

Aus der urologischen Klinik der Universitätsmedizin Rostock

Direktor: Prof. Dr. med. Oliver Hakenberg

**Behandlungsergebnisse von Keimzelltumoren des Hodens – eine
retrospektive Studie im Zeitraum von 2000 - 2015 an der Klinik für
Urologie der Universität Rostock.**

Inauguraldissertation

zur

Erlangung des akademischen Grades

Doktor der Medizin

der Universitätsmedizin Rostock

vorgelegt von

Simon Koppe aus Gansbach

Gansbach, den 1.7.2020

Erstgutachter: Prof. Dr. med. Oliver Hakenberg

Einrichtung: Klinik für Urologie, Universitätsmedizin Rostock

Zweitgutachter: Prof. Dr. med. Sabine Kliesch

Einrichtung: Abteilung für Klinische und operative Andrologie, Universitätsklinikum Münster

Drittgutachter: Prof. Dr. med. Chr. Junghanß

Einrichtung: Klinik für Hämatologie, Onkologie, Palliativmedizin, Universitätsmedizin Rostock

Jahr der Einreichung: 2020

Jahr der Verteidigung: 2021

Inhaltsverzeichnis

I. Einleitung	5
1.1 Epidemiologie.....	5
1.2 Pathogenese und Ätiologie.....	5
1.3 Risikofaktoren.....	7
1.4 Tumorhistologie.....	8
1.5 Metastasierung.....	10
1.6 Einteilung von Hodentumoren.....	10
1.7 Symptomatik.....	15
1.8 Diagnostik.....	15
1.9 Therapie.....	15
1.10 Zielsetzung.....	17
II. Patienten und Methoden	18
2.1 Patienten-Selektion.....	18
2.2 Fragebogen.....	18
2.3 Datenerhebung und statistische Analyse.....	19
III. Ergebnisse	20
3.1 Erkrankungsalter.....	20
3.2 Hospitalisierungsrate.....	20
3.3 Epidemiologische Risikofaktoren.....	21
3.4 Klinische Symptomatik.....	23
3.5 Diagnostik.....	24
3.5.1 Körperliche Untersuchung und bildgebende Verfahren.....	24
3.5.2 Verteilung der histologischen Subgruppen.....	28
3.5.3 TNM-Klassifikation.....	30
3.5.4 Stadieneinteilung.....	33
3.6 Therapie.....	37
3.6.1 Chirurgische Therapie.....	37
3.6.2 Strahlentherapie.....	40
3.6.3 Chemotherapie.....	41
3.7 Komplikationen.....	43
3.7.1 Chirurgische Komplikationen.....	43
3.7.2 Chemotherapeutische Komplikationen.....	44
3.7.3 Akute Komplikationen der Strahlentherapie.....	47
3.8 Folgeerkrankungen und Überleben	47
IV. Diskussion	51
V. Zusammenfassung	66
VI. Anhang	68
6.1 Literatur.....	68

Abkürzungsverzeichnis

AFP	Alpha-Feto-Protein
AUC	area under curve
BRCA1	Breast Cancer 1, early-onset
CIS	carcinoma in situ
c-KIT	Tyrosinkinase KIT
cS	clinical Stage
CT	Computertomografie
DES	Diethylstilbestrol
DST	Dottersacktumor
FDG	Fluordesoxyglucose
GCNIS	germ cell neoplasia in situ
GTS	growing teratoma syndrome
Gy	Gray
HCG	humanes Choriongonadotropin
IGCCCG	international germ cell cancer collaboration group
KZT	Keimzelltumor
LDH	Laktatdehydrogenase
LH	luteinisierendes Hormon
PEB	Cisplatin / Etoposid / Bleomycin
PEI	Cisplatin / Etoposid / Ifosamid
PET	Positronen-Emissions-Tomografie
PLAP	plazentare alkalische Phosphatase
PTEN	Phosphatase and Tensin homolog
RLA	retroperitoneale Lymphadenektomie
RR	relatives Risiko
SD	Standardabweichung
TDS	testicular dysgenesis syndrome
TIN	testikuläre intraepitheliale Neoplasie
TSH	Thyroidea-stimulierendes-Hormon
UICC	Union internationale contre le cancer
WHO	world health organisation
ZVK	zentral venöser Katheter

