

UNIVERSITÄTSKLINIKUM HAMBURG-EPPENDORF

Martini-Klinik am UKE GmbH

Direktor
Prof. Dr. Markus Graefen

Testikuläre Keimzelltumoren: Eine Analyse der klinischen Erscheinungsformen und Stadien bei Erstdiagnose

Dissertation

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

vorgelegt von:

Hanna Juliane Richter-Simonsen

aus Freiburg im Breisgau

Hamburg 2019

**Angenommen von der
Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg am: 01.04.2020**

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

Prüfungsausschuss, der/die Vorsitzende: PD Dr. Hendrik Isbarn

Prüfungsausschuss, zweite/r Gutachter/in: PD Dr. Armin Soave

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung	Seite 5-9
2. Material und Methoden	Seite 10-14
2.1 Kriterien für die Patientenauswahl	Seite 10-11
2.2 Untersuchte Parameter	Seite 11-13
2.3 Methodik der statistischen Auswertung	Seite 13-14
3. Ergebnisse	Seite 15-30
4. Diskussion	Seite 31-47
4.1 Alter	Seite 32-33
4.2 Histologieverteilung Seminom/Nichtseminom/Teratom	Seite 33-36
4.3 Verteilung der klinischen Stadien	Seite 36-40
4.4 Vergleich Seminome versus Nichtseminome	Seite 40-42
4.5 Größe des Primärtumors	Seite 42-44
4.6 Vergleich ältere versus jüngere Patienten	Seite 44-45
4.7 Methodenkritische Aspekte der Studie	Seite 46
4.8 Schlussfolgerungen	Seite 46-47
5. Zusammenfassung	Seite 49
6. Abkürzungsverzeichnis	Seite 50
7. Literaturverzeichnis	Seite 51-59
8. Danksagung	Seite 60

9. Lebenslauf

Seite 61

10. Eidesstattliche Erklärung

Seite 62

1. Einleitung

Der Keimzelltumor (KZT) des Hodens ist eine Krebserkrankung mit zahlreichen ungewöhnlichen Eigenschaften. Das Krankheitsbild ist selten mit einer Inzidenz von etwa 10 Neuerkrankungen pro einhunderttausend Männer und Jahr in Deutschland (Bertz *et al*, 2017), (Stang *et al*, 2015). Ähnliche Häufigkeiten finden sich in anderen mitteleuropäischen Ländern, wobei die höchsten Erkrankungszahlen derzeit in Norwegen und in der Schweiz registriert werden (Schaffar *et al*, 2019), (Znaor *et al*, 2014). Deutlich seltener sind die Hodentumoren dagegen in südeuropäischen Ländern und sehr selten in Asien und Afrika (Bray *et al*, 2006). Der Altersgipfel der Inzidenz der KZT liegt zwischen dem 20. und dem 50. Lebensjahr (Rajpert-De Meyts *et al*, 2016), was im starken Gegensatz zu den meisten anderen Krebserkrankungen steht, die ihren Altersgipfel zumeist jenseits des 50. Lebensjahres haben. Der größte Unterschied zu anderen malignen Erkrankungen liegt aber in der guten Heilbarkeit der KZT, denn weit über 90% aller Fälle können heute definitiv geheilt werden, selbst dann wenn bereits eine metastatische Aussaat eingetreten ist (Adra & Einhorn, 2017), (Honecker *et al*, 2018). Eine weitere Besonderheit der KZT ist ihre histologische Heterogenität. Pathohistologisch unterscheidet man bei den KZT insgesamt fünf Gewebstypen. Hierbei handelt es sich um Seminome, Embryonale Karzinome, Teratome, Dottersacktumoren und Chorionkarzinome, wobei alle histologischen Muster entweder in reiner Form oder in allen Kombinationen auftreten können (Berney *et al*, 2019). Insgesamt sind 25 histologische Kombinationsmuster möglich. Davon ist das reine Seminom mit ca. 60% aller KZT die häufigste Form (Moch *et al*, 2016).

Von den Kombinationen ist das sogenannte Teratokarzinom, eine Kombination von Embryonalem Karzinom und Teratom, mit 10% aller KZT am häufigsten. Für die Klinik hat sich die subtile Unterscheidung aller histologischen Formen als wenig praktikabel erwiesen. Daher unterscheidet man klinisch lediglich zwischen den beiden Hauptgruppen der Seminome und der Nichtseminome (Albers *et al*, 2015). Die erste Gruppe umfasst etwa 60% aller KZT und enthält ausschließlich die reinen Seminome und keine Kombinationen mit anderen histologischen Formen. In der Gruppe der Nichtseminome (ca. 40% aller KZT) werden dagegen alle anderen histologischen Formen subsumiert. Hierbei handelt es sich um entweder die reine Form oder alle Kombinationen, die auch Seminomanteile beinhalten können. (Wittekind, 2014). Die therapeutischen Entscheidungen bei den KZT beruhen zu einem wesentlichen Teil auf der Histologie des Primärtumors. Dabei werden vornehmlich die Seminome von den Nichtseminomen unterschieden. Allerdings kann auch der Bestandteil von Teratom im Primärtumor die Therapieentscheidung wesentlich mit beeinflussen, denn diese spezielle Unterform der KZT ist weder strahlen- noch chemotherapiesensibel (Rabbani *et al*, 1996), (Beck *et al*, 2002). Die relative Inzidenz von Teratombestandteilen im Primärtumor wurde nur von wenigen Arbeiten aus selektionierten Patienten-Kollektiven bisher berichtet. Daten zur Inzidenz des Teratoms in einem repräsentativen Krankengut von primären Hodentumorfällen sind kaum vorhanden.

Neben der histologischen Vielgestaltigkeit werden bei den KZT auch unterschiedliche Stadien der Erkrankung unterschieden, und die individuelle Stadienzugehörigkeit ist das zweite wichtige Entscheidungskriterium bei der

Therapiefindung nach Ablatio testis. Die klinisch am häufigsten verwendete Stadieneinteilung ist die Lugano-Klassifikation (Cavalli *et al*, 1980). Dabei bezeichnet das Stadium 1 die auf den Hoden beschränkten Tumoren, während das Stadium 2 die lymphogen im Retroperitoneum metastasierten Fälle bezeichnet und das Stadium 3 die hämatogen fernmetastasierten Fälle oder die lymphogen oberhalb des Diaphragma metastasierten Fälle (Albers *et al*, 2015). Darüber hinaus findet für die metastasierten Fälle die Prognose-orientierte Klassifikation der „International Gem Cell Cancer Collaboratory Group“ (IGCCCG) Verwendung mit der Einteilung in gute, intermediäre und oder ungünstige Prognose wobei die Höhe der Tumormarker sowie die Metastasenlast und-topographie zur Einteilung verwendet werden (IGCCCG, 1997), (Beyer *et al*, 2013). Schließlich wird für jeden histologisch untersuchten Tumor auch die TNM-Einteilung der UICC verwendet. Als pathologisches Tumorstadium (pT-Stadium) wird die lokale Ausbreitung des Tumors im Skrotum bezeichnet.

Die folgenden Parameter sind darüber hinaus von Bedeutung für die Entscheidung zu einer bestimmten Therapie nach der Ablatio testis: pT-Stadium, Primärtumorgröße, Alter, Höhe der Seruntumor-Tumormarker alpha-1-Fetoprotein (AFP), beta-humanes Chorion-Gonadotropin (β -hCG) und Laktatdehydrogenase (LDH). Jeder einzelne dieser vorstehend genannten Parameter ist in seiner Bedeutung gut bekannt. Wie und ob diese einzelnen Parameter jedoch untereinander in Zusammenhang stehen und wie häufig die Parameter bei bestimmten Tumorkonstellationen in der Praxis vorkommen, ist dagegen weniger bekannt.

Zwar ist gut dokumentiert, dass Nichtseminome bereits bei der Primärdiagnostik häufiger Metastasen aufweisen als Seminome (Osswald *et al*, 2009), jedoch ist in Anbetracht des seit einigen Jahrzehnten bekannten Stadienwandels (sog. „Stage shift“) zugunsten der niedrigen Stadien (Powles *et al*, 2005), (Heinzelbecker *et al*, 2011) wenig darüber bekannt, wie die klinischen Stadien in modernen unselektionierten Patientenkollektiven verteilt sind. Die meisten Daten über die klinischen Charakteristika von KZT-Patienten stammen von älteren Berichten aus dem letzten Jahrhundert (Kennedy *et al*, 1987), (Fosså *et al*, 1988), (Bosl *et al*, 1983), (Zwaveling & Soebhag, 1985). Aufgrund der Seltenheit der Hodentumoren behandeln die meisten Kliniken in Deutschland und auch international weniger als 10 solcher Patienten pro Jahr (Unger *et al*, 1996), (Woldu *et al*, 2018b). Die große Mehrzahl der internationalen Publikationen über Hodentumore stammt aus wenigen sog. Tertiär-Zentren, in denen die komplizierten und weit fortgeschrittenen Fälle behandelt werden. Die deskriptiven Charakteristika dieser in den Zentren behandelten Patienten wie etwa die Stadienverteilung oder die Häufigkeit von Tumormarkererhöhungen sind aber grundsätzlich verschieden von nicht-selektionierten Patienten, die auf dem Level der Primärversorgung behandelt werden.

In der vorliegenden Arbeit sollen daher die klinischen Charakteristika der Patienten mit KZT in einer Institution der urologischen Primärversorgung evaluiert werden. Dabei sollen die Parameter retrospektiv an einer großen konsekutiven Patientenserie aus zwei Dekaden registriert und mit ihrer Häufigkeit erfasst werden. In einer weitergehenden statistischen Aufarbeitung sollen auch die möglichen Beziehungen der einzelnen Faktoren untereinander

analysiert werden. Insbesondere soll der Frage nachgegangen werden, ob Zusammenhänge zwischen dem Patientenalter sowie der Tumorhistologie bestehen mit der Häufigkeit der verschiedenen Parameter. Das übergeordnete Ziel der Arbeit ist, das Verständnis des biologischen Verhaltens der KZT zu verbessern durch eine gründliche Analyse der klinisch-pathologischen Erscheinungsformen bei der Erstdiagnose.

2. Material und Methoden

Die Patienten, die in der Zeit 1.01. 2000 bis 31. März 2017 im Albertinen-Krankenhaus Hamburg eine Behandlung wegen eines testikulären Keimzelltumors erhielten, wurden in die Studie eingeschlossen. Die Abteilung deckt vornehmlich das Spektrum der urologischen Primärversorgung ab, hat aber als zusätzlichen Schwerpunkt die Erkrankungen des Hodens. In der Hodentumorthherapie werden alle operativen und chemotherapeutischen Therapieformen angeboten, nur die Hochdosischemotherapie erfolgt in anderen Kooperationskliniken. Alle eingeschlossenen Patienten wurden gemäß der Deklaration von Helsinki (World Medical Association Declaration of Helsinki, Amendment 2013, Fortaleza) von 2013 behandelt. Alle Therapieentscheidungen erfolgten auf der Grundlage der aktuell gültigen europäischen bzw. deutschen Leitlinien.

2.1 Kriterien für die Patientenauswahl

Einschlusskriterien waren Erstdiagnose Hodentumor ab 1.01.2000 und Primärbehandlung in der urologischen Abteilung des Albertinen Krankenhaus Hamburg oder Weiterbehandlung in dieser Klinik nach Ablatio testis in einer anderen Institution. Ausschlusskriterien waren der histologische Nachweis eines nichtgerminalen Tumors, wie z. B. malignes Lymphom oder Leydigzelltumor. Ebenfalls ausgeschlossen wurden Patienten, bei denen lediglich die Vorstufe der KZT, die Keimzellneoplasie in situ, vorlag.

Die Identifizierung der Patienten erfolgte anhand einer bereits bestehenden Dokumentation der Hodentumorfälle im Rahmen der klinik-internen Qualitätssicherung. Die Datenerfassung erfolgte aus den elektronisch gespeicherten Krankenakten des Krankenhaus Informationssystems. Insbesondere wurden von jedem Patienten die Operations-Berichte, die histologischen und radiologischen Befunde sowie die Arztbriefe eingesehen, und die benötigten Daten wurden daraus entnommen und manuell in einer elektronischen Datenbank gespeichert.

Insgesamt wurden 689 Patienten registriert, die eine Hodentumorbehandlung erhalten hatten. Aufgrund der vorstehend aufgeführten Auswahlkriterien wurden 267 Patienten wieder ausgeschlossen, so dass schließlich 422 Patienten für die eigentliche Analyse zur Verfügung standen. Alle Patienten waren von europäisch-kaukasischer Abstammung. Von diesen Patienten hatten 90% die gesamte Therapie im Albertinen Krankenhaus erhalten, etwa 10% wurden zur Weiterbehandlung nach extern erfolgter Ablatio testis zugewiesen. Bei den extern vorbehandelten Patienten wurde versucht, alle externen Dokumente zur Beurteilung der primären Charakteristika von den Primärtherapeuten zu erhalten.

2.2 Untersuchte Parameter

Als erstes wurde die Histologie des Primärtumors erfasst gemäß Pathologiebefund (Seminom, Nichtseminom, Nichtseminom mit Teratomanteil). Die Pathologiebefunde waren in den Jahren 2000 -2005 vom Universitätsinstitut

für Pathologie im Universitätsklinikum Eppendorf erstellt worden, in den Jahren 2005 – 2015 von der Albertinen-Pathologie (Prof. Löning) und in letzten beiden Jahren (2015 – 2017) erneut vom Universitätsinstitut. Darüber hinaus wurde das Alter bei Diagnose (in Jahren) erfasst, sowie die Seitenlokalisation des Tumors (links/ rechts/ bilateral oder primär extragonadal). Das klinische Stadium (CS) nach Lugano wurde registriert (Cavalli *et al*, 1980), wobei zwei unterschiedliche Kategorisierungen vorgenommen wurden. In der ersten Kategorisierung wurden die klinischen Stadien 2a und 2b wegen ihrer großen anatomischen und prognostischen Ähnlichkeit zusammen gefasst zu CS2a,b. In einer nachfolgenden Kategorisierung erfolgte eine Einteilung in CS1 und >CS1. Bei den Patienten mit Metastasierung (Lugano-Stadien 2-3) wurde außerdem das prognostische Stadium nach der IGCCCG erfasst (IGCCCG, 1997). Das lokale pathohistologische Stadium (pT Stadium) gemäß UICC Klassifikation von 2002 (Wittekind, 2014) wurde erfasst, wobei eine Kategorisierung in zwei Klassen erfolgte: einerseits Stadium pT1 und andererseits alle pT-Stadien >pT1. Diese Kategorisierung erschien sinnvoll, weil einerseits das pT1 Stadium das häufigste Stadium ist und die weiter fortgeschrittenen lokalen Stadien pT3 und pT4 sehr selten vorkommen und weil andererseits der prognostische Unterschied nur zwischen pT1 und >pT1 klinisch relevant ist und die fortgeschrittenen pT-Stadien (pT2 – pT4) sich untereinander nicht mehr wesentlich in ihrer klinisch-prognostischen Bedeutung unterscheiden. Aus dem Pathologiebericht wurde die Größe des Primärtumors (in cm) entnommen. Die Serumspiegel der Tumormarker β -hCG, AFP und LDH wurden bei Erstdiagnose sowie im therapeutischen Verlauf registriert. Für die hier

vorliegende Auswertung wurden jedoch nur die Marker-Werte bei Erstdiagnose verwendet.

