



**CHARITÉ**  
UNIVERSITÄTSMEDIZIN BERLIN

# Keimzelltumoren

Prof. Dr. Georg Maschmeyer  
[georg.maschmeyer@charite.de](mailto:georg.maschmeyer@charite.de)

# Keimzelltumoren – Leitlinien 2023



2020

Keimzelltumoren des Mannes

## S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge der Keimzelltumoren des Hodens

Langversion 1.1 – Februar 2020  
AWMF-Registernummer: 043/049OL

227 Seiten



2022



SPECIAL ARTICLE

### Testicular seminoma and non-seminoma: ESMO-EURACAN Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up<sup>☆</sup>

J. Oldenburg<sup>1,2</sup>, D. M. Berney<sup>3,4</sup>, C. Bokemeyer<sup>5</sup>, M. A. Climent<sup>6</sup>, G. Daugaard<sup>7</sup>, J. A. Gietema<sup>8</sup>, U. De Giorgi<sup>9</sup>, H. S. Haugnes<sup>10</sup>, R. A. Huddart<sup>11</sup>, R. Leão<sup>12</sup>, A. Sohaib<sup>13</sup>, S. Gillissen<sup>14,15,16</sup> & T. Powles<sup>4</sup>, on behalf of the ESMO Guidelines Committee<sup>\*</sup> and EURACAN



National Comprehensive  
Cancer Network<sup>®</sup>

NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines<sup>®</sup>)

## Testicular Cancer

Version 1.2023 — January 26, 2023

NCCN.org

90 Seiten

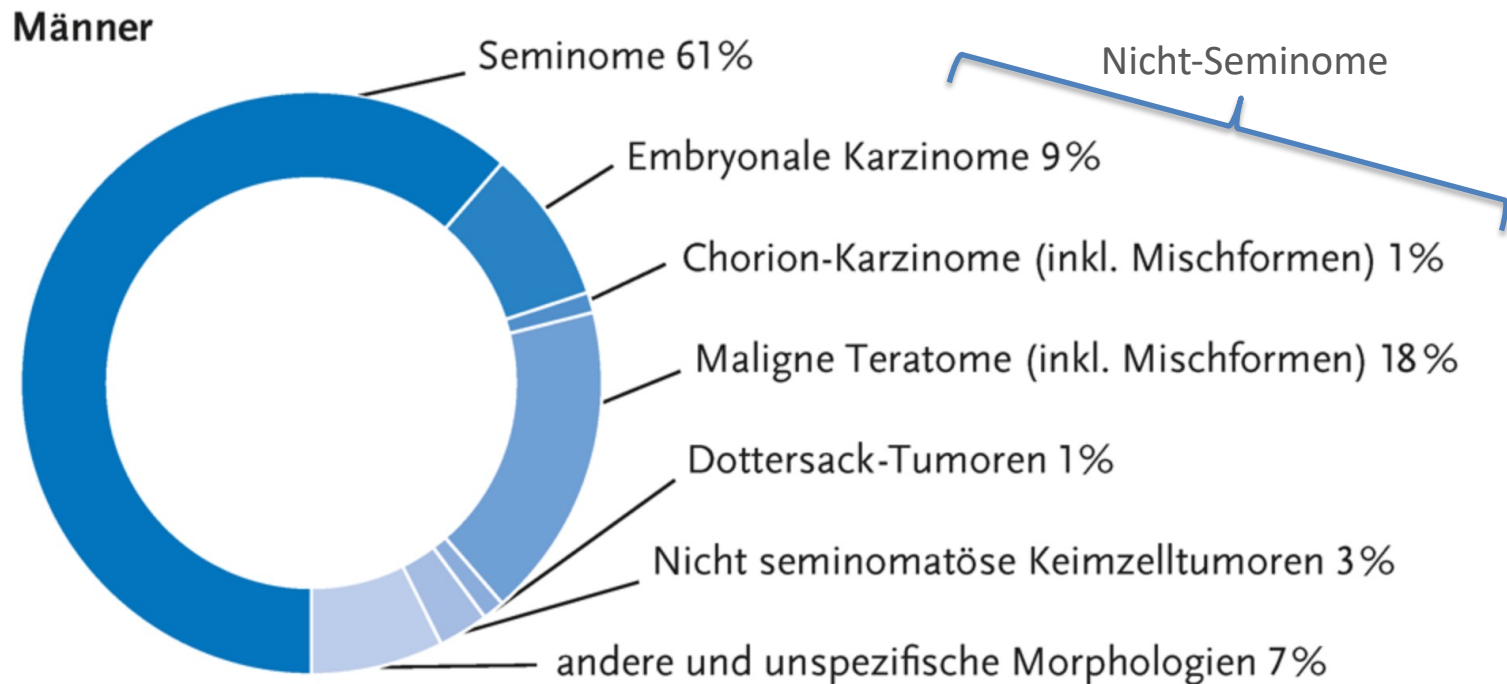
# Keimzelltumoren: Epidemiologie

---

- Pro Jahr werden in Deutschland etwa 4000 Neuerkrankungen diagnostiziert, etwa 150 Patienten versterben jährlich in Deutschland an ihrer Erkrankung.
- Der Anteil männlicher KZT an allen Krebserkrankungen ist mit 1,5% gering, es handelt sich jedoch um den häufigsten Tumor im Alter von 20-45 Jahren.
- In den letzten Jahren ist die Inzidenz auf bis zu 10/100.000 Männer gestiegen.
- Bei 1-2% der Betroffenen liegt eine bilaterale Erkrankung vor.
- Das mittlere Erkrankungsalter beträgt 38 Jahre.

# Keimzelltumoren: Epidemiologie

Verteilung der bösartigen Neubildungen des Hodens nach histologischem Typ, ICD-10 C62, Deutschland 2017 – 2018



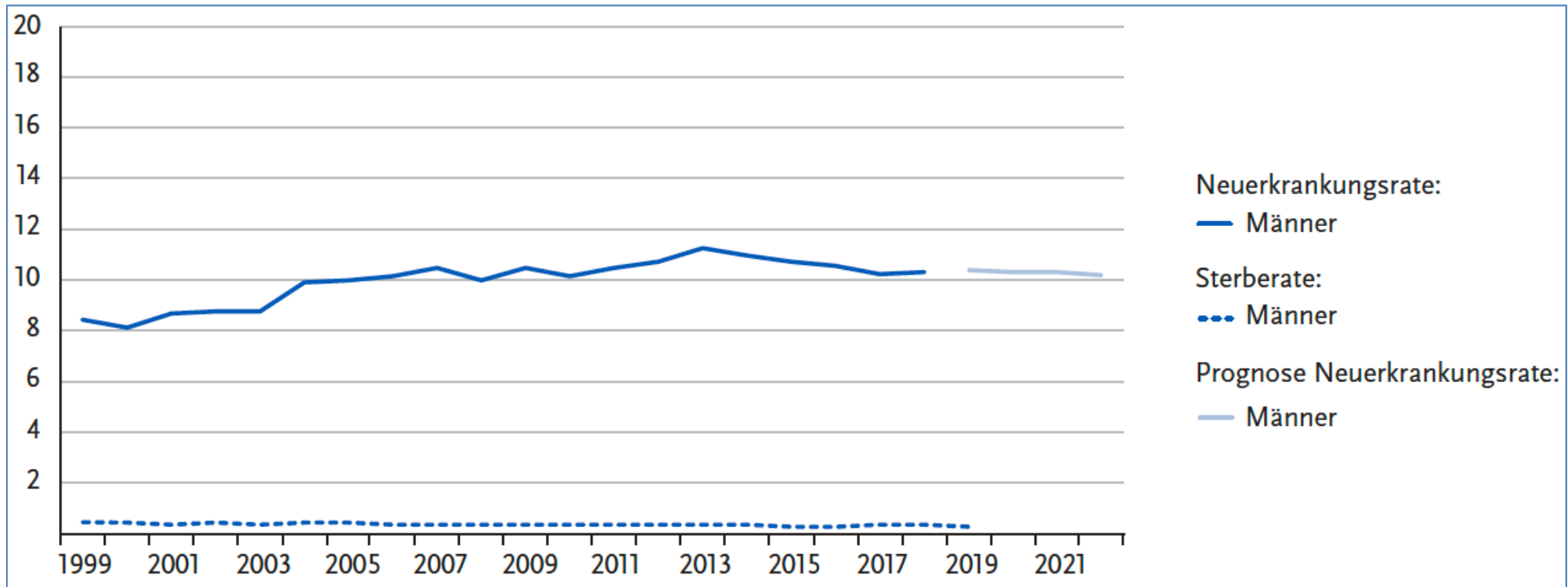
# Hodenkarzinom: Epidemiologie

Inzidenz	2017	2018	Prognose für 2022
	Männer	Männer	Männer
Neuerkrankungen	4.140	4.160	4.100
rohe Neuerkrankungsrate <sup>1</sup>	10,1	10,2	10,0
standardisierte Neuerkrankungsrate <sup>1, 2</sup>	10,2	10,4	10,2
mittleres Erkrankungsalter <sup>3</sup>	38	37	
Mortalität	2017	2018	2019
	Männer	Männer	Männer
Sterbefälle	157	178	158
rohe Sterberate <sup>1</sup>	0,4	0,4	0,4
standardisierte Sterberate <sup>1, 2</sup>	0,3	0,4	0,3
mittleres Sterbealter <sup>3</sup>	53	54	54
Prävalenz und Überlebensraten	5 Jahre	10 Jahre	25 Jahre
	Männer	Männer	Männer
Prävalenz	20.100	39.300	87.300
absolute Überlebensrate (2017–2018) <sup>4</sup>	95 (92–98)	93 (91–95)	
relative Überlebensrate (2017–2018) <sup>4</sup>	97 (94–100)	97 (95–99)	

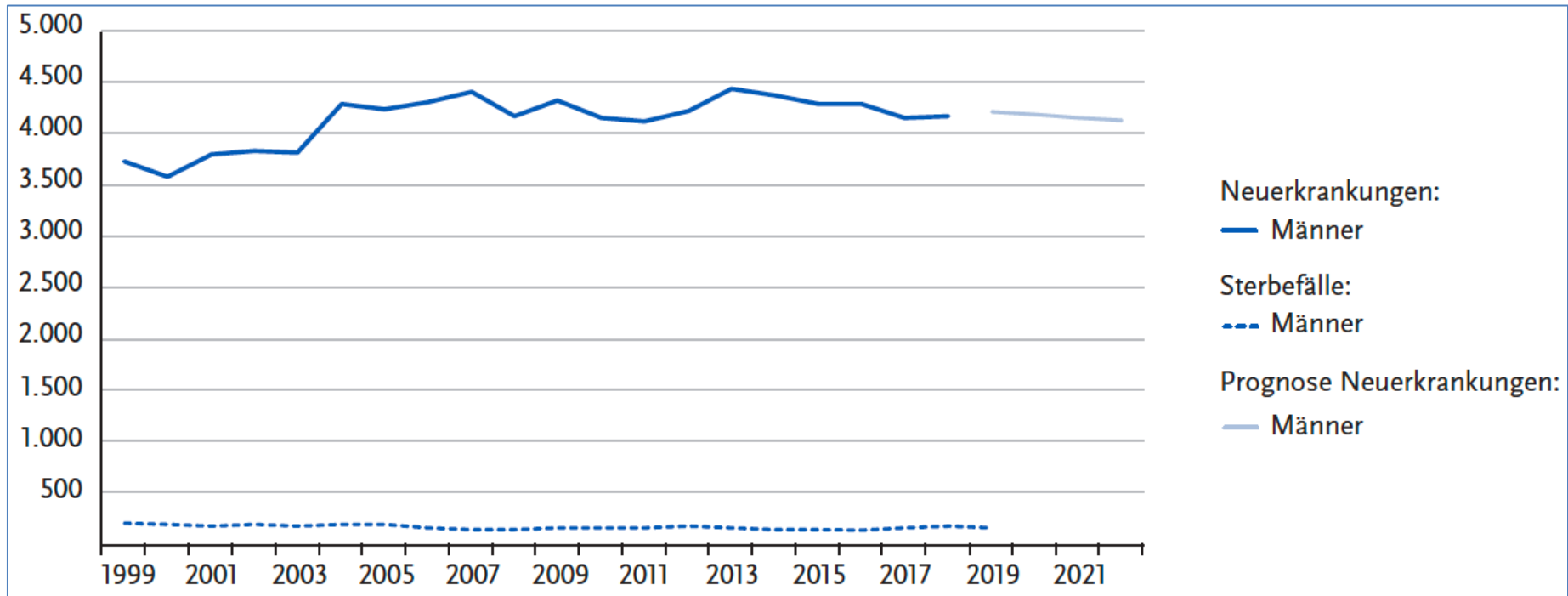
<sup>1</sup> je 100.000 Personen <sup>2</sup> altersstandardisiert nach alter Europabevölkerung <sup>3</sup> Median <sup>4</sup> in Prozent (niedrigster und höchster Wert der einbezogenen Bundesländer)

