

Forschungs- und Entwicklungseinheit Erhöhte Risiken

# Focus

Juli 2007

## Versicherbarkeit bei bösartigen Hodentumoren

**SCOR**  
Global Life

Versicherbarkeit bei bösartigen  
Hodentumoren

Verfasser  
Dr Patrick Malamud  
p Malamud@scor.com

Herausgeber  
Bérangère Mainguy  
Tel. + 33(0)1 46 98 84 73  
bmainguy@scor.com

1, avenue du Général de Gaulle  
92074 Paris la Défense cedex France  
www.scor.com  
N° ISSN: beantragt

Konzeption und Umsetzung: Franklin Partners

**SCOR**  
Global Life



# Inhalt

Einleitung	5
Epidemiologie	7
Genetik	8
Klinik	8
Histologie	9
▸ Die histologische Vielfalt von Hodentumoren ist anatomisch bedingt	9
▸ Klassifizierung von Hodentumoren	9
Diagnostische Verfahren zur Bestimmung eines Hodentumors	10
Stadieneinteilung	12
Behandlung	14
▸ Behandlung von lokalisierten oder regionären Seminomen im Stadium I, IIA, IIB	14
▸ Behandlung von Seminomen im Stadium IIC und III	14
▸ Behandlung von Nicht-Seminomen im Stadium I	14
▸ Therapie von Nicht-Seminomen im Stadium II und III	15
▸ Durch die Behandlung verursachte Komplikationen	15
Risikozuschläge	17
Fazit	19

Focus wird von der SCOR-Gruppe herausgegeben.

Diese Ausgabe wurde von Dr Patrick Malamud, beratender Arzt der Forschungs- und Entwicklungseinheit Erhöhte Risiken der SCOR Global Life, verfasst.

Diese Broschüre wurde auf Mattpapier aus mindestens 50% Altpapier, kombiniert mit Frischfasern, gedruckt. Das Umweltmanagementsystem wurde nach ISO 14001 zertifiziert.

## Einleitung

Im Oktober 1996 wurde bei einem jungen 25jährigen Radrennfahrer mit vielversprechender Zukunft ein maligner Hodentumor mit Metastasen in den Lymphknoten, der Lunge und im Gehirn diagnostiziert. Nach zwei chirurgischen Eingriffen, davon einer am Gehirn, sowie mehreren aggressiven Chemotherapiezyklen gilt der Patient als komplett geheilt. Seit 1999 hat dieser Ausnahmeathlet sieben Mal die Tour de France gewonnen.

Im Herbst 2002 wurde ein international aktiver Rugby-Spieler wegen eines Hodentumors operiert. Auch er unterzog sich einer aggressiven Chemotherapie. Im Oktober 2003 spielte er um den Rugby-Weltmeistertitel in Australien.

Diese beiden Beispiele belegen die seit 20 Jahren zu beobachtende außergewöhnliche Verbesserung der Heilungsprognose bei Hodenkrebs. Die Kalkulation von Risikozuschlägen für diese Tumorarten trägt dem medizinischen Fortschritt in diesem Bereich Rechnung.

## Epidemiologie

Trotz der geringen Inzidenz von 0,03‰ pro Jahr sind Hodentumoren die häufigste bösartige Krebserkrankung des Mannes im Alter von 15-35 Jahren. Bis 1977 waren nicht-seminomatöse Keimzelltumoren die häufigste krebsbedingte Todesursache bei Männern zwischen 25

und 35 Jahren. In den Jahren zwischen 1985 und 1995 wurden sie jedoch zur am besten heilbaren neoplastischen Erkrankung des Mannes. Während zwischen 1970 und 1975 lediglich 10% der an Hodenkrebs erkrankten Männer überlebten, waren es 1995 bereits 90 bis 95%.

### INZIDENZ- UND MORTALITÄTSRATE IN DEN USA (2001-2003)

	GESCHÄTZTE ZAHL DER NEUERKRANKUNGEN (2006)	INZIDENZ-RATE	MORTALITÄTS-RATE
Krebserkrankung der Geschlechtsorgane	321 490	77,9	10,9
Hodentumoren	8 250	2,7	0,1

Quelle: SEER-Tabellen I-1 und I-4, Cancer Facts & Figures 2006 – American Cancer Society und National Cancer Institute USA.

Diese spektakuläre Entwicklung ist auf verbesserte diagnostische Verfahren, Fortschritte in der Bestimmung und Interpretation von Tumormarkern, die Wirksamkeit neuer Zytostatika-Kombinationen unter Verwendung von Platinsalzen und schließlich auch auf neue, mittlerweile standardisierte chirurgische Verfahren zurückzuführen.

In Frankreich werden jährlich 1 500 neue Hodenkrebsfälle diagnostiziert, in Deutschland 3 000. Am häufigsten ist die Altersgruppe der Männer zwischen 20 und 40 Jahren

und um die 60 Jahre betroffen. Zwar sind Seminome bei Patienten unter 10 und über 60 Jahren selten, trotzdem ist es der häufigste Malignomtyp.

