

Hodenkrebs

Dank multimodaler Therapie vielversprechende Prognose

Als häufigste maligne Neoplasie treten bei jüngeren Männern Hodentumoren auf. Risikofaktoren und Diagnose dieser Tumoren werden in nachfolgendem Artikel ebenso behandelt wie Staging, Therapie und Follow-up.



Les tumeurs testiculaires se produisent comme tumeurs malignes les plus fréquentes chez les jeunes hommes. Les facteurs de risque et le diagnostic de ces tumeurs ainsi que la mise en scène, la thérapie et le suivi sont traités dans l'article suivant.

Hodentumoren stellen die häufigste maligne Neoplasie in der Gruppe der 15–40-jährigen Männer dar (1). Zwei Altersgipfel charakterisieren diese Tumoren, der erste zwischen dem 25.–35. Lebensjahr und der zweite Gipfel – deutlich geringer ausgeprägt – nach dem 80. Lebensjahr. In den letzten 40 Jahren hat sich die Inzidenz der Keimzelltumoren in fast allen westlichen Ländern verdoppelt (2), wobei die Ursache für diesen Anstieg weitgehend unklar ist. Keimzelltumoren machen 90–95% aller Hodentumoren aus, wobei 60% auf Seminome und 40% auf Nicht-Seminome entfallen (3). Der Altersgipfel für Seminome liegt etwas höher als der der Nicht-Seminome. Die linke Seite hat gegenüber der rechten Seite eine leichte Präferenz mit 58% zu 42%, zudem weist interessanterweise jeder zwanzigste Patient eine testikuläre intraepitheliale Neoplasie (TIN) im kontralateralen Hoden auf, von denen sich 70% in den folgenden 7 Jahren in einen manifesten Keimzelltumor entwickeln.

Risikofaktoren

Neben der TIN gilt der Maldescensus testis als wichtigster gesicherter Risikofaktor. Das Erkrankungsrisiko ist um das 4,8-Fache erhöht und ca. 10% der Kinder mit Maldescensus testis entwickeln einen Keimzelltumor (4). Als weitere Risikofaktoren gelten ein bereits kontralateraler Keimzelltumor, eine positive Familienanamnese und gonadale Dysgenese. In den letzten Jahren konnten auch auf genetischer Ebene mehrere single nucleotide polymorphisms (SNPs) – in Genen welche mit der Geschlechtsdeterminierung assoziiert sind – identifiziert werden, welche das Risiko eines Keimzelltumors erhöhen (5).

Tumormarker, Staging und Follow-up

Als klassische Tumormarker bei Keimzelltumoren, welche für die Stadien Einteilung und das Therapie Monitoring von hohem Stellenwert sind, zählen α -Fetoprotein (AFP) (HWZ 5–7 Tage), humanes Choriogonadotropin (β -HcG) (HWZ 24–36 Stunden) und Lactatdehydrogenase (LDH). Drei Wochen nach Orchiektomie sollten sich die erhöhten Tumormarker wieder normalisiert haben. Bei Diagnosestellung sind bei 70% der nicht-seminomatösen Keimzelltumoren und bei 20–30% der Seminome die Tumormarker erhöht (6). Eine fehlende Markererhöhung schliesst einen Keimzelltumor jedoch nicht aus. Eine AFP-Erhöhung deutet immer auf Anteile eines embryonalen Tumors oder Dottersacktumors hin, wobei reine



Dr. med. Bernhard Kiss
Bern



Prof. Dr. med.
George N. Thalmann
Bern

Seminome und Chorionkarzinome kein AFP produzieren, dagegen gewisse Seminome β -HcG positiv sind. Experimentell wurden circulating tumor cells (CTCs) (7) bzw. Micro-RNAs (miRs) (8) als prognostische bzw. prädiktive Marker identifiziert, wobei noch eine methodologische Optimierung notwendig ist bevor diese Methoden in den klinischen Alltag Einzug nehmen können.

