sul seminoma stadi iniziali

649 seminomi (545 CS 1)



Evolutions of patterns of care 1999-2007 (n=649) Year

Outcome of pts treated for SEM from 1999 to 2008

	99/00	01/02	03/04	05/06	07/08	Relapse N (%)	Second relapse N (%)	NED N (%)	DOD/ treatment N (%)	Death other cause N (%)
CS I surv n = 313	46%	41%	52%	71%	75%	47 (15%)	3*(<1%)	311 (99%)	0	2 (1%)
CS I RT n = 159	48%	52%	35%	6%	8%	4 (3%)	0	158 (99%)	0	1 (1%)
CS I carboplatin n = 73	6%	7%	13%	23%	17%	1 (1%)	0	73 (100%)	0	0
CS II RT n = 19	44%	34%	36%	14%	0	3 (16%)	0	18 (97%)	0	1 (3%)
CS II ChT n = 65	56%	66%	64%	86%	100%	1 (2%)	0	60 (92%)	3 (5%)	2 (3%)



In Spagna studio di carboplatino AUC 7 x 2

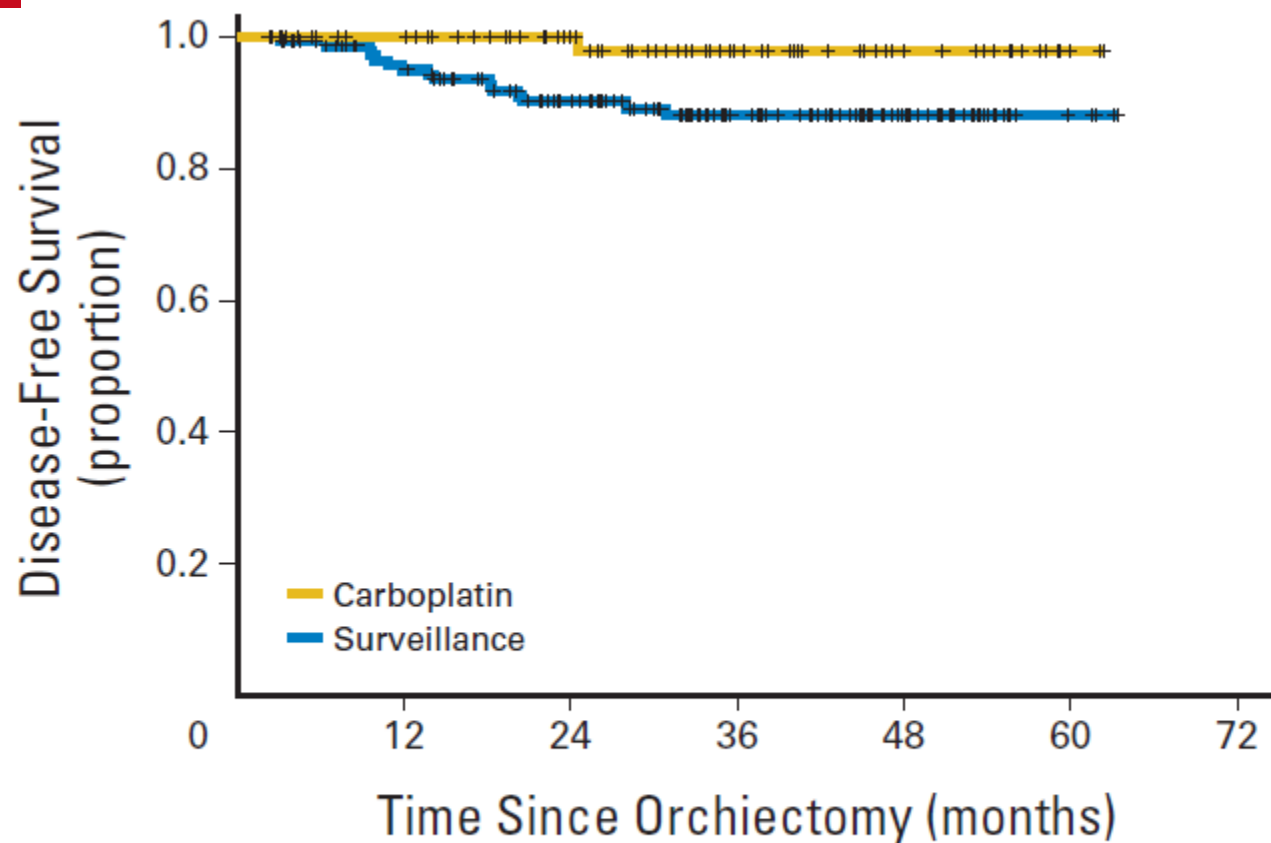
in chi ha due fattori di rischio.

