

In dieser Ausgabe:

Hodenkrebs

Epidemiologie,
Pathogenese, Ätiologie
und Diagnose

Aussicht auf Heilung
bis in fortgeschrittene
Krankheitsstadien

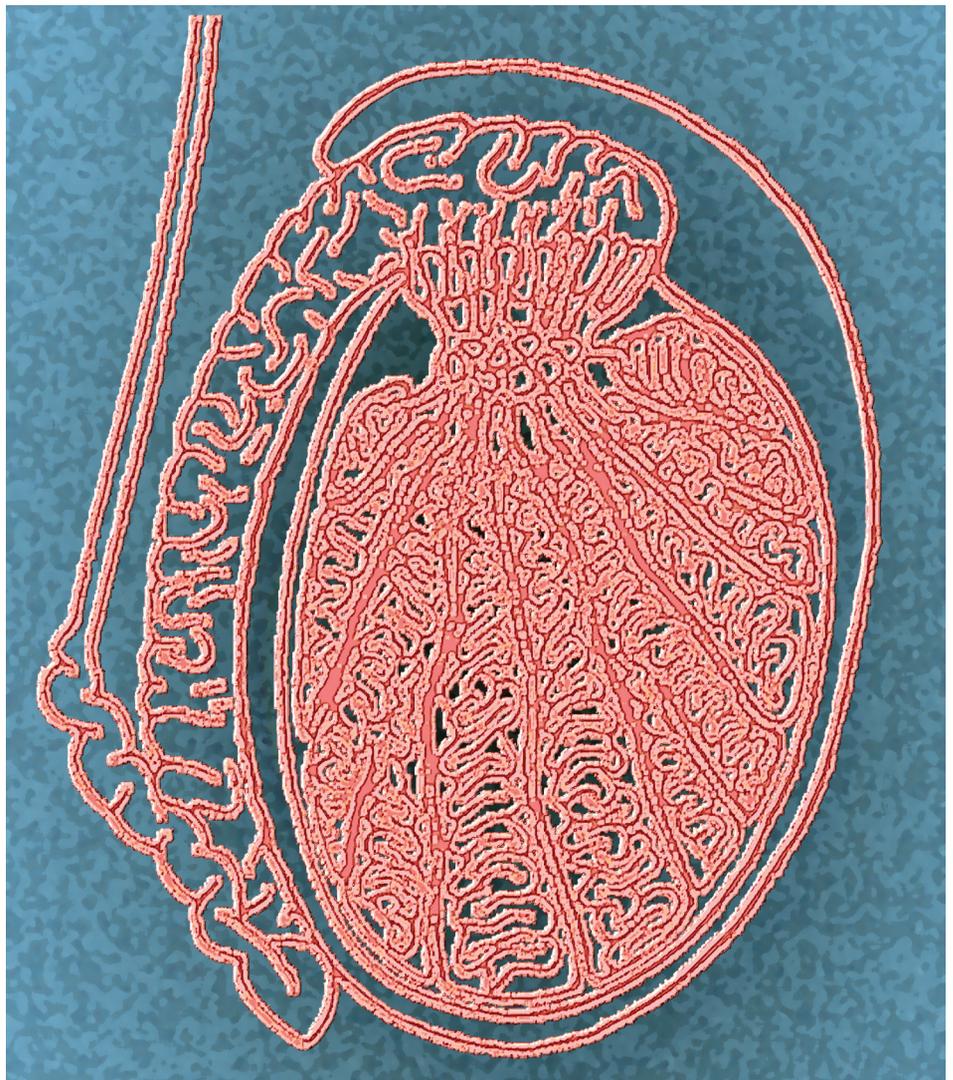
Behandlungsoptionen
bei rezidiviertem
Keimzellkrebs

Immuntherapie als
Rettungsanker bei
Cisplatin-refraktären
Tumoren?

Neuer Biomarker bei
testikulären Keimzell-
tumoren

Urologie

Laser zur Behandlung von
Belastungsinkontinenz



Anzeige

URO-ONKOLOGIE

- 4-21 **Keimzelltumore des Hodens**
Epidemiologie, Pathogenese, Ätiologie und Diagnose
- Hodenkrebs**
Aussicht auf Heilung bis in fortgeschrittene Krankheitsstadien
- Behandlungsoptionen bei rezidiviertem Keimzellkrebs nach Cisplatin-basierter Erstlinien-Kombinationschemotherapie
- Immuntherapie als Rettungsanker bei Cisplatin-refraktären Tumoren?
- Neuer Biomarker bei testikulären Keimzelltumoren
- Metastasierte Keimzelltumoren**
Große retroperitoneale Lymphadenopathie und Risiko für venösen Thromboembolismus
- Fehlende Zellprogrammierung führt zu Hodentumoren
- TIGER-Studie zur Heilung von Hodentumor-Patienten

MEDIZINRECHT

- 22-23 Außenseitermethoden im Arzthaftungsrecht

UROLOGIE

- 24-28 Laser zur Behandlung von Belastungsinkontinenz
Eine nebenwirkungsarme Therapie für leichte bis minderschwere Fälle

ANDROLOGIE

- 29-33 Berichte vom DVR-Kongress:
Reproduktion im Spannungsfeld von Medizin und Gesellschaft
Rolle des Andrologen bei der Betreuung des kinderlosen Paares

STELLUNGNAHME

- 34-35 Negative Nutzenbewertung des IQWiG
Prostatakarzinom-Screening mittels PSA-Test: Nutzen wiegt den Schaden nicht auf
Deutsche Gesellschaft für Urologie reicht Stellungnahme zum Nutzen des PCa-Screenings mittels PSA-Test ein
- 35 Impressum

Keimzelltumore des Hodens

Epidemiologie, Pathogenese, Ätiologie und Diagnose

Hodentumore betreffen am häufigsten Adoleszenten und junge erwachsene Männer. Unter den Geschwülsten machen testikuläre Keimzelltumore (TGCTs; testicular germ cell tumors) den Großteil aller Hodenkarzinome aus. Bei etwa drei von vier Hodenkrebs-Patienten wird der Tumor in einem frühen Stadium entdeckt. Die Keimzelltumore sind unter soliden Neoplasien insofern einzigartig, als sich der metastasierte Krebs heute in mehr als 80 % der Fälle mit Cisplatin-basierter systemischer Therapie ausrotten lässt. In biologischer Hinsicht scheinen sich TGCTs von anderen soliden Malignitäten zu unterscheiden. Sie bilden eine heterogene Gruppe von Neoplasien mit verschiedenartiger Histopathologie und klinischem Verhalten. Mehr als 90% der Neoplasien des Hodens stammen von Keimzellen ab. Als Ursachen kommen in erster Linie Kombinationen von genetischen und Umweltfaktoren in Frage.

Maligne Keimzelltumoren des Hodens sind insgesamt eine eher seltene Krebserkrankung. In Deutschland waren im Jahr 2016 nach den Krebsregisterdaten des Robert Koch-Instituts etwa 4.120 Neuerkrankungen registriert worden. Zuvor war die Inzidenz in den Industriestaaten nach der Mitte des

20. Jahrhunderts aus nicht geklärter Ursache beträchtlich angestiegen (Abb. 1) [1]. Neuere Daten des Robert Koch Instituts zeigen jedoch, dass die altersstandardisierte Erkrankungsrate in Deutschland zuletzt nahezu konstant geblieben ist.

Für Männer mit Hodenkrebs hat sich die Mortalitätsrate mit Einführung der Ci-

splatin-basierten Chemotherapie vor inzwischen mehr als 30 Jahren auf ein für andere solide Malignitäten unerreicht niedriges Niveau absenken lassen. Das Robert Koch Institut gibt die relative 5-Jahres-Überlebensrate mit ~97% an und bestätigt eine geringe Mortalität (157 Sterbefälle in 2017).

Bislang wurden längerfristige relative Überlebensdaten für TGCT-Patienten kaum publik gemacht. In diese Lücke stießen Kvammen et al. (2016), indem sie anhand des norwegischen Krebsregisters die Lebenserwartung von an Hodenkrebs erkrankten Männern zu der von Männern in der Gesamtbevölkerung in Beziehung gesetzt haben. Interessanterweise kamen sie zu dem Ergebnis, dass das relative Überleben für TGCT-Patienten – ungeachtet des bei der Diagnose vorliegenden Ausmaßes der Malignität – zwischen den Jahren 1953 und 2012 abgesunken ist [2]. Diese Tendenz setzte sich mit zunehmender Nachverfolgungszeit fort. Für Seminome fiel der anhaltende Abfall deutlicher aus als für Nichtseminome – obwohl das relative Überleben für Seminome allgemein höher war. Über die Ursachen des abnehmenden relati-

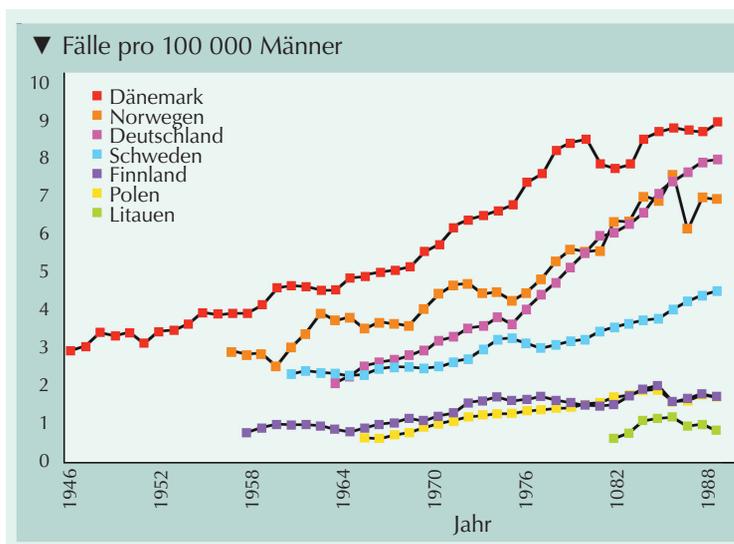


Abb. 1: Trends der altersstandardisierten Inzidenzraten von Hodentumoren in sieben bevölkerungsbezogenen Krebsregistern aus den Jahren 1944 bis 1988 [1].

ven Überlebens berichteten Kvammen et al. (2019): Sie ermittelten, dass in dem Zeitraum <5 Jahre nach der TGCT-Diagnose hauptsächlich tumorbedingt Verstorbene daran beteiligt sind. Späterhin fällt insbesondere eine vermehrte Sterblichkeit an Zweitkrebs – häufig des Magens, des Pankreas oder der Harnblase – ins Gewicht. Diese verursacht 65% der nicht auf Hodenkrebs zurückzuführenden Todesfälle. Die standardisierten Mortalitätsverhältnisse blieben auch nach ≥ 26 Jahren Follow-up erhöht. Dazu tragen wahrscheinlich die standardmäßige adjuvante Behandlung von Seminomen mit Strahlentherapie (1980–2007), aggressive Chemotherapien und möglicherweise angeborene Suszeptibilitäten wesentlich bei [3].

Histopathologische Einteilung der Hodentumore

Testikuläre Keimzelltumoren verkörpern eine diverse Gruppe von Tumoren, die nach heutiger Sichtweise von sich entwickelnden Keimzellen aus der frühen Fetalzeit abstammen. Den der Pathogenese von TGCTs zugrundeliegenden Mechanismen war durch die histologische Variabilität dieser Tumoren bisher nur schwer beizukommen. Ein besseres Verständnis des Prozesses wird durch die Integrierung der sich abzeichnenden Ergebnisse aus neuartigen molekularen Studien mit den klassischen morphologischen Entdeckungen erwartet [4].

In den primordialen Keimzellen werden die für die Pluripotenz-Eigenschaft kodierenden Gene bei der Differenzierung zu Spermatogonien allmählich supprimiert und sukzessive durch Keimzell-spezifische Gene ersetzt. Diese Gene sind während der normalen Entwicklung von Keimzellen streng durch epigenetische Modifizierung im Sinne der Expression von microRNAs und der DNA-Methylierung reguliert [5].

Es ist weithin akzeptiert, dass TGCTs bei Adoleszenten und jungen Erwachsenen aus aberranter Reifung der primordialen Keimzellen entstehen. Ihr Ursprung liegt wahrscheinlich in frühen Stadien der Embryogenese und scheint ein Teil des testikulären Dysgenese-Syndroms (TDS)

zu sein, bei dem einige frühe primordiale Keimzellen/Gonozysten aus nicht geklärt Ursache in ihrer Differenzierung blockiert sind und ihr frühes Markerprofil beibehalten [5].

Keimzelltumore entstehen größtenteils durch Progression einer intratubulären malignen Keimzelle mit vorwiegend morphologischen und immunhistochemischen Merkmalen einer Seminomzelle. Um diesen Eigenschaften und der In-situ-Lokalisation dieser Präkursor-Läsion Ausdruck zu verleihen, wurde für sie in der letzten World Health Organization (WHO)-Klassifikation der Hodentumore 2016 die Bezeichnung Keimzellneoplasie in situ (Germ cell neoplasia in situ; GCNIS) gewählt. Zugleich wurden die Keimzelltumore weitgehend in zwei Gruppen – aus GCNIS hervorgegangen

versus nicht aus GCNIS hervorgegangen – aufgeteilt (**Tabelle 1**) [6].

Aufgrund unterschiedlicher Behandlungsstrategien werden aus GCNIS hervorgegangene Keimzelltumoren des Hodens in die beiden Hauptkategorien Seminome und Nichtseminome unterteilt. Zusammen repräsentieren sie ca. 95 % aller testikulären Tumoren. Von den malignen Tumoren, die nur aus einem Zelltyp bestehen, sind etwa die Hälfte Seminome. Zur Kategorie der Nichtseminome gehören embryonale Karzinome, Teratome, Chorionkarzinome und Dottersackkarzinome sowie gemischte Tumore.

Die Hypothese des »fetalen Ursprungs« von TGCTs geht von einer Fehlentwicklung bei der Differenzierung der fetalen Keimzellen aus. Sie erklärt zugleich, dass Entwicklungsschritte, die die Pluri-

Tabelle 1: Klassifikation der Hodentumore [6 mod.]

Aus Keimzellneoplasien in situ (GCNIS) hervorgegangen

Seminom
Nichtseminom (nichtseminomatöse Keimzelltumore)
Embryonales Karzinom
Dottersacktumor (postpubertärer Typ)
Trophoblastische Tumore (z.B. Chorionkarzinom, trophoblastischer Plazentatumor)
Teratom (postpubertärer Typ) mit oder ohne maligne Transformation
Gemischte und nicht klassifizierte Keimzelltumore

Nicht aus GCNIS hervorgegangen

Spermatozytischer Tumor
Teratom (präpubertärer Typ)
Dottersacktumor (präpubertärer Typ)

Keimstrang-/Stromatumore (<5% aller Hodenkarzinome)

Leydigzelltumor
Sertolizelltumor
Granulosazelltumor
Gemischte und nicht klassifizierte Keimstrang-Stromatumore

Tumore, die Keimzellen und Keimstranganamenteile enthalten

Gonadoblastom
Sonstige Tumore (Anteil an allen Hodenkrebsen nicht eindeutig definiert)
Epitheliale Tumore vom ovariellen Typ
Hämangiom
Hämatolymphoide Tumore
Tumore der Sammelrohre und des Rete testis

potenz oder Differenzierung der Keimzellen regulieren, offenbar bei der malignen Transformation eine Rolle spielen. Ferner wird durch den fetalen Ursprung der Keimzelltumoren deren Hypersensitivität gegenüber DNA-schädigenden Einwirkungen (z. B. Strahlenexposition und Cisplatin-basierte Chemotherapie) verständlich. Zur Aufrechterhaltung der genomischen Integrität werden Spontanmutationen unterdrückt, und es fehlt ein G1-Checkpoint, so dass Apoptosen begünstigt und dadurch Zellen mit Mutationslast ausgemerzt werden [7]. Somit macht die enge Verbindung zwischen dem Phänotyp der Stammzellkomponenten beim Hodenkrebs und der totipotenten Vorläuferzelle (primordiale Keimzelle oder Gonozyt) Hodenkrebs aus onkofetaler Sicht sehr interessant [8].

Ätiologische Faktoren

Eine Causa des Hodenkrebses ist nicht sicher bekannt. Es wurden allerdings verschiedene Risikofaktoren identifiziert, die für testikuläre Keimzelltumoren prädestinieren oder mit diesen im Zusammenhang stehen. Als Contributio gilt insbesondere Kryptorchismus, durch den das Risiko für Hodenkrebs vier- bis achtfach erhöht ist. Dabei haben Männer, deren kryptorchider Hoden in der Bauchhöhle verblieben ist, das höchste Hodenkrebs-Risiko.

Positive Familienanamnese: Verwandte ersten Grades eines Hodenkrebs-Patienten haben ein höheres Risiko, ebenfalls an Hodenkrebs zu erkranken, als Männer im Bevölkerungsquerschnitt. Insbesondere für Brüder eines Betroffenen ist das Erkrankungsrisiko um den Faktor 8–10 erhöht. Die familiäre Häufung von Hodenkrebs bestätigte sich in einer großen bevölkerungsbasierten Studie, die zugleich eine Beziehung zu familiärem Non-Hodgkin-Lymphom und Speiseröhrenkrebs erkennen ließ [9].

Bei 2% der Hodenkrebspatienten entsteht innerhalb von 15 Jahren ein kontralateraler Hodentumor. Das entspricht dem 12-fachen relativen Risiko [10].

Eine In-utero-Exposition mit exogenen weiblichen Hormonen war in epidemiologischen Studien als möglicher Risiko-

faktor für Feten in Verbindung gebracht worden, späterhin einen malignen GCT zu entwickeln. Allerdings konnten in einer Studie von Shankar et al. (2006) dafür keine stichhaltigen Beweise vorgelegt werden [11].

Bildgebende Diagnoseverfahren

Nach der Anamneseerhebung folgt bei der Abklärung eines Verdachts auf Hodenkrebs die körperliche Untersuchung. Bei letzterer lassen sich Eigenschaften einer Raumforderung im Hoden ertasten. Die zugleich durchgeführte allgemeine Untersuchung kann helfen, potenzielle supraklavikuläre Metastasen, Fernmetastasen, tastbare abdominale Raumforderungen oder eine Gynäkomastie zu diagnostizieren.

Bei der sonographischen Untersuchung der Hoden lässt sich eine bis zu 95 %ige Sicherheit der Diagnose erreichen. Hodentumoren werden im homogenen Hodenparenchym typischerweise als inhomogene iso- oder hypoechogene Strukturen abgebildet.

Zum Nachweis retroperitonealer Lymphknotenmetastasen kann Ultraschall, bevorzugt aber eine Computertomographie (CT) des Bauchraums dienen. Die noch relativ jungen Erfahrungen mit der 18F-Fluorodeoxyglukose-Positronenemissionstomographie/Computertomographie (F-FDG PET/CT) wurden unlängst von Dotzauer et al. (2018) kompiliert dargestellt: Das bildgebende Verfahren kann dabei helfen, zwischen benignen und malignen Läsionen im Rahmen der primären Abklärung von Hodentumoren zu unterscheiden. Bei unklaren CT-Ergebnissen beim primären Staging von TGCTs kann die Anwendung der F-FDG PET/CT weitere Einblicke mit einem guten negativ prädiktiven Wert geben. F-FDG PET/CT ist allerdings nicht für die Tumornachsorge von Nichtseminomen empfohlen. Bei seminomatösen Keimzelltumoren empfehlen die aktuellen EAU-Leitlinien hingegen die Anwendung von F-FDG PET/CT zur Nachverfolgung von Residualtumoren >3 cm nach Chemotherapie [12].

Laukka et al. (2020) untersuchten prospektiv mit 50 Hodenkrebs-Patienten (46 Fälle mit retroperitonealen Metastasen),

ob die MRT mit diffusionsgewichteter Bildgebung der CT bei der Entdeckung retroperitonealer Lymphknoten-Metastasen ebenbürtig ist. Sie registrierten diesbezüglich unabhängig von der Größe der Lymphknoten keine signifikanten Unterschiede. Zum Schutz vor ionisierender Strahlung empfiehlt es sich daher, im Rahmen des Follow-up MRT an Stelle von CT einzusetzen [13].

Bei Verdacht auf Hodentumor ist in jedem Fall eine inguinale Exploration vorzunehmen. Der Samenstrang wird abgeklemmt und eine Probe des freigelegten Tumors zum Schnellschnitt gegeben. Je nach pathologischem Ergebnis (maligne oder benigne) wird die Ablatio testis durchgeführt oder eine organerhaltende Maßnahme angestrebt.

Die Sinnhaftigkeit einer kontralateralen Biopsie wurde auf einem Diskussionsforum mit Onkologen, urologischen Chirurgen, Radioonkologen, Pathologen und Grundlagenforschern im November 2011 von 43,1% der Teilnehmer nicht befürwortet, während 15,7%, 25,5% und 13,7% die Maßnahme entweder als optionale Untersuchung für das Staging, bei Hochrisiko-Keimzelltumoren bzw. generell bei allen Hodenkrebs-Patienten empfahlen [14].

Konventionelle Biomarker

Zur Diagnose bei Verdacht auf Hodentumore werden im Serum Biomarker bestimmt. Die klassischen Tumormarker α -Fetoprotein (AFP), humanes Choriongonadotropin (β -HCG) und Laktatdehydrogenase (LDH) sind neben dem Diagnosezweck auch in das Tumorstaging integriert.

Massiv erhöhte β -HCG-Werte von mehr als 10.000 IU/l kommen nahezu ausschließlich bei Patienten mit Keimzelltumoren vor. Geringere Werte werden hingegen auch bei anderen Karzinomen (z.B. Bronchialkarzinom, Magenkarzinom) erreicht. Bei 40-60% der Patienten mit einem nicht-seminomatösen Keimzelltumor wird eine Erhöhung des β -HCG gemessen. Deutlich erhöhte Werte sind vor allem für embryonale Karzinome und Chorionkarzinome charakteristisch. Beim Seminom weist ein erhöhtes β -HCG auf

synzytiotrophoblastäre Zellen im Tumorgewebe hin.

Alpha-Fetoprotein ist bei 50-70% der Patienten mit nicht-seminomäsem Keimzelltumor erhöht. Von reinen Seminomen wird AFP nicht produziert. Pathologisch erhöhte AFP-Werte findet man allerdings auch bei chronischen Lebererkrankungen, bei gastrointestinalen Tumoren und beim hepatozellulären Karzinom. Aber nur bei letzterem und bei Keimzelltumoren kommen Werte höher als 10.000 mg/l vor.

Die LDH ist ein für Hodenkrebs sehr unspezifischer Marker. Dennoch kann LDH insbesondere beim fortgeschrittenen Seminom das Therapiemonitoring wie auch die sich anschließende Verlaufskontrolle sinnvoll unterstützen. Ihre Korrelation mit der Tumormasse dient als prognostischer Faktor in der Beurteilung fortgeschrittener Tumoren.

Optional kann auch plazentare alkalische Phosphatase (PLAP) bestimmt werden. Ihre Verwendung liegt insbesondere in der Verlaufskontrolle von Patienten mit einem Seminom. Bei Rauchern ist aber an falsch positive PLAP-Werte zu denken.

microRNAs als Biomarker

Da die klassischen Tumormarker AFP, β -HCG und LDH nur in einem Teil der Keimzelltumore exprimiert werden bzw. aussagekräftig sind, wird seit längerem nach neuen Serum-Biomarkern gefahndet. Dabei hatten sich unter anderen Kandidaten insbesondere die microRNA des miR-371-3-Clusters als aussichtsreich erwiesen. Die miRNA-Moleküle bleiben in extrazellulären Flüssigkeiten stabil und können mittels quantitativer Polymerase-Kettenreaktion bestimmt werden [15, 16]. Aus verschiedenen miRNA-Kandidaten ging miR371a-3p als dasjenige RNA-Molekül hervor, das offenbar am ehesten die Voraussetzungen eines aussagekräftigen Biomarkers erfüllt. Es kann als sensitiver Tumormarker bei Patienten mit TGCT zur Entdeckung eines Rezidivs wertvolle Dienste leisten. Alles in Allem korrelierte der Serum-miR-371a-3p-Spiegel hinlänglich mit dem jeweiligen Erkrankungszustand und dem Ansprechen auf die Behandlung [17, 18].