Als Standard Staginguntersuchungen gelten CT Abdomen / Becken und Thorax. FDG-PET ist standardmässig nicht empfohlen (9) jedoch kann das FDG-PET bei Patienten mit Seminomen hilfreich sein, welche 6 Wochen nach Abschluss der Chemotherapie noch Residualtumoren zeigen. Dies kann bei der Entscheidung zwischen aktivem Vorgehen oder watchful waiting helfen (10). Im Gegensatz dazu wird das FDG-PET bei Nicht-Seminomen nicht zum Re-Staging empfohlen (11).

Einheitliche Vorgaben zu Nachsorge Untersuchungen bzw. Intervallen gibt es keine. Die Nachsorge sollte individuell an das Tumorstadium angepasst werden. Ein beachtenswerter Punkt ist, dass Patienten welche entweder adjuvant chemotherapiert bzw. bestrahlt werden oder aber im Rahmen der Nachsorge regelmässige Bildgebungen erhalten, ein erhöhtes Risiko für Zweittumoren aufweisen (12). Bei diesen jungen Patienten, muss die Anzahl der Bildgebung (CT) reduziert werden oder ein Wechsel zu Modalitäten ohne Strahlenbelastung wie z. B. MRT vorgenommen werden.

Stadieneinteilung und stadienabhängige Therapie

Bei jedem Patienten mit einer Raumforderung im Hoden muss eine inguinale Hodenfreilegung, offene Biopsie, und bei Malignitätsnachweis eine hohe Semikastration bis zum inneren Leistenring durchgeführt werden. Im Falle von bilateralen Hodentumoren oder Einzelhoden kann eine Hoden-erhaltende Operation vorgenommen werden sofern das Tumolvolumen weniger als 30% des Hodens einnimmt (13). Dabei muss jedoch die hohe Rate an assoziierten TIN- in bis zu 82%- bedacht werden, welche durch eine Radiotherapie des Resthodens therapiert werden sollte.

Clinical Stage I

Definitionsgemäss handelt es sich hierbei um eine auf den Hoden begrenzte Erkrankung ohne Hinweis auf extratestikuläre Metastasierung in der bildgebenden Diagnostik.

Seminome: Sofern es sich um low-risk Patienten (Tumor kleiner als 4cm, keine Invasion des Rete testis) handelt, welche bereit sind sich regelmässigen Kontrollen zu unterziehen, sollte die engmaschige Überwachung empfohlen werden. Ein Zyklus adjuvanter Chemotherapie mit Carboplatin (AUC 7) stellt jedoch eine gute Alternative dar (14). Die adjuvante Radiotherapie in diesem Stadium gilt als obsolet.

Nicht-Seminome: Diese Patienten erleiden in 30% der Fälle ein Rezidiv, weshalb eine risikoadaptierte Therapie empfohlen ist. Den EAU-Guidelines entsprechend sollten bei high-risk Patienten (mit Gefässinvasion) 2 Zyklen BEP vorgenommen werden, wobei Vidal et al. kürzlich über äquivalente Langzeit Resultate nach nur einem Zyklus BEP in dieser Patientengruppe berichtet haben (15). Eine retroperitoneale Lymphadenektomie gilt als Alternative bei Kontraindikationen gegen eine Chemotherapie, bei jedoch höherer Nebenwirkungsrate. Bei low-risk Patienten (ohne Gefässinvasion) gilt auch die engmaschige Überwachung als Standard.

Clinical stage II (CS II)

Definitionsgemäss handelt es sich hierbei um Keimzelltumoren, welche in die lokoregionären (retroperitonealen) Lymphknoten metastasiert haben. Dies trifft bei Diagnosestellung auf 10-15% der Patienten zu. Basierend auf der Grösse der regionalen Lymphknoten erfolgt eine weitere Subklassifizierung.

CS IIA mit vergrösserten retroperitonealen Lymphknoten ≤2cm; CS IIB mit vergrösserten retroperitonealen Lymphknoten >2cm aber ≤5cm und CS IIC mit vergrösserten retroperitonealen Lymphknoten >5cm.

Seminome (CS IIA/B): In diesem Stadium stellt traditionell die Radiotherapie paraaortal und ipsilateral iliacal (30Gy bei CSIIA bzw. 36Gy bei CSIIB) die erste Therapieoption dar. Alternativ können auch 3 Zyklen BEP (Bleomycin, Etoposid und Cisplatin) bzw. 4 Zyklen EP (Etoposid und Cisplatin) verabreicht werden.

