

Aus der Abteilung für Urologie  
des Bundeswehrkrankenhauses in Hamburg  
- Leitender Arzt: Flottenarzt Dr. med. M. Hartmann -

in Kooperation mit der Klinik für Urologie  
des Universitätskrankenhauses Hamburg Eppendorf  
- Ärztlicher Direktor: Prof. Dr. med. H. Huland -

**Über den Wert der Halbwertszeitkinetik des  
Alfa-Fetoproteins und des  
Humanen Chorion-Gonadotropins  
bei Hodentumoren  
als Risikofaktor  
im klinischen Stadium I der UICC-Klassifikation  
bei Patienten des  
Bundeswehrkrankenhauses Hamburg**

**Dissertation**

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin  
dem Fachbereich Medizin der Universität Hamburg vorgelegt

von:

**Tobias Pottek  
aus Kettwig / Ruhr**

Februar 2002

Angenommen von dem Fachbereich Medizin  
der Universität Hamburg am: 15. April 2002

Gedruckt mit Genehmigung des Fachbereichs  
Medizin der Universität Hamburg

Dekan: Prof. Dr. C. Wagener

Referent: Prof. Dr. H. Huland

Tag der mündlichen Prüfung: 02. Mai 2002

# 1 Inhaltsverzeichnis:

<b>1</b>	<b>INHALTSVERZEICHNIS:</b>	<b>3</b>
<b>2</b>	<b>EINLEITUNG:</b>	<b>5</b>
<b>3</b>	<b>ERLÄUTERUNG DER THEMATIK:</b>	<b>7</b>
3.1	ERFASSUNG DES WISSENSCHAFTLICHEN UMFELDES	7
3.1.1	<i>Epidemiologie der Hodentumore</i>	7
3.1.2	<i>Hypothesen zur Entstehung von Hodentumoren</i>	8
3.1.3	<i>Hypothesen zu Risiken</i>	10
3.1.4	<i>Endokrinologie</i>	11
3.1.5	<i>Histologie</i>	12
3.1.6	<i>Stadieneinteilungen</i>	13
3.1.7	<i>Diagnostik</i>	15
3.1.8	<i>Therapie</i>	24
3.1.9	<i>Prognose</i>	36
3.1.10	<i>Prognosefaktoren</i>	38
3.2	PROBLEMSTELLUNG	40
3.3	ZIEL DER ARBEIT	41
<b>4</b>	<b>MATERIAL:</b>	<b>41</b>
4.1	ANGABEN ZUM UNTERSUCHUNGSGUT	42
<b>5</b>	<b>METHODEN:</b>	<b>43</b>
<b>6</b>	<b>ERGEBNISSE:</b>	<b>46</b>
<b>7</b>	<b>DISKUSSION:</b>	<b>63</b>
7.1	EIGENE ERGEBNISSE VOR DEM HINTERGRUND DES WISSENSCHAFTLICHEN UMFELDES	63
7.2	ORIGINALITÄT DER EIGENEN ARBEIT	64
7.3	WERT DER HALBWERTSZEITBERECHNUNGEN IM VERLAUF DER HODENTUMORTHERAPIE	64
7.4	FOLGERUNGEN UND ASPEKTE DER UNTERSUCHUNG, BEDEUTUNG DER ERGEBNISSE	68
7.5	EINSATZ EINFACHER MATHEMATISCHER MITTEL ZUR BEWERTUNG DES METASTASIERUNGSRISIKO BEI HODENTUMOREN IM KLINISCHEN STADIUM I (UICC)	70
7.6	FORDERUNG PROSPEKTIVER UNTERSUCHUNGEN	70
7.7	AUSBLICK: INTELLIGENTE DATENBANKEN	71
<b>8</b>	<b>ZUSAMMENFASSUNG:</b>	<b>72</b>

<b>9</b>	<b>TABELLEN:</b>	<b>76</b>
<b>10</b>	<b>GRAFIKEN:</b>	<b>181</b>
<b>11</b>	<b>LITERATURVERZEICHNIS:</b>	<b>196</b>
<b>12</b>	<b>DANKSAGUNG:</b>	<b>224</b>
<b>13</b>	<b>LEBENS LAUF:</b>	<b>225</b>
<b>14</b>	<b>ERKLÄRUNG:</b>	<b>226</b>

## 2 Einleitung:

Die Urologische Abteilung des Bundeswehrkrankenhauses Hamburg beschäftigt sich seit 1963 schwerpunktmäßig mit Hodentumoren. Seit 1980 werden pro Jahr zwischen 60 und 80 neu erkrankte Patienten behandelt, und der größte Teil dieser Patienten wird in der Nachsorge jahrelang weiterbetreut und dokumentiert. Zu Beginn des Jahres 1997 waren 1080 Patientendatensätze in der eigenen Datenbank registriert. Es lag daher nahe, die der vorliegenden Untersuchung zugrundeliegende Fragestellung an dieser eigenen Patientengruppe zu evaluieren.

Hodentumore in den nicht- oder geringgradig metastasierten Stadien sind heute nahezu vollständig heilbar (208). Probleme bereiten allenfalls hochgradig metastasierte Patienten und solche, die nach einem Rezidiv chemotherapieresistent werden (91). Weiterhin problematisch sind Patienten mit seltenen Metastasierungslokalisationen aufgrund ihrer zumeist hochgradigen Metastasierung (100), mit einem "Growing Teratoma Syndrom" und mit Spätmetastasen.

Patienten mit Seminomen oder Nichtseminomen im klinischen Stadium I, also mit organbegrenzter Erkrankung ohne Metastasierung werden zu fast 100 % langfristig geheilt (69, 209, 214, 215, 228). Seminome in den klinischen Stadien I bis II B werden nach geltendem Standard der Radiatio zugeführt. Bei den Nichtseminomen war lange Zeit im deutschen und amerikanischen Sprachraum die modifizierte retroperitoneale Lymphadenektomie (RLA) als diagnostische Maßnahme „goldener Standard“. Dabei finden sich in bis zu 30 % zuvor durch bildgebende Verfahren nicht erkannte Metastasen (113, 135).

Diese Patienten profitieren von der RLA durch exaktes Staging, frühzeitige Therapie im Sinne der Metastasenentfernung und von der adjuvanten Chemotherapie durch eine hohe therapeutische Sicherheit und der damit verbundenen weniger aufwendigen Nachsorge.

Die allgemeinen Operationsrisiken und das spezielle Risiko des Ejakulationsverlustes von 5-10% müssen dabei akzeptiert werden. 70 % dieser Patienten werden durch die RLA „übertherapiert“, da bei ihnen keine Metastasen vorliegen. Gleichartige Kritik gebührt der primären Chemotherapie. Bei der – historisch vorwiegend im englischen und skandinavischen Raum propagierten - Surveillance oder „wait-and-watch“-Strategie kommen in etwa 30 % Rezidive oder Progression vor, die gelegentlich erst in fortgeschrittenen Stadien erkannt werden. Intensive weitere Therapie im Sinne einer multizyklischen Polychemotherapie - in der Regel 3 - 4 Zyklen einer Kombination aus Cisplatin, Etoposid und Bleomycin (PEB) - ist dann notwendig (111)

Dabei handelt es sich offensichtlich um die gleichen Patienten, bei denen anlässlich der RLA den bildgebenden Verfahren entgangene Metastasen entlarvt werden. Verschiedene Prognosefaktoren wurden untersucht, die es erleichtern, einem Patienten zur risikoadaptierten Therapie im klinischen Stadium I zu raten.

Die Fragestellung dieser Arbeit befaßt sich mit der Einschätzung des Risikos für einen Patienten mit einem Keimzelltumor des Hodens, im klinischen Stadium I nach der UICC-Klassifikation okkulte Metastasen zu haben.

In der Vergangenheit wurden diverse Methoden erarbeitet, dieses Risiko zu berechnen. Es bleibt bei allen bildgebenden Verfahren eine Unsicherheit von 20 – 30 %, kleinste Metastasen zu übersehen (215). Die größte diagnostische Sicherheit für die betroffenen Patienten bot bislang die retroperitoneale Lymphadenektomie (RLA), die größte therapeutische Sicherheit dagegen die primäre Chemotherapie. Auch für die Chemotherapie gilt allerdings, daß etwa 70 % der Patienten im klinischen Stadium I „überbehandelt“ werden, nämlich diejenigen, die keine okkulten Metastasen haben.

Daher setzen sich abwartende „Surveillance“-Strategien immer weiter durch, die den nicht metastasierten Patienten die Belastungen der Primärtherapie ersparen. Andererseits muß für diese Patienten die Nachsorge sehr engmaschig organisiert werden, um den Progreß der insgesamt knapp 30 % mit okkulten Metastasen zum frühestmöglichen Zeitpunkt zu erfassen und dann onkologisch zu therapieren.

Ziel von Risiko-Profilen ist, Patienten zu entlarven, bei denen die Wahrscheinlichkeit eines Progresses bei Anwendung einer Surveillance-Strategie hoch ist.

Neben der Darstellung von Grundsätzen für die Diagnostik und Therapie wird im Rahmen dieser Arbeit untersucht, ob die individuellen Halbwertszeiten der Serummarker Alpha-Feto-Protein (AFP) und Humanes Chorion-Gonadotropin (HCG) nach der Ablatio testis beim Patienten mit Hodentumoren statistisch signifikante Unterschiede in den verschiedenen Stadien aufweisen. Von besonderem Interesse ist der Unterschied zwischen den Halbwertszeiten im klinischen Stadium I und den geringgradig metastasierten Stadien II a und II b.

### **3 Erläuterung der Thematik:**

#### ***3.1 Erfassung des wissenschaftlichen Umfeldes***

##### **3.1.1 Epidemiologie der Hodentumore**

Dieckmann gab 1991 an - bei weltweit steigender Inzidenz - in der Bundesrepublik Deutschland pro Jahr 1800 - 2000 Neuerkrankungen an Hodentumoren zu erwarten (57, 205). Sheinfeld hatte für 1994 in den Vereinigten Staaten von Amerika etwa 6600 Neuerkrankungen und 350 Tote durch Hodenkrebs erwartet. Dabei schien die Inzidenz dieser Erkrankung in den USA wie auch verschiedenen Teilen Europas anzusteigen (33, 208). Richie gibt für die malignen Hodentumoren eine Inzidenz von 3 auf 100.000 Männer an (191). Lewis beschreibt eine Gesamtinzidenz von 2 - 4 auf 100.000 für Keimzelltumore bei Männern mit einem Altersgipfel zwischen 25 und 35 Lebensjahren (146, 165, 190).

Nach einer aktuellen Studie der IARC (International Association of Research on Cancer), einer Unterorganisation der WHO, sind in der Bundesrepublik im Jahre 2000 8,9 maligne Hodentumoren pro 100.000 Männer im Alter bis zu 65 Jahren aufgetreten (Tabelle 1) (80). Dies entspricht in der Bundesrepublik einem Aufkommen von ca. 3900 Neuerkrankungen an Hodentumoren pro Jahr. Davon sind etwa die Hälfte Seminome. Von den Nichtseminomen befindet sich etwa die Hälfte

zum Zeitpunkt der Diagnosestellung im klinischen Stadium I. Das Dilemma des „diagnostischen Fensters“ im klinischen Stadium I der Nichtseminome betrifft somit etwa 800 bis 1000 Männer pro Jahr in Deutschland.

Hinsichtlich der Altersverteilung herrscht allgemein Übereinstimmung. Die nichtseminomatösen Keimzelltumore treten vorwiegend zwischen dem 20. und 30. Lebensjahr, die Seminome etwas später, etwa zwischen dem 25. und 40. Lebensjahr auf. Die Streuung ist dabei groß (85).

Bei negroiden Farbigen ist die Inzidenz von Keimzelltumoren des Hodens gering. Diese Beobachtung konnte weltweit bestätigt werden. Das ähnliche Vorkommen von Hodentumoren bei Farbigen in Uganda und in den USA und das wiederum ähnliche Vorkommen solcher Tumoren bei Weißen in den beiden genannten Ländern läßt vermuten, daß die Unterschiede in den jeweiligen Häufigkeitsraten eher auf genetische, als auf Umgebungsfaktoren zurückzuführen sind (127).

Die Untersuchungen der IARC (80) haben einen sehr deutlichen Unterschied in der Inzidenz zwischen hoch- und niedrig-entwickelten Staaten einerseits, aber auch zwischen den von weißhäutigen „Kaukasiern“ bewohnten nord- und westeuropäischen Staaten und den von Schwarzhäutigen bewohnten Afrikanischen Staaten ergeben. Damit sind die bislang theoretischen Erwägungen über die ethnischen Unterschiede erstmals auch statistisch bewiesen worden (Grafik 1).

### **3.1.2 Hypothesen zur Entstehung von Hodentumoren**

Die Ätiologie der Hodentumore ist noch nicht endgültig geklärt. Sicher ist die Rolle der Testikuläre Intraepitheliale Neoplasie (TIN), die auch Carcinoma-in-situ (CIS) genannt wird (24, 58, 149, 211). Sie gelten als Präkanzerose der testikulären Keimzelltumoren (60, 93, 94, 116, 236). Sie leiten sich nach heutigem Verständnis direkt von den embryonalen Keimzellen, den Gonozyten, ab. Es wird als sicher angenommen, daß die TIN/CIS-Zellen bereits bei der Geburt des späteren Hodentumorträgers vorhanden sind und erst später durch noch nicht genau bekannte Stimuli in einen manifesten Hodentumor übergehen. Genetische und hormonelle Faktoren werden einer wichtigen Rolle zugeschrieben (61, 181). Diese These wird

von Beobachtungen gestützt, die Keimzelltumoren bei präpubertalen Kindern betreffen. AZUMAGAWA beschreibt einen 4 Monate alten männlichen Säugling, bei dem ein reifes Teratom des nicht-deszendierten, intraabdominell gelegenen linken Hodens einen rechtsseitigen retroperitonealen Tumor verursacht hatte (14). Derartige Beobachtungen sind zwar sehr selten (186), sie beweisen dennoch, daß Keimzelltumore des Hodens bereits weit vor der Pubertät entstehen können, wengleich bislang nur über Teratome und Dottersacktumore berichtet wurde.

Die TIN/CIS-Zellen breiten sich in den Tubuli seminiferi aus und werden zunächst zu intratubulären Seminomen. Die weitere Zelldifferenzierung bzw. -entdifferenzierung führt dann zu den unterschiedlichen histologischen Typen der Hodentumore. Wenn nach organerhaltender Operation eines Hodentumors TIN/CIS-Zellen verbleiben, kann später ein solider maligner Hodentumor entstehen. Weiterhin ist gesichert, daß die Inzidenz der Zweittumoren - also metachroner Tumoren im Gegenhoden - mit der Inzidenz von TIN/CIS im Gegenhoden zum Zeitpunkt der Diagnose des Ersttumors übereinstimmt (61, 63, 64, 97, 150, 162, 167, 196, 211).

Zudem finden sich im Hodenparenchym in der unmittelbaren Umgebung von Keimzelltumoren und auch davon entfernt in einem hohen Anteil der Patienten TIN/CIS-Zellen. Die Tubuli sind also von dieser Störung grundsätzlich befallen und entwickeln Tumore fokal (175).

Einzig das spermatozytische Seminom scheint sich nicht aus TIN/CIS-Zellen zu entwickeln, sondern aus Zellen der reiferen spermiogenetischen Reihe. TIN/CIS-Zellen wurden noch nie im räumlichen Zusammenhang mit spermatozytären Seminomen allein beobachtet. Ein einziger Fall wurde beschrieben, bei dem ein Kombinationstumor aus einem spermatozytischen Seminom, einem klassischen Seminom, einem reifen Teratom und Carcinoma in situ des Hodens vorlag. Diese Koinzidenz wurde jedoch als zufällig zeitgleiches Aufwachsen der Tumorzellreihen gewertet (29).

### 3.1.3 Hypothesen zu Risiken

Die Genese von Hodentumoren scheint durch angeborene Probleme auf zellulärer Basis erklärbar zu sein. Die entscheidenden Auslöser der Tumormanifestation durch explodierendes, infiltrierendes Wachstum von Zellen aus einer TIN/CIS-Population sind jedoch bislang noch nicht erkennbar. Auffällig ist, daß viele Hodentumorträger zum Zeitpunkt der Diagnosestellung über eine schlechte Fertilität verfügen (22, 51, 70, 83, 84, 89, 112, 123, 221). Biopsien der kontralateralen Hoden von Keimzelltumorträgern zeigen signifikante Fibrosierungen der tubuli seminiferi in 24 - 60 % und Sertoli-Cell-Only-Syndrome in etwa 8 %. Zudem wird Carcinoma-in-situ in 5 - 8 % der kontralateralen Hodenbiopsien bei Hodentumorpatienten gefunden (22, 58, 79, 169, 232). Verschiedene Faktoren können die Subfertilität der Hodentumorträger verursachen. Die erwähnten Spermogrammuntersuchungen wurden nach Sicherung der Diagnose, also nach Ablatio testis, durchgeführt. Die spermiogenetische Potenz war zum Untersuchungszeitpunkt also schon halbiert. Weiterhin wird das HCG, das in 15 - 73 % der Keimzelltumorträger erhöht ist, einer fertilitätsverschlechternden endokrinen Potenz angeschuldigt. Lokale Effekte des Hodentumors wie die Erhöhung der Skrotaltemperatur oder Veränderungen der Durchblutungsverhältnisse könnten ebenso die Funktion des kontralateralen Hodens beeinflussen (243). Denkbar ist, daß die Alteration der Fertilität und die Bereitschaft zur Entwicklung von Hodentumoren auf gleichartigen Abnormitäten genetischer Programmierung beruhen. Zu diesem Verständnis der Hodentumorgenese hilft die Beobachtung erhöhter Inzidenz von Carcinoma-in-situ bei Patienten mit „idiopathischer Oligozoospermie“ und bei Maldezensus testis (22, 51). Zudem ist bekannt, daß bei infertilen Männern mit Azoospermie in Hodenbiopsien in 0,8 bis 1,1 % Carcinoma-in-situ-Zellen gefunden werden (23, 153, 210). Untersuchungen an großen Kohorten haben gezeigt, daß der Maldezensus testis einen Risikofaktor für die Entwicklung von Hodentumoren darstellt. Dabei ist es gleich, ob medikamentös, operativ oder nicht behandelt wurde. Eine ähnliche Koinzidenz ließ sich für angeborene inguinale Hernien darstellen. Bei beiden Phänomenen handelt es sich offensichtlich um fehlerhafte postpartale Reifungsprozesse im testikulären Deszensus. Es scheint so, als wären zelluläre Reifung und Deszensus des testikulären

Gewebes so eng verbunden, daß hier eine Verbindung zur Entstehung der TIN/CIS-Zellen als Prekursoren der manifesten malignen Keimzelltumoren des Hodens zu suchen ist (151, 173, 178, 219, 223).

Möglicherweise können Veränderungen auf der genetischen Ebene ein Ansatz für weitere Untersuchungen sein. Beobachtungen über Dislokationen des Chromosomes 112p (227) wie auch Veränderungen des Genes p16 (105) weisen auf genetische Zusammenhänge hin, sichere Erkenntnisse liegen jedoch nicht vor (50, 92). Untersuchungen an Familienmitgliedern von Hodentumorpatienten haben ergeben, daß das Risiko für einen Bruder oder einen Sohn um den Faktor 8 - 10 erhöht ist, einen Hodentumor zu bekommen. (59, 81, 103, 244).

In den untersuchten Familien wurde überzufällig häufig eine Aberration eines Genes auf dem Chromosom Xq27 gefunden (184).

Immer wieder wurden Thesen formuliert, die sich mit dem Einfluß von unphysiologischen Oestrogenen auf den männlichen Embryo in utero befassen. Strohsnitter et al. haben kürzlich erstmals eine vergleichende Kohortenstudie an 3613 Männern vorgestellt. Dabei zeigte sich, daß Männer, die in utero durch die Medikation der Mutter mit Diethylstilbestrol (DES) belastet waren, ein 3,05-fach erhöhtes Risiko hatten, an einem Hodentumor zu erkranken, als Männer ohne Exposition. Die Inzidenz anderer Tumorerkrankungen erschien nicht erhöht (218). Diese Beobachtung ist für weitere epidemiologische Untersuchungen hochinteressant.

#### **3.1.4 Endokrinologie**

Auffällig sind zwei endokrinologische Aspekte bei Hodentumoren. Zum einen lassen sich bei vielen Patienten Abweichungen in den Konstellationen der Sexualhormone feststellen. Zum anderen gibt es Tumorsekretionsprodukte wie das HCG, die hormonanalog zu wirken scheinen und so zu klinisch auffälligen Veränderungen führen. Inwieweit sich die verschiedenen endokrinen Achsen im Laufe der Tumorentstehung beeinflussen - oder ob bestimmte hormonelle Konstellationen für die Tumorentstehung mitverantwortlich sind - ist noch weitgehend unklar (30).

Für die Betrachtung der Hodentumormarker von Relevanz sind die Veränderungen im gonadal-hypophysären Regelkreis. Durch hohe HCG-Expression kommt es zu einer Suppression der Hypophyse, die sich in geringen Serumspiegeln von Lutreotropem Hormon (LH) und Follikel-stimulierendem Hormon (FSH) ausdrückt. Die früher bei hohen HCG-Spiegeln differentialdiagnostisch geforderte Beachtung einer Kreuzreaktion der Tests mit LH ist daher logischerweise unnötig. Zudem messen sämtliche heute verfügbaren Tests das HCG- $\beta$ . Dieses ist nicht strukturanalog zu LH. Problematisch waren früher HCG-Anstiege nach vorübergehendem Abfall durch Therapiemaßnahmen. Vor der Einführung der HCG- $\beta$ -ELISA mußte die LH-Kreuzreaktion bedacht und untersucht werden. Hierzu diente im Wesentlichen der Testosteron-Test nach CATALONA, bei dem eine Injektion von Testosteron den LH-Spiegel – und auch falsch positiv gemessenes Gesamt-HCG sinken läßt (46).

### **3.1.5 Histologie**

Zur histologischen Einteilung der Hodentumore wurde lange Zeit die amerikanischen Klassifikation nach Dixon und Moore aus dem Jahre 1952 verwendet (64).

Pugh teilte 1976 die Hodentumoren nach einer anderen Systematik ein, die überwiegend in Großbritannien angewendet wurde (182).

Die Systematik von Mostofi und Sobin aus dem Jahr 1977 (157) wurde von der WHO als Standard übernommen, zuletzt 1998 überarbeitet (156) und gilt heute als allgemein eingeführt. In der tabellarischen Gegenüberstellung zeigen sich Grenzen und Unterschiede (181) (Tabelle 2).

Die letztgültige Revision der WHO-Klassifikation teilt die Tumore grundsätzlich in Nur-Seminome und Nicht-Nur-Seminome ein. Die Unterteilung der Nicht-Nur-Seminome entspricht dabei weiterhin den Gruppierungen der Vor-Fassung. Damit wird nun eindeutig definiert, daß jeglicher nicht-seminomatöse Zellanteil den Tumor als Nicht-Seminom betrachten lassen muß. Dies hat für die Festlegung von Therapierichtlinien eine besondere Bedeutung (156).

Die Inzidenz benigner Hodentumore beträgt nach Literaturangaben 1 - 13 % (21, 56, 102, 138, 139, 140, 154, 204, 220).

Der Befund eines reinen reifen Teratom (synonym: differenziertes Teratom, Teratoma differentiated, adultes Teratom, mature teratoma) ruft gelegentlich klinische Verunsicherung hervor. Dieser Tumor ist mit 1,6 - 4% aller Hodentumoren relativ selten. Histologisch imponiert er durch das Vorliegen gut differenzierter Anteile aller drei Keimblätter, des Ektoderms, des Entoderms und des Mesoderms, und er erfüllt die pathologischen Kriterien der Malignität an sich nicht. Dennoch werden immer wieder maligne Metastasierungen beobachtet. Höchstwahrscheinlich liegt das daran, daß - bei entsprechender Untersuchungstechnik - neben dem reifen Teratom auch TIN/CIS gefunden wird. Hiermit liegen omnipotente Zellen vor, die eine Anlage zur Entwicklung in maligne Keimzelltumore und auch Nicht-Keimzelltumore tragen. Deren Potential entscheidet über die Malignität des Tumors. Von entscheidender Bedeutung ist, daß bei Entfernung eines reifen Teratoms das weitere Vorgehen wie bei einem nicht-seminomatösen Keimzelltumor bestimmt wird, dabei aber berücksichtigt wird, daß diese Entität nicht auf Chemotherapie reagiert. Therapeutisch bieten sich daher zwei Optionen: Entweder führt man eine RLA zur histologischen Beurteilung der lymphatischen Abstromwege durch oder man entscheidet sich zu einer gewissenhaften und engmaschigen „Surveillance“ (73).

### **3.1.6 Stadieneinteilungen**

Stadieneinteilungen von Tumorerkrankungen haben den Sinn, essentielle Informationen für eine optimierte Therapie zu bieten, Hinweise für die Prognose zu geben und die Vergleichbarkeit verschiedener Therapieansätze unterschiedlicher Institutionen möglich zu machen (12, 26, 99, 122, 126, 155). JOHNSON (126) beschreibt, daß die fundamentale These der meisten Staging-Systeme darin besteht, die Prognose eines Tumorpatienten mit der anatomischen Ausdehnung seiner Erkrankung in mikro- und makroskopischer Hinsicht zu korrelieren. Die Annahme begründet sich in der Beobachtung, daß mit der Größenzunahme des Tumors dessen lokale Invasion zunimmt, die dann von der zunächst lymphogenen regionalen und dann weiträumigeren Metastasierung - später auch in Organe - gefolgt wird.

Besonders beim Hodentumor hat sich eine Dreiteilung der Stadieneinteilung in Primärtumor, Lymphknoten und Fernmetastasen durchgesetzt und ist zumeist die entscheidende Vorgabe für weitere Gruppierungen(28, 47, 225, 226) (Tabelle 3).

Die Stadien der Hodentumorerkrankung sind in der Vergangenheit nach verschiedenen Systemen eingeteilt worden. Der Vergleich dieser Systeme ist teilweise geradezu verwirrend (Illinger 1988): „Ein Tumor, der auf den Hoden beschränkt war, und bei dem außerdem ein Lymphknoten metastatisch mit einem Durchmesser von 4 cm befallen war, der aber operativ entfernt werden konnte, wurde bei fehlendem Nachweis von Fernmetastasen sowie negativen Tumormarkern nach retroperitonealer Lymphadenektomie nach der TNM-Klassifikation der UICC als Stadium IV, nach der Klassifikation eines Workshops in LUGANO als Stadium II B, nach PECKHAM und der Hodentumor-Studiengruppe Bonn ebenfalls als Stadium II B und nach dem Tumorzentrum Essen als Stadium II A eingestuft“ (120).

ILLIGER fordert 1988 weiterhin, daß die Klassifikation nach der Konferenz in LUGANO (47) solange im klinischen Gebrauch bevorzugt werden solle, „bis neue Prognosekriterien oder Therapiestrategien eine Revision verlangen.“ Im derzeitigen klinischen Gebrauch sind daneben vorwiegend die Einteilungen nach dem ROYAL MARSDEN HOSPITAL LONDON (RMH) (199), des Tumorzentrums Essen (114), der UICC (225) und für die metastasierten Tumore die Klassifikation nach INDIANA (25). Um den klinischen Vergleich der unterschiedlichen Systeme vornehmen zu können, werden sie im Tabellenanhang dargestellt (Tabellen 4 – 7) . Zunächst von STOTER für die EORTC definiert, später dann von der UICC übernommen, stellt die Stadiengruppierung in lokal auf den Hoden begrenzte (Stadium I), regional metastasierte (Stadium II) und extraretroperitoneal metastasierte Patienten (Stadium III) noch heute ein grundsätzliches Raster zur Verfügung (Tabelle 8) (217). Als allgemein akzeptierter Standard gilt heute das System der UICC in der Fassung von 1997. Dabei wurden erstmals prognostische Kriterien innerhalb der TNM-Klassifikation (Tabelle 9) wie auch in der Stadiengruppierung erfaßt (Tabelle 10) (225). Die prognostischen Kriterien wurden aus der Klassifikation der International Germ Cell Cancer Collaborative Group

(IGCCCG) übernommen, die sich aus einer streng mathematisch ausgerichteten Analyse aus Datensätzen von über 5000 Patienten mit metastasierten Keimzelltumoren des Hodens ergeben hatten und bei der als wesentliche Innovation die Serumspiegel der Tumormarker AFP, HCG und LDH integriert wurden. (Tabelle 11) (121).

### **3.1.7 Diagnostik**

#### 3.1.7.1 Klinik

Die Grundlage jeglicher ärztlicher Arbeit ist die Anamnese. Bei Patienten, die wegen des Verdachtes auf einen Hodentumor vorgestellt werden oder bei denen richtungsweisende Angaben vorliegen, wird eine spezielle Anamnese erhoben. Hierbei werden neben den üblichen Fragen nach Vorerkrankungen und Krankheitszeichen besonders die für Hodentumore entscheidenden Problemfelder evaluiert.

Die Untersuchung konzentriert sich zunächst auf das Genitale. Die Palpation der Skrotalorgane differenziert Hoden, Nebenhoden und Samenstrang. Jede intratestikuläre Konsistenzvermehrung ist höchstgradig tumorverdächtig. Konsistenzvermehrungen des Nebenhodens - insbesondere am Unterpol - sind zumeist nicht maligner, sondern entzündlicher Natur. Ist eine skrotale Schwellung sichtbar, konnte die klassische Diaphanoskopie im Zeitalter vor der Sonografie bei der Differenzierung zwischen Hydrozele und Tumor helfen. Ein Tumor kann jedoch auch eine reaktive Hydrozele produzieren, so daß diesem Zeichen keine wesentliche Bedeutung beigemessen werden darf. Die entscheidende Untersuchung bei dem Verdacht auf einen Hodentumor ist die skrotale Sonografie mit einem geeigneten, hochauflösenden Schallkopf.

Der nächste Schritt ist die körperliche Untersuchung des Patienten. Hierbei wird er - völlig entkleidet - vollständig untersucht. Kopf- und Halsregion sind auf Lymphknotenvergrößerungen zu untersuchen. Anisokorie und Mobilitätsstörungen der Augen sowie andere Störungen der Hirnnervenfunktionen können auf intracraniale Metastasen hinweisen. Die supraclaviculären Lymphknoten können bei

hochgradig metastasierten Patienten, aber gelegentlich auch solitär, befallen sein. Der Thorax wird mit Herz und Lunge untersucht und beurteilt. Das Abdomen wird subtil palpiert auf der Suche nach großvolumigen retroperitonealen Metastasen. Der Bewegungsapparat und die peripheren Nervenfunktionen werden funktionell überprüft.

### 3.1.7.2 Laborparameter

Im Rahmen der Aufnahme-prozedur bei Patienten mit dem Verdacht auf einen Hodentumor werden üblicherweise die typischen Laborparameter zur Vorbereitung auf eine Operation untersucht.

### 3.1.7.3 Tumormarker

Als eingeführte Tumormarker gelten das Alfa-Fetoprotein (AFP) und das Humane Chorion-Gonadotropin (HCG) bei germinalen Hodentumoren sowie die Laktatdehydrogenase (LDH) bei metastasierten germinalen Hodentumoren und auch die humane alkalische Plazenta-Phosphatase (hPIAP) - vorwiegend bei Seminomen (2, 19, 45, 54, 72, 101, 229).

Diese Marker sollen bei jedem Patienten unmittelbar vor der Ablatio testis, 24 - 48 Stunden nach Ablatio testis, 3 - 7 Tage später und dann jeweils einmal wöchentlich untersucht werden. Nur dann läßt sich die Forderung der UICC-Klassifikation erfüllen, die Marker „angepasst an den normalen Abfall der Serumwerte“, bzw. „basiert auf dem niedrigsten Wert nach der Orchiektomie“ zu bewerten (225).

AFP ist erhöht bei 50 - 70 % und HCG bei 50 - 65 % aller Nichtseminome. Einer oder beide Marker sind erhöht bei ca. 75 % der Fälle mit begrenzter Erkrankung (limited disease) und bei 90 - 95 % der Fälle mit hochgradig metastasierter Erkrankung (advanced disease) (32, 142).

Erhöhtes HCG liegt bei 5 - 33 % der Seminome vor, wobei die Rate der positiven Fälle in höheren, metastasierten Fällen überwiegt (15, 102)

Die prätherapeutischen Werte der Marker sind lange bekannte unabhängige prognostische Variablen: HCG-Werte über 50. - 100.000 mIU/ml und AFP-Werte über 1.000 ng/ml beeinflussen die Prognose in jedem Fall negativ, unabhängig von weiteren klinischen Befunden oder der Therapie (230).

AFP-level über 400 ng/ml und HCG-level über 1.000 mIU/ml erschienen schon SALVIONI et al (1989) als „cut-off“: Patienten mit solchen Werten hatten ein „poor-risk“. Sie benötigten eine aggressive Therapie (197).

Mit der IGCCCG-Klassifikation wurden die Marker AFP, HCG und LDH als wesentliche Faktoren der Risiko-Einschätzung neben der Lokalisation der Metastasen gewertet. (151).

Wie erwähnt, wurden die Kriterien dieser Klassifikation in die 5. Ausgabe der TNM-Klassifikation der UICC eingearbeitet. Damit steht die Bewertung von Tumormarkern erstmals in einem international anerkannten und hochwertigen System zur Verfügung (225).

#### 3.1.7.3.1 AFP

Das Alfa-Fetoprotein ist ein Polypeptid mit einer Masse von 70000 Dalton. Es wird gebildet von Dottersackstrukturen, die nie bei reinen Seminomen vorkommen, ist physiologisch im ersten Lebensjahr erhöht. Die In-vivo-Halbwertszeit beträgt 3-5 Tage. Lange galt der prognostische Wert als umstritten. Nach den Ergebnissen der IGCCCG-Studie wird der primäre Spiegel heute als Kriterium für die prognostische Einteilung gewertet. Bei Werten unter 1000 ng/ml wird eine gute, zwischen 1000 und 10.000 ng/ml eine intermediäre und bei Werten über 10.000 ng/ml eine schlechte Prognose angenommen (151, 252). AFP kann bei verschiedenen Erkrankungen falsch positiv erscheinen (43).

#### 3.1.7.3.2 HCG

Das Humane Chorion-Gonadotropin ist ein Polypeptid mit einer Masse von 58000 Dalton. Es wird gebildet von chorioidalen Zellen, den Synzytiotrophoblasten, die bei Frauen in der Schwangerschaft physiologische Serumwerte produzieren. Diese

Zellen kommen aber auch bei Seminomen und Nichtseminomen vor. Sehr häufig sind sie bei den Chorion-Karzinomen, jedoch auch bei reinen Seminomen. Die Halbwertszeit beträgt in vivo 1-2 Tage. Der prognostische Wert des HCG-Spiegels beim Hodentumor war lange umstritten. Seit der IGCCCG-Studie gilt der HCG-Spiegel zum Zeitpunkt der Diagnose als ein wesentlicher prognostischer Wert bei den metastasierten Hodentumoren. Für eine günstige Prognose spricht ein Wert unter 5000 mIU/ml, für eine intermediäre ein Wert zwischen 5.000 und 50.000 mIU/ml und für eine schlechte Prognose ein Wert über 50.000 mIU/ml. HCG kann bei verschiedenen anderen Erkrankungen falsch positiv sein.

#### 3.1.7.3.3 LDH

Die Laktat-Dehydrogenase ist bei Hodentumoren ein unspezifischer Marker, der nicht von den Tumoren sezerniert wird, sondern als Reaktion auf Metastasen und auch deren Zerfall freigesetzt wird. LDH spielt eine Rolle bei - ansonsten markerfreien - Seminomen und bei metastasierten Nichtseminomen. Verschiedentlich wurde der primäre LDH-Spiegel als prognostisches Kriterium angenommen und nun auch in die IGCCCG-Klassifikation aufgenommen.

#### 3.1.7.3.4 PLAP

Die humane Plazentare Alkalische Phosphatase (PLAP) ist ein Sialoprotein, das von syncytialen Zellen sezerniert wird. Physiologisch kommt es in der Schwangerschaft vor als Produkt der terminalen Plazenta. Hodentumore mit synzytiotrophoblastischen Komponenten produzieren PLAP. In immunhistochemischen Untersuchungen kommt die PLAP in einem großen Anteil verschiedener Entitäten vor (41).

Abgesichert ist die Rolle der PLAP in der Diagnostik, Therapiekontrolle und Nachsorge bei den Seminomen (110).

Bei den Nichtseminomen ist sie Gegenstand laufender Untersuchungen (131, 132, 133, 176)

#### 3.1.7.4 Falsch positive Hodentumormarker

Problematisch ist gelegentlich der Befund positiver Hodentumormarker ohne klinischen Hinweis auf einen soliden Tumor oder okkulte Metastasierung. In Fällen, bei denen sich kontrollkonstant erhöhte HCG oder AFP als reine Zufallsbefunde zeigen, sind nach subtiler Untersuchung der Hoden - vor allen Dingen durch die hochauflösende Sonografie - und auch der typischen Metastasierungsstationen des Retroperitonealraumes, des Thorax und des Neueocraniums andere maligne Erkrankungen mit entsprechender Markererhöhung auszuschließen. Dabei ist gelegentlich ein großer diagnostischer Aufwand nötig. AFP kann erhöht sein beim hepatozellulären Karzinom, bei gastrointestinalen Tumoren wie Magen-, Gallengangs-, Pankreas-, und kolorektalen Karzinomen. Auch über Bronchial- und Blasen-Karzinome mit AFP-Erhöhungen wurde berichtet. Auch nichtmaligne Erkrankungen mit AFP-Erhöhungen sind bekannt. Hepatitis und Leberzirrhose sind einfach zu diagnostizieren. Schwieriger wird es beim Louis-Bar-Syndrom, dem Wiskott-Aldrich-Syndrom und dem Chediak-Higashi-Syndrom, die sämtlich als Immuninsuffizienz imponieren, oftmals auch mit somatischen Anomalien wie Zwergwuchs und Teleangiektasien vergesellschaftet sind. Die Diagnose erfolgt hierbei über differenzierte Untersuchungen des Immunstatus. Die kongenitale Tyrosinämie kann mit AFP-Erhöhungen einhergehen. Bei dem Typ I handelt es sich um eine zumeist sehr früh letale Erkrankung, da sie mit einer rasch fortschreitenden Leberinsuffizienz verbunden ist. Beim Typ II handelt es sich um eine Abortivform, die klinisch kaum imponieren muß. Das Tyrosin im Serum ist allerdings in jedem Fall erhöht. Das HCG kann erhöht sein beim hepatozellulären Karzinom, bei gastrointestinalen Tumoren wie Magen-, Gallengangs-, Pankreas- (Adeno- und Inselzell-Ca.), Dünndarm- und Kolon-Karzinomen. HCG wurde weiterhin nachgewiesen bei Bronchial-Ca., Urothel-Ca., Nieren-Ca. und Mamma-Ca. Auch Plasmozytome können HCG exprimieren bzw. im Serum erhöht messen lassen. Über HCG-Erhöhungen nach Marihuana-Konsum wurde berichtet, wobei die Kausalität hierbei völlig unklar ist. Heterophile Antikörper können sowohl die Bestimmung von AFP wie HCG stören. Nach Ausschluß der o.g. Erkrankungen empfehlen sich daher Verlaufskontrollen, Assay-Wechsel (monoklonal/polyklonal), Probenverdünnung zur

Prüfung der Linearität, Trennung des Serums auf einer Protein-A-Säule in eine immunglobulinfreie und eine immunglobulinhaltige Fraktion und dann differenzierte Bestimmung der Markerkonzentration sowie die Suche nach heterophilen Antikörpern (43). Die Tabelle 77 zeigt eine Übersicht über die verschiedenen Differentialdiagnosen (43, 128, 134).

LDH und PLAP sind hinsichtlich ihrer tumorassoziierten Spezifität noch nicht erschöpfend untersucht. Deren Erhöhungen finden sich bei unspezifischen entzündlichen Erkrankungen, die PLAP wohl auch speziell bei bronchopulmonalen Entzündungen. Sie scheint besonders von bestimmten Alveolarzellen sezerniert zu werden, die bei bronchitischen Erkrankungen betroffen sind. Möglicherweise erklären sich so auch die Erhöhungen der PLAP bei Rauchern. Andererseits zeigen sich gelegentlich erhöhte Marker nach Abschluß der onkologischen Therapie. Bevor AFP-Erhöhungen als Anzeichen von Tumoraktivität bewertet werden, sollten Leberfunktionsstörungen durch die stattgehabte Chemotherapie ausgeschlossen werden. Liegt eine Hepatotoxizität vor, bleiben die AFP-Werte auf erhöhtem Niveau stabil. Treten im weiteren Verlauf zunehmende Werte auf, wird man von einem Tumorprogress ausgehen müssen. HCG-Erhöhungen, die sich im Verlauf einer Chemotherapie zeigen, können bei unspezifischen Testverfahren durch Kreuzreaktionen erhöhter LH-level gemessen werden. LH ist in der  $\alpha$ -Kette dem HCG analog. Wenn durch eine intensive Chemotherapie die Leydigzellen des Hodens so geschädigt werden, daß die Hypophyse durch Ausschüttung von LH zur Testosteron-Produktion anzuregen versucht, kann dieses LH fälschlicherweise als HCG erhöht gemessen werden. Sofern eine Unsicherheit über das verwendete Untersuchungsverfahren vorliegt, kann über die Applikation von Testosteron die hypophysäre Stimulation des LH unterdrückt werden. Die danach gemessenen HCG-Spiegel lassen eine Bewertung zu, ob LH mitgemessen wurde. Bleiben sie gleich oder steigen gar an, handelt es sich höchstwahrscheinlich um Tumoraktivität (46).

### 3.1.7.5 Bildgebende Verfahren

Zum primären Staging der Hodentumorerkrankung gehören Sonografie, die Röntgenuntersuchung des Thorax und die Computertomografie von Becken, Abdomen und Thorax. Bei klinischem Verdacht und auch bei primär hämatogen hochgradiger Metastasierung sollte eine Untersuchung des Neurocraniums erfolgen. Dabei zeigt die Kernspintomografie (NMR) die höchste Sensitivität für kleinste Befunde. Der Wert der Positronen-Emissions-Tomografie (PET) ist Gegenstand laufender Studien. Allerdings ergeben sich aus Zwischenergebnissen bereits ernsthafte Zweifel am Wert dieser Technik, zumindest in den geringgradig metastasierten Stadien – und gerade hier wäre eine Erweiterung der diagnostischen Methoden von hohem Wert (4, 20, 52, 55, 90, 115, 161, 187, 188, 237, 250).

