„Neue Aspekte in der Therapie von Hodentumoren“ Hannover – 6. und 7. Dezember 1991

L. Weißbach

Urologische Abt., Krankenhaus Am Urban, Berlin

Auf diesem Symposium präsentierten 46 Referenten aus 10 Ländern Redebeiträge; außerdem wurden den 500 Teilnehmern 52 Poster gezeigt. Vertreten waren die wichtigsten Tumorgruppen, die sich mit den Keimzelltumoren beschäftigen: DATECA aus Dänemark, SWENOTECA aus Schweden/Norwegen, die EORTC, das MRC aus England, das Kanadische Tumorzentrum und die verschiedenen amerikanischen Studiengruppen.

In 13 Sitzungen wurden von der Epidemiologie bis zur Behandlung absolut refraktärer Keimzelltumoren alle neuen Entwicklungen dargestellt. Anhand des vorliegenden Schrifttums konnte Schöffski (Hannover) in seinem Beitrag über die Epidemiologie der Hodentumoren eine dramatische Zunahme der Inzidenz in der Altersgruppe der 15- bis 44-jährigen nachweisen. An der Spitze liegt Dänemark mit einer Prävalenz von 8 auf 100 000. Trotz sinkender Mortalitätsrate wären in den alten Bundesländern jährlich 40 bis 50 Todesfälle vermeidbar. Oosterhuis (Rotterdam) bot 3 auf dem Carcinoma in situ basierende Entwicklungsmodelle des Hodentumors an: 1. Aus der Cis-Population leiten sich Seminome und Nichtseminome ab. 2. Die Cis-Stammzelle entwickelt sich über das Seminom zum Nichtseminom. 3. Seminome und Nichtseminome leiten sich von unterschiedlichen Cis-Populationen her. Strommeyer (Düsseldorf/Los Angeles) referierte über die Expression verschiedener Onkogene und Supressorgene. Seine eigenen Untersuchungen weisen nach, daß 80 % der Seminome – ebenso wie normales Hodengewebe – c-kit und 63 % der Nichtseminome hst-1 exprimieren.

Die Klinik und Therapie der testikulären intraepithelialen Neoplasie (TIN) wurde in 5 Referaten diskutiert. Es werden verschiedene Nachweisverfahren angeboten, wobei der Semidünnschnitt und die immunhistochemische Darstellung mittels PLAP-Nachweis die Methoden der Wahl sind. Loy (Berlin) und Holstein (Hamburg) präsentierten eindrucksvolle, mit ihrer speziellen Untersuchungstechnik gewonnene Bilder. Beide Referenten haben unterschiedliche Ansichten über das optimale Nachweisverfahren und über die Ausbreitung der frühen Tumorzellen im Tubulus. Eine Umfrage bei 152 Urologen weist nur bei einem Drittel ein ausreichendes Wissen über dieses Vorläuferkarzinom nach (Dieckmann/Berlin). Nach dem Zwischenstand einer prospektiven Studie besteht nach 770 Biopsien eine Prävalenz von 3,6 %. 42 % aller

TIN-positiven Fälle haben keinen der vom MRC genannten Risikofaktoren: Atrophie, Maldescensus testis u. a. Neue monoklonale Antikörper (M2A, 43-9F, TRA-1-60) ergänzen den histochemischen PLAP-Nachweis und führen zu einer Darstellung der frühen Tumorzellen im Ejakulat (M2A) (Giwerzman/Kopenhagen). Langzeitbeobachtungen nach Bestrahlung des TIN-tragenden Hodens zeigen in $\frac{6}{7}$ Fällen eine ausreichende Testosteronkonzentration im Plasma (Kleinschmidt/Ulm).

Drei Referate beschäftigten sich mit den Prognosefaktoren. Die Zellkern-DNS-Messungen von Ringer (Göttingen) wurden retrospektiv am Primärtumor und an Lymphknotenmetastasen vorgenommen. In einem Multiparameteransatz untersuchte Allhoff (Hannover) die prognostische Aussagekraft der Hyperpentaploidie. Haack und Hartmann (Hamburg) korrelierten die Protoonkogen-Expression (c-kit und hst-1) mit Tumorstadium, klinischem Verlauf und Überlebenszeit. Die 3 Referate machten deutlich, daß es zunächst ein unerreichtes Ziel ist, durch Untersuchung verschiedener Merkmale des Primärtumors eine Prognose abschätzen zu können.

