

Urologe 2021 · 60:337–343
<https://doi.org/10.1007/s00120-020-01432-1>
 Angenommen: 29. November 2020
 Online publiziert: 11. Januar 2021
 © Der/die Autor(en) 2021



Pia Paffenholz¹ · Tim Nestler² · Yasmine Maatoug¹ · Melanie von Brandenstein¹ · Barbara Köditz¹ · David Pfister¹ · Axel Heidenreich^{1,3}

¹ Klinik für Urologie, Uro-Onkologie, spezielle urologische und roboter-assistierte Chirurgie, Universitätsklinikum Köln, Köln, Deutschland

² Department of Urology, Federal Armed Services Hospital Koblenz, Koblenz, Deutschland

³ Department of Urology, Medical University Vienna, Vienna, Österreich

IGCCCG-Fehlklassifikation (International Germ Cell Consensus Classification) durch zeitlich inkorrekte Interpretation der Serumkonzentration der Tumormarker bei metastasierten testikulären Keimzelltumoren

Das Klassifikationssystem der International Germ Cell Cancer Cooperative Group (IGCCCG) zur Prognoseeinschätzung der testikulären Keimzelltumoren basiert neben dem histologischen Subtyp, der Lokalisation des Primärtumors und Metastasen v. a. auf den Tumormarkenserumkonzentrationen vor Chemotherapie. Eine vorherige Studie zeigte eine signifikante IGCCCG-Fehlklassifikation bei Verwendung der Tumormarker vor Ablatio testis anstelle derer vor Chemotherapie. Die aktuelle Analyse beschäftigt sich mit der klinischen Relevanz dieser Fehlklassifikation sowie dem Ausmaß einer potenziellen Unter- bzw. Übertherapie.

Hintergrund und Fragestellung

Entsprechend der aktuellen Leitlinienempfehlung werden metastasierte testikuläre Keimzelltumoren anhand des Klassifikationssystems der IGCCCG in entsprechende Prognosegruppen eingeteilt, nach der die Intensität der weiteren Therapie festgelegt wird (Tab. 1; [8,

15]). Dabei werden sowohl der histologische Subtyp, die Lokalisation des Primärtumors sowie der Metastasen als auch die Serumkonzentrationen der Tumormarker Alpha-Fetoprotein (AFP), humanes Choriogonadotropin (HCG) und Laktatdehydrogenase (LDH) berücksichtigt [1]. Da die Tumormarker nach erfolgter Ablatio testis üblicherweise abfallen, werden hier die Tumormarkenserumkonzentrationen vor Chemotherapie verwendet, die somit die Metastasenlast beschreiben [1]. Entsprechend der aktuell gültigen Leitlinien sollten die Tumormarker für eine korrekte S-Klassifikation an Tag 1 des ersten Chemotherapiezyklus bestimmt werden [1]. Werden hingegen fälschlicherweise präoperative Tumormarker verwendet, besteht die Gefahr einer falsch-hohen Risikoklassifizierung und daraus resultierenden Übertherapie [5]. Die Folgen der Übertherapie sind chemotherapieassoziierte Akut- und Langzeittoxizitäten mit dosiskumulativen kardiovaskulären, neurologischen, nephrologischen oder endokrinen Auswirkungen [2–4, 6, 7, 9, 10]. In selteneren Fällen kommt es postoperativ zu einem An-

stieg der Hodentumormarker, so dass auch eine Unterklassifizierung mit der Gefahr einer Untertherapie dieser Patienten möglich ist. Es konnte bereits anhand einer monozentrischen Studie mit kleiner Fallzahl von 83 Patienten gezeigt werden, dass es bei der Nutzung von präoperativen Tumormarkern zu einer Fehlklassifikation der IGCCCG-Risikogruppe kommen kann [5].

Das Ziel dieser Studie war die Evaluation der klinischen Relevanz dieser Fehlklassifikation entsprechend der IGCCCG-Prognosegruppen durch die Verwendung von präoperativen Tumormarkern mit Beschreibung des Ausmaßes einer potenziellen Unter- bzw. Übertherapie.