[https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs\\_in\\_Deutschland/kid\\_2021/kid\\_2021\\_c62\\_hoden.pdf?\\_\\_blob=publicationFile](https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/kid_2021/kid_2021_c62_hoden.pdf?__blob=publicationFile)

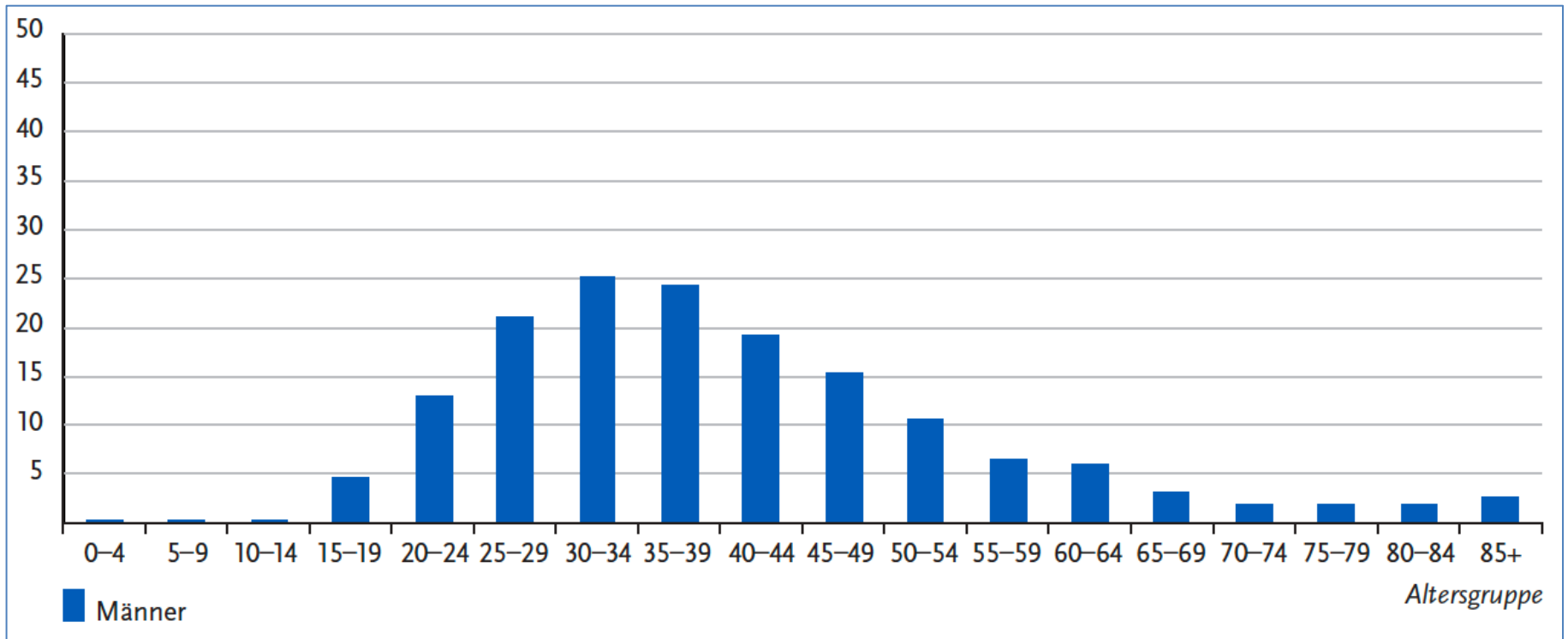
# Hodenkarzinom: Altersstandardisierte Neuerkrankungen und Sterberaten



# Hodenkarzinom: Zahl der Neuerkrankungen und Sterbefälle

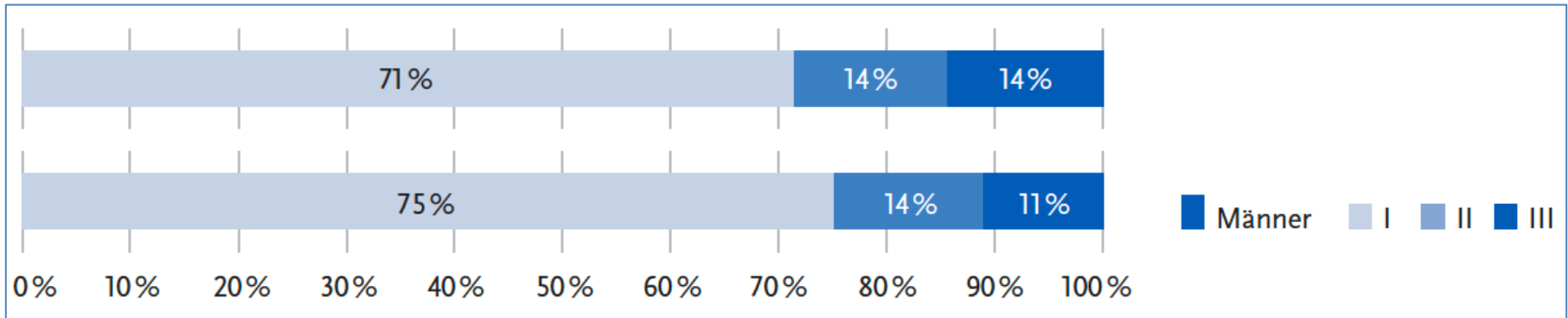


# Hodenkarzinom: Altersbezogene Neuerkrankungen

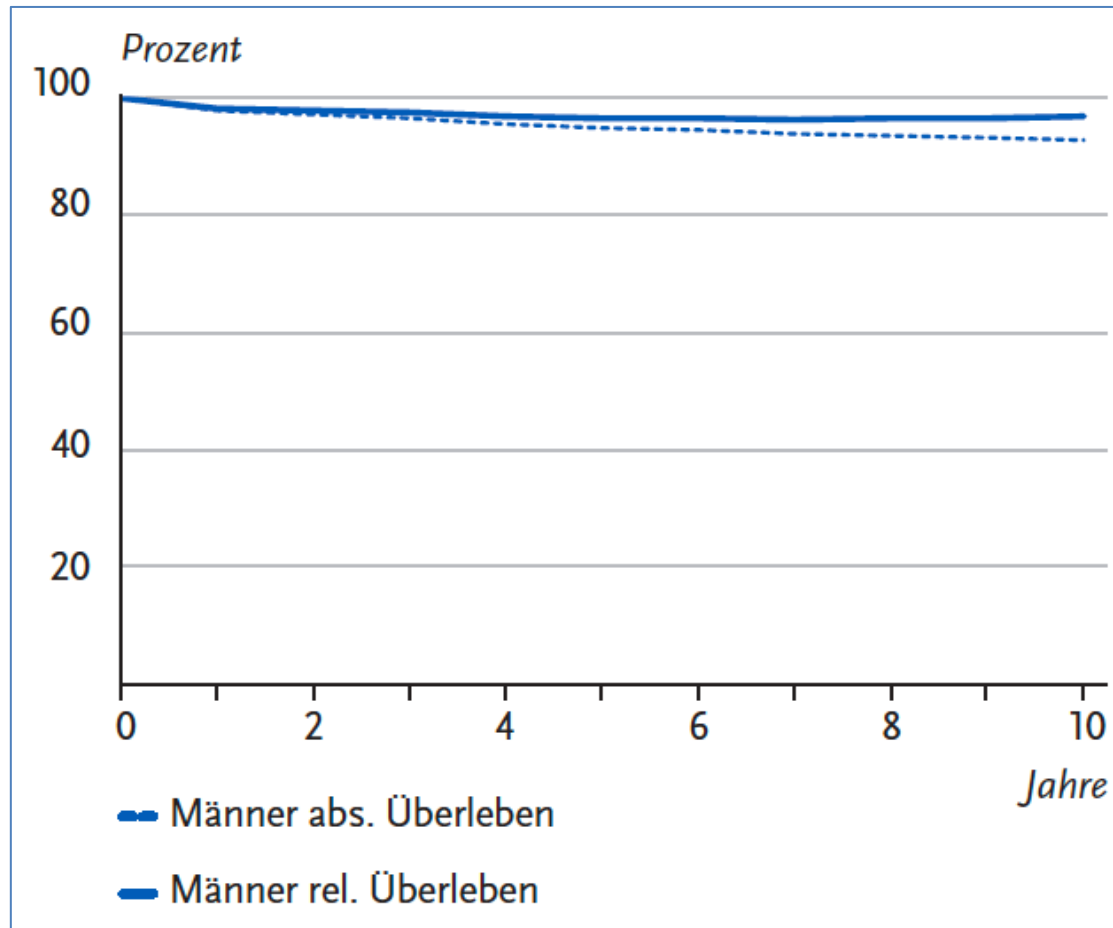




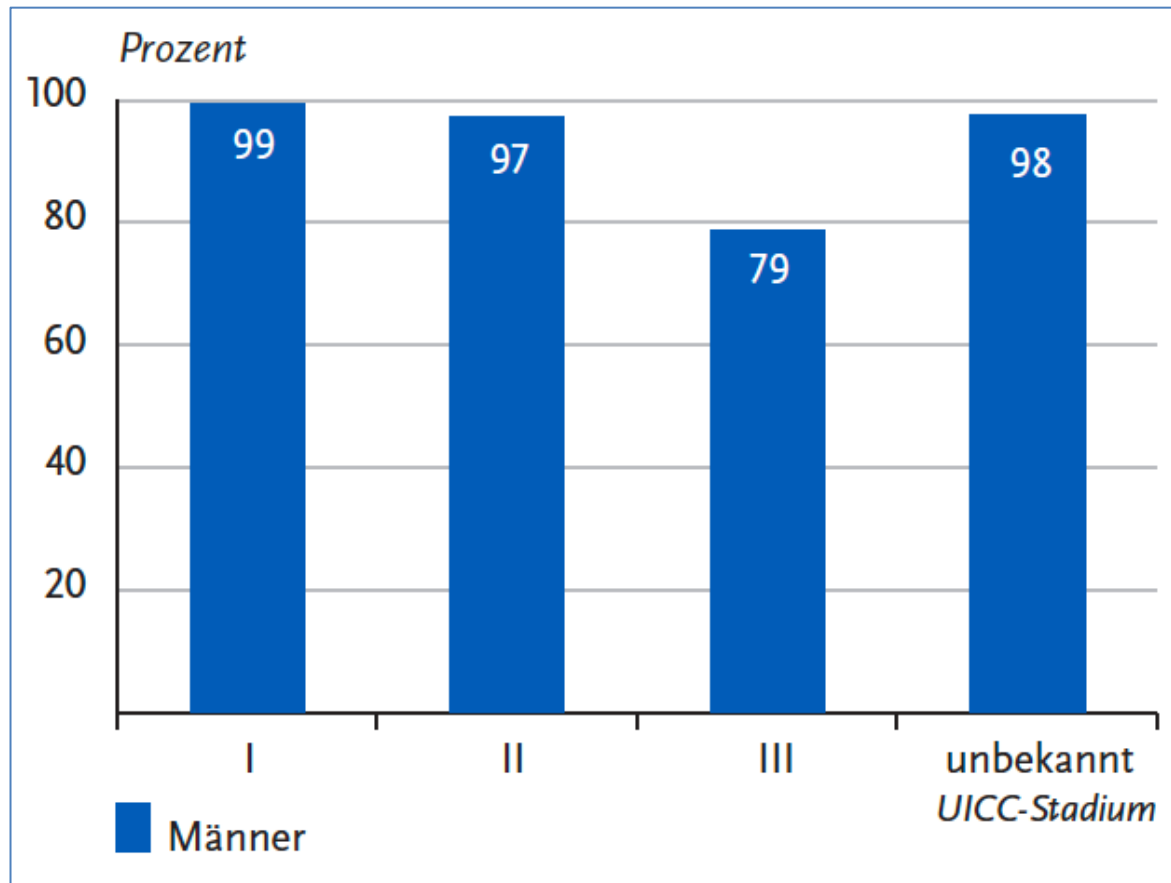
# Hodenkarzinom: Stadien bei Erstdiagnose