Auch als M371-Test bezeichnet empfiehlt sich MicroRNA-371a-3p nach weiterer Validierung für die klinische Anwendung. Dieckmann et al. (2019) berichteten, dass der M371-Test die klassischen Marker für TGCTs mit einer Sensitivität und Spezifität >90% übertrifft [19, siehe Referat S. 19].

Aus den bisherigen Studien mit miR-371a-3p war zumeist berichtet worden, dass keine Expression des Markers in Teratomen nachzuweisen sei. Dagegen fanden Belge et al. (2020), dass die Serum-miR-375-3p-Spiegel bei Teratom-Patienten sich nicht von denen der anderen GCT-Patienten unterscheiden. Somit eigneten sich miR-375-3p offensichtlich nicht dazu, Teratome gegenüber anderen GCTs und Kontrollen abzugrenzen [20]. Im Rahmen einer Fallstudie erkannten Lembeck et al. (2020) MiR-371a-3p in Serumproben mit erhöhtem AFP-Spiegel bei TGCT-Patienten als verlässlichen Biomarker zur Unterscheidung zwischen spezifischem und nicht-spezifischem AFP-Anstieg [21].

Fazit

Störungen bei der männlichen Keimzellentwicklung können zur Bildung testikulärer Keimzelltumoren führen, die als Teratome, Seminome und Nichtseminome klassifiziert werden. Der embryonale Ursprung maligner Keimzelltumoren verleiht ihnen ein biologisches und klinisches Verhalten, das unter den soliden Krebsformen bei Erwachsenen einzig ist. Dies kommt unter anderem in der hohen Sensitivität gegenüber DNA-schädigenden Noxen zum Ausdruck.

Die Rolle der konventionellen Tumormarker AFP, β -HCG und LDH zur Diagnose von testikulären Keimzelltumoren könnte zukünftig durch microRNAs mit signifikant höherer Sensitivität und Spezifität in Anspruch genommen werden. Als bildgebendes Verfahren bei der Abklärung eines Verdachts auf Hodenkrebs kommt in erster Linie die sonographische Untersuchung der Hoden zu Anwendung. Mit der F-FDG PET/CT kann zwischen benignen und malignen Läsionen im Rahmen der primären Abklärung von Hodentumoren unterschieden werden. jfs ◀

- [1] Huyghe E1, Matsuda T, Thonneau P, 2003. Increasing incidence of testicular cancer worldwide: a review. *J Urol* 170:5-11.
- [2] Kvammen Ø, Myklebust TÅ, Solberg A, et al. 2016. Long-term relative survival after diagnosis of testicular germ cell tumor. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 25:773-779.
- [3] Kvammen Ø, Myklebust TÅ, Solberg A, et al. 2019. Causes of inferior relative survival after testicular germ cell tumor diagnosed 1953-2015: A population-based prospective cohort study. *PLoS One* 14:e0225942.
- [4] Cheng L, Lyu B, Roth LM. 2017. Perspectives on testicular germ cell neoplasms. *Hum Pathol* 59: 10-25.
- [5] Baroni T, Arato I, Mancuso F, et al. 2019. On the origin of testicular germ cell tumors: from gonocytes to testicular cancer. *Front Endocrinol* 10: 343.
- [6] Moch H, Cubilla AL, Humphrey PA, et al. 2016. The 2016 WHO classification of tumours of the urinary system and male genital organs – part A: renal, penile, and testicular tumours. *Eur Uro* 70:93-105.
- [7] Hong Y, Stambrook PJ, 2004. Restoration of an absent G1 arrest and protection from apoptosis in embryonic stem cells after ionizing radiation. *PNAS* 101:14443-14448.
- [8] Rijlaarsdam MA, Looijenga LHJ, 2014. An oncological and developmental perspective on testicular germ cell cancer. *Semin Cancer Biol* 29:59-74.
- [9] Nordsborg RB, Meliker JR, Wohlfahrt J, et al. 2011. Cancer in first-degree relatives and risk of testicular cancer in Denmark. *Int J Cancer* 129:2485-2491.
- [10] Fosså SD, Chen J, Schonfeld SJ, et al. 2005. Risk of contralateral testicular cancer: a population-based study of 29,515 U.S. men. *J Natl Cancer Inst* 97:1056-1066.
- [11] Shankar S, Davies S, Giller R, et al. 2006. In utero exposure to female hormones and germ cell tumors in children. *Cancer* 106:1169-1177.
- [12] Dotzauer R, Thomas C, Jäger W. 2018. The use of F-FDG PET/CT in testicular cancer. *Transl Androl Urol* 7:875-878.
- [13] Laukka M, Mannisto S, Beule A, et al 2020. Comparison between CT and MRI in detection of metastasis of the retroperitoneum in testicular germ cell tumors: a prospective trial. *Acta Oncologica* doi.org/10.1080/0284186X.2020.1725243
- [14] Beyer J, Albers P, Altena R, et al. 2013. Maintaining success, reducing treatment burden, focusing on survivorship: highlights from the third European consensus conference on diagnosis and treatment of germ-cell cancer. *Ann Oncol* 24:878-888.
- [15] Belge G, Dieckmann K-P, Spiekermann, et al. 2012. Serum levels of microRNAs miR-371-3: A novel class of serum biomarkers for testicular germ cell tumors? *Eur. Urol* 61:1068-1069.
- [16] Dieckmann K-P, Spiekermann M, Balks T, et al. 2012. MicroRNAs miR-371-3 in serum as diagnostic tools in the management of testicular germ cell tumours. *Br J Cancer* 107:1754-1760.
- [17] Dieckmann KP, Radtke A, Spiekermann M, et al. 2017. Serum levels of microRNA miR-371a-3p: a sensitive and specific new biomarker for germ cell tumours. *Eur Urol* 71:213-220.
- [18] Terbuch A, Adiprasito JB, Stiegelbauer V, et al. 2018. MiR-371a-3p serum levels are increased in recurrence of testicular germ cell tumor patients. *Int J Mol Sci* 19:3130.
- [19] Dieckmann K-P, Radtke A, Geczi L, et al. 2019. Serum levels of microRNA-371a-3p (M371 Test) as a new biomarker of testicular germ cell tumors: results of a prospective multicentric study. *J Clin Oncol* 37:1412-1423.
- [20] Belge G, Grobelny F, Matthies C, et al. 2020. Serum level of microRNA-375-3p is not a reliable biomarker of teratoma. *In vivo* 34:163-168.
- [21] Lembeck AL, Puchas P, Hutterer G, et al. 2020. MicroRNAs as appropriate discriminators in non-specific alpha-fetoprotein (AFP) elevation in testicular germ cell tumor patients. *Non-coding RNA* 6, 2.

Hodenkrebs

Aussicht auf Heilung bis in fortgeschrittene Krankheitsstadien

Testikuläre Keimzelltumore (TGCTs) sind die einzige solide Krebserkrankung mit gemeinhin berechtigter Zuversicht auf Heilung. Die Überlebensraten von Hodenkrebs-Patienten schaffen in zahlreichen Studienkollektiven exakt die 100% oder reichen nahe heran. Selbst im extensiv fortgeschrittenem Erkrankungsstadium besteht dank der hohen Chemosensitivität der TGCTs berechnete Aussicht, den Krebs zu überleben. Hierzu ist das diagnostische und therapeutische Vorgehen bei organbegrenzten Tumoren wie auch im metastasierten „low-volume“ und „high-volume“ Krankheitsstadium in zahlreichen nationalen und internationalen Leitlinien klar standardisiert dargestellt. Dennoch sahen sich Heidenreich et al. (2019) veranlasst, auf die in letzter Zeit festzustellende allzu häufige Nichteinhaltung der Leitlinien mit auf längere Frist ungünstigeren Resultaten hinzuweisen. Sie stellen in ihrem Artikel die klinisch bedeutsamsten Direktiven der European Association of Urology Guidelines on Testis Cancer heraus, die bei der Behandlung von Hodenkrebs eingehalten werden sollten, um Patienten Leid zu ersparen und die besten therapeutischen Ergebnisse zu erzielen [1].

SERUM-TUMORMARKER

Beim Hodenkrebs spielen in der Diagnostik und zum Staging auch Substanzen eine Rolle, die von einigen Keimzelltumoren produziert und ins Blut sezerniert werden. Hierzu gehören die drei Tumormarker Alpha-Fetoprotein (AFP; mittlere Serum-Halbwertszeit: 5-7 Tage), die Beta-Untereinheit des humanen Choriongonadotropins (β -HCG; mittlere Halbwertszeit: 2-3 Tage) und die Laktatdehydrogenase (LDH).

Die Tumormarker werden vor Beginn einer adjuvanten Therapie oder eines aktiven Überwachungsprogramms bestimmt. Erhöhte Tumormarker alleine können eine Hodenkrebsdiagnose jedoch nicht absichern. Es gibt allerdings verschiedene klinische Szenarien, bei denen die Patienten bei der Diagnosestellung deutlich erhöhte Tumormarker und symptomatische Metastasen aufweisen und eine Biopsie unter Umständen nicht ratsam ist (z. B. bei ausgedehnten Lungenmetastasen mit daraus resultierender Dyspnoe oder einer großen retroperitonealen Lymphadenopathie mit starken Schmer-

zen oder Ödemen). In solchen Fällen wird oft allein auf Grundlage der Tumormarker bereits vor der Orchiektomie eine Chemotherapie gegeben. Durch die Rekonvaleszenzzeit nach der Operation verzögert sich die Therapie dadurch nicht [2].

Nach der Orchiektomie sind Neubestimmungen der Tumormarker zur Risikostratifizierung entsprechend der International Germ Cell Cancer Collaborative Group (IGCCCG)-Risikoklassifizierung erforderlich. Zudem sind sie in das American Joint Committee on Cancer TNM Staging System für Hodenkrebs integriert (Tabelle 1). Bei Hodentumoren im klinischen Stadium I (cSI) sind die Bestimmungen bis zur Normalisierung der Werte fortzusetzen. Anhaltend erhöhte oder vielfach sogar steigende Spiegel der Tumormarker sind Anzeichen einer subklinisch metastasierten Erkrankung. Möglicherweise werden sie auch durch einen zweiten Keimzelltumor im verbliebenen Hoden verursacht [3]. Andererseits kann eine Metastasierung auch bei Normalisierung der Marker nicht sicher ausgeschlossen werden. Bleibt das Abfallen der Tumormarker unter einer Chemothe-

AFP α -Fetoprotein
AS Active Surveillance
AUC7 Area-Under-the-Curve-Dosis von 7 mg/ml/min
BEP Bleomycin, Etoposid und Cisplatin
 β -HCG Beta-Untereinheit des humanen Choriongonadotropins
CEB Carboplatin, Etoposid und Bleomycin
EORTC European Organization for Research and Treatment of Cancer
EP Etoposid und Cisplatin
IGCCCG International Germ Cell Cancer Collaborative Group
LDH Laktatdehydrogenase
MRT Medical Research Council
NSGCT Nichtseminomatöser Keimzelltumor
RPLND Retroperitoneale Lymphadenektomie
cSI, cSII, cSIII klinisches Stadium I, II, III
OS Gesamtüberleben
PFS Progressionsfreies Überleben
TGCT Testikulärer Keimzelltumor

Tab. 1: American Joint Committee on Cancer S Stage Parameters

Stadium	AFP (ng/ml)	β-HCG (IU/l)	LDH (IU/l)
S0	Normal	Normal	Normal
S1	<1.000	<5.000	<1,5 x normal
S2	1.000-10.000	5.000-50.000	1,5-10 x normal
S3	>10.000	>50.000	>10 x normal

AFP, Alpha-Fetoprotein; β-HCG, Beta-Untereinheit des humanen Choriongonadotropins; LDH Laktatdehydrogenase.

Beim Hodenkrebs wird die S (Serum)-Kategorie in das TNM-Staging-System integriert [3].

rapie aus, steht das mit einer ungünstigen Prognose im Zusammenhang.

STADIENEINTEILUNG BEI HODENKREBS

Die Stadieneinteilung beim Hodenkrebs erfolgt nach dem TNM-Staging-System. Als Besonderheit kommt bei den testikulären Keimzelltumoren noch die so genannte S (Serum)-Kategorie durch die Marker AFP, β-HCG und LDH hinzu (Tabelle 2) [3]:

- Stadium 0: Die testikuläre Keimzellneoplasie in situ (GCNIS) – Synonym: Intratubuläre Keimzellneoplasie (pTis) – ist die Frühform des Keimzelltumors bei dem anormale Zellen in den Tubuli seminiferi gefunden werden, die aber noch nicht in das umgebende Gewebe des Hodens vorgedrungen sind. Bei Patienten mit einer pTis besteht die 70 %ige Wahrscheinlichkeit, dass sich innerhalb von sieben Jahren ein Hodentumor entwickelt. Die Spiegel der Tumormarker sind im normalen Bereich.
- Stadium 1: Es liegt Hodenkrebs vor, der nach der inguinalen Orchiektomie in S1A, S1B und S1S unterteilt wird.
- Im Stadium 1A ist der Krebs auf das Hoden- und Nebenhodengewebe beschränkt und kann auf die Tunica albuginea übergreifen haben. Alle Tumormarker sind im Normbereich.
- Im Stadium 1B hat der Krebs auf Blutgefäße oder Lymphgefäße des Hodens übergreifen. Alle Tumormarker sind im Normbereich.
- Im Stadium 1S sind nach der Orchiektomie entweder alle Tumormarker geringfügig erhöht, oder ein oder meh-

rere Tumormarker liegen moderat über der Norm. Nichtseminome im Stadium 1S werden wie Nichtseminome im metastasierten Stadium behandelt.

- Stadium 2: Der Krebs wird nach Orchiektomie als IIA, IIB oder IIC eingestuft. Die Tumormarker können jeweils normal (S0) oder leicht erhöht (S1) sein.

- Im Stadium 2A sind die Durchmesser der Lymphknoten kleiner als 2 cm.
- Im Stadium 2B liegt der Lymphknotendurchmesser zwischen 2 und 5 cm.
- Im Stadium 2C messen Lymphknoten mehr als 5 cm.
- Stadium 3: Bei metastasiertem Hodenkrebs wird die Unterteilung in 3A, 3B und 3C vorgenommen:
 - Im Stadium 3A liegen Metastasen in nicht regionalen Lymphknoten oder der Lunge vor. Die Spiegel der Tumormarker sind normal (S0) oder leicht erhöht (S1).

- Im Stadium 3B hat der Krebs entweder auf regionale Lymphknoten oder nicht regionale Lymphknoten bzw. die Lungen übergreifen. In jedem Fall sind die Tumormarker moderat erhöht (S2).
- Im Stadium 3C sind die Tumormarker bei gleichen Metastasen wie im Stadium 3B stark erhöht (S3), oder der Tumor hat auf andere Organe wie Leber oder Gehirn übergreifen.

SEMINOME IM STADIUM I

Am Anfang der Therapie steht die operative Entfernung des betroffenen Hodens. Nachfolgend sind bei Patienten mit einem Seminom im cSI die Überwachungsstrategie (Active Surveillance, AS), ein bzw. zwei Zyklen Carboplatin mit einer Area-Under-the-Curve-Dosis von 7 mg/ml/min (AUC7) oder eine para-aortale Strahlentherapie anerkannte Behandlungsmodalitäten [4, 5]. Je Nach Wahl der Therapie muss mit einem unterschiedlichen Risiko gerechnet werden, in den Folgejahren ein Rezidiv zu entwickeln (Abb. 1). Die Abwägung der opportunisten Behandlungsoption sollte

Tabelle 2: Stadieneinteilung beim Hodenkrebs

Stadium	Primäres Tumorstadium	Nachoperatives Stadium	Metastasen	Stadium S
Stadium 0	pTis	N0	M0	S0, SX
Stadium I	pT1-T4	N0	M0	SX
Stadium IA	pT1	N0	M0	S0
Stadium IB	pT2-pT4	N0	M0	S0
Stadium 1S	Jeder Patient / TX	N0	M0	S1-S3
Stadium II	Jeder Patient / TX	N1-N3	M0	SX
Stadium IIA	Jeder Patient / TX	N1 (Ø 2 cm)	M0	S0
	Jeder Patient / TX	N1	M0	S1
Stadium IIB	Jeder Patient / TX	N2 (Ø >2-5 cm)	M0	S0
	Jeder Patient / TX	N2	M0	S1
Stadium IIC	Jeder Patient / TX	N3 (Ø >5 cm)	M0	S0
	Jeder Patient / TX	N3	M0	S1
Stadium III	Jeder Patient / TX	Jedes N	M1a	SX
Stadium IIIA	Jeder Patient / TX	Jedes N	M1a	S0
	Jeder Patient / TX	Jedes N	M1a	S1
Stadium IIIB	Jeder Patient / TX	N1-N3	M0	S2
	Jeder Patient / TX	Jedes N	M1a	S2
Stadium IIIC	Jeder Patient / TX	N1-N3	M0	S3
	Jeder Patient / TX	Jedes N	M1a	S3
	Jeder Patient / TX	Jedes N	M1b	Jedes S

Ein Tumor wird erst als klinisches Stadium I klassifiziert, wenn sich die Tumormarker nach der Orchiektomie normalisiert haben. Tritt nach wiederholten Bestimmungen keine Normalisierung der Tumormarker ein, wird der Tumor als Stadium 1S klassifiziert. TX: Nichtdurchführung einer radikalen Orchiektomie [3].

auf der Basis eines Beratungsgesprächs mit dem Patienten erfolgen.

Active Surveillance

In Anbetracht der günstigen onkologischen Ergebnisse bei Seminomen im cSI sollten die Patienten ausführlich über die Option der AS als Erstlinientherapie informiert werden [1]. Insbesondere wenn kein oder nur ein Risikofaktor vorliegt, sollten solche Patienten bevorzugt mit AS betreut werden. Ihre Chance, rezidivfrei zu bleiben, beträgt um die 85% [6].

In einem etwa vier Jahrzehnte überblickenden systematischen Review mit 138 prospektiven AS-Studien zu Hodenkrebs ermittelten Groll et al. (2007) eine Rezidivrate bei Seminomen von 17%. Die Hodenkrebs-spezifische Überlebensrate lag bei 100% [7]. In einer 502 Patienten mit Seminom im cSI umfassenden kalifornischen Kohorte betrug die Rezidivrate bei AS 10,8% und die Rate für fallspezifisches Überleben 100% [8].

Adjuvante Strahlentherapie

Bei drei gemeinschaftlich vom Medical Research Council (MRC) und der European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) durchgeführten Noninferioritätsstudien (TE10, TE18 und TE19) waren bei beiden ersten Prüfungen verschiedene Strahlentherapie-Regime bei Patienten mit einem

Seminom im cSI verglichen worden. In TE10 wurde untersucht, ob das Bestrahlungsfeld vom standardmäßigen „dog leg field“ (paraaortale Lymphknoten plus ipsilaterale Beckenlymphknoten) auf das paraaortale Feld reduziert werden kann. Nach einem medianen Follow-up von 10,7 Jahren ergab sich für Rezidive insgesamt ein Hazard Ratio (HR) von 1,15 [9]. Aus TE10 folgerten die Autoren, dass bei Patienten mit einem testikulären Seminom im cSI (T1-T3) und ungestörter Lymphdrainage eine adjuvante Strahlentherapie auf das paraaortale Feld reduziert werden kann und empfehlen diese als Standardbehandlung.

Die Beschränkung auf die Bestrahlung der paraaortalen Lymphknoten erweist sich insbesondere auch durch geringere hämatologische, gastrointestinale und gonadale Toxizität als vorteilhaft. Andererseits ist das Risiko für pelvine Rezidive geringfügig erhöht – bei allerdings niedriger Rezidivrate für beide Bestrahlungsfelder [10].

In TE18 und teilweise mit Patienten in TE19 wurde die Noninferiorität einer Bestrahlung von 20 Gy in 10 Fraktionen gegenüber einer Bestrahlung von 30 Gy in 15 Fraktionen nachgewiesen [9].

Adjuvante Chemotherapie

Bei Patienten, deren Tumor sowohl einem Durchmesser >4 cm und eine Rete-testis-Invasion aufweist, kann eine aktive Therapie mit ein oder zwei Zyklen Carboplatin (AUC7) zu einer erniedrigten Rezidivrate von 1,4–3,2% führen. Allerdings sollten die Patienten als Grundlage zufriedenstellender onkologischer Ergebnisse für Seminome im cSI, in vollem Umfang über die Option der AS als Erstlinientherapie unterrichtet werden. Das trifft in besonderem Maße auf diejenigen mit keinem oder nur einem Risikofaktor zu [1].

In der Gemeinschaftsstudie MRC TE19/ EORTC wurden ein Zyklus Carboplatin (AUC7) mit adjuvanter Strahlentherapie (30 Gy in 15 Fraktionen bzw. 20 Gy in 10 Fraktionen) hinsichtlich der Rezidivrate bei Patienten mit Seminom im cSI verglichen: Nach einem medianen Follow-up von 6,5 Jahren ergaben sich hin-

sichtlich der Zeit bis zum Rezidiv und des Hodenkrebs-spezifischen Überlebens keine signifikanten Unterschiede [11]. Zusammen mit zwei anderen randomisierten Noninferioritätsstudien TE10 und TE18 bestätigen die ausgereiften Daten von TE19, dass beide Therapieregime – Carboplatin und Strahlentherapie – für die adjuvante Therapie von Seminomen im cSI adäquat geeignet sind [9].

Risikoadaptiertes Vorgehen

Als Kriterien für die Identifizierung von Hochrisiko-Patienten mit einem Seminom im Stadium I gelten weithin eine Tumorgöße >4 cm und die Rete-testis-Invasion. Andererseits konnten diese Risikofaktoren in einer prospektiven, bevölkerungsbasierten Untersuchung der Swedish Norwegian Testicular Cancer (SWENOTECA)-Studiengruppe nicht verifiziert werden [12]. Im Gegensatz hierzu wurde die Wertigkeit obiger Faktoren zur risikoadaptierten Therapie bei Patienten mit einem Seminom im Stadium I von der spanischen Germ Cell Cancer Group bestätigt. Adjuvantes Carboplatin erwies sich als angemessene Behandlungsoption für Patienten mit zwei Risiken und AS bei Vorliegen von nur einem oder keinem der Risikofaktoren [13].

NICHTSEMINOME IM STADIUM I

Bei Patienten mit einem NSGCT im cSI ist nach der Orchiektomie ein risikoadaptiertes Vorgehen sowohl mit AS, mit primärer Chemotherapie als auch mit nervschonender retroperitonealen Lymphadenektomie (RPLND) leitlinienkonform [14].

Active Surveillance

Auch beim NSGCT im cSI ist die Surveillance-Strategie etabliert. Sie kann nach Abstimmung mit dem Patienten in Fällen ohne Risikofaktoren als die Behandlung erster Wahl angesehen werden. Allerdings liegen in bis zu 30% der diagnostizierten NSGCTs im cSI subklinische Metastasen vor. Im Verlauf einer Überwachung wird es zum Rezidiv kommen. Diesbe-

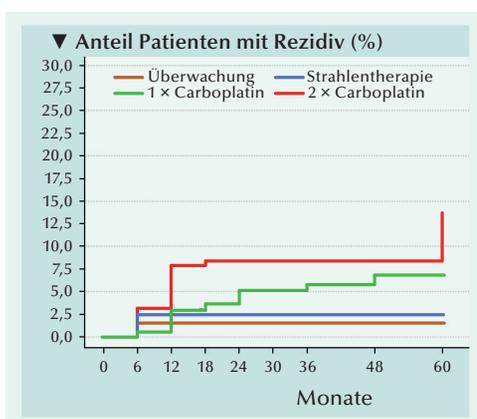


Abb. 1: Kaplan-Meier-Schätzungen des zeitlichen Verlaufs des Auftretens von Rezidiven bei vier Behandlungsmethoden [5].

züglich ermittelten Groll et al. (2007) in einem umfangreichen systematischen Review eine Rezidivrate von 28% und eine Hodenkrebs-spezifische Überlebensrate von 98% [7].

