

Hodentumor: Surveillance-Strategie beim Seminom im Stadium I

Friedemann Zengerling, Mark Schrader

Bei der Behandlung von Seminomen im klinischen Stadium I ist in den letzten Jahren zunehmend eine Therapiereduktion zu verzeichnen. So wurde in Nordamerika beispielsweise die adjuvante Therapie des klinischen Stadiums I ganz verlassen. Dieses Vorgehen wird bei Keimzelltumoren durch eine Reihe von Studien unterstützt, die eine exzellente Überlebensrate im Rahmen einer Surveillance-Strategie zeigen. Auf der anderen Seite existieren beim Seminom gut validierte Risikofaktoren, wie der Primärtumordurchmesser und in Kombination mit diesem die Rete-testis-Invasion, mit denen sich das individuelle Rezidivrisiko des Patienten abschätzen lässt. Für welche Patienten kommt also eine adjuvante Therapie dennoch in Frage? Was sagt die neue S3-Leitlinie hierzu? Dieser Beitrag gibt einen Überblick über die Resultate der Surveillance-Strategie und über mögliche Indikationen für eine adjuvante Therapie bei Seminomen im klinischen Stadium I.

Das Rezidivrisiko bei Seminomen im klinischen Stadium I (CS I) liegt bei reiner Nachbeobachtung nach Orchiektomie (Surveillance) in größeren Fallserien bei 12–20 % [1]. Trotz der Tatsache, dass in etwa jeder fünfte bis sechste CS-I-Seminompatient unter alleiniger Nachbeobachtung ein Rezidiv – in aller Regel retroperitoneale Lymphknotenmetastasen – entwickelt, weisen diese Patienten eine Langzeitremissionsrate auf, die bei nahezu 100 % liegt [2].

Im Gegensatz zu Nordamerika, wo bei Hodentumoren im Stadium I – Seminomen wie Nicht-Seminomen – keine adjuvante Therapie zur Anwendung kommt, wird in Europa neben der Surveillance auch die adjuvante Chemotherapie mit Carboplatin und die Bestrahlung des Retroperitoneums mit 20 Gy angewandt. Da, wie oben erwähnt, diese beiden adjuvanten Therapieformen gegenüber der Surveillance keinen Vorteil bezüglich des Gesamtüberlebens haben, müssen zur Beurteilung ihres Stellenwerts Endpunkte wie die Reduktion von Therapieumfang und therapieassoziiertes Morbidität herangezogen werden. Daten zur Langzeittoxizität sowohl der Cisplatin-basierten Chemotherapie als auch der Strahlentherapie bei Hodentumor-

patienten zeigen durchaus relevante therapiebedingte Risiken, insbesondere für Sekundär malignome und kardiovaskuläre Erkrankungen [3–5].

Adjuvante Therapieoptionen beim CS-I-Seminom

Aufgrund ihrer hohen Strahlensensibilität lassen sich die im retroperitonealen Lymphabflussgebiet gelegenen Mikrometastasen eines Seminoms mit einer vergleichsweise niedrigen Strahlendosis von 20 Gy zuverlässig eradizieren. Das Rezidivrisiko nach adjuvanter Strahlentherapie mit 20 Gy liegt bei 1–2,5 % [6–8] gegenüber 12–20 % unter Surveillance [1]. Prospektive Studien zum direkten Vergleich von Surveillance und adjuvanter Bestrahlung existieren nicht, die oben genannten Zahlen zum Rezidivrisiko dürfen aufgrund der Fülle der zugrundeliegenden Studien jedoch als verlässlich angesehen werden.

Seit Publikation einer großen randomisierten Studie im Jahr 2005 hat sich die Gabe von einem Zyklus Carboplatin AUC7 als weitere adjuvante Therapiealternative etabliert [9]. In den größten Studien ohne Stratifizierung nach Risikofaktoren wird das 5-Jahres-Rezidivrisiko nach einem Zyklus Carbo-

platin mit etwa 2–5% angegeben [6–8]. Mehrere Kohortenstudien zeigten, dass eine Intensivierung der adjuvanten Carboplatintherapie durch Applikation eines zweiten Zyklus das Rezidivrisiko gegenüber einem einzigen Zyklus nochmals um etwa die Hälfte senkt. So berichteten Dieckmann und Kollegen eine Reduktion des Rezidivrisikos nach fünf Jahren von 5 % mit einem Zyklus Carboplatin AUC7 auf 1,5 % bei zwei Zyklen Carboplatin AUC7 [6].

