

**Ikke-seminom germinalcellesvulster behandlet ved Universitetssykehuset i
Nord-Norge 1985-2000**

5.årsoppgave i stadium IV –medisinstudiet ved Universitetet i Tromsø

Arne Kildahl-Andersen (MK-00)

Maja Gran Erke (MK-00)

Roy Martin Bremnes (veileder)

23.06.04 Tromsø

Innhold

Sammendrag.....	2
Introduksjon.....	3
Materiale og metode.....	4
Pasienter og registrerte variabler.....	4
Tumormarkører og stadium.....	5
Behandling.....	7
Statistikk.....	8
Resultater.....	8
Lokalisert sykdom (stadium I).....	9
Metastatisk sykdom.....	10
Diskusjon.....	12
Tabeller	16
Figurer.....	20
Litteratur.....	24

Sammendrag

Bakgrunn. Internasjonalt er behandlingsresultatene for germinalcellesvulster gode. Formålet med denne retrospektive studien var å evaluere behandlingsresultatet av ikke-seminom germinalcellesvulster ved Kreftavdelingen,

Universitetssykehuset i Nord-Norge. Videre ønsket vi å undersøke mulige prognostiske indikatorer for residivrisiko.

Materiale og metode. En har gjennomgått alle 132 ikke-seminompasienter behandlet i helseregionen i perioden 1985-2000. Demografiske, kliniske, histologiske og biokjemiske karakteristika ved diagnosetidspunkt samt data om behandling og sykdomsforløp ble registrert.

Resultat og fortolkning. Median observasjonstid var åtte år. 5-Års totaloverlevelse og sykdomsfri overlevelse var henholdsvis 95% og 96%. Blant pasientene i stadium I fikk 21% residiv etter orkiektomi, mens residiv inntrådte hos 5% ved metastatisk sykdom. Fire pasienter med metastatisk sykdom oppnådde aldri komplett remisjon. Bare vaskulær infiltrasjon i primærtumor viste statistisk signifikans i univariat analyse. Den intensiverte behandlingen denne gruppen pasienter har fått, kan ha bidratt til en lav residivfrekvens. Våre resultater er basert på en komplett gjennomgang av behandling og behandlingsresultater ved en relativt liten kreftavdeling. Våre behandlingsresultater kommer gunstig ut i sammenligning med internasjonale data.

Introduksjon

Forekomsten av testikkelkreft er mer enn firedoblet i Norge fra 1955 til 2000, og aldersjustert insidensrate er nå ti per 100 000 (1). Denne kreftformen utgjør 45% av alle krefttilfeller hos menn i aldersgruppen 15-29 år. Samtidig med økende insidens har 5-års relativ overlevelse i samme tidsrom økt fra 60% til 95% (1). Pasienter med metastatisk sykdom helbredes i 85% av tilfellene (2). Bedret overlevelse i sistnevnte gruppe skyldes hovedsaklig bedret behandling med nyere kombinasjoner av platinumbasert kjemoterapi og mer optimalisert utnyttelse av kirurgi.

En rekke faktorer influerer på sykdomsforløpet hos disse pasientene. For stadium I-pasienter har karinnvekst i det histopatologiske preparatet størst betydning med hensyn til risiko for okkult metastatisk sykdom som etter hvert vil manifestere seg klinisk (3). Med hensyn til overlevelse har pasienter med betydelige ikke-pulmonale viscerale metastaser og høye tumormarkører dårligst prognose (4, 5). Det har tidligere vært anført at protokollert behandling samt stort pasientvolum bedrer overlevelse (6, 7). En studie fra 1995 som omhandlet pasienter behandlet for testikkelkreft ved Universitetssykehuset i Nord-Norge (UNN), viste at det var mulig å oppnå gode behandlingsresultater basert på omforente internasjonale behandlingsstrategier til tross for relativt lite pasientgrunnlag (8). Vår retrospektive studie omfatter en lengre

tidsperiode og inkluderer kun pasienter med germinalcellesvulster av ikke-seminom type.

Formålet med studien var å undersøke behandlingsrespons, residivfrekvensen og overlevelse blant alle pasienter med ikke-seminom germinalcellesvulster behandlet ved Kreftavdelingen, UNN i perioden 1985 til 2000. Mulige prognostiske faktorer med hensyn til residivrisiko ble forsøkt kartlagt.

Materiale og metode

Pasienter og registrerte variabler

Studien er basert på en retrospektiv gjennomgang av alle 132 pasienter behandlet for ikke-seminom germinalcellesvulster i Nord-Norge i perioden 1985-2000. Opplysninger ble hentet fra sykehusets journaler og supplert med epikriser fra andre sykehus. Pasientene ble initialt orkiektomert ved lokalsykehus, hovedsakelig i vår nordligste helseregion. Pasientantallet ble kryssjekket mot Kreftregisterets database over meldte tilfeller av testikkelkreft fra helseregionen i den aktuelle tidsperioden.