Methoden

Allgemeines

Wir führten eine retrospektive Datenanalyse an Patienten mit metastasiertem testikulärem Keimzelltumor (ICD-10 Code C62) durch. Von den 810 Patienten, die zwischen 2010 und 2020 aufgrund ihrer Erstdiagnose oder für Folgeuntersu-

Tab. 1 Prognosebasiertes Staging-System für metastasierte testikuläre Keimzelltumoren entsprechend der International Germ Cell Cancer Collaborative Group (IGCCCG; [1, 8])

Klassifikation entsprechend der IGCCCG	
Gute Prognose	
<i>Seminom (90 % aller Fälle)</i>	<i>Nicht-Seminom (56 % aller Fälle)</i>
Jede Primärlokalisation	Gonadaler/retroperitonealer Primärtumor
Keine extrapulmonalen Metastasen	Keine extrapulmonalen Metastasen
Jede Markerkonstellation	S0–S1
Intermediäre Prognose	
<i>Seminom (10 % aller Fälle)</i>	<i>Nicht-Seminom (28 % aller Fälle)</i>
Jede Primärlokalisation	Gonadaler/retroperitonealer Primärtumor
Extrapulmonalen Metastasen	Keine extrapulmonalen Metastasen
Jede Markerkonstellation	S2
Schlechte Prognose	
<i>Seminom – nicht klassifiziert</i>	<i>Nicht-Seminom (16 % aller Fälle)</i>
	Mediastinaler Primarius
	Extrapulmonale Metastasen
	S3

IGCCCG International Germ Cell Cancer Collaborative Group

chungen in unserer Klinik für Urologie therapiert wurden, wiesen 356 ein metastasiertes Stadium auf. Von diesen konnten 135 Patienten mit einem kompletten Datensatz inkludiert werden. Patienten mit fehlenden Daten (wie z. B. fehlende Tumormarker) wurden exkludiert. Wir analysierten klinische Parameter der Patienten mit Fokus auf den Tumormarkserumkonzentrationen vor Ablatio testis und vor Chemotherapie, die zur Eingruppierung in eine Prognosegruppe entsprechend der IGCCCG-Klassifikation führten (Tab. 1; [8, 15]). Die IGCCCG-Risikogruppenzuweisung wurde korrekt durchgeführt mit den Tumormarkserumkonzentrationen vor der Chemotherapie und verglichen mit den inkorrekt durchgeführten Klassifikationen, die auf den präoperativen Tumormarkserum-

Tab. 2 Darstellung der Patientencharakteristika in der Studienpopulation ($n = 135$)

Patientencharakteristik	Total ($n = 135$)
Alter (Jahre)	33 (26–41)
IGCCCG-Klassifikation	
Gut	63 % (85/135)
Intermediär	18 % (24/135)
Schlecht	19 % (26/135)
Histologie	
Seminom	30 % (41/135)
Nichtseminom	70 % (94/135)
Lokalisation des Primärtumors	
Testikulär	90 % (121/135)
Retroperitoneal	9 % (12/135)
Mediastinal	1 % (2/135)
Metastasenlokalisierung^a	
Retroperitoneale Lymphknoten	99 % (133/135)
Extraperitoneale Lymphknoten	8 % (11/135)
Pulmonal	27 % (37/135)
Viszeral	16 % (21/135)
– Leber	67 % (14/21)
– Knochen	33 % (7/21)
– Hirn	10 % (2/21)
– Andere	14 % (3/21)
Tumormarker vor Ablatio testis	
AFP (kU/l)	5 (2,6–75)
HCG (U/l)	21 (2–882)
LDH (U/l)	312 (200–522)
Tumormarker vor Chemotherapie	
AFP (kU/l)	4 (2–51)
HCG (U/l)	11,9 (0,6–555,1)
LDH (U/l)	260 (200–621)

Kontinuierliche Variablen sind angegeben als Median und Interquartilsabstand (IQR), kategoriale Variablen sind angegeben als % und Anzahl

IGCCCG International Germ Cell Cancer Cooperative Group, AFP Alpha-Fetoprotein, HCG humanes Choriogonadotropin, LDH Laktatdehydrogenase

^aMehrfachnennungen möglich

konzentrationen basieren. Darüber hinaus wurden Art und Dauer der Behandlung sowie das Follow-up analysiert. Die Studie steht im Einklang mit der Deklaration von Helsinki und wurde von der lokalen Ethikkommission genehmigt (20-1493).

Statistische Auswertung

Statistische Analysen wurden mit IBM SPSS Statistics for Windows, Version 23.0 (Armonk, NY) durchgeführt. Kontinuierliche Variablen werden als Median (Interquartilsabstand; 25. bis 75. Perzentil) dargestellt, kategoriale Variablen werden als n (%) angegeben. Das rezidivfreie Überleben und das Gesamtüberleben wurden mit der Kaplan-Maier-Methode geschätzt. P -Werte $< 0,05$ wurden als statistisch signifikant angesehen.