Osservazione a chi 0 o 1 fattore





Esperienza dello Spanish GCCG Study

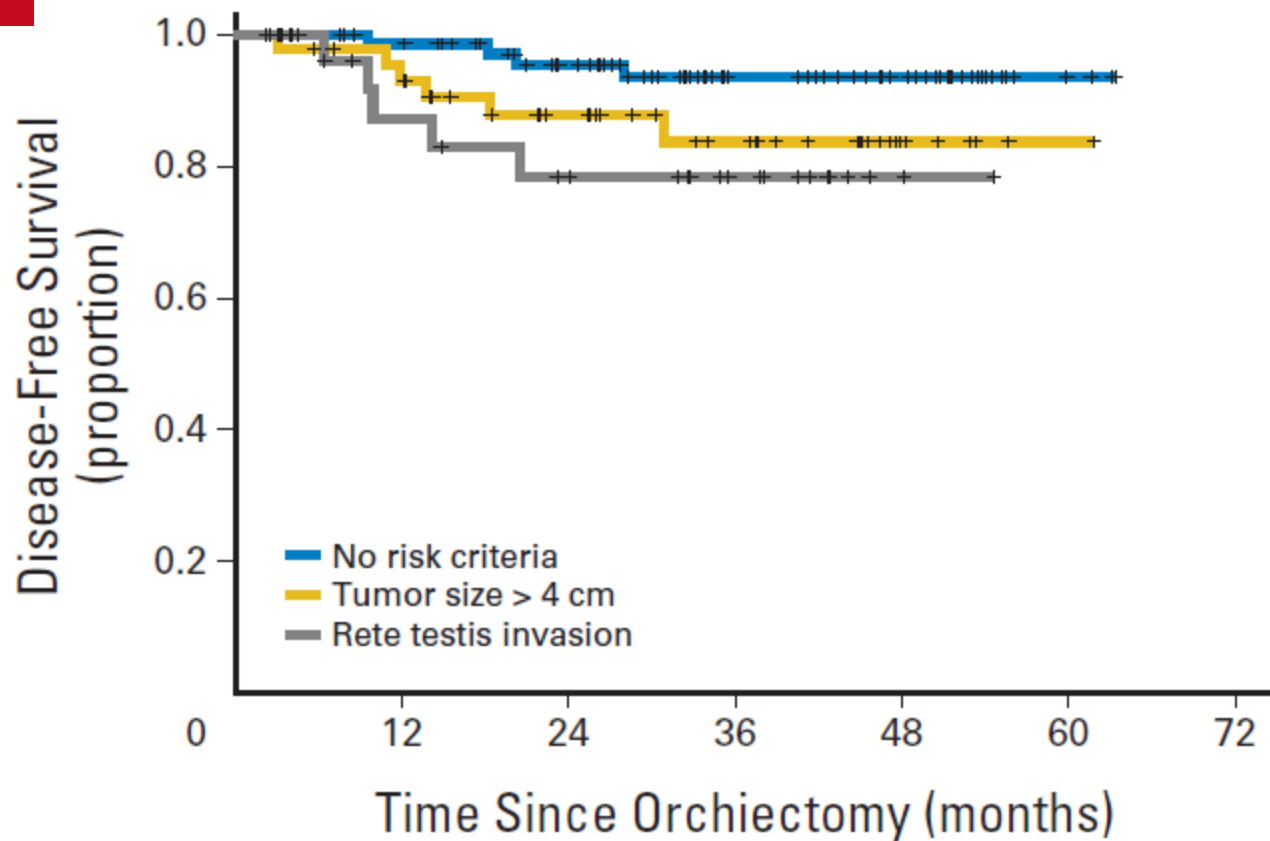


No. at risk
Carboplatin
Surveillance

74	67	51	31	14	2
153	130	100	62	30	4



Esperienza dello Spanish GCCG Study



No. at risk						
No risk criteria	84	71	56	33	22	3
Tumor size > 4 cm	44	39	28	19	6	1
Rete testis invasion	25	20	16	10	2	0

