

Journal für
Urologie und Urogynäkologie

Zeitschrift für Urologie und Urogynäkologie in Klinik und Praxis

**Evidenz-begründete Therapie von
fortgeschrittenen Keimzelltumoren**

Pont J

Journal für Urologie und

Urogynäkologie 2001; 8 (Sonderheft

3) (Ausgabe für Österreich)

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

J. Pont

EVIDENZ-BEGRÜNDETE THERAPIE VON FORTGESCHRITTENEN KEIMZELLTUMOREN

Die Therapieplanung fortgeschrittener Keimzelltumoren des Hodens erfolgt prognoseadaptiert, wobei die Patienten den 3 Prognosegruppen der International Germ Cell Cancer Collaborative Group (IGCCCG) zugeordnet werden (Tabelle 1) [1], die bei den nichtseminomatösen Keimzelltumoren des Hodens vor allem durch die Höhe der Serumtumormarker, entsprechend der S-Kategorie des TNM-S Systems der UICC (Tabelle 2) [2], bestimmt werden.

Die Chemotherapie der Patienten mit metastasierten Hodentumoren mit *guter Prognose*, der die Mehrzahl aller metastasierten Keimzelltumorpatienten angehört, wird mit 3 Chemotherapiezyklen PEB [3, 4], oder aber, wenn Risikofaktoren oder Kontraindikationen für Bleomycin induzierte Lungentoxizität bestehen, mit 4 Zyklen PE [5] durchgeführt. Das konsequente Einhalten von Dosis in der Zeit, d. h. die Zyklen konsequent alle 21 Tage wiederholt ohne Dosiskompromisse, ist für das Er-

reichen optimaler dauerhafter Vollremissionsraten entscheidend [6]. GCSF ist nur zur sekundären Prophylaxe nach febriler Neutropenie und zum Vermeiden von Verzögerungen folgender Chemotherapiezyklen gerechtfertigt [7]. Bei kompletter Remission nach 3 Zyklen PEB bzw. 4 Zyklen PE ist keine weitere Therapie, auch keine retroperitoneale Lymphadenektomie, indiziert [8].

Bei markernegativer partieller Remission mit Residuen nichtseminomatöser Tumoren, die mit größeren Durchmesser als 1 cm persistieren, ist nach 3 Zyklen PEB bzw. 4 Zyklen PE, sofern technisch möglich, die Resttumorresektion, beginnend mit retroperitonealen Residuen, anzuschließen [9]. Bei den nach der Chemotherapie von „bulky“-Seminomen häufig persistierenden Residuen kann entweder nur nachbeobachtet werden oder aber die Resektion von Herden, die einen größeren Durchmesser als 3 cm aufweisen, angestrebt werden [10, 11]. Die PET kann bei dieser

Entscheidung hilfreich sein [12]. Eine Bestrahlung residueller Herde ist auch bei Seminomen nicht indiziert [13]. Wenn im Resektat nur Nekrose/Fibrose oder adultes (reifes) Teratom gefunden wird, ist keine weitere Therapie erforderlich. Ob bei kompletter Resektion von Residuen, die auch vitale Tumoranteile erhalten, eine Fortsetzung zytostatischer Chemotherapie vorteilhaft ist, ist nicht gesichert [14]. Unter konsequenter Beachtung dieser Evidenz begründeten Therapiemaßnahmen kann bei Patienten der Gruppe mit guter Prognose in etwa 90 % eine dauerhafte Heilung erreicht werden.

Bei den selteneren Patienten mit *intermediärer und schlechter Prognose* ist mit der derzeit als „state of the art“ geltenden Behandlung eine dauerhafte Remission in nicht mehr als 75 % bzw. 45 % möglich, sodaß alle diese Patienten möglichst in Zentren im Rahmen von internationalen Studienprojekten behandelt werden sollten, um die Behandlungsergeb-

Tabelle 1: Prognosegruppen der International Germ Cell Cancer Collaborative Group (IGCCCG) [1]