Die frühen Studien des Seminoms wurden in 4 Referaten abgehandelt. Thomas (Toronto) präsentierte die 3 großen Surveillance-Studien: 16 % Rezidive – zumeist im Retroperitoneum und zum Teil spät auftretend – erfordern eine langdauernde Nachsorge mit bildgebenden Verfahren. Die psychische Belastung ist nicht zu unterschätzen. Der Verzicht auf die Bestrahlung erspart 6 % der Patienten Duodenalulcera und eine Schädigung der Spermiogenese. Fossa (Oslo) sprach sich für die adjuvante Bestrahlung im Stadium I aus: Die Überlebensrate beträgt 98 %, die Rezidivrate 4 %. Sie und Bamberg (Tübingen) verweisen auf Studien, die im Stadium I das Strahlenfeld auf die paraortale Region eingrenzen. Eine Dosis von 26 Gy wird als ausreichend betrachtet. Im Stadium IIA werden 30 Gy und im Stadium IIB 36 Gy paraortal und iliacal-ipsilateral eingestrahlt. Fazit: Im Stadium I ist der Wert der adjuvanten Strahlentherapie unbestritten. Hier und im Stadium der frühen Metastasierung wird die Radiotherapie minimiert. Das bedeutet: Reduzierung der Strahlendosis, Verkleinerung der Strahlenfelder und Wegfall der supradiaphragmalen Bestrahlung. Eine spektakuläre Umfrage zur Lebensqualität von Seminompatienten im klinischen Stadium I führte Oliver (London) durch. Das allgemeine Krankheitsgefühl war unter der Chemotherapie am größten (50 % der Patienten), nach Radiotherapie hatten 60 % der Bestrahlten eine Diarrhö, 24 % der Surveillance-Patienten bekamen Rezidive.

Eine Zwischenauswertung der Beobachtungsstudie über das HCG-positive Seminom zeigt gegenüber historischen Studien keinen Unterschied in der Prognose; allerdings wurde ein höherer Anteil metastasierter Stadien nachgewiesen (Weissbach u. Bussar-Maatz/Berlin).

Bei der Therapie des fortgeschrittenen Seminoms (3 Referate) steht die Frage im Vordergrund, ob eine Monotherapie mit Carboplatin zu vergleichbaren Ergebnissen führt wie eine Kombinations-Chemotherapie. Die mit einer Carboplatin-Monotherapie erreichten Ergebnisse wurden von *Horwich* (Sutton) und *Harstrick* (Hannover) präsentiert. Offenbar muß mit einer Rezidivrate von über 20 % gerechnet werden. Ein randomisierter Vergleich zwischen PEI und Carboplatin wird prospektiv von *Clemm* (München) durchgeführt. Ergebnisse hierüber stehen noch aus.

Bei der Therapie des Nichtseminoms standen sich die Vertreter der nerverhaltenden Chirurgie (*Bartsch*/Innsbruck, *Donohue*/Indianapolis) und die der wait and see-Strategie (*Hörtl*/Wien) gegenüber. Die retroperitoneale Exploration im klinischen Stadium I erbrachte bei 30 % falsch-negative Ergebnisse (*Donohue*). Die Rezidiv-Rate im pathologischen Stadium I beträgt 12 %. Die anatomischen Grundlagen nerverhaltender Chirurgie demonstrierte *Bartsch*. Auch in höheren Stadien erreichte er – nach vorangegangener Chemotherapie – eine Protektion der Ejakulation. Möglicherweise bedarf es einer individuellen Auswahl der verschiedenen Vorgehensmöglichkeiten im Stadium I (*Hörtl*).

Ein Vergleich der beiden Behandlungsmöglichkeiten (primäre Lymphadenektomie, primäre Chemotherapie) von *Hartlapp* (Bonn) erbrachte die Notwendigkeit, diese beiden Optionen randomisiert zu überprüfen. Eine entsprechende Studie ist in der Zwischenzeit in der Bundesrepublik angelaufen. *Donohue* deutete mit seinen Befunden (im klinischen Stadium IIA/B 25 % falsch-positive Befunde bei der retroperitonealen Exploration) Kritik gegenüber der primären Chemotherapie an.

