

Michael Bamberg¹
Hans-Joachim Schmoll²
Lothar Weißbach³

Diagnostik und Therapie von Hodentumoren

Die interdisziplinäre Arbeitsgruppe hat Experten der Arbeitsgemeinschaft für urologische (AUO), internistische (AIO) und radiologische Onkologie (ARO) der Deutschen Krebsgesellschaft sowie Vertreter des Onkologischen Arbeitskreises der Deutschen Gesellschaft für Urologie und zwei Pathologen einbezogen. Auf vier Arbeitstreffen (5. 4., 13. 6., 23. 9., 15. 12. 1995) konnten die sich an den Erkrankungsstadien orientierenden Vorgehensweisen abgestimmt werden. Die Ergebnisse dieser Arbeitssitzungen wurden anlässlich einer interdisziplinären Hodentumorkonferenz am 31. Mai und 1. Juni 1996 verabschiedet. In Folgekonferenzen wird es möglich und notwendig sein, den derzeitigen Konsensus aktuellen Erkenntnissen anzupassen und weiterzuentwickeln.

Die einheitlichen Maßnahmen für das diagnostische und therapeutische Vorgehen bei Hodentumoren werden im folgenden definiert. Die Basis der Vorgehensweise ist der derzeitige internationale Wissensstand, der für die meisten Situationen und Stadien die Definition eines standardisierten Vorgehens zuläßt. Abweichungen hiervon sind nur in begründeten Einzelfällen sowie im Rahmen von prospektiven Studien zulässig. Lediglich die therapeutische Vorgehensweise im Stadium I und II A/B des nicht seminomatösen Hodentumors wird nicht einheitlich gesehen; entsprechend ist der Dissens wiedergegeben. Es ist zu hoffen und davon auszugehen, daß in einer Nachfolgekonzferenz auch für diese Fragestellungen eine einheitliche Meinungsbildung zustande kommt.

Operation des Primärtumors

Bei klinischem Verdacht auf einen malignen Hodentumor durch Palpation und Sonographie des Skrotalinhaltes sollte eine orientierende Dia-

Die Vertreter der an der Diagnostik und Therapie von Hodentumoren beteiligten Fachgesellschaften arbeiten seit 1988 in einer interdisziplinären Arbeitsgruppe zusammen. Diese Urologen, internistischen Onkologen und Radiotherapeuten haben in der Vergangenheit wesentlich dazu beigetragen, daß in Deutschland entsprechende Studien aktiviert wurden und spezielles Fachwissen durch Symposien und Arbeitstagen verbreitet werden konnte. Ziel ist es, die Diagnostik und Therapie von Patienten mit Hodentumoren zu vereinheitlichen und ihre Qualität zu verbessern.

gnostik durchgeführt werden: Röntgenuntersuchung des Thorax in zwei Ebenen, Sonographie des Abdomens und Abnahme von Blut für die Bestimmung der Tumormarker (α -Fetoprotein, β -HCG, PLAP, LDH).

Primärer Tumor

Die Ablatio testis zur operativen Entfernung des Primärtumors ist keine Notfalloperation, sondern von aufgeschobener Dringlichkeit, das heißt, die Operation soll unter regulären Bedingungen stattfinden. Verzögerungen um einige Tage, zur Erfüllung der präoperativen Minimalanforderungen, sind prognostisch nicht relevant.

Folgende Minimalanforderungen bei dem Verdacht auf Hodentumor sollten vor der Operation erfüllt sein: Palpation und Sonographie des Skrotalinhaltes, Blutentnahme zur

Bestimmung der Tumormarker β -HCG, α -Fetoprotein (AFP), plazentare alkalische Phosphatase (PLAP) und Laktatdehydrogenase (LDH).

Die Schnittführung erfolgt in der Leiste (inguinale Ablatio testis). Der Samenstrang sollte während der Luxation des Skrotalinhaltes mit einer Darmklemme oder mit einem Gummizügel abgeklemmt sein. Eine Indikation zur verzögerten Ablatio testis besteht im Falle von ausgedehnten symptomatischen Metastasen, zum Beispiel Dyspnoe, Hämoptoe bei pulmonaler Metastasierung oder neurologischen Symptomen bei ZNS-Metastasen. In diesen Fällen muß zunächst eine Chemotherapie erfolgen; der Primärtumor wird nach Abschluß der Chemotherapie operiert.

Tumor im kontralateralen Hoden oder Einzelhoden

Hat der kontralaterale Hoden beziehungsweise Einzelhoden einen Tumor und wünscht der Patient die Erhaltung der Fertilität, so kann eine Tumorenukleation durchgeführt werden. Bei Nachweis von testikulärer, intraepithelialer Neoplasie (TIN) in den der Enukleation angrenzenden Bereichen oder anderen Lokalisationen (Biopsie) muß entsprechend dem nachstehend erläuterten Verfahren behandelt werden.