### 3.1.7.6 Sonografie:

Zur Aufnahmeuntersuchung gehört die Sonografie des Skrotalinhaltes und des Abdomens. Der Skrotalinhalt wird mit einem hochauflösenden Schallkopf (7,5 bis 10 MHz) untersucht (166). Dabei werden die Hoden in Längs- und Querrichtung durchfahren, intratestikuläre Inhomogenitäten als tumorsuspekte Befunde hinsichtlich ihrer Echostruktur beschrieben und ausgemessen. Das Volumen des Tumors und beider Hoden wird nach der Ellipsoidformel (Länge x Breite x Höhe x  $0,52(=\pi/6)$ ) errechnet. Erfahrene Untersucher können häufig schon anhand des sonografischen Bildes den Charakter des Tumors einschätzen. Seminome sind meist homogen hypodens, nichtseminomatöse Keimzelltumore meist inhomogen unruhig. Epidermoidzysten zeigen einen hyperreflexiven, zirkulären, teils zystischen Aufbau. Leydigzell-Tumore sind homogen, heben sich als rundliche Befunde von der Echogenität des normalen Parenchyms gerade schwach ab. Nebenhoden und Samenstrang werden sonografisch auf der Suche nach Tumorpropagation verfolgt, um Tastbefunde zu korrelieren. Der lokalen Tumorbefundung folgt die Sonografie der Abdominalorgane mit einem weiteren, geeigneten Schallkopf. Hier bietet sich ein linearer Scanner oder ein Sektorschallkopf mit 3,5 bis 5 Megahertz an. Untersucht werden systematisch Leber, rechte und linke Niere, die Oberbauchregion mit den Gefäßabgängen und dem Pankreas und - besonders subtil - die retroperitoneale

Region auf der Suche nach paracavalen, interaortocavalen und paraaortalen Lymphknotenvergrößerungen von den Nierenstielen abwärts bis zur Bifurkation. Suspekte Befunde lassen sich ab einem Zentimeter Durchmesser gut darstellen, manchmal erscheinen schon kleinere Befunde suspekt. Sensitivität und Spezifität sonografischer Befunde - hinsichtlich der retroperitonealen Lymphknotenstationen bei Hodentumoren - sind allerdings für das klinische Staging nicht ausreichend.

#### 3.1.7.7 Röntgen-Thorax

Die Röntgen-Untersuchung der Thorax-Organe in Standard-Hartstrahltechnik wird noch am Aufnahmetag vorgenommen. Im Vordergrund des Interesses steht hierbei die Frage nach pulmonalen Metastasen, die einen frühzeitigen Beginn onkologischer Therapie erforderlich machen würden. Diese Patienten - im klinischen Stadium III - würden nach der Ablatio testis alsbald einer Chemotherapie zugeführt. Gelegentliche Nebenefunde wie nicht-tumortypische Veränderungen der Lungentransparenz oder untypische Konfigurationen des Herzschatten führen dann zu weiteren internistischen Untersuchungen und gegebenenfalls interdisziplinärer Therapie.

#### 3.1.7.8 Computertomografie (CT)

Die bildgebenden Schlüsseluntersuchungen im klinischen Staging von Hodentumoren sind die Computertomografie des Thorax, des Abdomens und Beckens, für deren Durchführung formulierte Standards bestehen (39, 40). Das Hauptaugenmerk richtet sich auf die typischen primären „Landungszonen“ der Hodentumore im Retroperitonealraum. Wichtig für den Radiologen sind die Seitenangabe des Primärtumors und anamnestische Hinweise auf frühere Operationen mit skrotalem oder inguinalem Zugangsweg, da dadurch der Weg der Lymphdrainage aus dem Skrotalinhalt verändert worden sein kann und Metastasen an atypischer Stelle auftreten können. Viszerale Metastasierungen und Nebenefunde an Abdominalorganen können dargestellt werden. Im Thorax interessieren die mediastinalen Lymphknoten und die Feinstruktur des Lungenparenchyms. Pulmonale Metastasen liegen überwiegend in der Peripherie.

Kleine Metastasen werden im CT entdeckt, bevor sie auf den Standard-Thorax-Röntgenaufnahmen sichtbar werden (246, 247).

Sensitivität und Spezifität der Computertomografie bei Hodentumoren sind allerdings noch nicht befriedigend. Kleinere retroperitoneale Befunde werden oftmals nicht dargestellt, größere Verdachtsbefunde sind manchmal das Korrelat schlecht kontrastierter Darmschlingen. Verschiedene Autoren haben sich mit dem Wert der Computertomografie in Vergleichsuntersuchungen zu den operativen Befunden der RLA beschäftigt. Auch mit Geräten der vierten Generation bleiben etwa 30 % falsch negativer und 15 % falsch positiver Befunde zu beobachten

Hier liegt das größte Dilemma im klinischen Staging. Die feinste nicht-invasive Technik ist zu ungenau, dem einzelnen Patienten eine sichere Aussage über sein Tumorstadium - mit der Konsequenz der Folgetherapie - zu machen. Trotzdem: Das Ergebnis der CT ist das Korrelat des Stagings, das dann in die Einordnung in die TNM-basierte Klassifikation umgesetzt wird (97, 140, 143, 145, 199, 246, 247).

#### 3.1.7.9 NMR-Schädel

Nicht zur Routine im klinischen Staging gehört die bildgebende Untersuchung des Kopfes. Geringgradig metastasierte Hodentumoren gehen äußerst selten mit Hirnmetastasen einher. Solitäre Hirnmetastasen wurden nur in Einzelfällen beschrieben und zeigten dann eine klinische Symptomatik. Bei hochgradig metastasierten Stadien oder im Relapse sind Hirnmetastasen dagegen schon häufiger. Bei Patienten im klinischen Stadium III mit „poor prognosis“ nach den IGCCCG-Kriterien und bei Patienten mit Relapsen - oder auch Progreß unter der Therapie - soll ein NMR des Schädels angefertigt werden, sowie bei der klinischen Beobachtung neurologischer Symptome (31, 82, 203).

#### 3.1.7.10 Histologische Untersuchungen

Der intraoperative Aspekt bei der Hodenfreilegung entscheidet, ob Tumorgewebe zur Schnellschnittuntersuchung oder das Ablationspräparat zur histologischen Untersuchung abgegeben wird (44, 98, 103, 144, 192, 222).

Von der Erfahrung des Operateurs abhängig ist, ob beim Anblick des Tumors Unsicherheit über dessen Dignität besteht, so daß eine Schnellschnittuntersuchung erforderlich erscheint. Dieser schließen sich dann verschiedene Untersuchungen nach Einbettung, Stufenschnitten und Färbung an. Ziel der histologischen Untersuchungen ist eine Einordnung des Tumors in die verschiedenen intratestikulär vorkommenden Entitäten, im Vordergrund steht die Differenzierung zwischen Seminom und Nichtseminom. Weiterhin interessiert die lokale Ausbreitung des Tumors im Sinne der pT-Kategorien. Von prognostischem Interesse ist die Frage nach Blut- und Lymphgefäßinvasion sowie die prozentuale Verteilung verschiedener Zelltypen bei den Kombinationstumoren, besonders der Anteil des Embryonalzell-Karzinoms (71, 155, 225, 235).

#### 3.1.7.11 Immunhistochemische Untersuchungen

Immunhistochemische Untersuchungen dienen dem Nachweis von immunologisch markierbaren Zellprodukten. Von Interesse sind die Untersuchungen zur Differenzierung zwischen Seminom und Nichtseminom, gelegentlich auch bei nicht-germinalen Tumoren, respektive testikulären Metastasen extratestikulärer Tumore, die über eine immunhistochemisch erfassbare Expression nachgewiesen werden können. Typisch für Seminome ist der Nachweis intrazellulären HCG und der PLAP, die jedoch beide auch bei Chorionkarzinomen gefunden werden. Für nichtseminomatöse Anteile spricht immer die Expression von AFP, das vorwiegend von Dottersackanteilen produziert wird.

Typische bei Keimzelltumoren des Hodens eingesetzte immunhistochemische Marker sind weiterhin Keratin, Vimentin, Desmin, NSE, LCA, CD3, CD20, CD 31, CD45R und Ferritin (29, 201).

### 3.1.8 Therapie

Die Therapie der malignen Hodentumore läßt sich historisch bis zur ersten beschriebenen Operation einer Primärtumorentfernung im Jahre 1697 (245) über die erste Operation der Resektion retroperitonealer Lymphknotenmetastasen im Jahre 1882 durch KOCHER (130) zurückverfolgen. Der wesentliche Durchbruch gelang

jedoch erst am Ende der 70er Jahre mit der breiten Einführung platinbasierter Polychemotherapiekonzepte (195).

Grundsätzlich erster Schritt bei dem Verdacht auf einen Hodentumor - durch klinische Untersuchung vermutet und durch Sonografiebefund einer intratestikulären Raumforderung erhärtet - ist die Hodenfreilegung. Bevorzugt wird ein inguinaler Zugang, da nur über diesen die Absetzung des Hodens mitsamt des Samenstranges oberhalb der Teilung zwischen Vas deferens und Vasa testicularia gelingt, sofern der Verdacht auf einen malignen Hodentumor intraoperativ bestätigt wird (44, 98, 144, 209).

Nach histologischer Sicherung des Keimzelltumors wird das klinische „Staging“ durchgeführt. Die weitere Therapie richtet sich nach dem histologischen Typ des Tumors und nach dem Ergebnis der Untersuchungen zur Feststellung des klinischen Stadiums.

#### 3.1.8.1 Klinisches Stadium I (UICC) bei Seminomen:

Seminome im klinischen Stadium I werden vorwiegend der Radiatio zugeführt. Die letzten Konzepte mit relativ geringen Strahlendosen von 26 Gy auf die paraaortale Region zeigen kleine Relapseraten um 2 % (49, 136). Diese Relapse verteilen sich gleichermaßen auf retroperitoneale Tumore am Rand des Bestrahlungsfeldes wie auf pulmonale Metastasierungen. Alternativen sind die reine Überwachung und die primäre Chemotherapie. Hierbei scheinen sich günstige Ergebnisse durch den Einsatz von Carboplatin als Einzelsubstanz zu entwickeln.

Nebenwirkungen der Radiatio sind Übelkeit, Erbrechen, Schwindel, abdominelle Schmerzen und Durchfall. Nach Aass (1) sind diese Nebenwirkungen jedoch von kurz- bis mittelfristiger Dauer. Sie berichtete über Patienten mit Seminomen in den Stadien I - II B, die mit 36 bis 40 Gray behandelt wurden. Die Nebenwirkungen verschwanden im Median 9 Wochen nach Therapieende.

### 3.1.8.2 Klinisches Stadium I (UICC) bei Nichtseminomen:

Nichtseminomatöse Keimzelltumore in den geringgradig metastasierten Stadien wurden in Deutschland und in den USA lange grundsätzlich der modifizierten („nerve-sparing“) RLA zugeführt. Dabei werden die bevorzugten primären bzw. regionalen „Landungszonen“ der Tumore im Retroperitonealraum entsprechend ihrer Primärlokalisierung entfernt und im Schnellschnittverfahren histopathologisch untersucht. Die primären „Landungszonen“ unterliegen den anatomischen Gesetzmäßigkeiten der Lymphdrainage (185, 239) und wurden in der Vergangenheit sehr subtil untersucht. Diese Zonen lassen sich anatomisch durch die präformierten Lymphabflußwege aus dem Skrotalinhalt erklären. Rechtsseitige Tumore metastasieren in den Raum, der medial von der Vena testicularis dextra, cranial von den Nierenstielgefäßen, nach links cranial zunächst vom Nierenstiel links, dann weiter caudal von den paraaortalen Lymphknoten bis zum Abgang der A. mesenterica inferior und weiter caudal mittig der Aorta bis zur Bifurkation begrenzt ist. Linksseitige Tumore haben ihre primäre „Landungszone“ in dem Teil des Retroperitonealraumes, der medial von der Vena testicularis sinistra, cranial von den Nierenstielgefäßen, mittig von der Aorta bis nach caudal zur Bifurkation begrenzt ist (65, 75, 84, 87, 122, 174, 189, 238, 239). Trotz dieser modifizierten Resektionstechniken kommt es bei 6 - 17 % der Patienten zum Rezidiv (Tabelle 12), das dann vorwiegend in der Lunge - also extraregional - lokalisiert ist. Rezidive im Retroperitonealraum kommen bei etwa 2 % der Fälle vor (240). Die orthograde Ejakulation bleibt mit den modifizierten Verfahren in 75 - 98 % der Fälle erhalten. Finden sich bei der Operation entgegen dem klinischen Staging hier doch Lymphknotenmetastasen, die in Schnellschnittuntersuchungen bewiesen werden, wird die Gegenseite ebenfalls reseziert. Die Operationstaktik wandelt sich also vom „modifizierten“ Vorgehen in ein „radikales“. Für die posttherapeutische Lebensqualität des Patienten mitentscheidend sind die Therapienebenwirkungen. Die eigentlichen Komplikationsraten der RLA sind gering. DONOHUE (65) und JEWETT (125) berichteten über 6 % bzw. 3 % major- und 6 % minor-Komplikationen. Von großer Bedeutung war in der Vergangenheit die fehlende orthograde Ejakulation durch Beschädigung oder Zerstörung der postganglionären

Grenzstrangfasern, die für den Verschluss des Blasenhalses unter der Ejakulation verantwortlich sind. Bei der „nerve-sparing“-Technik werden die entscheidenden Nerven bei der Resektion zunächst schonend isoliert und angeschlungen. Das Lymphknotengewebe wird dann zwischen den präparierten Strängen entfernt (66, 68, 86, 124, 177). Die Rate fehlender orthograder Ejakulationen ließ sich so deutlich senken. DONOHUE et al operierten mit dieser „nerve-sparing-technique“ 167 Patienten, denen in 98 % die orthograde Ejakulation erhalten blieb (67). Zusätzlich kann die intraoperative Elektrostimulation die Identifikation der für die Ejakulation verantwortlichen nervalen Strukturen erleichtern (119).

Die weitere Therapie richtet sich dann nach der Ausdehnung gegebenenfalls gefundener retroperitonealer Lymphknotenmetastasen bzw. der dann fälligen stadiengerechten Einordnung.

#### 3.1.8.2.1 Vorteile der modifizierten RLA:

Entscheidender Vorteil der Retroperitonealen Lymphadenektomie im klinischen Stadium I ist die histopathologische Untersuchung der primären Metastasierungsstationen testikulärer Keimzelltumore. Die Progreßrate ist im Vergleich zur Surveillance deutlich reduziert. Wenn ein Progreß auftritt, ist er in der Regel aufgrund der vorwiegenden pulmonalen Lokalisation in den Nachsorgeuntersuchungen durch Röntgenuntersuchungen des Thorax leicht und frühzeitig entdeckbar. Die Therapie mit cis-Platin-basierter Polychemotherapie ist dann sehr effektiv. Retroperitoneale Rezidive/Progression sind selten. Für die Patienten mit okkulter Metastasierung kann die RLA in ca. 50 % als therapeutisch gelten, wenngleich sie dennoch häufig einer adjuvanten Chemotherapie unterzogen werden. Zytostatikaresistente Teratomanteile werden bei der Operation entfernt. Auch der psychologische Aspekt zählt: die Angst vor einem Rezidiv nach RLA erscheint gegenüber der Angst in der Surveillance vermindert (177).

### 3.1.8.2.2 Nachteile der RLA:

Unnötigerweise der operativen Belastung und den nicht vollends vermeidbaren Komplikationen und Nebenwirkungen ausgesetzt werden die Patienten, die bei der RLA keine Metastasen aufweisen. Dies sind immerhin 62 % (129) bis 83 % (42). Dazu kommt der Verlust der orthograden Ejakulation in 2 - 15 % der Patienten, wengleich hier die verfeinerten Techniken der Modifikation, des „nerve-sparings“ - ggfs. auch unter Elektrostimulation - Vorteile erbringen.

### 3.1.8.3 Surveillance bei Nichtseminomen im klinischen Stadium I:

Im englischen und skandinavischen Raum wurde im klinischen Stadium I seit PECKHAM (169) die „Surveillance“, synonym „wait-and-watch“ oder „wait-and-see“ propagiert. Dabei wird auf die RLA verzichtet und der Patient in engmaschige Überwachung genommen. Treten dann späterhin Zeichen einer Metastasierung, in der onkologischen Terminologie als Progrefß oder Relapse bezeichnet, auf, wird nach deren Ausmaß therapiert. Alternativen sind dann die radikale RLA mit folgender adjuvanter Chemotherapie und die primäre Chemotherapie ohne Operation bei kompletter Remission. Die Progrefßraten betragen im Mittel 29 % (25 - 35 %), wobei im Mittel 18 % (11 - 24 %) im Retroperitonealraum lokalisiert sind. Einige Autoren berichten über die Surveillance bei - unterschiedlich definiertem - niedrigem Progrefßrisiko. Hierbei erlitten im Mittel nur 9 % einen Progrefß. Da der retroperitoneale Raum der klinischen Diagnostik schwer zugänglich ist, werden Rezidive dort oftmals erst bei erheblicher Größe entdeckt. Die Surveillance verlangt von Arzt und Patient eine strenge Disziplin und hohe Risikobereitschaft. Wengleich die meisten Rezidive bzw. Progresse nach den Ergebnissen verschiedener Zentren zu 90 % innerhalb des ersten Jahres auftreten, sind doch auch noch Rezidive nach 62 Monaten aufgetreten (193). In den Untersuchungen des britischen „Medical Research Council“ (MRC) hatten die Surveillance-Patienten eine bemerkenswert hohe psychologische Morbidität. Wenn der Progrefß eintrat, wurde er mit einer

gewissen Erleichterung beantwortet: „Das Warten hat ein Ende, die Therapie kann endlich beginnen“ (53).

#### 3.1.8.3.1 Vorteile der Surveillance:

Das entscheidende Argument für die Surveillance nach der Ablatio testis im klinischen Stadium I ist, daß 70 % der betroffenen Patienten jegliche weitere Therapie erspart bleibt. Sie tragen nicht die Risiken und die Komplikationsmöglichkeiten der RLA, insbesondere die der fehlenden Ejakulation. Die Nebenwirkungen der primären Chemotherapie bleiben ihnen ebenso erspart. Die Fertilität wird nicht durch Therapieschritte beeinträchtigt.

#### 3.1.8.3.2 Nachteile der Surveillance:

Die Untersuchungsfolge ist engmaschig. Die Anforderungen an die Compliance - sowohl des Patienten wie des Arztes - sind hoch. Die Untersuchung des Retroperitonealraumes ist klinisch schwierig und daher für das Rezidivrisiko mit Gefahren belastet. Tritt ein Rezidiv auf - besonders wenn es großvolumig ist - hat eine aggressive Therapie zu folgen. Die psychologische Situation der Surveillance-Patienten ist oftmals hochgradig beeinträchtigt, da diese von Untersuchung zu Untersuchung geradezu auf den schlechten Befund warten (Damokles-Schwert-Syndrom).

#### 3.1.8.4 Primäre Chemotherapie im klinischen Stadium I der Nichtseminome:

Zunehmend wird auch im klinischen Stadium I die primäre Chemotherapie eingesetzt. Dabei werden zwei Zyklen einer Polychemotherapie verabreicht. Es zeigten sich nur bei ca. 3 % der Patienten ein Progredienz oder Relapse (95, 135, 166).

Primäre Chemotherapie im klinischen Stadium I risikoorientiert einzusetzen, erscheint als weitere, moderne Option. Auch hier liegen allerdings noch keine eindeutigen Daten vor. Die AUO hat aktuell eine multizentrische randomisierte Studie eingerichtet, in deren Rahmen dieser Weg untersucht werden soll, außerdem wird als weitere Variante die Therapie mit nur einem Zyklus PEB evaluiert (13).

#### 3.1.8.4.1 Vorteile der Chemotherapie:

Für den Einsatz primärer Chemotherapie im klinischen Stadium I spricht das extrem niedrige Rezidivrisiko. Weiterhin können - deshalb - die Nachsorgeintervalle großzügig gewählt werden. Diese Option kommt besonders für Patienten in Frage, bei denen die Durchführung einer engmaschigen Nachsorge - beispielweise aufgrund mangelhafter Compliance - nicht garantiert werden kann.

#### 3.1.8.4.2 Nachteile der Chemotherapie:

Den Nebenwirkungen und Komplikationen der Chemotherapie werden 70 % der Patienten im klinischen Stadium I unnötigerweise ausgesetzt, da sie ohnehin rezidivfrei blieben. Diese Nebenwirkungen umfassen die Myelotoxizität, die Nephrotoxizität, die Neurotoxizität und überwiegend vorübergehende Nebenwirkungen an Schleimhaut, Haut, Gehör und auch allergische Reaktionen. Sofern in okkulten retroperitonealen Metastasen chemoinsensible Teratomanteile verbleiben, können diese im Laufe der Zeit wachsen und sekundäre chirurgische Interventionen erfordern, die eine erhöhte Komplikationsrate mit sich bringen. Die Ejakulation bleibt zwar erhalten, das für die Spermio-genese verantwortliche Keimzellepithel wird jedoch geschädigt. Inwieweit diese Schädigung reversibel ist, ist derzeit noch unklar. Unklar ist weiterhin, wie die Prognose der Patienten ist, die nach einer primären Chemotherapie von 1 - 2 Zyklen im klinischen Stadium I Relapse bzw. Progression erleiden.

#### 3.1.8.5 Pathologisches Stadium I (UICC)

Finden sich im Rahmen der modifizierten RLA keine Metastasen, handelt es sich um ein pathologisches Stadium I, nach der TNM-Klassifikation mit Certainty-Beschreibung um pT<sub>1</sub>c<sub>4</sub>N<sub>0</sub>c<sub>4</sub>M<sub>0</sub>c<sub>2</sub>. Eine weitere Therapie ist nicht notwendig. Zu beachten ist jedoch die Zahl der Relapse - vorwiegend pulmonal lokalisiert - mit 6 - 15 %. Eine intensive, engmaschige Nachsorge ist daher unbedingt erforderlich. Diese Nachsorge soll neben klinischen Untersuchungen, Sonografie und Markerbestimmungen jeweils auch eine Röntgenaufnahme des Thorax beinhalten.

### 3.1.8.6 Klinische Stadien II a/b (UICC) bei Seminomen:

Seminome mit geringvolumiger retroperitonealer Metastasierung werden überwiegend bestrahlt. Es existieren verschiedene Bestrahlungsfelder und Herddosen. Meistens werden die retroperitonealen Gefäßstämme unter Einschluß der ipsilateralen iliacaalen Region im Sinne eines „dog-leg“-Feldes mit 30 - 40 Gy Herddosis behandelt (17, 200). Die primäre Chemotherapie mit Cis-Platin-basierten Konzepten - vorwiegend PEB - ist eine Option. Als Alternative erschien die Mono-Chemotherapie mit Carboplatin. Im Stadium II a werden drei Zyklen im Abstand von vier Wochen, im Stadium II b vier Zyklen im gleichen Abstand verabreicht. Diese Therapie ist Gegenstand einer aktuellen deutschen Studie, die kürzlich abgebrochen wurde, da die Zwischenergebnisse eine zu hohe Zahl von Relapsen erbrachten. Abzuwarten bleiben die Langzeitergebnisse.

### 3.1.8.7 Klinische Stadien II a/b (UICC) bei Nichtseminomen:

Bei Nachweis von geringvolumiger retroperitonealer Metastasierung durch bildgebende Verfahren stehen sich weltweit die RLA und die primäre Chemotherapie gegenüber. Verschiedene Autoren weisen jeweils die Wirksamkeit ihrer Therapieoption nach und betonen die im Vergleich zur Gegenoption geringen Nebenwirkungen. Wird die radikale RLA durchgeführt, gilt es, „nerve-sparing“ zu operieren. Nach histopathologischem Nachweis von Keimzelltumormetastasen in den Operationspräparaten stellt sich die Frage nach weiterer Therapie. In der Regel werden Polychemotherapiekonzepte adjuvant eingesetzt. Wird primäre Chemotherapie eingesetzt, bleibt nach deren Abschluß zu untersuchen, ob noch resektionswürdige bzw. -bedürftige Tumorreste verblieben sind. In diesen finden sich bei einem nicht zu vernachlässigendem Anteil noch vitale Tumorzellen, die einen - dann schwierig zu behandelnden - Relapse programmieren können.

Erfahrungen aus der Therapie der Stadien II A/B nach UICC-Kriterien bzw. „good risk“ nach der INDIANA-Klassifikation zeigen, daß mittels primärer Chemotherapie bei 93 - 100 % eine komplette Remission erreicht werden konnte . Bei 22 - 30 % dieser Patienten - überwiegend im Stadium II B - wurde allerdings eine sekundäre

RLA wegen radiologisch persistenter Tumorreste durchgeführt. Die Relapse-Rate betrug 0 - 8 %. In diesen Ergebnissen enthalten sind auch Studienarme, in denen experimentelle Chemotherapieschemata - z.B. CE oder PE - eingesetzt wurden. Rechnet man deren schlechtere Ergebnisse heraus, ergeben sich für die Patienten, die primär mit Chemotherapie behandelt wurden, 95 - 100 % komplette Remissionen und 0 - 6 % Relapse (148, 170, 171, 194, 202, 208, 212, 241, 248).

In einer randomisierten, multizentrischen, prospektiven Untersuchung konnte WEISSBACH zeigen, daß die Ergebnisse hinsichtlich des Überlebens in beiden Armen - mit der primären RLA und der primären CTX - gleich waren. Überraschenderweise waren die Lebensqualitätsparameter jedoch in der Gruppe der primär operierten Patienten besser (242).

#### 3.1.8.8 Pathologische Stadien II a/b (UICC)

Pathologische Stadien II a/b zeichnen sich dadurch aus, daß der Beweis der Metastasierung im Rahmen einer RLA und der histologischen Untersuchung der Resektate erbracht wurde. Postoperativ bestehen die Optionen reiner Überwachung und adjuvanter Polychemotherapie. Letztere ist am weitesten verbreitet. In der Regel werden zwei Zyklen einer Platin-basierten Therapie verabreicht, am besten studiert ist PEB. Gelegentlich werden aus dem Retroperitonealraum resezierte Lymphknotenmetastasen histologisch ausschließlich als Seminom beurteilt. Dies kann bei sogenannten „ausgebrannten“ Primärtumoren vorkommen, in denen keine vitalen Tumorzellen untersuchbar sind. Bei einer derartigen Konstellation ist offen, ob Surveillance, Radiatio oder Chemotherapie als Folgemaßnahme vorzuschlagen sind.

#### 3.1.8.9 Klinisches Stadium II c (UICC)

Bei dem Befund eines über 5 cm durchmessenden retroperitonealen „bulky“-Tumors in den bildgebenden Untersuchungen gilt die Polychemotherapie als Mittel der Wahl. Verschiedene Konzepte wurden untersucht.

Neben PVB<sup>1</sup>, POMB-ACE<sup>2</sup> oder POMB-ECE<sup>3</sup> und PEI<sup>4</sup> steht PEB<sup>5</sup> im Vordergrund und gilt derzeit in Deutschland als Standard. Verabreicht werden drei Zyklen. Bei Residuen von Nichtseminomen folgt die sekundäre RLA. Hierbei finden sich in einem beachtenswerten Anteil noch vitale Tumorzellen und auch Teile von reifen Teratomen.

#### 3.1.8.10 Klinisches Stadium III (UICC)

Bei Metastasierung über die regionalen Lymphknoten hinaus oder Organmetastasierung steht die Chemotherapie im Vordergrund. Verschiedene Konzepte zur Risikoeinschätzung als Grundlage der Therapiemodalitäten wurden vorgestellt. Die INDIANA-Klassifikation der metastasierten Hodentumore ist eine Möglichkeit, in minimale, moderate und fortgeschrittene (advanced) Metastasierung zu differenzieren. Vom MSKCC ist die Einteilung in „good-risk“ und „poor-risk“ vorgenommen worden. Die derzeit international weitgehend akzeptierte Klassifikation ist die der IGCCCG (121).

Aus dieser Klassifikation läßt sich ablesen, in welchem Umfang die Therapie zu planen ist. Bei "good prognosis" werden drei Zyklen, bei "intermediate prognosis" drei bis vier Zyklen - abhängig vom Verlauf der Tumorreduktion - und bei "poor prognosis" werden vier Zyklen der CTX nach dem PEB-Schema gegeben. Im CT nachweisbare Resttumore bei Nichtseminomen bedürfen einer Residualtumorresektion (216).

---

<sup>1</sup> PVB = Cis-Platin, Vinblastin, Bleomycin.

<sup>2</sup> POMB-ACE = Cis-Platin, Vincristin, Methotrexat, Bleomycin im Wechsel mit Etoposid, Endoxan, Adriblastin

<sup>3</sup> POMB-ECE = Cis-Platin, Vincristin, Methotrexat, Bleomycin im Wechsel mit Etoposid, Endoxan, Epirubicin

<sup>4</sup> PEI = Cis-Platin, Etoposid, Ifosfamid

<sup>5</sup> PEB = Cis-Platin, Etoposid, Bleomycin

### 3.1.8.11 Chemotherapie

Der entscheidende Durchbruch in der Behandlung von Keimzelltumoren des Hodens gelang durch die Einführung Cis-Platin-haltiger Polychemotherapien durch EINHORN (76). Dieser selbst beschreibt die Entwicklung folgendermaßen (74):

„Vielleicht der schlagendste Fortschritt in der Onkologie im Jahrzehnt der 1970'er war die Absicherung der Ergebnisse chemotherapeutischen Managements des disseminierter Hodenkrebses. In den 1960'ern war die Standardbehandlung des „advanced disease“ Actinomycin-D mit oder ohne Methotrexat und Chlorambucil. Die Resultate der Therapie waren schon respektabel mit einer objektiven Response-Rate von 40-50% und 10-20% kompletten Remissionen. Besonders beeindruckend war, daß etwa die Hälfte der kompletten Remissionen niemals einen Relapse erlitten. Wenn sich ein Rückfall zeigte, dann geschah dies innerhalb der ersten zwei Jahre. In den späten 60'ern und den frühen 70'ern wurden die Aktivitäten von Vinblastin und Bleomycin als Einzelsubstanzen dokumentiert. In der Folge bewiesen Studien am M.D. Anderson Hospital die klinische Bedeutung des schon zuvor postulierten synergistischen Effektes dieser beiden Substanzen. Schließlich wurde in den frühen 70'ern die durchschlagende Aktivität des Cis-Platin als Einzelsubstanz beobachtet. Nachfolgende Studien an verschiedenen Institutionen setzten unterschiedliche Kombinationen von Cis-Platin, Vinblastin und Bleomycin mit oder ohne anderen Agentien ein. Die Evolution im letzten Jahrzehnt (vor 1985) der Chemotherapie-Konzepte für fortgeschrittene Erkrankungen wird gezeigt durch eine Folge von Studien der INDIANA-Universität. In der Originalstudie, die zwischen 1974 und 1976 durchgeführt wurde, waren 27 von 47 untersuchbaren Patienten fünf und mehr Jahre krankheitsfreie Überlebende (76). Das Original-Konzept umfaßte: Cis-Platin 20 mg/m<sup>2</sup> i.v. täglich \* 5, Vinblastin 0,2 mg/m<sup>2</sup> i.v. an Tagen 1 und 2, Bleomycin 30 units i.v. an den Tagen 2, 9, 16. Wiederholung alle drei Wochen für 3-4 Zyklen. Bei allen Patienten folgte eine Erhaltungstherapie mit Vinblastin.“

In der weiteren Entwicklung kam es zu Dosismodifikationen und Versuchen mit verschiedenen zusätzlichen Substanzen, beispielsweise Adriamycin, wobei die Ergebnisse jedoch insgesamt gleichbleibend und stabil blieben (77).

Abschluß dieser Entwicklungsserie war eine Studie der INDIANA-Universität zusammen mit der Southeastern Cancer Study Group, in der der Nutzen zusätzlicher Adriamycin-Gabe sowie der Wert der Maintenance-Therapie untersucht wurden. Ein zusätzlicher Nutzen des Adriamycins bzw. der Vinblastin-Maintenance konnte nicht bewiesen werden. Von den 181 Patienten der INDIANA-Universität waren 138 (76%) krankheitsfrei bei follow-ups zwischen 16 und 59 Monaten (78, 249).

Im gleichen Zeitraum wurde über Untersuchungen am MSKCC berichtet, die sich mit verschiedenen Kombinationen von Vinblastin, Actinomycin-D, Bleomycin, Cyclophosphamid und Cis-Platin (VAB-1 bis VAB-6) beschäftigten. Deren Ergebnisse waren etwas schlechter als die der INDIANA-Klinik. Eine mögliche Erklärung war, daß Cis-Platin in diesen Regimes nicht kontinuierlich, sondern relativ hochdosiert als Tagesstoß gegeben wurde (234).

Nochmals EINHORN (1985): „Insgesamt ist sicher, daß ungefähr 80 % der Patienten mit disseminierter Erkrankung krankheitsfrei mit cisplatin-basierter Chemotherapie werden. Die Relapse-Rate wird bei ungefähr 10 % liegen und etwa 70 % werden Langzeitüberlebende“ (74).

Alternativ zum Cis-Platin wird Carboplatin eingesetzt. CHILDS berichtete 1992 über 121 Patienten des Royal Marsden Hospital mit „good prognosis“ metastasierten Hodentumoren, bei denen CEB seit 1984 in verschiedenen Dosierungen polyzyklisch verwandt wurde. Bei einem medianen follow-up von 40 Monaten gab es 9 Therapieversager (7%). Bei einer Dosierung von 400 mg/m<sup>2</sup> betrug die Versagerquote 3,4 % (2/58), bei Dosierungen darunter lag sie bei 11% (7/63). Wurde Carboplatin nach der Nierenfunktion - in einer als „area under the curve“ (AUC) auf die glomeruläre Filtrationsrate (GFR) bezogenen Berechnung - dosiert, zeigten bessere Ergebnisse: Bei 5,0 mg.min/ml gab es 2,7 % Versager (2/74), bei geringerer Dosierung 14,9% (7/47) (48).

Hochdosierte Chemotherapie steht im Vordergrund des Interesses für hochgradig metastasierte Keimzelltumorpatienten. Ein „rescue“ für die Knochenmarkaplasie als Therapiefolge ist grundsätzlich notwendig. Die „autologous bone marrow

transplantation (ABMT)“ ist von der „peripheren Stammzellseparation (SCS)“ abgelöst worden.

### **3.1.9 Prognose**

#### 3.1.9.1 Stadium I (UICC)

Das Stadium I der Hodentumorerkrankung ist gekennzeichnet durch die Begrenzung des Tumors auf das Organ des Hodens. So gesehen, ist die Therapie mit der Entfernung des Primärtumors abgeschlossen und die Prognose für das krankheitsfreie Überleben theoretisch 100 %. Da die klinischen Untersuchungsverfahren einschließlich der bildgebenden Diagnostik ein Fenster von bis zu 30 % falsch-negativer retroperitonealer Befundung offenlassen, kann es nicht bei der Primärtumorentfernung bleiben. Wird eine subtile Surveillance durchgeführt, kommt es bei etwa 30 % zum Progredieren oder Relapse. Dessen Ausmaß und Tumorlast bestimmt dann die Prognose. Wird als adjuvante Maßnahme die modifizierte RLA durchgeführt, finden sich in etwa 30 % okkulte retroperitoneale Metastasen, die dann den Stadien II zuzuordnen sind. Derer Prognose wird unten beschrieben. Bei negativem Befund der RLA sind weiterhin in 10 - 15 % Progression bzw. Relapse zu erwarten. Diese sind dann vorwiegend pulmonal lokalisiert und in der Nachsorge durch Markeruntersuchungen, Standarduntersuchungen des Thorax und CT zu entlarven. Derer Prognose richtet sich nach dem Umfang der Metastasierung - in der Regel handelt es sich um „minimal disease (INDIANA)“. Die Prognose der Patienten im klinischen - und auch pathologischen - Stadium I entspricht sodann also nicht 100 % quoad vitam et sanationem, sondern ist etwas geringer durch die miteinzubeziehenden Prognosen von Relapsen und Progressen in den regional und extraregional metastasierten Stadien. Hierbei mitzuberücksichtigen sind die Komplikationen und Nebenwirkungen der verschiedenen Therapieschritte, insbesondere der RLA und der adjuvanten Chemotherapie.

#### 3.1.9.2 Stadien II a/b (UICC)

Die Prognose der regional geringvolumig metastasierten Tumore ist sehr gut. Dies ist einerseits bedingt durch die frühe Diagnosestellung, im Falle des klinischen Stagings

durch das CT oder schon die Sonografie, im Falle der pathologischen Diagnosesicherung durch die RLA. Die in diesen Fällen regelmäßig folgenden adjuvanten chemotherapeutischen Maßnahmen sollen auch dann noch okkulte Metastasen vernichten. Verschiedene Untersucher haben nach radikaler RLA in den Stadien II A und II B auf die adjuvante Chemotherapie verzichtet. Dann sind jedoch - vorwiegend pulmonale - Progresse und Rezidive zu erwarten, deren Prognose sich nach deren Stadium richtet. In die Bewertung der Prognose sind auch hier die relevanten Komplikationsrisiken und Nebenwirkungen der eingesetzten Therapien, also der radikalen RLA und der Cis-Platin-basierten Chemotherapie einzubeziehen.

#### 3.1.9.3 Stadium II c (UICC)

Bei den großvolumigen retroperitonealen „bulky“-Metastasen steht die Cis-Platin-basierte multizyklische Polychemotherapie im Vordergrund. Allein durch diese Therapie können etliche Patienten eine komplette Remission erreichen. Verbleiben durch bildgebende Verfahren nachweisbare Tumorreste bei Nichtseminomen, sind sie chirurgisch zu bergen, da in nicht zu vernachlässigenden Anteilen sowohl reife Teratome wie auch vitale Tumorzellen in diesen Residualtumoren nachgewiesen werden konnten, die für spätere Progresse und Relapse verantwortlich gemacht wurden. Dennoch: Die Prognose der großvolumig retroperitoneal - regional - metastasierten Keimzelltumore ist günstig zu bewerten. Auch hier sind in die prognostischen Erwägungen die Komplikationsrisiken und Nebenwirkungen der einzelnen Therapieschritte einzubeziehen.

#### 3.1.9.4 Stadium III (UICC)

Die Prognose in den extraregional metastasierten Stadien ist abhängig von der Tumorlast. Die IGCCCG-Klassifikation bietet ein gutes Instrument, die Prognose statistisch zu bewerten. So überleben in der Gruppe mit "good risk" 90 % der Patienten, mit "intermediate risk" 70 % und in der Gruppe mit "poor risk" nur 50 % der Patienten (Tabelle 11) (121).

Eine retrospektive multizentrische Erhebung der AUO befaßte sich mit den seltenen Metastasierungen von Keimzelltumoren des Hodens. Untersucht wurden hierbei

Patienten, die Metastasen außerhalb des Lymphsystems, der Lunge und der Leber hatten. Die entscheidende Aussage war, daß nicht die seltene Metastasierung, sondern das Stadium und die Tumorlast des - stadiengerecht therapierten - Patienten die Prognose bestimmen (100).

### **3.1.10 Prognosefaktoren**

Mit dem Begriff "Prognosefaktoren" werden in Betracht auf die Hodentumore zwei Problemfelder belegt. Zum einen handelt es sich um Untersuchungsverfahren, die im klinischen Stadium I das Risiko einer okkulten Metastasierung erfassen lassen, zum anderen um Verfahren oder Befundkonstellationen, die eine prognostische Aussage über das Überleben zulassen. Das letztgenannte Problem wurde durch die schon oben zitierte Klassifikation metastasierter Keimzelltumoren durch die IGCCCG gelöst. Hier fließen sowohl Daten aus der Primärtumorlokalisation, der Metastasenlokalisation und der Höhe von Tumormarkern ein. Aus dieser Klassifikation in "good prognosis", "intermediate prognosis" und "poor prognosis" lassen sich Richtlinien zur Therapie formulieren.

Weit schwieriger zu betrachten sind die Prognosefaktoren, die für das Risiko der okkulten Metastasierung im klinischen Stadium I formuliert wurden. FREEDMAN (88) führte einen Score ein, der den Anteil des Embryonalzell-Karzinoms, die Abwesenheit von Dottersack-Anteilen, die venöse und lymphatische Gefäßinvasion, beinhaltete. Je nach Ausprägung der Merkmale ließ sich das Risiko der okkulten Metastasierung auf unter 20 % reduzieren. In der Überarbeitung dieses Systems zeigten sich jedoch nur der prozentuale Anteil des Embryonalzell-Karzinoms und die Tumorinvasion in Lymph- oder Blutgefäße als signifikante Faktoren (145, 160).

Dieses System ist weiterhin Gegenstand klinischer Studien. Aus Zwischenergebnissen einer Studie der AUO läßt sich jedoch ableiten, daß eine mathematisch tragbare Aussagekraft der Kriterien nur dann zutrifft, wenn die Untersuchungen am Präparat durch spezialisierte Zentren vorgenommen wird. Aus der Kombination des Embryonalzell-Karzinom-Anteils, der Gefäßinvasion und der Messung des MIB-1, einem immunhistochemisch nachweisbaren

Proliferationsmarker (10) läßt sich eine Aussage mit einer Spezifität von 90 % treffen. Die Überprüfung dieser Daten aus kleineren Kliniken durch einen Referenzpathologen ergab aber nur in 50 % absolut übereinstimmende Ergebnisse (9).

Diverse weitere Parameter wurden als prognostische Kriterien für die okkulte Metastasierung untersucht. ALBERS beschrieb KI-67, MIB-1, p53 und das Proliferations-assoziierte Kern-Antigen sowie die Neovaskularisation bei Keimzelltumoren des Hodens. Es ergaben sich signifikante Unterschiede für die KI-67- und MIB-1-Expression hinsichtlich metastasierter und nicht-metastasierter Tumore. Für die klinische Anwendung eignete sich dabei allerdings nur die Kombination mit den bekannten Faktoren des EC-Anteils und der Gefäßinvasion (7, 8).

Das Isochromosom i (12p) scheint der Ort mit den meisten typischen und verbreitetsten Veränderungen bei den Hodentumoren zu sein (27). Sie wurden bereits in TIN/Carcinoma-in-situ-Zellen des Hodens gefunden. Dennoch ergeben sich bislang keine konkreten Hinweise auf die Nützlichkeit der hier nachgewiesenen Proto-Onkogene wie Cyclin D und PTHLH in der Diagnostik zur Bestimmung des Stadiums oder der Prognose. Obwohl schon eine Anzahl prognostischer Risikofaktoren auf molekularer Ebene wie Proliferationsmarker, Tumor-Suppressor Gene, Proteasen und Adhensionsmoleküle gefunden wurden, ist ihr Wert für die Routine ohne die Überprüfung in prospektiven Studien noch völlig unklar (2, 5, 106, 109).

Gleiches gilt für die Ergebnisse von DNA-Zytometrien an Keimzelltumoren. Wenngleich eine Hyperpentaploidie bei metastasierten Tumoren und in Metastasen signifikant häufiger zu finden war, als in nicht-metastasierten Tumoren, erscheint aufgrund der großen Varianzen eine breite Einführung dieser Parameter nicht möglich (6, 10).

Keine signifikanten Unterschiede zwischen metastasierten und nicht-metastasierten Hodentumoren fanden sich für die Parameter P53, bcl-2, MIB-1, Cathepsin D und e-Cadherin in Untersuchungen von HEIDENREICH. Aber auch hier zeigten sich der

Anteil des Embryonalzell-Karzinoms und die Gefäßinvasion in Kombination als valide prognostische Parameter. Bei einem Anteil des EC von weniger als 45 % und der Abwesenheit von Gefäßinvasion lag der prädiktive Wert im pathologisch überprüften Stadium I bei 91,5 %. Bei einem EC-Anteil von mehr als 80 % und der Anwesenheit von Gefäßinvasion war der prädiktive Wert für das Stadium II bei 88 % (107, 108).

