

Diagnostik und Therapie

testikulärer

Keimzelltumoren

Heidenreich A

Blickpunkt der Mann 2005; 3 (3-4)

5-12

Homepage:

www.kup.at/dermann

**Online-Datenbank mit
Autoren- und Stichwortsuche**

Krause & Pachernegg GmbH
Verlag für Medizin und Wirtschaft
A-3003 Gablitz

Verlagspostamt: 3002 Purkersdorf
Erscheinungsort: 3003 Gablitz

Diagnostik und Therapie testikulärer Keimzelltumoren

A. Heidenreich

Der Hodentumor gilt als das Paradebeispiel einer heilbaren, bösartigen, soliden Tumorerkrankung, nachdem interdisziplinäre, konsensusfähige Behandlungsregime von allen in die Therapie involvierten Fachdisziplinen wie Urologen, Strahlentherapeuten und internistischen Onkologen entwickelt und etabliert worden sind. Der ehemals auf dem Boden evidenzbasierter Medizin als nationaler Standard in der Diagnostik und Therapie testikulärer Keimzelltumoren verfaßte und publizierte Konsensus durch die German Testicular Cancer Study Group konnte durch internationale Kooperation in eine europaweite Leitlinie formuliert und veröffentlicht werden. Hierdurch wird eine weitere Standardisierung der Behandlung gewährleistet, die möglicherweise dazu beitragen kann, die nationalen als auch die internationalen Differenzen der Mortalitätszahlen weiterhin zu senken. Trotz der hohen Heilungsraten von 95 % bis annähernd 100 % in den niedrigen Stadien und von immerhin 50 % in den Tumorstadien mit schlechter Prognose dürfen diese Zahlen nicht darüber hinwegtäuschen, daß die Hodentumortherapie in Deutschland optimierbar ist: Im Vergleich zu anderen westeuropäischen Nationen nimmt Deutschland eine führende Rolle in der Mortalitätsstatistik ein; im Vergleich mit den USA oder Australien/Neuseeland liegt die Mortalitätsrate 3fach höher. Anstelle der zu erwartenden ca. 180 Todesfälle werden in Deutschland derzeit knapp 300 Todesfälle dokumentiert. Diese Zahlen müssen zum Nachdenken anregen; Ursachenforschung mit dem Ziel der Prozeßoptimierung muß betrieben werden. Eine Zusammenfassung aller Studien, die sich mit der Problematik der hodentumorspezifischen Mortalität befaßt haben, macht deutlich, daß eine inadäquate Chemotherapie gekennzeichnet durch Modifikationen des Standardschemas PEB, einer Zykluslänge > 21 Tage, einer zu hohen Anzahl konventioneller Zyklen und einem zu spät nach Abschluß der Primärtherapie durchgeführten Re-Staging als auch die verspätet oder gar nicht durchgeführte Residualtumorresektion die wesentlichen Risikofaktoren für eine erhöhte Mortalitätsrate darstellen.

Zielsetzung dieses Beitrages ist es, die Standards in der Diagnostik und Therapie des testikulären Keimzelltumors auf dem Boden der Leitlinien der Europäischen Konsensusgruppe zusammenzufassen. Zielsetzung des Beitrages ist es jedoch auch aufzuzeigen, welche Patienten aufgrund der Komplexität ihrer Erkrankung von Beginn an in einem interdisziplinär ausgerichteten Zentrum mit allen Optionen der multimodalen Therapie therapiert werden sollten. Untersuchungen zur Qualitätssicherung der Therapie testikulärer Keimzelltumoren haben eindrucksvoll darlegen können, daß die Qualität der Behandlung gemessen an der Mortalitätsrate abhängig ist von der fachlichen Spezialisierung der behandelnden Ärzte, der durch suffiziente Fall- bzw. Behandlungszahlen ermöglichten Versorgungskompetenz, der Standardisierung von Diagnostik, Therapie und Nachsorge auf dem Boden valider Leitlinien sowie der regelmäßigen Aktualisierung der Leitlinien. Die fallzahlabhängige Erfahrung der an der Versorgung der Hodentumorpatienten Beteiligten verdeutlicht, daß gerade die Therapie der Patienten mit intermediärer oder schlechter Prognose in ein Zentrum gehört, das die aufwendigen und komplexen Behandlungen (Hochdosischemotherapie mit autologer Stammzelltransplantation, Residualtumorresektion, klinische Studienprotokolle) in hoher Frequenz durchführt. So konnte kürzlich in einer retrospektiven Datenerfassung der EORTC dokumentiert werden, daß Patienten mit einem fortgeschrittenen Hodentumor eine signifikant schlechtere Überlebensrate haben, wenn sie in Kliniken behandelt werden, die maximal 5 Patienten jährlich therapieren.

Stringent interdisciplinary collaboration of oncological urology, radiation oncology, hematology and oncology as well as pathology and radiology in diagnosis and treatment have made testicular cancer an ideal of a curable malignant disease. Currently, interdisciplinary guidelines of the European Germ Cell Cancer Consensus Group (EGCCCG) have been established on criteria of evidence based medicine and should be routinely used in daily practice. Application of these guidelines will result in further improvement of testis cancer specific mortality as has been demonstrated in case-control studies. Despite the high cure rates of 95 % to 100 % in low stage testis cancer and of even 50 % in patients with widespread metastatic disease of poor prognosis, there still is tremendous work to do to improve mortality rates which vary significantly among the different European countries. A summary of the majority of studies published in the issue of testis cancer mortality demonstrates that inadequate systemic chemotherapy defined as unjustified modifications of the PEB regime, an interval > 21 days, an unjustified application of numerous cycles despite progressive disease, delayed or omitted residual tumor resection represent the most common causes for death due to testis cancer.

It is the aim of the article to summarize the standards in diagnosis and therapy of testicular germ cell tumors based on the published guidelines of the EGCCCG. Furthermore, the manuscript will stress the importance to identify high risk and poor prognosis patients very early in order to intensively collaborate with an experienced tertiary referral center in the management of testis cancer. A variety of clinical studies in patients with extensive disease have demonstrated an impressive association between the therapeutic outcome and the experience of the treating institution. Especially in patients with intermediate and poor prognosis, management should be performed in centres with a high annual treatment number of high dose chemotherapy with autologous stem cell transplantation, residual tumor resections and participation in clinical study protocols. **Blickpunkt DER MANN 2005; 3 (3-4): 5-12.**

Der testikuläre Keimzelltumor (KZT) gilt als Paradebeispiel einer durch interdisziplinäre Anstrengungen aller beteiligten Disziplinen heilbaren, soliden Krebserkrankung. Nicht zuletzt aufgrund der von der interdisziplinären Hodentumorgruppe auf dem Boden evidenzbasierter Medizin publizierten Leitlinien ist die Diagnostik und Therapie des Hodentumors mittlerweile standardisiert. Den hohen, in der Literatur dargelegten, therapeutischen Erfolgsraten, dem Anspruch einer auf der Basis der Leitlinien qualitativ hochwertigen Therapie, steht in Deutschland die nüchterne und deprimierende klinische Realität gegenüber: Deutsch-

land nimmt weltweit Platz 2 in der Mortalitätsstatistik der Hodentumorpatienten ein. Den statistisch jährlich zu erwartenden 180 Todesfällen stehen die jährlich dokumentierten über 300 Todesfälle gegenüber.

