

AUO

Arbeitsgemeinschaft  
Urologische Onkologie

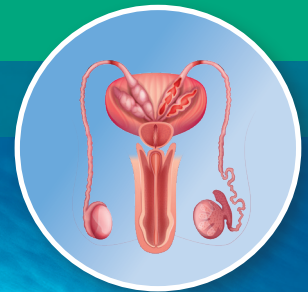


onkologiewelt.de

Deutsche Krebsgesellschaft e.V.



# Urologische Tumoren



Leseprobe

ELSEVIER

Urban & Fischer

# Inhaltsverzeichnis

<b>1</b>	<b>Allgemeines</b> .....	<b>1</b>	1.6.7	Distress .....	105
1.1	Grundlagen zur Krebsentstehung ..	1	1.6.8	Dyspnoe .....	106
1.1.1	Definition .....	1	1.6.9	Exulzierende Tumorwunden .....	107
1.1.2	Karzinogenese .....	1	1.6.10	Fatigue .....	108
1.1.3	Epidemiologie .....	7	1.6.11	Fertilitätsstörungen .....	110
1.2	Risikofaktoren und Prävention .....	7	1.6.12	Geschmacksstörungen .....	110
1.2.1	Lebensstilfaktoren .....	8	1.6.13	Gewichtsverlust, Mangelernährung und Kachexie .....	111
1.2.2	Einfluss der Gene .....	17	1.6.14	Haarausfall .....	113
1.2.3	Erkrankungen .....	18	1.6.15	Hämatotoxizität .....	113
1.2.4	Umwelt und Arbeitsplatz .....	19	1.6.16	Hämaturie .....	119
1.2.5	Medikamente und Therapien .....	20	1.6.17	Beschwerden an den Harnwegen ..	119
1.3	Diagnostik .....	22	1.6.18	Hauttoxizität .....	122
1.3.1	Screening und Früherkennung .....	22	1.6.19	Hepatotoxizität .....	126
1.3.2	Anamnese und körperliche Untersuchung .....	23	1.6.20	Hormonentzug .....	127
1.3.3	Bildgebung .....	26	1.6.21	Husten .....	127
1.3.4	Invasive Diagnostik .....	29	1.6.22	Hyperkalzämie .....	127
1.3.5	Labordiagnostik .....	30	1.6.23	Infektionen .....	128
1.3.6	Stadieneinteilung .....	33	1.6.24	Kardiotoxizität .....	129
1.3.7	Schmerzdiagnostik .....	34	1.6.25	Kognitive Beeinträchtigung .....	134
1.3.8	Psychoonkologische Diagnostik .....	35	1.6.26	Kreislaufsystem .....	135
1.4	Tumorthapie .....	37	1.6.27	Lymphödem .....	135
1.4.1	Operation .....	37	1.6.28	Lymphozelen .....	137
1.4.2	Strahlentherapie .....	44	1.6.29	Mukositis (oral) .....	137
1.4.3	Chemotherapie .....	53	1.6.30	Mukositis (intestinal) .....	139
1.4.4	Zielgerichtete Therapien .....	61	1.6.31	Nephrotoxizität .....	140
1.4.5	Andere Therapieverfahren .....	67	1.6.32	Neurotoxizität .....	141
1.4.6	Besondere Therapiesituationen .....	71	1.6.33	Notfälle in der Onkologie .....	141
1.5	Metastasen .....	80	1.6.34	Obstipation .....	144
1.5.1	Metastasenentstehung .....	80	1.6.35	Osteonekrose/Kieferosteonekrose ..	145
1.5.2	Prognose .....	81	1.6.36	Osteoporose .....	146
1.5.3	Diagnostik .....	81	1.6.37	Paravasat .....	146
1.5.4	Therapie .....	81	1.6.38	Pleuraerguss .....	150
1.6	Supportive Therapie .....	96	1.6.39	Pulmonale Toxizität .....	152
1.6.1	Angst .....	96	1.6.40	Rasselatmung .....	152
1.6.2	Appetitmangel .....	98	1.6.41	Schlafstörungen .....	153
1.6.3	Aszites .....	99	1.6.42	Schmerzen .....	154
1.6.4	Augenbeschwerden .....	100	1.6.43	Beeinträchtigungen der Sexualität ..	164
1.6.5	Depressionen und depressive Symptome .....	101	1.6.44	Stuhlinkontinenz .....	169
1.6.6	Diarrhö .....	103	1.6.45	Teratogenität/Mutagenität .....	170
			1.6.46	Thrombose .....	171

1.6.47	Übelkeit und Erbrechen	174	2.5.12	Polyglobulie	227
1.6.48	Xerostomie	178	2.5.13	Pulmonale Toxizität	227
1.7	Zum Therapieerfolg beitragen	181	2.6	Nachsorge	228
1.7.1	Ernährung	181			
1.7.2	Körperliche Aktivität und Bewegung	185	<b>3</b>	<b>Nebennierenrindenzarzinom</b>	233
1.7.3	Ergotherapie	188	3.1	<b>Grundlagen</b>	233
<b>2</b>	<b>Nierenzellkarzinom</b>	189	3.1.1	Häufigkeit und Arten	233
2.1	<b>Grundlagen</b>	189	3.1.2	Symptome	233
2.1.1	Häufigkeiten und Arten	189	3.1.3	Karzinogenese	233
2.1.2	Metastasierung	190	3.1.4	Differenzialdiagnose	233
2.1.3	Differenzialdiagnosen	191	3.2	<b>Risikofaktoren und Prävention</b>	234
2.1.4	Symptome	191	3.2.1	Einfluss der Gene	234
2.2	<b>Risikofaktoren und Prävention</b>	191	3.3	<b>Diagnostik</b>	235
2.2.1	Einfluss genetischer Veränderungen	192	3.3.1	Staging	237
2.3	<b>Diagnostik</b>	193	3.4	<b>Tumorthherapie</b>	238
2.3.1	Bildgebung	193	3.4.1	Allgemeines zur Operation	238
2.3.2	Tumorbiopsie	193	3.4.2	Allgemeines zur medikamentösen Therapie	239
2.3.3	Staging und Grading	194	3.4.3	Allgemeines zur Strahlentherapie	240
2.4	<b>Tumorthherapie</b>	196	3.4.4	Therapie im lokal begrenzten Stadium	241
2.4.1	Allgemeines zur Operation	196	3.4.5	Therapie im lokal fortgeschrittenen Stadium	241
2.4.2	Allgemeines zur Strahlentherapie	200	3.4.6	Prognose	241
2.4.3	Allgemeines zur systemischen Therapie	200	3.5	<b>Nachsorge</b>	242
2.4.4	Allgemeines zu anderen Therapieverfahren	211	<b>4</b>	<b>Harnblasenzarzinom</b>	243
2.4.5	Therapie im lokalisierten, nicht metastasierten Stadium	213	4.1	<b>Grundlagen</b>	243
2.4.6	Therapie im fortgeschrittenen und/oder metastasierten Stadium	214	4.1.1	Häufigkeiten und Arten	243
2.4.7	Therapie bei terminaler Niereninsuffizienz	216	4.1.2	Differenzialdiagnosen	244
2.4.8	Lokale Metastasentherapie	216	4.1.3	Symptome	244
2.4.9	Prognose	221	4.2	<b>Risikofaktoren und Prävention</b>	245
2.5	<b>Beschwerden, Symptome, Folgen</b>	224	4.2.1	Lebensstilfaktoren	245
2.5.1	Blutbildveränderungen	225	4.2.2	Einfluss der Gene	246
2.5.2	Fatigue	225	4.2.3	Erkrankungen	246
2.5.3	Depressionen	225	4.2.4	Medikamente und Therapien	246
2.5.4	Hämaturie	225	4.2.5	Arbeitsplatz und Umwelt	246
2.5.5	Hyperkalzämie	225	4.3	<b>Diagnostik</b>	248
2.5.6	Hypothyreose	226	4.3.1	Screening und Früherkennung	248
2.5.7	Hypertonie	226	4.3.2	Urindiagnostik	248
2.5.8	Kardiovaskuläre Toxizität	226	4.3.3	Primärdiagnostik	251
2.5.9	Lebertoxizität	226	4.3.4	Staging und Grading	252
2.5.10	Mukositis	227	4.4	<b>Tumorthherapie</b>	255
2.5.11	Nephrotoxizität	227	4.4.1	Allgemeines zur Operation	255
			4.4.2	Allgemeines zur Radio- und Radiochemotherapie	261

4.4.3	Allgemeines zur medikamentösen Therapie . . . . .	262	6.1.2	Karzinogenese und Metastasierung . . . . .	296
4.4.4	Therapie beim nicht-muskelinvasiven Harnblasenkarzinom . . . . .	264	6.1.3	Ätiologie und Symptome . . . . .	296
4.4.5	Therapie beim In-situ-Karzinom . . . . .	269	6.2	<b>Diagnostik</b> . . . . .	296
4.4.6	Therapie beim lokalisierten muskulinvasiven Harnblasenkarzinom . . . . .	269	6.2.1	Staging und Grading . . . . .	297
4.4.7	Therapie beim lokalen Rezidiv . . . . .	271	6.3	<b>Tumorthherapie</b> . . . . .	299
4.4.8	Therapie beim lokal fortgeschrittenen, inoperablen oder metastasierten Blasenkarzinom . . . . .	271	6.3.1	Therapie des lokal begrenzten primären Urethrankarzinoms . . . . .	299
4.4.9	Therapie bei Metastasen . . . . .	273	6.3.2	Therapie des fortgeschrittenen primären Urethrankarzinoms . . . . .	301
4.4.10	Prognose . . . . .	273	6.3.3	Therapie des Urothelkarzinoms der Prostata . . . . .	302
4.5	<b>Beschwerden, Symptome, Folgen</b> . . . . .	275	6.3.4	Prognose . . . . .	302
4.5.1	Beeinträchtigungen der Sexualität . . . . .	275	6.4	<b>Nachsorge</b> . . . . .	303
4.5.2	Urogenitale Nebenwirkungen . . . . .	276	<b>7</b>	<b>Prostatakarzinom</b> . . . . .	305
4.5.3	Verdauungsstörungen . . . . .	277	7.1	<b>Grundlagen</b> . . . . .	305
4.6	<b>Nachsorge</b> . . . . .	277	7.1.1	Häufigkeiten und Arten . . . . .	305
4.6.1	Nachsorgeempfehlungen bei nicht-muskulinvasiven Tumoren . . . . .	277	7.1.2	Karzinogenese . . . . .	306
4.6.2	Nachsorgeempfehlungen bei muskulinvasiven Tumoren . . . . .	279	7.1.3	Symptome . . . . .	307
<b>5</b>	<b>Nierenbecken- und Harnleiterkarzinom</b> . . . . .	283	7.2	<b>Risikofaktoren und Prävention</b> . . . . .	307
5.1	<b>Grundlagen</b> . . . . .	283	7.3	<b>Diagnostik</b> . . . . .	309
5.1.1	Häufigkeiten und Arten . . . . .	283	7.3.1	Screening und Früherkennung . . . . .	309
5.1.2	Symptome . . . . .	284	7.3.2	Tumordiagnostik . . . . .	312
5.2	<b>Risikofaktoren und Prävention</b> . . . . .	284	7.3.3	Staging und Grading . . . . .	316
5.3	<b>Diagnostik</b> . . . . .	285	7.4	<b>Tumorthherapie</b> . . . . .	319
5.3.1	Screening und Früherkennung . . . . .	285	7.4.1	Allgemeines zur Operation . . . . .	319
5.3.2	Tumordiagnostik . . . . .	285	7.4.2	Allgemeines zur Strahlentherapie . . . . .	319
5.3.3	Staging und Grading . . . . .	286	7.4.3	Allgemeines zur hormonablativen Therapie . . . . .	321
5.4	<b>Tumorthherapie</b> . . . . .	287	7.4.4	Allgemeines zur Chemotherapie . . . . .	324
5.4.1	Therapie des In-situ-Karzinoms . . . . .	287	7.4.5	Allgemeines zu Active Surveillance . . . . .	324
5.4.2	Therapie bei lokal begrenzten Tumoren . . . . .	288	7.4.6	Allgemeines zu Watchful Waiting . . . . .	326
5.4.3	Therapie bei fortgeschrittenen Tumoren . . . . .	290	7.4.7	Allgemeines zu anderen Therapien . . . . .	326
5.4.4	Prognose . . . . .	290	7.4.8	Therapie des nicht-metastasierten Prostatakarzinoms . . . . .	327
5.5	<b>Nachsorge</b> . . . . .	292	7.4.9	Therapie des lymphknotenpositiven Prostatakarzinoms . . . . .	338
<b>6</b>	<b>Harnröhrenkarzinom</b> . . . . .	295	7.4.10	Therapie des rezidierten oder metastasierten Prostatakarzinoms . . . . .	340
6.1	<b>Grundlagen</b> . . . . .	295	7.4.11	Palliative Therapie . . . . .	351
6.1.1	Häufigkeiten und Arten . . . . .	295	7.4.12	Prognose . . . . .	352
			7.5	<b>Beschwerden, Symptome, Folgen</b> . . . . .	354
			7.5.1	Beschwerden im Gastrointestinaltrakt . . . . .	355
			7.5.2	Beschwerden an den Harnwegen . . . . .	355