### **3.2 Problemstellung**

Das Kardinalproblem bei der Behandlung von Keimzelltumoren des Hodens im klinischen Stadium I ist die schlechte Aussagekraft der klinischen Diagnose-Verfahren. Dazu zählen die körperliche Untersuchung, die Laboruntersuchungen und die bildgebenden Verfahren, hierbei im Vordergrund das CT des Abdomens. 30 % positiver Befunde in der RLA ohne klinischen Hinweis auf deren Vorliegen sind zuviel, um einem Patienten ohne anderweitige Risikoeinschätzung zur Surveillance zu raten, um ihm die Unannehmlichkeiten und Risiken der RLA zu ersparen. Die bislang vorgestellten Konzepte zur Risikoeinschätzung im klinischen Stadium I erscheinen für die Klinik der Grundversorgung, die sich mit der Therapie von Hodentumoren beschäftigt, als zu kompliziert. Die Anforderungen an den Pathologen sind sehr hoch, molekularbiologische Untersuchungsverfahren sind längst noch nicht allgemein verbreitet. Es gilt daher, eine einfache Möglichkeit zu finden, nach der das Risiko okkulten Metastasierung nach der Ablatio testis bewertet werden kann.

SEE hatte gezeigt, wie die Kinetik des AFP als Kriterium für residuelle Tumore nach Ablatio testis zu bewerten ist. Er bestimmte die individuellen Halbwertszeiten. Dabei wird aus zwei Markermessungen und ihrem zeitlichen Abstand nach einer halb-logarithmischen Formel die Zeit berechnet, in der sich der Marker-Wert in Bezug auf den ersten gemessenen Wert halbiert. Der zwischenzeitlich vergangene Zeitraum ist unerheblich, solange er die Zeit bis zum absoluten Abklingen des Markers nicht übertrifft. Die Abstände zwischen den Messungen sollten daher am Anfang der Beobachtung die in-vitro-Halbwertszeiten nicht übertreffen. Bei einem

„cut-off“ der Halbwertszeiten von über 7 Tagen für das AFP war das Risiko der okkulten Metastasierung hoch (206, 207).

Diese Beobachtungen führten zu der Idee, die Kinetik des AFP zu überprüfen und die des HCG zusätzlich zu bewerten.

Wären die Kinetik von AFP und HCG nach Ablatio testis unter Zuhilfenahme statistischer Methoden als Prognosefaktor signifikant, ergäbe sich für die Risikoevaluierung im klinischen Stadium I ein einfaches, jederzeit und überall durchführbares Verfahren.

### **3.3 Ziel der Arbeit**

Die Grundsätze der Diagnostik und Therapie von Keimzelltumoren des Hodens sollten dargestellt werden. Weiterhin werden eine Anzahl von Daten von Hodentumorpatienten, die eine mathematisch-statistisch abgesicherte Aussage zulassen, retrospektiv untersucht. Ziel der Arbeit ist, die individuellen Halbwertszeiten von AFP und HCG nach der Ablatio testis zu bestimmen und mit dem klinischen Stadium zu korrelieren. Dabei richtet sich das besondere Interesse auf die Patienten im klinischen Stadium I, deren retroperitonealer Status durch die RLA histologisch gesichert werden konnte. Das übergeordnete Ziel der Arbeit ist, „cut-off“s für AFP- und HCG-Halbwertszeiten zu bestimmen und deren statistische Signifikanz sowie die klinische Relevanz darzustellen.

## **4 Material:**

Die Untersuchung befaßt sich ausschließlich mit Patienten der Urologischen Abteilung des Bundeswehrkrankenhauses Hamburg. Hier werden seit 1980 pro Jahr im Mittel 70 Neuerkrankungen an Keimzelltumoren des Hodens registriert. Die relevanten Daten dieser Patienten werden in einer IT-basierten Datenbank erfaßt und sind somit langfristig zugänglich.

#### **4.1 Angaben zum Untersuchungsgut**

Es werden die Halbwertszeiten der Tumormarker Alfa-Fetoprotein (AFP) und Humanes Chorion Gonadotropin (HCG) von Patienten in den pathologischen Stadien I, II A, II B (UICC), und in den klinischen Stadien II C und III (UICC) berechnet und Cut-offs für die Wahrscheinlichkeit der Metastasierung im klinischen Stadium I vorgeschlagen. Im überwiegenden Interesse stehen die Nichtseminome. Die Markerkinetik von Seminomen wurde für die Berechnung der Halbwertszeiten der HCG mitgerechnet. Die in-vivo-Halbwertszeiten betragen für das HCG 24 - 36 Stunden und für das AFP 3- 5 Tage. Durch Begleitkrankheiten oder auch andere, nicht näher bekannte Gründe, können diese Zeiten jedoch individuell überschritten werden.

Die klinischen Stadien der in diese Untersuchung eingeschlossenen Patienten in den Stadien I, II a und II b sind sämtlich durch die RLA pathologisch verifiziert.

Insgesamt 600 zufällig ausgewählte Datensätze von Patienten mit Keimzelltumoren des Hodens, die im Bundeswehrkrankenhaus Hamburg behandelt wurden, wurden re-evaluiert. Dabei wurde die abteilungseigene Datenbank, die 1980 unter MUMMPS / KRAZTUR angelegt wurde, genutzt. Die Daten jedes Patienten mit einem Hodentumor werden in diese Datenbank aufgenommen --zu dem Zeitpunkt, an dem sie entstehen. Es handelt sich bei der Re-Evaluierung also nicht um eine retrospektive Untersuchung, sondern um ein „data-mining“ prospektiv angelegter Daten. Da die Datenbank in einem System angelegt wurde, das keine maschinelle Übernahme in die derzeitigen verfügbaren Betriebssysteme und Verfahren erlaubt, mußten die ausgewählten Daten manuell in eine Access-Datei eingefügt und von dort aus in eine Excel-Tabelle übernommen werden.

Eingeschlossen wurden die Patienten, die einen nichtseminomatösen Keimzelltumor des Hodens in den Stadien I, II A und II B hatten und die sich einer primären RLA unterzogen haben. Bei diesen Patienten ist das Stadium der Erkrankung gesichert und der Fehler der klinischen Diagnostik ausgeschlossen. Weiterhin wurden Patienten mit Nichtseminomen in den Stadien II C und III zum Vergleich der

Markerkinetik eingeschlossen. Patienten mit Seminomen aller Stadien wurden eingeschlossen zum Vergleich der Kinetik des HCG.

Ausgeschlossen wurden die Patienten, bei denen die Ablatio testis nicht im Bundeswehrkrankenhaus Hamburg vorgenommen wurde. Bei diesen Patienten liegen die Werte der Hodentumormarker vor der Primäroperation und kurz danach häufig nicht vor oder wurden mit nicht mehr evaluierbaren Laborverfahren untersucht. Weiterhin ausgeschlossen wurden Patienten mit Nichtseminomen in den Stadien I, II A und II B, die nicht primär lymphadenektomiert wurden. Bei diesen Patienten besteht der diagnostische Fehler der Bildgebung, das korrekte Stadium ist nicht durch eine histopathologische Untersuchung überprüft. Des weiteren wurden Datensätze von Patienten ausgeschlossen, die nicht konsistent oder fehlerhaft waren. Eine Komplettierung unvollständiger Datensätze durch Aktenstudium wurde nicht vorgenommen.

## **5 Methoden:**

600 Datensätze wurden aus dem Zeitraum von 1981 bis 1994 durch zufällige Selektion dreier Blöcke zu jeweils 200 Patienten aus der gesamten Datenbank entnommen.

Nach Anwendung der Ein- und Ausschlußkriterien verblieben insgesamt 416 vollständige Datensätze für die Untersuchung.

Die Felder eines Datensatzes sind wie folgt definiert:

- Name, Vorname, Geburtsdatum (zur Identifikation)
- Histologie 1 (Seminom / Nichtseminom)
- Histologie 2 (Subtyp Nichtseminom)
- TNM-Klassifikation (Feldnamen „T“, „N“, „M“) zum Generieren der UICC-Klassifikation

- UICC-Klassifikation
- Datum Ablatio testis
- Alter zum Zeitpunkt der Ablatio testis (aus „Geburtsdatum“ und „Datum Ablatio testis“)
- Datum präoperative Serumuntersuchung
- Datum postoperative Serumuntersuchung
- AFP präoperativ
- AFP postoperativ
- HCG präoperativ
- HCG postoperativ

Diese Daten wurden nach dem Auslesen aus der MUMMPS/KRAZTUR-Datenbank manuell als Formulare in eine ACCESS-Datenbank eingegeben. Dabei wurden die TNM-Parameter kontrolliert und mit der UICC-Klassifikation korreliert. Anschließend wurde eine „Mastertabelle“ mit den oben angegebenen Datenfeldern in MS-EXCEL exportiert und dort weiterbearbeitet.

Das Hauptaugenmerk dieser Arbeit richtete sich auf die individuellen Halbwertszeiten, die sich aus den prä- und postoperativen Markermessungen unter Berücksichtigung des jeweils vergangenen Zeitintervalles errechnen lassen.

Die Berechnung der Halbwertszeiten wurde nach folgender Formel vorgenommen:

$$t_{\frac{1}{2}} = \frac{LN(2) \times (TagY - TagX)}{LN(WertX) - LN(WertY)}$$

„LN(2)“ definiert, daß es sich bei der Berechnung um die Halbwertszeit handelt. Bei LN(3) würde die „Drittelwertzeit“ berechnet etc.

„Tag X“ ist das Datum der präoperativen Serumentnahme.

„Tag Y“ ist das Datum der postoperativen Serumentnahme.

„WertX“ ist der Markerwert der präoperativen Messung.

„WertY“ ist der Markerwert der postoperativen Messung.

Als „t ½“ wird dann die Halbwertszeit als Ergebnis der Formel berechnet.

Die EXCEL-Mastertabelle wurde nach Histologien und Stadien gruppiert und für die weiteren Berechnungen in Einzeltabellen aufgelöst. Dort wurden dann Berechnungen von Minima, Maxima, Mittelwerten, Medianen und Standardabweichungen vorgenommen sowie Grafiken geschaffen. Die komplizierteren Berechnungen der deskriptiven Statistik wie beispielsweise die Signifikanzberechnungen wurden nach Datenübernahme in SPSS 9.0 vorgenommen. Um die Datenübernahmen zu vereinfachen, wurden die alpha-numerisch benannten Stadien der UICC in ein eigenes numerisches System transformiert (Tabelle 13).

Als Rechnerplattformen standen im Verlauf der Untersuchung mehrere 80386-Systeme für MUMMPS-KRAZTUR, verschiedene Pentium-Rechner für die MS-Office-Anwendungen (WORD, ACCESS, EXCEL) und ein Netzwerkrechner für SPSS (Universität der Bundeswehr Hamburg) zur Verfügung. Der Datentransfer erfolgte im Laufe der Zeit mehrfach per Diskette, Streamerband, CD-R und per Datenfernübertragung.

## 6 Ergebnisse:

Von den 416 Patienten hatten 169 (41 %) Seminome (S) und 247 (59 %) Nichtseminome (NS) (Tabelle 14) (Grafik 2).

Die Nichtseminome verteilen sich auf die unterschiedlichen Subentitäten nach der Tabelle 15. Es führen die Terato-Karzinome mit 34 %, gefolgt von den reinen Embryonalzell-Karzinomen mit 31 % (Grafik 3).

Es liegen für Nichtseminome und Seminome typische Altersverteilungen vor. Patienten mit Nichtseminomen sind bei einem Median von 26 Jahren und einem Mittelwert von 27 Jahren jünger als die Patienten mit Seminomen, deren Altersmedian 31 Jahre und der Mittelwert 34 Jahre beträgt.

Die Verteilungen sind in den Tabellen (16) und (17) dargestellt.

Die untersuchten Hodentumore (Nichtseminome und Seminome) befanden sich zum Zeitpunkt der Diagnose zu 54,3 % im Stadium I, zu 10,1 % im Stadium II A, zu 18,5 % im Stadium II B, zu 6,7 % im Stadium II C und zu 10,3 % im Stadium III nach der UICC-Klassifikation (Tabelle 18).

Die Nichtseminome befanden sich zum Zeitpunkt der Diagnose zu 46,2 % im Stadium I, zu 10,5 % im Stadium II A, zu 22,7 % im Stadium II B, zu 7,3 % im Stadium II C und zu 13,4 % im Stadium III nach der UICC-Klassifikation. Die Verteilung wird in Tabelle (19) dargestellt (Grafik 4).

Die Seminome befanden sich zu 66,3 % im Stadium I, zu 9,5 % im Stadium II A, zu 12,4 % im Stadium II B, zu 5,9 % im Stadium II C und zu 5,9 % im Stadium III nach der UICC-Klassifikation, wie in Tabelle (20) dargestellt.

Hinsichtlich der Marker werden nun zunächst die Nichtseminome zum Zeitpunkt der Ablatio testis, also vor der Entfernung des Primärtumors betrachtet. Dabei ist zu berücksichtigen, daß sich die Normwerte der Marker AFP und HCG im Zeitverlauf verschiedentlich geändert haben. Zugrunde lagen nicht Änderungen in den Labormethoden, sondern die Angaben der Referenzbereiche der Kits durch die

Hersteller. Unkritisch erscheinen in diesem Zusammenhang die Änderungen der cut-offs für das HCG, da sie nur geringgradig schwankten. Beim AFP waren die cut-offs jedoch verschiedenen Schwankungen zwischen 5 und 8 ng/dl (später µg/L) unterlegen. Daher werden nachfolgend die Verteilungen zwischen diesen beiden Grenzen differenziert. Für die späteren Halbwertszeitberechnungen haben die Schwankungen der cut-offs keine relevante Konsequenz, da sich jene jeweils auf die absoluten Werte beziehen. Dennoch erscheint es von klinischem Interesse, die Anteile innerhalb der verschiedenen Stadien bei Nichtseminomen für AFP und HCG und bei Seminomen für HCG zu betrachten.

Von den Nichtseminomen im Stadium I hatten 65,8 % ein AFP > 5 ng/dl zum Zeitpunkt der Diagnosestellung (Tabelle 21).

Ein AFP von mehr als 8 ng/dl im peripheren Serum hatten zum Zeitpunkt der Diagnosestellung 56,1 % der Patienten im Stadium I (Tabelle 22).

Seropositiv hinsichtlich des HCG waren im Stadium I nur 39,5 % der Patienten (Tabelle 23).

Betrachtet man die Kombination aus AFP und HCG, liegt der Anteil der seropositiven Patienten im Stadium I bei 36,8 %, sofern für das AFP ein cut-off von 5 ng/dl definiert wird (Tabelle 24).

Nimmt man für diese Patientengruppe ein cut-off von 8 ng/dl für das AFP an, verbleiben nur 35,1 % Seropositive im Stadium I (Tabelle 25).

Bei den Seminomen wurden nur die Werte des HCG betrachtet, da ein erhöhter AFP-Wert im Serum auf das Vorliegen eines Nichtseminoms hinweist. Von den Seminomen im klinischen Stadium I waren 17,9 % positiv hinsichtlich des HCG im Serum, von allen Seminomen waren es 23,7 % (Tabelle 26). Die HCG-Werte der Seminome werden in diese Untersuchung einbezogen, um auch in dieser Gruppe die Halbwertszeitkinetik zu betrachten und sie mit der bei den Nichtseminomen zu vergleichen.

Für die weiteren Berechnungen wurden jeweils zwei Werte der Marker AFP und HCG ermittelt: Der erste Wert entspricht der präoperativen Messung am OP-Tag oder frühestens am Tag vor der OP. Der zweite Wert wurde zwischen dem 3 und 5 postoperativen Tag gemessen. Sofern die Wertepaare nicht komplett vorlagen, wurden die dazugehörigen Patientendaten aus der Untersuchung ausgeschlossen – wie schon oben angeführt. Bei allen 416 Patientendatensätzen, die dieser Untersuchung zugrunde liegen, sind demnach vier Meßwerte vorhanden, jeweils zwei für AFP und für HGC. Vom Labor ausgegebene Nullwerte wurden durch die Zahl „0,1“ ersetzt. Diese Maßnahme begründet sich in den später dargestellten Halbwertszeitberechnungen mit einer logarithmischen Formel. Da der Logarithmus naturalis der Zahl „Null“ nicht definiert ist, hätten sich bei einer Reihe von Wertepaaren, bei denen der Marker auf ein nicht mehr meßbares Niveau mit der numerischen Angabe „Null“ unberechenbare Halbwertszeiten ergeben. Da gerade aber der Rückgang eines Markers auf einen nicht mehr meßbaren Wert ein wichtiges Kriterium dieser Untersuchung ist, mußte dieser Ersatz numerischer Werte vorgenommen werden.

Die absoluten Werte für alle 416 Patienten verteilten sich für AFP präoperativ zwischen 0,1 und 35249 ng/dl und postoperativ zwischen 0,1 und 8238 ng/dl. HCG wurde präoperativ zwischen 0,1 und 309562 U/L und postoperativ zwischen 0,1 und 500000 U/L gemessen (Tabelle 27). In dieser Übersicht sind noch alle Patientendatensätze enthalten, auch die primär markernegativen. Es gilt nun, die verschiedenen Gruppen in der Grundgesamtheit der 416 Patienten zu differenzieren und die Unterschiede hinsichtlich der Markermessungen zu definieren.

Mit den statistischen Modulen (T-Test) der Applikation SPSS 9.0 läßt sich beweisen, daß zwischen den Gruppen „AFP präop.“ und „AFP postop.“ ein signifikanter Unterschied besteht. Die Signifikanz liegt mit 0,016 deutlich unterhalb eines anzunehmenden  $\alpha$ -Fehlers von 0,05 (Tabellen 28).

Bei dem Vergleich der prä- und postoperativen Werte für das HCG über alle Patientendatensätze fallen die T-Tests dagegen ungünstig aus. Die Signifikanz erscheint mit 0,744 gering. Demnach gibt es zwischen den prä- und den post-

operativen Werten des HCG bei allen Patienten keinen signifikanten Unterschied (Tabellen 29).

Nun werden die Verteilungen der Marker mit ihren Minima und Maxima sowie Mittelwerten und Medianen innerhalb der histologischen Gruppen „Nichtseminome“ und „Seminome“ und der Stadiengruppierungen nach der UICC-Klassifikation im Vergleich zwischen prä- und postoperativen Werten betrachtet. In diesem Schritt sind noch alle Patientendatensätze enthalten, ohne Betrachtung der primären Markerlevel.

Die Nichtseminome im Stadium I hatten vor der Ablatio testis deutlich höhere Mittelwerte (640,2 ng/dl) und Mediane (11,0 ng/dl) des AFP als nach der Operation mit Mittelwerten von 153,7 ng/dl und Medianen von 4,0 ng/dl (Tabelle 30). Beachtenswert ist, daß der Median der AFP-Werte postoperativ im Referenzbereich, also unter 5,0 (bzw. 8,0 ng/dl) liegt.

Im Stadium II A der Nichtseminome liegen die Mittelwerte und Mediane für AFP präoperativ zwar niedriger als im Stadium I, postoperativ dagegen höher, insbesondere der Median mit 8,0 ng/dl (Tabelle 31).

Im Stadium II B liegen die Werte nochmals höher, hier befindet sich der Median der postoperativen AFP-Werte mit 14,5 ng/dl deutlich oberhalb der Referenzgrenze (Tabelle 32).

Diese Beobachtungen setzen sich in den Stadien IIC und III erwartungsgemäß fort.

Ob die Unterschiede signifikant sind, kann nur mit den nicht-parametrischen Testverfahren der deskriptiven Statistik beantwortet werden. Dabei ist in den Tabellen zu beachten, daß die alpha-numerischen Bezeichnungen der UICC-Stadien durch eine eigene rein numerische Bezeichnung ersetzt wurde.

Im Kruskal-Wallis-Test wird zunächst eine Rangordnung der verschiedenen Parameter erzeugt (Tabelle 33). Danach zeigt sich eine schwache Signifikanz für die Unterschiede der präoperativen AFP-Werte zwischen den einzelnen Stadien nach der UICC-Klassifikation. Bei einem üblicherweise zu fordernden  $\alpha$ -Fehler von 5 %

(=0,05) übertrifft die asymptotische Signifikanz (0,121) diesen und weist damit auf eine nur schwach unterschiedliche Verteilung der präoperativen AFP-Werte bei allen Nichtseminomen hin. Für die postoperativen Werte des AFP und die prä- und postoperativen Werte von HCG stellen sich gute Signifikanzen dar (Tabelle 34). Dabei bleibt zu betonen, daß in diesem Schritt der Berechnungen noch alle Nichtseminome enthalten sind, auch diejenigen, die präoperativ einen AFP-Wert hatten, der unterhalb der Referenzgrenze von 5 ng/dl lag.

Auch im Mediantest zeigt sich eine Signifikanz hinsichtlich des Stadiums, beim postoperativen AFP und beim prä- wie postoperativen HCG liegen die Signifikanzen mathematisch günstiger (Tabellen 35).

Im Jonckheere-Terpstra-Test ergibt sich ein äquivalentes Ergebnis. Die asymptotische Signifikanz für die präoperativen AFP-Werte liegt mit 0,259 über dem Wert des akzeptierbaren  $\alpha$ -Fehlers von 0,05, für die postoperativen Werte dagegen ist der Unterschied signifikant hoch ( $p = 0,001$ ), ebenso für die prä- und postoperativen Werte des HCG ( $p < 0,001$ ) (Tabelle 36)

Nun werden die Seminome betrachtet, bei denen definitionsgemäß das AFP keine Rolle zu spielen hat. AFP-positive Seminome gibt es nicht. Es gibt aber Patienten, die einen basal erhöhten AFP-Spiegel haben, der oberhalb der Normgrenze von 5,0 ng/dl liegt. Daher lohnt es sich, auch das AFP in die Betrachtungen hinsichtlich der signifikanten Unterschiede unter den Stadiengruppen einzubeziehen.

Bei den Seminomen zeigen die nichtparametrischen Tests folgende Ergebnisse:

Nach Kruskal-Wallis ergibt sich ein signifikanter Unterschied hinsichtlich des prä- und postoperativen AFP über alle Stadien. Die Begründung liefert die Betrachtung der absoluten AFP-Werte. Dabei fielen einige wenige Patienten auf, die ein erhöhtes AFP hatten, das nach der Ablatio testis stabil blieb (bis zu 11,0 ng/dl). Diese Patienten finden sich überwiegend im Stadium I, so daß durch diese zufällige Häufung eine statistische Schiefelage entsteht. Eine klinische Bedeutung hat diese Beobachtung nicht.

Hinsichtlich des HCG zeigen sich keine relevanten Unterschiede zwischen den Gruppen der Seminome, wenn man die prä- und postoperativen Werte betrachtet (Tabellen 37).

Auch im Mediantest ergibt sich für die Seminome hinsichtlich der Markerverteilungen kein relevantes Ergebnis. Die asymptotischen Signifikanzen für präoperatives AFP sowie prä- und post-operative HCG-Werte liegen mit 0,232, 0,768 und 0,643 deutlich über der Fehlergrenze von 0,05. Allein die Werte des AFP nach der Ablatio testis ergeben einen deutlich signifikanten Unterschied in der Stadienverteilung bei einer Signifikanz von 0,007. Hieraus mag sich ein Hinweis darauf ergeben, daß sich unter den vom Pathologen definierten Seminomen doch einige AFP-exprimierende Nichtseminome befanden, die zwar primär keinen deutlich erhöhten AFP-Spiegel hatten, nach der Ablatio testis aber dennoch einen deutlichen Abfall des Serumwertes erfahren haben. Diese Beobachtung ist nicht Gegenstand dieser Studie, wird aber weitere Untersuchungen erfordern. (Tabellen 38)

Im Jonckheere-Terpstra-Test zeigen sich dagegen die Signifikanzen in einem anderen Blickwinkel. Hier werden nicht nur die absoluten Werte, sondern auch die Verteilungen unter besonderer Bewertung der Mittelwerte betrachtet. Für die Seminome werden hierbei sehr schwache Signifikanzen hinsichtlich der Verteilung der AFP-Werte unter den Stadien (0,958 für die präoperativen Werte und 0,968 für die postoperativen Werte) errechnet. Die asymptotische zweiseitige Signifikanz für die präoperativen HCG-Werte ist zwar mit 0,168 noch deutlich schwächer als der akzeptierte  $\alpha$ -Fehler von 0,05. Aber zu den unplausiblen AFP-Werten erscheint hier erstmals ein relevanter Unterschied. Klinisch überaus relevant ist die Beobachtung, daß sich die HCG-Werte nach der Ablatio testis zwischen den Stadien signifikant unterschieden (0,036) (Tabelle 39). Auch bei diesen Beobachtungen muß beachtet werden, daß noch alle Patientendatensätze in die Berechnungen eingeschlossen wurden, unabhängig davon, ob die primäre Bestimmung der Marker außerhalb der Referenzbereiche der Laborwerte lag.

Die bislang vorgestellten Bewertungen der Marker dienen lediglich als mathematisches Vorspiel zur Demonstration der angewendeten Mittel. Interessanter werden die Berechnungen erst dann, wenn man ausschließlich diejenigen Patientendatensätze betrachtet, bei denen die präoperativen Messungen von AFP höher als 5,0 ng/dl (und später von HCG höher als 5,0 U/L) lagen. Erst diese Patienten gelten im klinischen Umfeld als „markerpositiv“.

So werden sich die Untersuchungen, die die Kinetik der Marker unter dem Verlauf der Therapie bewerten, zunächst auf die Patienten beschränken, die auch schon primär, d.h. vor der Ablatio testis markerpositiv sind.

Die Unterschiede zwischen den absoluten Marker-Spiegeln prä- und postoperativ im Vergleich der Stadien lassen sich zunächst tabellarisch mit Mittelwerten und Medianen darstellen:

Im Stadium I lagen Mittelwert (972,1 ng/dl) und Median (56,0 ng/dl) des AFP präoperativ zwar höher als im Stadium II a (Mittelwert 153,5 ng/dl und Median 48,0 ng/dl), postoperativ war die Senkung auf einen Mittelwert von 232,6 ng/dl und einen Median von 9,0 ng/dl jedoch augenfällig relevanter als im Stadium II a mit einem Mittelwert von 67,7 ng/dl und einem Median von 33,0 ng/dl. (Tabellen 40 und 41).

Im Stadium II B war der Mittelwert des AFP vor der Ablatio 397,1 ng/dl, nach der Ablatio 231,1 ng/dl (Tabelle 42). In den Stadien II C und III ergaben sich deutlich höhere Mittelwerte und Mediane prä- und postoperativ. (Tabellen 43- 44).

In den vorhergehenden Berechnungen wurden nur die AFP-Werte betrachtet. Die HCG-Werte werden später genauso ausführlich berechnet, allerdings unter Ausschluß der Patientendatensätze, bei denen das präoperativ gemessene HCG unterhalb der Referenzgrenze von 5,0 U/L lag. Die mathematische Absicherung der anscheinend augenfälligen Unterschiede in der absoluten Markerhöhe prä- und postoperativ erfolgt wieder mit den Modulen der nicht-parametrischen Statistik des SPSS:

Im Kruskal-Wallis-Test ergeben sich schwache Signifikanzen für die Unterschiede in der absoluten Markerhöhe präoperativ für AFP und HCG mit 0,376 und 0,207. Die postoperativen Werte unterscheiden sich in den Stadiengruppen aber hochsignifikant für AFP mit 0,024 und HCG mit 0,017 (Tabellen 45)

Wie schon bei der Berechnung der Unterschiede in den Stadiengruppen ohne Bereinigung der Patientendatensätze mit primär negativen AFP-Werten, ergibt der Jonckheere-Terpstra-Test die Lösung mit der höchsten Relevanz für die klinische Untersuchung. Hier stellen sich schwache Signifikanzen für die präoperativen Werte von AFP und HCG dar (0,166 und 0,086), dagegen deutlich signifikante Unterschiede für die postoperativen Werte (0,001 und 0,001) (Tabelle 46).

In diesem Schritt wurden noch die Patienten eingeschlossen, die primär negative (also unterhalb der Referenzwerte gelegene) HCG-Werte hatten.

Also werden nun die Patientendatensätze ausgewählt, bei denen die HCG-Werte präoperativ über dem Referenzwert von 5,0 U/L lagen.

Dabei zeigt sich, daß die Mittelwerte und Mediane der HCG-Werte im Stadium I präoperativ höher lagen als im Stadium II a, die postoperativen Mediane niedriger. Im Vergleich zu den höheren Stadien II b, II c und III ergeben sich kaum augenfällige Unterschiede (Tabellen 47-51)

Auch bei dieser Gruppenselektion erbringen erst die nichtparametrischen Tests relevantere Aussagen als die reine Betrachtung der Werte. So zeigt sich im Kruskal-Wallis-Test ein hochsignifikanter Unterschied der prä- und postoperativen HCG-Werte zwischen den Stadiengruppen (0,007 und 0,002). Die Unterschiede der prä- und postoperativen AFP-Werte sind bei dieser Selektion nicht signifikant (Tabellen 52).

Wie auch bei den vorgehenden Selektionen zeigt der Jonckheere-Terpstra-Test die Lösung mit der höchsten klinischen Relevanz. Es zeigt sich hierbei ein gerade noch signifikanter Unterschied zwischen den Stadien hinsichtlich des präoperativen HCG mit 0,048 und ein hochsignifikanter Unterschied in den postoperativen HCG-Werten mit 0,000 (Tabelle 53).

Berechnet man die HCG-Werte prä- und postoperativ für die **Seminome**, die vor der Ablatio testis HCG-positiv ( $>5$  U/L) waren, ergeben sich die in den Tabellen 54 -58 dargestellten Verteilungen:

Es zeigt sich zwar ein augenfälliger Unterschied von Mittelwerten und Medianen prä- und postoperativ zwischen den Stadien I und II A, der Unterschied zum Stadium IIB erscheint dagegen nicht mehr sinnfällig. Daß hier kleine Subpopulationen betrachtet werden, läßt sich daran erkennen, daß Mittelwerte und Mediane teilweise gleich sind.

Die nichtparametrischen Tests ergeben in allen Varianten nur sehr schwache Signifikanzen für die Unterschiede der HCG-Werte im Vergleich der Stadiengruppen bei den Seminomen. Im Kruskal-Wallis-Test zeigen sich Signifikanzen von 0,045 für die präoperativen und von 0,075 für die postoperativen Werte (Tabellen 59). Auch im Mediantest sind die Signifikanzen schwach. Für die präoperativen HCG-Werte ergibt sich eine Signifikanz von 0,171 und für die postoperativen Werte eine von 0,054 (Tabellen 60). Daß sich für die prä- und postoperativen AFP-Werte bei den Seminomen signifikante Unterschiede ergeben, liegt daran, daß einige wenige Patientendatensätze schwach positive AFP-Werte bei Seminomen sowohl prä- wie auch postoperativ enthielten. Das Problem wurde oben schon angeschnitten.

In dieser Situation hilft auch der Jonckheere-Terpstra-Test nicht wesentlich weiter. Er liefert für keine Markergruppe einen signifikanten Unterschied hinsichtlich der Stadiengruppen bei den Seminomen mit HCG-Werten  $> 5$  U/L (Tabelle 61).

Im Verlauf der Untersuchung wurden die Marker AFP und HCG bislang statisch anhand der Meßpunkte „präoperativ“ und „postoperativ“ verglichen. Die Ergebnisse der nicht-parametrischen Tests waren in einigen Gruppierungen zwar hochsignifikant, insgesamt erscheint es jedoch unbefriedigend, die Werte der Marker zu verschiedenen Zeitpunkten allein zu betrachten.

Daher wurden aus den prä- und postoperativen Werten und den dazugehörigen Datumsangaben die jeweiligen individuellen Halbwertszeiten errechnet. Die Formel wurde weiter oben schon dargestellt.

Da sich in den statischen Bewertungen der Marker gezeigt hatte, daß die Ergebnisse dann eine höhere Signifikanz haben, wenn nur die für den jeweiligen Marker „positiven“ Patientendatensätze selektiert werden, wird die Halbwertszeitberechnung auch unter diesen Kriterien begonnen.

Zunächst werden die Halbwertszeiten für das AFP bei den Nichtseminomen betrachtet, deren AFP-Wert präoperativ größer als 5 ng/dl war.

Deutlich werden die Unterschiede bei der Betrachtung der Mediane der Halbwertszeiten. Im Stadium I liegt der Median bei 3,77 Tagen, im Stadium II A bei 4,95 Tagen, im Stadium II B bei 7,23 Tagen, im Stadium II C bei 9,47 Tagen und im Stadium III bei 6,31 Tagen (Tabelle 62).

Es zeigen sich augenfällige Unterschiede zwischen den Halbwertszeiten der Stadien II A und den höheren Stadien. Die Mittelwerte der Stadien I und II A erscheinen hier noch ähnlich. Auffällig sind die stark negativen minimalen Halbwertszeiten. Negative Halbwertszeiten kommen zustande, wenn der postoperative Wert höher liegt als der präoperative. Gerade im Stadium III drückt sich diese Erscheinung durch eine median geringere Halbwertszeit als in geringeren Stadien aus. Hier finden sich Patienten, die nach der Ablatio testis einen raschen Markeranstieg hatten, bevor die adäquate Therapie eingeleitet wurde. Dieses Phänomen – der Markeranstieg unter Therapie - ist in den statistischen Berechnungen, die oben dargestellt wurden, noch nicht auffällig gewesen. Zur Ermittlung der Signifikanzen werden wiederum die nichtparametrischen Tests benötigt. Sowohl im Kruskal-Wallis-Test, wie auch im Median-Test und dem Jonckhere-Terpstra-Test zeigen sich starke Signifikanzen ( $p < 0,001$ ) für die Unterschiede zwischen den Stadiengruppen (Tabellen 63).

Wie schon in den nicht-parametrischen Tests ist auch im Mittelwert-Diagramm und im Fehler-Balken-Diagramm (Grafiken 5 und 6) das Auftreten von negativen Halbwertszeiten auffällig. Da die Ursache für negative Halbwertszeiten ein Markeranstieg ist, der klinisch in jedem individuellen Fall differenziert betrachtet wird, und der das Vorliegen eines nicht-metastasierten Stadiums unwahrscheinlich erscheinen läßt, werden die Tests nun unter Ausschluß der Patientendatensätze wiederholt, die negative Halbwertszeiten hatten.

Schon in der tabellarischen Darstellung zeigen sich nun deutlichere Unterschiede zwischen den Medianen und Mittelwerten der Halbwertszeit des AFP im Stadium I (Median 3,78 d; Mittelwert 4,94 d) im Vergleich zum Stadium II a (Median 4,99 d, Mittelwert 6,31 d). Die Mediane und Mittelwerte in den höheren Stadien liegen jeweils noch deutlich höher (Tabelle 64).

Zur Berechnung der Signifikanzen werden wiederum die SPSS-Module eingesetzt: Im Kruskal-Wallis-Test, im Mediantest und im Jonckhere-Terpstra-Test zeigen sich stark signifikante Unterschiede für die Gruppenverteilungen mit p-Werten von jeweils  $< 0,0001$  (Tabellen 65).

Die Boxplot-Grafik veranschaulicht diese Situation sehr deutlich. Die Streuung um den Mittelwert ist im Stadium I eindeutig am geringsten im Vergleich zu den höheren Stadien, bei denen die 95 %-Konfidenzintervalle viel höher sind. Allerdings liegen Überlappungen vor, die die Trennschärfe zwischen dem Stadium I und dem Stadium II A beeinträchtigen. Hier kann bei einer gerade noch befriedigenden mathematischen Trennschärfe bereits anhand der Halbwertszeiten des AFP eine vorsichtige Zuordnung zu den UICC-Stadien vorgenommen werden (Grafik 7).

Die gleichen Schritte werden nun für das HCG bei Nichtseminomen vollzogen.

Zunächst werden die Wertepaare nur auf diejenigen reduziert, bei denen der HCG-Wert präoperativ größer als 5,0 U/l gemessen wurde.

Dann ergeben sich folgende Berechnungen: Von diesen 119 Patienten hatten 45 im pathologischen Stadium I einen Mittelwert der HCG-Halbwertszeit von 1,69 Tagen, 14 im pathologischen Stadium II A einen Mittelwert von -5,7 Tagen, 31 im pathologischen Stadium II B einen Mittelwert von 2,9 Tagen, 11 im klinischen Stadium II C einen Mittelwert von -1,35 Tagen und die 18 Patienten im klinischen Stadium III einen Mittelwert von 33,84 Tagen (Tabelle 66).

In den Nichtparametrischen Tests ergeben sich für die Unterschiede der Halbwertszeiten im Vergleich der Stadiengruppen günstige Signifikanzen (Kruskal-Wallis: 0,012; Mediantest: 0,000; Jonkhre-Terpstra: 0,002) (Tabellen 67).

In der Boxplot-Grafik zeigen sich diese Unterschiede. Dabei fällt wiederum auf, daß zwischen den Stadien I und II A keine ausreichende Trennschärfe besteht. Wie schon bei den Analysen der HWZ des AFP liegen auch hier etliche HWZ im negativen Bereich. Dabei hat es sich um Patienten gehandelt, deren Marker im untersuchten Intervall nicht abgefallen, sondern angestiegen ist (Grafik 8).

Die gleichen Berechnungen werden zunächst noch für die Seminome in allen Stadien durchgeführt. Von allen Seminomen hatten 40 primär, also vor der Ablatio testis einen HCG-Wert von mehr als 5,0 U/l. Im Stadium I (20 Patienten) lag der Mittelwert der Halbwertszeiten bei 1,89 Tagen, bei 2 den Patienten im Stadium II A lag er bei 0,99 Tagen, bei den 10 Patienten im Stadium II B bei -4,31 Tagen, im Stadium II C (4 Patienten) bei -4,45 Tagen und bei den 4 Patienten im Stadium III bei -,063 Tagen (Tabelle 68).

In den nichtparametrischen Tests ergeben sich für diese Gruppierung sehr schlechte Signifikanzen für die Unterschiede der Halbwertszeiten in den Stadien (Kruskal-Wallis: 0,19; Mediantest: 0,126; Jonkhre-Terpstra: 0,337) (Tabellen 69).

In der Boxplot-Grafik werden die Werte der Patienten im Stadium II A als Ausreißer ignoriert. Die Balken der anderen Stadien zeigen eine starke Überlappung der Werte. (Grafik 9).

Nun werden die Berechnungen – wie beim AFP – unter Ausschluß der negativen Halbwertszeiten durchgeführt, zunächst bei den Nichtseminomen:

Von den 119 Patienten mit primär erhöhtem HCG verbleiben 106, bei denen die HWZ nicht negativ waren. Schon bei der reinen Betrachtung der Mittelwerte ergeben sich nun deutlichere Unterschiede zwischen den Stadien. Im pathologischen Stadium I lag der Mittelwert der HWZ des HCG bei 2,18 Tagen (43 Patienten), im pathologischen Stadium II A bei 6,3 Tagen (13 Patienten), im Stadium II B bei 11,51

Tagen (25 Patienten), im Stadium II C bei 6,6 Tagen (10 Patienten) und im Stadium III bei 43,5 Tagen (15 Patienten) (Tabelle 70).

In den nichtparametrischen Tests werden diese Unterschiede signifikant. Sowohl der Kruskal-Wallis-Test, wie auch Mediantest und Jonkhre-Terpstra-Test geben Signifikanzen von  $< 0,0001$  an.

Allerdings zeigt sich in der Visualisierung durch die Boxplot-Grafik auch hier wieder eine Überlappung der Werte in den Stadien I und II A (Grafik 10).

In gleicher Weise werden nun die HWZ des HCG für die Seminome reduziert. Auch hier werden die Patientendatensätze mit negativen Halbwertszeiten ausgeschlossen. Von den 40 Patienten mit primär erhöhtem HCG bleiben 32 übrig, bei denen die HWZ nicht negativ waren.

In dieser Gruppierung liegen die HWZ des HCG im Stadium I bei 1,89 Tagen (20 Patienten), im Stadium II A bei 0,99 Tagen (2 Patienten), im Stadium II B bei 7,59 Tagen (6 Patienten), im Stadium II C bei 0,99 Tagen (2 Patienten) und im Stadium III bei 4,59 Tagen (2 Patienten) (Tabelle 72).

In den nichtparametrischen Tests ergeben sich für diese Gruppierung keine eindeutigen Ergebnisse. Zeigen der Kruskal-Wallis-Test ( $p= 0,001$ ) und der Mediantests ( $p= 0,012$ ) noch gute Signifikanzen, errechnet SPSS für den Jonkhre-Terpstra-Test nur eine schwache Signifikanz mit  $p= 0,083$  (Tabellen 73).

In der Boxplot-Grafik wird das Problem visualisiert. Die Anzahl der Werte ist in den Stadien II A und II C sehr klein. Daher können die Unterschiede nach nichtparametrischen Kriterien nicht eindeutig erfasst werden. (Grafik 11)

Im letzten Schritt werden die Patientendatensätze nicht mehr nach dem Stadium, sondern nach der Halbwertszeit der Tumormarker sortiert und die Verteilung der Stadien innerhalb definierter Halbwertszeitgrenzen betrachtet.

Zuerst werden die Halbwertszeiten des AFP sortiert.

Die erste Gruppe wird durch die negativen Halbwertszeiten, die Markeranstiege bedeuten, definiert. Hier finden sich von insgesamt 26 Patienten 6 (23%) im Stadium I, 2 (8%) im Stadium II A, 9 (35 %) im Stadium II B, 2 (8%) im Stadium IIC und 7 (27 %) im Stadium III.

In der zweiten Gruppe mit Halbwertszeiten zwischen 0 und 3 Tagen befinden sich 40 Patienten. Davon waren 32 (80%) im Stadium I, 3 (7,5%) im Stadium II A, 1 (2,5%) im Stadium II B, 1 (2,5%) im Stadium II C und 3 (7,5%) im Stadium III.

Die dritte Gruppe besteht aus den 31 Patienten mit Halbwertszeiten zwischen 3,1 und 4 Tagen. Davon waren 17 (55%) im Stadium I, 4 (13%) im Stadium II A, 5 (16%) im Stadium II B, 2(6%) im Stadium II C und 3 (10%) im Stadium III.

In der vierten Gruppe befinden sich die Patienten mit Halbwertszeiten zwischen 4,1 und 5 Tagen. 12 (60%) waren im Stadium I, 3 (15%) im Stadium II A, 5 (25%) im Stadium II B, keiner (0%) in den Stadien II C und III.

Die fünfte Gruppe besteht aus den 21 Patienten mit Halbwertszeiten zwischen 5,1 und 6 Tagen. Hier finden sich 10 (47%) im Stadium I, 5 (24%) im Stadium II A, 4 (19%) im Stadium II B und je 1 (5%) in den Stadien II C und III.

In der sechsten Gruppe befinden sich 10 Patienten mit Halbwertszeiten zwischen 6,1 und 7 Tagen. 4 (40%) sind im Stadium I, keiner im Stadium IIA, 1 (10%) im Stadium II B, keiner im Stadium II C und 5 (50%) im Stadium III.

Die siebte Gruppe wird aus 12 Patienten gebildet, deren Halbwertszeiten zwischen 7,1 und 9 Tagen liegen. Sie verteilen sich auf 4 (33%) im Stadium I, 3 (25%) im Stadium II A, 2 (17%) im Stadium II B und 3 (25%) im Stadium II C.

In der achten Gruppe finden sich 17 Patienten mit Halbwertszeiten zwischen 9,1 und 12 Tagen. Im Stadium I sind 3 (18%) Patienten, im Stadium II A ist einer (6%), im Stadium II B sind 6 (35%), im Stadium II C sind 3 (18%) und im Stadium III sind 4 (23%) Patienten.