Nichtseminomatöse Tumoren		
Gute Prognose (56 %)	Primärtumor: Testis od. Retroperitoneum und gute Marker: S1 und keine nicht-pulmonalen u. viszerale Metastasen vorhanden	PFS 89 % OS 92 %
Intermediäre Prognose (28 %)	Primärtumor: Testis od. Retroperitoneum und gute Marker: S2 und keine nicht-pulmonalen u. viszerale Metastasen vorhanden	PFS 75 % OS 80 %
Schlechte Prognose (16 %)	Primärtumor: Testis od. Retroperitoneum und nicht-pulmonale viszerale Metastasen oder schlechte Marker: S3 oder prim. Mediastinal-Tumor	PFS 41 % OS 48 %
Seminomatöse Tumoren		
Gute Prognose (90 %)	jegl. Primärtumor und keine nicht-pulmonalen u. viszerale Metastasen vorhanden	PFS 82 % OS 86 %
Intermediäre Prognose (10 %)	jegl. Auftreten eines Primärtumors und keine nicht-pulmonalen u. viszerale Metastasen vorhanden	PFS 67 % OS 72 %

Tabelle 2: S-Kategorie der TNM Klassifikation der UICC [2]

	LDH (U/l)	β -HCG (U/l)	AFP (ng/ml)
Sx		Marker nicht bestimmt	
S0		Marker im Normbereich	
S1	< 360	< 5.000	< 1.000
S2	360–2.400	5.000–50.000	1.000–10.000
S3	> 2.400	> 50.000	> 10.000

nisse zu verbessern. Außerhalb von Studien gelten 4 Zyklen PEB nach wie vor als Standardtherapie, da bisher weder die Steigerung von Dosis oder Dosisintensität von Einzelsubstanzen, noch der Einsatz von anderen Substanzen in der Primärtherapie eine Verbesserung der Remissions- und Heilungsraten nachweisen ließ [15–17] und ein Vorteil für den Einsatz der Hochdosistherapie mit Stammzellrescue als Primärtherapie von Patienten mit schlechter Prognose bisher nicht belegt ist. Da aber in diesen Prognosegruppen mit inkomplettem Ansprechen auf die Primärtherapie oder mit Rückfällen gerechnet werden muß, die „second line“-Chemotherapien und gegebenenfalls Hochdosistherapie mit Stammzellrescue erforderlich machen, empfiehlt sich, bereits während der Primärtherapie die Stammzellernte durchzuführen, um vorausschauend für diesen Fall gerüstet zu sein.

Hinsichtlich des Managements von postchemotherapeutischen Residuen gelten die gleichen Grundsätze wie bei den Patienten der guten Prognosegruppe.

SALVAGETHERAPIE

Im ersten Rückfall nach kompletter oder markernegativer partieller

Remission können durch konventionell dosierte Cisplatin-enthaltende Chemotherapie unter Einfluß von Ifosfamid, Vinblastin (VIP, PEI) sowie auch Paclitaxel und gegebenenfalls nachfolgender Residualtumorresektion in bis zu 50 % dauerhafte Remissionen erzielt werden [18, 19]. Bei Tumormarkeranstieg nach Salvage-Chemotherapie und kompletter Resektabilität von Tumormanifestationen können durch die Salvageoperation Langzeitremissionen in bis zu 25 % erreicht werden [20, 21]. Der Stellenwert der Hochdosistherapie mit Stammzellrescue im ersten Rückfall ist nicht gesichert. Salvagetherapien sollten wegen zu erwartender hoher Toxizität nur in Zentren und möglichst im Rahmen von randomisierten Studien durchgeführt werden.

Derzeit besteht für die Hochdosistherapie mit Stammzellrescue eine gesicherte Indikation nur bei Patienten mit primär inkomplettem Markerresponse und bei Patienten im zweiten Rückfall, sofern eine Cisplatin-Sensitivität noch nachweisbar ist. Absolut Cisplatin-refraktäre Patienten profitieren auch von der Hochdosistherapie nicht [22]. Bei einigen Cisplatin-refraktären Patienten haben orale Etoposid, Paclitaxel, Gemcitabine und Oxaliplatin palliative Wirkung gezeigt.