Pathologische Diagnostik

Das Makropräparat des Hodens ist fächerförmig mit horizontalen Schnitten aufzuarbeiten, so daß in jeder histologischen Schnittebene eine mögliche Invasion des Tumors in die Anhangsgebilde erkannt werden kann. Die histologische Klassifikation des primären Hodentumors richtet sich nach den aktuellen WHO-Kriterien. Die im Tumor erkennbaren unterschiedlichen histologischen Formationen müssen aufgeführt werden. Für die klinische Vorgehensweise genügt die histologische Unter-

¹ Klinik für Strahlentherapie (Leiter: Prof. Dr. med. Michael Bamberg), Universität Tübingen

² Klinik für Innere Medizin IV (Direktor: Prof. Dr. med. Hans-Joachim Schmoll), Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg

³ Urologische Abteilung (Leiter: Prof. Dr. med. Lothar Weißbach), Krankenhaus am Urban, Berlin

scheidung des Seminoms vom Nicht-Seminom.

Obligat ist eine immunhistologische Zytokeratinfärbung zur sicheren Differenzierung von Seminom und embryonalem Karzinom. Darüber hinaus muß – im klinischen Stadium I ohne Hinweis auf Metastasen – eine Beurteilung der Gefäßinvasion erfolgen, da dieses pathohistologische Merkmal mit der Metastasierung des Primärtumors korreliert. Unter Gefäßinvasion werden morphologische Situationen verstanden, bei denen die Präsenz von Tumorzellen im Lumen der Blutgefäße oder Lymphbahnen evident, das heißt unzweideutig ist. Dabei muß sicher ausgeschlossen werden, daß es sich um eine artifizielle Tumorzellverschleppung bei der histologischen Aufarbeitung gehandelt hat. Im Zweifelsfall muß eine immunhistologische Färbung mit dem Endothelmarker CD31 erfolgen.

Bestimmung des klinischen Stadiums und Prognose

Tumormarker

Die Bestimmung der Tumormarker β -HCG, α -Fetoprotein (AFP), plazentare alkalische Phosphatase (PLAP; nur beim Seminom) und Laktatdehydrogenase (LDH) ist obligat vor Einleitung der Primärtherapie. Handelt es sich um ein klinisches Stadium I, so erfolgt fünf bis sechs Tage nach der Ablatio testis die zweite Bestimmung der Tumormarker. Ein Stadium I kann nur bei postoperativer Markernormalisierung angenommen werden. Weitere Bestimmungen der PLAP sind nur beim Seminom sinnvoll.

Wird eine Chemotherapie durchgeführt, so müssen jeweils vor Beginn eines neuen Zyklus die Marker bestimmt werden. Eine Markerbestimmung während einer laufenden Chemotherapie oder unmittelbar danach ist nicht sinnvoll, da aufgrund des Tumorzellzerfalls falsch-hohe Werte gemessen werden können. Die Laktatdehydrogenase (LDH) ist ein unspezifischer Marker, der mit der Prognose metastasierter Stadien korreliert und deshalb eine notwendige Ergänzung zu den spezifischen Markern darstellt.

Radiologische Diagnostik

Obligat ist eine computertomographische Untersuchung von Abdomen und Thorax. Unerlässlich ist hierbei die Anwendung von oralem und intravenösem Kontrastmittel. Die Schichtführung erfolgt kontinuierlich in kraniokaudaler Richtung mit einer Schichtdicke von maximal 10 mm (besser von 8 mm). Zusätzlich wird die Leber mit engem Fenster dargestellt. Bei Einsatz eines Spiral-Computertomogramms sollten in kranio-kaudaler Schichtführung die Spiral-Parameter 8/12/8 mm (Kollimation/Tischvorschub/Inkrement) eingehalten werden. Bei der Computertomographie des Thorax muß eine Darstellung im Weichteil- und im Lungenfenster erfolgen. Für das Spiral-CT im Thoraxbereich werden die Parameter 5/8/4 mm (Kollimation/Tischvorschub/Inkrement) empfohlen. Fakultativ ist eine zusätzliche sonographische Untersuchung des Abdomens – als Ausgangsdiagnostik für sonographische Verlaufskontrollen.

Schädel-CT und Skelettszintigraphie sind nur dann indiziert, wenn durch die vorangegangenen Untersuchungen bereits eine ausgedehnte Metastasierung festgestellt worden ist oder wenn eine hinweisende klinische Symptomatik vorliegt.

Eine routinemäßige Lymphographie ist nicht indiziert.

Testikuläre intraepitheliale Neoplasie im kontralateralen Hoden

Die kontralaterale Hodenbiopsie ist bei allen Patienten mit germinalem Hodentumor zur Früherkennung eines kontralateralen Zweitumors durchzuführen. Die TIN ist als obligate Präkanzerose der testikulären Keimzelltumoren bereits viele Jahre vor der klinischen Tumormanifestation im Hoden vorhanden. Der Hoden wird am oberen Pol ungezielt biopsiert (sogenannte Window-Biopsie). Das reiskorngroße Biopsat muß in Stievelösung oder notfalls in Bouinscher Lösung fixiert werden, keinesfalls aber in Formalin. Der Nachweis der TIN erfolgt immunhistologisch durch Nachweis der placentaren alkalischen Phosphatase

(PLAP) oder im Semidünnschnittverfahren.

Bei extragonadalem Keimzelltumor ist eine bilaterale Hodenbiopsie zum Ausschluß einer ein- oder beidseitigen TIN zu empfehlen. Die Biopsie sollte vor und bei TIN-Nachweis in der prätherapeutischen Biopsie auch nach Ende der Chemotherapie durchgeführt werden.