Die letzte Gruppe besteht aus 38 Patienten mit Halbwertszeiten zwischen 12,1 und 142 Tagen. Hier sind im Stadium I 8 Patienten (21%), im Stadium II A sind 3 (8%), im Stadium II B 16 (42%), im Stadium II C 5 (13%) und im Stadium III 6 (16%).

Diese Ergebnisreihung (Tabelle 74) erscheint zwar noch etwas grob, zeigt aber eindeutig das höhere Vorkommen niedriger Stadien bei kurzen Halbwertszeiten. Nun gilt es zu evaluieren, bei welchen Halbwertszeiten als „cut-off-values“ die Wahrscheinlichkeit einer Risikozuordnung gelingen kann.

Daher werden die Halbwertszeiten nach Stadien geordnet und einer Berechnung nach Sensitivität, Spezifität, positivem prädiktiven Wert (PPV) und negativem prädiktiven Wert (NPV) für den Zustand „Stadium I“ zugeführt.

In einer Vierfeldertafel werden Testergebnisse und Stadien zugeordnet. Dabei erhält das Feld „a“ den Zustand „Stadium I und Test positiv“, das Feld „b“ den Zustand „Stadium I und Test negativ“, das Feld „c“ den Zustand „Stadium II A und Test positiv“, das Feld „d“ den Zustand „Stadium II A und Test negativ“. „n“ ist die Summe der betroffenen Patienten.

Dabei gilt es, diese Werte als Annäherung an den optimalen „cut-off-value“ der Halbwertszeit des AFP zur Diskrimination zwischen den Stadien I und II zu benutzen.

Es zeigt sich, daß die Sensitivität mit der Erhöhung des „cut-off-value“ ansteigt, die Spezifität dagegen sinkt. Ebenso erhöht sich der negative prädiktive Wert (NPV) mit der Vergrößerung des Halbwertszeit-Intervalles, wobei der positive prädiktive Wert (PPV) sinkt.

Bei einem „cut-off-value“ von 3 Tagen Halbwertszeit des AFP beträgt die Sensitivität für den Zustand „Stadium I“ 35,6 %, die Spezifität 86,4 %, der positive prädiktive Wert 91,4% und der negative prädiktive Wert 24,7 %.

Bei einem „cut-off“ der Halbwertszeit des AFP von 4 Tagen betragen die Sensitivität 54,4%, die Spezifität 68,2%, der positive prädiktive Wert 87,5% und der negative prädiktive Wert 26,8%.

Verlegt man den „cut-off-value“ auf 5 Tage, ergeben sich für die Sensitivität 67,8%, für die Spezifität 54,5%, für den positiven prädiktiven Wert 85,9% und 29,3% für den negativen prädiktiven Wert (Tabellen 75).

Bei diesem „cut-off“ wird ein positiver prädiktiver Wert erreicht, der dem der bislang eingeführten, konventionellen Verfahren zur Feststellung des Stadiums nahekommt. Daher werden die Werte der höheren Cut-offs nicht mehr dargestellt.

Ein weiteres mathematisches Experiment ist die Formulierung der „cut-offs“ für die Gruppierung „Stadium I versus Stadien II A + B“. Diese Konzentration erscheint klinisch deshalb interessant, weil auch im klinischen Stadium II B einige Patienten enthalten sind, bei denen sich in der RLA keine Metastasen nachweisen lassen, die also „overstaged“ sind.

In dieser Gruppierung finden sich 152 Patienten, wobei 62 in den Stadien II A und II B klassifiziert worden waren. Legt man den „cut-off-value“ bei 3 Tagen HWZ für das AFP an, liegen die Sensitivität bei 35,6%, die Spezifität bei 93,5%, der positive prädiktive Wert bei 88,9% und der negative prädiktive Wert bei 50%. Bei einem „cut-off“ von 4 Tagen liegen die Sensitivität bei 54,4%, die Spezifität bei 79,0%, der positive prädiktive Wert bei 79,0% und der negative prädiktive Wert bei 54,4%. Für die höheren „cut-off-values“ setzt sich der Trend fort, daß Spezifität und negativer prädiktiver Wert zwar höher als im Vergleich zwischen Stadium I und Stadium II A allein liegen, die positiven prädiktiven Werte dagegen sinken.

Zur optimalen mathematischen und visuellen Darstellung der Unterschiede der Halbwertszeiten zwischen den Stadien und den damit verbundenen Unterschiede in der Bewertung von Sensitivitäts- und Spezifitätsniveaus werden nun noch die „receiver operating characteristic“- (ROC)-Kurven durch SPSS 9.0 berechnet.

Dieses Testverfahren ist quantitativ. Es setzt sich aus Wahrscheinlichkeiten aus der Diskriminanzanalyse oder logistischen Regression oder Werten auf einer willkürlichen Skala zusammen. Diese Werte zeigen an, wie sehr der Beurteiler davon "überzeugt" ist, daß ein Subjekt in die eine oder die andere Kategorie fällt. Der Typ der Zustandsvariable wird hier als „Stadium“ vorgegeben. Diese Variable zeigt die

tatsächliche Kategorie an, zu der ein Subjekt gehört. Der Wert der Zustandsvariable zeigt an, welche Kategorie als positiv zu betrachten ist. Es wird angenommen, daß ansteigende Werte auf der Skala des Beurteilers ein Ansteigen der Überzeugung darstellen, daß das Subjekt in die eine Kategorie fällt. Abfallende Werte auf der Skala stellen hingegen eine ansteigende Überzeugung dar, daß das Subjekt der anderen Kategorie angehört. Von wesentlicher Bedeutung ist die Fläche unter der ROC-Kurve. Sofern ein Verfahren keinen Unterschied in der Diskrimination zweier Zustände ergibt, wird allgemein die „Nullhypothese“ angenommen. Bei der „Nullhypothese“ ist die Fläche unter der ROC-Kurve 0,5. Bei kleineren Werten steigt die Wahrscheinlichkeit, die Nullhypothese zu verwerfen.

Für die Halbwertszeiten des AFP gelingt mit diesem Mittel eine sehr anschauliche Darstellung der Unterschiede zwischen den Stadien unter Berücksichtigung der Spezifitäten und Sensitivitäten.

So zeigt die ROC-Kurve für das Stadium I eine Fläche von 0,778 bei einer asymptotischen Signifikanz von kleiner als 0,0001. Damit ist bewiesen, daß sich die Halbwertszeit-Werte stark signifikant von denen der anderen Stadien unterscheiden und, daß die gemessenen Sensitivitäten und Spezifitäten einer günstigen Kinetik folgen (Grafik 12). Die ROC-Kurve für das Stadium II A verläuft deutlich ungünstiger mit einer Fläche unter der Kurve von 0,52 bei einer asymptotischen Signifikanz von 0,783 (Grafik 13). Im Stadium II B liefert die ROC-Kurve eine Fläche von 0,305 (Grafik 14) und im Stadium III von 0,257 (Grafik 15).

Für die 106 Nichtseminome mit einem HCG-Spiegel von mehr als 5,0 U/L vor der Ablatio testis werden nun noch die prädiktiven Werte für verschiedene Cut-off-level bestimmt.

Bei einem Cut-off von 1,0 Tagen sind 11 von 43 Patienten im Stadium I positiv für den Test, aber auch 2 von 13 im Stadium II A. Hier liegt eine Sensitivität von 26 % und eine Spezifität von 85 % vor bei einem positiven prädiktiven Wert von 85 % und einem negativen von 26 %.

Verlegt man den Cut-off auf 1,5 Tage, sind 20 von 43 Patienten im Stadium I positiv für den Test, im Stadium II A sind es 8 von 13. Schon hier sinkt die Spezifität auf 38 % bei einer Sensitivität von 47 %. Der positive prädiktive Wert sinkt auf 71 %, der negative liegt bei 18 %.

Bei weiterer schrittweiser Erhöhung des Cut-offs werden die Test-Effizienzen und –Validitäten noch schlechter.

Rechnet man die Cut-off-values in den Stadien I gegen die Summe aller höheren Stadien, werden Sensitivitäten, Spezifitäten, positive und negative prädiktive Werte und auch die Test-Effizienzen und –validitäten deutlich besser (Tabellen 77).

Eine klinische Relevanz haben diese Beobachtungen jedoch nicht mehr, da sich zusammenfassend ergibt, daß die Trennschärfe der Halbwertszeiten für das HCG zwischen den Stadien I und IIA zu grob ist, um einen Test mit einer extrem hohen Power anbieten zu können.

Dennoch: Bei einem Nichtseminom im Stadium I mit einer Halbwertszeit des HCG von weniger als 1 Tag liegt die Wahrscheinlichkeit, keine okkulten Metastasen zu haben, bei 85 %. Die Schlußfolgerung aus der entgegengesetzten Richtung ist aufgrund der schwachen Test-Power nicht zulässig.

## **7 Diskussion:**

### ***7.1 Eigene Ergebnisse vor dem Hintergrund des wissenschaftlichen Umfeldes***

Grundsätzlich besteht für viele Problemstellungen in der Diagnostik und Therapie bei Hodentumoren ein interdisziplinärer Konsens (213).

So wurden auch für die Risikoeinschätzung im klinischen Stadium I der Nichtseminome Verfahren formuliert, die mittlerweile als allgemein anerkannt gelten können. Dabei spielt allerdings die Unsicherheit eine wesentliche Rolle, nur bei Fehlen des Risikofaktors „Gefäßinvasion“ zu einer reinen Surveillance-Strategie raten zu können. Der positive prädiktive Wert ist zu schwach. Außerdem hat sich

gezeigt, daß die Arbeit des Pathologen hinsichtlich der Detektion der Gefäßinvasion nicht ganz einfach ist (3).

Daher gilt es, weitere Risikofaktoren zu finden, die klinisch einfach zu bestimmen und zu bewerten sind.

## **7.2 Originalität der eigenen Arbeit**

Die Halbwertszeitberechnungen von HCG und AFP sind nicht neu. Sie wurden in der Vergangenheit einerseits zur Primärberechnung der Halbwertszeiten und andererseits auch zur Bewertung der Effektivität der Chemotherapie bei metastasierten Keimzelltumoren des Hodens eingesetzt. SEE hat die Abfallkinetik des AFP erstmals wieder als Prognosefaktor im klinischen Stadium I eingesetzt, dabei allerdings das HCG nicht bewertet. Über eine kombinierte Untersuchung mit einem „data-mining“ von über 300 Patienten gibt es keine Berichte. Die Formulierung von „cut-off's“ für AFP- und HCG-Halbwertszeiten ist neu. Somit stellt die vorliegende Arbeit eine neue Kombination bekannter Daten und Schlußfolgerungen dar, die für den klinischen Gebrauch eine wichtige Entscheidungshilfe sein kann.

## **7.3 Wert der Halbwertszeitberechnungen im Verlauf der Hodentumorthherapie**

HORWICH und PECKHAM hatten bereits 1984 dargestellt, daß Patienten, die nach der Chemotherapie bei metastasierten Tumoren krankheitsfrei blieben, AFP-Halbwertszeiten während der Therapie von im Mittel 6,7 Tagen bei einem Range von 5 - 9 Tagen hatten, diejenigen mit einem Relapse dagegen mittlere Halbwertszeiten von 8,8 Tagen bei einem range von 6 - 14 Tagen hatten. Das entscheidende Problem war die Überlappung der Wertebereiche, so daß keine klinisch relevante Signifikanz der Unterschiede entstand (117).

PICOZZI zeigte 1984 eine andere Art, mit den HCG-Spiegeln nach induktiver Chemotherapie umzugehen. Er maß die Ratio des HCG zwischen Tag 1 und Tag 22 der ersten Chemotherapie. Patienten mit einer Ratio über 1:200 hatten einen

„complete response“ von 95 %, wogegen bei einer geringeren Ratio 90 % nur einen „incomplete response“ hatten (172).

Untersucht wurde auch die Serum-Marker-Verdoppelungszeit vom Zeitpunkt der Diagnosestellung bis zum Beginn der ersten Chemotherapie bei hochgradig metastasierten Keimzelltumoren. PRICE und HORWICH haben dabei zwischen der „Tumor Marker Production (TMP)“ und der „Marker Production Doubling Time (MPDT)“ differenziert. Die TMP wird aus der Markerhalbwertszeit und dem Anstieg der Marker errechnet. Die MPDT entspricht der TMP im Zeitverlauf. Patienten mit einer MPDT des AFP von kleiner als 4 Tagen hatten eine geringere Relapse-Rate als solche mit einer MPDT von größer als 4 Tagen. Diese Ergebnisse waren unabhängig von der Höhe des AFP zum Zeitpunkt der Diagnosestellung (179, 180).

Die Untersuchung der Tumormarker nach „kompletter Remission“ in der Nachsorge ist wichtig. Dennoch: Ein Relapse wird nicht immer durch einen Anstieg der Marker angezeigt. Markeranstiege beim Relapse zeigten sich bei Patienten im klinischen Stadium I in 67 %, nach Lymphadenektomie im Stadium II bei 71 % und in 86 % bei Patienten, die nach kompletter Remission durch Chemotherapie im Stadium III einen Relapse erlitten (118, 233, 248).

Der entscheidende weichenstellende Zeitpunkt in der Therapie von Hodentumoren ist der Abschluß des klinischen Stagings. Dieses umfaßt klassischerweise die histopathologische Untersuchung des Primärtumors, die Auswertung der bildgebenden Untersuchungen (Sonografie und Computertomografie) und die Analyse von Laboruntersuchungen, insbesondere der „Tumormarker“. Weisen bildgebende Verfahren Metastasierungen nach, so ist das Staging von quantitativem Wert. Die Frage nach der weiteren Therapie wird durch das Volumen und die Lokalisation der nachgewiesenen Metastasierung beantwortet. Bei reiner Markerpersistenz ohne Metastasennachweis in der bildgebenden Diagnostik ergeben sich schon Probleme in der Stadienzuordnung. Bei steigenden Markern wird in der Regel von wachsenden, wenngleich okkulten Metastasen ausgegangen. Hier ist die Entscheidung zur onkologischen Therapie einfach. Bei reiner Persistenz dagegen sollte schon eine Zweiterkrankung mit „falsch-positiven“ Markern ausgeschlossen

werden (s. Kapitel „Falsch-positive Hodentumormarker“). Bei diesen vorgenannten Konstellationen erübrigt sich die Berechnung von Halbwertszeiten.

Auch im klinischen Stadium I - also ohne nachgewiesene Metastasierung - kommen hohe primäre Spiegel der Marker - vor Ablatio testis - vor. Hohe Spiegel bedingen durch ihre Halbwertszeit im Serum eine lange Wartezeit bis zur eventuellen Normalisierung. Bei einem vierstelligen AFP-Spiegel vor Ablatio testis können bei einer angenommenen in-vitro-Halbwertszeit von 3-5 Tagen mehrere Wochen bis zur Normalisierung vergehen. Man kann in dieser Zeit eine modifizierte „nervenschonende RLA“ vornehmen, wobei man die Gefahr akzeptieren muß, auch danach noch erhöhte Marker-Spiegel zu messen. Diese können eine extraretroperitoneale Metastasierung anzeigen, die dann doch zur onkologischen Therapie zwingt. Sofern man zwar abfallende, aber positive Marker als ein Indiz für eine Metastasierung im Sinne des „minimal disease“ der INDIANA-Klassifikation ansieht, kann man sich für eine primäre Chemotherapie entscheiden.

Nach den hier vorgestellten Berechnungsmodellen kann man jedoch auch die individuellen Markerhalbwertszeiten bestimmen und dann eine risikoorientierte Therapie beginnen. Die Patienten mit eindeutig unter den Cut-off's liegenden Halbwertszeiten könnten überwacht werden. Kommt es in der Folge zu einem erneuten Anstieg, wäre ein Re-Staging erforderlich, nach dessen Ergebnis dann entsprechend zu verfahren wäre. Bei den Patienten mit hohen - über den Cut-off's liegenden - Halbwertszeiten bleibt die Wahl zwischen RLA und primärer Chemotherapie. Die RLA erscheint klassisch als bessere Option. Werden hierbei retroperitoneale (Mikro-)Metastasen entfernt, hat die adjuvante Chemotherapie - in der Regel mit zwei Zyklen PEB - zu folgen. Sind retroperitoneal keine Metastasen nachweisbar und persistieren oder steigen die Marker trotzdem, wird eine umfangreichere Chemotherapie erforderlich. Diese Konstellation ist allerdings selten. Hierbei liegen dann primär extraretroperitoneale Metastasen vor, die vorwiegend pulmonal, mediastinal und gelegentlich auch intrahepatisch lokalisiert sind. Selten werden außerhalb dieser Organe gelegene primäre Metastasen beschrieben (100).

Wie auch einige andere Autoren stellte BOSL (1994) unter Hinweis auf verschiedene Voruntersuchungen anhand eines Kollektivs (n=341) des Memorial Sloan-Kettering Cancer Center dar, daß sich „good-risk“- und „poor-risk“-Patienten mit metastasierten Keimzelltumoren hinsichtlich der individuellen Markerhalbwertszeiten unterscheiden. Abgesehen von „Markerfreisetzungen“ unmittelbar nach der ersten Chemotherapie ließen sich bei 81 % (126/156) der Patienten mit normaler Markerhalbwertszeit komplette Remissionen erzielen. Nur bei 19 % (8/42) mit verlängerten Halbwertszeiten wurden gleichartige Ergebnisse erreicht. Patienten mit „good-risk“ und normaler Halbwertszeit hatten in 88% (97/110) eine komplette Remission, mit verlängerter Halbwertszeit nur in 11% (1/9). Bei „poor-risk“-Patienten mit normaler Halbwertszeit zeigten sich in 63% (29/46) komplette Remissionen, bei verlängerter Halbwertszeit nur in 21% (7/33). Die 3-Jahresüberlebenszeiten unterschieden sich ebenfalls: Von den Patienten mit normaler Halbwertszeit überlebten 81%, darunter 91% der „good-risk“-Patienten und 51% der „poor-risk“-Patienten. Von den Patienten mit verlängerter Halbwertszeit überlebten 24%, darunter 33% der „good-risk“-Patienten und 23% der „poor-risk“-Patienten. In diesen Untersuchungen wurden Halbwertszeiten für das AFP von 7 Tagen und das HCG von 3 Tage angesehen. Die Untersuchungsergebnisse waren in verschiedenen statistischen Testverfahren signifikant. Die Markerhalbwertszeit nach erster Chemotherapie bei metastasierten Hodentumoren wird in Erkenntnis dieser Ergebnisse als Entscheidungshilfe für die Wahl des Therapiemittels eingesetzt. Dabei kommen verschiedene Polychemotherapie-Regime in Frage, einschließlich Hochdosis-Protokolle mit autologer Knochenmarktransplantation bzw. Stammzellseparation. Bemängelt wird, daß einerseits die Halbwertszeitberechnungen bei Patienten ohne primäre Erhöhung von AFP und HCG nicht möglich seien, andererseits ein unbenannter Anteil dieser Patienten Erhöhungen der LDH hätten. Derer Kinetik sei aber noch in keiner Studie schlüssig untersucht. Weiterhin wäre bislang nur in wenigen Studien die Kalkulation der Markerkinetik vorgenommen worden. Zukünftige Studien sollten wöchentliche Markerbestimmungen mitverarbeiten, um bessere Informationen über die Qualität der Markerhalbwertszeit zu bekommen. Im Vordergrund des Interesses steht die Definition der verlängerten Halbwertszeit (16, 34, 35, 36, 37, 38, 117, 141, 147, 158, 159, 163, 172, 224, 231).

BASSETTO hat die Rolle von AFP, HCG und LDH vorwiegend als prognostisches Kriterium für die Wirksamkeit der Chemotherapie von metastasierten Keimzelltumoren beschrieben. Nach ihren Recherchen betragen die physiologischen Halbwertszeiten des AFP 6 Tage und des HCG 40 Stunden bei radikaler Chirurgie durch die Primärtumorentfernung. Größere Halbwertszeiten wären ein Indiz für residuelle Tumormassen bzw. einen folgenden Relapse (18). Wenngleich für diese Indikation der Einsatz der angeführten Formel empfohlen werden kann, sind diese Überlegungen nicht Gegenstand der vorliegenden Untersuchung.

Die Halbwertszeitbestimmung bietet somit einen weiteren Aspekt in den Bemühungen um eine „risiko-orientierte“ Therapie von Hodentumoren im klinischen Stadium I. Die in der letzten Zeit vorgestellten Modelle mit Bestimmungen molekularbiologischer Parameter (p53) oder differenzierter Untersuchungen des Primärtumors auf den Anteil von bestimmten Zellentitäten (Embryonalzell-Karzinom) bzw. die anteilige Bestimmung von Blut- oder Lymphgefäßinvasion sind im klinischen Alltag heute noch nicht umsetzbar. Die Bestimmung der individuellen Markerhalbwertszeiten ist nach der vorgestellten - und allgemein bekannten - Formel sehr einfach und überall jederzeit durchführbar. Der weitaus größte Teil der Kliniken, die sich mit der Behandlung von Hodentumorpatienten beschäftigen, wird über einen Personal-Computer verfügen, auf dem einfache Tabellenkalkulationen - beispielsweise mit MS-Excel - vorgenommen werden können. Möglich ist die Berechnung auch mit einem sogenannten „wissenschaftlichen“ Taschenrechner, der über logarithmische Funktionen verfügt. Selbst manuell kann die Berechnung über Logarithmus-Tabellen erfolgen.

#### ***7.4 Folgerungen und Aspekte der Untersuchung, Bedeutung der Ergebnisse***

Wir befinden uns in einer Zeit, in der fast alle Patienten mit nicht oder geringgradig metastasierten Keimzelltumoren des Hodens überleben. Es gibt sonst keinen malignen Tumor mit einer derartig guten Prognose. Fraglich ist, ob alle Patienten mit Keimzelltumoren des Hodens die Nebenwirkungen und Komplikationen des operativen Eingriffs der RLA bzw. der primären Chemotherapie akzeptieren und

gegebenenfalls auch erleiden müssen. Die Alternative der risikoorientierten Überwachung bietet sich geradezu an. Problematisch bleibt das klinische Staging als weichenstellender Zeitpunkt in der Therapie nach der tumorbeweisenden Ablatio testis. Bei einer Fehlerquote von bis zu 30 % in den bildgebenden Verfahren können allein diese nicht als Kriterium der Risikoorientierung akzeptiert werden. Pathologische Risikoscorings (FREEDMAN) oder molekularbiologisch begründete sind in der Klinik der Grundversorgung kaum realisierbar. Nach den oben dargestellten Untersuchungsergebnissen bietet sich für die Patienten im klinischen Stadium I - also ohne bildgebend nachgewiesene regionale oder viszerale Metastasen - mit primärer Expression von HCG oder AFP oder beiden eine individuelle Halbwertszeitberechnung als Risikoeinschätzung an. Nach der Ablatio testis sind beide Marker mindestens wöchentlich bis zum Erreichen der Normgrenze zu bestimmen. Erreichen sie diese mit Halbwertszeiten, die den oben dargestellten Cut-offs unterliegen, ist die mathematisch nachweisbare Wahrscheinlichkeit okkulten Metastasierung gering. Wie schon oben beschrieben: Bei einem „cut-off“ der Halbwertszeit des AFP von 4 Tagen betragen die Sensitivität für das Vorliegen einer nicht-metastasierten Erkrankung 54,4%, die Spezifität 68,2%, der positive prädiktive Wert 87,5% und der negative prädiktive Wert 26,8%. Das bedeutet, daß 87,5 % der Patienten mit einem Nichtseminom und einer individuellen Halbwertszeit des AFP von weniger als 4 Tagen tatsächlich keine okkulten Metastasen haben. Bei einem Nichtseminom im Stadium I mit einer Halbwertszeit des HCG von weniger als 1 Tag liegt die Wahrscheinlichkeit, keine okkulten Metastasen zu haben, bei 85 %. Werden die Cut-offs überschritten oder die Normwertgrenzen nicht erreicht, steigt die Wahrscheinlichkeit okkulten Metastasen, ohne daß hier eindeutige Stratifizierungen angegeben werden können. Dann muß uro-onkologisch gehandelt werden. Es bieten sich dann die Optionen der RLA zur Stadiensicherung oder die primäre Chemotherapie an. Sichere prospektiv randomisierte Erkenntnisse zu dieser Entscheidung liegen allerdings noch nicht vor.

### ***7.5 Einsatz einfacher mathematischer Mittel zur Bewertung des Metastasierungsrisiko bei Hodentumoren im klinischen Stadium I (UICC)***

Jede Klinik, die sich mit der Therapie von Keimzelltumoren des Hodens beschäftigt, kann Markerhalbwertszeitberechnungen durchführen. Neben der Erhebung von Patientenstammdaten und tumorrelevanten Daten können die Ergebnisse der Markeruntersuchungen mit Untersuchungsdatum abgelegt und sofort hinsichtlich der Abfallkinetik berechnet werden. Bei entsprechender Hard- und Softwareausstattung können diese Berechnungen bereits im klinischen Labor vorgenommen und dann im Ausdruck präsentiert werden. Auch die Integration in bestehende Tumordokumentationssysteme ist möglich, sofern diese Schnittstellen zu logarithmisch rechnenden Applikationen beinhalten. Ohne EDV genügt ein wissenschaftlichen Taschenrechner.

Entscheidend ist die fortlaufende Registrierung der Marker von einem Zeitpunkt an, der so kurz wie möglich vor der Ablatio testis liegen sollte - am besten vom Operationstag - in zunächst kurzem Abstand - ein bis drei Tage postoperativ - und dann jeweils wöchentlich bis zur Markernormalisierung, sofern man die Forderung der UICC erfüllen möchte. Die individuellen Halbwertszeitberechnungen lassen sich jedoch schon aus dem ersten Intervall errechnen. Zudem müssen die Halbwertszeitberechnungen sofort nach Befundvorlage durchgeführt werden, um weichenstellende Entscheidungen für die weitere Therapie unmittelbar vornehmen zu können.

### ***7.6 Forderung prospektiver Untersuchungen***

In Kenntnis der Probleme retrospektiver Datenerhebungen kann die Integration von Markerhalbwertszeitbestimmungen in laufende oder zu planende prospektive Studien, die sich mit Keimzelltumoren des Hodens befassen, empfohlen werden. Zur Zeit werden in einer multizentrischen prospektiven Studie der Arbeitsgemeinschaft Urologische Onkologie (AUO) Patienten im klinischen Stadium I der Nichtseminome rekrutiert: „Therapieoptimierungsversuch beim nichtseminomatösen

Hodentumor im klinischen Stadium I (1 x PEB vs. modifizierte RLA vs. risikoadaptierte Therapie (high risk: 2 xPEB, low risk: Surveillance)“. Unter dem Begriff „Markerkinetik“ werden die Halbwertszeitberechnungen bei den zu erfassenden Patienten in die Studiauswertung integriert. Sie können erst nach Abschluß der Rekrutierungsphase ausgewertet werden. Ob sich hier weitere Erkenntnisse gewinnen lassen, bleibt abzuwarten.

### **7.7 Ausblick: Intelligente Datenbanken**

Es gibt bereits einige intelligente Datenbanken, die sich der Mittel der „künstlichen Intelligenz“ bedienen, und die sich mit medizinischen Problemen befassen. Auch für die Risikoeinschätzung der Patienten mit Keimzelltumoren des Hodens im klinischen Stadium I wäre eine solche Anwendung denkbar. Hier könnten sämtliche Faktoren zur Risikozuordnung an einer bekannten Population „erlernt“ werden, wobei eine Kombination aus histopathologischen Daten, Bildgebung und Tumormarkern möglich wäre. Diese Anwendungen gehen über den Nutzen multivariater Analysen hinaus, da sie nach der „Lernphase“ für Entscheidungen im Einzelfall eingesetzt werden können. Der Autor plant eine entsprechende Studie als Sonderforschungsauftrag des Bundesministeriums der Verteidigung.

## 8 Zusammenfassung:

Die Therapie von nichtseminomatösen Keimzelltumoren des Hodens im klinischen Stadium I nach der primären Tumorentfernung durch die Ablatio testis wird durch drei Optionen bestimmt. Die erste Möglichkeit ist die retroperitoneale Lymphadenektomie, bei der sich in etwa 30 % zuvor im Staging nicht erkannte Metastasen zeigen. Diese Patienten werden dann einer adjuvanten Chemotherapie zugeführt. 70 % haben sich den Beschwerden und Komplikationsrisiken der Operation unnötigerweise ausgesetzt. Die zweite Möglichkeit ist die primäre Chemotherapie mit platinbasierten Polychemotherapiekonzepten. Die Relapse- oder Progressraten sind gering, aber im Analogieschluß zu den Ergebnissen der RLA werden 70 % der Patienten systemisch übertherapiert, da sie keine extratestikuläre Tumorpropagation erfahren haben. Die dritte Möglichkeit ist die reine Überwachung als „Surveillance“, bei der erwartungsgemäß 30 % der Patienten einen Progreß oder Relapse erleiden, der dann zu therapieren ist.

Verschiedene „Risikofaktoren“ wurden dargestellt, die eine risikoorientierte Therapieentscheidung zulassen. Dabei geht man grundsätzlich von der Vorstellung aus, daß Patienten mit einem hohen Risiko aktiv unter der Akzeptanz größerer Risiken - wie bei der RLA oder der primären Chemotherapie - zu behandeln sind, Patienten mit einem geringen Risiko dagegen lediglich engmaschig überwacht werden sollten. Die bislang erarbeiteten Risikofaktoren sind jedoch im Einzelfall im klinischen Alltag nicht ganz einfach zu evaluieren. Es handelt sich hierbei um differenzierte zytobiologische Untersuchungen. Es galt daher, einfache klinische Befunde für eine Risikobewertung zu finden und zu prüfen.

Die Kinetik der Marker AFP und HCG ist hinlänglich bekannt. Sie wird zwar klinisch in der Verlaufsbeobachtung der Therapie und Nachsorge von Hodentumorpatienten eingesetzt, bislang aber nur vereinzelt als Prognosefaktor zur Erkennung von vorhandener oder fehlender Metastasierung.

Der rasche Abfall von AFP und HCG nach der Ablatio testis ist ein Hinweis darauf, daß diese Marker allein von den operativ entfernten Tumorgeweben stammen. Fallen AFP und HCG nach der Primärtumorentfernung trotz fehlendem klinischen Hinweis auf extragonadale Tumormetastasierung nicht zeitgerecht ab, kann dieses als Zeichen für okkulte Metastasen gewertet werden, die diese Marker - wenn auch in geringen Konzentrationen im peripheren Serum meßbar - sezernieren.

Die in-vitro-Halbwertszeiten der Marker sind bekannt. Klinisch zeigen sich jedoch große Unterschiede in der Halbwertszeitkinetik, die durch Umstände zu erklären sind, die primär nicht mit der Tumorerkrankung zusammenhängen. Das AFP kann beispielsweise durch narkosebedingte Leberfunktionsstörungen zusätzlich im Serum erhöht gemessen werden. Das HCG kann nach Ablatio testis durch Kreuzreaktionen von LH durch Stimulation der hypophysär-gonadalen Achse fehlgemessen werden.

Die vorliegende Untersuchung hat sich mit der Kinetik von AFP und HCG bei nichtseminomatösen und des HCG bei seminomatösen Keimzelltumoren befaßt. Dabei zeigen sich signifikante Unterschiede bei Patienten mit und ohne nachgewiesene Metastasierung im klinischen Stadium I bei nichtseminomatösen Tumoren für die individuellen Halbwertszeiten des AFP und schwach signifikante Unterschiede für das HCG, auch im klinischen Stadium I bei Seminomen, die eine Risiko-Stratifizierung zulassen.

Retrospektiv evaluiert wurden die Daten von 416 Patienten mit Hodentumoren aus dem Bundeswehrkrankenhaus Hamburg.

Nach Anwendung verschiedener statistischer Methoden zeigen sich signifikante Befunde, die zu folgenden Schlußfolgerungen führen:

1. Die Halbwertszeiten von AFP und HCG im klinischen Stadium I liegen höher als die in-vitro-Halbwertszeiten. Letztere wurden für AFP mit 1 – 3 Tagen beschrieben, die individuellen Halbwertszeiten können 4 Tage überschreiten. Für HCG gelten in-

vitro-Halbwertszeiten von 12 bis 24 Stunden, die individuellen liegen manchmal bei über 2 Tagen.

2. Ist die individuelle Halbwertszeit des AFP bei Patienten mit AFP-positiven nichtseminomatösen Keimzelltumoren im klinischen Stadium I nach Ablatio testis kleiner als 4 Tage, ist die Wahrscheinlichkeit mit 0,79 (79 %) hoch, daß keine okkulte Metastasierung vorliegt. Dabei betragen die Sensitivität 54,4%, die Spezifität 68,2%, der positive prädiktive Wert 87,5% und der negative prädiktive Wert 26,8%. Damit liegt ein klinisch relevantes und einfach anwendbares mathematisches Modell vor, mit der sich eine Risiko-Zuordnung gestalten läßt, die den bekannten histopathologischen Risikofaktoren wie der Gefäßinvasion und auch den molekularbiologischen „Markern“ wie p53 oder MIB1 sehr nahekommt. Vorteil der Markerhalbwertszeitbestimmung ist, daß sie jederzeit und überall ohne Inanspruchnahme von externen Leistungsstellen wie Pathologen, Molekularbiologen, Labore durch den Kliniker selbst kostenneutral vorgenommen werden kann.

3. Ist die individuelle Halbwertszeit des HCG bei Patienten mit HCG-positiven nichtseminomatösen Keimzelltumoren im klinischen Stadium I nach Ablatio testis kleiner als 1 Tag, ist die Wahrscheinlichkeit mit 0,85 (85 %) hoch, daß keine okkulte Metastasierung vorliegt.

4. Bei Patienten, bei denen primär keine erhöhten Markerlevel gemessen wurden, sind die Berechnungen nicht durchführbar. Diese Patienten haben mathematisch gesehen ein erhöhtes, logisch gesehen, ein unabschätzbares Risiko okkulten Metastasen.

5. Bei den Seminomen ist die Bewertung der individuellen HCG-Halbwertszeiten von schwacher Signifikanz. Diese Beobachtung kann zum einen an der geringen Fallzahl HCG-positiver Seminome im klinischen Stadium I liegen, zum anderen aber auch an den geringgradigen Erhöhungen des HCG. Damit liegt die zweite Messung häufig schon im Normbereich oder nahe Null, so daß eine Halbwertszeitberechnung ungenau wird. Hohe Halbwertszeiten, größer als 1 Tag, sollten aber auf jeden Fall zu erhöhter klinischer Wachsamkeit führen.

6. Die reine Überwachung von Patienten mit markerpositiven nichtseminomatösen Keimzelltumoren im klinischen Stadium I nach der Primärtumorentfernung durch die Ablatio testis ist international eine anerkannte Option. Die Halbwertszeitkinetik sollte hierbei jedoch als ein einfaches klinisches Kriterium zur Risikoeinschätzung berechnet werden.

## 9 Tabellen:

Tabelle 1: Inzidenz von Hodentumoren in verschiedenen Ländern (IARC 2000)

<b>Population</b>	<b>Age and Sex Related Incidence</b>
Denmark	10,4
Bulgaria	9,69
<b>Germany</b>	<b>8,94</b>
Norway	8,82
Hungary	8,47
Switzerland	8,01
Luxembourg	7,8
Chile	7,27
Ukraine	7,05
Czech Republic	7,04
Slovenia	7,04
New Zealand	6,54
Russian Federation	6,43
Austria	6,42
France	6,26
Uruguay	6,25
Sweden	6,22
Poland	5,93
Italy	5,8
Slovakia	5,74
Macedonia	5,73
Australia	5,67
United Kingdom	5,61
Iceland	5,56
Portugal	5,14
Georgia	5,05
Bolivia	5
The Netherlands	4,93
Belgium	4,79
Romania	4,68
Argentina	4,29
Ireland	4,26
Belarus	4,14
United States of America	3,99
Canada	3,92
Spain	3,83
Cyprus	3,69
Greece	3,69
Albania	3,34
Yugoslavia	2,96
Malta	2,95
Samoa	2,87
Peru	2,86
Bosnia Herzegovina	2,83

Finland	2,82
Israel	2,78
Moldova	2,73
Kyrgyzstan	2,65
Croatia	2,54
Guam	2,38
Latvia	2,28
Costa Rica	2,12
Turkmenistan	2,11
Kazakhstan	2,1
Armenia	2,03
Azerbaijan	1,89
Turkey	1,85
Fiji	1,76
Sudan	1,75
Lithuania	1,74
Paraguay	1,67
El Salvador	1,62
Uzbekistan	1,59
Brazil	1,57
Yemen	1,56
Belize	1,5
Guatemala	1,5
Honduras	1,5
Mexico	1,47
Bahamas	1,39
Tajikistan	1,37
Jordan	1,35
Panama	1,33
Japan	1,32
Jamaica	1,3
Colombia	1,3
Ecuador	1,29
China, Hong Kong	1,26
Liberia	1,25
Iran, Islamic Republic of	1,25
Puerto Rico	1,24
Nicaragua	1,22
Venezuela	1,21
Estonia	1,2
Libya	1,14
Malaysia	1,12
Guyana	1,1
Singapore	1,05
Kenya	1,03
Syrian Arab Republic	1,03
Suriname	1,02
Swaziland	1,01
Trinidad and Tobago	0,99
Dominican Republic	0,93
Indonesia	0,93
Afghanistan	0,93
Bangladesh	0,93

Barbados	0,9
Bahrain	0,87
Qatar	0,87
United Arab Emirates	0,87
Saudi Arabia	0,84
Myanmar	0,83
Iraq	0,82
Brunei Darussalam	0,8
Philippines	0,8
Solomon Islands	0,77
Lebanon	0,75
Bhutan	0,73
Nepal	0,73
Kuwait	0,72
Mauritius	0,69
Algeria	0,69
South Africa	0,69
Lao	0,69
Pakistan	0,69
Viet Nam	0,66
Morocco	0,65
Nigeria	0,64
Congo Brazzaville	0,63
India	0,62
Korea, Democratic Republic of	0,61
Korea, Republic of	0,61
Papua New Guinea	0,61
Ethiopia	0,59
Oman	0,58
Uganda	0,53
Cuba	0,53
Tunisia	0,52
Benin	0,52
Cape Verde	0,52
Ghana	0,52
Guinea-Bissau	0,52
Mauritania	0,52
Sierra Leone	0,52
Togo	0,52
Cambodia	0,48
Mali	0,47
Sri Lanka	0,47
Burundi	0,45
Comoros	0,45
Djibouti	0,45
Eritrea	0,45
Madagascar	0,45
Mozambique	0,45
Somalia	0,45
Angola	0,45
Namibia	0,44
Zimbabwe	0,43
Gabon	0,41

Cote d'Ivoire	0,41
Thailand	0,41
Malawi	0,39
China	0,39
Botswana	0,36
Lesotho	0,36
The Gambia	0,36
Burkina Faso	0,3
Haiti	0,28
Egypt	0,23
Mongolia	0,22
Guinea	0,19
Vanuatu	0,17
Senegal	0,14
Central African Republic	0,13
Chad	0,13
Equatorial Guinea	0,13
Cameroon	0,12
Zambia	0,1
Tanzania	0,05
Rwanda	0
Congo	0
Niger	0

Tabelle 2: Histologische Klassifikationen der Keimzelltumore des Hodens

GB: <i>Pugh, 1976</i>	USA: <i>Dixon/Moore, 1952</i>	WHO: <i>Mostofi/Sobin, 1977</i>
<i>Seminom</i> „klassisch“ („typisch“) spermatozytär	Gruppe I: Seminom, rein	Seminom, „typisch“  spermatozytär
<i>Teratom</i> (Dermoidzyste) Teratom, differenziert reif/unreif (TD)	Gruppe III: Teratom, rein ± Seminom	(Dermoidzyste) Teratom reif/unreif
Malignes Teratom Intermediärtyp (MIT)	Gruppe IV: Teratom ± embryonales Ca. u./o. Chorion-Ca. ± Seminom	embryonales Ca. + Teratom (Terato-Ca.) Teratom mit maligner Transformation
Malignes Teratom undifferenziert (MTU)	Gruppe II: embryonales Ca., rein ± Seminom	embryonales Ca. (Polyembryom)
Malignes Teratom trophoblastischer Typ (MTT)	Gruppe V: Chorion-Ca., rein ± embryonales Ca. u./o. Seminom	Chorion-Ca. ± Teratom o. andere Typen
<i>Kombinationstumoren</i> Malignes Teratom (MTI, MTU, MTT) + Seminom	(in Gruppe II - V mitenthalten)	Seminom ± embryonales Ca. ± Chorion-Ca. ± Dottersack-Tumor ± Teratom
<i>Dottersack-Tumor</i> (endodermaler Sinustumor, Yolk-Sac-Tumor)	Dottersacktumor, rein ± embryonales Ca.	Dottersacktumor (endodermaler Sinustumor, Yolk-Sac-Tumor)

Tabelle 3: Stadiengruppierungen

	BODEN/GIBB	CAVALLI et al.	UICC
Primärtumor	A	I	T (x-4)
Lymphknoten	B	II	N (x-3)
Fernmetastasen	C	III	M (x-1)

Tabelle 4: Stadieneinteilung des „Workshop for Staging and Treatment of Testicular Cancer“, LUGANO, 1979

Stadium:	Beschreibung:
I	keine Metastasen nachweisbar
I A	Tumor auf den Hoden und Nebenorgane beschränkt
I B	Tumor mit Infiltration des Samenstranges oder im kryptorchischen Hoden
I C	Tumor infiltriert Skrotalhaut oder transskrotal operiert oder entstanden nach inguinalem oder skrotalem Eingriff
I X	Ausmaß des Primärtumors kann nicht bestimmt werden
II	Lymphknoten unterhalb des Zwerchfells
II A	alle Lymphknoten bis 2 cm
II B	mindestens 1 Lymphknoten zwischen 2 und 5 cm
II C	retroperitoneale Lymphknoten größer als 5 cm
II D	palpabler abdomineller Tumor oder fixierter inguinaler Tumor
P.S.	Angabe der Zahl und Lage von Lymphknotenmetastasen bei operierten Patienten sowie von extrakapsulärem Wachstum und Invasion von Venen
III	mediastinale oder supraklavikuläre Lymphknotenmetastasen, Fernmetastasen
III A	mediastinale und/oder supraklavikuläre Lymphknotenmetastasen ohne Fernmetastasen
III B	Fernmetastasen ausschließlich in Lunge „minimal pulmonary disease“: weniger als 5 Knoten/Lunge unter 2 cm. „advanced pulmonary disease“: über 5 Knoten/Lunge oder 1 Knoten über 2 cm oder Pleuraerguß
P.S.	Beschreibung des Ausmaßes des gleichzeitigen Lymphknotenbefalls
III C	hämato gene Metastasen außerhalb der Lunge
III O	persistierende positive Tumormarker ohne sichtbare Metastasen

Tabelle 5: Westdeutsches Tumorzentrum Essen

I	Tumor auf den Hoden beschränkt; nach Orchidektomie befinden sich AFP, $\beta$ -HCG und LDH im Normbereich
II	regionale lymphatische Metastasierung in den Samenstrang, die iliacalen, retroperitonealen und/oder paraaortalen Lymphknoten
II A	radikale Lymphadenektomie unter Einschluß aller befallenen Herde; AFP, $\beta$ -HCG und/oder LDH befinden sich im Normbereich
II B	subtotale Entfernung der befallenen retroperitonealen Lymphknoten (maximal verbliebene Tumorreste 2 - 3 cm) und/oder AFP, $\beta$ -HCG und/oder LDH erhöht
II C	massiver retroperitonealer Lymphknotenbefall, nur palliative Operation möglich
III	Nachweis von Lymphknotenmetastasen beidseits des Diaphragma
IV	viszerale Metastasierung (z.B. Leber, Lunge, ZNS)
IV A	minimale pulmonale Erkrankung: weniger als 5 Herde, kleiner als 2 cm
IV B	fortgeschrittene pulmonale Metastasierung: mehr als 5 Herde und/oder größer als 2 cm
IV C	Lungenmetastasen mit retroperitonealem Befall
IV D	Lungenmetastasen und/oder zusätzlicher Befall der Leber bzw. anderer Organe

Tabelle 6: INDIANA-Klassifikation der metastasierten Hodentumore

minimal:	
1.	alleinige Erhöhung von HCG und/oder AFP
2.	zervicale Lymphknoten ( $\pm$ nicht-palpable retroperitoneale Lymphknoten)
3.	nicht-resezierbare, nicht-palpable, retroperitoneale Lymphknotenmetastasierung
4.	minimale pulmonale Metastasen - weniger als 5 Herde pro Lunge < 2 cm ( $\pm$ nicht-palpable Metastasierung)
moderate (intermediär):	
5.	palpabler abdomineller Tumor als einziger Metastasierungsort
6.	mäßige pulmonale Metastasierung: 5 - 10 Metastasen pro Lunge < 3 cm oder Mediastinaltumor < 50 % des Thoraxdurchmessers oder solitäre pulmonale Metastasierung > 2 cm ( $\pm$ nicht-palpable abdominelle Metastasierung)
advanced (fortgeschritten):	
7.	fortgeschrittene pulmonale Metastasierung - Mediastinaltumor > 50 % des Thoraxdurchmessers oder mehr als 10 pulmonale Metastasen pro Lunge oder multiple pulmonale Metastasen > 3 cm ( $\pm$ nicht-palpable abdominelle Metastasierung)
8.	palpable abdominelle Metastasierung + pulmonale Metastasierung 8.1 - minimal pulmonal 8.2 - moderat pulmonal 8.3 - advanced pulmonal
9.	hepatische, ossäre oder zentralnervöse Metastasen

Tabelle 6: Klinische Stadieneinteilung der Hodentumoren und Verteilung bei 1447 Patienten (Royal Marsden Classification System)

Stadium	Tumorausbreitung	Anteil (%)
I	Keine Metastasen nachweisbar, Tumor auf den Hoden beschränkt	75
II	Befall paraaortaler Lymphknoten:	
II A	Maximaler Durchmesser < 2 cm	
II B	Maximaler Durchmesser 2 - 5 cm	11
II C	Maximaler Durchmesser > 5 cm	10
III	Befall supradiaphragmaler Lymphknoten	3
IV	Extralymphatische Metastasen (Lunge, Leber, Knochen usw.)	1

Tabelle 7: TNM-Klassifikation der Hodentumore (UICC 1992)

pT	Primärtumor
pTX	Primärtumor kann nicht beurteilt werden (falls keine radikale Orchiektomie vorgenommen wurde, findet die Notation TX Anwendung).
pT0	Kein Anhalt für Primärtumor, z.B histologisch Narbe im Hoden.
pTis	Intratubulärer Tumor: präinvasiver Krebs
pT1	Tumor begrenzt auf den Hoden (einschließlich rete testis).
pT2	Tumor infiltriert jenseits der Tunica albuginea oder in den Nebenhoden.
pT3	Tumor infiltriert Samenstrang
pT4	Tumor infiltriert Skrotum
N	Regionäre Lymphknoten
NX	Regionäre Lymphknoten können nicht beurteilt werden.
N0	Keine regionären Lymphknotenmetastasen.
N1	Metastase in solitärem Lymphknoten, 2 cm oder weniger in größter Ausdehnung.
N2	Metastase(n) in solitärem Lymphknoten, mehr als 2 cm, aber nicht mehr als 5 cm in größter Ausdehnung, oder in multiplen Lymphknoten, keine mehr als 5 cm in größter Ausdehnung.
N3	Metastasen in Lymphknoten, mehr als 5 cm in größter Ausdehnung
pN	Die pN-Kategorien entsprechen den N-Kategorien.
M	Fernmetastasen
M0	Fehlen von Fernmetastasen
M1	Fernmetastasen
C	Certainty = Diagnosesicherung
C1	Ergebnisse aufgrund diagnostischer Standardmethoden, z.B. Inspektion, Palpation und Standard-Röntgenaufnahmen, intraluminale Endoskopie bei bestimmten Organen.
C2	Ergebnisse aufgrund spezieller diagnostischer Maßnahmen, z.B. bildgebende Verfahren: Röntgenaufnahmen in speziellen Projektionen, Schichtaufnahmen, Computertomografie (CT), Sonografie, Lymphografie, Angiografie, nuklearmedizinische Untersuchungen, Kernspintomografie (NMR); Endoskopie, Biopsie und Zytologie.
C3	Ergebnisse aufgrund chirurgischer Exploration einschließlich Biopsie und zytologischer Untersuchung.
C4	Ergebnisse nach definitiver Chirurgie und pathologischer Untersuchung des Tumorresektates.
C5	Ergebnisse aufgrund einer Autopsie.