In einer großen dänischen Fallserie nahmen in den Jahren 1984 bis 2007 Patienten mit einem NSGCT im cSI (einschließlich Hochrisiko-Patienten mit vaskulärer Invasion) an einem Surveillance-Programm teil. Daugaard et al. (2014) berichteten die Krankheitsergebnisse: Bei 1.226 Teilnehmern ereigneten sich insgesamt 382 Rezidive (31,2%). Das krankheitsspezifische Überleben nach 15 Jahren erreichte 99,1% [15].

Dass es sicher sei, Patienten mit einem NSGCT im cSI nach der Orchiektomie überwiegend jegliche weitere Therapie zu ersparen, propagierten Kollmannsberger et al. (2010) [16]. Ihre Strategie der nicht-risikoadaptierten Überwachung war mit ausgezeichneten Krankheitsergebnissen verbunden, vergleichbar denen, die für die primäre RPLND oder die adjuvante Chemotherapie berichtet werden. Wie zu erwarten, entsprangen unvermittelt kontrovers geführte Diskussionen darüber, ob häufige CT-Scans während des Follow-up mit einer erhöhten Rate an Sekundärmalignität assoziiert sein könnten [16]. Andererseits bestätigen Pierorazio et al. (2018) in einem neueren Review die nicht-risikoadaptierte Überwachung als eine attraktive Behandlungsoption für Männer mit Hodenkrebs im cSI, die überragende langfristige Krebsheilung unterstützt und den meisten Patienten zugleich eine prophylaktische Chemotherapie, eine Strahlentherapie oder Operation erspart [17].

Adjuvante Chemotherapie

Als adjuvante Chemotherapie beim Nichtseminom im cSI galten lange Zeit zwei dreiwöchige Zyklen einer Bleomycin, Etoposid und Cisplatin (BEP)-Chemotherapie als erforderlich. Heute wird jedoch vielfach bevorzugt nur ein Zyklus verabreicht. Das hat sich als vergleichbar effektiv erwiesen. Mit einer adjuvanten Chemotherapie reduziert sich die Rezidivrate von 30 % auf weniger als 3%.

In einer großen randomisierten Studie zu adjuvanten Therapiestrategien beim

nicht seminomatösen Keimzelltumor im klinischen Stadium I wurde die Überlegenheit eines einzelnen BEP-Zyklus gegenüber einer nach allgemeinen Standards durchgeführten RPLND in Bezug auf die Rezidivprävention nachgewiesen. Obwohl es sich nicht um eine Standardtherapie handelt, ist ein BEP-Zyklus in einer unselektionierten Patientengruppe im klinischen Stadium I aktiv [18].

Surveillance, Compliance und Kosten-Nutzen-Abwägung

Die Compliance der Patienten unter Surveillance wurde in verschiedenen Untersuchungen unterschiedlich von schlecht bis angemessen gut beurteilt. Allerdings konnten diesbezüglich keine Auswirkungen auf das klinische Krankheitsergebnis nachgewiesen werden. Dem Gesichtspunkt der Wirtschaftlichkeit einzelner als äquivalent geltender Behandlungsmethoden ist zunehmend ebenfalls Rechnung zu tragen. In einer Kostenanalyse für Seminome im Stadium I wurde AS mit adjuvanten Therapien verglichen. Dabei waren die Strahlentherapie der paraaortalen Lymphknoten alleine oder zusammen mit den ipsilateralen Beckenlymphknoten [dog leg field] wie auch ein Zyklus Carboplatin gegenüber der Surveillance deutlich kosteneffektivere Behandlungsoptionen. Andererseits reduzieren sich die Kosten für AS durch Einsparungen an zusätzlichen Therapiekosten nach der Orchiektomie bei 80-85% der Patienten. Solche Kosten-Erstattungsargumente sind aber keinesfalls geeignet, das klinisch begründete Urteilsvermögen zu verdrängen [19].

METASTASIERTER KEIMZELLKREBS

Im Stadium II sind beim Hodenkrebs Lymphknotenmetastasen im Retroperitonealraum unterhalb des Zwerchfells nachweisbar. Der Krebs kann überall im Hoden lokalisiert sein und sich in den Samenstrang oder das Skrotum ausgebreitet haben. Alle Tumormarker weisen Spiegel im Normbereich oder knapp darüber auf.

Bei geringerer Tumormasse werden ein Stadium IIA mit einem Lymphknoten-Durchmesser ≤ 2 cm, ein Stadium IIB mit einem

Lymphknoten-Durchmesser zwischen 2 und 5 cm und ein Stadium IIC mit einem Lymphknoten-Durchmesser ≥ 5 cm unterschieden.

Im Stadium III hat sich der Krebs auf entfernte Lymphknoten oder ein anderes Organ im Körper ausgebreitet.

Die Erstlinienbehandlung bei metastasiertem GCT richtet sich nach der Histologie des Primärtumors. Sowohl metastasierte Seminome als auch metastasierte Nichtseminome sind in der Regel heilbar. Für ihre Prognoseeinschätzung werden aber unterschiedliche Kriterien berücksichtigt. In der Praxis wird hierfür seit mehr als 20 Jahren das Prognosesystem der International Germ Cell Cancer Collaborative Group (IGCCCG) herangezogen. Danach lassen sich Patienten mit einem metastasierten Seminom als mit einem günstigen oder intermediären Risiko behaftet einstufen. Bei Patienten mit einem metastasierten Nichtseminom treten auch mit einem ungünstigen Risiko behaftete Fälle auf. Entsprechend ihrer Klassifikation können fortgeschrittene Seminome und Nichtseminome mit unterschiedlichen Erfolgsraten geheilt werden (Tabelle 3) [20, 21]. Leicht verbesserte Ergebnisse berichteten van Dijk et al. (2006): Ihre Überlebensraten für Nichtseminom-Patienten mit guter, intermediärer und schlechter Prognose erreichten 94%, 83% bzw. 71% [22].

Auf dem ESMO Congress 2019 wurden aktualisierte Raten des 5-Jahre-PFS und des 5-Jahre-OS der IGCCCG-Risikogruppen für nichtseminomatöse Keimzelltumoren (NSGCTs) präsentiert [23]. Von einer internationalen Arbeitsgruppe waren Daten von 9.530 Patienten mit fortgeschrittenem NSGCT beigesteuert worden, die zwischen 1990 und 2013 in prospektiven Kohorten oder in klinischen Studien mit einer Cisplatin/Etoposid-basierten Erstlinien-Chemotherapie behandelt worden waren. Verglichen mit den IGCCCG-Überlebensraten von 1997 war die zeitnahe 5-Jahre-PFS für Patienten mit günstigem und intermediärem Risiko unverändert. Für Patienten mit ungünstigem Risiko war sie hingegen signifikant verbessert. Die 5-Jahre-OS -Rate war für alle Risikogruppen substantiell verbessert (Tabelle 4) [23].

Seminome im Stadium II

Seminome im cSIIA/B: Bei geringer Tumorlast können Patienten in mehr als 95% der Fälle geheilt werden. Die Bestrahlung der paraaortalen und hoch gelegenen ipsilateralen, iliakalen Lymphknoten gilt seit längerem als eine Standardtherapie. Hierbei wird mit Gesamtdosen von 30 Gy für cSIIA und 36 Gy für cSIIB bei Seminomen im cSIIA/B eine ausgezeichnete Tumorkontrolle mit einer geringen Rate an Akut- und Spättoxizität erzielt [24].

Horwich et al. (2013) kamen in einer Pilotstudie zu dem Ergebnis, dass das Rezidivrisiko mit einem Zyklus Carboplatin vor der Strahlentherapie verringert werden könnte. Zudem erlaubte das die Wahl eines kleineren Bestrahlungsfelds [25].

Anhand eines systematischen Reviews mit Metaanalyse schätzten Giannatempo et al. (2015) die Strahlen- und Chemotherapie bei Seminomen der Stadien IIA und IIB als gleichwertige Optionen ein. Allerdings bestand für cSIIB ein Trend zugunsten der Chemotherapie, der mit einer geringeren Nebenwirkungs- und Rezidivrate begründet wurde [26]. Für Patienten mit einem Seminom im Stadium IIA oder IIB stellt die Chemotherapie mit drei Zyklen BEP oder – im Fall von kontraindiziertem Bleomycin – vier Zyklen Etoposid und Cisplatin (EP) eine Alternative zur Strahlentherapie dar [12, 27], die zumindest bei Tumoren im cSIIB weitgehend präferiert wird [4]. Dagegen berichteten Pary et al. (2016) die Bevorzugung der Strahlentherapie bei Patienten mit einem Seminom im cSIIA/B, die auf

einer Analyse von Daten der Jahre 1998 bis 2012 aus der amerikanischen National Cancer Data Base beruht [28].

Die Behandlung der Seminome im Stadium IIA/B mit Carboplatin wäre insbesondere aufgrund dessen geringerer Toxizität sehr attraktiv. In einer Pilotstudie der German Testicular Cancer Study Group (GTCSG) ließen sich retroperitoneale Metastasen, durch drei bis vier Zyklen einer Carboplatin-Monochemotherapie allerdings nicht sicher ausmerzen [29].

Patienten mit einem Seminom im cSIIC sind keine Kandidaten für eine Strahlentherapie. Sie erhalten nach der Orchiektomie eine Chemotherapie mit drei oder vier Zyklen BEP oder bei Bedenken gegen Bleomycin alternativ vier Zyklen EP [30].

Nichtseminome im Stadium II

Nach der radikalen inguinalen Orchiektomie wird die weitere Behandlung von den dann gemessenen Spiegeln der Tumormarker abhängig gemacht. Sind diese anhaltend erhöht, erfolgt gewöhnlich eine Chemotherapie, wie sie bei metastasierten Nichtseminomen im Stadium III angewandt wird. Bei normalisierten Spiegeln der Tumormarker richtet sich die Behandlung im Wesentlichen nach der Stadieneinteilung in IIA, IIB und IIC.

Im Allgemeinen unterziehen sich Patienten mit einem Nichtseminom im Stadium IIA einer RPLND. Deren histopathologische Befund führt bei einem erheblichen Prozentsatz der Patienten zu einer Rückstufung in das Stadium I. Damit erübrigt sich auch für zahlreiche Patienten die Inkaufnahme einer Chemotherapie. Andererseits wird die Bevorzugung der RPLND als primäre Therapie bei Nichtseminomen im cSIIA auch durch die geringe Rate an systemischer Progression und einer 22%igen Inzidenz retroperitonealer Teratome begründet [31].

Patienten mit einem Nichtseminom im Stadium II und anhaltend erhöhten Serum-Tumormarkern sollten wie bei Vorliegen eines Tumors im Stadium III eine Chemotherapie erhalten. Sind die Markerwerte nach der Orchiektomie aber normal, werden Nichtseminome in die Stadien IIA, IIB und IIC eingeteilt.

Tabelle 3: IGCCCG-Prognosesystem für metastasierten Keimzellkrebs [20]

Gruppe mit guter Prognose	
Nichtseminome (56% der Fälle) 5-Jahres-PFS 89% 5-Jahres-Überlebensrate 92%	<ul style="list-style-type: none"> ☐ Gonadaler oder retroperitonealer Primärtumor ☐ Keine nichtpulmonären Fernmetastasen ☐ AFP <1.000 ng/ml und ☐ β-HCG <5.000 IU/l (1.000 ng/ml) und ☐ LDH <1,5 x ULN
Seminome (90% der Fälle) 5-Jahres-PFS 82% 5-Jahres-Überlebensrate 86%	<ul style="list-style-type: none"> ☐ Jede primäre Lokalisation ☐ Keine nichtpulmonären Fernmetastasen ☐ AFP normal ☐ jedes β-HCG ☐ jedes LDH
Gruppe mit intermed. Prognose	
Nichtseminome (28% der Fälle) 5-Jahres-PFS 75% 5-Jahres-Überlebensrate 80%	<ul style="list-style-type: none"> ☐ Gonadaler oder retroperitonealer Primärtumor ☐ Keine nichtpulmonären Fernmetastasen ☐ AFP 1.000 – 10.000 ng/ml oder ☐ β-HCG 5.000 – 50.000 IU/l oder ☐ LDH 1,5 – 10 x ULN
Seminome (10% der Fälle) 5-Jahres-PFS 67% 5-Jahres-Überlebensrate 72%	<ul style="list-style-type: none"> ☐ Jede primäre Lokalisation ☐ Nichtpulmonäre Fernmetastasen ☐ AFP normal ☐ jedes β-HCG ☐ jedes LDH
Gruppe mit schlechter Prognose	
Nichtseminome (16% der Fälle) 5-Jahres-PFS 41% 5-Jahres-Überlebensrate 48%	<ul style="list-style-type: none"> ☐ Mediastinaler Primärtumor ☐ Nichtpulmonale Fernmetastasen ☐ AFP >10.000 ng/ml oder ☐ β-HCG >50.000 mIE/l oder ☐ LDH >10 x ULN
Seminome	Keine diesbezügliche Einordnung

ULN = untere Grenze des Normalbereichs.

Patienten mit einem Nichtseminom im Stadium IIB und IIC weisen nach der RPLND eine erhöhte Rezidivrate auf. Aufgrund der Metastasierung erhalten sie meist eine Chemotherapie. Ob Patienten mit Nichtseminom im Stadium II eher mit Chemotherapie oder RPLND behandelt werden sollten wurde nicht in einer randomisierten Studie geklärt. Stephenson et al. (2007) berichteten aus dem Sidney Kimmel Center for Prostate and Urologic Cancers, Memorial Sloan-Kettering Cancer Center, New York, dass eine zunehmende Answahl von Patienten mit ungünstigen Merkmalen zur primären Chemotherapie, einen Anstieg der Rate rezidivfreier Patienten mit RPLND von 78% auf 100% bewirkte. Zugleich sank diese Rate bei den Chemotherapie-behandelten Patienten von 100% nur auf 98% [32].

HODENKREBS IM STADIUM III

Die Möglichkeit, Patienten mit fortgeschrittener Krebserkrankung heilen zu können, führte zur Entwicklung evidenzbasierter Behandlungsstandards unter Anwendung risikoadjustierter Behandlungsalgorithmen. Diese Errungenschaft beinhaltete den Quantensprung in der Heilungsrate metastasierter Hodenkarzinome von 10% in den 1960iger Jahren auf mehr als 80% heute [1, 23]

Nachdem in klinischen Studien die Heilbarkeit metastasierter Tumore mit Cisplatin-basierter Kombinationschemotherapie belegt worden war, lag der Fokus weiterhin auf dem Erhalt der Wirksamkeit bei verminderter Toxizität.

Primäre Chemotherapie

Patienten mit metastasiertem Seminom und guter Prognose nach IGCCCG-Klassifikation ist eine Chemotherapie mit vier Zyklen BEP Standard und kann bei Bleomycin-Kontraindikation auch mit vier Zyklen EP erfolgen [33].

In der IGCCCG-Klasse mit intermediärer Prognose für metastasierte Seminome werden vier Zyklen BEP empfohlen, die bei Bleomycin-Kontraindikation durch vier Zyklen mit Etoposid, Cisplatin und Ifosfamid (VIP) ersetzt werden kann [34].

Tabelle 4: Update der 5-Jahres-IGCCCG-Überlebensraten [23]

IGCCCG-Risiko- gruppe	IGCCCG 5-Jahres-PFS 1997	Zeitnah 5-Jahres-PFS	IGCCCG 5-Jahres-OS 1997	Zeitnah 5-Jahres-OS
Gut	89 (87 – 91%)	90 (89 - 91%)	91 (89 - 93%)	96 (95 - 97%)
Intermed.	75 (71 – 79%)	78 (76 - 80%)	79 (75 - 83%)	89 (88 - 91%)
Schlecht	41 (35 – 47%)	54 (52 - 56%)	48 (42 - 54%)	67 (65 - 69%)

Bei Patienten mit metastasiertem nicht-seminomatösem Keimzelltumor der Risikogruppe mit guter Prognose haben sich drei Zyklen BEP der Behandlung mit Carboplatin, Etoposid und Bleomycin (CEB) als überlegen erwiesen [35].

Bei Patienten mit metastasiertem Nichtseminom wird in etwa 25 % der Fälle ein intermediäres Risikoprofil ermittelt. Bei ihnen wurde gemäß IGCCCG-Prognosesystem von 1997 [20] mit vier Zyklen einer BEP-Chemotherapie und der operativen Entfernung jeglicher verbliebenen Tumorlast eine 5-Jahres-Überlebensrate von knapp 80% erreicht. In der Zeit nach 1997 wurde bei refraktären Tumoren häufiger zu einer Hochdosis-Chemotherapie übergegangen und eine Behandlung über die Zweitlinie hinaus fortgesetzt [36]. Seither stieg die 5-Jahres-Überlebensrate um ca. 10% [23].

Etwa 15 % der Patienten mit metastasiertem Nichtseminom gehören der Gruppe mit schlechter IGCCCG-Prognose an. Bei ihnen erreichten Nichols et al. (1998) mit BEP und Etoposid, Ifosfamid und Cisplatin (VIP) vergleichbar günstige Ansprech- und Überlebensraten. Allerdings war der Austausch von Bleomycin gegen Ifosfamid mit signifikant erhöhter Toxizität verbunden. Daher blieben vier Zyklen BEP die Standardbehandlung bei fortgeschrittenen metastasierten GCTs [37].

Mit der routinemäßigen Einbeziehung einer Hochdosis-Chemotherapie in die Erstlinienbehandlung eines GCT bei Patienten mit Metastasen und schlechter IGCCCG-Prognose wurde kein günstigeres Ergebnis erreicht. Häufige Serum-Marker-Bestimmungen zur Erfassung eines Marker-Abfalls während der ersten beiden Zyklen mit BEP, können allerdings eine klinisch verwertbare Abschätzung des Ergebnisses liefern [38].

Da GCTs mit schlechter IGCCCG-Klassifizierung nur in etwa bei der Hälfte der Patienten geheilt werden, wollten Fizzazi et al. (2014) prüfen, ob das PFS durch intensiviertere Behandlung auf der Grundlage eines frühen Marker-Abfalls verbessert werden kann. Wurde bei ungünstigem Tumormarker-Abfall nach einem Zyklus BEP mit intensiverer Chemotherapie weiterbehandelt, verringerten sich die Risiken für Progression oder Tod [39].

FAZIT

Die überwiegende Anzahl der Fälle von Hodenkrebs wird in einem frühen klinischen Stadium (CS I) diagnostiziert. Bei Seminomen im Stadium I reicht die Heilungsrate an 100% heran. Dabei spielt es keine Rolle, ob nach der Orchiektomie eine adjuvante Therapie oder Active Surveillance gewählt wird.

Active Surveillance ist beim Nichtseminom im Stadium I als Standardtherapie etabliert. Damit sind etwa 70% der Patienten nach der Orchiektomie ohne weitere Therapie geheilt. Ärzte und Patienten, die eine Risikoreduktion bevorzugen, können eine retroperitoneale Lymphadenektomie oder einen Zyklus BEP-Chemotherapie wählen. Bei einem Rezidiv müssen den Patienten drei oder vier Zyklen einer BEP-Chemotherapie gegeben werden. Die Heilungsquote beträgt insgesamt ca. 99%.

Hodentumoren im Stadium II werden entsprechend ihrer Tumorlast klassifiziert. Bei Seminomen und Nichtseminomen mit geringer Tumorlast liegen die Heilungsquoten bei 90-95% bzw. über 95%.

Auch bereits metastasierter Hodenkrebs – früher durchweg letal – kann

heute in mehr als 80% der Fälle geheilt werden. Die jeweilige Chance der Heilung ist für den Patienten je nach Klassifizierung in die gute, intermediäre oder schlechte Prognosegruppe unterschiedlich aussichtsreich. *jfs* ◀

- [1] Heidenreich A, Paffenholz P, Nestler T, Pfister D, 2019. European Association of Urology guidelines on testis cancer: Important take home messages. *Eur Urol Focus* 5:742-744.
- [2] Milose JC, Filson CP, Weizer AZ, et al. 2012. Role of biochemical markers in testicular cancer: diagnosis, staging, and surveillance. *Open Access Journal of Urology* 4:1-8.
- [3] Laguna MP (chair), Albers P, Albrecht W, et al. 2020. EAU Guidelines on Testicular Cancer. <https://uroweb.org/guideline/testicular-cancer/>
- [4] Beyer J, Albers P, Altena R, et al. 2013. Maintaining success, reducing treatment burden, focusing on survivorship: highlights from the third European consensus conference on diagnosis and treatment of germ-cell cancer. *Ann Oncol* 24:878-888.
- [5] Dieckmann KP, Dralle-Filiz I, Matthies C, et al. 2016. Testicular seminoma clinical stage 1: treatment outcome on a routine care level. *J Cancer Res Clin Oncol* 142:1599-1607.
- [6] Rajpert-De Meyts E, McGlynn KA, Okamoto K, et al. 2016. Testicular germ cell tumours. *Lancet* 387(10029):1762-1774.
- [7] Groll R J, Warde P, Jewett M A, 2007. A comprehensive systematic review of testicular germ cell tumor surveillance. *Crit Rev Oncol Hematol* 64:182-197.
- [8] Soper MS, Hastings JR, Cosmatos HA, et al. 2014. Observation versus adjuvant radiation or chemotherapy in the management of stage I seminoma: clinical outcomes and prognostic factors for relapse in a large US cohort. *Am J Clin Oncol* 37:356-359.
- [9] Mead GM, Fossa SD, Oliver RTD, et al. 2011. Randomized trials in 2466 patients with stage I seminoma: patterns of relapse and follow-up. *J Natl Cancer Inst* 103:241-249.
- [10] Fossà SD, Horwich A, Russell JM, et al. 1999. Optimal planning target volume for stage I testicular seminoma: A Medical Research Council Testicular Tumor Working Group randomized trial. *J Clin Oncol* 17:1146.
- [11] Oliver RTD, Mead GM, Rustin GJ, et al. 2011. Randomized trial of carboplatin versus radiotherapy for stage I seminoma: mature results on relapse and contralateral testis cancer rates in MRC TE19/EORTC 30982 study (IS-RCTN27163214). *J Clin Oncol* 29: 957-962.
- [12] Tandstad T1, Smaaland R, Solberg A, et al. 2011. Management of seminomatous testicular cancer: a binational prospective population-based study from the Swedish norwegian testicular cancer study group. *J Clin Oncol* 29:719-725.
- [13] Aparicio J, Maroto P, del Muro XG et al. 2011. Risk-adapted treatment in clinical stage I testicular seminoma: the third Spanish germ cell cancer group study. *J Clin Oncol* 29:4677-4681.
- [14] Heidenreich A, Pfister D, 2012. Retroperitoneal lymphadenectomy and resection for testicular cancer: an update on best practice. *Ther Adv Urol* 4:187-205.
- [15] Daugaard G, Gundgaard MG, Mortensen MS, et al. 2014. Surveillance for stage I non-seminoma testicular cancer: outcomes and long-term follow-up in a population-based cohort. *J Clin Oncol* 32:3817-3823.
- [16] Kollmannsberger C, Moore C, Chi KN, et al. 2010. Non-risk-adapted surveillance for patients with stage I nonseminomatous testicular germ-cell tumors: diminishing treatment-related morbidity while maintaining efficacy. *Ann Oncol* 21:1296-1301.
- [17] Pierorazio PM, Albers P, Black PC, et al. 2018. Non-risk-adapted surveillance for stage I testicular cancer: critical review and summary. *Eur Urol* 3:899-907.
- [18] Albers P, Siener R, Krege S, et al. 2008. Randomized phase III trial comparing retroperitoneal lymph node dissection with one course of bleomycin and etoposide plus cisplatin chemotherapy in the adjuvant treatment of clinical stage I nonseminomatous testicular germ cell tumors: AUO trail AH 01/94 by the German testicular Cancer Study Group. *J Clin Oncol* 26:2966-2972.
- [19] Cox JA, Gajjar SR, Lanni TB Jr, Swanson TA, 2015. Cost analysis of adjuvant management strategies in early stage (stage I) testicular seminoma. *Res Rep Urol* 7:1-7.
- [20] International Germ Cell Cancer Collaborative Group. 1997. International germ cell consensus classification: a prognostic factor-based staging system for metastatic germ cell cancers. *J Clin Oncol* 15:594-603.
- [21] Fankhauser CD, Gerke TA, Roth L, et al. 2019. Pre-orchietomy tumor marker levels should not be used for International Germ Cell Consensus Classification (IGCCCG) risk group assignment. *J. Cancer Res Clin Oncol* 145:781-785.
- [22] van Dijk MR, Steyerberg EW, Habbema JD, 2006. Survival of non-seminomatous germ cell cancer patients according to the IGCC classification: An update based on meta-analysis. *Eur J Cancer* 42:820-826.
- [23] Gillessen S, Collette L, Daugaard G, et al. 2019. Redefining the IGCCCG classification in advanced non-seminoma. *Ann Oncol* 30 (suppl_5): v356-v402.
- [24] Classen J, Schmidberger H, Meisner C, et al. 2003. Radiotherapy for stages IIA/B testicular seminoma: final report of a prospective multicenter clinical trial. *J Clin Oncol* 21:1101-1106.
- [25] Horwich A, Dearnaley DP, Sohaib A, et al. 2013. Neoadjuvant carboplatin before radiotherapy in stage IIA and IIB seminoma. *Ann Oncol* 24:2104-2107.
- [26] Giannatempo P, Greco T, Mariani L, et al. 2015. Radiotherapy or chemotherapy for clinical stage IIA and IIB seminoma: a systematic review and meta-analysis of patient outcomes. *Ann Oncol* 26:657-668.
- [27] Garcia-del-Muro X, Maroto P, Gumà J, Sastre J, et al. 2008. Chemotherapy as an alternative to radiotherapy in the treatment of stage IIA and IIB testicular seminoma: a Spanish Germ Cell Cancer Group Study. *J Clin Oncol* 26:5416-5421.
- [28] Paly JJ, Lin CC, Gray PJ, et al. 2016. Management and outcomes of clinical stage IIA/B seminoma: Results from the National Cancer Data Base 1998-2012. *Pract Radiat Oncol* 6:e249-e258.
- [29] Krege S, Boergermann C, Baschek R, et al. 2006. Single agent carboplatin for CS IIA/B testicular seminoma. A phase II study of the German Testicular Cancer Study Group (GTC-SG). *Ann Oncol* 17:276-280.
- [30] de Wit R, 2007. Refining the optimal chemotherapy regimen in good prognosis germ cell cancer: interpretation of the current body of knowledge. *J Clin Oncol* 25, no. 28:4346-4349.
- [31] Stephenson AJ, Bosl GJ, Motzer RJ, et al. 2005. Retroperitoneal lymph node dissection for nonseminomatous germ cell testicular cancer: impact of patient selection factors on outcome. *J Clin Oncol* 23:2781-2788.
- [32] Stephenson AJ, Bosl GJ, Motzer RJ, et al. 2007. Nonrandomized comparison of primary chemotherapy and retroperitoneal lymph node dissection for clinical stage IIA and IIB nonseminomatous germ cell testicular cancer. *J Clin Oncol* 25:5597-5602.
- [33] de Wit R. 2007. Refining the optimal chemotherapy regimen in good prognosis germ cell cancer: interpretation of the current body of knowledge. *J Clin Oncol* 25: 4346-4349.
- [34] Beyer J, Bokemeyer C, 2004. Chemotherapie von Keimzelltumoren. *Urologe A*. 43:1507-1513.
- [35] Horwich A, Sleijfer DT, Fossà SD, et al. 1997. Randomized trial of bleomycin, etoposide, and cisplatin compared with bleomycin, etoposide, and carboplatin in good-prognosis metastatic nonseminomatous germ cell cancer: a Multiinstitutional Medical Research Council/European Organization for Research and Treatment of Cancer Trial. *J Clin Oncol* 15:1844-1852.
- [36] Seidel C, Daugaard G, Tryakin A, et al. 2018. Intermediate prognosis in metastatic germ cell tumours-outcome and prognostic factors. *Eur J Cancer* 94:16-25.
- [37] Nichols CR, Catalano PJ, Crawford ED, et al. 1998. Randomized comparison of cisplatin and etoposide and either bleomycin or ifosfamide in treatment of advanced disseminated germ cell tumors: an Eastern Cooperative Oncology Group, Southwest Oncology Group, and Cancer and Leukemia Group B Study. *J Clin Oncol* 16:1287-1293.
- [38] Motzer RJ, Nichols CJ, Margolin KA, et al. 2007. Phase III randomized trial of conventional-dose chemotherapy with or without high-dose chemotherapy and autologous hematopoietic stem-cell rescue as first-line treatment for patients with poor-prognosis metastatic germ cell tumors. *J Clin Oncol* 25:247-256.
- [39] Fizazi K, Pagliaro L, Laplanche A, et al. 2014. Personalised chemotherapy based on tumour marker decline in poor prognosis germ-cell tumours (GETUG 13): a phase 3, multicentre, randomised trial. *Lancet Oncol* 15:1442-1450.

