

**DIAGNOSTIK UND  
THERAPIE  
NICHTSEMINOMATÖSER  
HODENTUMOREN**

# Allgemeines

- Wesentlich in der Therapie der Hodentumore sind:
  - die exakte histologische Untersuchung
  - die Bestimmung des Stadiums
  - die Festlegung der stadienspezifischen Therapie

# Ziel

- Risikoadaptiertes Therapiemanagement durch:
  - Orientierung an der vaskulären Invasion des Primärtumors als prognostischer Faktor für eine okkulte retroperitoneale Metastasierung.

# Gesamtkonzept der Behandlung

- Chemotherapie und operative Maßnahmen als absoluter Zentrumseingriff.

Keimzelle



Embryonales Ca (AFP, HCG)



Extraembryonales Gewebe

embryonales Gewebe



Trophoblast  
β-HCG

Dottersack  
AFP

Ektod. Mesod. Endod.



Chorion-Ca  
(HCG)

Dottersack-Ca  
(AFP)

Teratom  
(keine Marker)

Seminom: FSH, LH, PLAP, β-HCG - kein AFP

# Diagnostik

- körperliche Untersuchung
  - Schweregefühl des Hodens
  - schmerzlose Verhärtung
- Tumormarker
  - 80% der Hodentumore produzieren Tumormarker
  - AFP – nur bei Nichtseminomen
    - Ein markerpositives Seminom wird wie ein Nichtseminom behandelt
  - $\beta$ -HCG
  - LDH: bei fortgeschrittenen Karzinomen

# Diagnostik

## Histologie

- Biopsie auch der kontralateralen Seite

## Marker postoperativ kontrollieren:

- T1/2 AFP                      5 - 7 Tage
- T1/2  $\beta$ -HCG                24 – 36 Stunden

# Metastasierung

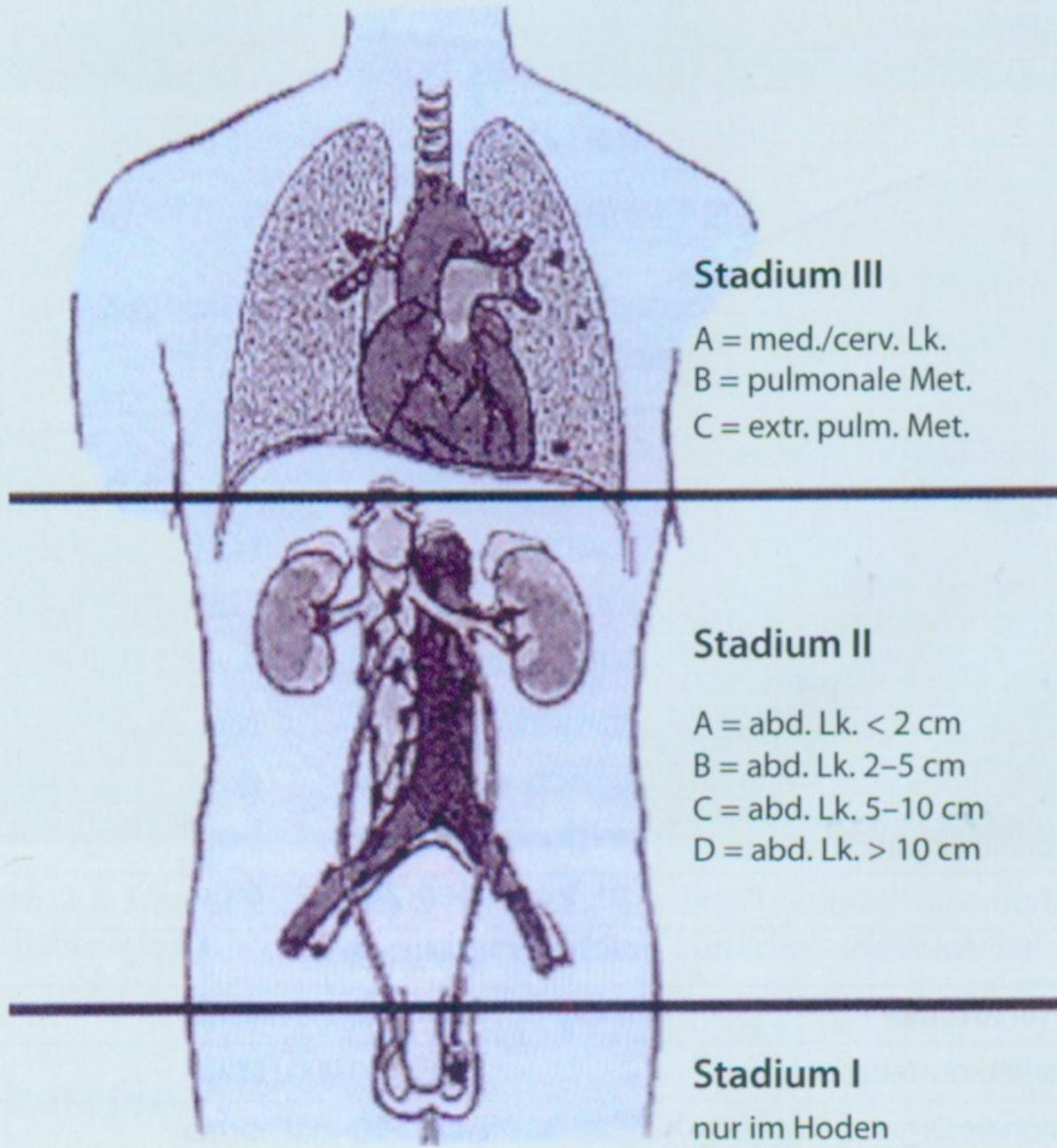
- primär lymphogen in die retroperitonealen LK
- hämatogen primär in die Lunge