Surveillance beim CS-I-Seminom

Seit den 2000er Jahren ist ein zunehmender Trend zur Surveillance-Strategie zu beobachten [10]. Dies hat mehrere Gründe:

1. Seminompatienten unter Surveillance haben ein exzellentes krankheitsspezifisches 10-Jahres-Überleben von über 99 %, wie eine große retrospektive Registerstudie mit 1.822 CS-I-Patienten zeigen konnte [11]. Bezüglich des Gesamtüberlebens ist die Surveillance – bei entsprechender Compliance in der Nachsorge – einer adjuvanten Therapie somit nicht unterlegen.
2. Sowohl die Strahlentherapie als auch die Chemotherapie sind aufgrund neuerer Daten zu deren



Langzeittoxizität unattraktiver geworden. Eine SEER-Datenbank-analyse aus 2012 zeigte bei 4.757 adjuvant bestrahlten Patienten mit Seminom im klinischen Stadium I bei einem mittleren Follow-up von 15 Jahren ein im Vergleich zur Surveillance-Gruppe um 19 % erhöhtes Risiko, ein Sekundärmalignom, wie ein Pankreas-, Schilddrüsen- oder Urothelkarzinom, zu entwickeln [4]. Einschränkend ist jedoch hervorzuheben, dass diese zwischen den Jahren 1973 und 2000 behandelten Patienten mit zum Teil deutlich höheren Strahlendosen von 25–45 Gy und teils mit deutlich größeren Bestrahlungsvolumina behandelt wurden und die oben genannten Risiken somit nur sehr bedingt auf die gegenwärtige Situation übertragbar sind.

- Die Effektivität der adjuvanten Carboplatin-Therapie könnte geringer sein als bislang angenommen. Zuletzt publizierte Studien zeigten eine tendenziell höhere Rezidivrate von etwa 8–10 % nach 1 x Carboplatin AUC7 [6, 12]. Beide Studien unterliegen jedoch einer potenziellen Verzerrung durch einen Selektionsbias, bedingt durch das Studiendesign (Registerstudie) [6] bzw. durch die auf dem Patientenwunsch basierende Zuordnung zur Behandlungs- oder Beobachtungsgruppe [12].

Prognostische Faktoren des Seminoms im Stadium I

Die Größe des Primärtumors (Tumordurchmesser) und das Vorhandensein einer Rete-testis-Infiltration, welche am pathologischen Orchiektomiepräparat bestimmt werden, gelten als Risikofaktoren für ein Rezidiv beim Seminom im klinischen Stadium I. In zwei systematischen Übersichtsarbeiten aus dem Jahr 2017 wurde der Stellenwert dieser Risikofaktoren bei CS-I-Patienten unter Surveillance analysiert [1, 13].

Tumordurchmesser	3-Jahres-Rezidivrate (%) (Chung et al. 2015; n=684)	5-Jahres-Rezidivrate (%) (Mortensen et al. 2014; n=1954)
1 cm	9	11
2 cm	11	15
3 cm	13	
4 cm	15	20
5 cm	17	
6 cm	20	24
7 cm	23	
8 cm	26	27
> 8 cm	(Fallzahlen unzureichend)	

Tab. 1: Abhängigkeit des Rezidivrisikos bei Patienten mit Seminom im klinischen Stadium I vom Tumordurchmesser (nach [11, 14]).

Bezüglich des Tumordurchmessers ergab sich eine gute Korrelation mit dem Rezidivrisiko, insbesondere wenn dieser nicht – wie häufig in der klinischen Praxis durchgeführt – bei 4 cm dichotomisiert, sondern als kontinuierliche Variable angewendet wurde. Die Berücksichtigung des Tumordurchmessers für eine Entscheidung zur adjuvanten Therapie wird deshalb als kontinuierliche Variable empfohlen [11, 14]. Pro cm Tumordurchmesser erhöht sich das Rezidivrisiko um etwa 2–3 % ▶ Tab. 1].