Third European Consensus Conference on Diagnosis and Treatment of Germ-Cell Cancer

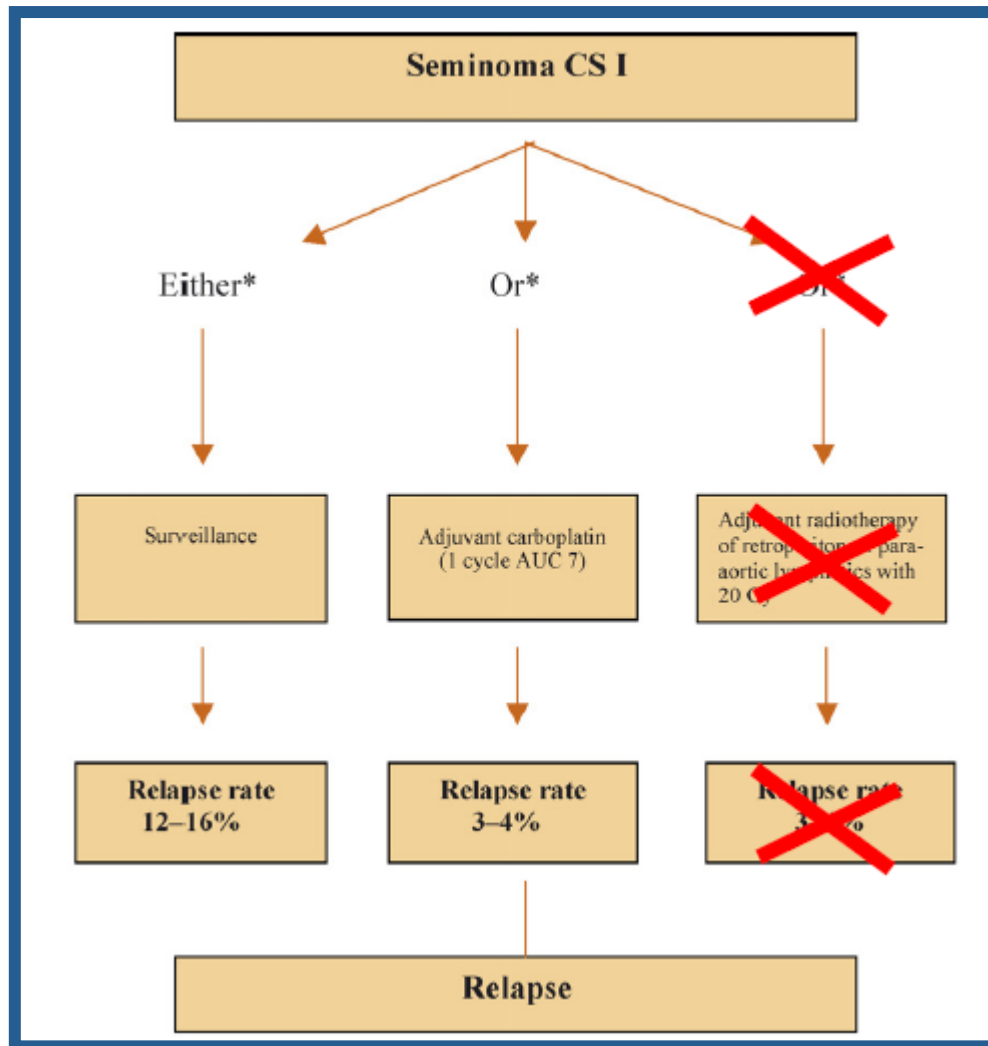
Berlin, Germany

November 10 - 12, 2011



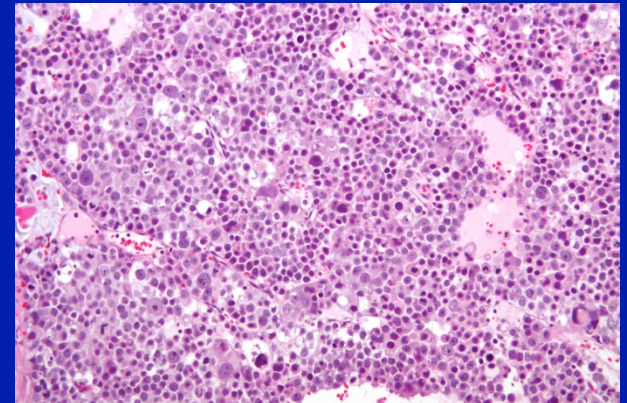
Cosa cambia nel seminoma CS 1?