I. Einleitung

1.1 Epidemiologie

Inzidenz

Hodentumoren sind mit 1.6 % aller männlichen Krebserkrankungen selten, jedoch der häufigste Krebs zwischen dem 25. und 45. Lebensjahr [1]. Die Häufigkeit in Nordamerika und Europa ist in den letzten 30 Jahren kontinuierlich gestiegen [2]. Aktuell erkranken 10.3 pro 100.000 männliche Einwohner in Deutschland pro Jahr an einem bösartigen Tumor des Hodens [1]. Das entspricht für die Stadt Rostock etwa 10 und für Deutschland circa 4000 Neuerkrankungen pro Jahr. Die Inzidenz ist jedoch regional sehr unterschiedlich. Im europäischen und weltweiten Vergleich weisen Norwegen, die Schweiz und Dänemark die höchsten Inzidenzen auf (Inzidenzraten von 12 bis 12.7). Dagegen sind südeuropäische Länder wie Spanien und Griechenland seltener betroffen (Inzidenzraten 3.4 respektive 2.6) [3]. Weltweit zeigen sich entwickelte Regionen mit kaukasischer Bevölkerung mit dem höchsten Erkrankungsrisiko. Afrika und Asien hingegen weisen die niedrigsten Inzidenzen auf (Inzidenzraten < 1.0) [4], [5], [6].

Mortalität

Die Mortalitätsrate betrug 2014 in Deutschland 0,3 pro 100.000, was weniger als 200 Todesfällen entspricht [1]. Aufgrund der ausgezeichneten Heilungschancen und des vergleichsweise jungen Erkrankungsalters besteht eine hohe Lebenszeitprävalenz, an einem Hodentumor zu erkranken. Derzeit leben geschätzt 120.000 Männer in Deutschland, die im Laufe ihres Lebens die Diagnose Hodenkrebs erhalten haben [9]. Während im Jahr 2012 weltweit 55.000 Fälle von Hodenkrebs und davon ungefähr 10.400 Todesfälle dokumentiert wurden, sind davon 2.200 Todesfälle in den entwickelten Regionen zu verzeichnen [4].

Alter

Häufigstes Erkrankungsalter für Nichtseminome ist die zweite bis dritte, für Seminome die vierte bis fünfte Lebensdekade. Darüber hinaus existieren zwei minimale Gipfel im Alter von unter 5 und über 60 Jahren. Das mittlere Erkrankungsalter aller Hodentumoren beträgt in Deutschland 38 Jahre. Eine Studie konnte einen signifikanten Anstieg des Erkrankungsalters aller Keimzelltumoren über die letzten 40 Jahre zeigen. Darüber hinaus ist ein Trend erkennbar, dass Seminome häufiger und Nichtseminome seltener auftreten [47].

Prognose

Die Prognose ist heutzutage vor allem dank der Cisplatin-basierten Systemtherapie exzellent. So liegen die Heilungsraten stadienübergreifend bei insgesamt 96 %. Entscheidende Prognosefaktoren sind Histologie, Tumorstadium, Alter des Patienten und Expertise der behandelnden Einrichtung [8], [9].

1.2 Pathogenese und Ätiologie

Die Karzinogenese von Keimzelltumoren (im folgenden KZT) des Hodens ist nicht eindeutig geklärt, jedoch bestehen zahlreiche Hinweise, dass sowohl genetische Faktoren als auch Umwelteinflüsse eine Rolle bei der Entstehung von Hodenkrebs spielen. Histopathologisch unterscheidet man zwischen Tumoren, die aus einer Keimzellneoplasie in situ (auch germ cell neoplasia in situ im folgenden GCNIS) oder nicht aus einer GCNIS entstanden sind [23]. Die überwiegende Mehrheit der Tumoren scheint aus einer GCNIS entstanden zu sein.

Postuliert wird ein Östrogenüberschuß im ersten Trimenon der Gravidität, welcher zu einer Entwicklungsstörung der primordialen Keimzellen während der Einwanderung in die embryonale Gonadenanlage führt [10]. Dabei verweilen die veränderten Keimzellen im morphologischen Stadium des Gonozyten und bilden bereits intrauterin oder perinatal eine GCNIS aus, woraus postpubertär durch steigende Testosteronspiegel sowie durch unbekannte exogene Noxen Keimzelltumoren entstehen [11], [20]. Ein Beispiel für exogen bedingten Östrogenüberschuß ist Diethylstilbestrol (DES). Das Medikament wurde bis in die 1970er Jahre zur Vermeidung von Schwangerschaftskomplikationen eingesetzt. Tierversuche mit Nagetieren, die DES erhielten, zeigten Fertilitätsstörungen und erhöhte Tumorzinzidenz der Reproduktionsorgane, die den Schluss nahelegten, dass Umweltöstrogene im Allgemeinen eine entscheidende Rolle bei der Zunahme von KZT und Unfruchtbarkeit spielen [26].

