

UNIVERSITÄTSKLINIKUM HAMBURG-EPPENDORF

**Aus der Klinik für Hämatologie, Onkologie und Immunologie des
Franziskus Hospitals Bielefeld**

Chefarzt: Prof. Dr. med. Hans-Josef Weh

**Die Keimzelltumoren des Hodens:
Klinische Daten und Behandlungsergebnisse bei 112 Patienten
Eine retrospektive Analyse**

Dissertation

**Zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
der Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg**

vorgelegt von:

Yousef Al-Fareh

aus dem Jemen

Hamburg 2013

Angenommen von der

Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg am: 25.06.2013

Veröffentlicht mit Genehmigung der

Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg.

Prüfungsausschuss, der/die Vorsitzende: Prof. Dr. W. Fiedler

Prüfungsausschuss, zweite/r Gutachter/in: Prof. Dr. S. Harendza

Prüfungsausschuss, dritte/r Gutachter/in: PD Dr. A. Block

Abkürzungsverzeichnis

AFP	alpha feto-protein
HCG	Humanes Chorion-Gonadotropin
LDH	Laktat-Dehydrogenase
IGCCCG	international germ cell cancer collaborative group
TIN	Testikuläre intraepitheliale Neoplasie
CIS	Carcinoma in situ
WHO	World Health Organisation
BEP	Bleomycin, Etoposid, Cisplatin
PEI/VIP	Cisplatin, Etoposid, Ifosfamid
NED	No evidence of disease
NSGCT	nonseminomatous germ cell tumor
PFS	Progressionsfreie Überleben
PET	Positronsemissiontomographie
FDP-PET	Fluordesoxyglucose Positronsemission tomographie
TNM	Tumor, Nodes, Metastases
UICC	Union International Contre le Cancer
AUO	Arbeitsgemeinschaft urologische Onkologie

1 Inhaltverzeichnis:

1	Inhaltverzeichnis	1
2	Ziel der Arbeit und Fragestellung	3
3	Einleitung	4
3.1	Histologie, Epidemiologie und Ätiologie	4
3.2	Prognostische Faktoren	6
3.3	Diagnostik	8
3.4	Therapie	8
3.4.1	Therapie der Seminome	8
3.4.1.1	Stadium I	8
3.4.1.2	Stadium II	9
3.4.2	Therapie der Nichtseminome	9
3.4.2.1	Stadium I	9
3.4.2.2	Stadium II	9
3.4.3	Therapie der fortgeschrittenen Stadien	10
4	Patienten und Methoden	11
4.1	Datenerhebung	11
4.2	Eingangsuntersuchungen, Festlegung des Tumorstadiums und der postoperativen Strategie	11
4.3	Postoperative Therapiestrategie und Therapieprotokolle	14
4.4	Residualtumorresektion	16
4.5	Tumornachsorge	16
4.6	Überlebenszeit und Statistik	16
5	Ergebnisse	17
5.1	Klinische Daten der 112 Patienten	17
5.2	Seminom	17
5.2.1	Klinische Charakteristika der 40 Patienten mit einem Seminom, Stadium I	17
5.2.2	Klinische Charakteristika der 16 Patienten mit einem Seminom, Stadium II	23
5.2.3	Klinische Charakteristika der zwei Patienten mit einem Seminom, Stadium III	26

5.2.4	Überlebenszeit aller 58 Patienten mit einem Seminom	26
5.3	Nichtseminome	28
5.3.1	Klinische Charakteristika der 36 Patienten mit einem Nichtseminom, Stadium I	28
5.3.2	Klinische Charakteristika der 11 Patienten mit einem Nichtseminom, Stadium II ...	33
5.3.3	Klinische Charakteristika der 7 Patienten, Stadium III	35
5.3.4	Überlebenszeit aller 54 Patienten mit einem Nichtseminom	37
6	Diskussion:	38
6.1	Erkrankungsalter bei Diagnose	38
6.2	Anteil Seminome/Nichtseminome	38
6.3	Tumorstadium	39
6.4	Therapie des Seminoms im Stadium I	40
6.5	Therapie der Seminome im Stadium II	43
6.6	Therapie der Seminome in fortgeschrittenem Stadium	43
6.7	Therapie der Nichtseminome im Stadium I	44
6.8	Therapie der Nichtseminome im Stadium II A/B	48
6.9	Therapie der fortgeschrittenen Stadien	48
6.10	Langzeitkomplikation der Therapie bei testikulären Keimzelltumoren	49
7	Zusammenfassung	50
8	Literaturverzeichnis	51
9	Danksagung	61
10	Eidesstattliche Versicherung	63

2 Ziel der Arbeit und Fragestellung:

In dieser retrospektiven Analyse wurden die Krankenakten aller Patienten, die zwischen dem 01.07.1997 und dem 31.12.2009 in der Klinik für Urologie des Franziskus Hospitals in Bielefeld wegen eines Hodentumors orchiektomiert wurden, ausgewertet. Die postoperative Therapiestrategie wurde im Rahmen einer Interdisziplinären Tumorkonferenz festgelegt, an der in jedem Fall Vertreter der Fächer Radiologie, Urologie, Internistische Onkologie und Strahlentherapie teilnahmen.

Ziel der vorliegenden Arbeit war es, folgende Fragen zu beantworten:

1. Sind die klinischen Charakteristika (u.a. histologische Klassifikation, Stadium, prognostische Faktoren) unserer unselektierten Patienten mit einem malignen Hodentumor, die in unserem Krankenhaus mittlerer Größe (bis 400 Betten) behandelt wurden, mit den aus der Literatur bekannten klinischen Charakteristika vergleichbar?
2. Entsprechen die Therapiestrategien, die interdisziplinär von den Kliniken für Urologie, Strahlentherapie und Hämatologie/Onkologie festgelegt wurden, den internationalen Standards und sind somit die Behandlungsergebnisse vergleichbar mit den in der Literatur mitgeteilten Ergebnissen oder stellt unsere „behandelnde Institution“ evtl. einen negativen prognostischen Faktor dar?

3 Einleitung:

3.1 Histologie, Epidemiologie und Ätiologie:

Es wird angenommen, dass Keimzelltumoren aus maligne entarteten primordiales Keimzellen über das Vorstadium einer testikulären intraepithelialen Neoplasie (TIN)/Carcinoma in situ (CIS) entstehen (Wittekind 2008). Über diese Vorstufe der TIN kann eine weitere Differenzierung der Zellen erfolgen, wobei rein seminomatöse Keimzelltumoren sowie die morphologisch heterogene Gruppe der nichtseminomatösen Keimzelltumoren (embryonale Karzinome, Teratome, Choriokarzinome und Dottersacktumoren) unterschieden werden (Wittekind 2008, Biermann 2011). Klinisch genügt die Unterteilung der Keimzelltumoren in Seminom und Nichtseminom. Die nichtseminomatösen Keimzelltumoren werden meist als Mischtumoren bezeichnet.

Die WHO-Klassifikation teilt alle Tumoren zunächst in zwei Hauptgruppen ein: In Tumoren, die nur aus einem histologischen Typ bestehen, und in die kombinierten Tumoren (Eble et al. 2004, Mostofi und Sesterhenn 1998) (siehe Tab. 1). Dabei werden in der neuen WHO-Klassifikation von 2004 Teratome nicht mehr in reif und unreif unterteilt, sondern es wird nur noch zwischen Teratomen und Teratomen mit maligner Entartung unterschieden.

Tab. 1: WHO-Klassifikation der Hodentumoren (Eble et al. 2004):

Prämaligene Läsion	Testikuläre intraepitheliale Neoplasien (TIN)
Tumoren eines histologischen Types	<ul style="list-style-type: none">• Seminom• Spermatozytisches Seminom• Spermatozytisches Seminom mit sarkomatösen Anteilen• Seminom mit syncytiotrophoblastischen Zellen• Embryonales Karzinom• Dottersacktumor• Trophoblastischer Tumor<ul style="list-style-type: none">- Chorionkarzinom- Trophoblastischer Plazentatumor• Teratom<ul style="list-style-type: none">- Teratom mit maligner Entartung
Tumoren mit mehr als einem	<ul style="list-style-type: none">• Embryonalkarzinom und Teratom

histologischen Typ	<ul style="list-style-type: none"> • Dottersacktumor, Chorionkarzinom und Teratom • Teratom und Seminom • Teratom, Chorionkarzinom mit/ohne Embryonalkarzinom • Sonstige Kombination
---------------------------	--

Die Keimzelltumoren machen ca. 90-95 % aller Hodentumoren aus, dabei stellen Seminome ca. 60 % und Nichtseminome ca. 40 % der malignen Keimzelltumoren dar (Purdue et al. 2005). In anderen Arbeiten kommen Seminome und Nichtseminome jedoch gleich häufig vor (Papachristofilou und Vetter 2010). Seminome und Nichtseminome haben unterschiedliche Altersgipfel. Der Altersgipfel liegt für Nichtseminome bei ca. 27 Jahren, während der Altersgipfel für Seminome bei etwa 37 Jahren liegt (Albers und Weißbach 1997, Forman und Moller 1994).

Die testikulären Keimzelltumoren des Hodens sind die häufigste bösartige Tumorerkrankung des jungen Mannes im Alter zwischen 20 und 40 Jahren (Heidenreich und Olbert 2002). Gleichzeitig gehören sie zu den am erfolgreichsten behandelbaren malignen Erkrankungen.

Seit den 70er Jahren ist ein stetiger Anstieg der Inzidenz zu verzeichnen. Im Jahr 2008 lag die Inzidenz nach Schätzung des Robert-Koch-Instituts bei ca. 9,5 Neuerkrankungen pro 100.000 Männer pro Jahr in Deutschland (Kaatsch et al. 2012). Gleichzeitig wurde eine abnehmende Sterblichkeit beobachtet (LaVeccia et al. 2010). Der Rückgang der Mortalität wird auf den erfolgreichen Einsatz von Cisplatin in der zytostatischen Therapie des Hodenkrebses zurückgeführt. Epidemiologische Untersuchungen der letzten Jahre zeigten, dass bei Diagnosestellung eine Verschiebung hin in Richtung zu frühen Stadien (klinisches Stadium I oder II) zu verzeichnen ist. Bei etwa 90% der Patienten wird ein Stadium I/II diagnostiziert und nur bei 10% der Patienten ein fortgeschrittenes Stadium (Albers 2002, Langenkamp und Albers 2008).

Die Ätiologie der Hodentumoren ist noch nicht endgültig geklärt. Allerdings kennt man bestimmte Risikofaktoren, die die Entstehung eines Hodentumors begünstigen können. Als obligate Präkanzerose aller Keimzelltumoren bis auf das spermatozytische Seminom gilt heute die testikuläre intraepitheliale Neoplasie (TIN) (Dieckmann et al. 2005, Wittekind und Neid 2003). Als weitere Risikofaktoren für die Entstehung eines Hodentumors sind ein Maldescensus testis und der Kryptorchismus bekannt (Forman et al. 1992, Tollerud et al. 1985). Die Keimzelltumore des Hodens treten familiär gehäuft auf (Greene et al. 2010, Korde

et al. 2008). In einer Publikation von Lacson et. al wurde nachgewiesen, dass Männer mit regelmäßigem Marihuana-Konsum ein 2-fach erhöhtes Risiko für Keimzelltumor zeigten (Lacson et al. 2012). Patienten mit unilateralem Hodentumor erfordern eine sorgfältige Langzeitüberwachung des verbleibenden Hodens aufgrund einer 26-fach erhöhtes Risiko für die Entstehung eines kontralateralen Hodentumors (Klatte et al. 2008).

Die Keimzelltumoren metastasieren lymphogen mit hoher Wahrscheinlichkeit zunächst in die retroperitonealen Lymphknoten, im weiteren Verlauf können sie entlang der Lymphbahnen weiter nach kranial in die retrokruralen und supradiaphragmalen Lymphknoten metastasieren. Darüber hinaus können die Keimzelltumoren am häufigsten pulmonal, cerebral, ossär und hämatogen metastasieren.

3.2 Prognostische Faktoren:

Für das Seminom im Stadium I sind die Tumorgöße von ≥ 4 cm und die Infiltration des Rete testis (Warde et al. 1996) als klinisch relevante Risikofaktoren für ein Krankheitsrezidiv etabliert (Heidenreich et al. 2009). Bei Vorhandensein beider Risikofaktoren liegt die Rezidivrate bei alleiniger Nachbeobachtung (Surveillance) bei 32%, bei Fehlen beider Risikofaktoren nur bei 12-15 % (Langenkamp und Albers 2007, Heidenreich et al. 2009, Mikuz 2008). Ist nur einer dieser Risikofaktoren vorhanden, ist die Rezidivhäufigkeit nur gering höher als bei Fehlen beider Risikofaktoren.

Beim Nichtseminom im Stadium I ist die vaskuläre Invasion des Tumors prognostisch ungünstig (Albers et al. 1997, Heidenreich et al 1998, Langenkamp und Albers 2008, Albers et al 2011). Bei Vorliegen dieses Risikofaktors liegt die Rezidivwahrscheinlichkeit fast bei 50 %, bei Fehlen dieses Risikofaktors bei 14 - 23 % (Krege et al. 2006b).

Im Stadium der Fernmetastasierung wird die Prognose durch die drei folgenden Faktoren bestimmt: die Lokalisation der viszeralen Metastasierung (Vorhandensein/Abwesenheit extrapulmonaler Metastasen), die Höhe der Tumormarker (LDH, β -HCG und AFP) sowie bei Nichtseminomen die Lokalisation des Primärtumors (testikulärer, retroperitonealer oder mediastinaler Tumor). Nach der IGCCCG-Klassifikation (S. Tabelle 2) können die Patienten 3 prognostischen Gruppen zugeordnet werden, solcher mit guter, intermediärer und schlechter Prognose (Schmoll et al 2004, Krege et al. 2008b).

Tab. 2 a: Prognoseklassifikation metastasierter nichtseminomatöser Hodentumore nach IGCCCG(1997) (modifiziert):

Nichtseminome	Gruppe 1 mit günstiger Prognose	Gruppe 2 mit intermediärer Prognose	Gruppe 3 mit schlechter Prognose
Primärtumorlokalisation	testikulärer oder retroperitonealer Primärtumor	testikulärer oder retroperitonealer Primärtumor	mediastinaler Primärtumor
Metastasen	Keine extrapulmonale viszerale Metastasierung	Keine extrapulmonale viszerale Metastasierung	Vorhandensein extrapulmonaler viszeraler Metastasierung
Serumtumormarker			
AFP (ng/ml)	< 1.000	< 1.000- 10.000	> 10.000 ng/ml
β-HCG (m IU/ml)	< 5.000	< 5.000- 50.000	> 50.000 IU/ml
LDH (U/ml)	< 1,5 x Norm	< 1,5-10 x Norm	> 10 x Norm
5 Jahre PFS	89%	75%	41%
5 Jahre Überlebenszeit	92%	80%	48%
Gesamtpatientenkollektiv	56%	28%	16%

Tab. 2 b: Prognoseklassifikation metastasierter seminomatöser Hodentumore nach IGCCCG(1997) (modifiziert):

Seminome	Gruppe 1 mit günstiger Prognose	Gruppe 2 mit intermediärer Prognose
Primärtumorlokalisation	Jede Primärtumorlokalisation	Jede Primärtumorlokalisation
Metastasen	Keine extrapulmonale viszerale Metastasierung	Vorhandensein einer extrapulmonalen viszeralen Metastasierung
Serumtumormarker		
AFP (ng/ml)	Normal	Normal
β-HCG (m IU/ml)	Jedes β-HCG	Jedes β-HCG
LDH (U/ml)	Jede LDH	Jede LDH
5 Jahre PFS	82%	67%
5 Jahre Überlebenszeit	86%	72%
Gesamtpatientenkollektiv	90%	10%

3.3 Diagnostik:

Bei dem klinischen Verdacht auf einen Hodentumor muss präoperativ eine CT-Untersuchung des Abdomens und des Thorax zum Nachweis bzw. Ausschluss von Metastasen erfolgen. Zur Primärdiagnostik gehören auch obligat die Bestimmung der Tumormarker LDH, AFP und β -HCG (Krege et al. 2011).