## Diagnostik der Metastasierung:

- CT des Abdomens und Beckens
  - Die CT-Diagnostik des Retroperitoneums ist unbefriedigend, weil Mikrometastasen nicht erkannt werden.
- MRT ist dem CT unterlegen, wird jedoch zunehmend bei jungen Menschen wegen der fehlenden Strahlenbelastung angewandt.

# Stadieneinteilung

- Stad. I  
bei Markernormalisierung und unauffälliger  
Bildgebung
- ansonsten Lugano-Klassifikation Abb.1
- höhere Stadien IGCCCG-Einteilung Tab. 1



**Abb. 1** ◀ Lugano-Klassifikation beim Hodentumor (*med.* mediastinale, *cerv.* zervikale, *extr. pulm.* extrapulmonale, *abd.* abdominale, *Lk.* Lymphknoten, *Met.* Metastasen). (Aus [4])

**Tab. 1** IGCCCG-Klassifikation für fortgeschrittene Hodentumoren (aus [4]); Prognoseklassifikation metastasierter Hodentumoren nach IGCCCG (nach [11])

<i>Gute Prognose (ca. 56% der Patienten)</i>		<i>Etwa 90% Überleben</i>
	Klinik	Niedrige Marker
Nichtseminome	Gonadaler oder retroperitonealer Primärtumor	AFP <1000 ng/ml
	Und „niedrige“ Markerkonstellation	HCG <5000 U/l
	Und keine extrapulmonalen Organmetastasen	LDH <1,5-mal normal
Seminome	Jede Primärlokalisation	
	Und keine extrapulmonalen Organmetastasen	
<i>Intermediäre Prognose (ca. 28% der Patienten)</i>		<i>Etwa 78% Überleben</i>
	Klinik	Intermediäre Marker
Nichtseminome	Gonadaler oder retroperitonealer Primärtumor	AFP 1000–10.000 ng/ml
	Und „intermediäre“ Markerkonstellation	HCG 5000–50.000 U/l
	Und keine extrapulmonalen Organmetastasen	LDH 1,5- bis 10-mal normal
Seminome	Jede Primärlokalisation	
	Und extrapulmonale Organmetastasen	
<i>Schlechte Prognose (ca. 16% der Patienten)</i>		<i>Etwa 45% Überleben</i>
	Klinik	Hohe Marker
Nichtseminome	Mediastinaler Primärtumor	AFP >10.000 ng/ml
	Oder „hohe“ Markerkonstellation	HCG >50.000 U/l
	Oder extrapulmonale Organmetastasen	LDH >10-mal normal

*LDH* Laktatdehydrogenase, *HCG* humanes Choriongonadotropin, *AFP* Alpha-Fetoprotein.