7.5.3	Beeinträchtigungen der Sexualität . . .	356	<b>9</b>	<b>Hodentumoren</b> . . . . .	387
7.5.4	Hormonentzug . . . . .	358	9.1	<b>Grundlagen</b> . . . . .	387
7.6	<b>Begleitende Therapiemaßnahmen</b> . .	360	9.1.1	Häufigkeit und Arten von Hodentumoren . . . . .	387
7.6.1	Körperliche Aktivität . . . . .	360	9.1.2	Differenzialdiagnosen . . . . .	389
7.7	<b>Nachsorge</b> . . . . .	361	9.1.3	Symptome . . . . .	389
7.7.1	Nachsorge von Patienten nach lokal kurativer Therapie . . . . .	361	9.2	<b>Risikofaktoren und Prävention</b> . . . .	390
7.7.2	Nachsorge von Patienten unter hormonablativer Therapie . . . . .	361	9.2.1	Erkrankungen . . . . .	390
7.8	<b>Lebensqualität</b> . . . . .	362	9.3	<b>Diagnostik</b> . . . . .	391
<b>8</b>	<b>Peniskarzinom</b> . . . . .	369	9.3.1	Screening und Früherkennung . . . . .	391
8.1	<b>Grundlagen</b> . . . . .	369	9.3.2	Anamnese und körperliche Untersuchung . . . . .	391
8.1.1	Häufigkeit und Arten . . . . .	369	9.3.3	Bildgebung . . . . .	391
8.2	<b>Risikofaktoren und Prävention</b> . . . .	370	9.3.4	Labordiagnostik . . . . .	392
8.3	<b>Diagnostik</b> . . . . .	371	9.3.5	Biopsie . . . . .	393
8.3.1	Körperliche Untersuchung . . . . .	371	9.3.6	Staging und Grading . . . . .	393
8.3.2	Biopsie . . . . .	371	9.3.7	Klassifikation . . . . .	393
8.3.3	Bildgebung . . . . .	372	9.4	<b>Tumorthherapie</b> . . . . .	396
8.3.4	Tumormarker . . . . .	372	9.4.1	Allgemeines zur Operation . . . . .	397
8.3.5	Staging und Grading . . . . .	372	9.4.2	Allgemeines zur Strahlentherapie . . .	400
8.4	<b>Tumorthherapie</b> . . . . .	374	9.4.3	Allgemeines zur medikamentösen Therapie . . . . .	402
8.4.1	Allgemeines zur Operation . . . . .	374	9.4.4	Therapie von Präkanzerosen oder In-situ-Karzinomen . . . . .	404
8.4.2	Allgemeines zur Strahlentherapie . . .	376	9.4.5	Therapie im frühen Stadium . . . . .	404
8.4.3	Allgemeines zu lokalen und ablativen Verfahren . . . . .	377	9.4.6	Therapie im fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium . . . . .	408
8.4.4	Allgemeines zur systemischen Chemotherapie . . . . .	377	9.4.7	Therapie bei Fernmetastasen . . . . .	409
8.4.5	Therapie beim In-situ-Karzinom . . . .	378	9.4.8	Therapie bei persistierender Erkrankung . . . . .	411
8.4.6	Therapie beim lokal begrenzten Peniskarzinom . . . . .	379	9.4.9	Therapie beim Rezidiv . . . . .	413
8.4.7	Therapie beim lokal fortgeschrittenen Peniskarzinom . . .	380	9.4.10	Therapie im palliativen Stadium . . . .	415
8.4.8	Therapie beim Lokalrezidiv . . . . .	381	9.4.11	Therapie des kontralateralen Karzinoms . . . . .	415
8.4.9	Therapie beim metastasierten Peniskarzinom . . . . .	381	9.4.12	Therapie des Leydig-Zell-Tumors . . .	416
8.4.10	Prognose . . . . .	381	9.4.13	Therapie des Sertoli-Zell-Tumors . . .	416
8.5	<b>Beschwerden, Symptome, Folgen</b> . .	383	9.4.14	Therapie des Large Cell Calcifying Sertoli Cell Tumors . . . . .	417
8.5.1	Lymphödeme . . . . .	383	9.4.15	Therapie des Granulosazelltumor . . .	417
8.5.2	Sexualität . . . . .	383	9.4.16	Therapie des gonadalen Stromatumors und des Gonadoblastoms . . . . .	417
8.6	<b>Nachsorge</b> . . . . .	384	9.4.17	Therapie des karzinoiden Hodentumors . . . . .	417
8.7	<b>Lebensqualität während und nach der Therapie</b> . . . . .	384			

9.4.18	Therapie des Adenokarzinoms der Rete Testis .....	418	10.4	<b>Tumortherapie</b> .....	435
9.4.19	Prognose .....	418	10.4.1	Therapie im lokal begrenzten Stadium .....	435
9.5	<b>Beschwerden, Symptome, Folgen</b> ..	420	10.4.2	Therapie beim Lokalrezidiv .....	436
9.5.1	Fertilität .....	421	10.4.3	Therapie im fortgeschrittenen Stadium .....	436
9.5.2	Neurotoxizität .....	422	10.4.4	Therapie bei Liposarkomen .....	437
9.5.3	Nephrotoxizität .....	422	10.4.5	Prognose .....	437
9.5.4	Ototoxizität .....	422	10.5	<b>Nachsorge</b> .....	437
9.5.5	Pulmonale Toxizität .....	423	<b>11</b>	<b>Malignes Phäochromozytom und Paragangliom</b> .....	441
9.5.6	Beeinträchtigungen der Sexualität ..	423	11.1	<b>Grundlagen</b> .....	441
9.5.7	Zweitmalignome .....	423	11.1.1	Häufigkeiten und Arten .....	441
9.6	<b>Nachsorge</b> .....	424	11.1.2	Symptome .....	441
9.7	<b>Lebensqualität während und nach der Therapie</b> .....	427	11.1.3	Differenzialdiagnosen .....	442
<b>10</b>	<b>Primäre retroperitoneale Weichgewebetumoren</b> .....	431	11.2	<b>Risikofaktoren und Prävention</b> ....	442
10.1	<b>Grundlagen</b> .....	431	11.2.1	Einfluss der Gene .....	442
10.1.1	Häufigkeiten und Arten .....	431	11.3	<b>Diagnostik</b> .....	443
10.1.2	Symptome .....	431	11.4	<b>Tumortherapie</b> .....	445
10.1.3	Differenzialdiagnosen .....	431	11.4.1	Prognose .....	446
10.2	<b>Risikofaktoren</b> .....	432	11.5	<b>Nachsorge</b> .....	446
10.3	<b>Diagnostik</b> .....	432	<b>Register</b> .....	449	
10.3.1	Staging und Grading .....	433			

# 9

## Hodentumoren

### 9.1 Grundlagen

Bei Hodentumoren handelt es sich um gutartige oder bösartige Geschwülste der männlichen Keimdrüsen oder um versprengtes Hodengewebe im Körper (extragonadaler Keimzelltumor).

#### 9.1.1 Häufigkeit und Arten von Hodentumoren

Hodentumoren betreffen vor allem junge Männer im Alter zwischen 25 und 45 Jahren. Bei dieser Patientengruppe ist es die häufigste Krebserkrankung, die in den meisten Fällen durch Selbstab tasten entdeckt wird.

In Deutschland gehören Hodentumoren mit einem Anteil von 1,6% an allen Krebserkrankungen bei Männern aber insgesamt zu den selteneren Krebsarten. Seit dem zweiten Weltkrieg ist die Inzidenz in nahezu allen europäischen Ländern gestiegen, in einigen hat sie sich verdoppelt. Die höchsten Erkrankungsraten finden sich in Deutschland und Dänemark und Schweden.

Im Jahr 2012 erkrankten in Deutschland 4.020 Männer neu an Hodenkrebs.

Das mittlere Erkrankungsalter beträgt 38 Jahre. Die absoluten 5- und 10-Jahres-Überlebensraten liegen bei 94 und 92%, die relativen bei 96 und 95%.

Patienten mit einem Hodenkarzinom haben ein erhöhtes Risiko für ein zweites Karzinom im anderen Hoden. Ob dieses Risiko durch eine genetische Prädisposition begründet ist oder ob äußere Faktoren, die auch zur Entstehung des primären Karzinoms geführt haben, dafür ausschlaggebend sind, ist bislang unklar.

Hodentumoren können grob eingeteilt werden in Keimzelltumoren, Keimstrang-Stromatumoren und sonstige unspezifische Stromatumoren.

Bis zu 95% der Hodenkarzinome sind Keimzelltumoren, die restlichen entstehen aus Zellen des Binde- und Stützgewebes, v. a. aus den Leydig- oder Sertoli-Zellen. Von den Keimzelltumoren sind etwa zwei Drittel Seminome, die anderen sind nicht-seminomatöse Keimzelltumoren (namentlich Dottersacktumore, Chorionkarzinome, embryonale Karzinome oder undifferenzierte Teratome).

In einer großen populationsbasierten Untersuchung hatten 75–80% der Patienten mit einem Seminom und etwa 55% der Patienten mit einem nicht-seminomatösen Keimzelltumor (NSGCT = Non-seminomatous germ cell tumour) bei der Diagnose eine Erkrankung im Stadium I. Das hodenspezifische Stadium IS (> Kap. 9.3.7) wurde bei etwa 5% der Patienten mit einem Nicht-Seminom diagnostiziert.

In etwa 1–3% der Fälle handelt es sich bei erwachsenen Patienten um einen Tumor der Leydig-Zellen (3% bei Kindern und Heranwachsenden). Diese Tumoren treten hauptsächlich im Alter zwischen 30 und 60 auf, gleichverteilt auf die einzelnen Dekaden. Außerdem kommen sie häufiger bei Kindern im Alter zwischen 3 und 9 vor. Nur 3% aller Leydig-Zell-Tumoren entwickeln sich bilateral. Bei etwa 8% der Männer mit Klinefelter-Syndrom liegt ein solcher Tumor vor.

Weniger als 1% der Hodenkarzinome sind Sertoli-Zellkarzinome. Männer haben bei Diagnose dieser Karzinome ein mittleres Alter von 45 Jahren, selten unter 20 Jahren. In Ausnahmefällen entwickeln sie sich bei Männern mit Androgenresistenz oder mit Peutz-Jeghers-Syndrom.

