

# UNIVERSITÄTSKLINIKUM HAMBURG-EPPENDORF

Martini-Klinik am UKE GmbH

Direktor

Prof. Dr. med. Markus Graefen

## **Ein Zyklus Bleomycin, Etoposid und Cisplatin (1xPEB) als adjuvante Therapie bei nichtseminomatösen Hodentumoren im klinischen Stadium 1: Ergebnisse einer bevölkerungsbasierten, multizentrischen Studie**

**Dissertation**

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin  
an der Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg.

vorgelegt von:

David Niehaus  
aus Osnabrück

Hamburg 2022

**Angenommen von der  
Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg am: 10.01.2023**

**Veröffentlicht mit Genehmigung der  
Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg.**

**Prüfungsausschuss, der/die Vorsitzende: Prof. Dr. Cordula Petersen**

**Prüfungsausschuss, zweite/r Gutachter/in: PD Dr. Hendrik Isbarn**

## **Inhaltsverzeichnis**

<b>1. Arbeitshypothese</b>	Seite 4
<b>2. Einleitung</b>	Seite 5-8
<b>3. Patienten und Methoden</b>	Seite 8-11
3.1. Patientenauswahl und Datenerhebung	Seite 8-9
3.2. Statistische Datenauswertung	Seite 10-11
<b>4. Ergebnisse</b>	Seite 12-23
<b>5. Diskussion</b>	Seite 23-29
<b>6. Zusammenfassung</b>	Seite 30
<b>7. Abkürzungsverzeichnis</b>	Seite 31
<b>8. Literaturverzeichnis</b>	Seite 32-38
<b>9. Danksagung</b>	Seite 39
<b>10. Lebenslauf</b>	Seite 40
<b>11. Eidesstattliche Erklärung</b>	Seite 41

## 1. Arbeitshypothese

Das klinische Stadium 1 (CS1) der Keimzelltumoren (KZT) des Hodens ist definiert durch den ausschließlichen Befall des Hodens und das Fehlen von Metastasen. Die Diagnostik ist vorwiegend auf bildgebende Verfahren angewiesen. Die radiologische Erfassung von retroperitonealen Metastasen ist aber mit einer hohen Fehlerquote versehen. Zur Therapie beim Nichtseminom (NS) im klinischen Stadium 1 empfehlen die Leitlinien einerseits die Überwachungsstrategie aber andererseits, vor allem bei Vorliegen von Risikofaktoren, eine adjuvante Chemotherapie mit einem Zyklus der Kombination Cisplatin, Etoposid und Bleomycin (1xPEB). Hiermit kann das Progressionsrisiko von 30 – 50 % bei Überwachung auf unter 5 % gesenkt werden. Die Evidenz für die Effektivität von 1x PEB Chemotherapie beruht auf lediglich fünf kontrollierten Studien. Daten zur Effektivität dieser Therapie bei unselektierten Patienten des Routinebetriebs fehlen bisher. Aufgrund der Erfahrung aus der Versorgungsforschung, dass Therapieergebnisse aus kontrollierten Studien nicht immer bei unselektierten Patienten des Routinebetriebs reproduziert werden können, war es unklar, ob bei NS-Patienten im CS1 nach Gabe von 1xPEB gleich gute Ergebnisse wie in den fünf Studien erzielt werden. Das Ziel der vorliegenden Studie war daher, die Effektivität der 1xPEB Therapie bei einem großen Krankengut an unselektierten NS -Patienten im klinischen Stadium 1 zu prüfen.

Die Arbeitshypothesen sind:

- Die Rezidivrate liegt auch bei unselektierten Patienten mit NS CS1 (außerhalb von Studien) nach 1xPEB Chemotherapie bei unter 5 %.
- Rezidive treten vornehmlich im Retroperitoneum auf.
- Die Rezidive können durch stadiengerechte Therapie in über 80 % der Fälle geheilt werden.

## 2. Einleitung

Etwa 20 % aller KZT sind Nichtseminome im klinischen Stadium 1 (Dieckmann *et al*, 2018). Daher hat diese klinische Konstellation der KZT eine hohe praktische als auch gesundheitsökonomische Bedeutung. Erfolgt bei nichtseminomatösen Hodentumoren in diesem Stadium eine Überwachungsstrategie im Anschluss an die inguinale Ablatio testis, so entwickelt sich bei 50 % der Patienten mit dem Risikofaktor lymphatische Invasion des Primärtumors (LVI) ein klinischer Progress (Daugaard *et al*, 2014). Dagegen beträgt das Progressionsrisiko bei Patienten ohne lymphatische Invasion nur 15 bis 20 % (Maroto *et al*, 2005), (Ondrusova *et al*, 2017), (Nappi *et al*, 2017), (Kollmannsberger *et al*, 2015). Im Falle solch eines Rezidivs, kann dies mit einer stadiengerechten Standardtherapie in 98 % der Fälle geheilt werden (Honecker *et al*, 2018), (Gilligan *et al*, 2019), (Hamilton *et al*, 2019).

Eine adjuvante Chemotherapie mit zwei Zyklen, bestehend aus Cisplatin, Etoposid und Bleomycin (PEB), kann in mehr als 95 % der Fälle ein Fortschreiten der Erkrankung sicher verhindern (Huddart & Reid, 2018). Die hohe Wirksamkeit dieser niedrig dosierten Chemotherapie ist bekannt aus den Studien der Indianapolis Gruppe um Einhorn und Donohue, die mit dieser Therapie eine 50 % Reduktion der Rezidivrate nach retroperitonealer Lymphadenektomie von kleinvolumigen Lymphknotenmetastasen gefunden hatte (Williams *et al*, 1987).

Da Cisplatin-basierte Chemotherapieschemata jedoch dosisabhängig mit erheblicher Früh- und Spättoxizität verbunden sind (Haugnes *et al*, 2012), (Suarez-Ibarrola *et al*, 2018), (Maroto *et al*, 2018), wurden Bestrebungen unternommen, die Dosierung der adjuvanten Chemotherapie zu reduzieren. So wurde in Großbritannien eine Reduktion der Etoposiddosis (BE<sub>360</sub>P) angewendet (Cullen *et al*, 1996). Auch der komplette

Verzicht auf Bleomycin mit alleiniger Applikation von Cisplatin und Etoposid (2xEP) erwies sich als erfolgversprechend (Chovanec *et al*, 2016).

1992 schlug Oliver vor, bei der adjuvanten Behandlung von nichtseminomatösen Hodentumoren nur noch einen einzigen Zyklus PEB zu verabreichen, was dann in einer kleinen Pilotstudie bereits vielversprechende Ergebnisse aufzeigte (Oliver *et al*, 1992). Seit 2000 konnten fünf kontrollierte Studien Olivers Hypothese bestätigen (Vidal *et al*, 2015), (Albers *et al*, 2008), (Gilbert *et al*, 2006), (Tandstad *et al*, 2014 ), (Cullen *et al*, 2020). Zudem wurde in einer neueren Studie dargelegt, dass dieses Therapieschema nur eine sehr geringe Langzeittoxizität aufweist (Hiester *et al*, 2021). In den aktuellen Leitlinien wird daher für Patienten mit nichtseminomatösen Hodentumoren CS1 bei vorliegenden Risikofaktoren (LVI) die adjuvante Therapie mit einem Zyklus PEB empfohlen (Gilligan *et al*, 2019), (Albers *et al*, 2015), (Honecker *et al*, 2018), (Kliesch *et al*, 2021).

Die formale Evidenz zur Wirksamkeit des 1xPEB-Schemas bei CS1-Nicht-Seminomen beschränkt sich allerdings auf nur fünf kontrollierte Studien mit insgesamt etwas über 1000 Patienten (Vidal *et al*, 2015), (Albers *et al*, 2008), (Gilbert *et al*, 2006), (Tandstad *et al*, 2014 ), (Cullen *et al*, 2020). Die Studienbehandlungen wurden ausschließlich an spezialisierten medizinischen Zentren oder in westeuropäischen Ländern mit hochentwickelten Gesundheitssystemen durchgeführt. Daten zur Effektivität von 1xPEB in unselektierten Patientenkollektiven des Routinebetriebs und in Ländern des osteuropäischen Raumes liegen bisher nicht vor.

Studien der Versorgungsforschung haben gezeigt, dass die günstigen Behandlungsergebnisse, die in gut strukturierten klinischen Studien mit einem hoch selektierten Patientenkollektiv erzielt wurden, in der Regel bei Patienten in der Routineversorgung nicht erreicht werden können (Davis *et al*, 1985), (Rothwell, 2005),

(Antman *et al*, 1985), (Bero *et al*, 1998), (Fortin *et al*, 2006; Kiely & Stockler, 2019). Solche Diskrepanzen wurden auch bei Hodenkrebs beobachtet (Sun *et al*, 2011), (Huang *et al*, 2021), (Chertack *et al*, 2020), (Macleod *et al*, 2018).

Der wichtigste Faktor für mindere Therapieresultate bei Patienten mit Hodenkrebs ist eine geringe Behandlungsqualität (Wymer *et al*, 2017), (Paffenholz *et al*, 2017), (Karim *et al*, 2018). Abweichungen von der optimalen Therapie können durch verschiedene Faktoren bewirkt werden, wie z.B. fortgeschrittenes Alter, Begleiterkrankungen oder Patienten-Compliance, aber auch sozio-ökonomische Faktoren wie der Versicherungsstatus, das Bildungsniveau, die wirtschaftliche Situation oder die Zugehörigkeit zu bestimmten ethnischen Gruppen (Biggs & Schwartz, 2004), (Fosså *et al*, 2011), (Markt *et al*, 2016), (DeRouen *et al*, 2020), (Murphy *et al*, 2021), (Woldu *et al*, 2018). Schließlich kann es auch durch eine mangelnde Therapieerfahrung in kleineren Zentren (sog. „low volume institutions“) zu Defiziten in der Therapiequalität kommen (Karim *et al*, 2018), (Tandstad *et al*, 2017).

Im Hinblick auf das 1xPEB Schema liegen nur zwei vereinzelte und inkonklusive Berichte über Behandlungen außerhalb von Therapiezentren und außerhalb von Studien vor (Corti Ortíz *et al*, 1997), (Gumus *et al*, 2016).