Tabelle 8: UICC-Stadien (1992)

Stadium	UICC-Kriterien für Hodentumoren
I	pTnN0M0
II a	pTnN1M0
II b	pTnN2M0
II c	pTnN3M0
III	pTnNnM1

Tabelle 9: Klassifikation der UICC 1997:

pT	Primärtumor				
pTX	Primärtumor kann nicht beurteilt werden (wenn keine radikale Orchiectomie durchgeführt wurde, wird der Fall als TX klassifiziert)				
pT0	Kein Anhalt für Primärtumor (z.B. histologische Narbe im Hoden)				
pTis	Intratubulärer Keimzelltumor (Carcinoma-in-situ)				
pT1	Tumor begrenzt auf Hoden und Nebenhoden, ohne Blut-/Lymphgefäßinvasion (der Tumor kann die Tunica albuginea infiltrieren, nicht aber die Tunica vaginalis)				
pT2	Tumor begrenzt auf Hoden und Nebenhoden, mit Blut-/Lymphgefäßinvasion oder Tumor mit Ausdehnung durch die Tunica albuginea mit Befall der Tunica vaginalis				
pT3	Tumor infiltriert Samenstrang (mit/ohne Blut-/Lymphgefäßinvasion)				
pT4	Tumor infiltriert Skrotum (mit/ohne Blut-/Lymphgefäßinvasion)				
N	Regionäre Lymphknoten (klinisch)				
NX	Regionäre Lymphknoten können nicht beurteilt werden				
N0	Keine regionären Lymphknotenmetastasen				
N1	Metastasierung in Form eines Lymphknotenkonglomerates oder in (solitären oder multiplen) Lymphknoten, jeweils nicht mehr als 2 cm in größter Ausdehnung				
N2	Metastasierung in Form eines Lymphknotenkonglomerates oder in multiplen Lymphknoten, mehr als 2 cm, aber nicht mehr als 5 cm in größter Ausdehnung				
N3	Metastasierung in Form eines Lymphknotenkonglomerates mehr als 5 cm in größter Ausdehnung				
pN	Regionäre Lymphknoten (pathologisch)				
pNX	Regionäre Lymphknoten können nicht beurteilt werden				
pN0	keine regionären Lymphknotenmetastasen				
pN1	Metastasierung in Form eines Lymphknotenkonglomerates, 2 cm oder weniger in größter Ausdehnung, und 5 oder weniger positive Lymphknoten, keiner mehr als 2 cm in größter Ausdehnung				
pN2	Metastasierung in Form eines Lymphknotenkonglomerates, mehr als 2 cm, aber nicht mehr als 5 positive Lymphknoten, oder mehr als 5 positive Lymphknoten, keiner mehr als 5 cm in größter Ausdehnung, oder extranodale Tumorausbreitung				
pN3	Metastasierung in Form eines Lymphknotenkonglomerates, mehr als 5 cm in größter Ausdehnung				
M	Fernmetastasen				
MX	Fernmetastasen können nicht beurteilt werden				
M0	keine Fernmetastasen				
M1	Fernmetastasen				
M1a	Nichtregionäre Lymphknoten- oder Lungenmetastasen				
M1b	Andere Fernmetastasen				
pM	Fernmetastasen				
Die pM-Kategorien entsprechen den M-Kategorien.					
S	Serumtumormarker				
SX	Werte der Serumtumormarker nicht verfügbar oder entsprechende Untersuchungen nicht vorgenommen				
S1-S3	Wenigstens einer der Serumtumormarker erhöht				
	LDH		HCG (mIU/ml)		AFP (ng/ml)
S1	< 1,5 x N	und	< 5.000	und	< 1.000
S2	1,5 - 10 x N	oder	5.000 - 50.000	oder	1.000 - 10.000
S3	> 10 x N	oder	> 50.000	oder	> 10.000
	N = obere Grenze des Normwertes für LDH				

Tabelle 10: Stadiengruppierung der UICC (1997):

Stadium	0	pTis	N0	M0	S0, SX
Stadium	I	pT 1-4	N0	M0	SX
	I A	pT 1	N0	M0	S0
	I B	pT2	N0	M0	S0
		pT3	N0	M0	S0
		pT4	N0	M0	S0
	IS	jedes pT/TX	N0	M0	S1, S2, S3
Stadium	II	jedes pT/TX	N1, N2, N3	M0	SX
	II A	jedes pT/TX	N1	M0	S0
		jedes pT/TX	N1	M0	S1
	II B	jedes pT/TX	N2	M0	S0
		jedes pT/TX	N2	M0	S1
	II C	jedes pT/TX	N3	M0	S0
		jedes pT/TX	N3	M0	S1
Stadium	III	jedes pT/TX	jedes N	M1, M1a	SX
	III A	jedes pT/TX	jedes N	M1, M1a	S0
		jedes pT/TX	jedes N	M1, M1a	S1
	III B	jedes pT/TX	N1, N2, N3	M0	S2
		jedes pT/TX	jedes N	M1, M1a	S2
	III C	jedes pT/TX	N1, N2, N3	M0	S3
		jedes pT/TX	jedes N	M1, M1a	S3
		jedes pT/TX	jedes N	M1b	jedes S

Tabelle 11: Prognostische Klassifikation der IGCCCG:

International consensus prognostic classification for metastatic germ cell tumors		International Germ Cell Cancer Collaborative Group
Prognosis	Seminoma	Nonseminomatous germ cell tumor
Good	All of following: Any LDH Any HCG Any primary site Absence of nonpulmonary visceral metastasis	All of following: AFP < 1.000 ng/ml HCG < 5.000 mIU/ml LDH < 1,5 x normal Absence of mediastinal primary site Absence of nonpulmonary visceral metastasis
Intermediate	Any of the following: Any HCG Any LDH Any primary site Presence of nonpulmonary visceral metastasis	Any of the following: AFP 1.000 - 10.000 ng/ml HCG 5.000 - 50.000 mIU/ml LDH 1,5 - 10 x normal Absence of mediastinal primary site Absence of nonpulmonary visceral metastasis
Poor:		Any of the following: AFP > 10.000 ng/ml HCG > 50.000 mIU/ml LDH > 10 x normal Presence of mediastinal primary site Presence of nonpulmonary visceral metastasis

Tabelle 12 : Rezidive nach modifizierter RLA im pathologischen Stadium I

Autor:	n	n Rezidive	%
Pizzocaro 1985	55	8	15
Fossa 1990	34	2	6
Richie 1990	64	4	6
Weißbach 1990	163	28	17
Guazzieri 1991	39	5	12
Donohue 1993	323	37	11
Gesamt:	678	84	12

Tabelle 13: UICC-Klassifikation ./ SPSS-eigene Arbeitsklassifikation

UICC	SPSS
I	1
II a	2
II b	3
II c	4
III	5

Tabelle 14: Histologische Verteilung der Tumore (n=416)

NS	247	59 %
S	169	41 %
Summe	416	100 %

Tabelle 15: Verteilung der Subentitäten der Nicht-Seminome:

Histologie	n	Prozent
Terato-Carcinom	84	34,01%
Embryonalzell-Carcinom	77	31,17%
Embryonalzell-Carcinom / Seminom	21	8,50%
Terato-Carcinom / Seminom	20	8,10%
Embryonalzell-Carcinom / Chorion-Carcinom	12	4,86%
Terato-Carcinom / Chorion-Carcinom	10	4,05%
Embryonalzell-Carcinom / Yolk-sac-Carcinom	9	3,64%
TD (reifes Teratom)	4	1,62%
Terato-Carcinom / Yolk-sac-Carcinom	3	1,21%
Chorion-Carcinom / Seminom	2	0,81%
Yolk-sac-Carcinom	2	0,81%
Embryonalzell-Carcinom / Chorion-Carcinom / Seminom	1	0,40%
Terato-Carcinom / Yolk-sac-Carcinom / Seminom	1	0,40%
TD (reifes Teratom) / Seminom	1	0,40%
Summe:	247	100,00%

Tabelle 16: Altersverteilung Nichtseminome

Altersverteilung Nichtseminome (n=247)	
<b>Minimum</b>	17
Maximum	59
Median	26
Mittelwert	27

Tabelle 17: Altersverteilung Seminome

Altersverteilung Seminome (n=169)	
Minimum	20
Maximum	60
Median	31
Mittelwert	34

Tabelle 18: Stadienverteilung

Alle Tumore (NS + S)		
Stadium	Anzahl	Anteil
I	226	54,3%
II A	42	10,1%
II B	77	18,5%
II C	28	6,7%
III	43	10,3%
SUMME	416	

Tabelle 19: Stadienverteilung der Nichtseminome

Nichtseminome		
Stadium	Anzahl	Anteil
I	114	46,2%
II A	26	10,5%
II B	56	22,7%
II C	18	7,3%
III	33	13,4%
SUMME	247	

Tabelle 20: Stadienverteilung der Seminome

Seminome		
Stadium	n	Anteil
I	112	66,3%
II A	16	9,5%
II B	21	12,4%
II C	10	5,9%
III	10	5,9%
SUMME	169	

Tabelle 21: Stadiengruppierung mit AFP > 5 ng/dl

	AFP > 5 ng/dl	n	Prozent
NS 1	75	114	65,8%
NS 2a	19	26	73,1%
NS 2b	40	56	71,4%
NS 2c	16	18	88,9%
NS 3	20	33	60,6%
Summe	170	247	68,8%

Tabelle 22: Stadiengruppierung mit AFP > 8 ng/dl

	AFP > 8 ng/dl	n	Prozent
NS 1	64	114	56,1%
NS 2a	16	26	61,5%
NS 2b	33	56	58,9%
NS 2c	14	18	77,8%
NS 3	17	33	51,5%
Summe	144	247	58,3%

Tabelle 23: Stadiengruppierung mit HCG > 5 ng/dl

	HCG > 5	n	Prozent
NS 1	45	114	39,5%
NS 2a	14	26	53,8%
NS 2b	32	56	57,1%
NS 2c	12	18	66,7%
NS 3	19	33	57,6%
Summe	122	247	49,4%

Tabelle 24: Stadiengruppierung hinsichtlich AFP(> 5 ng/dl) - und HCG-Positivität

	AFP > 5 und HCG > 5	n	Prozent
NS 1	42	114	36,8%
NS 2a	9	26	34,6%
NS 2b	25	56	44,6%
NS 2c	12	18	66,7%
NS 3	12	33	36,4%
Summe	100	247	40,5%

Tabelle 25: Stadiengruppierung bei AFP > 8 ng/dl und HCG > 5 ng/dl

	AFP > 8 und HCG > 5	n	Prozent
NS 1	40	114	35,1%
NS 2a	8	26	30,8%
NS 2b	23	56	41,1%
NS 2c	10	18	55,6%
NS 3	11	33	33,3%
Summe	92	247	37,2%

Tabelle 26: Stadiengruppierung Seminome bei HCG > 5

	HCG > 5	n	Prozent
S 1	20	112	17,9%
S 2a	2	16	12,5%
S 2b	10	21	47,6%
S 2c	4	10	40,0%
S 3	4	10	40,0%
Summe	40	169	23,7%

Tabelle 27: Prä- und postoperative AFP- und HCG-Werte aller eingeschlossenen Patienten

	AFP präop.	HCG präop.	AFP postop.	HCG postop.
Minimum	0,1	0,1	0,1	0,1
Maximum	35249,0	309562,0	8238,0	500000,0
Mittelwert	330,7	1943,0	126,7	2100,0
Median	4,0	2,0	3,0	0,3
StAbw	2261,8	19842,7	730,7	26749,8

Tabellen 28: T-Test (AFP präop (vAT) ./ postoperativ (nAT) / alle Patienten)

**Statistik bei gepaarten Stichproben**

		Mittelwert	N	Standardabweichung	Standardfehler des Mittelwertes
Paaren	AFPvAT	330,6740	416	2261,7905	110,8934
	AFPnAT	126,6827	416	730,6811	35,8246

**Korrelationen bei gepaarten Stichproben**

		N	Korrelation	Signifikanz
Paaren	AFPvAT & AFPnAT	416	,809	,000

**Test bei gepaarten Stichproben**

		Gepaarte Differenzen					T	df	Sig. (2-seitig)
		Mittelwert	Standardabweichung	Standardfehler des Mittelwertes	95% Konfidenzintervall der Differenz				
					Untere	Obere			
Paaren	AFP vAT - AFP nAT	203,9913	1724,86	84,5681	37,7561	370,2266	2,4	415	,016

Tabelle 29: T-Test (HCG präoperativ (vAT) ./ postoperativ (nAT) / alle Patienten)

**Test bei gepaarten Stichproben**

		Gepaarte Differenzen					T	df	Sig. (2-seitig)
		Mittelwert	Standard abweichung	Standard fehler des Mittel wertes	95% Konfidenzintervall der Differenz				
					Untere	Obere			
Paaren	HCG vAT - HCG nAT	-157,0075	9817,73	481,3540	-1103,20	789,1885	-,326	415	,744

Tabelle 30: AFP-Werte prä- und postoperativ im Stadium I bei Nichtseminomen

Minimum AFP NS1 vor AT	0,1	ng/dl
Maximum AFP NS1 vor AT	35249,0	ng/dl
Mittelwert AFP NS1 vor AT	640,2	ng/dl
Median AFP NS1 vor AT	11,0	ng/dl
Minimum AFP NS1 nach AT	0,1	ng/dl
Maximum AFP NS1 nach AT	6888,0	ng/dl
Mittelwert AFP NS1 nach AT	153,7	ng/dl
Median AFP NS1 nach AT	4,0	ng/dl

Tabelle 31: Prä- und postoperative AFP-Werte bei Nichtseminomen im Stadium II a

Minimum AFP NS2a vAT	0,1	ng/dl
Maximum AFP NS2a vAT	786,0	ng/dl
Mittelwert AFP NS2a vAT	112,7	ng/dl
Median AFP NS2a vAT	12,0	ng/dl
Minimum AFP NS2a nAT	0,1	ng/dl
Maximum AFP NS2a nAT	270,0	ng/dl
Mittelwert AFP NS2a nAT	49,9	ng/dl
Median AFP NS2a nAT	8,0	ng/dl

Tabelle 32: Prä- und postoperative AFP-Werte bei Nichtseminomen im Stadium II b

Minimum AFP NS2b vAT	0,1	ng/dl
Maximum AFP NS2b vAT	6102,0	ng/dl
Mittelwert AFP NS2b vAT	284,1	ng/dl
Median AFP NS2b vAT	15,5	ng/dl
Minimum AFP NS2b nAT	0,1	ng/dl
Maximum AFP NS2b nAT	4213,0	ng/dl
Mittelwert AFP NS2b nAT	168,8	ng/dl
Median AFP NS2b nAT	14,5	ng/dl

Tabelle 33: Rangordnung der AFP- und HCG-Werte prä- und postoperativ

**Ränge**

	Stadium	N	Mittlerer Rang
AFPvAT	1,00	114	118,51
	2,00	26	124,35
	3,00	56	125,75
	4,00	18	166,08
	5,00	33	116,76
	Gesamt	247	
AFPnAT	1,00	114	107,33
	2,00	26	125,12
	3,00	56	142,82
	4,00	18	167,28
	5,00	33	125,15
	Gesamt	247	
HCGvAT	1,00	114	110,36
	2,00	26	115,71
	3,00	56	131,52
	4,00	18	155,89
	5,00	33	147,48
	Gesamt	247	
HCGnAT	1,00	114	102,30
	2,00	26	126,52
	3,00	56	140,88
	4,00	18	162,44
	5,00	33	147,36
	Gesamt	247	

Tabelle 34: Signifikanzberechnung mit dem Kruskal-Wallis Test für die Unterschiede der AFP- und HCG-Werte prä- und postoperativ nach Stadiengruppierung

**Statistik für Test<sup>a,b</sup>**

	AFPvAT	AFPnAT	HCGvAT	HCGnAT
Chi-Quadrat	7,302	16,796	12,636	23,780
df	4	4	4	4
Asymptotische Signifikanz	,121	,002	,013	,000

a. Kruskal-Wallis-Test

b. Gruppenvariable: Stadium

Tabellen 35: Mediantest für die AFP- und HCG-Werte prä- und postoperativ bei allen Nichtseminomen

**Häufigkeiten**

	Stadium				
	1,00	2,00	3,00	4,00	5,00
AFPvAT > Median	54	13	28	13	15
AFPvAT ≤ Median	60	13	28	5	18
AFPnAT > Median	40	13	33	14	18
AFPnAT ≤ Median	74	13	23	4	15
HCGvAT > Median	45	14	32	13	19
HCGvAT ≤ Median	69	12	24	5	14
HCGnAT > Median	29	11	30	11	19
HCGnAT ≤ Median	85	15	26	7	14

**Statistik für Test<sup>d</sup>**

	AFPvAT	AFPnAT	HCGvAT	HCGnAT
N	247	247	247	247
Median	12,0000	7,0000	4,0000	2,0000
Chi-Quadrat	4,140 <sup>a</sup>	17,299 <sup>b</sup>	10,659 <sup>a</sup>	21,906 <sup>c</sup>
df	4	4	4	4
Asymptotische Signifikanz	,387	,002	,031	,000

a. Bei 0 Zellen (,0%) werden weniger als 5 Häufigkeiten erwartet. Die kleinste erwartete Zellenhäufigkeit ist 9,0.

b. Bei 0 Zellen (,0%) werden weniger als 5 Häufigkeiten erwartet. Die kleinste erwartete Zellenhäufigkeit ist 8,6.

c. Bei 0 Zellen (,0%) werden weniger als 5 Häufigkeiten erwartet. Die kleinste erwartete Zellenhäufigkeit ist 7,3.

d. Gruppenvariable: Stadium

Tabelle 36: Jonckheere-Terpstra-Test für die AFP- und HCG-Werte prä- und postoperativ über alle Stadien

<b>Jonckheere-Terpstra-Test<sup>a</sup></b>				
	AFPvAT	AFPnAT	HCGvAT	HCGnAT
Anzahl der Stufen in Stadium	5	5	5	5
N	247	247	247	247
Beobachtete J-T-Statistik	11385,000	12668,500	12791,500	13610,500
Mittelwert der J-T-Statistik	10697,000	10697,000	10697,000	10697,000
Standardabweichung der J-T-Statistik	609,976	608,870	601,611	592,567
Standardisierte J-T-Statistik	1,128	3,238	3,481	4,917
Asymptotische Signifikanz (2-seitig)	,259	,001	,000	,000

a. Gruppenvariable: Stadium

Tabellen 37: AFP- und HCG-Werte bei den Seminomen (alle Stadien)

Kruskal-Wallis-Test

**Ränge**

	STADIUM	N	Mittlerer Rang
AFPVAT	1,00	112	84,64
	2,00	16	92,75
	3,00	21	96,14
	4,00	10	35,90
	5,00	10	102,30
	Gesamt	169	
AFP NAT	1,00	112	84,14
	2,00	16	116,88
	3,00	21	70,52
	4,00	10	43,50
	5,00	10	115,50
	Gesamt	169	
HCGVAT	1,00	112	81,63
	2,00	16	87,38
	3,00	21	98,43
	4,00	10	87,20
	5,00	10	88,60
	Gesamt	169	
HCG NAT	1,00	112	80,31
	2,00	16	92,13
	3,00	21	95,14
	4,00	10	97,10
	5,00	10	92,70
	Gesamt	169	

**Statistik für Test<sup>a,b</sup>**

	AFPVAT	AFP NAT	HCGVAT	HCG NAT
Chi-Quadrat	13,273	20,593	2,676	4,522
df	4	4	4	4
Asymptotische Signifikanz	,010	,000	,613	,340

a. Kruskal-Wallis-Test

b. Gruppenvariable: STADIUM

**Tabellen 38: Mediantest für AFP- und HCG-Werte bei Seminomen**

**Häufigkeiten**

	STADIUM				
	1,00	2,00	3,00	4,00	5,00
AFPVAT > Median	46	6	13	2	4
AFPVAT ≤ Median	66	10	8	8	6
AFPVAT > Median	34	8	3	0	6
AFPVAT ≤ Median	78	8	18	10	4
HCGVAT > Median	48	8	12	4	4
HCGVAT ≤ Median	64	8	9	6	6
HCGNAT > Median	32	6	9	4	4
HCGNAT ≤ Median	80	10	12	6	6

**Statistik für Test<sup>e</sup>**

	AFPVAT	AFPVAT	HCGVAT	HCGNAT
N	169	169	169	169
Median	2,0000	2,0000	,1000	,1000
Chi-Quadrat	5,591 <sup>a</sup>	14,045 <sup>b</sup>	1,823 <sup>c</sup>	2,508 <sup>d</sup>
df	4	4	4	4
Asymptotische Signifikanz	,232	,007	,768	,643

- a. Bei 2 Zellen (,0%) werden weniger als 5 Häufigkeiten erwartet. Die kleinste erwartete Zellenhäufigkeit ist 4,2.
- b. Bei 3 Zellen (,0%) werden weniger als 5 Häufigkeiten erwartet. Die kleinste erwartete Zellenhäufigkeit ist 3,0.
- c. Bei 2 Zellen (,0%) werden weniger als 5 Häufigkeiten erwartet. Die kleinste erwartete Zellenhäufigkeit ist 4,5.
- d. Bei 2 Zellen (,0%) werden weniger als 5 Häufigkeiten erwartet. Die kleinste erwartete Zellenhäufigkeit ist 3,3.
- e. Gruppenvariable: STADIUM

Tabelle 39: Stadienbezogene Unterschiede hinsichtlich der AFP- und HCG-Werte bei Seminomen

<b>Jonckheere-Terpstra-Test<sup>a</sup></b>				
	AFPVAT	AFPNAT	HCGVAT	HCGNAT
Anzahl der Stufen in STADIUM	5	5	5	5
N	169	169	169	169
Beobachtete J-T-Statistik	3764,000	3768,000	4168,000	4317,000
Mittelwert der J-T-Statistik	3780,000	3780,000	3780,000	3780,000
Standardabweichung der J-T-Statistik	303,231	302,136	281,457	256,647
Standardisierte J-T-Statistik	-,053	-,040	1,379	2,092
Asymptotische Signifikanz (2-seitig)	,958	,968	,168	,036

a. Gruppenvariable: STADIUM

Tabelle 40: AFP-Werte prä- und postoperativ im pathologischen Stadium I  
(primär  $\geq 5,0$  ng/dl)

Minimum AFP NS pS1 vor AT	5,0	ng/dl
Maximum AFP NS pS1 vor AT	35249,0	ng/dl
Mittelwert AFP NS pS1 vor AT	972,1	ng/dl
Median AFP NS pS1 vor AT	56,0	ng/dl
Minimum AFP NS pS1 nach AT	0,1	ng/dl
Maximum AFP NS pS1 nach AT	6888,0	ng/dl
Mittelwert AFP NS pS1 nach AT	232,6	ng/dl
Median AFP NS pS1 nach AT	9,0	ng/dl

Tabelle 41: AFP-Werte prä- und postoperativ im pathologischen Stadium II a  
(primär  $\geq 5,0$  ng/dl)

Minimum AFP NS pS2a vor AT	5,0	ng/dl
Maximum AFP NS pS2a vor AT	786,0	ng/dl
Mittelwert AFP NS pS2a vor AT	153,5	ng/dl
Median AFP NS pS2a vor AT	48,0	ng/dl
Minimum AFP NS pS2a nach AT	0,1	ng/dl
Maximum AFP NS pS2a nach AT	270,0	ng/dl
Mittelwert AFP NS pS2a nach AT	67,7	ng/dl
Median AFP NS pS2a nach AT	33,0	ng/dl

Tabelle 42: Prä- und postoperative AFP-Werte im Stadium II B (primär  $\geq 5,0$  ng/dl)

Minimum AFP NS p2b vor AT	6,0	ng/dl
Maximum AFP NS p2b vor AT	6102,0	ng/dl
Mittelwert AFP NS p2b vor AT	397,1	ng/dl
Median AFP NS p2b vor AT	38,5	ng/dl
Minimum AFP NS p2b nach AT	0,1	ng/dl
Maximum AFP NS p2b nach AT	4213,0	ng/dl
Mittelwert AFP NS p2b nach AT	231,1	ng/dl
Median AFP NS p2b nach AT	27,0	ng/dl

Tabelle 43: Prä- und postoperative AFP Werte im Stadium II C (primär  $\geq 5,0$  ng/dl)

Minimum AFP NS2c vor AT	5,0	ng/dl
Maximum AFP NS2c vor AT	11670,0	ng/dl
Mittelwert AFP NS2c vor AT	1271,9	ng/dl
Median AFP NS2c vor AT	260,5	ng/dl
Minimum AFP NS2c nach AT	0,1	ng/dl
Maximum AFP NS2c nach AT	5470,0	ng/dl
Mittelwert AFP NS2c nach AT	507,3	ng/dl
Median AFP NS2c nach AT	48,5	ng/dl

Tabelle 44: Prä- und postoperative AFP Werte im Stadium III (primär  $\geq 5,0$  ng/dl)

Minimum AFP NS3 vor AT	6,0	ng/dl
Maximum AFP NS3 vor AT	9986,0	ng/dl
Mittelwert AFP NS3 vor AT	1245,3	ng/dl
Median AFP NS3 vor AT	78,5	ng/dl
Minimum AFP NS3 nach AT	2,0	ng/dl
Maximum AFP NS3 nach AT	8238,0	ng/dl
Mittelwert AFP NS3 nach AT	795,7	ng/dl
Median AFP NS3 nach AT	14,5	ng/dl

Tabelle 45: Nichtparametrische Tests (Kruskal-Wallis-Test) für die prä- und postoperativen Werte des AFP (primär  $\geq 5$  ng/dl) in den verschiedenen Stadien der Nichtseminome

**Ränge**

	Stadium	N	Mittlerer Rang
AFPvAT	1,00	75	82,09
	2,00	19	77,82
	3,00	40	82,99
	4,00	16	105,31
	5,00	20	94,75
	Gesamt	170	
AFPnAT	1,00	75	72,56
	2,00	19	84,29
	3,00	40	94,51
	4,00	16	106,34
	5,00	20	100,47
	Gesamt	170	
HCGvAT	1,00	75	81,31
	2,00	19	69,79
	3,00	40	89,04
	4,00	16	105,63
	5,00	20	92,97
	Gesamt	170	
HCGnAT	1,00	75	72,57
	2,00	19	83,00
	3,00	40	98,44
	4,00	16	107,09
	5,00	20	93,22
	Gesamt	170	

**Statistik für Test<sup>a,b</sup>**

	AFPvAT	AFPnAT	HCGvAT	HCGnAT
Chi-Quadrat	4,229	11,268	5,898	11,997
df	4	4	4	4
Asymptotische Signifikanz	,376	,024	,207	,017

a. Kruskal-Wallis-Test

b. Gruppenvariable: Stadium

Tabelle 46: Nichtparametrische Tests (Jonckhere-Terpstra-Test) für die prä- und postoperativen Werte des AFP (primär  $\geq 5$  ng/dl) in den verschiedenen Stadien der Nichtseminome

**Jonckheere-Terpstra-Test<sup>a</sup>**

	AFPvAT	AFPnAT	HCGvAT	HCGnAT
Anzahl der Stufen in Stadium	5	5	5	5
N	170	170	170	170
Beobachtete J-T-Statistik	5650,500	6317,000	5764,000	6315,500
Mittelwert der J-T-Statistik	5164,500	5164,500	5164,500	5164,500
Standardabweichung der J-T-Statistik	351,006	350,987	348,890	344,707
Standardisierte J-T-Statistik	1,385	3,284	1,718	3,339
Asymptotische Signifikanz (2-seitig)	,166	,001	,086	,001

a. Gruppenvariable: Stadium

Tabelle 47: Prä- und postoperative HCG-Werte (primär  $\geq 5$  U/l) bei den Nichtseminomen im klinischen Stadium I

Minimum HCG NS1 vor AT	6,0	U/l
Maximum HCG NS1 vor AT	6452,0	U/l
Mittelwert HCG NS1 vor AT	163,4	U/l
Median HCG NS1 vor AT	140,0	U/l
Minimum HCG NS1 nach AT	0,1	U/l
Maximum HCG NS1 nach AT	2868,0	U/l
Mittelwert HCG NS1 nach AT	163,8	U/l
Median HCG NS1 nach AT	7,0	U/l

Tabelle 48: Prä- und postoperative HCG-Werte (primär  $\geq 5$  U/l) bei den Nichtseminomen im klinischen Stadium 2 a

Minimum HCG NS2a vor AT	5,0	U/l
Maximum HCG NS2a vor AT	262,0	U/l
Mittelwert HCG NS2a vor AT	61,2	U/l
Median HCG NS2a vor AT	19,0	U/l
Minimum HCG NS2a nach AT	0,1	U/l
Maximum HCG NS2a nach AT	55,0	U/l
Mittelwert HCG NS2a nach AT	14,6	U/l
Median HCG NS2a nach AT	6,0	U/l

Tabelle 49: Prä- und postoperative HCG-Werte (primär  $\geq 5$  U/l) bei den Nichtseminomen im klinischen Stadium 2b

Minimum HCG NS2b vor AT	5,0	U/l
Maximum HCG NS2b vor AT	5841,0	U/l
Mittelwert HCG NS2b vor AT	511,7	U/l
Median HCG NS2b vor AT	62,0	U/l
Minimum HCG NS2b nach AT	0,1	U/l
Maximum HCG NS2b nach AT	6490,0	U/l
Mittelwert HCG NS2b nach AT	416,3	U/l
Median HCG NS2b nach AT	37,0	U/l

Tabelle 50: Prä- und postoperative HCG-Werte (primär  $\geq 5$  U/l) bei den Nichtseminomen im klinischen Stadium 2 c

Minimum HCG NS2c vor AT	15,0	U/l
Maximum HCG NS2c vor AT	1917,0	U/l
Mittelwert HCG NS2c vor AT	550,9	U/l
Median HCG NS2c vor AT	355,5	U/l
Minimum HCG NS2c nach AT	2,0	U/l
Maximum HCG NS2c nach AT	695,0	U/l
Mittelwert HCG NS2c nach AT	171,5	U/l
Median HCG NS2c nach AT	102,5	U/l

Tabelle 51: Prä- und postoperative HCG-Werte (primär  $\geq 5$  U/l) bei den Nichtseminomen im klinischen Stadium 3

Minimum HCG NS3 vor AT	5,0	U/l
Maximum HCG NS3 vor AT	1917,0	U/l
Mittelwert HCG NS3 vor AT	423,0	U/l
Median HCG NS3 vor AT	266,0	U/l
Minimum HCG NS3 nach AT	0,1	U/l
Maximum HCG NS3 nach AT	500000,0	U/l
Mittelwert HCG NS3 nach AT	43953,8	U/l
Median HCG NS3 nach AT	119,0	U/l

Tabelle 52: Nichtparametrische Tests (Kruskal-Wallis-Test) hinsichtlich der prä- und postoperativen HCG-Werte (primär  $\geq 5$  U/l) für Nichtseminome

**Ränge**

	Stadium	N	Mittlerer Rang
AFPvAT	1,00	45	67,10
	2,00	14	47,54
	3,00	32	59,25
	4,00	12	71,25
	5,00	19	56,16
	Gesamt	122	
AFPnAT	1,00	45	60,00
	2,00	14	52,43
	3,00	32	68,77
	4,00	12	71,83
	5,00	19	52,97
	Gesamt	122	
HCGvAT	1,00	45	61,04
	2,00	14	38,04
	3,00	32	56,14
	4,00	12	74,67
	5,00	19	80,58
	Gesamt	122	
HCGnAT	1,00	45	50,78
	2,00	14	42,50
	3,00	32	68,88
	4,00	12	74,13
	5,00	19	80,50
	Gesamt	122	

**Statistik für Test<sup>a,b</sup>**

	AFPvAT	AFPnAT	HCGvAT	HCGnAT
Chi-Quadrat	4,789	4,487	14,105	16,630
df	4	4	4	4
Asymptotische Signifikanz	,310	,344	,007	,002

a. Kruskal-Wallis-Test

b. Gruppenvariable: Stadium

**Tabelle 53: Prä- und postoperative Marker bei Nichtseminomen (HCG primär  $\geq 5$  U/L) im Jonckhere-Terpstra-Test**

**Jonckheere-Terpstra-Test<sup>a</sup>**

	AFPvAT	AFPnAT	HCGvAT	HCGnAT
Anzahl der Stufen in Stadium	5	5	5	5
N	122	122	122	122
Beobachtete J-T-Statistik	2611,000	2835,500	3212,500	3600,500
Mittelwert der J-T-Statistik	2783,500	2783,500	2783,500	2783,500
Standardabweichung der J-T-Statistik	217,095	217,025	217,100	216,831
Standardisierte J-T-Statistik	-,795	,240	1,976	3,768
Asymptotische Signifikanz (2-seitig)	,427	,811	,048	,000

a. Gruppenvariable: Stadium

Tabelle 54: Prä- und postoperative HCG-Werte bei Seminomen im Stadium I, sofern primär > 5 U/L

<b>Stadium I (S1):</b>		
Minimum HCG S1 vor AT	18,0	U/L
Maximum HCG S1 vor AT	294,0	U/L
Mittelwert HCG S1 vor AT	94,2	U/L
Median HCG S1 vor AT	37,0	U/L
Minimum HCG S1 nach AT	0,1	U/L
Maximum HCG S1 nach AT	65,0	U/L
Mittelwert HCG S1 nach AT	12,0	U/L
Median HCG S1 nach AT	4,0	U/L

Tabelle 55: Prä- und postoperative HCG-Werte bei Seminomen im Stadium II a, sofern primär > 5 U/L

<b>Stadium II a (S2a):</b>		
Minimum HCG S2a vor AT	320,0	U/L
Maximum HCG S2a vor AT	3880,0	U/L
Mittelwert HCG S2a vor AT	2100,0	U/L
Median HCG S2a vor AT	2100,0	U/L
Minimum HCG S2a nach AT	59,0	U/L
Maximum HCG S2a nach AT	480,0	U/L
Mittelwert HCG S2a nach AT	269,5	U/L
Median HCG S2a nach AT	269,5	U/L

Tabelle 56: Prä- und postoperative HCG-Werte bei Seminomen im Stadium II b, sofern primär > 5 U/L

<b>Stadium II b (S2b):</b>		
Minimum HCG S2b vor AT	8,0	U/L
Maximum HCG S2b vor AT	115,0	U/L
Mittelwert HCG S2b vor AT	36,6	U/L
Median HCG S2b vor AT	15,0	U/L
Minimum HCG S2b nach AT	0,1	U/L
Maximum HCG S2b nach AT	141,0	U/L
Mittelwert HCG S2b nach AT	36,8	U/L
Median HCG S2b nach AT	2,0	U/L

Tabelle 57: Prä- und postoperative HCG-Werte bei Seminomen im Stadium II c, sofern primär > 5 U/L

<b>Stadium II c (S2c):</b>		
Minimum HCG S2c vor AT	5,0	U/L
Maximum HCG S2c vor AT	529,0	U/L
Mittelwert HCG S2c vor AT	267,0	U/L
Median HCG S2c vor AT	267,0	U/L
Minimum HCG S2c nach AT	7,0	U/L
Maximum HCG S2c nach AT	61,0	U/L
Mittelwert HCG S2c nach AT	34,0	U/L
Median HCG S2c nach AT	34,0	U/L

Tabelle 58: Prä- und postoperative HCG-Werte bei Seminomen im Stadium III, sofern primär > 5 U/L

<b>Stadium III (S3):</b>		
Minimum HCG S3 vor AT	13,0	U/L
Maximum HCG S3 vor AT	3765,0	U/L
Mittelwert HCG S3 vor AT	1889,0	U/L
Median HCG S3 vor AT	1889,0	U/L
Minimum HCG S3 nach AT	1,0	U/L
Maximum HCG S3 nach AT	6811,0	U/L
Mittelwert HCG S3 nach AT	3406,0	U/L
Median HCG S3 nach AT	3406,0	U/L

Tabelle 59: Nichtparametrische Tests Seminome HCG > 5 U/L: Kruskal-Wallis-Test

**Ränge**

	STADS	N	Mittlerer Rang
AFPVATS	1,00	20	19,30
	2,00	2	17,50
	3,00	10	29,30
	4,00	4	14,50
	5,00	4	12,00
	Gesamt	40	
AFPNATS	1,00	20	22,30
	2,00	2	32,50
	3,00	10	20,50
	4,00	4	13,50
	5,00	4	12,50
	Gesamt	40	
HCGVATS	1,00	20	22,30
	2,00	2	39,50
	3,00	10	13,30
	4,00	4	18,50
	5,00	4	22,00
	Gesamt	40	
HCGNATS	1,00	20	16,90
	2,00	2	37,50
	3,00	10	19,50
	4,00	4	27,50
	5,00	4	25,50
	Gesamt	40	

**Statistik für Test<sup>a,b</sup>**

	AFPVATS	AFPNATS	HCGVATS	HCGNATS
Chi-Quadrat	9,783	6,223	9,759	8,483
df	4	4	4	4
Asymptotische Signifikanz	,044	,183	,045	,075

a. Kruskal-Wallis-Test

b. Gruppenvariable: STADS

Tabelle 60: Nichtparametrische Tests Seminome HCG > 5 U/L: Mediantest

Häufigkeiten

	STADS				
	1,00	2,00	3,00	4,00	5,00
AFPVATS > Median	6	0	8	2	0
AFPVATS < = Median	14	2	2	2	4
AFPNATS > Median	8	2	2	0	0
AFPNATS < = Median	12	0	8	4	4
HCGVATS > Median	12	2	2	2	2
HCGVATS < = Median	8	0	8	2	2
HCGNATS > Median	6	2	4	4	2
HCGNATS < = Median	14	0	6	0	2

Statistik für Test<sup>e</sup>

	AFPVATS	AFPNATS	HCGVATS	HCGNATS
N	40	40	40	40
Median	2,0000	2,0000	33,5000	6,0000
Chi-Quadrat	11,667 <sup>a</sup>	9,524 <sup>b</sup>	6,400 <sup>c</sup>	9,293 <sup>d</sup>
df	4	4	4	4
Asymptotische Signifikanz	,020	,049	,171	,054