Følgende data ble registrert: Alder, diagnosedato, histologi, biokjemiske parametre, stadium, bilateral affeksjon, metastaselokalisasjon, gjennomgått behandling, behandlingsrespons, oppnådd komplett remisjon, residiv og død. Det ble beregnet total overlevelse og sykdomsspesifikk overlevelse etter innhenting av dødsårsaksdata. Videre er

residivfri overlevelse estimert. Histopatologisk diagnose, basert på WHO's klassifikasjonssystem (9), ble delt inn i fire grupper (kan inneholde seminomkomponenter): [1] embryonalt karsinom, [2] choriokarsinom, [3] teratom, og [4] blandet histologi (ulike kombinasjoner av ikke-seminom histologi eller seminom med forhøyet alfaføtoprotein (AFP)). Seks pasienter hadde bilateral testikkelkreft mens tre hadde ekstragonadal germinalcelletumor. Karinfiltrasjon er definert som tumorceller innenfor et endotelavgrenset rom, og har vært rutinemessig beskrevet på histologiremissene fra januar 1994.

Tumormarkører og stadium

Preoperative tumormarkører og laktatdehydrogenase (LD) ble registrert som kontinuerlige variabler. Patologiske serumkonsentrasjoner ble definert på bakgrunn av laboratoriets referansegrenser. Humant choriogonadotropin (HCG) under 5 IU/L og AFP under 10 ng/mL ble regnet som normalverdi. For LD var referanseområdet 150-450 U/L. Hos pasienter som hadde markør positiv sykdom, ble behandlingseffekten ansett som utilfredsstillende når reduksjon i tumormarkørverdiene var langsommere enn respektive halveringstider skulle tilsi. Inadekvat reduksjon av tumorstørrelse vurdert ut fra CT-undersøkelse (<25%) og eventuell endring av behandlingsopplegget ble også registrert. Pasienter som etter orkiektomi hadde normalisering av tumormarkørverdier og/eller

det ikke ble påvist metastaser klinisk eller radiologisk, ble klassifisert som stadium I. Blant pasienter hvor tumormarkørverdiene etter orkiektomien ikke ble normaliserte eller økte uten påvisbar tumor (okkulte metastaser), ble sykdommen klassifisert som stadium I Mk+. Stadielinndelingen som ble benyttet er en forenklet versjon av the Royal Marsden Hospital (RMH) staging system (10). Pasienter med metastatisk sykdom ble i studien også klassifisert i forhold til andre prognostiske faktorer. International Germ Cell Cancer Collaboration Group's (IGCCCG) klassifikasjon (tab 1) fra 1997 ble benyttet til dette (4).

Pasienter som presenterte seg med kreft i begge testiklene, eller fikk ny kreftsykdom i gjenværende testikkel ble kategorisert som bilateral testikkelkreft. Lokalisasjon for residiv ble registrert. Komplet remisjon ble definert som fullstendig fravær av kliniske, radiologiske og biokjemiske tegn til sykdom. Total- og sykdomsspesifikk overlevelse er beregnet fra diagnosedato til dødsdato eller siste observasjonsdato. Residivfri overlevelse er beregnet fra komplett remisjon til residiv, død eller siste observasjonsdato. Registreringen ble avsluttet 15.februar 2003. Folkeregistret ble benyttet for å undersøke dødsfall etter år 2000.

Behandling

UNNs Kreftavdeling har fra starten av vært med i det svensk-norske forskningssamarbeidet rundt behandling og oppfølging av testikkelkreftpasienter (Swenoteca). I den første handlingsplanen (Swenoteca I, 1981-1990) ble pasienter i klinisk stadium I behandlet med retroperitonealt glandeltolett (RPLND)(11). For pasienter med okkult eller påviste metastaser ble det gitt fire kurer cisplatin, vinblastin og bleomycin (CVB). CVB ble i 1987 erstattet av bleomycin, etoposid og cisplatin (BEP-20) som standard cellegiftkur. Pasienter med manifeste retroperitoneale metastaser initialt gjennomgikk RPLND etter avsluttet kjemoterapi.

I perioden 1991-1994 ble pasienter i klinisk stadium I behandlet etter estimert risiko for subkliniske metastaser basert på karinfiltrasjon i primærtumor og pre-/postoperative tumormarkører (Swenoteca II) (12). Pasienter med lav risiko ble kun fulgt med kontroller (surveillance), mens de med intermediaer risiko gjennomgikk RPLND, og pasienter med høy risiko fikk kjemoterapi med to BEP-20- kurer.

Siden 1995 har pasienter i klinisk stadium I med karinfiltrasjon i primærtumor fått en eller to adjuvante CVB-kurer (randomisert), mens de øvrige kun har blitt observert (Swenoteca III). For pasienter med metastatisk sykdom ble primærbehandlingen endret gjennom intensivering (ifosfamid ble inkludert i videre kurer; BEP-if-kurer) ved inadekvat

behandlingseffekt på tumormarkører eller tumorstørrelse.

Behandlingsintensivering medførte dessuten stamcellehøsting og planlegging av høydosebehandling med autolog stamcellestøtte (HMAS) (Svenoteca IV).

Statistikk

For statistiske analyser benyttet man SPSS versjon 11.0 for Windows. Kaplan-Meier-metoden ble benyttet til å beregne kurvene for total overlevelse, sykdomsspesifikk overlevelse og residivfri overlevelse (13). Log-rank test ble benyttet for å estimere statistisk signifikant forskjell mellom gruppene (14). For å vurdere om ulike variabler hadde mulig prognostisk betydning for residiv blant stadium I-pasienter ble log-rank test benyttet som univariat analyse.

