

Journal für

Urologie und Urogynäkologie

Zeitschrift für Urologie und Urogynäkologie in Klinik und Praxis

**Fortgeschrittene Hodentumore: die
Rolle der Chemotherapie**

De Santis M

Journal für Urologie und

Urogynäkologie 2008; 15 (Sonderheft

5) (Ausgabe für Österreich), 14-15

Homepage:

www.kup.at/urologie

Online-Datenbank mit
Autoren- und Stichwortsuche

Indexed in Scopus

Member of the



www.kup.at/urologie

Krause & Pachernegg GmbH · VERLAG für MEDIZIN und WIRTSCHAFT · A-3003 Gablitz

P. b. b. 022031116M, Verlagspostamt: 3002 Purkersdorf, Erscheinungsort: 3003 Gablitz

**Erschaffen Sie sich Ihre
ertragreiche grüne Oase in
Ihrem Zuhause oder in Ihrer
Praxis**

Mehr als nur eine Dekoration:

- Sie wollen das Besondere?
- Sie möchten Ihre eigenen Salate,
Kräuter und auch Ihr Gemüse
ernten?
- Frisch, reif, ungespritzt und voller
Geschmack?
- Ohne Vorkenntnisse und ganz
ohne grünen Daumen?

Dann sind Sie hier richtig



Fortgeschrittene Hodentumore: die Rolle der Chemotherapie

M. De Santis

■ Einleitung

Keimzelltumore nehmen aus mehreren Gründen eine Sonderstellung unter malignen Erkrankungen ein: Sie gehören zu den Tumoren mit der höchsten Chemosensitivität des Erwachsenen, sind das häufigste Malignom des Mannes im Alter zwischen 20 und 34 Jahren und verzeichnen eine Verdopplung der Inzidenz alle 20 Jahre bei erstaunlich hoher Inzidenz-Varianz auch zwischen benachbarten EU-Staaten [1].

Durch die Einführung der cisplatinhaltigen Kombinationschemotherapie wurde es möglich, auch bei fortgeschrittener Tumorerkrankung noch in über 80 % Heilungen zu erzielen [2–4]. Derart gute Ergebnisse können jedoch nur durch interdisziplinäre Behandlung mit in dieser Tumorentität erfahrenen Teams, bestehend aus Urologen, medizinischen Onkologen, Radiotherapeuten, Radiologen, Labormedizinern, Thoraxchirurgen und selten auch Neurochirurgen, erreicht werden.

Im Folgenden wird die Rolle der Chemotherapie bei fortgeschrittenen Keimzelltumoren zusammengefasst.

■ Therapieplanung

Fortgeschrittene Keimzelltumore werden seit 1997 nach der Konsensusklassifikation der International Germ Cell Cancer Collaborative Group (IGCCCG) eingeteilt [5]. Die Zugehörigkeit zu einer von drei Risikogruppen entscheidet alleine über die Art und das Ausmaß der Chemotherapie. Es wird also risikoadaptiert therapiert, mit Chemotherapie gefolgt von der konsequenten Resektion der Residualtumoren. Bei durch Chemotherapie erreichter, klinisch kompletter Remission oder Auffinden von nur Nekrose/Fibrose (40 %) oder differenziertem Teratom (40 %) im Resektat wird die Therapie beendet. Wenn vitales, undifferenziertes Tumorgewebe (20 %) gefunden wird, könnten die Patienten von zwei weiteren Chemotherapiekursen profitieren, besonders dann, wenn

histologisch ein hoher Prozentsatz (> 10 %) an vitalem Tumor vorhanden war und der Patient primär ein höheres Rezidivrisiko hatte („intermediate“ und „poor risk“ nach IGCCCG) [6, 7]. Die komplette Resektion der Residuen ist der wichtigste Faktor für das rezidivfreie Überleben in dieser Situation.

■ Chemotherapeutika

Die wirksamsten Zytostatika bei Keimzelltumoren sind Cisplatin (P), Etoposid (E), Bleomycin (B), Ifosfamid (I), Vinblastin (V), Carboplatin (C), Vincristin (O) und Paxlitaxel (T).