# Therapie und Verlaufsdiagnostik unter Therapie

- metastasierte Nichtseminome werden primär chemotherapiert:
  - 2 - 4 PEB Zyklen
    - P= Cis-Platin
    - E= Etoposid
    - B= Bleomycin
- Verlaufsdiagnostik:
  - Tumormarker
  - bei markernegativem Ca zusätzliche Bilddiagnostik nach 2 Zyklen Chemotherapie

# Therapie und Verlaufsdagnostik unter Therapie

- bei ausgedehnter Metastasierung ist in 2/3 der Fälle die Chemotherapie frustran.
- Eine isolierte Tumormarkererhöhung bei unauffälliger Bildgebung ist extrem selten. Hier sollten zusätzlich ein
  - CT des Schädels
  - Knochenszintigramm
  - erneute Markerkontrolle zur Verlaufsbeobachtung (Progression?) stattfinden.
- bei Markeranstieg 3 Zyklen PEB
- bei Markeranstieg + unauffälliger Bildgebung besteht Verdacht auf ein Rezidiv

# Therapie Stadium I

- Ablatio testis + Biopsie der kontralateralen Seite
  - Bei Gefäßinvasion im Primärtumor sind in 50% bereits okkulte Metastasen vorhanden,
  - ohne Gefäßinvasion in 15-20%
  - Eine routinemäßige retroperitoneale Lymphadenektomie wird heute nicht mehr durchgeführt, sondern ein risikoadaptiertes Vorgehen:
    - im „high-risk“-Stadium 2 Zyklen PEB
    - im „low risk“-Stadium aktive Überwachung