Der Stellenwert der Rete-testis-Infiltration für die Vorhersage eines Tumorrezidivs ist vergleichsweise gering, wie die beiden genannten systematischen Übersichtsarbeiten zeigen konnten. Lediglich in Verbindung mit einem Tumordurchmesser < 4 cm ist bekannt, dass das Rezidivrisiko dann sehr niedrig (< 5 %) ist.

Individuelle Faktoren beim Seminom im Stadium I

Der Umstand, dass auch bei Vorliegen einer Hochrisikokonstellation das individuelle Rezidivrisiko höchstens bei etwa 35 % liegt, unterstreicht, dass die Patientenpräferenz bei der Wahl der adjuvanten Therapie stets mitberücksichtigt werden sollte. Bei der Wahl zwischen Senkung des individuellen

Rezidivrisikos und Ergreifen der mindestens 65-prozentigen Chance auf Tumorfreiheit ohne weitere Therapie spielen die persönlichen Lebensumstände, die Familienplanung und die berufliche Entwicklung des Patienten in der Altersgruppe der Seminompatien häufig eine besondere Rolle. Das Abwägen zwischen möglicher Beeinflussung von Fertilität und körperlicher Leistungsfähigkeit durch eine adjuvante Therapie muss im einzelnen Fall gegen die Risiken eines Tumorrezidivs oder die emotionale Belastung, die aus der Angst vor einem solchen resultieren kann, abgewogen werden.

Ein weiterer wichtiger individueller Faktor ist die Patientencompliance: Für eine erfolgreiche Surveillance ist eine gute Compliance des Patienten unabdingbar. Dass dies problematisch ist, zeigt eine Untersuchung aus den USA, in der bei etwa 30 % der Surveillance-Patienten in den ersten 5 Jahren nach Primärtherapie weder eine Bildgebung durchgeführt worden war noch die Tumormarker bestimmt wurden [15].

Leitlinienkonforme Therapiefindung

Prinzipiell kommt eine adjuvante Therapie bei allen Hodentumorpateinten im CSI in Frage, was

durch die neu erschienenen S3-Leitlinien Hodentumoren unterstrichen wird (Empfehlung 9.13) [16]. Die folgende risikoadaptierte Vorgehensweise wird jedoch von der S3-Leitlinie Hodentumoren empfohlen (► Abb. 1):

1. Primär sollen alle Patienten mit CS-I-Seminom eine Surveillance erhalten (Empfehlung 9.12; Empfehlungsgrad A, LoE 2b)
Anmerkung der Autoren: Die relativ hohe Chance auf Kuration durch die Orchiektomie allein (80–88 %) und die Überlebensrate von etwa 99 % haben zu dieser Empfehlung geführt.

2. Bei Patienten mit einem Tumordurchmesser > 4 cm kann im Einzelfall eine adjuvante Therapie erwogen werden, insbesondere dann, wenn Compliance-Gründe oder psychologische Belastungen des Patienten dafür sprechen (Empfehlung 9.13, Satz 1; Empfehlungsgrad 0, LoE 2b).
Anmerkung der Autoren: Ein geringer Tumordurchmesser < 4 cm schließt somit klar eine adjuvante Therapie aus, auch bei Vorliegen einer Rete-testis-Invasion! Der Tumordurchmesser sollte als Kontinuum betrachtet werden (► Tab. 1): ein Tumordurchmesser > 8 cm relativiert hier den Einzelfallcharakter.

(...) Als adjuvante Therapie kommen 1–2 Zyklen Carboplatin (dosiert nach AUC 7) oder alternativ eine Strahlentherapie der Para-aortalregion mit 20 Gy in Frage. Die jeweiligen Therapiemodalitäten bieten Vor- und Nachteile, die mit dem Patienten ausführlich besprochen werden sollen. (Empfehlung 9.13, Satz 2; Empfehlungsgrad 0, LoE 2b).