- a. Bei 7 Zellen (,0%) werden weniger als 5 Häufigkeiten erwartet. Die kleinste erwartete Zellenhäufigkeit ist ,8.
- b. Bei 7 Zellen (,0%) werden weniger als 5 Häufigkeiten erwartet. Die kleinste erwartete Zellenhäufigkeit ist ,6.
- c. Bei 6 Zellen (,0%) werden weniger als 5 Häufigkeiten erwartet. Die kleinste erwartete Zellenhäufigkeit ist 1,0.
- d. Bei 7 Zellen (,0%) werden weniger als 5 Häufigkeiten erwartet. Die kleinste erwartete Zellenhäufigkeit ist ,9.
- e. Gruppenvariable: STADS

Tabelle 61: Nichtparametrische Tests Seminome HCG > 5 U/L:

**Jonckheere-Terpstra-Test<sup>a</sup>**

	AFPVATS	AFPNATS	HCGVATS	HCGNATS
Anzahl der Stufen in STADS	5	5	5	5
N	40	40	40	40
Beobachtete J-T-Statistik	266,000	202,000	222,000	338,000
Mittelwert der J-T-Statistik	266,000	266,000	266,000	266,000
Standardabweichung der J-T-Statistik	38,319	38,488	39,543	39,309
Standardisierte J-T-Statistik	,000	-1,663	-1,113	1,832
Asymptotische Signifikanz (2-seitig)	1,000	,096	,266	,067

a. Gruppenvariable: STADS

Tabelle 62: Halbwertszeiten des AFP bei Nichtseminomen (AFP primär > 5,0 ng/dl)

Stadium	Kriterium	Halbwertszeit (d)
NS 1	Minimum (AFP)	-53,96
NS 1	Maximum (AFP)	21,76
NS 1	Mittelwert (AFP)	4,15
NS 1	Median (AFP)	3,77
NS 1	Anzahl Fälle	74
NS 2a	Minimum (AFP)	-23,54
NS 2a	Maximum (AFP)	18,85
NS 2a	Mittelwert (AFP)	4,14
NS 2a	Median (AFP)	4,95
NS 2a	Anzahl Fälle	19
NS 2b	Minimum (AFP)	-55,10
NS 2b	Maximum (AFP)	142,89
NS 2b	Mittelwert (AFP)	10,43
NS 2b	Median (AFP)	7,23
NS 2b	Anzahl Fälle	39

NS 2c	Minimum (AFP)	-44,57
NS 2c	Maximum (AFP)	87,32
NS 2c	Mittelwert (AFP)	16,52
NS 2c	Median (AFP)	9,47
NS 2c	Anzahl Fälle	14
	>	
NS 3	Minimum (AFP)	-127,04
NS 3	Maximum (AFP)	97,26
NS 3	Mittelwert (AFP)	1,19
NS 3	Median (AFP)	6,31
NS 3	Anzahl Fälle	20

Tabellen 63: Nichtparametrische Tests für die Halbwertszeiten des AFP (primär > 5 ng/dl) bei Nichtseminomen

1. Kruskal-Wallis-Test

**Ränge**

	Stadium	N	Mittlerer Rang
tAFP1	1,00	74	66,34
	2,00	19	78,89
	3,00	39	102,51
	4,00	14	115,96
	5,00	21	95,14
	Gesamt		167

**Statistik für Test<sup>a,b</sup>**

	tAFP1
Chi-Quadrat	23,028
df	4
Asymptotische Signifikanz	,000

a. Kruskal-Wallis-Test

b. Gruppenvariable: Stadium

2. Mediantest und Jonckhere-Terpstra-Test

**Häufigkeiten**

		Stadium				
		1,00	2,00	3,00	4,00	5,00
tAFP1	> Median	23	10	25	11	14
	< = Median	51	9	14	3	7

### Statistik für Test<sup>b</sup>

	tAFP1
N	167
Median	4,7768
Chi-Quadrat	20,649 <sup>a</sup>
df	4
Asymptotische Signifikanz	,000

a. Bei 0 Zellen (,0%) werden weniger als 5 Häufigkeiten erwartet. Die kleinste erwartete Zellenhäufigkeit ist 7,0.

b. Gruppenvariable: Stadium

### Jonckheere-Terpstra-Test<sup>a</sup>

	tAFP1
Anzahl der Stufen in Stadium	5
N	167
Beobachtete J-T-Statistik	6497,500
Mittelwert der J-T-Statistik	4973,500
Standardabweichung der J-T-Statistik	341,721
Standardisierte J-T-Statistik	4,460
Asymptotische Signifikanz (2-seitig)	,000

a. Gruppenvariable: Stadium

Tabelle 64: Halbwertszeiten des AFP bei Nichtseminomen (ohne negative HWZ)

Stadium	Kriterium	Halbwertszeit (d)
NS 1	Minimum (AFP)	0,65
NS 1	Maximum (AFP)	21,76
NS 1	Mittelwert (AFP)	4,94
NS 1	Median (AFP)	3,78
NS 1	Anzahl Fälle	73
NS 2a	Minimum (AFP)	2,13
NS 2a	Maximum (AFP)	18,85
NS 2a	Mittelwert (AFP)	6,31
NS 2a	Median (AFP)	4,99
NS 2a	Anzahl Fälle	17
NS 2b	Minimum (AFP)	2,98
NS 2b	Maximum (AFP)	142,89
NS 2b	Mittelwert (AFP)	14,43
NS 2b	Median (AFP)	8,85
NS 2b	Anzahl Fälle	35

NS 2c	Minimum (AFP)	2,82
NS 2c	Maximum (AFP)	87,32
NS 2c	Mittelwert (AFP)	21,21
NS 2c	Median (AFP)	9,88
NS 2c	Anzahl Fälle	13
NS 3	Minimum (AFP)	2,48
NS 3	Maximum (AFP)	97,26
NS 3	Mittelwert (AFP)	15,51
NS 3	Median (AFP)	8,38
NS 3	Anzahl Fälle	16

Tabellen 65: Nichtparametrische Tests für die HWZ des AFP bei Nichtseminonen  
(primär > 5 ng/dl unter Ausschluß negativer HWZ)

Kruskal-Wallis-Test

**Ränge**

	Stadium	N	Mittlerer Rang
tAFP1	1,00	87	68,03
	2,00	19	90,47
	3,00	39	108,05
	4,00	13	123,58
	5,00	19	120,79
	Gesamt		177

**Statistik für Test<sup>a,b</sup>**

	tAFP1
Chi-Quadrat	33,214
df	4
Asymptotische Signifikanz	,000

a. Kruskal-Wallis-Test

b. Gruppenvariable: Stadium

Mediantest

**Häufigkeiten**

	Stadium				
	1,00	2,00	3,00	4,00	5,00
tAFP1 > Median	28	9	25	11	15
tAFP1 < = Median	59	10	14	2	4

### Statistik für Test<sup>b</sup>

	tAFP1
N	177
Median	5,2066
Chi-Quadrat	26,796 <sup>a</sup>
df	4
Asymptotische Signifikanz	,000

a. Bei 0 Zellen (,0%) werden weniger als 5 Häufigkeiten erwartet. Die kleinste erwartete Zellenhäufigkeit ist 6,5.

b. Gruppenvariable: Stadium

### Jonckheere-Terpstra-Test<sup>a</sup>

	tAFP1
Anzahl der Stufen in Stadium	5
N	177
Beobachtete J-T-Statistik	7463,500
Mittelwert der J-T-Statistik	5337,000
Standardabweichung der J-T-Statistik	366,795
Standardisierte J-T-Statistik	5,798
Asymptotische Signifikanz (2-seitig)	,000

a. Gruppenvariable: Stadium

Tabelle 66: Mittelwerte der HCG-Halbwertszeit bei Nichtseminomen (primär > 5 U/l)

**Verarbeitete Fälle**

	Fälle					
	Eingeschlossen		Ausgeschlossen		Insgesamt	
	N	Prozent	N	Prozent	N	Prozent
tHCG1 * Stadium	119	100,0%	0	,0%	119	100,0%

**Bericht**

tHCG1

Stadium	Mittelwert	N	Standardabweichung
1,00	1,6946	45	3,3175
2,00	-5,7020	14	46,7431
3,00	2,9102	31	27,7489
4,00	-1,3565	11	26,7767
5,00	33,8452	18	121,1561
Insgesamt	5,7221	119	52,5847

Tabellen 67: Nichtparametrische Tests für die Halbwertszeiten des HCG bei Nichtseminomen (primär > 5 U/l)

Kruskal-Wallis-Test

**Ränge**

	Stadium	N	Mittlerer Rang
tHCG1	1,00	45	49,44
	2,00	14	49,00
	3,00	31	66,19
	4,00	11	82,27
	5,00	18	70,67
	Gesamt		119

**Statistik für Test<sup>a,b</sup>**

	tHCG1
Chi-Quadrat	12,943
df	4
Asymptotische Signifikanz	,012

a. Kruskal-Wallis-Test

b. Gruppenvariable: Stadium

Mediantest

**Häufigkeiten**

		Stadium				
		1,00	2,00	3,00	4,00	5,00
tHCG1	> Median	15	3	19	10	12
	< = Median	30	11	12	1	6

### Statistik für Test<sup>b</sup>

	tHCG1
N	119
Median	1,8261
Chi-Quadrat	20,509 <sup>a</sup>
df	4
Asymptotische Signifikanz	,000

a. Bei 0 Zellen (,0%) werden weniger als 5 Häufigkeiten erwartet. Die kleinste erwartete Zellenhäufigkeit ist 5,5.

b. Gruppenvariable: Stadium

### Jonckheere-Terpstra-Test<sup>a</sup>

	tHCG1
Anzahl der Stufen in Stadium	5
N	119
Beobachtete J-T-Statistik	3280,000
Mittelwert der J-T-Statistik	2633,500
Standardabweichung der J-T-Statistik	208,839
Standardisierte J-T-Statistik	3,096
Asymptotische Signifikanz (2-seitig)	,002

a. Gruppenvariable: Stadium

Tabelle 68: Mittelwerte der Halbwertszeit des HCG bei Seminomen

**Verarbeitete Fälle**

	Fälle					
	Eingeschlossen		Ausgeschlossen		Insgesamt	
	N	Prozent	N	Prozent	N	Prozent
tHCG1 * Stadium	40	100,0%	0	,0%	40	100,0%

**Bericht**

tHCG1

Stadium	Mittelwert	N	Standardabweichung
1,00	1,8941	20	,9184
2,00	,9950	2	,0000
3,00	-4,3160	10	17,5907
4,00	-4,4535	4	6,3003
5,00	-,6262	4	6,0278
Insgesamt	-,5902	40	9,2764

Tabelle 69: Nichtparametrische Tests über die Halbwertszeiten des HCG bei Seminomen (primär > 5,0 U/l)

Kruskal-Wallis-Test

**Ränge**

	Stadium	N	Mittlerer Rang
tHCG1	1,00	20	22,30
	2,00	2	12,50
	3,00	10	22,90
	4,00	4	8,50
	5,00	4	21,50
	Gesamt		40

**Statistik für Test<sup>a,b</sup>**

	tHCG1
Chi-Quadrat	6,086
df	4
Asymptotische Signifikanz	,193

a. Kruskal-Wallis-Test

b. Gruppenvariable: Stadium

Mediantest

**Häufigkeiten**

		Stadium				
		1,00	2,00	3,00	4,00	5,00
tHCG1	> Median	12	0	6	0	2
	< = Median	8	2	4	4	2

### Statistik für Test<sup>b</sup>

	tHCG1
N	40
Median	1,4304
Chi-Quadrat	7,200 <sup>a</sup>
df	4
Asymptotische Signifikanz	,126

- a. Bei 6 Zellen (,0%) werden weniger als 5 Häufigkeiten erwartet. Die kleinste erwartete Zellenhäufigkeit ist 1,0.
- b. Gruppenvariable: Stadium

### Jonckheere-Terpstra-Test<sup>a</sup>

	tHCG1
Anzahl der Stufen in Stadium	5
N	40
Beobachtete J-T-Statistik	228,000
Mittelwert der J-T-Statistik	266,000
Standardabweichung der J-T-Statistik	39,563
Standardisierte J-T-Statistik	-,960
Asymptotische Signifikanz (2-seitig)	,337

- a. Gruppenvariable: Stadium

Tabelle 70: Mittelwerte der HWZ des HCG bei Nichtseminomen (primär > 5,0 U/l und HWZ > 0 Tage)

**Verarbeitete Fälle**

	Fälle					
	Eingeschlossen		Ausgeschlossen		Insgesamt	
	N	Prozent	N	Prozent	N	Prozent
tHCG1 * Stadium	106	100,0%	0	,0%	106	100,0%

**Bericht**

tHCG1

Stadium	Mittelwert	N	Standardabweichung
1,00	2,1776	43	2,2773
2,00	6,3114	13	13,3461
3,00	11,5159	25	18,2089
4,00	6,6309	10	4,1109
5,00	43,5168	15	131,1968
Insgesamt	11,1570	106	50,8152

Tabellen 71: Nichtparametrische Tests für HWZ des HCG bei Nichtseminomen  
(HCG primär > 5,0 U/l und HWZ > 0 Tage)

Kruskal-Wallis-Test

**Ränge**

	Stadium	N	Mittlerer Rang
tHCG1	1,00	43	38,23
	2,00	13	39,69
	3,00	25	67,52
	4,00	10	77,20
	5,00	15	70,07
	Gesamt		106

**Statistik für Test<sup>a,b</sup>**

	tHCG1
Chi-Quadrat	28,725
df	4
Asymptotische Signifikanz	,000

a. Kruskal-Wallis-Test

b. Gruppenvariable: Stadium

Mediantest

**Häufigkeiten**

		Stadium				
		1,00	2,00	3,00	4,00	5,00
tHCG1	> Median	12	3	19	9	10
	< = Median	31	10	6	1	5

### Statistik für Test<sup>b</sup>

	tHCG1
N	106
Median	2,1893
Chi-Quadrat	26,991 <sup>a</sup>
df	4
Asymptotische Signifikanz	,000

a. Bei 0 Zellen (,0%) werden weniger als 5 Häufigkeiten erwartet. Die kleinste erwartete Zellenhäufigkeit ist 5,0.

b. Gruppenvariable: Stadium

### Jonckheere-Terpstra-Test<sup>a</sup>

	tHCG1
Anzahl der Stufen in Stadium	5
N	106
Beobachtete J-T-Statistik	2909,000
Mittelwert der J-T-Statistik	2067,000
Standardabweichung der J-T-Statistik	174,935
Standardisierte J-T-Statistik	4,813
Asymptotische Signifikanz (2-seitig)	,000

a. Gruppenvariable: Stadium

Tabelle 72: Mittelwerte der HWZ des HCG bei Seminomen (primär > 5,0 U/l und HWZ > 0 Tage)

**Verarbeitete Fälle**

	Fälle					
	Eingeschlossen		Ausgeschlossen		Insgesamt	
	N	Prozent	N	Prozent	N	Prozent
tHCG1 * Stadium	32	100,0%	0	,0%	32	100,0%

**Bericht**

tHCG1

Stadium	Mittelwert	N	Standardabweichung
1,00	1,8941	20	,9184
2,00	,9950	2	,0000
3,00	7,5970	6	4,0413
4,00	,9954	2	4,632E-02
5,00	4,5940	2	,0000
Insgesamt	3,0198	32	2,9517

Tabelle 73: Nichtparametrische Tests für die HWZ des HCG bei Seminomen (primär > 5,0 U/l und HWZ > 0 Tage)

Kruskal-Wallis-Test

**Ränge**

	Stadium	N	Mittlerer Rang
tHCG1	1,00	20	14,30
	2,00	2	4,50
	3,00	6	28,17
	4,00	2	4,50
	5,00	2	27,50
	Gesamt		32

**Statistik für Test<sup>a,b</sup>**

	tHCG1
Chi-Quadrat	19,730
df	4
Asymptotische Signifikanz	,001

a. Kruskal-Wallis-Test

b. Gruppenvariable: Stadium

Mediantest

**Häufigkeiten**

		Stadium				
		1,00	2,00	3,00	4,00	5,00
tHCG1	> Median	8	0	6	0	2
	< = Median	12	2	0	2	0

### Statistik für Test<sup>b</sup>

	tHCG1
N	32
Median	2,0824
Chi-Quadrat	12,800 <sup>a</sup>
df	4
Asymptotische Signifikanz	,012

- a. Bei 8 Zellen (,0%) werden weniger als 5 Häufigkeiten erwartet. Die kleinste erwartete Zellenhäufigkeit ist 1,0.
- b. Gruppenvariable: Stadium

### Jonckheere-Terpstra-Test<sup>a</sup>

	tHCG1
Anzahl der Stufen in Stadium	5
N	32
Beobachtete J-T-Statistik	190,000
Mittelwert der J-T-Statistik	144,000
Standardabweichung der J-T-Statistik	26,517
Standardisierte J-T-Statistik	1,735
Asymptotische Signifikanz (2-seitig)	,083

- a. Gruppenvariable: Stadium

Tabelle 74: Häufigkeiten der Stadien nach Halbwertszeiten

Stadium	AFP P neg	%	AFP <3	%	AFP 3,1_4	%	AFP 4,1_5	%	AFP 5,1_6	%	AFP 6,1_7	%	AFP 7,1_9	%	AFP 9,1_12	%	AFP 12,1_142	%
I	6	23	32	80	17	55	12	60	10	47	4	40	4	33	3	18	8	21
II A	2	8	3	7,5	4	13	3	15	5	24	0	0	3	25	1	6	3	8
II B	9	35	1	2,5	5	16	5	25	4	19	1	10	2	17	6	35	16	42
II C	2	8	1	2,5	2	6	0	0	1	5	0	0	3	25	3	18	5	13
III	7	27	3	7,5	3	10	0	0	1	5	5	50	0	0	4	23	6	16
Summen	26		40		31		20		21		10		12		17		38	

Tabellen 75: Berechnungen der Sensitivität, Spezifität, positiver und negativer prädiktiver Werte für unterschiedliche Halbwertszeit-Intervalle des AFP zur Differenzierung der Stadien I und II A der Nichtseminome

AFP-HWZ < 3,0 Tage

Testergebnis	Test		Summe
	positiv	negativ	
Stadium I	32	58	90
Stadium II A	3	19	22
Summe	35	77	112

Prävalenz:	$(a+b)/n$	0,80357143	gerundet 0,80
Sensitivität:	$a/(a+b)$	0,35555556	0,36
Spezifität:	$d/(c+d)$	0,86363636	0,86
Voraussagewert eines positiven Tests:	$a/(a+c)$	0,91428571	0,91
Voraussagewert eines negativen Tests:	$d/(b+d)$	0,24675325	0,25
Anteil richtiger Testresultate (Test-Effizienz):	$(a/(a+c))+d/(b+d)$	1,16103896	1,16
Test-Validität:	Sensitivität+Spezifität	1,21919192	1,22

AFP-HWZ < 4,0 Tage

Testergebnis	Test		Summe
	positiv	negativ	
Stadium I	49	41	90
Stadium II A	7	15	22
Summe	56	56	112

Prävalenz:	$(a+b)/n$	0,80357143	gerundet 0,80
Sensitivität:	$a/(a+b)$	0,54444444	0,54
Spezifität:	$d/(c+d)$	0,68181818	0,68
Voraussagewert eines positiven Tests:	$a/(a+c)$	0,875	0,88
Voraussagewert eines negativen Tests:	$d/(b+d)$	0,26785714	0,27
Anteil richtiger Testresultate (Test-Effizienz):	$(a/(a+c))+d/(b+d)$	1,14285714	1,14
Test-Validität:	Sensitivität+Spezifität	1,22626263	1,23

AFP-HWZ < 5,0 Tage

Testergebnis	Test		Summe
	positiv	negativ	
Stadium I	61	29	90
Stadium II A	10	12	22
Summe	71	41	112

Prävalenz:	$(a+b)/n$	0,80357143	gerundet 0,80
Sensitivität:	$a/(a+b)$	0,67777778	0,68
Spezifität:	$d/(c+d)$	0,54545455	0,55
Voraussagewert eines positiven Tests:	$a/(a+c)$	0,85915493	0,86
Voraussagewert eines negativen Tests:	$d/(b+d)$	0,29268293	0,29
Anteil richtiger Testresultate (Test-Effizienz):	$(a/(a+c))+d/(b+d)$	1,15183786	1,15
Test-Validität:	Sensitivität+Spezifität	1,22323232	1,22

AFP-HWZ < 6,0 Tage

Testergebnis	Test		Summe
	positiv	negativ	
Stadium I	71	19	90
Stadium II A	15	7	22
Summe	86	26	112

Prävalenz:	$(a+b)/n$	0,80357143	gerundet 0,80
Sensitivität:	$a/(a+b)$	0,78888889	0,79
Spezifität:	$d/(c+d)$	0,31818182	0,32
Voraussagewert eines positiven Tests:	$a/(a+c)$	0,8255814	0,83
Voraussagewert eines negativen Tests:	$d/(b+d)$	0,26923077	0,27
Anteil richtiger Testresultate (Test-Effizienz):	$(a/(a+c))+d/(b+d)$	1,09481216	1,09
Test-Validität:	Sensitivität+Spezifität	1,10707071	1,11

AFP-HWZ < 7,0 Tage

Testergebnis	Test		Summe
	positiv	negativ	
Stadium I	75	15	90
Stadium II A	15	7	22
Summe	90	22	112

Prävalenz:	$(a+b)/n$	0,80357143	0,80	gerundet
Sensitivität:	$a/(a+b)$	0,83333333	0,83	
Spezifität:	$d/(c+d)$	0,31818182	0,32	
Voraussagewert eines positiven Tests:	$a/(a+c)$	0,83333333	0,83	
Voraussagewert eines negativen Tests:	$d/(b+d)$	0,31818182	0,32	
Anteil richtiger Testresultate (Test-Effizienz):	$(a/(a+c))+d/(b+d)$	1,15151515	1,15	
Test-Validität:	Sensitivität+Spezifität	1,15151515	1,15	

Tabellen 76: Berechnungen der Sensitivität, Spezifität, positiver und negativer prädiktiver Werte für unterschiedliche Halbwertszeit-Intervalle des AFP zur Differenzierung der Stadien I und II A+II B der Nichtseminome

AFP-HWZ < 3,0 Tage

Testergebnis	Test		Summe
	positiv	negativ	
Stadium I	32	58	90
Stadium II AB	4	58	62
Summe	36	116	152

Prävalenz:	$(a+b)/n$	0,59210526	gerundet 0,59
Sensitivität:	$a/(a+b)$	0,35555556	0,36
Spezifität:	$d/(c+d)$	0,93548387	0,94
Voraussagewert eines positiven Tests:	$a/(a+c)$	0,88888889	0,89
Voraussagewert eines negativen Tests:	$d/(b+d)$	0,5	0,50
Anteil richtiger Testresultate (Test-Effizienz):	$(a/(a+c))+d/(b+d)$	1,38888889	1,39
Test-Validität:	Sensitivität+Spezifität	1,29103943	1,29

AFP-HWZ < 4,0 Tage

Testergebnis	Test		Summe
	positiv	negativ	
Stadium I	49	41	90
Stadium II A/B	13	49	62
Summe	62	90	152

Prävalenz:	$(a+b)/n$	0,59210526	gerundet 0,59
Sensitivität:	$a/(a+b)$	0,54444444	0,54
Spezifität:	$d/(c+d)$	0,79032258	0,79
Voraussagewert eines positiven Tests:	$a/(a+c)$	0,79032258	0,79
Voraussagewert eines negativen Tests:	$d/(b+d)$	0,54444444	0,54
Anteil richtiger Testresultate (Test-Effizienz):	$(a/(a+c))+d/(b+d)$	1,33476703	1,33
Test-Validität:	Sensitivität+Spezifität	1,33476703	1,33

AFP-HWZ < 5,0 Tage

Testergebnis	Test		Summe
	positiv	negativ	
Stadium I	61	29	90
Stadium II AB	21	41	62
Summe	82	70	152

Prävalenz:	$(a+b)/n$	0,59210526	gerundet 0,59
Sensitivität:	$a/(a+b)$	0,67777778	0,68
Spezifität:	$d/(c+d)$	0,66129032	0,66
Voraussagewert eines positiven Tests:	$a/(a+c)$	0,74390244	0,74
Voraussagewert eines negativen Tests:	$d/(b+d)$	0,58571429	0,59
Anteil richtiger Testresultate (Test-Effizienz):	$(a/(a+c))+d/(b+d)$	1,32961672	1,33
Test-Validität:	Sensitivität+Spezifität	1,3390681	1,34

AFP-HWZ < 6,0 Tage

Testergebnis	Test		Summe
	positiv	negativ	
Stadium I	71	19	90
Stadium II AB	30	32	62
Summe	101	51	152

Prävalenz:	$(a+b)/n$	0,59210526	gerundet 0,59
Sensitivität:	$a/(a+b)$	0,78888889	0,79
Spezifität:	$d/(c+d)$	0,51612903	0,52
Voraussagewert eines positiven Tests:	$a/(a+c)$	0,7029703	0,70
Voraussagewert eines negativen Tests:	$d/(b+d)$	0,62745098	0,63
Anteil richtiger Testresultate (Test-Effizienz):	$(a/(a+c))+d/(b+d)$	1,33042128	1,33
Test-Validität:	Sensitivität+Spezifität	1,30501792	1,31

AFP-HWZ < 7,0 Tage

Testergebnis	Test		Summe
	positiv	negativ	
Stadium I	75	15	90
Stadium II AB	31	31	62
Summe	106	46	152

Prävalenz:	$(a+b)/n$	0,59210526	gerundet 0,59
Sensitivität:	$a/(a+b)$	0,83333333	0,83
Spezifität:	$d/(c+d)$	0,5	0,50
Voraussagewert eines positiven Tests:	$a/(a+c)$	0,70754717	0,71
Voraussagewert eines negativen Tests:	$d/(b+d)$	0,67391304	0,67
Anteil richtiger Testresultate (Test-Effizienz):	$(a/(a+c))+d/(b+d)$	1,38146021	1,38
Test-Validität:	Sensitivität+Spezifität	1,33333333	1,33

Tabellen 77: Berechnungen der Sensitivität, Spezifität, positiver und negativer prädiktiver Werte für unterschiedliche Halbwertszeit-Intervalle des HCG zur Differenzierung der Stadien I und II A+II B der Nichtseminome

HCG-HWZ < 1,0 Tage

Testergebnis	Test		Summe
	positiv	negativ	
Stadium I	11	32	43
Stadium II A	2	11	13
Summe	13	43	56

Prävalenz:	$(a+b)/n$	0,76785714	gerundet 0,77
Sensitivität:	$a/(a+b)$	0,25581395	0,26
Spezifität:	$d/(c+d)$	0,84615385	0,85
Voraussagewert positiven Tests:	eines $a/(a+c)$	0,84615385	0,85
Voraussagewert negativen Tests:	eines $d/(b+d)$	0,25581395	0,26
Anteil Testresultate Effizienz):	richtiger (Test- $(a/(a+c))+d/(b+d)$ )	1,1019678	1,10
Test-Validität:	Sensitivität+Spezifität	1,1019678	1,10

HCG-HWZ < 1,5 Tage

Testergebnis	Test		Summe
	positiv	negativ	
Stadium I	20	23	43
Stadium II A	8	5	13
Summe	28	28	56

Prävalenz:	$(a+b)/n$	0,76785714	gerundet 0,77
Sensitivität:	$a/(a+b)$	0,46511628	0,47
Spezifität:	$d/(c+d)$	0,38461538	0,38
Voraussagewert positiven Tests:	eines $a/(a+c)$	0,71428571	0,71
Voraussagewert negativen Tests:	eines $d/(b+d)$	0,17857143	0,18
Anteil Testresultate Effizienz):	richtiger (Test- $(a/(a+c))+d/(b+d)$ )	0,89285714	0,89
Test-Validität:	Sensitivität+Spezifität	0,84973166	0,85

HCG-HWZ < 2,0 Tage

Testergebnis	Test		Summe
	positiv	negativ	
Stadium I	30	13	43
Stadium II A	10	3	13
Summe	40	16	56

Prävalenz:	$(a+b)/n$	0,76785714	gerundet 0,77
Sensitivität:	$a/(a+b)$	0,69767442	0,70
Spezifität:	$d/(c+d)$	0,23076923	0,23
Voraussagewert positiven Tests:	eines $a/(a+c)$	0,75	0,75
Voraussagewert negativen Tests:	eines $d/(b+d)$	0,1875	0,19
Anteil Testresultate Effizienz):	richtiger (Test- $(a/(a+c))+d/(b+d)$ )	0,9375	0,94
Test-Validität:	Sensitivität+Spezifität	0,92844365	0,93

HCG-HWZ < 2,5 Tage

Testergebnis	Test		Summe
	positiv	negativ	
Stadium I	34	9	43
Stadium II A	10	3	13
Summe	44	12	56

Prävalenz:	$(a+b)/n$	0,76785714	gerundet 0,77
Sensitivität:	$a/(a+b)$	0,79069767	0,79
Spezifität:	$d/(c+d)$	0,23076923	0,23
Voraussagewert positiven Tests:	eines $a/(a+c)$	0,77272727	0,77
Voraussagewert negativen Tests:	eines $d/(b+d)$	0,25	0,25
Anteil Testresultate Effizienz):	richtiger (Test- $(a/(a+c))+d/(b+d)$ )	1,02272727	1,02
Test-Validität:	Sensitivität+Spezifität	1,02146691	1,02

HCG-HWZ < 1,0 Tage

Testergebnis	Test		Summe
	positiv	negativ	
Stadium I	11	32	43
Stadium > I	4	59	63
Summe	15	91	106

Prävalenz:	$(a+b)/n$	0,40566038	gerundet 0,41
Sensitivität:	$a/(a+b)$	0,25581395	0,26
Spezifität:	$d/(c+d)$	0,93650794	0,94
Voraussagewert positiven Tests:	eines $a/(a+c)$	0,73333333	0,73
Voraussagewert negativen Tests:	eines $d/(b+d)$	0,64835165	0,65
Anteil Testresultate Effizienz):	richtiger (Test- $(a/(a+c))+d/(b+d)$ )	1,38168498	1,38
Test-Validität:	Sensitivität+Spezifität	1,19232189	1,19

HCG-HWZ < 1,5 Tage

Testergebnis	Test		Summe
	positiv	negativ	
Stadium I	20	23	43
Stadium > I	15	48	63
Summe	35	71	106

Prävalenz:	$(a+b)/n$	0,40566038	gerundet 0,41
Sensitivität:	$a/(a+b)$	0,46511628	0,47
Spezifität:	$d/(c+d)$	0,76190476	0,76
Voraussagewert positiven Tests:	eines $a/(a+c)$	0,57142857	0,57
Voraussagewert negativen Tests:	eines $d/(b+d)$	0,67605634	0,68
Anteil Testresultate Effizienz):	richtiger (Test- $(a/(a+c))+d/(b+d)$ )	1,24748491	1,25
Test-Validität:	Sensitivität+Spezifität	1,22702104	1,23

HCG-HWZ < 2,0 Tage

Testergebnis	Test		Summe
	positiv	negativ	
Stadium I	30	13	43
Stadium > I	20	43	63
Summe	50	56	106

Prävalenz:	$(a+b)/n$	0,40566038	gerundet 0,41
Sensitivität:	$a/(a+b)$	0,69767442	0,70
Spezifität:	$d/(c+d)$	0,68253968	0,68
Voraussagewert positiven Tests:	eines $a/(a+c)$	0,6	0,60
Voraussagewert negativen Tests:	eines $d/(b+d)$	0,76785714	0,77
Anteil Testresultate Effizienz):	richtiger (Test- $(a/(a+c))+d/(b+d)$ )	1,36785714	1,37
Test-Validität:	Sensitivität+Spezifität	1,3802141	1,38

HCG-HWZ < 2,5 Tage

Testergebnis	Test		Summe
	positiv	negativ	
Stadium I	34	9	43
Stadium > I	24	39	63
Summe	58	48	106

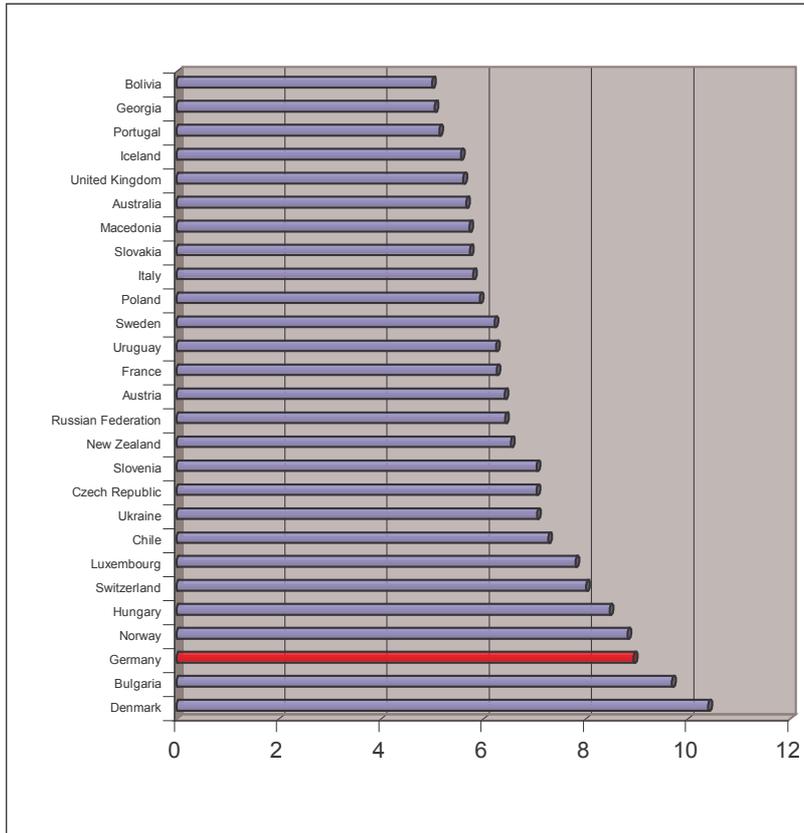
Prävalenz:	$(a+b)/n$	0,40566038	gerundet 0,41
Sensitivität:	$a/(a+b)$	0,79069767	0,79
Spezifität:	$d/(c+d)$	0,61904762	0,62
Voraussagewert positiven Tests:	eines $a/(a+c)$	0,5862069	0,59
Voraussagewert negativen Tests:	eines $d/(b+d)$	0,8125	0,81
Anteil Testresultate Effizienz):	richtiger (Test- $(a/(a+c))+d/(b+d)$ )	1,3987069	1,40
Test-Validität:	Sensitivität+Spezifität	1,40974529	1,41

Tabelle 78: Falsch-positive Tumormarker

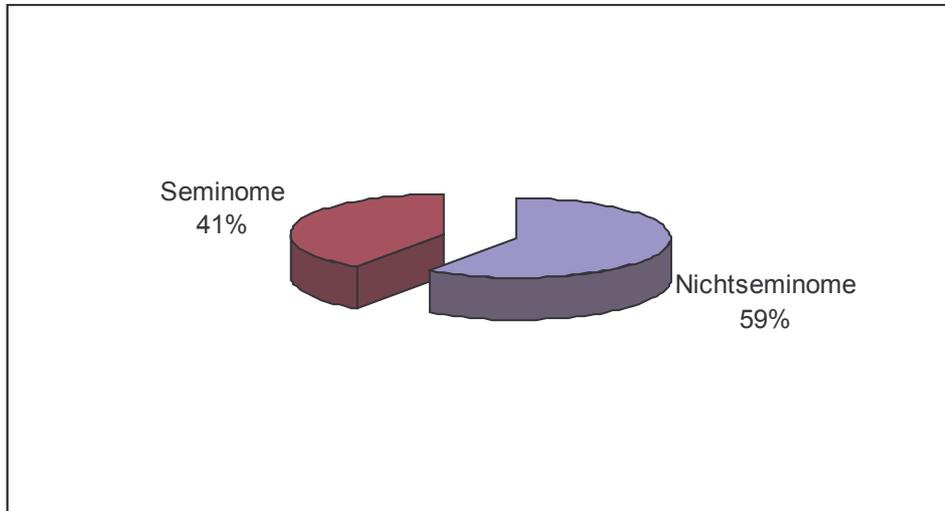
Erkrankung:	Diagnostik:
AFP und HCG	
Gonadale Keimzelltumore	Hodentumordiagnostik
Extragonadale Keimzelltumore	Sono, CT-Schädel/Hals/Thorax/Adomen/Becken
Intracraniale Keimzelltumore	NMR Schädel(speziell infraselläre/pineale region/ 3. Ventrikel)
Hepatozelluläres Karzinom	CT/Sono/Labor
Gastrointestinale Tumore - Magen- - Kolorektal- - Gallengangs- - Pankreas-Karzinome - Adeno-Ca. - Inselzell-Ca.	Gastroskopie, Koloskopie, i.v.-Cholangiogramm, ERCP, CT, Laborkonstellation, spez. Marker (z.B. CA 19-9)
Bronchial-Ca.	Rö.-Thorax, Bronchoskopie, CT
heterophile Antikörper	Titerverlaufskontrolle, Assay-Wechsel (polyklonal/monoklonal), Probenverdünnung zur Prüfung der Linearität, Trennung des Serums auf einer Protein-A-Säule in eine immunglobulinfreie und eine immunglobulinhaltige Fraktion und Konzentrationsbestimmung des Markers, Suche nach heterophilen AK
AFP:	
Benigne Lebererkrankungen - Hepatitis - Leberzirrhose	Serologie, Leberfunktionsparameter. Sonografie, CT
Louis-Bar-Syndrom Wiskott-Aldrich-Syndrom Chediak-Higashi-Syndrom	Anamnese, Befund ( somatische Anomalien) Immunstatus, Immun-Elektrophorese
Kongenitale Tyrosinämie	Tyrosin i. Serum
HCG:	
Dünndarm-Tumore	Sonografie, MDDP, ERCP, CT
Urothel-Ca.	Sonografie, Urinzytologie, AUG, UC, CEA
Nieren-Ca.	Sonografie, AUG, CT, Angiografie
Mamma-Ca.	Palpation, Sonografie, Mammografie
Plasmozytom	Elektrophorese, Immunelektrophorese, Knochenmarkszytologie, CT
LH-Kreuzreaktion	LH, Testosteron-Test
Marihuana-Konsum	Anamnese, drug-screening

## 10 Grafiken:

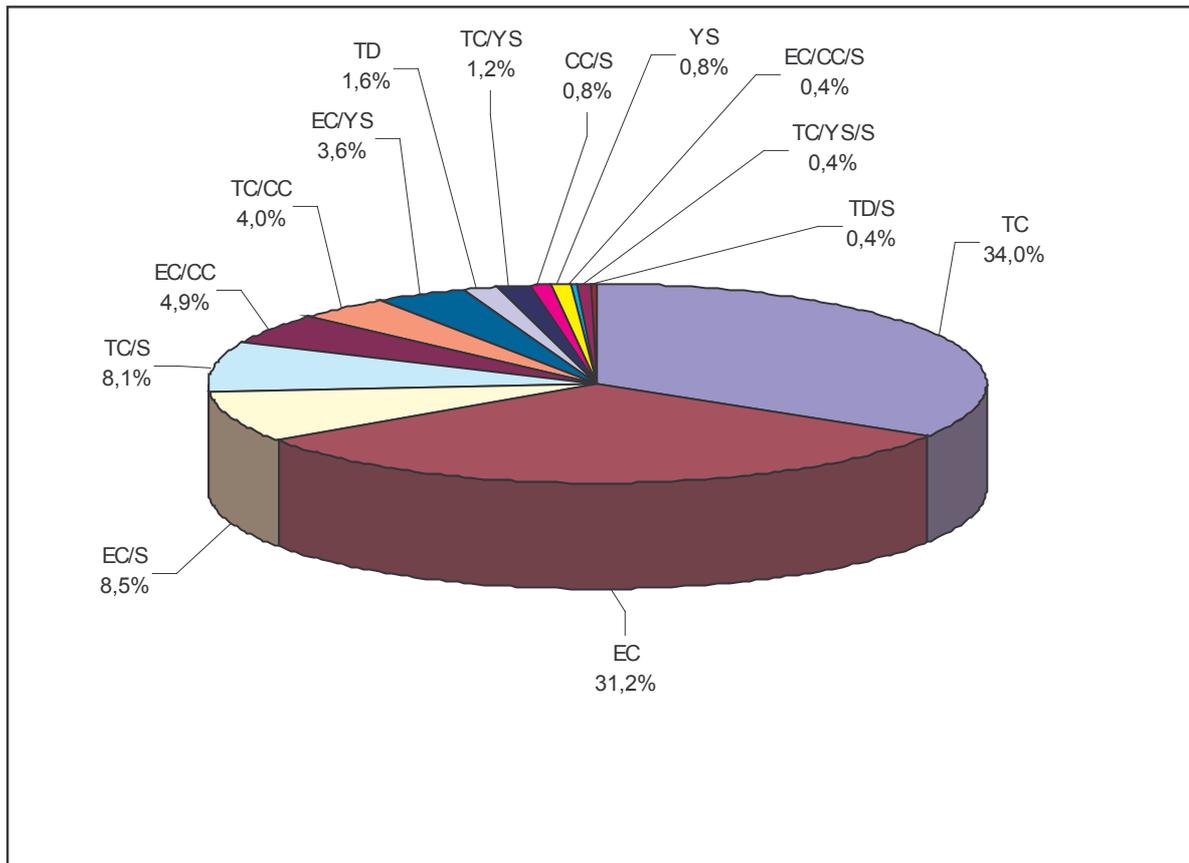
Grafik 1: Inzidenzen von Hodentumoren weltweit (IARC)



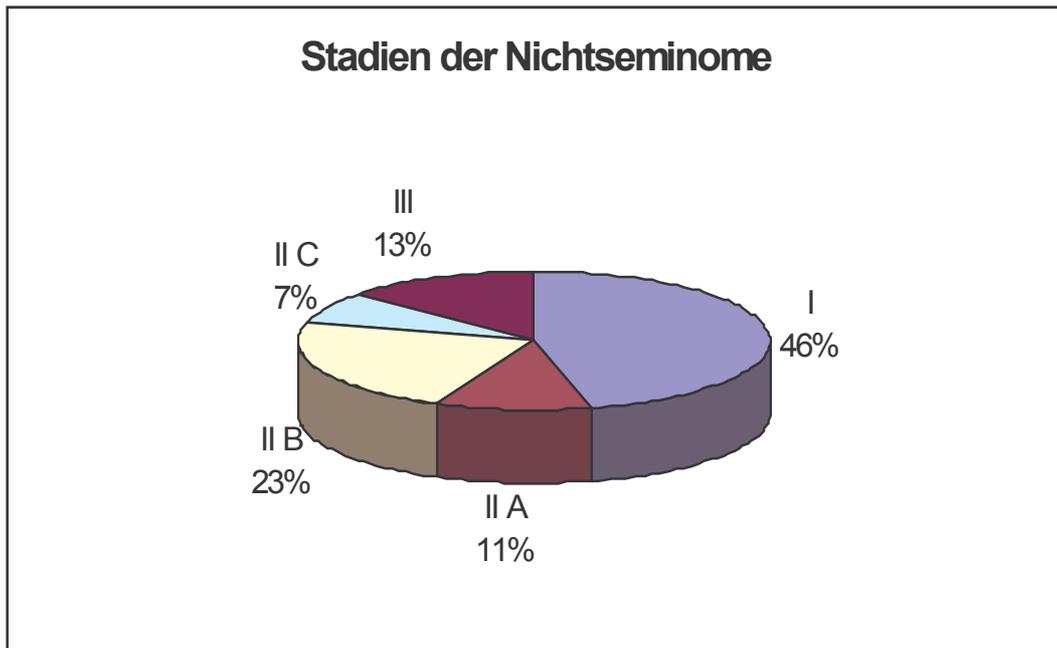
Grafik 2: Histologische Verteilung der Tumore (Nichtseminome / Seminome):