Auch wenn die Ursachen für diese verbesserungswürdigen Zahlen mannigfaltig sein mögen, scheint die mangelhafte Verfügbarkeit in der Therapie testikulärer Keimzelltumoren spezialisierter, interdisziplinär ausgerichteter Zentren sowie das fehlende, frühzeitige Zuweisungsverhalten von potentiellen komplexen Problempatienten an Zentren eine wesentliche Rolle zu spielen. Eine retrospektive Untersuchung am eigenen Zentrum hat gezeigt, daß erst die Einrichtung einer spezialisierten uro-onkologischen Abteilung sowie die strenge Berücksichtigung der von unserer Gruppe definierten Leitlinien nicht nur die Fehler in Diagnostik und Therapie signifikant reduziert hat, sondern ebenfalls die Rezidivrate von 7,3 % auf 1,2 % und die Mortalitätsrate auf 1,2 % gesenkt hat.

Aus dem Bereich Urologische Onkologie, Klinik und Poliklinik für Urologie, Universität zu Köln

Korrespondenzadresse: Prof. Dr. med. Axel Heidenreich, Leiter Bereich Urologische Onkologie, Klinik und Poliklinik für Urologie, Universität zu Köln, Joseph-Stelzmann-Straße 9, D-50924 Köln, E-Mail: axel.heidenreich@uk-koeln.de

Der vorliegende Artikel soll die Standards in der Diagnostik und Therapie der testikulären Keimzelltumoren zusammenfassen und auf mögliche Fehlerquellen hinweisen. Patientengruppen, die von einer frühen Kontaktierung eines Zentrums bzw. von einer frühzeitigen Zuweisung an ein Zentrum bezüglich der einzuschlagenden Therapie profitieren könnten, sollen identifiziert werden.

Primäre Diagnostik

Die primäre Diagnostik bei Verdacht auf das Vorliegen eines Hodentumors besteht in der Palpation sowie der Sonographie mit einem 7,5 MHz-Scanner des betroffenen sowie des kontralateralen Hodens [1, 2]. Zudem ist die Bestimmung der Tumormarker AFP, β -hCG, LDH und optional der PLAP zu fordern.

Insbesondere bei jungen Männern mit einem retroperitonealen oder mediastinalen Primärtumor unklarer Genese ist differentialdiagnostisch an einen primär

Tabelle 1: Lugano-Klassifikation der testikulären Keimzelltumoren, ab dem Stadium IIC wird zur Therapieplanung die IGCCCG-Klassifikation angewendet.

Stadium I	Tumormarker nach Orchiektomie normal oder mit kinetikkongruentem Abfall Bildgebende Diagnostik ohne Metastasennachweis Primärtumor auf den Hoden begrenzt
Stadium IIA	Retroperitoneale Metastasen < 2 cm
Stadium IIB	Retroperitoneale Metastasen 2–5 cm
Stadium IIC	Retroperitoneale Metastasen > 5 cm
Stadium IIIA	Supraklavikuläre oder mediastinale Metastasen
Stadium IIIB	Lungenparenchymmetastasen Minimal: < 5 Metastasen in jeder Lunge < 2 cm Advanced: > 5 Metastasen in jeder Lunge oder 1 Herd > 2 cm
Stadium IIIC	Hämato gene Metastasen außerhalb der Lunge

Tabelle 2: Klassifikation der International Germ Cell Cancer Collaborative Group (IGCCCG)

	Seminom	Nichtseminom
Gute Prognose	jede Primärlokalisation jede Markerhöhe keine nicht-pulmonalen viszeralen Metastasen	Hoden-/retroperitonealer Tumor keine nicht-pulmonalen viszeralen Metastasen
Markerhöhe	AFP < 1.000 ng/ml β -hCG < 1.000 ng/ml LDH < 1,5 x Norm	
Intermediäre Prognose	jede Primärlokalisation jede Markerhöhe nicht-pulmonale viszerale Metastasen	Hoden-/retroperitonealer Tumor keine nicht-pulmonalen viszeralen Metastasen
Markerhöhe	AFP 1.000–10.000 ng/ml β -hCG 1.000–10.000 ng/ml LDH 1,5–10 x Norm	
Ungünstige Prognose		primär mediastinaler Tumor Hoden-/retroperitonealer Tumor nicht-pulmonale viszerale Metastasen
Markerhöhe	AFP > 10.000 ng/ml β -hCG > 10.000 ng/ml LDH > 10 x Norm	

extragonadalen Keimzelltumor zu denken, der durch Bestimmung der oben genannten Tumormarker sowie ggfs. eine Biopsie der Raumforderung weiter abzuklären ist. Da bis zu 40 % der Patienten mit extragonadalem KZT eine testikuläre intraepitheliale Neoplasie (TIN) aufweisen, ist ca. 6 Monate nach Abschluß der systemischen Chemotherapie eine Hodenbiopsie durchzuführen, um einem Lokalrezidiv bei TIN-Persistenz (in 40 % der Fälle!) vorbeugen zu können.

Die bildgebende Diagnostik im Rahmen des primären Stagings erfolgt durch Computertomographie des Thorax, des Abdomens und des Beckens [1, 2]. Die alleinige Röntgen-Thoraxaufnahme in 2 Ebenen ist nicht ausreichend für ein aussagekräftiges Staging, wie vergleichende Untersuchungen gezeigt haben. Knochenszintigraphie und Schädel-CT sind nur bei fortgeschrittenen Hodentumoren mit intermediärer oder schlechter Prognose nach den Kriterien der International Germ Cell Cancer Classification Group (IGCCCG) indiziert [3]. Die Positronenemissionstomographie spielt beim Primärstaging des Hodentumors keine Rolle als Routinemaßnahme und ist Studien vorbehalten.

Die Stadieneinteilung und damit die weitere Therapieplanung erfolgt in Abhängigkeit von der Histologie und der Höhe der Tumormarker AFP, β -hCG und LDH entsprechend der Lugano-Klassifikation bei fehlender oder minimaler Metastasierung (Tabelle 1) sowie der IGCCCG-Klassifikation bei nachgewiesener Metastasierung (Tabelle 2) [1–3].

Primärtherapie

Die inguinale Ablatio testis in Höhe des inneren Leistenrings stellt die Therapie der Wahl des unilateralen Hodentumors dar [1, 2]. Im Falle einer unklaren Raumforderung kann die Dignität des Befundes bei erfahrenem Pathologen sicher durch eine intraoperative Schnellschnittuntersuchung abgeklärt werden, wie eigene Untersuchungen an über 300 Hodentumorpatienten zeigen konnten [4].

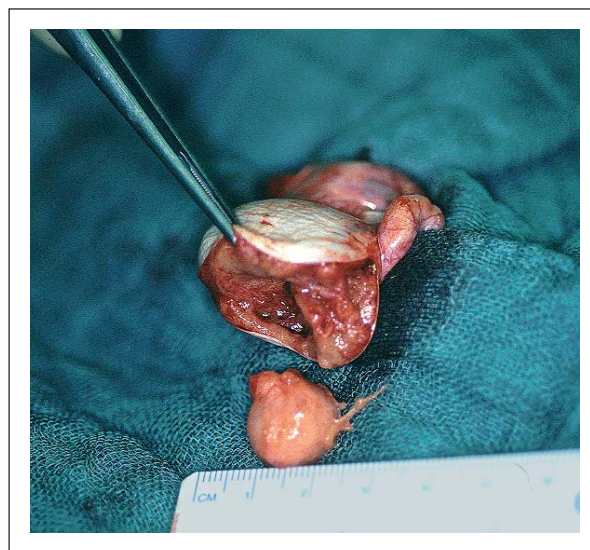


Abbildung 1: Organerhaltende Resektion eines ca. 2 cm durchmessenden metachronen Zweittumors

Therapeutische Alternativen sind lediglich bei Patienten mit vital bedrohlichen systemischen Metastasen (Dyspnoe, paraneoplastische Hyperthyreose, zerebrale Krampfanfälle) sowie bei synchron bilateralen KZT oder einem Hodentumor in einem Solitärhoden indiziert. Im Falle der bedrohlichen Metastasierung erfolgt die systemische Chemotherapie, gefolgt von der inguinalen Orchiektomie zu späterem Zeitpunkt. Bei Hodentumor in einem Einzelhoden kann eine organerhaltende Resektion des Tumors [5] unter Erhalt des hormonproduzierenden testikulären Restparenchyms an einem ausgewiesenen Zentrum erfolgen (Abb. 1). Die lokale Rezidivrate bei adäquater Durchführung liegt bei 4 %, über 80 % weisen nach einem mittleren Follow-up von 84 Monaten physiologische Testosteron-Serumspiegel auf.