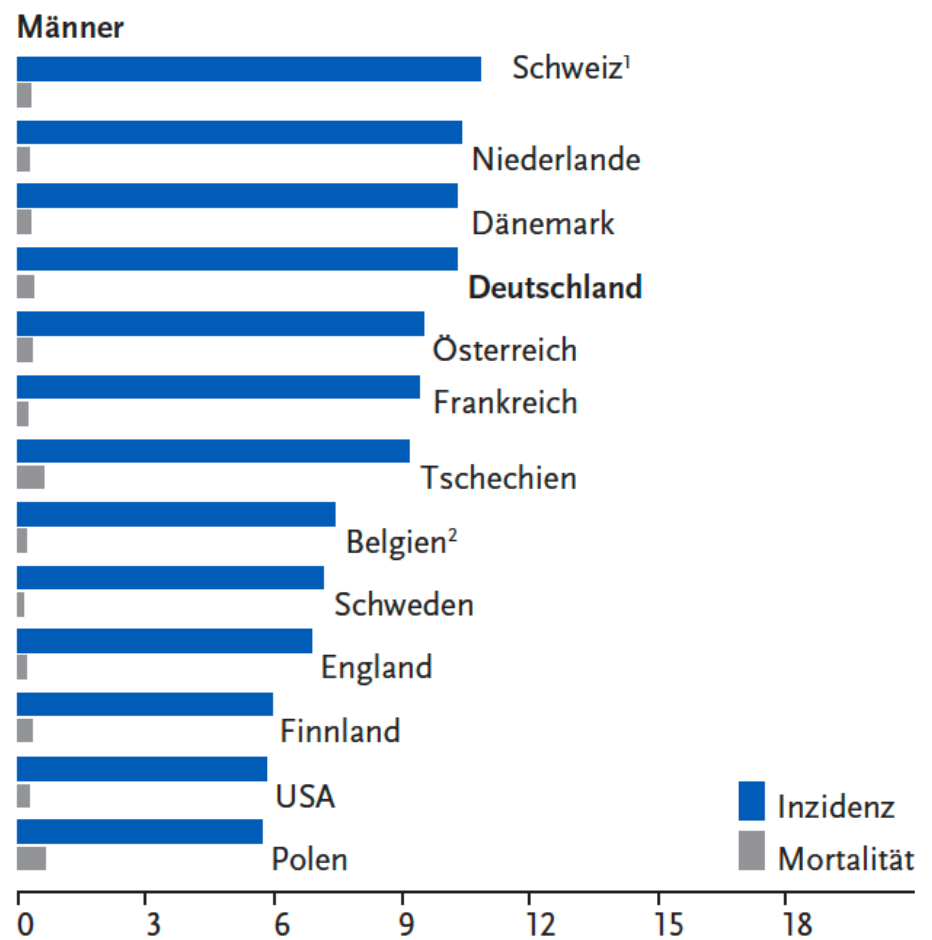
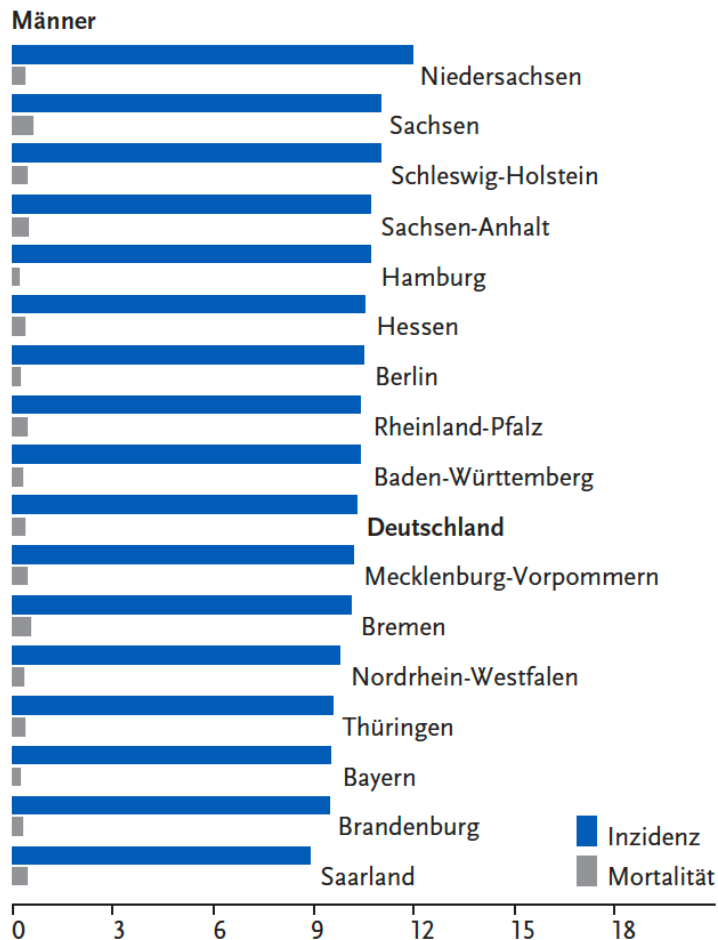
# Hodenkarzinom: Absolute und relative Überlebensraten



# Hodenkarzinom: Stadienabhängige Überlebensraten



# Hodenkarzinom: Neuerkrankungs- und Sterberaten nach (Bundes-) Land



[https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs\\_in\\_Deutschland/kid\\_2021/kid\\_2021\\_c62\\_hoden.pdf?\\_\\_blob=publicationFile](https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/kid_2021/kid_2021_c62_hoden.pdf?__blob=publicationFile)

# Keimzelltumoren: Pathogenese

---

- Fehlerhafte Reifung der primordialen Keimzelle zu Prä spermatogonien und damit verbundener Polyploidisierung = in situ Keimzellneoplasie (GCNIS).
- Ruhephase bis zur Pubertät, erst danach kommt es zur Bildung von Seminomen und Nichtseminomen.
- Zugewinn oder Verlust von chromosomalen Regionen (z.B. Überexpression von p53, überzählige Kopien des Isochromosoms i(12p), Verlust der Expression von c-Kit und Deregulation des Zellzyklus am G1/S Checkpoint).
- Keimzelltumoren ohne die GCNIS kennzeichnen die Tumoren der Präpubertät (Teratom, Dottersacktumor) und das bei Männern höheren Alters gehäufte spermatozytische Seminom.
- „So far, no highly penetrant GCT genes have been identified.“ (ESMO-EURACAN-Leitlinie 2022)

*<https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/keimzelltumoren-des-mannes/@@guideline/html/index.html>*

*Oldenburg J et al (ESMO-EURACAN), Ann Oncol 2022;33:362-375*

# Keimzelltumoren: Risikofaktoren

---

Risikofaktor	Anmerkung
Hodenhochstand (Kryptorchismus)	
Hodenkrebs in der Vorgeschichte	
Positive Familienanamnese / genetische Disposition	Söhne und Brüder, insbesondere Zwillingsbrüder mit erhöhtem Risiko
Testikulär intraepitheliale Neoplasie (TIN, GCNIS, CIS)	
Infertilität	
Klinefelter Syndrom	

# Keimzelltumoren: Symptomatik

---

- Meist zunächst nicht schmerzhaft Vergrößerung, Schwellung oder umschriebene Verhärtung des Hodens.
- Ein kleiner Teil der Patienten beklagen auch Hodenschmerzen => häufige Fehldiagnose Epididymitis.
- Nur selten Zeichen einer weit fortgeschrittenen Erkrankung wie Rückenschmerzen, Dyspnoe, Gewichtsverlust, Kopfschmerzen, Gynäkomastie oder Hyperthyreose.

# Keimzelltumoren: Diagnostik

---

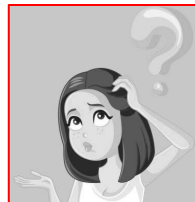
Untersuchung	Anmerkung
Klinische Palpation	
Sonographie Hoden beidseits	>7,5 MHz Schallkopf
Bestimmung der Tumormarker HCG, AFP, LDH	Seminome sind AFP-negativ
CT von Thorax, Abdomen und Becken	
Fakultativ MRT Gehirn	Obligatorisch nur bei Vorliegen multipler pulmonaler Filiae und/oder Beschwerden bzw. sehr hohen Tumormarkern bzw. im Rezidiv
Fakultativ Skelettszintigraphie	Nur bei Vorliegen von Beschwerden
Bestimmung von Testosteron, FSH, LH, Spermienanalyse	
Kryokonservierung	
miRNA	Bestimmung nur im Rahmen klinischer Studien



# Keimzelltumoren: Diagnosesicherung

---

- Die Ablatio testis sollte in den meisten Fällen der erste therapeutische Schritt nach Diagnose eines KZT **auch im metastasierten Stadium** sein.
  - Bei Verdacht auf einen KZT sollen eine inguinale Hodenfreilegung und bei Nachweis eines malignen Tumors eine Ablatio testis erfolgen.
- Nur im seltenen Fall bei Vorliegen einer ausgedehnten und lebensbedrohlichen Metastasierung wird noch vor einer Operation mit einer systemischen Chemotherapie begonnen.
- Eine Ablatio testis wird dann nach Abschluss der Erstlinien-Chemotherapie beziehungsweise in Kombination mit der Resektion von Residualtumoren im Abdomen oder Thorax durchgeführt.



S3-Leitlinie Diagnostik,  
Therapie und Nachsorge der  
Keimzelltumoren des Hodens

Langversion 1.1 - Februar 2020  
AWMF-Registernummer: 043/0490L

# Keimzelltumoren: Kontralateraler Hoden

---

- Bei etwa 9% der Patienten mit Keimzelltumoren findet sich im Gegenhoden eine intraepitheliale Neoplasie (**GCNIS** „Germ-cell neoplasia in-situ“; **früher TIN**).
- Risikopatienten sind Männer unter 40 Jahren mit einem Hodenvolumen < 12 ml.
- Die Durchführung einer kontralateralen Biopsie ist auch bei diesen Risikopatienten **fakultativ**.
- Bei Nachweis einer GCNIS besteht als definitive Behandlungsoption neben der Orchiektomie auch die Durchführung einer Radiotherapie mit 16-20 Gy.
  - Da diese Therapie aber in 40% auch zu einer Reduktion der Leydigzellfunktion führt, kann Patienten mit bestehendem Kinderwunsch alternativ eine engmaschige Überwachungsstrategie mittels Ultraschallkontrollen bis zum Abschluss der Familienplanung mit dann anschließender Therapie der GCNIS angeboten werden.
- Bei betroffenen Patienten mit Indikation zur primären Chemotherapie wird die GCNIS bei lediglich etwa 66% vollständig eradiziert, so dass bei histologisch bestehender Persistenz (valide Beurteilung erst etwa 1 Jahr nach Chemotherapieabschluss) eine Radiotherapie des Hodens erfolgen sollte.

# Nichtseminomatöse HoTu: Biomarker

- Vor und nach Orchiektomie bestimmen!