Jedoch ergab eine andere Arbeit von Forman et al. 1992, bei der Männer, die in utero gegenüber DES exponiert waren und über 16 Jahre beobachtet wurden, keine signifikant höheren Krebsraten als bei nichtexponierten Personen [27].

Eine weitere Hypothese beschreibt das Testicular-Dysgenesis-Syndrom (TDS). Dabei handelt es sich um einen Symptomenkomplex zu dem GCNIS, Hodenkrebs, aber auch Hypospadie, Maldeszensus testis und Fertilitätsstörungen zählen. Demnach entstehen diese Fehlfunktionen aus einem Testosteronmangel, der etwa durch Androgenrezeptor-Antagonisten wie Pestiziden (Vinclozolin, Procymidon und Prochloraz) auftreten kann. Zum anderen durch Stoffe, die Leydigzellen in der Entwicklung und Funktion und damit die Testosteronsynthese beeinflussen können wie beispielsweise Phthalate [21], [22].

Demnach handelt es sich bei beiden Theorien um exogen zugeführte Noxen sprich Östrogene oder Antiandrogene, die zu testikulären Funktionsstörungen und Hodenkrebs führen können. Das würde erklären, warum die Inzidenz regional sehr unterschiedlich ist. Wie stark dieser Einfluss ist, bleibt jedoch Gegenstand laufender Kontroversen.

Tumoren, welche ohne Vorhandensein einer GCNIS entstehen, beschränken sich auf seltene kindliche Hodentumoren (präpubertäre Teratome und Dottersacktumoren) und spermatozytische Tumoren [10].

Auf chromosomaler Ebene wurden verschiedene Gene identifiziert, die mit KZT in Verbindung stehen: Überexpression von Chromosom 12 mit Ausbildung eines Isochromosoms i(12)p als Tumorprogressor wurde in 70 % bis 80 % aller KZT identifiziert [12], [13], [14]. Alterationen des p53-Genlokus wurden in 66 % der Fälle von GCNIS festgestellt [15]. Genetische Polymorphismen an den Tumorsuppressorgenen AKT1 und PTEN, am c-KIT-Liganden, dem 8q24 Locus sowie 2q14.2 und 15q21.3 erhöhen das Risiko einer Tumorentstehung [16], [18].

Jedoch konnte in der bisher größten genomischen Studie zu testikulären KZT kein Hinweis auf ein einzelnes Suszeptibilitätsgen (im Sinne eines BRCA1 für Mammakarzinome) nachgewiesen werden, welches eine Prädisposition zur Entstehung von Hodentumoren erklärt [17]. In einem mathematischen Modell wurde postuliert, dass es mindestens vier Mutationen bedarf, um die Entstehung eines KZT zu ermöglichen [19].

1.3 Risikofaktoren

GCNIS

Alle adulten KZT entstehen aus einer GCNIS mit Ausnahme des spermatozytischen Seminoms. Im Gegensatz dazu treten KZT im Kindesalter deutlich seltener aus einer GCNIS hervor [50].

Bei Vorhandensein einer nichtinvasiven Keimzellneoplasie (GCNIS) entsteht in 50 % der Fälle eine Progression zu einem invasiven Keimzelltumor in den nächsten fünf Jahren, jedoch spielt die Anwesenheit von begleitender GCNIS in Orchiektomiepräparaten mit Hodenkrebs keine prognostische Rolle für ein Rezidiv [48], [51].

Frühere Hodentumoren

Als gesichertes Risiko gilt der stattgehabte Hodentumor des kontralateralen Hodens. In einer großen Studie mit 29.515 Hodenkrebspatienten zeigte sich ein Risiko von 2 %, innerhalb von 15 Jahren an einem weiteren Hodentumor zu erkranken. Das entspricht einem 12,4-fach erhöhten Risiko im Vergleich zur gesunden Bevölkerung [24]. Patienten, die eine Chemotherapie erhalten, haben verglichen zu den Männern, die eine Bestrahlung oder alleinige Operation hatten, ein deutlich geringeres Risiko, an einem kontralateralen Hodentumor zu erkranken [25].