Good-Risk-Patienten werden mit maximal drei Kursen PEB behandelt, bei Verzicht von Bleomycin sind zumindest vier Kurse PE erforderlich. Auch bei Intermediate Risk ist derzeit PEB die Kombination der ersten Wahl, jedoch mit vier Chemotherapiekursen. In einer europäischen, randomisierten Phase-II/III-Studie wird bei Intermediate-Risk-Patienten PEB x 4 gegen T-PEB x 4 plus GCSF („granulocyte colony stimulating factor“) geprüft.

Bei Poor Risk liegt die kurative Potenz von PEB nur bei etwa 45 %. Es existieren allerdings bisher noch keine Alternativen [8]. PEI [9], dosisesskaliertes PEI mit Zytokinen [10], BOP-VIP [11], PEB+T [12], PEI+Hochdosis- (HD-) Therapie (CEI oder Cyclophosphamid) mit autologer Stammzellreinfusion [13] und BEP x 4 versus BEP gefolgt von HD-CE [14] wurden in randomisierten Studien geprüft. Keine dieser Therapien erwies sich bisher dem PEB überlegen, sodass außerhalb von Studien vier Kurse PEB weiterhin Standard sind [8].

Bei Poor-Risk-Patienten mit einer 55%igen Rezidivwahrscheinlichkeit sollte frühzeitig (d. h. bereits nach dem ersten Chemotherapiekurs) die Stammzell-ernte für eine eventuell später erforderliche Hochdosischemotherapie geplant werden; für diese Patienten sind Studienprotokolle die beste Therapieoption [15–17].

Bei einer Kontraindikation für Bleomycin wird bei guten Prognosepatienten 4 x EP (oder 3 x PEI), bei intermediären und schlechten Prognosepatienten 4 x PEI verabreicht [17].

■ Zweitlinienchemotherapie

Etwa 20 % aller Keimzelltumoren benötigen eine Second-Line-Therapie, weil sie

- a) einen „favorable relapse“ erleiden = nach CR oder markernegativer PR (partieller Remission) von > zwei Monaten Dauer. Mit alternativer cisplatinhaltiger Chemotherapie (PVI, TIP) [18–20] und/oder Hochdosischemotherapie mit Stammzelltransplantation sind noch in 30 % dauerhafte Remissionen erreichbar. Schlechter sind die Aussichten beim
- b) „unfavorable relapse“ = markerpositive partielle Remission oder CR von weniger als zwei Monaten Dauer [21]. Sofern diese Patienten auf eine cisplatinhaltige Second-Line-Therapie noch ansprechen, ist eine nachfolgende Hochdosis-Therapie mit Stammzellrescue gerechtfertigt.
- c) Patienten, die auf cisplatinhaltige Primärtherapie völlig refraktär sind, haben eine sehr schlechte Prognose und profitieren auch von einer Hochdosischemotherapie kaum.

Selten kann eine „Desperation“-Operation bei isolierten und vor allem AFP-positiven Metastasen noch Langzeitremissionen bringen.

Bisher wurde noch nicht geklärt, welche Prognosefaktoren für das Ergebnis einer Rezidivtherapie wirklich relevant sind. Es ist zu hoffen, dass eine bereits laufende weltweite retrospektive Studie dazu mehr Klarheit bringen wird.

Bis dahin können verschiedene Strategien in der Behandlung des Rezidivs eingeschlagen werden: Am MSKCC wurden Patienten mit primär gonadalem Keimzelltumor und klinisch oder pathologisch kompletter Remission nach Erstlinienchemotherapie mit vier Kur-

sen TIP + GCSF behandelt. Die Ergebnisse waren mit 70 % Zwei-Jahres-progressionsfreiem Überleben exzellent [18]. Patienten mit schlechten prognostischen Faktoren (primär extragonadaler Tumor mit inkompletter Remission nach Erstlinientherapie) erhielten zweimal Paclitaxel/Ifosfamid in 14-tägigem Abstand, zwei Stammzellrenten, gefolgt von drei HD-Chemotherapien mit autologer Stammzelltransplantation. Nach drei Jahren waren 20 von 26 Patienten noch am Leben. Die Remissionsrate lag bei 55 % [22].