Ein unilateraler KZT ist in ca. 5 % der Fälle mit einer kontralateralen TIN vergesellschaftet, die als Vorläuferzelle einer testikulären KZT gilt und mit einer ungerichteten Hodenbiopsie in 99 % der Patienten richtig diagnostiziert werden kann [6]. Die Entnahme von 2 Biopsien an unterschiedlichen Stellen kann die Treffsicherheit von 94 % auf 96 % erhöhen. Ein Alter < 30 Jahre und ein Hodenvolumen < 12 ml gelten als signifikante Risikofaktoren, die zu 34 % mit einer kontralateralen TIN assoziiert sind. Die Biopsie sollte immer in Bouin'scher oder Stieve'scher Lösung fixiert werden.

Stadienabhängige Therapie

Therapie der TIN

Die TIN sollte mit einer Dosis von 18 Gy bestrahlt werden, nachdem sich bei 70 % der Patienten innerhalb der ersten 7 Jahre nach Diagnosestellung ein lokal invasiver Keimzelltumor entwickelt [6, 7].

Therapie des Seminoms im klinischen Stadium I

Für die Behandlung des Seminoms im klinischen Stadium I stehen prinzipiell die adjuvante Radiatio, die adjuvante Chemotherapie mit Carboplatin sowie die Surveillance-Strategie zur Verfügung [1, 2]. Das Rezidivrisiko unter Surveillance beträgt durchschnittlich 12 %, ist jedoch individuell abhängig von dem Vorliegen signifikanter Risikofaktoren (Tab. 3). Bei einer Tumorgroße > 4 cm beträgt das Rezidivrisiko 14,4 %, bei Rete testis-Invasion 17,2 % und bei Vorliegen beider Risikofaktoren 31,5 % [8–12]. Die Therapie des Seminoms im klinischen Stadium I sollte aufgrund der nunmehr erfolgten prospektiven Validierung der retrospektiv entwickelten Prognosefaktoren risikoadaptiert erfolgen, um die Rate der Langzeittoxizitäten weiter zu senken: Surveillance bei niedrigem Rezidivrisiko (keine Risikofaktoren), aktive Therapie bei Vorliegen von 2 Risikofaktoren. Bei Vorliegen von nur einem Prognosefaktor muß das Für und Wider der aktiven individuell diskutiert werden, da gegenüber der Surveillance nur maximal 5 % der Patienten von einer aktiven Therapie profitieren.

Die Strahlentherapie wird ipsilateral retroperitoneal mit einer Herddosis von 20 Gy durchgeführt, nachdem nunmehr 2 prospektive klinische Phase-III-Studien eine Äquieffektivität gegenüber den herkömmlichen 26 Gy bei signifikant verminderter Toxizität nachweisen konnten [9, 11]. Das Gesamtüberleben liegt in beiden Grup-

pen bei 99 %, das rezidivfreie Überleben bei 95 %. Auch wenn die Risiken einer möglichen behandlungsassoziierten Langzeittoxizität gering sind, wurde zumindest nach der Bestrahlung des Retroperitoneums mit 30 Gy eine erhöhte Kardiotoxizität und eine erhöhte kardial bedingte Mortalitätsrate beobachtet als unter den Patienten der Surveillancegruppe.

Als therapeutische Alternative zur Strahlentherapie hat sich die adjuvante Gabe von 2 Zyklen Carboplatin (Dosis: AUC 7, 21 Tage) bei gleicher Rezidiv- und Heilungsrate, aber geringerer Akuttoxizität herauskristallisiert [1, 2, 11]. Das Gesamtüberleben beträgt 99 %, das rezidivfreie Überleben liegt bei 97 %. Jüngst wurde im Rahmen einer prospektiv randomisierten Studie des MRC die therapeutische Effektivität von 1 Kurs Carboplatin (AUC 7) gegen die Strahlentherapie mit 20 Gy oder 30 Gy an 1477 Patienten getestet. Es zeigten sich zwar identische rezidivfreie 2- und 3-Jahresüberlebensraten, allerdings ist das Follow-up mit durchschnittlich 45 Monaten noch zu gering, um Aussagen über die Langzeiteffektivität der Chemotherapie treffen zu können [11]. Die Applikation von 1 Kurs Carboplatin sollte Zentren mit exzellenter Überwachung des Follow-up sowie hochwertiger und standardisierter Qualität der Nachsorgeuntersuchungen, insbesondere des CT vorbehalten sein.

Die Surveillance-Strategie hat sich als eine effektive Behandlungsstrategie bei Patienten mit niedrigem Rezidivrisiko erwiesen, die Rezidivrate beträgt lediglich 4,2 %, wie die Spanish Germ Cell Cancer Study Group darstellen konnte [10].

Therapie des Seminoms im klinischen Stadium IIA/B

Im Stadium IIA/B stellt die Strahlentherapie der ipsilateralen infradiaphragmalen paraaortalen oder -cavalen sowie der parailikalen Region mit 30 Gy bzw. 36 Gy die Therapie der Wahl dar. Die rezidivfreie 5-Jahresüberlebensrate beträgt 92,5 %, die Rezidivrate im Stadium IIA und IIB liegt bei 5 % bzw. 11 %. Ca. 6 Wochen nach Beendigung der Radiotherapie sollte ein CT zur Überprüfung des Therapieerfolgs angefertigt werden [1, 2, 12].

Die Chemotherapie mit 3 bzw. 4 Zyklen Carboplatin-Monotherapie hat sich entsprechend einer prospektiven Studie der German Testicular Cancer Study Group aufgrund der hohen Rezidivraten von 12,9 % sowie des hohen Anteils vitaler Seminomzellen in rezezierten Lymphknoten als nicht erfolgreich erwiesen und darf nicht mehr durchgeführt werden [13]. Andere

Tabelle 3: Rezidivraten des Seminoms im Stadium I in Abhängigkeit von Prognosefaktoren

	5-Jahres-Rezidivrate	Signifikanz
Tumordurchmesser < 4 cm	13,5 %	0,03
Tumordurchmesser > 4 cm		24,1 %
Rete testis Invasion ja	13,7 %	0,03
Rete testis Invasion nein		23,3 %
Durchmesser < 4 cm/Rete testis Invasion ja	12,2 %	n.s.
Durchmesser < 4 cm/Rete testis Invasion nein	14,4 %	
Durchmesser > 4 cm/Rete testis Invasion ja	31,5 %	0,001
Durchmesser > 4 cm/Rete testis Invasion nein	17 %	
Durchmesser < 4 cm/Alter < 30 Jahre	19,5 %	0,03
Durchmesser < 4 cm/Alter > 30 Jahre	11,0 %	

Cisplatin-haltige Kombinationstherapien haben sich zwar bezüglich der Rezidiv- und Heilungsrate als ebenbürtig zur Strahlentherapie erwiesen, sind jedoch aufgrund der akuten und der Langzeittoxizitäten der systemischen Chemotherapie mit 3 und 4 Zyklen nicht als generelle Alternative zur Radiatio zu empfehlen.