Behandlungsoptionen bei rezidiviertem Keimzellkrebs nach Cisplatin-basierter Erstlinien-Kombinationschemotherapie

Bei etwa 5–10% aller Patienten mit testikulärem Keimzelltumor (GCT) liegt bei der Erstvorstellung bereits eine metastasierte Erkrankung vor. Diese wird trotz leitliniengerechter multimodaler Erstlinienbehandlung in ca. 30% der Fälle ein Rezidiv nach sich ziehen. In einer solchen Situation kann es bei zahlreichen Betroffenen durch eine multimodale Salvage-Behandlung – darunter einer Hochdosis-Chemotherapie – dennoch zu einer langfristigen Kontrolle und dauerhaften Heilung der Erkrankung kommen (Oing, Lorch, 2018). Andererseits stellen Cisplatin-resistente oder Cisplatin-refraktäre Tumore in der Behandlung von Patienten mit GCT weiterhin eine große Herausforderung dar [1]. Aber selbst bei steigenden oder anhaltend erhöhten Tumormarker-Spiegeln nach einer Induktions- oder Salvage-Chemotherapie kann ausgewählten Patienten durch eine Operation noch zur Heilung verholfen werden. Diesbzüglich beleuchten Speir et al. (2020) die Rolle der chirurgischen Behandlung in der Salvage-, Desparation- und Spätrezidiv-Situation [2].

Konventionell dosierte vs. Hochdosis-Salvage-Chemotherapie

Die systemische Salvage-Behandlung besteht entweder aus einer konventionell dosierten Cisplatin-basierten Kombinationschemotherapie (CDCT) mit Cisplatin, Etoposid, Ifosfamid, Vinblastin und seit Einführung der Taxane auch mit Paclitaxel oder einer sequentiellen Hochdosis-Behandlung (HDCT) mit Carboplatin und Etoposid gefolgt von autologer Stammzelltransplantation (ASCT) [1].

Ob eine HDCT schon nach dem ersten oder erst nach dem zweiten Rezidiv angewandt werden sollte, wird noch kontrovers diskutiert. Zur abschließenden Klärung der Frage des Stellenwerts einer sequentiellen Hochdosis- versus konventioneller Chemotherapie, läuft gegenwärtig mit TIGER eine internationale, multizentrische, randomisierte, kontrollierte Phase-III-Studie. In dieser Prüfung wird eine Standardchemotherapie mit einer Hochdosis-Chemotherapie als Erstlinienbehandlung von Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem Keimzelltumor verglichen. Hierfür werden weltweit

über vier Jahre hinweg 420 Patienten rekrutiert und auf zwei Behandlungsarme randomisiert.

Zschäbitz et al. (2018) publizierten Registerdaten von zwei universitären Medizinzentren (Heidelberg und Nürnberg), die die Behandlungsergebnisse männlicher Patienten mit metastasierten GCTs nach HDCT und ASCT umfassen. Ihrem Resumé zufolge bietet HDCT/ASCT – insbesondere, wenn eine Komplettremission erzielt wird – eine kurative Behandlungsmethode für Patienten mit rezidiviertem und sogar Platin-refraktärem metastasiertem Keimzellkrebs [3].

Adra et al. (2017) berichteten über Behandlungsergebnisse von Patienten mit rezidiviertem metastasiertem GCT, die in den Jahren 2004 bis 2014 an der Indiana University Indianapolis, IN, in einer zweiten und höheren Linie mit HDCT und ASCT behandelt worden waren. Als Zweillinienbehandlung wurden damit 2-Jahres-Raten für das progressionsfreie Überleben (PFS) und das Gesamtüberleben (OS) von 63% bzw. 67% erreicht. Bei Drittlinien- oder höherlinigen Behandlungen waren es entsprechend 49% bzw. 60% [4].

Für Patienten mit GCT und sehr ungünstigen prognostischen Merkmalen wurde von Feldmann et al. (2010) eine effektive Hochdosis-Salvage-Chemotherapie mit Paclitaxel und Ifosfamid gefolgt von Hochdosis-Carboplatin und Etoposid (TI-CE) und anschließender ASCT propagiert. Die meisten Patienten hatten einen Platin-refraktären Tumor. Sie hatten auf die erste Chemotherapie nur unvollständig angesprochen. Auf TI-CE sprachen 50% komplett und 8% partiell an. Zugleich waren die Tumormarker negativ. Die 5-Jahres-DFS-Rate betrug 47% und die für OS 52%. Nach zwei Jahren traten keine Rezidive auf. Fünf von 21 Patienten mit mediastinalem nichtseminomatösem Keimzelltumor sind fortgesetzt krankheitsfrei [5].

IPFSG-Prognose-Kriterien für die erste Salvage-Chemotherapie

Auf einer Datenanalyse von nahezu 2.000 Patienten basierend, wurde von der International Prognostic Factors Study Group (IPFSG) ein Stratifikationssystem mit fünf Risikogruppen für Patienten mit Rezidiv eines Keimzelltumors gebildet (Tabelle). Mit ihm erstreckt sich das prädiktive langfristige progressionsfreie Überleben (PFS) von ≤10% bis etwa 75% [6].

Eine Bestätigung des prognostischen Werts der IPFSG-Kriterien lieferten Berger et al. (2014) anhand einer retrospektiven Analyse der Daten von 143 Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem Keimzellkrebs, die sich einer ersten Salvage-Behandlung mit CDCT oder HDCT mit ASCT unterzogen hatten. In dieser Auswertung schien HDCT der CDCT als erste Salvage-Behandlung hinsicht-

Tabelle: International Prognostic Factors Study Group (IPFSG)-Risiko-Stratifikationssystem für Patienten mit Rezidiv eines Keimzelltumors [6]

Faktoren	Score-Punkte			
	0	1	2	3
Tumor	Primär gonadal (-1 für Seminom)	Primär extragonadal		Primär mediastinal
Bestes Ansprechen auf vorige Therapie	CR oder Marker-negative PR	Marker-positive PR Stabile Krankheit	Progression	
Progressionsfreies Intervall	>3 Monate	<3 Monate		
Tumormarker	Normales AFP	Erhöhtes AFP <1.000 ng/ml HCG <1.000 IU/l	AFP >1.000 ng/ml HCG >1000 IU/l	

Risiko stratifiziert als: sehr niedrig = -1; niedrig = 0; intermediär = 1; hoch = 2; sehr hoch = 3.
AFP = Alpha-Fetoprotein; CR = Komplettansprechen; HCG = humanes Choriongonadotropin; PR = partielles Ansprechen.

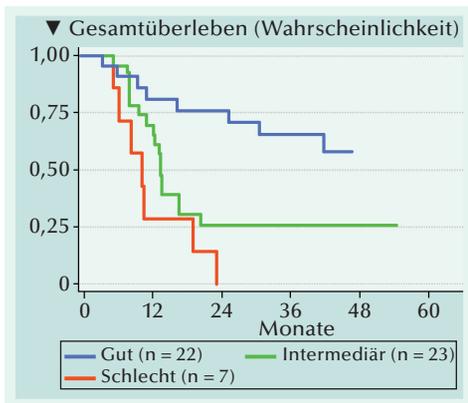


Abb. 1: OS gesondert nach in [9] auf prä-HDCT-Faktoren basierenden Prognose-Gruppen [8].

lich rezidivfreiem Überleben überlegen zu sein [7].

Als Standard-Chemotherapie wird das TIP-Regime (Paclitaxel, Ifosfamid und Cisplatin) angewandt und als Hochdosis-Chemotherapie mit ASCT das TI-CE-Regime (Paclitaxel und Ifosfamid gefolgt von Hochdosis-Carboplatin und Etoposid). Als Alternative zu Cisplatin-basierten Induktionsregimen untersuchten Badreldin et al. (2016) einen nicht Cisplatin-basierten Behandlungsansatz. Das Regime bestand aus Irinotecan, Paclitaxel und Oxaliplatin (IPO). Oxaliplatin ist ein Derivat des Diamincyclohexans ohne nachweisliche Kreuzresistenz mit Cisplatin. Es scheint sich als zweckmäßige, nicht nephrotoxische Salvage-Therapie zur routinemäßigen Verwendung bei Patienten mit GCT-Rezidiv und hohem International Prognostic Factors Study Group (IPFSG)-Score – einschließlich derer mit mediastinalem nichtseminomatösem GCT – zu eignen (Abb. 1) [8].

Chirurgische Salvage-Therapie Postchemotherapeutische Residualtumorresektion

Die postchemotherapeutische retroperitoneale Lymphadenektomie (PC-RPLND) ist die Behandlung der Wahl bei Patienten mit Residualtumoren und normalen Serum-Tumormarkern nach Chemotherapie bei metastasiertem GCT. Haben Patienten nach der Induktionstherapie aber anhaltend erhöhte Spiegel der Serum-Tumormarker, ist von einem Re-

sidual-GCT auszugehen. In diesen Fällen wird normalerweise mit einer Salvage-Chemotherapie weiterbehandelt. Die PC-RTLND ist hingegen nur speziellen Situationen vorbehalten.

Bei Spätrezidiven, die erst ab zwei Jahre nach der letzten Cisplatin-haltigen Chemotherapie auftreten, ist mit Chemorefraktarität zu rechnen. Aussicht auf Heilung besteht dann nur durch komplette operative Resektion. Sollte eine solche nicht möglich sein, bleibt nur ein womöglich dosisintensiviertes Salvage-Chemotherapie-Regime [10].

Auch wenn Patienten nach einer Salvage-Chemotherapie noch radiologisch nachweisbare Residualtumore aufweisen, müssen diese vollständig reseziert werden. Es ist auch zu bedenken, dass die Rate an vitalem undifferenziertem Tumor oder Teratom nach einer Salvage-Chemotherapie höher ist als nach der primären Behandlung. Daher müssen bei Patienten mit residuellen Tumoren nach einer Salvage-Chemotherapie alle radiologisch nachweisbaren Residuen erforderlichermaßen reseziert werden. Für Patienten mit mehrfachen Rezidiven oder mit Rezidiven nach einer Hochdosis-Chemotherapie besteht nur geringe Aussicht auf Heilung [10].

Bei Patienten mit fortgeschrittenem Keimzelltumor, die von der Salvage-Chemotherapie nicht profitieren, und anhaltend erhöhte Serummarker haben, legt das einen gewissen Grad der Resistenz gegenüber der Chemotherapie nahe. Aber selbst bei diesen Patienten bleibt die Krankheit heilbar, wenn mittels radikaler Operation eine vollständige Resektion erreicht werden kann [11]. Bei einer so genannten „Desperation Surgery“ ist die potentielle Morbidität gegen die voraussichtliche onkologische Erfolgsrate abzuwägen [12]. Andererseits sollte ein operatives Vorgehen in der Behandlung bei ausgewählten Patienten immer erwogen werden, um eine unnötige Salvage-Chemotherapie zu vermeiden [11].

Die retroperitoneale Lymphknotenresektion nach Chemotherapie (PC-RPLND) ist integraler Teil der multimodalen Behandlung von Patienten mit fortgeschrittenem testikulärem GCT. Nach den aktuellen Leitlinien ist eine PC-RPLND beim

fortgeschrittenen Seminom mit Residualtumoren anur indiziert, wenn ein 6–8 Wochen nach der Chemotherapie angefertigter Positronen-Emissions-Tomographie-Scan positiv ist. Bei nicht-seminomatösem TGCT, ist eine PC-RPLND bei allen in der Radiographie erkennbaren Residualläsionen mit negativen oder auf einem Plateau stagnierenden Markern indiziert. Die Rückfallquote nach der PC-RPLND beträgt in etwa 12%. Sie steigt jedoch in Fällen mit Redo-RPLND und bei Spätrezidiven signifikant auf etwa 45% an [13].

jfs ◀

- [1] Oing C, Lorch A. 2018. The role of salvage high-dose chemotherapy in relapsed male germ cell tumors. *Oncol Res Treat* 41:365-369.
- [2] Speir RW, Cary C, Masterson TA. 2020. Surgical salvage in patients with advanced testicular cancer: indications, risks and outcomes. *Transl Androl Urol* 9(Suppl 1):S83-S90.
- [3] Zschäbitz S, Distler FA, Krieger B, et al. 2018. Survival outcomes of patients with germ cell tumors treated with high-dose chemotherapy for refractory or relapsing disease. *Oncotarget* 9:22537-22545.
- [4] Adra N, Abonour R, Althouse SK, et al. 2017. High-dose chemotherapy and autologous peripheral-blood stem-cell transplantation for relapsed metastatic germ cell tumors: the Indiana University experience. *J Clin Oncol* 35:1096-1102.
- [5] Feldman DR, Sheinfeld J, Bajorin DF, et al. 2010. TI-CE high-dose chemotherapy for patients with previously treated germ cell Tumors: results and prognostic factor analysis. *J Clin Oncol* 28:1706-1713.
- [6] The International Prognostic Factors Study Group, Lorch A, et al. 2010. Prognostic factors in patients with metastatic germ cell tumors who experienced treatment failure with cisplatin-based first-line chemotherapy. *J Clin Oncol* 28:4906-4911.
- [7] Berger LA, Bokemeyer C, Lorch A, et al. 2014. First salvage treatment in patients with advanced germ cell cancer after cisplatin-based chemotherapy: analysis of a registry of the German Testicular Cancer Study Group (GTCSG). *J Cancer Res Clin Oncol* 140:1211-1220.
- [8] Badreldin W, Krell J, Chowdhury S, et al. 2016. The efficacy of irinotecan, paclitaxel, and oxaliplatin (IPO) in relapsed germ cell tumours with high-dose chemotherapy as consolidation: a non-cisplatin-based induction approach. *BJU Int* 117:418-423.
- [9] Beyer J, Kramar A, Mandanas R, et al. 1996. High-dose chemotherapy as salvage treatment in germ cell tumors: a multivariate analysis of prognostic variables. *J Clin Oncol* 14:2638-2645.
- [10] Beyer J, Schrader M. 2018. Hodentumor: Medikamentöse Therapie bei refraktären Tumoren und Rezidiven. In: Michel M, Thüroff J, Janetschek G, Wirth M. (eds) *Die Urologie*. Springer Reference Medizin. Springer, Berlin, Heidelberg.
- [11] Lakes J, Lusch A, Nini A, Albers P. 2018. Retroperitoneal lymph node dissection in the setting of elevated markers. *Curr Opin Urol* 28:435-439.
- [12] Albers P, Ganz A, Hannig E, et al. 2000. Salvage surgery of chemorefractory germ cell tumors with elevated tumor markers. *J Urol* 164:381-384.
- [13] Heidenreich A, Paffenholz P, Nestler T, Pfister D. 2018. Primary and postchemotherapy retroperitoneal lymphadenectomy for testicular cancer. *Oncol Res Treat* 41:370-378.

Hodenkrebs

Immuntherapie als Rettungsanker bei Cisplatin-refraktären Tumoren?

Testikuläre Keimzelltumore (TGCTs) weisen eine hohe Chemosensitivität auf, die den Patienten auch in der metastasierten Situation bemerkenswert hohe Heilraten beschert. Andererseits haben Patienten mit Platin-refraktären und rezidivierenden Tumoren trotz Salvage-Behandlung mit konventioneller oder Hochdosis-Chemotherapie vielfach ein sehr ungünstiges Ergebnis zu gewärtigen. Für solche Fälle stehen aktuell keine effektiven alternativen Therapien mit womöglich milderer Toxizität zur Verfügung. Doch in Anbetracht der in Seminomen typischerweise vorkommenden hohen Dichte an Immunzellen, drängt sich intuitiv die Vorstellung auf, dass Immuncheckpoint-Inhibitoren auch bei diesen Tumoren eine therapeutische Option bieten könnten. Die diesbezüglichen Ergebnisse aus bisherigen Pilotprojekten berechtigen allenfalls zu vager Hoffnung auf eine immuntherapeutische Erfolgsstory beim Hodenkrebs.

Immunzellinfiltrat und Expression von Immuncheckpoint-Inhibitoren

Anhand von In-silico-Genexpressionsanalysen mit Gen-Daten der Hodenkrebs-Kohorte aus The Cancer Genome Atlas (TCGA) untersuchten Shah et al. (2016/2017) die Tumormikroumgebung (TME) von TGCTs auf T-Zell-Infiltration. Eine solche ließ sich bei 47% der Hodenkrebs-Gewebeproben nachweisen, und in 32% der Proben lag eine nicht-T-Zell-infiltrierte TME vor. Ersteres war bei seminomatösen TGCTs wahrscheinlicher als bei nichtseminomatösen Keimzelltumoren. Die T-Zell-Infiltration der TME war invers mit der Expression von Alphafetoprotein korreliert. Keine Korrelation bestand zwischen nichtsynonymer Mutationslast und dem Gen-Expressionsprofil der T-Zell-infiltrierten TME [1, 2].

Eine Charakterisierung des Immunzellinfiltrats nahmen Lobo et al. (2019) bei 86 Patienten mit einem reinen Seminom vor. Auf 43 Proben waren Immunzellen vermehrt mit dem B-Zell-Marker CD20 und in 59 Fällen mit dem T-Zell-Marker CD3 positiv markiert. Bei geringer CD20-Positivität der Tumorinfiltrierenden Immunzellen war das mit mit erhöhtem Tumorstadium und einer Rete-testis-Invasion assoziiert. Für CD3 entsprach das einem höheren pT-Stadium. Bei den Seminom-Patienten hatte die Infiltration mit CD20- und CD3-positiven Immunzellen keinen signifikanten Einfluss auf das rezidivfreie Überleben. Bei näherer Charakterisierung zeigte es sich, dass die CD3-positive Immunzellpopulation im Wesentlichen aus CD8-positiven Zellen bestand [3].

Chovanec et al. (2017) demonstrieren den prognostischen Wert der PD-

L1-exprimierenden Tumorinfiltrierenden Lymphozyten (TILs) in TGCTs. Sie wiesen PD-L1-positive TILs signifikant häufiger in Seminomen (95,9% der Patienten) und Embryonalkarzinomen (91,0%) als in Dottersacktumoren (60,0%), Chorionkarzinomen (54,5%) und Teratomen (35,7%) nach. Die TGCT-Patienten mit einer hohen Infiltration mit PD-L1-positiven TILs hatten ein signifikant längeres progressionsfreies Überleben und Gesamtüberleben als Patienten mit einer geringeren PD-L1-Expression [4].

In der Studie von Lobo et al. (2019) wurde auch die Expression der Immuncheckpoints PD-L1 und CTLA-4 in Immunzellen (ICs) und Tumorzellen (TCs) der Primärtumore und Metastasen von 162 aufeinander folgenden TGCT-Patienten immunhistochemisch verglichen [3]. Die Intensität der CTLA-4-Färbung auf Tumorzellen war in Dottersacktumoren, Chorionkarzinomen und Teratomen signifikant erhöht. Die PD-L1-Positivität der Tumorzellen war bei Chorionkarzinomen signifikant häufiger. Auf Immunzellen der Metastaseproben waren sowohl PD-L1 als auch CTLA-4 häufig immunmarkiert (100% bzw. 88,2%).

Erste Immuntherapie-Studien mit Hodenkrebs-Patienten

Mit den in der Behandlung verschiedener solider Tumoren erfolgreichen Immuncheckpoint-Inhibitoren Nivolumab, Pembrolizumab, Avelumab und Durvalumab – letzterer auch in Kombination mit dem CTLA-4-Antikörper Tremelimumab – wurden bereits erste Immuntherapie-Studien mit Hodenkrebs-Patienten auf den Weg gebracht oder bereits abgeschlossen [5]. Über den Stand der im-

muntherapeutischen Strategien bei den Patienten mit nach mehreren Behandlungslinien rezidivierten TGCTs informieren Semaan et al. (2019) [5].