#### Unterteilung nach Histologie

Von der europäischen Gesellschaft für Urologie (EAU) wird auf Grundlage der Klassifikation der World Health Organization (WHO) folgende patho-

logische Einteilung für Hodenkarzinome empfohlen:

1. Keimzelltumoren
  - intratubuläre Keimzellneoplasien vom unklassifizierten Typ (IGCNU)
  - Seminome
  - spermatozytische Seminome
  - embryonale Karzinome
  - Dottersacktumoren
  - Chorionkarzinome
  - Teratome
  - Tumoren mit mehr als einem histologischen Typ
2. Keimstrang-Stromatumoren
  - Leydig-Zell-Tumoren (maligne und benigne)
  - Sertoli-Zell-Tumoren (maligne und benigne)
  - Granulosazelltumoren
  - Fibrome
  - andere Keimstrang- bzw. Keimdrüsen-Stromatumoren
  - Tumoren, die Keimzellen und Keimstrang-/Keimdrüsen-Stromazellen enthalten (Gonadoblastome)
3. sonstige unspezifische Stromatumoren
  - Tumoren der Sammelkanäle und des Rete testis
  - Tumoren unspezifischen Stromas (benigne und maligne)

## Keimzelltumoren

Etwa 30–50 % aller Hodenkarzinome sind gemischte Keimzelltumoren. In einer retrospektiven Auswertung ergaben sich positive Korrelationen zwischen Teratomen und Dottersacktumoren (OR 2,58;  $p < 0,001$ ), zwischen Teratomen und Chorionkarzinomen (OR 1,47;  $p = 0,002$ ), zwischen embryonalen Karzinomen und Dottersacktumoren (OR 1,42;  $p < 0,001$ ) sowie zwischen Chorionkarzinomen und Dottersacktumoren (OR 1,38;  $p = 0,007$ ).

Seminome und Nicht-Seminome sind zwar eng verwandte Entitäten, da sich die Behandlung aber leicht unterscheidet, ist eine genaue Abgrenzung entscheidend für den Therapieerfolg.

Eine bestehende testikuläre intraepitheliale Neoplasie (TIN) ist ein Hauptmerkmal bei testikulären Keimzelltumoren. Alle Typen von Keimzelltumoren der Hoden können sich prinzipiell spontan zurück-

bilden, am häufigsten tritt dieses Phänomen aber bei Seminomen auf.

## Leydig-Zell-Tumoren

Leydig-Zell-Tumoren sind der häufigste Typ der Nicht-Keimzelltumoren. Histopathologisch sind sie gut beschrieben und haben üblicherweise einen Durchmesser von bis zu 5 cm. Sie sind solide, haben eine gelb- bis bräunliche Farbe mit Hämorrhagien/Blutungen und/oder Nekrosen in 30 % der Fälle. Annähernd 10 % der Leydig-Zell-Tumoren sind maligne und präsentieren sich mit folgenden Eigenschaften:

- Größe > 5 cm
- höheres Alter
- gesteigerte Mitoserate (> 3 pro 10 high power fields, HPF)
- Gefäßinvasion
- zytologische Atypie
- gesteigerte MIB-1-Expression
- Nekrose
- infiltrative Ränder
- Ausdehnung über das Hodenparenchym hinaus
- Aneuploidie

## Sertoli-Zell-Tumoren

Diese Tumoren sind gut begrenzt, gelb, bräunlich oder weiß gefärbt mit einem durchschnittlichen Durchmesser von 3,5 cm. In 10–22 % der Fälle liegt ein malignes Wachstum vor. Die Anzeichen maligner Sertoli-Zell-Tumoren sind:

- Größe > 5 cm
- gesteigerte Mitoserate (> 5 pro 10 HPF)
- pleomorphe Nuclei mit Nucleoli
- Nekrose
- Gefäßinvasion

Zudem werden drei Subtypen beschrieben:

- klassischer Sertoli-Zell-Tumor
- großzelliger kalzifizierender Typ
- sklerosierender Typ

## Granulosazelltumoren

Bei den seltenen Granulosazelltumoren werden die juvenile und die adulte Form unterschieden. Insgesamt wurden weniger als 100 Fälle berichtet, bei denen häufiger der juvenilen als der adulte Typ vorlag.



Der juvenile Typ ist benigne. Es ist der häufigste erblich bedingte Hodentumor und repräsentiert etwa 1–5% aller präpubertären Neoplasien der Hoden. Ein zystisches Aussehen ist charakteristisch für diesen Tumortyp.

Beim adulten Typ beträgt das durchschnittliche Alter bei Erstdiagnose 45 Jahre. Die typische Morphologie ist ein homogener, gelb-grauer Tumor mit verlängerten Zellen, die Rillen in einer mikrofollikulären Anordnung und Call-Exner-Körperchen aufweisen.

In etwa 20% der Fälle handelt es sich um maligne Tumoren. Lymphovaskuläre Invasion, Nekrosen, infiltrative Ränder und eine Größe > 4 cm könnten dabei helfen, aggressive Tumoren zu identifizieren. Die Zahl der Mitosen variiert und scheint nicht von prognostischer Signifikanz zu sein.

### Andere Keimstrang-/Keimdrüsen-Stromatumoren

Keimstrang- bzw. Keimdrüsen-Stromatumoren können unvollständig differenziert sein oder in gemischter Form auftreten. Bei gemischten Typen werden in der histopathologischen Diagnose möglichst alle histologischen Komponenten angegeben. Das klinische Verhalten scheint dabei dem überwiegenden oder dem aggressivsten Anteil des Tumors zu entsprechen.

### Tumoren, die Keimzellen und Keimstrang-Stromazellen enthalten (Gonadoblastome)

Patienten mit einer Störung der Geschlechtsentwicklung haben eine abnorme Hodenentwicklung mit unklaren Genitalien und einem erhöhten Risiko für Keimzelltumoren. Wenn die Anordnung der Keimzellen verschachtelt ist und der Rest des Tumors aus Keimstrangstroma besteht, wird der Begriff Gonadoblastom verwendet. In 40% der Fälle handelt es sich um bilaterale Tumoren. Die Prognose korreliert mit der Invasivität des Keimzellanteils. Im Falle einer diffusen Anordnung der unterschiedlichen Komponenten, herrschen Zweifel bezüglich der neoplastischen Natur der Keimzellen und einige Autoren glauben, dass sie eher eingeschlossen als neoplastisch sind.

## 9.1.2 Differenzialdiagnosen

Selten treten intra- oder extratestikuläre Hämangiome an den Hoden auf.

Ebenfalls selten kommen primär testikuläre Lymphome (PTL) vor. Sie gehören zu den Non-Hodgkin Lymphomen und machen etwa 1–2% derselben aus. Primär testikuläre Lymphome betreffen ältere Männer > 60 Jahre. Meist handelt es sich dabei um ein diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom.

## Karzinogenese

Intratubuläre Keimzellneoplasien, wie die testikuläre intraepitheliale Neoplasie (TIN), gelten als Vorgängerläsionen für invasive Keimzelltumoren der Hoden bei heranwachsenden und jungen Männern.

Bei 3 und 5% der Hodenkrebspatienten entwickelt sich eine testikuläre intraepitheliale Neoplasie bzw. eine intratubuläre Keimzellneoplasie im kontralateralen Hoden.

## 9.1.3 Symptome

Die meisten Patienten präsentieren sich mit einem vergrößerten Hoden oder einer schmerzlosen Masse im Hodensack. Auch ein verkleinerter Hoden ist möglich. Von Schmerzen im Hodensack berichten etwa 20% der Patienten vor der Erstdiagnose. Aufmerksamkeit ist auch bei einem ziehenden Schmerz im Hodensack geboten. Bei 7% treten Hydrozele oder eine Gynäkomastie auf, als recht unspezifisches Symptom kommen Rückenschmerzen bei 10% vor. Ein kleiner Anteil der Patienten stellt sich aufgrund eines lokalen Traumas des Hodens vor. Dabei wird nicht davon ausgegangen, dass das Trauma selbst den Krebs ausgelöst haben kann, sondern dies nur die Aufmerksamkeit auf den Hoden und einen bereits vorhandenen Tumor lenkt. Kein Zusammenhang besteht mit einer Vasektomie.

## CHECKLISTE PATIENTENGESPRÄCH

### Allgemeine Fragen zu Hodenkrebs

1. Was genau ist Hodenkrebs?
2. Was ist ein Seminom/Nicht-Seminom? Ist es bösartig?
3. Gibt es erste Anzeichen und welche Symptome sind verdächtig?
4. Warum habe ich Hodenkrebs bekommen?
5. Wie hoch ist das Risiko, an Hodenkrebs zu erkranken?

## 9.2 Risikofaktoren und Prävention

Dieses Kapitel bezieht sich insbesondere auf Risikofaktoren und Präventionsmöglichkeiten bei Tumoren der Hoden. Grundlegende Faktoren, die Einfluss auf die Krebsentstehung und speziell auf die Entstehung urologischer Tumoren ausüben können, werden in > Kap. 1.2 besprochen.

Als mögliche Risikofaktoren für die Entstehung von Hodenkarzinomen werden verschiedene körperliche Faktoren diskutiert.

Mit geringerem **Körpergewicht** sinkt das Risiko, an einem Hodenkarzinom zu erkranken (OR 0,92; 95 % CI: 0,86–0,98,  $p < 0,011$ ), während es mit zunehmender **Körpergröße** steigt (OR 1,13; 95 % CI: 1,07–1,19;  $p < 0,001$ ). Für einen Zusammenhang zwischen **sportlicher Aktivität** im Jugendalter und dem Risiko für ein Hodenkarzinom gibt es aufgrund der mangelnden internen Konsistenz der Studien nur schwache Hinweise.

Ein **genetischer Einfluss** bezüglich der Entwicklung eines Hodenkarzinoms liegt bei Zwillingen vor. Wenn ein Zwilling erkrankt ist, ist das Risiko für den anderen Zwilling erhöht, ebenfalls zu erkranken (1,31; 95 % CI: 1,1–1,6). Dieses Risiko gilt sowohl für eineiige (1,4; 95 % CI: 1,2–1,8) als auch für zweieiige (1,3; 95 % CI: 1,0–1,7) Zwillinge.

Daneben wurde untersucht, ob **Rauchen** während der Schwangerschaft einen Risikofaktor für ein Hodenkarzinom beim Sohn darstellt. Dazu wurde die Konzentration von Cotinin (Stoffwechselprodukt von Nikotin) im Serum der Mutter bestimmt. Es konnte kein Zusammenhang nachgewiesen werden (OR 1,0; 95 % CI: 0,88–1,12).

## 9.2.1 Erkrankungen

Auch verschiedene Erkrankungen werden als Risikofaktoren für einen Hodentumor diskutiert.

Das Risiko von Patienten mit **Subfertilität**, an Hodenkrebs zu erkranken, ist erhöht (RR 1,68; 95 % CI: 1,22–2,31). Dies gilt auch, wenn kein ein- oder beidseitiger Hochstand des Hodens vorliegt (RR 1,59; 95 % CI: 1,28–1,98). Männer mit Hodenkrebs weisen vermehrt Spermaanomalien auf.

Möglicherweise ist eine **HIV-Infektion** mit einem erhöhten Risiko verbunden (OR 1,79; 95 % CI: 1,45–2,21). Für die Kinder-Infektionskrankheiten **Mumps, mumpsbedingte Orchitis oder Orchitis** allein konnte kein erhöhtes Risiko für testikuläre Keimzelltumoren nachgewiesen werden.

Auch Patienten mit einem **metabolischen Syndrom** haben kein höheres Risiko für Hodenkrebs als Gesunde.