Ergebnisse

Patientencharakteristika

Zu Beginn erfolgte die Analyse der Patientencharakteristika der 135 inkludierten Patienten mit einem metastasierten testikulären Keimzelltumor (Tab. 2). Unter Verwendung der Tumormarkserumkonzentrationen vor Chemotherapie wurden 63 % (85/135) aller Patienten in die gute, 18 % (24/135) in die intermediäre und 19 % (26/135) in die schlechte Prognosegruppe eingeteilt (Tab. 2).

Fehlklassifikation des S-Stadiums

Zunächst erfolgte eine Analyse, ob die Verwendung von Tumormarkserumkonzentrationen vor der Ablatio testis im Vergleich zu denen vor Chemotherapie einen Einfluss auf die Bestimmung S-Stadiums der Patienten hat. Es zeigte sich hier ein verändertes S-Stadium bei 19 % (25/135) aller Patienten, wenn die Tumormarkserumkonzentrationen vor der Ablatio testis im Vergleich zu denen vor Chemotherapie verwendet wurden. Hierbei kam es zu einem „up-staging“ bei 68 % (17/25) aller Patienten mit einem veränderten S-Stadium, d. h. zu einer Eingruppierung in ein zu hohes S-Stadium, da die Tumormarkserumkonzentrationen nach der Ablatio testis bis zum Beginn der Chemotherapie abfielen (Tab. 3). Bei 32 % (8/25) aller Patienten mit einem veränderten S-Stadium kam es zu einem „down-staging“, d. h. zu einer Eingruppierung in ein zu geringes S-Stadium (Tab. 4), da die Tumormarkserumkonzentrationen nach der Ablatio testis wieder anstiegen. Somit zeigte sich

bei der Verwendung der Tumormarkserumkonzentrationen vor der Ablatio testis im Vergleich zu denen vor Chemotherapie ein „up-staging“ des S-Stadiums bei 13 % (17/135) und ein „down-staging“ des S-Stadiums bei 6 % (8/135) der gesamten Patientenkohorte (**Tab. 3 und 4**).

Fehlklassifikation der Prognosegruppe entsprechend der IGCCCG-Klassifikation

Da das IGCCCG-Klassifikationssystem nicht nur auf den Tumormarkserumkonzentrationen, sondern auch auf weiteren Parametern wie dem histologischen Subtyp, der Lokalisation des Primärtumors und der Metastasen beruht, erfolgte nachfolgend die Miteinbeziehung dieser Parameter in die Reklassifikation bei der Verwendung von Tumormarkserumkonzentrationen vor der Ablatio testis im Vergleich zu denen vor Chemotherapie. Es zeigte sich, dass 9 Patienten aufgrund des histologischen Subtyps Seminom und 3 Patienten aufgrund des gleichzeitigen Vorliegens von viszerale Metastasen (M1b) keine Änderung der IGCCCG-Klassifikation erfahren hätten, obwohl ein verändertes S-Stadium vorgelegen hätte. 3 Patienten erfuhren eine Regruppierung von einer intermediären in eine schlechte Prognosegruppe bzw. schlechte intermediäre, die jedoch keine veränderte Chemotherapieanzahl nach sich zieht (**Tab. 3 und 4**).

Unter Berücksichtigung aller relevanten Parameter zeigte sich, dass es bei 8 % (11/135) aller Patienten zu einer veränderten Eingruppierung entsprechend der IGCCCG-Klassifikation kam, wenn diese auf den Tumormarkserumkonzentrationen vor der Ablatio testis im Vergleich zu denen vor Chemotherapie würde (**Tab. 3 und 4**). Hierbei würde es zu einem „up-staging“ der Prognosegruppen bei 73 % (8/11) dieser fehlklassifizierten Patienten kommen, d. h. zu einer Eingruppierung in eine zu hohe Prognosegruppe, was 6 % (8/135) der gesamten Patientenkohorte darstellt (**Tab. 3**). Von diesen wären 7 Patienten in die intermediäre statt in eine gute Prognosegruppe eingeteilt worden und 1 Patient in eine schlechte statt in eine gute Prognosegrup-

Hier steht eine Anzeige.



P. Paffenholz · T. Nestler · Y. Maatoug · M. von Brandenstein · B. Köditz · D. Pfister · A. Heidenreich

IGCCCG-Fehlklassifikation (International Germ Cell Consensus Classification) durch zeitlich inkorrekte Interpretation der Serumkonzentration der Tumormarker bei metastasierten testikulären Keimzelltumoren**Zusammenfassung**

Hintergrund. Das Klassifikationssystem zur Prognoseeinschätzung der International Germ Cell Cancer Cooperative Group (IGCCCG) für testikuläre Keimzelltumoren basiert auf dem histologischen Subtyp, der Lokalisation des Primärtumors und der Metastasen sowie der Serumkonzentrationen der Tumormarker vor Chemotherapie.