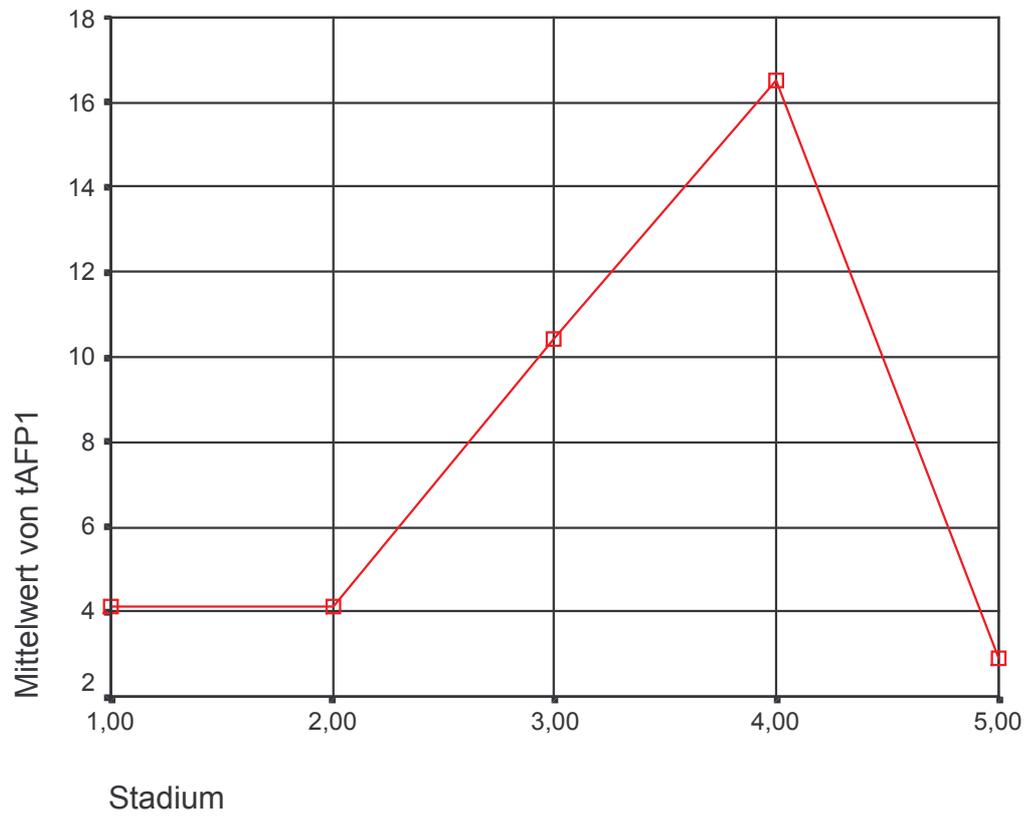
Grafik 3: Verteilung der Subtypen der Nichtseminome



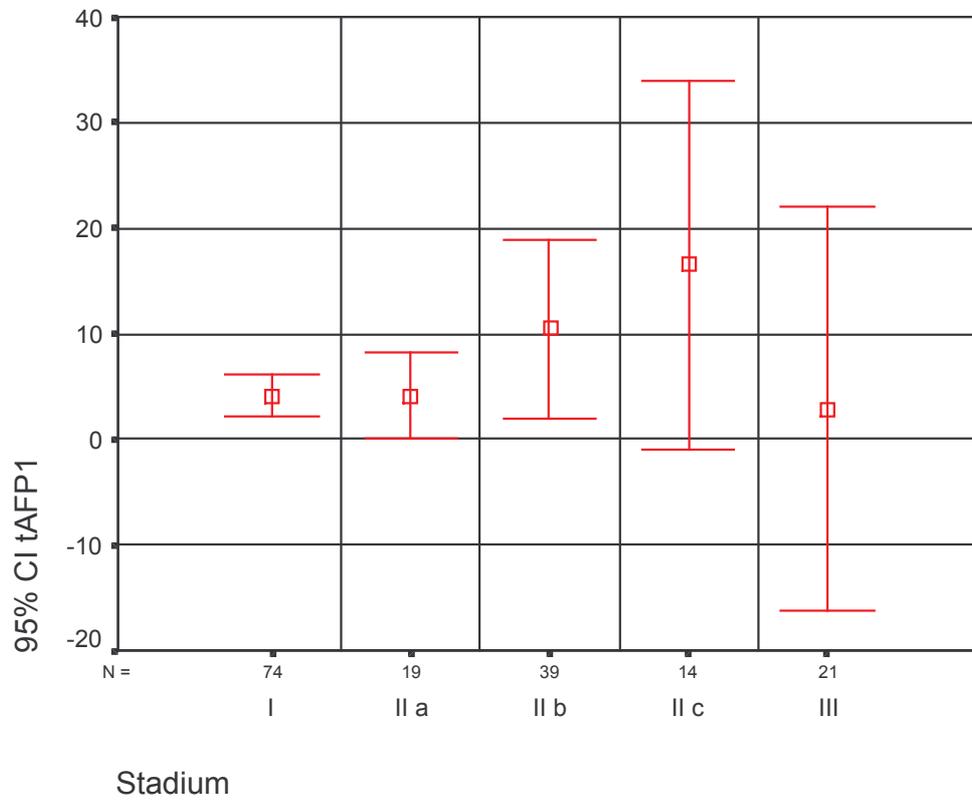
Grafik 4: Verteilung der Stadien der Nichtseminome



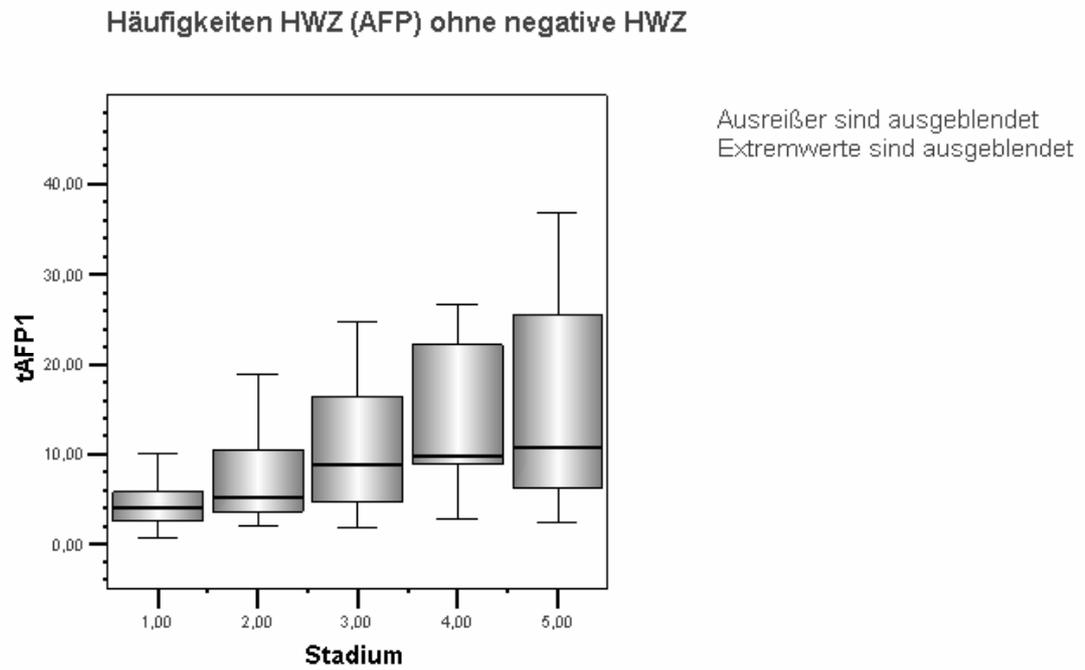
Grafik 5: Mittelwert-Diagramm: Halbwertszeiten des AFP bei Nichtseminomen (primär > 5,0 ng/dl):



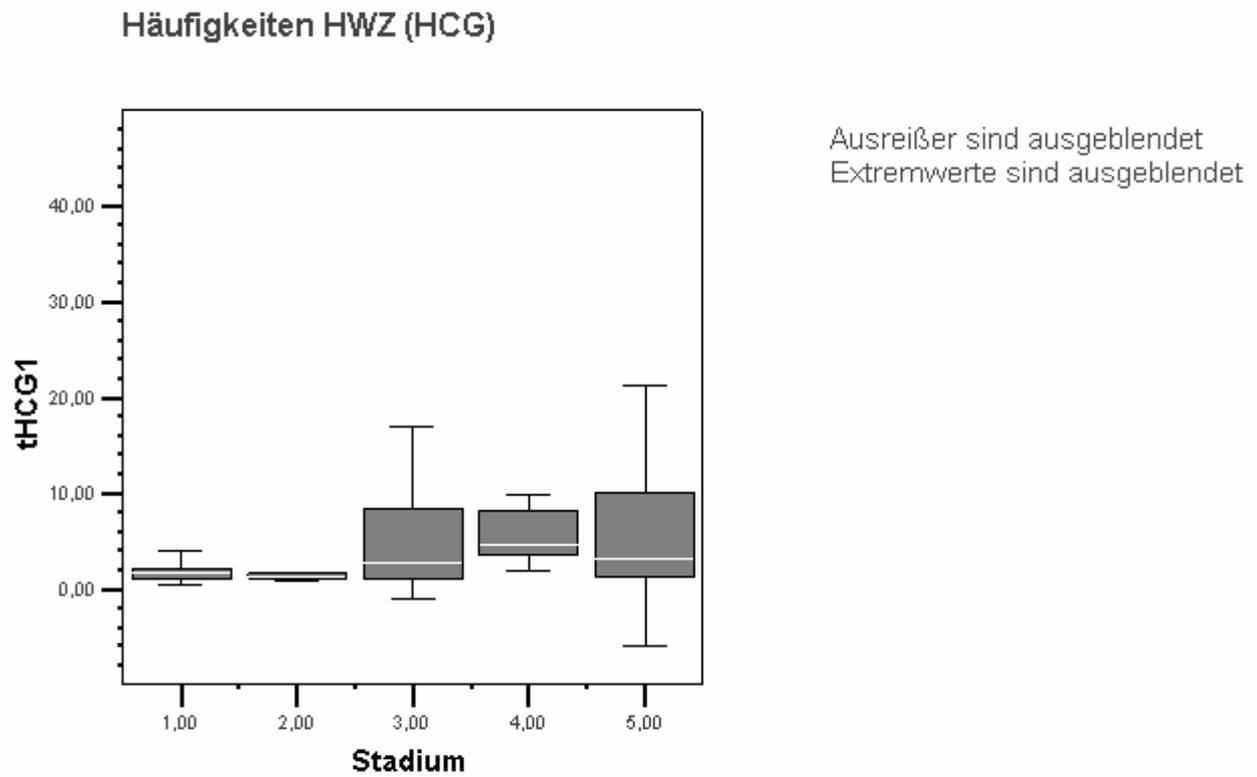
Grafik 6: Fehlerbalken-Diagramm Halbwertszeiten AFP Nichtseminome (AFP primär > 5,0 ng/dl)



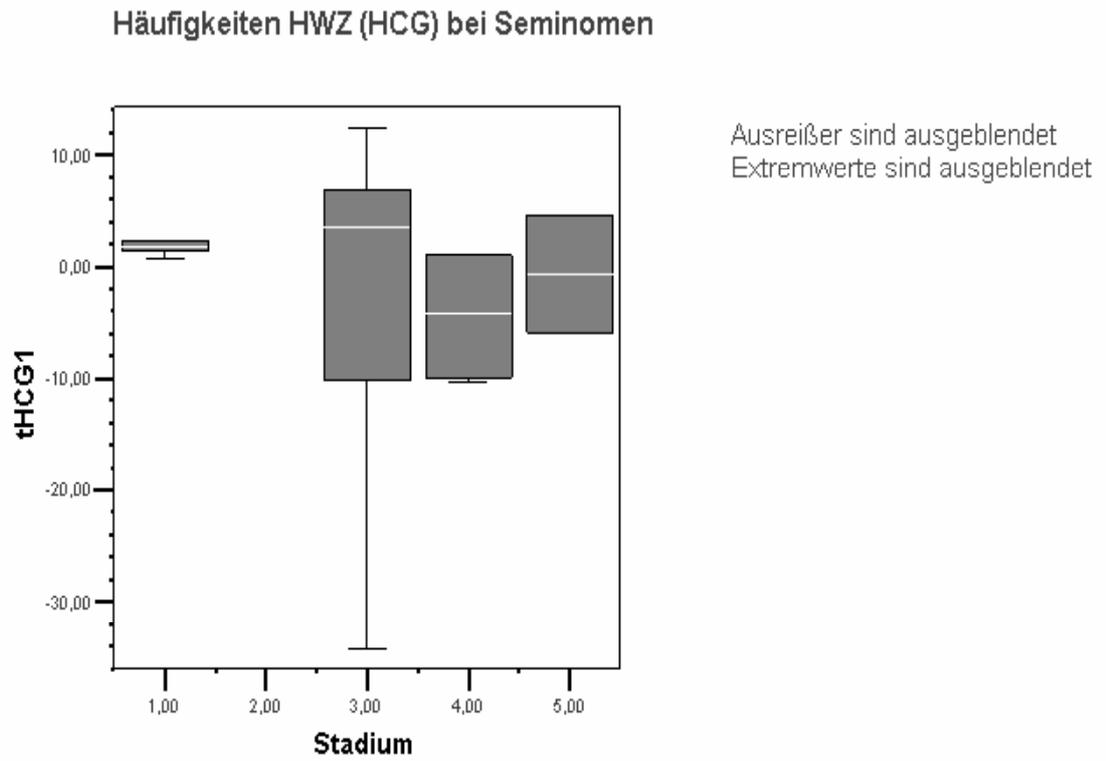
Grafik 7: Boxplot der Häufigkeiten der HWZ des AFP bei den verschiedenen Stadien bei Nichtseminomen (AFP primär > 5,0 ng/dl, negative HWZ ausgeschlossen)



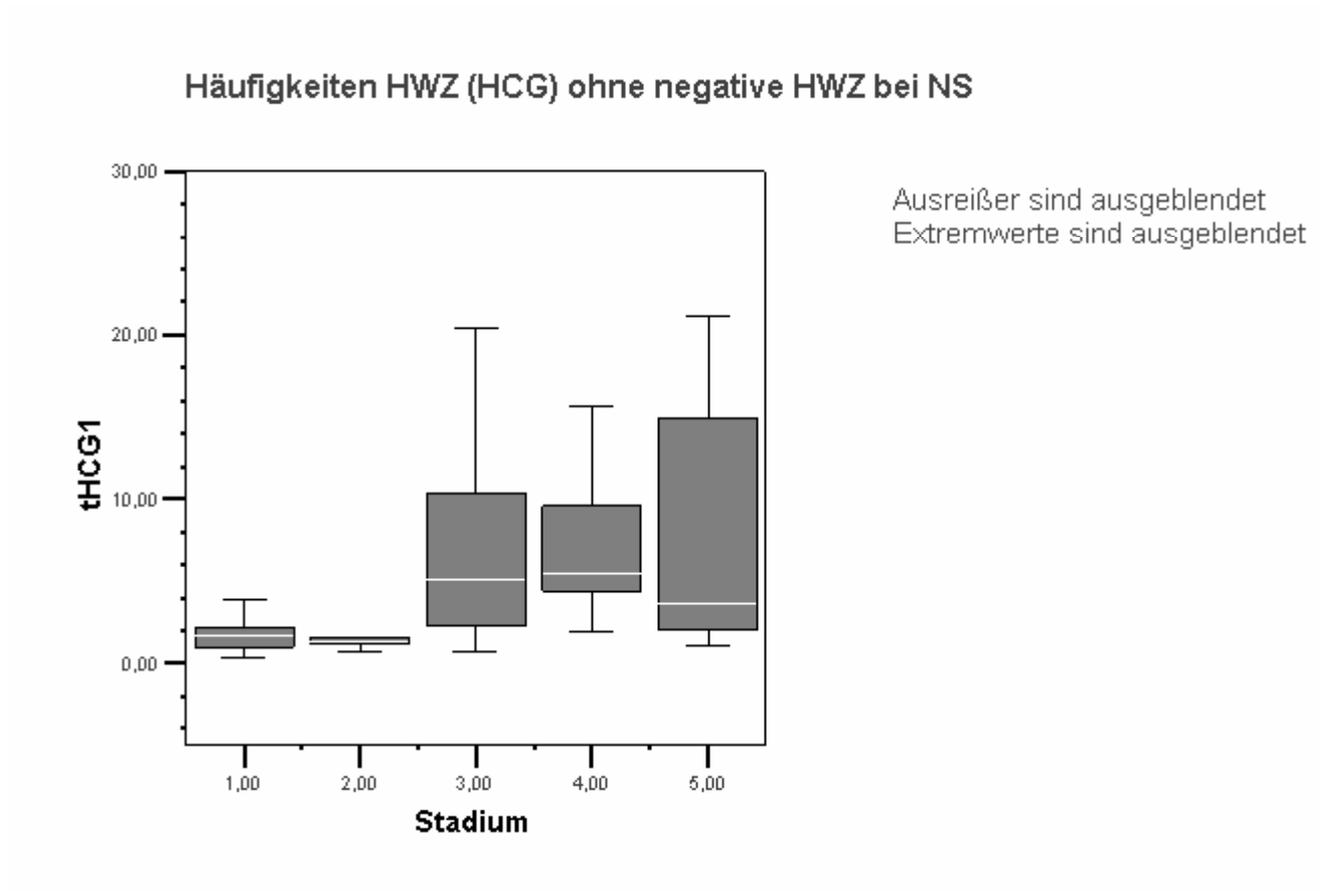
Grafik 8: Interaktive Grafik der Halbwertszeiten des HCG bei Nichtseminomen (primär > 5 U/l)



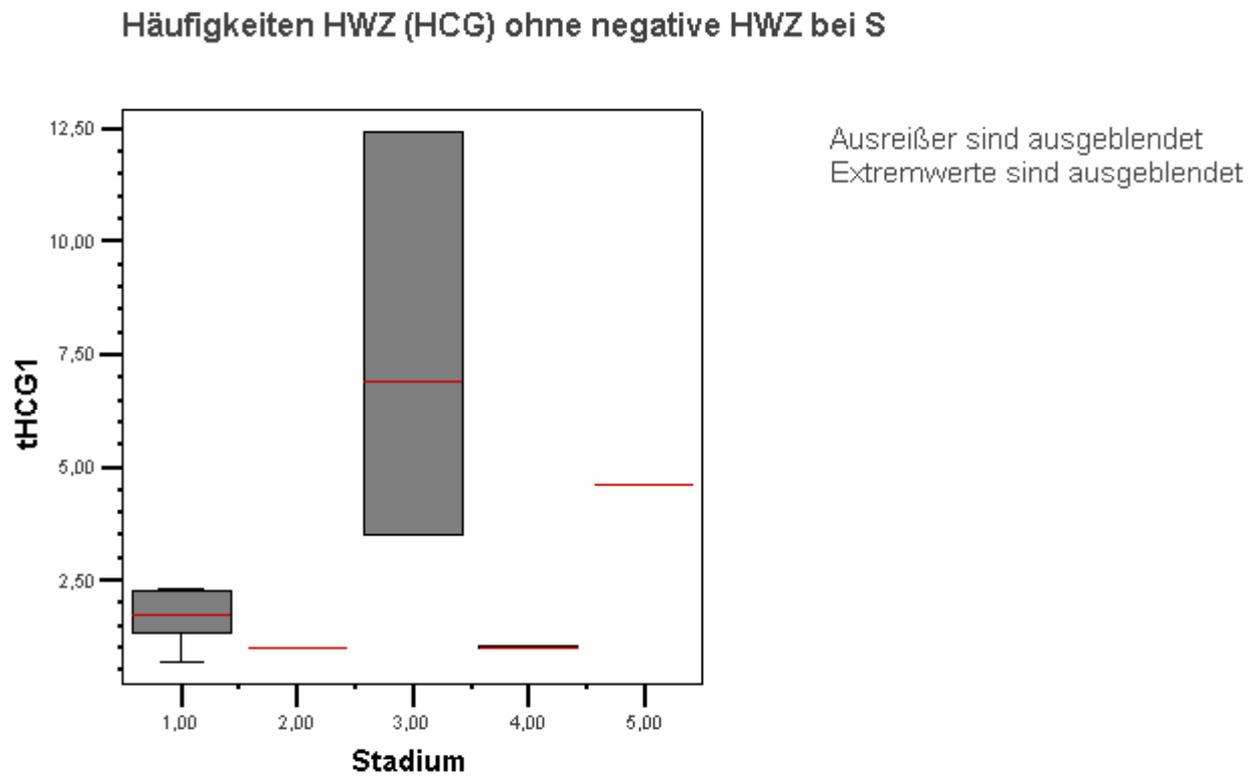
Grafik 9: HWZ der HCG-Werte bei Seminomen



Grafik 10: Halbwertszeiten des HCG bei Nichtseminomen (primär > 5,0 U/l, HWZ > 0 Tage)



Grafik 11: Halbwertszeiten des HCG bei Seminomen (primär > 5,0 U/l, HWZ > 0 Tage)



Grafik 12: ROC-Kurve für die AFP-Halbwertszeiten der Nichtseminome im Stadium I

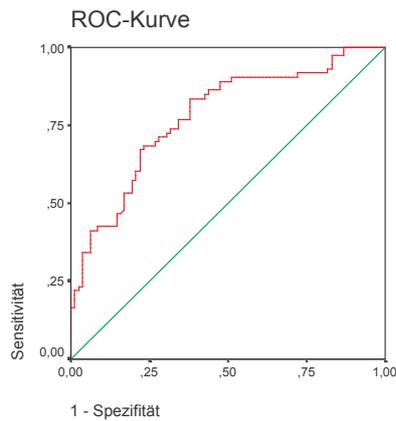
### ROC-Kurve: Variable: AFP-HWZ; Zustand: Stadium I

#### Verarbeitete Fälle

Stadium <sup>b</sup>	Gültige N (listenweise)
Positiv <sup>a</sup>	73
Negativ	82

Kleinere Werte der Variable(n) für das Testergebnis deuten stärker auf einen positiven Ist-Zustand hin.

- a. Der positive Ist-Zustand ist 1,00.
- b. Bei der bzw. den Variable(n) für das Testergebnis: tAFP1 liegt mindestens eine Bindung zwischen der positiven und der negativen Ist-Zustandsgruppe vor.



#### Fläche unter der Kurve

Variable(n) für Testergebnis: tAFP1

Fläche	Standardfehler <sup>a</sup>	Asymptotische Signifikanz <sup>b</sup>	Asymptotisches 95% Konfidenzintervall	
			Untergrenze	Obergrenze
,778	,037	,000	,705	,851

- a. Unter der nichtparametrischen Annahme
- b. Nullhypothese: Wahrheitsfläche = 0.5

Grafik 13: ROC-Kurve für die AFP-Halbwertszeiten der Nichtseminome im Stadium II A

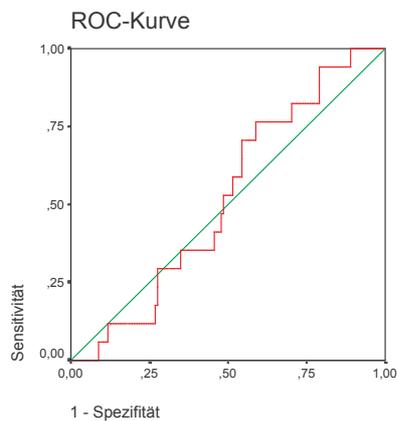
### ROC-Kurve: Variable AFP-HWZ; Zustand Stadium II a

#### Verarbeitete Fälle

Stadium	Gültige N (listenweise)
Positiv <sup>a</sup>	17
Negativ	138

Kleinere Werte der Variable(n) für das Testergebnis deuten stärker auf einen positiven Ist-Zustand hin.

a. Der positive Ist-Zustand ist 2,00.



#### Fläche unter der Kurve

Variable(n) für Testergebnis: tAFP1

Fläche	Standardfehler <sup>a</sup>	Asymptotische Signifikanz <sup>b</sup>	Asymptotisches 95% Konfidenzintervall	
			Untergrenze	Obergrenze
,520	,063	,783	,398	,643

a. Unter der nichtparametrischen Annahme

b. Nullhypothese: Wahrheitsfläche = 0.5

Grafik 14: ROC-Kurve für die AFP-Halbwertszeiten der Nichtseminome im Stadium II B

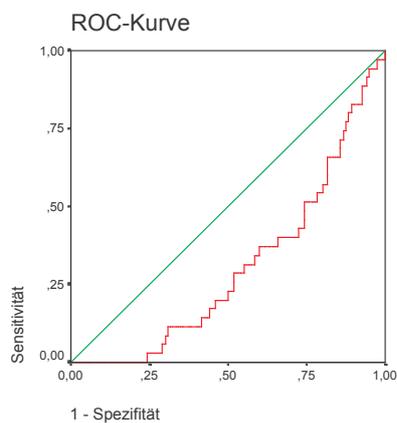
## ROC-Kurve: Variable AFP-HWZ; Zustand IIb

### Verarbeitete Fälle

Stadium	Gültige N (listenweise)
Positiv <sup>a</sup>	35
Negativ	120

Kleinere Werte der Variable(n) für das Testergebnis deuten stärker auf einen positiven Ist-Zustand hin.

a. Der positive Ist-Zustand ist 3,00.



### Fläche unter der Kurve

Variable(n) für Testergebnis: tAFP1

Fläche	Standardfehler <sup>a</sup>	Asymptotische Signifikanz <sup>b</sup>	Asymptotisches 95% Konfidenzintervall	
			Untergrenze	Obergrenze
,305	,046	,000	,215	,396

a. Unter der nichtparametrischen Annahme

b. Nullhypothese: Wahrheitsfläche = 0.5

Grafik 15: ROC-Kurve für die AFP-Halbwertszeiten der Nichtseminome im Stadium III

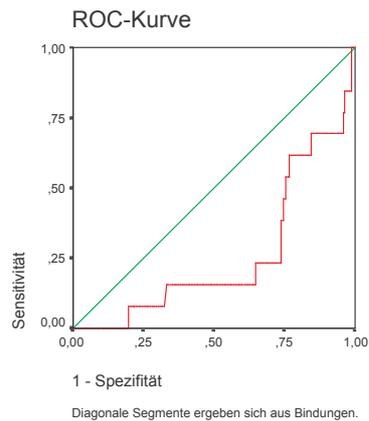
### ROC-Kurve Variable AFP-HWZ; Zustand Stadium III

#### Verarbeitete Fälle

Stadium <sup>b</sup>	Gültige N (listenweise)
Positiv <sup>a</sup>	13
Negativ	142

Kleinere Werte der Variable(n) für das Testergebnis deuten stärker auf einen positiven Ist-Zustand hin.

- a. Der positive Ist-Zustand ist 4,00.
- b. Bei der bzw. den Variable(n) für das Testergebnis: tAFP1 liegt mindestens eine Bindung zwischen der positiven und der negativen Ist-Zustandsgruppe vor.



#### Fläche unter der Kurve

Variable(n) für Testergebnis: tAFP1

Fläche	Standardfehler <sup>a</sup>	Asymptotische Signifikanz <sup>b</sup>	Asymptotisches 95% Konfidenzintervall	
			Untergrenze	Obergrenze
,257	,069	,004	,123	,391

- a. Unter der nichtparametrischen Annahme
- b. Nullhypothese: Wahrheitsfläche = 0.5

## 11 Literaturverzeichnis:

1. Aass N; Fosså SD; Høst H (1992): Acute and subacute side effects due to infra-diaphragmatic radiotherapy for testicular cancer: a prospective study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 22: 1057-1064
2. Albers P (1997): Diagnostik und Therapie von Hodentumoren. *Urologe A*; 36(4):387-96
3. Albers P; Siener R; Hartmann M; Weinknecht S; Schulze H; Rebmann U; Kuczyk M; deRiese W; Loy V; Bierhoff E; Wittekind C (1999): Risk factors for relapse in stage I non-seminomatous germ-cell tumors: preliminary results of the German Multicenter Trial. German Testicular Cancer Study Group. *Int J Cancer*. 1999 Dec 10;83(6):828-30.
4. Albers P; Bender H; Yilmaz H; Schoeneich G; Biersack HJ; Mueller SC (1999): Positron emission tomography in the clinical staging of patients with Stage I and II testicular germ cell tumors. *Urology*;53(4):808-11
5. Albers P; Bierhoff E; Neu D; Fimmers R; Wernert N; Muller SC (1997): MIB-1 immunohistochemistry in clinical stage I nonseminomatous testicular germ cell tumors predicts patients at low risk for metastasis. *Cancer* ;79(9):1710-6
6. Albers P; Burger RA; Braun MH; Fichtner J; Fisch M; Stockle M (1997): Automated image analysis DNA cytometry to predict the pathological stage in clinical stage I nonseminomatous testicular germ cell tumors. *Eur Urol* 1997;31(3):356-9
7. Albers P; Miller GA; Orazi A; Ulbright TM; Albers J; Donohue JP; Foster RS (1995): Immunohistochemical assessment of tumor proliferation and volume of embryonal carcinoma identify patients with clinical stage A nonseminomatous testicular germ cell tumor at low risk for occult metastasis. *Cancer* 1995 Feb 1;75(3):844-50

8. Albers P; Orazi A; Ulbright TM; Miller GA; Haidar JH; Donohue JP; Foster RS (1995): Prognostic significance of immunohistochemical proliferation markers (Ki-67/MIB-1 and proliferation-associated nuclear antigen), p53 protein accumulation, and neovascularization in clinical stage A nonseminomatous testicular germ cell tumors. *Mod Pathol*; 8(5):492-7
  
9. Albers P; Siener R; Hartmann M; Weinknecht S; Schulze H; Rebmann U; Kuczyk M; deRiese W; Loy V; Bierhoff E; Wittekind C (1999): Risk factors for relapse in stage I non-seminomatous germ-cell tumors: preliminary results of the German Multicenter Trial. German Testicular Cancer Study Group. *Int J Cancer*; 83(6):828-30
  
10. Albers P; Ulbright TM; Albers J; Miller GA; Foster RS; Donohue JP (1995): Neue Parameter zur Vorhersage des pathologischen Stadiums bei nichtseminomatösen Hodentumoren im klinischen Stadium I. *Urologe A* ; 34(4):316-23
  
11. Albers P; Ulbright TM; Albers J; Miller GA; Orazi A; Crabtree WN; Baniel J; Reister T; Sidner RA; Foster RS; Donohue JP (1996): Tumor proliferative activity is predictive of pathological stage in clinical stage A nonseminomatous testicular germ cell tumors. *J Urol*; 155(2):579-86
  
12. Ami-Sidi A; Lange PH; Fraley EE (1986): Staging of testicular cancer. In: Javadpour N: Principles and management of testicular cancer. Georg-Thieme-Verlag, Stuttgart-New York
  
13. Arbeitsgemeinschaft Urologische Onkologie (AUO) der Deutschen Krebsgesellschaft - Organkommission Hodentumoren -, Therapieoptimierungsversuch beim nichtseminomatösen Hodentumor im klinischen Stadium I: Adjuvante Chemotherapie (1 x PEB) vs modifizierte RLA; modifizierte RLA vs risikoadaptierte Therapie (hohes Rezidivrisiko: 2 x PEB, geringes Risiko: Surveillance). Protokollversion vom 06. Juli 1995.

14. Azumagawa K; Mimaki T; Tanohue H; Mino M (1993): Mature teratoma arising from intra-abdominal contralateral undescended testis in an infant: a case report. *Eur J Pediatr* 152: 893-895
15. Bagshaw KD; Begent RHJ (1983): Staging, markers and prognostic factors. *Clin int Oncol* 2: 159-81
16. Bajorin DF; Bosl GJ (1992): The use of serum tumor markers in the prognosis and treatment of germ cell tumors. In: De Vita VT; Hellman S; Rosenberg SA; eds. *Principles and practice of oncology. PPO Update Ed.*, 1992; 6 (1): 1-11
17. Bamberg M; Schmidberger H; Meisner C; Classen J; Souchon R; Weinknecht S; Schorcht J; Walter F; Engenhardt-Cabillic R; Schulz U; Born H; Flink M (1999): Radiotherapy for stages I and IIA/B testicular seminoma. *Int J Cancer*. 1999 Dec 10;83(6):823-7.
18. Bassetto MA; Francheschi T; Lenotti M; Parise G; Pancheri F; Sabbioni R; Zaninelli M; Cetto GL (1994): AFP and HCG in germ cell tumors. *Int J Biol Markers*, 9: 29-32
19. Bassetto MA; Pasini F; Franceschi T et al (1995) Extragonadal germ cell tumour: a clinical study. *Anticancer Res* 1995;15:2751-4
20. Bender H; Schomburg A; Albers P; Ruhlmann J; Biersack HJ (1997): Possible role of FDG-PET in the evaluation of urologic malignancies. *Anticancer Res*; 17(3B):1655-60
21. Berger Y; Srinivas V; Haydu S; Herr HV (1985): Epidermoid cysts of the testis: role of conservative surgery. *J Urol* 134: 962-963
22. Berthelsen JG; Skakkebaek NE (1983) Gonadal function in men with testis cancer. *Fertil Steril* 43: 451
23. Berthelsen JG; NE Skakkebaek (1981): Distribution of carcinoma-in-situ in testes from infertile men. *Int. J. Androl. (Kbh.) Suppl* 4: 172

24. Berthelsen-JG; Skakkebaek-NE (1981): Value of testicular biopsy in diagnosing carcinoma in situ testis. *Scand J Urol Nephrol* (1981) 15, 165-168
25. Birch E; Williams S; Cone A (1986): Prognostic factors for favorable outcome in disseminated germ cell tumors. *J Clin Oncol* 4: 400-407
26. Blaschke C (1994): Retrospektive Studie über Therapie und Verlauf bei Patienten mit Seminomen. Inaugural-Dissertation, WWU Münster
27. Blough RI; Heerema NA; Albers P; Foster RS (1998): Fluorescence in situ hybridization on nuclei from paraffin-embedded tissue in low stage pure embryonal carcinoma of the testis. *J Urol*; 159(1):240-4
28. Boden G; Gibb R (1951): Radiotherapy and testicular neoplasms. *Lancet* 2: 1195-1197
29. Böhm E; Walz PH; Tan KH (1993): Eine Kombination von spermatozytischem und klassischem Seminom, reifem Teratom und Carcinoma in situ des Hodens. *Zentralbl Pathol* 139: 255-260.
30. Böhmer T; Pottek T; Büttner H; Hartmann M (1997): Endocrinological Disturbancies in Germ Cell Tumour Patients: Comparison of Hormone Levels and Kinetics in Peripheral and Testicular Vein Blood. *Adv Exp Med Biol* (1997): 424: 75
31. Bokemeyer C; Nowak P; Haupt A et al (1997): Treatment of brain metastases in patients with testicular cancer. *J Clin Oncol* 1997;15:1449-54
32. Bombardieri E; Pizzocaro G; Seregini E; Castellani MR; Cozzi A; Buraggi GL (1989): I marcatori circolanti dei tumori germinali del testicolo. In: Veronesi U, Pizzocaro G; Pisani E; Santoro A; eds. *I tumori genito-urinari*. Milano: Casa Editrice Ambrosiana: 263-74
33. Boring C; Squires TS; Tong T (1993) *Cancer Statistics, 1993*, 43: 7-26

34. Bosl GJ; Geller NL; Bajorin D (1988): A randomized trial of etoposide + cisplatin versus bleomycin + cisplatin + cyclophosphamide + actinomycin D in patients with good-prognosis germ-cell tumors. *J Clin Oncol* 6: 1231-8
35. Bosl GJ; Head MD (1994): Serum tumor marker half-life during chemotherapy in patients with germ cell tumors. *Int J Biol Markers* 9.1: 25-28
36. Bosl GL; Geller NL; Bajorin D (1988): Identification and management of poor risk patients with germ cell tumors: The Memorial Sloan-Kettering Cancer Center Experience. *Semin Oncol* 15: 339-44
37. Bosl GL; Geller NL; Bajorin D (1991): Serum tumor markers and patients allocation to good-risk and poor-risk clinical trials in patients with germ cell tumors. *Cancer* 67: 1299-1304
38. Bosl GL; Geller NL; Vogelzang NJ (1987): Alternating cycles of etoposide + cisplatin and VAB-6 in the treatment of poor-risk patients with germ cell tumors. *J Clin Oncol* 5: 436-41
39. Bundesärztekammer. Leitlinien der Bundesärztekammer zur Qualitätssicherung in der Computertomographie. *Dt Ärztebl* 1992;89:3-11
40. Bundesausschuß der Ärzte und Krankenkassen. Richtlinien des Bundesausschusses der Ärzte und Krankenkassen über Kriterien zur Qualitätsbeurteilung in der radiologischen Diagnostik gemäß § 136 SGB V in der Fassung vom 17. Juni 1992 (veröffentlicht im Bundesanzeiger Nr. 183b vom 29. September 1992), zuletzt geändert am 17. Dezember 1996 (veröffentlicht im Bundesanzeiger Nr. 49 vom 12. März 1997). *Dt Ärztebl* 1997;94:C-581-8
41. Burke AP; Mostofi FK (1988): Placental alkaline phosphatase immunohistochemistry of intratubular malignant germ cells and associated testicular germ cell tumors. *Hum Pathol.* 1988 Jun;19(6):663-70.
42. Bussar-Maatz R; Weißbach L (1993): Retroperitoneal Lymph Node Staging of Testicular Tumours, *Br. J. Urol.* 72: 234-240

43. Bussar-Maatz R.; L. Weißbach; N. Dahlmann; K. Mann (1993): Der „falsch-positive“ Tumormarker beim malignen Hodentumor. *Urologe [A]* 32: 177-182
44. Capelouto CC; Clark PE; Ransil BJ et al (1995): A review of scrotal violation in testicular cancer: Is adjuvant local therapy necessary? *J Urol* 1995;153:981-5
45. Casella R; Rochlitz C; Sauter G et al (1999): “Burned out“ testicular tumour: a rare form of germ cell neoplasias. *Schweiz Med Wochenschr* 1999;129:235-40
46. Catalona WJ; Vaitukaitis JL; Fair WR (1979): Falsely positive specific human chorionic gonadotropin assays in patients with testicular tumors: conversion to negative with testosterone administration. *J Urol* 122: 126-128
47. Cavalli F; Monfardini S; Pizzocaro G (1980) Report on the International Workshop on Staging and Treatment of Testicular Cancer. *Europ J Cancer* 16: 1367-1372
48. Childs WJ; Nicholls EJ; Horwich A (1992): The optimisation of carboplatin dose in carboplatin, etoposide and bleomycin combination chemotherapy for good prognosis metastatic nonseminomatous germ cell tumours of the testis. *Ann Oncol* 3: 291-296
49. Classen J; Souchon R; Hehr T; Bamberg M (2001): Treatment of early stage testicular seminoma. *J Cancer Res Clin Oncol.* 2001 Aug;127(8):475-81
50. Cortes D; Thorup J; Frisch M; Møller H; Jacobsen GK; Beck BL (1994): Examination for intratubular germ cell neoplasia at operation for undescended testis in boys. *J Urol* 151: 722-725
51. Costabile RA (1993) The effects of cancer and cancer therapy on male reproductive function. *J Urol* 149: 1327-1330.
52. Cremerius U; Wildberger JE; Borchers H; Zimny M; Jakse G; Gunther RW; Buell U (1999) Does positron emission tomography using 18-fluoro-2-deoxyglucose improve clinical staging of testicular cancer? – Results of a study of 50 patients. *Urology* 54, 900-904

53. Cullen M (1991): Management of stage I non-seminoma: surveillance and chemotherapy, In: Horwich A (ed) Testicular Cancer. Investigation and management, Chapman & Hall Medical, London-New York, 1991, pp 149-166
54. de Takats PG; Jones SR; Penn R et al (1996): Alpha-foetoprotein heterogeneity: what is its value in managing patients with germ cell tumours? Clin Oncol (R Coll Radiol) 1996;8:323-6
55. de Wit M; Bokemeyer C; Hartmann D; Abenhardt W; Schmeller N; Jakse G; Büll U; Claussen M; Hossfeld DK; Bares R (1997) Germ cell tumor (GCT): Staging and therapy control with (18)FDG-PET. First results of German multicenter trial. Eur J Cancer 33 (Suppl. 8), 159
56. Dieberg S; Merkel KHH; Weissbach L (1989): Die granulomatöse Orchitis. Akt Urol 20: 36-38
57. Dieckmann KP; Kreuser ED (1991) Aktueller Stand der Chemotherapie von Keimzelltumoren. Urologe A 30: 45-55
58. Dieckmann KP; Loy V; Büttner P (1993): Prevalence of bilateral testicular germ cell tumors and early detection based on contralateral testicular intra-epithelial neoplasia. Brit J Urol 1993;71:340-5
59. Dieckmann KP; Pichlmeier U (1997): The prevalence of familial testicular cancer. Cancer 1997;80:1954-60
60. Dieckmann KP; Loy V (1995): Testikuläre Intraepitheliale Neoplasie - die Präkanzerose der germinalen Hodentumoren. In: Schnorr-D (Hrsg.): Hodentumoren: Charité-Symposium, Blackwell Wiss.-Verl. 1995, 27-31
61. Dieckmann KP; Loy V (1993): Seminoma of the Testis following Testis-sparing Excision of Teratoma. Br J Urol (1993) 71, 612-613
62. Dieckmann KP; Loy V; Büttner P (1993): Prevalence of bilateral testicular germ cell tumors and early detection based on contralateral testicular intra-epithelial neoplasia. Br J Urol (1993) 71, 340-345

63. Dieckmann KP; Loy V; Huland H (1989): Das Carcinoma in situ des Hodens: klinische Bedeutung, Diagnose und Therapie. *Urologe A* (1989) 28, 271-280
64. Dixon FJ; Moore RA (1952) Tumors of the male sex organs, Atlas of tumor pathology, Section VIII. Fasc. 31b und 32. Washington DC: AF.J.P.
65. Donohue JP (1987): Management of Low Clinical Stage Testis Cancer, Editorial Comment, *Urol Clin North America* 14: 729-730
66. Donohue JP; Foster RS; Geier G; Rowland RG; Bihrlé R (1988): Preservation of ejaculation following nervesparing retroperitoneal lymphadenectomy, *J Urol* 139: 206
67. Donohue JP; Thornhill JA; Foster RS; Rowland RG; Bihrlé R (1993): Retroperitoneal lymphadenectomy for clinical stage A testis cancer (1965 to 1989): modifications of technique and impact on ejaculation, *J Urol* 149: 237-243
68. Donohue JP (1990): Nerve-sparing retroperitoneal lymphadenectomy, In: Jaeger N; Hartlapp JH (Hrsg.): *Aktueller Stand der Diagnostik und Therapie von Hodentumoren*, Karger Basel (1990) S. 195-204
69. Donohue JP; Bihrlé R; Rowland RG; Foster RS; Thornhill JA (1994): Stage I nonseminomatous germ-cell testicular cancer--management options and risk-benefit considerations. *World J Urol* 1994;12(4):170-6
70. Drasga RE; Einhorn LH; Williams SD; Patel DN; Stevens EE (1983) Fertility after chemotherapy for testicular cancer. *J Clin Oncol* 1: 179
71. Dudeck J; Wagner G; Grundmann E et al (1999): *Qualitätssicherung in der Onkologie: Basisdokumentation für Tumorkranke. Prinzipien und Verschlüsselungsanweisungen für Klinik und Praxis*. München-Bern-Wien-New York: Zuckschwerdt, 1999
72. Dueland S; Stenwig AE; Heilo A et al (1998): Treatment and outcome of patients with extragonadal germ cell tumours – the Norwegian Radium Hospital's experience 1979-94. *Br J Cancer* 1998;77:329-35