In einer kürzlich veröffentlichten Sammelstudie wurde von Fischer *et al*. über unerwartet niedrige Überlebensraten bei Patienten mit Rezidiv nach 1xPEB Therapie berichtet (Fischer *et al*, 2019). In einer Reaktion auf diese Veröffentlichung wurde in einem Editorial des renommierten Journal of Clinical Oncology von einer amerikanischen Expertengruppe deutliche Kritik an der Anwendung des 1xPEB Schemas geäußert (Nichols *et al*, 2020).

Aufgrund der genannten fehlenden Erfahrung mit dem 1xPEB Schema im Routinebetrieb sowie der internationalen Kontroversen über diese Therapie war es das Ziel der vorliegenden Arbeit, die klinischen Erfahrungen mit diesem Therapieschema

zu bündeln. Hierfür sollen Daten aus einem großen, international zusammengestellten Patientengut aus dem Routinebetrieb analysiert und mit den Ergebnissen der fünf kontrollierten Studien verglichen werden.

### **3. Patienten und Methoden**

#### **3.1. Patientenauswahl und Datenerhebung**

Insgesamt wurden 42 Institutionen in Europa eingeladen, an der retrospektiven Erhebung teilzunehmen, von denen drei aus unterschiedlichen Gründen absagten. Sechs Kliniken antworteten nicht, 33 Institutionen aus sechs europäischen Ländern sagten ihre Teilnahme zu (Deutschland, Österreich, Italien, Tschechische Republik, Slowakei, Ungarn).

Einschlusskriterien waren:

- Histologische Bestätigung eines NS KZT des Hodens
- Behandlungszeitraum 2004 bis 2020
- Inguinale Orchiectomie als Primärtherapie
- Alter >18 Jahre
- Abwesenheit von Metastasen (d.h. CS1)
- Negative Tumormarker postoperativ
- Applikation eines Zyklus PEB in Standarddosierung innerhalb von 8 Wochen nach Ablatio testis
- Nachbeobachtungszeit von  $\geq 6$  Monaten.



Von diesen Patienten wurden die folgenden Merkmale erfasst:

- Alter bei der Diagnose (Jahre)
- Tumorgröße (mm)
- pT Stadium (lokales pathologisches Stadium nach UICC)
- Vorhandensein von  $\geq 50$  % embryonalen Karzinomen ( $\geq 50$  % EC) im Primärtumor (ja/nein);
- Dauer der Nachbeobachtungszeit (Monate)
- Rezidiv (ja/nein).

Eine Invasion von Blutgefäßen (V1) oder Lymphgefäßen (L1) wurde bei einem Lokalstadium pT1 als nicht vorhanden und bei allen Stadien  $>$  pT1 als vorhanden eingestuft. Dies erfolgte zur Vereinfachung, obwohl weiter fortgeschrittene Stadien ( $>$  pT1) prinzipiell als lokale Ausdehnung des Primärtumors in oder über die Hodenhüllen hinaus mit oder auch ohne lymphatische Invasion definiert sind (Berney *et al*, 2019).

Die Nachsorge wurde gemäß den ortsüblichen, institutionellen Leitlinien durchgeführt. Als Rezidiv wurde die Entwicklung einer metachronen Metastasierung des Primärtumors definiert. Das Auftreten eines zweiten (kontralateralen) Hodentumors wurde nicht als Rezidiv gewertet. Bei Rezidiven wurden zusätzlich die Lokalisation der Metastasen, die Behandlungsmodalitäten sowie das Ergebnis der Rezidivtherapie dokumentiert.

Andere wesentliche gesundheitliche Ereignisse, die im zeitlichen Zusammenhang mit der Chemotherapie auftraten, wurden nicht systematisch erfasst, aber dokumentiert, sofern sie gemeldet wurden.

### 3.2 Statistische Datenauswertung

Für die beschreibende Statistik der Basisparameter wurden jeweils das arithmetische Mittel („mean“) sowie der Median berechnet. Zur Beschreibung der Streubreiten wurden die Standardabweichungen (SD), Streubereiche, 1. und 3. Quartile [Q1 und Q3] angegeben. Für binäre und kategorische Variablen wurden Proportionen errechnet sowie die zugehörigen 95%-Konfidenzintervalle (95 % CI).

Der primäre Endpunkt der Patientenauswertung, die rezidivfreie Überlebenszeit sowie die Gesamtüberlebensrate, wurde mit der Kaplan Meier Methode errechnet, und zwar jeweils als 5-Jahres- und 10 Jahre Überlebenszeit mit den zugehörigen 95%-Konfidenzintervallen.

Für den explorativen Vergleich der Überlebensraten mit den Daten der Metaanalyse der kontrollierten Studien (Huddart & Reid, 2018) wurden die relativen Rezidivhäufigkeiten und deren exakte Blyth-Still-Casella 95 % CIs verglichen. Dabei wurden die unkonditionalen 95 % CIs der Unterschiede der zwei binomialen Häufigkeiten verwendet und mit dem Barnard's Unconditional Test für die Untersuchung von Häufigkeitsraten auf Signifikanz geprüft.

Die mögliche Assoziation von rezidivfreiem Überleben und klinisch-pathologischen Faktoren wurde in einem explorativen Ansatz untersucht mit Kaplan Meier Analysen und dem Log-Rank Test. Die entsprechenden Risikoraten (hazard ratios) mit zugehörigen 95 % CIs wurden abgeleitet aus univariaten Cox Regressionsmodellen. Darüber hinaus wurde eine multivariable Cox Regressionsanalyse durchgeführt. Die Signifikanzen wurden hierfür mit dem Wald Test ermittelt. Die kontinuierlichen Parameter Alter und Tumorgröße wurden bei dieser Analyse kategorisiert in zwei Gruppen mit den entsprechenden Medianwerten als Trennungslinie.

Alle Patienten-relevanten Daten wurden in ein kommerziell verfügbares Datenbank System eingegeben (MS Excel, Version 2017) und dort bis zur endgültigen Auswertung gespeichert. Die endgültige Datenaufarbeitung und die statistische Auswertung erfolgten mit dem Programm SAS Software (Version 9.4).

Die Ergebnisse der Rezidivtherapie wurden tabelliert und deskriptiv ausgewertet und anschließend mit den Daten der Literatur verglichen (Huddart & Reid, 2018), (Fischer *et al*, 2019).

Die Ethikkommission der Ärztekammer Hamburg erteilte am 02.03.2020 ein positives Ethikvotum für die vorliegende Studie (PV7288). Alle Studienaktivitäten wurden durchgeführt in Übereinstimmung mit der Deklaration von Helsinki des Weltärztebundes (World Medical Association, Version der 64. General Assembly, Oktober 2013).

#### 4. Ergebnisse

Insgesamt konnten 423 von 455 ursprünglich angemeldeten Patienten in die endgültige Analyse einbezogen werden (Studienprofil, Abbildung 1). Die klinischen Merkmale der Patienten sind in Tabelle 1 aufgeführt. Bei 58 Patienten (14 %) bestanden relevante Komorbiditäten (Einzelheiten in Tabelle 2).

Abbildung 1: Studienprofil

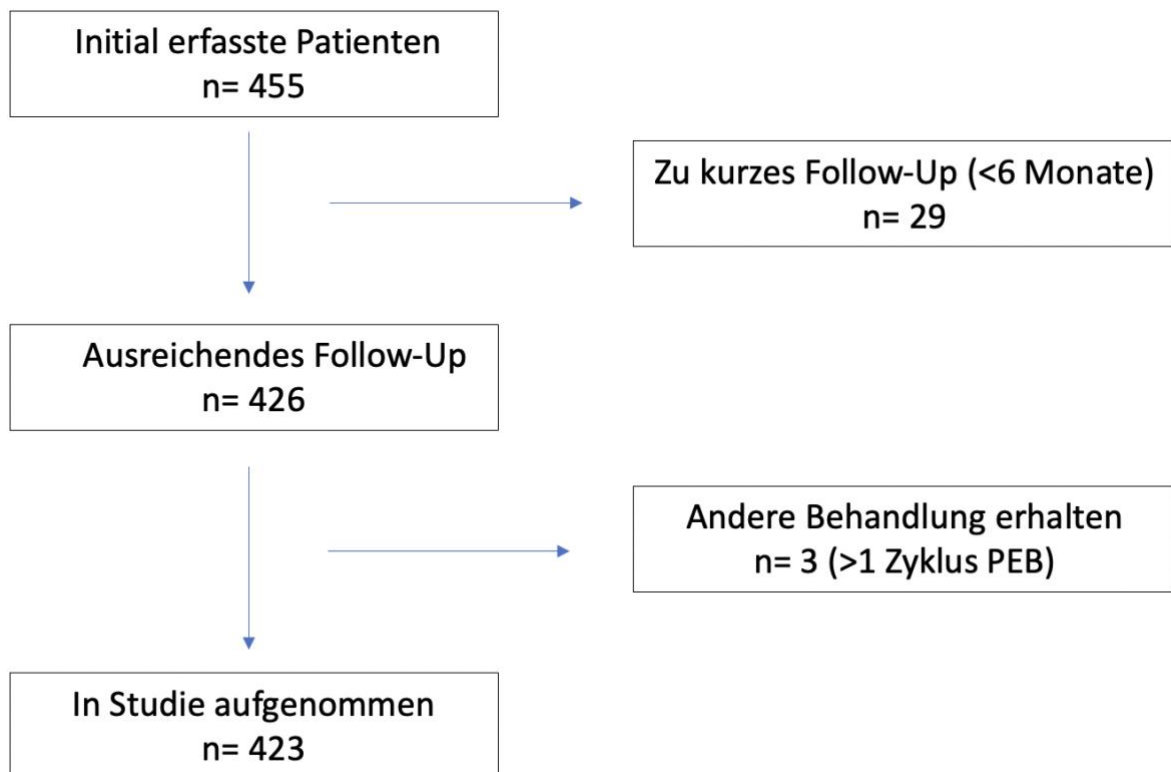


Tabelle 1: Patientenmerkmale

<b>Alter</b> (Jahre; auswertbar n=423)	
(arithmetischer) Mittelwert (SD)	33,7 (10,5)
Median (Q1; Q3)	31 (26; 39)
Variationsbreite	16 – 74
<b>Tumorgröße</b> (mm; auswertbar n=391)	
Mittelwert (SD)	34,7 (27,7)
Median (Q1; Q3)	30 (19; 42)
Variationsbreite	3 – 350
<b>pT-Stadium</b> (auswertbar n=423)	
pT1	n=135; 31,9 %; 95 % CI: 27,5 – 36,4 %
pT2	n=269; 63,6 %; 95 % CI: 59,0 – 68,2 %
> pT2	n=19; 4,5 %; 95 % CI: 2,5 – 6,5 %
<b>≥ 50 % EC</b> (auswertbar n=412)	
ja	n=252; 61,2 %; 95 % CI: 56,5 – 65,9 %
<b>Follow-Up</b> (Monate, auswertbar n=423)	
Median	37
Variationsbreite der Überlebenden	6 – 189

