

F2 Hodentumoren

Diese Leitlinie basiert auf einem interdisziplinären Konsens unter Zuhilfenahme der publizierten S2-Leitlinien zum Hodentumor (DKG) und den Konsensusempfehlungen der European Germ Cell Cancer Collaborative Group (EGCCCG) unter Berücksichtigung der „medline“ Literatur bis Juli 2005 (5–13).

F2.1 Epidemiologie

Hodentumoren (Keimzelltumoren des Hodens) repräsentieren 1–1,5% der bösartigen Erkrankungen bei Männern und 5% aller urologischen Tumoren mit einer Inzidenz von 3–6/100 000 (bis zu 10/100 000 in Dänemark und Norwegen) mit einem Anstieg in den letzten 30 Jahren (1, 2).

F2.2 Risikofaktoren und Prävention

Risikofaktoren sind Kryptorchismus oder nicht-deszendierter Hoden, hypotropher (< 12 ml) oder atropher Hoden, Klinefelter-Syndrom, Hodentumoren bei Brüdern oder Vätern, ein kontralateraler Hodentumor oder TIN und Infertilität (3).

Präventive Maßnahmen sind nicht bekannt. Hodentumoren zeigen exzellente Heilungsraten (95% über alle Stadien). Die entscheidenden Gründe dafür sind ein akkurates „Staging“ zum Diagnosezeitpunkt, eine adäquate Therapie, basierend auf interdisziplinären Konsensusempfehlungen, eine gute Nachsorge und wirksame „Salvage“-Therapien. Die Anzahl der behandelten Patienten pro Zentrum ist für ein gutes Behandlungsergebnis von überragender Bedeutung. Besonders bei prognostisch

ungünstigen Tumoren („poor prognosis“ nach IGCCCG) konnte ein Zusammenhang zwischen Überleben und Zahl der in einer Studie randomisierten Patienten gezeigt werden (4).

F2.3 Diagnostik

Üblicherweise wird der Hodentumor als schmerzlose, unilaterale intraskrotale Raumforderung durch Palpation entdeckt. Alle intraskrotalen Raumforderungen müssen durch die nachfolgenden Untersuchungen abgeklärt werden.

Skrotaler Ultraschall

Ein 7,5 MHz Ultraschallkopf ist für eine korrekte Diagnose erforderlich. Damit liegt die Sensitivität für intraskrotale Raumforderungen bei fast 100% (14). Bei jungen Männern mit unklaren retroperitonealen Raumforderungen, viszeralen Metastasen oder Tumormarkererhöhungen für alpha-Fetoprotein (AFP) und/oder beta-humanes Choriongonadotropin (HCG) ist eine beidseitige skrotale Ultraschalluntersuchung unabdingbar. Die Kernspinuntersuchung bietet zwar eine vergleichbare Sensitivität und Spezifität, ihr Einsatz ist jedoch aufgrund der relativ hohen Kosten im Vergleich zum Ultraschall nicht gerechtfertigt.

Serumtumormarker

Die Serumtumormarker sind bei Diagnose prognostisch bedeutsam (15). Die mittlere Halbwertszeit für AFP liegt bei fünf bis sieben Tagen, für HCG bei zwei bis drei Tagen. Daher sollten folgende Marker vor Orchiektomie und in wöchentlichen Intervallen, danach bis zur Normalisierung bestimmt werden: AFP, HCG, LDH (Laktatdehydrogenase).

Bei 51% aller Hodentumorpatienten finden sich beide Marker erhöht, bei Nicht-Seminomen findet sich in 50–70% der Fälle AFP und in 40–60% der Fälle HCG erhöht (15). 90% der Hodentumoren produzieren zumindest einen der beiden Marker. Negative Marker schließen einen Hodentumor nicht aus. Andere Marker – wie z. B. Neuron-spezifische Enolase (NSE) und plazentare alkalische Phosphatase (PLAP) – sind von untergeordneter Bedeutung (z. B. bei HCG-negativen Seminomen); ihre Bestimmung ist daher optional.