Die weltweite Inzidenz hat sich in den letzten vierzig Jahren mehr als verdoppelt. Dabei gibt es große geografische Unterschiede. In den skandinavischen Ländern, Deutschland und Neuseeland ist die Rate am höchsten. In den USA und in westlichen Ländern mit gemäßigttem Klima gibt es eine mäßige Inzidenz, Asien und Afrika scheinen am wenigsten betroffen zu sein.

### HODENKREBSTUMOREN NACH ALTERSGRUPPEN (USA) (2001-2003)

Aktuelles Lebensalter	Stellung der Diagnose innerhalb von			
	10 Jahren	20 Jahren	30 Jahren	Bis Lebensende
10 Jahre	0,02 %	0,12 %	0,24 %	0,36 %
20 Jahre	0,10 %	0,22 %	0,29 %	0,34 %
30 Jahre	0,12 %	0,19 %	0,22 %	0,24 %
40 Jahre	0,07 %	0,11 %	0,12 %	0,13 %
50 Jahre	0,03 %	0,05 %	0,05 %	0,06 %
60 Jahre	0,01 %	0,02 %	0,02 %	0,03 %

Quelle: SEER-Tabelle XXV-7, April 2006, National Cancer Institute USA.

Die Ursache für die Entstehung von testikulären Keimzelltumoren ist unklar. Eine familiäre Häufung - insbesondere bei Brüdern eines Betroffenen - wurde beobachtet. Es besteht ein sehr enger Zusammenhang zwischen Hodenatrophie und der Entstehung von Hodenkrebs. Ein atrophiertes Hoden entartet 20 bis

40-mal häufiger als ein normaler Hoden. Seit 1851 ist der Zusammenhang zwischen Kryptorchismus (Hodenhochstand) und Hodenkrebs bekannt. Zehn Prozent der Hodentumoren treten bei Männern auf, die an Kryptorchismus leiden. Das Klinefelter-Syndrom stellt ebenfalls eine Prädisposition dar.

## Genetik

Das wesentliche Merkmal der Keimbahn ist der Übergang von Zellen mit doppeltem (2xN) Chromosomensatz (2 x 23 Chromosomen = 46, 44 + XY beim Mann und 44 + XX bei der Frau) zu Gameten (Spermien) mit nur einem Chromosomensatz N (23 Chromosomen, 22 + X oder 22 + Y). Keimzelltumoren sind fast immer hyperdiploid, zuweilen sogar triploid oder tetraploid. Diese Hyperploidie bewirkt die verfrühte Chromosomenverdopplung im neoplastischen Entartungsprozess der Keimzellen.

Krebszellen von Keimzelltumoren enthalten mindestens ein X- und ein Y-Chromosom. Diese Erkenntnis beweist, dass die neoplastische Entartung vor der Anaphase der Meiose stattfindet.

Das Isochromosom i12p des kurzen Armes des Chromosoms 12 ist ein spezifischer genetischer Marker für Keimzelltumoren. Es wurde in sämtlichen Gewebetypen und im Carcinoma in situ nachgewiesen. In Zellen von Keimzelltumoren, in denen dieses Isochromosom i12p nicht nachweisbar ist, gibt es eine amplifizierte

Expression der 12p-Gene, die auf genetischen Markern, wie z.B. aberranten Banden repetitiver 12p-Abschnitte, nachgewiesen werden konnte. Folglich gibt es in Keimzelltumoren immer eine überzählige Erbinformation des Chromosoms 12p. Dies stellt eines der frühesten genetischen Prozesse in der Tumorentstehung im Bereich der Keimbahn dar. Gleichzeitig ist es ein Beleg für den monoklonalen Ursprung dieser Tumoren.

Neben dieser überzähligen Erbsubstanz (Hyperploidie, überzählige 12p-Substanz) wurden zahlreiche bedeutende Genverluste festgestellt. Auf dem Chromosom 12q gibt es zwei Loci, an denen sehr häufig ein solcher nicht zufallsbedingter Genverlust nachgewiesen werden kann. Die homozygote Deletion in der Bande 12q 22.2 lässt vermuten, dass in diesem Abschnitt ein Tumorsuppressorgen existiert, das vielleicht spezifisch für Keimzelltumoren ist.

Das Isochromosom i12p wurde bei akuten Leukämien nachgewiesen, die mit mediastinalen Keimzelltumoren assoziiert sind.

## Klinik

Das Überleben von Patienten mit Hodenkrebs hängt eng mit der Tumorausbreitung zum Zeitpunkt der Diagnosestellung zusammen. Die Symptomatik ist banal und zeigt sich meistens dadurch, dass die Patienten das Gefühl haben, ein Teil oder der gesamte Hoden seien geschwollen.

Andere mögliche Symptome sind:

- › Schmerzen am Hoden und/oder Skrotum: 10%
- › Metastasenbedingte Symptome als erste Krankheitszeichen: 10%
- › Hydrozele testis (Wasserbruch)
- › Sterilität (selten).