SD Standardabweichung; Q1 erstes Quartil; Q3 drittes Quartil; CI Konfidenzintervall;

≥ 50 % EC Embryonalzellkarzinom umfasst ≥ 50 % des Primärtumors

Tabelle 2: Liste der Komorbiditäten der in die Studie einbezogenen Patienten (n, Anzahl der Patienten)

Arterieller Hypertonus	12
Nikotinabusus	8
Morbus Crohn	5
Epilepsie	4
Diabetes mellitus	3
Koronare Herzkrankheit	3
Hypothyreoidismus	2
Colitis ulcerosa	2
Drogenabusus (Z.n.)	2
Adipositas permagna	2
(Synchrones) Non-Hodgkin-Lymphom	2
Multiple sclerose	1
Chronisch obstruktive Lungenerkrankung (COPD)	1
Asthma bronchiale	1
Myokarditis (Z.n.)	1
Chronische Depression	1
(Synchrone) HIV-Infektion	1
Alkoholabusus	1
Morbus Parkinson	1
Zerebraler Schlaganfall (Z.n.)	1
Schizophrenie	1
Schilddrüsenkarzinom (Z.n.)	1
Chronische(s) Nierenerkrankung/-versagen	1
Morbus Meulengracht	1

Bei dreizehn Patienten entwickelte sich im Median nach 14 Monaten (Spanne 3 – 64 Monate) ein Rezidiv; vier davon erlitten das Rezidiv nach mehr als 36 Monaten. Die rohe Rezidivrate beträgt 3,1 % (exaktes 95 % CI: 1,65 – 5,04 %) im Vergleich zu 2,3 % (95 % CI: 1,50 – 3,38 %) aus der Meta-Analyse von Huddart & Reid (2018). Die absolute Differenz zwischen den beiden Studien beträgt 0,8 Prozentpunkte (exaktes unkonditionales 95 % CI: -0,97 – 3,08 %,  $p = 0,4722$ ) und ist nicht signifikant.

Die berechneten 5- und 10-Jahres-Überlebensraten ohne Rezidiv liegen bei 96,2 % (95 % CI: 93,2 – 97,9 %) bzw. 94,2 % (95 % CI: 87,7 – 97,3 %) (Abbildung 2a). Insgesamt verstarben drei Patienten. Die berechneten 5- und 10-Jahres-Gesamtüberlebensraten liegen beide bei 99,2 % (95 % CI: 97,6 – 99,8 %) (Abbildung 2b).

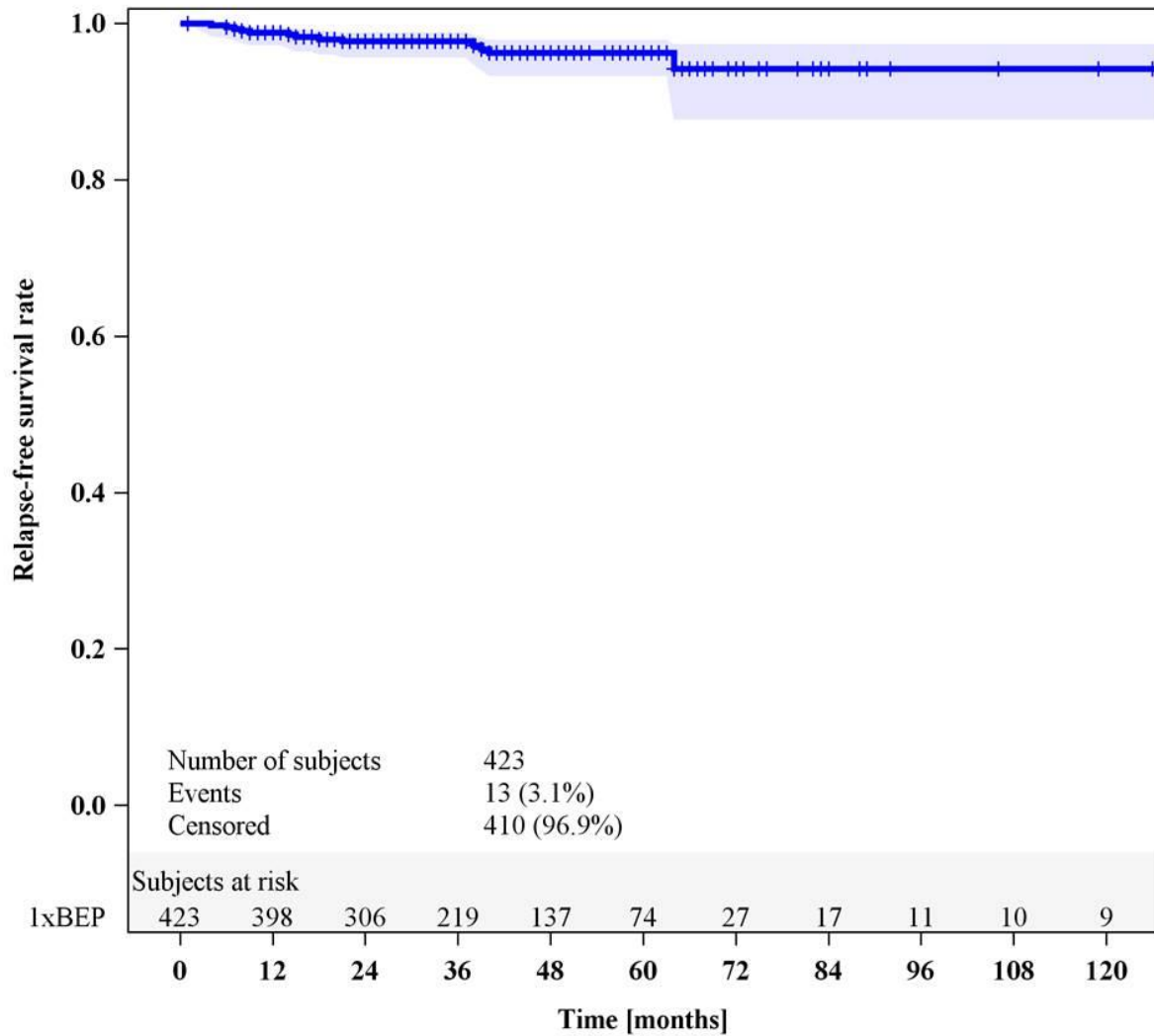


Abbildung 2a: Rezidivfreie Überlebensrate bei NS-CS1-Patienten nach Behandlung mit 1xPEB. Kaplan-Meier-Überlebenskurve mit einer berechneten rezidivfreien Rate von 96,2 % nach 60 Monaten und einer Rate von 94,2 % nach 120 Monaten. Der schraffierte Bereich zeigt die 95%-Konfidenzintervalle an.



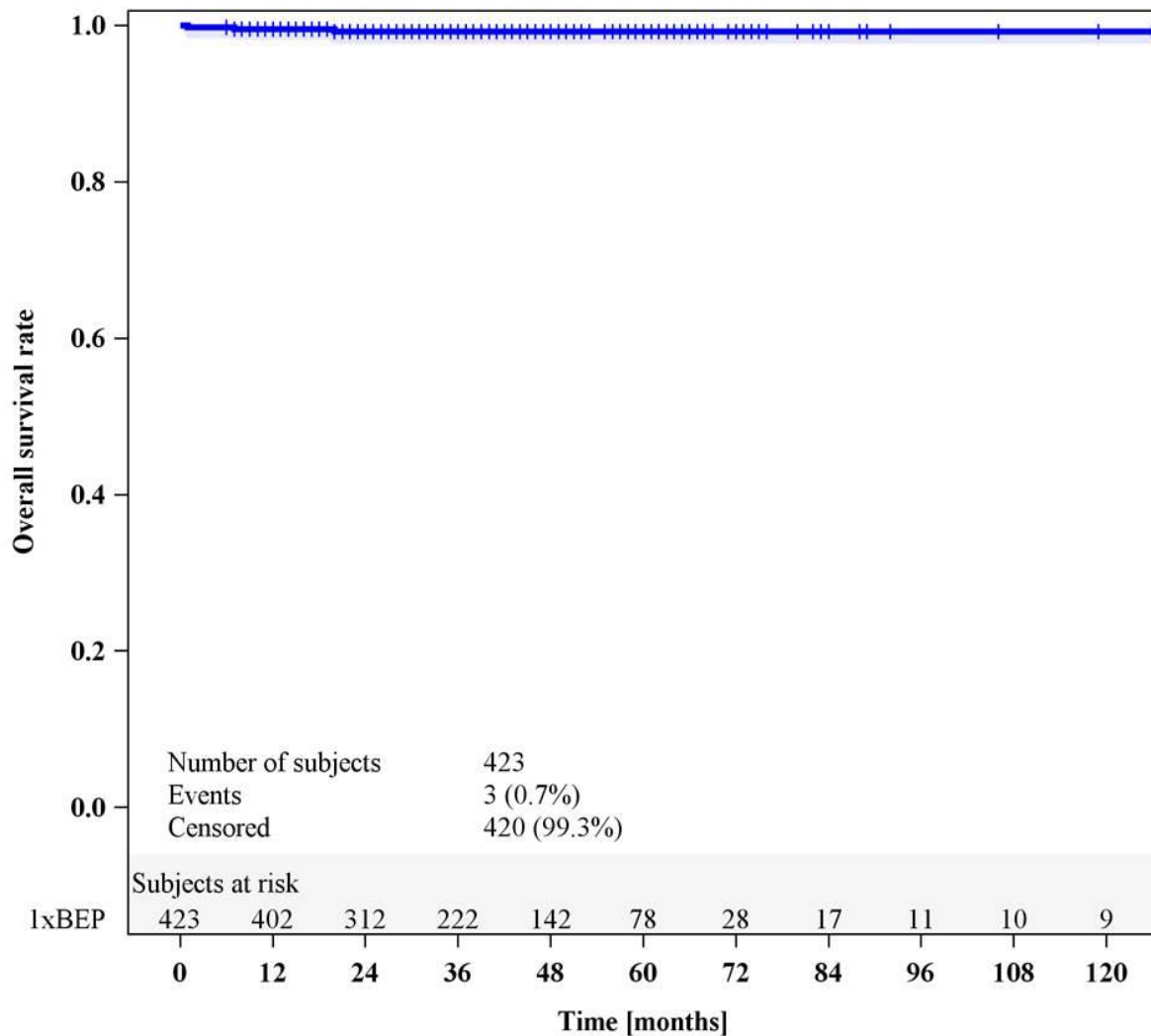


Abbildung 2b: Gesamtüberlebensrate bei NS-CS1-Patienten nach Behandlung mit 1xPEB. Kaplan-Meier-Überlebenskurve, die eine berechnete Gesamtüberlebensrate von 99,2 % sowohl nach 60 Monaten als auch nach 120 Monaten zeigt. Der schraffierte Bereich zeigt die 95%-Konfidenzintervalle an.