Avelumab bei Patienten mit refraktärem TGCT:

In die Prüfung mit Avelumab auf Phase-II-Ebene wurden acht Patienten mit refraktärem TGCT aufgenommen, die alle mit zumindest zwei Cisplatin-basierten Therapien (median 5, Bereich 2 – 6) vorbehandelt worden waren. Fünf Tumore waren gegenüber Cisplatin total refraktär und 5 Patienten hatten viszerale, nicht-pulmonale Metastasen. Avelumab wurde in einer Dosis von 10mg/kg zweiwöchentlich appliziert. Der PD-L1-Antagonist verfehlte den primären Endpunkt eines 12-wöchigen progressionsfreien Überlebens. Es wurde kein objektives Ansprechen registriert [6].

Pembrolizumab:

In einer Immuntherapie-Studie waren Patienten mit einem histologisch bestätigten metastasierten GCT (Seminom oder Nichtseminom) und Progress nach Cisplatin-basierter Erstlinien-Chemotherapie sowie zumindest einem vorausgegangenen Salvage-Regime teilnahmeberechtigt. Pembrolizumab wurde zwar gut toleriert, schien aber als Einzelsubstanz bei refraktärem GCT keine klinisch bedeutsame Aktivität zu haben [7].

Durvalumab + Tremelimumab:

in der randomisierten Open-Label-Studie der Phase-II APACHE erhielten Patienten mit refraktärem GCT, bei denen ≥ 2 Chemotherapie-Regime fehlgeschlagen waren, Durvalumab-Monotherapie (Arm A) oder Durvalumab plus Tremelimumab gefolgt von alleine Durvalumab x insgesamt 13 Zyklen (Arm B). Nach Erkennen

der Aussichtslosigkeit mit der Durvalumab-Monotherapie wurde Arm A beendet. Mit Durvalumab plus Temelimumab resultierte eine begrenzte Aktivität mit einigen objektiven Ansprechen. Ein kleiner Anteil Patienten war mehr als ein Jahr nach Behandlungsbeginn am Leben. Das lässt auf bei ausgewählten Patienten auf einen langfristigen Benefit schließen [8].

Nivolumab: Erfahrungen mit Nivolumab liegen aus einem Fallbericht vor, der von einem jungen Mann handelt, bei dem zunächst von einem metastasierten Melanom ausgegangen worden war, und bei dem danach ein nichtseminomätes GCT (Embryonalzellkarzinom) diagnostiziert wurde. Die Behandlung erfolgte zunächst mit einer Einzeldosis des Anti-PD-1-Antikörpers

Nivolumab. Sie führte zu partiellem Ansprechen mit einer klinischen Rückbildung der Lymphadenopathie, einem Abfall der Serum-Tumormarker Alphafetoprotein, Laktatdehydrogenase und beta-humanes Choriongonadotropin sowie zu einer 47%igen Tumorreduktion [1].

Trotz des Nachweises des unverzüglichen Ansprechens auf die Immuntherapie wurde der Patient im interdisziplinären Konsens der Tumorkonferenz auf eine Standard-Chemotherapie mit Bleomycin, Etoposid und Cisplatin mit kurativer Intention umgestellt [1]. *jfs* ◀

[1] Shah S, Ward E, Bao R, et al. 2016. Clinical response of a patient to anti-PD-1 immunotherapy and the immune landscape of testicular germ cell tumors. *Cancer Immunol Res* 4:903-909.

[2] Shah S, Ward E, Bao R, et al. 2017. Clinical response to anti-PD1 immunotherapy in a patient with non-seminomatous germ cell tumor

and evaluation of the immune landscape in testicular cancer. *J Clin Oncol* 34, 15_suppl.

[3] Lobo J, Rodrigues A, Guimarães R, et al. 2019. Detailed characterization of Immune cell Infiltrate and expression of immune checkpoint molecules PD-L1/CTLA-4 and MMR proteins in testicular germ cell tumors disclose novel disease biomarkers. *Cancers* 11:1535; doi: 10.3390/cancers11101535.

[4] Chovanec M, Cierna Z, Miskovska V, et al. 2017. Prognostic role of programmed-death ligand 1 (PD-L1) expressing tumor infiltrating lymphocytes in testicular germ cell tumors. *Oncotarget* 8:21794-21805.

[5] Semaan A, Haddad FGH, Eid R, et al. 2019. Immunotherapy: last bullet in platinum refractory germ cell testicular cancer. *Future Oncol* 15:533-541.

[6] Mego M, Svetlovska D, Chovanec M, et al. 2019. Phase II study of avelumab in multiple relapsed/refractory testicular germ cell cancer. *J Clin Oncol* 37, no. 15_suppl.

[7] Adra N, Einhorn LH, Althouse SK, et al. 2018. Phase II trial of pembrolizumab in patients with platinum refractory germ-cell tumors: a HoosierCancer Research Network Study GU14-206. *Ann Oncol* 29:209-214.

[8] Farè E, Raggi D, Giannatempo P, et al. 2019. APACHE: An open label, randomized, phase II Study of durvalumab alone or in combination with tremelimumab, in patients with refractory germ cell tumors: results from the expanded combination therapy cohort. *Ann Oncol* 30 (suppl_5): v356-v402.

Serumspiegel der MicroRNA-371a-3p (M371-Test) als neuer Biomarker bei testikulären Keimzelltumoren

Typisch für testikuläre Keimzelltumoren (TGCTs) sind die Serum-Tumormarker β -humanes Choriongonadotropin (β -HCG), α -Fetoprotein (AFP) und Laktatdehydrogenase (LDH). Deren Nachteil ist allerdings eine geringe Gesamt-Sensitivität. Vorausgehende Studien hatten erkennen lassen, dass die Serumspiegel der microRNA (miR)-371a-3p (bekannt als M371-Test) eine sehr viel höhere Sensitivität und Spezifität als die klassischen TGCT-Marker haben. Er ist sowohl bei Seminomen als auch bei Nichtseminomen anwendbar. In einer prospektiven, multizentrischen Studie sollte die Verwendbarkeit dieses Tests als ein neuartiger Biomarker für TGCT bestätigt werden.

In Serumproben von 616 Patienten mit TGCTs und 258 männlichen Kontrollen wurden die Serumspiegel des miRNA-371a-3p (miR-Spiegel) durch quantitative Polymerase-Kettenreaktion bestimmt. Im TGCT-Studienkollektiv waren 359 Patienten mit Seminom und 257 mit Nichtseminom. In 371 Fällen lag ein Keimzelltumor im klinischen Stadium I (CS I) vor, 201 hatten Metastasen und 46 ein Rezidiv.

Die mediane Expression der miR-371a-3p war in der Gesamt-TGCT-Gruppe und in allen CS-Subgruppen signifikant höher als bei den Kontrollen. Patienten mit CS >I hatten einen höheren Serumspiegel als jene mit CS I (jeweils

$p < 0,001$). Von allen Subtypen exprimierten Teratome am wenigsten miR-371a-3p.

Bei der Primärdiagnose von TGCTs erreichte der M371-Test eine Sensitivität von 90,1%, eine Spezifität von 94,0%, eine (area under the curve) AUC von 0,966 in der (receiver operating characteristics) ROC-Analyse und einen positiv prädiktiven Wert von 97,2%. AFP, β -HCG und LDH hatten Sensitivitäten <50% bei Seminomen und geringfügig höher bei Nichtseminomen. Die miR-Spiegel waren signifikant mit dem klinischen Stadium, der Größe des Primärtumors und dem Therapie-Ansprechen assoziiert.

Die Patientengruppe mit Rezidiv (n=46) hatte im Median einen signifikant höheren Serum-miR-Spiegel als die Kontrollen ($p < 0,001$). Bei 38 Patienten wurden erhöhte Spiegel gemessen. Er deckte sich mit einer Sensitivität von 82,6%, einer Spezifität von 96,1% und einer AUC von 0,921 mit der Entdeckung eines Rezidivs. Wiederholte Bestimmungen des miR-Spiegels während der Behandlung ergaben bei 28 von 29 Patienten einen signifikanten Abfall. *Red.* ◀

Dieckmann K-P, Radtke A, Geczi L, et al. 2019. Serum levels of microRNA-371a-3p (M371 Test) as a new biomarker of testicular germ cell tumors: results of a prospective multicentric study. *J Clin Oncol* 37:1412-1423.

- Der M371-Test übertrifft die klassischen Marker für TGCTs sowohl mit einer Sensitivität als auch mit einer Spezifität größer als 90%.

- Diesen Marker exprimieren alle histologischen Subgruppen mit Ausnahme der Teratome.

- Der Test könnte nach weiterer Validierung für die klinische Anwendung in Betracht gezogen werden.

Metastasierte Keimzelltumoren (mGCT)

Große retroperitoneale Lymphadenopathie und Risiko für venösen Thromboembolismus bei Patienten mit mGCT unter einer Erstlinien-Chemotherapie

• Große retroperitoneale Lymphknoten und ein venöser Verweilzugang sind unabhängige Risikofaktoren für VTE bei Patienten mit metastasiertem Keimzelltumor unter einer Chemotherapie.

• Die routinemäßige Legung eines venösen Verweilzugangs sollte bei mGCT-Patienten, die eine Chemotherapie erhalten, möglichst vermieden werden.

• Für Patienten mit retroperitonealen Lymphknoten >3,5 cm und jenen, bei denen ein venöser Verweilzugang erforderlich ist, könnte die Thromboseprophylaxe eine Rolle spielen.

Keimzelltumoren (GCTs; Germ Cell Tumors) sind aufgrund ihres außergewöhnlich guten Ansprechens auf eine Cisplatin-basierte Chemotherapie sogar nach der Metastasierung bemerkenswert gut heilbar. Somit liegt der Schwerpunkt heute neben der Heilung der jungen Männer insbesondere auf der Minimierung behandlungsbedingter Toxizitäten. Patienten mit mGCT sind unter der Chemotherapie dem erhöhten Risiko eines lebensbedrohenden venösen Thromboembolismus (VTE) ausgesetzt. In einer Studie nahm sich die Global Germ Cell Collaborative Group (G3) – ein internationales Konsortium, das sich der Behandlung des GCT verpflichtet hat – dieses Problems an.

Die G3-Studie zielte darauf ab, große retroperitoneale Lymphknoten (RPLN)-Metastasen als einen unabhängigen Risikofaktor für VTE bei mGCT-Patienten zu validieren, die als Erstlinienbehandlung eine Platin-basierte Chemotherapie erhalten. Sekundär war beabsichtigt, den optimalen Cutoff-Wert für die RPLN-Größe als einen Prädiktor des VTE-Risikos zu bestimmen, andere potenzielle Risikofaktoren auszuwerten, den Einfluss von VTE auf das Gesamtüberleben (OS) zu bestimmen und die Sicherheit und den Nutzen der Thromboseprophylaxe zu untersuchen.

An 22 Zentren wurden Daten von mGCT-Patienten gesammelt, die als Erstlinienbehandlung eine platinbasierte Chemotherapie erhalten hatten. Die festgelegten Variablen umfassten die International Germ Cell Cancer Collaborative Group (IGCCCG) Risikoklassifikation, den Durchmesser der Längsachse des größten retroperitonealen Lymphknotens (RPLN), den Khorana-Score und die Verwendung eines venösen Verweilzugangs. Venöse Thromboembolien (VTE), die zu Baseline, während der Chemotherapie oder innerhalb von 90 Tagen auftraten, wurden analysiert.

Patientencharakteristika

An 22 Zentren in 10 Ländern wurden 1.135 Patienten mit mGCT identifiziert, die als Erstlinienbehandlung eine Platin-basierte Chemotherapie erhalten hatten. Bei 150 Patienten (10%) waren VTE-Ereignisse aufgetreten. Von den potenziellen VTE-Risikofaktoren war ein Khorana-Score ≥ 3 selten (7%), hatten 33% der Patienten zu Baseline einen Laktat-Dehydrogenase (LDH)-Wert $>1,5$ ~ Upper Limit of Normal (ULN) und bei 19% war ein Gefäßzugang gelegt worden. Bei 1.011 (89%) Patienten war der maximale Längsachsendurchmesser des größten RPLN bestimmt worden. Er betrug medi-

an 3,0 cm. In 38% der Fälle hatte er $>3,5$ cm und in 25% >5 cm.

RPLN und VTE-Risiko

Die meisten VTE waren symptomatisch (55%). In weniger als der Hälfte der Fälle (41%) war eine Hospitalisierung erforderlich. Es gab einen VTE-bezogenen Todesfall. In der Subgruppe mit bekanntem Längsachsendurchmesser, stand der RPLN als kontinuierliche Variable mit erhöhtem VTE-Risiko in Verbindung (Odds Ratio: 1,48; $p = 0,05$). In einer Area Under the Receiver Operating Characteristic (AUROC)-Kurvenanalyse wurde mit RPLN $>3,5$ cm eine größere diskriminatorische Genauigkeit für VTE ermittelt als mit RPLN >5 cm (AUC 0,632 $p < 0,0001$). Folglich wurden 3,5 cm als der ideale Cutoff-Wert für statistische Analysen gewählt.

Weitere VTE-Risikofaktoren

RPLN $>3,5$ cm war ein statistisch signifikanter Risikofaktor. Bei 22% der RPLN $>3,5$ cm und 8% der RPLN $\leq 3,5$ traten VTE auf. Weitere signifikante Risikofaktoren umfassten einen ungünstigen IGCCCG-Risikostatus, LDH >5 ~ ULN, primäre retroperitoneale Lokalisation, Khorana-Score ≥ 3 , Kreatinin-Clearance <75 ml/min und die Verwendung eines venösen Verweilzugangs. In

multivariabler Analyse bestätigten sich große RPLN $>3,5$ cm, retroperitoneale Primärlokalisation, Khorana-Score ≥ 3 und venöser Verweilzugang als unabhängige signifikante Risikofaktoren für VTE.

Thromboseprophylaxe

Bei 81 Patienten erfolgte eine längerfristige Thromboseprophylaxe mit zumeist niedermolekularem Heparin. In dieser Subgruppe betrug die VTE-Inzidenz 15% (12 von 81) gegenüber 13% (138 von 1.054) bei denen ohne Thromboseprophylaxe. Erstere hatten allerdings vermehrt VTE-Risikofaktoren (RPLN $>3,5$ cm 65% vs. 36%; $p < 0,001$; einen Gefäßzugang 50% vs. 17%; $p < 0,001$). Die mediane Dauer der Thromboseprophylaxe betrug 45 Tage (Bereich: 8–239), während die mediane Dauer der Chemotherapie sich über 65 Tage (Bereich: 33–184) erstreckte. Weiteren 48 Patienten war eine kurzfristige (<7 Tage) Prophylaxe während einer stationären Einweisung verschrieben worden.

Red. ◀

Tran B, Ruiz-Morales JM, Gonzalez-Billalabeitia E, et al. 2019. Large retroperitoneal lymphadenopathy and increased risk of venous thromboembolism in patients receiving first-line chemotherapy for metastatic germ cell tumors: A study by the global germ cell cancer group (G3) Cancer Med doi: 10.1002/cam4.2674. [Epub ahead of print].

Fehlende Zellprogrammierung führt zu Hodentumoren

O b sich eine Embryonalzelle zur Fortpflanzungszelle entwickelt, entscheidet sich deutlich später als bislang gedacht. Das zeigt eine Studie des Whitehead-Instituts, an der die Universität Bonn maßgeblich beteiligt war. Bei manchen Zellen bleibt diese Festlegung augenscheinlich ganz aus. Aus ihnen entstehen in der Pubertät mit hoher Wahrscheinlichkeit Hodentumoren.

In der dritten Schwangerschaftswoche wird am hinteren Ende des Embryos ein Teil der Zellen für eine Spezialaufgabe abgezweigt: Sie werden zu „primordialen Keimzellen“ (PGCs) und wandern in der Folgezeit in die Gonadenanlagen ein. Aus ihnen gehen später Spermien und Eizellen hervor. Ursprünglich dachte man, dass auch diese Entscheidung mit der Bildung der PGCs besiegelt ist. „Es gab jedoch immer mehr Anzeichen, die dagegen sprachen“, so Prof. Hubert Schorle von der Abteilung Entwicklungspathologie der Universität Bonn.

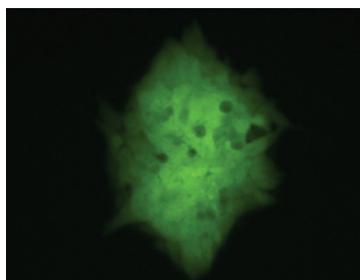
Die Wissenschaftler konnten nun zeigen, dass die PGCs nicht zwangsläufig auf eine Karriere als Fortpflanzungszell-Produzenten festgelegt sind. „Stattdessen erfolgt die endgültige Determinierung augenscheinlich erst, nachdem sie die Gonaden – aus de-

nen sich Hoden oder Eierstock entwickeln – erreicht haben“, erklärt Schorle.

Es hat sich gezeigt, dass ein Protein namens Dazl, welches in den PGCs nach Erreichen der Gonadenanlagen produziert wird, für diese Festlegung verantwortlich ist. In Mäusen, die kein Dazl bilden können, unterbleibt die Determinierung. Es reicht aber, PGCs kurzzeitig dem Protein auszusetzen, um sie zu programmieren. Dazl sorgt dafür, dass in den PGCs die Pluripotenz-Gene abgeschaltet werden.

Allerdings entgehen immer wieder einige primordiale Keimzellen dieser Programmierung. Sie reifen nicht endgültig aus, sondern verbleiben in einem pluripotenten Stadium. In der Pubertät können sich aus ihnen – vermutlich unter dem Einfluss der Geschlechtshormone – Keimzelltumoren des Hodens oder (seltener) des Eierstocks entwickeln. Manche dieser bösartigen Wucherungen enthalten völlig unterschiedliche Gewebetypen – ein Resultat ihrer Pluripotenz und Hinweis darauf, dass die Ursprungszelle noch nicht zur Keimzelle programmiert war. Andere Tumoren erscheinen wie die PGCs selbst weitgehend undifferenziert.

Keimzelltumoren gehören zu den häufigsten Krebsarten bei Männern



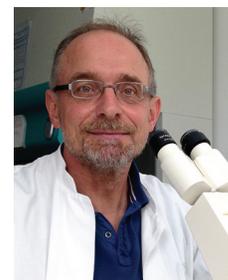
Keimzellen aus einem 13,5 Tage alten Mäuse-embryo, der kein Dazl bilden kann. Die grüne Fluoreszenz offenbart ihre Pluripotenz; ein Merkmal, das sie im Normalfall nach 10,5 Tagen einbüßen. ©Prof. Dr. H. Schorle/Uni Bonn

zwischen 15 und 35 Jahren. „Unsere Ergebnisse zeigen aber, dass man sie wohl eher als Embryonalzell-Tumoren bezeichnen müsste“, erklärt Schorle. Auf die Behandlung der Erkrankung hat das zunächst einmal keinen Einfluss. „Die Studie zeigt aber, dass die Weichenstellung zur Erkrankung bereits in der frühen Embryonalentwicklung erfolgt“, betont der Biologe. „Mittelfristig könnten aus diesen Erkenntnissen neue Therapieansätze erwachsen.“ *Red. ◀*

Nicholls PK, Schorle H, Naqvi S, et al. 2019. Mammalian germ cells are determined after PGC colonization of the nascent gonad. PNAS 116 (51) 25677-25687,

Kontakt: Prof. Dr. Hubert Schorle, Institut für Pathologie der Universität Bonn, Tel. 0228 28716342, E-Mail: schorle@uni-bonn.de

Quelle: Rheinische Friedrich-Wilhelms-Universität Bonn



Prof. Dr. Hubert Schorle
Universität Bonn

TIGER-Studie zur Heilung von Hodentumor-Patienten

D ie 2016 international und 2017 in Europa gestartete sogenannte TIGER-Studie untersucht, welche Therapie zur Heilung von Hodentumorpatienten nach dem ersten Rückfall nach einer Chemotherapie erfolgreicher ist: Eine weitere konventionelle Chemotherapie oder eine hoch dosierte Chemotherapie mit autologer Stammzelltransplantation.

Der Test wird weltweit an 420 Patienten durchgeführt, 211 davon wurden bereits behandelt. Die Abteilung

für Hämatologie und Onkologie des Rotkreuzklinikums in München, die an der internationalen Untersuchung teilnimmt, hat innerhalb des ersten Jahres 13 von 24 in Deutschland teilnehmenden Patienten rekrutiert. Bei der Behandlung der Hoden- oder Keimzelltumoren handelt es sich um höchst seltene Indikationen – Ziel ist auch nach dem ersten Rückfall immer die Heilung des Patienten. Es gibt Hinweise aus anderen Untersuchungen, dass eine Hochdosistherapie wirksamer ist

als eine konventionelle Chemotherapie, eindeutig bewiesen ist es aber nicht, sagt Prof. Dr. Marcus Henrich. Die Einteilung der Patienten nach dem Zufallsprinzip mit Zuweisung in einen der beiden Behandlungsarme erfolgt durch die EORTC (European Organisation for Research and Treatment of Cancer). Die Therapie der 13 Patienten verlief bisher positiv. Die TIGER-Studie läuft voraussichtlich noch eineinhalb bis zwei Jahre. *Red. ◀*

Quelle: Rotkreuzklinikum München



Prof. Dr. Marcus Henrich
Rotkreuzklinikum,
München

Außenseitermethoden im Arzthaftungsrecht

Ärzte sind rechtlich auf der sicheren Seite, jedenfalls einigermaßen, wenn sie auf dem anerkannten Stand der medizinischen Wissenschaft behandeln. Dies schließt Außenseitermethoden aus haftungsrechtlicher Perspektive zwar nicht per se aus. Wenn Ärzte sie aber wählen, sollten sie sich zuvor unbedingt über damit verbundene juristische Risiken und Nebenwirkungen informieren. Weil sich dafür wiederum ein aktuelles BGH-Urteil anbietet (BGH, Urt. vom 15.10.2019 – Az.: VI ZR 105/18), soll es im Folgenden aufbereitet werden. Wenngleich der zugrunde liegende Fall in der Orthopädie bzw. Chirurgie spielt, stellt es nämlich haftungsrechtliche Maßstäbe auf, die unisono von (Fach-)Ärzten zu beachten sind, wenn es um die Anwendung eines nicht allgemein anerkannten, den Korridor des medizinischen Standards verlassenden Behandlungskonzepts und den Umfang der hierfür erforderlichen Aufklärung des Patienten geht.

Sachverhalt

Die Kl. nimmt die Bekl. wegen fehlerhafter ärztlicher Behandlung und unzureichender Aufklärung im Zusammenhang mit einer Bandscheibenoperation auf Schadensersatz in Anspruch. Sie litt seit zwei Verkehrsunfällen unter immer wieder auftretenden Nacken- und Schulterschmerzen. Im Jahre 2003 diagnostizierten Orthopäden ei-

nen Bandscheibenvorfall im Segment C5/C6. Nachdem die Kl. zunächst konservativ behandelt wurde, bekam sie später eine Operation vorgeschlagen. Hierfür wandte sich die Kl. an einen Neurochirurgen, der für ein Krankenhaus tätig war, dessen Rechts-träger die Bekl. im streitgegenständlichen Verfahren ist. Er diagnostizierte einen Bandscheibenschaden bzw. -vorfall. Im Bericht heißt es u.a.: „Aufgrund der chronischen, therapieresistenten Beschwerden empfehle ich eine HWS-Operation von ventral in Höhe C4/C5 und C5/C6. Über diese Möglichkeit habe ich mit der Patientin gesprochen. Es wird mit einer wesentlichen Besserung ihrer Beschwerden nach dieser OP gerechnet.“

Kurz darauf operierte der Neurochirurg die Kl. im Krankenhaus der Bekl. an der Halswirbelsäule, wobei eine Fusion der Segmente C4/C5 und C5/C6 durch Plattenverschraubung erfolgte, ohne dass die Beschwerden der Kl. anschließend freilich abgeklungen wären. Weil die Operation selbst fehlerfrei erfolgt ist, stellt die Kl. vielmehr bereits deren Ob infrage, weil sie nicht medizinisch indiziert gewesen sei, soweit es das Segment C4/C5 betrifft. Außerdem sei sie über die Risiken des Eingriffs, über Behandlungsalternativen und die fehlende Notwendigkeit der Fusion des Segments C4/C5 nicht aufgeklärt worden.

