

## **Optimierung der Therapie von Patienten mit Keimzelltumoren - Was sind die aktuellen Themen?**

### **Therapie des Seminoms im klinischen Stadium I**

Das Seminom im klinischen Stadium I (SEM CS I) ist eine der häufigsten Erstpräsentationen von Patienten mit Hodentumoren. Ca. 30% aller Patienten werden in diesem Stadium diagnostiziert, welches durch die klinische Untersuchung inklusive Palpation und Sonographie der Hoden, durch Computertomographien von Thorax und Abdomen sowie durch die Bestimmungen der Tumormarker Humanes Choriongonadotrophin (HCG), Alpha-Fetoprotein (AFP) und Laktatdehydrogenase (LDH) im Serum festgelegt wird. Bei erhöhten Tumormarkern muss zudem deren Normalisierung nach erfolgter Orchiektomie erfolgt sein. Eine AFP Erhöhung bedeutet immer Nicht-Seminom.

Die adjuvanten Therapieoptionen paraaortale Strahlentherapie mit 20 Gray und einmalige Gabe von Carboplatin in einer Dosierung AUC 7 wurde in einer großen prospektiven randomisierten Studie des Medical Research Council untersucht und im Jahr 2005 publiziert (Folie 4).<sup>1</sup> Die Langzeitergebnisse dieser Studie wurde auf der Jahrestagung der American Society of Oncology 2008 von Tim Oliver vorgestellt (Folie 5). Beide adjuvante Therapieverfahren sind sowohl bezüglich des progressionsfreien Überlebens als auch des Gesamtüberlebens gleich. Das progressionsfreie Überleben liegt bei beiden Verfahren bei ca. 95%, das Gesamtüberleben bei nahezu 100%. Carboplatin hat gegenüber der Strahlentherapie neben einer einfacheren Anwendung (ein versus zehn ambulante Therapietermine) den Vorteil von weniger Nebenwirkungen im Sinne von Müdigkeit und Abgeschlagenheit und ermöglicht eine schnellere Rückkehr in den Arbeitsalltag (Folie 6). Zur Vermeidung einer höheren Rezidivrate muss bei der Anwendung von Carboplatin jedoch auf die Dosierung AUC 7 unbedingt geachtet werden (Folie 7), womit Absolutdosen Carboplatin von 1100 mg oder mehr keine Seltenheit sind. Eine "Kappung" der Carboplatindosis bei einer bestimmten Obergrenze ist unzulässig.

Die Art der adjuvanten Therapie entscheidet auch über die Nachsorge. Während nach adjuvanter Strahlentherapie Rezidive früher auftreten, vorwiegend iliakal, mediastinal und cervikal lokalisiert sind und häufig klinisch erkannt werden, treten Rezidive nach Carboplatin später auf, sind vorwiegend paraaortal lokalisiert und werden vor allem durch gezielte CT Untersuchungen erkannt (Folien 8 und 9). Die Mehrzahl der Rezidive treten mit beiden Therapieverfahren innerhalb eines Zeitraumes von ca. 3 Jahren auf. Rezidive nach adjuvanter Strahlentherapie oder adjuvanter Therapie mit Carboplatin können durch drei Zyklen Chemotherapie mit Cisplatin, Etoposid und Bleomycin (PEB) geheilt werden.

Die dritte Therapiestrategie der "aktiven Surveillance" wird vorrangig von Kollegen aus Kanada praktiziert und empfohlen (Folie 10). Allerdings muss mit einer frühen Rezidivrate von 15% gerechnet werden, die zumeist abdominell lokalisiert sind. Eine "aktive Surveillance" setzt eine hohe Disziplin und Compliance sowohl seitens des begleitenden Arztes als auch des betroffenen Patienten voraus, wenn ausgedehnte Rezidive oder sogar Todesfälle vermieden werden sollen. Gerade in Deutschland mit einer sehr unübersichtlichen ambulanten Versorgungsstruktur sind die Voraussetzungen für eine aktive Surveillance nicht zuverlässig gegeben. Weiterhin haben sich nach aktuellen prospektiven Untersuchungen die von Warde et al. retrospektiv identifizierten Risikofaktoren nicht bestätigt, welche die Unterscheidung von Kollektiven mit hohem und niedrigem Rezidivrisiko erlaubt hätten (Folie 10). Die aktuellen europäischen Empfehlungen werden somit geändert werden müssen.<sup>2,3</sup> Dennoch vermeidet eine konsequent angewandte Surveillance Strategie die adjuvante Behandlung, die für diejenigen 85% der Patienten unnötig ist, die auch ohne adjuvante Behandlung rezidivfrei geblieben wären.

### **Therapie der "good risk" metastasierten Stadien des Seminoms und Nicht-Seminoms**

Unter den metastasierten Tumorstadien werden die meisten Patienten in einem "good prognosis" Stadium nach der IGCCCG Klassifikation diagnostiziert. <sup>4</sup> Diese Patienten benötigen eine Chemotherapie mit 3 Zyklen PEB (Folie 12). Der Einsatz von Carboplatin anstelle von Cisplatin ist nicht indiziert und der Gabe von Cisplatin klar unterlegen. Wird auf den Einsatz von Bleomycin verzichtet, ist ein vierter Zyklus Cisplatin und Etoposid erforderlich. <sup>2,3</sup> Eine kürzlich veröffentlichte Metaanalyse sowie ein Übersichtsreferat von Larry Einhorn auf dem ASCO 2009 unterstrichen jedoch die Überlegenheit von drei Zyklen PEB gegenüber der Therapiealternative von vier Zyklen Cisplatin und Etoposid ohne Einsatz von Bleomycin. <sup>5</sup>

Dennoch sollten "ältere" Patienten, solche mit bereits vorbestehenden Lungenerkrankungen oder einer eingeschränkten Diffusionskapazität für Kohlenmonoxid kein Bleomycin erhalten. Wenig bekannt ist, dass Bleomycin überwiegend renal eliminiert wird. Auch Patienten mit einer eingeschränkten Nierenfunktion < 80 ml/min sollten deshalb wegen der deutlich verlängerten Serumhalbwertszeit und dem dadurch erhöhten Risiko für Lungenfibrosen ebenfalls kein Bleomycin erhalten (Folie 13). <sup>6</sup>

### **Salvagetherapie rezidivierter und refraktärer Patienten**

Die Salvagebehandlung rezidivierter und refraktärer Patienten ist eine onkologische Herausforderung - grobe oder gröbste Therapiefehler sind auch heute noch häufig. Die Gründe hierfür sind in Folie 15 zusammengestellt. In einer retrospektiven Analyse des Berliner und Marburger Registers fanden sich bei ca. 2/3 mehrfach rezidivierter Patienten Therapiefehler, die im Zusammenhang mit dem Auftreten der Rezidive standen (Folie 16). <sup>7,8</sup> Problematisch und für weniger erfahrene Therapeuten meist verwirrend ist die Tatsache, dass rezidierte und refraktäre Patienten eine sehr heterogene Patientengruppe darstellen. Eine Vielzahl klinischer Variablen haben einen ganz erheblichen Einfluss auf den weiteren Krankheitsverlauf und müssen bei der Therapie dieser Patienten berücksichtigt werden (Folie 17). Dies konnte aktuell in einer großen retrospektiven Analyse mit fast 1500 Patienten der "*International Prognostic Factors Study Group*" bestätigt werden (Folie 18). Die Frage, ob die erste Salvagebehandlung bereits eine Hochdosischemotherapie einschließen sollte oder nicht, wird heiß debattiert und ist gegenwärtig Gegenstand laufender Untersuchungen (Folie 19). Die Frage soll ab 2011 in einer internationalen prospektiven randomisierten Studie geprüft werden (Folie 20).

### **Nachsorgekonzepte**

Die Nachsorge erfolgreich behandelter Patienten ist eine derzeit eine der größten therapeutischen "Unsicherheiten". Die immer noch häufig praktizierte Vorgehensweise "CT Thorax und Abdomen alle 3 Monate" ist wegen der damit verbundenen Strahlenbelastung selbst für Hochrisikopatienten obsolet. Eine kooperative Arbeitsgruppe von Kollegen aus der Schweiz und Österreich haben unter Mitwirkung von Mitgliedern der Deutschen Arbeitsgruppe Hodentumoren ein Nachsorgekonzept entworfen, das auf dem derzeit gesicherten Wissen basiert und ein sehr praxisorientiertes Nachsorgekonzept darstellt (Folie 21). <sup>9</sup> Das Konzept gründet auf der Tatsache, dass sowohl Rezidivrisiko "*Hazard*" (Folien 22 und 23) als auch Rezidivzeitpunkt und Rezidivlokalisationen von der Wahl der Primärtherapie abhängen. Das Nachsorgekonzept der Schweizer Kollegen ordnet auf dieser Grundlage den elf prinzipiellen Szenarien einer Primärtherapie die exakt dazu passende Nachsorgestrategie zu. Der Therapeut muss "nur" noch der gewählten Primärtherapie die dazu passende Nachsorgestrategie zu ordnen, das dann auf einer einzigen Din-A4 Seite die

Nachsorge- und Untersuchungsfrequenzen für die folgenden 10 Jahre enthält (Folien 24 bis 27).

### **Schlussbemerkung**

Allein wegen der zeitlichen Limitierung konnte auf das sehr wichtige Thema der besonderen Aspekte bei der Betreuung Langzeitüberlebender ("Survivorship") nicht eingegangen werden. Hier sei auf die Jahrestagung der DGHO 2011 in Basel sowie auf das nächste europäische Konsensusmeeting verwiesen, das im November 2011 in Berlin stattfinden wird.

### **Referenzen**

1. Oliver RTD, Mason MD, Mead GM, et al: Radiotherapy versus single-dose carboplatin in adjuvant treatment of stage I seminoma: a randomised trial. *Lancet* 366:293-300, 2005.
2. Krege S, Souchon R, Beyer J, et al: European Consensus Conference on Diagnosis and Treatment of Germ Cell Cancer: A Report of the Second Meeting of the European Germ Cell Cancer Consensus group (EGCCCG): Part I. *Eur Urol* 53:478-496, 2008.
3. Krege S, Souchon R, Beyer J, et al: European Consensus Conference on Diagnosis and Treatment of Germ Cell Cancer: A Report of the Second Meeting of the European Germ Cell Cancer Consensus group (EGCCCG): Part II. *Eur Urol* 53:497-513, 2008.
4. IGCCCG: International germ cell consensus classification: A prognostic factor-based staging system for metastatic germ cell cancers. *J Clin Oncol* 15:594-603, 1997
5. Feldman DR, Bosl GJ, Sheinfeld J, et al: Medical treatment of advanced testicular cancer. *JAMA* 299:672-684, 2008.
6. O'Sullivan JM, Huddart RA, Norman AR, et al: Predicting the risk of bleomycin lung toxicity in patients with germ-cell tumours. *Ann Oncol* 14:91-96, 2003.
7. Collette L, Sylvester RJ, Stenning SP, et al: Impact of the treating institution on survival of patients with "poor prognosis" metastatic nonseminoma. *J Natl Cancer Inst* 91:839-841, 1999
8. Lorch A, Neubauer A, Hackenthal M, et al: High-dose chemotherapy (HDCT) as second salvage treatment in patients with multiple relapsed or refractory germ-cell tumors. *Ann Oncol* 21:820-825, 2010.
9. Cathomas R, Helbling D, Stenner F, et al: Interdisciplinary evidence-based recommendations for the follow-up of testicular cancer patients: a joint effort. *Swiss Med Wkly* 140:356.369, 2010.