2.3 Methodik der statistischen Auswertung

Alle individuellen Datensätze wurden zunächst in anonymisierter Form in einer einfachen Datenbank (MS Excel) gespeichert und tabelliert. Die endgültige statistische Auswertung erfolgte nach Transfer der Daten in das Statistik-Programm SAS Software, Version 9.4 (SAS Institute, Cary, NC, USA) auf einer Windows Plattform.

Für die erfassten Charakteristika wurden zunächst die Gesamthäufigkeiten sowie die Häufigkeiten in den Untergruppen Seminom und Nichtseminom berechnet. Es wurde explorativ nach möglichen Assoziationen der Tumorgröße mit anderen Charakteristika gesucht. Schließlich wurde eine Gegenüberstellung der Patienten, die älter als 50 Jahre waren, mit den jüngeren vorgenommen. Dabei wurden die Häufigkeiten der untersuchten Charakteristika in diesen beiden Altersgruppen mit einander verglichen. Für Proportionen wurden die 95% Konfidenzintervalle (95% KI) berechnet. Für stetige Werte wie Tumorgröße und Alter wurden Mediane mit den zugehörigen Interquartilsbereichen (IQR) berechnet. Wann immer es sinnvoll erschien, wurde eine grafische Darstellung der Ergebnisse in Form von Kastengrafiken (Box & Whisker Plot) angestrebt. Für paarweise Vergleiche von kategorialen Variablen wurde der Chi-Quadrat Test verwendet. Der Mann-Whitney U Test wurde für den Vergleich von stetigen Werten angewendet. Ein p-Wert von $<0,05$ wurde als signifikant

definiert. Alle p-Werte in der vorliegenden Arbeit sind deskriptive Werte, es lag keine formale Null-Hypothese vor.

3. Ergebnisse

Von den 422 Patienten mit KZT wiesen 254 (60,2%) histologisch ein reines Seminom auf, 168 Patienten (39,8%) hatten ein Nichtseminom. Bei 80 Nichtseminom-Patienten (47,6%) bestand histologisch ein Anteil von Teratom im Primärtumor. Die Häufigkeiten der pT-Stadien, der klinischen Stadien sowie die Seitenverteilung der KZT sowie weitere Charakteristika sind in Tabelle 1 aufgelistet.

Tabelle 1: Klinische Charakteristika der Patienten mit testikulärem Keimzelltumor

	n	%;	95% KI	min	Alter Median (IQR)	max
Alle testikulären Keimzelltumore (KZT)	422	100		14	36 (31 – 45)	74
Seminom	254	60,2;	55,3 - 64,9	17	41 (34 – 47)	66
Nichtseminom	168	39,8;	35,1 - 44,7	14	31 (26 – 37,5)	74
pT1	222	52,6	47,7 – 57,4	17	37 (32 – 44)	74
>pT1	200	47,4	42,6 – 52,3	14	36 (29 – 45)	66
Klinisches Stadium (CS) 1 (alle KZT)	281	66,6	61,8 – 71,0	17	38 (32 – 45)	74
CS 2a,b (alle KZT)	95	22,5	18,7 – 26,9	14	33 (27 – 44)	66
CS 2c (alle KZT)	17	4,0;	2,4 – 6,5	20	36 (31 – 42)	59
CS 3 (alle KZT)	29	6,9;	4,7 – 9,8	17	34 (25 – 44)	55
CS 1 (Seminom)	201	79,1;	73,5 – 83,9	17	40 (34 – 46)	64
CS 2a,b (Seminom)	37	14,6;	10,6 – 19,7	26	42 (32 – 47)	66
CS 2c (Seminom)	9	3,5;	1,7 – 6,8	35	42 (36 – 46)	59
CS 3 (Seminom)	7	2,8;	1,2 – 5,8	31	45 (31 – 48)	55
CS 1 (Nichtseminom)	80	47,6;	39,9 – 55,4	17	32 (27 – 38)	74
CS 2a,b (Nichtseminom)	58	34,5;	27,5 – 42,3	14	29 (26 – 37)	53
CS 2c (Nichtseminom)	8	4,8;	2,2 – 9,5	20	29,5 (22,5 – 34)	44
CS 3 (Nichtseminom)	22	13,1;	8,6 – 19,4	17	33 (22 – 42)	51
Nichtseminom mit Teratomnachweis	80	47,6;	39,9 – 55,4	17	31 (24 – 35,5)	74
Kein Teratomnachweis	88	52,4;	44,6 – 60,1	14	31 (27 – 39)	64
<25% Teratomanteil	18	10,7;	6,6 – 16,6	20	31,5 (26 – 36)	53
<25%-<=50% Teratomanteil	25	14,9;	10,0 – 21,4	17	34 (27 – 38)	74
>50%-<= 75% Teratomanteil	13	7,7;	4,4 – 13,1	18	27 (22 – 34)	51
> 75% Teratomanteil	24	14,3;	9,5 – 20,7	17	28 (22 – 33,5)	58
Tumor rechter Hoden	201	47,6;	42,8 – 52,5	14	37 (32 – 45)	66
Tumor linker Hoden	200	47,4;	42,6 – 52,3	17	36 (29 – 44,5)	74
Bilateral simultan	9	2,1;	1,0 – 4,2	17	33 (30 – 36)	47
Bilateral nacheinander	6	1,4;	0,6 – 3,2	23	34 (28 – 39)	44
Extragenadal	4	0,9;	0,3 – 2,6	47	52 (47 – 57)	57

Abbildung 1 zeigt die unterschiedliche Häufigkeit der klinischen Stadien bei den beiden histologischen Hauptgruppen der KZT.

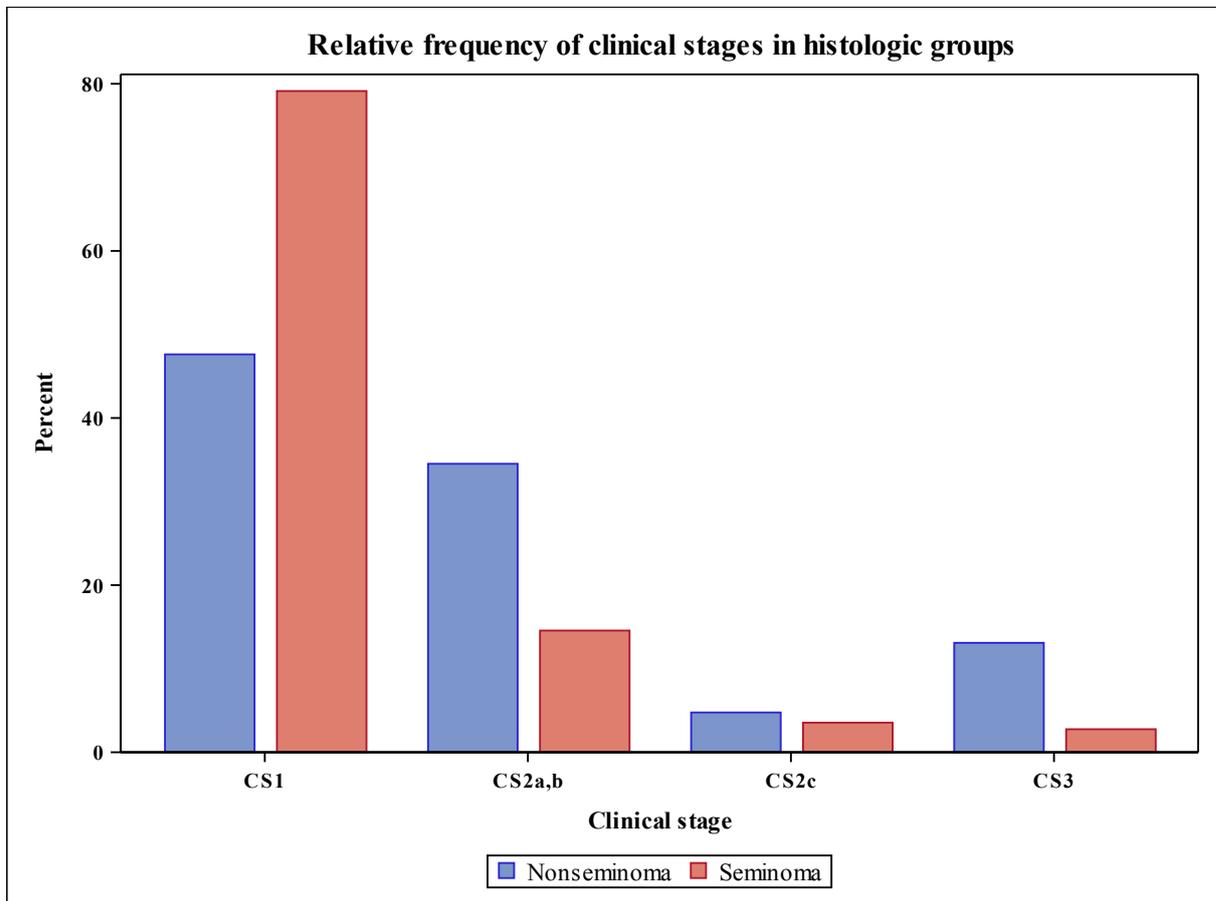


Abbildung 1: Darstellung der relativen Häufigkeit der klinischen Tumorstadien in %. Blaue Balken: Nichtseminome, rote Balken: Seminome.

Der Primärtumor war in 47,6% auf der rechten Seite lokalisiert und in 47,4% auf der linken Seite. Bilaterale Tumoren fanden sich in 3,5%. Vier Patienten (0,9%) hatten einen primär extragonadalen Keimzellumor. Der Unterschied zwischen den Häufigkeiten von rechtsseitigen und linksseitigen Tumoren war nicht signifikant.

Das mediane Alter der des Gesamtkollektivs betrug 36 Jahre (IQR 31 – 45 Jahre). Bei den Seminomen war das mediane Alter mit 41 Jahren (IQR 34 – 47 Jahre) signifikant höher als bei den Nichtseminomen mit 31 Jahren (IQR 26 – 37,5 Jahre) ($p < 0,0001$).

Zwischen den klinischen Stadien gab es keinen signifikanten Unterschied bezüglich des medianen Alters. Das mediane Alter der Patienten mit bilateralem KZT war mit 34 Jahren geringer als das der Patienten mit unilateralem KZT, bei denen das mediane Alter 37 Jahre betrug. Der Unterschied war allerdings statistisch nicht signifikant ($p = 0,1617$).

In der Gesamtgruppe der KZT fanden sich bei Diagnose die folgenden Häufigkeiten von Serumspiegelerhöhungen der Tumormarker: β -hCG 37,9%, AFP 25,6%, und LDH 32,9%.

In der Tabelle 2 ist die Verteilung der metastasierten Fälle (CS 2-3) auf die prognostischen Gruppen nach IGCCCG dargestellt.

Tabelle 2: Einteilung der metastasierten Patienten in die Prognosegruppen nach IGCCCG (International Germ Cell Cancer Collaborative Group)

	n	(%; 95% KI) der metastasierten Fälle (n=141)	(%; 95% KI) von allen KZT Patienten (n=422)
Good prognosis	113	80,1; 73,56 – 86,73	26,8; 22,55 – 31,0
Intermediate prognosis	17	12,1; 6,68 – 17,43	4,0; 2,15 – 5,90
Poor prognosis	11	7,8; 3,38 – 12,23	2,6; 1,09 – 4,13

Die mediane Größe des Primärtumors im Gesamtkollektiv der KZT betrug 3 cm (IQR 1,8 – 4,5 cm). Primärtumore mit Anteilen von Teratom hatten eine mediane Größe von 3,1 cm (IQR 2 – 4 cm), die sich nicht signifikant von den Primärtumoren ohne Teratomanteile unterschied (3,5 cm; IQR 1,9 – 5,5 cm; $p > 0,05$).

In der Tabelle 3 werden die Kollektive der Seminome und der Nichtseminome hinsichtlich der wichtigen klinischen Charakteristika miteinander verglichen. Neben dem Unterschied im medianen Alter zeigte sich, dass Seminome signifikant häufiger im klinischen Stadium 1 auftreten und ebenfalls signifikant häufiger ein lokales Stadium pT1 aufweisen als die Nichtseminome. Alle drei Tumormarker werden signifikant häufiger von Nichtseminomen exprimiert als von Seminomen.

Tabelle 3: Vergleich der Charakteristika von Seminomen und Nichtseminomen

Parameter	Seminom (n=254)	Nichtseminom (n=168)	p-Wert*	Angewandter Test
Medianes Alter (Jahre, IQR)	41 (34 – 47)	31 (26 – 37,5)	<0,0001	MWU
Proportion CS1 (%; 95% KI)	79,1% (73,5 – 83,9%)	47,6% (39,9 – 55,4%)	<0,0001	Chi-Quadrat
Relative Anzahl pT1 (%; 95% KI)	59,1% (52,7 – 65,1%)	42,9% (35,3 – 50,7%)	0,0011	Chi-Quadrat
Mediane TumorgroÙe (IQR)	2,8 cm (1,6 – 4,5cm)	3,2 cm (2 – 5cm)	0,1352	MWU
Tumor rechts (%; 95% KI)	53,5% (47,0 – 59,9%)	45,0% (37,2 – 53,0%)	0,6504	Chi-Quadrat
β -hCG Erhöhung (%; 95% KI)	28,0% (22,6 – 34,0%)	53,0% (45,2 – 60,7%)	<0,0001	Chi-Quadrat
AFP Erhöhung (%; 95% KI)	2,8% (1,2 – 5,8%)	60,1% (52,3 – 67,5%)	<0,0001	Chi-Quadrat
LDH Erhöhung (%; 95% KI)	29,1% (23,7 – 35,2%)	38,7% (31,4 – 46,5%)	0,0367	Chi-Quadrat

*Mann-Whitney-U Test

Hervorzuheben ist, dass in der vorliegenden Serie 2,8% der Seminome auch eine Expression von AFP aufweisen. Diese Fälle wurden eingehender auch in ihrem Verlauf untersucht. Hier zeigte sich, dass es sich jeweils nur um eine geringe AFP-Erhöhungen von 1-2-fach oberhalb der oberen Normgrenze handelte und dass diese Serumspiegelerhöhungen nach Ablatio testis persistierten und auch im Verlauf unverändert blieben. Diese AFP-Erhöhungen wurden daher als unspezifisch, idiopathisch gewertet.