Literatur:

1. International Germ Cell Cancer Collaborative Group (IGCCCG). The International Germ Cell Cancer Consensus Classification: a prognostic factor based staging system for metastatic germ cell cancer. *J Clin Oncol* 1997; 15: 594–603.
2. UICC. TNM-Klassifikation maligner Tumoren. In: Wittekind C, Wagner G (eds). 5. Aufl., Springer, Berlin-Heidelberg-New York, 1997.
3. Einhorn LH, Williams SD, Loehrer PJ et al. Evaluation of optimal duration of chemotherapy in favorable-prognosis disseminated germ cell tumors. A Southeastern Cancer Study Group protocol. *J Clin Oncol* 1989; 7: 387–91.
4. De Wit R, Roberts TJ, Wilkinson PM, et al. Equivalence of three or four cycles of bleomycin, etoposide, and cisplatin chemotherapy and a 3- or 5-day schedule in good-prognosis germ cell cancer: A randomized study of the European Organization for Research and Treatment of Cancer Genitourinary Tract Cancer Cooperative Group and the Medical Research Council. *J Clin Oncol* 2001; 19: 1629–40.
5. Bosl GJ, Geller NL, Bajorin D, et al. A randomized trial of etoposide + cisplatin versus vinblastine + bleomycin + cisplatin + cyclophosphamide + dactinomycin in patients with good-prognosis germ cell tumors. *J Clin Oncol* 1988; 6: 1231–8.
6. Toner GC, Stockler MR, Boyer MJ, et al. Comparison of two standard chemotherapy regimens for good-prognosis germ-cell tumours: a randomised trial. Australian and New Zealand germ Cell Trial Group. *Lancet* 2001; 357: 739–45.
7. Bokemeyer C, Kcuzyk MA, Köhne H et al. Hematopoietic growth factors and treatment of testicular cancer: biological interactions, routine use and dose intensive chemotherapy. *Ann Hematol* 1996; 72: 1–9.
8. Toner GC, Panicek DM, Heelan RT et al. Adjunctive surgery after chemotherapy for nonseminomatous germ cell tumors: recommendations for patient selection. *J Clin Oncol* 1990; 8: 1683–94.

9. Steyerberg EW, Keizer HJ, Fossa SD et al. prediction of residual retroperitoneal mass histology after chemotherapy for metastatic nonseminomatous germ cell tumor: multivariate analysis of individual patient data from six study groups. *J Clin Oncol* 1995; 13: 1177–87.
10. Schultz SM, Einhorn LH, Conces DJ et al. Management of postchemotherapy residual masses in patients with advanced seminoma: Indiana University experience. *J Clin Oncol* 1989; 7: 1497–503.
11. Puc HS, Heelan R, Mazumdar M, et al. Management of residual mass in advanced seminoma. Results and recommendations from the Memorial Sloan-Kettering Cancer Center. *J Clin Oncol* 1996; 14: 454–60.
12. De Santis M, Bokemeyer C, Becherer A, et al. Predictive impact of 2-18Fluoro-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography for residual postchemotherapy masses in patients with bulky seminoma. *J Clin Oncol* 2001; 19: 3740–4.
13. Duchesne GM, Stenning SP, Aass N, et al. Radiotherapy after chemotherapy for metastatic seminoma: A diminishing role. *Eur J Cancer* 1997; 33: 829–35.
14. 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. *J Clin Oncol* 2001; 19: 2647–57.
15. Nichols CR, Williams SD, Loehrer PJ, et al. Randomized study of cisplatin dose intensity in poor-risk germ cell tumors: A Southeastern Cancer Study Group and Southwest Oncology Group protocol. *J Clin Oncol* 1991; 9: 1163–72.
16. 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 Organisation for Research and Treatment of Cancer study. *J Clin Oncol* 1998; 16: 692–701.
17. 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.
18. Miller KD, Loehrer PJ, Gonin R, et al. Salvage chemotherapy with vinblastine, ifosfamide, and cisplatin in recurrent seminoma. *J Clin Oncol* 1997; 15: 1427–31.
19. Loehrer PJ Sr, Gonin R, Nichols C, et al. Vinblastine plus ifosfamide plus cisplatin as initial salvage therapy in recurrent germ cell tumor. *J Clin Oncol* 1998; 16: 2500–4.
20. Wood DP, Herr HW, Motzer RJ et al. Surgical resection of solitary metastases after chemotherapy in patients with nonseminomatous germ cell tumors and elevated serum tumor markers. *Cancer* 1992; 70: 2354–7.
21. Murphy BR, Breeden ES, Donohue JP, et al. Surgical salvage of chemorefractory germ cell tumors. *J Clin Oncol* 1993; 11: 323–9.
22. 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.

Korrespondenzadresse:
*Univ.-Prof. Dr. Jörg Pont
III. Medizinische Abteilung (Onkologie), Kaiser Franz Josef-Spital
A-1100 Wien, Kundratstraße 3
e-mail: joerg.pont@univie.ac.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](#)