

Serie

Susanne Kregel¹
 Peter Albers²
 Heinz Schmidberger³

Behandlung von nicht und mäßig metastasierten Hodentumoren

Zusammenfassung

Für niedrige Stadien des Hodentumors – beim Seminom wie Nichtseminom – liegen die Heilungsraten bei fast 100 Prozent. Dabei sind für die einzelnen Stadien meist mehrere Therapieoptionen verfügbar, um eine Gesundung zu erzielen. Die verschiedenen Behandlungsmöglichkeiten mit ihren Vor- und Nachteilen müssen mit dem Patienten diskutiert werden. Prospektiv geprüfte Risikofaktoren ermöglichen eine Selektion der Patienten für bestimmte Therapieoptionen. Auf diese Weise ist eine individuelle Therapieplanung möglich.

Schlüsselwörter: Hodenkarzinom, Keimzelltumor, Krebstherapie, Klassifikation, Strahlentherapie, adjuvante Therapie

Summary

Treatment of non-metastatic and moderate metastatic testicular cancer

Low volume testicular cancer – in seminoma as non-seminoma – cure rates of nearly 100 percent may be achieved. There are several different stage-dependent therapeutic options to cure the patient. These different options with all their advantages and disadvantages have to be discussed with the patient. Prospectively evaluated risk factors allow patient selection for differentiated therapy. By these means an individual therapeutic management for every patient becomes possible.

Key words: testicular cancer, germcell cancer, cancer therapy, classification, radiation therapy, adjuvant therapy

Bösartige Hodentumoren werden entsprechend der TNM-Klassifikation unterteilt. *T* bezieht sich auf die Größe des Tumors im Hoden, *N* auf das Ausmaß von Lymphknotenmetastasen und *M* auf Fernmetastasen. Zeigt sich bei einem Patienten mit Hodentumor eine unauffällige Bildgebung in der Ausbreitungsdiagnostik und normalisieren sich die Tumormarker im Blut nach der Hodenentfernung, handelt es sich um ein klinisches Stadium I (CS I). Patienten mit retroperitonealen Lymphknotenmetastasen bis maximal 2 cm im Querdurchmesser werden als klinisches Stadium CS IIA und Patienten mit Lymphknoten zwischen 2 und 5 cm im Querdurchmesser als klinisches Stadium CS IIB eingeteilt. Diese drei Stadien I, IIA und B werden als niedrige Stadien zusammengefasst. Die Heilungsraten für diese Tumorstadien liegen bei 98 bis 100 Prozent. Einerseits wird dies nur erreicht, wenn eine konsensuskonforme Therapie erfolgt, wie sie von der European Germ Cell Cancer Consensus Group empfohlen wird (2). Andererseits bestehen bei den niedrigen Stadien des Hodentumors jeweils mehrere Behandlungsoptionen mit den gleichen Heilungschancen. Hier muss der Patient informiert, die Therapie hinsichtlich der individuellen Situation abgewogen und gemeinsam mit dem Patienten eine Entscheidung getroffen werden. Im Folgenden werden getrennt für das Seminom und Nichtseminom im klinischen Stadium I (CS I) und IIA/B (CS IIA/B) die verschiedenen Therapiemöglichkeiten dargestellt.

- die Überwachungsstrategie (wait-and-see oder Surveillance)
- die adjuvante Bestrahlung
- die adjuvante Carboplatin-Monotherapie.

Trotz moderner Techniken der Bildgebung beträgt die Rate okkult retroperitonealer Lymphknotenmetastasen bei unauffälligem CT-Befund 20 Prozent. Mit dem Argument, dass 80 Prozent der Patienten keine okkulten Befunde haben und somit nicht therapiert werden müssen, kann die Überwachungsstrategie vertreten werden, zumal auch die 20 Prozent der Patienten, bei denen sich vorhandene okkulte Metastasen im Weiteren manifestieren, keine verminderten Heilungsraten haben. Andererseits können 20 Prozent sichere Rückfälle auch eine adjuvante Therapie begründen.

Ergebnisse von retrospektiven Studien und aktuell einer prospektiven Analyse konnten zeigen, dass Patienten mit einem Primärtumor > 4 cm und einer Infiltration ins Rete testis ein größeres Rezidivrisiko aufweisen (3, 4). In diesen Fällen sollte daher keine Empfehlung für die Überwachungsstrategie gegeben werden.

Kommt ein Patient für die Beobachtung infrage, muss er darauf aufmerksam gemacht werden, dass die Nachsorgeintervalle eingehalten werden sollten, um ein mögliches Rezidiv früh zu entdecken. Das Nachsorgeintervall sollte während der ersten beiden Jahre drei Monate nicht überschreiten, im dritten bis fünften Jahr wird die Überwachung alle vier Monate empfohlen. Neben der Computertomographie des Abdomens ist die Lunge zu kontrollieren.

Die adjuvante Bestrahlung wurde in den letzten Jahren aufgrund prospektiver Studienergebnisse sowohl hinsichtlich der Feldgröße als auch der Dosis modifiziert. Sie erfolgt derzeit paraaortal und

Seminom CS I

Beim Seminom im klinischen Stadium I stehen drei Behandlungsoptionen zur Verfügung:

¹ Klinik für Urologie (Direktor: Prof. Dr. med. Dr. h. c. Herbert Rübgen), Universitätsklinik Essen

² Klinik für Urologie (Direktor: Prof. Dr. med. Peter Albers), Klinikum Kassel gem. GmbH,

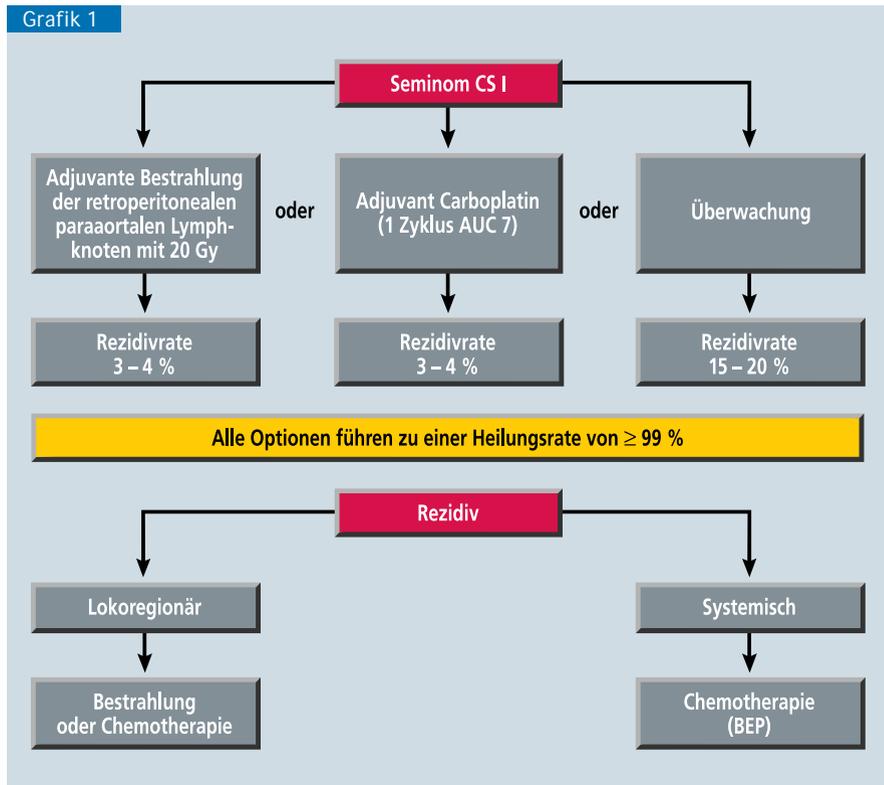
³ Klinik für Strahlentherapie und Radioonkologie (Direktor: Prof. Dr. med. Heinz Schmidberger), Universitätsklinik Göttingen

paracaval mit 20 Gy (5, 6). Diese werden fraktioniert mit 2 Gy pro Tag an fünf Tagen pro Woche appliziert. Die akuten Nebenwirkungen der Bestrahlung sind mild, meist WHO-Grad I bis II, und betreffen hauptsächlich den Gastrointestinaltrakt, beispielsweise Übelkeit. Die Fertilität wird mit den reduzierten Bestrahlungsvolumina nicht beeinträchtigt (7). Aussagen zur Induktion von Zweitmalignomen lassen sich nicht treffen, weil Langzeitdaten zu dieser niedrigen Bestrahlungsdosis noch nicht vorliegen. Die Rezidivrate liegt bei drei bis vier Prozent. Die Rezidive treten außerhalb des Bestrahlungsfeldes auf, im Becken oder im Mediastinum, und sind durch eine Cisplatin-haltige Polychemotherapie heilbar (5).

Die adjuvante Carboplatin-Monochemotherapie ist als Alternative zur Radiotherapie und zur Wait-and-see-Strategie anzusehen. In zahlreichen Phase-II-Studien mit einem oder zwei Kursen Carboplatin lag die Rezidivrate bei ein bis zwei Prozent (8). Inzwischen liegen die Ergebnisse einer prospektiven randomisierten Studie für den Vergleich der adjuvanten Bestrahlung mit einem Kurs Carboplatin vor. Nach einem Verlauf von vier Jahren (Median) ergaben sich keine signifikanten Unterschiede in der Rezidivrate, der Zeitdauer bis zum Rezidiv und dem Überleben (9). Carboplatin wird nach AUC 7 dosiert und kann über eine periphere Verweilkanüle ambulant verabreicht werden. Werden zwei Kurse gegeben, beträgt das Intervall vier Wochen.

Seminom CS IIA/B

Die Standardtherapie beim Seminom im klinischen Stadium IIA/B ist die Bestrahlung. Im Stadium IIA werden 30 Gy, fraktioniert mit 2 Gy pro Tag an fünf Tagen wöchentlich verabreicht, im Stadium IIB 36 Gy mit identischer Fraktionierung. Das Zielvolumen umfasst in beiden Stadien die paraaortalen beziehungsweise paracavalen und die ipsilateral iliacalen Lymphknoten. Das rezidivfreie Überleben liegt im CS IIA bei 95 Prozent, im CS IIB bei 89 Prozent, das Gesamtüberleben beträgt fast 100 Prozent (10). Im Stadium IIB bevorzugen einige Kliniken bereits eine Polychemotherapie mit drei Zyklen PEB (Cisplatin, Etoposid und



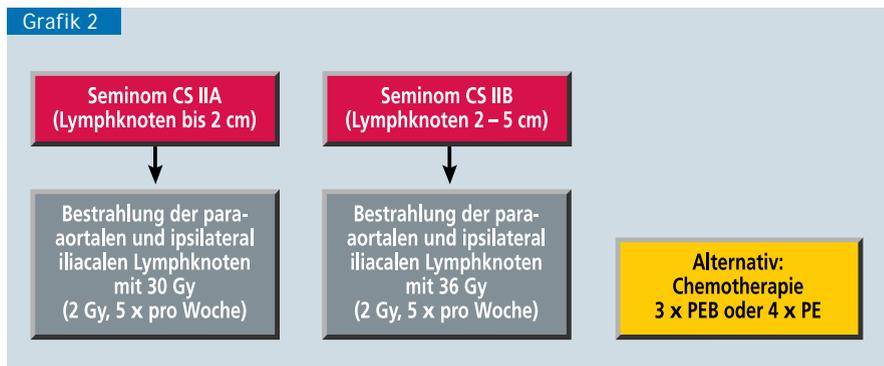
Behandlungsalgorithmus nach Orchiektomie unter Berücksichtigung der Risikofaktoren bei Patienten mit einem Seminom im klinischen Stadium I (CSI); AUC, „area under the curve“; PEB, Cisplatin, Etoposid, Bleomycin

Bleomycin) analog zu den fortgeschrittenen Seminomen mit guter Prognose laut der International Germ Cell Cancer Collaborative Group (IGCCCG).

Restbefunde nach Abschluss der Behandlung werden beim Seminom unabhängig von der Größe beobachtet (11). Ein positives PET-CT hat einen hohen Voraussagewert für noch vitales Tumorgewebe (12). In diesem Fall sollte das Vorgehen derzeit individuell entschieden werden. Eine Salvagebehandlung sollte in einer Polychemotherapie bestehen.

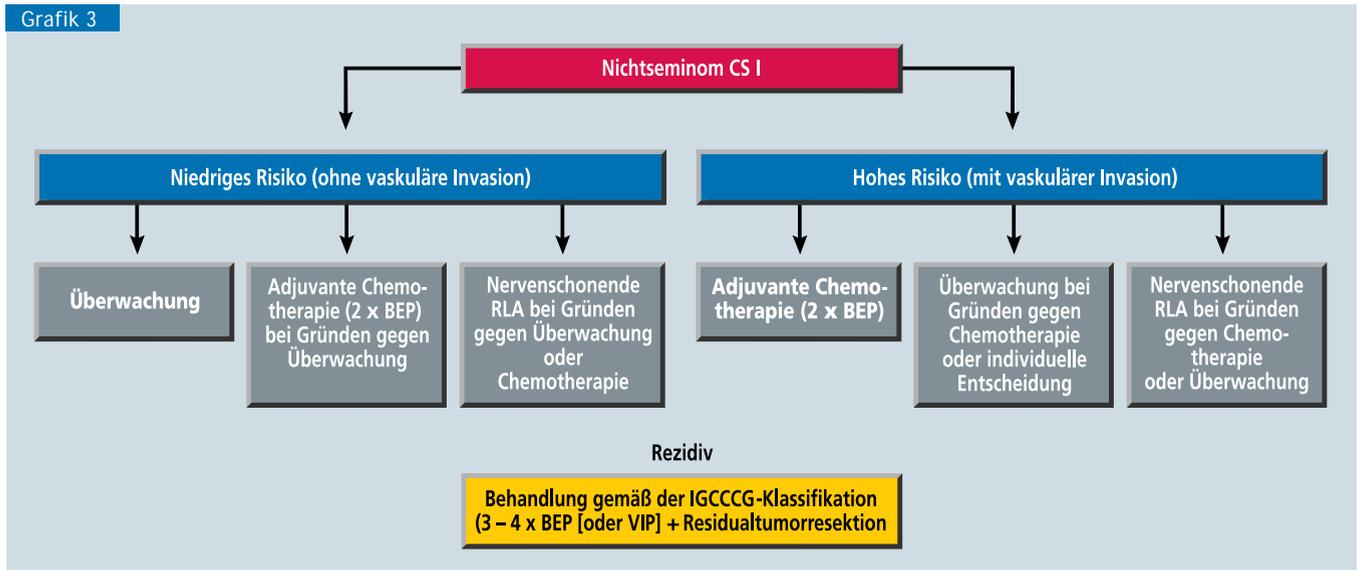
Nichtseminom CS I

Die Rate an okkulten Metastasen liegt beim Nichtseminom im klinischen Stadium I bei 30 Prozent. Berücksichtigt man den Risikofaktor der vaskulären Invasion (VI) im Primärtumor, beträgt die Metastasierungsrate bei einer vorhandenen VI 53 Prozent, bei fehlender VI 23 Prozent (13, 14). Die Vorhersage für Patienten ohne okkulte Metastasen kann auf 87 Prozent verbessert werden, wenn die Proliferationsrate des Tumors (MIB-1)



Behandlungsalgorithmus bei Patienten mit Seminom im klinischen Stadium IIA/B (CSIIA/B) PEB, Cisplatin, Etoposid, Bleomycin; PE, Cisplatin, Etoposid

Grafik 3



Behandlungsalgorithmus nach Orchiektomie unter Berücksichtigung der Risikofaktoren bei Patienten mit einem Nichtseminom im klinischen Stadium I (CSI); RLA, retroperitoneale Lymphadenektomie; BEP, Bleomycin, Etoposid; CS, klinisches Stadium; VIP, Vinblastin, Ifosamid, Cisplatin; IGCCCG, International Germ Cell Cancer Collaborative Group

und der Anteil embryonalen Karzinoms am Tumor berücksichtigt werden (14).

Die Therapie des Patienten mit Nichtseminom im klinischen Stadium I sollte daher risikoadaptiert durchgeführt werden:

- Überwachungsstrategie für Patienten ohne vaskuläre Invasion (geringes Risiko)
- adjuvante Polychemotherapie (2 × PEB) für Patienten mit vorhandener vaskulärer Invasion (hohes Risiko).

Die Überwachungsstrategie bedarf einer mindestens dreimonatlichen CT-Kontrolle und bei markerpositiven Patienten einer monatlichen Prüfung der Tumormarker im ersten Nachsorgejahr (15). Im Fall eines Rezidivs beziehungsweise Tumorprogresses kann durch eine Polychemotherapie mit drei bis vier Zyklen PEB gemäß der IGCCCG-Klassifikation in nahezu 100 Prozent eine Heilung erreicht werden. Die akuten Nebenwirkungen nach zwei adjuvanten Zyklen PEB bei Hochrisikopatienten sind gering, die Beeinträchtigung der Fertilität ist vorübergehend (16, 17). Hinweise für eine Langzeittoxizität ergaben sich aus bisherigen Studien nicht (16). Ob nach einer adjuvanten Chemotherapie die Rate an Zweitmalignomen steigt, lässt sich derzeit nicht abschließend beurteilen. Die Rezidivrate liegt bei zwei Prozent.

Wenn der Patient keine risikoadaptierte Therapie wünscht und weder eine

adjuvante Chemotherapie noch eine Überwachungsstrategie infrage kommen, zum Beispiel wegen Kontraindikationen, fehlender Compliance, besteht eine dritte Therapieoption in der nerven-erhaltenden retroperitonealen Lymphadenektomie (RLA). Diese umfasst für den rechten und linken Hodentumor ein jeweils modifiziertes Feld, wie sich aus Studien zur Metastasenverteilung ergab. Die schwerwiegendste Komplikation einer kompletten beidseitigen RLA besteht in der retrograden Ejakulation. Bereits durch die Modifizierung des Feldes kann die antegrade Ejakulation in 80 Prozent erhalten werden. Eine weitere Verbesserung ist durch ein nervschonendes Vorgehen zu erzielen. Dennoch muss in Abhängigkeit von der Erfahrung des Operateurs in bis zu acht Prozent mit einem Ejakulationsverlust gerechnet werden. Das Risiko für intraoperative Komplikationen beträgt neun Prozent (18). Findet man Metastasen, kann sich an die Operation eine Chemotherapie anschließen, die das Rezidivrisiko durch zwei Zyklen PEB auf drei Prozent reduziert. Ohne diese adjuvante Chemotherapie des dann metastasierten Patienten beträgt die Rezidivrate in Abhängigkeit vom Metastasenvolumen bis 50 Prozent. Nur ein bis zwei Prozent der Rezidive treten jedoch nach RLA im Retroperitoneum auf, das erleichtert die Nachsorge.

Nichtseminom CS IIA/B

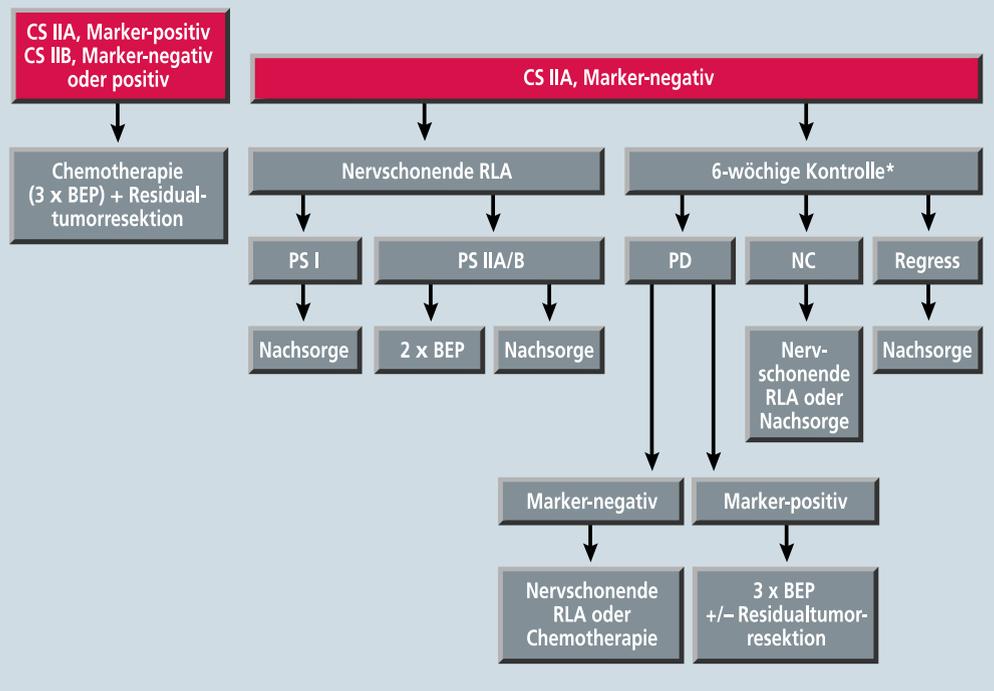
Patienten mit erhöhten Markern sollten entsprechend der fortgeschrittenen Stadien nach IGCCCG mit drei Kursen einer Polychemotherapie, beispielsweise PEB, behandelt werden (19). Restbefunde sind im Rahmen einer Residualtumorresektion zu entfernen. Dies ist im CS IIA in neun bis 17 Prozent der Fall, im CS IIB in 13 bis 39 Prozent. Eine diagnostische Methode, mit der nekrotische Restbefunde von vitalen Resten beziehungsweise reifem Teratom differenziert werden können, ist bisher nicht verfügbar. Das PET-CT hat beim Nichtseminom keine Bedeutung.

Lediglich im markernegativen Stadium IIA kann eine nervschonende RLA sinnvoll sein. In zwölf bis 13 Prozent der Fälle wird sich ein pathologisches Stadium I ergeben. Durch die klärende Operation wird den betroffenen Patienten eine unnötige Chemotherapie erspart. Findet man Metastasen, kann das Rezidivrisiko durch eine zusätzliche Chemotherapie mit nur zwei Kursen PEB auf bis zu sieben Prozent gesenkt werden (20).

Bei sehr kleinen Befunden kann auch zunächst eine engmaschige Nachsorge gewählt werden.

Manuskript eingereicht: 11. 2. 2005, revidierte Fassung angenommen: 13. 6. 2005

Grafik 4



Behandlungsoptionen bei Patienten mit einem Nichtseminom im klinischen Stadium IIA/B (CSIIA/B); *Bestimmung der Tumormarker alle 6 Wochen und CT in kurzen Intervallen. CS, Klinisches Stadium; BEP, Bleomycin, Etoposid; PS, pathologisches Stadium; PD, „progressive disease“; NC, „no change“ = gleichbleibender Befund

Die Autoren erklären, dass kein Interessenkonflikt im Sinne der Richtlinien des International Committee of Medical Journal Editors besteht.

Zitierweise dieses Beitrags:
Dtsch Arztebl 2005; 102:A 3191–3194 [Heft 46]

Literatur

- Sobin LH, Wittekind Ch, Hrsg.: UICC: TNM classification of malignant tumours, 6th edition. New York: Wiley-Liss 2002.
- Schmoll HJ, Souchon R, Krege S et al.: European consensus on diagnosis and treatment of germ cell cancer: a report of the European Germ Cell Cancer Consensus Group (EGCCCG). Ann Oncol 2004; 15: 1377–99.
- Warde P, Specht L, Horwich A et al.: Prognostic factors for relapse in stage I seminoma managed by surveillance. J Clin Oncol 2002; 20: 4448–52.
- Aparicio J, Garcia Del Muro X, Maroto P et al.: Multicenter study evaluating a dual policy of postorchidectomy surveillance and selective adjuvant single-agent carboplatin for patients with clinical stage I seminoma. Ann Oncol 2003; 14: 867–72.
- Classen J, Schmidberger H, Meisner Ch et al.: Paraaortic irradiation for stage I testicular seminoma: Results of a prospective study in 675 patients. Br J Cancer 2004; 90: 2305–11.
- Jones WG, Fossa SD, Mead GM et al.: A randomised trial of two radiotherapy schedules in the adjuvant treatment of stage I seminoma (MRC TE 18). Eur J Cancer 2001; 37 (Suppl. 6): 157, Abstract 572.
- DeSantis M, Albrecht W, Höltl W, Pont J: Impact of cytotoxic treatment on long-term fertility in patients with germ cell cancer. Int J Cancer 1999; 83: 864–5.
- Dieckmann KM, Bruggeboes B, Pichlmeier U et al.: Adjuvant treatment of clinical stage I seminoma: is a single course of carboplatin sufficient? Urology 2000; 55: 102–6.
- Oliver RT, Mason M, von der Maase H et al. on behalf of the MRC Testis Tumour Group and the EORTC GU Group: A randomised comparison of single-agent carboplatin with radiotherapy in the adjuvant treatment of stage I seminoma of the testis, following orchidectomy: MRC TE 19/ EORTC 30982. Proc Am Soc Clin Oncol 2004; 23: 385, Abstract 4517.
- Classen J, Schmidberger H, Meisner C et al.: Radiotherapy for stage IIA/B testicular seminoma: final report of a prospective multicenter clinical trial. J Clin Oncol 2003; 21: 1101–6.
- Albers P, Weissbach L, Krege S et al.: Prediction of necrosis after chemotherapy of advanced germ cell tumors: results of a prospective multicenter trial of the German Testicular Cancer Study Group. J Urol 2004; 171: 1835–8.
- De Santis M, Becherer A, Bokemeyer C et al.: 2–18 fluoro-deoxy-D-glucose positron emission tomography reliable predictor for viable tumor in postchemotherapy seminoma: an update of the prospective multicentric SEMPET trial. J Clin Oncol 2004; 22: 1034–9.
- Ondrus D, Matoska J, Belan V et al.: Prognostic factors in clinical stage I nonseminomatous germ cell testicular tumors: rationale for different risk-adapted treatment. Eur Urol 1998; 33: 562–6.
- Laguna MP, Klepp O, Horwich A et al.: Guidelines on testicular cancer, European Association of Urology, March 2004, www.uroweb.org.
- Albers P, Siener R, Kliesch S et al.: Risk factors for relapse in clinical stage I nonseminomatous testicular germ cell tumors: results of the German Testicular Cancer Study Group trial. J Clin Oncol 2003; 21: 1505–12.
- Pont J, Albrecht W, Postner G et al.: Adjuvant chemotherapy for high-risk clinical stage I nonseminomatous testicular germ cell cancer: long-term results of a prospective trial. J Clin Oncol 1996; 14: 441–8.
- Bohlen D, Burkhard FC, Mills R et al.: Fertility and sexual function following orchidectomy and two cycles of chemotherapy for stage I high risk nonseminomatous germ cell cancer. J Urol 2001; 165: 441–4.
- Heidenreich H, Albers P, Hartmann M et al.: Complications of primary nerv-sparing retroperitoneal lymph node dissection on clinical stage I nonseminomatous germ cell tumors of the testis. German Testicular Cancer Study Group. J Urol 2003; 169: 1710–4.
- International Germ Cell Cancer Collaborative Group (IGCCCG). The International Germ Cell Consensus classification: a prognostic factor based staging system for metastatic germ cell cancer. J Clin Oncol 1997; 15: 594–603.
- Weissbach L, Bussar-Maatz R, Flechtner H et al.: RPLND or primary chemotherapy in clinical stage IIA/B nonseminomatous germ cell tumors? Results of a prospective multicenter trial including quality of life assessment. Eur Urol 2000; 37: 582–94.

Anschrift für die Verfasser:
Priv.-Doz. Dr. med. Susanne Krege
Klinik für Urologie, Universitätsklinik Essen
Hufelandstraße 55, 45122 Essen
E-Mail: susanne.krege@uni-essen.de

In der Serie zum Hodentumor sind bisher erschienen:

Diagnostik des Hodentumors
Winter E et al.
Dtsch Arztebl 2005; 102:A 3021–3025 [Heft 44]

Präkanzerose der Hodentumoren: Testikuläre intraepitheliale Neoplasie
Dieckmann, KP et al.
Dtsch Arztebl 2005; 102:A 3106–3109 [Heft 45]