Therapie der tubulären intraepithelialen Neoplasie

Die Behandlung hängt von der Gesamtsituation des Patienten ab. Die Therapie der Wahl ist eine Bestrahlung mit der Standard-Dosis von 20 Gy, verabreicht in zehn Fraktionen zu je 2 Gy innerhalb von zwei Wochen. Nachfolgend ist die Kontrolle des Serum-Testosterons erforderlich.

Ist neben dem TIN-betroffenen Hoden noch ein kontralateraler gesunder Hoden vorhanden, so kann die Strahlentherapie wegen der Abschirmungsprobleme nicht durchgeführt werden. Diese Situation kann im Rahmen der Fertilitätsdiagnostik oder beim extragonadalen Keimzelltumor auftreten; die Therapie besteht dann in der Entfernung des betroffenen Hodens.

Wenn wegen Metastasen oder unter adjuvanter Indikation eine Chemotherapie vorgesehen ist, sollte zunächst keine Radiotherapie der TIN erfolgen, da durch die Summation von Chemotherapie und Bestrahlung zu starke Schäden an den Leydigzellen zu erwarten sind. Etwa sechs Monate nach Abschluß der Chemotherapie sollte deshalb eine Kontrollbiopsie erfolgen. Findet sich dann eine TIN-Persistenz, sollte erst dann bestrahlt werden. Eine Orchiektomie des TIN-befallenen Hodens kann erfolgen, wenn dies ausdrücklich vom Patienten gewünscht wird, zum Beispiel in Falle einer „Karzinophobie“. Eine Überwachungsstrategie anstelle von Bestrahlung oder Chemotherapie sollte nur in besonders gelagerten Einzelfällen erwogen werden, zum Beispiel bei Kinderwunsch und wenn gleichzeitig im Spermogramm zumindest eine Oligozoospermie besteht. Methoden der assistierten Konzeption sollten hierbei frühzeitig zum Einsatz gelangen.

Therapie des Seminoms

Klinisches Stadium I

Die Standardtherapie im Stadium I ist nach Ablatio testis die adjuvante Bestrahlung der infradiaphragmalen paraaortalen Lymphknotenstationen mit einer Zielvolumendosis von 26 Gy (Fraktionierung 2,0 Gy; fünf mal pro Woche). Die obere Feldgrenze ist die Oberkante von BWK 11, die untere die Unter-

dukation der Strahlendosis sowie die Evaluation einer adjuvanten Carboplatinbehandlung im Stadium I, anstelle der adjuvanten Radiatio.

Klinisches Stadium IIA

Die Behandlung im Stadium IIA besteht in der Bestrahlung der infradiaphragmalen paraaortalen und der ipsilateralen iliakalen Lymphknotenstationen mit einer Zielvolumendosis von 30 Gy (Fraktion 2,0 Gy; fünf Tage

grenzen liegen wie beim Stadium IIA. Die seitlichen Feldgrenzen müssen gegebenenfalls an die Ausdehnung der Lymphknotenmetastasierung angepaßt werden. Vier Wochen nach Abschluß der Therapie erfolgt eine computertomographische Kontrolle.

Klinisches Stadium IIC – III

Standard ist die cisplatinhaltige Chemotherapie. Die Anzahl der Therapiezyklen richtet sich nach der

Tabelle 1

Prognose – Definition der International germ cell cancer classification group (IGCCCG 1997)

Gute Prognose		Überlebensrate 95%
Nicht-Seminom	<ul style="list-style-type: none"> ▶ Testis/primärer retroperitonealer Tumor und ▶ „niedrige Marker“ und ▶ keine nicht-pulmonalen viszerale Metastasen 	„niedrige Marker“ – AFP < 1 000 ng/ml und – HCG < 1 000 ng/ml (5 000 IU/I) und – LDH < 1,5 x Normalwert
Seminom	<ul style="list-style-type: none"> ▶ jede Primärlokalisierung und ▶ jede Markerhöhe und ▶ keine nicht-pulmonalen viszerale Metastasen 	
Intermediäre Prognose		Überlebensrate 80%
Nicht-Seminom	<ul style="list-style-type: none"> ▶ Testis/primärer retroperitonealer Tumor und ▶ „intermediäre Marker“ und ▶ keine nicht-pulmonalen viszerale Metastasen 	„intermediäre Marker“ – AFP 1 000 – 10 000 ng/ml oder – HCG 1 000 – 10 000 ng/ml (5 000 – 50 000 IU/I) oder – LDH 1,5 – 10 x Normalwert
Seminom	<ul style="list-style-type: none"> ▶ jede Primärlokalisierung und ▶ jede Markerhöhe und ▶ nicht-pulmonale viszerale Metastasen (Leber, Skelett, ZNS, Intestinum) 	
Schlechte Prognose		Überlebensrate 50%
Nicht-Seminom	<ul style="list-style-type: none"> ▶ primärer mediastinaler Keimzelltumor oder ▶ Testis/retroperitonealer Tumor mit ▶ nicht-pulmonalen viszerale Metastasen (Leber, Skelett, ZNS, Intestinum) oder ▶ „hohem Marker“ 	„hohe Marker“ – AFP > 10 000 ng/ml oder – HCG > 10 000 ng/ml (50 000 IU/I) oder – LDH > 10 x Normalwert

kante von LWK 4. Das Feld erstreckt sich nach lateral bis zur seitlichen Begrenzung der Wirbelkörperquerfortsätze. Rezidive innerhalb des Strahlenfeldes wurden nicht beobachtet. Insgesamt besteht eine Rezidivrate von etwa drei bis vier Prozent und eine nahezu hundertprozentige Überlebenswahrscheinlichkeit. Lehnt ein Patient die Bestrahlung ab, kommt eine „Überwachungsstrategie“ in Betracht („watch and wait“-Strategie). Derzeitige wissenschaftliche Fragestellungen in diesem Stadium sind die weitere Re-

pro Woche). Die obere Feldgrenze liegt wie im klinischen Stadium I, die untere Feldgrenze wird durch das Dach der Hüftgelenkspfanne gebildet. Vier Wochen nach Abschluß der Therapie erfolgt eine computertomographische Kontrolle.