	<b>LDH (U/l)</b>	<b><math>\beta</math>-hCG (IU/l)</b>	<b>AFP (ng/ml)</b>
SX	Marker studies not available or not carried out	Marker studies not available or not carried out	Marker studies not available or not carried out
S0	Normal	Normal	Normal
S1	<1.5 $\times$ ULN	<5000	<1000
S2	1.5-10 $\times$ ULN	5000-50 000	1000-10 000
S3	>10 $\times$ ULN	>50 000	>10 000

# Keimzelltumoren: Klassifikation (WHO 2016)

## 1. Keimzelltumoren ausgehend von einer Keimzellneoplasie in situ

Nicht-invasive Keimzellneoplasie in situ Keimzellneoplasie (Germ cell neoplasia in situ, GCNIS)  
Früher intratubuläre Keimzellneoplasie, unklassifiziert (IGCNU)

- Seminom (einschliesslich Fälle mit Synzytiotrophoblasten)
- Embryonales Karzinom
- Dottersacktumor
- Chorionkarzinom
- Teratom (auch mit malignen Komponenten = somatische Malignität)
- Tumoren aus mehreren histologischen Typen (unter Angabe Prozentsatz individueller Komponenten)

## 2. Keimzelltumoren ohne Bezug zu einer Keimzellneoplasie in situ

- Spermatozytisches Seminom
- Teratom präpubertal
- Dottersacktumor präpubertal

## 3. Keimstrang-/Gonaden-Stroma-Tumoren

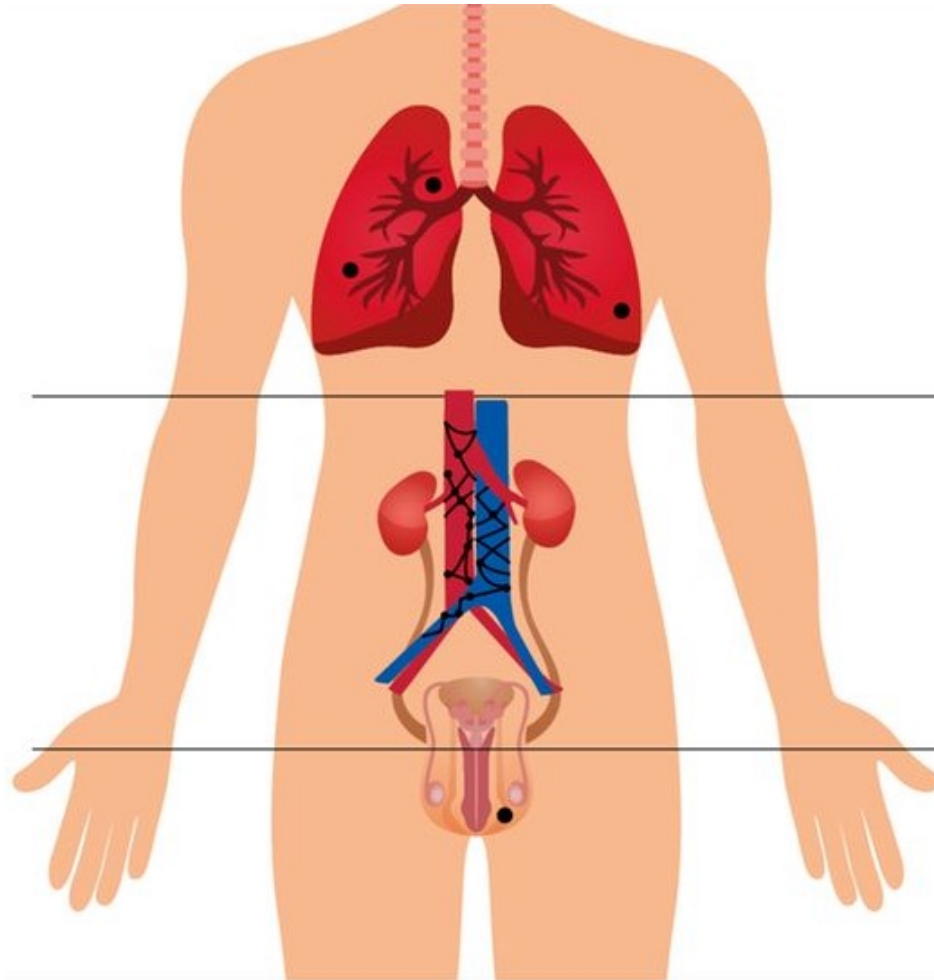
- Leydig-Zell-Tumor
- Maligner Leydig-Zell-Tumor
- Sertoli-Zell-Tumor
- Großzelliger kalzifizierender Sertolizelltumor
- Intratubuläre großzellige hyalinisierende Sertolizell-Neoplasie
- Großzellig, kalzifizierende Form
- Maligner Sertoli-Zell-Tumor
- Granulosazelltumor
- Adulter Typ
- Juveniler Typ
- Tumoren der Fibrom-Thekom-Gruppe
- Gemischte und unklassifizierte Stromatumoren

## 4. Tumoren, die Keimzellen und Keimstranganteile enthalten (Gonadoblastome)

<https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/keimzelltumoren-des-mannes/@@guideline/html/index.html>

# Keimzelltumoren: Lugano-Stadien

---



## Stadium III

M1a = med./cerv. Lk. oder pulmonale Met.

M1b = extr. pulm. Met.

## Stadium II

N1 = abd. Lk. < 2 cm

N2 = abd. Lk. 2–5 cm

N3 = abd. Lk. > 5 cm

## Stadium I

Nur im Hoden

# Keimzelltumoren: TNM (UICC 2009)

<b>pT*</b>	<b>Primärtumor</b>
<b>pTX</b>	Primärtumor kann nicht bewertet werden
<b>pT0</b>	Kein Hinweis für Primärtumor (z.B. histologisch Narbe im Hodenparenchym)
<b>pTis</b>	Intratubuläre Keimzellneoplasie (CIS)
<b>pT1</b>	Tumor begrenzt auf Testes und Epididymis ohne vaskuläre/lymphatische Invasion: der Tumor kann die Tunica albuginea infiltrieren, aber nicht in die Tunica vaginalis
<b>pT2</b>	Tumor begrenzt auf Testes und Epididymis mit vaskulärer/lymphatischer Invasion: der Tumor infiltriert die Tunica albuginea und die Tunica vaginalis
<b>pT3</b>	Tumor infiltriert Samenstrang mit oder ohne vaskuläre/lymphatische Invasion
<b>pT4</b>	Tumor infiltriert Skrotum mit oder ohne vaskuläre/lymphatische Invasion
<b>(p)N</b>	<b>Regionäre Lymphknoten klinisch (pathologisch)</b>
<b>(p)NX</b>	Regionäre Lymphknoten können nicht abgeschätzt werden
<b>(p)N0</b>	Keine Metastasen in regionalen Lymphknoten
<b>(p)N1</b>	Metastasen mit einer Lymphknotenmasse ≤ 2 cm in der größten Ausdehnung oder multiple Lymphknoten (max. 5), keine > 2 cm in der größten Ausdehnung
<b>(p)N2</b>	Metastasen mit einer Lymphknotenmasse > 2 cm aber < 5 cm in der größten Ausdehnung oder multiple Lymphknoten, jeder davon > 2 cm aber < 5 cm in der größten Ausdehnung
<b>(p)N3</b>	<b>Metastasen mit einer Lymphknotenmasse &gt; 5 cm in der größten Ausdehnung</b>
<b>M</b>	Fernmetastasen
<b>MX</b>	Fernmetastasen können nicht abgeschätzt werden
<b>M0</b>	Keine Fernmetastasen
<b>M1</b>	Fernmetastasen
<b>M1a</b>	Nicht-regionale Lymphknoten- oder Lungenmetastasen
<b>M1b</b>	Andere Lokalisationen

# Keimzelltumoren: TNM (UICC/AJCC 2017)

American Joint Committee on Cancer (AJCC)  
TNM Staging Classification for Testis Cancer 8th ed., 2017



National Comprehensive  
Cancer Network®

**Table 1. Definitions for T, N, M**

**Clinical T Primary Tumor**

cTX	Primary tumor cannot be assessed
cT0	No evidence of primary tumor
cTis	Germ cell neoplasia <i>in situ</i>
cT4	Tumor invades scrotum with or without vascular/lymphatic invasion

**Note: Except for Tis confirmed by biopsy and T4, the extent of the primary tumor is classified by radical orchiectomy. TX may be used for other categories for clinical staging.**

**Pathological T Primary Tumor**

pTX	Primary tumor cannot be assessed
pT0	No evidence of primary tumor
pTis	Germ cell neoplasia <i>in situ</i>
pT1	Tumor limited to testis (including rete testis invasion) without lymphovascular invasion
pT1a*	Tumor smaller than 3 cm in size
pT1b*	Tumor 3 cm or larger in size
pT2	Tumor limited to testis (including rete testis invasion) with lymphovascular invasion OR Tumor invading hilar soft tissue or epididymis or penetrating visceral mesothelial layer covering the external surface of tunica albuginea with or without lymphovascular invasion
pT3	Tumor directly invades spermatic cord soft tissue with or without lymphovascular invasion
pT4	Tumor invades scrotum with or without lymphovascular invasion

**\*Subclassification of pT1 applies to only pure seminoma.**

NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®)

## Testicular Cancer

Version 1.2023 — January 26, 2023

NCCN.org

# Keimzelltumoren: TNM (UICC/AJCC 2017)

Table 1 (continued)

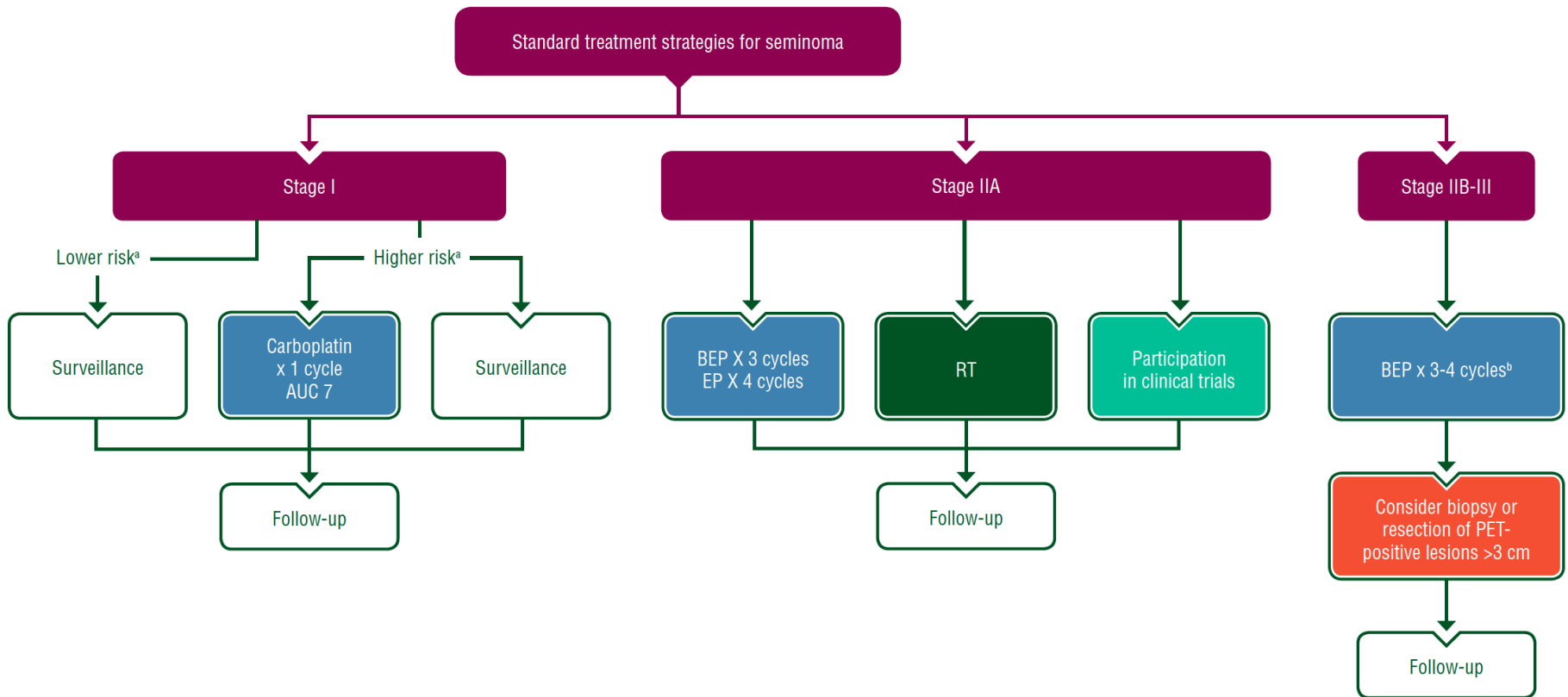
<b>Clinical N</b>	<b>Regional Lymph Nodes</b>	<b>M</b>	<b>Distant Metastasis</b>
<b>cNX</b>	Regional lymph nodes cannot be assessed	<b>M0</b>	No distant metastases
<b>cN0</b>	No regional lymph node metastasis	<b>M1</b>	Distant metastases
<b>cN1</b>	Metastasis with a lymph node mass 2 cm or smaller in greatest dimension OR Multiple lymph nodes, none larger than 2 cm in greatest dimension	<b>M1a</b>	Non-retroperitoneal nodal or pulmonary metastases
<b>cN2</b>	Metastasis with a lymph node mass larger than 2 cm but not larger than 5 cm in greatest dimension OR Multiple lymph nodes, any one mass larger than 2 cm but not larger than 5 cm in greatest dimension	<b>M1b</b>	Non-pulmonary visceral metastases
<b>cN3</b>	Metastasis with a lymph node mass larger than 5 cm in greatest dimension	<b>S</b>	<b>Serum Markers</b>
<b>Pathological N</b>	<b>Regional Lymph Nodes</b>	<b>SX</b>	Marker studies not available or not performed
<b>pNX</b>	Regional lymph nodes cannot be assessed	<b>S0</b>	Marker study levels within normal limits
<b>pN0</b>	No regional lymph node metastasis	<b>S1</b>	LDH $<1.5 \times N^*$ and hCG (mIU/mL) $<5,000$ and AFP (ng/mL) $<1,000$
<b>pN1</b>	Metastasis with a lymph node mass 2 cm or smaller in greatest dimension and less than or equal to five nodes positive, none larger than 2 cm in greatest dimension	<b>S2</b>	LDH $1.5\text{--}10 \times N^*$ or hCG (mIU/mL) $5,000\text{--}50,000$ or AFP (ng/mL) $1,000\text{--}10,000$
<b>pN2</b>	Metastasis with a lymph node mass larger than 2 cm but not larger than 5 cm in greatest dimension; or more than five nodes positive, none larger than 5 cm; or evidence of extranodal extension of tumor	<b>S3</b>	LDH $>10 \times N^*$ or hCG (mIU/mL) $>50,000$ or AFP (ng/mL) $>10,000$
<b>pN3</b>	Metastasis with a lymph node mass larger than 5 cm in greatest dimension		



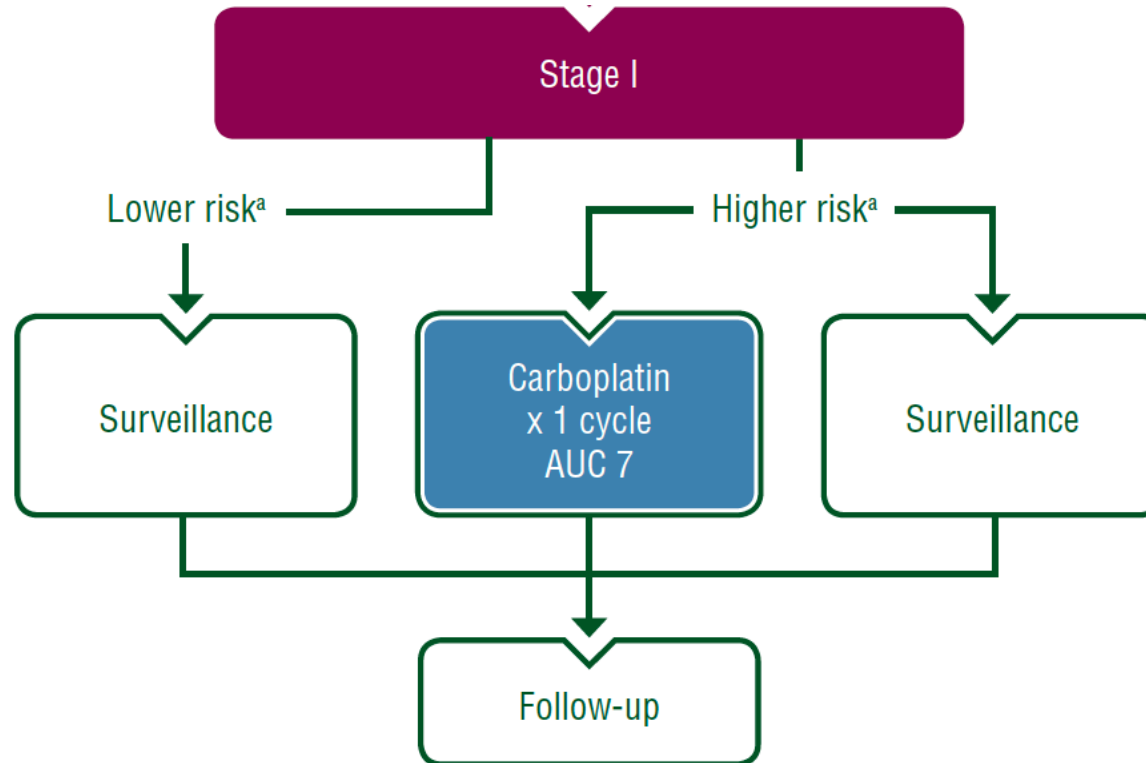
# Keimzelltumoren: Risikogruppen (IGCCCG 1997)

<b>Günstiges Risikoprofil (ca. 56% metastasierter Patienten)</b>		<b>Ca. 90% Überlebensrate</b>
	Klinik	Markerkonstellation
Nichtseminome	gonadaler oder retroperitonealer Primärtumor	AFP < 1000 ng/ml
	- und niedrige Marker	HCG < 5000 U/l
	- und keine extrapulmonalen Organmetastasen	LDH < 1,5x normal
Seminome	jede Primärlokalisierung	
	- und keine extrapulmonalen Organmetastasen	
<b>Intermediäres Risikoprofil (ca. 28% metastasierter Patienten)</b>		<b>Ca. 80% Überlebensrate</b>
	Klinik	Markerkonstellation
Nichtseminome	gonadaler oder retroperitonealer Primärtumor	AFP 1000 - 10.000 ng/ml
	- und intermediäre Marker	HCG 5000 - 50.000 U/l
	- und keine extrapulmonale Organmetastasen	LDH 1,5 -10 x normal
Seminome	jede Primärlokalisierung	
	- und extrapulmonale Organmetastasen	
<b>Schlechtes Risikoprofil (ca. 16% metastasierter Patienten)</b>		<b>Ca. 50-60% Überlebensrate</b>
	Klinik	Markerkonstellation
Nichtseminome	mediastinaler Primärtumor	AFP > 10.000 ng/ml
	- oder hohe Marker	HCG > 50.000 U/l
	- oder extrapulmonale Metastasen (Leber, Hirn, Knochen o.a.)	LDH > 10 x normal
Seminome	<b>Keine Patienten</b> mit dieser Klassifikation	

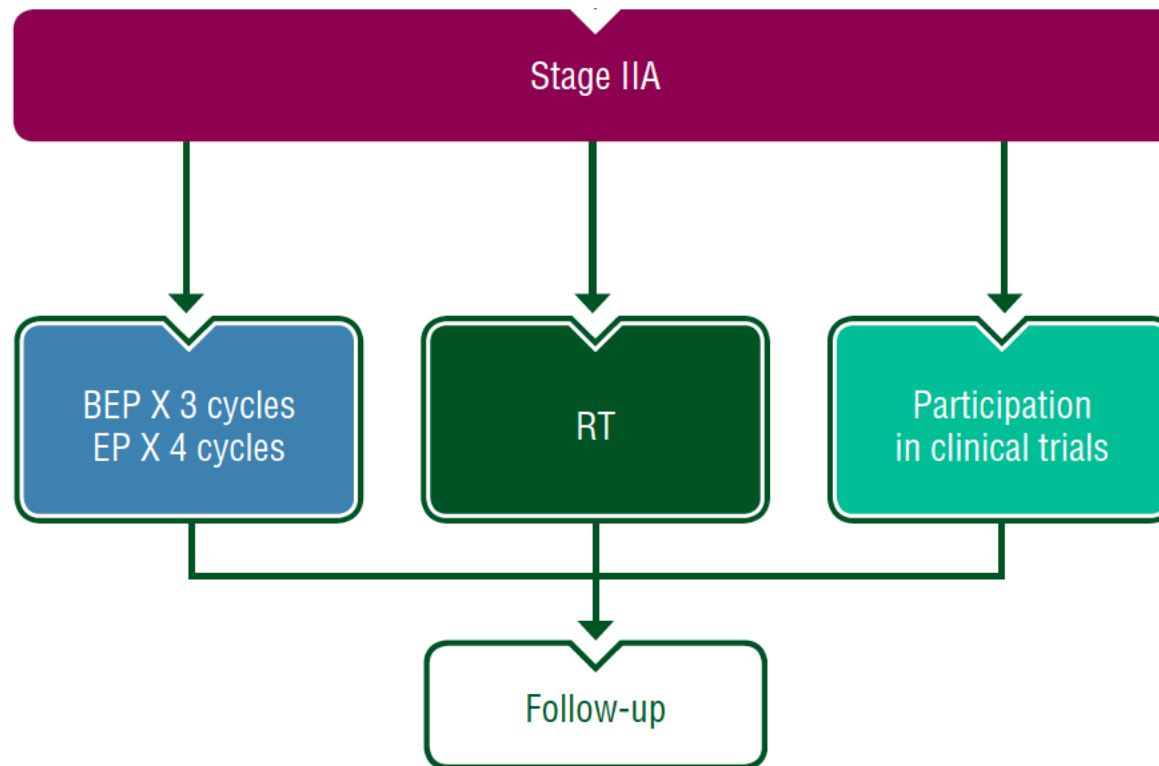
# Therapiestruktur beim Seminom



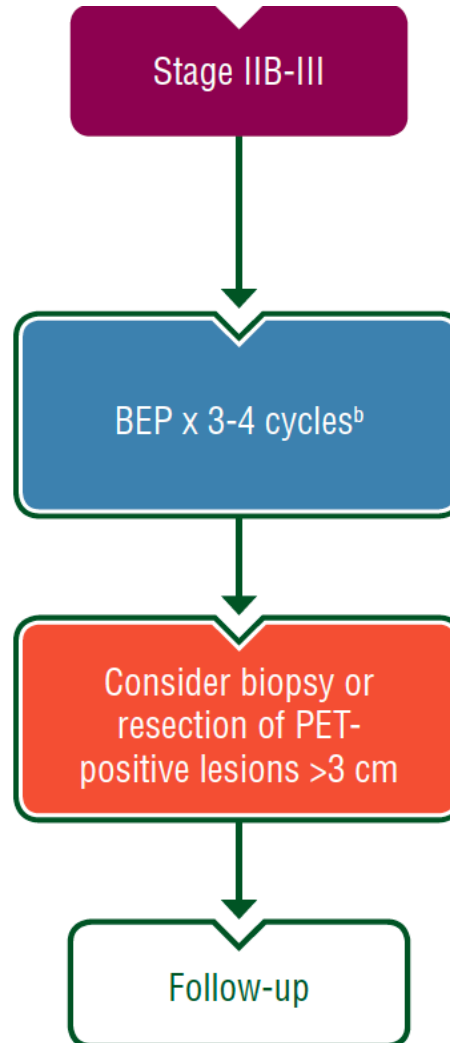
# Therapiestruktur beim Seminom



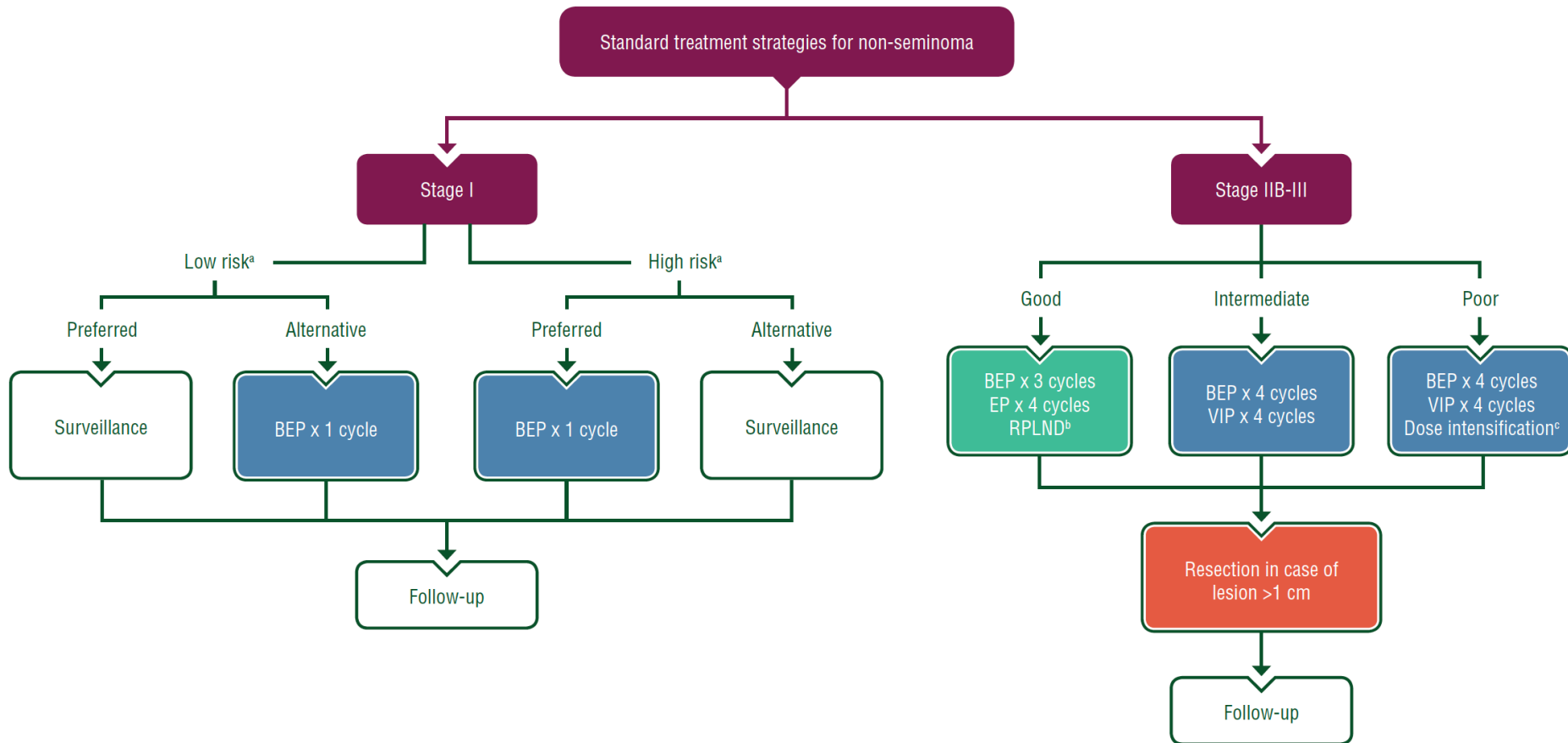
# Therapiestruktur beim Seminom



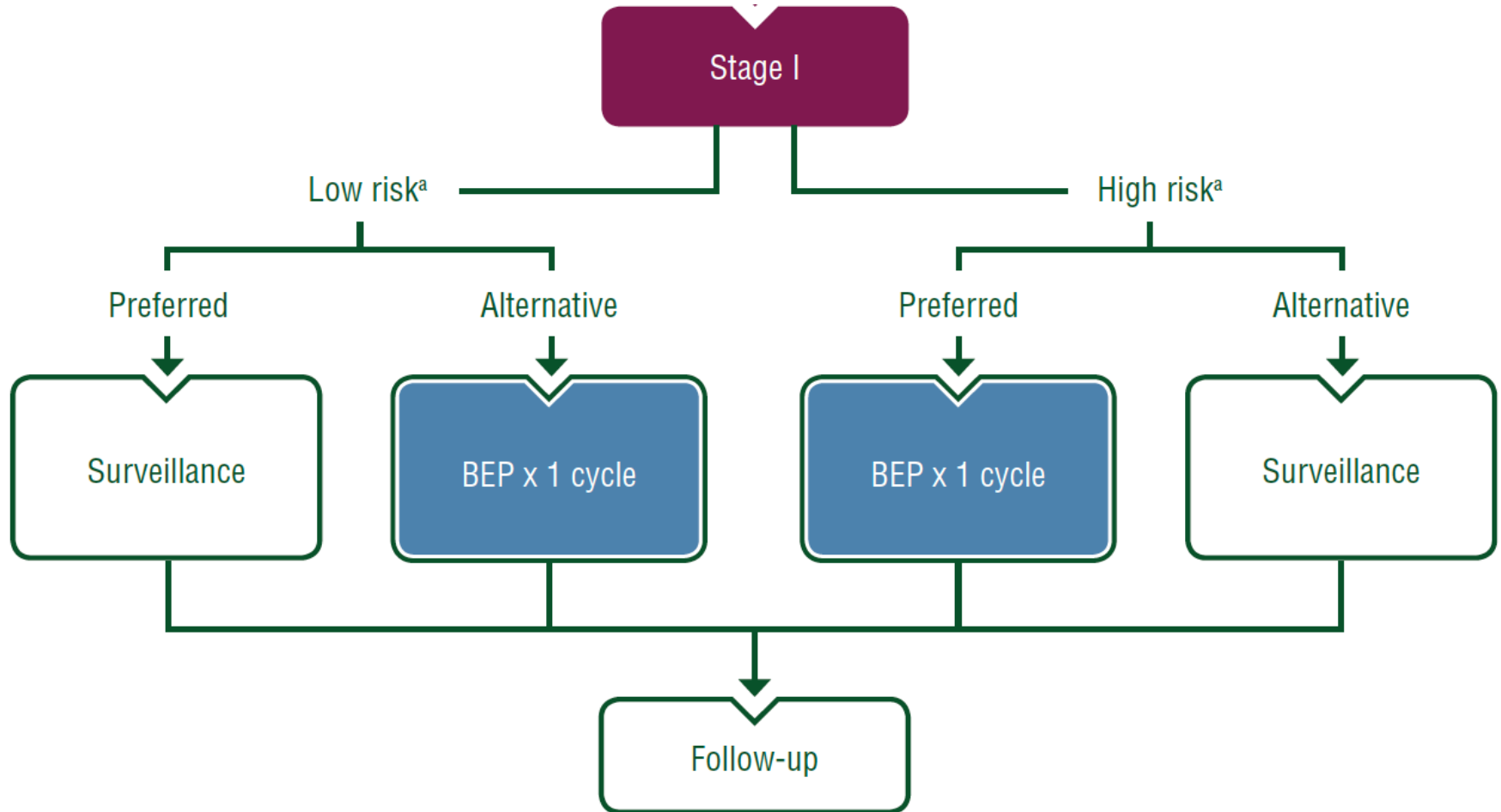
# Therapiestruktur beim Seminom



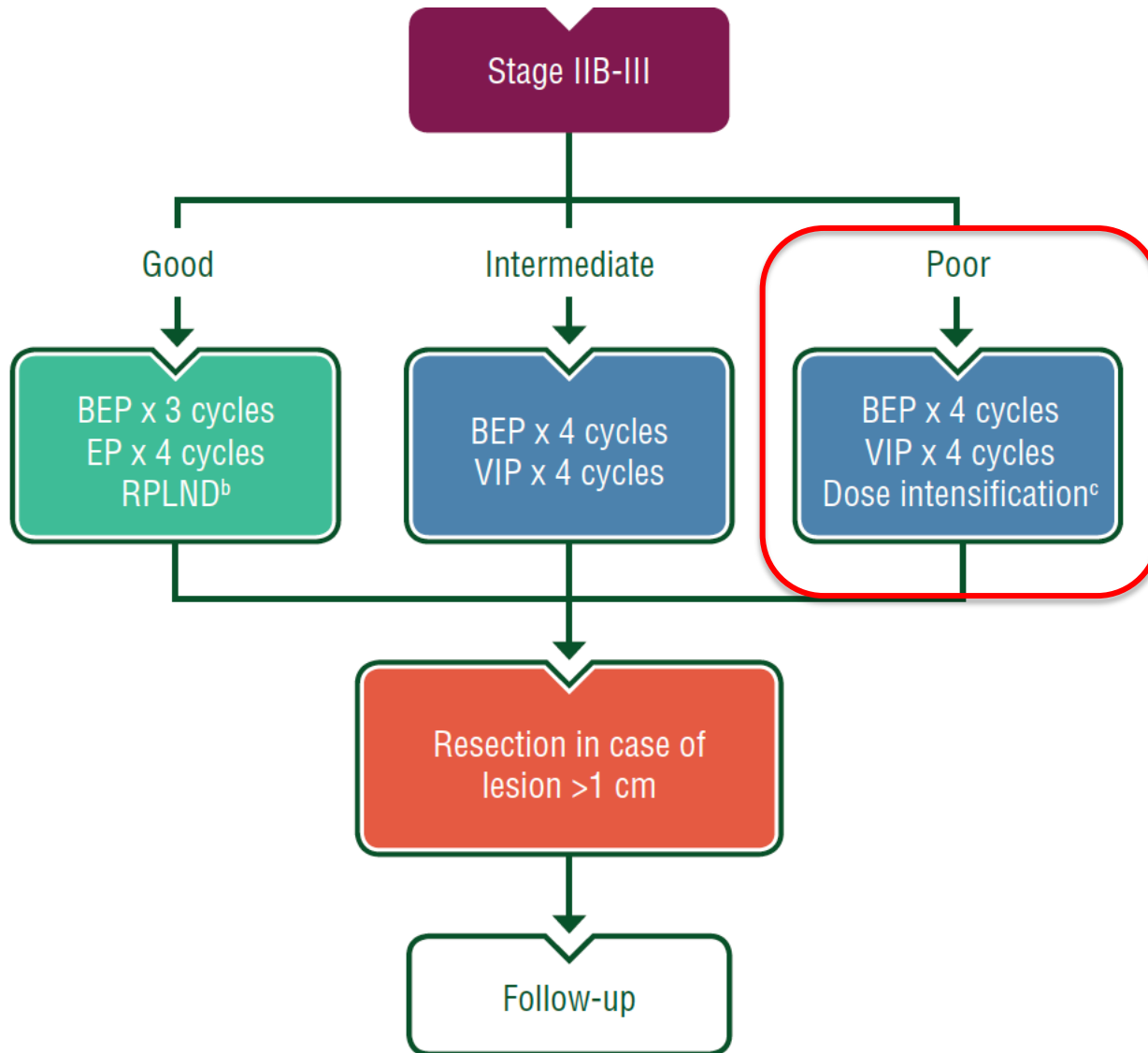
# Therapiestruktur beim Nicht-Seminom



# Therapiestruktur beim Nicht-Seminom



# Therapiestruktur beim Nicht-Seminom





# Keimzelltumoren: Therapie bei „Poor Risk“

---

## **Schlechte Prognose-Patienten:**

- Evaluation Dosisintensivierung bei inadäquatem Markerabfall nach erstem Zyklus Chemotherapie, ZNS-Befall, primär mediastinales Nichtseminom
- ggf. primäre Hochdosischemotherapie/intensivierte Therapie evaluieren
- Vorstellung der Patienten an einem Zentrum mit hoher Expertise notwendig

# Keimzelltumoren: Therapieintensivierung

---

- **Randomisierte Phase-III Studie (GETUG13)** bei Patienten mit inadäquatem Markerabfall nach dem ersten Zyklus PEB: Vorteil im PFS, aber nicht im OS (*Fizazi et al, Lancet Oncol 2014*)
- **Hochdosischemotherapie (HDCT) in der Primärtherapie** in der Gruppe der „poor-prognosis“ Patienten nach IGCCG: sequentielle HDCT mit Cisplatin, Etoposid und Ifosfamid (HD-PEI), Langzeitüberlebensrate von 75% (*Schmoll et al, JCO 2003*)
- **Randomisierte Phase-III Studie:** 4 Zyklen PEB vs 2 Zyklen PEB gefolgt von 2 HDCT-Zyklen mit Carboplatin, Etoposid und Cyclophosphamid (CEC):
  - kein genereller Vorteil im PFS und OS zugunsten der HDCT
  - Subgruppenanalyse: Überlebensvorteil für die HD-CT für Patienten mit inadäquatem Tumormarkerabfall (*Motzer et al, JCO 2007*)
- **Randomisierte Phase III-Studie der EORTC:** 4 Zyklen PEB mit sequentieller Hochdosis-PEI-Gabe: ca. 15% Verbesserung des PFS und des OS, jedoch insgesamt kein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten der HDCT (*Daugaard et al, Ann Oncol 2011*)
- HDCT in der Primärtherapie **kein Standard, kann im Einzelfall sinnvoll sein:** inadäquater Tumormarkerabfall nach dem ersten Zyklus, ZNS-Metastasen oder primär mediastinale Nichtseminome (*S3 Leitlinie*)