Inguinale Exploration und Ablatio testis

Jeder Patient mit einer suspekten skrotalen Raumforderung muss über einen inguinalen Zugang exploriert werden. Im Falle eines malignen Tumors muss dieser durch eine inguinale Ablatio testis entfernt werden. Bei unklaren Fällen muss eine intraoperative Schnellschnittuntersuchung veranlasst werden, besonders um eine Ablatio testis bei gutartigen Tumoren zu vermeiden. Bei fernmetastasierten Tumoren mit lebensbedrohlicher Metastasenlast müssen eine sofortige Chemotherapie und zu einem späteren Zeitpunkt die Ablatio testis bei klinischer Stabilisierung erfolgen.

Organerhaltende testikuläre Tumorentfernungen sind bei folgenden Situationen möglich und anzustreben (16):

- Verdacht auf benigne Läsion
- Synchroner, bilateraler testikulärer Tumor
- Metachroner, kontralateraler Tumor bei normalem Serumtestosteron
- Tumor im Solitärhoden bei normalem Serumtestosteron (16)

Das Tumolvolumen sollte unter 30% des Hodenvolumens liegen und die verbleibende TIN im Restparenchym sollte durch adjuvante Radiotherapie (20 Gy) behandelt werden. Aufgrund der irreversiblen Infertilität sollte der Patient über dieses Management aufgeklärt werden, die Operation sollte in erfahrenen Zentren erfolgen.

Pathohistologische Untersuchung

Unabdingbar zu berichtende Parameter sind die folgenden (17):

- Makroskopie/Mikroskopie (Seite, Testisgröße, Tumorgröße, Nebenhoden-, Samenstrang-, Rete-testis- oder Tunica-vaginalis-Infiltration)
- Sektion: 1 cm²-Schnitt für jeden Zentimeter Tumor mit normalem Gewebe, mindestens ein proximaler und distaler Schnitt durch den Samenstrang und in jeder sonst verdächtigen Region
- Histologische Klassifikation nach WHO 2004 (% einzelner Tumorkomponenten) und pT-Kategorie nach TNM 2002 (18)
- Vorhandensein oder Ausschluss einer vasculären (lymphatischen und/oder venösen) Tumordinfiltration
- Vorhandensein oder Ausschluss von TIN im Restparenchym
- Immunhistochemie bei Seminomen und gemischten Keimzelltumoren (AFP, HCG)

Staging und klinische Klassifikation

Zusätzlich zur Bestimmung der Serumtumormarker-Kinetik müssen folgende Befunde erhoben werden:

- Status der abdominalen und supraklavikulären Lymphknoten sowie der Leber
- Vorhandensein oder Ausschluss von mediastinalen und pulmonalen Metastasen
- Vorhandensein oder Ausschluss von Hirn- und Knochenmetastasen bei klinischen Symptomen

Für abdominale, pulmonale, extra-pulmonale und mediastinale Lymphknotenvergrößerungen eignet sich am besten die Computertomographie (CT). Die supraklavikulären Lymphknoten können am besten palpatorisch untersucht werden. Andere Untersuchungen (Skelettszintigraphie, Sonographie des Abdomens, CT des Kopfes) sollten bei klinischem Metastasenverdacht durchgeführt werden. Bei Patienten mit Nicht-Seminom und hoher pulmonaler Metastasenlast sollte ein CT des Schä-

dels durchgeführt werden. Aufgrund der Befunde (Marker und CT) sind die Patienten entsprechend der TNM-Klassifikation der UICC von 2002 (18) einzugruppieren. Metastasierte Patienten (TNM Stadium \geq II) müssen zusätzlich nach IGCCCG klassifiziert werden (19).