Bei der Behandlung der fortgeschrittenen Stadien muß unterschieden werden zwischen solchen Patienten mit guter und denen mit schlechter Prognose. Prognostisch günstig sind solche Patienten, die keine Leber-, Knochen-, Hirnmetastasen haben, weniger als 20 Lungenmetastasen und deren Tumormarker unter 1000 U/ml (AFP) oder unter 10000 U/l (HCG) liegen (*Horwich*). Standardtherapie für diese Patienten ist PEB mit einer Rezidivrate von 6 %. Im randomisierten Vergleich mit PE (*Donohue*) wurde nach 3 Zyklen eine Progrefßrate von 17 % nachgewiesen. Fazit: Standardtherapie bleibt PEB, wobei das Behandlungsergebnis mit bildgebenden Verfahren und Markerbestimmung zu kontrollieren ist. Die EORTC-Daten deuten an, daß 4 Zyklen PE vergleichbare Ergebnisse erreichen. *Bosl* (New York) verglich bei Seminomen und Nichtseminomen randomisiert CE mit PE und ermittelte eine Rezidivrate von 10 bzw. 3 %.

In mehreren Beiträgen wurde die Problematik von Patienten mit schlechter Prognose gewürdigt. In einer dosisbezogenen 4-stufigen Eskalation (PEI) war

in Stufe 3 die maximale Toxizität erreicht, ohne daß für die Zuhörer eine Effektivitätssteigerung erkennbar wurde (*Bokemeyer*, Hannover). In der dänischen Studie (*Daugaard*, Kopenhagen) wurde mit einer Erhöhung der Platindosis ebenso wie in der von *Donohue* durchgeführten randomisierten Untersuchung mit einer von 20 mg auf 40 mg/qm erhöhten Platindosis lediglich die Toxizität und nicht die Effektivität gesteigert. Einen neuen Therapieansatz bringt die EORTC in einem randomisierten Vergleich (*Kaye*/Glasgow): Hier werden 4 Zyklen PEB und 2 Zyklen PE mit BOP $\times 3$ und VIP-B $\times 3$ verglichen. Eine responsegesteuerte Therapie unter wöchentlicher Markerkontrolle vertritt *Bosl*: Bei verlängerter Halbwertszeit von AFP ≥ 7 Tage und HCG ≥ 3 Tage wechselt er bereits nach 2 Kursen VAB6 zur Hochdosis-Therapie mit Carboplatin-Etoposid + Knochenmarkstransplantation. Damit werden den Patienten überflüssige Zytostatika-Applikationen bei bereits eingetretener Chemoresistenz erspart.

Die Salvage-Therapie und die Hochdosis-Chemotherapie standen am Ende des Symposiums zur Diskussion. Ein High-light in dieser Sitzung war die Feststellung von *Donohue*, daß bei ungenügender Tumor-Response die Hochdosis-Chemotherapie + Knochenmarkstransplantation oder der Einsatz von Phase II-Agentien oder die Verabreichung von PEI nur in wenigen Fällen aussichtsreich ist. Stattdessen feiert die Chirurgie für diese Patienten eine Renaissance. *Donohue* präsentierte 42 Patienten mit erhöhter Markerkonzentration im Serum (Plateau oder Abfall) und erreicht durch eine Salvage-Operation in 33 % der Fälle ein tumorfreies Stadium. Dies war eine der ganz wichtigen Aussagen des Symposiums. *Bodrogi* (Budapest) präsentierte seine Daten zum Salvage-Einsatz von Adriamycin-Etoposid-Cis-Platin: Die komplette Remissionsrate betrug 18 %, die partielle 33 %. *Siegert* gab bis 2000 mg/qm Carboplatin, Etoposid bis 1600 mg/qm und Ifosfamid bis 10 mg/qm; anschließend wurde Knochenmark transplantiert. Von 36 Patienten erreichten 25 % eine komplette Remission. *Linkesch* (Wien) unterscheidet zwischen refraktären und absolut refraktären Hodentumoren; letztere sind solche, die unter der vorangegangenen Therapie zu keinem Zeitpunkt eine komplette Remission bzw. Marker negativität erreicht hatten. Ultrahochdosierte Chemotherapie (Carboplatin, Etoposid + Cyclophosphamid) und Knochenmarkstransplantation bringt bei rezidierten oder refraktären Hodentumoren noch eine komplette Remissionsrate von 32 %. Den Abschluß dieser Sitzung bildete ein Übersichtsreferat über die Möglichkeiten der Salvage-Therapie von *Droz* (Paris). Diese Zusammenstellung zeigte Nuancen, neue Wege und die Notwendigkeit, gerade auf diesem Gebiet weiter zu forschen.