Leichte Unterschiede zwischen Seminomen und Nichtseminomen gab es auch bezüglich der Primärtumorgröße und der Seitenverteilung (rechts/links), allerdings waren diese Unterschiede nicht signifikant.

In der Tabelle 4 wird der Zusammenhang von Primärtumorgröße mit anderen klinischen Charakteristika dargestellt.

Tabelle 4: Zusammenhänge zwischen Tumorgröße und verschiedenen klinischen Charakteristika

Parameter	Patientenanzahl (n), mediane Tumorgröße (IQR) (cm)				p-Wert*
	Patienten mit Faktor 1		Patienten mit Faktor 2		
Faktor 1 vs. Faktor 2					
Seminom vs. Nichtseminom	(254)	2,8 (1,6 – 4,5)	(168)	3,2 (2,0 – 5,0)	0,1352
Alter: ≤50 Jahre vs. >50 Jahre	(373)	3 (1,8 – 4,5)	(49)	2,9 (1,5 – 4,2)	0,5056
Rechte Seite vs. Linke Seite	(201)	2,8 (1,6 – 4,3)	(200)	3,3 (2,0 – 5,0)	0,008
CS1 vs. >CS1 (alle Patienten)	(281)	2,5 (1,5 – 4,0)	(141)	3,7 (2,6 – 5,4)	<0,0001
CS1 vs. >CS1 (nur Seminom)	(201)	2,5 (1,5 – 4,2)	(53)	3,5 (2,5 – 5,0)	0,0031
CS1 vs. >CS1 (nur Nichtseminom)	(80)	2,4 (1,5 – 4,0)	(88)	3,8 (2,8 – 5,5)	<0,0001
pT1 vs. >pT1 (alle Patienten)	(222)	2,2 (1,5 – 3,8)	(200)	3,7 (2,4 – 5,5)	<0,0001
pT1 vs. >pT1 (nur Seminom)	(150)	2,0 (1,5 – 3,7)	(104)	4,0 (2,75 – 6,0)	<0,0001
pT1 vs. >pT1 (nur Nichtseminom)	(72)	2,6 (1,5 – 4,5)	(96)	3,4 (2,0 – 5,2)	0,0448

*Mann-Whitney-U Test

Es zeigte sich, dass linksseitige Hodentumoren signifikant größer waren als rechtsseitige Tumoren, dass Patienten mit fortgeschrittenen klinischen Stadien (CS>1) im Median größere Primärtumoren hatten als Patienten mit klinischem Stadium 1. Erwartungsgemäß hatten Primärtumoren im lokalen Tumorstadium pT1 einen kleineren Tumordurchmesser als die lokal fortgeschrittenen Tumorstadien (>pT1). Die unterschiedliche Größenverteilung der Primärtumoren in den lokalen pT-Stadien wird im Waterfall-Plot in Abbildung 2 auch grafisch veranschaulicht. In Abbildung 3 und Abbildung 4 wird die

unterschiedliche Größenverteilung in den lokalen pT-Stadien allein jeweils der Seminome und der Nichtseminome im Waterfall-Plot dargestellt. Hier zeigte sich, dass von den pT1 Tumoren deutlich weniger Fälle oberhalb des gemeinsamen Medians von 3 cm lagen als bei den Primärtumoren mit fortgeschrittenem Lokalstadium ($>pT1$). Außerdem überschritten bei den pT1 Tumoren nur wenige die Grenze von 6 cm, während dies bei deutlich mehr Fällen der fortgeschrittenen Stadien zutraf. Die Tumogröße war nicht assoziiert mit dem Patientenalter und mit der Histologie des KZT.

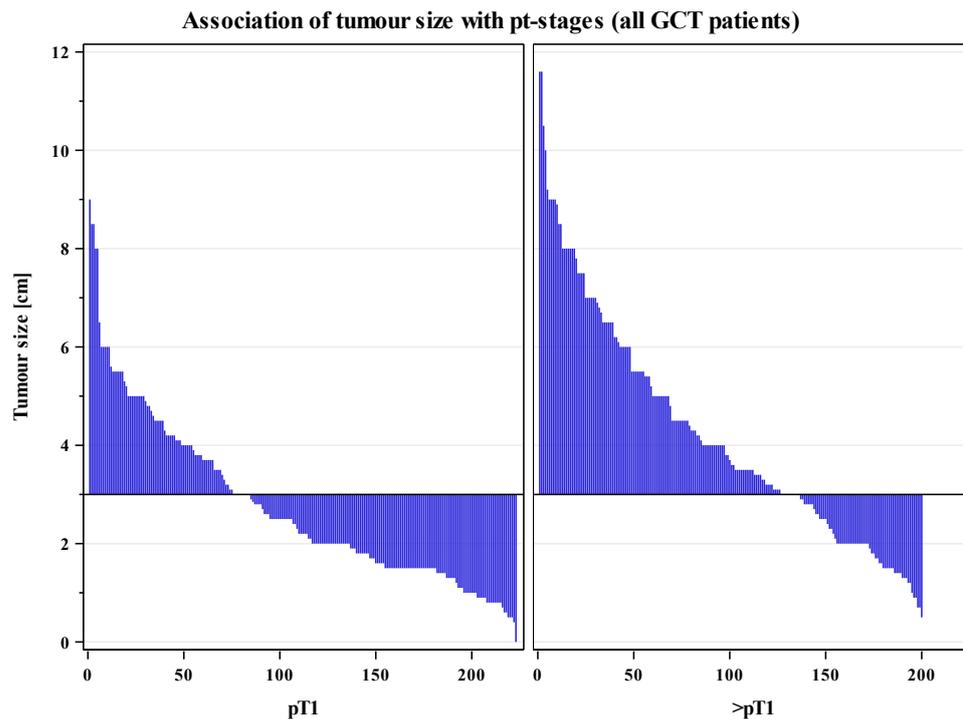


Abbildung 2: Darstellung des Zusammenhangs von Tumorgröße und pathologischem Stadium (pT) in einer Waterfall-Plot Grafik für die Gesamtgruppe der KZT Patienten. Auf der X-Achse sind die Patientenfallzahlen dargestellt. Die Y-Achse gibt die Tumorgröße in cm an. Die horizontale Linie verdeutlicht die mediane Tumorgröße aller erhobenen Fälle. Jeder Fall wird durch eine vertikale Linie repräsentiert. Die Fälle wurden hierbei nach der gemessenen Tumorgröße eingestuft. Die Abbildung verdeutlicht, dass mehr Patienten mit einem pathologischen Stadium vom >pT1 oberhalb der Medianlinie ansiedeln als diejenigen mit einem pathologischen Stadium pT1. Es zeigt sich ebenso, dass Gruppe mit einem Stadium von >pT1 mehr Patienten einen sehr großen Tumor (>8cm) aufwiesen.

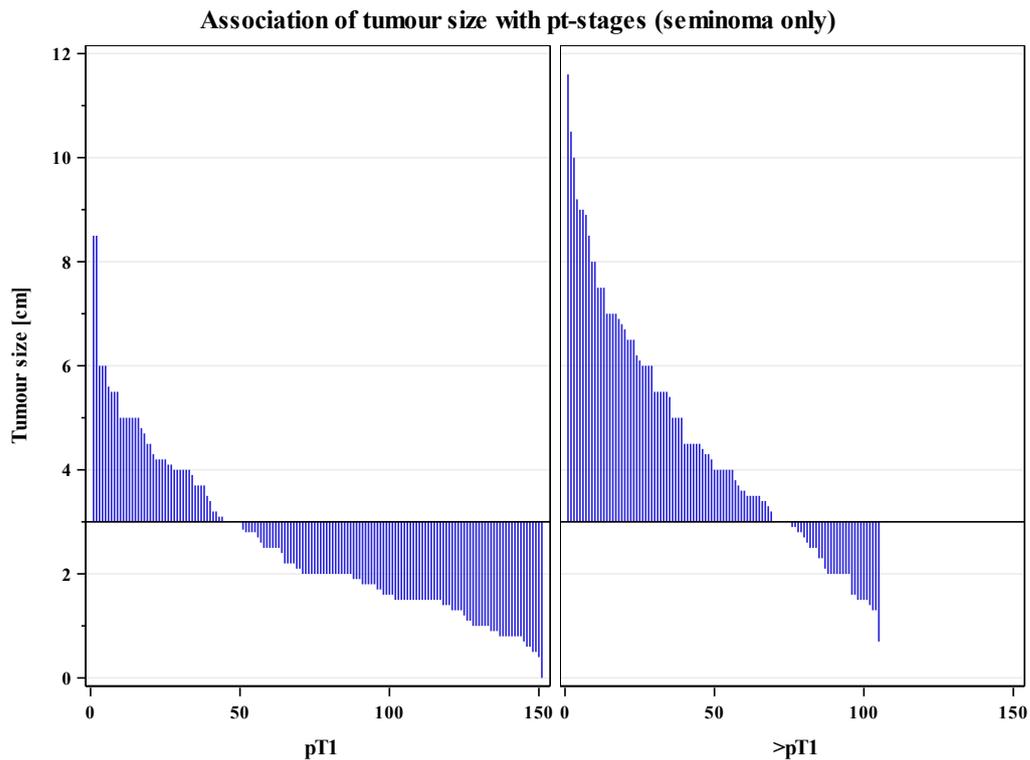


Abbildung 3: Darstellung des Zusammenhangs von Tumorgröße und pathologischem Stadium (pT) in einer Waterfall-Plot Grafik ausschließlich der Seminom Patienten. . Auf der X-Achse sind die Patientenfallzahlen dargestellt. Die Y-Achse gibt die Tumorgröße in cm an. Die horizontale Linie verdeutlicht die mediane Tumorgröße aller Seminom-Fälle. Jeder Fall wird durch eine vertikale Linie repräsentiert. Die Fälle wurden hierbei nach der gemessenen Tumorgröße eingestuft. Die Abbildung verdeutlicht auch hier, dass mehr Patienten mit einem pathologischem Stadium von >pT1 oberhalb der Medianlinie ansiedeln als diejenigen mit einem pathologischem Stadium pT1. Es zeigt sich ebenso, dass auch hier, in dieser Gruppe mit einem Stadium von >pT1, mehr Patienten einen großen Tumor aufwiesen.

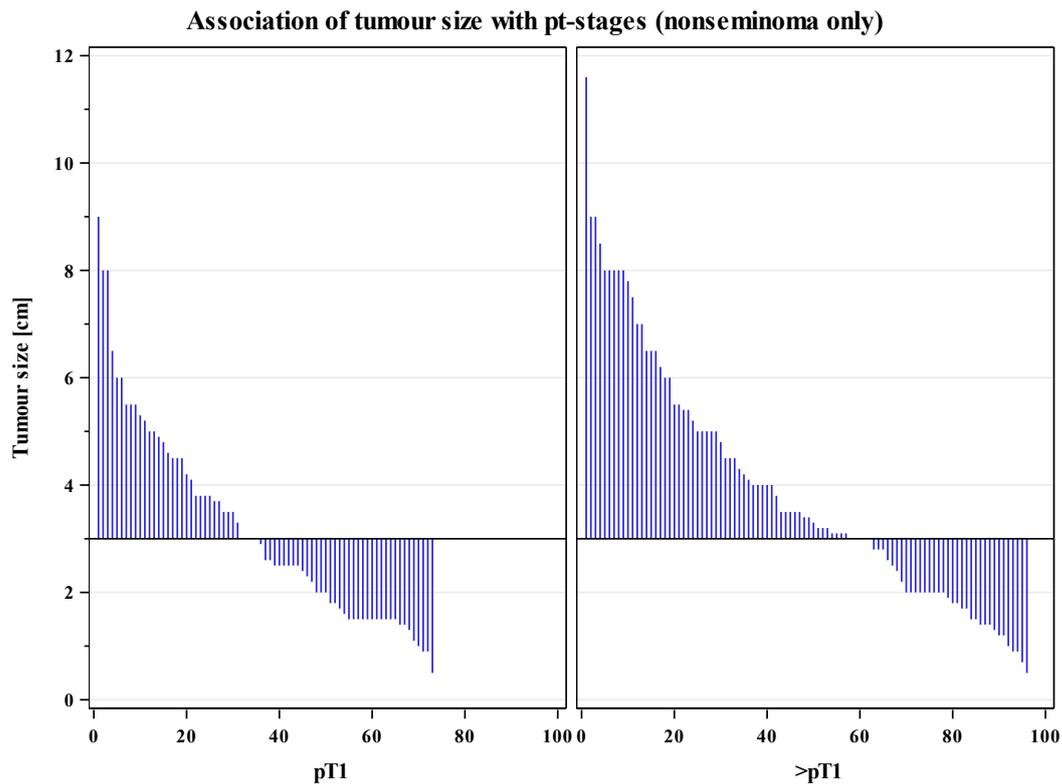


Abbildung 4: Darstellung des Zusammenhangs von Tumorgröße und pathologischem Stadium (pT) in einer Waterfall-Plot Grafik ausschließlich der Nichtseminom Patienten. . Auf der X-Achse sind die Patientenfallzahlen dargestellt. Die Y-Achse gibt die Tumorgröße in cm an. Die horizontale Linie verdeutlicht die mediane Tumorgröße aller Nichtseminom-Fälle. Jeder Fall wird durch eine vertikale Linie repräsentiert. Die Fälle wurden hierbei nach der gemessenen Tumorgröße eingestuft. Die Abbildung verdeutlicht auch hier, dass mehr Patienten mit einem pathologischem Stadium von >pT1 oberhalb der Medianlinie ansiedeln als diejenigen mit einem pathologischem Stadium pT1. Es zeigt sich ebenso, dass auch hier, in dieser Gruppe mit einem Stadium von >pT1 mehr Patienten einen großen Tumor aufwiesen. Leichte Unterschiede bezüglich der Größenverteilung zwischen Seminom und Nichtseminom erwiesen sich als nicht signifikant.

Die Assoziation der Primärtumorgröße mit dem klinischen Stadium wird in der Box & Whiskers Darstellung der Abbildung 5 grafisch verdeutlicht.