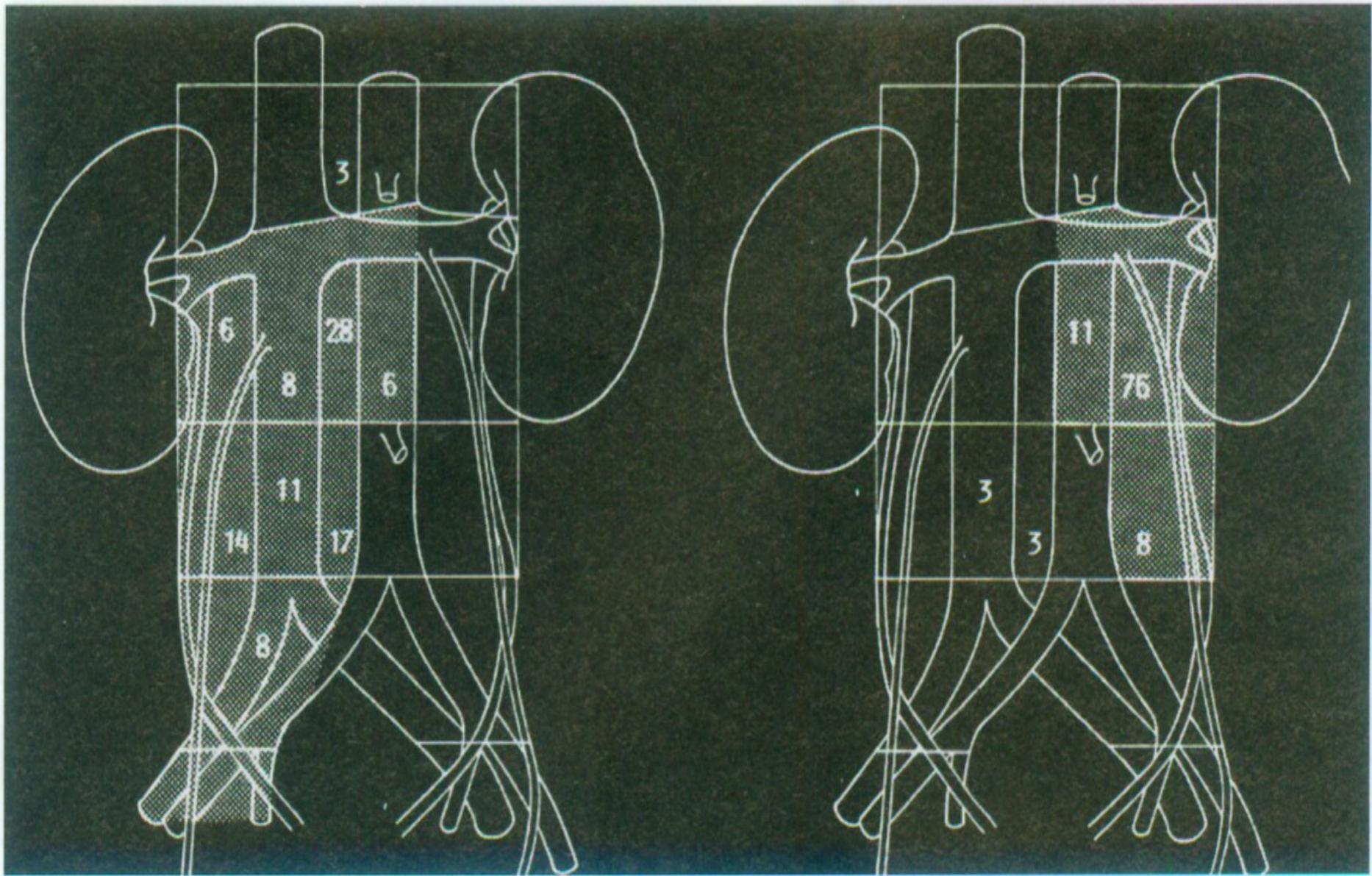
# Therapie Stadium I

- Cave:
  - Nebenwirkungen der Chemotherapie
    - metabolisches Syndrom →
    - erhöhtes kardio-vaskuläres Syndrom
    - Myokardinfarkt bei jüngeren Patienten

# Klinisches Stadium IIA

## nach Ablatio testis

- Definition:
  - Lymphknotenvergrößerung bis 2 cm
- Therapie:
  - 3 Zyklen PEB
  - bei konstanten Befunden im CT nach 6-8 Wochen:
    - diagnostische Lymphadenektomie
  - bei positivem Befund:
    - retroperitoneale Lymphadenektomie



**Abb. 2** ▲ Schema der rechts- bzw. linksseitigen modifizierten retroperitonealen Lymph- Adenektomie (RLA): Ausmaß der retroperitonealen Lymphadenektomie bei rechts- und linksseitigem Hodentumor

# Fortgeschrittene metastasierte Tumoren

Chemotherapie der Wahl bei guter Prognose: 3 x PEB  
 bei schlechter Prognose: 4 x PEB

**Tab. 2** Standardchemotherapieschemata beim Hodentumor (aus [4]): konventionell dosierte Schemata für die primäre Chemotherapie

Therapieschema	Referenz	Anwendung		Intervall (Tage)	Zyklen	
		Dosis	Dauer (Tage)			
PEB	[24]	Cisplatin	20 mg/m <sup>2</sup>	1–5	21 <sup>a</sup>	3–4
		Etoposid	100 mg/m <sup>2</sup>	1–5		
		Bleomycin	30 mg	abs. 1, 8, 15		
PE	[23]	Cisplatin	20 mg/m <sup>2</sup>	1–5	21 <sup>a</sup>	4
		Etoposid	100 mg/m <sup>2</sup>	1–5		
PEI	[19]	Cisplatin	20 mg/m <sup>2</sup>	1–5	21 <sup>a</sup>	3–4
		Etoposid	75 mg/m <sup>2</sup>	1–5		
		Ifosfamid	1,2 g/m <sup>2</sup>	1–5		

# Toxizitäten

**Tab. 3** Wichtigste Nebenwirkungen der Chemotherapeutika Cisplatin, Etoposid, Bleomycin und Ifosfamid

Cisplatin	Etoposid	Bleomycin	Ifosfamid
Emesis ++	Emesis +	Muskelschmerz	Myelotoxizität ++
Myelotoxizität ++	Myelotoxizität +	Mukositis	Nephrotoxizität
Nephrotoxizität	Mukositis	Pneumonitits	Neurotoxizität
Neurotoxizität	Alopezie+	Lungenfibrose <sup>b</sup>	Hämorrhagische Zystitis
Ototoxizität	Sekundäre Leukämie <sup>a</sup>		Alopezie +
Alopezie ++			

Dosisreduktionen sind entsprechend der NCI-Kriterien vorzunehmen. Nur hinsichtlich der Myelotoxizität gilt dies nicht (siehe Text). <sup>a</sup> Risiko steigt ab einer Dosis von 2 g/m<sup>2</sup>. <sup>b</sup> Dosisabhängig; Kumulativgesamtdosis von 300 mg soll nicht überschritten werden.