Klinisches Stadium IIB

Es werden die infradiaphragmalen paraaortalen und ipsilateralen iliakalen Lymphknotenstationen mit einer Zielvolumendosis von 36 Gy bestrahlt. Die oberen und unteren Feld-

Anzahl der Kombinationspartner von Cisplatin. Wird neben Cisplatin nur Etoposid (PE) gegeben, so müssen insgesamt vier Zyklen im Abstand von jeweils drei Wochen gegeben werden. Werden Cisplatin, Etoposid und Bleomycin oder Ifosfamid (PEB; PEI) verabreicht, so sind insgesamt drei Zyklen ausreichend. Eine Carboplatin-Monotherapie ist noch Gegenstand wissenschaftlicher Untersuchungen; als Standardtherapie kann Carboplatin beim fortgeschrittenen Seminom nicht empfohlen werden.

Therapie des Nicht-Seminoms

Klinisches Stadium I

Für die Therapieempfehlung im klinischen Stadium I wurde kein Konsens gefunden. Etwa 30 Prozent dieser Patienten haben klinisch okkulte Metastasen. Im Anschluß an die Ablatio testis existieren vier alternative Vorgehensweisen mit gleicher Heilungsrate, jedoch unterschiedlicher Morbidität:

a) Ejakulationsprotektive retroperitoneale Lymphadenektomie

Bei der ejakulationsprotektiven retroperitonealen Lymphadenektomie besteht der Vorteil in der histologischen Objektivierung des Stadiums, in der niedrigeren Rezidivrate (zwölf Prozent), im Rezidivmuster Lunge und in der einfacheren Nachsorge. Der Nachteil liegt in der operativen Morbidität: etwa 70 Prozent der Patienten werden „unnötig“ operiert; der Ejakulationsverlust liegt zwischen fünf und zehn Prozent; trotz Operation ist eine Chemotherapie bei zwölf Prozent erforderlich.

b) Überwachungsstrategie mit intensiver Nachsorge des Patienten („watch and wait“)

Der Vorteil liegt darin, daß kein Progreß bei 70 Prozent der Patienten zu verzeichnen ist, keine Therapiemorbidity auftritt und die Ejakulation erhalten bleibt. Der Nachteil besteht in der Notwendigkeit einer höheren Compliance, einer Rezidivrate von 30 Prozent (bei Nachweis von Gefäßinvasion 50 Prozent, bei fehlendem Nachweis von Gefäßinvasion 15 Prozent), in der schwierigeren Nachsorge (zwei Drittel der Progression im Retroperitoneum) und in der höheren psychischen Belastung.

c) Adjuvante Chemotherapie

Bei der adjuvanten Chemotherapie (2 x PEB) liegt der Vorteil im geringen Rezidivrisiko (< 1 Prozent) und in der einfacheren Nachsorge. Der Nachteil besteht in der akuten Chemotherapietoxizität für alle Patienten (70 Prozent unnötig therapiert) und in Fertilitätsstörungen unklaren Ausmaßes.

d) Risikoadaptiertes Vorgehen

Beim Nachweis von Gefäßinbrüchen (Lymph- oder Blutgefäße) besteht ein Rezidivrisiko von zirka 50

Prozent (zwei Kurse adjuvante Chemotherapie [PEB]). Bei fehlendem Nachweis von Gefäßinbrüchen liegt das Rezidivrisiko bei etwa 15 Prozent („watch and wait“; Überwachungsstrategie). Der Vorteil dieser Strategie liegt im geringen Rezidivrisiko bei Hochrisikopatienten (< 1 Prozent) nach Chemotherapie, im geringen Rezidivrisiko (15 Prozent) bei Niedrigrisikopatienten mit Überwachungsstrategie und in der Vermeidung „unnötiger“ Therapie (Operati-

on oder Chemotherapie) bei der Mehrzahl der Patienten mit niedrigem Risiko. Der Nachteil besteht darin, daß auch in der Hochrisikogruppe zirka 50 Prozent der Patienten unnötig therapiert werden. Der histologische Nachweis von Gefäßinbrüchen hat derzeit leider noch keinen Eingang in die Routine-Untersuchung des Pathologen gefunden.

a) Primäre nervschonende Lymphadenektomie und adjuvante Chemotherapie

Bei der primären, nervschonenden Lymphadenektomie und der adjuvanten Chemotherapie (2 Zyklen PEB) liegt der Vorteil in der histologi-

Tabelle 2			
Chemotherapie-Protokolle			
PEB			
Cisplatin	20 mg/m ² i.v.	½ h Inf.	Tag 1, 2, 3, 4, 5
Etoposid	100 mg/m ² i.v.	1 h Inf.	Tag 1, 2, 3, 4, 5
Bleomycin	15 mg/m ² i.v.	Bolus	Tag 2, 8, 15
Wiederholung Tag 22	drei Zyklen (Seminom; Nicht-Seminom gute/intermediäre Prognose) oder vier Zyklen (schlechte Prognose)		
PEI			
Cisplatin	20 mg/m ² i.v.	½ h Inf.	Tag 1, 2, 3, 4, 5
Etoposid	75 mg/m ² i.v.	1 h Inf.	Tag 1, 2, 3, 4, 5
Ifosfamid	1,200 mg/m ² i.v.	1 h Inf.	Tag 1, 2, 3, 4, 5
Wiederholung Tag 22	drei Zyklen (Seminom; Nicht-Seminom gute/intermediäre Prognose) oder vier Zyklen (schlechte Prognose)		
PE			
Cisplatin	20 mg/m ² i.v.	½ h Inf.	Tag 1, 2, 3, 4, 5
Etoposid	100 mg/m ² i.v.	1 h Inf.	Tag 1, 2, 3, 4, 5
Wiederholung Tag 22	vier Zyklen (Seminom; Nicht-Seminom gute/intermediäre Prognose)		

on oder Chemotherapie) bei der Mehrzahl der Patienten mit niedrigem Risiko. Der Nachteil besteht darin, daß auch in der Hochrisikogruppe zirka 50 Prozent der Patienten unnötig therapiert werden. Der histologische Nachweis von Gefäßinbrüchen hat derzeit leider noch keinen Eingang in die Routine-Untersuchung des Pathologen gefunden.

Klinisches Stadium IIA/B

Für die Therapieempfehlung im klinischen Stadium IIA/B wurde kein Konsens gefunden. Bis zu 25

Prozent dieser Patienten haben histologisch keine Metastasen (Overstaging). Es existieren drei Behandlungsstrategien mit gleichen Heilungsraten und unterschiedlicher Morbidität:

b) Primäre nervschonende Lymphadenektomie ohne adjuvante Chemotherapie

Bei der primären, nervschonenden Lymphadenektomie ohne adjuvante Chemotherapie besteht der

Vorteil in der histologischen Objektivierung und in der fehlenden Chemotherapietoxizität für Patienten im Stadium PS I sowie PS IIA/B, die nicht progredient werden. Der Nachteil liegt in dem hohen Rezidivrisiko (im PS IIA/B 50 Prozent, IIA allein 25 Prozent) und darin, daß eine engmaschige Nachsorge erforderlich ist.

c) Primäre Chemotherapie und Residualtumor-Resektion

Bei der primären Chemotherapie und Residualtumor-Resektion ist ein eindeutiger Vorteil, daß bei den 75 Prozent Patienten, die eine Vollremission erreichen, keine operative Morbidität besteht. Der Nachteil liegt in der Überbehandlung bei etwa 25 Prozent der Patienten, in der höheren Chemotherapietoxizität bei Einsatz von drei Zyklen und darin, daß Rezidive in 10 bis 15 Prozent aller Fälle auftreten.

Pathologisches Stadium IIC oder R₁₋₂-Resektion bei Stadium IIA/B

Sollte eine Resektion retroperitonealer Lymphknoten nicht als R₀-Resektion abgebrochen beziehungsweise beendet worden sein, muß eine Chemotherapie mit drei Zyklen PEB abgeschlossen werden; dies gilt ebenso für das Stadium IIC, bei dem eine primäre Operation obsolet ist.

Prognose bei Patienten mit fortgeschrittener Metastasierung

Für die Stadieneinteilung und die Abschätzung der individuellen Prognose existieren zahlreiche, sich zum Teil überlappende Modelle. Die TNM-Klassifikation reicht bisher für eine Therapieplanung bei hämatogen metastasierten Stadien nicht aus. Bei Patienten mit fortgeschrittener Erkrankung sind für die Therapieplanung Modelle relevanter, die eine Abschätzung der Prognose erlauben. Die bisher hier am häufigsten verwendete Klassifikation war die der Indiana University. In Zukunft wird diese durch die neue Klassifikation der International germ cell cancer classification group (IGCCCG) ersetzt werden (Tabelle 1).

Therapie des Nicht-Seminoms in fortgeschrittenen Stadien

Für Patienten mit „guter Prognose“ (IGCCCG-Klassifikation) besteht die Standardtherapie in drei Zyklen PEB oder – bei Kontraindikationen gegen Bleomycin – in vier Zyklen PE. Die Therapie sollte ohne Dosisreduktion in 22tägigen Intervallen verabreicht werden; eine Verzögerung des nachfolgenden Chemotherapiezyklus ist nur bei Fieber mit Granulozytopenie oder Thrombopenie < 100 000 gerechtfertigt.

Mit der Einführung einer „intermediären Prognosegruppe“ in der neuen IGCCCG-Klassifikation wird eine neue Gruppe von Patienten definiert, die eine Fünf-Jahres-Überlebensrate von etwa 80 Prozent erreichen. Ein Teil dieser Patienten erfüllt die Kriterien der Indiana-University-Klassifikation „moderate disease“. Für diese Patienten gelten derzeit drei Zyklen PEB oder vier Zyklen PE als Standard. Wegen der insgesamt ungünstigeren Prognose dieser neu definierten Patientengruppe sollte deren Therapie prinzipiell immer in prospektiven Studien erfolgen.

Bei Patienten mit „schlechter Prognose“ sind vier Zyklen PEI oder vier Zyklen PEB äquieffektiv; das progressionsfreie Überleben nach drei Jahren liegt zwischen 45 und 50 Prozent. Therapiemodifikationen sind notwendig bei Patienten mit schlechtem Allgemeinzustand (Karnofsky < 50 Prozent), ausgedehnter Leberinfiltration (> 50 Prozent) und ausgedehnter pulmonaler Infiltration (Dosisreduktion des ersten Zyklus auf 50 Prozent).

Therapiesteuerung

Zunächst werden obligat zwei Zyklen Chemotherapie gegeben; danach erfolgt die Reevaluation mit bildgebenden Verfahren sowie die Bestimmung der Tumormarker. Bei Markerabfall und stabiler oder regredienter Tumormanifestation wird die Chemotherapie komplettiert (drei beziehungsweise vier Zyklen je nach Ausgangsstadium). Im seltenen Fall eines diskordanten Ansprechens (Markerabfall, aber Progredienz im bildgebenden Verfahren) liegt wahrscheinlich ein

„growing teratoma“ vor; hier sollte ebenfalls die Chemotherapie fortgesetzt werden; in Einzelfällen, bei drohenden lokalen Komplikationen aufgrund des Tumorwachstums, muß gegebenenfalls auch eine vorzeitige Operation erfolgen.

Nur bei dokumentiertem Markeranstieg nach zwei Zyklen Chemotherapie ist ein frühzeitiger Wechsel der Therapie indiziert (am ehesten frühzeitige Hochdosischemotherapie; Wechsel auf andere, konventionell dosierte Therapieregime ist nicht effektiv).

Besteht nach Gabe von drei oder vier Zyklen und nach Markernormalisierung ein Residualtumor, so wird er reseziert (siehe Residualtumorresektion). Bei initial sehr hohem β -HCG kann es nach raschem Abfall zu einer residuellen Markererhöhung kommen (sogenanntes Markerplateau – β -HCG-Werte bis zu 300 IU/L) als Ausdruck einer ausgedehnten Nekrose und Resorption nekrotischer β -HCG-haltiger Tumorzellen; in diesen Fällen sollte das β -HCG in vierwöchigen Abständen kontrolliert werden. In der Regel normalisiert sich der Tumormarker in zwei bis drei Monaten.

Residualtumorresektion

Eine klinisch komplette Remission wird definiert als ein Zustand nach Chemotherapie, bei dem keine Residuen von > 1 cm in bildgebenden Verfahren nachweisbar sind. In dieser Situation ist eine chirurgische Intervention nicht indiziert. Empfohlen wird eine adäquate Tumornachsorge.

Resektion residueller Lymphknoten bei Nicht-Seminom

Die bisher erarbeiteten Prognosemodelle, die die Histologie des Primärtumors, die prozentuale Tumolvolumenreduktion sowie die absolute Größe des Residualtumors herangezogen haben, sind nicht trennscharf genug, um eine Patientengruppe zu identifizieren, bei der auf eine Operation verzichtet werden kann.

Bei allen Patienten, die nach einer Chemotherapie einen markernegativen Status erreicht haben und in den

bildgebenden Verfahren Residuen über 1 cm aufweisen, soll eine Residualtumorresektion (RTR) angestrebt werden. Bei grenzwertigen beziehungsweise unklaren Befunden sollte sechs bis acht Wochen gewartet und danach eine erneute CT-Kontrolle durchgeführt werden (Resorption von Nekrose mit Rückgang beziehungsweise Normalisierung der Restbefunde).

Resektion residueller Lymphknoten bei Seminom

Die RTR kann beim Seminom nicht uneingeschränkt empfohlen werden, da die Wahrscheinlichkeit, daß vitaler Tumor oder reifes Teratom enthalten sind, deutlich kleiner ist als bei einem Nicht-Seminom. Es wird empfohlen, residuelle Tumoren über 3 cm zu entfernen, während Resttumoren unter 3 cm kontrolliert werden können.

Resektion von Residuen in Lunge und Leber

Haben die bildgebenden Verfahren nach einer cisplatinhaltigen Therapie Residuen nachgewiesen, hängt das weitere Vorgehen vom Markerstatus ab. Bei negativen Tumormarkern sollte sich eine komplette Resektion aller residuellen Tumormanifestationen anschließen. Es bestehen keine prinzipiellen Unterschiede hinsichtlich der histologischen Verteilung zwischen residuellen Tumoren im Bereich des Retroperitoneums und der Lunge; bislang fehlen ausreichende Daten über die Histologie bei Residuen in der Leber. Für die Lunge zeigt sich ein Muster von Nekrose/Fibrose (60 Prozent), reifes Teratom (25 Prozent) und vitales Karzinom (15 Prozent). Nadelbiopsien eines Residualtumors können nicht als repräsentativ für die Histologie des gesamten Tumors angesehen werden.

Resektion von Residualtumoren bei positiven Tumormarkern

Ansteigende Tumormarker nach einer adäquat dosierten, cisplatinhaltigen Chemotherapie stellen ein besonderes therapeutisches Problem dar. Einzelne Patienten scheinen in

dieser Situation von einer Resektion der residuellen Tumoren zu profitieren. Diese ist grundsätzlich nur dann anzustreben, wenn mindestens zwei verschiedene cisplatinhaltige Chemotherapieprotokolle vorausgegangen sind. Die beste Prognose (Langzeitüberleben bei etwa 20 Prozent der Patienten) bei einer in dieser Situation erfolgenden chirurgischen Intervention haben Patienten, die lediglich eine Tumormanifestation (vorzugsweise Retroperitoneum) aufweisen und die keine erhöhten β -HCG-Werte haben. Bei Patienten mit mehr als einer Tumorkomplexion oder erhöhten Wer-

Die Veröffentlichung gibt das Ergebnis einer interdisziplinären Konsensus-Konferenz unter Leitung von H.-J. Schmoll (Halle) und L. Weißbach (Berlin) am 31. Mai und 1. Juni 1996 wieder, an der beteiligt waren:

M. Bamberg (Tübingen)
W. Berdel (Berlin)
J. Beyer (Berlin)
C. Bokemeyer (Tübingen)
R. Bussar-Maatz (Berlin)
C. H. Clemm (Bad Trissel)
K. P. Diekmann (Hamburg)
A. Harstrick (Essen)
M. Hartmann (Hamburg)
W. Hörtl (Wien)
D. K. Hossfeld (Hamburg)
V. Loy (Berlin)
R. P. Müller (Köln)
W. Siegert (Berlin)
H.-J. Schmoll (Halle)
R. Souchon (Hagen)
H. Vogler (Berlin)
L. Weißbach (Berlin)
M. Wirth (Dresden)

ten von β -HCG ist langfristige Tumorfreiheit nur in Einzelfällen zu erreichen.

Lymphknotenrezidiv

Im Falle eines in den bildgebenden Verfahren dokumentierten erneuten Rezidivs, das sich auf den Bereich der ehemals befallenen Lymphknoten beschränkt, ist die Therapie der Wahl die Operation, selbst wenn es im Rahmen des Rezidivs zu einer geringfügigen Markererhöhung gekommen ist. In den häufigsten Fällen handelt es sich um ein differenziertes Teratom.

Vorgehen bei ZNS-Metastasen

Etwa zehn Prozent der Patienten mit weit fortgeschrittener Erkrankung entwickeln ZNS-Metastasen. Für etwa 30 Prozent von ihnen ist ein Langzeitüberleben möglich, von den restlichen Patienten werden etwa 20 bis 25 Prozent an systemischem Tumorprogreß und 40 bis 45 Prozent an der eigentlichen ZNS-Metastasierung versterben. Die günstigste Prognosegruppe bilden Patienten mit unilokulärem Herd, der bereits bei Primärdiagnose entdeckt wird. Unter kurativer Intention sollten Chemotherapie und Strahlentherapie (in den meisten Serien 45 bis 50 Gy Ganzschädelbestrahlung; 1,8 bis 2,0 Gy, fünfmal pro Woche) parallel eingesetzt werden.

Der Wert einer Operation bei unilokulärer Metastasierung (NMR präoperativ zwingend zum Ausschluß von Mikrometastasen) ist nicht gesichert; der Zeitpunkt hängt auch von der klinischen Situation und dem Ausmaß der systemischen Erkrankung ab. Für die Indikation zur Resektion auffälliger Restherde im Hirn, nach abgeschlossener Chemo- und Strahlentherapie mit Markernormalisierung, liegen keine Daten vor; diese sollte nur in individuellen Fällen (Resektion aller sonstigen Herde im Körper möglich; teratomhaltige Primärhistologie; zystische Veränderungen des Resttumors im Schädel-CT und operationstechnisch günstige Lokalisation) erwogen werden.

Chemotherapie nach Resektion von Residualtumor

Bei Patienten, die im Residualtumorresektat lediglich Nekrosen oder reifes Teratom aufweisen, ist eine weitere Chemotherapie nicht indiziert. Das Standardvorgehen bei Nachweis von vitalem Karzinom im Resektat nach einer primären cisplatinhaltigen Chemotherapie besteht in der Applikation von zwei weiteren Zyklen einer auf Cisplatin basierenden Kombination. Hierbei ist zu beachten, daß die Bleomycin-Grenzdosis von 350 mg nicht überschritten wird. Die Prognose ist deutlich schlechter, wenn

nach einer „second-line“- oder „third-line“-Chemotherapie im Resektat noch vitales Karzinom nachgewiesen wird; es gibt keinen Beleg dafür, daß in dieser Situation eine konventionell dosierte, cisplatinhaltige Chemotherapie die Prognose verbessert.

Rezidivtherapie

Bei Rezidiv nach cisplatinhaltiger Chemotherapie wird erneut eine cisplatinhaltige Kombinationstherapie appliziert. Die Kombinationen Cisplatin/Etoposid/Ifosfamid und Cisplatin/Vinblastin/Ifosfamid sind äquieffektiv; zirka 20 Prozent der Patienten im ersten Rezidiv bleiben langfristig tumorfrei. Phase-II-Studien deuten darauf hin, daß der Einsatz von hochdosierter Chemotherapie bei Patienten im ersten Rezidiv zu besseren Ergebnissen führt; die Bestätigung dieser Daten steht noch aus. Patienten mit zweitem oder weiterem Rezidiv haben mit konventionell dosierten Rezidivtherapien eine Überlebenswahrscheinlichkeit < fünf Prozent; bei diesen Patienten kann eine Hochdosis-Chemotherapie auch außerhalb von Studien erwogen werden.