Fragestellung. Ziel der Arbeit war die Evaluation des Einflusses der Verwendung der Tumormarkerserumkonzentrationen vor Ablatio testis im Vergleich zu denen vor Chemotherapie im Hinblick auf die Eingruppierung entsprechend der IGCCCG-Klassifikation.

Material und Methoden. Wir führen eine retrospektive Datenanalyse an 135 Patienten mit metastasiertem testikulärem Keimzelltumor durch, die eine Primärtherapie mit einer

Chemotherapie erhalten haben. Es erfolgte die Analyse von klinischen Parametern mit Fokus auf der Tumormarkerserumkonzentration vor Ablatio testis und vor Chemotherapie, die zur Eingruppierung in eine Prognosegruppe entsprechend der IGCCCG-Klassifikation führten.

Ergebnisse. Die Verwendung der Tumormarkerserumkonzentrationen zur Berechnung der IGCCCG-Klassifikation vor der Ablatio testis im Vergleich zu denen vor Chemotherapie führte bei 8 % (11/135) aller Patienten zu einer veränderten Prognosegruppe sowie daraus folgend nicht-leitliniengerechten Therapieschemata. Es zeigt sich ein „up-staging“ bei 8 der 11 Patienten und somit 6 % (8/135) der gesamten Patientenkohorte, d. h. die Serumkonzentrationen der Tumormarker sind nach Ablatio bis zum Beginn der

Chemotherapie abgefallen. Bei 3 der 11 Patienten bzw. 2 % (3/135) der gesamten Patientenkohorte, kam es zu einem „down-staging“, d. h. die Tumormarker sind bis zum Beginn der Chemotherapie angestiegen.

Diskussion. Die Verwendung der Tumormarkerserumkonzentrationen vor Ablatio testis im Vergleich zu denen vor Chemotherapie kann zu einer signifikanten IGCCCG-Fehlklassifikation und somit inkorrektierter Therapie führen. Für ein leitlinienkonformes „staging“ der Patienten sollten folglich die Tumormarker vor der Chemotherapie verwendet werden.

Schlüsselwörter

IGCCCG-Klassifikation · Testikuläre Keimzelltumoren · Tumormarkerserumkonzentrationen · Ablatio testis · Chemotherapie

Using preorchietomy tumor marker serum concentrations for International Germ Cell Consensus Classification (IGCCCG) risk group assignment results in significant numbers of up- and downstaging**Abstract**

Background. The prognostic classification system of the International Germ Cell Cancer Cooperative Group (IGCCCG) for testicular germ cell tumors is based on the histological subtype, location of the primary tumor, extent of metastatic spread and prechemotherapy tumor marker serum concentrations.

Objectives. In this study, we aim to identify whether the use of preorchietomy instead of prechemotherapy tumor marker serum concentration has an impact on IGCCCG risk group assignment.

Materials and methods. We performed a retrospective analysis including 135 patients with metastasized testicular germ cell tumors. Analysis of the clinical information with a focus

on the tumor marker serum concentration preorchietomy and prechemotherapy was performed, thus leading to the grouping of patients according to IGCCCG risk group assignment.

Results. Using preorchietomy instead of prechemotherapy tumor markers led to an incorrect IGCCCG risk group classification in 8 % (11/135) of all patients, and consequently to a non-guideline concordant treatment. Up-staging was observed in 8 of 11 patients, representing 6 % (8/135) of the total patient cohort. Three of the 11 misclassified patients showed a down-staging and thus describe 2 % (3/135) of the total patient cohort.

Conclusions. Using preorchietomy tumor markers instead of prechemotherapy serum concentration might lead to an incorrect IGCCCG risk group assignment as well as non-guideline concordant treatment. Consequently, prechemotherapy tumor marker serum concentration should be applied for guideline concordant staging of patients.

Keywords

IGCCCG · Testicular germ cell tumors · Tumor marker serum concentration · Orchiectomy · Chemotherapy

pe (Tab. 3). Als Folge dieser Fehlklassifikation würden diese Patienten eine zu intensive Therapie, nämlich 4 Zyklen PEB-Chemotherapie (Cisplatin, Etoposid, Bleomycin) anstelle von 3 Zyklen PEB-Chemotherapie erhalten (Tab. 3).