Prozessverlauf

Die Klage blieb in den Vorinstanzen ohne Erfolg. Dazu heißt es im BGH-Urteil: „Nach Auffassung des Berufungsgerichts stehen der Kl. weder vertragliche noch deliktische Schadensersatzansprüche zu. Die Bekl. hafte nicht wegen fehlerhafter ärztlicher Behandlung. Angesichts des auf zwei MRT-Aufnahmen dokumentierten Bandscheibenvorfalls im Segment C5/C6 und des bestehenden neurologischen Defizits sei die Operation hinsichtlich dieses Segmentes indiziert gewesen. Für die Erstreckung der Bandscheibenoperation auf das symptomlose Nachbarsegment C4/C5 habe eine relative Indikation bestanden. Der gerichtliche Sachverständige habe überzeugend dargelegt, dass die Einbeziehung dieses Segmentes bei hinreichender

Information des Patienten nicht behandlungsfehlerhaft gewesen sei.“

Damit hat der Sachverständige aber bloß im Ergebnis einen Kunst- bzw. Behandlungsfehler verneint. In seinen Ausführungen heißt es dagegen unmissverständlich, dass es nicht dem medizinischen Standard entsprochen habe, die Operation auf das symptomlose Segment C4/C5 zu erstrecken, und ein solches Vorgehen von Neurochirurgen mehrheitlich abgelehnt wird. Die Vertreter der Mindermeinung leiten aufgrund zu erwartender künftiger Belastungen des Nachbarsegments die Operationsindikation dagegen aus bereits vorhandenen degenerativen Veränderungen ab. Es handle sich um ein individuelles Konzept entgegen gängiger Behandlung. Von daher war es zwar nicht lege artis, die Operation prophylaktisch auf dieses Segment zu erstrecken. Das Vorgehen des Neurochirurgen könne aber dennoch nicht als eindeutig fehlerhaft eingestuft werden, weil es in Absprache mit Patienten gerechtfertigt sein könne. Dieser Ansicht hat sich das Berufungsgericht angeschlossen und damit einen Behandlungsfehler verneint.

Im Anschluss hatte es zu klären, ob ein dahingehender Aufklärungsmangel vorlag. Im Ergebnis wird er vom Berufungsgericht verneint, weil es meint, dass der Neurochirurg die Kl. hinreichend über den präventiven Charakter des bisegmentalen Vorgehens informiert habe, und zwar insbesondere darüber, dass die Einbeziehung des symptomlosen Segments präventiven Charakter und der Vermeidung des möglichen Auftretens von Symptomen am degenerierten Segment gedient habe. Von daher hat das Berufungsgericht den Vorwurf eines Aufklärungsfehlers zurück- und damit die Klage insgesamt abgewiesen.

BGH-Urteil

Damit fand sich die Kl. aber nicht ab. Vielmehr legte sie Revision beim BGH ein, und zwar erfolgreich. Er kam zum Schluss, dass der geforderte Schadensersatz nicht mit der vom Berufungsgericht erfolgten Begründung verwehrt werden kann. Wörtlich führt er insofern aus: „Durchgreifenden rechtlichen



Bedenken begegnet [...] die Beurteilung des Berufungsgerichts, die Entscheidung des für die Bekl. tätig gewordenen Neurochirurgen, in die Fusion des von einem Bandscheibenvorfall betroffenen Segmentes C5/C6 auch das symptomlose Nachbarsegment C4/C5 einzubeziehen, sei nicht als behandlungsfehlerhaft zu qualifizieren. Die Beurteilung, ob ein Behandlungsfehler vorliegt, ist zwar grundsätzlich Sache des Tatrichters und revisionsrechtlicher Überprüfung nur eingeschränkt zugänglich [...]. Das Berufungsgericht ist jedoch von einem fehlerhaften Sorgfaltsmaßstab ausgegangen. Es hat die rechtlichen Voraussetzungen [...] einer Außenseitermethode aus dem Blick verloren."

Außenseitermethoden

Damit wirft der BGH die Frage nach Außenseitermethoden auf: „Wie das Berufungsgericht im Ausgangspunkt zutreffend angenommen hat, stellt die Anwendung eines nicht allgemein anerkannten, den Korridor des medizinischen Standards verlassenden Behandlungskonzepts nicht ohne weiteres einen Behandlungsfehler dar [...]. Denn die Therapiewahl ist primär Sache des Arztes, dem die Rechtsprechung bei seiner Entscheidung grundsätzlich einen weiten Beurteilungsspielraum einräumt. Der Arzt ist bei der Wahl der Therapie insbesondere nicht stets auf den jeweils sichersten therapeutischen Weg festgelegt [...]. Das Berufungsgericht hat aber nicht hinreichend in den Blick genommen, dass eine nicht allgemein anerkannte Behandlungsmethode nur dann angewendet werden darf, wenn eine verantwortliche medizinische Abwägung unter Vergleich der zu erwartenden Vorteile dieser Methode und ihrer abzusehenden und zu vermutenden Nachteile mit der standardgemäßen Behandlung unter Berücksichtigung des Wohles des Patienten die Anwendung dieser Methode rechtfertigt [...]. Höhere Belastungen oder Risiken für den Patienten müssen in den Besonderheiten des konkreten Falles oder in einer günstigeren Heilungsprognose eine sachliche Rechtfertigung finden [...]."

Weil es vorliegend aber an dieser Vertretbarkeitskontrolle gefehlt hat, nimmt der

BGH einen Behandlungsfehler an. Wenn sie dagegen erfolgt, stellen Außenseitermethoden nicht zwangsläufig einen Behandlungsfehler dar. Hinzukommen muss ferner noch, worauf gleich eingegangen wird, eine ausreichende Patientenaufklärung. Des Weiteren sollte nicht vergessen werden, für eine ausreichende Dokumentation der ganzen Umstände, insbesondere der Vertretbarkeitskontrolle, in der Patientenakte zu sorgen (vgl. hierzu Krüger, M. 2019, *urologen.info* 6: 202-203). Ohne hinreichend fundierte Abwägung bzw. Vertretbarkeitskontrolle sind Außenseitermethoden dagegen Behandlungsfehler.

Aufklärungsfehler

Ebenso wenig sieht sich der BGH davon angetan, dass das Berufungsgericht eine Haftung wegen unzureichender Aufklärung verneint hat. Zu Recht wurde dies von der Kl. beanstandet, weil das Berufungsgericht zu geringe Anforderungen an die Aufklärung über Außenseitermethoden gestellt hat. Schließlich erfordern sie „zur Wahrung des Selbstbestimmungsrechts des Patienten dessen Aufklärung über das Für und Wider dieser Methode. Dem Patienten müssen nicht nur die Risiken und die Gefahr eines Misserfolges des Eingriffs erläutert werden, sondern er ist auch darüber aufzuklären, dass der geplante Eingriff (noch) nicht medizinischer Standard ist. Der Patient muss wissen, auf was er sich einlässt, um abwägen zu können, ob er die Risiken einer (eventuell nur relativ indizierten) Behandlung im Hinblick auf deren Erfolgsaussichten und auf seine Befindlichkeit vor dem Eingriff eingehen will [...]."

Diese allgemeinen Vorgaben sieht der BGH vorliegend als nicht erfüllt an: „Das Berufungsgericht hat im Widerspruch hierzu eine Aufklärung über den präventiven Charakter des – in der konkreten Behandlungssituation nur von einer Mindermeinung befürworteten – bisegmentalen Vorgehens ausreichen lassen; eine Aufklärung über die mit der Anwendung dieser Behandlungsmethode verbundenen Nachteile sowie darüber, dass diese Methode nicht dem medizinischen Standard entspricht, hat es dagegen rechtsfehlerhaft für entbehrlich gehalten."



Prof. Dr. iur.
Matthias Krüger,
Juristische Fakultät der
Universität München.

Fazit

Dem Urteil ist vollumfänglich beizupflichten, insbesondere soweit es einen Aufklärungsfehler annimmt. Schließlich gebietet § 630e BGB, der Aufklärungspflicht des Arztes normiert, dass er über „Notwendigkeit, Dringlichkeit, Eignung und Erfolgsaussichten“ seiner Maßnahmen informiert. Dies gilt insbesondere für Behandlungsoptionen, wenn sie „zu wesentlich unterschiedlichen Belastungen, Risiken oder Heilungschancen führen können“. Ganz in diesem Sinne heißt es am Ende von § 8 MBO, dass „je weniger eine Maßnahme medizinisch geboten [...] ist, umso ausführlicher und eindrücklicher [...] über erreichbare Ergebnisse und Risiken aufzuklären“ ist.

Übrigens sollten sich Ärzte nicht damit sedieren (lassen), dass vorliegend nicht der Neurochirurg selbst, sondern bloß sein Krankenhaus verklagt wurde. Selbstverständlich hätte er ebenso verklagt werden können, ohne dass sich aus der Ferne beurteilen lässt, warum davon abgesehen wurde. Im Übrigen könnte – insbesondere bei grobem ärztlichem Fehlverhalten – ein sog. innerbetrieblicher Schadensausgleich zwischen Klinik als Arbeitgeber und Klinikarzt als Arbeitnehmer erfolgen. Auf diese Weise könnte die Bekl. (jedenfalls teilweise) Regress beim Neurochirurgen nehmen. Unabhängig davon würden straf- und berufsrechtliche Sanktionen ausschließlich den Arzt selbst und unmittelbar persönlich treffen. Damit sollte er die rechtlichen Maßstäbe der Anwendung eines nicht allgemein anerkannten, den Korridor des medizinischen Standards verlassenden Behandlungskonzepts und der hierfür erforderlichen Patientenaufklärung kennen. Dabei helfen die vorstehenden Ausführungen hoffentlich (etwas). ◀

Verfasser: Prof. Dr. iur. Matthias Krüger, München,
E-Mail: matthias.krueger@jura.uni-muenchen.de

Laser zur Behandlung von Belastungsinkontinenz

Eine nebenwirkungsarme Therapie für leichte bis minderschwere Fälle



Dr. med.
Andrzej Kuszka,
Chefarzt der Frauenklinik,
Klinik Preetz

Die Behandlung von weiblicher urinärer Belastungsinkontinenz (SUI) mit Laser ist in Deutschland zwar seit über sieben Jahren bekannt, konnte sich bisher aber noch wenig durchsetzen. Zu Unrecht, meint der Autor, der kürzlich eine prospektive Beobachtungsstudie dazu veröffentlichte. Aufgrund fast nicht vorhandener Nebenwirkungen ist diese Behandlungsmethode zumindest eine gute Ergänzung bisheriger Therapien. Insbesondere in leichten und mittelschweren Fällen der SUI-Behandlung konnte sie überzeugen.

Im Juli 2018 überraschte die FDA mit einer Warnung vor dem Einsatz von Lasern und Radiofrequenz [1]. Bei näherem Betrachten war diese Warnung allerdings nicht mehr als ein Verweis auf mangelnde – in der EU ohnehin nicht gültige – administrative Zulassungsverfahren. Differenzierter fiel im Jahr 2019 die Stellungnahme der IUGA zu Laser und deren Anwendung bei Belastungsinkontinenz, urogenitalen Menopausebeschwerden und vaginaler Laxizität aus. Sie rät nicht von dieser Behandlung ab, empfiehlt aber, im Hinterkopf immer die noch fehlende, ausreichende wissenschaftliche Basis zu bedenken [2]. Beide Beispiele zeigen auch, dass sich die Therapie von SUI mit Lasern zwar nicht etabliert hat, aber zumindest der Beobachtung für wert erachtet wird.

Das gilt auch für unsere Patientinnen: Sie würden am meisten von einem Verfahren profitieren, das bei SUI mit wenig Nebenwirkungen hilft. Es besteht ja nicht gerade eine Überversorgung an therapeutischen Möglichkeiten, wenn es um die leichten Fälle von SUI geht. Wir entschlossen uns deshalb schon im Jahr 2014 in unserem Beckenbodenzentrum die Lasertherapie einzuführen. Ein Ergebnis ist die von

uns im Dezember 2019 publizierte 2-jährige prospektive Beobachtungsstudie zur Lasertherapie von Belastungsinkontinenz [3].

Nebenwirkungsarmut

Als Instrument für die Behandlung haben wir einen Er:YAG-Laser und die non-ablative Vorgehensweise gewählt. Neben diesem Verfahren finden sich in der Literatur die mikroablativen Verfahren, entweder mit fraktioniertem CO₂- oder Er:YAG-Laser. Den Ausschlag für den non-ablativen Ansatz gab letztlich die Tatsache, dass die verwendeten Energien sowie das Verfahren dem Behandler einen großen „sicheren Anwendungsbereich“ ermöglicht. In den über fünf Jahren Praxis mit ca. 700 Behandlungen zeigten sich nur wenige Fälle von unerwünschten Nebenwirkungen:

- Drei Patientinnen mit Harnwegsinfekt.
- Zwei Patientinnen mit Brennen und Jucken direkt nach der Behandlung (klang nach zwei Tagen ohne therapeutische Maßnahme ab).
- Eine Patientin mit Unterbauchschmerzen am vierten Tag nach OP (klang nach Ibuprofen innerhalb eines Tages ab).

So konnten wir von Beginn an die Erwartung unserer Patientinnen nach Schmerzarmut und sehr geringen Nebenwirkungen erfüllen. Anders, unsere Erfahrung mit dem mikroablativen CO₂-Laser. Seine Anwendung war eher – wenn auch mit

geringen – aber doch mit Schmerzen und einer Abheilperiode von einigen Tagen verbunden. Wir fühlten uns deshalb mit dem non-ablativen Verfahren einfach sicherer und auch näher am Wunsch unserer Patientinnen.

Eine topische Lokalanästhesie des Introitus vaginae und des periurethralen Bereichs mit Lidocain-Gel o.ä. ist normalerweise ausreichend. Die hinteren zwei Drittel der Vagina sind kaum schmerzempfindlich und müssen in der Regel nicht betäubt werden. Der Normalfall ist, dass die Patientinnen postoperativ weder über Schmerzen noch über Ausfluss klagen. Sie hatten lediglich die Empfindung, dass etwas „passiert“ sei.

Behandlungsprotokoll

Für die intravaginale Behandlung existieren entsprechende Applikatoren (Abb. 1)). Die Anwendung der Energie erfolgt am Introitus und intravaginal in drei Schritten. Als Energie kommen immer folgende Werte zum Einsatz: (4-Burstpulse pro Position, 7mm, 1,6 Hz, 10 J/cm²).

1. Zunächst wird ein Metallspekulum (Abb. 2) eingesetzt. Das Spekulum dient dazu, die Position des Applikators in der Vagina zu fixieren. Als erster Schritt wird in das Spekulum der 90°-Applikator eingeführt. Dieser lenkt den Strahl im Winkel von 90° auf die Vaginalhaut und ist mit einer fraktionierten Optik ausgestattet. Der Laserstrahl wird



Abb. 1: Der 90°-Applikator leitet den Strahl mit 90° auf die Vaginalhaut.

also nicht flächig als Kreis verteilt, sondern in einen Kreis mit etwa 8 mm Durchmesser werden einzelne Behandlungssspots gesetzt. Es wird so immer nur ein kleiner Teil der Fläche belastet, der größte Teil der Oberfläche bleibt ausgespart. Zum Lasern wird der Applikator ganz eingeschoben und dann distal bewegt. Die Bestrahlung findet schrittweise im Abstand von 5 mm statt. Ist die Öffnung erreicht, wird der Applikator wieder eingeführt, um ca. 30° gedreht und wieder Schuss für Schuss nach distal geführt. Dieser Vorgang wird so oft wiederholt bis die gesamten oberen 120° der Vagina bestrahlt worden sind (Abb. 3).

2. Danach folgt die Bestrahlung der Vagina mit der 360°-Optik. Dazu sind zwei Durchgänge erforderlich. Der Strahl tritt rundum aus. Die Strahlabgabe erfolgt wieder in 5 mm Abständen aber flächig ohne fraktionierte Optik.

3. Zum Abschluss werden Vestibulum und Introitus mit der fraktionierten Optik mit zwei, drei Durchgängen direkt bestrahlt, wobei die Energie in streichenden Bewegungen appliziert wird.

Mikrohyperthermie

Wichtig für die Schmerz- und Nebenwirkungsarmut ist, dass die Laserenergie unterhalb der Ablationsschwelle bleibt. Es wird kein Gewebe abgetragen, die Vaginalhaut wird nicht eröffnet, sondern bleibt intakt. Makroskopisch sind zwar die durch die Energie veränderten Einzelpunkte in den obersten Schichten zu sehen, doch wird das Gewebe nicht durchdrungen und so sind auch keine Blutungen zu beobachten. Die gesamte Laserenergie wirkt ausschließlich thermisch.

Durch den im Pulsbetrieb angewandten Laser wird zugleich verhindert, dass das Gewebe durch zu viel Hitze denaturiert wird. Zwischen

den einzelnen Pulsen – sie liegen im Millisekundenbereich – besteht genügend Zeit, um die Wärme abzuleiten. Mit den kurzen, diskreten thermischen Reizen wird das darunter liegende Gewebe bis zu 500 Mikrometer tief auf ca. 60°C erwärmt [4]. Man kann den Effekt des Lasers deshalb mit dem Konzept der Hyperthermie der Vaginalhaut beschreiben. Da die Einwirkung aber zeitlich (Pulse) und räumlich (Spots) eng begrenzt ist, handelt es sich eben um „Mikrohyperthermie“.

Für die tägliche Praxis ist vor allem die Komplikationsarmut von Bedeutung. Sie entlastet und spart Zeit. Der ganze Eingriff kann deshalb ambulant erfolgen und dauert insgesamt 30-40 Minuten. Davon entfallen auf die reine Applikationszeit ca. 15-30 Minuten. Die Patientinnen gehen beschwerdefrei nach Hause und haben – bis auf den Rat, eine Woche auf Geschlechtsverkehr zu verzichten – keinerlei weiteren Auflagen zu erfüllen.

Für unsere Studie wurde jede Patientin fünf Mal im Abstand von je einem Monat gemäß dem o.g. Protokoll behandelt. In der klinischen Praxis haben wir allerdings gesehen, dass diese von uns in der Studie angewendeten Zeiträume nicht sklavisch eingehalten werden müssen. Ebenso wenig sind immer fünf Behandlungen notwendig. Wir vergeben die Termine zwischenzeitlich im Abstand von sechs Wochen und richten uns bei der Zahl der Wiederholungen am subjektiven Behandlungserfolg aus. In der Regel spüren die Patientinnen schon nach der ersten Behandlung eine Wirkung. Wir weisen dann immer darauf hin, dass der eigentliche Effekt erst nach ca. 5-6 Monaten auftritt. Eine wirklich gute Prognose des Behandlungsergebnisses lässt sich normalerweise erst nach zwei, drei Behandlungen bzw. 3 Monaten stellen. Zu diesem Zeitpunkt sind die ersten wirklichen Verbesserungen zu beobachten.



Abb. 2: Das Spekulum stabilisiert die Position des Applikators. Dadurch wird eine reproduzierbare Energieverteilung möglich.

Studiendesign

Für diese Studie hatten wir 59 Patientinnen in unserem Beckenbodenzentrum nach folgenden Kriterien berücksichtigt: Belastungsinkontinenz bzw. Mischinkontinenz mit überwiegendem Belastungsanteil, keine Behandlung mit lokalen Östrogenen drei Monate vor der Behandlung, mindestens sechs Monate nach einer Geburt, ein BMI <35, keine Entzündungen des Urogenitaltrakts oder der Blase und kein Prolaps >Grad II.

Als objektiver Anhalt für Leistung wurde die Wirkungen der Laser-Mikrohyperthermie mit einem einstündigen Pad-Test gemessen. Als subjektive Methode dienten die international standardisierten Fragebögen (ICQ-UI SF und PISQ-12). Die Definition für „geheilt“ waren <2 g Urin beim Pad-Test oder einen ICQ-UI SF-Wert ≤5, für „verbessert“ war es eine 50%ige Verringerung beim Pad-Test und „ohne Verbesserung“ bedeutete weniger als 50% Reduktion beim Pad-Test oder ein ICIQ-UI SF >5.

Die Messzeitpunkte waren:

1. Ein Monat nach der zweiten Be-

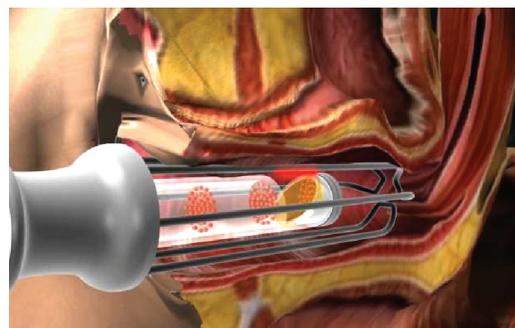


Abb. 3: Schematische Darstellung der Positionen von Spekulum, Applikator und fraktioniertem Strahl während der Behandlung.

handlung. 2. Ein Monat nach der vierten Behandlung. 3. Sechs Monate nach Beginn und 4. zwei Jahre nach der letzten Behandlung.

Die insgesamt 59 Patientinnen wiesen vor Beginn der Behandlung gemäß Schweregrad folgende Verteilung auf: 32 Patientinnen klassifizierten wir als belastungsinkontinent Grad I, 16 als Grad II und 11 als Grad III. Die Ergebnisse haben wir entsprechend dieser Einteilung für alle vier Erhebungszeiträume getrennt ausgewertet.

Ergebnisse

Noch zwei Jahre nach Abschluss der letzten Behandlung (fünf Sitzungen in vier Monaten) konnten 78% (25 von 32) der Patientinnen mit Grad-I-Inkontinenz anhand des Pad-Tests als „geheilt“ bzw. „verbessert“ klassifiziert werden. Der

Median verringerte sich während der Behandlungsdauer von 7 g auf 3 g Urinverlust. Kombiniert mit der Verringerung des Interquartils (6-8 g auf 1-3 g) weist das auf eine signifikante Verbesserung in der Stichprobe hin.

Die objektiven Messwerte korrelierten mit dem über den Fragebogen (ICIQ-UI SF) erhobenen subjektiven Empfinden der Patientinnen. Nach zwei Jahren erzielten noch immer 66 % (21 von 32) einen Wert von ≤ 5 auf einer Skala von 0 („keine Probleme“) bis 21 (schwere Probleme).

Weniger deutlich fielen die Verbesserungen bei den 16 Grad-II-Patientinnen aus. Von ihnen konnten anhand der Pad-Test-Ergebnisse 31% (5 von 16) zwei Jahre nach der letzten Behandlung als geheilt bzw. verbessert gewertet werden. Die Auswertung der Fragebogen ergab nur bei

13% der Patientinnen (2 von 16) den geforderten Wert ≤ 5 . Noch weniger überzeugend bewerteten die Grad-III-Patientinnen den Behandlungserfolg. Unter ihnen gab es zwei Jahre nach der letzten Behandlung keine „Heilung oder Verbesserung“.

Einen Eindruck über die aufgeschlüsselten Ergebnisse des Pad-Tests und der Befragung geben die Grafiken (Abb. 4 und Abb. 5). Diese lassen insbesondere bei den SUI-Patientinnen vom Grad I erkennen, dass sich Verbesserungen mit zeitlicher Verzögerung einstellen. Die durchgeführte Mikrohyperthermie der Vagina mit Laser scheint also zu einer funktionellen Verbesserung zu führen.

Bindegewebsregeneration

Zur Erklärung denken wir an die Vagina einfach mal als Bindegewebsmembran [5]. Studien zum Prolaps z.B. verweisen auf die Qualität des Kollagens bzw. der Kollagenose [6]. Jeong et al. (2004) wiesen zwischen Patientinnen mit Belastungsinkontinenz und einer Kontrollgruppe Unterschiede in der Kollagenstruktur nach [7]. Für eine Therapie der Belastungsinkontinenz scheint daher eine Stärkung der Scheidenwand durch eine provozierte Neokollagenese auf jeden Fall hilfreich zu sein.