Resultater

Pasientkarakteristika er presentert i tabell 2. Median alder ved diagnosetidspunkt var 28 år (15-72 år). Embryonalt karsinom var dominerende histologisk type, og i knapt halvparten av undersøkte tilfeller forelå det karinfiltrasjon. Omlag halvparten av pasientene var diagnostisert i stadium I. Vel 65% prosent av svulstene var AFP produserende og 47% HCG produserende. Forhøyet serum AFP og/eller HCG ble registrert hos 74% av pasientene. Preoperativ registrering av AFP og HCG data var

nærmest komplett. Vedrørende serum LD manglet data hos 36% av pasientene.

Median oppfølgingstid i pasientmaterialet var åtte år og to måneder (8 mnd–18 år). 5-Års total- og sykdomsspesifikk overlevelse var henholdsvis 95% og 96% (fig 1). Av ti pasienter som døde i oppfølgingsperioden, var testikkelkreft dødsårsak hos halvparten (n=5). Øvrige dødsårsaker var glioblastom (1), trafikkulykke (1), iskemisk hjertesykdom (2) og plutselig dødsfall av ukjent årsak (1). Av seks pasienter med bilateral testikkelkreft fikk fem av disse sin andre testikkelkreft i løpet av oppfølgingstiden.

Lokalisert sykdom (Stadium I)

For pasienter i stadium I var 5-års totaloverlevelse og sykdomsspesifikk overlevelse henholdsvis 98% og 100% (fig 2). Blant disse fikk totalt 15 pasienter tilbakefall (21%). Alle residivene inntrådte innen ett år etter orkiektomi og median tid fra orkiektomi til residiv var seks måneder (2-12 mnd).

Tilbakefallsprosenten varierte i forhold til hvilken oppfølging pasientene fikk etter orkiektomi (tab 3). Blant de som mottok adjuvant kjemoterapi fikk ingen residiv, mens 22% (n=8) av pasientene som kun ble fulgt opp med tette kontroller (surveillance) utviklet residiv: Retroperitonealt (n=6)/ Mk+ (n=2). Av pasienter som fikk RPLND som primærbehandling var det syv residiv (29%): Lungemetastaser (n=4),

retroperitonealt (n=2) og M_k+ (n=1). Følgende residivbehandling ble gitt: BEP-20-kurer (n=3), CVB-kurer (n=2), BEP-20/PEI (cisplatin, etoposid og ifosfamid) og kirurgisk reseksjon av lungemetastaser (n=2).

Ved univariat analyse var det kun vaskulær infiltrasjon som hadde en signifikant prognostisk verdi med hensyn til residivfri overlevelse (p=0,04, tab 4).

Metastatisk sykdom

Seksti av 61 pasienter med metastatisk sykdom (stadium I_{mk}+, II, III, IV og ekstragonadale tumorer) fikk induksjonsbehandling i form av CVB (n=5) eller BEP-20 (n=55). En av pasientene ble på grunn av høy alder kun behandlet med RPLND. Førtini pasienter gjennomgikk RPLND før (inntil 1994) (n=16) eller etter (n=33) avsluttet primær kjemoterapi. To pasienter gjennomgikk mediastinal glandeltolett. Ytterligere kjemoterapi ble gitt etter RPLND i syv tilfeller hvor det ble påvist malignt tumorvev i resektatet. Kirurgi av residualtumor utover glandelreseksjon fordelte seg som følger: Lunger (n=4); hjerne (n=2); lever (n=2).

Fire pasienter fikk intensivert induksjonsbehandlingen etter to BEP-20-kurer på grunn av inadekvat behandlingseffekt, to fikk BEP-if (stadium IIC og stadium IV), mens to fikk PEI (begge stadium IV). Seksten pasienter (27%) ble behandlet med PEI-kurer etter påvist residiv eller på grunn av inkomplett

remisjon etter endt induksjonsbehandling (fire kurer).

Behandlingsresistens resulterte i endret intensiviseringsregime hos tre av de seksten pasientene (VAI, EMA-CO, Taxol-Gemzaar).

Fire pasienter gjennomgikk HMAS-behandling (2 stadium II C-D, 1 residiv retroperitonealt, 1 hjerne-/lungemetastase) og to pasienter mottok strålebehandling mot hjernefelt.

Blant stadium IV-pasientene (n=11) var primær metastatisk lokalisasjon: Lunger (n=7); lunger, lever, skjelett (n=1); lunger, lever (n=1); lunger, hjerne (n=1); lunger, penis (n=1). Alle med både lungemetastaser og ikke-pulmonale viscerale metastaser (n=4) og en pasient i stadium IID (malign transformasjon av et modent teratom) døde av germinalcellesvulster, alle innen to år etter diagnosen. Fire av disse pasientene oppnådde aldri komplett remisjon. To pasienter hadde visceral primær eller metastatisk ekstragonadal germinalcellesvulst (1 lungemetastase, 1 urinblære). Det var ingen pasienter med ekstragonadal germinalcellesvulst som døde av kreft. I alt fikk tre pasienter (alle i stadium IV) residiv (5%, 1 hjerne, 2 retroperitoneum), alle innen to år etter komplett remisjon. En av disse pasientene døde seks måneder etter påvist cerebralt residiv. Blant pasientene med metastatisk sykdom var 5-års totaloverlevelse og sykdomsspesifikk overlevelse 92%.