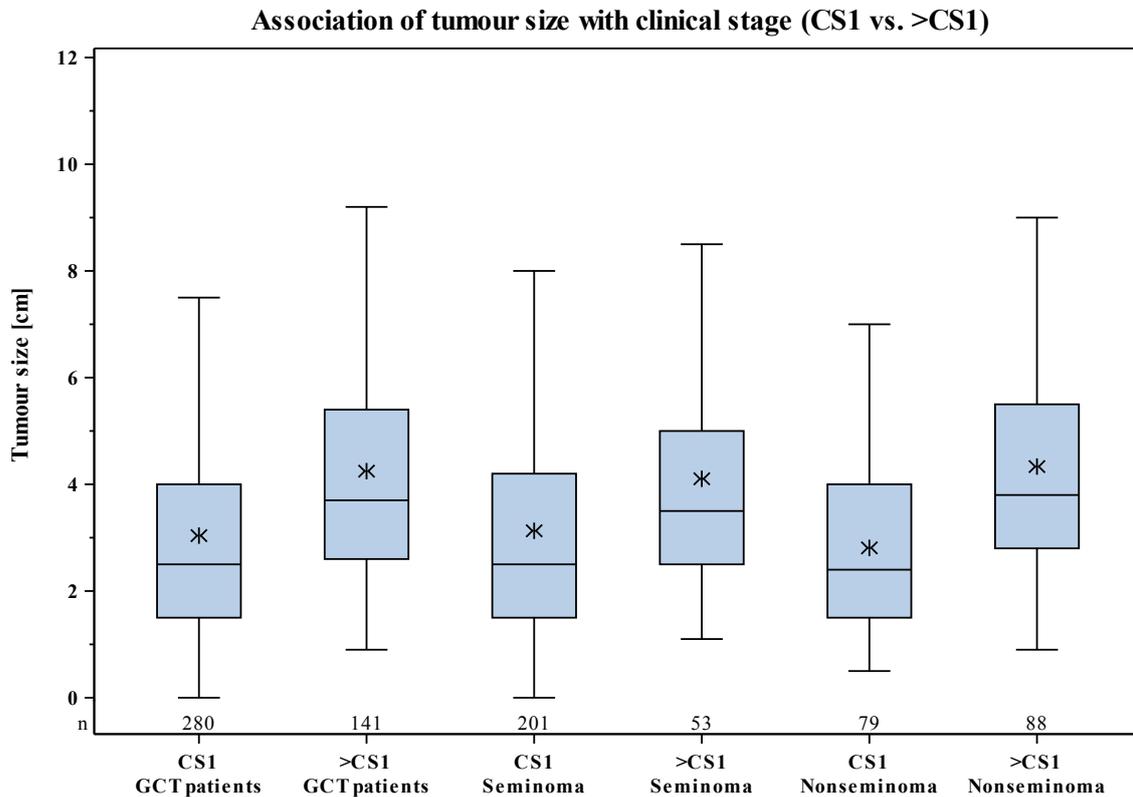


Abbildung 5: Darstellung des Zusammenhangs von Tumorgröße und einzelnen klinischen Stadien (CS). Jede Box stellt eine spezielle Subgruppe der Patientengesamtpopulation dar. Die horizontalen Linien innerhalb der Boxen symbolisieren die mediane Tumorgröße. Die oberen und unteren Begrenzungen (Quartile) der blauen Box stellen die Interquartilsabstände (IQRs) dar. Die Antennen oder Whiskers zeigen den niedrigsten und den höchsten Wert auf, beschränkt auf einen 1,5 fachen Interquartilsabstand. Die Sterne in der Box verdeutlichen den arithmetischen Mittelwert der Tumorgröße in den korrespondierenden Subgruppen. Die Abbildung zeigt bemerkenswert höhere Tumorgrößen bei Patienten mit einem klinischen Stadium >CS1. Diese Beobachtung ist nahezu identisch in allen untersuchten Gruppen; dem Gesamtkollektiv, den Seminomen und den Nichtseminomen.

Fortgeschrittene klinische Stadien (>CS1) wiesen im Median eine höhere Primärtumorgröße auf als die nicht metastasierten Tumoren (CS1). Diese Beobachtung fand sich im Gesamtkollektiv der KZT und auch bei beiden histologischen Subgruppen wieder. Das Alter bei Diagnose des KZT lag bei 49 Patienten (11,6% des Gesamtkollektivs) oberhalb von 50 Jahren. Die Tabelle 5 sowie die Abbildung 6 zeigen einen Vergleich der Patienten, die 50 Jahre oder jünger waren mit denen, die älter waren.

Tabelle 5: Klinische Charakteristika bezüglich der Altersgruppen ≤ 50 Jahre und >50 Jahre

	≤50 Jahre , n (%)	>50 Jahre, n (%)	p-Wert*
Alle testikulären Keimzelltumoren (KZT)	373 (88,4)	49 (11,6)	
Seminom	216 (57,9)	38 (77,6)	
Nichtseminom	157 (42,1)	11 (22,5)	0,0083
Lokales pathologisches Stadium			
pT1	196 (52,5)	26 (53,1)	
>pT1	177 (47,5)	23 (46,9)	0,9460
Lokales pathologisches Stadium Seminom			
pT1	129 (59)	21 (53,1)	
>pT1	87 (40,3)	17 (44,7)	0,6062
Lokales pathologisches Stadium Nichtseminom			
pT1	67 (42,7)	5 (45,5)	
>pT1	90 (57,3)	6 (54,5)	0,8571
Klinisches Stadium (CS) alle KZT			
CS 1	244 (65,4)	37 (75,5)	
CS 2a,b	87 (23,3)	8 (16,3)	
CS 2c	15 (4,0)	2 (4,1)	
CS 3	27 (7,2)	2 (4,1)	0,5254
Klinisches Stadium (CS) Seminom			
CS 1	171 (79,2)	30 (78,9)	
CS 2a,b	32 (14,8)	5 (13,2)	
CS 2c	7 (3,2)	2 (5,3)	
CS 3	6 (2,8)	1 (2,6)	0,0326
Klinisches Stadium (CS) Nichtseminom			
CS 1	73 (46,5)	7 (63,6)	
CS 2a,b (Nichtseminom)	55 (35,0)	3 (27,3)	
CS 2c (Nichtseminom)	8 (5,1)	0 (0)	
CS 3 (Nichtseminom)	21 (13,4)	1 (9,1)	0,6781
CS1 vs. >CS1 (alle KZT)			
CS1	244 (65,4)	37 (75,5)	
>CS1	129 (34,6)	12 (24,5)	0,1590
CS1 vs. >CS1 (Seminom)			
CS1	171 (79,2)	30 (78,9)	
>CS1	45 (20,8)	8 (21,1)	0,9755
CS1 vs. >CS1 (Nichtseminom)			
CS1	73 (46,5)	7 (63,6)	
>CS1	84 (53,5)	4 (36,4)	0,2712
Nichtseminom mit Teratomnachweis			
Kein Teratomnachweis	82 (52,2)	6 (54,6)	
Mit Teratomanteil	75 (47,8)	5 (45,5)	0,8818
Tumor rechter Hoden (alle KZT)	175 (49,4)	26 (55,3)	0,2943
Tumor rechter Hoden (Seminom)	108 (52,7)	21 (58,3)	0,0821
Tumor rechter Hoden (Nichtseminom)	67 (45,0)	5 (45,5)	0,9885

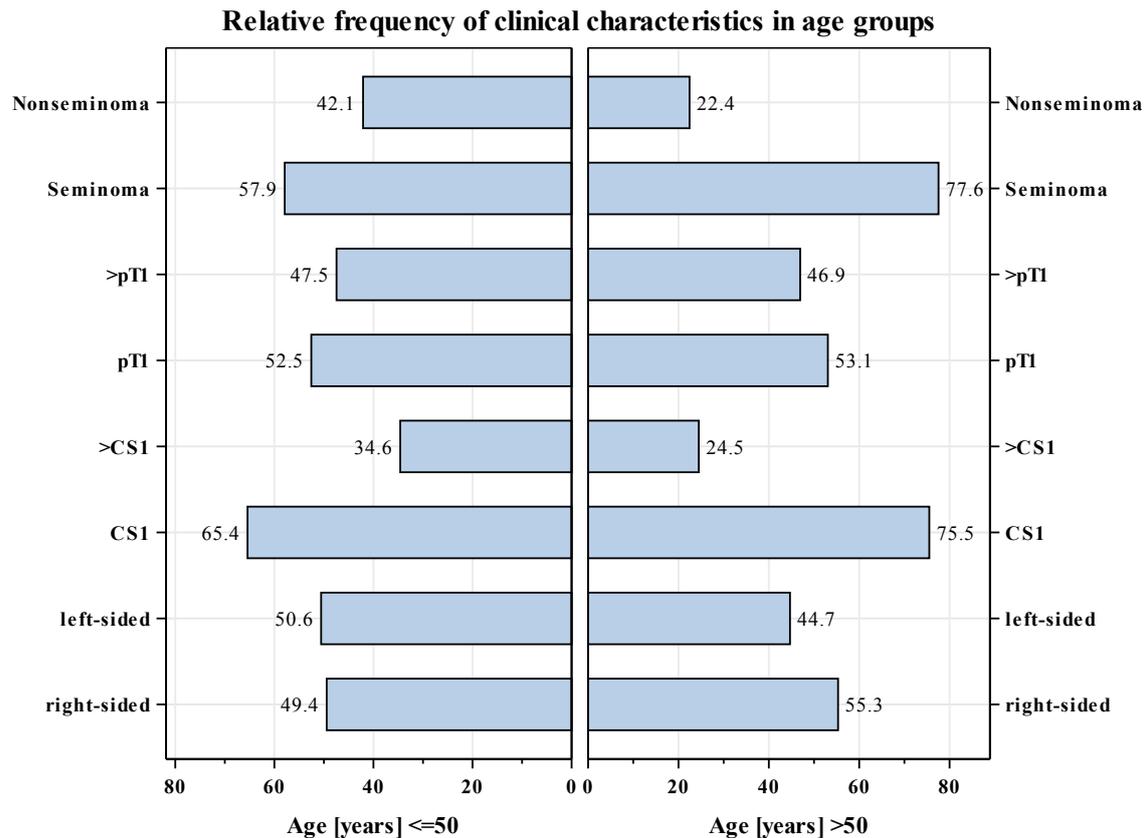


Abbildung 6: Vergleich der Alterskollektive ≤ 50 Jahre und > 50 Jahre. Die horizontalen Balken zeigen die relativen Häufigkeiten der verschiedenen klinischen Charakteristika in % für die beiden Altersgruppen auf.

Ein Unterschied zwischen den beiden Altersgruppen fand sich lediglich bei der Histologie der KZT. Der Anteil von Seminomen war signifikant höher bei den über 50-jährigen Patienten (77,6% versus 57,9%). Noch deutlicher war das Überwiegen der Nichtseminome bei den unter 50-jährigen Patienten mit 42,1% versus 22,5%. Ein Trend zu einem höheren Anteil von nicht-metastasierten Stadium 1 Fällen fand sich bei den älteren Patienten, jedoch war dieser Unterschied nicht signifikant. Abbildung 7 veranschaulicht grafisch die Altersunterschiede zwischen den histologischen Subgruppen.

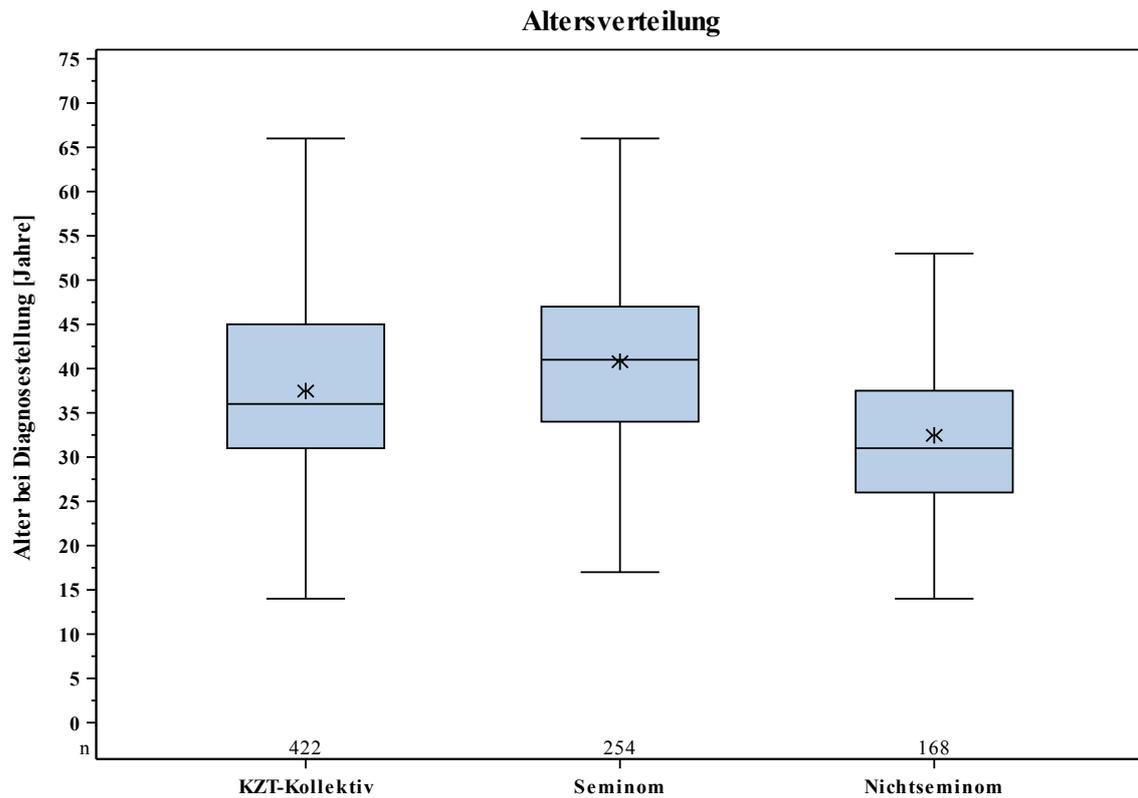


Abbildung 7: Darstellung des Zusammenhangs von Alter bei Diagnosestellung im Gesamtkollektiv sowie jeweils bei den Patienten mit Seminom und Nichtseminom. Jede Box stellt eine histologische Gruppe dar. Die horizontalen Linien innerhalb der Boxen symbolisieren das mediane Alter. Die oberen und unteren Begrenzungen (Quartile) der blauen Box stellen die Interquartilsabstände (IQRs) dar. Die Antennen oder Whiskers zeigen den niedrigsten und den höchsten Wert auf, beschränkt auf einen 1,5 fachen Interquartilsabstand. Die Sterne in der Box verdeutlichen den arithmetischen Mittelwert des Alters in den Subgruppen. Die Abbildung zeigt ein signifikant höheres Alter der Seminompatienten im Vergleich zu den Nichtseminompatienten.