Die Ergebnisse der (explorativen) Untersuchung nach Zusammenhängen zwischen Rezidiven und klinischen Faktoren sind in Tabelle 3 dargestellt. Nur das lokale Tumorstadium > pT2 war signifikant mit der Rezidivrate assoziiert. Dieser Zusammenhang blieb auch im multivariablen Cox-Regressionsmodell bestehen (Abbildung 2c, Tabelle 4). In dieser Untergruppe (Tumorstadium > pT2) erlitten zwei von 19 Patienten ein Rezidiv (10,5 %). Im Unterschied dazu beträgt die Rezidivrate 2,7 % (n=11) in der Subgruppe mit niedrigeren Tumorstadien (p = 0,0170).

Tabelle 3: Assoziation von klinisch-pathologischen Faktoren mit der rezidivfreien Überlebensrate

Faktor	n (%) Rezidive	Rezidivfreie 5-JÜR (95 % CI)	Rezidivfreie 10-JÜR (95 % CI)	HR	95 % CI	P*
<b>Insgesamt (n=423)</b>						
<b>≥ 50 % EC</b>						0,3207
Nein (n=160)	7 (4,4 %)	95,3 % (90,3 % - 97,7 %)	95,3 % (90,3 % - 97,7 %)	1,0		
Ja (n=252)	6 (2,4 %)	96,5 % (91,5 % - 98,6 %)	92,3 % (77,4 % - 97,5 %)	0,58	0,19 - 1,73	
<b>Tumorgroße</b>						0,8526
≤ 30mm (n=206)	6 (2,9 %)	95,3 % (89,3 % - 98,0 %)	95,0 % (89,8 % - 98,0 %)	1,0		
> 30 mm (n=185)	5 (2,7 %)	97,7 % (93,9 % - 99,1 %)	92,5 % (73,1 % - 98,1 %)	0,89	0,27 - 2,93	
<b>Alter</b>						0,3674
≤ 31 years (n=216)	5 (2,3 %)	96,6 % (91,5 % - 98,6 %)	96,6 % (91,5 % - 98,6 %)	1,0		
> 31 years (n=207)	8 (3,9 %)	95,8 % (91,2 % - 98,1 %)	91,7 % (77,6 % - 97,1 %)	1,66	0,54 - 5,08	
<b>pT-Stadium</b>						0,0170
pT1 (n=135)	7 (5,2 %)	94,5 % (88,7 % - 97,3 %)	94,5 % (88,7 % - 97,3 %)	1,0		
pT2 (n=269)	4 (1,5 %)	98,0 % (93,6 % - 99,4 %)	93,5 % (76,1 % - 98,4 %)	0,31	0,09 - 1,06	
> pT2 (n=19)	2 (10,5 %)	81,2 % # (37,9 % - 95,6 %)	81,2 % + (37,9 % - 95,6 %)	2,52	0,52 - 12,19	

\*Log-Rank Test;

> 50 % EC > 50 % Anteil des embryonalen Karzinoms im Primärtumor;

# 6-Jahres-Überlebensrate, weil danach kein Patient mehr gefährdet ist;

95 % CI 95%-Konfidenzintervall; 5-/10-JÜR 5-/10-Jahresüberlebensrate;

HR Hazard Ratio

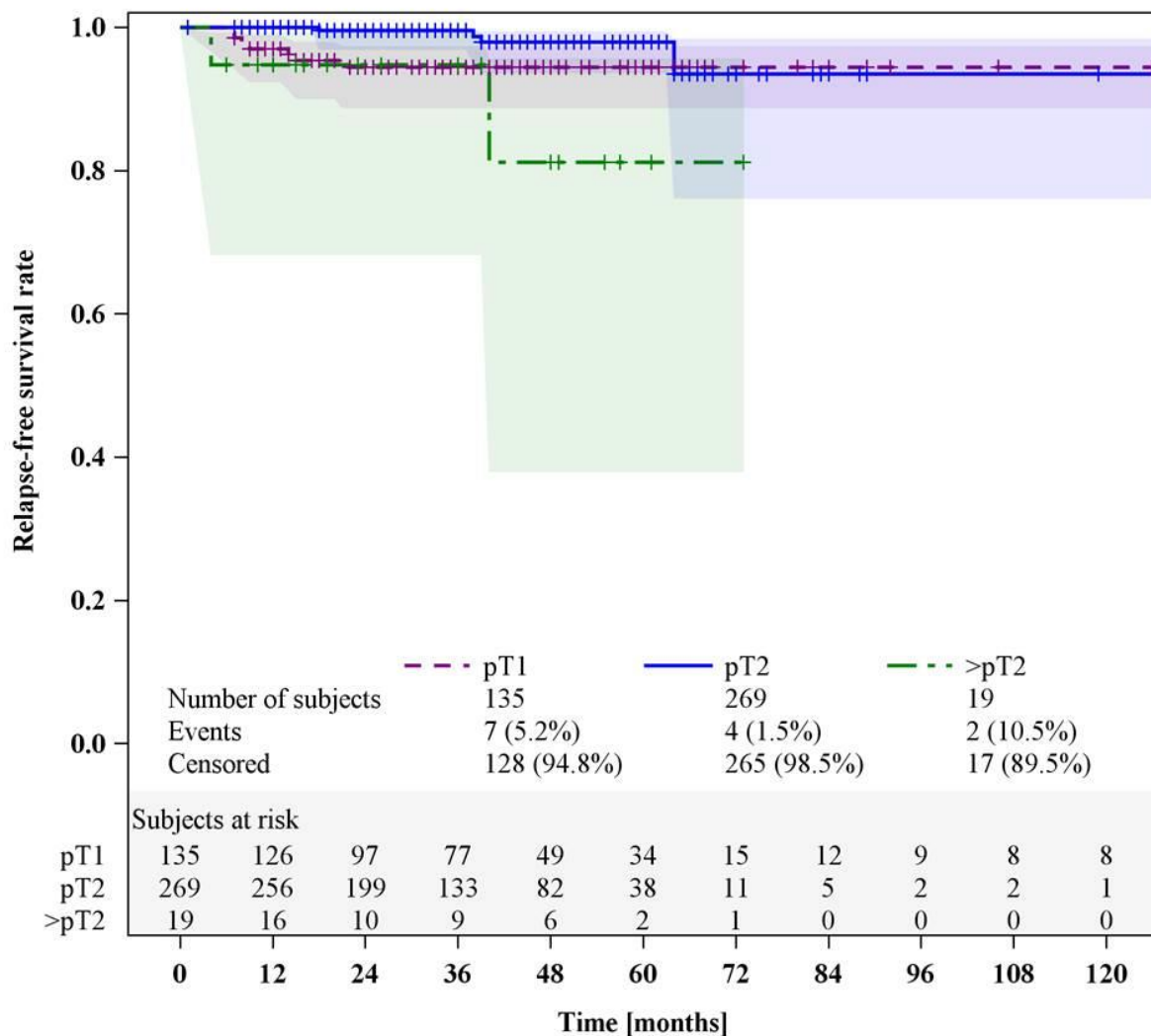


Abbildung 2c: Kaplan-Meier-Überlebenskurve, die eine signifikant niedrigere progressionsfreie Rate im lokalen Stadium > pT2 (89,5 %) als bei pT1 (94,8 %) und pT2 (98,5 %). Die schraffierten Bereiche bezeichnen 95%-Konfidenzintervalle.

Tabelle 4: Auswirkungen klinisch-pathologischer Faktoren auf die rückfallfreie Überlebensrate - multivariable Cox-Regressionsmodelle

<b>Faktor</b>	<b>HR</b>	<b>95 % CI</b>	<b>P*</b>
<b>≥ 50 % EC</b>			0,8327
Nein	1,0		
Ja	0,87	0,25 – 3,09	
<b>Tumorgroße</b>			0,9551
≤ 30 mm	1,0		
> 30 mm	0,97	0,29 – 3,27	
<b>Alter</b>			0,7553
≤ 31 Jahre	1,0		
> 31 Jahre	1,22	0,36 – 4,15	
<b>pT-Stadium</b>			0,0588
pT1	1,0		
pT2	0,42	0,11 – 1,61	
> pT2	3,25	0,61 – 17,40	

\*Wald-Test;

> 50 % EC > 50 % Anteil des embryonalen Karzinoms im Primärtumor;

CI Konfidenzintervall; HR Hazard Ratio

Bei 12 Patienten waren die Rezidive in den retroperitonealen Lymphknoten lokalisiert, bei einem dieser Fälle zeigte sich eine zusätzliche Beteiligung von Lymphknoten im Beckenbereich, und bei einem anderen dieser Fälle zeigten sich zusätzliche Lungenmetastasen. Ein Patient entwickelte ausschließlich pulmonale Metastasen (Tabelle 5). Die Behandlungsmodalitäten sowie die Therapieergebnisse sind in Tabelle

5 aufgelistet. Bei einem Patienten, der für weitere Chemotherapie nicht geeignet war, erfolgte die palliative Weiterbehandlung im Sinne von Best Supportive Care. Zehn der rezidivierenden Patienten wurden geheilt (77 %), und keiner der Patienten erlitt ein zweites Rezidiv bei einer mittleren Beobachtungszeit von 24 Monaten (Bereich 0 – 44 Monate).

