

10 Hodentumoren

Sabine Kliesch

10.1 Ätiologie und Risikofaktoren

Der maligne Keimzelltumor ist die häufigste maligne Tumorerkrankung des jungen Mannes zwischen dem 15. und 35. Lebensjahr und stellt 1% aller Krebserkrankungen, mit einem Altersgipfel für Nichtseminome bei 25 und für Seminome (40% aller Keimzelltumore, KZT) bei 40 Jahren. Die Inzidenz liegt nach Angaben des Robert-Koch-Instituts 2010 bei 12:100.000 Männern (www.rki.de). Somit hat sich Deutschland bezüglich der Inzidenz an die Spitze der europäischen Länder gesetzt.

Gesicherte Risikofaktoren für die Entwicklung eines Keimzelltumors (KZT) sind:

- kontralateraler Hodentumor
- Hodenhochstand (Maldeszensus testis) oder Hodenektopie (aktuell oder anamnestisch)
- Verwandte 1.° (Vater, Bruder) mit Hodentumorerkrankung
- Gonadendysgenese
- Infertilität

10.2 Primärdiagnostik

Leitsymptom des Hodentumors ist die schmerzlose Hodenschwellung. 30% der Patienten beklagen skrotale Schmerzen (wichtigste Fehldiagnose: Epididymitis). 90% der Hodentumoren sind maligne Keimzelltumoren (Seminome und Nichtseminome). Leydigzelltumoren (maligne/benigne) und andere benigne Hodentumoren (Sertolizelltumoren) sind mit 3% sehr selten, ebenso wie Metastasen anderer Malignome.

Die deutschen bzw. europäischen Konsensusempfehlungen zur Diagnostik und Therapie des Hodentumors empfehlen die folgenden diagnostischen Maßnahmen (Kliesch 2010; Krege et al. 2008).

- Anamnese (Risikofaktoren)
- Palpation der Testes (Konsistenz, Oberfläche)

- Skrotalsonografie (mind. 7,5 MHz) beider Testes
- Sonografie des Retroperitoneums/Abdomens
- Tumormarker im Serum: AFP und β -hCG, LDH

10.3 Primärtherapie

Besteht der Verdacht auf einen KZT, wird die Diagnose durch eine inguinale Freilegung und histologische Untersuchung gesichert. Es erfolgt als *Primärtherapie die hohe inguinale Ablatio testis*. Zusätzlich wird eine skrotale Biopsie des kontralateralen Hodens zum Ausschluss einer testikulären intraepithelialen Neoplasie (TIN) durchgeführt.

Darüber hinaus besteht die Möglichkeit, in das leere Skrotalfach eine *Hodenprothese* zu implantieren. Das Risiko für Sekundärinfektionen ist bei sachgerechter Handhabung gering.



Das histologische Ergebnis ist Voraussetzung für die Einteilung in seminomatöse oder nicht-seminomatöse Keimzelltumoren und Voraussetzung für die korrekte Therapie.

Liegt bereits bei Diagnosestellung ein Einzelhoden vor, so kann ein *organerhaltendes Vorgehen* unter der Voraussetzung einer normalen Leydigzellfunktion und eines sonographisch abgrenzbaren solitären Hodentumors < 2 cm Durchmesser angestrebt werden. Postoperativ ist bei allen Patienten mit Tumorenukleation eine skrotale Radiatio mit 20 Gy indiziert. Die Rezidivrate nach organerhaltender Tumorenukleation liegt bei bis zu 8%, bei 90% der Patienten kann langfristig die endogene Testosteronproduktion erhalten werden (Heidenreich et al. 2001; Giannarini et al. 2010).

10.4 Weiterführende Diagnostik: Ausbreitungsdiagnostik

Zur Planung der weiteren Therapie erfolgt die Ausbreitungsdiagnostik (<http://www.hodenkrebs.de>) (s. Tab. 1).

Die **Kernspintomografie** stellt heutzutage noch keine adäquate Ersatzbildgebung für die Abdomen-/Becken-CT-Untersuchung dar und bleibt Einzelfällen (Niereninsuffizienz, Kontrastmittelallergie) vorbehalten. Die MRT des Hodens hat keinen Stellenwert, da sie der Skrotalsonografie nicht überlegen ist.

Die **PET-Untersuchung** (Positronenemissionstomografie) hat zum heutigen Zeitpunkt keinen gesicherten Stellenwert in der Primärdiagnostik.

10.5 Endokrine und Fertilitäts-Diagnostik

Im Vordergrund neben der anstehenden Akutbehandlung des KZT mit exzellenten Heilungsraten steht die Gonadenschädigung. Spätestens vor Einleitung der weitergehenden Therapie muss mit dem Patienten das Gespräch über die Spättoxizität, und hier insbesondere Fertilitätsstörung und Testosteronmangel, geführt werden.

Tab. 1 Weitergehende Diagnostik des Keimzelltumors zur Stadieneinteilung und Therapieplanung (modifiziert nach Kliesch 2010, mit freundlicher Genehmigung der Elsevier GmbH)

Ausbreitungsdiagnostik

Histologie des Primärtumors (nach WHO)

Computertomographie von Abdomen/Becken und Thorax

Tumormarkerverlauf im Serum: AFP und β -HCG

Zusätzlich beim hämatogen metastasierten KZT

Skelettszintigraphie und Schädel-CT/Schädel-MR

Endokrine und Fertilitätsdiagnostik

Hormonstatus (FSH, LH und Testosteron)

Ejakulatuntersuchung bei Kinderwunsch

Kryokonservierung von Ejakulatspermien bei Kinderwunsch; bei Vorliegen einer Azoospermie: TESE (testikuläre Spermienextraktion)

Die Analyse von FSH, LH und Testosteron ist zunächst ausreichend. Bezüglich der Zeugungsfähigkeit ist dem Patienten die Möglichkeit der *Kryokonservierung von Spermien* anzubieten. Besteht eine Azoospermie, so muss die Möglichkeit der Hodengewebsentnahme zur *testikulären Spermienextraktion (TESE) mit Kryokonservierung* angeboten werden. Die zeitliche Verzögerung der weiteren Therapie durch diese Maßnahmen ist gering und stellt mit Ausnahme des vital bedrohten Patienten kein Problem dar. Optimal ist es, wenn die Samenanalyse mit Kryokonservierung vor der Ablatio testis erfolgt. Bei der Therapie des KZT kann es bereits durch die einseitige Ablatio testis zu einer Verminderung der Spermienkonzentration mit FSH-Erhöhung kommen (Kliesch et al. 2009).

! Vor beidseitiger Orchiektomie, Chemotherapie, testikulärer oder retroperitonealer Radiatio oder retroperitonealer Lymphadenektomie muss den Patienten mit potenziellem Kinderwunsch die Möglichkeit zur Kryokonservierung der Spermien als Zeugungsreserve gegeben werden.

Eine *retrograde Ejakulation* tritt bei der modifizierten retroperitonealen Lymphadenektomie in 10% der Fälle auf. Bei der nervschonenden retroperitonealen Lymphadenektomie oder Residualtumorresektion liegen die Raten der retrograden Ejakulation oder *Anejakulation* zwischen 30 und 50%, beim radikal-chirurgischen Vorgehen bei 100% (Heidenreich et al. 2003). Die retroperitoneale Radiatio führt zu einer meist reversiblen *Störung der Spermatogenese*. Die auf Cisplatin beruhende Standardtherapie des KZT führt akut zu einer *Azoospermie* mit erhöhten FSH-Werten. Die möglichen Langzeitfolgen der Chemo- oder Radiotherapie auf die Fertilität sind aufgrund der großen individuellen Empfindlichkeit nicht immer sicher einzuschätzen. Prognostisch ungünstig sind eine hohe Dosis der Chemotherapie und niedrige Ausgangswerte im Spermogramm. Bei den meisten Patienten kommt es zu einer zumindest partiellen

Erholung der Spermatogenese während des zweiten bis vierten Jahres nach Beendigung der Chemotherapie des Hodentumors. Eine permanente Azoospermie oder schwere Oligozoospermie ist bei Patienten mit einer kumulativen Gesamtdosis von über 600 mg/m² Cisplatin zu erwarten.

Ebenso tritt eine kompensierte Leydigzellinsuffizienz auf, die infolge einer Ablatio, Radiatio und Chemotherapie an der Erhöhung des LH-Wertes abgelesen werden kann. Die Testosteronspiegel bleiben jedoch zumeist im Normalbereich. Rund ein Viertel aller Patienten mit einem KZT erleiden langfristig einen vorzeitigen Testosteronmangel nach Abschluss der onkologischen Therapie, der bei entsprechender Symptomatik effektiv substituiert werden muss, um Langzeitschäden zu vermeiden (Kliesch 2003; Pühse et al. 2010; Hagnes et al. 2007).

10.6 Testikuläre intraepitheliale Neoplasie/bilaterale Hodentumoren

Die TIN ist eine obligate Präkanzerose, die bei 5–8% der Hodentumorpatienten im kontralateralen Hoden diagnostiziert werden kann. Man muss davon ausgehen, dass innerhalb von 7 Jahren 70% der TIN-Patienten im betroffenen Hoden einen manifesten Tumor aufweisen. Insbesondere bei Patienten, die ein Hodenvolumen < 12 ml aufweisen und jünger sind als 40 Jahre, ist eine kontralaterale Hodenbiopsie durchzuführen, da in dieser Patientengruppe das Risiko einer kontralateralen TIN bei 34% liegt!

Grundsätzlich ist die kontralaterale Biopsie bei allen empfehlenswert, da sie die Nachsorge vereinfacht und immerhin bei Kenntnis der TIN die Entstehung eines Zweitumors und damit die potenzielle Anorchie und erneute Metastasierung im Verlauf verhindern kann.

Die *Diagnostik der TIN* erfolgt möglichst simultan mit der Ablatio testis und unter Entnahme von mindestens *zwei Biopsien*. Die Diagnose wird anhand der typischen Morphologie und der immunhistochemischen positiven Reaktion mit dem Nachweis der plazentaren alkalischen Phosphatase (PLAP) oder anderen spezifischen Markern gestellt (Kliesch et al. 2003; Dieckmann et al. 2007; Bergmann u. Kliesch 2009).

Für die *Therapie der TIN* bestehen drei Therapieoptionen:

- inguinale Ablatio testis
- Radiatio des Hodens (20 Gy)
- Überwachung (Surveillance)

Die Standardtherapie besteht in einer Radiatio des Hodens mit 20 Gray (Gy) beim Einzelhoden. Die Leydigzellfunktion kann bei 75% der Patienten erhalten werden, ein Viertel entwickelt einen substitutionspflichtigen Testosteronmangel (Classen et al. 2003).

! Die Strahlentherapie des Hodens führt in jedem Fall zur vollständig irreversiblen Infertilität!

Bei gleichzeitig bestehendem unerfüllten Kinderwunsch und einem niedrigen Tumorstadium (Seminom Stadium I oder Nichtseminom Stadium I mit geringem Pro-

gressionsrisiko) kann eine aktive Überwachungsstrategie mit engmaschigen sonografischen Kontrollen angeboten werden. Der Patient sollte darin bestärkt werden, seinen Kinderwunsch u. U. auch mit Hilfe der Verfahren der assistierten Fertilisation zu erfüllen. Grundsätzlich sollte auch die Anlage eines Kryodepots empfohlen werden, da sich mit Fortschreiten der TIN die Ejakulatwerte weiter verschlechtern werden.

Bei gleichzeitig bestehendem Testosteronmangel aufgrund einer dauerhaften primären testikulären Schädigung mit Leydigzellinsuffizienz und Notwendigkeit der Testosteronsubstitution kann die zweizeitige Ablatio testis zur definitiven Therapie der TIN sinnvoll sein.

Ist aufgrund des Tumorstadiums die Polychemotherapie geplant, wird durch die cisplatinbasierte Chemotherapie bei rund 60–70% der Patienten die TIN ebenfalls zumindest vorübergehend therapiert. Das bedeutet, dass eine Re-Biopsie zur erneuten Evaluation des Vorhandenseins einer TIN im Verlauf erfolgen sollte und in Abhängigkeit vom Befund dann die Strahlentherapie entsprechend eingeleitet werden muss. Die Chemotherapie eradiziert die TIN nicht dauerhaft (Dieckmann et al. 2011). Da die TIN insgesamt ein seltenes Ereignis ist, das in der Literatur immer nur mit relativ kleinen Fallzahlen dokumentiert wird, ist jeder einzelne Fall mit besonderer Aufmerksamkeit zu behandeln, um möglichst den Verlust des Einzelhodens zu vermeiden.

10.7 Stadienabhängige Therapie der Keimzelltumoren

Für die Stadieneinteilung der Keimzelltumoren stehen zur Verfügung:

- das TNM-System in der UICC-Fassung von 2002,
- die klinische Klassifikation nach Lugano und
- die Einteilung in Prognosegruppen nach IGCCCG (Krege et al. 2008).

Erst in Abhängigkeit von der korrekten Stadien- und Prognoseeinteilung kann die Therapieentscheidung erfolgen (www.hodenkrebs.de). Die *stadiengerechte Therapieplanung* ist entscheidend für die Heilungswahrscheinlichkeit.

10.7.1 Therapie der Seminome

Stadium I

- keine Metastasen
- mit Risikofaktoren (high risk): Radiatio der infradiaphragmalen paraaortalen Lymphknotenstationen (20 Gy) oder Carboplatin-Monotherapie
- ohne Risikofaktoren (low risk): Surveillance

Stadium IIA/B

- Lymphknotenmetastasen retroperitoneal bis 2 cm (IIA) oder bis max. 5 cm (IIB)
- Radiatio der infradiaphragmalen paraaortalen Lymphknotenstationen und der ipsilateralen iliakalen Lymphknotenstationen mit 30 Gy (*Stadium IIA*) bzw. 36 Gy (*Stadium IIB*)



Stadium IIC/III

- Lymphknotenmetastasen retroperitoneal > 5 cm (IIC) oder Fernmetastasen
- cisplatinhaltige Chemotherapie (Standard: PEB, Alternativ: PEI)
- gute Prognosegruppe nach IGCCCG: 3 Zyklen
- intermediäre Prognose: 4 Zyklen PEB
- Eine Residualtumorresektion nach Abschluss der Chemotherapie im fortgeschrittenen Stadium erfolgt nur bei PET-positiven Residualbefunden oder Größenprogredienz des Residualtumors.

10.7.2 Therapie der Nichtseminome

Stadium I

- keine Metastasen
- mit Risikofaktoren (high risk) (Risiko der Metastasierung 50%): Polychemotherapie mit 2 Zyklen PEB (Albers et al. 2003; Krege et al. 2008)
- ohne Risikofaktoren (low risk) (Risiko der Metastasierung 20%): Surveillance (Albers et al. 2003; Krege et al. 2008)
- Die modifizierte retroperitoneale Lymphadenektomie kann eine Alternative sein, wenn Surveillance und/oder Chemotherapie abgelehnt werden oder nicht durchführbar sind.

Stadium IIA/B

- Lymphknotenmetastasen retroperitoneal bis 2 cm (IIA) oder bis max. 5 cm (IIB)
- nervenschonende Lymphadenektomie mit oder ohne adjuvante Chemotherapie im markernegativen Stadium IIA oder eine primäre Chemotherapie und spätere Residualtumor-Resektion beim markerpositiven Stadium IIA sowie beim Stadium IIB (markernegativ und markerpositiv)

Stadium IIC/III

- Lymphknotenmetastasen retroperitoneal > 5 cm (IIC) oder Fernmetastasen
- Stadium IIC oder III werden entsprechend ihrer Prognosekriterien therapiert (s.u.). Patienten mit guter Prognose erhalten drei Zyklen PEB, bei intermediärer oder schlechter Prognose vier Zyklen PEB (Cisplatin, Etoposid, Bleomycin).
- Residualtumoren beim Nichtseminom müssen unabhängig von der Größe der Restläsion vollständig chirurgisch reseziert werden (Albers et al. 2004; Krege et al. 2008).

In der Rezidivsituation wird die *Rezidivtherapie* bei Seminom/Nichtseminom mit alternativen Chemotherapieprotokollen mit PEI (Cisplatin, Etoposid und Ifosfamid) oder auch in der Salvage-Situation mittels Hochdosis-Chemotherapie (in Studienprotokollen) durchgeführt (Krege et al. 2008; Albers et al. 2011).

10.8 Prognose beim Keimzelltumor

Die Heilungsrate der Keimzelltumoren beträgt im Stadium I für Seminome und Nichtseminome 99–100% sowie im Stadium IIA/B mindestens 96%. In den fortgeschrittenen

metastasierten Stadien (mindestens IIC) liegt die Heilungswahrscheinlichkeit in Abhängigkeit von der Prognosegruppe bei 90% (gute Prognose, umfasst 56% der Patienten), bei 78% (intermediäre Prognose, umfasst 28% der Patienten) und bei ca. 45% in der schlechten Prognosegruppe (16% der Patienten).

10.9 Nachsorge

Die Nachsorge soll frühzeitig das Rezidiv erkennen, die therapiebedingten Spätschäden erfassen und ausreichend lang sein, ohne durch die radiologische Diagnostik die Toxizität zu erhöhen. Besonderes Augenmerk ist auf die Spätnebenwirkungen der Therapie zu richten (Cathomas et al. 2010; Souchon et al. 2011).

Literatur

- Albers P, Siener R, Kliesch S, Weissbach L, Krege S, Sparwasser C, Schulze H, Heidenreich A, de Riese W, Loy V, Bierhoff E, Wittekind C, Fimmers R, Hartmann M (2003) Risk factors for relapse in clinical stage I nonseminomatous testicular germ cell tumors: results of the German Testicular Cancer Study Group trial. *J Clin Oncol* 21, 1505–1512
- Albers P, Weissbach L, Krege S, Kliesch S, Hartmann M, Heidenreich A, Walz P, Kuczyk M, Fimmers R (2004) German testicular cancer study group. Prediction of necrosis after chemotherapy of advanced germ cell tumors: results of a prospective multicenter trial of the German Testicular Cancer Study Group (GTCSG). *J Urology* 171, 1835–1838
- Albers P, Algaba F, Cohn-Cedermark G, DeSantis M, Kliesch S, Moul JW (2011) Diagnosis, staging, and risk factors: Association Internationale d’Urologie/International Consensus in Urological Disease Consensus Meeting – Germ Cell Tumors, Shanghai, 2009. *J Urol*, in press
- Bergmann M, Kliesch S (2009) Biopsie und Histologie der Hoden. In: Nieschlag E, Behre HM (Hrsg.) *Andrologie: Grundlagen und Klinik der reproduktiven Gesundheit des Mannes*. 3. Aufl., Springer, Berlin, Heidelberg, 161–172
- Cathomas R, Helbling D, Stenner F, Rothermundt C, Rentsch C, Shahin O, Seifert HH, Zangg K, Lorch A, Mayer F, Beyrer J, De Santis M, Gillessen S (2010) Interdisciplinary evidence-based recommendations for the follow-up of testicular cancer patients: a joint effort. *Swiss Med Wkly* 240, 356–369
- Classen J, Dieckmann K, Bamberg M, Souchon R, Kliesch S, Kuehn M, Loy V (2003) Radiotherapy with 16 Gy may fail to eradicate testicular intraepithelial neoplasia: preliminary communication of a dose-reduction trial of the German Testicular Cancer Study Group. *Br J Cancer* 88, 828–831
- Dieckmann KP, Kulejewski M, Pichlmeier U, Loy V (2007) Diagnosis of contralateral testicular intraepithelial neoplasia (TIN) in patients with testicular germ cell cancer: systematic two-site biopsies are more sensitive than a single random biopsy. *Eur Urol* 51, 175–183
- Dieckmann KP, Matthies C, Kliesch S (2011) Carboplatin does not prevent contralateral testicular tumors in patients with seminoma. *J Clin Oncol* 29, 2944–2945
- Giannarini G, Dieckmann KP, Albers P, Heidenreich A, Pizzocaro G (2010) Organ-sparing surgery for adult testicular tumours: a systematic review of the literature. *Eur Urol* 57, 780–790
- Haugnes HS, Aass N, Fosså SD, Dahl O, Klepp O, Wist EA, Svartberg J, Wilsgaard T, Bremnes RM (2007) Components of the metabolic syndrome in long-term survivors of testicular cancer. *Ann Oncol* 18, 241–248
- Heidenreich A, Weißbach L, Hörtl W, Albers P, Kliesch S, Köhrmann KU, Dieckmann KP for the German Testicular Cancer Study Group (2001) Organ sparing surgery for malignant germ cell tumor of the testis. *J Urol* 166, 2161–2165
- Heidenreich A, Albers P, Hartmann M, Kliesch S, Köhrmann KU, Krege S, Lossin Ph, Weißbach L for the German Testicular Cancer Study Group (2003) Complications of primary nerve-sparing retroperitoneal lymph node dissection for clinical stage I nonseminomatous germ cell tumors of the testis: experience of the German Testicular Cancer Study Group. *J Urol* 169, 1710–1714

- Kliesch S (2003) Fertilität bei Patienten mit Hodentumorerkrankungen. *Onkologie* 9, 955–961
- Kliesch S (2004) Diagnostik und Primärtherapie des Hodentumors. *Urologe A* 43, 1494–1499
- Kliesch S (2010) Hodentumoren. In: Allolio B, Schulte HM (Hrsg.) *Praktische Endokrinologie*. 2. Aufl., Urban & Fischer, München, 397–402
- Kliesch S, Kamischke A, Cooper TG, Nieschlag E (2009) Kryokonservierung menschlicher Spermien zur Zeugungsreserve. In: Nieschlag E, Behre HM, Nieschlag S (Hrsg.) *Andrologie: Grundlagen und Klinik der reproduktiven Gesundheit des Mannes*. 3. Aufl., Springer, Berlin, Heidelberg, 515–531
- Kliesch S, Thomaidis T, Schütte B, Pühse G, Kater B, Roth S, Bergmann M (2003) Update on the diagnostic safety for detection of testicular intraepithelial neoplasia (TIN). *APMIS* 111, 70–75
- Krege S, Beyer J, Souchon R, Albers P, Albrecht W, Algaba F, Bamberg M, Bodrogi I, Bokemeyer C, Cavallin-Stähl E, Classen J, Clemm C, Cohn-Cedermark G, Culine S, Daugaard G, De Mulder PH, De Santis M, de Wit M, de Wit R, Derigs HG, Dieckmann KP, Dieing A, Droz JP, Fenner M, Fizazi K, Flechon A, Fosså SD, del Muro XG, Gauler T, Gecci L, Gerl A, Germa-Lluch JR, Gillessen S, Hartmann JT, Hartmann M, Heidenreich A, Hoeltl W, Horwich A, Huddart R, Jewett M, Joffe J, Jones WG, Kisbenedek L, Klepp O, Kliesch S, Koehrmann KU, Kollmannsberger C, Kuczyk M, Laguna P, Galvis OL, Loy V, Mason MD, Mead GM, Mueller R, Nichols C, Nicolai N, Oliver T, Ondrus D, Oosterhof GO, Ares LP, Pizzocaro G, Pont J, Pottek T, Powles T, Rick O, Rosti G, Salvioni R, Scheiderbauer J, Schmelz HU, Schmidberger H, Schmoll HJ, Schrader M, Sedlmayer F, Skakkebaek NE, Sohaib A, Tjulandin S, Warde P, Weinknecht S, Weissbach L, Wittekind C, Winter E, Wood L, von der Maase H (2008) 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; Part II. *Eur Urol* 53, 497–513
- Pühse G, Secker A, Kemper S, Hertle L, Kliesch S (2010) Testosterone deficiency in testicular germ-cell cancer patients is not influenced by oncological treatment. *Int J Androl* [Epub ahead of print]
- Souchon R, Hartmann M, Krege S, Lorch A, Mayer F, De Santis M, Gillessen S, Beyer J, Cathomas R (2011) Interdisciplinary evidence-based recommendations for the follow-up of early stage seminomatous testicular germ cell cancer patients. *Strahlenther Onkol* 187, 158–166

Webadressen

<http://www.hodenkrebs.de>

http://www.rki.de/clin_117/nn_203956/DE/Content/GBE/DachdokKrebs/KID/Lokalisationen/C62,templateId=raw,property=publicationFile.pdf/C62.pdf