■ Cisplatin-refraktärer Keimzelltumor

Eine Reihe von Substanzen ist beim rezidivierten, Cisplatin-refraktären Keimzelltumor in der Monotherapie wirkungslos. Dazu gehören Amsacrin, Mitoxantron, Epirubicin, Mitomycin C, Vinorelbin, Suramin, ATRA, Topotecan, Bendamustin, Temozolamid, Imatinib, Capecitabin [Kollmannsberger, ECLU, Lugano, Juni 2008]. Paclitaxel, Gemcitabin, Oxaliplatin und Etoposid oral brachten nicht anhaltende Ansprechraten von 10–30 % [23–30].

Kombinationstherapien wie zum Beispiel Irinotecan/Cisplatin [31], Paclitaxel/Oxaliplatin [32], Oxaliplatin/Irinotecan [33], Cisplatin/Epirubicin [34] zeigten ein sehr variables Ansprechen (4–50 %). In diesen Studien waren jedoch auch Patienten in besserer Ausgangsposition, zum Teil wenige oder sogar keine Cisplatin-refraktären Patienten inkludiert, wenige Patienten nach Hochdosischemotherapie oder kaum Spätrezidive. Für Gemcitabin/Oxaliplatin [35] und Paclitaxel/Gemcitabin/Oxaliplatin [36] gibt es diesbezüglich härtere Daten: RR in ~50 % mit 10–17 % anhaltenden Remissionen.

■ Zusammenfassung

Der fortgeschrittene Hodentumor ist eine durch cisplatinhaltige Chemotherapie und Residualtumoroperation prinzipiell heilbare Erkrankung und sollte auch immer in diesem Sinne behandelt werden.

Die Therapieergebnisse hängen eng mit dem Einhalten von Therapieleitlinien, der Expertise des behandelnden Zentrums und interdisziplinärem Einsatz zusammen.

Erst ein intensiviertes Interesse von Therapeuten, Pharmaindustrie und Behörden an klinischen Studien mit neuen Chemotherapeutika, aber auch „targeted therapies“, speziell beim Cisplatin-refraktären Tumor, wird die Zukunft der Hodentumorthherapie bestimmen.

Literatur:

1. Karim-Kos HE, de Vries E, Soerjomataram I, et al. Recent trends of cancer in Europe: a combined approach of incidence, survival and mortality for 17 cancer sites since the 1990s. *Eur J Cancer* 2008; 44: 1345–89.
2. Samuels ML, Lanzotti VJ, Holoye PY, et al. Combination chemotherapy in germinal cell tumors. *Cancer Treat Rev* 1976; 3: 185–204.
3. Williams SD, Birch R, Einhorn LH, et al. Treatment of disseminated germ-cell tumors with cisplatin, bleomycin, and either vinblastine or etoposide. *N Engl J Med* 1987; 316: 1435–40.
4. Sonneveld DJ, Hoekstra HJ, van der Graaf WT, et al. Improved long term survival of patients with metastatic nonseminomatous testicular germ cell carcinoma in relation to prognostic classification systems during the cisplatin era. *Cancer* 2001; 91: 1304–15.
5. International Germ Cell Cancer Collaborative Group. International Germ Cell Consensus Classification: a prognostic factor-based staging system for metastatic germ cell cancers. *J Clin Oncol* 1997; 15: 594–603.
6. Fizazi K, Tjulandin S, Salvioni R, et al. Viable malignant cells after primary chemotherapy for disseminated nonseminomatous germ cell tumors: prognostic factors and role of postsurgery chemotherapy — results from an international study group. *J Clin Oncol* 2001; 19: 2647–57.
7. Fizazi K, Oldenburg J, Dunant A, et al. Assessing prognosis and optimizing treatment in patients with postchemotherapy viable nonseminomatous germ-cell tumors (NSGCT): results of the sCR2 international study. *Ann Oncol* 2008; 19: 259–64.
8. Feldman DR, Bosl GJ, Sheinfeld J, et al. Medical treatment of advanced testicular cancer. *JAMA* 2008; 299: 672–84.
9. De Wit R, Stoter G, Sleijfer DT, et al. Four cycles of BEP vs four cycles of VIP in patients with intermediate-prognosis metastatic testicular non-seminoma: a randomized study of the EORTC Genitourinary Tract Cancer Cooperative Group. *European Organization for Research and Treatment of Cancer. Br J Cancer* 1998; 78: 828–32.
10. Nichols CR, Catalano PJ, Crawford ED, et al. Randomized comparison of cisplatin and etoposide and either bleomycin or ifosfamide in treatment of advanced disseminated germ cell tumors: an Eastern Cooperative Oncology Group, Southwest Oncology Group, and Cancer and Leukemia Group B Study. *J Clin Oncol* 1998; 16: 1287–93.
11. Kaye SB, Mead GM, Fossa S, et al. Intensive induction-sequential chemotherapy with BOP/VIP-B compared with treatment with BEP/EP for poor-prognosis metastatic nonseminomatous germ cell tumor: a Randomized Medical Research Council/European Organization for Research and Treatment of Cancer study. *J Clin Oncol* 1998; 16: 692–701.
12. De Wit R, Louwerens M, de Mulder PH, et al. Management of intermediate-prognosis germ-cell cancer: results of a phase I/II study of Taxol-BEP. *Int J Cancer* 1999; 83: 831–3.
13. Schmoll HJ, Kollmannsberger C, Metzner B, et al. Long-term results of first-line sequential high-dose etoposide, ifosfamide, and cisplatin chemotherapy plus autologous stem cell support for patients with advanced metastatic germ cell cancer: an extended phase I/II study of the German Testicular Cancer Study Group. *J Clin Oncol* 2003; 21: 4083–91.
14. Motzer RJ, Nichols CJ, Margolin KA, et al. Phase III randomized trial of conventional-dose chemotherapy with or without high-dose chemotherapy and autologous hematopoietic stem-cell rescue as first-line treatment for patients with poor-prognosis metastatic germ cell tumors. *J Clin Oncol* 2007; 25: 247–56.
15. Schmoll HJ, Souchon R, Krege S, et al. European consensus on diagnosis and treatment of germ cell cancer: a report of the European Germ Cell Cancer Consensus Group (EGCCCG). *Ann Oncol* 2004; 15: 1377–99.
16. Krege S, Beyer J, Souchon R, et al. European consensus conference on diagnosis and treatment of germ cell cancer: a report of the second meeting of the European Germ Cell Cancer Consensus Group (EGCCCG): part I. *Eur Urol* 2008; 53: 478–96.
17. Krege S, Beyer J, Souchon R, et al. European consensus conference on diagnosis and treatment of germ cell cancer: a report of the second meeting of the European Germ Cell Can-

cer Consensus Group (EGCCCG): part II. *Eur Urol* 2008; 53: 497–513.

18. Kondagunta GV, Bacik J, Donadio A, et al. Combination of paclitaxel, ifosfamide, and cisplatin is an effective second-line therapy for patients with relapsed testicular germ cell tumors. *J Clin Oncol* 2005; 23: 6549–55.
19. Hartmann JT, Einhorn L, Nichols CR, et al. Second-line chemotherapy in patients with relapsed extragonadal nonseminomatous germ cell tumors: results of an international multicenter analysis. *J Clin Oncol* 2001; 19: 1641–8.
20. Loehrer PJ Sr, Gonin R, Nichols CR, et al. Vinblastine plus ifosfamide plus cisplatin as initial salvage therapy in recurrent germ cell tumor. *J Clin Oncol* 1998; 16: 2500–4.
21. Beyer J, Kramar A, Mandanas R, et al. High-dose chemotherapy as salvage treatment in germ cell tumors: a multivariate analysis of prognostic variables. *J Clin Oncol* 1996; 14: 2638–45.
22. Kondagunta GV, Motzer RJ. Chemotherapy for advanced germ cell tumors. *J Clin Oncol* 2006; 24: 5493–502.
23. Sandler AB, Cristou A, Fox S, et al. A phase II trial of paclitaxel in refractory germ cell tumors. *Cancer* 1998; 82: 1381–6.
24. Motzer RJ, Bajorin DF, Schwartz LH, et al. Phase II trial of paclitaxel shows antitumor activity in patients with previously treated germ cell tumors. *J Clin Oncol* 1994; 12: 2277–83.
25. Bokemeyer C, Gerl A, Schoffski P, et al. Gemcitabine in patients with relapsed or cisplatin-refractory testicular cancer. *J Clin Oncol* 1999; 17: 512–6.
26. Pont J, Bokemeyer C, Harstrik A, et al. Chemotherapy for germ cell tumors relapsing after high-dose chemotherapy and stem cell support: a retrospective multicenter study of the Austrian Study Group on Urologic Oncology. *Ann Oncol* 1997; 8: 1229–34.
27. Einhorn LH, Stender MJ, Williams SD. Phase II trial of gemcitabine in refractory germ cell tumors. *J Clin Oncol* 1999; 17: 509–11.
28. Miller JC, Einhorn LH. Phase II study of daily oral etoposide in refractory germ cell tumors. *Semin Oncol* 1990; 17: 36–9.
29. Porcu P, Bhatia S, Sharma M, et al. Results of treatment after relapse from high-dose chemotherapy in germ cell tumors. *J Clin Oncol* 2000; 18: 1181–6.
30. Hinton S, Catalano P, Einhorn LH, et al. Phase II study of paclitaxel plus gemcitabine in refractory germ cell tumors (E9897): a trial of the Eastern Cooperative Oncology Group. *J Clin Oncol* 2002; 20: 1859–63.
31. Miki T, Mizutani Y, Nonomura N, et al. Irinotecan plus cisplatin has substantial antitumor effect as salvage chemotherapy against germ cell tumors. *Cancer* 2002; 95: 1879–85.
32. Theodore C, Chevreau C, Yataqehene Y, et al. A phase II multicenter study of oxaliplatin in combination with paclitaxel in poor prognosis patients who failed cisplatin-based chemotherapy for germ-cell tumors. *Ann Oncol* 2008; 19: 1465–9.
33. Pectasides D, Pectasides M, Farmakis D, et al. Oxaliplatin and irinotecan plus granulocyte-colony stimulating factor as third-line treatment in relapsed or cisplatin-refractory germ-cell tumor patients: a phase II study. *Eur Urol* 2004; 46: 216–21.
34. Bedano PM, Brames MJ, Williams SD, et al. Phase II study of cisplatin plus epirubicin salvage chemotherapy in refractory germ cell tumors. *J Clin Oncol* 2006; 24: 5403–7.
35. Kollmannsberger C, Beyer J, Liersch R, et al. Combination chemotherapy with gemcitabine plus oxaliplatin in patients with intensively pretreated or refractory germ cell cancer: a study of the German Testicular Cancer Study Group. *J Clin Oncol* 2004; 22: 108–14.
36. Bokemeyer C, Oechsle K, Honecker F, et al. Combination chemotherapy with gemcitabine, oxaliplatin, and paclitaxel in patients with cisplatin-refractory or multiply relapsed germ-cell tumors: a study of the German Testicular Cancer Study Group. *Ann Oncol* 2008; 19: 448–53.

Korrespondenzadresse:

Univ.-Doz. Dr. Maria De Santis

3. Medizinische Abteilung
Zentrum für Onkologie und Hämatologie
Angewandte Krebsforschung – Institution für Translationale Forschung
Wien (ACR-ITR VIENNA)/CEADDP
Kaiser-Franz-Josef-Spital – SMZ Süd
A-1100 Wien, Kundratstraße 3
E-Mail: maria.desantis@wienkav.at

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](#)