**BEI JEDER SCHWELLUNG DES HODENS MUSS BIS ZUM BEWEIS DES GEGENTEILS VON EINEM BÖSARTIGEN TUMOR AUSGEGANGEN WERDEN.**

## Histologie

### Die histologische Vielfalt von Hodentumoren ist anatomisch bedingt

Die Hodenkanälchen (tubuli seminiferi) enthalten zwei Zelltypen:

- › Die Sertoli-Zellen entlang der Basalmembran der Hodenkanälchen, die die Keimzellen während des gesamten Reifungsprozesses zu Spermatozoiden umgeben.
- › Das alle Hodenkanälchen verbindende Stroma (Interstitium) enthält die Leydig-Zellen, die die u.a. für die Spermatogenese erforderlichen Androgene bilden.

### Klassifizierung von Hodentumoren

Man unterscheidet Keimzelltumoren und Nicht-Keimzelltumoren.

#### Keimzelltumoren (germinale Tumoren)

Mehr als 95% der Tumoren des Hodens sind Keimzelltumoren. Das Carcinoma in situ (intratubuläre Keimzellneoplasie) ist der Vorläufer der invasiven Keimzelltumoren. Bei praktisch jedem Keimzelltumor wird eine in-situ-Komponente gefunden. Im Durchschnitt dauert es fünf Jahre, bevor ein Carcinoma in situ invasiv wird. Keimzelltumoren werden in Seminome und nicht-seminomatöse Tumoren unterteilt.

#### Seminome

Die Hälfte aller Keimzelltumoren sind Seminome. Folgende Typen können differenziert werden:

**Typisches (klassisches) Seminom:** 85% der Seminome sind klassische Seminome. Diese treten insbesondere bei Patienten im Alter von 40-50 Jahren auf.

**Anaplastisches Seminom:** Diese Tumorform ist für 30% der Todesfälle bei Seminomen verantwortlich.

Das anaplastische Seminom ist aggressiver und kann aufgrund eines hohen Mitoseindex diagnostiziert werden. Diese Tumoren können aus synzytiotrophoblastischen Riesenzellen bestehen, die  $\beta$ -HGC sezernieren.

Die Prognose ist ähnlich wie bei nicht-seminomatösen Tumoren. Die tatsächliche Ausbreitung wird häufig falsch eingeschätzt.

**Spermatozytisches Seminom:** Diese Form macht 10% sämtlicher Seminome aus. Typischerweise tritt es bei Männern über 50 Jahren auf. Dieser Gewebetyp ist nicht mit einem Carcinoma in situ assoziiert, deshalb ist die Verbindung mit den anderen Keimzelltumoren ungewiss.

Es besteht ein geringes Metastasierungspotenzial und damit eine exzellente Prognose. Empfohlen wird eine rein chirurgische Therapie.

#### Nicht-seminomatöse Tumoren (NSGCT)

**Teratom und Teratokarzinom:** Beide Tumoren sezernieren Alpha-1-Fetoprotein (AFP).

**Embryonales Karzinom:** Histologisch besteht häufig ein epithelialer Charakter. Pleomorphismus, Riesenzellen und ein hoher Mitoseindex sind Zeichen der hohen Malignität dieser Tumoren.

**Chorionkarzinom:** Dieser Tumor besteht aus zwei Zelltypen, den Synzytiotrophoblasten und den Zytotrophoblasten, wobei der synzytiotrophoblastische Anteil extrem aggressiv ist.

- › Der wesentliche Tumormarker ist das  $\beta$ -HCG ( $\beta$ -Fraktion des humanen Choriongonadotropins).
- › Dottersacktumor oder endodermaler Sinustumor

Die histologische Untersuchung von Keimzelltumoren zeigt häufig das Vorliegen eines gemischten Tumortyps mit zwei oder drei unterschiedlichen Gewebetypen.

Dabei richten sich Prognose und Therapie nach dem aggressivsten Tumoranteil. Die Bestimmung der Tumormarker vor und nach der Behandlung kann den Nachweis kleiner Ansammlungen maligner Zellen ermöglichen, die unter Umständen mikroskopisch nicht identifiziert werden konnten.

#### Nicht-Keimzelltumoren (nicht-germinale Tumoren)

Nicht-germinale Tumoren sind sehr selten und machen weniger als 5% aller Hodentumoren aus.

Hierzu zählen unter anderem die Leydig-Zell-Tumoren, die Sertoli-Zell-Tumoren und die übrigen Tumoren des Gonadenstromas, wie Gonadoblastom, Adenokarzinom des Rete testis, Hodensarkom, Mesotheliom und Karzinoid. Darüber hinaus gibt es Hodenlymphome und Metastasen anderer primärer Tumoren.

#### Immunohistochemische Marker

Bei Keimzelltumoren kommt es im Gegensatz zu somatischen Karzinomen nicht zu einer Expression der üblichen Marker wie z.B. Keratin, Vimentin usw. Allerdings exprimieren Seminome und nicht-seminomatöse Tumoren plazentare alkalische Phosphatase (PLAP). Der immunohistochemische Nachweis dieser Substanz ermöglicht die Typisierung bestimmter Tumoren ungewisser Herkunft.