F2.4 Diagnostik und Behandlung der TIN

Eine kontralaterale Biopsie zur Abklärung einer testikulären intraepithelialen Neoplasie (TIN) kann durchgeführt werden. Die niedrige Prävalenz und die niedrige Rate daraus entstehender kontralateraler Tumoren (5% bzw. 2,5%), die Morbidität der TIN-Therapie und die Tatsache, dass fast alle Tumoren dieser Art in einem Frühstadium entdeckt werden, machen es schwer, die kontralaterale Biopsie als Routine zu empfehlen (20). Konsens besteht darin, dass die kontralaterale Biopsie allen Patienten angeboten und bei Hochrisikopatienten für das Vorhandensein einer TIN (Hodenvolumen $<$ 12 ml, Kryptorchismus und über 30 Jahre alt) auch empfohlen werden sollte. Nach TIN-Diagnose ist die Radiotherapie des betroffenen Hodens mit 20 Gy Therapie der Wahl. Über die irreversible Infertilität nach Radiotherapie und die mögliche Leydigzellstörung mit Testosteronsubstitution muss der Patient vor der Biopsie aufgeklärt sein (21).

F2.5 Behandlung der Tumoren im klinischen Stadium I

Seminom im klinischen Stadium I

Trotz moderner Diagnostikverfahren zum Staging werden 15–20% der Seminompatenten im klinischen Stadium I okkulte Metastasen haben (üblicherweise im Retroperitoneum), die unter Überwachungsstrategie manifest werden.

■ Adjuvante Radiotherapie

Seminomzellen sind extrem strahlensensibel. Die adjuvante Strahlentherapie des paraaortalen Lymphknotengebiets mit einem Gesamt-

zielvolumen von 20 Gy wird die Rezidivrate auf 1–3% reduzieren (22). Die Rezidive nach adjuvanter Strahlentherapie finden sich fast alle außerhalb des Strahlenfeldes (supradiaphragmal, pulmonal, iliakal) (23). Aufgrund der Daten einer großen MRC-Studie (Medical Research Council, England) ist die Beschränkung der Strahlentherapie auf die paraaortale Region (ohne ipsilaterales iliakales Feld) Standard für Seminompatenten im klinischen Stadium I (T1–3 mit ungestörter Lymphdrainage) (24). Die Bestrahlung sollte ipsilateral zum Primärtumor hin ausgerichtet sein. Eine Bestrahlung der supradiaphragmalen Lymphknoten ist nicht indiziert. Aufgrund der Äquieffektivität von 20 Gy zu 30 Gy in einer MRC-Studie sind 20 Gy als Gesamtdosis Standard (22).

■ Überwachung

Die Metaanalyse der vier größten prospektiven nicht-randomisierten Überwachungsstudien zeigte ein projektiertes rezidivfreies 5-Jahres-Überleben von 82,3%. Nach multivariater Analyse waren die wichtigsten Prädiktoren eines Rezidivs die Tumorgöße ($>$ 4 cm) und die Invasion des Rete testis (25). Das erkrankungsspezifische Gesamtüberleben liegt mit der Überwachungsstrategie bei 97–100% (25). Nachteile sind die intensiveren Nachsorgeuntersuchungen besonders durch bildgebende Verfahren in den ersten fünf Jahren nach Ablatio testis.

■ Adjuvante Chemotherapie

Eine gemeinsame MRC- und EORTC-(European Organisation for Research and Treatment of Cancer-)Studie (MRC TE19, EORTC 30942) zum Vergleich von einem Zyklus Carboplatin (AUC 7) mit adjuvanter Radiotherapie zeigte keinen signifikanten Unterschied bezüglich Rezidivrate, rezidivfreier Zeit und krebsspezifischer Überlebensrate nach einem medianen Follow-up von vier Jahren (26). Daher ist die Carboplatin-Monotherapie eine Alternative zur Strahlentherapie (und Überwachung) im klinischen Stadium I des Seminoms. Carboplatin kann die Rezidivrate auf 1–3% re-

duzieren, allerdings sind Langzeitbeobachtungen notwendig. Eine prospektive spanische Studie zur risikoadaptierten Therapie zeigte äquivalente Heilungsraten, wenn „low-risk“-Patienten (keine Risikofaktoren) überwacht wurden und wenn „high-risk“-Patienten zwei Zyklen Carboplatin erhielten.

■ **Retroperitoneale Lymphadenektomie (RLA)**

In einer prospektiven, nicht-randomisierten Studie zum Vergleich von adjuvanter Radiotherapie und RLA im Stadium I des Seminoms zeigte sich ein Trend zu einer höheren Rezidivrate nach RLA (9,5%), sodass diese Therapie nicht empfohlen wird (27).