Drei schwerwiegende Komplikationen der 1xPEB-Therapie wurden gemeldet: ein Fall von neutropenischer Sepsis, ein Fall mit tödlicher Darmischämie nach Chemotherapie und ein zerebraler Insult. Fünf Patienten entwickelten kontralaterale Hodentumoren (1,2 %).

Tabelle 5: Klinische Daten der Patienten mit Rezidiv nach einem Zyklus PEB

	Alter (Jahre)	pT2	Zeitraum bis zum Rezidiv (Monate)	Lokalisation	Rezidiv Stadium nach IGCCCG	Therapie des Rezidivs	Outcome	Überleben seit Rezidiv (Monate)	Komorbiditäten
1	20	-	6	retroperitoneal	IIb/ good prognosis	RLA + 2x PEB	CR/ NED	40	
2	28	+	41	retroperitoneal	IIa/ good prognosis	3x PEB	CR/ NED	21	Nikotinabusus
3	21	+	38	retroperitoneal	IIa/ good prognosis	3x PEB	CR/ NED	20	
4	60	-	9	retroperitoneal + pulmonal	III/ intermediate prognosis	4x TIP	AWD	31	Morbus Crohn
5	32	-	14	retroperitoneal	IIa/ good prognosis	RLA (nur Teratom)	CR/ NED	10	
6	67	+	17	pulmonal	III/ good prognosis	BSC	DOD	0	Morbus Parkinson
7	28	-	7	retroperitoneal	IIb/ good prognosis	RLA (nur Teratom)	CR/ NED	32	
8	34	+	36	retroperitoneal	IIb/ good prognosis	RLA (nur Teratom)	CR/ NED	24	
9	25	-	13	retroperitoneal	IIb/ good prognosis	RLA (nur Teratom)	CR/ NED	36	
10	51	+	3	pelvin + retroperitoneal	IIc/ good prognosis	chirurgisches Vorgehen + 3x PEB	DOD	0	
11	34	+	64	retroperitoneal	IIa/ good prognosis	RLA, 3x PEI	CR/ NED	44	Zerebraler Schlaganfall während Chemotherapie
12	74	-	21	retroperitoneal	IIc/ good prognosis	4x TIP + RLA	CR/ NED	25	
13	52	-	10	retroperitoneal, mediastinal	III/ good prognosis	4x PEB	CR/ NED	3	

RLA Retroperitoneale Lymphadenektomie; BSC Best Supportive Care

TIP Paclitaxel, Ifosfamid, Cisplatin; PEI Cisplatin, Etoposid, Ifosfamid;

CR (complete remission) Vollremission;

NED (no evidence of disease) Erkrankung nicht nachweisbar;

DOD (dead of disease) Tod durch Erkrankung;

AWD (alive with disease) lebt mit Erkrankung

## 5. Diskussion

Das zentrale Ergebnis dieser retrospektiven Beobachtungsstudie ist, dass für Nichtseminom-Patienten im klinischen Stadium 1 nach adjuvanter Gabe von einem Zyklus PEB eine niedrige Gesamtrezidivrate von 3,1 % besteht, was mit der zuvor berichteten Rate von 2,3 % übereinstimmt (Huddart & Reid, 2018). Das zweite wesentliche Ergebnis ist, dass 77 % der Patienten mit Rezidiv definitiv geheilt werden konnten, was mit der zuvor berichteten Heilungsrate von 80 % gut übereinstimmt (Fischer *et al*, 2019).

Obwohl die vorliegende Studie an unselektierten Patienten der Routineversorgung durchgeführt wurde, waren die therapeutischen Ergebnisse nicht wesentlich schlechter als bei den hochselektierten Patienten in den kontrollierten Studien. Ein direkter Vergleich der vorliegenden Ergebnisse mit denen kontrollierter Studien ist jedoch kaum möglich, weil es zwischen der vorliegenden Erhebung und den genannten Studien erhebliche Unterschiede in Bezug auf Patientenmerkmale und Methodik gibt. Die in den 1xPEB-Studien beschriebene Gesamtrate an Rezidiven liegt zwischen 1,1 % (Albers *et al*, 2008) und 4,5 % (Gilbert *et al*, 2006) und ist somit klar im Einklang mit der Häufigkeit von 3,1 % der vorliegenden Studie.

Dieses Ergebnis liegt auch sehr nahe an der Rezidivrate von 1,8 %, die bei CS1-Patienten mit dem traditionellen Zwei-Zyken-Schema behandelt wurden (Huddart & Reid, 2018). Bei einem Detailvergleich mit früheren Studien scheint die berechnete rezidivfreie 5-Jahres-Überlebensrate der vorliegenden Studie von 96,2 % etwas niedriger zu sein als die 97%ige rezidivfreie 2-Jahres-Überlebenszeit, die von Cullen et al. beschrieben wurde (Cullen *et al*, 2020), niedriger als die krebspezifische 5-Jahres-Überlebensrate von 99,6 % der Swenoteca-Studie (Tandstad *et al*, 2014) und auch niedriger als die rezidivfreie 2-Jahres-Überlebenszeit von 99,41 % der deutschen 1xPEB Studie (Albers *et al*, 2008). Die geschilderten Unterschiede sind aber nur marginal und die 95%-Konfidenzintervalle überschneiden sich weitestgehend. Es bleibt hervorzuheben, dass die unterschiedlichen Studienergebnisse nicht direkt verglichen werden können, da sie sich auf methodisch unterschiedliche analytische Variablen beziehen, die hauptsächlich auf unterschiedliche Beobachtungszeiten zurückzuführen sind. Als wesentliches Ergebnis ist jedoch festzuhalten, dass das Therapieergebnis der vorliegenden Studie, die das zweitgrößte Patientenkollektiv aller bisherigen Studien zu der Thematik umfasst, nicht schlechter ist als die Ergebnisse früherer kontrollierter Studien.

Die vorliegenden Ergebnisse sind vor allem deshalb bemerkenswert, weil sie an unselektierten Patienten im klinischen Alltag erzielt wurden. Die Tatsache, dass die 1xPEB-Therapie in der hier untersuchten Population den Ergebnissen klinischer Studien nicht unterlegen ist, hängt wohl mit der Abwesenheit der meisten Faktoren zusammen, die normalerweise zu schlechteren Ergebnissen bei Patienten in der Routineversorgung führen, wie z. B. Unterbehandlung, Non-Compliance und Selektions-Bias (Antman *et al*, 1985), (Karim *et al*, 2018). Die ersten beiden Faktoren sind wahrscheinlich vernachlässigbar, weil die Anwendung der 1xPEB Therapie klinisch unkompliziert ist und daher selten zu Minderbehandlungen führt. Der



Selektions-Bias trägt üblicherweise viel zu den Unterschieden in den Therapieergebnissen zwischen Studienpopulationen und Patienten der Regelversorgung bei (Rothwell, 2005), (Antman *et al*, 1985), (Fortin *et al*, 2006), (Murphy *et al*, 2021). Bei Hodenkrebspatienten ist diese Art von Verzerrung jedoch normalerweise gering, da Komorbiditäten und hohes Alter bei diesem meist jungen Patientenkollektiv eher die Ausnahme sind. Im vorliegenden Krankengut bestanden allerdings relevante Komorbiditäten bei 14 % der Patienten, wobei 10 % dieser Patienten  $\geq 50$  Jahre alt waren. Obwohl in der statistischen Auswertung des vorliegenden Patientenkollektivs das Alter keinen Einfluss auf die rezidivfreie Überlebensrate hatte, erscheint es erwähnenswert, dass fünf der 13 Rezidiv-Patienten älter als 50 Jahre waren und dass alle Patienten, die nicht geheilt werden konnten, ebenfalls zu dieser Altersgruppe gehören. Die Vermutung ist daher naheliegend, dass einige der älteren Patienten aus der vorliegenden Studie und insbesondere jene mit Komorbiditäten, nicht in kontrollierte Studien eingeschlossen worden wären.

Da die vorliegende Studie sowohl Patienten mit als auch Patienten ohne den Risikofaktor vaskuläre/lymphatische Invasion (d. h. Lokalstadien pT1 und  $> pT1$ ) einschloss, könnte vermutet werden, dass Patienten mit geringem Rezidivrisiko (d.h. jene mit pT1) das Gesamtergebnis in Richtung einer niedrigeren Rezidivrate beeinflusst haben könnten. Allerdings lag das Tumorstadium  $> pT1$  bei 67 % unserer Patienten vor, was häufiger ist, als es in drei der kontrollierten Studien der Fall war (Vidal *et al*, 2015), (Albers *et al*, 2008), (Tandstad *et al*, 2014). Nur die britische Studie bezog sich ausschließlich auf Patienten mit lymphovaskulärer Invasion (pT2) und dort betrug die Rezidivrate 3,0 % (Cullen *et al*, 2020). Im Gegensatz zu der Swenoteca-Studie (Tandstad *et al*, 2014) fanden sich in der vorliegenden Studie weniger Rezidive bei Patienten mit dem Risikofaktor  $\geq pT2$  (2,1 %) als bei den Patienten ohne

Risikofaktor (5,2 %), wenngleich der Unterschied nicht signifikant war. Somit scheint die Einbeziehung von Patienten ohne Risikofaktor keinen erheblichen Confounding Effekt auf die Gesamtergebnisse der vorliegenden Studie zu haben.

Die explorative Auswertung möglicher Risikofaktoren zeigte, dass das fortgeschrittene lokale Tumorstadium ( $> pT2$ ) der einzige Parameter ist, der signifikant mit der Entwicklung eines Rezidivs trotz der adjuvanten PEB-Chemotherapie assoziiert ist. Selbstverständlich muss die hier gewonnene neue Erkenntnis, dass das Lokalstadium  $> pT2$  einen Risikofaktor für das Fortschreiten der Erkrankung darstellt, in künftigen Studien noch bestätigt werden. Klinisch-praktisch kann aber bereits festgehalten werden, dass diese Patientengruppe ein besonderes Augenmerk durch das Behandlungsteam erfahren sollte.