### Hodendystopie

Bei einem Hodenhochstand ist das Risiko, an Hodenkrebs zu erkranken, erhöht (RR 2,75–8,00). Bei andauerndem Hodenhochstand (inguinal und abdominal) beträgt die Wahrscheinlichkeit für ein Seminom bis zu 74 %. Bei einem operativ korrigierten Hodenhochstand entwickelt sich dagegen eher ein Nicht-Seminom (63 %,  $p < 0,0001$ ).

Eine frühe Orchidopexie senkt das Risiko, an einem Hodenkarzinom zu erkranken. Dennoch bleibt ein erhöhtes Risiko bestehen. Dies gilt, wenn eine Orchidopexie später als im Alter von 10 Jahren (2- bis 6-fach erhöhtes Risiko) oder gar nicht durchgeführt wird (OR-Spannweite von 2,9–32,0) und auch bei einer frühen Orchidopexie (OR 5,8; 1,8–19,3).

## CHECKLISTE PATIENTENGESPRÄCH

### Hodenkrebs: Risikofaktoren und Prävention

1. Welche Faktoren haben Einfluss auf das Risiko, an Hodenkrebs zu erkranken?
2. Was ist ein Hodenhochstand?
3. Ich hatte als Kind einen Hodenhochstand. Was kann ich bezüglich des erhöhten Hodenkrebsrisikos tun?
4. Ein Familienmitglied ist an Hodenkrebs erkrankt? Besteht ein erhöhtes Risiko für Verwandte, ebenfalls Krebs zu bekommen?

## 9.3 Diagnostik

Wird eine testikuläre Raumforderung festgestellt, können mithilfe des Ultraschalls (7,5 MHz Schallkopf) die Größe, das Volumen und strukturelle Veränderung beider Hoden beurteilt werden.

Im Fall eines diagnostizierten Hodentumors, erfolgt – unabhängig von der Tumorart – eine Beurteilung der retroperitonealen Lymphknoten mittels Abdomen- und Becken und Torax-CT. Zusätzlich liefern die Tumormarker AFP, HCG und LDH Informationen über Art und Ausmaß des Tumors.

Eine zerebrale Bildgebung ist nur bei begründetem Verdacht auf Hirnmetastasen sinnvoll. Die europäische EAU-Leitlinie empfiehlt ein Schädel-CT oder -MRT bei Patienten mit nicht-seminomatösen Keimzelltumoren, multiplen Lungenmetastasen und schlechter Prognose in der IGCCG-Risikogruppe, sowie bei einem HCG-Wert über 10.000 IU/L.

Mithilfe der Biopsie und der histologischen Untersuchung wird die Diagnose eines Keimzelltumors gestellt. Die Erhöhung von AFP und Beta-HCG kann die Diagnose unterstützen. Erhöhtes Beta-HCG und LDH im Blut weisen auf ein Seminom hin. Eine AFP-Erhöhung schließt ein reines Seminom hingegen aus und ist Hinweis auf ein Nicht-Seminom.

### 9.3.1 Screening und Früherkennung

Bisher existieren für das Hodenkarzinom keine etablierten Screening- oder Früherkennungsverfahren.

Aktuelle Daten deuten einerseits darauf hin, dass Patienten mit Hodenkarzinom ohne Screening eine 95-prozentige Überlebensrate und eine ähnliche 10-Jahres-Überlebensrate aufweisen. Andererseits besteht aber auch eine direkte Korrelation zwischen Tumorstadium, Prognose und dem Zeitpunkt der Diagnosestellung. Insgesamt liegen nicht genug Daten in Bezug auf Vor- und Nachteile vor, um ein Screening-Programm zu rechtfertigen. Auch ist unklar, ob mögliche Nachteile eines Screenings, wie falsch-positive Resultate, Angst und Nebenwirkungen der Screening-Untersuchung, gegenüber den Vorteilen einer früheren Diagnosestellung überwiegen.

### 9.3.2 Anamnese und körperliche Untersuchung

Zu den primären Untersuchungen gehören Anamnese und körperliche Untersuchung, die insbesondere die Palpation der Hoden auf Schwellungen, Vorwölbungen oder Verhärtungen beinhaltet.

Auch Schwellungen der supraklavikulären Lymphknoten, die auf mögliche Fernmetastasen hindeuten, können durch eine körperliche Untersuchung ertastet werden.

Es ist unklar, ob eine ärztliche Untersuchung im Vergleich zu der selbstständigen Untersuchung eine höhere Genauigkeit für die Detektion von Hodenkarzinomen in einem frühen Stadium hat. Der Großteil der Tumoren wird durch zufällige Befunde der Patienten oder deren Partner entdeckt.

### 9.3.3 Bildgebung

#### Sonografie

Bei tastbarer skrotaler Schwellung kann ein Ultraschall (> Kap. 1.3.3) zwischen testikulären Raumforderungen und anderen intraskrotalen Schwellungen unterscheiden.

Die Sensitivität der Sonografie zur Bestätigung klinisch vermuteter testikulärer Forderungen beträgt fast 100%. Zusätzlich kann zwischen intra- und extratestikulärer Lokalisation unterschieden werden.

Die Größe einer Hodenläsion im Ultraschall korreliert mit der Malignität.

#### Computertomografie (CT)

Mithilfe einer Computertomografie (> Kap. 1.3.3) des Abdomens oder Beckens können retroperitoneale Lymphknoten mit einer Sensitivität von 65–96% beurteilt werden, wobei die Genauigkeit je nach Größe, Form und auch Tumorstadium variiert. Die Spezifität beträgt 81–100% und die diagnostische Genauigkeit 73–97%. Lymphknoten mit einer Größe von > 1 cm gelten als zumindest verdächtig für Metastasen.

Ein Thorax-CT ist die sensitivste Methode für mediastinale und thorakale Lymphknoten, um kleine subpleurale Knoten zu evaluieren, welche im Röntgenbild in bis zu 10 % der Fälle nicht dargestellt werden können. Die Spezifität des Thorax-CT ist niedrig.

Zum initialen Staging von Hodentumoren sollen Thorax-, Abdomen- und Becken-CT-Untersuchungen mit oralem und intravenösem Kontrastmittel genutzt werden. Falsch-positive Befunde können bei kleinen Raumforderungen (< 1 cm) der Lunge oder der Pleura vorkommen. Bei CT-Untersuchungen des Abdomens und Beckens liegt die falsch-negative Rate bei bis zu 30 %, unter anderem aufgrund der schwierigen Interpretation des Lymphknotenstatus ausschließlich basierend auf Morphologie und Größe.

Auch im Rahmen der Nachsorge werden CT-Untersuchungen alternativ MRT-Untersuchungen durchgeführt.

### Magnetresonanztomografie (MRT)

Das MRT (> Kap. 1.3.3) liefert keine zusätzlichen diagnostischen Informationen zu dem CT. In der Beurteilung des Beckens und des Abdomens sind beide Untersuchungen gleichwertig, das MRT ist jedoch weniger sensitiv in der Suche nach Lungenmetastasen. Es hat den Vorteil fehlender Strahlenbelastung.

Mit dem MRT können auch Metastasen im Gehirn oder Knochenmark diagnostiziert werden.

### Positronenemissionstomografie (PET)

Bisherige Daten zeigen keinen Vorteil einer zusätzlichen PET-Untersuchung zum CT-Scan beim initialen Staging. Bei Patienten mit klinischem Verdacht auf Hirn- oder Knochenmetastasen kann eine PET-Untersuchung des Hirns oder der Knochen durchgeführt werden.

Unter bestimmten Umständen (Residualtumor Seminom > 3 cm, > 6 Wochen nach Chemotherapie) kann das PET in der Nachsorge (> Kap. 9.6) sinnvoll sein.

## 9.3.4 Labordiagnostik

### Tumormarker

Etwa 40–60 % der Patienten mit **nicht-seminomatösen Keimzelltumoren** (NSGCT) haben einen erhöhten Beta-HCG-Wert (humanes Choriongonadotropin) und 50–70 % einen erhöhten AFP-Wert (Alpha-Fetoprotein) im Blut. Bei ca. 90 % der NSGCT-Patienten ist mindestens einer der beiden Marker erhöht. Die Sensitivität der Bestimmung beider Marker in Kombination beträgt 60–75 %, wobei die Werte je nach Labor variieren. Die Spezifität ist jedoch niedrig, da AFP bei einer Vielzahl von Tumorerkrankungen sowie bei Alkoholmissbrauch erhöht sein kann und HCG nach Alkohol- oder Cannabis-Konsum ebenso wie bei einem vorliegenden Hypogonadismus. Nach Orchiektomie dieser Tumoren sind AFP und HCG gute Indikatoren für Rezidive. Bei einer R0-Resektion ohne Rezidiv liegt die biologische Halbwertszeit bei 2–3 Tagen für HCG und bei 4–7 Tagen für AFP.

Als Seminome werden nur Tumoren mit einer reinen Seminom-Histologie und mit negativem Tumormarker AFP behandelt. Der Tumormarker AFP wird durch nicht-seminomatöse Zellen produziert, daher ist ein Nicht-Seminom mit einem erhöhten AFP-Serumspiegel assoziiert. Bei positivem Tumormarker AFP findet also in jedem Fall eine Therapie analog zum Nicht-Seminom statt, da davon auszugehen ist, dass ein nicht-erkannter Anteil einer Nicht-Seminom Histologie vorhanden ist. Hat ein Patient eine Mischform von Seminom und Nicht-Seminom, so ist gemäß der Therapiestrategie für Nicht-Seminome zu verfahren.

Beim Hodenkarzinom sind Tumormarker (AFP, LDH, Beta-HCG) somit prognose- und daher therapierelevant. Dies gilt insbesondere für Nicht-Seminome, aber auch für metastasierte Seminome, bei denen die Marker Hinweise auf ein Rezidiv geben können. LDH (Lactatdehydrogenase) dient als prognostischer Indikator bei Patienten mit nicht-seminomatösen Keimzelltumoren und wird zusammen mit AFP und HCG routinemäßig vor und nach Orchiektomie gemessen. Die Konzentration ist proportional zum Tumolvolumen. Bei fortgeschrittenem Tumorstadium ist LDH in 80 % der Fälle erhöht. Aufgrund der geringen Spezifität ist die Messung

von LDH jedoch nicht zur Diagnostik und Verlaufsbeobachtung von Hodentumoren empfohlen. Der LDH-Wert kann z. B. während der Chemotherapie auch aufgrund von Leberinfarkten erhöht sein.

### 9.3.5 Biopsie

Die Diagnose von intratubulären Keimzelltumoren der Hoden wird mittels Biopsie gestellt. Die Komplikationsrate liegt je nach Studie bei 3–20 %. Es kann zu Hämatom- und Ödembildung und in seltenen Fällen zu Hypogonadismus kommen, wobei diese Komplikationen in den meisten Fällen selbstlimitierend und nur temporär sind. Immunhistochemische Untersuchungen dienen der Diagnosestellung. Hier ist insbesondere der Marker PLAP (plazentare alkalische Phosphatase) von Bedeutung, der eine falsch-negative Rate von 0,5 % aufweist.

### 9.3.6 Staging und Grading

Für Hodenkarzinome wird kein histologisches Grading angewendet.

Mithilfe der TNM-Klassifikation der UICC (Union Internationale Contre le Cancer) erfolgt die Stadieneinteilung der Krebserkrankung. Das T-Stadium wird pathologisch nach radikaler Orchiektomie ermittelt. Zur Bestimmung des klinischen N- und des M-Stadiums kommen verschiedene klinische und bildgebende Verfahren zum Einsatz. Außerdem wird die Höhe der Tumormarker LDH, HCG und AFP im Blutserum gemessen.