Familienhäufung

Ein gehäuftes Vorkommen in betroffenen Familien konnte in mehreren großen Studien eindeutig belegt werden [28], [155], [156]. Dabei haben Familienmitglieder ersten Grades ein bis zu 12,3-fach erhöhtes relatives Risiko, zu erkranken. Laut einer großen skandinavischen Studie mit 260.000 Zwillingen treten KZT bei dizygoten Zwillingen häufiger auf als bei Einzelkindern [29]. Monozygote Zwillinge hingegen weisen ein normales Risiko auf [30]. Die Tatsache, dass dizygoten Zwillinge höheren pränatalen Östrogenspiegeln ausgesetzt sind, stützt die Östrogen-Exzess-These [31].

Kryptorchismus

Ein weiterer gesicherter Risikofaktor ist der unvollständige Deszensus des Hodens oder das Vorhandensein extragonadalen Keimzellgewebes. Der genaue Mechanismus ist unbekannt, jedoch wird eine unphysiologische Temperaturerhöhung, veränderte Perfusionverhältnisse sowie eine gestörte Entwicklung des Hodens als ursächlich gesehen [36]. Kryptorchismus tritt gehäuft bei Frühgeborenen auf und geht im Falle eines Leistenhodens mit einem etwa 3-8-fach erhöhten Risiko einher, an einem KZT zu erkranken [33], [37]. Bei einem Bauchhoden, der proximal des inneren Leistenringes liegt, ist das Risiko nochmals um den Faktor 3-4 erhöht [41]. Die Orchidopexie vor dem zehnten Lebensjahr soll zu einer Senkung des Erkrankungsrisikos führen [34], [35]. Andere Studien konnten keinen sicheren Benefit der Orchidopexie nachweisen [32], [38]. Der kontralaterale, normal deszendierte Hoden scheint ebenfalls ein leicht höheres Entartungsrisiko zu besitzen (RR: 1,74) [39], [40]. Seminome treten bei Vorhandensein eines Kryptorchismus gehäuft auf. 74 % der nichtskrotalen KZT, also Leisten- und Bauchhodentumoren sowie nahezu 100 % der Bauchhodentumoren sind Seminome [42].

Fertilitätsstörungen

Unfruchtbarkeit scheint im Rahmen des Testicular-Dysgenesis-Syndroms (TDS) ebenfalls eine Rolle bei der Entwicklung von KZT zu spielen. Bei einer dänischen Kohortenstudie mit 32.442 Männern zeigte sich ein leicht erhöhtes relatives Risiko von 1,6 (Konfidenzintervall 1,3 - 1,9), an einem Hodenkrebs zu erkranken [43].

Hodenatrophie

Testikuläre Atrophie ist sehr wahrscheinlich ein weiterer Risikofaktor, jedoch befindet sich die Datenlage auf einem niedrigeren Evidenzniveau. Das relative Erkrankungsrisiko liegt zwischen 2,7 und 12,7 und fällt mit dem Alter, was sich aus dem natürlichen Altershypogonadismus schließen lässt [140], [44].

Hypospadie

Die zweithäufigste männliche genitale Entwicklungsstörung wird zum Symptomenkomplex TDS gezählt, der mit der Entstehung von bösartigen Hodentumoren in Verbindung stehen soll. Inwiefern aber das Vorliegen einer isolierten Hypospadie mit dem Auftreten von KZT korreliert, ist unbekannt.

Körpergröße

Während weder für Body-Mass-Index noch Körpergewicht ein Zusammenhang nachgewiesen werden konnte, ist die Körpergröße signifikant assoziiert mit KZT. Ab einer Größe von mehr als 180 cm steigt das Erkrankungsrisiko signifikant an und wird in der Literatur zwischen 1,2 und 2,11 angegeben [89], [45], [46]. Das lässt den Schluss zu, dass auch nutritive Faktoren eine Rolle spielen.

Sonstiges

Unter anderem skrotale Traumata, inguinale Hernien, Mumpsorchitis, Hodentorsion, Varikozele, höherer sozialer Status sind als eigenständige Risikofaktoren diskutiert worden, jedoch existieren bis dato keine validen Daten, die dies untermauern können [44].

Bei Diagnosestellung treten 1 % bis 2 % der Fälle beidseitig auf. Etwa 5 % der KZT entstehen extragonadal, welche zumeist mediastinal und retroperitoneal auftreten. Diese Tumore gehen per se mit einer schlechteren Prognose einher.