## Diagnostische Verfahren zur Bestimmung eines Hodentumors

**Zur Diagnostik** werden folgende bildgebende Verfahren eingesetzt: eine Röntgen-Thorax-Untersuchung in 2 Ebenen und eine Computertomographie des Gehirns, des Thorax sowie des Abdomens und Beckens. Seit der Einführung der Computertomographie hat die Lymphographie an Bedeutung verloren. Sie gehört nicht mehr zu den diagnostischen Standardverfahren bei Hodenkrebs.

Die Entwicklung der Positronen-Emissions-Tomographie (PET-Scan) war ein bedeutender Fortschritt. Aufgrund der höheren Sensitivität dieses bildgebenden Verfahrens können auch kleinere Tumore nachgewiesen werden.

Die zu untersuchenden Lymphknoten sind die aortocavalen und para-aortalen Lymphknoten im Retroperitonealraum gegenüber dem Nierenhilus. Embryologisch befindet sich die Hodenanlage im Nierenbereich. Dort haben die Gefäß- und Lymphhili ihren Ursprung und wandern mit dem Hoden ins Skrotum. Der Befall iliakaler Lymphknoten erfolgt nur retrograd.

**Bei der serologischen** Untersuchung werden hauptsächlich der Spiegel der  $\beta$ -Fraktion des humanen Choriongonadotropins ( $\beta$ -HCG), des Alpha-1-Fetoproteins (AFP) und die Konzentration der Laktat-Dehydrogenase (LDH) ermittelt, deren Erhöhung auf einen Tumor im fortgeschrittenen Stadium schließen lässt.

Alpha-1-Fetoprotein (AFP) wird bei einem reinen Seminom nicht sezerniert, daher führt ein erhöhter AFP-Wert bei dieser Diagnose automatisch zu einer histologischen Neuklassifizierung des Hodentumors.

AFP hat eine Halbwertszeit von 5-7 Tagen. Ein erhöhter Wert weist häufig auf ein Teratokarzinom, einen endodermalen Sinustumor oder ein embryonales Karzinom hin.

Außer bei Keimzelltumoren ist der AFP-Spiegel bei Schädigungen der Leber (Infektion, Alkohol- oder Drogenmissbrauch), bei Leberkarzinomen und selten auch bei der Entsetehung bestimmter Tumoren des Magen-Darm-Traktes erhöht.

Ein erhöhter  $\beta$ -HCG-Wert weist häufig auf eine chorionkarzinomatöse Komponente im Tumor hin. Die Halbwertszeit im Serum beträgt 8-36 Stunden. Die postoperative Bestimmung des Spiegelabfalls von  $\beta$ -HCG liefert eine Aussage über die weitere Prognose und hat Einfluss darauf, ob eine adjuvante Therapie erforderlich ist. Bei bestimmten metastasierenden Seminomen kann dieser Wert ebenfalls erhöht sein (in 15-20 % der Fälle). Da die  $\beta$ -Untereinheit des HCG in vielen Hypophysenhormonen enthalten ist, hat die Bestimmung des Gesamt-HCG-Spiegels bei Hodentumoren keine prognostische Relevanz.

Ein dritter Tumormarker ist die Laktat-Dehydrogenase (LDH). Bei Patienten mit fortgeschrittenem Tumor tritt dieser Marker unabhängig auf. Die Konzentration von Gesamt-LDH ist unspezifisch und ein hoher Wert weist auf einen großen Tumor hin.

Der Spiegel dieser Tumormarker muss vor und nach der primären Orchidektomie und danach regelmäßig im Rahmen der Nachsorge des Patienten bestimmt werden. Ist der Wert präoperativ erhöht, ist die Untersuchung des Spiegelabfalls für die Wahl der geeigneten Therapie von großer Bedeutung.

**Die medizinischen Teams vier großer Zentren** (Princess Margaret Hospital, Danish Testicular Cancer Study Group, Royal Marsden Hospital und Royal London Hospital) haben ihre Zusammenarbeit verstärkt, um Prognosefaktoren für lokalisierte Hodentumoren herauszuarbeiten. Sie haben die Ergebnisse von 638 Patienten, die an einem auf den Hoden begrenzten Seminom (Stadium I) erkrankt waren, analysiert. Die folgenden Merkmale wurden in die Auswertung einbezogen:

- › Tumorgroße
- › Infiltration des Rete testis
- › feinhistologische Klassifizierung
- › Alter zum Zeitpunkt der Diagnosestellung
- › Bestehen eines Embolus

Über einen medianen Beobachtungszeitraum von 7 Jahren wurden 121 Rezidive beobachtet. Im Rahmen der univariaten Analyse zeigten sich folgende Prognosefaktoren bezüglich der Rezidiv-Wahrscheinlichkeit: Die **Tumorgroße** (bei einer Tumorgroße  $\leq 4$  cm blieben 87% der Patienten ohne Rezidiv im Vergleich zu 76% bei einer Größe  $> 4$  cm,  $p=0.003$ ), die **Infiltration des Rete testis** (bei fehlender Infiltration blieben 86% der Patienten ohne Rezidiv gegenüber 77% mit Infiltration,  $p=0.003$ ) und **das Auftreten eines Embolus** (77% ohne Rezidiv bzw. kein Embolus (86% ohne Rezidiv,  $p=0.038$ ).