Empfehlungen

zur Therapie der Seminome im klinischen Stadium I

- Die adjuvante Radiotherapie (20 Gy, paraaortale Region) wird ebenso wie die adjuvante Chemotherapie mit einem Zyklus Carboplatin (AUC 7) empfohlen (Grad A). Insbesondere Patienten mit beiden Risikofaktoren (Tumor > 4 cm und Rete-testis-Invasion) und einem Rezidivrisiko von 32% profitieren von der adjuvanten Therapie.
- Die Überwachungsstrategie ist der adjuvanten Radiotherapie oder Chemotherapie in Bezug auf das Gesamtüberleben gleichwertig (Grad B). Besonders zu empfehlen ist die Überwachungsstrategie bei Patienten mit niedrigem Rezidivrisiko (ohne Risikofaktoren, 12%). Voraussetzungen sind eine gute Compliance und Möglichkeiten zur Durchführung regelmäßiger Nachsorgeuntersuchungen.

Nicht-Seminom (NSGCT) im klinischen Stadium I

Nach Ausschluss von Patienten im Stadium IS (nur Markererhöhung) haben bis zu 30% der Patienten mit NSGCT im klinischen Stadium I okkulte Metastasen, die unter Überwachung manifest werden. Die Gesamtgruppe wird aufgrund unterschiedlicher Rezidivrisiken in zwei prognostische Gruppen geteilt.

■ **Prognosefaktoren**

Der prognostisch wichtigste Faktor für ein Rezidiv im klinischen Stadium I NSGCT unter Überwachung, für ein pathologisches Stadium II nach RLA und für ein Rezidiv nach RLA im pathologischen Stadium I ist die histopathologisch nachgewiesene vaskuläre Invasion (28).

■ **Risikoadaptierte Therapie**

Die empfohlene Standardtherapie im klinischen Stadium I NSGCT ist die risikoadaptierte Therapie, zurzeit allein basierend auf dem Prognosefaktor „vaskuläre Invasion“. Die risikoadaptierte Therapie zeigt im Vergleich zu den bisherigen Therapien identische Heilungsraten von beinahe 100% (29). Patienten mit vaskulärer Invasion werden mit zwei Zyklen PEB (Cisplatin, Etoposid, Bleomycin) Chemotherapie behandelt, Patienten ohne vaskuläre Invasion werden überwacht. Nur auf Wunsch der Patienten oder der behandelnden Ärzte sowie bei Kontraindikationen gegen eine risikoadaptierte Strategie können andere Behandlungsstrategien in Erwägung gezogen werden. Eine prospektiv randomisierte Studie in Deutschland prüft zurzeit, ob bei Patienten mit hohem Rezidivrisiko („vaskuläre Invasion“) ein Zyklus PEB als adjuvante Therapie ausreichend ist.

■ **Überwachungsstrategie**

80% der Rezidive sind im ersten Jahr nach Ab-latio testis zu diagnostizieren, 12% werden während des zweiten Jahres und 6% während des dritten Jahres auffallen. Jährlich 1% sind

bis zum fünften Jahr und selten Rezidive auch danach zu sehen (30, 31). Etwa 35% der Patienten mit Rezidiv exprimieren keine Tumormarker.

■ Adjuvante Chemotherapie

Viele Studien mit zwei Zyklen PEB adjuvanter Chemotherapie konnten eine Reduktion des Rezidivrisikos von etwa 50% auf 2,7% bei geringer Toxizität belegen (29, 32). Das Risiko langsam wachsender Teratome („growing teratoma syndrome“) und die Möglichkeit für chemorefraktäre Rezidivtumoren sollten beachtet werden.