Conferenza di Consenso Europea , Novembre 2011



SPERMATOCYTIC SEMINOMA

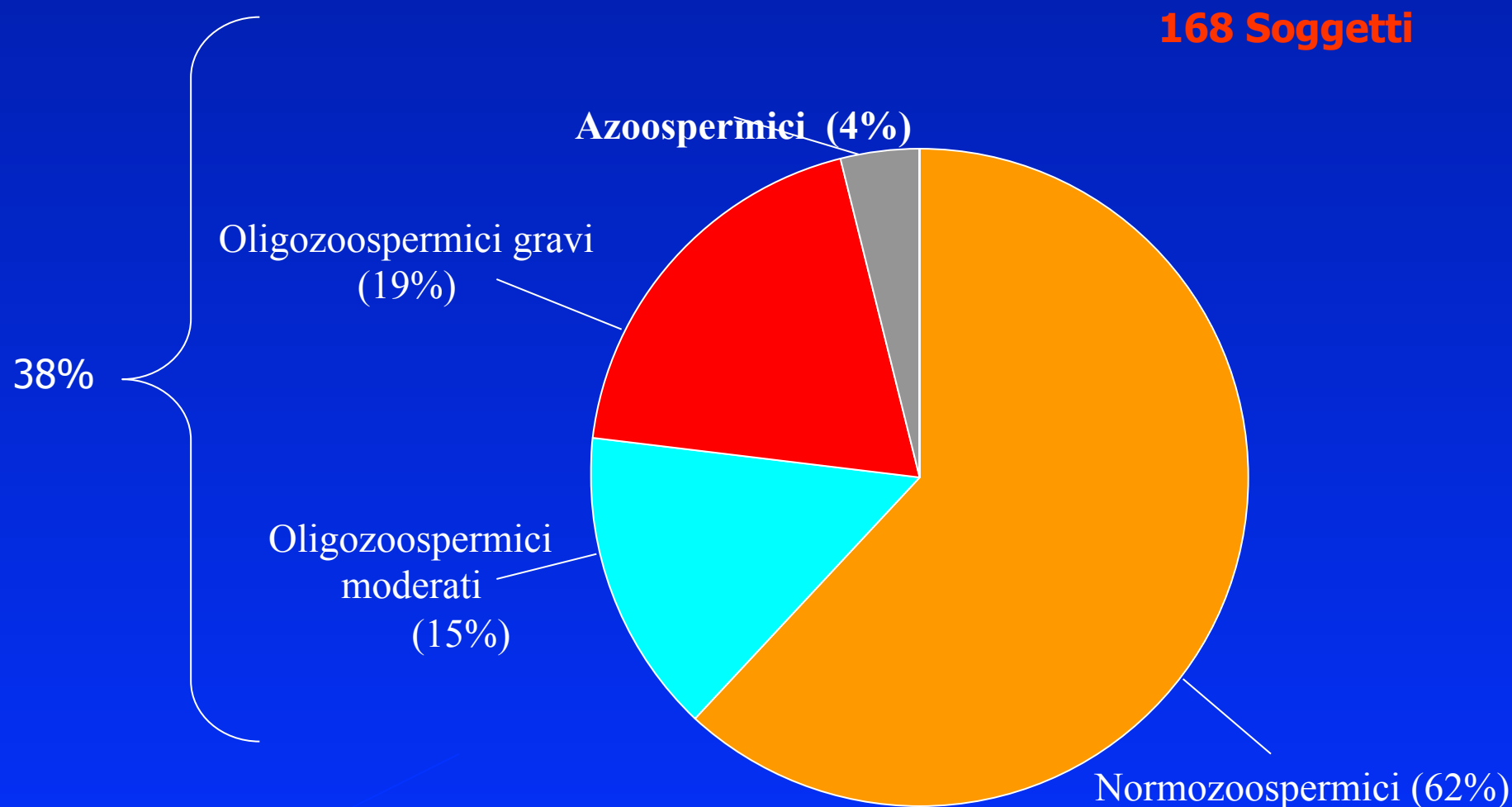
- Classically seen in an older age group (median age 53 yrs).
- It accounts for 0.6% percent of all testicular GCT.
- 1.1% of all seminomas
- tumor marker **negative**
- gross: mucoid gelatinous appearance
- microscopy : 3 cell types, intratubular growth, no lymphocyte
- IHC: PLAP - / + rarely
CK 18 / CAM 5.2 - / + dot like
CD 117 +++ (80% of cases)
- genetics: gain of chromosome 9