Die mediane Nachbeobachtungszeit von 37 Monaten in der vorliegenden Studie ist kürzer als die in früheren Studien beschriebenen Intervalle von 49 bis 186 Monaten (Cullen *et al*, 2020), (Vidal *et al*, 2015). Allgemein gilt die Regel, dass die Anzahl der Rezidive mit zunehmendem Nachbeobachtungszeitraum anwächst. Dementsprechend verzeichnen Studien mit längerer Beobachtungszeit mehr Rezidive als Studien mit kürzeren Nachsorge-Intervallen. Daher könnte die in der vorliegenden Studie festgestellte niedrige Rezidivquote möglicherweise zumindest partiell auf die vergleichsweise kurze Beobachtungszeit zurückzuführen sein. Es ist jedoch einschränkend zu erwähnen, dass die überwiegende Anzahl der Rezidive bereits in den ersten zwei Jahren nach Abschluss der Behandlung auftreten, also innerhalb des medianen Nachsorgeintervalls der vorliegenden Studie. Nur Einzelfälle treten später auf (Hiester *et al*, 2021). Das mediane Intervall zum Rezidiv von 14 Monaten ist fast identisch mit dem von Fischer *et al*. berichteten Intervall von 13 Monaten (Fischer *et al*, 2019). Dies legt nahe, dass der verzerrende Effekt des vergleichsweise kurzen

Nachbeobachtungszeitraumes in der vorliegenden Studie eher als gering einzuschätzen ist.

Vier Patienten (31 %) entwickelten ein Rezidiv später als 36 Monate nach Chemotherapieabschluss. Diese Rate ist ebenfalls vergleichbar zu den 29 % von Fischer et al. (2019) und zeigt, dass späte Rezidive weiterhin die Vigilanz der Therapeuten erfordern.

Die Rezidivlokalisierung beschränkte sich bei 10 Patienten auf abdominale und pelvine Lymphknoten; nur drei (23 %) Patienten entwickelten mediastinale oder pulmonale Metastasen. Dementsprechend wurden 12 der Rezidive der vorliegenden Studie als IGCCCG good prognosis eingestuft; nur einer wurde als intermediate prognosis gewertet. Diese Ergebnisse decken sich mit denen der beiden größten 1xPEB-Studien. Die Swenoteca-Studie berichtete, dass zwei ihrer 12 Rezidive das klinische Stadium III (CS3) aufwiesen, dennoch wurden alle als IGCCCG good prognosis eingestuft (Tandstad *et al*, 2014). Cullen und Mitarbeiter berichteten über sieben Rezidive, wobei sechs davon als IGCCCG good prognosis eingestuft wurden (Cullen *et al*, 2020). Eine etwas höhere Inzidenz von extraabdominalen Rezidiven mit 33 % im klinischen Stadium III (CS3) verzeichnete Fischer et al. (2019). Entsprechend war in dieser Studie auch der Anteil der Fälle mit intermediate oder poor prognosis (16 %) insgesamt höher im Vergleich zur vorliegenden Studie oder im Vergleich zu anderen Berichten.

Diese Differenzen können jedoch auf einen Selektionseffekt zurückzuführen sein, da in der Fischer-Studie ausschließlich Patienten mit bereits diagnostizierten Rezidiven aufgenommen wurden und die meisten dieser Patienten zudem aus tertiären Behandlungszentren stammten. Zehn Rezidivpatienten (77 %) der vorliegenden Studie konnten mit einer Standardtherapie erfolgreich kurativ behandelt werden, was

mit der zuvor berichteten Heilungsrate von 80 % übereinstimmt (Huddart & Reid, 2018), (Fischer *et al*, 2019). Generell sollte beim Vergleich der Therapieergebnisse aus kontrollierten Studien mit Ergebnissen aus der Routineversorgung ein Selektionseffekt in Betracht gezogen werden (Antman *et al*, 1985). Dies wird durch zwei Rezidiv-Patienten der vorliegenden Serie verdeutlicht, bei denen aufgrund von Komorbiditäten kein kurativer Therapieansatz mehr verfolgt werden konnte und die dann dementsprechend am Tumor verstorben sind. Dies war einerseits ein 60-jähriger Patient mit Morbus Crohn, für den das chirurgische Risiko einer retroperitonealen Residualtumorresektion nach Chemotherapie zu hoch war, und andererseits ein 67-jähriger Patient mit Morbus Parkinson, für den die Belastung durch eine Salvage-Chemotherapie kontraindiziert war. Diese beiden Patienten wären wahrscheinlich in keiner prospektiven Chemotherapiestudie eingeschlossen worden.

Obwohl die behandlungsbedingte Toxizität der 1xPEB Therapie nicht systematisch erfasst wurde, wurden ein zerebraler Schlaganfall und eine tödliche Darmischämie gemeldet. Die daraus folgende Rate schwerer vaskulärer Komplikationen von 0,5 % entspricht der an anderer Stelle beschriebenen Rate von 0,3 % und unterstreicht die derzeitige Erfahrung, dass schwerwiegende vaskuläre Ereignisse bereits während des ersten Zyklus der Cisplatin-haltigen Chemotherapie auftreten können (Dieckmann *et al*, 2010), (Cameron *et al*, 2020). Der eine Todesfall infolge einer Darmischämie entspricht einer therapieassoziierten Mortalität von 0,3 %. Im Gegensatz dazu wurde in keiner der vorangegangenen Studien über eine behandlungsbedingte Sterblichkeit berichtet.

Die möglichen Limitationen der vorliegenden Studie liegen zum einen in dem Prinzip der retrospektiven Erfassung der Patienten, das in der Regel mit einem Selektions-Bias behaftet ist. Zum anderen könnte das vergleichsweise kurze

Nachbeobachtungsintervall von 37 Monaten zu der niedrigen Rückfallrate beigetragen haben, insbesondere angesichts der beobachteten Spätrezidive. Weitere Einschränkungen betreffen das Fehlen einer zentralen pathologischen Überprüfung und die nicht standardisierte Art und Weise der Nachbeobachtung. Auf der anderen Seite sind als Stärken der Studie das vergleichsweise große Patientenkollektiv zu nennen und die multi-institutionelle und internationale Patientenrekrutierung sowie die Einbeziehung von nicht-selektierten Patienten aus der Routineversorgung.

## **6. Zusammenfassung**

Die vorliegende Studie bestätigt an einem multizentrischen Krankengut von 423 Patienten, dass die adjuvante Chemotherapie mit 1 Zyklus PEB bei Nichtseminom Patienten mit CSI die Rezidivbildung in über 95% der Fälle verhindern kann. Die rezidivfreie Überlebenszeit von 96,2% und die Gesamt-Überlebensrate von 99,2% der Patienten aus der vorliegenden Studie unterscheiden sich nicht signifikant von den Ergebnissen aus kontrollierten Studien. Etwa drei Viertel der Rezidive lassen sich erfolgreich heilen. Nur ältere Patienten mit Begleiterkrankungen haben in der Rezidivsituation eine etwas ungünstigere Prognose. Die hier gefundene signifikante Assoziation des Rezidivrisikos mit dem fortgeschrittenen lokalen Tumorstadium (>pT2) ist ein bisher nicht beschriebener Zusammenhang, der auch bei der klinischen Entscheidungsfindung bedeutsam ist. Insgesamt zeigt die Studie, dass die adjuvante Chemotherapie mit 1xPEB bei Nichtseminom CSI auch in der Routineversorgung ein erfolgreiches Konzept ist.

## **Summary**

The present study confirmed that one course of PEB chemotherapy can prevent relapse in >95% of patients with nonseminoma CSI. The 5 years relapse-free and the overall survival rates found herein are 96.2% and 99.2%, respectively, and are thus not significantly different from data reported from the meta-analysis of controlled trials. Around three quarters of relapses can be cured with standard treatment modalities. Only elderly patients with comorbidities may fail cure. The association of advanced local pathological stage (>pT2) with recurrence is a novel finding that may have a bearing on clinical decision-making. In all, the present study clearly demonstrates that the 1xPEB regimen is a safe treatment modality also in CSI NS patients managed at the routine care level.

## 7. Abkürzungsverzeichnis

CS	Klinisches Stadium
KZT	Keimzelltumor
PEB	Cisplatin, Etoposid und Bleomycin
NS	Nicht-Seminom
LVI	Lymphatische Invasion
UICC	Union internationale contre le cancer
EC	Embryonales Karzinom
SD	Standartabweichung
Q1	Erstes Quartil
Q3	Drittes Quartil
CI	Konfidenzintervall
JÜR	Jahresüberlebensrate
HR	Hazard Ratio
RLA	Retroperitoneale Lymphadenektomie
BSC	Best Supportive Care
TIP	Paclitaxel, Ifosfamid, Cisplatin
PEI	Cisplatin, Etoposid, Ifosfamid
CR	(complete remission) Vollremission
NED	(no evidence of disease) Erkrankung nicht nachweisbar
DOD	(dead of disease) Tod durch Erkrankung
AWD	(alive with disease) am Leben mit Erkrankung
IGCCCG	International Germ Cell Cancer Cooperative Group

## 8. Literaturverzeichnis

Albers P, Albrecht W, Algaba F, Bokemeyer C, Cohn-Cedermark G, Fizazi K, Horwich A, Laguna MP, Nicolai N, Oldenburg J (2015) Guidelines on Testicular Cancer: 2015 Update. *Eur Urol* **68**: 1054-1068

Albers P, Siener R, Krege S, Schmelz HU, Dieckmann KP, Heidenreich A, Kwasny P, Pechoel M, Lehmann J, Kliesch S, Köhrmann KU, Fimmers R, Weissbach L, Loy V, Wittekind C, Hartmann M, Group. GTCS (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 trial AH 01/94 by the German Testicular Cancer Study Group. *J Clin Oncol* **26**: 2966-2972

Antman K, Amato D, Wood W, Carson J, Suit H, Proppe K, Carey R, Greenberger J, Wilson R, Frei Er (1985) Selection bias in clinical trials. *J Clin Oncol* **3**(8): 1142-1147