Bei 27 % (3/11) aller Patienten in dieser Untersuchungsgruppe würde es zu einem „down-staging“ kommen, d. h. Eingruppierung in eine zu geringe

Prognosegruppe, die 2 % (3/135) der gesamten Patientenkohorte ausmachen (Tab. 4). Alle 3 Patienten wären in eine gute statt in eine intermediäre Prognosegruppe eingeteilt worden und hätten aufgrund dessen eine Untertherapie erhalten mit 3 Zyklen PEB-Chemotherapie anstelle von 4 Zyklen PEB-Chemotherapie erhalten (Tab. 4). Bei einem Patienten basierte die Fehlklassifikation

ausschließlich auf dem Tumormarker LDH, sodass dieser Patient in die gute und nicht in die intermediäre Prognosegruppe klassifiziert wurde und somit 3 Zyklen Chemotherapie erhielt.

Eine Fehlklassifikation aufgrund einer fälschlichen IGCCCG-Klassifikation hatte in unserer Patientenkohorte keinen Einfluss auf der rezidivfreie Überle-

Tab. 3 Veränderte Eingruppierung entsprechend des S-Stadiums ($n = 25$) bzw. der IGCCCG-Klassifikation (International Germ Cell Cancer Cooperative Group, $n = 11$) und deren Einfluss auf die Therapie unter fälschlicher Verwendung der Tumormarkserumkonzentrationen vor der Ablatio testis im Vergleich zu denen vor Chemotherapie. Darstellung des „up-staging“

Nr	S-Stadium inkorrekt	S-Stadium korrekt	AFP Ablatio	AFP Chemo	HCG Ablatio	HCG Chemo	LDH Ablatio	LDH Chemo	TM	IGCCCG inkorrekt	IGCCCG korrekt	Fälschliche Therapieän- derung
1	S2	S1	2.034	360	36.329	3,2	239	168	AFP	2	1	4 × statt 3 × PEB
2	S2	S1	1.743	51	21	131,5	137	176	AFP	2	1	4 × statt 3 × PEB
3	S3	S1	34.954	662	0,3	0,2	133	239	AFP	3	1	4 × statt 3 × PEB
4	S2	S1	3	4	12.025	1.258	314	327	HCG	2	1	4 × statt 3 × PEB
5	S2	S1	3	3	1,8	0,1	388	263	LDH	2	1	4 × statt 3 × PEB
6	S2	S1	43	11	0,6	0,6	929	177	LDH	2	1	4 × statt 3 × PEB
7	S2	S1	20	3	648,9	369,6	480	235	LDH	2	1	4 × statt 3 × PEB
8	S2	S1	24	18	32	10,7	397	260	LDH	2	1	4 × statt 3 × PEB
9	S3	S2	65	175	102,9	2.827	3.280	1.047	LDH	–	3	Keine Änderung (M1b, poor → intermediate)
10	S3	S2	0,1	0	104	139	1.200	944	LDH	–	2	Keine Änderung (poor → intermediate)
11	S3	S1	3	3	18.8000	2.400	178	200	HCG	–	3	Keine Änderung (M1b)
12	S2	S1	3	3	5.435	2.087	298	290	HCG	–	1	Keine Änderung (Seminom)
13	S3	S2	1,5	2	355	83	3.900	490	LDH	–	1	Keine Änderung (Seminom)
14	S2	S0	1	2	0,1	0,1	414	240	LDH	–	1	Keine Änderung (Seminom)
15	S2	S0	2	2	236	0,1	1.136	215	LDH	–	1	Keine Änderung (Seminom)
16	S2	S0	1	1	1	1	487	178	LDH	–	1	Keine Änderung (Seminom)
17	S2	S1	11,2	8	4,8	4,9	423	246	LDH	–	1	Keine Änderung (Seminom)

AFP Alpha-Fetoprotein, HCG humanes Choriogonadotropin, LDH Laktatdehydrogenase, TM Tumormarker, IGCCCG International Germ Cell Cancer Cooperative Group, dabei 1 = gute Prognosegruppe, 2 = intermediäre Prognosegruppe, 3 = schlechte Prognosegruppe

ben ($p = 0,245$) sowie Gesamtüberleben ($p = 0,992$).

Diskussion

Unsere Studie zeigte, dass die Verwendung von Tumormarkserumkonzentrationen vor der Ablatio testis im Vergleich zu denen vor Chemotherapie in Berechnung der IGCCCG-Prognosegruppe zu einer signifikanten Fehlklassifikation führen kann, am häufigsten zu einem „up-staging“, seltener zu einem „down-staging“. Hintergrund ist, dass sowohl der tumortragende Hoden als

auch Metastasen eine relevante Quelle der Tumormarkerproduktion darstellen, sodass die Metastasenlast erst nach Entfernung des Hodens, also vor Beginn der Chemotherapie, adäquat eingeschätzt werden kann [1].