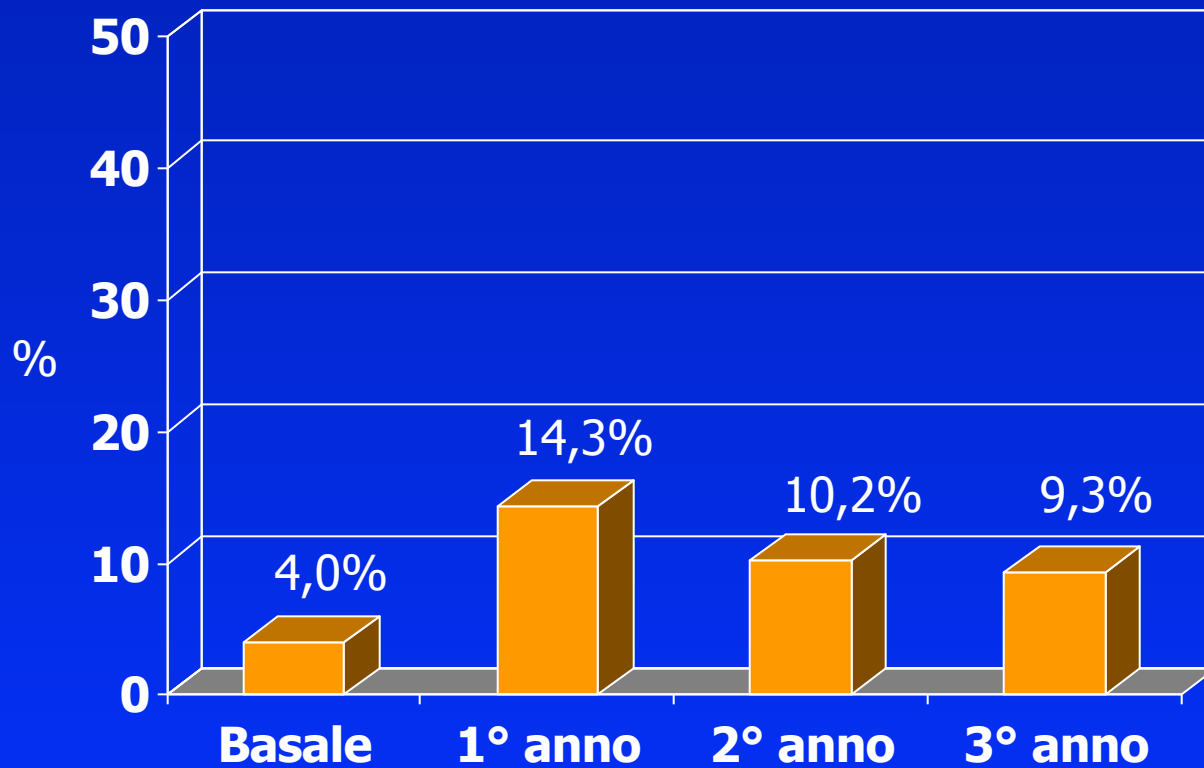
Spermatocytic seminoma

- Not associated with cryptorchidism
- Invariably **not** associated with marker(s) ↑
- Never in extragonadal sites
- “Elderly” age but not restricted to.
- Non associated with CIS
- Bilateral disease relatively rare

Distribuzione dei soggetti affetti da Seminoma del testicolo al momento della crioconservazione



Percentuale Azoospermici dopo trattamento con RT



Quale follow-up ?

One fits all ?

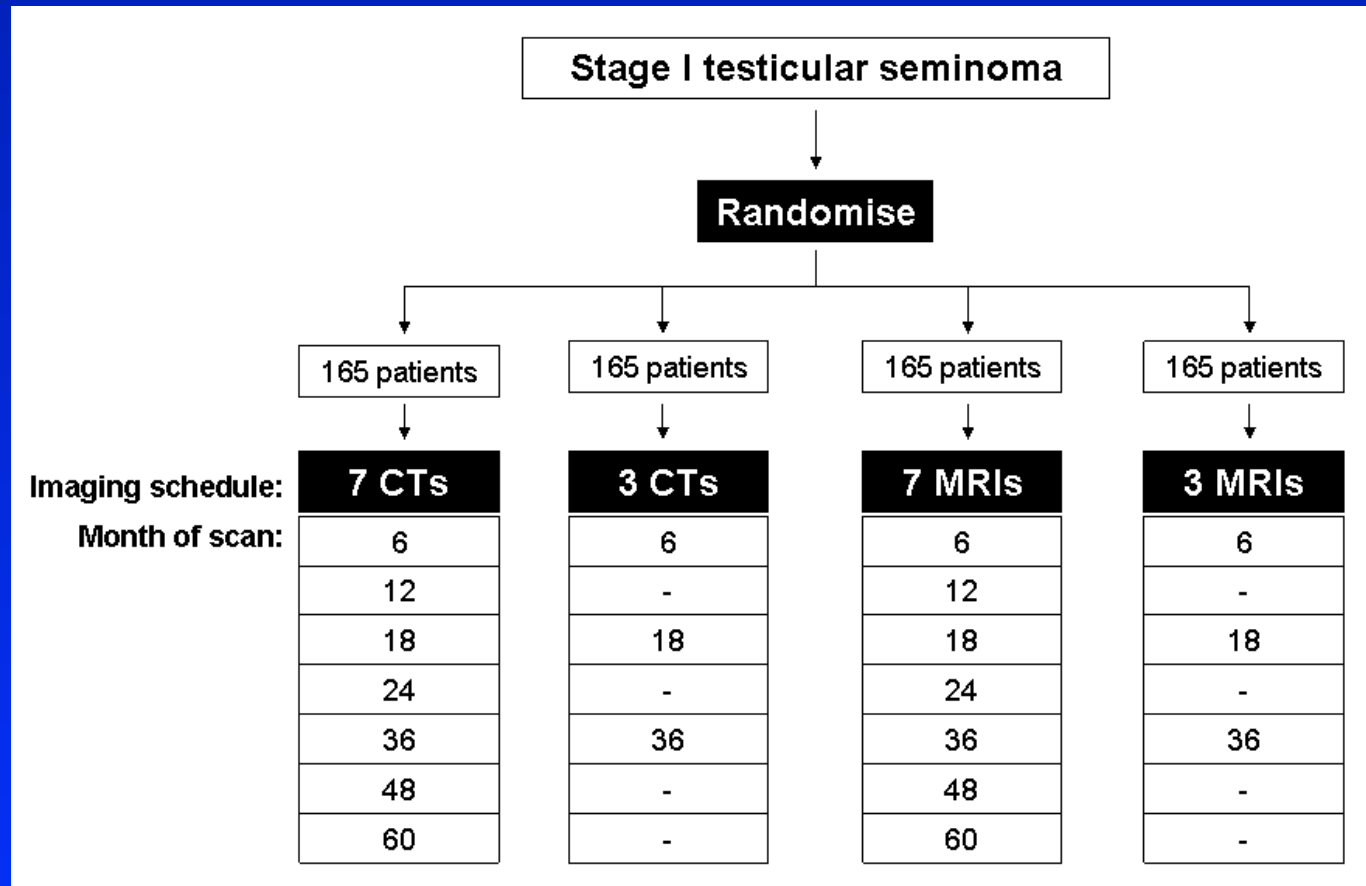
Unicuique suum ?

Risk adapted ?

STUDIO INTERNAZIONALE SUL FOLLOW-UP -seminoma

TRISST

Trial of Imaging and Schedule in Seminoma Testis



Domande che mi devo porre ?

Che rischio di ricaduta ha questa malattia ?

Chi ho davanti?

Cosa mi chiede ?

Cosa vorrebbe chiedermi?

Che priorità ha?

Pro

Contro

Non faccio nulla !

SORVEGLIANZA

Spada di Damocle

Se ricado poi guarisco

Pago molto dopo

Pro

Contro

Mi stanno curando

RADIOTERAPIA

Tox da RT

Basso tasso di ricadute

80% inutile

Pro

Contro

Mi stanno curando !

CARBOPLATINO

Tossicità tardiva ????

Basso tasso di ricadute

80% inutile

Me la cavo in mezz'oretta

Parola "difficile" da accettare