Im Anschluss an eine Orchiektomie werden Patienten nach den Systemen der UICC und der IGCCCG (International Germ Cell Cancer Collaborative Group) in Prognosegruppen eingeteilt. Diese basieren einerseits auf radiologischen und klinischen Befunden und andererseits auf Messung der Tumormarker. Die radiologischen Untersuchungen beinhalten ein Abdomen-, Becken- und Thorax-CT, wobei laut europäischer ESMO-Leitlinie bei Seminompatienten ohne infradiaphragmale Metastasen im Re-Staging auf das Thorax-CT verzichtet werden kann.

### 9.3.7 Klassifikation

Es gibt grundsätzlich unterschiedliche Klassifikationssysteme für das Staging von Tumoren. Bei Hodenkarzinomen wird in erster Linie die TNM-Klassifikation verwendet. Sie ist dabei um eine S-Kategorie erweitert, die den Serumgehalt verschiedener Tumormarker widerspiegelt.

Bei metastasierten Hodentumoren gilt das Staging-System der IGCCCG. Es basiert auf der Lokalisation des Primärtumors und von Metastasen sowie dem Serumgehalt der Tumormarker AFP, LDH und HCG vor adjuvanter Chemotherapie. Die Patienten werden in prognostische Gruppen eingeteilt (gute und intermediäre Prognose sowie zusätzlich schlechte Prognose bei Nicht-Seminomen).

#### TNM-Klassifikation

Die klinische und die pathologische TNM-Klassifikation (> Tab. 9.1, > Tab. 9.2) der UICC gelten nur für Keimzelltumoren der Hoden. Die Einteilung in die S-Kategorie erfolgt anhand > Tab. 9.3. Die Stadiengruppierung der UICC (> Tab. 9.4) basiert auf der TNM-Klassifikation und bei Hodenkarzinomen zusätzlich auf den Werten der Serumentumormarker (S-Kategorie).

#### Andere Klassifikationssysteme

Von der IGCCCG wurde ein Staging-System für metastasierte Hodenkarzinome definiert (> Tab. 9.5). Es kategorisiert Patienten, bei denen aufgrund eines Keimzelltumors eine Orchiektomie durchgeführt wurde, vor einer adjuvanten Chemotherapie in Gruppen mit guter, mittlerer und schlechter Prognose. Dieses System wird gegenwärtig in einer großen europäischen Studie angepasst, da die Überlebensraten in allen Kategorien stark angestiegen sind und somit nicht mehr mit der Nomenklatur gut, mittel und schlecht korrelieren.

Tab. 9.1 Klinische TNM-Klassifikation

TNM-Klassifikation	Definition
<b>T</b>	<b>Primärtumor</b>
	Die Ausdehnung des Primärtumors wird nach radikaler Orchiektomie bestimmt (siehe pT). Falls keine radikale Orchiektomie vorgenommen wurde, wird TX angegeben.
<b>N</b>	<b>Regionäre Lymphknoten*</b>
NX	Regionäre Lymphknoten können nicht beurteilt werden
N0	Keine regionären Lymphknotenmetastasen
N1	Metastasierung in Form eines Lymphknotenkonglomerats oder in (solitärem oder multiplen) Lymphknoten, jeweils $\leq 2$ cm
N2	Metastasierung in Form eines Lymphknotenkonglomerats oder in multiplen Lymphknoten; $> 2$ cm und $\leq 5$ cm
N3	Metastasierung in Form eines Lymphknotenkonglomerats $> 5$ cm
<b>M</b>	<b>Fernmetastasen</b>
M0	Keine Fernmetastasen
M1a	Nichtregionäre Lymphknoten- oder Lungenmetastase(n)
M1b	Andere Fernmetastase(n)
* regionäre Lymphknoten = abdominale paraaortale, präaortale, interaortokavale, präkavale, parakavale, retrokavale und retroaortale Lymphknoten sowie Lymphknoten entlang der V. spermatica (nach skrotaler oder inguinaler Operation auch die intrapelvinen und inguinalen Lymphknoten)	

Tab. 9.2 Pathologische TNM-Klassifikation

TNM-Klassifikation	Definition
<b>pT</b>	<b>Primärtumor</b>
pTX	Primärtumor kann nicht beurteilt werden
pT0	Keine Anzeichen für Primärtumor (z. B. histologische Narbe im Hoden)
pTis	Intratubuläre Keimzelleplasie (In-situ-Karzinom)
pT1	Tumor auf Hoden und Nebenhoden beschränkt, ohne Blut-/Lymphgefäßinvasion (Tumor kann Tunica albuginea infiltrieren, nicht aber Tunica vaginalis)
pT2	Tumor auf Hoden und Nebenhoden beschränkt, mit Blut-/Lymphgefäßinvasion oder Tumor mit Ausdehnung durch die Tunica albuginea mit Befall der Tunica vaginalis
pT3	Tumor infiltriert Samenstrang (mit oder ohne Blut-/Lymphgefäßinvasion)
pT4	Tumor infiltriert Skrotum (mit oder ohne Blut-/Lymphgefäßinvasion)
<b>pN</b>	<b>Regionäre Lymphknoten*</b>
pNX	Regionäre Lymphknoten können nicht beurteilt werden
pN0	Keine regionären Lymphknotenmetastasen
pN1	Metastasen in Form eines Lymphknotenkonglomerats $\leq 2$ cm oder $\leq 5$ cm positive Lymphknoten, keiner $> 2$ cm
pN2	Metastasen in Form eines Lymphknotenkonglomerats $> 2$ cm und $\leq 5$ cm oder $> 5$ cm positive Lymphknoten, keiner $> 5$ cm oder extranodale Ausbreitung
pN3	Metastasen in Form eines Lymphknotenkonglomerats $> 5$ cm
<b>pM</b>	<b>Fernmetastasen**</b>
pM1a	Nichtregionäre Lymphknoten- oder Lungenmetastase(n) mikroskopisch bestätigt
pM1b	Andere Fernmetastase(n) mikroskopisch bestätigt
* regionäre Lymphknoten = abdominale paraaortale, präaortale, interaortokavale, präkavale, parakavale, retrokavale und retroaortale Lymphknoten sowie Lymphknoten entlang der V. spermatica (nach skrotaler oder inguinaler Operation auch die intrapelvinen und inguinalen Lymphknoten)	
** pM0 ist keine anwendbare Kategorie	

**Tab. 9.3** Serumentumormarker

Serumentumormarker (S)					
S	Serumentumormarker				
SX	Werte der Serumentumormarker nicht verfügbar oder nicht untersucht				
S0	Werte der Serumentumormarker innerhalb normaler Grenzen				
S1-S3	Wenigstens ein Serumentumormarker erhöht				
	LDH [N*]		HCG [mIU/mL]		AFP [ng/mL]
S1	<1,5 N	und	<5.000	und	<1.000
S2	1,5–10 N	oder	5.000–50.000	oder	1.000–10.000
S3	>10 N	oder	>50.000	oder	>10.000

\* N = obere Grenze des Normwerts für LDH; LDH = Lactatdehydrogenase; HCG = humanes Choriongonadotropin; AFP = Alpha-Fetoprotein

**Tab. 9.4** Stadiengruppierung Hodenkarzinom

Stadium	TNM-Klassifikation			S-Kategorie
0	pTis	N0	M0	S0, SX
I	pT1-pT4	N0	M0	SX
IA	pT1	N0	M0	S0
IB	pT2-pT4	N0	M0	S0
IS	jedes pT/TX	N0	M0	S1, S2, S3
II	jedes pT/TX	N1, N2, N3	M0	SX
IIA	jedes pT/TX	N1	M0	S0, S1
IIB	jedes pT/TX	N2	M0	S0, S1
IIC	jedes pT/TX	N3	M0	S0, S1
III	jedes pT/TX	jedes N	M1, M1a	SX
IIIA	jedes pT/TX	jedes N	M1, M1a	S0, S1
IIIB	jedes pT/TX jedes pT/TX	N1, N2, N3 jedes N	M0 M1, M1a	S2 S2
IIIC	jedes pT/TX jedes pT/TX jedes pT/TX	N1, N2, N3 jedes N jedes N	M0 M1, M1a M1b	S3 S3 jedes S

## CHECKLISTE PATIENTENGESPRÄCH

### Fragen zu Früherkennung und Diagnostik

1. Welche Untersuchungen werden bei Verdacht auf Hodenkrebs gemacht und welchen Nutzen haben sie?
2. Wie geht es weiter, wenn sich der Verdacht bestätigt? Sind weitere Untersuchungen notwendig?
3. Wie kann ich mich auf die Untersuchungen vorbereiten?
4. Welchen Nutzen hat die Untersuchung? Können Folgen oder Nebenwirkungen auftreten?
5. Was sollte der Arzt über mich wissen? (Gewohnheiten, Vorerkrankungen, Medikamente, Allergien ...)
6. Wie werden die verschiedenen Krankheitsstadien unterschieden?
7. Wie lautet die genaue Diagnose?
8. Wie sicher kann ich sein, dass die Ergebnisse richtig sind?
9. Ich habe Krebs – muss ich jetzt sterben?
10. Wie erzähle ich es ...?
11. Was passiert jetzt als Nächstes?
12. Wer entscheidet über die Therapie?
13. Was kann ich tun, wenn ich unsicher bin, ob die Therapie die richtige für mich ist?
14. Wie kann ich Alltagsverpflichtungen wie Berufstätigkeit, Kinderbetreuung oder Pflege von Angehörigen organisieren, während ich in Behandlung bin?

**Tab. 9.5** Staging-System für metastasierte Hodenkarzinome nach IGCCCG

Seminome		Nicht-Seminome	
Gute Prognose		Gute Prognose	
90 % aller Fälle 5-Jahres-OS > 90 %	Jede Primärlokalisation; keine nicht-pulmonalen viszeralen Metastasen; normaler AFP- und jeder HCG- und LDH-Wert	56 % aller Fälle 5-Jahres-PFS 89 % 5-Jahres-OS > 90 %	Primärtumor in Hoden/Retroperitoneum; keine nicht-pulmonalen viszeralen Metastasen; S1
Mittlere Prognose		Mittlere Prognose	
10 % aller Fälle 5-Jahres-OS > 80 %	Jede Primärlokalisation; keine nicht-pulmonalen viszeralen Metastasen; normaler AFP- und jeder HCG- und LDH-Wert	28 % aller Fälle 5-Jahres-PFS 75 % 5-Jahres-OS 80 %	Primärtumor in Hoden/Retroperitoneum; keine nicht-pulmonalen viszeralen Metastasen; S2
Schlechte Prognose		Schlechte Prognose	
gibt es beim Seminom nicht		16 % aller Fälle 5-Jahres-OS > 65 %	mediastinaler Primärtumor; nicht-pulmonale viszerale Metastasen; S3
PFS = progressionsfreies Überleben (Progression-free Survival); OS = Gesamtüberleben (Overall Survival); LDH = Lactatdehydrogenase; HCG = humanes Choriongonadotropin; AFP = Alpha-Fetoprotein			

## 9.4 Tumorthherapie

Männer mit Hodenkarzinomen bilden ein vergleichsweise junges Patientenkollektiv. Hodentumoren werden zudem häufig frühzeitig diagnostiziert. Es bestehen in den allermeisten Fällen sehr gute Heilungschancen, ein kurativer Therapieansatz ist auch bei fortgeschrittenen Tumorerkrankungen möglich. Durch den Einsatz von Cisplatin-basierten Kombinations-Chemotherapien können häufig auch ausgedehnt metastasierte Tumoren geheilt werden. Ferner ist die Prognose in frühen Stadien oft bei verzögertem Beginn der adjuvanten Therapie (im Moment des Fortschreitens der Erkrankung) nicht schlechter als bei sofortigem Beginn.