Therapie des Nichtseminoms im klinischen Stadium I

Ähnlich den Seminomen im klinischen Stadium I beträgt die Heilungsrate der nichtseminomatösen Keimzelltumoren (NSKZT) im klinischen Stadium I 99%. Ähnlich den Seminomen stehen beim NSKZT mit der Surveillance, der primären nervschonenden retroperitonealen Lymphadenektomie (nsRPLND) und der primären Chemotherapie 3 effektive Therapiestrategien zur Verfügung [14]. Retroperitoneale Lymphknotenmetastasen kommen beim NSKZT im klinischen Stadium I bei 17–30 % der Patienten vor, ca. 8 % entwickeln ein pulmonales Rezidiv.

Auch bei den NSKZT im klinischen Stadium I kann eine individuelle Therapieplanung auf dem Boden von Prognosefaktoren erfolgen. Vaskuläre Invasion sowie der prozentuale Anteil des embryonalen Karzinoms am Primärtumor kombiniert mit der Ki-67-Proliferationsrate stellen retrospektiv identifizierte und durch eine prospektiv randomisierte Studie der German Testicular Cancer Study Group validierte Prognosefaktoren für das Vorliegen okkult retroperitonealer Metastasen dar [15]. Das Vorhandensein einer vaskulären

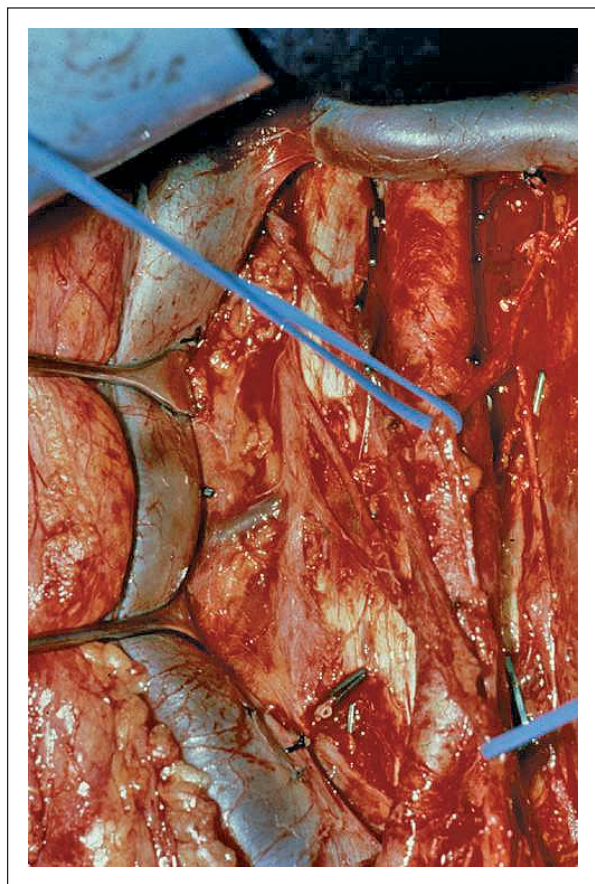


Abbildung 2: Intraoperativer Situs bei nervschonender RPLA mit selektiver Darstellung der Grenzstrangganglien, der sympathischen Nervenfasern und des Plexus hypogastricus nach kompletter Resektion der retroperitonealen Lymphknoten.

Invasion in Kombination mit einem $\geq 80\%$ Anteil von embryonalem Karzinom im Primärtumor ist mit einer retroperitonealen Metastasierungsrate von über 70 % und einem pulmonalen Rezidivrisiko von 20 % vergesellschaftet, während das fehlende Vorliegen eines der genannten Prognosefaktoren mit einer retroperitonealen Rezidivrate unter Surveillance von 14–22 % vergesellschaftet ist. Handelt es sich bei dem Primärtumor um den seltenen Fall eines reinen muren Teratoms, sollte in jedem Falle die nsRPLND durchgeführt werden, wenn keine Aufarbeitung des Primärtumors in 3-mm-Serienschnitten zum Nachweis von Narben, Verkalkungen und mikrofokalen Keimzellelementen als Hinweis auf einen Burned-out-Tumor möglich ist [16].

Die nsRPLND bietet den Vorteil einer komplikationsarmen Operation (Abb. 2), des sicheren pathohistologischen Stagings und der vereinfachten Nachsorge, da Rezidive im Retroperitoneum nach RPLA nicht vorkommen (sollten) [17, 18]. Zudem gewährleistet die nsRPLA die komplette Resektion aller chemorefraktären Teratomherde, die bei bis zu 20 % der Patienten mit teratomhaltigen Primärtumor nachweisbar sind. Bereits hier ergeben sich jedoch deutliche Diskrepanzen zwischen den aus der Literatur zu fordernden Ergebnissen und der klinischen Realität. Wir sehen in den vergangenen Monaten immer häufiger Patienten mit lokoregionären Rezidiven nach primärer RPLA, die vor allen Dingen in den technisch schwierig zugänglichen paraaortalen, retrokavalen und retrokruralen Regionen lokalisiert sind. Nicht nur ist die Re-RPLA technisch anspruchsvoll und mit einer höheren Komplikationsrate verbunden als die primäre RPLA, vielmehr ist auch die Überlebensrate dieser Patienten um ca. 30 % schlechter als nach erfolgreicher Primäroperation. Wie sowohl unsere Gruppe als auch die Arbeitsgruppen in Indianapolis und am Memorial Sloan Kettering Cancer Centre zeigen konnten, können die Ergebnisse einer nicht optimalen RPLA nicht durch eine nachfolgende adjuvante systemische Chemotherapie kompensiert werden [19–21]. Die immer in nervschonender Technik durchzuführende RPLA muß primär alle lymphonodulären Mikrometastasen erfassen und gehört somit in die Hand des operativ erfahrenen Urologen.

Werden lymphonoduläre Metastasen detektiert, wird der Patient in das pathologische Stadium IIA oder IIB eingruppiert und entsprechend therapiert (siehe unten).

Der Nachteil der nsRPLA ist in der „unnötigen“ Operation bei ca. 70 % der nicht risikoadaptiert behandelten Patienten, des weiterhin verbleibenden systemischen Rezidivrisikos von ca. 8 % sowie der akuten operationsbedingten Morbiditätsrate zu sehen. Die antegrade Ejakulation bleibt bei 93–98 % der Patienten erhalten.

Die primäre Chemotherapie mit 2 Zyklen PEB bietet den Vorteil einer geringen systemischen Rezidivrate von lediglich 3 % und der fehlenden chirurgischen Akutmorbidität. Der Nachteil besteht in der Übertherapie von 70 % bzw. 52 % der Patienten, wenn nicht bzw. wenn risikoadaptiert behandelt wird. Weiterhin werden Akutnebenwirkungen wie Übelkeit/Erbrechen,

Neutropenie und Thrombozytopenie bei bis zu 30 % der Patienten zu beobachten sein. Wie in einer jüngsten Publikation des Medical Research Council in London gezeigt werden konnte, ist die vaskuläre und kardiale Langzeittoxizität auch nach nur 2 Zyklen PEB ebenso deutlich erhöht wie das kardiale Mortalitätsrisiko (RR = 2,47).