In der multivariaten Analyse zeigten sich Tumorgroße und Infiltration bzw. Nichtinfiltration des Rete testis als wichtige Risikofaktoren für ein Rezidiv.

Patienten mit einem Seminom im Stadium I, bei denen der Tumor größer als 4 cm oder das Rete testis infiltriert ist, sollten grundsätzlich nach dem chirurgischen Eingriff eine adjuvante Strahlen- oder Chemotherapie erhalten und im Rahmen einer engmaschigeren Nachsorge überwacht werden.

> Warde P, Specht L, Horwich A et al. Prognostic factors for relapse in stage I seminoma managed by surveillance: a pooled analysis. J Clin Oncol. 2002 Nov 15;20(22):4448-52.

# Stadieneinteilung

Im Wesentlichen gibt es zwei Einteilungen:

**Die in Nordamerika verwendete Klassifizierung der Tumorstadien** (Walter Reed Hospital Classification) umfasst drei Stadien.

## Stadium I:

Die Erkrankung ist auf den Hoden, die Nebenhoden und den Samenstrang beschränkt.

## Stadium II:

Befall der retroperitonealen Lymphknoten mit Unterteilung in:

- › Stadium IIA: Lymphknotenmetastasen < 2 cm im Durchmesser.
- › Stadium IIB: Lymphknotenmetastasen 2-5 cm im Durchmesser
- › Stadium IIC: Lymphknotenmetastasen > 5 cm im Durchmesser.

## Stadium III:

Befall der supradiaphragmalen Lymphknoten oder viszerale Metastasen.

**Die Internationale Gesellschaft zur Krebsbekämpfung (UICC) und das American Joint Committee on Cancer (AJCC)** haben vor kurzem die TNM-Klassifikation überarbeitet. (6. Auflage 2002).

Der Primärtumor wird nach der ersten Orchidektomie untersucht. Er ist also immer entweder „pathologisch“ (pT) oder T<sub>x</sub>.

### pT: Bezieht sich nur auf Keimzelltumoren (Primärtumor)

- pT<sub>x</sub>**: Primärtumor, der nicht klassifiziert werden kann (insbesondere wegen fehlender Orchidektomie).
- pT<sub>0</sub>**: Kein Anhalt für Primärtumor (z.B. histologische Narbe im Hoden).
- pT<sub>is</sub>**: Intratubuläre Keimzellneoplasie (Carcinoma in situ).
- pT<sub>1</sub>**: Tumor begrenzt auf Hoden- und Nebenhoden, ohne Blut-/Lymphgefäßinvasion (der Tumor kann die Tunica albuginea infiltrieren, nicht aber die Tunica vaginalis).
- pT<sub>2</sub>**: Tumor begrenzt auf Hoden und Nebenhoden, mit Blut-/Lymphgefäßinvasion, oder Tumor mit Ausdehnung durch die Tunica albuginea mit Befall der Tunica vaginalis.
- pT<sub>3</sub>**: Tumor infiltriert Samenstrang (mit/ohne Blut-/Lymphgefäßinvasion).
- pT<sub>4</sub>**: Tumor infiltriert Skrotum (mit/ohne Blut-/Lymphgefäßinvasion).

### N: Bezieht sich nur auf die regionären Lymphknoten

- N<sub>x</sub>**: Regionäre Lymphknoten können nicht beurteilt werden.
- N<sub>0</sub>**: Keine regionären Lymphknotenmetastasen.
- N<sub>1</sub>**: Metastasierung in Form eines Lymphknotenkonglomerats, 2 cm oder weniger in größter Ausdehnung, und 5 oder weniger positive Lymphknoten, keiner mehr als 2 cm in größter Ausdehnung.
- N<sub>2</sub>**: Metastasierung in Form eines Lymphknotenkonglomerats (solitäre oder multiple Lymphknoten), mehr als 2 cm, aber nicht mehr als 5 cm in größter Ausdehnung, oder extranodale Tumorausbreitung.
- N<sub>3</sub>**: Metastasierung in Form eines Lymphknotenkonglomerats, mehr als 5 cm in größter Ausdehnung.

### M: gibt das Vorhandensein von Fernmetastasen an

- M<sub>x</sub>**: Fernmetastasen können nicht beurteilt werden.
- M<sub>0</sub>**: Keine Fernmetastasen.
- M<sub>1</sub>**: Fernmetastasen.
- M<sub>1a</sub>**: Nichtregionäre Lymphknoten- oder Lungenmetastase(n).
- M<sub>1b</sub>**: Andere Fernmetastase(n).