Eine vorherige retrospektive Studie mit 83 Patienten zeigte eine inkorrekte Klassifikation unter Verwendung der präoperativen Tumormarkern bei 16 % aller Patienten [5]. Hier zeigte sich ein „up-staging“ von einem guten zu einem intermediären Risiko bei 10 %, sowie von einem intermediären zu einem schlechten Risiko bei 5 % aller Patienten.

1 Patient (1 %) wurde bei Verwendung der präoperativen Tumormarkern in eine zu niedrige Prognosegruppe eingestuft („down-staging“, [5]). In unserer Studie zeigte sich eine geringere Anzahl im Hinblick auf eine Änderung der IGCCCG-Prognosegruppen (6 % „up-staging“, 2 % „down-staging“) mit signifikanter Therapieänderung, jedoch vergleichbare Zahlen im Hinblick auf eine Änderung des S-Stadiums (13 % „up-staging“, 6 % „down-staging“). Die Unterschiede erklären sich daraus, dass für die IGCCCG-Prognosegruppenzuordnung weitere Parameter wie der histologische

Tab. 4 Veränderte Eingruppierung entsprechend des S-Stadiums ($n = 25$) bzw. der IGCCCG-Klassifikation (International Germ Cell Cancer Cooperative Group, $n = 1$) und deren Einfluss auf die Therapie unter fälschlicher Verwendung der Tumormarkserumkonzentrationen vor der Ablatio testis im Vergleich zu denen vor Chemotherapie. Darstellung des „down-staging“

Nr	S-Stadium inkorrekt	S-Stadium korrekt	AFP		HCG		LDH		TM	IGCCCG inkorrekt	IGCCCG korrekt	Fälschliche Therapieänderung
			Ablatio	Chemo	Ablatio	Chemo	Ablatio	Chemo				
1	S1	S2	120	1.286	509	305	278	230	AFP	1	2	3 × statt 4 × PEB
2	S1	S2	3	3	1.807	1.709	338	881	LDH	1	2	3 × statt 4 × PEB
3	S1	S2	3,4	4	9,8	7,2	187	704	LDH	1	2	3 × statt 4 × PEB
4	S2	S3	1.996	31.930	5.519	187.340	442	1.075	AFP, HCG, LDH	-	3	Keine Änderung (intermediäre → poor)
5	S2	S3	7,3	7,8	38.000	52.013	280	280	HCG	-	3	Keine Änderung (intermediäre → poor)
6	S1	S2	100,8	2.068	0,5	1	290	288	AFP	-	3	Keine Änderung (M1b)
7	S0	S2	2,2	5	0,1	5	231	550	LDH	-	1	Keine Änderung (Seminom)
8	S0	S2	3	1	0,2	398	196	1.240	LDH	-	1	Keine Änderung (Seminom)

AFP Alpha-Fetoprotein, HCG humanes Choriongonadotropin, LDH Laktatdehydrogenase, TM Tumormarker, IGCCCG International Germ Cell Cancer Cooperative Group, dabei 1 = gute Prognosegruppe, 2 = intermediäre Prognosegruppe, 3 = schlechte Prognosegruppe

Subtyp, die Lokalisation des Primärtumors und der Metastasen beachtet werden müssen [1]. In der oben erwähnten Publikation nicht beschrieben wurde jedoch, ob diese zusätzlichen relevanten Parameter in die Berechnungen inkludiert wurden, und ob die Patienten schlussendlich eine Therapieänderung erfahren hätten, was z. B. bei einer Prognoseänderung von intermediär nach schlecht nicht das Fall gewesen wäre [1]. Somit soll im Rahmen dessen erneut betont werden, dass entsprechend der aktuellen EAU-Leitlinien alle notwendigen Parameter für eine Einordnung in eine Prognosegruppe verwendet werden sollten. Von großer Bedeutung ist hier, dass die Tumormarkserumkonzentrationen nur bei Nichtseminomen eine Rolle für die IGCCCG-Klassifikation spielen (Tab. 1; [1, 8]).