4. Diskussion

Die weit überwiegende Mehrzahl aller Publikation zum Thema Hodentumor betrifft therapeutische Fragestellungen oder Ansätze zur verbesserten Diagnostik. Nur sehr wenige Studien explorieren die klinischen Erscheinungsbilder der Keimzelltumor-Patienten. Die wenigen aktuellen deskriptiv-klinischen Arbeiten über Hodentumoren beschränken sich auf die Evaluierung bestimmter Charakteristika in ausgewählten Patientenkollektiven. Die vorliegende Arbeit ist insofern außergewöhnlich, als hier das Gesamtspektrum des klinisch-pathologischen Erscheinungsbildes der Keimzelltumoren an einem großen, nicht-selektionierten und damit repräsentativen Krankengut dargestellt wird. Die hier präsentierten Daten können somit als typisches Erscheinungsprofil der aktuell in Deutschland und Mitteleuropa diagnostizierten Keimzelltumoren des Hodens angesehen werden.

Im Kern sind vier Ergebnisse hervorzuheben. Erstens ist das Erscheinungsprofil der testikulären Keimzelltumoren sehr vielgestaltig, und, wie in der folgenden Diskussion dargestellt, es bestehen offensichtliche geographische Unterschiede sowie Veränderungen im Langzeitverlauf. Zweitens weisen Seminome und Nichtseminome signifikante Unterschiede im klinischen Erscheinungsprofil auf. Drittens korreliert die Größe des Primärtumors mit dem klinischen Stadium und mit dem pT-Stadium, sowie, überraschend, mit der rechts/links Seitenverteilung. Viertens: Patienten mit KZT, die älter als 50 Jahre sind, haben ein etwas anders klinisches Erscheinungsprofil als die jüngeren Patienten.

4.1 Alter

Das mediane Alter der KZT-Patienten der vorliegenden Untersuchung liegt bei 36 Jahren. Dieses Ergebnis ist fast identisch mit dem medianen Alter von 35 Jahren, das in einer multizentrischen Studie über kontralaterale Hodenbiopsien an einem repräsentativen Krankengut von über 2000 Patienten im ersten Jahrzehnt dieses Jahrhundert in Deutschland gefunden wurde (Dieckmann *et al*, 2007). Ebenfalls 35 Jahre als medianes Alter wurde bei norddeutschen Patienten gefunden, die in den Jahren 2005 – 2010 behandelt wurden (Ruf *et al*, 2014). Ein medianes Alter von 38 Jahren wird in einer Analyse der ostdeutschen regionalen Krebsregister für den Zeitraum 2006 bis 2008 berichtet (Stang *et al*, 2013). Es ist bemerkenswert, dass in südeuropäischen Ländern mit 30,8 Jahren (Sanchís Bonet *et al*, 2011), (Dusaud *et al*, 2015) bzw. 31,8 Jahren (Lorenzo *et al*, 2017) ein deutlich geringeres medianes Alter der Patienten besteht. Ein ähnlicher Unterschied wird aus den USA berichtet, wo sich bei KZT Patienten mit lateinamerikanischen Wurzeln mit 29,7 Jahren ein signifikant niedrigeres mittleres Alter fand als bei den Patienten mit europäischer Abstammung, die im Mittel 35,7 Jahre alt waren (Woldu *et al*, 2018a). Ein direkter Vergleich dieser Daten mit den Ergebnissen der vorliegenden Arbeit ist nicht möglich, weil in den erwähnten südeuropäischen und amerikanischen Arbeiten jeweils ein arithmetischer Mittelwert (mean) angegeben wurde, während in der vorliegenden Auswertung Medianwerte verwendet werden. Allerdings liegt der Unterschied zwischen dem Alters-Medianwert und dem arithmetischen Mittel zumeist bei einem, höchstens bei zwei Jahren, wie aus der bereits erwähnten Analyse der ostdeutschen

regionalen Krebsregister hervorgeht (Stang *et al*, 2013). Somit dürfte der hier gefundene Altersunterschied zwischen den Ethnien aus Nordeuropa und Südeuropa durchaus real sein. Interessant sind auch die Daten aus dem neuseeländischen Krebsregister, in dem ein medianes Alter von 36 Jahren für KZT-Patienten mit europäischer Abstammung berichtet wird, während die Patienten mit indigener Maori-Abstammung mit 32 Jahren im Median signifikant jünger sind (Gurney *et al*, 2015). Japanische Patienten scheinen demgegenüber den nordeuropäischen Patienten ähnlicher zu sein, denn in einer kürzlich publizierten Studie aus Japan wurde berichtet, dass dortige Patienten ein medianes Alter von 37 Jahren aufweisen (Miki *et al*, 2014). Die hier dargestellten ethnischen Altersunterschiede sind derzeit biologisch kaum erklärbar; sie passen aber gut in das bekannte Bild der geographisch unterschiedlichen KZT-Inzidenzen mit hoher Inzidenz in den nördlichen Ländern und der deutlich niedrigeren Inzidenz in südeuropäischen und anderen Ländern (Mikuz, 2014),(Gurney *et al*, 2019). Die ethnisch unterschiedlichen Altersdispositionen der KZT stellen insgesamt eine wichtige epidemiologische Beobachtung dar, die Anlass zu weiteren Studien geben kann und dann möglicherweise neue Einblicke in die Biologie der Keimzelltumoren geben kann.

4.2 Histologieverteilung Seminom/ Nichtseminom/ Teratom

Der Anteil der Seminome im Gesamtkollektiv der KZT beträgt in der vorliegenden Arbeit 60,2%. Dieser Anteil ist etwas höher als die Rate von 56%, die bei norddeutschen Patienten im ersten Jahrzehnt dieses Jahrhunderts

gefunden wurde (Ruf *et al*, 2014). Dieser hohe Seminom-Anteil könnte eine weitere Bestätigung dafür sein, dass ein anhaltender Trend zur relativen Häufigkeitsvermehrung der Seminome zu Ungunsten der Nichtseminome besteht, wie in der oben genannten norddeutschen Studie und auch von anderen Autoren postuliert wurde (Ruf *et al*, 2014), (Stang *et al*, 2013), (Trabert *et al*, 2015), (Sokoloff *et al*, 2007). Ähnliche Seminomhäufigkeiten wurden gleichermaßen in anderen westlichen Ländern gefunden. So berichtet das neuseeländische Krebsregister eine relative Seminomhäufigkeit von 60% in der weißen Bevölkerung (Gurney *et al*, 2015). In den USA liegt die relative Häufigkeit der Seminome bei 56% (Sokoloff *et al*, 2007), und in Großbritannien bei 58% (Powles *et al*, 2005). In Analogie zu den oben beschriebenen geographisch-ethnischen Altersunterschieden findet sich auch bei der Histologieverteilung der KZT ein Unterschied zwischen Nord- und Südeuropa mit einer deutlich niedrigeren Rate von Seminomen in Relation zu den Nichtseminomen in Südeuropa (Germa-Lluch *et al*, 2002), (Dusaud *et al*, 2015), (Molina Saera *et al*, 2006). Bestätigt wird diese Beobachtung durch eine Analyse aus den USA, wo in der lateinamerikanischen Bevölkerung der Nichtseminom-Anteil mit 56,3% aller KZT Patienten deutlich höher war als in der weißen amerikanischen Bevölkerung mit 43,7% (Woldu *et al*, 2018a). Ähnlich ist das Histologieverhältnis im Pazifik-Raum, in welchem Nichtseminom-Raten von über 50% registriert wurden (Gurney *et al*, 2015). In Japan ist dagegen der relative Seminom-Anteil mit Raten von 62,7 – 63,4% sogar noch etwas größer als in Nordeuropa (Miki *et al*, 2014), (Kawai *et al*, 2017). Die hier beschriebenen geographisch-ethnischen Unterschiede bei der

Häufigkeitsrate von Seminomen und Nichtseminomen sind bisher nicht einfach zu erklären. Gleichwohl sind die hier zusammen getragenen Beobachtungen ein wichtiger Ausgangspunkt für weitere Studien, die den Einfluss von demographischen, ethnischen und sozio-ökonomischen Faktoren auf Pathogenese und Klinik der testikulären KZT evaluieren müssen.

Von den Nichtseminom-Patienten wiesen 47,6% teratomatöse Gewebsanteile im Primärtumor auf. Diese relative Häufigkeit entspricht exakt den Angaben einer älteren Schweizer Studie, die unter 148 Nichtseminomen bei 48,0% eine Teratom-Beteiligung fand (von Hochstetter & Hedinger, 1982). Etwas höher sind die Angaben einer neueren Mannheimer Arbeitsgruppe mit einer Rate von 55% gefunden bei 147 Patienten (Heinzelbecker *et al*, 2013), sowie 54,5% einer dänischen Untersuchung an 499 Patienten (Krag Jacobsen *et al*, 1984). Noch etwas höher liegt die Rate von 58,2%, die sowohl von einer großen deutschen multizentrischen Registerstudie in den 1970er Jahren (Weißbach & Hildenbrand, 1982) als auch von der Indiana University ermittelt wurde (Beck *et al*, 2002). Im gleichen Bereich liegen zwei Untersuchungen aus der DDR aus den 1980er Jahren mit 58,7% (Kruse & Wittstock, 1984) bzw. 58,0% (Stiller *et al*, 1983). Zwar liegen noch weitere Angaben aus früheren pathohistologischen Untersuchungen vor, jedoch sind diese schwierig und unsicher zu beurteilen, weil zum damaligen Zeitpunkt zumeist die Britische Nomenklatur verwendet wurde (Pugh, 1976), die den Begriff Teratom deutlich weiter fasste als die heute gebräuchliche WHO Nomenklatur (Moch *et al*, 2016). Die Angaben zur Häufigkeit von Teratom im Primärtumor müssen vorsichtig betrachtet werden weil die Aufdeckung dieser histologischen Formation stark von der Technik der

histologischen Aufarbeitung abhängt, insbesondere auch von der speziellen Erfahrung des beurteilenden Pathologen. Dies wird deutlich durch die auffallend unterschiedlichen Einschätzungen von Hodentumorpräparaten, die einerseits von allgemein ausgebildeten Pathologen und andererseits von speziell geschulten Uro-Pathologen erhoben wurden (Sesterhenn *et al*, 1992),(Sharma *et al*, 2015). Aus klinischer Sicht ist die Kenntnis über Teratomanteile im Primärtumor für therapeutische Weichenstellungen wichtig, weil diese Gewebskomponente weder auf eine Strahlentherapie noch auf eine Chemotherapie anspricht. Als Ergebnis der vorliegenden Untersuchung kann festgehalten werden, dass in etwa der Hälfte aller Nichtseminome ein Teratom als Bestandteil des Primärtumors einkalkuliert werden muss.

4.3 Verteilung der klinischen Stadien

Bei zwei Drittel aller Patienten der vorliegenden Serie (66,6%) lag ein klinisches Stadium 1 vor, d.h. die Erkrankung war auf den Hoden beschränkt. Diese Beobachtung stimmt mit verschiedenen europäischen Studien überein, in denen sich die folgenden Häufigkeiten fanden: Finnland 69,3% (Sundström *et al*, 2001), Großbritannien 71% (Powles *et al*, 2005), Niederlande 71,5% (Verhoeven *et al*, 2013), Deutschland 74% (Dieckmann *et al*, 2007). Ähnlich sind die Verhältnisse in den USA. Hier fand sich bei den KZT Patienten mit kaukasischer Abstammung ein Anteil des Stadium 1 von 68% fand (Woldu *et al*, 2018a). Ähnlich ist die Situation in Japan, wo der Anteil der CS1 Fälle mit 71,3% angegeben wird (Kawai *et al*, 2017). Noch höher liegt der Anteil der

Stadium 1 Patienten in der weißen Bevölkerung von Neuseeland mit 78% aller KZT Fälle (Gurney *et al*, 2015). Im Gegensatz dazu findet sich in der lateinamerikanischen Bevölkerung der USA mit 57,4% eine deutlich niedrigere Rate von CS1 Fällen unter den KZT-Patienten (Woldu *et al*, 2018a). Diese geringere Relation findet sich auch in zwei Berichten aus Spanien mit 56,6% (Germa-Lluch *et al*, 2002) und 47,1% (Molina Saera *et al*, 2006). Dem entspricht auch die Beobachtung von <50% lokalisierter Stadien (CS1) aus einem amerikanischen Militärhospital. Ein Großteil der dort behandelten Patienten wies eine hispanische Abstammung auf (Cooper *et al*, 2008). Aus diesen Beobachtungen geht hervor, dass die Häufigkeit der Metastasierung einen ethnisch-geographischen Unterschied aufweist, wie es schon für das Alter bei Diagnosestellung und die Histologieverteilung nachgewiesen wurde. Ob hier Unterschiede im allgemeinen Gesundheitsbewusstsein und im speziellen das Wissen über Hodenkrebs eine Rolle bei dem deutlichen Nord-Süd Gradienten spielen, muss spekulativ bleiben. Die aus den USA berichtete deutlich längere Anamnesedauer bei den lateinamerikanischen Patienten (Woldu *et al*, 2018a) legt allerdings die Vermutung nahe, dass nicht nur biologische oder genetische Effekte sondern auch soziologische Einflüsse zu der geographisch ungleichen Stadienverteilung beitragen.

Ein anderer Aspekt ist, dass die relative Häufigkeit des Stadium 1 im Verlauf der letzten Jahrzehnte offensichtlich zugenommen hat. In älteren Studien aus den Jahren 1950 bis 1970 werden ausnahmslos Raten von nur etwa 50% für das Stadium 1 angegeben (Weißbach & Hildenbrand, 1982), (MacKay & Sellers, 1966), (Mead, 1992). Allerdings muss bei diesem Vergleich der

Stadienhäufigkeiten eingeräumt werden, dass vor 1970 die diagnostischen Möglichkeiten, vor allem wegen des Fehlens von Computertomographie und Tumormarkerdiagnostik stark eingeschränkt waren. Nichtsdestotrotz, die Daten der vorliegenden Untersuchung scheinen den internationalen Trend zu einer Stadienverschiebung zugunsten der nicht-metastasierten Stadien zu bestätigen (Heinzelbecker *et al*, 2011), (Verhoeven *et al*, 2013), (Schultz *et al*, 1984), (Hernes *et al*, 1996), (Bosl *et al*, 1988), (Powles *et al*, 2005). Auch für diesen erkennbaren Trend liegen die Ursachen im Dunkeln. Die in der Literatur ebenfalls erkennbare Abnahme der Anamnesedauern bei Hodenkrebs-Patienten (Kobayashi *et al*, 2014), (Huyghe *et al*, 2007), (Moul, 2007), (Vasudev *et al*, 2004) signalisiert, dass offenbar der allgemeine Kenntnisstand über Hodenkrebs zugenommen hat (Casey *et al*, 2010), (Mani *et al*, 2019) und daher die Patienten mit dieser Diagnose früher und somit in früheren Stadien diagnostiziert werden als noch vor einigen Jahrzehnten.