73. Ebert W; Böhm E; Walz PH (1992): Das maligne Potential des reifen Hodenteratoms. *Akt Urol* 23: 113-117
74. Einhorn LH (1985): Chemotherapy of advanced testicular cancer. In: *Testicular Cancer*, Alan R. Liss, Inc.: 411-435
75. Einhorn LH (1995): Management of advanced germ cell tumors. In: Schnorr D; Loening SA; Weissbach L (Hrsg.): *Hodentumoren: Charité-Symposium; mit 40 Tabellen = Testis cancer*. Blackwell-Wiss.-Verl. Berlin, Oxford: 143-146
76. Einhorn LH; Donohue JP (1977): Combination chemotherapy with cis-diamminedichloroplatinum, vinblastin and bleomycin in disseminated testicular cancer. *Ann Intern Med* 87: 293-8
77. Einhorn LH; Williams SD (1980): Chemotherapy of disseminated testicular cancer. *Cancer* 46: 1339
78. Einhorn LH; Williams SD; Troner M; Birch M; Greco FA (1981): The role of maintenance therapy in disseminated testicular cancer. *New Engl J Med* 305: 727
79. Erpenbach K; Derschum W; Reis M (1997): Ergebnisse einer engmaschigen Hodentumornachsorge. *Urologe A* 1997;29:102-7.
80. Ferlay J; Bray F; Pisani P; Parkin DM. *GLOBOCAN 2000: Cancer Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide, Version 1.0*. IARC CancerBase No. 5. Lyon, IARC Press, 2001.
81. Forman D; Oliver RTD; Marsh SGE et al (1992): Familial testicular cancer: a report of the UK family register, estimation of risk and an HLA class 1 sib-pair analysis. *Brit J Cancer* 1992;65:255-62
82. Fosså SD; Bokemeyer C; Gerl A et al (1999): Treatment outcome of patients with brain metastases from malignant germ cell tumors. *Cancer* 1999;85:988-97
83. Fosså SD; Klepp O; Molne K; Aakvaag A (1982) Testicular function after unilateral orchiectomy for cancer and before further treatment. *Int J Androl* 5: 179

84. Fosså SD; Ous S; Abyholm T; Loeb M (1985): Post-treatment fertility in patients with testicular cancer. I. Influence of retroperitoneal lymph node dissection on ejaculatory potency. II. Influence of cis-platin-based combination chemotherapy and of retroperitoneal surgery on hormone and sperm cell production, *Br. J. Urol.* 57: 210-214
85. Fosså SD; Dahl AA; Haaland CF (1999) Health-related quality of life in patients treated for testicular cancer. *Current Opinion in Urology* 9: 425-429
86. Foster RS; Donohue JP; Albers P; Voges GE (1993): Retroperitoneale Lymphadenektomie (RPLA). Nerverhaltende Operationstechnik, *Akt. Urol.* 24 (1993) I-X
87. Fraley EE; Lange PH (1984): Technical Nuances of Extended Retroperitoneal Dissection for Low-Stage Nonseminomatous Testicular Germ-Cell Cancer, *World J. Urol.* 2: 43-47
88. Freedman LS; Parkinson MC; Jones WG; Oliver RT; Peckham MJ; Read G; Newlands ES; Williams CJ (1987): Histopathology in the prediction of relapse of patients with stage I testicular teratoma treated by orchidectomy alone. *Lancet*; 2(8554):294-8
89. Fritz K; Weißbach L (1985) Sperm parameters and ejaculation before and after operative treatment of patients with germ-cell testicular cancer. *Fertil Steril* 43: 451
90. Ganjoo KN; Chan RJ; Sharma M; Einhorn LH (1999): Positron emission tomography scans in the evaluation of postchemotherapy residual masses in patients with seminoma. *J Clin Oncol* 17(11):3457-60
91. Gerl A (2000): Cisplatin-based Chemotherapy of Testicular Cancer - two Decades After a Major Breakthrough. *Onkologie* 23: 106-111
92. Giwercman A (1992): Carcinoma-in-situ of the testis: screening and management. *Scand J Urol Nephrol, suppl* 148: 1-47

93. Giwercman A; Bruun E; Frimoldt Möller C; Skakkebaek NE (1989): Prevalence of carcinoma in situ and other histopathological abnormalities in testes of men with a history of cryptorchidism. *J Urol* (1989) 142, 998-1002
94. Giwercman A; von der Maase H; Skakkebaek NE (1993): Epidemiological and clinical aspects of carcinoma in situ of the testis. *Eur Urol* (1993) 23, 104-114
95. Gonnermann D; Köllermann M; Huland H (1989): Alternative zur RLA und "Wait-and-see" beim Stadium I nicht-seminomatöser Hodenkarzinome: Ergebnisse primärer Chemotherapie. *Urologe [A]* 28 (Suppl): A 32 V 55
96. Gospodarowicz MK; Sturgeon JFG; Jewett MAS (1998) Early stage and advanced seminoma: role of radiation therapy, surgery, and chemotherapy. *Semin Oncol* 25, 160-173
97. Guinand S; Hedinger C (1981): Cellules germinales atypiques intratubulaires et tumeurs germinales testiculaires de l'enfant. *Ann Pathol* (1981) 1, 251-257
98. Harding M; Paul J; Kaye SB (1995): Does delayed diagnosis or scrotal incision affect outcome for men with nonseminomatous germ cell tumors? *Brit J Urol* 1995;76:491-4
99. Hartlapp JH (1990): Stadieneinteilung und Prognose. In: Jäger N; Hartlapp JH (Hrsg.): *Aktueller Stand der Diagnostik und Therapie von Hodentumoren*. In: Holzner JH; Queißer W (Hrsg.): *Beiträge zur Onkologie (Bd. 40)* Karger-Verlag München-Basel
100. Hartmann M; Büttner H; Dettmann R; Pottek T (1995): Atypische Metastasierungen von Keimzelltumoren. In: Schnorr D; Loening SA; Weissbach L (Hrsg.): *Hodentumoren: Charité-Symposium; mit 40 Tabellen = Testis cancer*. Blackwell-Wiss.-Verl. Berlin, Oxford: 7-26
101. 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 1997;31:408-13

102. Hedinger C (1977): Pathologie der testiculären und paratesticulären Tumoren. Dtsch Med Wochenschr 102: 489-495

103. Heidenreich A (1999) für die Interdisziplinäre Arbeitsgruppe Hodentumoren. Klinische und biologische Charakteristika familiärer, bilateraler und sporadischer Keimzelltumoren des Hodens. Urologe A 1999;38:Suppl 1:65.abstract 9.1

104. Heidenreich A; Vorreuther R; Braun M et al (1995): Ist eine schnellschnittgesteuerte Therapieplanung bei testikulären Raumforderungen sinnvoll? Urologe A 1995;34 Suppl:113.abstract P11.4

105. Heidenreich A; Gaddipati JP; Moul JW; Srivastava S (1998): Molecular analysis of P16(Ink4)/CDKN2 and P15(INK4B)/MTS2 genes in primary human testicular germ cell tumors. J Urol 1998 May;159(5):1725-30

106. Heidenreich A; Kuczyk M; Albers P (1998): Molekulare Pathogenese und Prognosefaktoren des Hodentumors. Urologe A; 37(6):593-608

107. Heidenreich A; Sesterhenn IA; Mostofi FK; Moul JW (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(5):1002-11

108. Heidenreich A; Sesterhenn IA; Mostofi FK; Moul JW; Engelmann UH (1999): Histopathologische und biologische Prognosefaktoren nichtseminomatöser Keimzelltumoren im klinischen Stadium I. Implikationen für eine risikoadaptierte Therapie. Urologe A 1999 Mar;38(2):168-78

109. Heidenreich A; Srivastava S; Moul JW; Hofmann R (2000): Molecular genetic parameters in pathogenesis and prognosis of testicular germ cell tumors. Eur Urol; 37(2):121-35

110. Hendrix PG; Hoylaerts MF; Nouwen EJ; De Broe ME (1990): Enzyme immunoassay of human placental and germ-cell alkaline phosphatase in serum. *Clin Chem.* 1990 Oct;36(10):1793-9.
111. Hendry WF; Norman A; Nicholls J; Dearnaley DP; Peckham MJ; Horwich A (2000): Abdominal relapse in stage 1 nonseminomatous germ cell tumours of the testis managed by surveillance or with adjuvant chemotherapy. *BJU Int.* 2000 Jul;86(1):89-93
112. Hendry WF; Stedronska J; Jones CR; Blackmore CA; Barrett A; Peckham MJ (1983) Semen analysis in testicular cancer and Hodgkin's disease: pre- and post-treatment findings and implications for cryopreservation. *Brit J Urol* 55: 769
113. Hilton S; Castellino RA; Begg CB; Teitcher JB; Herr HW (1997): CT detection of retroperitoneal lymph node metastases in patients with clinical stage I testicular nonseminomatous germ cell cancer: assessment of size and distribution criteria. *AJR Am J Roentgenol* 1997 Aug;169(2):521-5
114. Höffken K; Scheulen ME; Behrendt H; Hornung G; Schmidt CG (1988) In: Höffken K; Schmidt CG (Hrsg.): *Ergebnisse der internistischen Onkologie* (Bd. 2), Enke-Verlag, Stuttgart
115. Hoh CK; Seltzer MA; Franklin J; de Kernison JB; Phelbs ME; Belldegrun A (1998) Positron emissions tomography in urological oncology. *J Urol* 159, 347-356
116. Holstein AF (1993): Cellular components of early testicular cancer. *Eur Urol* (1993) 23 (suppl 2) 9-18
117. Horwich A; Peckham MJ (1984): Serum tumour marker regression rate following chemotherapy for malignant teratoma. *Eur J Cancer Clin Oncol* 20: 1463-70
118. Hoskin P; Dilly S; Easton D; Horwich A; Hendry W; Peckham MJ (1986): Prognostic factors on stage I non-seminomatous germ-cell testicular tumors managed

by orchiectomy and surveillance: implications for adjuvant chemotherapy. *J Clin Oncol* 4: 1031-6

119. Huland H; Dieckmann KP; Sauerwein D (1992) Nerverhaltende retroperitoneale Lymphadenektomie mit intraoperativer Elektrostimulation bei Patienten mit nichtseminomatösen Hodentumoren. *Urologe A* 31: 1-7

120. Illiger HJ (1988): Therapie von Hodentumoren. Welche Stadieneinteilung sollte benutzt werden? In: Schmoll HJ; Weißbach L. (Hrsg.)(1988): Diagnostik und Therapie von Hodentumoren. Springer, Berlin, Heidelberg, New York, London, Paris, Tokio, 3-7

121. 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

122. Javadpour N; Moley J (1985): Alternative to Retroperitoneal Lymphadenectomy With Preservation of Ejaculation and Fertility in Stage I Nonseminomatous Testicular Cancer, *Cancer* 55: 1604-1606

123. Jewett MA; Thachil JV; Harris JF (1983) Exocrine function of testis with germinal testicular tumor. *Brit Med J* 286: 1849

124. Jewett MAS; Kong YSP; Goldberg SD; Sturgeon JFG; Thomas GM; Alison RE; Gospodarowicz MK (1988): Retroperitoneal lymphadenectomy for testis tumor with nerve sparing for ejaculation, *J. Urol.* 139: 1220-1224

125. Jewett MAS; Wesley-James T (1991): Early and late complications of retroperitoneal lymphadenectomy in testis cancer. *Can. J. Surg.* 34: 368-373

126. Johnson DE (1983): Clinical Staging. In: Donohue JP: Testis tumors. In: Libertino JA: International perspectives in urology (Vol. 7), Williams and Wilkins Verlag

127. Johnson DE; Swanson DA; von Eschenbach AC (1992): Tumoren des Urogenitaltraktes. In: Tanagho EA: Smiths Urology, Springer, Berlin (1992): Kap. 19, 470-485
128. Klein, E (1993): Tumor markers in testis cancer, Urol. Clin. N. Amer., vol. 20, Nr. 1, 1993
129. Klepp O (1989): Risk Indicators In Stage I Testicular Teratoma. Lancet ii (1989): 506
130. Kocher T (1887): Die Krankheiten der männlichen Geschlechtsorgane. Deutsche Chirurgie, Lieferung 50 b, Enke, Stuttgart, 478
131. Koshida K; Stigbrand T; Munck-Wigland E; Hisazumi H; Wahren B (1990): Analysis of serum placental alkaline phosphatase activity in testicular cancer and cigarette smokers. Urol Res 18: 169-173
132. Koshida K; Uchibayashi T; Hisazumi H (1991): Characterization of seminoma-derived placental-like alkaline phosphatase. Urol Int 47 (suppl 1). 96-99
133. Koshida K; Wahren B (1990): Placental-like alkaline phosphatase in seminoma. Urol Res 18: 87-92
134. Kratzik Ch (1988): Tumormarker (AFP und HCG), Beitr. Onkol., vol. 28, 137-153 (Karger, Basel, 1988)
135. Krege S; Rübber H (1993): Ist eine risikoorientierte Therapie im Stadium I des Nichtseminoms sinnvoll?, Urologe A 32: 171-176
136. Krege S; Schmoll HJ; Souchon R (2001): Interdisciplinary consensus in diagnosis and therapy of testicular tumors. Results of an update conference founded on evidence-based medicine (EBM)]. Urologe A. 2001 Mar;40(2):137-47.
137. Kressel K; Hartmann M (1988): Nichtgerminale Hodentumoren - ein Erfahrungsbericht. Urologe Ausg A 27: 96-98

138. Kressel K; Schnell D; Dettmann R; Hartmann M; Butz M (1993): Diagnostik und Therapie nichtgerminaler Hodentumoren. Urologe Ausg A, 32: 237-241
139. Kressel K; Schnell D; Thon WE; Heymer B; Hartmann M; Altwein JE (1988): Benign testicular tumors: a case for testis preservation ? Eur Urol 15: 200-204
140. Krug B; Heidenreich A; Dietlein M; Lackner (1999) Lymphknotenstaging maligner testikulärer Keimzelltumoren. Fortschr Röntgenstr 171, 87-94
141. Lange PH; Fraley E (1977): Serum alpha-fetoprotein and human chorionic gonadotropin in the treatment of patients with testicular tumor. Urol Clin NA 4: 393-406
142. Lange PH; Winfield HN (1987): Biological markers in urologic cancer. Cancer 60: 464-72
143. Lashley D; Lowe B (1998) A rational approach to managing stage I nonseminomatous germ cell cancer. Urol Clin North Am 25, 405-423
144. Leibovitch I; Baniel J; Foster RS et al (1995): The clinical implications of procedural deviations during orchiectomy for nonseminomatous testis cancer. J Urol 1995;154:935-9
145. Leibovitch I; Foster RS; Kopecky KK; Albers P; Ulbright TM; Donohue JP (1998): Identification of clinical stage A nonseminomatous testis cancer patients at extremely low risk for metastatic disease: a combined approach using quantitative immunohistochemical, histopathologic, and radiologic assessment. J Clin Oncol 16(1):261-8
146. Lewis DJ; Sesterhenn IA; McCarthy WF; Moul JD (1994) Immunohistochemical expression of p53 tumor suppressor gene protein in adult germ cell testis tumors: clinical correlation in stage I disease. J Urol 152: 418-423

147. Loehrer PJ; Lauer R; Roth BJ (1988): Salvage therapy in recurrent germ cell cancer. Ifosfamide and cisplatin plus either vinblastin or etoposide. *Ann Intern Med* 109: 540-6
148. Logothetis CJ; Swanson DA; Dexeus F et al (1987): Primary Chemotherapy of clinical stage II nonseminomatous germ cell tumors of the testis: a follow up of 50 Patients. *J Clin Oncol* 5: 906-911
149. Loy V; Dieckmann KP (1990): Carcinoma in situ of the testis: Intratubular germ cell neoplasia or testicular intraepithelial neoplasia? *Hum Pathol* (1990) 21, 547
150. Loy V; Wigand I; Dieckmann KP (1990): Incidence and distribution of carcinoma in situ in testes removed for germ cell tumor: possible inadequacy of random testicular biopsy in detecting the condition. *Histopathology* (1990) 16, 198-200
151. Mead GM (1995): International Consensus prognostic classification for metastatic germ cell tumor treated with platinum based chemotherapy: final report of the International Germ Cell Cancer Collaborative Group (IGCCCG) [Abstract] *Proc Am Soc Clin Oncol* 1995, 14: 235
152. Moller H; Prener A; Skakkebaek NE (1996): Testicular cancer, cryptorchidism, inguinal hernia, testicular atrophy and genital malformations: case-control studies in Denmark. *Cancer Causes Control* 1996;7:264-74
153. Montie JE (1993) : Carcinoma in situ of the testis and bilateral carcinoma. *Urol. Clin. N. Amer.* 20/1: 127 - 132
154. Mostofi FK (1977): Epidemiology and pathology of tumors of human testis. In: Grundmann; Vahlensieck (eds): *Tumors of the male genitale system*. Springer, Berlin Heidelberg NewYork, pp 176-195

155. Mostofi FK; Sesterhenn IA; Davis CJ (1997): Pathology of testicular tumors. In: Javadpour N: Principles and management of testicular cancer. Georg-Thieme-Verlag, Stuttgart-New York pp. 33-72
156. Mostofi FK; Sesterhenn IA (1998): Histological typing of testis tumours. WHO International Histological Classification of Tumours, 2nd ed. Berlin-Heidelberg-New York-Tokyo: Springer, 1998
157. Mostofi FK; Sobin LH (1977) Histological typing of the testis tumors. International histological classification of tumors. Nr. 16 (World Health Organisation, Geneva, 1977
158. Motzer R; Geller NL; Tan CCY; Herr H; Morse M; Fair W; Sogani P; Russo P; Bosl GJ (1991): Salvage chemotherapy for patients with advanced germ cell tumors at Memorial Sloan-Kettering Cancer Center. *Cancer* 67: 1305-10
159. Motzer RJ; Cooper K; Geller NL; Bajorin DF; Dmitrovsky E; Herr H; Morse M; Fair W; Sogani P; Russo P; Bosl GJ (1990): The role of ifosfamide plus cisplatin-based chemotherapy as salvage therapy for patients with refractory germ cell tumors. *Cancer* 66: 2476-2481
160. Moul JW; Heidenreich A (1996): Prognostic factors in low-stage nonseminomatous testicular cancer. *Oncology (Huntingt)* 10(9):1359-68, 1374
161. Müller-Mattheis V; Reinhardt M; Gerharz CD; Fürst G; Vosberg H; Müller-Gärtner HW; Ackermann (1998) Die Positronenemissionstomographie mit (18F)-2-fluoro-2-deoxy-D-glukose (18FDG-PET) bei der Diagnostik retroperitonealer Lymphknotenmetastasen von Hodentumoren. *Urologe A* 37, 609-620
162. Mumperow E; Lauke H; Holstein AF; Hartmann M (1992): Further practical experiences in the recognition and management of carcinoma in situ of the testis. *Urol Int* (1992) 48, 162-166

163. Murphy BA; Motzer RJ; Mazumdar M (1992): Serum marker decline during ifosfamide-salvage therapy predicts event-free and overall survival in germ cell tumor patients. Proc Am Assoc Cancer Res 33: 205 (Abstract 1230)
164. Nichols CR (1998): Testicular cancer. Curr Probl Cancer 1998;22:187-274
165. Nikzas P; Champion AE; Fox M (1990) Germ cell tumors of the testis: prognostic factors and results. Eur Urol 18: 242
166. Oliver RTD (1993): Proceedings of ASCO Vol. 12 March 1993, S 231, Ziff. 711
167. Oliver-RTD (1990): Clues from natural history and results of treatment supporting the monoclonal origin of germ cell tumors. Cancer Surv (1990) 9, 333-368
168. Osterlind A; Berthelsen JG; Abilgaard N et al (1991): Risk of bilateral testicular germ cell tumors in Denmark: 1960 – 1984. J Natl Cancer Inst 1991;83:1391-5
169. Peckham MJ; Barrett A; Husband JE; Hendry WF (1982): Orchidectomy alone in testicular stage I non-seminomatous germ-cell tumours. Lancet. 1982 Sep 25;2(8300):678-80.
170. Peckham MJ; Hendry WF (1985): Clinical Stage II non-seminomatous germ cell testicular tumors. Results of management by primary chemotherapy. Br J Urol 57: 763-768
171. Pflüger KH; Mack J; Ulshöfer B et al (1988): Primäre Chemotherapie und elektive Operation bei Patienten mit nichtseminomatösen Hodenkarzinomen. In: Schmoll HJ; Weißbach L, (Hrsg) : Diagnostik und Therapie von Hodentumoren. Springer, Berlin Heidelberg New York: S 186-191
172. Picozzi VJ Jr; Freiha FS; Hannigan JF Jr; Torti FM (1984): Prognostic significance of a decline in serum human chorionic gonadotropin levels after initial chemotherapy for advanced germ-cell tumor. Ann Int Med 100: 183-6

173. Pinczowski D; McLaughlin JK; Lackgren G et al (1991): Occurrence of testicular cancer in patients operated on for cryptorchidism and inguinal hernia. *J Urol* 1991;146:1291-4
174. Pizzocaro G (1985): Unilateral Lymphadenectomy in Preoperative Clinically Negative Non-Seminoma, In: Khoury; S.; R. Küss; G. P. Murphy; C. Chatelain; J. P. Karr (Ed): *Testicular Cancer*, AR Liss, New York, 1985, S. 563
175. Pottek T; Lauke H; Hartmann M (1997): Carcinoma-in-situ in Testes with Germ Cell Tumour: Comparison of Clinical Parameters with Histological Findings in Testicular Tissue Near to and Distant from the Tumour. *Adv Exp Med Biol* (1997): 424: 79
176. Pottek T; Müller M; Lütgehaus M; Hartmann M (1995): Die Humane Plazentare Alkalische Phosphatase (hPLAP) als Marker bei Hodentumoren. [DGU 1995 P 11.6]. *Urologe [A]* 34, [Suppl 1]: S 114
177. Pottek T; Hartmann M (1998): Nervenerhaltende Operationstechniken am Beispiel der ejakulationsprotektiven Nerve-sparing-RLA bei Hodentumoren. In: Schreiter F (Hrsg): *Plastisch-rekonstruktive Chirurgie in der Urologie*. Stuttgart; New York: Thieme 1998)
178. Prener A; Hsieh CC; Engholm G et al (1992): Birth order and risk of testicular cancer. *Cancer Causes Control* 1992;3:265-72
179. Price P; Hogan SG; Horwich A (1990): The growth rate of metastatic non-seminomatous germ cell testicular tumours measured by marker production doubling time - I. Theoretical basis and practical application. *Eur J Cancer* 26: 450-3
180. Price P; Hogan SG; Horwich A (1990): The growth rate of metastatic non-seminomatous germ cell testicular tumours measured by marker production doubling time - II. Prognostic significance in patients treated by chemotherapy. *Eur J Cancer* 26: 453-7

181. Projektgruppe „Maligne Hodentumoren“ im Tumorzentrum München(1985)  
Onkologie 8: suppl. 1, pp. 4-24
182. Pugh RCB (1976) Pathology of the testis. Blackwell, Oxford, London,  
Edinburgh, Melbourne
183. Rajpert-De Meyts E; Skakkebaek NE (1993): The possible role of sex  
hormones in the development of testicular cancer. Eur Urol (1993) 23, 54-59
184. Rapley EA; Crockford GP; Teare D; Biggs P; Seal S; Barfoot R; Edwards S;  
Hamoudi R; Heimdal K; Fosså SD; Tucker K; Donald J; Collins F; Friedlander M;  
Hogg D; Goss P; Heidenreich A; Ormiston W; Daly PA; Forman D; Oliver TD;  
Leahy M; Huddart R; Cooper CS; Bodmer JG et al (2000):Localization to Xq27 of a  
susceptibility gene for testicular germ-cell Tumours. Nat Genet; 24(2):197-200
185. Ray B; Hadju SI; Whitmore jr WF (1974): Distribution of retroperitoneal  
lymph node metastases in testicular germinal tumors. Cancer 33: 340 - 348
186. Renedo DE; Trainer TD (1994): Intratubular germ cell neoplasia (ITGCN)  
with p53 and PCNA expression and adjacent mature teratoma in an infant testis. Am  
J Surg Pathol 18(9): 947-952
187. Reske SN (1998) Positronen-Emissions-Tomographie in der Onkologie. Dt  
Ärztebl 95, C-1370-1372
188. Reske SN; Bares R; Büll U; Guhlmann A; Moser E; Wannemacher MF  
(1996) Klinische Wertigkeit der Positronen-Emissions-Tomographie (PET) bei  
onkologischen Fragestellungen: Ergebnisse einer interdisziplinären  
Konsensuskonferenz. Nuklearmedizin 35, 42-52
189. Richie JP (1988): Modified Retroperitoneal Lymphadenectomy for Patients  
With Clinical Stage I Testicular Cancer, Semin. Urol. 6: 216-222
190. Richie JP (1993) Neoplasms of the testis. In Campbell's Urology, 6th ed.  
Edited by Walsh PC; Retik AB; Stamey TA and Vaughan jr ED. Philadelphia: WB  
Saunders Co., vol. 2, chapt. 30, pp 1222-1263

191. Richie JP (1994) Editorial: Testis cancer - Reduction in treatment morbidity with maintenance of treatment efficiency. *J Urol* 152: 431-432
192. Robertson GS (1995): Radical orchiectomy and benign testicular conditions. *Br J Surg* 1995;82:342-5
193. Rorth M; Jacobsen GK; von der Maase H; Madsen EL; Nielsen OS; Pedersen M; Schultz H (1991): Surveillance alone versus radiotherapy after orchiectomy for clinical stage I nonseminomatous testicular cancer, *J. Clin. Oncol.* 9: 1543-1548
194. Rorth M; von der Maase H; Sandberg Nielsen E et al (1985): Treatment of nonseminomatous testicular germ cell tumors in Denmark since 1979. In: Khoury S; Küss R; Murphy GP; Chatelain C; Karr JP; (eds): *Testicular cancer*. Liss, New York (1985): pp 539-551
195. Rübber H; Weißbach L(1993): Hodentumor. *Urologe A* 32: 169-170
196. Rushton HG; Belman A; Sesterhenn I (1990): Testicular sparing surgery for prepubertal teratoma of the testis: a clinical and pathological study. *J Urol* (1990) 144, 726-730
197. Salvioni R; Zanoni F; Milani A; Piva L; Aguzzi L; Pizzocaro G (1989): Classificazione in stadi dei tumori germinali del testicolo. In: Veronesi U; Pizzocaro G; Pisani E; Santoro A; eds. *I tumori genito-urinari*. Milano: Casa Editrice Ambrosiana: 283-6
198. Schlegel G; Willich N (1991): Stadieneinteilung und diagnostische Leitlinien. In: Jaeger N; Rütger U; Scheulen ME; Schlegel G (Hrsg.): *Therapie der malignen Hodentumoren. Grundlagen, Seminome, Nichtseminome*. In: Seeber S; Schlegel G; Lüthgens M (Hrsg.): *Fortschritte der klinischen Onkologie (Bd. 3), Tumor-Diagnostik-Verlag, Leonberg*
199. Schlegel HM; Pottek T; Niestroj St (1996): Wertigkeit der abdominalen Computertomografie bei der Stadienfestlegung von Keimzelltumoren des Hodens. *Wehrmedizinische Monatszeitschrift* 40, 7: 141-148 (1996)

200. Schmidberger H; Bamberg M (1995): Treatment options in early-stage testicular seminoma. Review of the literature with initial results of a prospective multicenter study on radiotherapy of clinical-stage I, IIA and IIB seminomas. *Strahlenther Onkol.* 1995 Mar;171(3):125-39.
201. Schmoll HJ; Krege S; Souchon R (2001): Interdisciplinary Consensus on Diagnosis and Treatment of Testicular Germ Cell Tumors: Result of an Update-conference on Evidence-Based Medicine. *Onkologie.* 2000 Dec;23(6):603-613.
202. Schmoll HJ; Seeber S (1993): Aktuelle Entwicklungen in der Chemotherapie fortgeschrittener Hodentumoren. *Urologe A* 32: 207-216
203. Schmoll H-J (1999): Maligne Keimzelltumoren des Mannes. In: Schmoll H-J; Höffken K; Possinger K; Hrsg. *Kompodium Internistische Onkologie Teil 2, 3. Aufl.* Berlin-Heidelberg-New York: Springer, 1999:1659-732.
204. Schnell D; Thon WF; Stief CG; Heymer B; Altwein JE (1987): Organerhaltendes Vorgehen bei gutartigen Hodentumoren. *Akt Urol* 11: 127-132
205. Schön D; Bartz J; Hoffmeister H (1989) Bevölkerungsbezogene Krebsregister in der Bundesrepublik Deutschland. Bd. 2 Schriften 4/89. MMV Medizin, München, S 343-352
206. See WA (1995): Tumor markers in the management of testicular carcinoma. In: Schnorr D; Loening SA; Weissbach L (Hrsg.): *Hodentumoren: Charité-Symposium; mit 40 Tabellen = Testis cancer.* Blackwell-Wiss.-Verl. Berlin, Oxford: 71-76
207. See WA; Cohen MB; Hoxie LD (1993): Alpha-fetoprotein half-life as a predictor of residual testicular tumor. *Cancer* 71: 2048-54
208. Sheinfeld J (1994): Nonseminomatous Germ Cell Tumors of the testis: Current Concepts and Controversies. *Urology* 44,1: 2-14
209. Simmonds PD; Mead GM; Lee AHS et al (1995): Orchiectomy after chemotherapy in patients with metastatic testicular cancer. *Cancer* 1995;75:1018-24

210. Skakkebaek NE (1972) Possible carcinoma-in-situ of the testis. *Lancet* (Lond.) 2: 516
211. Skakkebaek NE; Berthelsen JG; Giwercman A; Müller J (1987): Carcinoma in situ of the testis: possible origin from gonocytes and precursor of all types of germ cell tumors except spermatocytoma. *Int J Androl* (1987) 10, 19-28
212. Socinski MA; Garnick MB; Stomper PC et al (1988): Stage II nonseminomatous germ cell tumors of the testis: an analysis of treatment options in patients with low volume retroperitoneal disease. *J Urol* 140: 1437-1441
213. Souchon R; Krege S; Schmoll HJ; Albers P; Beyer J; Bokemeyer C; Classen J; Dieckmann KP; Hartmann M; Heidenreich A; Holtl W; Kliesch S; Kohrmann KU; Kuczyk M; Schmidberger H; Weinknecht S; Winter E; Wittekind C; Bamberg M (2000): Interdisciplinary consensus on diagnosis and therapy of testicular tumors. Results of an update conference based on evidence-based medicine. German Testicular Cancer study Group (GTCSG). *Strahlenther Onkol.* 2000 Sep;176(9):388-405.
214. Steele GS; Richie JP (1997): Current role of retroperitoneal lymph node dissection in testicular cancer. *Oncology* (Huntingt) 1997 May;11(5):717-29
215. Sternberg C (1993). *Urol Clin N Amer* 20; 1: 93-109
216. Steyerberg EW; Keizer HJ; Habbema JD (1999): Prediction models for the histology of residual masses after chemotherapy for metastatic testicular cancer. ReHiT Study Group. *Int J Cancer.* 1999 Dec 10;83(6):856-9.
217. Stoter G; Sylvester R; Sleijfer DT (1987): Multivariate analysis of prognostic factors in patients with disseminated non seminomatous testicular cancer: results from an European Organization for Research on Treatment of Cancer multi-institutional phase III study. *Cancer Res* 47: 2714-2718

218. Strohsnitter WC; Noller KL; Hoover RN; Robboy SJ; Palmer JR; Titus-Ernstoff L; Kaufman RH; Adam E; Herbst AL; Hatch EE (2001): Cancer risk in men exposed in utero to diethylstilbestrol. *J Natl Cancer Inst* 93 (7): 545-51
219. Swerdlow AJ; De Stavola BL; Swanwick MA et al (1999): Risk factor for testicular cancer: a case control study in twins. *Br J Cancer* 1999;80:1098-102
220. Teilum G (1958): Classifications of testicular and ovarian androblastoma and sertolicelltumors. *Cancer* 11: 769-782
221. Thachil JV; Jewett MAS; Rider WD (1981) The effects of cancer and cancer therapy on male fertility. *J Urol* 126: 141
222. Tokuc R; Sakr W; Pontes JE et al (1992): Accuracy of frozen section examination of testicular tumors. *Urology* 1992;40:521-6
223. Tollerud DJ; Blattner WA; Fraser MC et al (1985): Familial testicular cancer and urogenital developmental anomalies. *Cancer* 1985;55:1849-54.
224. Toner GC; Geller NL; Tan C; Nisselbaum J; Bosl GJ (1990): Serum tumor marker half-life during chemotherapy allows early prediction of complete response and survival in nonseminomatous germ cell tumors. *Cancer Res* 50: 5904-10
225. UICC (1997) TNM-Klassifikation maligner Tumoren. 5. Aufl. (Hrsg.: Wittekind Ch; Wagner G). Springer Berlin Heidelberg New York
226. UICC (Hrsg. von Spiessl B) (1993): TNM-Atlas: Illustrierter Leitfaden zur TNM/pTNM-Klassifikation maligner Tumoren. Springer-Verlag Berlin Heidelberg New York
227. UK Testicular Cancer Study Group (1994) Social, behavioural and medical factors in the aetiology of testicular cancer: results from the UK study. *Br J Cancer* 70: 513 - 520

228. van Basten JP; Hoekstra HJ; van Driel MF; Pras E Sleijfer DT; Schrafford Koops H (1997): Current concepts about testicular cancer. Eur J Surg Oncol 1997 Aug;23(4):354-60
229. van de Gaer P; Verstraete H; De Wever I; Oyen R (1998): Primary retroperitoneal extragonadal germ cell tumour. J Belge Radiol 1998;81:221-2
230. Vogelzang NJ (1987): Prognostic factors in metastatic testicular cancer. Int J Androl 10: 225-37
231. Vogelzang NJ; Lange PH; Goldman A (1982): Acute changes of alpha fetoprotein and human chorionic gonadotropin during induction chemotherapy of germ cell tumors. Cancer Res 42: 4855-61
232. von der Maase H; Rorth M; Walbom-Jorgensen S et al (1986): Carcinoma in situ of contralateral testis in patients with testicular germ cell cancer: study of 27 cases in 500 patients. Br Med J (Clin Res Ed) 1986;293:1398-401
233. Vugrin D; Friedman A; Whitmore WF (1984): Correlation of serum tumor markers in advanced germ cell tumors with responses to chemotherapy and surgery. Cancer 53: 1440-5
234. Vugrin D; Whitmore WF; Golbey RB (1983): VAB-6 combination chemotherapy without maintenance in treatment of disseminated cancer of the testis. Cancer 51: 211
235. Wagner G (Hrsg.). Tumorlokalisationsschlüssel. International Classification of Diseases for Oncology. (ICD-O) 2. Aufl. Topographischer Teil. 5. Aufl. ADT Tumordokumentation in Klinik und Praxis. Berlin-Heidelberg-New York-Tokyo: Springer, 1993
236. Walz PH; Eitner S; Tan KH; Böhm E (1992): Häufigkeit und Verteilungsmuster des Carcinoma in situ in tumorbefallenen Hoden. Akt Urol (1992) 23, 73-77

237. Weber WA; Avril N; Schwaiger M (1999) Relevance of positron emission tomography (PET) in oncology. *Strahlenther Onkol* 175, 356-376
238. Weißbach L; Bode HU (1982): Die modifizierte Lymphadenektomie zur Protektion der Ejakulation, In: Illiger; H. J.; H. Sack; S. Seeber; L. Weißbach (Hrsg.): Nicht seminomatöse Hodentumoren, Beiträge zur Onkologie 8, Karger, Basel, 1982, S. 133-138
239. Weißbach L; Boedefeld EA for the Testicular Tumor Study Group (1987): Localization of Solitary and Multiple Metastases in Stage II Nonseminomatous Testis Tumor as Basis for a Modified Staging Lymph Node Dissection in Stage I, *J. Urol.* 138: 77-82
240. Weißbach L; Boedefeld EA; Horstmann-Dubral B (1990): Surgical Treatment of Stage-I Non-Seminomatous Germ Cell Testis Tumor, *Eur. Urol.* 17: 97-106
241. Weißbach L; Bussar-Maatz R (1993): Therapie des nichtseminomatösen Hodentumors im Stadium IIA/B (pT+N1/2M0). *Urologe A* 32: 183-188
242. Weißbach L; Bussar-Maatz R; Flechtner H; Pichlmeier U; Hartmann M; Keller L (2000): RPLND or primary chemotherapy in clinical stage IIA/B nonseminomatous germ cell tumors? Results of a prospective multicenter trial including quality of life assessment. *Eur Urol.* 2000 May;37(5):582-94.
243. Weißbach L; Vahlensieck W; Figge M; Grauthoff H (1980) Diagnostik bei Hodentumoren. *Urologe B* 20: 106
244. Westergaard T; Olsen JH; Frisch M et al (1996): Cancer risk in fathers and brothers of testicular cancer patients in Denmark. A population based study. *Int J Cancer* 1996;66:627-31
245. Wheeler JE (1923): The history of teratomas. In: Damjanow I; Knowles BB; Solter D(eds): *The teratoma. Humana, Clifton, NJ:* 1-22

246. White PM; Adamson DJA; Howard GCW; Wright AR (1999) Imaging of the thorax in the management I, Foster RS; Kopecky KK; Albers P; Ulbright TM; Donohue JP (1998) of germ cell testicular tumours. Clin Radiol 54, 207-211
247. White PM; Howard GC; Best JJ; Wright AR (1997) The role of computed tomographic examination of the pelvis in the management of testicular germ cell tumours. Clin Radiol 52, 124-129
248. Williams SD; Stablein DM; Einhorn LH; Muggia FM; Weiss RB; Donohue JP et al (1987): Immediate adjuvant chemotherapy versus observation with treatment at relapse in pathological stage II testicular cancer. N Engl J Med 317: 1433-1438
249. Williams SD; Turner S; Loehrer PJ; Einhorn LH (1983): Testicular cancer: results of reinduction therapy. Proc Am Soc Clin Oncol 2: 137
250. Wilson CB; Young HE; Ott RJ; Flower MA; Cronin BF; Pratt BE; McCready VR; Horwich A (1995) Imaging metastatic testicular germ cell tumours with <sup>18</sup>F-FDG positron emission tomography: prospects for detection and management. Eur J Nucl Med 22, 508-513
251. Xiao H; McCaffrey JA; Bajorin DF (1996): Advances in the treatment of testis cancer. Current Opinion in Urology 1996, 6: 286-290

## 12 Danksagung:

Zuerst habe ich mich bei meinem Chef und Lehrer, Flottenarzt Dr. med. M. Hartmann, zu bedanken, der mich schon früh ermuntert hat, meine Idee der Validierung von Halbwertszeiten wissenschaftlich fundiert zu untersuchen. Er hat mich immer wieder angespornt und bei vermeintlichen Rückschlägen in der Auswertung aufgebaut und so schließlich dazu beigetragen, daß ich zum Ziel gekommen bin.

Weiterhin danke ich den zahlreichen Mitarbeitern der Abteilung Urologie des Bundeswehrkrankenhauses Hamburg, die durch ihre Arbeit im Allgemeinen und die Wachsamkeit bei der Dokumentation von Hodentumorpatienten im Besonderen dazu beigetragen haben, daß es eine funktionierende und funktionelle Hodentumordokumentation im Bundeswehrkrankenhaus Hamburg gibt.

Ebenso gilt mein Dank allen Patienten mit Hodentumoren, die ausnahmslos zugelassen haben, daß wir ihre Daten zu wissenschaftlichen Zwecken in eine Datenbank aufnehmen durften.

Herrn Professor Dr. med. H. Huland gebührt mein besonderer Dank für das Interesse an der Arbeit unserer spezialisierten Arbeitsgruppe und für die endgültige Beurteilung meiner Arbeit.

Meiner Frau Eva und meinen Kindern Moritz und Diana danke ich dafür, daß sie es geduldig ertragen haben, wenn ich manchmal abends – weil in Gedanken – schlecht ansprechbar, und morgens – weil nachts zu lange am Rechner gesessen – schlecht gelaunt war.

## 13 Lebenslauf:

- Geboren am 11. September 1959 in Kettwig/Ruhr als Sohn des Kirchenoberamtsrates Samuel Friedrich Pottek und seiner Frau Anneliese Martha Pottek, geb. Horsch.
- Freiherr-vom-Stein-Schule in Hagen-Vorhalle von 1965 bis 1968.
- Abitur 1978 am Staatlichen Humanistischen Albrecht-Dürer-Gymnasium in Hagen.
- Eintritt in die Bundeswehr als Sanitätsoffizieranwärter am 01.07.1979.
- Vorklinisches Studium an der Ruhruniversität Bochum.
- Klinisches Studium am Universitätsklinikum der GHS Essen.
- Praktisches Jahr am Universitätsklinikum der GHS Essen.  
(Medizinische Klinik für Hämato-Onkologie, Prof. Dr. med. G. Brittinger;  
Klinik und Poliklinik für Chirurgie, Prof. Dr. med. F.-W. Eigler;  
Klinik und Poliklinik für Urologie, Prof. Dr. med. R. Hartung).
- Approbation als Arzt am 05. Juni 1986.
- Vom 11.04.1986 bis zum 30.08.1987 Bundeswehrkrankenhaus Detmold Assistenzarzt der Chirurgischen Abteilung unter der Leitung des Chirurgen und Urologen Dr. med. H. Rech.
- Vom 01.09.1987 bis zum 30.06.1992 Chef der Luftwaffensanitätsstaffel und Truppenarzt der III./Fernmelderegiment 33, später Radarführungsabteilung 15 - im ostwestfälischen Borgentreich.
- Vom 01.07.1992 bis zum 28.02.1993 Assistenzarzt der Chirurgischen Abteilung des Bundeswehrkrankenhaus Hamburg unter der Leitung des Oberstarztes Dr. med. K. Albrecht.
- Vom 01.03.1993 Assistenzarzt in der Urologischen Abteilung des Bundeswehrkrankenhauses Hamburg unter der Leitung des Flottenarztes Dr. med. M. Hartmann.
- Vom 01.02.1997 bis zum 31.07.1998 Assistenzarzt der Urologischen Abteilung des Allgemeinen Krankenhauses Harburg unter der Leitung von Prof. Dr. F. Schreiter.
- Am 16.09.1998 Prüfung zum Facharzt für Urologie.
- Seitdem klinischer Oberarzt der Urologischen Abteilung im Bundeswehrkrankenhaus Hamburg.

## **14 Erklärung:**

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, und daß ich die Dissertation bisher nicht einem Fachvertreter einer anderen Hochschule zur Überprüfung vorgelegt oder mich anderweitig um Zulassung zur Promotion bemüht habe.

Hamburg, im Februar 2002

Tobias Pottek