Weiterhin stellt sich die Frage, ob ein „up-grading“ der Prognosegruppe ausschließlich aufgrund des Tumormarkserumkonzentration von LDH erfolgen sollte, da LDH als Hämolyseparameter nur einen unspezifischen Tumormarker darstellt [1]. Aufgrund dessen wurde ein Patient unserer Kohorte mit einer alleinigen LDH-Erhöhung auf 704 U/l vor Chemotherapie bei normwertigen AFP und HCG in die gute und nicht in die intermediäre Prognosegruppe eingeordnet und mit 3 Zyklen PEB-Chemotherapie behandelt. Mit der Bedeutung der drei Hodentumormarker für die Diagnostik und Therapie beschäftigt sich aus diesem Grund aktuell die deutsche Hodentumorgruppe. Sie konnte zeigen, dass die Tumormarkserumkonzentrationen von AFP und LDH bei Patienten mit intermediärer Prognose als Prognoseparameter für das Gesamtüberleben dienen können und LDH auch v. a. bei HCG-positiven Tumoren eine große Rolle zu spielen scheint [13, 14]. Hier bedarf es jedoch sicherlich noch weiterer Analysen, die möglicherweise auch zu einer Neuaufstellung der IGCCCG-Klassifikation, welche erstmals im Jahr 1997 beschrieben wurde, führen könnte [8]. Hier sollte sicherlich auch der neue, vielversprechende Marker miR-371a-3p inkludiert werden [12].

Eine fehlerhafte IGCCCG-Gruppierung ist von enormer klinischer Rele-

vanz, da diese entsprechend aktueller Studien zu einer signifikanten, nicht-leitliniengerechten Über- bzw. Untertherapie der Patienten und somit unnötigen Folgemaßnahmen führen kann. Vor allem beim testikulären Keimzelltumor, dem häufigsten Tumor des jungen Mannes, ist aufgrund des jungen Durchschnittsalters eine Übertherapie mit dem Risiko von Zweitmalignomen und chronischen Langzeitschäden wie Hörverlust, Fatigue, Herz-Kreislauf-erkrankungen oder neurologischen Beeinträchtigungen assoziiert [3, 4, 6, 7, 9, 10]. Obwohl wir in der aktuellen Studie – am ehesten aufgrund der geringen Patientenzahl – keinen Einfluss einer fehlerhaften Therapie auf Rezidiventstehung und Gesamtüberleben nachweisen konnten, zeigte unsere Arbeitsgruppe in einer früheren Studie, dass eine nicht-leitliniengerechte Therapie zu einem reduzierten rezidivfreien Überleben führen kann [11, 16]. Zur weiteren Evaluation dieser relevanten Thematik haben wir bereits eine multizentrische Studie mit größerem Patientenkollektiv initiiert.

Zusammenfassend sollten für eine leitliniengerechte IGCCCG-Klassifikation die Tumormarkserumkonzentrationen vor der Chemotherapie verwendet werden. Nur so können Fehlklassifizierungen vermieden werden, die zu einer Über- oder Untertherapie führen können.

Fazit für die Praxis

- Die Verwendung von Tumormarkserumkonzentrationen zur Berechnung der IGCCCG-Klassifikation (International Germ Cell Cancer Cooperative Group) vor der Ablatio testis im Vergleich zu denen vor Chemotherapie kann zu einer signifikanten Fehlklassifikation führen.
- Fehlklassifikationen können in einer relevanten Über- oder Untertherapie resultieren.
- Für eine leitlinienkonforme Klassifikation der Patienten sollten somit die Tumormarkserumkonzentrationen vor der Chemotherapie verwendet werden.
- Weitere Parameter für die IGCCCG-Prognosegruppenzuordnung sind der histologische Subtyp, die Lokali-

lisation des Primärtumors und der Metastasen.

Korrespondenzadresse

PD Dr. med. Pia Paffenholz

Klinik für Urologie, Uro-Onkologie, spezielle urologische und roboter-assistierte Chirurgie, Universitätsklinikum Köln
Kerpener Str. 62, 50937 Köln, Deutschland
pia.paffenholz@uk-koeln.de

Funding. Open Access funding enabled and organized by Projekt DEAL.

Einhaltung ethischer Richtlinien

Interessenkonflikt. P. Paffenholz, T. Nestler, Y. Maatoug, M. von Brandenstein, B. Köditz, D. Pfister und A. Heidenreich geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Für diesen Beitrag wurden von den Autoren keine Studien an Menschen oder Tieren durchgeführt. Für die aufgeführten Studien gelten die jeweils dort angegebenen ethischen Richtlinien.

Open Access. Dieser Artikel wird unter der Creative Commons Namensnennung 4.0 International Lizenz veröffentlicht, welche die Nutzung, Vervielfältigung, Bearbeitung, Verbreitung und Wiedergabe in jeglichem Medium und Format erlaubt, sofern Sie den/die ursprünglichen Autor(en) und die Quelle ordnungsgemäß nennen, einen Link zur Creative Commons Lizenz beifügen und angeben, ob Änderungen vorgenommen wurden.