Anmerkung der Autoren: Strahlentherapie und adjuvante Chemotherapie mit Carboplatin erhalten in der Leitlinie denselben Stellenwert; ein zweiter Zyklus Carboplatin AUC7 ist im

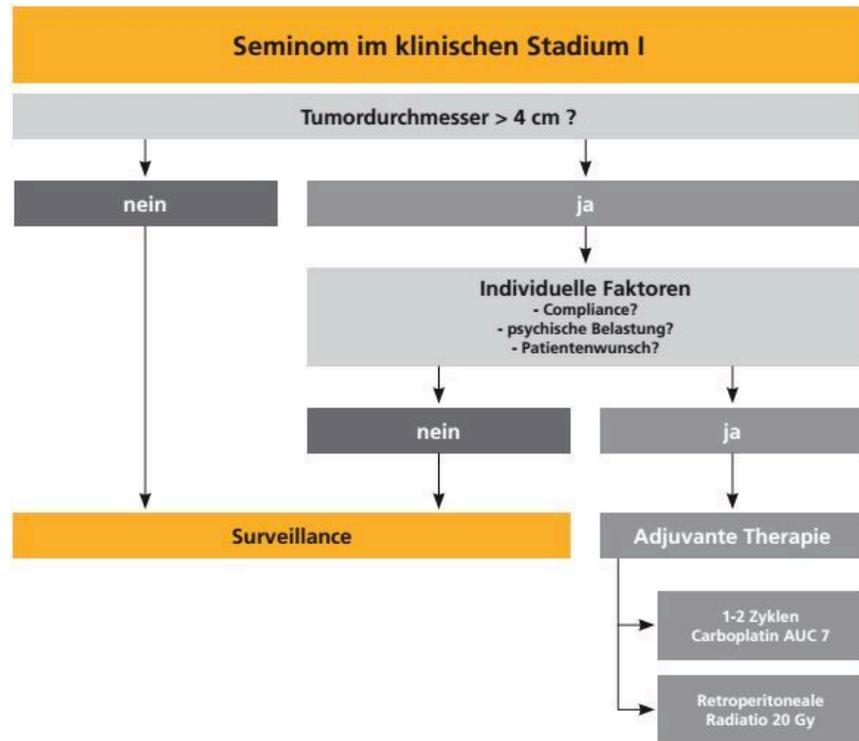


Abb. 1: Therapiealgorithmus beim Seminom im klinischen Stadium I (nach [16]).

Gegensatz zu internationalen Leitlinien hier leitliniengerecht!

Nachsorge des CS-I-Seminoms

Die neu erschienene S3-Leitlinie enthält ausführliche Empfehlungen zur Tumornachsorge in Abhängigkeit von Histologie, initialem Tumorstadium und durchgeführter Primärtherapie [16]. Für CS-I-Seminompatienten sind für alle drei Konstellationen (Surveillance, Carboplatin AUC7, Radiatio) individuelle Nachsorgeempfehlungen aufgeführt. Die Empfehlungen für Patienten mit adjuvanter Therapie unterscheiden sich von den Nachsorgeempfehlung für Patienten unter Surveillance dadurch, dass die Anzahl der CT-Untersuchungen (nach Radiatio: 2 x, nach Carboplatin AUC7: 3 x, unter Surveillance: 4 x) reduziert ist und zusätzlich die Erfassung von möglichen Toxizitäten der adjuvanter Therapie mindestens 1 x jährlich gefordert wird.

Die Leitlinie enthält auch die Empfehlung, zur Reduktion der Strahlen-

exposition die CT-Abdomen durch eine MRT-Abdomen im Rahmen der Nachsorge zu ersetzen, sofern dies an spezialisierten Zentren bzw. von entsprechend erfahrenen Radiologen durchgeführt wird (Statement 11.1, [16]). Interessanterweise ist keine schnittbildgebende Nachsorge über die Dauer von 2 Jahren hinaus vorgesehen, obwohl die Rate von Spätrezidiven > 2 Jahre bei 5 % liegt [17]. Dem wird Rechnung getragen, indem zwischen Jahr 3 und 5 der Nachsorge mittels Abdomensonografie die Erfassung zumindest von größeren retroperitonealen Tumorzidiven dann zeitgerecht erfolgen kann. Trotz des insbesondere im klinischen Stadium I sehr geringen Stellenwerts der Röntgen-Thorax-Untersuchung bei der Detektion eines Tumorzidivs – in einer retrospektiven Datenbankanalyse von 1.447 CS-I-Hodentumorpatienten war keines der 159 aufgetretenen Rezidive mittels der standardmäßig durchgeführten Röntgen-Thorax-Untersuchung diagnostiziert worden [18] – wird diese in der