Darüber hinaus wurde von der Weltgesundheitsorganisation (WHO) und der UICC ergänzend ein zusätzlicher Parameter eingeführt, wodurch die TNM-Klassifikation zur TNM-S-Klassifikation wird:

### S: Serumtumormarker

- S<sub>x</sub>**: Werte der Serumtumormarker nicht verfügbar oder entsprechende Untersuchungen nicht vorgenommen.
- S<sub>0</sub>**: Serumtumormarker innerhalb der normalen Grenzen.
- S<sub>1</sub>**: LDH < 1,5 x Normalwert und β-HCG < 5 000 mIU/ml und AFP < 1 000 ng/ml.
- S<sub>2</sub>**: LDH 1,5-10 x Normalwert oder β-HCG zwischen 5 000 und 50 000 mIU/ml oder AFP zwischen 1 000 und 10 000 ng/ml.
- S<sub>3</sub>**: LDH > 10 x Normalwert oder β-HCG > 50 000 mIU/ml oder AFP > 10 000 ng/ml.

**Stadium I** ist durch die Beschränkung des Tumors auf den Hoden gekennzeichnet und kann danach unterschieden werden, ob eine Blut- oder Lymphinfiltration des Samenstrangs vorliegt oder nicht. Eine weitere Untergruppe bezieht sich auf Patienten, die einen erhöhten Tumormarkenspiegel, jedoch keinen klinisch oder radiologisch nachweisbaren Lymphknotenbefall oder viszerale Metastasen aufweisen.

**Stadium II** ist durch Befall der retroperitonealen Lymphknoten und Ausschluss viszeraler Metastasen gekennzeichnet. Die Tumormarker sind im Normbereich oder können erhöht sein.

**Stadium III** ist durch viszerale Metastasen oder erhöhte Tumormarkerwerte gekennzeichnet.

Die Prognose von Patienten mit viszeralen Metastasen wird nach folgenden Kriterien als gut oder schlecht beurteilt:

#### Gute Prognose

- › **Seminome**: Keine extrapulmonalen Metastasen.
- › **Nicht-Seminome**: S<sub>0</sub> oder S<sub>1</sub> und keine extrapulmonalen Metastasen.

#### Mäßige Prognose

- › **Seminome**: Extrapulmonale Metastasen.
- › **Nicht-Seminome**: S<sub>2</sub> und keine extrapulmonalen Metastasen.

#### Schlechte Prognose

- › **Keine Seminome** in dieser Prognosekategorie.
- › **Nicht-Seminome** S<sub>3</sub> oder extrapulmonale Metastasen.

Mit dieser Einteilung wurde erstmals eine anatomische Klassifizierung um einen biologischen Faktor erweitert.

# Behandlung

**Therapie und Diagnostik sind zu Beginn der Behandlung eng miteinander verknüpft, da alle Hodentumore unter Ligatur des Samenstrangs operativ entfernt werden sollten.**

## Behandlung von lokalisierten oder regionären Seminomen im Stadium I, IIA, IIB

Nach der Orchidektomie erfolgt eine Bestrahlung der aortalen retroperitonealen und der ipsilateralen pelvinen Lymphknoten mit 25-35 Gy (je nach Stadium I oder II).

Bei 4% der Patienten im Stadium I und bei 10% im Stadium II kommt es zu einem Rezidiv. 90% dieser Rezidive sprechen auf Chemotherapie an. Insgesamt kommt es bei 99% der Patienten mit einem Seminom, das bereits im Anfangsstadium entdeckt wurde, zu einer Heilung.

Bei Patienten mit offenbar auf den Hoden beschränktem seminomatösen Tumor wird alternativ zur systemischen Strahlentherapie eine Watch-and-Wait-Strategie (Surveillance), auch Watchful Waiting genannt, vorgeschlagen. Dabei kommt es in 15-20% der Fälle zu einem Rezidiv. Die Hälfte dieser Rezidive treten im Laufe des ersten Jahres nach OP auf, einige allerdings auch erst nach fünf Jahren. Einige Autoren empfehlen eine Strahlentherapie, wenn ein Rezidiv in den Lymphknoten auftritt und eine Chemotherapie bei viszeraler Metastasierung. Andere empfehlen von vornherein eine Chemotherapie. In den USA wird die reine Beobachtung kaum empfohlen.

## Behandlung von Seminomen im Stadium IIC und III

Hier ist eine Chemotherapie indiziert, normalerweise 4 PE-Zyklen (100 mg/m<sup>2</sup> Etoposid mit 20 mg/m<sup>2</sup> Cisplatin von Tag 1 bis 5). 80-95% der Patienten erreichen

normalerweise eine Heilung. Das Vorhandensein von extrapulmonalen viszeralen Metastasen führt zu einer sehr ungünstigen Prognose. Second-Line- und Third-Line-Chemotherapien nach VelP-, VAB-6- oder anderen Schemata werden mit Strahlentherapie und evtl. einer Teilresektion des Tumors kombiniert. Dabei ist eine Heilungsrate von 50% zu erwarten.