■ Retroperitoneale Lymphadenektomie (RLA)

Ohne Risikogruppierung wird man bei der RLA im klinischen Stadium I NSGCT etwa bei 30% der Patienten retroperitoneale Metastasen finden (pathologisches Stadium II) (33). Weitere 10% der Patienten (pathologisches Stadium I nach RLA) werden im weiteren Verlauf pulmonale Metastasen oder andere Fernmetastasen aufweisen. Wenn Patienten im pathologischen Stadium II nach RLA überwacht werden, sind etwa bei 30% der Patienten Rezidive zu erwarten (das Rezidivrisiko hängt von der Zahl der retroperitonealen Metastasen ab). Mit zwei adjuvanten Zyklen PEB kann dieses Rezidivrisiko auf etwa 2% reduziert werden (34). Die Nachsorge nach RLA ist einfacher und kostengünstiger, weil man die Anzahl der Computertomographie-Untersuchungen reduzieren kann.

■ Klinisches Stadium I mit persistierenden Tumormarkern (Stadium IS)

Die Serumentumormarker (AFP, HCG) nach Ablatio testis sollten so lange kontrolliert werden, bis klar ist, ob sie in den Referenzbereich fallen. Falls ein Marker nach Ablatio testis ansteigt, hat der Patient Metastasen. Bei 87% dieser Patienten würde man diese nach RLA im Retroperitoneum finden (35). Eine Ultraschalluntersuchung des kontralateralen Hodens sollte durchgeführt werden, wenn diese

nicht schon initial erfolgt war. Die Behandlung der Patienten im Stadium IS wird kontrovers diskutiert. Da diese Patienten metastasiert sind, sind drei Zyklen PEB Chemotherapie zurzeit Standard.

Empfehlungen

zur Therapie der Nicht-Seminome im klinischen Stadium I

Die risikoadaptierte Therapie ist Standard. Patienten ohne „vaskuläre Invasion“ (low risk, pT1) werden überwacht und im Rezidivfall chemotherapiert. Patienten mit „vaskulärer Invasion“ (high risk, pT2) werden mit zwei Zyklen PEB adjuvant chemotherapiert (Grad B).

Nur bei Kontraindikationen sollten andere Therapieoptionen gewählt werden. Die nervenerhaltende RLA wird im Frühstadium nur in Ausnahmefällen (z. B. auf Wunsch des Patienten) empfohlen. Eine laparoskopische RLA wird nicht empfohlen.

F2.6 Therapie metastasierter Keimzelltumoren

Seminom Stadium II A/B

Die Standardtherapie für Patienten im Stadium II A/B des Seminoms ist die Radiotherapie. Die Gesamtdosis sollte im Stadium IIA 30 Gy und im Stadium IIB 36 Gy betragen. Das Bestrahlungsfeld sollte im Vergleich zur Bestrahlung im Stadium I auf die ipsilaterale iliakale Region („hockey stick“) ausgedehnt werden. Im Stadium IIB sollten die befallenen Lymphknoten mit einem Sicherheitsabstand von 1–1,5 cm erfasst sein. Bei diesem Vorgehen ergeben sich nach sechs Jahren Raten rezidivfreier Patienten von 95% im Stadium IIA und 89% im Stadium IIB bei jeweils nahezu 100%igem erkrankungsspezifischen Überleben (36). Im Stadium IIB können Patienten, die die Radiotherapie ablehnen, drei Zyklen PEB oder vier Zyklen EP („good prognosis“) erhalten.

Nicht-Seminom Stadium II A/B

Es besteht Konsens darüber, dass alle Patienten im Stadium NSGCT II A/B initial mit Chemotherapie behandelt werden sollten, es sei denn, sie sind markernegativ (5). Die markernegativen Patienten können durch RLA oder Überwachung behandelt werden. Bei diesen seltenen markernegativen Patienten geht man von metastasierten reifen Teratomen aus. Dementsprechend werden Patienten im Stadium NSGCT II A/B entweder in die Prognosegruppe „good“ oder „intermediate“ klassifiziert (drei oder vier Zyklen PEB, gefolgt von Residualtumorresektion). Etwa 30% dieser Patienten wird keine Komplettremission nach Chemotherapie erreichen und eine Residualtumorresektion benötigen. Patienten, die die primäre Chemotherapie ablehnen, können alternativ durch eine nervenerhaltende RLA mit nachfolgender Chemotherapie (zwei Zyklen PEB) behandelt werden. Beide Behandlungsoptionen führen zu gleichen onkologischen Ergebnissen Nebenwirkungen und Toxizitäten sind unterschiedlich, daher kann der Patient aufgrund dieser Parameter die Therapie auswählen. Die Heilungsrate beträgt mit beiden Strategien beinahe 98% (34, 37).