Derzeit ist durch die German Testicular Cancer Study Group eine prospektiv randomisierte klinische Phase-III-Studie in Planung, die zur weiteren Reduktion der behandlungsassoziierten Nebenwirkungen 2 Kurse gegen 1 Kurs PEB bei Hochrisikopatienten testen soll.

Die Surveillance-Strategie ist lediglich bei „low-risk“-Patienten indiziert und bietet den Vorteil, daß die im pathologischen Stadium I befindlichen Patienten mit der alleinigen Ablatio testis adäquat behandelt sind. Der Nachteil ist in der intensiven Nachsorge sowie in der aggressiven Salvage-Therapie mit 3 Zyklen PEB und der nachfolgenden Residualtumorresektion bei 8–20 % der Patienten zu sehen.

Behandlung des Nichtseminoms im klinischen Stadium IIA/B

Das klinische Stadium IIA/B ist gekennzeichnet durch den CT-morphologischen Nachweis von infradiaphragmalen, retroperitonealen, 2 bis maximal 5 cm durchmessenden Lymphknotenmetastasen. Die Heilungsrate beträgt unabhängig von der eingeschlagenen Therapie – primäre nsRPLA ohne adjuvante Chemotherapie, primäre nsRPLA mit adjuvanter Chemotherapie, primäre Chemotherapie mit Residualtumorresektion – 98 % [1, 2].

Die Maximaltherapie der nsRPLA mit 2 Zyklen adjuvanter Chemotherapie weist zwar die niedrigste Rezidivrate von 0–7 % auf, allerdings werden die Patienten den Komplikationen und Nebenwirkungen beider Verfahren exponiert. Gerade unter Berücksichtigung der möglichen Langzeitkomplikationen stellt dieses Vorgehen somit keinen idealen Behandlungsansatz dar.

Verschiedene Arbeitsgruppen haben deshalb versucht, nach RPLA Prognosefaktoren bezüglich eines fehlenden oder möglichst minimalen Rezidivrisikos zu identifizieren. Im pathologischen Stadium IIA sind der Befall von maximal 3 Lymphknoten, ein Lymphknotendurchmesser von max. 2 cm sowie das Fehlen einer extranodulären Extension mit einem Rezidivrisiko von lediglich 20 % vergesellschaftet und erlauben eine Surveillance-Strategie in Zentren. Im pathologischen Stadium IIB beträgt das Rezidivrisiko nach RPLA und Surveillance 50 %, so daß eine adjuvante Chemotherapie in jedem Fall erfolgen sollte. Die primäre RPLA im Stadium IIA/B bietet somit folgende Vorteile: 13–18 % der Patienten werden aufgrund falsch positiver CT-Befunde in das klinische Stadium IIA/B klassifiziert, nach RPLA befinden sie sich im pathologischen Stadium I und bedürfen keiner weiteren Therapie. Patienten mit günstigen Risikofaktoren werden nur einer Behandlungsvariante und deren möglicher Komplikationen ausgesetzt. Der Nachteil der primären RPLA besteht in der chirurgischen Morbidität, die mit 10 % höher einzustufen ist als nach primärer nsRPLA. Auch wenn die RPLA im Stadium IIA/B prinzipiell nervenschonend durchführbar ist, zeigt die klinische Erfahrung, daß

der Verlust der antegraden Ejakulation innerhalb von Zentren mit 5–15 % deutlich niedriger gelegen ist als außerhalb von Zentren.

Die primäre Chemotherapie erfolgt mit 2 Zyklen PEB, das systemische Rezidivrisiko nach Chemotherapie beträgt im Stadium IIA 5–9 %, im Stadium IIB 11–15 %. Der primär chemotherapeutische Zugang bietet den Vorteil, daß auf eine chirurgische Sanierung des Retroperitoneums aufgrund der hohen kompletten Remissionsraten von 83–91 % im klinischen Stadium IIA und von 61–87 % im klinischen Stadium IIB in der überwiegenden Mehrzahl der Patienten verzichtet werden kann. Bei den Patienten mit partieller Remission ist in jedem Fall eine Residualtumorresektion notwendig, die in den meisten Fällen nervprotektiv erfolgen kann. Der Nachteil der primären Chemotherapie besteht in der unnötigen systemischen Behandlung der 12–13 % Patienten mit einem pathologischen Stadium IIA sowie in den möglichen Langzeittoxizitäten (Entwicklung sekundärer Malignome, vaskuläre & Kardio-, Neuro- und Nephrotoxizität). Ein weiterer Nachteil besteht in der bei RTR gegenüber der primären RPLA erhöhten Morbidität von 17–39 % abhängig von der Erfahrung des jeweiligen Zentrums.

Behandlung des fortgeschrittenen Hodentumors

Patienten mit ausgedehnter retroperitonealer, systemischer oder viszeraler Metastasierung werden entsprechend der Prognosekriterien der IGCCCG in Gruppen mit guter, intermediärer und schlechter Prognose klassifiziert (Tabelle 2) und entsprechend des individuellen Risikos therapiert [1–3].

Die Standardtherapie für Patienten mit „**guter Prognose**“ besteht in der Applikation von 3 Zyklen PEB-Chemotherapie oder alternativ von 4 Zyklen PE. Das PEB-Regime kann dabei klassisch als 5-Tages-Therapie appliziert werden oder alternativ als 3-Tages-Schema durchgeführt werden. Die Therapie sollte streng ohne Dosisreduktion in 22-Tages-Intervallen durchgeführt werden; eine Indikation zur Verlängerung der Therapieintervalle ist nur bei neutropenischem Fieber oder signifikanter Thrombozytopenie gegeben.

Die Standardtherapie für Patienten mit „**intermediärer Prognose**“ besteht in der Applikation von 4 Zyklen PEB, die zu einer 5-Jahres-Heilungsrate von 80 % führen. Randomisierte Studie mit dem Ziel der Verbesserung der Überlebensrate (4 x PEB versus 4 x PEI) zeigten identische Überlebensraten bei deutlich erhöhter Toxizität im PEI-Arm. Derzeit wird im Rahmen einer prospektiv randomisierten Studie geprüft, ob die Addition von Paclitaxel zu 4 x PEB einen Überlebensbenefit für diese Patientengruppe erbringt.

Die Gruppe der Patienten mit „**ungünstiger Prognose**“ wird entsprechend der Konsensusempfehlungen mit 4 Zyklen PEB therapiert. Da das progressionsfreie 5-Jahres-Gesamtüberleben nur in einem Bereich von 45–50 % liegt, wird derzeit in prospektiven Studien geprüft, ob die frühzeitige Applikation der Hochdosischemotherapie eine Verbesserung der Überlebensintervalle mit sich bringt. Dabei kommt den dosisintensi-

vierten Kombinationen PEI oder CE eine besondere Bedeutung zu. Derzeit ist jedoch noch keine der prospektiv randomisierten Studien abgeschlossen, so daß keine verlässlichen Aussagen über den therapeutischen Erfolg gemacht werden können. Die Hochdosistherapie stellt in dieser Patientengruppe keine Standardtherapie dar und sollte nur im Rahmen von prospektiv randomisierten Studien an erfahrenen onkologischen Zentren mit enger interdisziplinärer urologischer Kooperation erfolgen [22–24].