## Behandlung von Nicht-Seminomen im Stadium I

Mehr als 95% dieser Patienten werden geheilt. Man muss allerdings wissen, dass die Erkrankung zum Zeitpunkt des Eingriffs bei 20% der Patienten mit einem Tumor im Stadium I ohne Blut- oder Lymphgefäßinvasion und ohne Invasion der Tunica albuginea, des Samenstrangs oder des Skrotums schon auf regionäre Lymphknoten übergegriffen oder sich Fernmetastasen gebildet haben können, die bei der ersten Untersuchung nicht entdeckt wurden.

Zwei Vorgehensweisen werden zur Behandlung von Tumoren im frühen Stadium I vorgeschlagen: die reine Watch-and-Wait-Strategie, die sich auf die Erfolge der Chemotherapie stützt, oder die systematische retroperitoneale Lymphadenektomie.

Der erste Ansatz kommt nur für Patienten in Frage, die eine gute Compliance in Bezug auf die sehr engen Abstände der Nachsorgeuntersuchungen zeigen. Denn 20% der Patienten unter Beobachtung erleiden ein Rezidiv, im Allgemeinen im Bereich der retroperitonealen Lymphknoten, und erhalten eine platinbasierte Chemotherapie mit Etoposid.

Die Alternative ist eine nervenerhaltende inguinale para-aortale Lymphadenektomie, die das sympathische Nervengeflecht erhält. 20% der Patienten, die sich diesem Eingriff unterziehen, weisen positive Lymphknoten auf. Diese Methode kann leider zu Komplikationen wie Sterilität oder Ejakulationsstörungen und insbesondere retrograder Ejakulation führen. Moderne

Operationstechniken erhalten in fast 85% der Fälle die Ejakulationsfähigkeit. Da jedoch 15% der Patienten mit möglichen Ejakulationsstörungen postoperativ rechnen müssen, wird vor allem bei jungen Männern der nicht-operative Ansatz mittels Chemotherapie bevorzugt.

Ist die Lymphadenektomie ohne Befund, ist eine einfache Nachsorge ausreichend. Dagegen ist es bei einer positiven Lymphadenektomie erforderlich, den Patienten wie einen Stadium-II-Patienten zu behandeln. Der starke Verdacht einer Lymphknoteninvasion besteht, wenn bei der Untersuchung des im Rahmen der Orchidektomie entnommenen Gewebes eine Blut- oder Lymphgefäßinvasion, eine Infiltration des Samenstranges oder auch ein Befall der peritestikulären Wände festgestellt wird. Einige Autoren empfehlen bei solchen Hochrisikopatienten im Stadium I zwei Zyklen Chemotherapie mit anschließender engmaschiger Beobachtung über mehrere Jahre. Rezidive sind selten. Andere Autoren sind allerdings der Auffassung, dass die langfristigen Komplikationen der Chemotherapie noch nicht ausreichend erforscht sind und bevorzugt daher die nervenerhaltende inguinale para-aortale Lymphadenektomie.

Alle diese Ansätze erreichen ähnliche Heilungsraten zwischen 90 und 100%. Oft trifft der Patient selbst nach ausführlicher Information über mögliche Folgen der jeweiligen Behandlungsoption die endgültige Therapieentscheidung.

## Therapie von Nicht-Seminomen im Stadium II und III

Standardbehandlung ist die primäre Chemotherapie. Einige Autoren, insbesondere amerikanische, empfehlen eine inguinale para-aortale Lymphadenektomie bei Patienten mit einfachem regionären Lymphknotenbefall, wenn der größte Durchmesser auf den CT-Aufnahmen weniger als 3 cm beträgt. Die Rezidivrate liegt allerdings bei ungefähr 35%, selbst wenn die Größe der einzelnen

befallenen Lymphknoten nicht mehr als 2 cm beträgt.

Unabhängig vom Stadium, in welchem die Chemotherapie beschlossen wird, ist es wichtig, eine Normalisierung der Tumormarkerwerte zu erreichen. Im Anschluss sollte eine radiologische Untersuchung erfolgen, um mögliche Tumorresiduen nachzuweisen. Bei positivem Befund wird fast immer eine Resektion durchgeführt. Liegt immer noch aktives Tumorgewebe vor, erhält der Patient eine weitere Chemotherapie.

Patienten mit guter Prognose erhalten drei Zyklen PEB (CisPlatin, Etoposid, Bleomycin) als primäre Chemotherapie oder vier Zyklen ohne Bleomycin (PE-Schema). Patienten mit schlechter Prognose werden von vornherein mit vier Zyklen PEB behandelt.

Bei Tumoren mit guter Prognose liegt die Heilungsrate bei 80-90%, während sie bei Patienten mit schlechter Prognose nur 50% beträgt.

Patienten, die keine Vollremission erreichen, sowie solche, die frühzeitig ein Rezidiv erleiden, erhalten eine Salvage-Chemotherapie. Standard ist hier das VelP (Velbe (Vinblastin), Ifosfamid, CisPlatin)-Schema. Einige Patienten profitieren von einer Hochdosis-Chemotherapie mit peripherer Blutstammzelltransplantation, dieser Ansatz befindet sich jedoch noch in der Versuchsphase. 25-30% der Patienten mit Second-Line-Chemotherapie erreichen eine langanhaltende Remission.