Fortgeschritten metastasierte Tumoren (ab Stadium IIC)

■ Primäre Chemotherapie

Die Therapie der Wahl für fortgeschritten metastasierte Hodentumoren (Seminom oder Nicht-Seminom ab Stadium IIC) sind drei oder vier Zyklen PEB Chemotherapie in Abhängigkeit von der Prognose nach IGCCCG. Diese Kombination ist der Therapie mit Cisplatin, Vinblastin und Bleomycin (PVB) überlegen (38). Patienten mit „good prognosis“ erhalten drei Zyklen PEB. Nur wenn Bleomycin kontraindiziert ist, können alternativ vier Zyklen Cisplatin und Etoposid verabreicht werden (39). Die Therapie sollte ohne Dosisreduktion in 22-tägigen Intervallen gegeben werden. Therapieverzögerungen sind nur gerechtfertigt bei febriler Neutropenie (Granulozyten < 1000/μl) oder

Thrombozytopenie (< 100 000/μl). Die Gruppe von Patienten mit „intermediate prognosis“ erreicht ein 5-Jahres-Überleben von 80%. Die zurzeit empfohlene Standardtherapie besteht aus vier Zyklen PEB (40). Diese Patienten sollten aber aufgrund ihrer ungünstigeren Prognose bevorzugt innerhalb prospektiver klinischer Studien (z. B. EORTC PEB versus PEB + Taxol) therapiert werden.

Für Patienten mit „poor prognosis“ besteht die Standardtherapie aus vier Zyklen PEB. Vier Zyklen PEI (Cisplatin, Etoposid, Ifosfamid) sind äquieffektiv, aber myelotoxischer. Das 5-Jahres-Überleben dieser Patientengruppe beträgt 45–50%. Noch konnte nicht gezeigt werden, dass eine Hochdosistherapie die Überlebensrate verbessert. Die Therapie in laufenden Studien mit Hochdosis-Chemotherapie und deren Durchführung an Zentren werden empfohlen. Für Patienten in schlechtem Allgemeinzustand (Karnofsky-Index < 50, extensive Leber- (> 50%) oder Lungenmetastasen) gibt es keine generellen Empfehlungen zu einer initial dosisreduzierten Therapie (41).

■ Re-Staging

Nach jeweils zwei Zyklen Chemotherapie sollte ein „restaging“ mit bildgebenden Verfahren und Tumormarkern erfolgen. Bei Markerregredienz und stabiler oder regressiver Metastasierung wird die Therapie fortgeführt (42). Bei fallenden Markern, aber zunehmender Tumormasse ist die Resektion der Metastasen nach Beendigung der Chemotherapie obligatorisch, bei lokalen Problemen auch vor Ende der Chemotherapie („growing teratoma“).

■ Residualtumorresektion

Unabhängig von der Größe des Residualtumors wird dieser bei Seminomen nicht reseziert, sondern durch bildgebende Verfahren (und gegebenenfalls Tumormarker) kontrolliert. Durch eine Positronenemissionstomographie können vitale Tumoranteile diagnostiziert werden. In diesen Fällen schließt sich eine „salvage“-Therapie an (gegebenenfalls inklusive Chirurgie und Radiotherapie).

Bei Nicht-Seminomen mit kompletter bildgebender Remission nach Chemotherapie ist die Residualtumorresektion nicht indiziert (5). Bei residuellen Tumoren (über 1 cm im transversalen CT-Durchmesser) und Markernormalisierung ist die Residualtumorresektion Standard (44, 45). Bis heute gibt es kein verlässliches Verfahren (weder PET noch Prognosemodelle) zur Vorhersage der Histologie dieser Residualtumoren (46).

■ Chemotherapie nach Residualtumorresektion

Nach Resektion von Nekrosen oder reifem Teratom ist keine weitere Therapie indiziert. Nach der kompletten Resektion von vitalen unreifen Tumoranteilen oder unreifen Teratomanteilen ist die Gabe von zwei Zyklen cisplatinhaltiger Chemotherapie bei einzelnen Patientengruppen sinnvoll (z. B. „poor prognosis“-Patienten, Cave: kumulative Bleomycintoxizität). Die Prognose der Patienten bei Nachweis von vitalem Tumor nach Zweit- oder Drittlinien-Chemotherapie verschlechtert sich erheblich. In dieser Situation kann eine zusätzliche Chemotherapie die Prognose nicht verbessern (47). Nach Resektion reifen Teratoms erfolgt keine weitere Chemotherapie.

■ Rezidiv-Chemotherapie

■ Seminom

Cisplatinhaltige „salvage“-Chemotherapieregime für das Rezidiv nach Erstlinien-Chemotherapie zeigen eine Langzeitremissionrate von 50% (48). Therapieregime der Wahl sind: Vier Zyklen PEI/VIP oder vier Zyklen VeIP (Vinblastin, Ifosfamid, Cisplatin) oder TIP (Taxol, Ifosfamid, Cisplatin)

■ Nicht-Seminom

Das Standard-„salvage“-Chemotherapieregime für das Rezidiv nach Erstlinien-Chemotherapie besteht aus vier Zyklen PEI/VIP. Konventionelle Dosierungen zeigen Langzeitremissionsraten von 15–40%, je nach Prognosegruppe. Prognostische Faktoren sind: Lokalisation und Histologie des Primärtumors,

Ansprechen auf eine Erstlinien-Chemotherapie, Länge der Remission und AFP/HCG-Spiegel beim Rezidiv. Die „salvage“-Therapie mit VeIP ist anderen konventionell dosierten Regimen wahrscheinlich nicht überlegen. Patienten mit guter Prognose im Rezidiv können als erste Linie der Rezidivtherapie Standardregime erhalten, alle Patienten mit ungünstigen Faktoren und mit konsekutivem Rezidiv (Zweitlinien-„salvage“) sollten definitiv Hochdosistherapie erhalten, nach den deutschen Daten konsekutiv sequenziell drei Zyklen Hochdosis Carboplatin-Etoposid. Je nach Prognosegruppe sind die Ergebnisse der „salvage“-Chemotherapie bei Rezidiven nach Erstlinientherapie unbefriedigend (49).

Bei platinrefraktären Erkrankungen sind die Ergebnisse unbefriedigend, daher wurden neue Medikamente in dieser Situation getestet (z. B. Paclitaxel, Docetaxel, Gemcitabin, Irinotecan und Oxaliplatin). Die Kombination aus Paclitaxel und Gemcitabin konnte dabei eine Wirksamkeit bei therapierefraktären Tumoren zeigen, beide Medikamente wirken synergistisch zu Cisplatin. Oxaliplatin zeigte ein Ansprechen auch bei tatsächlich cisplatinrefraktären Tumoren. Für Patienten mit gutem Allgemeinzustand und Knochenmarkreserve werden Kombinationen aus diesen Präparaten in der chemorefraktären Situation empfohlen (z. B. Gemcitabin und Oxaliplatin), weil ein kleiner Teil dieser Patienten lang anhaltende Remissionen erzielen kann (50).

Patienten sollten vorrangig in Studien behandelt werden. Dreifachkombinationen (Gemcitabin, Oxaliplatin, Taxol) werden getestet.

■ „salvage“-Chirurgie

Residualtumoren nach „salvage“-Chemotherapie sollten innerhalb von vier bis sechs Wochen nach Chemotherapie nach Markernormalisierung oder im Markerplateau reseziert werden. Bei steigenden Markern und fehlender Rationale medikamentöser Therapien kann eine Resektion der Residuen („desperate surgery“) indiziert sein, wenn eine Komplettre-

sektion möglich erscheint (25% Langzeitremissionen sind erreichbar) (51).