Bei der Einteilung nach prognostischen Kriterien konnten von den Patienten mit Metastasen (CS2-3) 80% in die gute Prognosegruppe nach IGCCCG eingruppiert werden, 12% entfielen auf die intermediäre Prognosegruppe, und 8% wurden als prognostisch ungünstig („Poor Prognosis“) klassifiziert. Dies entspricht in etwa den Daten der US National Cancer Data Base in denen 82% als prognostisch gut gruppiert wurden, 7% als intermediär und 11% als ungünstig (Woldu *et al*, 2018a). Die Original IGCCCG Daten aus dem Jahre 1997 beschreiben demgegenüber ein Verhältnis von 60/26/14 für die Prognosegruppen gut/ intermediär/ ungünstig und somit einen wesentlich höheren Anteil von prognostisch intermediären und ungünstigen Fällen als in

der vorliegenden deutschen Serie. Die Daten einer Erhebung der Universität Mannheim erbrachten Daten, die der klassischen IGCCCG-Serie recht nahe kommen mit einem Verhältnis von 63/22/16 (gut/ intermediär/ ungünstig) (Heinzelbecker *et al*, 2013). Ein wesentlicher Grund für den Unterschied der vorliegenden Prognosegruppen-Relation mit den Daten der genannten Berichte dürfte in den unterschiedlichen histologischen Zusammensetzungen der Patientenkollektive liegen. Während in der vorliegenden Serie 37,6% der metastasierten Fälle histologisch ein Seminom aufwiesen, war es in der klassischen IGCCCG Serie nur ein Anteil von 11,2%, und in der Mannheimer Serie fehlten Seminome gänzlich. Da Seminome aber per definitionem maximal als prognostisch intermediär, nicht aber als ungünstig eingestuft werden können, ist es klar, dass der Anteil der Seminome einen entscheidenden Einfluss auf die Gesamtverteilung der prognostischen Stadien in einem gegebenen Patientenkollektiv haben muss. Dementsprechend ist es nicht erstaunlich, dass in einer multizentrischen spanischen Untersuchung mit 69,2% ein relativ geringer Anteil der guten Prognosegruppe gefunden wurde; denn der Anteil der Seminome lag bei den metastasierten Fällen deutlich unter 20%, also etwa halb so hoch wie in der vorliegenden deutschen Serie (Germa-Lluch *et al*, 2002). Es ist zu vermuten, dass die originale IGCCCG Analyse den Anteil der intermediären und ungünstigen Patienten deutlich überschätzt hat, denn die damalige multizentrische Serie wurde vornehmlich von Tertiären Therapiezentren gebildet, also Zentren, in denen sich die Fälle mit ungünstiger Prognose naturgemäß häuften (IGCCCG & Group, 1997). Im Krankengut eines primären urologischen Behandlungszentrums liegt der Anteil von Patienten mit

guter Prognose ganz offensichtlich höher als ursprünglich eingeschätzt. Hinzu kommt, dass die Original- IGCCCG Daten an Patienten erhoben wurden, die noch in den Jahren 1980 bis 1995 zur Behandlung gelangten. Wie oben ausgeführt, scheint weltweit ein Trend zu günstigeren, niedrigeren Stadien zu bestehen (Powles *et al*, 2005),(Hernes *et al*, 1996) Dieser Trend könnte ebenfalls einen Teil des Unterschiedes zwischen der vorliegenden Serie und den Original IGCCCG Daten erklären, denn in aktuellen Patientenserien dürfte prinzipiell ein höherer Anteil von niedrigen klinischen Stadien und somit besserer Prognose zu bestehen. Die in der vorliegenden Serie gefundenen Häufigkeiten der Prognosegruppen dürften daher weitgehend einem repräsentativen Bild der momentanen deutschen Versorgungsrealität entsprechen.

4.4 Vergleich Seminome versus Nichtseminome

Die beiden histologischen Subtypen der KZT, die Seminome und die Nichtseminome, stammen zwar von derselben Vorstufe, der Keimzellneoplasie *in situ* ab, aber klinisch verhalten sie sich sehr unterschiedlich. Beim Vergleich der klinischen Charakteristika der beiden Gewebstypen fällt als erstes der Altersunterschied auf. Im Mittel sind Seminom-Patienten bei Diagnosestellung etwa 10 Jahre älter als die Nichtseminompatienten. Während über das höhere Alter der Seminompatienten in der klinisch-epidemiologischen Literatur einheitlich berichtet wird (Woldu *et al*, 2018a), (Sokoloff *et al*, 2007), (Stang *et al*, 2009), ergibt sich bei der Höhe des Altersunterschiedes ein auffälliger Nord-

Süd Gradient. Zwei skandinavische Serien (Sundström *et al*, 2001), (Agnarsson *et al*, 2006) sowie zwei aktuelle deutsche Studien (Ruf *et al*, 2014), (Stang *et al*, 2013) geben den mittleren Altersunterschied zwischen Seminomen und Nichtseminomen mit 8 oder mehr Jahren an. Dagegen berichten zwei Studien aus Südeuropa einen Altersunterschied von nur 3 bis 5,9 Jahren (Sanchís Bonet *et al*, 2011), (Dusaud *et al*, 2015), (Lallave Martín *et al*, 2007). Diese Ergebnisse weisen erneut auf die ethnisch-geographischen Unterschiede im biologischen Verhalten der KZT hin. Eine schlüssige Erklärung für die unterschiedlichen Altersdifferenzen zwischen Seminomen und Nichtseminomen gibt es nicht. Eine Hypothese wäre, dass der bekannte Trend zum höheren Erkrankungsalter der KZT für die Seminome in stärkerem Ausmaß zutreffen könnte.

Seminome weisen für gewöhnlich einen weniger aggressiven Verlauf auf als die Nichtseminome. Dementsprechend fanden sich in der vorliegenden Arbeit signifikant mehr frühe klinische Stadien (CS1) und mehr lokalisierte Primärtumoren (pT1) bei den Seminomen als bei den Nichtseminomen. Diese Beobachtung findet sich in gleicher Weise in anderen Patientenserien (Germa-Lluch *et al*, 2002), (Sokoloff *et al*, 2007). Die Größe des Primärtumors war bei Nichtseminomen etwas größer als bei Seminomen, aber dieser Unterschied war nicht signifikant. Außerdem fand sich ein Überwiegen der rechten Seite mit 53,5% bei den Seminomen gegenüber 45,0% bei den Nichtseminomen. Aber auch dieser Unterschied war nicht signifikant. Ein wesentlicher Unterschied zwischen den beiden histologischen Gruppen besteht in der Tumormarker Expression (Tabelle 3). Am größten ist der Unterschied beim AFP, das in 60%

der Nichtseminome exprimiert war, während sich bei den Seminomen nur eine minimale Serumspiegelerhöhung fand. Solche geringen und klinisch unbedeutenden AFP-Erhöhungen wurden auch in anderen Serien gefunden und als idiopathisch-unspezifisch gedeutet (Wymer *et al*, 2017). Die Seminome in der vorliegenden Studie wiesen mit 28% eine überraschend hohe Rate von β -hCG Erhöhung auf. Die meisten der früheren Studien zu diesem Thema hatten über niedrigere Raten von 18 – 21% β -hCG Erhöhung berichtet (Germa-Lluch *et al*, 2002), (Lorenzo *et al*, 2017), (Sundström *et al*, 2001), (Neumann *et al*, 2011). Allerdings beschrieben zwei andere Studien auch Expressionsraten von 30-31% (Rüther *et al*, 1994), (Hartmann *et al*, 1997). Die Expressionsrate der LDH ist mit 38,7% ebenso deutlich höher bei den Nichtseminomen als bei den Seminomen mit 29,1%. Da die LDH ein sehr unspezifischer tumorsekretorischer Marker ist, erscheint dieses Ergebnis unerwartet und wurde bisher auch nicht in dieser Weise beschrieben (von Eyben, 2003), (Gilligan *et al*, 2010). Insgesamt kann festgehalten werden, dass Seminome und Nichtseminome sich entsprechend ihrer histologischen Unterschiedlichkeit auch in vielen ihrer klinischen Charakteristika unterscheiden.

4.5 Größe des Primärtumors

In der vorliegenden Untersuchung zeigte sich, dass bei fortgeschrittenen klinischen Stadien (>CS1) und auch bei fortgeschrittenen lokalen Tumorstadien (>pT1) signifikant größere Primärtumoren vorliegen als in den entsprechenden niedrigeren Stadien (Tabelle 4). Diese Assoziation fand sich sowohl bei

Seminomen als auch bei Nichtseminomen. Eine klinische Entsprechung findet dieses Ergebnis in einer Metaanalyse, die beim Seminom einen signifikanten Zusammenhang darlegte zwischen der Größe des Primärtumors und dem Progressionsrisiko (Boormans *et al*, 2017). Eine britische Studie zeigte auch einen Zusammenhang zwischen der Größe des Primärtumors und fortgeschrittenen Stadien, aber dieses Ergebnis war nicht signifikant (Bhardwa *et al*, 2005). Kein Zusammenhang zwischen Primärtumorgröße und Metastasierung fand sich auch in einer kleineren deutschen Studie in den 1980er Jahren (Bussar-Maatz & Weissbach, 1988). Insgesamt belegen die vorgestellten Daten, dass ein biologischer Zusammenhang zwischen der Primärtumorgröße und dem Metastasierungsrisiko auch bei Nichtseminomen zumindest nicht auszuschließen ist. In diesem Zusammenhang ist es interessant zu sehen, dass der, in den letzten Jahrzehnten gut dokumentierte Trend zu kleineren Primärgrößen (Heinzelbecker *et al*, 2011), (McGuinness *et al*, 2016) offensichtlich synchron begleitet wird von einem Trend zu niedrigeren klinischen Stadien (Powles *et al*, 2005),(Verhoeven *et al*, 2013).

Ein kurioser Befund ist, dass linksseitige Tumoren signifikant größer sind als rechtsseitige (3,3 cm versus 2,8 cm). Trotz des hochsignifikanten p-Wertes von 0,0008 beträgt der numerische Unterschied nur 0,5 cm mit deutlicher Überlappung der IQR Bereiche. Daher kann ein Zufallsbefund nicht gänzlich ausgeschlossen werden. Die Seitenverteilung der histologischen Gruppen muss hier allerdings auch betrachtet werden, denn Seminome sind tendenziell kleiner als Nichtseminome (Tabelle 4) und Seminome sind häufiger auf der rechten Seite (Tabelle 3). Jedoch sind diese letztgenannten Befunde statistisch nicht

signifikant. Dennoch erscheint der statistisch gesicherte Zusammenhang zwischen Lateralität und Tumorgröße bemerkenswert und, da bis heute zu diesem Thema keine Daten dokumentiert sind, bedarf der beschriebene Zusammenhang weiterer Aufklärung.

4.6 Vergleich ältere versus jüngere Patienten

Es ist eine gut gesicherte Erkenntnis, dass ältere Männer mit KZT insgesamt eine kürzere Überlebenszeit haben als die jüngeren Patienten (Verhoeven *et al*, 2013), (Bach *et al*, 1977), (Hatton *et al*, 1995), (Inci *et al*, 2007), (Spermon *et al*, 2002). Ebenfalls gut gesichert ist, dass das Alter der neu diagnostizierten KZT-Patienten seit vielen Jahren einen ansteigenden Trend aufweist (Ruf *et al*, 2014), (Stang *et al*, 2013). Daher nimmt das Patientenalter immer mehr Bedeutung bei den Spezialisten der Hodenkrebsbehandlung ein. Das Merkmal „Alter“ wurde bereits als ein unabhängiger Prognosefaktor vorgeschlagen (Abdel-Rahman, 2018). In einer umfangreichen Registerstudie an deutschen Kliniken wurde gefunden, dass in den 1970er Jahren etwa 7,2% aller Patienten mit KZT bei Diagnosestellung älter als 50 Jahre waren (Weißbach & Hildenbrand, 1982). Dagegen beträgt in der vorliegenden Studie der Anteil der über 50-jährigen Patienten 11,6%. Dies steht in Übereinstimmung mit dem dokumentierten Trend zur Altersverschiebung der KZT. Ein sehr ähnlicher Anteil von >50-jährigen KZT Patienten wurde aus Japan berichtet (Kawai *et al*, 2017). Das kalifornische Krebsregister berichtete, dass 10% der KZT-Patienten älter als 55 Jahren waren (Krain, 1973). Bei einem Vergleich der klinischen

Charakteristika der über 50-jährigen Patienten mit den jüngeren, fällt vor allem der deutlich höhere Anteil der Seminome bei den älteren Patienten auf (77,6% versus 57,9%), was in Einklang steht mit den Ergebnissen früherer Untersuchungen (Inci *et al*, 2007), (Spermon *et al*, 2002), (Wheater *et al*, 2011). Ebenfalls, in Übereinstimmung mit den genannten früheren Berichten, wurde in der vorliegenden Arbeit ein höherer Anteil von nicht-metastasierten Tumoren (CS1) bei den über 50-Jährigen gefunden (75,5% versus 65,4%). Besonders deutlich ist dieser Unterschied in der Subgruppe der Nichtseminome mit 63,6% versus 46,5%. Diese Unterschiede sind allerdings statistisch nicht signifikant, möglicherweise aufgrund der relativ kleinen Patientenzahl bei den Nichtseminomen. Die Größe des Primärtumors sowie das lokale Tumorstadium (pT-Stadium) waren nicht unterschiedlich in den beiden Alterskategorien. Der höhere Anteil des Seminoms in der höheren Altersgruppe sowie die größere Häufigkeit der frühen klinischen Stadien lässt eine höhere Überlebensrate bei den älteren Patienten erwarten. Die Überlebenszeit wurde in der vorliegenden Studie nicht untersucht, jedoch zeigen mehrere Studien, dass die Überlebensraten bei den Älteren schlechter sind als bei den jüngeren KZT Patienten. Dieser deutliche prognostische Unterschied kann mit den vorliegenden Daten zu den klinischen Charakteristika nicht erklärt werden, denn diese Daten würden eine gegenteilige Heilungserwartung signalisieren. Es muss daher angenommen werden, dass Therapie-assoziierte Effekte mit höherer individueller Toxizität, im Alter zu der ungünstigeren Prognose der älteren Patienten führen.