Patienten mit dokumentiertem Progreß unter cisplatinhaltiger Chemotherapie haben eine infauste Prognose. Ein Wechsel auf ein anderes cisplatinhaltiges Chemotherapieprotokoll ist nicht indiziert. Eine palliative Chemotherapie mit zum Beispiel oralem Etoposid oder Taxanen ist möglich.

Organisatorisches zur Chemotherapie

Die Chemotherapie bei Patienten mit Hodentumoren sollte grundsätzlich nur von Ärzten durchgeführt werden, die damit sowie mit der Erkennung und Behandlung möglicher Nebenwirkungen ausreichende Erfahrungen haben. Patienten mit speziellen Problemkonstellationen (ausgedehnte Tumormasse; Rezidiv nach cisplatinhaltiger Standardtherapie) müssen in Zentren vorgestellt werden, die die Möglichkeit zur frühzeitigen Durchführung von dosisesskalierten Therapien haben.

Evaluation des Therapieergebnisses

Um die Wirksamkeit einer Chemotherapie beurteilen zu können, müssen Tumormarker vor jedem Chemotherapiezyklus bestimmt werden. Eine abschließende Kontrolle ist drei bis vier Wochen nach dem letzten Chemotherapiezyklus durchzuführen.

Mit bildgebenden CT-Verfahren sollte das Ansprechen des Tumors spätestens vor dem dritten Chemotherapiezyklus evaluiert werden. Bei Patienten mit normalisierten Tumormarkern und residuellen Tumormanifestationen ist nach Rekonstitution der Hämatopoese die Residualtumorsektion so bald wie möglich anzustreben (das heißt, in der Regel drei bis vier Wochen nach dem letzten Chemotherapiezyklus); Voraussetzung ist ein adäquater Allgemeinzustand.

Nachsorge

Nachsorge nach Operation, Radio- oder Chemotherapie

Nach Abschluß der Therapie erfolgt die Nachsorge im ersten und zweiten Jahr in dreimonatigen Abständen (körperliche Untersuchung, Tumormarker, Thorax-Röntgen und im Wechsel CT-Abdomen und Sono-Abdomen); im dritten bis fünften Jahr halbjährliche Kontrollen mit körperlicher Untersuchung, Tumormarkern, Thorax-Röntgen sowie CT-Abdomen/Sono-Abdomen im Wechsel. Serum-Testosteron und LH wird alle sechs Monate bestimmt.

Der Wert einer Tumornachsorge nach dem fünften Jahr ist nicht gesichert; wenn sie durchgeführt wird, sollte sie halbjährlich erfolgen. Bei besonderer Risikokonstellation muß die Nachsorge intensiviert werden.

Nachsorge im Rahmen einer „watch and wait“-Strategie

Patienten im Stadium I, die im Rahmen eines „watch and wait“ nachgesorgt werden, sollen im ersten Jahr alle zwei Monate (körperliche Untersuchung, Tumormarker, Thorax-Röntgen, Sonogramm-Abdomen im Wechsel mit CT-Abdomen) kontrol-

liert werden. Im zweiten Jahr beträgt das Intervall zwischen den Untersuchungen drei Monate, im dritten bis fünften Jahr vier Monate.

Bei Patienten, die initial keine kontralaterale Hodenbiopsie erhalten hatten, ist eine Hodensonographie zweimal pro Jahr im ersten und zweiten sowie jährlich im dritten bis fünften Jahr indiziert.

Besondere Aspekte der Nachsorge

In seltenen Situationen, zum Beispiel bei „Frischzelltherapie“ oder nach „Thymuspräparaten“, können durch Bildung heterophiler Antikörper falsch-hohe Werte beim AFP auftreten. Erhöhungen des AFP kommen bei schweren Leberschäden (Alkohol, Hepatitis) sowie beim hepatozellulären Karzinom vor. Einzelfälle mit erhöhten β -HCG-Werten sind nach Cannabinoid-Gebrauch beschrieben worden. Auch einige andere Tumoren (Bronchial-, Urothel-, Pankreaskarzinom) sind zur Bildung von HCG fähig; allerdings erreichen die Titer in diesen Fällen nur eine geringe Höhe.

Zitierweise dieses Beitrags:
Dt Ärztebl 1997; 94: A-2742–2748
[Heft 42]

Die Zahlen in Klammern beziehen sich auf das Literaturverzeichnis, das über den Sonderdruck und über die Internetseiten (unter <http://www.aerzteblatt.de>) erhältlich ist.

Anschriften der Verfasser

Prof. Dr. med. Michael Bamberg
Klinik für Strahlentherapie der
Universität Tübingen
Hoppe-Seyler-Straße 3
72076 Tübingen

Prof. Dr. med. Hans-Joachim Schmall
Klinik für Innere Medizin IV –
Hämatologie/Onkologie der
Martin-Luther-Universität
Halle-Wittenberg
Ernst-Grube-Straße 40
06120 Halle

Prof. Dr. med. Lothar Weißbach
Urologische Abteilung
Krankenhaus am Urban
Dieffenbachstraße 1
10967 Berlin