Therapie von Hirnmetastasen

Die Therapie der Wahl besteht in der synchronen kombinierten Radiochemotherapie, die entsprechend den Konsensusempfehlungen in der Applikation von 4 Zyklen einer cisplatinbasierten Chemotherapie (PEB, PEI), der Ganzschädelbestrahlung mit 36 Gy sowie einem Boost der Metastasenregion mit bis 45 Gy besteht [1, 2]. Die Indikation zur Residualtumorresektion ist individuell zu stellen und orientiert sich in erster Linie an den histologischen Befunden der Residuen anderer Lokalität, des CT-morphologischen Erscheinungsbildes und der operativen Zugänglichkeit der zerebralen Befunde.

Die Überlebensrate bei nachgewiesenen Hirnmetastasen ist abhängig von dem metachronen (30–40 %) oder synchronen (2–5 %) Auftreten der Metastasierung.

Residualtumorresektion

Die Residualtumorresektion (RTR) retroperitonealer, abdomineller oder intrathorakaler Residuen repräsentiert einen elementaren Bestandteil der interdisziplinären und multimodalen Therapie fortgeschrittener Keimzelltumoren dar [1, 2]. Eigene Untersuchungen, aktuelle Studien der German Testicular Cancer Study Group sowie internationaler Arbeitsgruppen haben gezeigt, daß alte Indikationen zur RTR (> 3 cm bei primärem Seminom, > 1 cm bei primärem Nichtseminom) keinen Bestand mehr haben [1, 2, 25, 26]. Residualtumoren nach systemischer Chemotherapie eines fortgeschrittenen Seminoms sollten nur noch dann operativ saniert werden, wenn die Positronenemissionstomographie (PET) vitale Herde in den Residuen vermuten

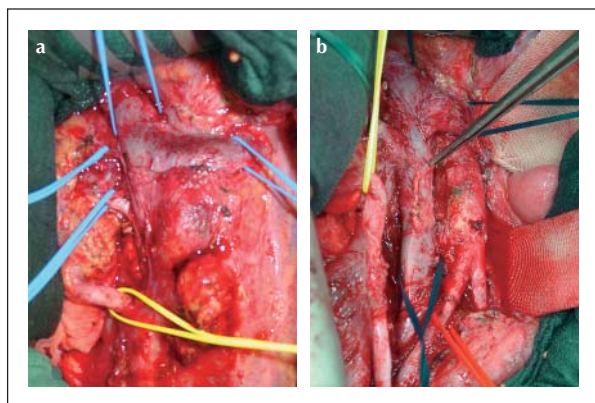


Abbildung 3: (a) Intraoperativer Situs eines großen, als matures Teratom imponierenden Residualtumors, (b) Situs nach kompletter Resektion des Lymphknotenkomplexes.

läßt. In allen anderen Fällen kann der Restbefund sicher nachgesorgt werden, wie prospektive Studien bestätigen konnten.

Sollte eine RTR nach primärem Seminom notwendig sein, so sollte diese aufgrund der ausgeprägten desmoplastischen Reaktionen und der damit verbundenen signifikant erhöhten Komplikationsrate an einem erfahrenen Zentrum erfolgen. CT-morphologisch faßbare Residuen eines fortgeschrittenen Nichtseminoms hingegen sollten in allen Fällen operativ reseziert werden. Eigene Untersuchungen (Tabelle 4) sowie neuere Daten der Arbeitsgruppen aus Norwegen und des MSK-CC haben gezeigt, daß auch bei Residuen < 1 cm in bis zu 25 % der Patienten mit vitalem Karzinom oder matu-rem Teratom zu rechnen ist. Die histologische Aufarbeitung größerer Residuen zeigt in ca. 15–20 % vitales Karzinom, in 30–40 % matures Teratom und in 45–50 % Nekrose/Fibrose. Derzeit existieren noch keine verlässlichen Nomogramme, die eine Vorhersage der Histologie und somit eine weitere Einschränkung der Indikation zur RTR ermöglichen. Die beim Seminom erfolgreiche PET erscheint beim Nichtseminom nicht sinnvoll, da Narbe/Nekrose und matures Teratom den gleichen niedrigen metabolischen Index aufweisen und differentialdiagnostisch nicht nutzbar sind. An unserer Institution erfolgen derzeit immunhistochemische und molekulare Untersuchungen zu verschiedenen Markern der Chemoresistenz, um eine Individualisierung der Operationsindikation zu ermöglichen.

Die RTR ist eine chirurgisch komplexe und technisch schwierige Operation (Abb. 3), die aus eigener Erfahrung in bis zu 25 % der Fälle der Resektion benachbarter Organ- und Gefäßstrukturen bedarf, um eine komplette Resektion der Tumormassen zu gewährleisten (Tabelle 5). Die Komplikationsrate der RTR ist deutlich höher gelegen als nach primärer nervschonender RPLA und ist abhängig von der operativen Erfahrung des jeweiligen Operateurs. Es ist davon auszugehen, daß abhängig von der Größe des Residualtumors bis zu 80 % der Patienten nervschonend und ejakulationsprotektiv operiert werden können – ein Befund, der bezüglich der Lebensqualität der Langzeitüberlebenden Berücksichtigung finden und zum Standard werden muß.

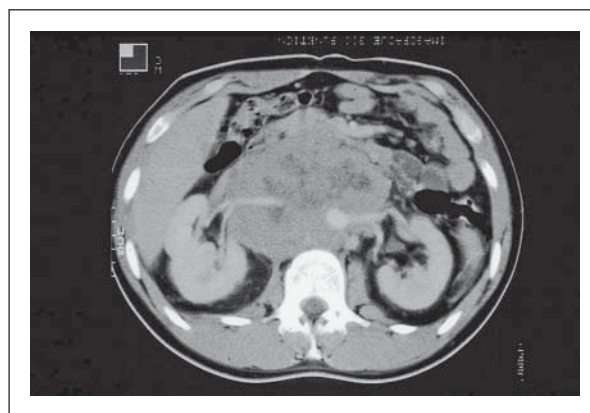


Abbildung 4: CT-morphologische Darstellung eines großen Residualtumors mit Ummauerung von V. cava inferior, Aorta abdominalis, Nierenhilus beidseits und Truncus coeliacus. Ebenfalls Darstellung einer residuellen Lebermetastase. Hier wurde ein 2-zeitiges Operationsverfahren mit ausgedehnter RPLA in der ersten Sitzung sowie Resektion der Lebermetastase und der Herde um den Truncus in der zweiten Sitzung angewandt.

Tabelle 4: Histologie der Residualtumorresektion in Abhängigkeit vom Durchmesser des Residualtumors und der Markerhöhe (Heidenreich et al., ASCO 2004)

	Nekrose	Mat. Teratom	Vitales Ca	n
Durchmesser				
< 2 cm	68 (85 %)	8 (10 %)	4 (5 %)	80
2–5 cm	18 (44 %)	14 (34 %)	9 (22 %)	41
> 5 cm	24 (51 %)	14 (30 %)	9 (19 %)	47
AFP vor Chemotherapie				
>15 ng/ml	12 (30 %)	18 (45 %)	10 (25 %)	40*
> 100 ng/ml	12 (35 %)	14 (41 %)	8 (24 %)	34
Matures Teratom im Primarius				
Vorhanden	14 (15 %)	83 (86 %)		97*
Absent	38 (53 %)	33 (47 %)		71

Auch die Rezidiv- und Überlebensrate nach RTR ist streng mit der operativen Erfahrung des behandelnden Zentrums assoziiert: Lokoregionäre retroperitoneale Rezidive nach RPLA oder RTR, wie wir sie immer häufiger sehen, sind mit einer um 30 % reduzierten Überlebensrate gegenüber rezidivfreiem Verlauf vergesellschaftet. Dabei handelt es sich in den meisten Fällen um die operationstechnisch schwierig anzugehenden retrokruralen oder retrokavalen/-aortalen Residuen (Abb. 4). Die RTR bedarf somit einer exakten präoperativen Planung und interdisziplinären Kooperation und sollte erfahrenen Zentren vorbehalten sein.