Berney DM, Comperat E, Feldman DR, Hamilton RJ, Idrees MT, Samaratunga H, Tickoo SK, Yilmaz A, Srigley JR (2019) Datasets for the reporting of neoplasia of the testis: recommendations from the International Collaboration on Cancer Reporting. *Histopathology* **74**(1): 171-183

Bero LA, Grilli R, Grimshaw JM, Harvey E, Oxman AD, Thomson MA, Group. TCEPaOoCR (1998) Closing the gap between research and practice: an overview of systematic reviews of interventions to promote the implementation of research findings. *Br Med J* **317**(7156): 465-468

Biggs ML, Schwartz SM (2004) Differences in testis cancer survival by race and ethnicity: a population-based study, 1973-1999 (United States). *Cancer Causes Control* **15**(5): 437-444

Cameron AC, McMahon K, Hall M, Neves KB, Rios FJ, Montezano AC, Welsh P, Waterston A, White J, Mark PB, Touyz RM, Lang NN (2020) Comprehensive Characterization of the Vascular Effects of Cisplatin-Based Chemotherapy in Patients With Testicular Cancer. *JACC CardioOncol* **2**(3): 443-455

Chertack N, Ghandour RA, Singla N, Freifeld Y, Hutchinson RC, Courtney K, Bowman IA, Arafat W, Meng X, Moore JA, Aydin AM, Sagalowsky AI, Margulis V, Lotan Y, Woldu SL,



Bagrodia A (2020) Overcoming sociodemographic factors in the care of patients with testicular cancer at a safety net hospital. *Cancer* **126**(19): 4362–4370

Chovanec M, Hanna N, Cary KC, Einhorn L, Albany C (2016) Management of stage I testicular germ cell tumours. *Nat Rev Urol* **13**(11): 663-673

Corti Ortíz D, Fonerón Burgos A, Troncoso Schifferli L (1997) [Treatment of stage I nonseminomatous testicular cancer with one cycle of adjuvant chemotherapy].[Article in Spanish]. *Actas Urol Esp* **21**(10): 961-963

Cullen M, Huddart R, Joffe J, Gardiner D, Maynard L, Hutton P, Mazhar D, Shamash J, Wheeler M, White J, Goubar A, Porta N, Witts S, Lewis R, Hall E, Group. TM (2020) The 111 Study: A Single-arm, Phase 3 Trial Evaluating One Cycle of Bleomycin, Etoposide, and Cisplatin as Adjuvant Chemotherapy in High-risk, Stage 1 Nonseminomatous or Combined Germ Cell Tumours of the Testis. *Eur Urol* **77**(3): 344-351

Cullen MH, Stenning SP, Parkinson MC, Fossa SD, Kaye SB, Horwich AH, Harland SJ, Williams MV, Jakes R (1996) Short-course adjuvant chemotherapy in high-risk stage I nonseminomatous germ cell tumors of the testis: a Medical Research Council report. *J Clin Oncol* **14**(4): 1106-1113

Daugaard G, Gundgaard MG, Mortensen MS, Agerbæk M, Holm NV, Rørth M, von der Maase H, Christensen IJ, Lauritsen J (2014) Surveillance for Stage I Nonseminoma Testicular Cancer: Outcomes and Long-Term Follow-Up in a Population-Based Cohort. *J Clin Oncol* **32**(34): 3817-3823

Davis S, Wright PW, Schulman SF, Hill LD, Pinkham RD, Johnson LP, Jones TW, Kellogg HBJ, Radke HM, Sikkema WW, Jolly PC, S.P. H (1985) Participants in prospective, randomized clinical trials for resected non-small cell lung cancer have improved survival compared with nonparticipants in such trials. *Cancer* **56**(7): 1710-1718

DeRouen MC, McKinley M, Shah SA, Borno HT, Aoki R, Lichtensztajn DY, Leppert JT, Brooks JD, Chung BI, Gomez SL, Cheng I (2020) Testicular cancer in Hispanics: incidence of subtypes over time according to neighborhood sociodemographic factors in California. *Cancer Causes Control* **31**(8): 713-721

Dieckmann KP, Gerl A, Witt J, Hartmann JT, Group. German Testicular Cancer Study Group (2010) Myocardial infarction and other major vascular events during chemotherapy for testicular cancer. *Ann Oncol* **21**: 1607-1611

Dieckmann KP, Richter-Simonsen H, Kulejewski M, Ikogho R, Zecha H, Anheuser P, Pichlmeier U (2018) Testicular germ-cell tumours: a descriptive analysis of clinical characteristics at first presentation. *Urol Int* **100**(4): 409-419

Fischer S, Tandstad T, Cohn-Cedermark G, Thibault C, Vincenzi B, Klingbiel D, Albany C, Necchi A, Terbuch A, Lorch A, Aparicio J, Heidenreich A, Hentrich M, Wheeler M, Langberg CW, Ståhl O, Fankhauser CD, Hamid AA, Koutsoukos K, Shamash J, White J, Bokemeyer C, Beyer J, Gillessen SGG-CCG (2019) Outcome of Men With Relapses After Adjuvant Bleomycin, Etoposide, and Cisplatin for Clinical Stage I Nonseminoma. *J Clin Oncol* **38**(12): 1322-1331

Fortin M, Dionne J, Pinho G, Gignac J, Almirall J, Lapointe L (2006) Randomized controlled trials: do they have external validity for patients with multiple comorbidities? *Ann Fam Med* **4**(2): 104-108

Fosså SD, Cvancarova M, Chen L, Allan AL, Oldenburg J, Peterson DR, Travis LB (2011) Adverse Prognostic Factors for Testicular Cancer-Specific Survival: A Population-Based Study of 27,948 Patients. *J Clin Oncol* **29**: 963-970

Gilbert DC, Norman AR, Nicholl J, Dearnaley DP, Horwich A, Huddart RA (2006) Treating stage I nonseminomatous germ cell tumours with a single cycle of chemotherapy. *BJU Int* **98**: 67-69

Gilligan T, Lin DW, Aggarwal R, Chism D, Cost N, Derweesh IH, Emamekhoo H, Feldman DR, Geynisman DM, Hancock SL, LaGrange C, Levine EG, Longo T, Lowrance W, McGregor B, Monk P, Picus J, Pierorazio P, Rais-Bahrami S, Saylor P, Sircar K, Smith DC, Tzou K, Vaena D, Vaughn D, Yamoah K, Yamzon J, Johnson-Chilla A, Keller J, Pluchino LA (2019) Testicular Cancer, Version 2.2020, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw* **17**(12): 1529-1554

Gumus M, Bilici A, Odabas H, Ustaalioglu BB, Kandemir N, Demirci U, Cihan S, Bayoglu IV, Ozturk T, Turkmen E, Urakci Z, Seker MM, Gunaydin Y, Selcukbiricik F, Turan N, Sevinc A

(2016) Outcomes of surveillance versus adjuvant chemotherapy for patients with stage IA and IB nonseminomatous testicular germ cell tumors. *World J Urol* **35**: 1103-1110

Hamilton RJ, Nayan M, Anson-Cartwright L, Atenafu EG, Bedard PL, Hansen A, Chung P, Warde P, Sweet J, O'Malley M, Sturgeon J, Jewett MAS (2019) Treatment of Relapse of Clinical Stage I Nonseminomatous Germ Cell Tumors on Surveillance. *J Clin Oncol* **37**(22): 1919-1926

Haugnes HS, Bosl GJ, Boer H, Gietema JA, Brydøy M, Oldenburg J, Dahl AA, Bremnes RM, Fosså SD (2012) Long-Term and Late Effects of Germ Cell Testicular Cancer Treatment and Implications for Follow-Up. *J Clin Oncol* **30**(30): 3752-3763

Hiester A, Fingerhut A, Niegisch G, Siener R, Krege S, Schmelz HU, Dieckmann KP, Heidenreich A, Kwasny P, Pechoel M, Lehmann J, Kliesch S, Köhrmann KU, Fimmers R, Loy V, Wittekind C, Hartmann M, Albers P (2021) Late toxicities and recurrences in patients with clinical stage I nonseminomatous germ cell tumors after 1 cycle of adjuvant BEP versus primary retroperitoneal lymph node dissection – a 13-year follow-up analysis of a phase III trial cohort. *Eur J Cancer* **155**: 64-72

Honecker F, Aparicio J, Berney D, Beyer J, Bokemeyer C, Cathomas R, Clarke N, Cohn-Cedermark G, Daugaard G, Dieckmann KP, Fizazi K, Fosså S, Germa-Lluch JR, Giannatempo P, Gietema JA, Gillessen S, Haugnes HS, Heidenreich A, Hemminki K, Huddart R, Jewett MAS, Joly F, Lauritsen J, Lorch A, Necchi A, Nicolai N, Oing C, Oldenburg J, Ondruš D, Papachristofilou A, Powles T, Sohaib A, Ståhl O, Tandstad T, Toner G, Horwich A (2018) ESMO Consensus Conference on testicular germ cell cancer: diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* **29**(8): 1658-1686

Huang MM, Cheaib JG, Su ZT, Biles MJ, Sharma R, Zhang A, Singla N, Bass EB, Pierorazio PM (2021) Assessing quality of care in the diagnosis and treatment of early-stage testicular cancer: A critical review and summary. *Urol Oncol* **39**(7): 400-408

Huddart RA, Reid AM (2018) Adjuvant Therapy for Stage IB Germ Cell Tumors: One versus Two Cycles of BEP. *Adv Urol* **2018**: ID 8781698

Karim S, Wei X, Leveridge MJ, Siemens DR, Robinson AG, Bedard PL, Booth CM (2018) Delivery of chemotherapy for testicular cancer in routine practice: A population-based study. *Urol Oncol* **37**(3): 183.e17-e24; doi: 10.1016/j.urolonc.2018.10.025.