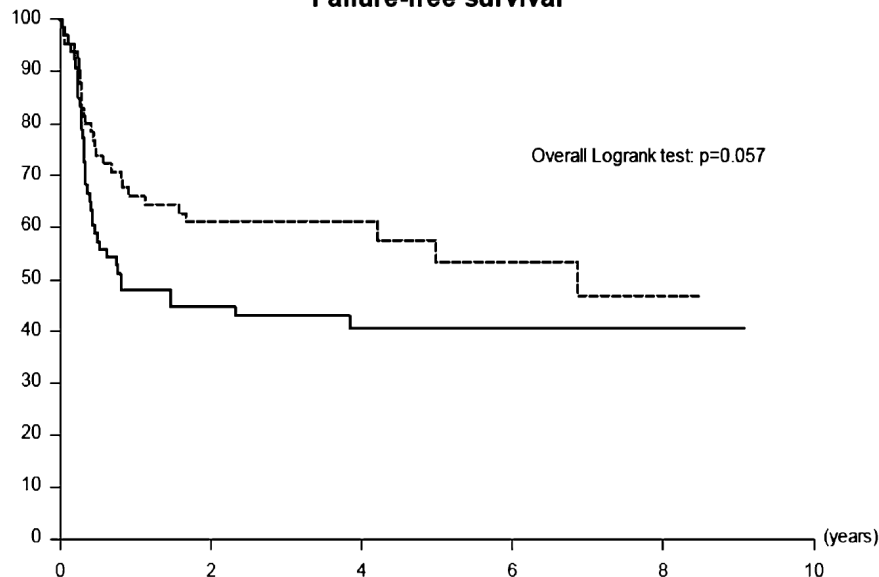
<https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/keimzelltumoren-des-mannes/@@guideline/html/index.html>

# Keimzelltumoren: Therapieintensivierung bei „Poor Prognosis“

**A randomized phase III study comparing standard dose BEP with sequential high-dose cisplatin, etoposide, and ifosfamide (VIP) plus stem-cell support in males with poor-prognosis germ-cell cancer. An intergroup study of EORTC, GTCSG, and Grupo Germinal (EORTC 30974)**

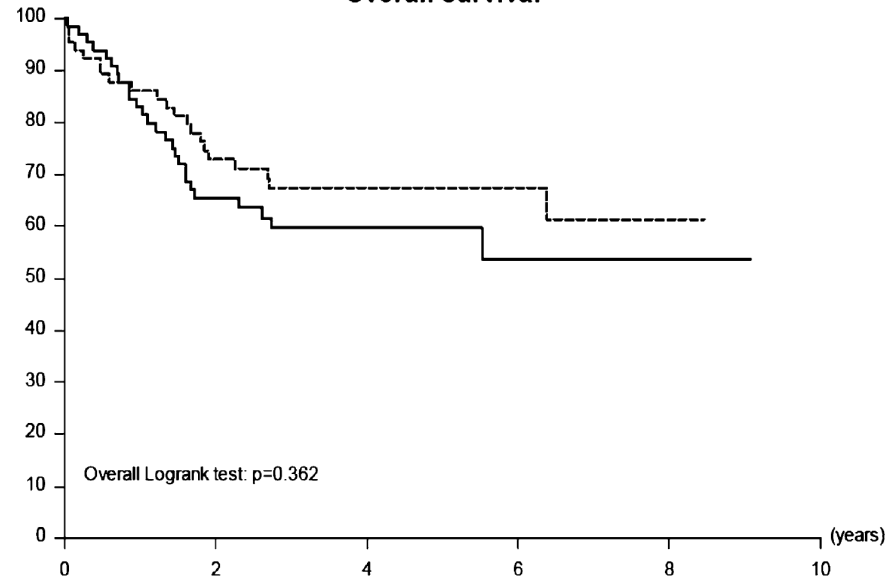
G. Daugaard<sup>1\*</sup>, I. Skoneczna<sup>2</sup>, N. Aass<sup>3</sup>, R. De Wit<sup>4</sup>, M. De Santis<sup>5</sup>, H. Dumez<sup>6</sup>, S. Marreud<sup>7</sup>, L. Collette<sup>7</sup>, J. R. G. Lluch<sup>8</sup>, C. Bokemeyer<sup>9</sup> & H. J. Schmol<sup>10</sup>

**Failure-free survival**



O	N	Number of patients at risk :				Treatment
38	66	27	15	5	2	— BEP
28	65	36	21	8	2	- - - HD-VIP

**Overall survival**



O	N	Number of patients at risk :				Treatment
26	66	39	22	9	2	— BEP
21	65	42	24	11	2	- - - HD-VIP

- „Kein signifikanter Benefit.“

# Keimzelltumoren: Chemotherapie im **Rezidiv** nach Cisplatin-haltiger Primärtherapie

---

- Die deutlich intensivere Rezidivchemotherapie („Salvagechemotherapie“) bleibt auf metastasierte Patienten beschränkt, die auf eine primäre Chemotherapie schlecht ansprechen, keine komplette Remission ihrer Erkrankung erreichen, oder die nach einer primären Chemotherapie aus einer kompletten Remission heraus ein Rezidiv entwickeln
- **In Frage kommen prinzipiell zwei Therapiestrategien:** die konventionell dosierte Chemotherapie oder die hochdosierte Chemotherapie mit nachfolgender autologer Stammzellreinfusion
- Die Festlegung der Salvagestrategie sollte an einem Zentrum mit entsprechender Expertise erfolgen.

# Keimzelltumoren: Chemotherapie im Rezidiv nach Cisplatin-haltiger Primärtherapie

---

- Therapieansprechen etwa 50-70%, deutlich geringer als nach Primärtherapie
- Langanhaltende Remissionen etwa 15-60%
- Wirksamste Protokolle: Cisplatin (nicht durch Carboplatin ersetzbar) und Ifosfamid, entweder mit Etoposid (PEI/VIP), Vinblastin (VeIP) oder Paclitaxel (TIP)
  - Keine klare Überlegenheit einer bestimmten Therapiekombination
- Standard: jeweils 4 Zyklen im Abstand von 21 Tagen

# Keimzelltumoren: HD-CT und autoSCT

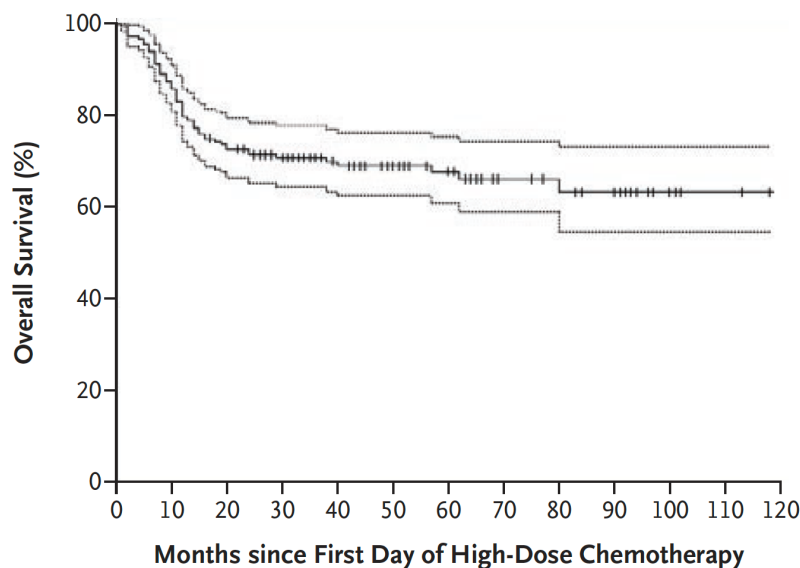
---

- In der Regel sequenzielle Therapie mit 2-3 hochdosierten Zyklen Carboplatin-Etoposid
  - behandlungsbedingte Letalität < 3%
- Gegenstand aktueller Diskussionen: Stellenwert der HDCT als **erste** Salvagetherapie:
  - **TIGER-Studie**: HDCT bei geeigneten Patienten im ersten Rezidiv/Progress bei fehlenden Kontraindikationen
- Kein Zweifel besteht am Nutzen der HDCT bei multiplen Rezidiven oder Cisplatin-refraktärer Erkrankung
  - Etwa 17% langfristige Remissionen

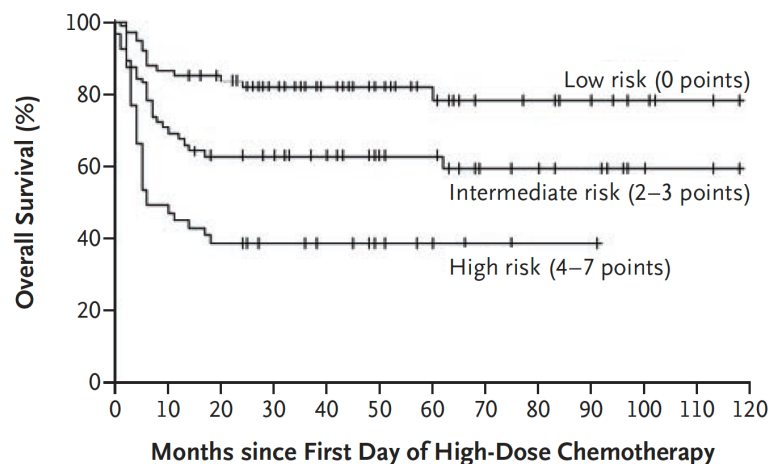
# Keimzelltumoren: HD-CT und autoSCT

## High-Dose Chemotherapy and Stem-Cell Rescue for Metastatic Germ-Cell Tumors

Lawrence H. Einhorn, M.D., Stephen D. Williams, M.D., Amy Chamness, B.A., Mary J. Brames, R.N., Susan M. Perkins, Ph.D., and Rafat Abonour, M.D.



No. at Risk 184 161 128 103 80 61 49 27 23 17 7 4



No. at Risk

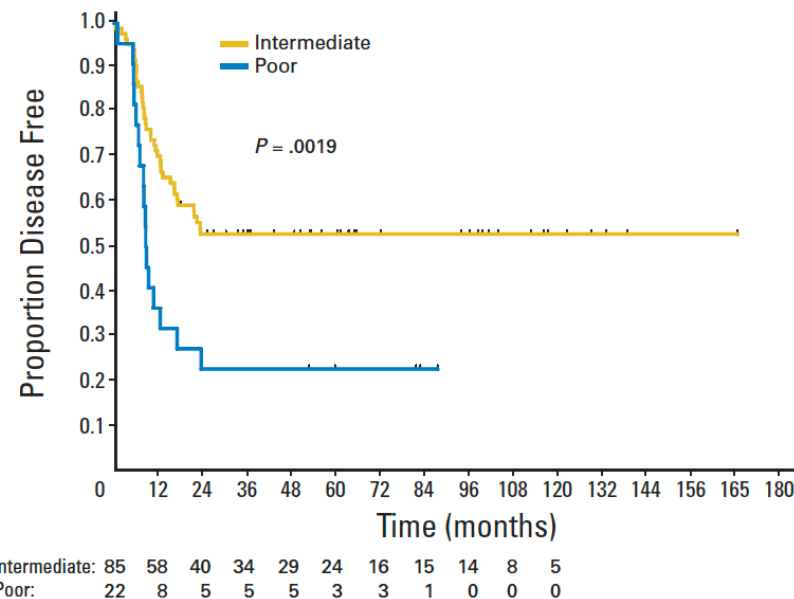
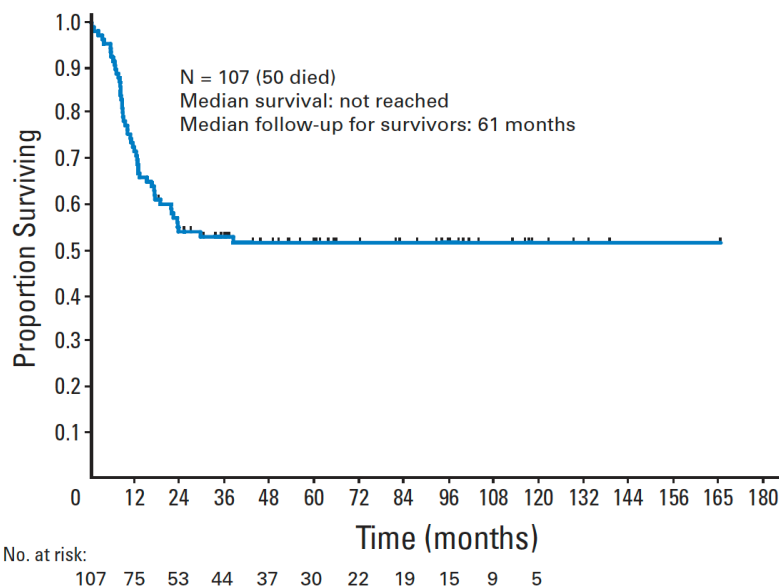
Low risk	73	63	59	44	34	26	21	10	9	7	4	2
Intermediate risk	64	45	37	35	28	22	19	12	10	7	3	2
High risk	47	23	17	13	10	7	5	2	1	1		