aktuellen S3-Leitlinie noch insgesamt 7 x während der Nachsorge empfohlen [16].

Fazit für die Praxis

Die Surveillance ist bei Hodentumorpatienten im klinischen Stadium I die primäre Therapieoption. Bei Patienten mit einem Tumordurchmesser > 4 cm kann im Einzelfall eine adjuvante Therapie erwogen werden, insbesondere wenn Compliance-Gründe oder persönliche Präferenzen des Patienten dafür sprechen. Der Tumordurchmesser sollte idealerweise als kontinuierlicher Parameter betrachtet werden, da das Rezidivrisiko linear mit der TumorgroÙe ansteigt.

Die Wahl zwischen Bestrahlung und Chemotherapie als adjuvante Therapie ist schwierig, da für beide Therapieoptionen keine verlässlichen Daten bezüglich der Langzeittoxizität existieren. Deshalb gilt grundsätzlich: Je jünger der Patient, desto zurückhaltender die Indikation zur adjuvanten Therapie! Für die Zukunft wird abzuwarten sein, inwiefern tumor- oder blutbasierte Markersysteme wie die MicroRNA mir-371a-3p in der Lage sein werden, direkt nach Orchiektomie eine Resttumorerkkrankung vorhersagen zu können. Damit lieÙe sich eine adjuvante Therapie auf bestmöglicher individueller Basis erreichen.

Literatur:

- Zengerling F, Kunath F, Jensen K, Ruf C, Schmidt S, Spek A. Prognostic factors for tumor recurrence in patients with clinical stage I seminoma undergoing surveillance-A systematic review. *Urol Oncol.* 36:448–58 (2018).
- Kollmannsberger C, Tandstad T, Beard PL, Cohn-Cedermark G, Chung PW, Jewett MA, Powles T, Warde PR, Daneshmand S, Protheroe A, Tyldesley S, Black PC, Chi K, So AI, Moore MJ, Nichols CR. Patterns of relapse in patients with clinical stage I testicular cancer managed with active surveillance. *J Clin Oncol.* 33:51–7 (2015).
- Hallemeier CL, Davis BJ, Pisansky TM, Choo R. Late gastrointestinal morbidity in patients with stage I-II testicular seminoma treated with radiotherapy. *Urol Oncol.* 32:496–500 (2014).
- Lewinshtein D, Gulati R, Nelson PS, Porter CR. Incidence of second malignancies after external beam radiotherapy for clinical stage I testicular seminoma. *BJU Int.* 109:706–12 (2012).
- Travis LB, Fossa SD, Schonfeld SJ, McMaster ML, Lynch CF, Storm H, Hall P, Holowaty E, Andersen A, Pukkala E, Andersson M, Kaijser M, Gospodarowicz M, Joensuu T, Cohen RJ, Boice JD, Jr., Dores GM, Gilbert ES. Second cancers among 40,576 testicular cancer patients: focus on long-term survivors. *J Natl Cancer Inst.* 97:1354–65 (2005).
- Dieckmann KP, Dralle-Filiz I, Matthies C, Heinzlbecker J, Bedke J, Ellinger J, Anheuser P, Souchon R, Pichlmeier U. Testicular seminoma clinical stage 1: treatment outcome on a routine care level. *J Cancer Res Clin Oncol.* 142:1599–607 (2016).
- Kollmannsberger C, Tyldesley S, Moore C, Chi KN, Murray N, Daneshmand S, Black P, Duncan G, Hayes-Lattin B, Nichols C. Evolution in management of testicular seminoma: population-based outcomes with selective utilization of active therapies. *Ann Oncol.* 22:808–14 (2011).
- Tandstad T, Smaaland R, Solberg A, Bremnes RM, Langberg CW, Laurell A, Stierner UK, Stahl O, Cavallin-Stahl EK, Klepp OH, Dahl O, Cohn-Cedermark G. Management of seminomatous testicular cancer: a binational prospective population-based study from the Swedish norwegian testicular cancer study group. *J Clin Oncol.* 29:719–25 (2011).
- Oliver RTD, Mason MD, Mead GM, von der Maase H, Rustin GJS, Joffe JK, de Wit R, Aass N, Graham JD, Coleman R, Kirk SJ, Stenning SP, collaborators MT, the Ec. Radiotherapy versus single-dose carboplatin in adjuvant treatment of stage I seminoma: a randomised trial. *Lancet.* 366:293–300 (2005).
- Zengerling F, Muller J, Schrader AJ, Schrader M. [Clinical stage I seminoma. Is surveillance a new therapy standard?]. *Urologe A.* 52:1265–9 (2013).
- Mortensen MS, Lauritsen J, Gundaard MG, Agerbaek M, Holm NV, Christensen IJ, von der Maase H, Daugaard G. A nationwide cohort study of stage I seminoma patients followed on a surveillance program. *Eur Urol.* 66:1172–8 (2014).
- Tandstad T, Stahl O, Dahl O, Haugnes HS, Hakansson U, Karlsdottir A, Kjellman A, Langberg CW, Laurell A, Oldenburg J, Solberg A, Soderstrom K, Stierner U, Cavallin-Stahl E, Wahlqvist R, Wall N, Cohn-Cedermark G. Treatment of stage I seminoma, with one course of adjuvant carboplatin or surveillance, risk-adapted recommendations implementing patient autonomy: a report from the Swedish and Norwegian Testicular Cancer Group (SWENOTECA). *Ann Oncol.* 27:1299–304 (2016).
- Boormans JL, Mayor de Castro J, Marconi L, Yuan Y, Laguna Pes MP, Boke Meyer C, Nicolai N, Algaba F, Oldenburg J, Albers P. Testicular Tumour Size and Rete Testis Invasion as Prognostic Factors for the Risk of Relapse of Clinical Stage I Seminoma Testis Patients Under Surveillance: a Systematic Review by the Testicular Cancer Guidelines Panel. *Eur Urol.* (2017).
- Chung P, Daugaard G, Tyldesley S, Atenafu EG, Panzarella T, Kollmannsberger C, Warde P. Evaluation of a prognostic model for risk of relapse in stage I seminoma surveillance. *Cancer medicine.* 4:155–60 (2015).
- Yu HY, Madison RA, Setodji CM, Saigal CS. Quality of surveillance for stage I testis cancer in the community. *J Clin Oncol.* 27:4327–32 (2009).
- Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF): Interdisziplinäre Leitlinie der Qualität S3 zur „Diagnostik, Therapie und Nachsorge der Keimzelltumoren des Hodens“ Langversion 1.0 – Mai 2019, AWMF-Registernummer: 043/049OL17.
- Mortensen MS, Lauritsen J, Kier MG, Bandak M, Appelt AL, Agerbaek M, Holm NV, Kempel MM, von der Maase H, Daugaard G. Late Relapses in Stage I Testicular Cancer Patients on Surveillance. *Eur Urol.* 2016 Aug;70(2):365–71.
- De La Pena H, Sharma A, Glicksman C, Joseph J, Subesinghe M, Traill Z, Verrill C, Sullivan M, Redgwell J, Bataillard E, Pintus E, Dallas N, Gogbashian A, Tuthill M, Protheroe A, Hall M. No longer any role for routine follow-up chest x-rays in men with stage I germ cell cancer. *Eur J Cancer.* 2017 Oct;84:354–359.

Korrespondenzadresse:

PD Dr. med.
Friedemann Zengerling
Oberarzt
Klinik für Urologie und Kinderurologie
Universitätsklinik Ulm
friedemann.zengerling@uniklinik-ulm.de

PD Dr. med.
Friedemann
Zengerling