Ved kategorisering av pasientene med metastatisk sykdom etter IGCCCG-klassifikasjonen (4) havnet 66% (40/61), 20% (12/61) og 15% (9/61) i henholdsvis god, middels og dårlig

prognostisk gruppe. Sykdomsspesifikk 5-års overlevelse var 100%, 92% og 56% for henholdsvis god, middels og dårlig (fig 3). To av pasientene i god prognostisk gruppe (5%), mens ingen i middels prognostisk gruppe fikk residiv. Derimot var det 44% som aldri oppnådde komplett remisjon (n=3) eller fikk residiv (n=1). Disse fire pasientene utgjorde 80% av de som døde av testikkelkreft.

Diskusjon

Med utgangspunkt i RMH-klassifiseringen er stadiefordelingen av pasienter i de laveste stadiene lik det som er funnet i andre studier, mens andelen i stadium IV er noe mindre (8-13%, 15-17). Data fra Kreftregisteret viser at enkelte pasienter fra de tre nordligste fylkene ble behandlet utenfor vår helseregion de seks første årene i studieperioden. Dog var det ingen forskjell i andel stadium IV-pasienter i denne seksårsperioden jfr. senere. Basert på IGCCCG-klassifikasjonen (god, middels, dårlig prognose) er andelen med dårlig prognose lik det en finner i andre studier (4, 16). Forhøyet verdi av minimum en tumormarkør ble funnet hos 74% av pasientene, og tilsvarer funn i andre studier (16).

Av stadium I-pasienter med karinfiltrasjon i primærtumor fikk ingen residiv etter primærbehandling. Årsaken er at disse pasientene i stor grad har mottatt adjuvant kjemoterapi i studieperioden.

Andelen pasienter som fikk residiv under surveillanse eller etter adjuvant kjemoterapi er i overenskomst med andre studier (12, 15, 16). Av pasienter behandlet med RPLND fikk derimot 29% residiv (n=7). Kun en av residiv-pasientene hadde gjennomgått RPLND som ledd i protokollbasert risikoestimering (Swenoteca II). Rapportert forekomst av residiv hos stadium I-pasienter behandlet med RPLND er 8-10%, når inngrepet ikke var basert på preoperativ risikoestimering (18). I dag er ikke RPLND behandlingsalternativ for pasienter i stadium I etter orkiektomi, siden behandlingen har blitt stadig mer risikotilpasset for å unngå overbehandling av pasienter. Ved å tilby pasienter med liten risiko surveillanse kan man unngå å overbehandle omkring 70% av stadium I-pasientene, men den tettere pasientoppfølgingen dette medfører er utfordrende i en så langstrakt helseregion som Nord-Norge.

Collette og medarbeidere påviste dårligere overlevelse for pasienter med ugunstig prognose når de ble behandlet ved små behandlingssentra i forhold til større (6). De fant at relativ dødsrisiko var 1.85 (95% KI, 1.16-3.03) for pasienter med dårlig prognose dersom behandlingstilstanden inkluderte færre enn fem pasienter i studien over fire år. Reduserte cytostatikadoser, lengre ventetid og hyppigere behandlingskomplikasjoner anført som årsak til redusert overlevelse. Det var også større tilbakeholdenhet med å operere gjenværende tumormasser ved de mindre behandlingssentra.

Ved klassifisering av våre pasienter etter IGCCCGs klassifikasjon fant vi at bare ni av pasientene kom i gruppen med dårligst prognose. Fire av disse ni pasientene er kurert. Selv om tallmaterialet er lite, er overlevelsen i henhold til IGCCCGs egne tall, som forventet for denne gruppen (4). Ingen av pasientene i vårt arbeid døde som en direkte følge av behandlingen de fikk. En spansk multisenter-studie fant en 3-års totaloverlevelse på 72% for gruppen dårlig prognose (16). Protokollstyrt og intensiv primærbehandling syntes å ha gitt bedret overlevelse for denne gruppen. For alle stadier av sykdommen var 3-års totaloverlevelse i denne studien 94%. I en australsk studie fant Toner og medarbeidere fant en 5-års totaloverlevelse på 91% (19). Overlevelsen var dårligere enn forventet for pasienter med fjern spredning. Behandlingen var ikke protokollstyrt, og over halvparten av pasientene i denne studien hadde blitt behandlet ved sykehus som behandlet færre enn fem testikkelkreftpasienter i året. I en skotsk studie var 5-års totaloverlevelse 89% (20). Her varierte overlevelsen mye som følge av størrelsen på ulike behandlingssentra.

I Danmark går den nasjonale kreftplanen i retning av å sentralisere behandlingen av testikkelkreft, samtidig som stadig flere avdelinger planlegger å starte behandling av testikkelkreft. I henhold til den nasjonale kreftplanen er det foreslått å sentralisere behandlingen til fem onkologiske avdelinger og for pasienter med intermediær og dårlig prognose til kun to

nasjonale behandlingssentra (21). I Norge behandles testikkelkreftpasienter på universitetssykehusnivå. En ytterligere sentralisering har ikke vært aktuelt helsepolitisk sett. Universitetssykehuset i Nord-Norge utgjør den minste universitetsklinikken med gjennomsnittlig ti nye ikke-seminomer årlig. En meget god sykdomsspesifikk overlevelse blant pasienter behandlet ved vår avdeling skulle heller ikke gi grunnlag for ytterligere sentralisering. Norge og Sverige kan idag vise til den klart beste testikkelkreftoverlevelsen internasjonalt (22). Dette er resultatet av mange års svensk-norsk (Swenoteca) samarbeid innen testikkelkreftforskning, gjennomføring av fase III-studier og etablering av protokollerte behandlingsplaner. Slik har man gradvis kunnet risikotilpasse og optimalisere behandlingen. Den viktigste effekten har imidlertid vært at de tilsluttede sentra har kunnet tilby sine pasienter førsteklasses internasjonal behandling.