Die Daten zur sekundären Chirurgie (*Jae-gel*/Hildesheim und *Anyanwu*/Heidelberg) zeigen, daß die Resektion retroperitonealer bzw. pulmonaler Residuen einen festen Stellenwert im Therapieplan des disseminierten Keimzelltumors haben. Spezielle Operationstechniken garantieren dem Patienten die von ihm erwartete Lebensqualität.

Hierzu gehören auch Bemühungen, die Toxizität der nichtoperativen Therapie zu reduzieren. *Weidner* (Göttingen) berichtete über den Einfluß der Radiothe-

rapie, der Chemotherapie und der Operation auf das Keimepithel. Eine erneute weltweite Umfrage relativierte die Bedeutung der Kryokonservierung, weil lediglich 22 Kinder von Patienten mit Hodentumoren damit gezeugt wurden. Jedoch ist die psychische Wirkung auf den erkrankten Patienten nicht zu vernachlässigen. Nach den Daten von Fossa ist das Risiko der Patienten mit Hodentumoren, an einem Zweitkarzinom bzw. an einem durch die Therapie induzierten Tumor zu erkranken, sehr gering. Klammert man Patienten mit bilateralen Hodentumoren aus, so beträgt der Risikofaktor lediglich 1,2 bis 1,3. Durch Feldbegrenzung bei der Bestrahlung und durch Vermeidung von Kombinationsbehandlungen (Radiotherapie und Chemotherapie) läßt sich dieses Risiko möglicherweise noch weiter reduzieren.

Schlußfolgerungen

1. Mit fast 500 Teilnehmern an einer Veranstaltung, die lediglich eine Neuauflage des bereits vor 4 Jahren zuvor organisierten Symposiums war, wurde dem Hodentumor ein unerwartet großes Interesse entgegengebracht.
2. Die wait- and see-Strategien erfahren eine zunehmende Relativierung.
3. Prognosefaktoren, von denen Behandlungsstrategien abhängig gemacht werden können, werden in den frühen Stadien noch gesucht.
4. Operative Verfahren erleben eine Renaissance, weil modifizierte Dissektionen, Nerverhaltung, falsch-negative und falsch-positive Ergebnisse bildgebender Verfahren und Indikationen bei refraktären Tumoren neue Wege eröffnen.
5. Für Patienten mit diskreter retroperitonealer Aussaat gibt es keine verbindliche Behandlungsempfehlung. Das Ergebnis eines randomisierten Vergleichs zwischen primärer Operation und primärer Chemotherapie muß abgewartet werden.
6. Standard-Chemotherapie für Patienten mit hämatogener Aussaat und guter Prognose ist PEB. Geprüft wird der Einsatz weniger toxischer Substanzen bzw. die Gabe von 2er-Kombinationen und die Monotherapie.
7. Patienten mit schlechter Prognose stellen das Problem der internistischen Onkologie bei der Behandlung von Hodentumoren dar. BOP/VIP ist ein neuer Therapieansatz der EORTC.
8. Die Behandlung von Hodentumoren ist schwieriger geworden, weil sie abhängig ist von Histologie, prognostischen Faktoren, existierenden Protokollen und den durch den Patienten bedingten individuellen Voraussetzungen. Die starre Stadienzuordnung nach den Regeln der UICC bzw. nach der Klassifikation von Lugano reicht nicht mehr aus. Am Behandlungsbeginn steht eine subtile Bestandsaufnahme der Gegebenheiten, wobei die Risikofaktoren des Primärtumors offenbar nicht die in sie gesetzten Erwartungen erfüllen können. Der Krankheitsverlauf ist unter der Behandlung regelmäßig zu kontrollieren, um frühzeitig die Therapie zu ändern.

Prof. Dr. med. L. Weißbach

Chefarzt der Urologischen Abt.
Krankenhaus Am Urban
Dieffenbachstr. 1
1000 Berlin 61