Behandlung von Hirnmetastasen

Meist treten Hirnmetastasen bei einem systemischen Progress auf (selten isoliert). Bei initialer Diagnose mit Hirnmetastasen ist die Überlebenswahrscheinlichkeit der Patienten immerhin noch 30–40%, schlechter ist es im Falle eines Rezidivs (5-Jahres-Überleben 2–5%) (52). Chemotherapie ist die Therapie der Wahl, eine konsolidierende Radiotherapie kann auch bei komplettem Ansprechen nach Chemotherapie von Nutzen sein. Bei isolierten Metastasen sollte eine chirurgische Resektion nach Chemotherapie erwogen werden.

Empfehlungen

zur Therapie von metastasierten Tumoren

- Geringgradig metastasierte Tumoren (TNM-Stadien II A/B) mit Markererhöhung sollten wie metastasierte Tumoren entsprechend den IGCCCG-Prognosekriterien behandelt werden („good prognosis“ – drei Zyklen PEB, „intermediate prognosis“ – vier Zyklen PEB). Patienten ohne Markererhöhung in diesen Stadien (vermutlich reife Teratome, Ausnahme: reine embryonale Karzinome) sollten einer RLA unterzogen werden (Grad C).
- Metastasierte Tumoren im Stadium \geq IIC, IGCCCG „good prognosis“ werden mit drei Zyklen PEB therapiert (Grad A).
- Metastasierte Tumoren im Stadium \geq IIC, IGCCCG „intermediate prognosis“ oder „poor prognosis“ werden mit vier Zyklen PEB therapiert (Grad A). Diese Patienten sollten in Studien behandelt werden.
- Eine Residualtumorresektion ist bei allen Nicht-Seminomen mit einem transversalen Durchmesser des Residualtumors \geq 1 cm indiziert.

- Seminome im Stadium II A und II B werden mit 30 Gy bzw. 36 Gy radiotherapiert (Grad B).
- Fortgeschrittene Seminome (Stadium \geq II C) werden wie Nicht-Seminome entsprechend IGCCCG mit drei oder vier Zyklen PEB therapiert (Grad B).
- Residualtumoren nach Chemotherapie von Seminomen werden grundsätzlich nicht operiert (Grad B).

F2.7 Nachsorge

Folgende generelle Aussagen zur Nachsorge sind wichtig:

- Die meisten Rezidive treten in den ersten zwei Jahren nach Therapieende auf.
- Spätrezidive können auch nach mehr als fünf Jahren auftreten, daher wird eine jährliche Nachsorge lebenslang empfohlen (53).
- Nach RLA sind Rezidive im Retroperitoneum sehr selten.
- Die Wertigkeit der konventionellen Röntgen-Thorax-Untersuchungen ist umstritten (54).
- Die Computertomographie des Thorax ist der Röntgen-Thorax-Untersuchung bei begründetem Rezidivverdacht vorzuziehen.
- Die Ergebnisse der Rezidivtherapie sind abhängig vom Tumolvolumen, daher ist eine Früherkennung anzustreben (55).
- Nach Chemotherapie und Radiotherapie besteht ein geringes Risiko für therapiessoziierte Zweitmalignome.

Literatur

Alle im Text genannten Literaturstellen entnehmen Sie bitte folgender Publikation: Albers P, Albrecht W, Algaba F, Bokemeyer C, Cohn-Cedermark G, Horwich A, Klepp O, Laguna MP, Pizzocaro G (2005) Guidelines on testicular cancer. Eur Urol 48(6): 885–894

Verfahren der Konsensbildung

Im Auftrag der Deutschen Krebsgesellschaft erstellt durch die AUO.

Autoren: Peter Albers, Kassel; Susanne Krege, Essen (AUO/DGU (Urologie)); Carsten Bokemeyer, Hamburg; Hans-Joachim Schmoll, Halle (AIO/DGHO); Rainer Souchon, Hagen (ARO/DEGRO)

Nach Eur Urol (2005) Dec; 48 (6): 885–894; Copyright: European Association of Urology (Übersetzungsgenehmigung liegt vor)

Leitlinienkoordinator: Peter Albers, Kassel

Die Leitlinie ging in der vorliegenden Fassung am 14. Oktober 2005 beim ISTO ein. Die Organisation einer ordnungsgemäßen Abstimmung mit anderen Fachgesellschaften und Arbeitsgemeinschaften der DKG war daher aus Zeitgründen nicht mehr möglich.