Vurdert internasjonalt er våre behandlingsresultater gode, og tilsier ikke ytterligere sentralisering av ikke-seminombehandlingen i Norge. Videre viser behandlingsresultatene at selv små universitetsklinikker, gjennom forpliktende forskningssamarbeid nasjonalt og internasjonalt, kan sikre pasientene behandling i verdensklasse.

Tabeller

Tabell 1: IGCCCGs klassifisering av metastatiske germinalcellesvulster (4).

	God prognose	Middels prognose	Dårlig prognose
Primær lokalisasjon	Testikkel/retroperitoneum	Testikkel/retroperitoneum	Mediastinum
	og	og	eller
Metastaser	Ingen ikke-pulmonale viscerale metastaser	Ingen ikke-pulmonale viscerale metastaser	Ikke-pulmonale viscerale metastaser
	og	og	eller
AFP	< 1 000 ng/ml	$\geq 1\ 000$ og $\leq 10\ 000$ ng/ml	> 10 000 ng/ml
	og	eller	eller
HCG- β	< 5 000 iu/l (1000 ng/l)	$\geq 5\ 000$ og $\leq 50\ 000$ iu/l	> 50 000 iu/l (10 000ng/ml)
	og	eller	eller
LD	< 1,5 · øvre normalgrense	$\geq 1,5 \cdot$ og $\leq 10 \cdot$ øvre normalgrense	> 10 · øvre normalgrense

Tabell 2: Pasientkarakteristika for 132 pasienter med ikke-seminom germinalcellesvulster.

	n	%
Alder (år)		
Median	28	
Variasjonsbredde	15-72	
Histologi		
Embryonalt	63	47,7
Chorio	1	0,8
Teratom	17	12,9
Blandet ikke-seminom	51	38,6
Vaskulær infiltrasjon		
Ja	43	43,4
Nei	56	56,6
Ikke beskrevet	33	
Bilateral testikkelkreft	6	4,5
Ekstragonadal	3	2,2
Stadium		
I	71	55,0
I Mk+/IIA	17	13,2
IIB	17	13,2
IIC/D	8	6,2
III	5	3,9
IV	11	8,5
AFP (ng/mL)		
≥ 10	84	65,6
< 10	44	34,4
Ingen opplysninger	4	
HCG (enheter/L)		
≥ 5	60	46,9
< 5	68	53,1
Ingen opplysninger	4	
LD (enheter/L)		
≥ 450	49	58,3
< 450	35	41,7
Ingen opplysninger	48	

Tabell 3: Residivfrekvens blant 71 pasienter med ikke-seminom testikkelkreft i stadium I sett i relasjon til intervensjon/behandling.

	Behandling		Residiv	
	N	%	n	%
RPLND	24	33,8	7	29,2
Kjemoterapi	11	15,5	0	0
Surveillance	36	50,7	8	22,2

Tabell 4: Prognostiske faktorer for residivfri overlevelse hos 71 pasienter med ikke-seminom testikkelkreft i stadium I, univariat analyse.