Die Heilungsraten in diesem Stadium liegen sowohl nach Radiotherapie (16) als auch nach Chemotherapie (17) bei nahezu 100%.

Nicht-Seminome (CS IIA/B): Patienten in diesem Stadium sollten mit einer Chemotherapie (wiederum 3 Zyklen BEP) behandelt werden. Eine Ausnahme stellt die Gruppe der Patienten ohne erhöhte Tumormarker dar. Bei diesen kann auch ein engmaschiges follow-up nach 6 Wochen mittels CT oder aber eine primäre retroperitoneale Lymphadenektomie durchgeführt werden (13).

Fortgeschritten metastasierte Hodentumore (CS IIC und CS III Seminome und Nicht-Seminome) (Abb. 1)

Die Therapie der Wahl stellen 3 oder 4 Zyklen Chemotherapie mit PEB dar. Für die sogenannte good prognosis Gruppe (zu der nahezu alle Seminome zählen) sind 3 Zyklen BEP Standard (18). Patienten in der intermediate prognosis Gruppe sollten 4 Zyklen BEP erhalten (19). Dann liegt die 5 Jahres Überlebensrate bei ca. 80%.

Patienten in der poor prognosis Gruppe, bei welchen die 5 Jahres Überlebensrate auf 45-50% absinkt, sollten primär mit 4 Zyklen BEP behandelt werden (20) und prinzipiell, wann immer möglich, in laufende Studien eingebunden werden.

Behandlung von Residualtumoren

Interessanterweise enthalten Tumoresiduen nach Abschluss einer Chemotherapie mit BEP nur in 10% der Fälle vitales Tumorgewebe, 50% entfallen auf reife Teratome und 40% auf nekrotisches Material. Bei Seminomen sollte ein Residualtumor nicht primär reseziert werden, sondern engmaschig mittels Bildgebung und Tumormarker observiert werden. Im Falle eines Progress wäre dann die Sal-



Abb. 1: Patient mit nicht seminomatösem Keimzelltumor CSIII mit grosser retroperitonealer Raumforderung sowie Lebermetastasen

vage Therapie notwendig (21). Bei Nicht-Seminomen ist im Falle von Residualtumoren > 1 cm eine Resektion obligatorisch (22).

Spermakryokonservierung

Durch Chemotherapie steigt das Risiko für Azoospermie deutlich an und erreicht auch nach Jahren nicht mehr bei allen Männern das Ausgangsniveau. Eine Kryokonservierung, vor eventuell notwendiger Chemotherapie oder Radiotherapie wird empfohlen. Diese sollte nach Ablatio testis und vor Beginn einer weiterführenden Therapie erfolgen.

Dr. med. Bernhard Kiss

Prof. Dr. med. George N. Thalmann

Universitätsklinik für Urologie, Anna-Seiler Haus, Inselspital, 3010 Bern
George.Thalmann@insel.ch

Interessenkonflikt: Die Autoren haben keine Interessenkonflikte im Zusammenhang mit diesem Beitrag deklariert.

Take-Home Message

- ◆ Die Inzidenz der Hodentumoren steigt
- ◆ Fehlende Tumormarkererhöhung schliesst Hodentumoren nicht aus
- ◆ Bei Tumorverdacht muss immer eine inguinale Hodenfreilegung mit Schnellschnittuntersuchung und ggf. Orchiektomie vorgenommen werden
- ◆ Die weiterführende Therapie richtet sich nach dem klinischen Tumorstadium und histopathologischen Risikofaktoren
- ◆ Selbst in fortgeschrittenen Stadien sehr gute Heilungschancen dank multimodaler Therapiekonzepte

Messages à retenir

- ◆ L'incidence de cancer des testicules augmente
- ◆ Des taux augmentés de marqueurs tumoraux manquants n'excluent pas les tumeurs testiculaires
- ◆ En cas de suspicion tumorale une exposition inguinale des testicules avec un examen extemporané et éventuellement avec une orchidectomie doivent toujours être faits
- ◆ La poursuite du traitement dépend du stade clinique de la tumeur et des facteurs de risque histopathologiques
- ◆ Même dans les stades avancés de très bonnes chances de récupération sont possibles grâce à des concepts de thérapie multimodale

Literatur:

1. Siegel R et al. Cancer statistics, 2014. *CA Cancer J Clin* 2014;64(1):9-29
2. Huyghe E et al. Increasing incidence of testicular cancer worldwide: a review. *J Urol* 2003;170(1):5-11
3. Parkin DM et al. 1998 Lyon IARC
4. Dieckmann KP, Pichlmeier U. Clinical epidemiology of testicular germ cell tumors. *World J Urol* 2004;22(1):2-14
5. Koster R et al. Pathway-based analysis of GWAs data identifies association of sex determination genes with susceptibility to testicular germ cell tumors. *Hum Mol Genet* 2014;23(22):6061-8
6. Trigo JM et al. Tumor markers at the time of recurrence in patients with germ cell tumors. *Cancer* 2000;88(1):162-8
7. Nastaly P et al. Circulating tumor cells in patients with testicular germ cell tumors. *Clin Cancer Res* 2014;20(14):3830-41
8. Gillis AJ et al. Targeted serum miRNA (TSmiR) test for diagnosis and follow-up of (testicular) germ cell cancer patients: a proof of principle. *Mol Oncol* 2013;7(6):1083-92
9. De Wit M et al. [18F]-FDG-PET in clinical stage I/II non-seminomatous germ cell tumours: results of the German multicentre trial. *Ann Oncol* 2008;19(9):1619-23
10. De Santis M et al. 2-18fluoro-deoxy-D-glucose positron emission tomography is a reliable predictor for viable tumor in postchemotherapy seminoma: an update of the prospective multicentric SEMPET trial. *J Clin Oncol* 2004;22(6):1034-9
11. Oechsle K et al. [18F]Fluorodeoxyglucose positron emission tomography in non-seminomatous germ cell tumors after chemotherapy: the German multicenter positron emission tomography study group. *J Clin Oncol* 2008;26(36):5930-5
12. Curreri SA et al. Secondary malignant neoplasms in testicular cancer survivors. *Urol Oncol* 2015;33(9):392-8
13. Albers P et al. EAU guidelines on testicular cancer: 2011 update. *Eur Urol* 2011;60(2):304-19
14. Aparicio J et al. Multicenter study evaluating a dual policy of postorchietomy surveillance and selective adjuvant single-agent carboplatin for patients with clinical stage I seminoma. *Ann Oncol* 2003;14(6):867-72
15. Vidal AD et al. Long-term outcome of patients with clinical stage I high-risk non-seminomatous germ-cell tumors 15 years after one adjuvant cycle of bleomycin, etoposide, and cisplatin chemotherapy. *Ann Oncol* 2015;26(2):374-7
16. Classen J et al. Radiotherapy for stages IIA/B testicular seminoma: final report of a prospective multicenter clinical trial. *J Clin Oncol* 2003;21(6):1101-6
17. Tandstad T et al. Management of seminomatous testicular cancer: a binational prospective population-based study from the Swedish norwegian testicular cancer study group. *J Clin Oncol* 2011;29(6):719-25
18. de Wit R et al. Equivalence of three or four cycles of bleomycin, etoposide, and cisplatin chemotherapy and of a 3- or 5-day schedule in good-prognosis germ cell cancer: a randomized study of the European Organization for Research and Treatment of Cancer Genitourinary Tract Cancer Cooperative Group and the Medical Research Council. *J Clin Oncol* 2001;19(6):1629-40
19. International Germ Cell Cancer Collaborative Group. 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(2):594-603
20. Motzer RJ et al. Phase III randomized trial of conventional-dose chemotherapy with or without high-dose chemotherapy and autologous hematopoietic stem-cell rescue as first-line treatment for patients with poor-prognosis metastatic germ cell tumors. *J Clin Oncol* 2007;25(3):247-56
21. Puc HS et al. Management of residual mass in advanced seminoma: results and recommendations from the Memorial Sloan-Kettering Cancer Center. *J Clin Oncol* 1996;14(2):454-60
22. Steyerberg EW et al. Prediction models for the histology of residual masses after chemotherapy for metastatic testicular cancer. ReHiT Study Group. *Int J Cancer* 1999;83(6):856-9