Die Frage der postoperativen Chemotherapie bei Nachweis von vitalem Karzinom in dem resezierten Residuum wird weiterhin kontrovers diskutiert. In einer kürzlich publizierten retrospektiven Analyse von über 200 Patienten mit vitalem Karzinom konnten die Autoren demonstrieren, daß lediglich Patienten mit mehr als 10 % vitalem Karzinom und fehlenden Komponenten immaturren Teratoms von einer adjuvanten cisplatinhaltigen Chemotherapie profitieren [27]. Wird vitales Karzinom in resezierten Residualtumoren nach sekundärer Salvage-Chemotherapie gefunden, ist die Prognose deutlich eingeschränkt, und es empfiehlt sich die Rekrutierung der Patienten für die laufenden klinischen Studien zum Einsatz von oralem Etoposid.

Salvage-Therapie der Rezidive nach Chemotherapie

Wichtigste Voraussetzung für eine erfolgreiche Rezidivtherapie ist die eindeutige Sicherung des Rezidivs und der Ausschluß anderer, ein Rezidiv imitierender Faktoren. Bildgebend nachweisbare noduläre Strukturen ohne Markererhöhung sollten im Zweifelsfalle bioptisch abgeklärt werden, unter systemischer Chemotherapie progrediente Metastasen trotz Markernormalisierung signalisieren ein Growing-Teratoma-Syndrom mit unmittelbarer Konsequenz der operativen Resektion, β -hCG-Erhöhungen ohne Metastasennachweis können durch Kreuzreaktionen mit LH, Märihuana und Tumorlyse verbunden sein, die AFP-Erhöhung schließlich kann Ursache in Lebererkrankungen wie Zirrhose, aktivierte Hepatitis und Hepatomen finden.

Ist das Rezidiv gesichert, besteht die Therapie des ersten Rezidivs in der Applikation einer cisplatinhaltigen Chemotherapie, meist PEI oder PVbl, die zu einer

Tabelle 5: Häufigkeit und Notwendigkeit der Resektion von Nachbarstrukturen im Rahmen der Residualtumorresektion (Heidenreich et al., ASCO 2004)

Zusätzliche Eingriffe (n = 185)	
V. cava Resektion	6
V. cava Prothese	3
Thrombektomie	2
Aortenprothese	2
Nephrektomie	10
Ureterimplantation	4
Darmresektion	6
atyp. Leberresektion	12
Thorakotomie	23
TOTAL	68

objektiven Remission bei 40–60 % der Patienten mit einem Langzeitüberleben von 20 % führen [1, 2, 28–30].

Die Hochdosistherapie erfolgt derzeit alternativ im Rahmen von prospektiven Studien bei Patienten mit fehlender Remission unter Ersttherapie, mit frühem Rezidiv nach Ersttherapie und bei Patienten mit Rezidiv nach Salvage-Therapie. Die derzeitige Datenlage auf dem Boden von klinischen Phase-II-Studien, die insgesamt fast 500 Patienten zusammenfassen, zeigen eine Ansprechrate von ca. 50 %, jedoch resultiert die Hochdosis-Chemotherapie nur bei 30–40 % in kontinuierlichen Remissionen. Auch für dieses Patientenkollektiv muß betont werden, daß eine Therapie des Rezidivs nach initialer Behandlung in die Hände eines auch in der Hochdosis-Chemotherapie erfahrenen interdisziplinären Zentrums gehört.

Literatur:

- Krege S, Schmoll HJ, Souchon R. Interdisziplinärer Konsensus zur Diagnostik und Therapie von Hodentumoren. Ergebnisse einer Update-Konferenz auf Grundlage evidenzbasierter Medizin (EBM). *Urologe A* 2001; 40: 137–47.
- Schmoll HJ, Souchon R, Krege S, Albers P, Beyer J, Kollmannsberger C, Fossa SD, Skakkebaek NE, de Wit R, Fizazi K, Droz JP, Pizzocaro G, Daugaard G, de Mulder PHM, Horwich A, Oliver T, Huddart R, Rosti G, Paz Ares L, Pont O, Hartmann JT, Aass N, Algaba F, Bamberg M, Bodrogi I, Bokemeyer C, Classen J, Clemm S, Culine S, de Wit M, Derigs HG, Dieckmann KP, Flashshove M, Garcia del Muro X, Gerl A, Germa-Lluch JR, Hartmann M, Heidenreich A, Hoeltl W, Joffe J, Jones W, Kaiser G, Klepp O, Kliesch S, Kisbenedek L, Koehrmann KU, Kuczyk M, Laguna MP, Leiva O, Loy V, Mason MD, Mead GM, Mueller RP, Nicolai N, Oosterhof GON, Pottek T, Rick O, Schmidberger H, Sedlmayer F, Siegert W, Studer U, Tjulandin S, von der Maase H, Walz P, Weinknecht S, Weissbach L, Winter E, Wittekind C. European consensus on diagnosis and treatment of germ cell cancer: a report of the European Germ cell cancer consensus group (EGCCCG). *Ann Oncology* 2004; 15: 1377–99.
- International Germ Cell Cancer Collaborative Group (IGCCCG). The International Germ Cell Consensus Classification: A prognostic factor based staging system for metastatic germ cell cancer. *J Clin Oncol* 1997; 15: 594–603.
- Elert A, Olbert P, Hegele A, Barth P, Hofmann R, Heidenreich A. Accuracy of frozen section examination of testicular tumors of uncertain origin. *Eur Urol* 2002; 41: 290–2.
- Heidenreich A, Weißbach L, Höltl W, Albers P, Kliesch S, Köhrmann KU, Dieckmann KP for the German Testicular Cancer Study Group. Organ sparing surgery for malignant germ cell tumors of the testis. *J Urol* 2001; 166: 2161–5.
- Dieckmann KP, Skakkebaek NE. Carcinoma in situ of the testis: a review of biological and clinical features. *Int J Cancer* 1999; 83: 815–23.
- Classen J, Dieckmann KP, Bamberg M, Souchon R, Kliesch S, Kuehn M, Loy V. Radiotherapy with 16 Gy may fail to eradicate testicular intraepithelial neoplasia: preliminary communication

- of a dose-reduction trial of the German Testicular Cancer Study Group. *Br J Cancer* 2003; 88: 828–31.
8. Classen J, Souchon R, Hehr T, Bamberg M. Treatment of early stage testicular seminoma. *J Cancer Res Clin Oncol* 2001; 127: 475–81.
 9. Classen J, Schmidberger H, Meisner C, Winkler C, Dunst J, Souchon R, Weissbach L, Budach V, Alberti W, Bamberg M. Para-aortic irradiation for stage I testicular seminoma: results of a prospective study in 675 patients. A trial of the German testicular cancer study group (GTCSG). *Br J Cancer* 2004; 90: 2305–11.
 10. Aparicio J, Germa RJ, Garcia Del Muro X, Maroto P, Arranz JA, Saenz A, Barnadas A, Dorca J, Alba E, Spanish Germ Cell Cancer Group (GG). Risk-adapted management of stage I seminoma: The second Spanish Germ Cell Cancer Group (GG) study. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2004; 23: 385 (Abstract 4518).
 11. Oliver RT, Mason M, Von der Masse H et al. on behalf of the MRC Testis Tumour Group and the EORTC GU Group. A randomised comparison of single agent carboplatin with radiotherapy in the adjuvant treatment of stage I seminoma of the testis, following orchidectomy: MRC TE19/EORTC 30982. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2004; 23: 385 (Abstract 4517).
 12. Classen J, Schmidberger H, Meisner C, Souchon R, Sautter-Bühl M-L, Sauer R, Weinknecht S, Köhrmann K-U, Bamberg M. Radiotherapy for stages IIA/B testicular seminoma: final report of a prospective multicenter clinical trial. *J Clin Oncol* 2003; 21: 1101–6.
 13. Krege S, Boergemann C, Hartmann M, et al. Single-agent carboplatin for stage IIA/B testicular seminoma – a multicenter study of the German Testicular Cancer Study Group. *J Urol* 2004; 171 (Suppl.): 245 (Abstract 922).
 14. Heidenreich A, Albers P. Primärtherapie des Hodentumors und Prognosefaktoren nicht-seminomatöser Keimzelltumoren im klinischen Stadium I. *Onkologie* 2003; 9: 968–72.
 15. Albers P, Siener R, Kliesch S, Weißbach L, Krege S, Sparwasser C, Schulze H, Heidenreich A, de Riese W, Loy V, Bierhoff E, Wittekind C, Flimmers R, Hartmann M. Risk factors for relapse in clinical stage I nonseminomatous testicular germ cell tumours: results of the German Testicular Cancer Study Group Trial. *J Clin Oncol* 2003; 21: 1505–12.
 16. Heidenreich A, Moul JW, McLeod DG, Mostofi FK, Engelmann UH. The role of retroperitoneal lymphadenectomy in mature teratoma of the testis. *J Urol* 1997; 157: 160–3.
 17. Baniel J, Donohue JP, Bihl R, Rowland RG. Complications of primary retroperitoneal lymph node dissection. *J Urol* 1994; 152: 424–7.
 18. Heidenreich A, Albers P, Hartmann M, Kliesch S, Köhrmann KU, Krege S, Lossin P, Weissbach L for the German Testicular Cancer Study Group. Complications of primary nerve sparing retroperitoneal lymph node dissection for clinical stage I non-seminomatous germ cell tumours of the testis: experience of the German Testicular Cancer Study Group. *J Urol* 2003; 169: 1710–4.
 19. Heidenreich A, Ohlmann CH, Hegele A, Beyer J. Repeat retroperitoneal lymphadenectomy in advanced testicular cancer. *Eur Urol* 2005; 47: 64–71.
 20. Donohue JP, Leibovitch I, Foster RS. Integration of surgery and systemic therapy: results and principles of integration. *Semin Urol Oncol* 1998; 16: 65–71.
 21. McKiernan JM, Motzer RJ, Bajorin DF, Bacik J, Bosl GJ, Sheinfeld J. Reoperative retroperitoneal surgery for nonseminomatous germ cell tumor: clinical presentation, patterns of recurrence and outcome. *Urology* 2003; 62: 732–6.
 22. Bokemeyer C, Kollmannsberger C, Meisner C, Harstrick A, Beyer J, Metzner B, Hartmann JT, Schmoll HJ, Einhorn L, Kanz L, Nichols C. First-line high-dose chemotherapy compared with standard-dose PEB/VIP chemotherapy in patients with advanced germ cell tumors: a multivariate and matched-pair analysis. *J Clin Oncol* 1999; 17: 3450–6.
 23. Hartmann JT, Classen J, Bokemeyer C. Chemotherapie bei Keimzelltumoren mit intermediärer und schlechter Prognose. *Onkologie* 2003; 9: 985–91.
 24. Rick O, Kollmannsberger C, Hartmann JT, Braun T, Siegert W, Bokemeyer C, Beyer J. The role of high-dose chemotherapy in relapsed germ cell tumors. *World J Urol* 2004; 22: 25–32.
 25. Albers P, Weissbach L, Krege S, Kliesch S, Hartmann M, Heidenreich A, Walz P, et al. Prediction of necrosis after chemotherapy of advanced germ cell tumors: results of a prospective multicenter trial of the German Testicular Cancer Study Group. *J Urol* 2004; 171: 1835–8.
 26. Heidenreich A, Seger M, Schrader AJ, Hofmann R, Engelmann UH, Beyer J. Surgical considerations in residual tumor resection following chemotherapy for advanced testicular cancer. *Eur Urol* 2004; (suppl 3): 161 (Abstr. 632).
 27. Fizazi K, Tjulandin S, Salvioni R, Germa-Lluch JR, Bouzy J, Ragan D. Viable malignant cells after primary chemotherapy for disseminated nonseminomatous germ cell tumors: prognostic factors and role of postsurgery chemotherapy – results from an international study. *J Clin Oncol* 2001; 19: 2647–55.
 28. Heidenreich A, Krege S, Flaßhove M. Interdisziplinäre Kooperation in der Therapie von komplexen Patienten mit fortgeschrittenem testikulärem Keimzelltumor. *Urologe A* 2004; 43: 1521–30.
 29. Beyer J, Bokemeyer C. Chemotherapie von Keimzelltumoren. *Urologe A* 2004; 43: 1507–13.
 30. Beyer J, Rick O, Siegert W. Salvage chemotherapy in relapsed germ cell tumors. *World J Urol* 2001; 29: 90–3.
 31. Kliesch S, Bergmann M, Hertle L, Nieschlag E, Behre HM. Semen parameters and testicular pathology in men with testicular cancer and contralateral carcinoma in situ or bilateral testicular malignancies. *Hum Reprod* 1997; 12: 2830–5.

Mitteilungen aus der Redaktion

Besuchen Sie unsere zeitschriftenübergreifende Datenbank

[Bilddatenbank](#)

[Artikeldatenbank](#)

[Fallberichte](#)

e-Journal-Abo

Beziehen Sie die elektronischen Ausgaben dieser Zeitschrift hier.

Die Lieferung umfasst 4–5 Ausgaben pro Jahr zzgl. allfälliger Sonderhefte.

Unsere e-Journale stehen als PDF-Datei zur Verfügung und sind auf den meisten der marktüblichen e-Book-Readern, Tablets sowie auf iPad funktionsfähig.

[Bestellung e-Journal-Abo](#)

Haftungsausschluss

Die in unseren Webseiten publizierten Informationen richten sich **ausschließlich an geprüfte und autorisierte medizinische Berufsgruppen** und entbinden nicht von der ärztlichen Sorgfaltspflicht sowie von einer ausführlichen Patientenaufklärung über therapeutische Optionen und deren Wirkungen bzw. Nebenwirkungen. Die entsprechenden Angaben werden von den Autoren mit der größten Sorgfalt recherchiert und zusammengestellt. Die angegebenen Dosierungen sind im Einzelfall anhand der Fachinformationen zu überprüfen. Weder die Autoren, noch die tragenden Gesellschaften noch der Verlag übernehmen irgendwelche Haftungsansprüche.

Bitte beachten Sie auch diese Seiten:

[Impressum](#)

[Disclaimers & Copyright](#)

[Datenschutzerklärung](#)