Kiely BE, Stockler MR (2019) Accentuating the Positive: Do Trials Give Unrealistic Expectations of Long-Term Survival? *JNCI Cancer Spectr* **3**(2): pkz018. doi: 10.1093/jncics/pkz018

Kliesch S, Schmidt S, Wilborn D, Aigner C, Albrecht W, Bedke J, Beintker M, Beyersdorff D, Bokemeyer C, Busch J, Classen J, de Wit M, Dieckmann KP, Diemer T, Dieing A, Gockel M, Göckel-Beining B, Hakenberg OW, Heidenreich A, Heinzelbecker J, Herkommer K, Hermanns T, Kaufmann S, Kornmann M, Kotzerke J, Krege S, Kristiansen G, Lorch A, Müller AC, Oechsle K, Ohloff T, Oing C, Otto U, Pfister D, Pichler R, Recken H, Rick O, Rudolph Y, Ruf C, Schirren J, Schmelz H, Schmidberger H, Schrader M, Schweyer S, Seeling S, Souchon R, Winter C, Wittekind C, Zengerling F, Zermann DH, Zillmann R, Albers P (2021) Management of Germ Cell Tumours of the Testis in Adult Patients. German Clinical Practice Guideline Part I: Epidemiology, Classification, Diagnosis, Prognosis, Fertility Preservation, and Treatment Recommendations for Localized Stages. *Urol Int* **105**(3-4): 169-180

Kollmannsberger C, Tandstad T, Bedard PL, Cohn-Cedermark G, Chung PW, Jewett MA, Powles T, Warde PR, Daneshmand S, Protheroe A, Tyldesley S, Black PC, Chi K, So AI, Moore MJ, Nichols CR (2015) Patterns of Relapse in Patients With Clinical Stage I Testicular Cancer Managed With Active Surveillance. *J Clin Oncol* **33**(1): 51-57

Macleod LC, Cannon SS, Ko O, Schade GR, Wright JL, Lin DW, Holt SK, Gore JL, Dash A (2018) Disparities in Access and Regionalization of Care in Testicular Cancer. *Clin Genitourin Cancer* **16**(4): e785-e793

Markt SC, Lago-Hernandez CA, Miller RE, Mahal BA, Bernard B, Albiges L, Frazier LA, Beard CJ, Wright AA, Sweeney CJ (2016) Insurance status and disparities in disease presentation, treatment, and outcomes for men with germ cell tumors. *Cancer* **122**(20): 3127-3135

Maroto P, Anguera G, Martin C (2018) Long-term toxicity of the treatment for germ cell-cancer. A review. *Crit Rev Oncol Hematol* **121**: 62-67

Maroto P, Garcia del Muro X, Aparicio J, Paz-Ares L, Arranz JA, Guma J, Terrassa J, Barnadas J, Dorta J, Germa-Lluch JR (2005) Multicentre risk-adapted management for stage I non-seminomatous germ cell tumours. *Ann Oncol* **16**: 1915-1920

Murphy CC, Lupo PJ, Roth ME, Winick NJ, Pruitt SL (2021) Disparities in cancer survival among adolescents and young adults: a population-based study of 88,000 patients. *J Natl Cancer Inst* **113**(8): 1074-1083; doi: 10.1093/jnci/djab006.

Nappi L, Nichols CR, Kollmannsberger CK (2017) New treatments for stage I testicular cancer. *Clin Adv Hematol Oncol* **15**(8): 626-631

Nichols C, Nappi L, Kollmannsberger C, Hamilton R, Ahmadi H, Daneshmand S (2020) Zero, Some Chemotherapy Game in Early-Stage Germ Cell Tumors. *J Clin Oncol* **38**(19): 2214-2215

Oliver RT, Raja MA, Ong J, Gallagher CJ (1992) Pilot study to evaluate impact of a policy of adjuvant chemotherapy for high risk stage 1 malignant teratoma on overall relapse rate of stage 1 cancer patients. *J Urol* **148**: 1453-1455

Ondrusova M, Waczulikova I, Lehotska V, Zeleny T, Ondrus D (2017) Management of Clinical Stage I Nonseminomatous Germ Cell Testicular Tumors: A 25-year Single-center Experience. *Clin Genitourin Cancer* **15**(6): e1015-e1019

Paffenholz P, Heidegger IM, Kuhr K, Loosen SH, Pfister D, Heidenreich A (2017) Non-Guideline-concordant Treatment of Testicular Cancer Is Associated With Reduced Relapse-free Survival. *Clin Genitourin Cancer* **16**(1): e243-e250

Rothwell PM (2005) External validity of randomised controlled trials: "To whom do the results of this trial apply?". *Lancet* **365**(9453): 82-93; doi: 10.1016/S0140-6736(04)17670-8.

Suarez-Ibarrola R, Abufaraj M, Shariat SF (2018) Intermediate and long-term complications associated with adjuvant chemotherapy for stage I germ cell tumor patients. *Curr Opin Urol* **28**(5): 485-490

Sun M, Abdollah F, Liberman D, Abdo A, Thuret R, Tian Z, Shariat SF, Montorsi F, Perrotte P, Karakiewicz PI (2011) Racial disparities and socioeconomic status in men diagnosed with testicular germ cell tumors: a survival analysis. *Cancer* **117**(18): 4277-4285

Tandstad T, Kollmannsberger CK, Roth BJ, Jeldres C, Gillessen S, Fizazi K, Daneshmand S, Lowrance WT, Hanna NH, Albany C, Foster R, Cedermark GC, Feldman DR, Powles T, Lewis MA, Grimison PS, Bank D, Porter C, Albers P, De Santis M, Srinivas S, Bosl GJ, Nichols CR

(2017) Practice Makes Perfect: The Rest of the Story in Testicular Cancer as a Model Curable Neoplasm. *J Clin Oncol* **35**(31): 3525-3528

Tandstad T, Ståhl O, Håkansson U, Dahl O, Haugnes HS, Klepp OH, Langberg CW, Laurell A, Oldenburg J, Solberg A, Söderström K, Cavallin-Ståhl E, Stierner U, Wahlquist R, Wall N, Cohn-Cedermark GoboS (2014 ) One Course of Adjuvant BEP in Clinical Stage I Nonseminoma Mature and Expanded Results from the SWENOTECA group. *Ann Oncol* **25**(11): 2167-2172

Vidal AD, Thalmann GN, Karamitopoulou-Diamantis E, Fey MF, Studer UE (2015) Long term outcome of patients with clinical stage I high-risk nonseminomatous germ cell tumors 15 years after one adjuvant cycle of Bleomycin, Etoposide and Cisplatin chemotherapy. *Ann Oncol* **26**(2): 374-377

Williams SD, Stablein DM, Einhorn LH, Muggia FM, Weiss RB, Donohue JP, Paulson DF, Brunner KW, Jacobs EM, Spaulding JT, De Wys WD, Crawford ED (1987) Immediate adjuvant chemotherapy versus observation with treatment at relapse in pathological stage II testicular cancer. *N Engl J Med* **317**(23): 1433-8

Woldu SL, Matulay JT, Clinton TN, Singla N, Krabbe LM, Hutchinson RC, Sagalowsky A, Lotan Y, Margulis V, Bagrodia A (2018) Impact of hospital case volume on testicular cancer outcomes and practice patterns. *Urol Oncol* **36**(1): 14.e7-14.e15

Wymer KM, Pearce SM, Harris KT, Pierorazio PM, Daneshmand S, Eggener SE (2017) Adherence to National Comprehensive Cancer Network Guidelines for Testicular Cancer. *J Urol* **197**(3 pt 1): 684-689

## 9. Danksagung

Ich möchte mich zunächst bei Herrn PD. Dr. med. Hendrik Isbarn für die Überlassung des Themas, die durchgehende Betreuung und seine Unterstützung als Doktorvater während der Zeit der Doktorarbeit bedanken.

Ein ausgesprochen großer Dank gilt Prof. Dr. med. Klaus-Peter Dieckmann. Zum einen für die ausgezeichnete Betreuung bei der Patientenrekrutierung und Auswertung der Daten. Und zum anderen für seine unermüdliche Unterstützung beim Entstehen dieser Promotionarbeit sowie für seine ansteckende Leidenschaft für das behandelte Thema.

Ein weiterer Dank gilt an Herrn Prof. Dr. Uwe Pichlmeier für die unschätzbare Hilfe bei der statistischen Auswertung der zu bearbeitenden Datenmenge.

Ich danke meiner Freundin Kaya Maria für tatkräftige Unterstützung, für ihre Liebe und vor allem für ihre unendliche Geduld beim Verfassen dieser Doktorarbeit. Unserer Tochter Milla Karlotta danke ich für ihre bedingungslos freudige Abwechslung.

Am Ende danke ich meinen Eltern für ihre Liebe und Zeit während des gesamten Studiums und der weiteren medizinischen Laufbahn. Ohne ihre Unterstützung wäre all dies niemals möglich gewesen.

## 10. Lebenslauf

### Persönliche Daten

Name	David Niehaus
Geburtsdatum	01.08.1989
Geburtsort	Osnabrück (Deutschland)
Nationalität	Deutsch
Familienstand	Ledig, 1 Kind

### Beruflicher Werdegang

Assistenzarzt in Weiterbildung in der urologischen Abteilung der Asklepios Klinik Altona  
Leitung: Prof. Dr. med. C. Wülfing  
Seit 08/2017

### Studium

Humanmedizin an der Julius-Maximilians-Universität Würzburg  
04/2010 – 12/2016

### Schulbildung

Grundschule und weiterführende Schulen in Osnabrück  
08/1996 – 03/2009

Abitur am Graf-Staufenberg-Gymnasium in Osnabrück (Note 1,6)  
05/2009

### Sonstiges

Zivildienst beim Fahrdienst für Menschen mit Behinderung des Malteser Hilfsdienst e.V.  
07/2009 – 04/2010



## **11. Eidesstattliche Versicherung**

Ich versichere ausdrücklich, dass ich die Arbeit selbständig und ohne fremde Hilfe verfasst, andere als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel nicht benutzt und die aus den benutzten Werken wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen einzeln nach Ausgabe (Auflage und Jahr des Erscheinens), Band und Seite des benutzten Werkes kenntlich gemacht habe.

Ferner versichere ich, dass ich die Dissertation bisher nicht einem Fachvertreter an einer anderen Hochschule zur Überprüfung vorgelegt oder mich anderweitig um Zulassung zur Promotion beworben habe.

Ich erkläre mich einverstanden, dass meine Dissertation vom Dekanat der Medizinischen Fakultät mit einer gängigen Software zur Erkennung von Plagiaten überprüft werden kann.

Unterschrift: .....