Untersuchungen zur Reaktion des Beckenbodengewebes auf die Laserbehandlung fanden erst in jüngster Zeit statt. So wiesen Laapii et al. (2017) histologischen Veränderungen der Vaginalhaut durch die Laserbehandlung nach [8]. Untersucht wurden Patientinnen mit Belastungsinkontinenz. Verfahren und Ausstattung entsprachen weitgehend den unsrigen. Lapii et al. entnahmen 18 laserbehandelten Patientinnen mit Belastungsinkontinenz und Prolapsbeschwerden histologische Proben. Beim Vergleich der Proben, vor der Behandlung (2 Sitzungen im Abstand von 1,5-2 Mo-

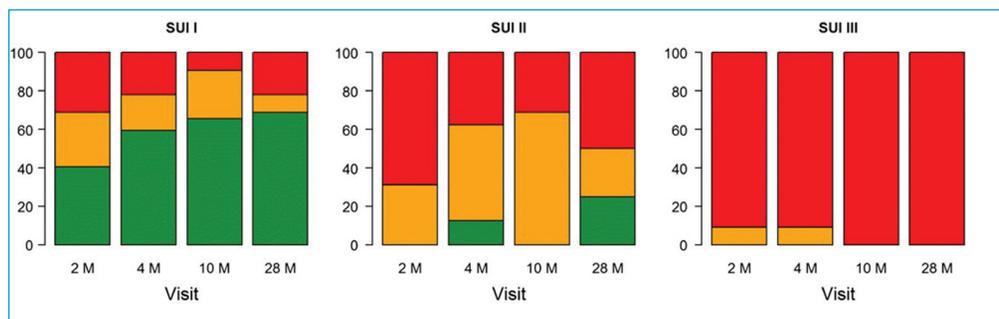


Abb. 4: Ergebnisse des Pad-Tests für die drei Inkontinenz-Grade und Erhebungszeitpunkt (1 Monat nach der zweiten Sitzung (2M), 1 Monat nach der vierten Sitzung (4M), 6 Monate und 24 Monate nach der fünften Sitzung. Grün = „geheilt“ (Pad ≤ 2 g) Orange = „verbessert“ (Pad Urinverlust ≤ 50 % als Ausgangsbefund), Rot = keine Verbesserung (Urinverlust ≥ 50 % gegenüber Ausgangsbefund).

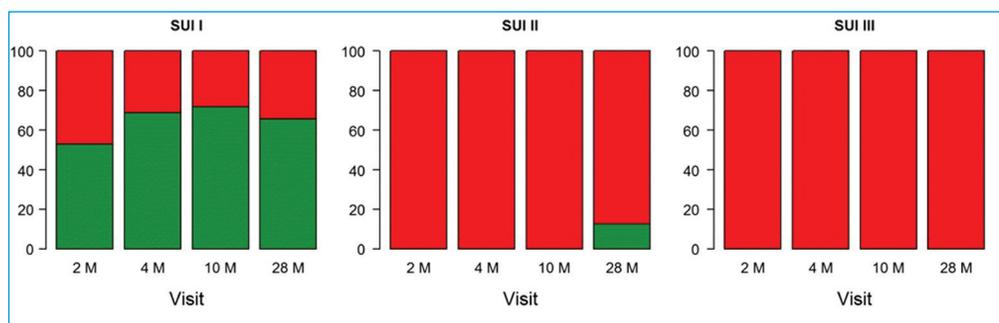


Abb. 5: Fragebogenergebnisse (ICIQ-UI SF) für die drei Inkontinenz-Grade und Erhebungszeitpunkt (1 Monat nach der zweiten Sitzung (2M), 1 Monat nach der vierten Sitzung (4M), 6 Monate und 24 Monate nach der fünften Sitzung. Grün = „geheilt“ (≤ 5) Rot = keine Verbesserung (≥ 5).

naten) und 1,5-2 Monate nach der letzten Behandlung zeigen sich signifikante Veränderungen. Neben Anzeichen einer erhöhten Proliferation und Anzeichen einer Neokollagenese wies das Gewebe nach der Behandlung auch eine signifikant bessere morphologische Organisation auf [8]. Ähnliche Effekte zeigten sich auch beim CO₂-Laser: Isaza et. al. (2018) stellten bei 169 Patientinnen (1 Behandlung/Jahr, Beobachtungszeit 3 Jahre) eine signifikante Verbesserungen der leichten Inkontinenz und eine Regeneration des Beckenbodengewebes fest (Abb. 6) [9].

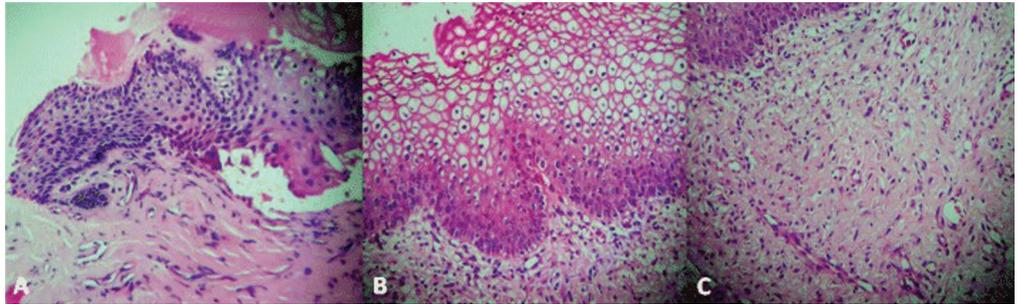


Abb. 6: Beispiel für Regeneration nach CO₂-Laserbehandlung: (A) links – vor der Behandlung: eine atrophische, dünne Epithelschicht. (B) mitte und (C) rechts – sechs Wochen danach: mit einem dickeren Epithel höhere Anzahl an Zellen, das drunterliegende Bindegewebe scheint besser organisiert zu sein, deutliche Ausprägung der Papillen im Epithel-Bindegewebsübergang. Das Stoma zeigt Anzeichen einer strukturellen Regeneration [9].
Rechte: Creative Commons Attribution 4.0 International License (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

Behandlungskonzept

Ergänzend zu den bisher gemachten Erfahrungen mit dem CO₂-Laser, bei denen ausschließlich das thermoablative Vorgehen propagiert wird, haben wir jetzt an der Klinik in Preetz begonnen, den CO₂-Laser genauso wie den Er:YAG-Laser nicht ablativ zur Mikrohyperthermie zu nutzen. Dabei zeigte sich schon recht schnell, dass auch der CO₂-Laser genauso wirksam und gleichzeitig nebenwirkungsarm eingesetzt werden kann, wie das bisher dem Er:YAG-Laser vorbehalten war. Diese Beobachtung scheint darauf hinzudeuten, dass die mit dem Er:YAG-Laser erzielte Regeneration des Gewebes nicht an eine spezielle Laserart gebunden ist. Viel wahrscheinlicher ist, dass dieser Effekt bei jedem Verfahren zu beobachten ist, das im Sinne der Mikrohyperthermie wirkt.

Unsere Erfahrungen mit den verschiedenen Energieformen legen auch den Schluss nahe, dass man immer schmerzarm behandeln kann, sofern man bereit ist, dafür mehr Sitzungen aufzuwenden. Hierzu entwickeln wir derzeit auch Parameter für CO₂ und Radiofrequenz, und bieten in der Klinik in Preetz entsprechende Seminare mit Live-Operationen an.

Prognosefähigkeit

Es deutet vieles darauf hin, dass mit der Mikrohyperthermie eine Methode gefunden wurde, mit der sich das Beckenbodengewebe strukturell verbessern lässt und dadurch seiner Haltefunktion wieder besser gerecht werden kann. Allerdings wäre es vermessen, den Patientinnen einen Zustand „wie vor den Symptomen“ zu versprechen. Am besten spricht die Behandlung bei belastungsinkontinenten Patientinnen mit Grad I an. Generelle Indikatoren für eine gute Prognose sind das Alter: Je jünger die Patientinnen sind, umso besser sind die Ergebnisse. Auch kann der Zustand der Haut Aufschluss geben: Z.B. verspricht straffere und elastischere Haut an den Oberarmen ein besseres Ansprechen auf die Therapie. Ideale Patientinnen sind jüngere Frauen, bei denen sich die Inkontinenzbeschwerden nach der Geburt oder bei sportlicher Betätigung wie „Joggen“ zeigen. Derartige Patientinnen können nach Behandlungsende mehrheitlich wieder kontinent sein.

Für die meisten Fälle, die uns in einem durchschnittlichen Beckenbodenzentrum begegnen, wird meist nur eine graduelle Verbesserung zu erreichen sein. Für uns als Behandler

– gerade auch für die operativ tätigen – erscheint ein solches Ergebnis nicht immer befriedigend. Doch für unsere Patientinnen existiert Inkontinenz nicht als entweder/oder, sondern wirkt sich über gesamte Breite der Lebensführung als mehr oder weniger schwere Einschränkung aus. Ich erwähne in unseren Fortbildungen immer gerne die Busfahrerin. Sie hatte eine ausgeprägte Belastungsinkontinenz, doch erschien ihr eine Operation zu belastend und mit zu viel Ausfallzeit verbunden. Ihre Tour mit dem Bus dauerte drei Stunden, ohne die Möglichkeit eines Toilettenbesuchs. Nach der Laserbehandlung war sie wieder in der Lage, diese Tour zu fahren, ohne eine Toilette aufsuchen zu müssen. Natürlich war sie immer noch nicht kontinent, hatte aber eine Verbesserung erreicht, die ihr die Ausübung ihres Berufs deutlich erleichterte. Und es spricht bisher alles dafür, dass das non-ablative Verfahren auch bei mehrfacher Anwendung weitere z.B. operative Therapiemöglichkeiten nicht erschwert oder gar verbaut. Im Gegenteil: Bei Patientinnen, die wir trotz höhergradiger Belastungsinkontinenz zunächst auf Wunsch mit dem Laser behandelten, fanden wir in der danach durchgeführten Operation dickeres und festeres Gewebe vor.

Abwägung

Zwar führen auch die traditionellen, konservativen Möglichkeiten wie z.B. Beckenbodengymnastik zu einer Verbesserung. Aber dazu benötigen wir immer die Mitwirkung der Patientin, und das nicht nur einmal, sondern über einen – nicht nur für neu gewordene Mütter – oft zu langem Zeitraum. Und natürlich kann man auch mit einem Pessar oder Einlagen den alltäglichen Einschränkungen einer Belastungsinkontinenz Frau werden – aber wollen wir als Behandler das unseren Patientinnen ernsthaft als Ergebnis „unserer ärztlichen Kunst“ präsentieren? Zumal das Thema urinaire Inkontinenz gerade auf dem Weg der Enttabuisierung ist. So preisen im Vorabendprogramm Hersteller ihre „unsichtbaren“ Einlagen oder Höschchen jeden Fernsehbildschirm auf. Ich würde deshalb vermuten, dass diese offenere

Wahrnehmung von Belastungsinkontinenz auch dem Interesse an neuen, ambulanten Behandlungsmöglichkeiten vermehrt zuträglich ist. Auch dann, wenn es keine Kassenleistung ist wie in diesem Fall und privat bezahlt werden muss. Aber fragen Sie einmal eine Patientin, die gerade frisch vom Friseur kommt, der wieder einmal die Anflüge grauer Haare fachmännisch beseitigen konnte nach dem Preis dieser Leistung – und nach dem nächsten Friseurtermin. ◀

Verfasser: Dr. med. Andrzej Kuszka, Chefarzt der Frauenklinik, Klinik Preetz, Gesundheits- und Pflegeeinrichtungen des Kreises Plön gemeinnützige GmbH, Am Krankenhaus 5, 24211 Preetz, Tel. 04342/801-200 E-Mail: a.kuszka@klinik-preetz.de

Literatur:

- [1] <https://www.fda.gov/medical-devices/safety-communications/fda-warns-against-use-energy-based-devices-perform-vaginal-rejuvenation-or-vaginal-cosmetic>
 [2] Shobeiri SA, Kerkhof MH, Minassian VA,

- Bazi T on behalf of the IUGA Research and Development Committee. 2019. IUGA committee opinion: laser-based vaginal devices for treatment of stress urinary incontinence, genitourinary syndrome of menopause, and vaginal laxity. *Int Urogynecol J* 30:371-376.
 [3] Kuszka A, Gamper M, Walser C, et al. 2019. Er:YAG laser treatment of female stress urinary incontinence: midterm data. *Int Urogynecol J* doi: 10.1007/s00192-019-04148-9.
 [4] Fistonc N, Fistonc I, Gustek SF, et al. 2016. Minimally invasive, non-ablative Er:YAG laser treatment of stress urinary incontinence in women - a pilot study. *Lasers Med Sci* 31:635-643.
 [5] Petros G. 2009. Der weibliche Beckenboden, Springer Medizin 2009 S. 46.
 [6] Lim VF, Khoo JK, Vivien Wong V, Moore KH. 2014. Recent studies of genetic dysfunction in pelvic organ prolapse: the role of collagen defects. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 54:198-205.
 [7] Jeong BI, Seo YJ, Park BK, Lee JJ. 2004. Changes of subtypes of anterior vaginal wall collagen in female with stress urinary incontinence. *J Korean Continence Soc* 8:134-139.
 [8] Lapii GA, Yakovleva AY, Neimark AI. 2017. Structural reorganization of the vaginal mucosa in stress urinary incontinence under conditions of Er:YAG laser treatment. *Bull Exp Biol Med* 162:510-514.
 [9] Isaza PG, Jaguszewska K, Cardona JL, Lukaszuk M. 2018. Long-term effect of thermoablative fractional CO2 laser treatment as a novel approach to urinary incontinence management in women with genitourinary syndrome of menopause. *Int Urogynecol J* 29:211-215.



Ihre Meinung zählt!

Deshalb befragen wir Sie zur **Qualität in der medizinischen Fachpresse** in den nächsten Wochen zusammen mit

ifak

Machen Sie mit!

Reproduktion im Spannungsfeld von Medizin und Gesellschaft

Die Bilanz der deutschen Reproduktionsmediziner kann sich sehen lassen: Über 21.000 Kinder wurden allein im jüngsten Berichtszeitraum (2017) nach assistierter Reproduktion geboren – das entspricht fast drei Prozent der Geburten dieses Jahrgangs. Was sich auf den unterschiedlichen Gebieten der Reproduktionsbiologie und -medizin entwickelt hat, wurde beim 8. Kongress des Dachverbandes, der rund 600 Teilnehmer nach Leipzig lockte, deutlich. Wir haben die Highlights aus andrologischer Sicht zusammengestellt.

Licht im genetischen Dunkel der Azoospermie

In der genetischen Diagnostik bei Azoospermie fehlen seit 20 Jahren neue Erkenntnisse. Die Reproduktionsgenetiker in Münster sind dabei, das zu ändern: In einem neuen diagnostischen Ablauf wurde – neben obligatorischer Karyotypisierung und AZF-Screening – die Whole Genome Sequenzierung eingeführt.

Nach zweieinhalb-jährigen Erfahrungen bei über 900 untersuchten infertilen Männern zeichnet sich ab, dass bei 5 bis 10 % der Azoospermien ein Meiose-Arrest vorliegt, so Prof. Frank Tüttelmann (Münster). In etwa 30 % dieser Fälle (n= 64) konnten validierte oder Kandidaten-Gene ermittelt werden. Damit lassen sich die prognostischen Aussagen für eine Spermien-Gewinnung bei einer TESE sehr viel besser präzisieren.

Anders als bei Klinefelter-Patienten, bei denen die Nachkommen wohl kein erhöhtes Risiko für genetische Erkrankungen haben, besteht bei Translokationen ein hohes Abortrisiko und in den wenigen Fällen einer Geburt ein erhöhtes Risiko für schwere syndromale Erkrankungen.

Immunsuppression und Onkologika beim Mann – Gefahr für Nachkommen?

Wenn eine „versehentliche“ Schwangerschaft eintritt, während der männliche Partner unter Immunsuppressiva steht, ist das kein Grund zur Panik. Auch wenn auf dem Beipackzettel zum Abset-

zen geraten wird, können diese Paare beruhigt werden.

Methotrexat etwa scheint sicher zu sein, wie Prof. Jean-Pierre Allam (Bonn) anhand von Literaturdaten erklärte. Mycophenolat Mofetin scheint bei Männern kein erhöhtes Teratogenitäts-Risiko zu bergen. Die EMA empfiehlt jedoch, die Substanz drei Monate vor einer geplanten Schwangerschaft abzusetzen.

Dies gelte auch für Azathioprin, allerdings wurde der Teratogenitätsverdacht hier abgeleitet aus Tierversuchen, in denen die Substanz viel zu hoch dosiert war.

Bei Cyclosporin A ist nach Worten des Andrologen ein Absetzen nicht mehr notwendig, die Substanz werde inzwischen als relativ sicher eingestuft.

Von einer kurzfristigen Anwendung von Glukokortikoiden könnten Subgruppen von Männern sogar profitieren.

Bei neueren onkologischen Therapieformen dagegen fehlen Humandaten zum Einfluss auf die Nachkommen weitgehend. Eine Kryokonservierung von Spermien ist immer anzuraten, so Prof. Sonja Grunewald (Leipzig).

Einige der immunonkologisch wirkenden Substanzen – etwa Checkpoint-Inhibitoren – können eine Autoimmun-Hypophysitis oder auch -Orchitis auslösen. Demgegenüber können die sogenannten zielgerichteten Therapien – „targeted therapies“ – direkt die Spermien durch Blockade der jeweiligen Signalwege schädigen. Dies kann nicht nur die Fertilität beeinträchtigen, sondern auch zu

Fehlbildungen der Kinder führen. Zum Beispiel sind für den Tyrosinkinase-Inhibitor Imatinib rund 40 Schwangerschaften beschrieben, bei denen die Männer unter dieser Medikation standen. Es kam zu drei Aborten, einer Interruptio und einer Malformation (Malrotation Magen), die übrigen Kinder sind gesund.

Samenspende: Register nur nach Aufforderung verlinkt

Überwiegend positiv sind die Erfahrungen des Arbeitskreises donogene Insemination mit dem Samenspenderegistergesetz. Als negativ wertete Dr. Andreas Hammel, Vorsitzender des Arbeitskreises, das Meldesystem für Geburten, das er als „anfällig“ für Fehler oder Falschmeldungen einstuft. Er schlug deshalb ein umfassenderes Register vor.

Seit April bis Ende vergangenen Jahres sind beim DIMDI (Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information) rund 600 Geburten nach donogener Insemination angezeigt worden, führte Dr. Anne Turley aus Köln aus. Eine Meldung ist erst notwendig, wenn der Arzt Kenntnis von der Geburt – nicht der Schwangerschaft – hat. In 95 % der gemeldeten Fälle wurde nach ihren Worten ein Geburtsdatum angegeben, nur in 5 % ein berechneter Geburtstermin.

Erfasst wird in zwei Datenbanken: Die Register von Empfängerrinnen und Spender werden nur auf Antrag verlinkt. Rund ein Drittel der Samenspenden kommen aus Dänemark. Hier ist für Dr. Hammel nicht

8 DVR - Kongress

• Leipzig | 5. – 7.12.2019

Tagungspräsident
des 8. DVR-Kongresses



Dr. med.
Klaus Bühler
(Stuttgart)

sichergestellt, ob der Spender nach deutschem Recht aufgeklärt wurde und ob er vom DIMDI ermittelt werden kann.

Zentrum für Reproduktive Gesundheit gefordert

Das Positionspapier (Essener Manifest) zur Förderung der Reproduktionsforschung in Deutschland – zuerst in einigen Punkten heftig umstritten – könnte zum Kristallisationskeim für eine fachübergreifende politische Forderung nach einem Deutschen Zentrum für Reproduktive Gesundheit werden.

Die aktuelle Situation und künftigen Anforderungen an die Reproduktionsforschung wurden beim Netzwerktreffen zur Reproduktion im vergangenen Jahr in Essen von rund 60 Wissenschaftlern erarbeitet, berichtete Prof. Jörg Gromoll (Münster). Das Ergebnis: Mit der Einrichtung eines Deutschen Zentrums für Reproduktive Gesundheit (DZRG) könnte die gesellschaftlich hoch relevante Forschung interdisziplinär, translational und nachhaltig adressiert werden – und damit verbunden die Prävention, Diagnose und Therapie von Fruchtbarkeitsstörungen.

Breiteres Denken bei in- und subfertilen Männern gefordert

Andrologische Aspekte der Betreuung ungewollt kinderloser Männer gehen über den Kinderwunsch hinaus und umfassen definitiv mehr als Spermienzählerei. In einer Reihe von Studien wurden Assoziationen gefunden, die bei in- und subfertilen Männern auf ein erhöhtes Risiko für onkologi-

sche, kardiovaskuläre, metabolische und Autoimmunerkrankungen hinweisen (Choy JT, et al. 2018).

Eine verminderte Fruchtbarkeit des Mannes kann nach Aussagen von Prof. Frank-Michael Köhn (München) mit einem höheren Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen im späteren Leben vergesellschaftet sein (Kasman A, Urol 2019). Signifikant erhöht war dies unter anderem bei ischämischen Herzkrankheiten (Eisenberg M, et al. 2016). Es zeigen sich auch Hinweise für ein erhöhtes Risiko für Karzinome bei infertilen Männern (Choy 2018).

Der Androloge machte sich stark dafür, das Verständnis für die Fertilität des Mannes früher zu fördern, etwa über die beeinflussbaren Risikofaktoren (Lebensstil, Übergewicht, Nikotinkonsum, Infektionskrankheiten) – aber auch Aufklärung über die Risiken einer späten Vaterschaft. Ein Baustein für die frühe Prävention könnten Schnelltests für den „Hausgebrauch“ sein, da sie die Akzeptanz der Männer für eine weitere andrologische Diagnostik erhöhen können.

In therapeutischer Hinsicht spielen Polymorphismen der Gonadotropine und ihrer Rezeptoren als potenzielle Ursache einer idiopathischen Oligozoospermie oder eines OAT-Syndroms bei normogonadotropen Männern derzeit noch eine untergeordnete Rolle. Die europäischen Guidelines sehen in einigen Fällen einen Therapieversuch mit FSH aber schon als möglich an, um die Samen-Parameter qualitativ und quantitativ zu verbessern und so höhere Schwangerschaftsraten zu erzielen (Colpi GM, et al. 2018).

ICSI-Follow-up-Studie III

Die dritte „Untersuchungswelle“ der deutschen ICSI-Studie lieferte insgesamt beruhigende Ergebnisse. Die Daten wurden zwischen 2015 und 2017 erhoben, die Jugendlichen waren im Mittel 16,5 Jahre alt und entwickelten sich vergleichbar wie spontan konzipierte Kontrollen.

Wie Prof. Barbara Sonntag (Hamburg) weiter ausführte, fanden sich keine Unterschiede in der Pubertätsentwicklung, 80 bis 90 % wiesen ein fortgeschrittenes Stadium (Tanner IV/V) auf. Die weiblichen Jugendlichen zeigten mit Ausnahme eines niedrigeren HDL-Cholesterins keine Unterschiede in metabolischen und endokrinen Parametern.

Die männlichen Jugendlichen wiesen signifikant häufiger einen höheren BMI sowie Taillen- und Hüftumfang auf. Die Stoffwechsel-Parameter waren vergleichbar, der diastolische Blutdruck etwas niedriger. Bei den Hormonwerten fanden sich signifikant höhere Estradiolwerte und ein niedrigerer Testosteron/Estradiol-Quotient.

Definitive Aussagen zur Fertilität sind auf Basis dieser Daten nicht möglich. Die Risiken späterer kardiovaskulären Ereignisse werden erst in 20 bis 30 Jahren zu beurteilen sein.

Die Referentin befürwortete deshalb Nachfolgeuntersuchungen, um die Tragweite potenzieller medizinischer und gesellschaftlicher Auswirkungen einschätzen zu können.

Neue Krankheiten durch Pornosucht

Die Deutschen sind weltweite Spitzenreiter beim Aufrufen von Pornoseiten. Mit der Folge völlig falscher Erwartungen an das Sexualleben: Die Inhalte pornographischer Darstellungen können „Normwerte“ suggerieren, die weit von den realen Verhältnissen abweichen und zur Frustration im eigenen sexuellen Erleben führen. Durch den Porno-Konsum kommt es nach Angaben von Dr. Christian Leiber (Freiburg) bereits zu neuen sexuellen Störungen wie der situativen Erektionsstörung. „Die Hypersexualität wird zur Epidemie und wird das Sexualleben langfristig nachhaltig verändern“, prognostizierte der Urologe. ◀

Dr. Renate Leinmüller, Wiesbaden

Quelle: 8. Kongress des Dachverbandes Reproduktionsbiologie und -medizin (DVR), 5. bis 7. Dezember 2019 in Leipzig.

Rolle des Andrologen bei der Betreuung des kinderlosen Paares

Tagungspräsidentin
des 8. DVR-Kongresses



Prof. Dr. med.
Kathleen Herkommer
(München)

Der die Samenzellen spendende Mann ist vor einem geplanten Verfahren der assistierten Reproduktion fachkundig von einem entsprechend qualifizierten Arzt zu untersuchen. Grundsätzlich sollten Ärzte mit der Zusatzbezeichnung „Andrologie“ in Diagnostik und Therapie im Rahmen der assistierten Reproduktion einbezogen sein. Gemäß der Richtlinie ist der Mann bei dieser Untersuchung im Hinblick auf seinen Gesundheitszustand und Fertilitätsstatus zu beurteilen und es sind ggf. Kontraindikationen gegen eine Samenspende zu erfassen. Dazu gehören die Eigen-, Familien- und Paaranamnese einschließlich einer Sexualanamnese, eine körperliche Untersuchung, eine Ejakulatanalyse gemäß Rili-BÄK und bei sich ergebender Indikation eine Sonographie der Skrotalorgane sowie hormonelle und zyto- bzw. molekulargenetische Untersuchungen. Behandelbare Störungen müssen therapiert werden, ehe die Indikation für eine Insemination, IVF, ICSI oder TESE/ICSI gestellt werden kann. ◀

Ungewollte Kinderlosigkeit: Fremdsamen heute so sicher wie nie

Samenspenden sind heute weit-
aus sicherer als früher. Die Nach-
kommen von Paaren, die mit Hilfe
von Fremdsamen gezeugt wurden,
können über ein zentrales Regis-
ter Informationen zum Spender
abfragen.

Möglich wurde diese hohe Sicher-
heit durch das SamenspenderRe-
gisterGesetz im vergangenen Jahr.
Seitdem werden im Deutschen In-
stitut für Medizinische Dokumen-
tation und Information die Daten
zum genetischen Vater gespeichert.
Sie sind für Nachkommen ab dem
16. Lebensjahr abrufbar. Seit Juli
2018 wurden dort mehrere Hun-
dert Fälle registriert. Für die Zeit vor
dieser verpflichtenden Dokumen-
tation der Samenspende im me-
dizinischen System existieren nur
Schätzungen zur Häufigkeit dieser
Maßnahme: zwischen 1.000 und
1.200 Kinder jährlich.

„Die Samenspender müssen de-
taillierte Untersuchungen zu Ge-
sundheitsstatus, potentiellen Infek-
tionskrankheiten und Fruchtbarkeit
vornehmen lassen“, verdeutlicht Prof.
Kathleen Herkommer (München) als
Mit-Präsidentin des DVR-Kongresses.
Eine Samenspende kann notwen-

dig sein bei ungewollt kinderlosen
Paaren, wenn der Mann unfrucht-
bar ist und keine befruchtungsfä-
higen Spermien produziert.

Dieser Zustand kann angeboren
sein oder erworben – etwa durch
eine Mumps-Infektion in der Kind-
heit oder als Folge einer behandelten
Krebserkrankung. Deswegen wer-
den heute bei Krebskranken Samen-
bzw. Eizellen oder Keimzellgewe-
be eingefroren, wenn zu befürchten
ist, dass die Krebstherapie zur Un-
fruchtbarkeit führt. Die Kranken-
kassen sind durch das Terminser-
vice- und Versorgungsgesetz vom
Juli dieses Jahres verpflichtet, in Zu-
kunft die Kosten hierfür zu tragen.
Die Details dazu werden derzeit
geregelt. ◀

Deutsches IVF-Register e.V.

D·I·R® präsentierte und veröffent-
lichte auf dem DVR-Kongress sein
D·I·R-Jahrbuch 2018. Es enthält all-
gemeinverständliche Informationen,
Auswertungen und Kommentierun-
gen, den Blick über den Tellerrand
nach Europa sowie den Experten-
bereich mit neuen Zahlen und Aus-
wertungen. Die Inhalte sind auch
online unter [www.deutsches-ivf-
register.de](http://www.deutsches-ivf-register.de) abrufbar.

Das Schwerpunktthema des D·I·R
Jahrbuchs 2018 widmet sich der
Kryokonservierung (Einfriertechni-
ken) und den sich daraus ergebenden
Möglichkeiten zusätzlicher Em-
bryotransfers nach Wieder-Auftau.
Weltweit nehmen die Auftauzyklen
zu und vorzugsweise wird interna-
tional der Transfer von lediglich ei-
nem Embryo (Single Embryotrans-
fer) durchgeführt mit einem deutlich
geringeren Risiko einer Mehrlings-
schwangerschaft. Der Kryotransfer ist
eine wunderbare zusätzliche Chan-
ce auf einen Schwangerschaftseintritt
ohne Punktion, also einer „vereinfach-
ten“ Therapie für die Patientin,
die Ärzte und das IVF-Labor. Und
dies mit einer Schwangerschaftsra-
te von knapp 30%, die somit be-
reits nahe den Schwangerschaftsra-
ten von Frischzyklen ist. Moderne
Kryo-Technologien sollten genutzt
werden, um in noch höherer An-
zahl Transfers von lediglich einem
Embryo durchzuführen. Zu einem
späteren Zeitpunkt kann dann ein
weiterer Embryo nach Auftauen tran-
sferiert werden. Leider übernehmen
die gesetzlichen Krankenkassen wei-
terhin weder das Einfrieren noch die
Auftauzyklen. Hier sollte die Politik
fördernd eingreifen, dann würden
noch mehr Menschen die sinnvol-
len Möglichkeiten und Chancen der
Kryokonservierung und Auftauzyklen
wahrnehmen.

In diesem Jahrbuch kommt die Ko-
operation des D·I·R mit dem Ferti-
PROTEKT Netzwerk e.V. erstmalig
zur Geltung. FertiPROTEKT beschäf-
tigt sich mit der Fertilitätsprotektion,
also dem Schutz der Fruchtbarkeit
vor geplanten Behandlungen (Ope-
rationen, Chemotherapien, Bestrah-
lungen), welche als unerwünschte
Nebenwirkung die künftige Zeugungs-
fähigkeit der Patientinnen einschrän-
ken können.

Das Deutsche IVF-Register er-
fasst Kinderwunschbehandlungen
seit 1982, seit 1997 elektronisch. Es
enthält knapp zwei Millionen Be-



Krankenkassen stellen sich gegen Bezahlung fruchtbarkeitserhaltender Maßnahmen

handlungen, ihre Behandlungsarten und -ergebnisse. Die fast 300.000 im Deutschen IVF-Register dokumentierten Kinder, die nach einer Befruchtung außerhalb des Körpers geboren wurden, entsprechen vergleichsweise der Einwohnerzahl von Städten wie beispielsweise Mannheim oder Augsburg. ◀

Preise

Das Forschungsstipendium der Deutschen Gesellschaft für Andrologie wurde verliehen an Dr. Kathrin Engel von der Klinik für Dermatologie, Venerologie und Andrologie der Universität Leipzig. Die Preisträgerin führt vergleichende Metabolom-Untersuchungen an Spermien und Seminalplasma von Patienten mit Fertilitätsstörungen und gesunden Patienten durch.

Die Preise der Gesellschaft für die besten Vorträge, die vom Unternehmen Dr. Kade gestiftet wurden, gingen an drei Wissenschaftler:

Dr. Karim S. Haider (Bremerhafen) wurde ausgezeichnet für seine Arbeit zum Hypogonadismus: Die erektile Funktion bessert sich demnach in adipösen hypogonadalen Männern bei bis zu zehn Jahren Behandlung und verschlechtert sich in unbehandelten Kontrollkollektiven.

Alexa Buchen von der Universität Bonn hat untersucht die „Association of oxidative reduction potential and inflammatory sperm parameters“ und unabhängig von einer Leukospermie erhöhte Werte gefunden.

Sarah Hartmann von der Urologie des Klinikums Rechts der Isar hat den Zusammenhang zwischen Libidomangel oder Ejaculatio praecox und einer Vasektomie untersucht, die seltener bzw. häufiger nach Vasektomie waren. Red. ◀

Quelle: 8. Kongress des Dachverbandes Reproduktionsbiologie und -medizin (DVR), 5. bis 7. Dezember 2019 in Leipzig.

Im Mai letzten Jahres ist ein Gesetz in Kraft getreten, das das Einfrieren von Eizellen, Spermien und Keimzellgewebe zur Kassenleistung macht. Diese sogenannte Kryokonservierung kostet bis zu 4.300 Euro für junge Frauen und etwa 500 Euro für junge Männer und musste bisher selbst getragen werden. Dazu kommen Lagerkosten von etwa 300 Euro pro Jahr. Für die Umsetzung des Gesetzes fehlt bislang die Richtlinie des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA).

G-BA-Richtlinie sieht auch Einschränkungen für die Kostenübernahme fruchtbarkeitserhaltender Maßnahmen bereits vor der vom Gesetzgeber vorgesehenen oberen Altersgrenze vor

Begründet wird die Formulierung in der geplanten Richtlinie von den Krankenkassen damit, dass es keine formale Zulassung für die Hormone unter 18 Jahren gibt, die für die Stimulation der Eierstöcke notwendig sind. Damit soll dann der komplette Anspruch auf die Bezahlung bei den Jugendlichen entfallen. In der Praxis werden diese seit den 90er Jahren zugelassenen Medikamente aber bei Mädchen unter 18 Jahren erfolgreich eingesetzt, so eine 2019 veröffentlichte Studie aus den USA [1]. „Die niedrige Komplikationsrate und die gute Eizellenausbeute sind eine beruhigende Orientierungshilfe für die Ärzte, die junge Frauen beraten sollen...“, so die amerikanischen Ärzte. Das Problem einer fehlenden Zulassung bei Kindern und Jugendlichen ist bei vielen Medikamenten in Fachkreisen gut bekannt. In der Regel werden jedoch flexible Lösungen im Sinne der Patienten gefunden. Es wird gehofft, dass sich die Vertreter der Kassenärztlichen Bundesvereinigung (KBV) im Gemein-

samen Bundesausschuss der Meinung ihrer Kollegen aus den USA anschließen werden.

Darüber hinaus möchte der GKV-Spitzenverband etliche Patienten an der oberen Altersgrenze aus der Kryokonservierung ausschließen: Die Kryokonservierung soll es nur geben, wenn auch die künstliche Befruchtung noch vor dem Erreichen der Altersgrenze durchgeführt werden kann und wenn ein Erfolg dabei nicht ausgeschlossen ist. Die Altersgrenze für die Kryokonservierung sieht das Gesetz bei Frauen bei 40 Jahren, für Männer bei 50. „Aber wer soll diese Dinge beurteilen und wie?“, fragt Prof. Dr. med. Mathias Freund, Vorsitzender des Kuratoriums der Deutschen Stiftung für junge Erwachsene mit Krebs. Betroffen sind die Patienten, wenn sie gerade die Krebsdiagnose erfahren haben und in wenigen Tagen die Therapie beginnen soll. Die Kryokonservierung muss ja vorher durchgeführt werden.

Mit diesem Vorstoß scheint der Verband der Krankenkassen allerdings alleine dazustehen. Leider passt das Vorgehen zu der harten Haltung einiger großer Krankenkassen, die auch in der jetzigen Übergangszeit nicht bereit sind, ihren Mitgliedern bei der Kryokonservierung individuell entgegenzukommen. Aktuelle Informationen zu diesem Thema stellt die Deutsche Stiftung für junge Erwachsene mit Krebs auf ihrer Website bereit [2]. Red. ◀

[1] Hipp HS, Shandley LM, Schirmer DA, McKenzie L, Kawwass JF. 2019. Oocyte Cryopreservation in Adolescent Women. J Pediatr Adolesc. Gynecol 32(4), 377-382.

[2] <https://junge-erwachsene-mit-krebs.de/wissen/kostenuebernahme-durch-kassen-und-versicherungen/>

Kontakt: Deutsche Stiftung für junge Erwachsene mit Krebs, Tel.: 030 28 09 30 56 - 0, Fax: 030 28 09 30 56 9, E-Mail: info@junge-erwachsene-mit-krebs.de, Internet: <http://www.junge-erwachsene-mit-krebs.de>.



Nutzenbewertung des IQWiG

Prostatakarzinom-Screening mittels PSA-Test: Nutzen wiegt den Schaden nicht auf

Im Auftrag des G-BA untersucht das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) derzeit, ob Männern ohne Verdacht auf Prostatakrebs innerhalb der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) ein Prostatakarzinomscreening mittels PSA-Test angeboten werden sollte. Nach Auswertung der Studienlage kommt das Institut in seinem Vorbericht zu dem Ergebnis, dass der Nutzen einer solchen Reihenuntersuchung den damit verbundenen Schaden nicht aufwiegt: Zwar nutzt das Screening einigen Männern, indem es ihnen eine Belastung durch eine metastasierte Krebserkrankung erspart oder verzögert. Im Gegenzug müssen aber deutlich mehr Männer wegen Überdiagnosen und Übertherapie mit dauerhafter Inkontinenz und dauerhafter Impotenz rechnen, und das in relativ jungem Alter.

Vom Screening des Prostatakarzinoms verspricht man sich die Entdeckung von Prostatakarzinomen mit einem hohen Progressionsrisiko in einem heilbaren Stadium, um die Morbidität (zum Beispiel Schmerzen wegen Knochenmetastasen) und die Sterblichkeit zu reduzieren. Derzeit kommen in Deutschland zwei Screening-Tests auf das Prostatakarzinom zum Einsatz: die digital-rektale Untersuchung und der Test auf das prostata-spezifische Antigen (PSA). Die digital-rektale Untersuchung ist Teil des gesetzlichen Früherkennungsangebots für Männer ab dem 45. Lebensjahr und wird somit von den Krankenkassen erstattet – der PSA-Test hingegen nicht. Die digital-rektale Untersuchung war nicht Gegenstand der aktuellen Nutzenbewertung. Es gibt allerdings keinen Grund anzunehmen, dass diese besser in einer Bewertung abschneiden würde als der PSA-Test.

Die jetzt vorliegende IQWiG-Nutzenbewertung eines PSA-Screenings beruht auf der Auswertung von elf randomisierten kontrollierten Studien mit mehr als 400.000 eingeschlossenen Teilneh-

mern (in der Regel Männer zwischen 55 und 70 Jahren, Beobachtungszeitraum zwischen 13 und 20 Jahre). In allen Studien verglichen die Studienautoren ein Prostatakarzinom-Screening mittels PSA-Test mit keinem Screening auf ein Prostatakarzinom.

Nach Auswertung der Studienlage halten die Wissenschaftler des IQWiG fest, dass ein Screening mittels PSA-Wert einigen Patienten nützt, indem es ihnen eine Belastung durch eine metastasierte Krebserkrankung erspart oder verzögert. Hiervon profitieren durchschnittlich etwa 3 von 1.000 Patienten innerhalb von 12 Jahren. Unklar bleibt, ob das Screening dabei zu einer nennenswerten Lebensverlängerung von Patienten führt. Denn zwar bewahrt ein PSA-Screening statistisch betrachtet 3 von 1.000 Patienten innerhalb von 16 Jahren vor dem Tod durch ein Prostatakarzinom, eine Änderung der Gesamtsterblichkeit ließ sich dagegen in den Studien nicht zeigen. Wie kann das sein? Da der Anteil der Prostatakarzinomtode an der Gesamtsterblichkeit gering ist, ist es einerseits statistisch schwierig, mit den Studien einen Unterschied in der Gesamtsterblichkeit zu zeigen. Andererseits ist es dadurch aber auch nicht unwahrscheinlich, dass die in der Regel älteren Männer, die durch ein PSA-Screening vor dem Tod durch Prostatakrebs bewahrt werden, ohnehin zu einem vergleichbaren Zeitpunkt an einer anderen Ursache sterben.

Die ausgewerteten Studien zeigen aber auch, dass ein PSA-Screening bei Männern ohne Verdacht auf Prostatakrebs häufig zu Überdiagnosen und falsch-positiven Befunden führt. Dabei stelle für die überdiagnostizierten Männer allein die Diagnose einer potenziell tödlichen Erkrankung einen Schaden dar, schreiben die IQWiG-Autoren. Hinzu kommen Belastungen durch eine unnötige Prostatabiopsie und eine eigentlich nicht erforderliche Therapie. Mögliche

Komplikationen der Therapie wie Impotenz und Inkontinenz sind zudem in vielen Fällen nicht reversibel und wirken wegen des frühen Therapiezeitpunkts lange nach. Eine dauerhafte Inkontinenz durch ein PSA-Screening befürchten müssen nach einer Modellierung zusätzlich 3 von 1.000 Männern, zusätzlich 25 von 1.000 Männern droht eine dauerhafte Impotenz.

Auch Männer, denen der PSA-Test ein falsch-positives Ergebnis liefert, profitieren nicht vom Screening. Sie erfahren ausschließlich einen Schaden in Form eines besorgniserregenden Testergebnisses, das eine unnötige Prostatabiopsie nach sich zieht. Der Anteil der Screeningteilnehmer, bei denen im Studienverlauf trotz positivem PSA-Test letztlich kein Prostatakarzinom bestätigt wurde, lag zwischen 22 und 26 %. Nach Prostatabiopsien traten in den Studien dabei bei etwa 2 % der Männer Komplikationen auf.

In der Abwägung zwischen Nutzen und Schaden kommt das IQWiG zu dem Ergebnis, dass ein Prostatakarzinom-Screening mittels PSA-Test wegen Überdiagnosen deutlich mehr Männern schadet als nützt. Damit befindet sich das Institut in guter Gesellschaft: Weltweit sprechen sich nahezu alle nationalen Gesundheitsbehörden und auch Fachgesellschaften gegen ein organisiertes populationsbasiertes PSA-Screening aus.

„Männern ohne Verdacht auf Prostatakrebs sollte deshalb gegenwärtig innerhalb der GKV kein organisiertes Prostatakarzinom-Screening mittels PSA-Test angeboten werden“, wird IQWiG-Leiter Jürgen Windeler zitiert. Inwieweit ein risiko-adaptiertes Vorgehen, das aktuell diskutiert und auch in Deutschland evaluiert wird, zu einer Änderung der Bewertung führen könne, bleibe abzuwarten. ◀

Quelle: Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG)

Deutsche Gesellschaft für Urologie reicht Stellungnahme zum Nutzen des PCa-Screenings mittels PSA-Test ein

Die vorläufige negative Nutzenbewertung des IQWiG hatte große Wellen geschlagen und Befürworter und Kritiker des PSA-Tests abermals auf den Plan gerufen. Die Deutsche Gesellschaft für Urologie e.V. (DGU) hatte ihre medizinische und wissenschaftliche Kritik am IQWiG-Vorbericht unmittelbar öffentlich gemacht und ein Positionspapier publiziert. Nun hat die DGU im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens ihre offizielle Eingabe beim IQWiG eingereicht. Eine große Zahl weiterer Institutionen sind der Empfehlung der DGU gefolgt und haben ebenfalls eigene Stellungnahmen abgegeben.

Bereits in ihrem Positionspapier hatte die DGU dem Vorbericht des IQWiG widersprochen, wonach der Nutzen des Prostatakarzinom-Screenings mittels PSA-Test den Schaden nicht aufwiegt. Die DGU kritisiert,

dass die vom IQWiG präsentierten Ergebnisse einseitig und die daraus gezogenen Schlussfolgerungen nicht kongruent sind, da sie von der Datenlage nicht unterstützt werden. Zudem werden weitere alltägliche diagnostische Verfahren in der Interpretation vernachlässigt, die in Deutschland routinemäßig für eine optimierte Diagnosestellung zum Einsatz kommen. „Individuelle Früherkennung wird mit populationsbasiertem Screening vermengt und früherkennungsinteressierte Männer werden dadurch verunsichert“, sagt DGU-Präsident Prof. Dr. Jens Rassweiler.

In ihrer Stellungnahme erwartet die DGU, dass der Abschlussbericht des IQWiG in Würdigung der aktuellen Studienlage eine klare Darstellung des Nutzens des Bausteines PSA-Test im Rahmen einer Prostatakarzinom-Früherkennung insbesondere

in Hinblick auf die Reduktion des prostatakarzinomspezifischen Sterbens und die Reduktion des Auftretens von Metastasen und schwerwiegender Systemtherapien als Schlussfolgerung enthalten wird. „Es gilt, schwerstes Leid unserer Patienten zu verhindern, aber auch, sehr hohe Therapiekosten zu vermeiden. Unser Ziel ist eine risikoadaptierte, patientenorientierte individuelle Früherkennung mit genau definierten Wiederholungszyklen für den PSA-Test als einem wesentlichen Baustein einer umfangreichen Prostatakrebsfrüherkennung, auf den früherkennungswillige Männer nach leitliniengerechter Aufklärung mit partizipativer Risiko-Nutzenabwägung durch den Urologen einen gesetzlichen Anspruch haben sollen,“ so der Generalsekretär der DGU, Prof. Dr. Maurice Stephan Michel. ◀

Quelle: DGU

urologen.info

18. Jahrgang 2020

www.andrologen.info

www.urologen-infoportal.de

Herausgeber:

Prof. Dr. Dr. J.F. Schindler
Dr. med. Jörn H. Witt
Dr. med. Heribert Schorn

Redaktion:

Prof. Dr. Dr. J.F. Schindler
Chefredakteur (v.i.S.d.P.)
S. Brandis (sb)
Malgorzata Klafke (mk)
Dr. (PhD) Nadja Klafke (nk)
Martin Thomas (mt)

Bilder/Grafiken:

M. Klafke (mk)

Ständige Mitarbeiter:

Dr. med. Ingo Drehmer
PD Dr. med. Andreas Eisenhardt
PD Dr. med. Tobias Jäger
Dr. Renate Leinmüller (le)
Dr. Rolf Manz (rm)
Dr. med. Thomas Stadler
Dr. med. Alwin Weber

Verlag:

pro anima medizin medien OHG
Amselstr. 18
45472 Mülheim a.d. Ruhr
Tel.: (0208) 3056-166
Fax: (0208) 3056-167

IT-Technik:

D. Machein
www.securait.de

Wissenschaftlicher Beirat:

PD Dr. med. Andreas Bannowsky
Prof. Dr. med. Herrmann M. Behre
Prof. Dr. med. Christian Doehn
Prof. Dr. med. Armin Heufelder
Dr. med. Ulrike Hohenfellner
Prof. Dr. med. Theodor Klotz
Prof. Dr. iur. Matthias Krüger
PD Dr. med. Hans-Joachim Luboldt
Dr. med. Stefan Machtens
Prof. Dr. med. Matthias Oelke
Prof. Dr. med. Detlef Rohde
Prof. Dr. med. Tim Schneider
PD Dr. med. Markus Schenck
Prof. Dr. med. Frank Sommer
Prof. Dr. med. Herbert Sperling
Prof. Dr. med. Ulrich Wetterauer
Dr. med. Jörn H. Witt
Prof. Dr. med. Vahudin Zuger
Prof. Dr. med. Aksam A. Yassin

Druckauflage: 4 600



Lektorat:

Martin Werner

Anzeigenpreise:

Es gelten die Mediadaten vom 01.01.2020

Druck:

Walter Perspektiven GmbH, Oberhausen

Erscheinungsweise:

6 x im Jahr

Abonnement:

Jahresabonnement (6 Ausgaben)
Euro 60,- (inkl. Porto und Versand),
für Studenten Euro 45,-
Einzelheft: Euro 15,-
Bestellung unter Tel.: (0208) 3056-166 oder
per E-Mail: abo@pro-anima.de

Hinweis

Angaben zu Dosierungen, Anwendungs-hinweisen, Applikationsformen sind vom jeweiligen Anwender auf die Richtigkeit zu prüfen.

Namentlich gezeichnete Beiträge geben nicht die Meinung der Redaktion wieder, sondern sie fallen in den Verantwortungsbereich der Autoren.

Übersetzungen, Vervielfältigung, Nachdruck sowie Reproduktion bedürfen der schriftlichen Genehmigung des Verlages.

ISSN: 2196-4874

Anzeige