4.7 Methodenkritische Aspekte der Studie

Da die vorliegende Studie in retrospektiver Weise die Patienten rekrutierte, ist prinzipiell ein Selektions-Bias nicht auszuschließen. Zwar ist die Gesamtgröße des untersuchten Kollektivs mit 422 Patienten sicher von angemessener Größe, aber einige Subkollektive erreichen nur geringen Umfang, so dass einige Ergebnisse möglicherweise aufgrund geringer Fallzahlen das statistische Signifikanzniveau nicht erreichten. Das Fehlen von Behandlungsergebnissen in der vorliegenden Studie könnte als Nachteil angesehen werden, jedoch war es das dezidierte Ziel der vorliegenden Arbeiten, die klinischen Charakteristika der KZT-Patienten bei Diagnosestellung zu analysieren. Eine Stärke der vorliegenden Arbeit ist wahrscheinlich die homogene Zusammensetzung des Patientenkollektivs, das konsekutive Patienten aus einer einzigen Institution der primären urologischen Versorgung umfasst. Eine andere Stärke der Arbeit könnte einerseits die Vielfalt der Daten sein, die für jeden eingeschlossenen Patienten zur Verfügung stand sowie andererseits die Vollständigkeit der individuellen Datensätze, was schließlich die umfangreiche statistische Prüfung von Assoziationen und Zusammenhängen zwischen den Faktoren möglich machte.

4.8 Schlussfolgerungen

Die vorliegende Studie liefert eine exakte Darstellung der klinischen Charakteristika bei KZT Patienten zum Zeitpunkt der Diagnosestellung. In Übereinstimmung mit früheren Berichten wurde das Überwiegen von

niedrigeren klinischen Stadien beim Seminom gefunden. Die Kollektive der Seminome und der Nichtseminome unterscheiden sich bezüglich der Altersdisposition sowie in der Verteilung der klinischen Stadien, der lokalen pT-Stadien und der Tumormarker Expression. Die Größe des Primärtumors ist assoziiert mit dem klinischen Stadium, dem pT-Stadium und der Seitenlokalisation. Der Vergleich der hier an einem repräsentativen deutschen Krankengut gefundenen Daten mit den Berichten aus anderen geographischen Regionen zeigt, dass erhebliche ethnisch-geographische Unterschiede bezüglich der klinischen Charakteristika bei KZT Patienten bestehen. Die biologischen Hintergründe für diese auffälligen Unterschiede sind bisher kaum verstanden und benötigen weitere Abklärung durch epidemiologische und klinische Studien.

5. Zusammenfassung

Einleitung: Das Ziel dieser Studie ist, ein repräsentatives und aktuelles klinisches Erscheinungsbild der testikulären Keimzelltumoren (KZTs) an einem deutschen Zentrum zu dokumentieren.

Material und Methoden: In den Jahren 2000-2017 wurden 422 kaukasische Patienten wegen eines KZTs behandelt. Es wurden jeweils das Patientenalter, Tumorseite, Histologie, Tumorgröße, klinisches Stadium (CS), Pathologie (pT), und die Expression der Tumormarker dokumentiert und ausgewertet. Die Ergebnisse wurden mit der aktuellen Literatur verglichen.

Ergebnisse: Für die genannten Charakteristika fanden sich folgende Messwerte: Medianes Alter 36 Jahre; Seminom-Anteil 60,2%; Expression humanes Chorion-Gonadotropin 37,9%; α -Fetoprotein 25,6%; Anteil CS1 66,6% (alle KZT), 79,1% (Seminome), 47,6% (Nichtseminome). Die Tumorgröße war signifikant mit dem pT-Stadium und CS assoziiert. Patienten >50 Jahre hatten signifikant häufiger ein Seminom (77,6%) als die jüngeren (57,9%). Der Literaturvergleich zeigt einen Trend Richtung älterem Alter, niedrigerem CS, höhere Rate an Seminomen und markante Unterschiede der klinischen Erscheinungsformen zwischen den geografischen Regionen.

Diskussion: Die Ergebnisse dokumentieren ein aktuelles, typisches Profil der Erscheinungsformen der KZTs. Das mittlere Alter, die relative Häufigkeit von Seminomen und CS1 scheinen sich mit der Zeit zu vergrößern. Die Unterschiede zwischen den ethnischen Gruppen bedürfen weiterer Evaluation.

Summary

Introduction: This study aims to document the clinical profile of a contemporary cohort of patients with testicular germ-cell tumours (GCT).

Material and Methods: 422 caucasian GCT-patients presented during 2000-2017 in one German urologic primary care unit. Patient-age, laterality, histology, tumor-size, clinical stages (CS), pathological (pT)-stages and serum biomarker expression were analysed. Results were compared with current literature data.

Results: The clinical characteristics were observed with the following frequencies; median age 36 years; relative proportion of seminoma 60.2%; β -human chorionic gonadotropin expression 37.9%; α -fetoprotein 25.6%; CS 1 66.6%, 79.1% and 47.6% in the entire GCT cohort, seminoma and nonseminoma patients, respectively. The pT-stage and CS were significantly associated with primary tumor size. In patients >50 years, seminoma was significantly more frequent than in the younger ones (77.6% versus 57.9%). The literature search revealed a shift over time towards higher age, decreasing CS, and higher proportion of seminoma.

Conclusions: We presented the typical clinical profile of a contemporary cohort of testicular GCT patients. There seems to be increases over time regarding the median age of GCT patients, relative incidence of seminoma in relations to nonseminoma, and increase of the proportion of CS1. The study showed striking differences among ethnic groups, warranting further investigations.

6. Abkürzungsverzeichnis

KZT: Keimzelltumor

IGCCCG: International Germ Cell Cancer Collaboratory Group

UICC: Union internationale contre le Cancer

AFP: alpha-Fetoprotein

β-HCG: beta humanes Chorion-Gonadotropin

LDH: Laktatdehydrogenase

CS: klinisches Stadium

95%KI: 95% Konfidenzintervall

IQR: Interquartilsbereich

GCT: testicular germ cell tumor

7. Literaturverzeichnis

Abdel-Rahman O (2018) Incorporating age into International Germ Cell Consensus Classification (IGCCC): a time to move forward? *Expert Rev Anticancer Ther* **18**(1): 101-105

Adra N, Einhorn LH (2017) Testicular cancer update. *Clin Adv Hematol Oncol* **15**(5): 386-396

Agnarsson BA, Gudbjartsson T, Einarsson GV, Magnusson K, Thoroddsen A, Bergthorsson JT, Amundadottir L, Barkardottir RB, Björnsson J (2006) Testicular germ cell tumours in Iceland: a nationwide clinicopathological study. *APMIS* **114**: 779-783

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

Bach D, Weissbach L, Tschubel K, Muller R, Vahlensieck W, Gedigk P (1977) [Particular aspects of testicular tumor in the elderly (author's transl)]. *MMW Munch Med Wochenschr* **119**(9): 291-6

Beck SD, Foster RS, Bihrlé R, Ulbright T, Koch MO, Wahle GR, Einhorn LH, Donohue JP (2002) Teratoma in the orchiectomy specimen and volume of metastasis are predictors of retroperitoneal teratoma in post-chemotherapy nonseminomatous testis cancer. *J Urol* **168**(4 Pt 1): 1402-1404

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

Bertz J, Buttman-Schweiger N, Kraywinkel K (2017) Epidemiologie bösartiger Hodentumoren in Deutschland. *Onkologe* **23**(2): 90-96

Beyer J, Albers P, Altena R, Aparicio J, Bokemeyer C, Busch J, Cathomas R, Cavallin-Stahl E, Clarke NW, Claßen J, Cohn-Cedermark G, Dahl AA, Daugaard G, De Giorgi U, De Santis M, De Wit M, De Wit R, Dieckmann KP, Fenner M, Fizazi K, Flechon A, Fossa SD, Germá Lluch JR, Gietema JA, Gillessen S, Giwercman A, Hartmann JT, Heidenreich A, Hentrich M, Honecker F, Horwich A, Huddart RA, Kliesch S, Kollmannsberger C, Krege S, Laguna MP, Looijenga LH, Lorch A, Lotz JP, Mayer F, Necchi A, Nicolai N, Nuver J, Oechsle K, Oldenburg J, Oosterhuis JW, Powles T, Rajpert-De Meyts E, Rick

O, Rosti G, Salvioni R, Schrader M, Schweyer S, Sedlmayer F, Sohaib A, Souchon R, Tandstad T, Winter C, Wittekind C (2013) Maintaining success, reducing treatment burden, focusing on survivorship: highlights from the third European consensus conference on diagnosis and treatment of germ-cell cancer. *Ann Oncol* **24**(4): 878-888

Bhardwa JM, Powles T, Berney D, Baithun S, Nargund VH, Oliver RT (2005) Assessing the size and stage of testicular germ cell tumours: 1984-2003. *BJU Int* **96**: 819-821

Boormans JL, Mayor de Castro J, Marconi L, Yuan Y, Laguna Pes MP, Bokemeyer C, Nicolai N, Algaba F, Oldenburg J, Albers P (2017) Testicular Tumour Size and Rete Testis Invasion as Prognostic Factors for the Risk of Relapse of Clinical Stage I Seminoma Testis Patients Under Surveillance: a Systematic Review by the Testicular Cancer Guidelines Panel. *Eur Urol* **Oct 31**. pii: **S0302-2838(17)30826-6**. doi: **10.1016/j.eururo.2017.09.025**. [Epub ahead of print]

Bosl GJ, Geller N, Cirrincione C, Hajdu SI, Whitmore WJ, Nisselbaum J, Vugrin D, Golbey RB (1983) Interrelationships of histopathology and other clinical variables in patients with germ cell tumors of the testis. *Cancer* **51**(11): 2121-2125

Bosl GJ, Geller NL, Chan EY (1988) Stage migration and the increasing proportion of complete responders in patients with advanced germ cell tumors. *Cancer Res* **48**(12): 3524-3527

Bray F, Ferlay J, Devesa SS, McGlynn KA, Moller H (2006) Interpreting the international trends in testicular seminoma and nonseminoma incidence. *Nat Clin Pract Urol* **3**: 532-543

Bussar-Maatz R, Weissbach L (1988) Beziehungen zwischen Primärtumor und Metastasierung. *Beitr Onkol (Karger Verlag, Basel)* **28**: 170-1770

Casey RG, Grainger R, Butler MR, McDermott TE, Thornhill JA (2010) Public Awareness of Testis Cancer and the Prevalence of Testicular Self-examination- Changing Patterns Over 20 Years. *Urology* **76**: 915-918

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

Cooper DE, L'Esperance J O, Christman MS, Auge BK (2008) Testis cancer: a 20-year epidemiological review of the experience at a regional military medical facility. *J Urol* **180**(2): 577-81; discussion 581-2

Dieckmann KP, Kulejewski M, Pichlmeier U, Loy V (2007) Diagnosis of Contralateral Testicular Intraepithelial Neoplasia (TIN) in Patients with Testicular Germ Cell Cancer: Systematic two-Site biopsies are more sensitive than a single Random Biopsy. *Eur Urol* **51**: 175-185

Dusaud M, Durand X, Desfemmes FR, Molimard B, Bayoud Y, Audouin M, Houlgatte A (2015) A 20-Year Epidemiological Review of Testis Cancer at a French Military Hospital. *Mil Med* **180**(11): 1184-1188

Fosså SD, Aass N, Kaalhus O (1988) Testicular cancer in young Norwegians. *J Surg Oncol* **39**(1): 43-63

Germa-Lluch JR, Garcia del Muro X, Maroto P, Paz-Ares L, Arranz JA, Guma J, Alba E, Sastre J, Aparicio J, Fernandez A, Barnadas A, Terrassa J, Saenz A, Almenar D, Lopez-Brea M, Climent MA, Sanchez MA, Lasso de la Vega R, Berenguer G, Perez X (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**: 553-563

Gilligan TD, Seidenfeld J, Basch EM, Einhorn LH, Fancher T, Smith DC, Stephenson AJ, Vaughn DJ, Cosby R, Hayes DF (2010) American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline on Uses of Serum Tumor Markers in Adult Males With Germ Cell Tumors. *J Clin Oncol* **28**(20): 3388-3404

Gurney JK, Florio AA, Znaor A, Ferlay J, Laversanne M, Sarfati D, Bray F, McGlynn KA (2019) International Trends in the Incidence of Testicular Cancer: Lessons from 35 Years and 41 Countries. *Eur Urol* Jul **16**. pii: **S0302-2838(19)30526-3**. doi: **10.1016/j.eururo.2019.07.002**. [Epub ahead of print]

Gurney JK, Sarfati D, Stanley J (2015) Obscure etiology, unusual disparity: the epidemiology of testicular cancer in New Zealand. *Cancer Causes Control* **26**: 561-569

Hartmann M, Pottek T, Bussar-Maatz R, Weissbach L (1997) Elevated human chorionic gonadotropin concentrations in the testicular vein and in peripheral venous blood in seminoma patients. An analysis of various parameters. *Eur Urol* **31**(4): 408-413

Hatton MQ, Paul J, Harding M, MacFarlane G, Robertson AG, Kaye SB (1995) Changes in the incidence and mortality of testicular cancer in Scotland with particular reference to the outcome of older patients treated for non-seminomatous germ cell tumours. *Eur J Cancer* **31A**: 1487-1491

Heinzelbecker J, Katzmarzik M, Weiss C, Trojan L, Haecker A (2013) During twenty years of Cisplatin-based therapy the face of nonseminomatous testicular germ cell tumors is still changing: an evaluation of presentation, management, predictive factors and survival. *Int Braz J Urol* **39**(1): 10-21

Heinzelbecker J, Katzmarzik M, Weiss C, Trojan L, Michel MS, Haecker A (2011) Changes of Stage, Predictive Factors and Adjuvant Treatment Modalities in Seminomatous Testicular Cancer from 1987 to 2007 and Their Impact on the Status of Metastasis, Recurrence-Free and Overall Survival: A Single-Center Analysis. *Urol Int* **87**(3): 282-287

Hernes EH, Harstad K, Fossa SD (1996) Changing incidence and delay of testicular cancer in southern Norway (1981-1992). *Eur Urol* **30**(3): 349-57

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

Huyghe E, Muller A, Mieusset R, Bujan L, Bachaud JM, Chevreau C, Plante P, Thonneau P (2007) Impact of diagnostic delay in testis cancer: Results of a large population based study. *Eur Urol* **52**: 1710-1716

International Germ Cell Cancer Collaborative Group (1997) International Germ Cell Consensus Classification: a prognostic factor-based staging system for metastatic germ cell cancers. *J Clin Oncol* **15**(2): 594-603

Inci K, Dogan HS, Akdogan B, Ergen A, Tasar C, Ozen H (2007) Does age affect the prognosis of patients with testicular germ cell tumor? *Urol Int* **79**: 117-123

Kawai T, Tanaka Y, Association. CRCotJU (2017) Clinical characteristics of testicular germ cell tumors in patients aged 50 years and older: A large-scale study from the Cancer Registration Committee of the Japanese Urological Association. *Int J Urol* **24**(2): 124-128

Kennedy BJ, Schmidt JD, Winchester DP, Peace BL, Natarajan N, Mettlin C (1987) National survey of patterns of care for testis cancer. *Cancer* **60**: 1921-1930