Hodenkarzinompatienten haben ein sehr gutes Langzeitüberleben. Allerdings sind sie über eine lange Zeit von Spätfolgen der Therapie und von Beschwerden im körperlichen und im psychosozialen Bereich betroffen. Dadurch gewinnen die Deeskalation der Therapie und auch die Nachsorge an Bedeutung.

Die Behandlungsoptionen bei Hodenkarzinomen umfassen:

- Orchiektomie (> Kap. 9.4.1)
- Retroperitoneale Lymphknotendissektion (RPLND) (> Kap. 9.4.1)
- Strahlentherapie (> Kap. 9.4.2)
- Chemotherapie und (> Kap. 9.4.3)
- Kombinationen aus Strahlen- und Chemotherapie (> Kap. 9.4.2)

Neben diesen Behandlungsmethoden, die sich direkt gegen den Tumor richten, gibt es weitere begleitende Therapiemaßnahmen und auch spezielle Behandlungsmöglichkeiten bei bestehenden Beschwerden, Folgen und Symptomen (> Kap. 9.5).

In der Regel wird zunächst während einer Operation eine inguinale Exploration vorgenommen. Bei unklarer intraoperativer Diagnostik erfolgt eine Biopsieentnahme bzw. die Tumorenukleation und die histologische Untersuchung am nicht fixierten Gewebe.

Bestätigt sich der Verdacht der Malignität, wird eine radikale Orchiektomie durchgeführt. Das Staging wird postoperativ vorgenommen. Tumorstadium und -histologie haben Einfluss auf die anschließende Therapie.

Üblich in der adjuvanten Situation sind je nach Tumorstadium und -histologie sowohl Chemo- als auch



in Ausnahmen die Strahlentherapie. Eine Dissektion der retroperitonealen Lymphknoten (RPLND) wird vor allem bei Nicht-Seminomen durchgeführt. In frühen Stadien ist Active Surveillance (> Kap. 9.4.5) vermehrt an die Stelle adjuvanter Therapien getreten.

Die Entscheidung über die adjuvante Therapie orientiert sich an der Stadieneinteilung (> Kap. 9.3.7).

Bei Patienten mit schwerwiegenden klinischen Symptomen durch einen ausgedehnt metastasierten Tumor kann die systemische Therapie bereits vor der Orchiektomie beginnen.

### 9.4.1 Allgemeines zur Operation

In der Regel werden Hodenkarzinome durch eine Operation entfernt. Lediglich bei einer ausgedehnten Metastasierung mit schwerwiegenden klinischen Symptomen wird primär eine Chemotherapie eingeleitet und der Tumor nach deren Abschluss entfernt.

Verschiedene Operationsverfahren können zur Entfernung eines Hodenkarzinoms infrage kommen.

#### Radikale Orchiektomie

Die Operation des Hodenkarzinoms wird als radikale Orchiektomie über die Leiste (inguinal) durchgeführt. Hierbei wird der vom Tumor befallene Hoden inklusive dem Samenstrang und Nebenhoden entfernt.

Für die Residualtumorresektion nach Abschluss der Chemotherapie gilt: Zusätzliche operative Prozeduren wie eine Nephrektomie oder eine partielle oder komplette Resektion der V. cava unter Einsatz von Prothesen für die Aorta sind bei bis zu 38 % der Patienten mit Seminom notwendig. Bei Patienten mit Nicht-Seminom betrifft es bis zu 25–30 %. Die Wahrscheinlichkeit für vaskuläre Eingriffe liegt bei Nicht-Seminom-Patienten mit mittelmäßigem oder hohem Risiko und residualer Raumforderung von > 5 cm bei 20 %.

Die Messung von AFP und HCG erfolgt vor einer Orchiektomie, 24 Stunden danach und dann einmal wöchentlich, bis der Normalwert ggf. erreicht ist. Persistierend erhöhte Werte im Blut sind ein Hin-

weis auf Makro- oder Mikrometastasen. Normalisieren sich die Werte, können Metastasen allerdings nicht mit Sicherheit ausgeschlossen werden.

Es ist ein Einsatz von Hodenprothesen möglich, wenn dieser aus kosmetischen Gründen vom Patienten gewünscht wird.

#### Organerhaltende Operation

Bei einem kleinen Hodenkarzinom (< 2 cm), bzw. einem Tumor, der weniger als 30 % der Gesamtgröße des Hodens einnimmt, kann eine organerhaltende Operation durchgeführt werden. Indikationen sind vor allem ein bilateraler Befall, ein Befall eines solitären Hodens oder eine kontralaterale Hodenatrophie.

Ein intraoperativer Ultraschall sowie Schnellschnittuntersuchungen unterstützen die R0-Resektion und die korrekte pathologische Einordnung der Tumormasse zur Planung des weiteren therapeutischen Vorgehens.

An die organerhaltende Operation schließt sich zwingend eine Bestrahlung mit 18–20 Gy an. Diese führt zwar zur Unfruchtbarkeit, eine Testosteronproduktion kann jedoch aufrechterhalten werden. Aufgrund der Streustrahlung ist bei gesundem kontralateralem Hoden eine Orchiektomie durchzuführen, da bei adjuvanter Radiatio eines teilresezierten Hodens eine Schädigung des gesunden Hodens nicht vermeidbar ist.

#### Retroperitoneale Lymphknoten-dissektion (RPLND)

Die retroperitoneale Lymphknoten-dissektion (RPLND) ist eine Standardoperation bei Nicht-Seminomen sowohl in der Primärtherapie als auch nach bereits erfolgter Chemotherapie. Hierbei werden die Lymphknoten im hinteren Bauchraum entfernt.

Zur Dissektion der retroperitonealen Lymphknoten wurden nervenschonende Verfahren entwickelt, die Komplikationen durch die Operation und das Risiko für Folgen wie zum Beispiel die retrograde Ejakulation minimieren. Nach der amerikanischen NCCN-Leitlinie ist die nervenschonende RPLND empfohlen innerhalb von 4 Wochen nach dem CT

und innerhalb von 7 bis 10 Tagen nach Überprüfung der Tumormarker, um ein akkurates präoperatives Staging zu sichern.

Die exakte Präparation der Blutgefäße erlaubt die Resektion des gesamten Lymphgewebes um und hinter den großen Blutgefäßen und reduziert so das Risiko für ein Rezidiv im Bestrahlungsfeld.

Im Vergleich zwischen einer laparoskopischen retroperitonealen Lymphadenektomie (L-RPLND) und einer offenen retroperitonealen Lymphadenektomie (RPLND) zeigen sich in Bezug auf die Heilungs- und Rezidiv- und Progressionsraten keine Unterschiede. Die Operationszeit bei der laparoskopischen Operation ist länger, der Krankenhausaufenthalt des Patienten jedoch kürzer und die Komplikationsrate geringer.

Nach einer Resektion der retroperitonealen Lymphknoten ist ein Rezidiv in diesem Bereich selten (< 5%). Rezidive in der Lunge kommen dagegen vor (10–12%) und treten in über 90% der Fälle innerhalb der ersten 2 Jahre nach der Operation auf. Eine niedrige Rate retroperitonealer Rezidive ist allerdings nur bei Durchführung der RPLND in spezialisierten Zentren erreichbar. Bei mangelnder Expertise in der Operation ist die Rezidivrate schlechter als bei einer Chemotherapie mit einem Zyklus BEP (Bleomycin, Etoposid und Cisplatin).

Nach der primären Resektion des Tumors kann bei einem **Nicht-Seminom im Stadium I** eine retroperitoneale Lymphknotendissektion (RPLND) folgen. Das Ausmaß des Eingriffs richtet sich nach dem Tumorstadium. Bei nachgewiesenem Lymphknotenbefall durch ein bildgebendes Verfahren wie etwa eine CT wird das Operationsfeld vergrößert, bei N0 wird nur ein kleineres Feld operiert.

Laut EAU-Leitlinie kann bei **Nicht-Seminomen im Stadium IIa** mit negativen Tumormarkern sofort eine RPLND durchgeführt werden. Alternativ kann zunächst abgewartet und anhand einer erneuten Evaluation nach 6 Wochen der Lymphknotenstatus überwacht werden.

Bei sofortiger RPLND bestimmt das pathologische Staging die weitere Therapie. Bei **Stadium IIa/b** kann der Patient entweder in die Nachsorge übergehen oder mit zwei Zyklen BEP adjuvant behandelt werden.

Wird nach Abwarten und erneuter Evaluation nach 6 Wochen eine Regression der Erkrankung

festgestellt, geht der Patient in die Nachsorge über. Bei unverändertem Status erfolgt eine RPLND. Bei vorhandenem Progress wird in diesem Fall erneut eine Bestimmung der Tumormarker vorgenommen. Sind diese positiv, empfiehlt die EAU-Leitlinie eine Chemotherapie mit 3 Zyklen BEP und ggf. zusätzlich eine Resektion der residualen Tumormasse. Sind die Tumormarker bei der erneuten Bestimmung weiterhin unauffällig, kann eine RPLND oder alternativ eine Chemotherapie durchgeführt werden.

Insgesamt liegt die Komplikationsrate in den vorliegenden Studien zur laparoskopischen retroperitonealen Lymphadenektomie bei Patienten mit Nicht-Seminomen im Stadium I bei etwa 15% (9,4–25,7%). In 2% der durchgeführten laparoskopischen Operationen treten retrograde Ejakulationen auf und in 1,7% wird eine erneute Intervention notwendig. Die Operationszeit ist länger als bei einer offenen Operation. In Bezug auf die Rezidivrate und die postoperative Therapie sind keine Unterschiede zwischen offener und laparoskopischer Operation festgestellt worden.

Bei etwa 18–30% der Patienten werden bei der RPLND Metastasen in den retroperitonealen Lymphknoten gefunden, was zu einem Re-Staging in Stadium II führt. Bei 10% der Patienten, bei denen keine retroperitonealen Metastasen gefunden werden, bilden sich im Laufe der Zeit Fernmetastasen. Werden vorhandene Metastasen nicht mit einer Chemotherapie behandelt, rezidivieren 31% der Patienten.

## Resektion von Residuen nach Chemotherapie

Generell wird die Resektion residueller Tumoren beim Seminom nicht empfohlen, kann jedoch im Einzelfall durchgeführt werden. Darüber hinaus kann eine ausgedehnte Fibrosierung des Gewebes die Operation erschweren, weshalb sie nur empfohlen wird, wenn der Resttumor klar abgegrenzt ist und eine R0-Resektion möglich erscheint.

Die Tumorhistologie kann an den verschiedenen Lokalisationen unterschiedlich sein, deshalb schließt das Auffinden von nekrotischem/fibrotischem Gewebe an einer Lokalisation nicht das Vorhandensein vitaler Tumormasse an einer anderen Lokalisation

aus. Diskordante Histologien werden insgesamt bei 35–50% der Patienten identifiziert.

Grundsätzlich wird eine nach der Chemotherapie durchgeführte retroperitoneale Lymphknotenresektion (RPLND) bilateral durchgeführt. Diese beinhaltet die Entfernung des lymphatischen Gewebes zwischen beiden Harnleitern von den Zwerchfellschenkeln zur Gabelung der iliakalen Beckenarterie. Die Begründung für dieses erweiterte Operationsfeld ist die größere Wahrscheinlichkeit für einen bilateralen Tumorbefall und der damit einhergehenden höheren Tumormasse. Ziel der Operation ist die komplette Resektion der residuellen Tumormasse im Gesunden. Die Tumorfreiheit der Resektionsränder darf bei dem Versuch, die Ejakulationsfähigkeit zu erhalten, nicht gefährdet werden. Denn auch bei einer Resektion von Residuen nach der Chemotherapie stellt die R0-Resektion einen unabhängigen Prognosefaktor dar.