## Durch die Behandlung verursachte Komplikationen

### Kurzfristig

Übelkeit, Erbrechen, Magnesiummangel (Hypomagnesiämie), Nieren- und periphere Neurotoxizität sind mögliche Folgen einer platinbasierten Behandlung. Bleomycin kann in seltenen Fällen zu Lungenfibrose führen. Vinblastin wurde in den meisten Protokollen durch Etoposid



ersetzt, was zu einer wesentlichen Verringerung der Neurotoxizität geführt hat. Dagegen werden schwere Knochenmarkhypoplasien nach Durchführung der meisten in der First-Line-Chemotherapie bei Hodenkrebs verwendeten Protokolle nur selten beobachtet. Allerdings sind die Salvage-Chemotherapien für das blutbildende Knochenmark sehr aggressiv, was den Einsatz von Wachstumsfaktoren praktisch unumgänglich macht.

Die inguinale para-aortale Lymphadenektomie kann zu Ejakulationsstörungen führen, insbesondere zu retrograder Ejakulation, was Sterilität nach sich ziehen kann. Bei jungen Männern ist das eine sehr schwerwiegende Komplikation. Bei der Wahl der Therapie muss diese Möglichkeit immer mit berücksichtigt werden.

Die Bestrahlung der inguinalen para-aortalen und der ipsilateralen Iliakalregion mit einer Dosis von 25 - 35 Gray führt selten zu Komplikationen.

### Mittel- und langfristig

Zu den schwerwiegenderen Komplikationen zählen die Gonadentoxizität und das erhöhte Risiko eines Zweitmalignoms sowie einer Leukämie.

Die Spermatogenese wird durch die Chemotherapie immer gestört. Inwieweit sie sich erholt, hängt von der Anzahl der Chemotherapiezyklen, vor allem aber von der Qualität der Spermien vor Behandlungsbeginn ab. Deshalb wird den Patienten immer eine Spermienkonservierung empfohlen, wenn möglich vor der Orchidektomie, auf jeden Fall aber vor dem Beginn einer aggressiven Therapie. Die Spermatogenese

erholt sich zu 75% bei Patienten, deren Spermien vor Behandlungsbeginn keine Anomalien zeigten, bei Patienten mit Spermienanomalien liegt die Rate bei 45%.

Die Risiken eines zweiten nicht germinalen Tumors oder einer Leukämie sind in retrospektiven Studien untersucht worden. Das relative Risiko im Vergleich zur Kontrollgruppe ist 1,5-2 fach erhöht. Allerdings ist das ein sehr geringes Risiko in Anbetracht der hohen, mit den modernen Behandlungsverfahren erzielten Heilungsraten.

Bei 2-5% der Hodenkrebs-Patienten entwickelt sich ein zweiter Tumor im verbliebenen Hoden. Diese Zweittumoren haben ausgezeichnete Heilungschancen, wenn sie in einem frühen Stadium diagnostiziert werden. Klinische Beobachtung und Ultraschallüberwachung sind hierbei wesentlich. Eine Teilresektion kann in Betracht gezogen werden.

### Kontrollabstände

Diese hängen vom Rezidivrisiko ab, das in den ersten beiden Jahren bei nichtseminomatösen Tumoren hoch ist. Bei reinen Seminomen kann es dagegen fünf bis sieben Jahre nach der Diagnose zu einem Rezidiv kommen.

Die Nachsorgeuntersuchungen umfassen eine klinische Untersuchung und alle drei Monate eine Bestimmung der Tumormarker. Eine Computertomographie wird in der Regel zweimal jährlich durchgeführt. Danach werden die Abstände regelmäßig verlängert. Es wird empfohlen, lebenslang einmal im Jahr zur Nachsorge zu gehen.

## Risikozuschläge

Da die Zuschläge in direktem Zusammenhang mit der Stadieneinteilung vor Behandlungsbeginn stehen, sind die Kriterien für die Einstufung sorgfältig zu beachten.

Außer einem medizinischen Fragebogen und einem Arztbericht müssen der OP-Bericht der primären Orchidektomie mit den Tumormarkerwerten **vor** und **nach** dem Eingriff vorliegen, außerdem der histologische

Befund des Untersuchungspräparats (**endgültiger Bericht**), die Untersuchungsergebnisse über die Tumorausdehnung, Berichte über eventuelle zusätzliche Eingriffe (Lymphadenektomie oder Resektion von Tumorresiduen) einschließlich histologischer Befunde Einzelheiten zu den durchgeführten Behandlungen mit Angaben zu Dosis und Dauer, die Ergebnisse spezieller Nachsorgeuntersuchungen mit CT-Auswertung und die Tumormarkerwerte.

## Fazit

**B**ei sehr wenigen Erkrankungen hat sich die Prognose innerhalb einer Generation so tiefgreifend zum Positiven verändert.

Wir als Versicherer müssen dieser Entwicklung Rechnung tragen, ohne die mit den unerlässlichen, aber aggressiven Behandlungen verbundenen Risiken zu vernachlässigen.