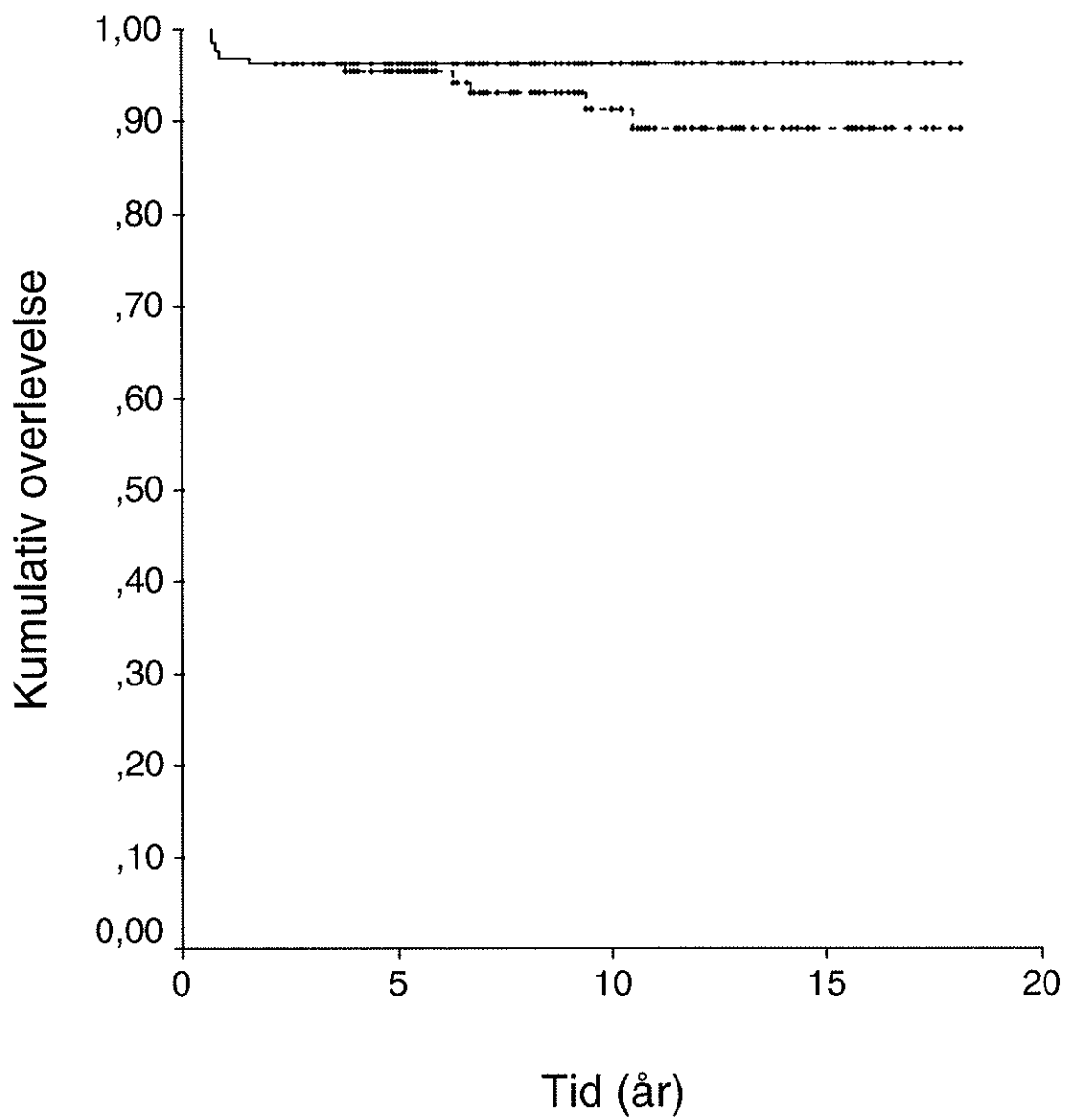
	n residiv/totalt	%	p-verdi
Alder (år)			
≤30	9/42	21,4	0,945
>30	6/29	20,7	
Histologi			
Embryonalt	10/34	29,4	0,113
Ikke-embryonalt	5/37	13,5	
Vaskulær invasjon			
Karinvasjon	0/18	0	0,040
Ikke karinvasjon	8/38	21,1	
Ikke beskrevet	15		
AFP (ng/mL)			
≥ 10	8/48	16,7	0,099
< 10	7/20	35,0	
Ingen opplysninger	3		
HCG (enheter/L)			
≥ 5	6/34	17,6	0,375
< 5	9/35	25,7	
Ingen opplysninger	2		
Behandling			
RPLND	7/24	29,2	0,163
Surveillance	8/36	22,2	
Kjemoterapi	0/11	0	

Figurer

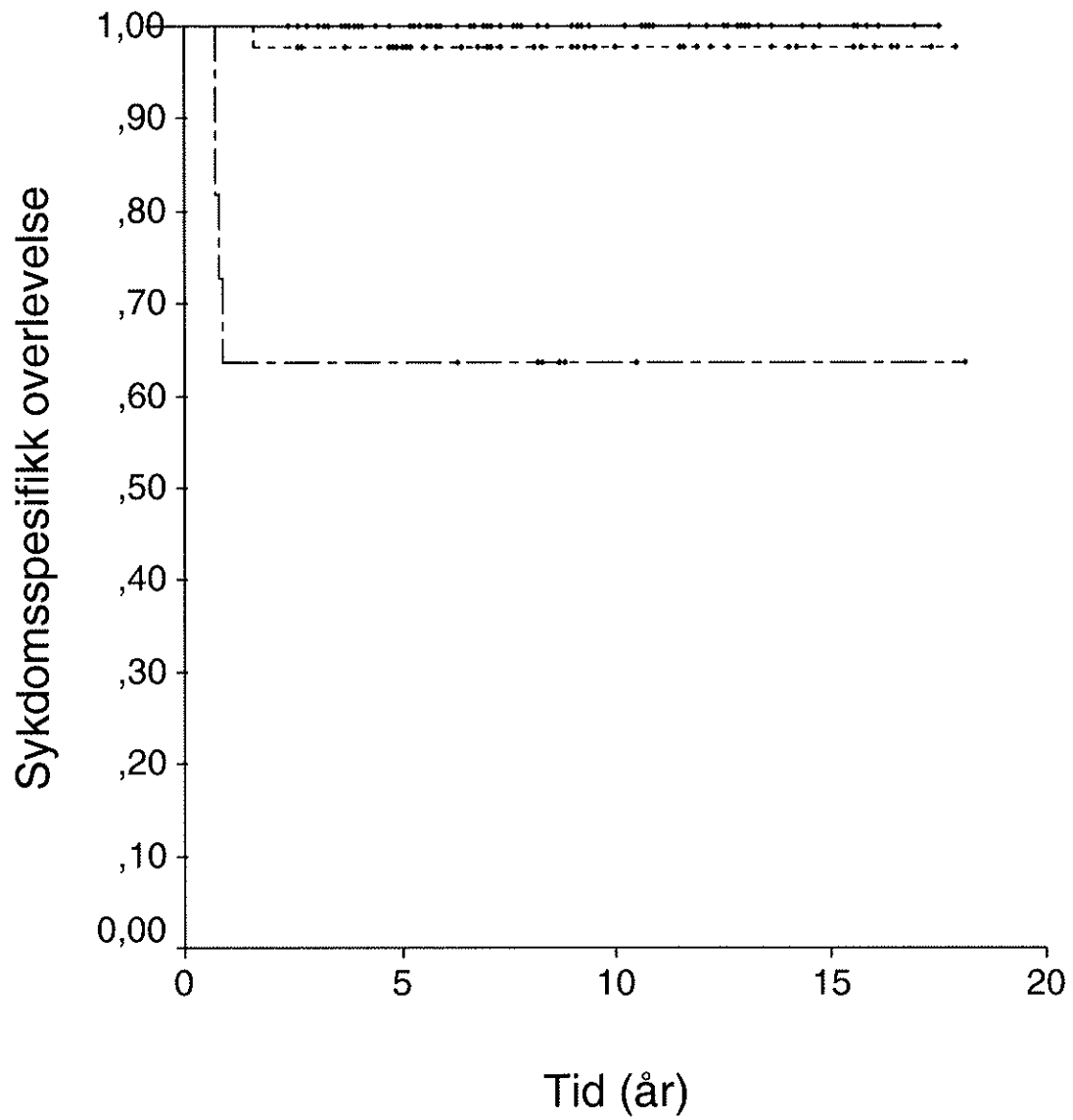
Figur 1 Totaloverlevelse (-----) og sykdomsspesifikk overlevelse (—) for pasienter med ikke-seminom germinalcellesvulster (n=132). Sensurerte tilfeller er markert.

Figur 2 Sykdomsspesifikk overlevelse for pasienter med ikke-seminom germinalcellesvulster i forhold til klinisk stadium. Stadium I (—), n=71; stadium I Mk+/II (-----), n=42; stadium III (---), n=5; stadium IV (— - —), n=11. Sensurerte tilfeller er markert.

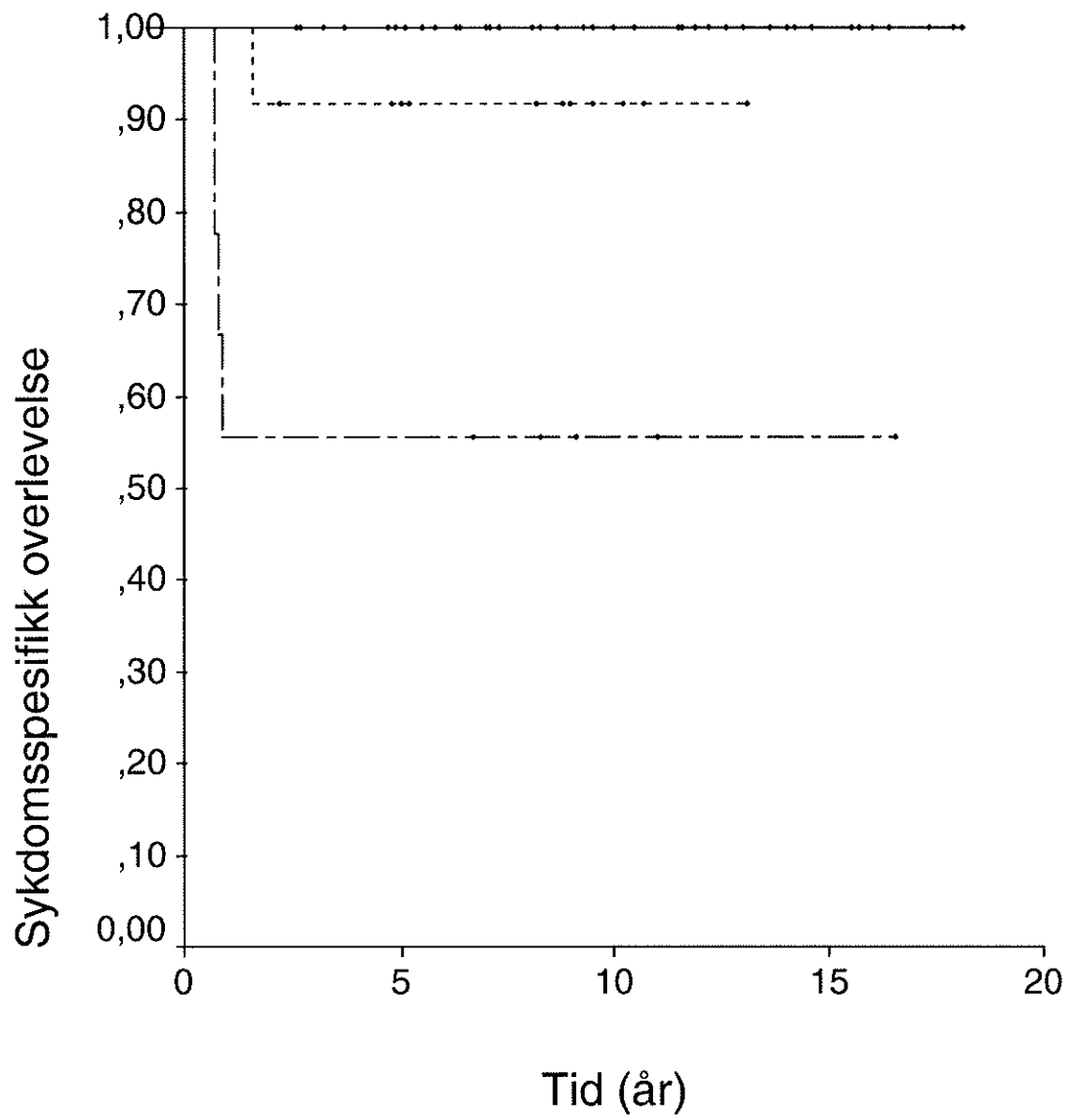
Figur 3 Sykdomsspesifikk overlevelse for pasienter med ikke-seminom germinalcellesvulster i forhold til IGCCCGs klassifikasjon. God prognose(—), n=40; Intermediær prognose (-----), n=12 ; Dårlig prognose (— - —), n=9 . Sensurerte tilfeller er markert.