### Resektion nach Chemotherapie beim Nicht-Seminom

Insgesamt sollte die Resektion innerhalb von 2–6 Wochen nach Ende der Chemotherapie erfolgen.

Wenn Residuen an unterschiedlichen Lokalisationen reseziert werden sollen, wird mit der Lokalisation begonnen, an der sich die größte Raumforderung befindet.

Die postchemotherapeutische Resektion der retroperitonealen Lymphknoten ist eine anspruchsvolle Operation. Die Vorbelastungen durch die bereits erfolgte Tumorthherapie wie etwa eine Bleomycin-assoziierte Einschränkung der Lungenfunktion können eine Herausforderung für Anästhesie sowie für die peri- und postoperative Pflege darstellen.

Patienten, die in spezialisierten Zentren behandelt werden, profitieren durch eine signifikante Reduktion der perioperativen Mortalität (0,8% vs. 6%). Auch die Rate an R0-Resektionen ist bei erfahrenen urologischen Chirurgen höher, was in einer geringeren Rezidivrate (3% vs. 16%) resultiert.

Falls technisch machbar erfolgt eine (möglichst nervenschonende) bilaterale Lymphknotenresektion. Eine hodenerhaltende Resektion ist nicht indiziert. Eine weitergehende Entfernung retroperitonealer Lymphknoten oder ggf. eine komplette para-aortale Lymphadenektomie kann durchgeführt wer-

den, erhöht jedoch die Gefahr für retrograde Ejakulation.

Insbesondere bei Patienten, bei denen ein großer Residualtumor nach einer Chemotherapie operiert werden soll, ist die präoperative Bildgebung wesentlich, um das Ausmaß der Operation und die Beteiligung vaskulärer Strukturen festzustellen. Eine MRT kann Aufschluss geben über eine Infiltration der Gefäßwände oder das Vorhandensein eines intrakavalen Thrombus. Eine Notwendigkeit für den Ersatz der Aorta besteht selten, geht aber häufig mit einer großen residuellen Tumormasse einher, die weitere benachbarte Strukturen einschließt und dadurch weitere operative Prozeduren erfordert wie eine Nephrektomie, eine Resektion der V. cava inferior, eine Leberresektion oder eine Resektion des Dünndarms. In der Mehrheit der Fälle enthalten Residualtumoren, die die V. cava infiltrieren, vitale Tumorzellen oder reife Teratome.

Die Durchführung einer laparoskopischen retroperitonealen Lymphknotenresektion nach Chemotherapie ist grundsätzlich möglich. Der EAU-Leitlinie zufolge wird sie nur bei erfahrenen Operateuren in spezialisierten Zentren empfohlen.

Risikofaktoren für ein Rezidiv nach erfolgter Resektion des Residualtumors sind eine unvollständige Resektion, eine große residuelle Tumormasse, ein hoher Anteil (> 10%) an vitaler Tumormasse, der Anteil embryonales Karzinom sowie der Proliferationsindex.

### Resektion nach Salvage-Chemotherapie

Die Operation von residueller Tumormasse nach einer erfolgten Salvage-Therapie kann einen kurativen Ansatz verfolgen.

Bei resektablem Tumor besteht die Möglichkeit der Heilung eines signifikanten Teils dieser Patienten durch eine Operation. Das 5-Jahres-Gesamtüberleben beträgt laut EAU 30–70%. Voraussetzung ist die vollständige Entfernung (R0-Resektion). Eine unvollständige Resektion verschlechtert die Prognose.

Es handelt sich dabei um eine technisch anspruchsvolle Operation, häufig sind benachbarte Organe und Strukturen mit betroffen.

Trotz erhöhter Werte der Tumormarker zeigen sich in 45–50% der entnommenen Gewebe reife Te-

ratome oder lediglich nekrotisiertes/fibrotisches Gewebe. Patienten, bei denen das entnommene Gewebe vitale Tumorzellen enthält, haben eine schlechtere Prognose und nur etwa ein Drittel erreicht langfristig ein krankheitsfreies Überleben.

### Salvage-Operation bei Rezidiv im Strahlenfeld

Bei Patienten mit Rezidiven im Bestrahlungsfeld besteht als letzte Möglichkeit für einen kurativen Therapieansatz die Wiederholung der Dissektion der retroperitonealen Lymphknoten (RPLND). Eine wiederholte RPLND führt in dieser Situation bei 67–75 % der Patienten zu einem Langzeitüberleben und kann mit akzeptabler Mortalität durchgeführt werden.

### Nebenwirkungen und Folgen der Operation

#### Folgen einer radikalen Orchiektomie

Die Entfernung eines einzelnen Hoden an sich hat nicht notwendigerweise Auswirkungen auf die sexuelle Funktion oder Fruchtbarkeit. Der verbliebene Hoden kann meist genug Hormone produzieren. Die Samenbildung jedoch ist bei Hodenkarzinompatienten auch im gesunden Hoden häufig eingeschränkt. Die Ursachen dafür sind noch nicht geklärt.

Teilweise ergeben Langzeitbeobachtungen auch bei einseitiger Orchiektomie und funktionalem kontralateralem Hoden Hinweise auf eine herabgesetzte Fertilität, sowie Beeinträchtigungen in den Bereichen Sexualität, Hormonfunktion und im psychosozialen Bereich.

#### Folgen der retroperitonealen Lymphadenektomie (RPLND)

Bei der Dissektion der retroperitonealen Lymphknoten können Nerven geschädigt werden, die für Ejakulation wichtig sind. Eine Schädigung dieser Nerven hat zur Folge, dass die Spermien beim Orgasmus nicht durch die Harnröhre nach außen, son-

dern nach innen in die Harnblase gelangen (retrograde Ejakulation). Durch nervenschonende Verfahren treten Nervenschädigungen durch die retroperitoneale Lymphadenektomie seltener auf.

Das Risiko für eine retrograde Ejakulation ist bei einer laparoskopischen Durchführung der retroperitonealen Lymphadenektomie (RPLND) nach einer chemotherapeutischen Vorbehandlung um ein Vielfaches erhöht.

Ferner werden bei der Durchführung einer laparoskopischen Lymphadenektomie vaskuläre Verletzungen mit einer Inzidenz von 2,2–20 % berichtet. Zu Darmverletzungen kommt es selten, wenn dann verlaufen sie jedoch potenziell katastrophal. Retrograde Ejakulationen treten in < 5 % der Fälle auf.

Spätfolgen können Lymphozelen und ein Aszites chylosus sein. Sehr selten werden auch Nervenverletzungen (Paraplexie in 0,6 % der Fälle), retroperitoneale Hämatome und Verletzungen der Harnwege berichtet.

### 9.4.2 Allgemeines zur Strahlentherapie

Beim Hodenkarzinom kann eine Strahlentherapie als adjuvante Therapie nach einer Orchiektomie eingesetzt werden. Da es durch die Bestrahlung zu Langzeitfolgen kommen kann (insbesondere zur Induktion von sekundären Malignomen), sind Nutzen und Risiken gegeneinander abzuwägen. Insbesondere da bei Patienten mit Hodenkarzinom die Heilungschancen und Langzeitüberleben meist ohne direkte postoperative adjuvante Bestrahlung gut sind und bei Auftreten eines Rezidivs größtenteils die Möglichkeit besteht, eine Salvagetherapie einzuleiten.

Im Vorfeld einer Radiotherapie erfolgt die Klärung der Patientenpräferenz hinsichtlich des Erhalts der Zeugungsfähigkeit und der Möglichkeiten zur Sperma-Konservierung. Wenn ein Konservierungswunsch besteht, wird der Samen vor Beginn der Bestrahlung genommen.

Der kontralaterale Hoden wird während der Bestrahlung durch eine Bleischürze geschützt.

Die Strahlentherapie beginnt erst nach der vollständigen Heilung der Operationswunde.

## Adjuvante Strahlentherapie des Seminoms im Stadium I

Wenn bei einem Seminom im Stadium Ia/b eine adjuvante Strahlentherapie durchgeführt wird, liegt die Gesamtdosis bei 20–24 Gy. Das Strahlenfeld umfasst die retroperitonealen paraaortalen Lymphknoten. Eine höhere Dosis von 30 Gy zeigt in Bezug auf die Rezidivrate keine besseren Ergebnisse, verstärkt jedoch die Nebenwirkungen der Radiotherapie.

In das Bestrahlungsfeld können auch die ipsilateralen iliakalen Lymphknoten eingeschlossen werden. Eine Bestrahlung der supradiaphragmatischen Lymphknoten ist nicht angezeigt.

Bei Patienten mit einem Seminom im Stadium I, die eine adjuvante Bestrahlung erhalten haben, beträgt die Rezidivrate 2–4 %.

Die SIGN-Leitlinie vergleicht eine adjuvante Bestrahlung der paraaortalen Lymphknoten mit einer Dosis von 30 Gy in 15 Fraktionen mit einer adjuvanten Bestrahlung der paraaortalen und der ipsilateralen Lymphknoten („Dog Leg“) und kommt zu dem Ergebnis, dass die Bestrahlung der paraaortalen Lymphknoten der „Dog Leg“-Bestrahlung in Bezug auf die Rezidivrate und das Gesamtüberleben gleichwertig ist, aber eine geringere akute Toxizität aufweist. Die SIGN-Leitlinie empfiehlt, bei Patienten ohne vorhergehende Beckenoperation, das Bestrahlungsfeld auf den paraaortalen Lymphknotenbereich zu beschränken. Bei Patienten mit vorhergehender Beckenoperation soll das Bestrahlungsfeld laut SIGN-Leitlinie ausgedehnt werden, um auch den ipsilateralen Bereich zu umfassen.

Die NCCN empfiehlt, bei vorhandenen Risikofaktoren für eine erhöhte Morbidität durch die Strahlentherapie, wie etwa einer vorausgegangenen Beckenoperation, von einer Bestrahlung abzusehen.

Eine ipsilaterale Beckenoperation (z. B. eine Leistenbruchoperation oder eine Ochidopexie) kann den Lymphabfluss des Hodens verändern. Infolgedessen wurde eine Bestrahlung der ipsilateralen iliakalen und inguinalen Lymphknoten auch bei Patienten im Stadium I empfohlen. Laut NCCN-Leitlinie sind andere Therapieansätze für diese Patienten vorteilhafter, weil bei der Bestrahlung von viel Gewebe das Risiko für Spätfolgen steigt.

Der NCCN-Leitlinie zufolge geht aus neueren Studien hervor, dass das Bestrahlungsfeld die retroperi-

tonealen Lymphknoten, aber nicht notwendigerweise die ipsilateralen renal hilären Knoten umfassen muss.

Das Strahlenfeld wird in der amerikanischen NCCN-Leitlinie wie folgt beschrieben: Die kaudale Feldgrenze entspricht der Unterkante des Lendenwirbelkörpers 5. Die kraniale Feldbegrenzung liegt bei der Oberkante des Brustwirbelkörpers 11. Lateral werden die Feldgrenzen ipsilateral durch den einzubeziehenden ipsilateralen Nierenhilus, kontralateral durch die Enden der lumbalen Wirbelkörperquerfortsätze definiert. Das Feld hat etwa eine Breite von 10 cm, die Lokalisation der Nieren innerhalb des Strahlenfeldes variiert von Patient zu Patient. Eine prophylaktische Bestrahlung des Mediastinums ist nicht indiziert.

Grundsätzlich gilt, dass die Strahlentherapie aufgrund der ausgeprägten Spättoxizität beim Seminom im CS1 in Deutschland wie auch anderen europäischen Ländern nur noch sehr selten durchgeführt wird. Selbiges gilt, wenn auch weniger ausgeprägt, für höhere Tumorstadien.