## Cave

- Einhaltung des 21 Tage-Rhythmus der Zyklen
- Therapieverzögerung bei neutropenem Fieber
- Hochdosischemotherapie hat keinen Vorteil erbracht

# Residualbefunde

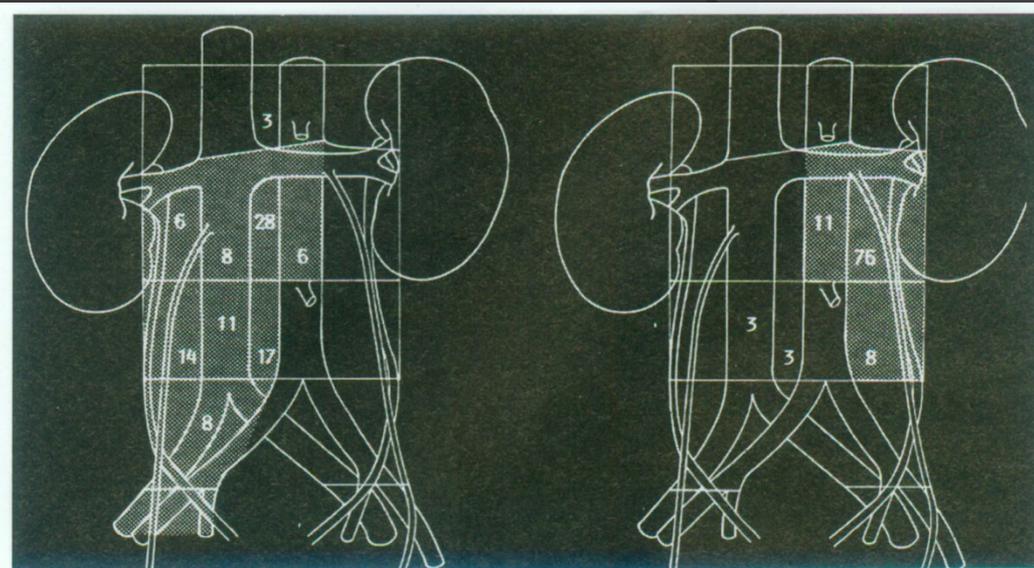
**Metastasen** in Lunge oder Retroperitoneum **sollten** nach erfolgreicher Chemotherapie (Normalisierung der Tumormarker) **entfernt werden**

Bei erneutem **Anstieg der Tumormarker**:

- ungünstige Prognose vor allem bei  $\beta$ -HCG-Anstieg:
- **Hochdosischemotherapie**

# Residualtumorresektion

Die Resektion sollte nicht nur den Restbefund betreffen, sondern das entsprechende modifizierte Feld.



**Abb. 2** ▲ Schema der rechts- bzw. linksseitigen modifizierten retroperitonealen Lymph- Adenektomie (RLA): Ausmaß der retroperitonealen Lymphadenektomie bei rechts- und linksseitigem Hodentumor



**Abb. 3** ▲ Residualbefunde nach Chemotherapie beim Nichtseminom: **a** Befund rechtfertigt linksseitig modifizierte Residualtumorresektion (RTR); **b** Befund erfordert beidseits radikale RTR; **c** hier entscheidet die Ausgangs-CT über das Ausmaß der RTR

# Tumorresidualresektion

- Oft muss der Eingriff intraoperativ erweitert werden
  - 15% Nephrektomie
  - 14% Eingriffe an großen Gefäßen
- und/oder Kollegen der Nachbardisziplinen müssen mitwirken.
  - bei Lungenbefall Entfernung des betroffenen Lungenflügels
- Ob bei aktivem Karzinom im Residualresektat nochmals eine adjuvante Chemotherapie eingesetzt werden sollte, ist nicht geklärt.

# Fazit

- Die Diagnostik und Therapie der Nichtseminome ist standardisiert.
- In frühen Stadien bestehen nahezu 100% ige Heilungschancen.
- Die Entfernung von Residualtumoren ist integraler Therapiebestandteil.
- Große Residualresektionen sollten nur an Zentren mit Nachbardisziplinen durchgeführt werden.

# Quelle

S. Stege:

Diagnosis and treatment of  
nonseminomatous germ cell tumors,  
Der Urologe 12- 2013, S. 1722-1729