Kobayashi K, Saito T, Kitamura Y, Nobushita T, Kawasaki T, Hara N, Takahashi K (2014) Effect of the time from the presentation of symptoms to medical consultation on primary tumor size and survival in patients with testicular cancer: Shift in the last 2 decades. *Urol Oncol* **32**(1): 43.e17-22

Krag Jacobsen G, Barlebo H, Olsen J, Schultz HP, Starklint H, Sögaard H, Vaeth M, Group; DS (1984) Testicular germ cell tumours in Denmark 1976-1980. *Acta Radiol Oncol* **23**(4): 239-247

Krain LS (1973) Testicular cancer in California from 1942 to 1969: the California Tumor Registry experience. *Oncology* **27**(1): 45-51

Kruse C, Wittstock G (1984) [Histological classification and biological behavior of germ cell tumors of the testis. Studies based on surgery and autopsy data 1958-1979]. *Arch Geschwulstforsch* **54**: 53-59

Lallave Martín F, Lomas Garrido M, Laguna Alvarez E, Asuar Aydillo S, Murillo Mirat J, Ramírez Zambrana A, Molina Suarez JL (2007) [Testicular germ cell tumours: descriptive study of 13 years of experience in the health care area of Badajoz]. [Article in Spanish]. *Arch Esp Urol* **60**(5): 531-537

Lorenzo L, Marzullo L, Luján S, Rogel R, Broseta E, Boronat F (2017) Clinical and survival patterns among patients with primary testicular cancer. *Rev Int Androl* **15**(2): 39-44

MacKay EN, Sellers AH (1966) A statistical study of malignant testicular tumours based on the experience of the Ontario cancer Foundation Clinics, 1938-1961. *Canad Med Ass J* **94**: 889-899

Mani J, Kloft J, Jones J, John P, Khoder W, Mahmud W, Vallo S (2019) [Awareness of clinical relevance of malignant testicular cancer among university students : The value of prevention campaigns]. [Article in German]. *Urologe A* **58**: 790-794

McGuinness LA, Obeidat S, Hickerton B, Long R (2016) Has increasing public health awareness influenced the size of testicular tumours among adult populations over the last 40 years? *J Public Health (Oxf)* **39**(1): 90-94

Mead GM (1992) Testicular cancer and related neoplasms. *BMJ* **304**(6839): 1426-1429

Miki T, Kamoi K, Fujimoto H, Kanayama HO, Ohyama C, Suzuki K, Nishiyama H, Eto M, Naito S, Fukumori T, Kubota Y, Takahashi S, Mikami K, Homma Y (2014) Clinical characteristics and oncological outcomes of testicular cancer patients registered in 2005 and 2008: The first large-scale study from the Cancer Registration Committee of the Japanese Urological Association. *Int J Urol* **21**: S1-S6

Mikuz G (2014) [Testicular cancer - a matter of geography? : Epidemiology and etiopathogenesis of germ cell tumors.][Article in German]. *Pathologe* **35**(3): 211-217

Moch H, Cubilla AL, Humphrey PA, Reuter VE, Ulbright TM (2016) The 2016 WHO Classification of Tumours of the Urinary System and Male Genital Organs-Part A: Renal, Penile, and Testicular Tumours. *Eur Urol* **70**: 93-105

Molina Saera J, Aparicio Urtasun J, Díaz Beveridge R, Palomar Abad L, Giménez Ortiz A, Ponce Lorenzo J, Montalar Salcedo J (2006) Epidemiological pattern and time trends in testicular germ-cell tumors: a single institution 20-year experience. *Clin Transl Oncol* **8**(8): 588-593

Moul JW (2007) Timely diagnosis of testicular cancer. *Urol Clin North Am* **34**: 109-117

Neumann A, Keller T, Jocham D, Doehn C (2011) [Human placental alkaline phosphatase (hPLAP) is the most frequently elevated serum marker in testicular cancer]. [Article in German]. *Aktuelle Urol* **42**(5): 311-315

Osswald M, Harlan LC, Penson D, Stevens JL, Clegg LX (2009) Treatment of a population based sample of men diagnosed with testicular cancer in the United States. *Urol Oncol* **27**(6): 604-610

Powles TB, Bhardwa J, Shamash J, Mandalia S, Oliver T (2005) The changing presentation of germ cell tumours of the testis between 1983 and 2002. *BJU Int* **95**: 1197-1200

Pugh RCB (1976) *Pathology of the testis*. Oxford: Blackwell

Rabbani F, Gleave ME, Coppin CM, Murray N, Sullivan LD (1996) Teratoma in primary testis tumor reduces complete response rates in the retroperitoneum after primary chemotherapy. The case for primary retroperitoneal lymph node dissection of stage IIb germ cell tumors with teratomatous elements. *Cancer* **78**(3): 480-486

Rajpert-De Meyts E, McGlynn KA, Okamoto K, Jewett MA, Bokemeyer C (2016) Testicular germ cell tumours. *Lancet* **387**(10029): 1762-1774

Ruf CG, Isbarn H, Wagner W, Fisch M, Matthies C, Dieckmann KP (2014) Changes in epidemiologic features of testicular germ cell cancer: Age at diagnosis and relative frequency of seminoma are constantly and significantly increasing. *Urol Oncol* **32**(1): 33.e1-6

Rüther U, Rothe B, Grunert K, Bader H, Sessler R, Nunnensiek C, Rassweiler J, Lüthgens M, Eisenberger F, Jipp P (1994) Role of human chorionic gonadotropin in patients with pure seminoma. *Eur Urol* **26**(2): 129-133

Sanchís Bonet A, Golmayo Muñoz-Delgado E, Ortiz Vico FJ, Tamayo Ruiz JC, Sánchez Chapado M (2011) Analysis of clinical-pathologic variables, staging and prognostic groups, and therapeutic results of 106 germ-cell testicular tumors.[Article in English, Spanish]. *Arch Esp Urol* **64**(10): 972-980

Schaffar R, Pant S, Bouchardy C, Schubert H, Rapiti E (2019) Testicular cancer in Geneva, Switzerland, 1970-2012: incidence trends, survival and risk of second cancer. *BMC Urol* **19**(1): 64. doi: 10.1186/s12894-019-0494-0.

Schultz HP, Arends J, Barlebo H, Brincker H, Stroyer-Christoffersen I, Engelholm SA, Gammelgaard PA, Genster H, Hansen HH, Krag Jacobsen G, al. e (1984) Testicular carcinoma in Denmark 1976-1980. Stage and selected clinical parameters at presentation. *Acta Radiol Oncol* **23**: 249-253

Sesterhenn IA, Weiss RB, Mostofi FK, Stablein DM, Rowland RG, Falkson G, Rivkind SE, Vogelzang NJ (1992) Prognosis and other clinical correlates of pathologic review in stage I and II testicular carcinoma: a report from the Testicular Cancer Intergroup Study. *J Clin Oncol* **10**: 69-78

Sharma P, Dhillon J, Agarwal G, Zargar-Shoshtari K, Sexton WJ (2015) Disparities in Interpretation of Primary Testicular Germ Cell Tumor Pathology. *Am J Clin Pathol* **144**(2): 289-294

Sokoloff MH, Joyce GF, Wise M, Urologic Diseases in America Project (2007) Testis cancer. *J Urol* **177**: 2030-2041

Spermon JR, Witjes JA, Kiemeny LA (2002) Difference in stage and morphology-adjusted survival between young and elderly patients with a testicular germ cell tumor. *Urology* **60**: 889-893

Stang A, Bray F, Dieckmann KP, Lortet-Tieulent J, Rusner C (2015) Mortality of Testicular Cancer in East and West Germany 20 Years after Reunification: A Gap Not Closed Yet. *Urol Int* **95**(2): 160-166

Stang A, Rusner C, Eisinger B, Stegmaier C, Kaatsch P (2009) Subtype-specific incidence of testicular cancer in Germany: a pooled analysis of nine population-based cancer registries. *Int J Androl* **32**(4): 306-316

Stang A, Rusner C, Stabenow R (2013) Changing epidemiologic features of testicular germ cell cancer in Germany: corroboration at population level. *Urol Oncol* **31**(8): 1839-1840

Stiller D, Katenkamp D, Pressler H, Kosmehl H (1983) [Germ cell tumors of testis: histological classification of 552 cases according to the WHO-nomenclature]. [Article in German]. *Zentralbl Allg Pathol* **128**: 85-100

Sundström J, Salminen E, Nurmi M, Toppari J, Pöllänen P, Pelliniemi LJ, Huhtala S, Rajala P, Laato M (2001) Management of testicular cancer--16 years' experience from southwest Finland. *Scand J Urol Nephrol* **35**: 21-25

Trabert B, Chen J, Devesa SS, Bray F, McGlynn KA (2015) International patterns and trends in testicular cancer incidence, overall and by histologic subtype, 1973-2007. *Andrology* **3**(1): 4-12

Unger G, Wegener G, Günther B, Kassenärztliche Vereinung Niedersachsen, Hannover MH (1996) *Hodentumoren in Niedersachsen und Bremen*. Hannover: Kassenärztliche Vereinigung Niedersachsen

Vasudev NS, Joffe JK, Cooke C, Richards F, Jones WG (2004) Delay in the diagnosis of testicular tumours - changes over the past 18 years. *Br J Gen Pract* **54**: 595-597

Verhoeven RH, Gondos A, Janssen-Heijnen ML, Saum KU, Brewster DH, Holleczer B, Crocetti E, Rosso S, Hakulinen T, Aareleid T, Brenner H, Group. TESW (2013) Testicular cancer in Europe and the USA: survival still rising among older patients. *Ann Oncol* **24**(2): 508-513

von Eyben FE (2003) Laboratory markers and germ cell tumors. *Crit Rev Clin Lab Sci* **40**: 377-427

von Hochstetter AR, Hedinger CE (1982) The differential diagnosis of testicular germ cell tumors in theory and practice. A critical analysis of two major systems of classification and review of 389 cases. *Virchows Arch A Pathol Anat Histol* **396**: 247-277

Weißbach L, Hildenbrand G (1982) *Register und Verbundstudie für Hodentumoren - Bonn*. München: W. Zuckschwerdt Verlag

Wheater MJ, Manners J, Nolan L, Simmonds PD, Hayes MC, Mead GM (2011) The clinical features and management of testicular germ cell tumours in patients aged 60 years and older. *BJU Int* **108**(11): 1794-1799

Wittekind C (2014) TNM-Klassifikation der Hodentumoren Definitionen und Voraussetzungen einer richtigen Anwendung. *Pathologe* **35**(3): 252-255

Woldu SL, Aydin AM, Rao AV, Hutchinson RC, Singla N, Clinton TN, Krabbe LM, Passoni NM, Raj GV, Miller DS, Amatruda JF, Sagalowsky AI, Lotan Y, Arriaga Y, Margulis V, Bagrodia A (2018a) Differences at Presentation and Treatment of Testicular Cancer in Hispanic Men: Institutional and National Hospital-Based Analysis. *Urology* **112**: 103-111

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

Wymer KM, Daneshmand S, Pierorazio PM, Pearce SM, Harris KT, Eggener SE (2017) Mildly Elevated Serum Alpha-Fetoprotein (AFP) Among Patients With Testicular Cancer May Not Be Associated With Residual Cancer Or Need For Treatment. *Ann Oncol* **28**(4): 899-902

Znaor A, Lortet-Tieulent J, Jemal A, Bray F (2014) International Variations and Trends in Testicular Cancer Incidence and Mortality. *Eur Urol* **65**: 1095-1106

Zwaveling A, Soebhag R (1985) Testicular tumors in the Netherlands. *Cancer* **55**: 1612-1617

8. Danksagung

Zuerst möchte ich mich bei Herrn PD. Dr. med. Hendrik Isbarn für die Überlassung des Themas, die kontinuierliche Betreuung bei der Auswertung und seine Unterstützung als Doktorvater während der Zeit der Doktorarbeit bedanken.

Des Weiteren gilt ein enormer Dank an Prof. Dr. med. Klaus-Peter Dieckmann für die praktische Betreuung bei der Patientenrekrutierung und Auswertung, seine Unterstützung, die Passion für das behandelte Thema und all die fruchtbaren und hilfreichen Diskussionen beim Entstehen der Schrift.

Ein großer Dank gilt PD. Dr. Uwe Pichlmeier für die unschätzbare Hilfe bei der statistischen Auswertung der gewaltigen Datenmenge.

Ganz herzlich bedanke ich mich bei meiner Familie, insbesondere bei meinem lieben Ehemann Henrik Simonsen für seine großartige und tatkräftige Unterstützung, seine Liebe und Motivation. Und Danke meinen Mädchen, die mir die Zeit zum Arbeiten gelassen und versüßt haben.

Und außerdem danke ich meinen Eltern, Frau Renate Richter und Herrn Dr. med. Andreas Richter, meinem Bruder Dr. med. univ. Till Richter für ihre Liebe und Zeit während des gesamten Studiums und der weiteren medizinischen Laufbahn. Ohne ihre unermüdliche Unterstützung wäre all dies niemals möglich gewesen.

Am Ende gilt mein Dank meiner Großmutter Dr. med. Wiltrud Richter die stets mit leuchtendem Vorbild voranging und immer an mich glaubte.

9. Lebenslauf

Hanna Juliane Richter-Simonsen

Persönliche Daten

Geburtsdatum: 17.09.1980 in Freiburg im Breisgau

Familienstand: verheiratet, eine Tochter

Staatsangehörigkeit: deutsch

Beruflicher Werdegang

Fachärztin für Urologie in der Praxisgemeinschaft Urologikum am Standort Winterhude seit 10/2017

Fachärztin für Urologie (Hamburg, 03.02.2016)

Fachärztin für Urologie, Abteilung für Urologie, Klinikum Hamburg-Harburg – 12/2013-12/2016

Assistenzärztin für Urologie, Abteilung für Urologie, Universitätsklinikum Hamburg Eppendorf – 04/2012-12/2013

Assistenzärztin für Urologie, Abteilung für Urologie, Klinikum Garmisch-Partenkirchen – 05/2009-03/2012

Approbation als Ärztin (Stuttgart, 12.12.2008)

Praktisches Jahr – 02/2007-01/2008

Urologie: Universitätsklinikum Freiburg im Breisgau; Innere Medizin: Gemeindespital Riehen, Schweiz; Chirurgie: University Hospital, University of Virginia, USA

Schul-/Hochschulbildung

Studium der Humanmedizin an der Albert-Ludwigs-Universität, Freiburg im Breisgau - Staatsexamen 11/2008

Goethe-Gymnasium Ludwigsburg - Abitur 2001

Schüleraustauschjahr mit dem American Field Service e.V. an der Chardon High School, Ohio, USA 08/1998-08/1999

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

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

Unterschrift: