

Germ cell cancer: prognostic factors, treatment results and risk for second cancer.

Maria Gry Gundgaard Kier.

Danish summary (dansk resumé)

Germinalcelle cancer (GCC) rammer hovedsagelig yngre mænd i alderen 15-40 år. Efter cisplatin-baseret kemoterapi i 1974 blev indført som standardbehandling af GCC, har behandlingen undergået markante forbedringer, og i dag har patienter med GCC en forventet lang levetid med 5-års overlevelse på cirka 95%. Af denne grund har GCC været udpeget som 'en model for en kurabel cancersygdom' med stor forskningsaktivitet med vægt på behandlingsregimer, prognostiske faktorer og senbivirkninger. Denne PhD afhandling bidrager i høj grad med nye resultater inden for disse områder, baseret på data fra den nationale 'Danish Testicular Cancer' (DaTeCa) database. Databasen består af cirka 5500 danske patienter diagnosticeret med GCC fra 1984 til 2007.

Med opdagelsen af forstadiet til GCC, det såkaldte 'germ cell neoplasia in situ' (GCNIS), blev det danske screeningsprogram for GCNIS i den kontralaterale testikel hos patienter med GCC indført i begyndelsen af 1980'erne. Formålet var at forebygge udviklingen af bilateral GCC. Patienter med unilateral GCC tilbydes en biopsi fra den kontralaterale testikel på diagnosetidspunktet. Hvis GCNIS findes behandles med lokal radioterapi for at forebygge udviklingen af GCNIS til invasiv GCC. Incidensen af kontralateral GCNIS er cirka 5%, og tidligere studier har rapporteret lav forekomst af falsk-negative biopsier. Vi analyserede data fra 4130 patienter screenet for kontralateral GCNIS (screenet kohorte) og sammenholdt med 462 patienter diagnosticeret med GCC før screeningsprogrammet var implementeret (ikkescreenet kohorte) (manuscript I). Vi fandt ingen forskel i risikoen for bilateral (metakron) GCC i den screenede kohorte sammenholdt med den ikke-screenede kohorte. Det var en begrænsning for studiet, at gruppen af patienter i den ikke-screenede kohorte ikke var stor. Vores resultater betyder, at vi stiller spørgsmålstejn ved, om vi skal fortsætte med den nuværende screeningspolitik.

For at kunne sammenligne behandlingsresultater mellem regimer og forskellige institutioner, blev en prognostisk klassifikation etableret i 1997 for patienter med dissemineret sygdom behandlet med cisplatin-baseret kemoterapi. Denne klassifikation opdelte cirka 6000 patienter i tre prognosegrupper med tilhørende overlevelsesdata. Kun en del af patienterne fik den

kombination der gives i dag: bleomycin, etoposid og cisplatin (BEP). Fra vores kohorte identificerede vi 1889 patienter som var behandlet med BEP i første linje (manuscript II). Vi fandt forbedret overlevelse efter moderne kemoterapi og identificerede nye mulige prognostiske faktorer for tilbagefald eller død. Vi foreslår at disse faktorer bliver valideret i større patientkohorter i et internationalt samarbejde.

De enestående behandlingsresultater har en pris. Patienter behandlet for GCC er i forhøjet risiko for senbivirkninger som følge af behandlingen, inklusiv sekundær malign neoplasie (SMN). Tidligere studier omhandlende risiko for SMN og dødsårsager hos patienter med GCC er begrænset af kort opfølgningstid, manglende detaljer omkring behandling eller behandlinger der ikke bruges i dag. Målet med dette studie var at definere den behandlingsspecifikke risiko for SMN og død sammenholdt med en kontrolgruppe fra den alders-matched baggrundsbefolkning. Vi definerede fire behandlingsgrupper: surveillance, radioterapi, BEP, og mere end én behandlingslinje (MTOL) (manuscript III). Vi fandt forhøjet risiko for SMN efter BEP, radioterapi og MTOL men ikke efter surveillance. SMN var årsag til overdødelighed hos patienter efter BEP, radioterapi og MTOL. Desuden var der overdødelighed i BEP gruppen pga. infektioner, hovedsagelig HIV-relateret. Det er afgørende at være opmærksom på risikoen for SMN efter behandling for GCC, og fremtidig forskning bør fokusere på genetisk disposition for senfølger inklusiv SMN.