## Adjuvante Strahlentherapie beim Seminom Stadium IIa–IIb

Wird eine Bestrahlung durchgeführt, ist die übliche Gesamtdosis der Bestrahlung 30 Gy im Stadium IIa und 36 Gy im Stadium IIb. Das Strahlenfeld ist im Vergleich zur Bestrahlung im Stadium I erweitert und umfasst auch die ipsilateralen iliakalen Lymphknotenstationen. Das Bestrahlungsfeld entspricht einer modifizierten „Dog Leg“-Bestrahlung. Die Feldgrenzen können sich an den Knochenstrukturen orientieren. Die ipsilateralen „common, external, and proximal internal iliac lymphnodes“ sind mit in das Bestrahlungsfeld eingeschlossen. Die obere Feldgrenze liegt am unteren Rand des Brustwirbelkörpers 11, die untere Feldgrenze liegt am oberen Rand des Azetabulums. Die EAU-Leitlinie empfiehlt im Stadium IIb eine zusätzliche „Boost“-Bestrahlung der involvierten Lymphknoten mit 2 Gy  $\times$  3 bis 6 Gy.

Die NCCN-Leitlinie empfiehlt in der ersten Phase eine Bestrahlungsdosis von 20 Gy in 10 täglichen Fraktionen zu 2 Gy oder 25,5 Gy in 15 täglichen Fraktionen zu 1,7 Gy. In der zweiten Phase („cone down“) wird mit täglich 2 Gy bestrahlt bis die kumu-

lative Gesamtdosis etwa 30 Gy im Stadium IIa und 36 Gy bei Tumoren im Stadium IIb liegt. Eine prophylaktische Bestrahlung des Mediastinums ist nicht indiziert. Laut NCCN-Leitlinie ist es nicht notwendig, die ipsilateralen inguinalen Lymphknoten zu bestrahlen, es sei denn, der Patient hatte in der Vergangenheit eine ipsilaterale Beckenoperation (z. B. eine Leistenbruchoperation oder eine Orchidopexie).

### Nebenwirkungen der adjuvanten Strahlentherapie

Während der Bestrahlung können akute und transiente Beschwerden wie Verdauungsbeschwerden, Durchfall, Übelkeit und Erbrechen, Appetitmangel, generelle körperliche Schwäche, Fatigue und Leistungsabfall, Infektionsanfälligkeit, Beschwerden an der Harnblase, Haarausfall oder Hautirritationen auftreten. Die akuten Nebenwirkungen sind meist mild bis moderat. Schwere Strahlentherapie-induzierte Nebenwirkungen treten bei weniger als 2 % der Patienten auf. Zu mittelgradigen gastrointestinalen Beschwerden unter der Bestrahlung kommt es akut bei etwa 60 % der Patienten. Anhaltend sind sie jedoch nur bei etwa 5 % der Fälle. Eine medikamentöse Antiemese kann die Übelkeit deutlich verringern.

Grundsätzlich ist beim Einsatz einer Strahlentherapie das Risiko von Spätfolgen, speziell die Induktion von sekundären Tumoren, aber auch ein erhöhtes Risiko für Herz-Kreislaufkrankungen zu beachten. Diese Überlegungen sind gerade bei einem jungen Patientenkollektiv mit sehr hohem Anteil an Langzeitüberlebenden relevant. Aufgrund des Risikos für ein Zweitmalignom rät die EAU-Leitlinie von einer adjuvanten Bestrahlung bei jungen Patienten < 40 Jahren ab.

Zudem kann es zu Beeinträchtigungen der Furchtbarkeit kommen. Die Testosteronproduktion bleibt meist unbeeinträchtigt.

Die moderne Strahlentherapie bestrahlt kleinere Felder und nutzt geringere Strahlendosen als in der Vergangenheit. Es wird vermutet, dass auch die langfristigen Nebenwirkungen wie die Induktion von Sekundärtumoren bei modernen Bestrahlungsverfahren seltener auftreten.

### 9.4.3 Allgemeines zur medikamentösen Therapie

#### Chemotherapie

Bei Patienten mit Hodenkarzinom kann eine Chemotherapie adjuvant oder palliativ zum Einsatz kommen. Auch die neoadjuvante Gabe ist möglich, bislang aber experimentell.

#### Adjuvante Chemotherapie beim Seminom Stadium I

Eine adjuvante Chemotherapie des Seminoms im Stadium Ia/b kann als Monotherapie mit ein oder zwei Zyklen Carboplatin (AUC=7) erfolgen.

Ein Rezidiv nach Chemotherapie tritt meist in den retroperitonealen oder iliakalen Lymphknoten auf. Selten kann ein spät auftretendes Rezidiv auch Nicht-Seminom-Anteile enthalten. Im Thoraxbereich können ebenfalls Rezidive auftreten. Das Risiko beträgt im ersten bis dritten Jahr jeweils 1–9 % und fällt nach dem 3. Jahr auf unter 1 %.

#### Adjuvante Chemotherapie beim Nicht-Seminom Stadium I

Alternativ zu Active Surveillance kann bei Nicht-Seminomen im Stadium I eine Chemotherapie mit 1 oder 2 Zyklen BEP erfolgen.

Die Studienlage ergibt keinen Unterschied in Bezug auf die Anzahl der Zyklen (1 oder 2) und die resultierende Rezidivhäufigkeit. Entsprechend wurde 1 × PEB als adjuvante Therapie zum Standard. Verschiedene Studien haben gezeigt, dass bei einer adjuvanten Chemotherapie mit zwei Zyklen BEP die Rezidivrate bei Hodenkarzinompatienten im Stadium I bei unter 3 % liegt. Auch bei Patienten mit hohem Risiko wird die Rezidivrate auf etwa 3,5 % reduziert.

Die adjuvante Behandlung mit einem Zyklus BEP (2-Jahres Rezidiv-freies Überleben: 99,4 %; 95 % CI: 95,9 % bis 99,9 %) zeigte sich im Vergleich zu einer RPNLD (2-Jahres Rezidiv-freies Überleben: 91,4 %; 95 % CI: 87,2 % bis 95,5 %) signifikant überlegen in Bezug auf die Rezidivraten in den ersten beiden Jahren nach der Primärtherapie.

## Chemotherapie im Stadium II-III

Beim fortgeschrittenen Hodenkarzinom (Stadium II-III) besteht die Chemotherapie aus einem Therapieschema mit drei bis vier Zyklen BEP.

Bei Kontraindikationen für Bleomycin, wie z. B. bereits bestehende Beeinträchtigungen der Lungen- oder Nierenfunktion, Emphysem oder starkem Tabakkonsum (auch bei ehemaligen Rauchern) führt das Auslassen von Bleomycin zu einem schlechteren krankheitsfreien- und Gesamtüberleben. Deshalb wird bei einer Kontraindikation gegen Bleomycin entweder der Wirkstoff ersetzt oder die Anzahl der Zyklen gesteigert. Die antitumorale Wirkung von drei Zyklen BEP entspricht der von vier Zyklen EP.

## Palliative Chemotherapie

Die Standardchemotherapie in der **Erstlinie** wird mit Bleomycin, Etoposid und Cisplatin (BEP) durchgeführt. Die Anzahl der Zyklen variiert je nach Stadium und Risikoassessment.

Bei Kontraindikationen gegenüber Bleomycin kann der Wirkstoff weggelassen werden. In diesem Fall wird die Chemotherapie dann einen Zyklus länger gegeben.

Alternativ kann in der Erstlinie das PEI-Therapieprotokoll eingesetzt werden, welches sich aus Etoposid, Ifosfamid und Cisplatin zusammensetzt.

Im Vergleich von Carboplatin und Cisplatin führt Carboplatin zu einem höheren Risiko für Ereignisse wie einem Rückfall oder einer persistierenden Erkrankung. (RR2,51,  $P < 0,001$  und für Tod: RR2,21,  $P < 0,001$ ) als Cisplatin.

In der **Zweitlinientherapie** können Kombinationschemotherapien auf Basis von Cisplatin insgesamt Langzeitremissionsraten von etwa 50% erreichen. Chemotherapien in der Zweitlinie werden üblicherweise mit vier Zyklen einer Dreifachkombination durchgeführt. Zum Einsatz kommen Kombinationen aus Cisplatin und Ifosfamid mit entweder Etoposid (PEI), Paclitaxel (TIP), Vinblastin (VeIP) oder auch Gemcitabin (GIP). Es gibt keine randomisierten Studien, die diese Therapieregime miteinander verglichen haben. Aufgrund der hohen Hämatoxizität werden begleitend Wachstumsfaktoren (G-CSF) gegeben.

Bei Patienten mit bestehender **Platinresistenz**, intensiver Vortherapie oder mit refraktärem Keim-

zelltumor besteht die Option für eine Chemotherapie aus Kombination von Gemcitabin und Paclitaxel und/oder Oxaliplatin oder Etoposid.

## Salvage-Chemotherapie

Patienten mit metastasierendem Hodenkarzinom, die unter der Erstlinie progredient sind, können eine Salvage-Chemotherapie erhalten.

Eine Hochdosischemotherapie mit Carboplatin und Etoposid und Stammzelltransplantation führt bei der Mehrzahl der Patienten zu einer Komplettremission.

Im Vergleich zur konventionellen Salvagetherapie führt eine Hochdosischemotherapie mit anschließender autologer Blutstammzelltransplantation, die in der Salvagesituation eingesetzt wird, möglicherweise zu einem Überlebensvorteil. Allerdings sind die Ergebnisse aus Studien uneinheitlich und die Überlegenheit der Hochdosischemotherapie im Vergleich zu einer Salvage-Chemotherapie mit konventioneller Dosierung insgesamt umstritten.

## Nebenwirkungen der Chemotherapie

Eine Chemotherapie beim Hodenkarzinom kann zu verschiedenen Beschwerden führen. Diese sind unter anderem abhängig von der kumulativen Dosis der Chemotherapie, vorhandenen Komorbiditäten und weiteren onkologischen Behandlungsverfahren. Hauptsächlich kommt es zu pulmonalen und renalen Toxizitäten sowie Infertilität. Patienten berichten ebenfalls von Beeinträchtigungen durch Fatigue und von Beschwerden an den Schleimhäuten von Magen und Darm, die zu Durchfall oder Übelkeit und Erbrechen führen können. Aufgrund der Myelotoxizität steigt die Anfälligkeit für Infekte und es kann zu einer Anämie kommen. Außerdem entwickelt sich eine Alopezie.

Die akuten Nebenwirkungen einer Chemotherapie aus ein bis zwei Zyklen sind meist nur milde. Bei einer langen Nachbeobachtung zeigt sich allerdings, dass auch eine kurze Chemotherapie zu Langzeitfolgen (> Kap. 9.6) führen kann.

Bei länger andauernder Chemotherapie kann es unter anderem zu bleibenden Schäden an Lunge, Nieren und Nerven sowie zu einer Verschlechterung des Hörvermögens, zu Geschmacksstörungen, Hautveränderungen und zu Beeinträchtigungen der Fruchtbarkeit kommen.

# Erhältlich in jeder Buchhandlung oder im Elsevier Webshop



Abgedeckt ist die ganze Bandbreite der urologischen Tumoren. Alle tumorspezifischen Kapitel basieren auf dem aktuellen und evidenzbasierten Wissensstand der Onkologie und auf der Grundlage einer systematischen und umfangreichen Recherche.

Sie erfahren in Urologische Tumoren Wissenswertes über Krebsentstehung, Risikofaktoren, Diagnostik, Therapie, supportive Therapie sowie Palliativmedizin.

Flowcharts und Checklisten ergänzen den Text und unterstützen im Praxisalltag.

Für jedes verkaufte Exemplar spendet Elsevier € 1,- an die deutsche Krebsgesellschaft!

Urologische Tumoren

2018. 452 Seiten.

ISBN 978-3-437-21161-4

€ [D] 73,- / € [A] 75,10 / SFr 98,-

Empowering Knowledge