- „Potentiell kurativ, auch in der  $\geq 3$ . Linie und bei Cisplatin-Refraktaritat“

# Keimzelltumoren: HD-CT und autoSCT

## TI-CE High-Dose Chemotherapy for Patients With Previously Treated Germ Cell Tumors: Results and Prognostic Factor Analysis

Darren R. Feldman, Joel Sheinfeld, Dean F. Bajorin, Patricia Fischer, Stefan Turkula, Nicole Ishill, Sujata Patil, Manjit Bains, Lilian M. Reich, George J. Bosl, and Robert J. Motzer

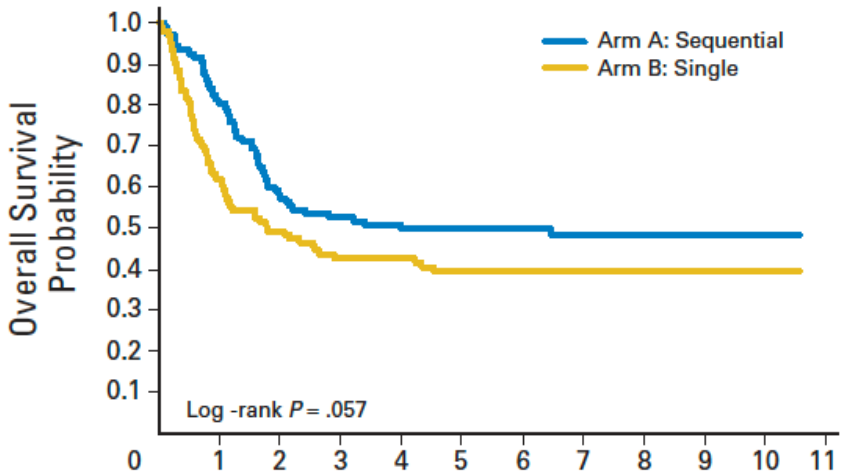


- 2x Pacli/Ifo + 3x Carbo/Eto => ASZT
- „Effektive Salvage-Therapie, ungünstiger bei mediastinalem Primarius und  $\geq 2$  Vortherapien“

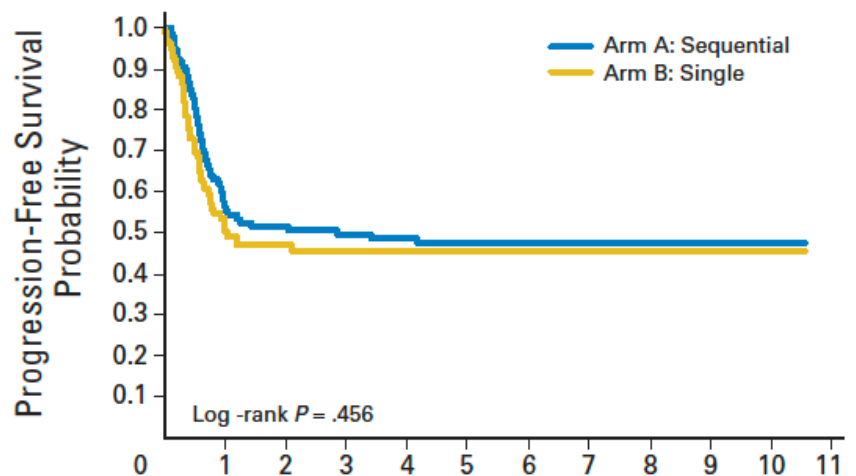


# Keimzelltumoren: HD-CT und autoSCT

Sequential Versus Single High-Dose Chemotherapy in Patients With Relapsed or Refractory Germ Cell Tumors: Long-Term Results of a Prospective Randomized Trial  
*Anja Lorch, Antje Kleinhans, Andrew Kramar, Christian K. Kollmannsberger, Jörg T. Hartmann, Carsten Bokemeyer, Oliver Rick, and Jörg Beyr*



No. at risk	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
Arm A	108	87	63	55	51	45	40	30	20	14	5	0
Arm B	103	64	51	43	43	40	36	31	16	8	4	0



No. at risk	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
Arm A	108	59	54	51	48	43	38	28	19	14	5	0
Arm B	103	45	40	39	39	39	35	30	15	7	4	0

- A: 1xVIP + 3xCE => ASZT; B: 3xVIP + 1xCEC => ASZT (Arm B = toxischer)
- „Stabiles Langzeitüberleben sowohl nach Single- als auch sequenzieller HDCT/ASZT“

# Rezidierte/refraktäre Keimzelltumoren: TIGER-Studie



## TIGER (EORTC 1407)

**Studientitel:** Randomisierte Phase-III-Studie zum Vergleich einer konventionellen Chemotherapie mit Paclitaxel, Ifosfamid und Cisplatin (TIP) mit einer Hochdosis-Chemotherapie mit mobilisierendem Paclitaxel plus Ifosfamid, gefolgt von Hochdosis-Carboplatin und Etoposid (TI-CE) als erste Salvage-Therapie bei rezidierten oder refraktären Keimzelltumoren.

**Studienkonzept:** Paclitaxel, Ifosfamid und Cisplatin (TIP) vs. Hochdosis-Chemotherapie mit mobilisierendem Paclitaxel plus Ifosfamid, gefolgt von Hochdosis-Carboplatin und Etoposid (TI-CE)

**Phase:** III (AMG) - **Status:** Follow Up - **Eudra-CT:** 2014-003930-17



Ihre Ansprechpartnerinnen und Ansprechpartner

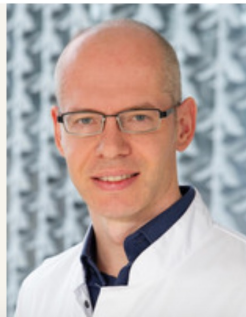
**Univ.-Prof. Dr. med. Sebastian**

**Ochsenreither**

Schwerpunkt Solide Tumore und  
Leiter Early Clinical Trial Unit



[Kontakt aufnehmen](#)



# Keimzelltumoren: Palliative Systemtherapie

---

## **Monotherapie**

Paclitaxel

Oxaliplatin

Gemcitabin

Orales Etoposid

## **Kombinationstherapie**

GOP: Oxaliplatin + Gemcitabin + Paclitaxel

*<https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/keimzelltumoren-des-mannes/@@guideline/html/index.html>*

# Keimzelltumoren: Palliative Systemtherapie mit Gemcitabin-Oxaliplatin-Paclitaxel (GOP)

## Combination chemotherapy with gemcitabine, oxaliplatin, and paclitaxel in patients with cisplatin-refractory or multiply relapsed germ-cell tumors: a study of the German Testicular Cancer Study Group

C. Bokemeyer<sup>1†</sup>, K. Oechsle<sup>1†</sup>, F. Honecker<sup>1</sup>, F. Mayer<sup>3</sup>, J. T. Hartmann<sup>3</sup>, C. F. Waller<sup>4</sup>, I. Böhlke<sup>1</sup> & C. Kollmannsberger<sup>2,3\*</sup>

	Grade I	Grade II	Grade III	Grade IV
Toxic effects per patient (n = 41)				
Leukocytopenia	7 (17%)	16 (39%)	6 (15%)	0
Anemia	17 (41%)	15 (37%)	2 (5%)	1 (2%)
Thrombocytopenia	6 (15%)	9 (22%)	14 (34%)	6 (15%)
Neurotoxicity	8 (20%)	5 (12%)	1 (2%)	0
Nausea/emesis	8 (20%)	11 (27%)	1 (2%)	0
Fever	3 (7%)	1 (2%)	0	0
Diarrhea	1 (2%)	2 (5%)	1 (2%)	0

Author	Treatment	No. of patients	Late relapse (>2 years)	Patients pretreated with HD-CT	Cisplatin-refractory disease	Overall response rate (CI)
Hinton et al. [19]	Paclitaxel/gemcitabine	28	NS	36%	36%	21% (95% CI 12% to 49%)
Miki et al. [23]	Irinotecan/cisplatin	18	NS	22%	NS <sup>a</sup>	50% (95% CI 27% to 73%)
Kollmannsberger et al. [14]	Gemcitabine/oxaliplatin	35	29%	89%	63%	46% (95% CI 30% to 64%)
Pectasides et al. [21]	Gemcitabine/oxaliplatin	28	10%	14%	100%	32% (95% CI 16% to 53%)
Theodore et al. [22]	Paclitaxel/oxaliplatin	26	NS	NS	61% <sup>b</sup>	30% (95% CI 16% to 55%)
Pectasides et al. [20]	Oxaliplatin/irinotecan	18	6%	0%	All patients resistant <sup>a</sup>	40% (95% CI 17% to 64%)
Di Georgi et al. [24]	Oxaliplatin/gemcitabine	18	11%	22%	100%	17% (95% CI NS)
Present study	Oxaliplatin/gemcitabine/paclitaxel	41	NS	78%	35%	51% (95% CI 35% to 67%)

# „Growing Teratoma“

---

- Growing Teratome sind sehr selten.
- Definitionsgemäß liegen einem Growing Teratoma folgende Kriterien zu Grunde: normale Markerwerte, Größenzunahme einer Raumforderung bei sonst gut ansprechendem Tumor und lediglich Teratom in der Histologie ohne Nachweis vitaler Tumoranteile.
- Therapeutisch besteht die Indikation zur Resektion des Tumors an Zentren, die Erfahrung mit der Resektion dieser oft sehr anspruchsvollen Operationen haben.

# Keimzelltumoren: Nachsorge

Tabelle 1 - Seminom Stadium I: nach adjuvant Carboplatin

JAHR 1												
Datum												
Monat	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
Anamnese, BD, BMI			x			X			x			x
HCG, AFP, LDH			x			X			x			x
Kreatinin, Lipide, Testost., LH, FSH												x
Thorax-Rx						X						x
CT Abdomen												x
Ultraschall Abdomen						X						
Ultraschall kontralat. Hoden <sup>1</sup>												x
JAHR 2												
Datum												
Monat	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
Anamnese, BD, BMI			x			X			x			x
HCG, AFP, LDH			x			X			x			x
Kreatinin, Lipide, Testost., LH, FSH												x
Thorax-Rx						X						x
CT Abdomen												x
Ultraschall Abdomen						X						
Ultraschall kontralat. Hoden <sup>1</sup>												x
JAHR 3												
Datum												
Monat	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
Anamnese, BD, BMI						X						x
HCG, AFP, LDH						X						x
Kreatinin, Lipide, Testost., LH, FSH												x
Thorax-Rx						X						x
Ultraschall Abdomen						X						x
Ultraschall kontralat. Hoden <sup>1</sup>												x
JAHRE 4 und 5												
Datum												
Monat	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
Anamnese, BD, BMI						X						x
HCG, AFP, LDH						X						x
Kreatinin, Lipide, Testost., LH, FSH												x
Thorax-Rx												x
Ultraschall Abdomen												x
Ultraschall kontralat. Hoden <sup>1</sup>												x
JAHRE 6 – 10												
Datum												
Monat	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
Anamnese, BD, BMI												x
HCG, AFP, LDH												x
Kreatinin, Lipide, Testost., LH, FSH												x
Ultraschall kontralat. Hoden <sup>1</sup>												x

Es folgen **8 weitere Tabellen** mit Nachsorge-Empfehlungen je nach Histologie, Stadium, Prognosegruppe und Therapie

**Legende:** Abkürzungen: BD = Blutdruck, BM I= Body Mass Index

<sup>1</sup>Ultraschall des kontralateralen Hodens nur bei Patienten ohne Biopsie des kontralateralen Hodens

# Keimzelltumoren: Onkopedia-Expert(inn)en

---



*Anja Lorch  
Uniklinik Zürich  
Uroonkologie*



*Carsten  
Bokemeyer  
Uniklinik  
Hamburg*



*Peter Albers  
Uniklinik  
Düsseldorf*



*Jörg Beyer  
Universitätsspital  
Bern*