Die in diesem Artikel enthaltenen Bilder und sonstiges Drittmaterial unterliegen ebenfalls der genannten Creative Commons Lizenz, sofern sich aus der Abbildungslegende nichts anderes ergibt. Sofern das betreffende Material nicht unter der genannten Creative Commons Lizenz steht und die betreffende Handlung nicht nach gesetzlichen Vorschriften erlaubt ist, ist für die oben aufgeführten Weiterverwendungen des Materials die Einwilligung des jeweiligen Rechteinhabers einzuholen.

Weitere Details zur Lizenz entnehmen Sie bitte der Lizenzinformation auf <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/deed.de>.

Literatur

1. Albers P, Algaba F, Bokemeyer C, Boormans JL, Fischer S, Fizazi K, Gremmels H, Leão R, Nicol D, Nicolai N, Oldenburg J, Tanstätt TE (2020) EAU guidelines: testicular cancer, update 2020. <https://uroweb.org/guideline/testicular-cancer/?type=summary-of-changes>. Zugegriffen: 4. Apr. 2020
2. Albrecht W (2019) Long-term effects of cisplatin-based chemotherapy in testicular cancer patients- what is important? *Urologe A* 58:1212–1216. <https://doi.org/10.1007/s00120-019-1000-8>

3. Arai Y, Kawakita M, Hida S et al (1996) Psychosocial aspects in long-term survivors of testicular cancer. *J Urol* 155:574–578
4. Chovanec M, Abu Zaid M, Hanna N et al (2017) Long-term toxicity of cisplatin in germ-cell tumor survivors. *Ann Oncol* 28:2670–2679. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdx360>
5. 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. <https://doi.org/10.1007/s00432-019-02844-z>
6. Frisina RD, Wheeler HE, Fossa SD et al (2016) Comprehensive audiometric analysis of hearing impairment and tinnitus after cisplatin-based chemotherapy in survivors of adult-onset cancer. *J Clin Oncol* 34:2712–2720. <https://doi.org/10.1200/JCO.2016.66.8822>
7. Gietema JA, Meinardi MT, Messerschmidt J et al (2000) Circulating plasma platinum more than 10 years after cisplatin treatment for testicular cancer. *Lancet* 355:1075–1076. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(00\)02044-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(00)02044-4)
8. IGCCCG (1997) International germ cell consensus classification: a prognostic factor-based staging system for metastatic germ cell cancers. International germ cell cancer collaborative group. *J Clin Oncol* 15:594–603. <https://doi.org/10.1200/JCO.1997.15.2.594>
9. Kerns SL, Fung C, Monahan PO et al (2018) Cumulative burden of morbidity among testicular cancer survivors after standard cisplatin-based chemotherapy: a multi-institutional study. *J Clin Oncol* 36:1505–1512. <https://doi.org/10.1200/JCO.2017.77.0735>
10. Nuver J, Smit AJ, van der Meer J et al (2005) Acute chemotherapy-induced cardiovascular changes in patients with testicular cancer. *J Clin Oncol* 23:9130–9137. <https://doi.org/10.1200/JCO.2005.01.4092>
11. Paffenholz P, Heidegger IM, Kuhr K et al (2017) Non-guideline-concordant treatment of testicular cancer is associated with reduced relapse-free survival. *Clin Genitourin Cancer*. <https://doi.org/10.1016/j.clgc.2017.08.018>
12. Radtke A, Hennig F, Ikogho R et al (2018) The novel biomarker of germ cell tumours, micro-RNA-371a-3p, has a very rapid decay in patients with clinical stage I. *Urol Int* 100:470–475. <https://doi.org/10.1159/000488771>
13. Seidel C, Daugaard G, Nestler T et al (2020) Human chorionic gonadotropin-positive seminoma patients: a registry compiled by the global germ cell tumor collaborative group (G3). *Eur J Cancer* 132:127–135. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2020.03.022>
14. Seidel C, Daugaard G, Tryakin A et al (2019) The prognostic impact of different tumor marker levels in nonseminomatous germ cell tumor patients with intermediate prognosis: a registry of the international global germ cell tumor collaborative group (G3). *Urol Oncol* 37:809.e19–809.e25. <https://doi.org/10.1016/j.urolonc.2019.07.020>
15. Sonneveld DJ, Hoekstra HJ, van der Graaf WT et al (2001) Improved long term survival of patients with metastatic nonseminomatous testicular germ cell carcinoma in relation to prognostic classification systems during the cisplatin era. *Cancer* 91:1304–1315
16. Wymer KM, Pearce SM, Harris KT et al (2016) Adherence to national comprehensive cancer network guidelines for testicular cancer. *J Urol*. <https://doi.org/10.1016/j.juro.2016.09.073>