Figur 1



Figur 2



Figur 3

Litteratur

1. Cancer Registry of Norway:
www.kreftregisteret.no/forekomst_og_overlevelse_2000/testis/incidence.htm (10.12.2003)
2. Dearnaley DP, Huddart RA, Horwich A. Managing testicular cancer. *BMJ* 2001; 322: 1583-8.
3. Vergouwe Y, Steyerberg EW, Eijkemans MJ, Albers P, Habbema JD. Predictors of occult metastasis in clinical stage I nonseminoma: a systematic review. *J Clin Oncol* 2003; 21: 4092-9.
4. International Germ Cell Consensus Classification: A prognostic factor-based staging system for metastatic germ cell cancers. International Germ Cell Cancer Collaborative Group. *J Clin Oncol* 1997; 15: 594-603.
5. Mead GM, Stenning SP, Parkinson MC, Horwich A, Fosså SD, Wilkinson PM et al. The second Medical research council study of prognostic factors in nonseminomatous germ cell tumors. *J Clin Oncol* 1992; 10: 85-94.
6. Collette L, Sylvester RJ, Stenning SP, Fosså SD, Mead GM, de Wit R et al. Impact of the treating institution on survival of patients with "poor-prognosis" metastatic nonseminoma. *J Natl Cancer Inst* 1999; 91: 839-46.

7. Stiller CA. Centralised treatment, entry to trials and survival. *Br J Cancer* 1994; 70: 352-62.
8. Norum J, Nordøy T, Wist E. Testicular cancer treated in a minor general oncology department. *Eur J Cancer* 1995; 31A: 293-5.
9. Mostofi FK, Sobin LH. Histological typing of testis tumours. I: World Health Organization. International Histological Classification of Tumours, No 16. Genève: WHO, 1979: 1-39.
10. Horwich A, Brada M, Nicholls J, Jay G, Hendry WF, Dearnalay D et al. Intensive induction chemotherapy for poor risk non-seminomatous germ cell tumours. *Eur J Cancer* 1989; 25: 177-84.
11. Aass N, Klepp O, Cavellin-Ståhl E, Dahl O, Wicklund H, Unsgaard B, Baldetorp L et al. Prognostic factors in unselected patients with nonseminomatous metastatic testicular cancer: A multicenter experience. *J Clin Oncol* 1991; 9: 818-26.
12. Klepp O, Dahl O, Flodgren P, Stierner U, Olsson AM, Oldbring J. Risk-adapted treatment of clinical stage 1 non-seminoma testis cancer. *Eur J Cancer* 1997; 33: 1038-44.
13. Kaplan EI, Meier P. Nonparametric estimation from incomplete observations. *J Am Stat Assoc* 1958; 53: 457-81.

14. Peto R, Pike MC, Armitage P, Breslow NE, Cox DR, Howard SV et al. Design and analysis of randomized clinical trials requiring prolonged observation of each patient II. Analysis and examples. *Br J Cancer* 1977; 35: 1-39.
15. Howard GCW, Clarke K, Elia MH, Hutcheon AW, Kaye SB, Windsor PM et al. A Scottish national audit of current patterns of management for patients with testicular non-seminomatous germ-cell tumors. *Br J Cancer* 1995; 72: 1303-6.
16. Germà-Lluch JR, Garcia del Muro X, Maroto P, Paz-Ares L, Arranz JA, Guma J et al. Clinical pattern and therapeutic results achieved in 1490 patients with germ-cell tumours of the testis: the experience of the Spanish Germ-Cell Cancer Group (GG). *Eur Urol* 2002; 42: 553-62.
17. Schultz HP, Arends J, Barlebo H, Brincker H, Strøyer-Christoffersen I, Engelholm SA et al. Testicular carcinoma in Denmark 1976-1980. Stage and selected clinical parameters at presentation. *Acta Radiol Oncol* 1984; 23: 249-53.
18. Krege S, Souchon R, Schmoll HJ. Interdisciplinary consensus on diagnosis and treatment of testicular germ cell tumours: Result of an update conference on

- evidence-based medicine (EBM). *Eur Urol* 2001; 40: 372-91.
19. Toner GC, Neerhut GJ, Shewarz MA, Thursfield VJ, Sandeman TF, Giles GG et al. The management of testicular cancer in Victoria, 1988-1993. *Med J Aust* 2001; 174: 328-31.
20. Howard GCW, Clarke K, Elia MH, Hutcheon AW, Kaye SB, Windsor PM et al. A Scottish national mortality study assessing cause of death, quality of and variation in management of patients with testicular non-seminomatous germ-cell tumours. *Br J Cancer* 1995; 72: 1307-11.
21. Daugaard KG, von der Maase H. Cancer testis. *Ugeskrift for læger* 2002; 164: 3063-67.
22. Bray F, Sankila R, Ferlay R, Parkin DM. Estimates of cancer incidence and mortality in Europe in 1995. *Eur J Cancer* 2002; 38: 99-166.