β -HCG ist bei 79 % der Nichtseminome und 5-20% der Seminome erhöht (Heidenreich und Olbert 2002, Germà-Lluch et al. 2002). Eine AFP-Erhöhung findet sich bei 79 % der Nichtseminome und schließt ein Seminom aus (Germà-Lluch et al. 2002). LDH ist ein unspezifischer Tumormarker und korreliert eng mit der Tumormasse (Kliesch 2004).

3.4 Therapie:

Der erste therapeutische Schritt ist nahezu immer die Orchiektomie über einen inguinalen Zugang. Die weitere Therapie richtet sich nach dem Tumorstadium (s. Tab. 4a und 4b, Seite 12 und 13).

3.4.1 Therapie der Seminome:

3.4.1.1 Stadium I:

Folgende drei postoperative therapeutische Optionen bestehen; 1. Alleinige engmaschige Nachbeobachtung (Surveillance), zweitens eine adjuvante Strahlentherapie der paraaortalen Lymphknoten und drittens seit einigen Jahren, eine adjuvante Chemotherapie mit einem Zyklus Carboplatin AUC 7 (Honecker et al. 2010).

Die Patienten mit einem Seminom im Stadium I zeigen eine Rezidivwahrscheinlichkeit ohne adjuvante Therapie von etwa 20%. Das Rezidivrisiko steigt auf ca. 32 % bei Vorliegen der beiden zuvor erwähnten Risikofaktoren (Tumorgröße ≥ 4 cm und Infiltration des Rete testis) (Heidenreich 2004). Aufgrund dessen empfiehlt die Leitlinie der Europäischen Arbeitsgemeinschaft für die Behandlung von Hodentumoren eine adjuvante Therapie bei Nachweis bereits eines Risikofaktors (Krege et al. 2008a, Albers et al. 2011). Unabhängig von der Therapiemodalität beträgt die Heilungsrate bei diesem Patientenkollektiv nahezu 100%. Die 20% Patienten, die unter alleiniger Überwachung ein Rezidiv erleiden, können durch eine etwas intensivere Therapie in Form einer Bestrahlung oder Polychemotherapie in 98 % der Fälle geheilt werden (Krege et al. 2006b).

3.4.1.2 Stadium II:

Die Standardtherapie im Stadium II des Seminoms besteht nach erfolgter Orchiectomie aus einer adjuvanten Strahlentherapie der paraaortalen und der ipsilateralen Lymphknoten mit 30 (Stadium IIA) bzw. 36 Gy (Stadium IIB) (Honecker et al. 2010). Bei Ablehnung der Radiatio durch den Patienten kann alternativ eine Polychemotherapie mit 3 Zyklen nach dem PEB-Schema (Cisplatin, Etoposid, Bleomycin) erfolgen.

3.4.2 Therapie der Nichtseminome:

3.4.2.1 Stadium I:

Die Therapie der Nichtseminome im klinischen Stadium I erfolgt risikoadaptiert. Der Hauptrisikofaktor ist die Gefäßinvasion. Die Therapieoptionen im Stadium I bestehen aus alleiniger engmaschiger Nachbeobachtung (Surveillance), einer adjuvanten Chemotherapie mit zwei Zyklen nach dem PEB-Schema und der nervenschonenden retroperitonealen Lymphadenektomie (heute nur noch ausnahmsweise eingesetzt) (Krege et al. 2008a, Albers et al. 2011).

Die Rezidivrate der Patienten ohne Vorhandensein des Risikofaktors, die nur engmaschig nachbeobachtet wurden, liegt zwischen 14 und 22 % (Langenkamp und Albers 2008). Bei Vorliegen des Risikofaktors steigt die Rezidivrate auf ca. 48 %. Daher wird in diesem Fall eine adjuvante Chemotherapie mit zwei Zyklen PEB empfohlen (Krege et al. 2006b). Die Rezidivrate liegt nach der adjuvanten Therapie bei 2–4%. Erleiden Patienten unter einer alleinigen Nachbeobachtung ein Rezidiv, führen drei Zyklen einer Chemotherapie nach dem PEB-Schema zu einer nahezu 100%igen Heilungschance (Souchen und Claßen 2007). Alle 3 Behandlungsmethoden führen bei unterschiedlichem Nebenwirkungsspektrum zur gleichen hohen Heilungsrate von 98% (Heidenreich und Albers 2003).

3.4.2.2 Stadium II:

Patienten im Stadium IIA mit negativen Tumormarkern und Lymphknoten von max. 2 cm Größe sollten nachbeobachtet und bei Progress operiert werden. Im Stadium IIB oder IIA mit positiven Tumormarkern erfolgt die Therapie nach den Kriterien der IGCCCG-Klassifikation (Albers et al. 2011, Krege et al 2008a und Krege et al. 2008b).

3.4.3 Therapie der fortgeschrittenen Stadien:

Die Therapie der Wahl in den fortgeschrittenen Stadien besteht aus drei bis vier Zyklen nach dem klassischen PEB-Schema, abhängig von der Risikoeinschätzung nach der IGCCCG-Klassifikation (Siehe Tab. 2 a/b Seite 7). Für Patienten mit guter Prognose sind 3 Zyklen PEB der Standard. Bei vorliegender Kontraindikation gegen Bleomycin können stattdessen vier Zyklen PE eingesetzt werden. Die Patienten mit intermediärer und schlechter Prognose sollten vier Zyklen nach dem PEB-Schema erhalten. Bei diesem Patientenkollektiv sind vier Zyklen nach dem PEI/VIP-Schema dem PEB-Schema gleichwertig (Nichols et al. 1998) und stellen die Alternative bei Kontraindikation für Bleomycin in diesen Stadien dar (Albers et al. 2011, Krege et al. 2008a, und Krege et al. 2008b).

4 Patienten und Methoden:

4.1 Datenerhebung:

Im Rahmen dieser Arbeit wurden die Krankenakten von insgesamt 112 Patienten retrospektiv ausgewertet, die aufgrund eines Keimzelltumors im Zeitraum vom 01.07.1997 bis zum 31.12.2009 in der Klinik für Urologie des Franziskus Hospitals in Bielefeld behandelt wurden. Je nach weiterer Therapiestrategie erfolgte die Behandlung nach der Orchiektomie in der Klinik für Hämatologie, Onkologie und Immunologie oder der Klinik für Radioonkologie des Franziskus Hospitals in Bielefeld.

Die Tumornachsorge erfolgte in aller Regel bei niedergelassenen Urologen. Diese und die Hausärzte der Patienten wurden im Rahmen der vorliegenden Arbeit kontaktiert, um den aktuellen Status der Patienten zu erfragen. Wenn immer möglich, wurden auch die Patienten selbst kontaktiert.

4.2 Eingangsuntersuchungen, Festlegung des Tumorstadiums und der postoperativen Strategie:

Vor der Orchiektomie wurden bei allen Patienten obligat routinemäßig folgende Eingangsuntersuchungen durchgeführt:

1. Anamnese und körperliche Untersuchung
2. Labor (Blutbild, LDH, Nieren- und Leberwerte, AFP, β -HCG, Gerinnungsstatus und Elektrophorese)
3. CT Thorax und Abdomen

Nach Erhalt des histopathologischen Befundes und den Ergebnissen der u.a. Eingangsuntersuchungen wurde das Tumorstadium festgelegt. Bis etwa 2004 fand dabei die Lugano-Klassifikation (Cavalli et al. 1980) Anwendung (Tab. 3), danach die TNM-Klassifikation der UICC (Sobin et al. 2009) (Tab. 4a und c). Für den Zweck dieser Arbeit wurde retrospektiv die Lugano-Klassifikation auf die TNM-Klassifikation übertragen.

Die postoperative Therapiestrategie wurde im Rahmen einer Interdisziplinären Tumorkonferenz in Anwesenheit von Urologen, Radiologen, Onkologen und Strahlentherapeuten diskutiert. Die allgemeine Therapieempfehlung für Patienten im Stadium I mit Vorhandensein eines Risikofaktors (vaskuläre Invasion bei Nichtseminomen oder Tumorgröße ≥ 4 cm/Infiltration des Rete testis bei Seminomen) war die Durchführung einer

adjuvanten Therapie, nur bei unsicherer Compliance wurden auch die Patienten ohne Vorliegen eines Risikofaktors adjuvant behandelt. Ansonsten wurde bei Fehlen eines Risikofaktors die alleinige Nachbeobachtung (Surveillance) empfohlen.

Tab. 3: Lugano Klassifikation der Hodentumoren (Cavalli et al. 1980):

Stadium I	Tumor auf den Hoden begrenzt
Stadium II	retroperitoneale Lymphknotenmetastasen mit
	A Lymphknoten < 2 cm
	B Lymphknoten 2-5 cm
	C Lymphknoten > 5 cm
	D Lymphknoten > 10 cm
Stadium III	Organmetastasen oder Lymphknotenmetastasen oberhalb des Zwerchfells
	A Supraklavikuläre oder mediastinale Lymphknotenmetastasen
	B Lungenmetastasen
	C Hämatogene Metastasen außerhalb der Lunge

Tab. 4 a: TNM-S-Klassifikation der Hodentumoren (Sobin et al. 2009):

T-Stadium	
pT1	Tumor begrenzt auf Hoden und Nebenhoden, ohne Blut- oder Lymphgefäßinvasion
pT2	Tumor begrenzt auf Hoden und Nebenhoden, mit Blut- oder Lymphgefäßinvasion oder mit Infiltration der Tunica vaginalis
pT3	Samenstranginfiltration
pT4	Skrotuminfiltration
N-Stadium	
N1	Ein oder mehrere regionäre Lymphknoten, auch in einem regionären Lymphknotenkonglomerat, bis 2 cm Maximaldurchmesser
N2	Ein oder mehrere regionäre Lymphknoten, zumindest eine regionäre Lymphknotenmetastase mit einem Maximaldurchmesser über 2 cm, aber nicht mehr als 5 cm
N3	Regionäres Lymphknotenkonglomerat über 5 cm
M-Stadium	
M1a	Fernmetastasen in Lunge oder nicht regionäre Lymphknoten
M1b	Fernmetastasen in andere Organe

S-Stadium (N: Normwert im Referenzlabor)	
S0	LDH, β -HCG und AFP im Normalbereich
S1	LDH < 1,5 \times N, β -HCG < 5000 mIU/ml und AFP < 1000 ng/ml
S2	LDH 1,5–10 \times N, β -HCG 5000–50 000 mIU/ml, oder AFP 1000–10 000 ng/ml
S3	LDH > 10 \times N, β -HCG > 50 000 mIU/ml, oder AFP > 10 000 ng/ml

N= Norm

Tab. 4 b: Stadieneinteilung der Hodentumoren nach UICC(modifiziert):

Stadium I → Befall nur des Hodens oder erhöhte Tumormarker ohne makroskopische Metastasen				
IA	pT1	N0	M0	S0
IB	pT2–4	N0	M0	S0
IS	Jedes pT	N0	M0	S1–3
Stadium II → Befall der regionären Lymphknoten				
IIA	Jedes pT	N1	M0	S0–1
IIB	Jedes pT	N2	M0	S0–1
IIC	Jedes pT	N3	M0	S0–1
Stadium III → Befall von nicht regionären Lymphknoten oder Fernmetastasen				
IIIA	Jedes pT	N0–3	M1-1a	S0–1
IIIB	Jedes pT	N1–3	M0	S2
	Jedes pT	N0	M1-1a	S2
IIIC	Jedes pT	N0–3	M0	S3
	Jedes pT	N0–3	M1-1a	S3
	Jedes pT	N0–3	M1b	S0–3

Regionäre Lymphknoten sind die paraaortalen Lymphknoten. Darüber hinaus werden die inguinalen und pelvinalen Lymphknoten auch als regionär bezeichnet, wenn im Vorfeld eine skrotale oder inguinale Operation erfolgte.

4.3 Postoperative Therapiestrategie und Therapieprotokolle:

Patienten mit einem Nichtseminom im Stadium I mit Gefäßinvasion wurden 2 Zyklen einer adjuvanten Chemotherapie nach dem PEB-Schema empfohlen.

Klassisches PEB-Schema (Williams et al. 1987):

- Cisplatin (20 mg/m²): Tag 1 – 5 i.v. als Kurzinfusion über 1 h
- Etoposid (100 mg/m²): Tag 1 – 5 i.v. als Kurzinfusion über 1 h
- Bleomycin (30mg abs.): Tag 1, 8, 15 als Bolus
 - Wiederholung an Tag 21

Patienten mit einem Seminom im Stadium I mit einer Tumorgröße ≥ 4 cm und/oder Infiltration des rete testis wurde eine Strahlentherapie der retroperitonealen/paraaortalen Lymphknoten empfohlen.

Strahlentherapie der Seminome im Stadium I:

- Strahlentherapieprotokoll (Bamberg et al. 1999):
 - Gesamtdosis 26 Gy (Fraktion 5 x 2 Gy /Woche)
 - Feldgrenze: Retroperitoneal von BWK11 Oberkante bis zu LWK4 Unterkante
 - Laterales Feld: Querfortsätze

Ab etwa 2005 wurde die Dosis auf 20 Gy reduziert und die Feldgrenze bis zur Unterkante LWK5 erweitert. Ab 2006 wurde den Patienten alternativ zur Strahlentherapie ein Zyklus einer adjuvanten Chemotherapie mit Carboplatin mono AUC7 angeboten.

Für Patienten mit einem Seminom im Stadium IIA und IIB wurde Strahlentherapie empfohlen.

Strahlentherapie der Seminome im Stadium IIA (Bamberg et al. 1999):

- Gesamtdosis 30 Gy (Fraktion 5 x 2 Gy /Woche)
- Bestrahlungsfeld: Retroperitoneal von BWK11 Oberkante bis zum Pfannendach und ipsilateral iliakal (sog. hockey stick-Feld)
- Laterales Feld: Querfortsätze

Im Stadium IIB kam folgendes Strahlentherapieeschema zur Anwendung:

Strahlentherapie der Seminome im Stadium IIB (Bamberg et al. 1999):

- Gesamtdosis 36 Gy (Fraktion 5 x 2 Gy /Woche)
- Bestrahlungsfeld: Retroperitoneal von BWK11 Oberkante bis zum Pfannendach und ipsilateral iliakal (sog. hockey stick-Feld)
- Laterales Feld: An die Lymphomausdehnung angepasst

Alternativ zur Strahlentherapie konnten im Stadium IIB 3 Zyklen einer Chemotherapie nach dem PEB-Schema appliziert werden.

Patienten mit einem Nichtseminom im Stadium IIA (Marker positiv) erhielten eine Chemotherapie nach dem PEB-Schema. In den fortgeschrittenen Stadien erhielten die Patienten risikoadaptiert 3-4 Zyklen einer Chemotherapie nach dem PEB-Schema. Bei Kontraindikationen gegen Bleomycin wurden anstatt drei Zyklen PEB-Chemotherapie je nach Risikoeinteilung vier Zyklen nach dem PE- oder PEI-Schema appliziert.

Konventionell dosierte Therapie nach PEI-Schema (Motzer et al. 1990):

- Cisplatin (20 mg/m²): Tag 1 – 5 i.v. als Kurzinfusion über 1 h
- Etoposid (75 mg/m²): Tag 1 – 5 i.v. als Kurzinfusion über 1 h
- Ifosfamid (1,2g/m²): Tag 1 – 5 i.v. als Kurzinfusion über 2 h
 - Wiederholung an Tag 22

Die Therapie der Seminome in den fortgeschrittenen Stadien war identisch mit der Therapie bei Nichtseminomen und bestand aus einer Polychemotherapie nach dem PEB- oder bei Kontraindikation gegen Bleomycin, dem PEI-Schema.

Das Behandlungsergebnis wurde nach Abschluss der Therapie beurteilt. Zu den Untersuchungsmethoden gehörten dazu immer die Bestimmung der Tumormarker LDH, β -HCG und AFP sowie die CT-Untersuchung des Thorax und Abdomens. Das Behandlungsergebnis wurde nach den WHO-Kriterien wie folgt definiert:

- eine **Vollremission (VR)** als vollständiges Verschwinden aller klinisch fassbaren Tumormanifestationen

- eine **Teilremission (TR)** als Reduktion aller bidimensional messbaren Tumormanifestationen um wenigstens 50% im Vergleich zum Ausgangswert
- ein unveränderter Krankheitsbefund (**No Change, NC**) als Reduktion der Tumormasse um weniger als 50% oder eine Zunahme einer oder mehrerer messbarer Tumormanifestationen um weniger als 25%
- ein **Progress (PD)** als Größenwachstum mindestens einer malignen Läsion um wenigstens 25% oder das Auftreten neuer Herde

4.4 Residualtumorresektion:

Seminom: bei Tumorresten > 3 cm nach Abschluss der Chemotherapie bzw. der Strahlentherapie wurde bis 2006 die operative Entfernung angestrebt. Nach 2006 erfolgte in diesen Fällen -wenn immer möglich- eine PET-Untersuchung und die operative Entfernung der Residualtumormassen erfolgte nur bei positivem PET-Befund.

Nichtseminome: hier wurde in allen Fällen bei Nachweis von Tumorresten die operative Entfernung angestrebt.

4.5 Tumornachsorge:

Die Tumornachsorge erfolgte in aller Regel durch niedergelassene Urologen. Mit Ausnahme der fortgeschrittenen Stadien erfolgte sie in den ersten beiden Jahren alle drei Monate, im dritten bis fünften Jahre in aller Regel halbjährlich und danach jährlich. Sie umfasste immer die körperliche Untersuchung, die Bestimmung der Tumormarker und in den ersten beiden Jahren alle 6 Monate eine CT-Untersuchung des Thorax und Abdomens.

4.6 Überlebenszeit und Statistik:

Die Überlebenszeit der Patienten wurde vom Zeitpunkt der Orchiectomie bis zur letzten Kontrolluntersuchung bzw. Tod des Patienten berechnet. Die Überlebenswahrscheinlichkeiten wurden nach der Kaplan-Meier-Schätzung bestimmt (Kaplan und Meier 1958).

5 Ergebnisse:

5.1 Klinische Daten der 112 Patienten (Tab.1):

Zwischen Juli 1997 und Dezember 2009 wurden insgesamt 112 Patienten mit einem Hodenkarzinom in unserem Krankenhaus behandelt (Tab.5). Bei 58 Patienten wurde ein Seminom diagnostiziert, bei 54 Patienten ein nichtseminomatöser Tumor. Bei etwa 2/3 aller Patienten lag ein Tumorstadium I vor. Das mittlere Alter bei Diagnosestellung war bei den Patienten mit einem Seminom mit 39 Jahren etwas höher als bei den Patienten mit einem nichtseminomatösen Tumor. Ihr mittleres Alter lag bei 34 Jahren.

Tab. 5: Anzahl Patienten, Histologie, Tumorstadium, Alter:

Histologie/Tumorstadium	Anzahl Patienten	%	Mittlers Alter in Jahren
Seminome	58	51,8	39 (22-71)
Stadium I	40	69	37,7 (22-58)
Stadium II	16	27,5	40 (24-71)
Stadium III	2	3,5	51,5 (39-64)
Nichtseminome	54	48,2	34 (16-56)
Stadium I	36	66,6	35 (18-56)
Stadium II	11	20,4	32,8 (26-48)
Stadium III	7	13	30 (16-41)
Gesamt	112	100	36,4 (16-71)

5.2 Seminom:

5.2.1 Klinische Charakteristika der 40 Patienten mit einem Seminom, Stadium I (Tab. 6):

Aufgrund einer Tumorgröße ≥ 4 cm und / oder einer Infiltration des Rete testis lag bei 24 der 40 Patienten eine Hochrisikosituation vor. Bei 4 Patienten mit einer Tumorgröße < 4 cm war allerdings nicht mehr eruierbar, ob eine Infiltration des Rete testis vorlag (Patienten Nr.

1,3,10,12). Auch war bei einem Patienten (Nr. 4) ohne Infiltration des rete testis die Tumorgröße nicht bekannt.

Die häufigste postoperative Therapiestrategie bestand bei 26 Patienten (Nr. 10-35) in einer adjuvanten Strahlentherapie. 3 Patienten wurden adjuvant mit einem Zyklus Carboplatin AUC 7 behandelt (Nr. 38-40). 2 Patienten (Nr. 36,37) erhielten 3 bzw. 2 Zyklen einer Chemotherapie nach dem PEB-Schema, da das initiale Tumorstadium irrtümlich als IIIA angesehen wurde. Bei 9 Patienten (Nr. 1-9) bestand die postoperative Therapiestrategie in engmaschigen Kontrollen (surveillance).

Rezidivrate und Therapie:

Zwei Patienten (Nr. 6,35) entwickelten nach 7 bzw. 21 Monaten eine paraaortale Lymphknotenmetastasierung. Die Metastasierung entwickelte sich bei einem Patienten (Nr. 35) nach einer adjuvanten Strahlentherapie, der zweite Patient (Nr. 6) war zuvor engmaschig kontrolliert worden. 3 Zyklen einer Chemotherapie nach dem PEB-Schema führten bei beiden Patienten zu einer anhaltenden klinischen Vollremission der Erkrankung.

Status bei der letzten Kontrolluntersuchung / Überlebenszeit:

Bei der letzten Statuserhebung waren alle 40 Patienten krankheitsfrei. Keiner der Patienten hatte zwischenzeitlich eine Zweitneoplasie entwickelt. Nach einer medianen Nachbeobachtungszeit von 78 Monaten lag die Überlebenswahrscheinlichkeit nach fast 13 Jahren (154 Monate) bei 100% (Abbildung 1).

Tab. 6: Klinische Charakteristika der 40 Patienten mit einem Seminom, Stadium I:

Nr.	Patienten - initialen	Alter (Jahre)	Stadium nach TNM-S Klassifikation	Tumorgröße (cm)	Infiltration rete testis	Postoperative Therapiestrategie	Spätere Metastasierung	Status bei letzter Kontrolle	Überlebenszeit (Monate)
1	L. A.	33	IA	3,4	?	surveillance	Nein	NED	27+
2	H. S.	33	IA	3,9	Ja	surveillance	Nein	NED	62+
3	B. U.	35	IA	2,9	?	surveillance	Nein	NED	46+
4	B. O.	34	IA	?	Nein	surveillance	Nein	NED	116+
5	B. K.	35	IA	3	Nein	surveillance	Nein	NED	76+
6	N. A.	31	IB	2,8	Nein	surveillance	Ja	NED	45+
7	B. R.	58	IB	4	Nein	surveillance	Nein	NED	43+
8	R. M.	35	IA	5,5	Ja	surveillance	Nein	NED	146+
9	S. P.	56	IS	7	Ja	Surveillance	Nein	NED	28+
10	S. P.	26	IA	1,8	?	Radiatio	Nein	NED	154+
11	R. C.	32	IA	6	?	Radiatio	Nein	NED	136+
12	R. A.	22	IA	2,5+3,5	?	Radiatio	Nein	NED	112+
13	M. H.	42	IA	2,5	Nein	Radiatio	Nein	NED	97+
14	L. U.	38	IA	5	Nein	Radiatio	Nein	NED	116+

15	E. S.	34	IA	1,2	Nein	Radiatio	Nein	NED	30+
16	D. P.	44	IA	8	?	Radiatio	Nein	NED	75+
17	H. M.	36	IA	1,2	Ja	Radiatio	Nein	NED	106+
18	B. H-G.	58	IA	4,2	Nein	Radiatio	Nein	NED	57+
19	F. J.	25	IA	2	Ja	Radiatio	Nein	NED	80+
20	S. K.	30	IA	5	?	Radiatio	Nein	NED	75+
21	O. D.	35	IA	2,5	Nein	Radiatio	Nein	NED	150+
22	S. A.	33	IA	2,8	Ja	Radiatio	Nein	NED	117+
23	M. S.	26	IA	2,5	Ja	Radiatio	Nein	NED	120+
24	R. M.	42	IA	2,8	Nein	Radiatio	Nein	NED	97+
25	R. L.	33	IA	3	Ja	Radiatio	Nein	NED	147+
26	B. S.	26	IA	1,7	Nein	Radiatio	Nein	NED	82+
27	Z. E.	35	IA	3	Nein	Radiatio	Nein	NED	152+
28	M. M-E.	31	IA	3,5	Ja	Radiatio	Nein	NED	95+
29	W. J.	48	IA	6	?	Radiatio	Nein	NED	145+
30	S. J.	53	IB	3	Nein	Radiatio	Nein	NED	29+
31	J. T.	40	IB	1,5	Ja	Radiatio	Nein	NED	67+

32	B. G.	36	IS	4,5	Ja	Radiatio	Nein	NED	34+
33	D. H.	46	IA	4,5	Ja	Radiatio	Nein	NED	113+
34	K. F.	42	IS	5,5	Nein	Radiatio	Nein	NED	60+
35	P. G.	43	IS	7	Ja	Radiatio	Ja	NED	49+
36	F. H.	41	IA	2,6	Nein	3x PEB	Nein	NED	53+
37	J. N.	43	IS	12	?	2x PEB	Nein	NED	55+
38	B. D.	23	IB	5,5	Nein	1x Carboplatin AUC 7	Nein	NED	70+
39	H. W.	57	IS	5,8	Ja	1x Carboplatin AUC 7	Nein	NED	83+
40	L. J.	41	IA	5	?	1x Carboplatin AUC 7	Nein	NED	44+

NED: no evidence of disease (Krankheitsfreiheit)

?: Nicht bestimmt/nicht nachvollziehbar

surveillance: engmaschige Nachbeobachtung

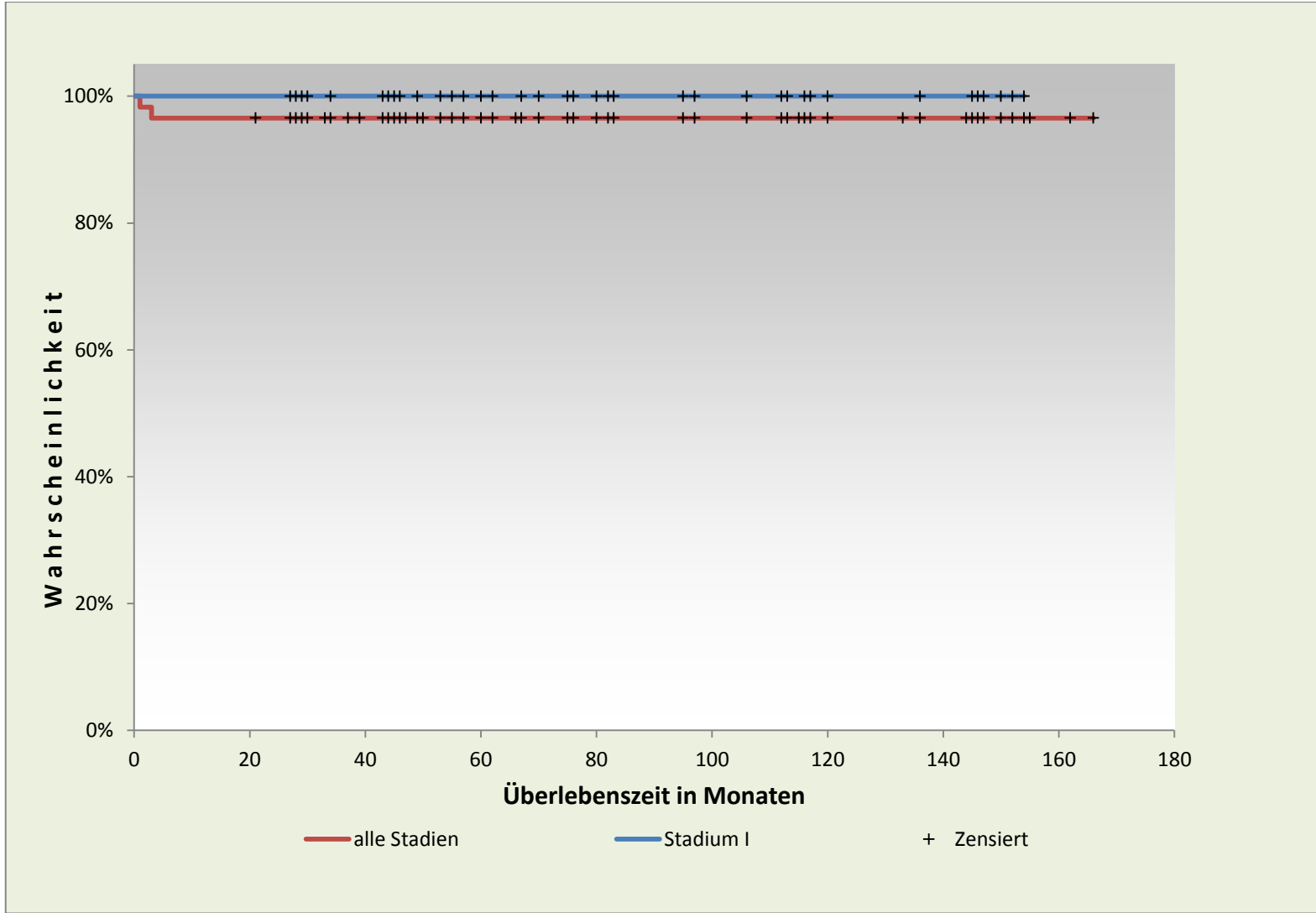


Abb. 1: Überlebenswahrscheinlichkeit aller 58 Patienten mit einem Seminom und der 40 Patienten im Stadium I

5.2.2 Klinische Charakteristika der 16 Patienten mit einem Seminom, Stadium II (Tab. 7):

Die klinischen Daten der 16 Patienten mit einem Seminom im Stadium II gehen aus Tabelle 7 hervor. Bei 8 Patienten bestand die Therapie in einer Strahlenbehandlung der paraaortalen und ipsilateralen iliacaalen Lymphknoten mit 30 bzw. 36 Gy (Nr.1-8). 8 Patienten wurden chemotherapiert (Nr. 9-16). Bei 6 Patienten wurden 3 Zyklen einer PEB-Chemotherapie appliziert (Nr. 9-14). Ein Patient (Nr. 15) verstarb nach dem I. Zyklus PEB an einem Multiorganversagen bei dekompensierter Leberzirrhose. Ein Patient (Nr. 16) wurde aus nicht mehr nachvollziehbaren Gründen mit zwei Zyklen Carboplatin behandelt, wobei die Dosis 300 mg/qm betrug. Diese unterschiedlichen Therapiemaßnahmen führten bei 15 Patienten (außer Patient Nr. 15) zu einer klinischen Vollremission. Eine retroperitoneale Lymphadenektomie (RLA) wurde bei einem Patienten (Nr. 12) durchgeführt. Bei diesem Patienten zeigte sich nach Abschluss der Chemotherapie ein residuelles Lymphknotenpaket mit einem Durchmesser von 6,8 cm. Die PET-Untersuchung sprach für vitales Tumorgewebe. Histologisch fanden sich jedoch nur Nekrosen ohne Anhalt für vitales Seminomgewebe.

Rezidivrate und Therapie:

Bei einem Patienten (Nr. 3) trat 10 Monate nach Abschluss der Strahlentherapie ein Lymphknotenrezidiv in der Nachbarschaft des musculus psoas rechts auf. 3 Zyklen einer PEB-Chemotherapie führten zu einer anhaltenden klinischen Vollremission.

Status bei der letzten Kontrolluntersuchung / Überlebenszeit:

Bei allen 15 lebenden Patienten bestand bei der letzten Kontrolluntersuchung Krankheitsfreiheit. Die Überlebenswahrscheinlichkeit nach fast 14 Jahren (166 Monate) lag bei 94 %.

Tab. 7: Klinische Charakteristika der 16 Patienten mit einem Seminom, Stadium II:

Nr.	Patienten-initialen	Alter (Jahre)	Stadium nach TNM-S- Klassifikation	Therapie	Späterer Progress	Status bei letzter Kontrolle	Überlebenszeit (Monate)
1	F. K-R.	37	IIA	Radiatio	Nein	NED	21+
2	B. S.	24	IIA	Radiatio	Nein	NED	50+
3	E. D.	35	IIA	Radiatio	Ja	NED	34+
4	M. M.	25	IIA	Radiatio	Nein	NED	133+
5	L. D.	28	IIA	Radiatio	Nein	NED	115+
6	M. H.	71	IIA	Radiatio	Nein	NED	144+
7	K. F-J.	57	IIB	Radiatio	Nein	NED	162+
8	E. V.	40	IIC	Radiatio	Nein	NED	155+
9	S. M.	55	IIA	3x PEB	Nein	NED	39+
10	H. D.	34	IIB	3x PEB	Nein	NED	67+
11	H. U	43	IIB	3x PEB	Nein	NED	66+
12	M. J.	54	IIC	3x PEB	Nein	NED	37+
13	Q. K.	36	IIC	3x PEB	Nein	NED	33+
14	R. K.	31	IIC	3x PEB	Nein	NED	47+

15	S. P.	50	IIC	1x PEB	entfällt	verstorben	1
16	R. J.	30	IIA	2x Carboplatin	Nein	NED	166+

NED: no evidence of disease (Krankheitsfreiheit)

?: Nicht bestimmt/nicht nachvollziehbar

5.2.3 Klinische Charakteristika der zwei Patienten mit einem Seminom, Stadium III (Tabl. 8):

Bei zwei Patienten wurde initial ein Stadium III diagnostiziert. Ein Patient (Nr.1) entwickelte nach dem II. Zyklus der PEB-Chemotherapie als Nebenwirkung von Bleomycin eine Pneumonitis und verstarb nach drei Monaten an einem ARDS. Bei dem zweiten Patienten (Nr. 2) wurde nach drei Zyklen einer PEB-Chemotherapie eine anhaltende klinische Vollremission erreicht.

5.2.4 Überlebenszeit aller 58 Patienten mit einem Seminom:

Insgesamt sind 2 Patienten verstorben, beide an Therapiekomplicationen. Ein Patient erlitt unter der Chemotherapie ein Multiorganversagen bei dekompensierter Leberzirrhose (Tab. 7, Nr. 15) und ein Patient (Tab. 8, Nr. 1) entwickelte nach dem II. Zyklus der Chemotherapie eine Bleomycininduzierte pulmonale Toxizität. Die Überlebenswahrscheinlichkeit aller Patienten nach 166 Monaten lag bei 97 % (Abb. 1, Seite 22).

Tab. 8: Klinische Charakteristika der 2 Patienten mit einem Seminom, Stadium III:

Nr.	Patienten-initialen	Alter (Jahre)	Stadium nach TNM-S Klassifikation	Therapie	Späterer Progress	Status bei letzter Kontrolle	Überlebenszeit (Monate)
1	Z. E.	64	IIIA	2x PEB	entfällt	verstorben	3
2	K. G.	39	IIIA	3x PEB	Nein	NED	53+

NED: no evidence of disease (Krankheitsfreiheit)

?: Nicht bestimmt/nicht nachvollziehbar

5.3 Nichtseminome:

5.3.1 Klinische Charakteristika der 36 Patienten mit einem Nichtseminom im Stadium I (Tab. 9):

Bei 15 der 36 Patienten (Nr. 1,13-17,19,21,22,24,25,27,32,34,36) lag eine Gefäßinvasion vor und damit ein erhöhtes Risiko für eine spätere Metastasierung. Die häufigste postoperative Therapiestrategie bei 24 Patienten (Nr. 13-36) bestand in der adjuvanten Therapie von zwei Zyklen einer Chemotherapie nach dem PEB-Schema. 12 Patienten (Nr. 1-12) wurden lediglich engmaschig nachbeobachtet (surveillance).

Rezidivrate und Therapie:

Bei 4 Patienten (Nr.1,2,5,12) trat im späteren Verlauf eine Metastasierung auf. Keiner dieser Patienten hatte eine adjuvante Chemotherapie erhalten und nur bei einem Patienten (Nr.1) lag initial eine Gefäßinvasion vor. Dieser Patient entwickelte 40 Monate nach der Orchiektomie eine paraaortale Lymphknoten- und pulmonale Metastasierung. Eine Chemotherapie nach dem PEB-Schema wurde von dem Patienten zunächst abgelehnt. Später erfolgte diese Chemotherapie, wurde von dem Patienten jedoch immer wieder abgebrochen. Eine Remission wurde nie erreicht. Der Patient wandte sich dann alternativen Behandlungsformen zu. Bei der letzten Vorstellung lag bei dem mittlerweile moribunden Patienten eine ubiquitäre Metastasierung vor.

Patient Nr. 2 entwickelte 6 Monate nach der Orchiektomie eine pulmonale Metastasierung. Nach drei Zyklen einer PEB-Chemotherapie fanden sich noch Residuen dieser Metastasierung, die operativ entfernt wurden. Histologisch fanden sich nur Nekrosen. Patient Nr. 5 entwickelte vier Monate nach der Orchiektomie eine retroperitoneale Lymphknoten- und pulmonale Metastasierung. 3 Zyklen einer PEB-Chemotherapie führten zu einer klinischen Vollremission. Patient Nr. 12 entwickelte 6 Monate nach der Orchiektomie eine pulmonale Metastasierung. Nach drei Zyklen einer Chemotherapie nach dem PEB-Schema verblieben Residuen der Metastasierung, die operativ entfernt wurden. Histologisch fand sich kein vitales Tumorgewebe mehr.

Status bei der letzten Kontrolluntersuchung / Überlebenszeit:

Bei der letzten Kontrolluntersuchung lag bei einem Patienten (Nr.1) ein Tumorprogress vor, die übrigen 35 Patienten waren tumorfrei. Bei einer medianen Nachbeobachtungszeit von 72 Monaten lag nach fast 13 Jahren (155 Monate) die Überlebenswahrscheinlichkeit bei 100% (Abb. 2).

Tab. 9: Klinische Charakteristika der 36 Patienten mit einem Nichtseminom, Stadium I:

Nr.	Patienten-initialen	Alter (Jahre)	Stadium nach TNM-S Klassifikation	Tumormarker			Gefäß-invasion	Postoperative Therapiestrategie	Spätere Metastasierung	Status bei letzter Kontrolle	Überlebenszeit (Monate)
				β-HCG (mIU/ml)	AFP (ng/ml)	LDH (U/l)					
1	B. G.	34	IB	1	7,8	?	Ja	surveillance	Ja	Progress	134+
2	K. M.	39	IS	100	535,1	193	Nein	surveillance	Ja	NED	49+
3	J. M.	34	IS	76	287,4	?	Nein	surveillance	Nein	NED	80+
4	R. P.	28	IS	6,9	7,1	189	Nein	surveillance	Nein	NED	54+
5	R. R.	46	IA	0	7,5	263	Nein	surveillance	Ja	NED	81+
6	K. T.	39	IS	0	811	?	Nein	surveillance	Nein	NED	63+
7	B. M.	43	IS	1,3	248	462	Nein	surveillance	Nein	NED	76+
8	B. R.	37	IS	4	11,2	?	Nein	surveillance	Nein	NED	74+
9	P. A.	51	IS	34	21	?	Nein	surveillance	Nein	NED	108+
10	H. M.	19	IB	0	3,2	200	Nein	surveillance	Nein	NED	28+
11	O. S.	32	I	?	?	?	Nein	surveillance	Nein	NED	112+
12	T. P-H.	56	IS	103	93	?	Nein	surveillance	Ja	NED	136+
13	O. S.	25	IB	0	1,8	?	Ja	2x PEB	Nein	NED	36+
14	H. M.	37	IB	0	6,9	0	Ja	2x PEB	Nein	NED	68+

15	W-E. M.	34	IA	7	1,8	219	Ja	2x PEB	Nein	NED	38+
16	F. S.	40	IS	17	45	268	Ja	2x PEB	Nein	NED	35+
17	N. F.	48	IB	27	3,9	7814	Ja	2x PEB	Nein	NED	30+
18	C. J.	28	IA	0	7,9	?	Nein	2x PEB	Nein	NED	31+
19	J. T.	28	IA	0	1,7	?	Ja	2x PEB	Nein	NED	155+
20	A. R.	42	IB	0	1,1	207	Nein	2x PEB	Nein	NED	134+
21	K. M.	27	IB	1	2,5	209	Ja	2x PEB	Nein	NED	21+
22	S. C-S.	37	IB	N	N	N	Ja	2x PEB	Nein	NED	145+
23	Z. M.	28	IA	29	4,6	?	Nein	2x PEB	Nein	NED	155+
24	K. S.	32	IS	10	6	215	Ja	2x PEB	Nein	NED	55+
25	L. M.	35	IS	40	42,7	185	Ja	2x PEB	Nein	NED	46+
26	S. F.	41	IS	49	50,5	?	Nein	2x PEB	Nein	NED	101+
27	K. D.	28	IS	218	197,4	167	Ja	2x PEB	Nein	NED	48+
28	L. L.	43	IS	15	48,1	472	Nein	2x PEB	Nein	NED	119+
29	H. J.	40	IS	1203	244,4	134	Nein	2x PEB	Nein	NED	140+
30	B. C.	28	IS	413	300	?	Nein	2x PEB	Nein	NED	45+
31	F. K.	40	IS	251	52,7	?	Nein	2x PEB	Nein	NED	138+

32	S. J.	18	IS	8	83,8	?	Ja	2x PEB	Nein	NED	70+
33	B. A.	18	IS	43	1304	212	Nein	2x PEB	Nein	NED	38+
34	S. R.	49	IS	0	227	199	Ja	2x PEB	Nein	NED	68+
35	S. M.	37	IA	6	8,7	151	Nein	2x PEB	Nein	NED	154+
36	S. O.	24	IS	14	35,9	?	Ja	2x PEB	Nein	NED	119+

NED: no evidence of disease (Krankheitsfreiheit)

N: Normwertig,

?: Nicht bestimmt/nicht nachvollziehbar

surveillance: engmaschige Nachbeobachtung

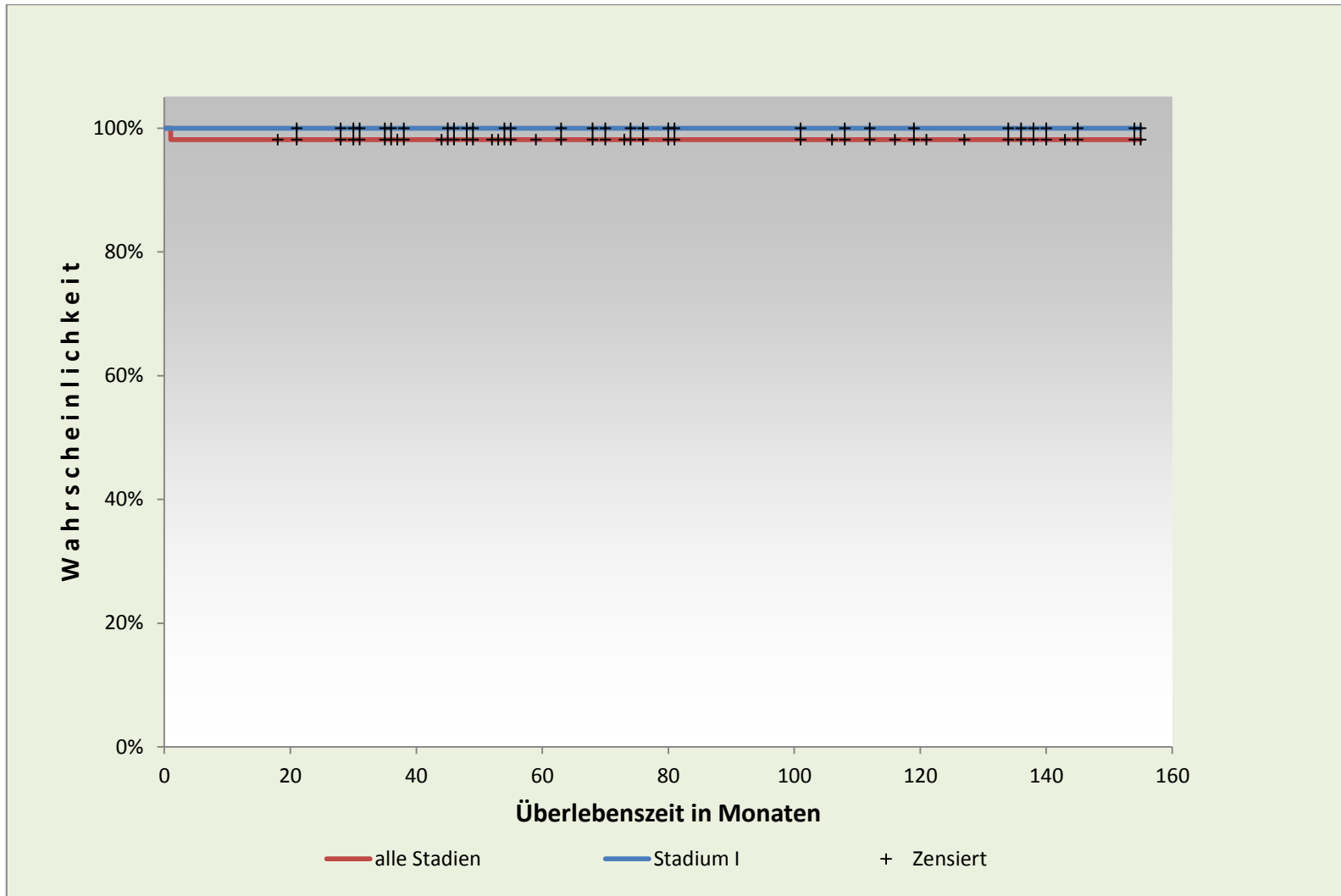


Abb 2: Überlebenswahrscheinlichkeit aller 54 Patienten mit einem Nichtseminom und der 36 Patienten im Stadium I

5.3.2 Klinische Charakteristika der 11 Patienten mit einem Nichtseminom, Stadium II (Tab. 10):

Bei 4 Patienten lag ein Stadium IIA vor (Nr.1-4). Alle 4 Patienten wurden mit 3 Zyklen PEB-Chemotherapie behandelt, obwohl bei Patient Nr. 4 ein Stadium IIA ohne Erhöhung der Tumormarker vorlag. Die Therapie führte bei den Patienten Nr. 1,2 und 4 zu einer bildmorphologischen Remission. Bei Patient Nr. 3 zeigten sich bildmorphologisch die retroperitonealen Lymphome unverändert. Es wurde daraufhin eine retroperitoneale Lymphadenektomie durchgeführt. Histologisch war dabei kein vitales Tumorgewebe mehr nachweisbar.

Bei den Patienten Nr. 5-11 lag ein Stadium IIB vor. 3 Zyklen einer PEB-Chemotherapie führten bei allen Patienten zu einer anhaltenden klinischen Vollremission.

Rezidivrate und Therapie:

Bei keinem der 11 Patienten trat nach Abschluss der Chemotherapie eine Metastasierung oder ein Lokalrezidiv auf.

Status bei der letzten Kontrolluntersuchung / Überlebenszeit:

Bei der letzten Kontrolluntersuchung waren alle Patienten krankheitsfrei. Die Überlebenswahrscheinlichkeit nach 143 Monaten lag bei 100%.

Tab. 10: Klinische Charakteristika der 11 Patienten mit einem Nichtseminom, Stadium II:

Nr.	Patienten-initialen	Alter (Jahre)	Stadium nach TNM-S Klassifikation	Tumormarker			Therapie	Späterer Progress	Status bei letzter Kontrolle	Überlebenszeit (Monate)
				β-HCG (mIU/ml)	AFP (ng/ml)	LDH (U/l)				
1	T. V.	30	IIA	28	156	205	3x PEB	Nein	NED	59+
2	D. M.	48	IIA	0	6,1	245	3x PEB	Nein	NED	68+
3	K. S.	31	IIA	1	101	?	3x PEB	Nein	NED	136+
4	K. A.	37	IIA	0	1,9	119	3x PEB	Nein	NED	106+
5	T. E.	34	IIB	0	10,8	230	3x PEB	Nein	NED	127+
6	H. M.	33	IIB	1	2	?	3x PEB	Nein	NED	116+
7	B. A.	35	IIB	17	233,3	?	3x PEB	Nein	NED	59+
8	E. T.	30	IIB	1	2,2	?	3x PEB	Nein	NED	37+
9	D. J.	26	IIB	0	2,0	254	3x PEB	Nein	NED	143+
10	W. O.	31	IIB	1985	1,1	?	3x PEB	Nein	NED	18+
11	J. D.	26	IIB	15	87,9	157	3x PEB	Nein	NED	52+

NED: no evidence of disease (Krankheitsfreiheit)

?: Nicht bestimmt/nicht nachvollziehbar

5.3.3 Klinische Charakteristika der 7 Patienten im Stadium III (Tab.11):

Patient Nr. 7 verstarb nach dem I. Zyklus der PEB-Chemotherapie an einer Einblutung cerebraler Metastasen. Patient Nr. 4 wurde lediglich aufgrund der Erhöhung der LDH dem Stadium IIIB zugeordnet. Einen Tag nach Einleitung der Chemotherapie wurde „aus Versehen“ die LDH nochmals kontrolliert und dabei lag sie im Normbereich. Ein Laborfehler konnte also nicht ausgeschlossen werden bzw. war wahrscheinlich. Ohne die erhöhte LDH hätte ein Stadium IA vorgelegen. Es wurden daher nur zwei Zyklen PEB-Chemotherapie appliziert. Der Patient hat nie eine Metastasierung erlitten. Bei den Patienten Nr. 1-3 führte die PEB-Chemotherapie zu einer klinischen Vollremission. Es war retrospektiv nicht mehr eruierbar, weshalb der Patient Nr. 2 anstatt 3 4 Zyklen PEB-Chemotherapie erhielt. Auch war nicht mehr zu klären, weshalb Patient Nr. 5 4 Zyklen einer Chemotherapie nach dem PEI-Schema erhielt und nicht eine PEB-Chemotherapie. Patient Nr. 6 wurde initial mit 4 Zyklen einer PEB-Chemotherapie behandelt. Danach lag eine klinische Vollremission und eine Normalisierung der Tumormarker vor. Fünf Monate nach Abschluss der Chemotherapie entwickelte der Patient eine paraaortale Lymphknoten-, pulmonale und ossäre Metastasierung sowie eine Knochenmarkkarzinose. Im Rahmen einer Studie („einmalige versus sequentielle Hochdosischemotherapie mit autologer Stammzelltransplantation bei refraktären und rezidivierten Keimzelltumoren“) (Lorch et al. 2011) wurde er mit einer dreifachen Hochdosischemotherapie mit Carboplatin / Etoposid behandelt. Außerdem erfolgte eine Radiatio BWK10 bis LWK4 wegen einer ossären Metastasierung. Diese Therapie führte zu einer klinischen Vollremission der Erkrankung. Der Patient ist aktuell neun Jahre nach Abschluss dieser Therapie tumorfrei.

Rezidivrate und Therapie:

Bei den Patienten Nr. 1-5 trat nach Abschluss der Chemotherapie keine spätere Metastasierung auf. Der Krankheitsverlauf des Patienten Nr. 6 wurde oben geschildert.

Status bei der letzten Kontrolluntersuchung /Überlebenszeit:

Einer der 7 Patienten mit einem Nichtseminom im Stadium III ist an einer Einblutung von cerebralen Metastasen unter der Chemotherapie verstorben. Die übrigen 6 Patienten lebten bei der letzten Kontrolluntersuchung tumorfrei. Die Überlebenswahrscheinlichkeit nach 145 Monaten liegt bei 86%.

Tab. 11: Klinische Charakteristika der 7 Patienten mit einem Nichtseminom, Stadium III:

Nr.	Patienten-initialen	Alter (Jahre)	Stadium nach TNM-S Klassifikation	Tumormarker			Therapie	Späterer Progress	Status bei letzter Kontrolle	Überlebenszeit (Monat)
				β-HCG (U/ml)	AFP (ng/ml)	LDH (U/L)				
1	P. J.	35	IIIA	253	17,1	381	3x PEB	Nein	NED	28+
2	S. S.	35	IIIA	8	9,4	?	4x PEB	Nein	NED	53+
3	K. K.	22	IIIB	2	4721	355	3x PEB	Nein	NED	44+
4	T. S.	34	IIIB	0	5,1	758	2x PEB	Nein	NED	145+
5	B. S.	16	IIIB	6142	3181	1053	4x PEI	Nein	NED	73+
6	H. J.	41	IIIB	5050	1258	869	4x PEB	Ja	NED	121+
7	R. B.	27	IIIC	86,36	8,9	283	1x PEB	entfällt	verstorben	1

NED: no evidence of disease (Krankheitsfreiheit)

?: Nicht bestimmt/nicht nachvollziehbar

5.3.4 Überlebenszeit aller 54 Patienten mit einem Nichtseminom:

Nur ein Patient ist infolge einer Blutung aus intracerebralen Metastasen verstorben (Tab. 7, Nr. 1). Mit einer medianen Nachbeobachtungszeit von 70 Monaten liegt die Überlebenswahrscheinlichkeit nach 166 Monaten bei 98 %. Eine Zweitneoplasie wurde bei keinem der Patienten diagnostiziert.

6 Diskussion:

6.1 Erkrankungsalter bei Diagnose:

Das mittlere Erkrankungsalter unserer Patienten bei Diagnose des Hodentumors lag bei 37 Jahren. Patienten mit einem Seminom waren mit 39 Jahren etwas älter als Patienten mit einem Nichtseminom (34 Jahre). Der jüngste Patient war bei Diagnosestellung 16 Jahre und der älteste 71 Jahre alt. Aus Tabelle 12 geht das mittlere Alter der Patienten mit Hodentumor aus mehreren internationalen Studien hervor. Dabei ist ersichtlich, dass das Alter unserer Patienten mit einem Seminom gut mit dem Alter aus diesen Studien korreliert. Unsere Patienten mit einem Nichtseminom waren jünger als mit einem Seminom, aber etwas älter als in der Literatur angegeben.

Tab. 12 Mittleres Erkrankungsalter (Jahre) von Patienten mit Seminomen und Nichtseminomen:

Autor/Jahr	Seminom	Nichtseminom	Gesamt Patientenzahl
Travis et al. 1997	39,2	29,8	28010
Van den Belt-Dusebout et al. 2006	38,3	28,1	2339
Osswald et al 2009	37	29	702
Bonet et al. 2011	33,5	27,6	106
Vorliegende Arbeit	39	34	112

6.2 Anteil Seminome/Nichtseminome:

In der vorliegenden Arbeit war das Verhältnis Seminome zu Nichtseminomenin etwa ausgeglichen (51,8 % versus 48,2%). In der Literatur (Tabelle 13) findet sich ein ähnliches Verhältnis, wobei die Seminome etwas häufiger vorkommen als die Nichtseminome. Purdue et al. und Bray et al. weisen in ihren Publikationen darauf hin, dass die internationale Inzidenz der testikulären Keimzelltumoren beträchtlich variiert und für die meisten

Populationen die Häufigkeit von Seminomen höher als die der Nichtseminome ist (Purdue et al. 2005; Bray et al. 2006). In Tabelle 12 sind die Ergebnisse internationaler Studien zur Häufigkeit der Seminome und Nichtseminome sowie unsere Ergebnisse zusammengefasst.

Tab. 12: Häufigkeit der Seminome und Nichtseminome:

Erstautor/Jahr	Patientenzahl(N)	Häufigkeit der Seminome in %	Häufigkeit der Nichtseminome in %
Travis et al. 1997	28010	54	43
Travis et al. 2005	40576	55	41
Bray et al. 2006	-	55-60	40-45
Van den Belt-Dusebout et al. 2006	2339	48	52
Hemminki et al. 2010	5533	54,2	45,8
Vorliegende Arbeit	112	51,8	48,2

6.3 Tumorstadium:

Bei 68% unserer Patienten lag ein Stadium I nach TNM-Klassifikation vor. 24% der Patienten befanden sich im Stadium II und 8% im Stadium III. Ein ähnlich hoher Anteil von Patienten, die im Stadium I diagnostiziert werden, findet sich in den Arbeiten von Albers et al. 1998 und Oswald et al. 2009. In einigen anderen Untersuchungen (Tabelle 13) liegt jedoch der Anteil der Patienten im Stadium I nur bei knapp über 50%.

Im Vergleich zur Stadienverteilung in mehreren Studien zeigte sich in unseren Patientenkollektiv eine Verschiebung zugunsten des niedrigen Stadiums. Die nachfolgende Tabelle gibt eine Übersicht über die in der Literatur angegebenen Häufigkeiten der Stadienverteilung bei testikulären Keimzelltumoren.

Tab. 13: Stadienverteilung in den Literaturen:

Autor/Jahr	Patientenzahl	Stadium I	Stadium II	Stadium III/IV
Albers et al. 1998	252	61 %	27 %	9 %
Van den Belt-Dusebuot et al. 2006	2339	51 %	21,1 %	11,7 %
Osswald et al. 2009	699	69 %	20,1 %	10,9 %

Sato et al. 2010	139	51 %	20,9 %	28,1 %
Haugnes et al. 2010	990	69 %	21 %	10 %
Vorliegende Arbeit	112	68 %	24 %	8 %

6.4 Therapie des Seminoms im Stadium I:

Im klinischen Stadium I eines Seminoms bestehen nach der Orchiektomie prinzipiell drei Therapiestrategien; die alleinige engmaschige Nachkontrolle (surveillance), die adjuvante Strahlentherapie der retroperitonealen /paraaortalen Lymphknoten und seit einigen Jahren auch eine adjuvante Chemotherapie mit einem Zyklus Carboplatin AUC 7 (Honecker et al. 2010, Krege et al. 2008a). Etwa 88% der Patienten können durch alleinige Orchiektomie als Primärtherapie geheilt werden. Für Patienten mit niedrigem Rezidivrisiko mit einer Primärtumorgröße < 4 cm und ohne Infiltration des rete testis, kann laut Leitlinie eine alleinige Nachbeobachtung (Surveillance) mit regelmäßigen Kontrolluntersuchung durchgeführt werden (Krege et al. 2008a). Die Rezidivrate liegt unter alleiniger Nachbeobachtungsstrategie bei Patienten mit einem Seminom im Stadium I ohne Risikofaktor unter 6% (Aparicio et al. 2005), bei Patienten mit einem oder zwei Risikofaktoren zwischen 12 und 32% (albers et al. 2011, Krege et al. 2008a). Aufgrund der hohen Heilungsraten empfiehlt man daher Patienten ohne Risikoprofil lediglich surveillance. Sollten sie darunter ein Rezidiv erleiden, kann durch eine Salvage-Therapie eine Heilungsrate von nahezu 100% erreicht werden (Aparicio et al. 2011). Für Patienten mit Risikofaktoren wird eine adjuvante Strahlentherapie empfohlen mit einer Heilungsrate von 95%. Ähnlich gute Heilungsraten lassen sich durch eine Chemotherapie mit Carboplatin AUC7 erreichen (Oliver et al. 2011).

Im Jahr 2011 wurde im Rahmen einer prospektiv randomisierten Phase III-Studie des MRC die therapeutische Effektivität von 1 Kurs Carboplatin (AUC 7) mit einer Strahlentherapie an 1447 Patienten im Stadium I verglichen. Die postoperative Therapie war unabhängig vom Vorliegen von Risikofaktoren. Es zeigten sich nach medianer Nachbeobachtungszeit von 6,5 Jahren identische rezidivfreie 5-Jahresüberlebensraten von 96% für Strahlentherapie bzw. 94,7% für die Chemotherapie. Entscheidend in dieser Studie war die Nicht-Unterlegenheit der Chemotherapie (Oliver et al. 2011). In einer multizentrischen retrospektiven Studie an 282 Patienten mit einem Seminom im Stadium I schlussfolgern Steiner et al., dass die Durchführung von 2 Zyklen Carboplatin AUC 7 die Rezidivrate nach einer medianen Nachbeobachtungszeit von 75 Monaten um weitere 50 % reduziert (Steiner et al. 2011). In einer spanischen Studie von Aparicio et al. 2011 wurden die Daten von 227 Patienten mit

einem reinen Seminom im Stadium I retrospektiv ausgewertet. Dabei erhielten 33% der Patienten mit beiden Risikofaktoren (Tumorgröße > 4cm, Infiltration des rete testis) eine adjuvante Chemotherapie mit allerdings 2 Zyklen Carboplatin. 37% der Patienten ohne oder mit einem Risikofaktor (19% Tumorgröße > 4cm, 11% Infiltration des rete testis) erhielten keine adjuvante Therapie. Nach einer medianen Nachbeobachtungszeit von 34 Monaten lag die Rezidivrate in der Surveillance-Gruppe bei 4,8% ohne Risikofaktor, 13,6% mit Tumorgröße >4cm und 20% mit Infiltration des rete testis. In der Chemotherapiegruppe mit 2 Zyklen Carboplatin lag die Rezidivrate bei 1,4 %. Alle Rezidive konnten mit einer cisplatin-basierten Chemotherapie geheilt werden. Die 3-Jahre Überlebensrate lag bei 100% (Aparicio et al. 2011).

In einer norwegisch-schwedischen Analyse der SWENOTECA-Arbeitsgruppe wurden 1384 Patienten mit reinem Seminom im Stadium I ausgewertet. Den Patienten wurden eine Surveillance-Strategie, adjuvante Chemotherapie mit einem Zyklus Carboplatin oder eine adjuvante Strahlentherapie angeboten. Dabei wurden die bekannten Risikofaktoren nicht berücksichtigt. Nach einer medianen Nachbeobachtungszeit von 5,2 Jahren lag die Rezidivrate unter der Surveillance-Strategie bei 14,3%, nach adjuvanter Chemotherapie mit Carboplatin AUC7 bei 3,9% und nach adjuvanter Strahlentherapie bei 0,8%. 31% der Patienten in der Surveillance-Gruppe hatten eine Tumorgröße > 4cm, Die Infiltration des Rete testis war nicht nachzuvollziehen. Die Rezidivrate in der Surveillance-Gruppe bei Patienten mit Tumorgröße > 4cm lag bei 16% vs. 14% ohne Risikofaktor (Tandstad et al. 2011).

In einer kanadisch-amerikanischen Studie von Kollmannsberger et al. 2011 wurden 649 Patienten mit reinem Seminom retrospektiv ausgewertet. In den Jahren 1999 bis 2008 wurde ein therapeutischer Wandel hinsichtlich der Seminomtherapie im Stadium I vollzogen. Dabei stieg die Anwendung der Surveillance-Strategie von 46% auf 75%, der Chemotherapie von 6% auf 17%, während der Einsatz der Strahlentherapie deutlich fällt von 48% auf 8% ohne signifikante Änderung in der Gesamtprognose (Kollmannsberger et al. 2011).

In der vorliegenden Analyse wurde bei mehr als Zweidrittel der behandelten Patienten eine prophylaktische Strahlenbehandlung durchgeführt, bei 5 Patienten (12,5%) eine Chemotherapie, wobei 3 Patienten (7,5%) mit einer Carboplatinmonochemotherapie und 2 Patienten (5%) mit 2 bzw. 3 Zyklen Chemotherapie nach dem PEB-Schema behandelt wurden. Eine Nachbeobachtungsstrategie (Surveillance) war bei 9 Patienten (22,5%) durchgeführt worden. Die 2 Patienten (Nr. 36,37) erhielten 3 bzw. 2 Zyklen einer Chemotherapie nach dem PEB-Schema, da das initiale Tumorstadium irrtümlich als IIIA angesehen wurde. Bei 3 unserer Patienten wurde ein Zyklus Monochemotherapie mit Carboplatin AUC 7 durchgeführt.

Im Vergleich mit den in der Literatur angegebenen Daten wurde bei unserem Patientenkollektiv insgesamt sehr viel (ca 77,5 %) adjuvant therapiert. Dies mag möglicherweise daran liegen, dass bis vor kurzem die adjuvante Strahlentherapie als Standardtherapie galt. Die Anwendung der adjuvanten Radiotherapie ist aufgrund der nachgewiesenen Langzeitkomplikationen im Laufe der Zeit stark zurückgegangen, obwohl die Strahlendosis reduziert wurde (s.u.), während die aktive Nachbeobachtung eine bevorzugte Option in den letzten Jahren geworden ist. Die Surveillance setzt eine gute Compliance des Patienten voraus. Sie stellt auch eine erhöhte psychische Belastung für die meisten Patienten dar und geht mit mehreren CT-Untersuchungen mit entsprechender Strahlenbelastung einher. Andererseits verhindert sie jedoch bei ca. 88 % der Patienten eine Übertherapie (Krege et al. 2008a), im Falle der Seminome im Stadium I meist eine Strahlentherapie. Aufgrund dieser Datenlage wird die aktive Beobachtungsstrategie zunehmend favorisiert.

Darüber hinaus lässt sich vermuten, dass hier der Patientenwille ausschlaggebend für die Therapieentscheidung gewesen ist. Die unten stehende Tabelle zeigt die Häufigkeit der durchgeführten postoperativen Behandlungsstrategien bei Patienten mit einem Seminom im Stadium I (s. Tabelle 14).

Tab. 14: Postoperative Strategien in der Literatur bei Patienten mit Seminomen im Stadium I:

Autor/Jahr	Patientenzahl	Surveillance	Radiotherapie	Chemotherapie
Alomary et al. 2006	150	29 %	71 %	-
Osswald et al. 2009	308	12,2 %	83,8 %	2,9 %
Kamba et al. 2010	425	43,8 %	42,8 %	13,4 %
Tandstad et al. 2011	1384	37,6 %	34,7 %	13,6 %
Kollmannsberger et al. 2011	545	57,4 %	29,2 %	13,4 %
Vorliegende Arbeit	40	22,5 %	65 %	12,5 %

Die Gesamt-Überlebenszeit nach einer medianen Nachbeobachtungszeit von 78 Monaten lag bei 100 % (Abbildung 1). Die in der Literatur angegebenen Daten schwanken zwischen 99 und 100 % (Osswald et al. 2009, kamba et al. 2010, Kollmannsberger et al. 2011).

6.5 Therapie der Seminome im Stadium II:

Die Standardtherapie ist die Bestrahlung der paraaortalen, ipsilateralen und iliakalen Lymphknoten mit einer Gesamtdosis von 30 Gy im klinischen Stadium II A und 36 Gy im klinischen Stadium II B. Das rezidivfreie Überleben liegt nach 6 Jahren bei circa 95% der Patienten im Stadium II A und bei 89% im Stadium II B (Classen et al. 2003). Das Gesamtüberleben beträgt 100 % (Krege et al. 2008 b). Patienten im Stadium II C sollen nach den IGCCCG-Kriterien klassifiziert und je nach der Prognosegruppe mittels einer Chemotherapie mit 3-4 Zyklen PEB behandelt werden.

In der vorliegenden Arbeit wurde insgesamt 16 Patienten das Stadium II zugeordnet. 50 % (8 von 16) der Patienten wurden mit Radiotherapie und die andere Hälfte (8 von 16) mit Chemotherapie behandelt. Ein Patient im Stadium II C wurde fälschlicherweise anstatt der empfohlenen Chemotherapie bestrahlt, ein anderer Patient im Stadium II A erhielt aus unklarem Grund zwei Zyklen Carboplatin AUC 7. Laut der Veröffentlichung von Frau Krege et al. ist die Durchführung von vier Zyklen Carboplatin AUC 7 keine sichere Therapiealternative im Stadium II (Krege et al. 2006a). Beide Patienten befinden sich nach einem Follow-up von 155 bzw. 166 Monaten in einer kompletten Remission.

Das Gesamtüberleben aller Patienten im Stadium II lag bei 94 %, dies entspricht den in der Literatur angegebenen Daten (Garcia-del-Muro et al. 2008, Hallemeier et al. 2012).

6.6 Therapie der Seminome in fortgeschrittenem Stadium:

Die Behandlung der Seminome in den fortgeschrittenen Krankheitsstadien (Stadium IIC und höher) orientiert sich an der IGCCCG-Prognose-Klassifikation und besteht aus einer Chemotherapie (IGCCCG, 1997). Somit erfolgt für Patienten im Stadium „gute Prognose“ eine Therapie mit 3 Zyklen PEB und für Patienten im Stadium „intermediäre Prognose“ und „schlechte Prognose“ eine Therapie mit 4 Zyklen PEB. Bestehen Kontraindikationen gegen Bleomycin kann Ifosfamid in Kombination mit Cisplatin und Etoposid (PEI) verabreicht werden.

Einer unserer Patienten entwickelte nach 2 Zyklen Therapie nach PEB-Schema eine interstitielle Pneumonie als Nebenwirkung von Bleomycin und daran verstarb. Gemäß der

Veröffentlichung von O'Sullivan et al. liegt die Rate an bleomycininduzierten Lungentoxizität bei 6,8 % und ohne Risikofaktoren bei 2,5 %. Die Risikofaktoren waren eine kumulative Gesamtdosis >300-360 mg, Patientenalter >40 Jahre, die vorausgegangene Strahlenbelastung der Lunge und schlechte Nierenfunktion des Patienten mit einer Kreatinin-Clearance von <80 ml/min (O'Sullivan et al. 2003).

6.7 Therapie der Nichtseminome im Stadium I:

Ähnlich wie bei den Seminomen bestehen bei den Nichtseminomen im klinischen Stadium I prinzipiell drei Therapieoptionen: die aktive Nachbeobachtung (surveillance), die adjuvante Chemotherapie mit zwei Zyklen PEB-Chemotherapie sowie eine retroperitoneale Lymphadenektomie (RLA) (Krege et al.2008). Risikofaktoren für eine spätere Metastasierung sind eine Gefäßinvasion, eine hohe Proliferationsrate (MIB-1 > 70 %) und ein Anteil von mehr als 50% eines Embryonalkarzinoms (Heidenreich und Pfister 2012). Die Gefäßinvasion ist der wichtigste prognostische Indikator für okkulte Metastasen (Albers et al. 2003). Bei Nachweis dieses Risikofaktors treten unter aktiver Nachbeobachtung bei etwa 48% der Patienten ein Rezidiv auf. Bei Fehlen dieses Risikofaktors liegt die Rezidivrate nur bei 14-22% (Krege et al. 2008). Aufgrund dieses unterschiedlichen Rezidivrisikos empfiehlt man in aller Regel Patienten ohne Risikofaktor die aktive Überwachung. Im Falle eines Rezidivs erreicht man mit 3-4 Zyklen Chemotherapie nach dem PEB-Schema eine Heilungsrate von etwa 99%. Aufgrund der Gefahr der Übertherapie von je nach Risikosituation ca 50-80% der Patienten versucht man auch bei Nichtseminompatienten, möglichst viele Patienten der Surveillance-Strategie zuzuführen. Problematisch sind vor allem, dass hier bildgebend keine Metastasen nachweisbar sind. Trotzdem kommt es bei 14-48% zu einer okkulten Metastasierung. Dies führte bis vor kurzem dazu, dass praktisch alle Patienten im Stadium I adjuvant therapiert wurden. Die Therapiestrategie mit retroperitonealer Lymphadenektomie wird primär in den neuen Leitlinien nicht mehr empfohlen, sondern es wird eine risikoadaptiertes Vorgehen bevorzugt (Albers et al. 2011).

In einer kanadische Analyse von Kollmannsberger et al. 2010 wurden 223 Patienten mit einem Nichtseminom im Stadium I zwischen 1998 und 2007 ausgewertet. Alle Patienten unabhängig von Risikofaktoren (Gefäßinvasion) wurden einer Surveillance-Strategie unterzogen. Bei 27% der Patienten lag eine Gefäßinvasion im Primärtumor vor, bei 7% ist das Vorhandensein einer Gefäßinvasion unbekannt. 49% aller Patienten hatten einen dominanten Embryonalkarzinom-Anteil. Nach einer medianen Nachbeobachtungszeit von 52 Monaten lag das krankheitsspezifische Überleben bei 100%. 26% der Patienten rezidierten während der Surveillance-Strategie, davon zeigte die Hälfte eine Gefäßinvasion. Alle

Rezidive waren nach einer Chemotherapie mit oder ohne RPLAD in Vollremission. Die Autoren schlussfolgern, dass die aktive Surveillance-Strategie für alle Patienten mit einem Nichtseminom im Stadium I unabhängig von Anwesenheit des Risikofaktors (Gefäßinvasion) eine ausgezeichnete Strategie darstellt. Zeitgleich konnte die therapiebedingte Toxizität minimiert werden. Es konnte gezeigt werden, dass die Mehrzahl der Patienten (bis zu 75%) keine aktive Therapie nach der Orchiektomie benötigen (Kollmannsberger et al. 2010).

In der vorliegenden Arbeit trat bei etwa einem Drittel (4 von 12) unserer Patienten, die keine adjuvante Therapie erhielten, eine spätere Metastasierung auf. Ein Patient lag in der Hochrisikogruppe mit einer initialen Gefäßinvasion, warum der Patient keine adjuvante Therapie erhielt, war leider nicht nachzuvollziehen. Die Rezidivchemotherapie wurde bei unseren Patienten nach dem PEB-Schema durchgeführt. Eine Rezidivchemotherapie wurde von einem Patienten (Nr. 1) jedoch immer wieder abgebrochen. Eine Remission wurde bis dato nicht erreicht. Bei einem Patienten (Nr. 5) wurde nach 3 Zyklen PEB eine klinische Vollremission erreicht. Bei ca. 50 % unserer Rezidivpatienten (2 von 4) fanden sich nach der Rezidivchemotherapie noch pulmonale Residuen. In der Literatur finden sich abhängig vom Tumorstadium nach chemotherapeutischer Behandlung metastasierter nichtseminomatöser Keimzelltumoren in der computertomographischen Verlaufskontrolle bei 20–50 % der Patienten residuelle Raumforderungen (De Wit und Kotzerke 2008). Bei unseren beiden Patienten wurde eine Residualtumorresektion durchgeführt. In der Histologie fand sich kein vitales Tumorgewebe bzw. nur Nekrosen. Bei der Durchsicht der Literatur wird in der Histologie des nichtseminomatösen Residual-Tumors nach der Chemotherapie bei 40 % Nekrose oder Fibrose, bei 50 % der Patienten reifes Teratom und bei 10 % vitaler Tumor nachgewiesen (Albers et al. 2011). Bei unvollständiger Resektion oder einem Anteil vitalen Gewebes von mehr als 10% ist eine Konsolidierung mit 2 Zyklen Chemotherapie nach PEB-Schema zu diskutieren (Bokemeyer et al. 2005, Fizazi et al. 2008, Krege et al. 2008b).

In einer Studie von der norwegisch-schwedischen SWENOTECA-Arbeitsgruppe wurde bei 745 Patienten mit einem Nichtseminom im Stadium I ein risikoadaptiertes Vorgehen untersucht. Dabei wurden die Patienten in 2 Gruppen ohne Gefäßinvasion (n=494) und mit Gefäßinvasion (n=239) unterteilt. Patienten mit Risikofaktor wurde eine adjuvante Chemotherapie mit PEB empfohlen. Patienten ohne Gefäßinvasion wurden eine Surveillance-Strategie oder ein Zyklus einer adjuvanten Chemotherapie mit PEB angeboten. Nach einer medianen Nachbeobachtungszeit von 4,7 Jahren lag die Gesamt-Rezidivrate bei 6,8%. In der Gruppe ohne Risikofaktor betrug die Rezidivrate unter der Surveillance-Strategie nach einer medianen Nachbeobachtungszeit von 5 Jahren ca. 13,5% und unter einer Chemotherapie mit einem Zyklus PEB-Chemotherapie ca. 1,3% nach einer medianen Nachbeobachtungszeit von 4,1 Jahren. In der Gruppe mit Risikofaktor lag die Rezidivrate

unter einer Chemotherapie mit einem Zyklus PEB bei 3,2% nach einer medianen Nachbeobachtungszeit von 4,8 Jahren und unter der Surveillance-Strategie bei 41,7 % nach einer medianen Nachbeobachtungszeit von 5,3 Jahren. Die Patienten mit Risikofaktor erlitten nach 2 Zyklen einer postoperativen Chemotherapie mit PEB nach einer medianen Nachbeobachtungszeit von 5 Jahren kein Rezidiv. Die Rezidive konnten mit einer Salvage-Chemotherapie behandelt werden. Das Gesamtüberleben lag bei 98,8%. Die Autoren schlussfolgern, dass bei Patienten mit einem Nichtseminom im Stadium I mit positivem Risikofaktor (Gefäßinvasion) keine Surveillance-Strategie, sondern ein Zyklus nach PEB-Schema empfohlen werden sollte (Tandstad et al. 2009).

In der vorliegenden Analyse wurden etwa zwei Drittel (24 von 36) unserer Patienten adjuvant mit 2 Zyklen Chemotherapie nach PEB-Schema behandelt. Bei ca. 41 % (10 von 24) dieser Patienten lag keine Gefäßinvasion vor. Allerdings lag bei 11 der 24 Patienten ein initiales Tumorstadium I vor mit fehlender kinetiktgerechter Tumormarkernormalisierung. Diese Patienten wurden fälschlicherweise mit 2 statt 3 Zyklen Chemotherapie nach PEB-Schema gemäß Leitlinien behandelt (Krege et al 2008, Albers et al. 2011). Keiner dieser Patienten erlitt ein Rezidiv nach medianer Nachbeobachtungszeit von 72 Monaten. Die Gesamt-Überlebenschance lag bei 100 % (Abb. 2).

Tab. 15: Ergebnisse der Studien zur postoperativen Strategie bei Patienten mit Nichtseminomen im Stadium I:

Autor/Jahr	Patientenzahl	Surveillance	PRPLAN	Chemotherapie
Hartmann et al. 1999	78	6,4 %	12,8 %	80,8 %
Osswald et al. 2006	175	41%	56%*	34,7%**
Seseke et al. 2008	52	11, 5	13,5 %	75 %
Vorliegende Arbeit	36	33,3 %	0	66, 6 %

*± Chemotherapie und/oder Bestrahlung, **±Bestrahlung

Die oben stehende Tabelle stellt eine Übersicht über die häufig angewandten postoperativen Therapien bei Patienten mit Nichtseminomen im Stadium I dar.

Die German Testicular Study Group untersuchte in einer randomisierten Studie bei 382 Patienten die Effektivität eines Zyklus adjuvanter PEB-Chemotherapie (Cisplatin, Etoposid, Bleomycin) im Vergleich zu retroperitonealer Lymphadenektomie. Die adjuvante Chemotherapie konnte die Rezidivrate signifikant auf 1,1% im Vergleich zu 7,5% bei Durchführung einer retroperitonealen Lymphadenektomie senken (Albers et al. 2008). Eine weitere randomisierte Studie an 573 Patienten mit einem Nichtseminom im Stadium I vergleicht einen adjuvanten Zyklus PEB-Chemotherapie mit der retroperitonealen Lymphadenektomie (RLA). Es zeigte sich nach einer medianen Nachbeobachtungszeit von 4,7 Jahren eine signifikant geringere Rezidivrate in der PEB-Gruppe. Ob ein Zyklus PEB eine erhöhte Gefahr von Spätrezidiven nach sich zieht, ist aus der vorliegenden und den bisher publizierten Studien mit einer medianen Nachsorgezeit über 5 Jahre, die ebenfalls nur 1 Zyklus PEB erhielten, nicht erkennbar (Hartmann et al. 2009). In einer Veröffentlichung von Westermann et al. im Jahr 2008 schlussfolgern die Autoren, dass ein Zyklus PEB (Bleomycin, Etoposid und Cisplatin) das Rezidivrisiko bei Patienten in der Hochrisikogruppe mit einem Nichtseminom im Stadium I (Gefäßinvasion und $\geq 50\%$ Embryonales Karzinom) nach einer medianen Nachbeobachtungszeit von 99 Monaten effektiv verringert. Es hat nur minimale Nebenwirkungen und kann eine wertvolle Alternative zur retroperitonealen Lymphknoten-Dissektion sein (Westermann et al. 2008).

Um die Effektivität der Chemotherapie mit einem Zyklus PEB im Vergleich zu zwei Zyklen zu vergleichen, werden Patienten mit Gefäßinvasion derzeit in der German Testicular Cancer Study Group Studie (AUO 10/94) zwischen 1 und 2 Zyklen PEB als adjuvante Therapie randomisiert.

Bei ca. 53 % (19 von 36) unserer Patienten im Stadium I lag ein Stadium S mit Tumormarkererhöhung vor. Bei drei Patienten war die postoperative Tumormarkerbestimmung nicht zu eruieren. 13 der 19 Patienten erhielten nur zwei Zyklen Chemotherapie nach PEB-Schema. Die restlichen sechs Patienten wurden lediglich engmaschig kontrolliert. Nur zwei der sechs Patienten erlitten ein Rezidiv. In der gesichteten Literatur ist von einer retroperitonealen Lymphknotenmetastase bei bis zu 87 % der Patienten mit persistierenden pathologischen Hodentumormarkern im Stadium I nach Orchiektomie auszugehen (Albers et al. 2011). Hier ist eine adjuvante Chemotherapie mit drei Zyklen PEB indiziert. Eine Therapiealternative stellt die retroperitoneale Lymphadenektomie dar, vor allem bei Abwesenheit von Gefäßinvasion (Albers et al. 2011).

6.8 Therapie der Nichtseminome im Stadium II A/B:

Im Gegensatz zum Stadium I ist die Therapie in den Stadien IIA/B sehr viel standardisierter. Im Marker-negativen Stadium II A wird die aktive Nachbeobachtung und im Falle eines Progresses die retroperitoneale Lymphadenektomie empfohlen, im Stadium II B eine Chemotherapie mit drei Zyklen nach dem PEB-Schema. Die Heilungsrate liegt dabei bei 100% (Lerner et al. 1995). Unsere elf Patienten im Stadium II wurden alle chemotherapiert. Die Heilungsrate lag bei 100%.

In einer nicht randomisierten Studie zeigten Stephenson et al. bei Patienten mit einem Nichtseminom im Stadium II unter adjuvanter Chemotherapie ein krankheitsspezifisches Überleben von ca. 100 % (Stephenson et al. 2007). Der Vorteil der adjuvanten Chemotherapie im Stadium II ist u. a. durch mehrere Studien belegt, da die Rezidivrate nach einer retroperitonealen Lymphadenektomie zwischen 30-50 % und nach einer adjuvanten Chemotherapie zwischen 0-7 % liegt (Albers et al. 2011, Krege et al. 2008b).

6.9 Therapie der fortgeschrittenen Stadien:

Die Therapie in den fortgeschrittenen Stadien besteht in 3-4 Zyklen einer Chemotherapie nach dem PEB-Schema und richtet sich nach den prognostischen Faktoren der IGCCCG-Klassifikation. Je nach Prognose wird dabei eine Heilungsrate von 50 bis 90% erreicht.

Auch unsere sieben Patienten mit einem fortgeschrittenen Nichtseminom wurden chemotherapeutisch behandelt. Ein Patient verstarb sehr rasch an einer Einblutung in eine intracerebrale Metastase, ein weiterer Patient entwickelte nach einer initialen Vollremission ein Rezidiv, welches durch eine Hochdosischemotherapie mit Retransfusion peripherer autologer Blutstammzellen erfolgreich behandelt wurde. In der Literatur entwickeln etwa 10% aller Patienten in fortgeschrittenen Erkrankungsstadien eines Hodentumors eine zerebrale Metastasierung mit einer langfristigen Überlebenschance von etwa 30 bis 40% bei primärer Metastasierung (Krege et al 2008b, Albers et al 2011).

Im Vergleich zu den Literaturdaten ist die Heilungsrate von 86% in unserem Patientengut hervorragend. Die in der Literatur angegebenen 5-Jahre Überlebenszeit ist abhängig von der Prognosegruppe nach IGCCCG-Klassifikation. Für die günstige Prognosegruppe liegt die 5-Jahre-Überlebenszeit bei 92 % bzw 86% für Nichtseminome und Seminome (International Germ Cell Cancer Collaborative Group 1997). Aufgrund der niedrigen Patientenzahl sind diesbezüglich unsere Daten mit den angegebenen Daten aus der Literatur nicht zu vergleichen. Bezüglich der Therapietoxizität war der Einfluss auf das hämatologische System bei dem PEI-Regime signifikant höher (Hinton et al. 2003, De Wit et al. 1998).

6.10 Langzeitkomplikation der Therapie bei testikulären Keimzelltumoren:

In der Veröffentlichung von Huddert et al. im Jahr 2003 wurde ein erhöhtes Risiko für KHK nach einer Nachbeobachtungszeit von 10 Jahren gezeigt mit 10% nach einer Bestrahlung bzw. 6,7% nach einer Chemotherapie (Huddart et al. 2003). Das 20-Jahre Risiko für eine KHK betrug in der Publikation von Haugnes et al. ca. 8 % nach einer Chemotherapie (Haugnes et al. 2010) und lag somit deutlich niedriger als in einer holländischen Studie mit 18 % (van den Belt-Dusebout et al. 2006). Eine mögliche Erklärung dafür ist die Einbeziehung von Patienten, die an einer mit Herzinsuffizienz oder Rhythmusstörung litten. Darüber hinaus kamen in der holländischen Studie anthrazyklinhaltige Therapieschemata aus der 60er und Anfang 70er Jahren zur Anwendung. Dieckmann et al. publizierten eine geschätzte Rate an schweren Kardiovaskulären Ereignissen und Myokardinfarkt während einer Chemotherapie bei Hodentumorpatienten von 0,3%, wobei die Patienten mit KHK-Risikofaktoren ein deutlich erhöhtes Risiko zeigten (Dieckmann et al. 2010).

Das Risiko für ein metabolisches Syndrom nach einer Chemotherapie bei Hodentumorpatienten beträgt ca. 40%, wobei dies mit einem Testosteronmangel assoziiert ist (Haugnes et al. 2007). Die Fertilitätsrate ist bei Patienten nach einer Cisplatin-basierten Chemotherapie mit 75% niedriger als nach einer Bestrahlung mit 85% (Huddart et al. 2005). Im Gegensatz dazu wurde von Huyghe et al. eine Publikation veröffentlicht, bei der die Fertilität nach einer Fertilitätstherapie in der Chemotherapiegruppe mit 80% deutlich höher lag als in der Bestrahlungsgruppe mit 65% (Huyghe et al. 2004).

In einer Untersuchung von Bokemeyer und Schmoll im Jahr 1993 zeigte sich ein höheres Risiko für die Entwicklung einer sekundären Neoplasie nach einer Bestrahlung bei Hodentumorpatienten als nach einer Chemotherapie (Bokemeyer und Schmoll 1993). In einer großen internationalen Studie mit 40.756 Hodentumorpatienten wurde bei 2285 Patienten (5,6%) mindestens ein solider Tumor gefunden. Dies war statistisch signifikant nach 10 Jahren Nachbeobachtungszeit. Das kumulative Risiko für das Auftreten einer Zweitneoplasie bei Seminom- und Nichtseminompatienten lag nach 40 Jahren Beobachtungszeit bei 36% bzw. 31% im Vergleich zu 23% für die allgemeine Bevölkerung (Travis et al. 2005). In einer Analyse von 2703 Keimzelltumor-Überlebenden von Horwich et al. aus dem Jahr 2010 fanden sich nach einer medianen Nachbeobachtungszeit von 18 Jahren 385 Zweitmalignome bei 354 Patienten (13%) nach einer adjuvanten Bestrahlung (Horwich et al. 2010). In einer weiteren schwedischen Studie zeigte sich bei 5533 Überlebenden mit Seminomen und Nichtseminomen eine Rate an Zweitneoplasien von insgesamt 6,7% (Hemminki et al. 2010).

7 Zusammenfassung:

Ziel dieser Arbeit war es, die Behandlungsstrategie der testikulären Keimzelltumoren in unseren Krankenhaus mittlere Größe (Franziskus Hospital Bielefeld) zu ermitteln und mit den internationalen Standards und den evidenzbasierten Leitlinien zu vergleichen, Abweichungen aufzuzeigen und die Versorgungsqualität zu verbessern. Zu diesem Zweck wurden die Daten von 112 Patienten ausgewertet, die im Zeitraum von Juli 1997 bis Dezember 2009 aufgrund eines testikulären Keimzelltumors im Franziskus Hospital zu Bielefeld betreut wurden.

Der Krankheitsverlauf der 112 Patienten wurde anhand der Krankenunterlagen der Klinik und durch eine telefonische Befragung der Patienten selbst oder der weiterbehandelnden Ärzte möglichst lückenlos vervollständigt. Nach der Sammlung der Daten erfolgte die statistische Auswertung und Analyse.

3 Patienten sind während der Therapie bzw. im Beobachtungszeitraum verstorben. Dies entspricht einer Letalität von 2,7%. Insgesamt 8 (7,1 %) Patienten erlitten ein Rezidiv. Nach einem medianen Nachbeobachtungszeitraum von 70 Monaten waren etwa 97 % der Patienten am Leben und tumorfrei. Das Gesamtüberleben lag bei 97% bzw. 98% für seminomatöse und nichtseminomatöse Keimzelltumoren.

Insgesamt lag zum Teil bei einigen Patienten ein initialer Therapiefehler bzw. eine von der aktuellen Leitlinie abweichende Therapie vor. Keiner dieser Patienten ist an der Über- oder Untertherapie verstorben. Bezüglich der akuten Toxizität wurde die Therapie von fast allen Patienten relativ gut vertragen, zwei Patienten verstarben jedoch. Ein Patient verstarb an einer interstitiellen Pneumonitis. Der andere Patient nach dem 1. Zyklus PEB im Rahmen einer Dekompensation bei bekannter fortgeschrittener Leberzirrhose. Über die Langzeit-Toxizität hatten wir keine Information, da die Kontrolluntersuchungen hauptsächlich von den Hausärzten bzw. niedergelassenen Urologen durchgeführt wurde und diese Informationen größtenteils nicht verfügbar waren.

Die vorliegenden Ergebnisse legen die Schlussfolgerung nahe, dass sich sowohl unsere Patientencharakteristika als auch die Behandlungsergebnisse mit den in der Literatur mitgeteilten Ergebnissen verglichen lassen, insbesondere durch die konsequente Einhaltung der interdisziplinären, EBM-basierten Leitlinien zur Diagnostik und Therapie des testikulären Keimzelltumors.

8 Literaturverzeichnis:

- (1) Albers P, Bierhoff E, Neu D, et al. (1997) MIB-1 immunohistochemistry in clinical stage I nonseminomatous testicular germ cell tumors predicts patients at low risk for metastasis. *Cancer* 79: 1710–1716
- (2) Albers P und Weißbach L. (1997) Maligne Hodentumoren. In: Zeller WJ, Hausen H zur, Hrsg. *Onkologie: Grundlagen -Diagnostik -Therapie -Entwicklungen*. Landsberg/Lech: ecomed - Losebl.-Ausgab.,: 1-13
- (3) Albers P, Dommer K, Müller SC, (1998) Hodentumoren Todesfälle und Rezidive nach inadäquater Therapie, *Urologe [A]* 37: 625-628
- (4) Albers P (2002): Diagnostik und Therapie von Hodentumoren. *Urologe A*.; 41:374-387
- (5) Albers P, Siener R, Kliesch S. et al. (2003) Risk factors for relapse in clinical stage I non-seminomatous testicular germ cell tumors: results of the German Testicular Cancer Study Group Trial. *J Clin Oncol* 21:1505–1512
- (6) Albers P, Siener R, Krege S et al. (2008) German Testicular Cancer Study Group (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
- (7) Albers P., Albrecht W., Algaba F, et al. (2011) EAU Guidelines on Testicular Cancer: 2011 Update: *EUROPEAN UROLOGY* 60 304–319
- (8) Alomary I, Samant R, Gallant V, et al. (2006) Treatment of stage I seminoma: a 15-year review. *UrolOncol.* 24(3):180-3 [Abstrakt]

- (9) Aparicio J, Germa JR, del Muro XG et al. (2005) Risk-adapted management for patients with clinical stage I seminoma: the second Spanish Germ Cell Cancer Cooperative Group Study. *J Clin Oncol* 23: 8717–8723
- (10) Aparicio J, Maroto P, del Muro XG, et al. (2011) Risk-adapted treatment in clinical stage I testicular seminoma: the third Spanish Germ Cell Cancer Group study. *J Clin Oncol*. 2011 Dec 10;29 (35):4677-4681
- (11) Bamberg M, Schmidberger H, Meisner C, et al. (1999) Radiotherapy for stage I, IIA/B testicular seminoma. *Int J Cancer* 83:823-7
- (12) Biermann K., (2011) Carcinoma in situ des Hodens Prädisposition, Evolution und Frühdetektion; *Pathologe [Suppl 2]* 32:232–236
- (13) Bokemeyer C., Beyer J., Heidenreich A. (2005); Behandlung von Patienten mit metastasierten Hodentumoren; *Dtsch Ärztebl*; 102(47): A 3271-3275
- (14) Bokemeyer C und Schmoll HJ (1993) Secondary neoplasms following treatment of malignant germ cell tumors. *J Clin Oncol*. 11(9):1703-9.
- (15) Bonet AS, Muñoz-Delgado EG, Vico FJ, et al. (2011) Analysis of clinical-pathologic variables, staging and prognostic groups, and therapeutic results of 106 germ-cell testicular tumors. *Arch Esp Urol.*; 64(10):972-80.
- (16) Bray F, Richiardi L, Ekbom A, et al. (2006) Do Testicular Seminoma and Nonseminoma Share the Same Etiology? Evidence from an Age-Period-Cohort Analysis of Incidence Trends in Eight European Countries, *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*; 15 (4):652–8
- (17) Cavalli F, Monfardini S, Pizzocaro G (1980) Report on the international workshop on staging and treatment of testicular cancer. *Eur J Cancer* 16:1367–1372
- (18) Classen J, Schmidberger H, Meisner C, et al. (2003) Radiotherapy for stages IIA/B testicular seminoma: final report of a prospective multicenter clinical trial. *J Clin Oncol*; 21:1101–6

- (19) De Wit R, Stoter G, Sleijfer DT, et al. (1998) Four cycles of BEP versus four cycles of VIP in patients with intermediate-prognosis metastatic testicular nonseminoma: a randomized study of the EORTC Genitourinary Tract Cancer Cooperative Group. European Organization for Research and Treatment of Cancer, Br J Cancer 1998; 78: 828-832
- (20) De Wit M und Kotzerke J., (2008) FDG-PET bei Keimzelltumoren, Onkologe 14:581–586
- (21) Dieckmann KP, Claßen J, Loy V, et al. (2005) Präkanzerose der Hodentumoren: Testikuläre intraepitheliale Neoplasie. Dtsch Arztebl 102 45, A 3106–3109
- (22) Dieckmann KP, Gerl A, Witt J, et al. (2010) German Testicular Cancer Study Group. Myocardial infarction and other major vascular events during chemotherapy for testicular cancer. Ann Oncol.; 21:1607-11.
- (23) Eble JN., Sauter G., Epstein JI, et al. (2004) WHO classification of tumours. Pathology and genetics. Tumours of the urinary system and male genital organs. (IARC Press, Lyon, France, 2004)]
- (24) Fizazi K, Oldenburg J, Dunant A, et al. (2008) Assessing prognosis and optimizing treatment in patients with postchemotherapy viable nonseminomatous germ-cell tumors (NSGCT): results of the sCR2 international study. Ann Oncol; 19(2):259-264.
- (25) Forman D, Oliver RTD, Brett AR, et al. (1992) Familial testicular cancer: a report of the UK family register; estimation of risk and HLA-class I sib-pair-analysis. Br J Cancer 65: 255-262
- (26) Forman D, and Moller H, (1994) Testicular cancer. Cancer Surv, 19-20: 323-341
- (27) Germà-Lluch JR, Garcia del Muro X, Maroto P, et al. (2002) Clinical pattern and therapeutic results achieved in 1490 patients with germ-cell tumours of the testis: the experience of the Spanish Germ-Cell Cancer Group (GG), Eur Urol. 42(6):553-563
- (28) Garcia-del-Muro X., Maroto P., Gumà J., et al. (2008);. Chemotherapy as an alternative to radiotherapy in the treatment of stage IIA and IIB testicular seminoma: a Spanish Germ Cell Cancer Group Study. J Clin Oncol 26: 5416 – 5421

- (29) Greene MH, Kratz CP, Mai PL, et al. (2010) Familial testicular germ cell tumors in adults: 201 summary of genetic risk factors and clinical phenotype. *Endocr Relat Cancer*; R 109-21.
- (30) Hallemeier CL, Pisansky TM, Davis BJ, et al (2012) Long-term outcomes of radiotherapy for stage II testicular seminoma—the Mayo Clinic experience *Urol Oncol*. [Abstrakt]
- (31) Hartmann JT, Albrecht C, Schmoll H-J et al. (1999) Long-term effects on sexual function and fertility after treatment of testicular cancer, *British Journal of cancer* 80(5/6), 801-807
- (32) Hartmann M, Siener R, Krege S, et al. (2009) Results of the randomised phase III study of the German Testicular Cancer Study Group. Retroperitoneal lymphadenectomy versus one cycle BEP as adjuvant therapy for non-seminomatous testicular tumours in clinical stage I, *Urologe A*. 48(5):523-8.
- (33) Haugnes HS, Wethal T, Aass N, et al. (2010) Cardiovascular risk factors and morbidity in long-term survivors of testicular cancer: a 20-year follow-up study. *J Clin Oncol*. 28(30):4649-57
- (34) Haugnes HS, Aass N, Fosså SD, et al. (2007) Components of the metabolic syndrome in long-term survivors of testicular cancer. *Ann Oncol*. 18(2):241-8
- (35) Heidenreich A, Sesterhenn IA, Mostofi FK, et al. (1998) Prognostic risk factors that identify patients with clinical stage I nonseminomatous germ cell tumors at low risk and high risk for metastasis. *Cancer* 83: 1002–1011
- (36) Heidenreich A und Olbert P. (2002) Testicular Cancer. In: *Textbook of Men`s Health*, edited by Bruno Lunenfeld and Louis Gooren, The Parthenon Publishing Group, London, UK, pp 121-139
- (37) Heidenreich A und Albers P, (2003) Primärtherapie des Hodentumors und Prognosefaktoren nichtseminomatöser Keimzelltumoren im klinischen Stadium I, *Onkologie* 2003 · 9:968–972

- (38) Heidenreich A. (2004) Therapieoptionen des Seminoms im klinischen Stadium I–IIA/B, *Onkologie* 10:1353–1363
- (39) Heidenreich A, Bokemeyer C, Souchon R. (2009); Stadienspezifische Therapie testikülärer Keimzelltumoren, *Urologe* 48:377-385
- (40) Heidenreich A und Pfister D. (2012) Management of patients with clinical stage I nonseminomatous testicular germ cell tumours: active surveillance versus primary chemotherapy versus nerve sparing retroperitoneal lymphadenectomy. *Arch Esp Urol.* 65(2):215-26.
- (41) Hemminki K., Liu H., Sundquist J. et al. (2010) Second cancers after testicular cancer diagnosed after 1980 in Sweden, *Annals of Oncology* 21: 1546–1551
- (42) Hinton S, Catalano PJ, Einhorn LH, et al. (2003) Cisplatin, etoposide and either bleomycin or ifosfamide in the treatment of disseminated germ cell tumors. *Cancer ;* 97: 1869-1875
- (43) Honecker F., Souchon R., Krege S. et al. (2010); Multimodale Therapiekonzepte von Keimzelltumoren; *Internist* 51:1382–1387
- (44) Horwich A, Fossa SD, Stenning SP, et al. (2010) Risk of second cancers among a cohort of 2,703 long-term survivors of testicular seminoma treated with radiotherapy *J Clin Oncol.*28:15s.
- (45) Huddart RA, Norman A, Shahidi M, et al. (2003) Cardiovascular disease as a long-term complication of treatment for testicular cancer. *J Clin Oncol.* ;21(8):1513-23
- (46) Huddart RA, Norman A, Moynihan, et al. (2005) Fertility, gonadal and sexual function in survivors of testicular cancer. *British Journal of Cancer* 93, 200-207
- (47) Huyghe E, Matsuda T, Daudin M, et al. (2004) Fertility after testicular cancer treatments: results of a large multicenter study. *Cancer.* 15; 100 (4):732-7.
- (48) International Germ Cell Cancer Collaborative Group (IGCCCG) (1997) The International Germ Cell Consensus Classification: a prognostic factor based staging system for metastatic germ cell cancer. *J Clin Oncol* 15: 594 – 603

- (49) Kaatsch P, Barnes B, et al. Robert Koch-Institut (Hrsg.) (2012): Krebs in Deutschland 2007/2008. Berlin [Online im Internet.] URL: http://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/kid_2012/krebs_in_deutschland_2012.pdf?__blob=publicationFile, [Stand: 18.05.2012, 23:00]
- (50) Kamba T, Kamoto T, Okubo K, et al. (2010) Outcome of different post-orchietomy management for stage I seminoma: Japanese multi-institutional study including 425 patients. *Int J Urol.* 17(12):980-7
- (51) Kaplan EL und Meier P (1958) Nonparametric estimations from incomplete observations. *J Am Stat Assoc* 53:457-481
- (52) Klatte T, de Martino M, Arensmeier K, et al. (2008) Management and outcome of bilateral testicular germ cell tumors: a 25-year single center experience. *Int J Urol.* 15(9):821-6
- (53) Kliesch S. (2004) Diagnostik und Primärtherapie des Hodentumors; *Urologe [A]* 43:1494–1499
- (54) Kollmannsberger C, Moore C, Chi KN, et al. (2010) Non-risk-adapted surveillance for patients with stage I nonseminomatous testicular germ-cell tumors: diminishing treatment-related morbidity while maintaining efficacy. *Ann Oncol.* 21(6):1296-301
- (55) Kollmannsberger C, Tyldesley S, Moore C, et al. (2011) Evolution in management of testicular seminoma: population-based outcomes with selective utilization of active therapies, *Ann Oncol.* ;22(4):808-14
- (56) Korde LA, Premkumar A, Mueller C, et al. (2008) Increased prevalence of testicular microlithiasis in men with familial testicular cancer and their relatives. *Br J Cancer.* 99(10):1748-53
- (57) Krege S, Boergermann C, Baschek R, et al. (2006a) Single agent carboplatin for CS IIA/B testicular seminoma: A phase II study of the German Testicular Cancer Study Group (GTCSG). *Ann Oncol* 17:276-280

- (58) Krege S., Hartmann J.T., Rübber H. (2006b); Chemotherapie des Hodentumors; Urologe 45: 600-604
- (59) Krege S., Beyer J., Souchon R., et al. (2008a) European consensus conference on diagnosis and treatment of germ cell cancer: a report of the second meeting of the european germ cell cancer consensus group (egcccg): part i. Eur Urol, 53 (3): 478–496
- (60) Krege S., Beyer J., Souchon R., et al. (2008b) European consensus conference on diagnosis and treatment of germ cell cancer: a report of the second meeting of the european germ cell cancer consensus group (egcccg): part ii. Eur Urol, 53 (3): 497–513
- (61) Krege S, Albers P, Heidenreich A. et al. (2011) Markersysteme beim Hodentumor; Urologe 2011 · 50:313–321
- (62) Langenkamp S und Albers P, (2007) Hodenkarzinom- gibt es eine Indikation für eine adjuvante oder neoadjuvante Systemtherapie?: Urologe 46: 1389-1394
- (63) Langenkamp S und Albers P, (2008) Therapie des Nichtseminoms im Stadium I; Onkologie 14:569–574
- (64) LaVecchia C, Bosetti C, Lucchini F, et al. (2010) Cancer mortality in Europe, 2000-2004, and an overview of trends since 1975. Ann Oncol. 6:1323-60.
- (65) Lerner SE, Mann BS, Blute ML, et al. (1995) Primary chemotherapy for clinical stage II nonseminomatous germ cell testicular tumors: selection criteria and long-term results, Mayo Clin Proc. 70(9):821-8
- (66) Lacson JCA, Carroll JD, Tuazon E, et al. (2012) Population-Based Case-Control Study of Recreational Drug Use and Testis Cancer Risk Confirms an Association Between Marijuana Use and Nonseminoma Risk. Cancer Volume 118, Issue 21, pages 5374–5383
- (67) Lorch A, Albers P, Winter C, et al. (2011) Hochdosischemotherapie und Residualtumorresektion bei Patienten mit Hodentumor; Urologe 50: 1047–1054

- (68) Mikuz G., (2008) Hodentumoren: Prognostische Faktoren; Pathologe 2008 · [Suppl 2] 29:270–272
- (69) Mostofi FK und Sesterhenn IA, (1998) Histological typing of testis tumours. 2nd ed. WHO International Histological Classification of Tumours. Springer, Berlin Heidelberg New YorkTokyo]
- (70) Motzer RJ, Cooper K, Geller NL, et al. (1990) The role of ifosfamide plus cisplatin-based chemotherapy as salvage therapy for patients with refractory germ cell tumors. Cancer 15;66(12):2476-81
- (71) Nichols CR, Catalano PJ, Crawford ED, et al. (1998) Randomized comparison of cisplatin and etoposide and either bleomycin or ifosfamide in treatment of advanced disseminated germ cell tumors: an Eastern Cooperative Oncology Group, Southwest Oncology Group, and Cancer and Leukemia Group B Study. J Clin Oncol. 16(4):1287-93.
- (72) Oliver RT, Mead GM, Rustin GJ, et al. (2011) Randomized Trial of Carboplatin Versus Radiotherapy for Stage I Seminoma: Mature Results on Relapse and Contralateral Testis Cancer Rates in MRCTE19/EORTC 30982 Study (ISRCTN27163214), J Clin Oncol. 2011 Mar 10;29(8):957-62
- (73) Osswald M, Harlan LC, Penson D, et al. (2009) Treatment of a Population Based Sample of Men Diagnosed with Testicular Cancer in the United States, Urol Oncol. ; 27(6): 604–610
- (74) O'Sullivan JM, Huddart RA, Norman AR, et al. (2003) Predicting the risk of bleomycin lung toxicity in patients with germ-cell tumours, Ann Oncol; 14:91-96
- (75) Papachristofilou Von Alexandros und Vetter Marcus (2010) Hodentumoren: von der Diagnose bis zur Therapie; In I Fo I Onkologie ;13(6):40
- (76) Purdue MP, Devesa SS, Sigurdson AJ, et al. (2005) International patterns and trends in testis cancer incidence. Int J Cancer 115: 822–827

- (77) Sato S., Tanaka T., Takahashi A, et al. (2010) Late Recurrence and Second Primary Malignancy among 139 Patients with Germ Cell Tumors: Long-term Outcome of the Disease in a Single-center Experience, *Jpn J Clin Oncol* ;40(2)157–162
- (78) Schmoll HJ, Souchon R, Krege S, et al. (2004) European consensus on diagnosis and treatment of germ cell cancer: a report of the European Germ Cell Cancer Consensus Group (EGCCCG). *Ann Oncol*15: 1377-1399
- (79) Seseke S., Bierwirth S., Strauss A., et al. (2008) long-term clinical outcome in patients with stage-I nonseminomatous germ cell cancer. A critical review of own treatment modalities in a retrospective study, *Int Braz J Urol.*; 34: 715-24
- (80) Sobin LH, Gospodariwicz M, Wittekind C, et al. (2009) TNM classification of malignant tumors. In: UICC International Union Against Cancer, ed. 7. New York, NY: Wiley-Blackwell; p. 249–54
- (81) Souchon R und Claßen J, (2007) Maligne Keimzelltumoren des Hodens, Frühe Stadien, *Onkologie* 13:1029–1044
- (82) Steiner H, Scheiber K, Berger AP., et al. (2011) Retrospective multicentre study of carboplatin monotherapy for clinical stage I seminoma: *BJU International* Volume 107, Issue 7:1074-1079
- (83) Stephenson AJ, BosIGJ, Motzer RJ, (2007) Non-randomized comparison of primary chemotherapy and retroperitoneal lymph node dissection for clinical stage IIA and IIB nonseminomatous germ cell testicular cancer, *J Clin Oncol.* 25(35):5597-602
- (84) Tandstad T, Dahl O, Cohn-Cedermark G, et al. (2009) Risk-adapted treatment in clinical stage I nonseminomatous germ cell testicular cancer: the SWENOTECA management program, *J Clin Oncol.* 27(13):2122-8
- (85) Tandstad T, Smaaland R, Solberg A, et al. (2011) Management of seminomatous testicular cancer: a binational prospective population-based study from the Swedish norwegian testicular cancer study group. *J Clin Oncol.* 2011 Feb 20;29(6):719-25
- (86) Tollerud DJ, Blattner WA, Fraser MC, et al. (1985) Familial testicular cancer and urogenital developmental abnormalities. *Cancer*; 55: 1849-1854

- (87) Travis LB., Curtis RE., Storm H. et al. (1997) Risk of Second Malignant Neoplasms Among Long-term Survivors of Testicular Cancer, *Journal of the National Cancer Institute*, 89:1429–39
- (88) Travis LB., Fosså SD., Schonfeld SJ. et al. (2005) Second Cancers Among 40 576 Testicular Cancer Patients: Focus on Long-term Survivors, *Journal of the National Cancer Institute*; 97:1354–65
- (89) Van den Belt-Dusebout AW, Nuver J, De Wit R, et al. (2006) Long-term risk of cardiovascular disease in 5-year survivors of testicular cancer. *J Clin Oncol*. 24(3):467-75
- (90) Warde P, Specht L, Horwich A et al. (1996) Prognostic factors for relaps in stage I seminoma managed by surveillance: a pooled analysis. *J Clin Oncol* 122: 63–66
- (91) Westermann DH, Schefer H, Thalmann GN, et al. (2008) Long-term followup results of 1 cycle of adjuvant bleomycin, etoposide and cisplatin chemotherapy for high risk clinical stage I nonseminomatous germ cell tumors of the testis, *J Urol*. 179 (1) :163-6. (Abstrakt)
- (92) Williams SD, Birch R, Einhorn LH et al. (1987) Treatment of disseminated germ-cell tumors with cisplatin, bleomycin and either vinblastine or etoposide. *N Engl J Med* 316: 1435–1440
- (93) Wittekind C., Neid M. (2003) Hodentumoren, *Onkologie* 9, 937-942
- (94) Wittekind C., (2008) Biologie und Pathologie von Keimzelltumoren des Hodens; *Onkologie* 14:602–610

9 Danksagung

Mein herzlicher Dank gehört Herrn Prof. Dr. med. H.-J. Weh für die Überlassung des Themas und für die wissenschaftliche, kritische, kulinarische und nicht zuletzt freundschaftliche Unterstützung bis zum Gelingen dieser Arbeit.

Mein ganz besonderer Dank gilt Herrn Prof. Dr. med. Walter Fiedler für die weitere Unterstützung und Betreuung dieser Arbeit. Seine vielen guten Ratschläge haben wesentlich zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen, und er war immer bereit, sich für Fragen und Probleme ausführlich Zeit zu nehmen.

Lieber Dank auch an meine Oberärztin Frau Dr. med. Janet Williams, die mir vor allem mit ihrer Ratschläge für die Sprachlichen und grammatischen Formulierung geholfen hat.

Ebenfalls möchte ich herzlich den beteiligten Patienten und niedergelassenen Kollegen in und um Bielefeld für ihre Mithilfe danken, die damit die Arbeit ermöglichten.

Mit Leib und Seele danke ich meiner Frau Hafedha für die ununterbrochene moralische Unterstützung. Ein Dankeschön an meinen süßen Kinder Safwan und Amr.

10 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 an einem Fachvertreter an einer anderen Hochschule zur Überprüfung vorgelegt oder mich anderweitig um Zulassung zur Promotion beworben habe.

Bielefeld, den 22.03.2013

Yousef Al-Fareh