1.4 Tumorhistologie

Hodentumoren werden in der aktuellen WHO-Klassifikation von 2016 (Tab. 1) unterteilt in Keimzelltumoren mit oder ohne Bezug zu einer Keimzellneoplasie in situ sowie in Tumoren, welche vom Keimstrang-/Gonaden-Stromagewebe ausgehen. Die Bezeichnungen testikuläre intraepitheliale Neoplasie (TIN) respektive carcinoma in situ (CIS) wurden durch germ cell neoplasia in situ (GCNIS) ersetzt.

Tabelle 1: WHO-Klassifikation 2016 (gekürzt)

1. Keimzelltumoren ausgehend von einer Keimzellneoplasie in situ
Nicht-invasive Keimzellneoplasie in situ (germ cell neoplasia in situ, GCNIS) Früher intratubuläre Keimzellneoplasie, unklassifiziert (IGCNU)
Seminom (einschliesslich Fälle mit Synzytiotrophoblasten) Embryonales Karzinom Dottersacktumor Chorionkarzinom Teratom (auch mit malignen Komponenten = somatische Malignität) Tumoren aus mehreren histologischen Typen (unter Angabe Prozentsatz individueller Komponenten)
2. Keimzelltumoren ohne Bezug zu einer Keimzellneoplasie in situ
Spermatozytisches Seminom Teratom präpubertal Dottersacktumor präpubertal

3. Keimstrang-/Gonaden-Stroma-Tumoren
Leydig-Zell-Tumor Maligner Leydig-Zell-Tumor Sertoli-Zell-Tumor Großzelliger kalzifizierender Sertolizelltumor Intratubuläre großzellige hyalinisierende Sertolizell-Neoplasie Großzellig, kalzifizierende Form Maligner Sertoli-Zell-Tumor Granulosazelltumor Adulter Typ Juveniler Typ Tumoren der Fibrom-Thekom-Gruppe Gemischte und unklassifizierte Stromatumoren
4. Tumoren, die Keimzellen und Keimstranganteile enthalten (Gonadoblastome)

Geminale Keimzelltumoren (KZT) sind mit 90 % bis 95 % die vorherrschende Tumorhistologie bei malignen Hodentumoren [7], welche in Seminome mit etwa 50 % und Nichtseminome mit circa 45 % Häufigkeit unterteilt werden. Die restlichen skrotalen Tumorentitäten sind vorwiegend Leydig-, Sertoli-, und Granulosazelltumoren sowie primäre Lymphome des Hodens und treten in 5 % der Fälle auf.

Nichtseminom ist ein Überbegriff für alle KZT, die histologisch keine reinen Seminome sind. Dazu zählen alle Mischtumoren, auch wenn sie Seminomanteile enthalten [49]. Die häufigsten Keimzelltumorphistologien werden im Folgenden dargestellt.

Seminome

Das reine Seminom ist der mit Abstand häufigste Keimzelltumor und geht aus einer GCNIS hervor. Gelegentlich treten Seminome mit Synzytiotrophoblasten auf (15 %), welche humanes Choriongonadotropin (HCG) sezernieren [50]. Der seltene spermatozytische Tumor – ehemals spermatozytisches Seminom – ist hingegen nicht mit einer GCNIS assoziiert, tritt vornehmlich im höheren Alter auf und geht mit einer guten Prognose einher. Makroskopisch zeigt sich ein weißlicher, diffus-knotiger und teils nekrotisierender Tumor. Immunhistochemisch sind Seminome stark positiv für plazentare alkalische Phosphatase (PLAP). Seminome können laut einer Arbeit von Ulbright et al. 2004 vermutlich in nicht-seminomätöse Tumoren transformieren [52].

Embryonales Karzinom

Embryonale Karzinome sind die häufigsten Nichtseminome und imponieren makroskopisch als grau-gelbliche fleischige Tumoren mit ausgedehnten Nekrosen und Einblutungen. Sie werden als hochmaligne eingestuft und sind mit einer hohen Metastasierungsrate bei häufig normalen Tumormarkern assoziiert. Weiter kommen embryonale Karzinome häufig als Mischtumore vor und können in andere nichtseminomatöse Tumoren transformieren.

Dottersacktumor (DST)

Präpubertale DST gehen nicht aus einer GCNIS hervor und können in Reinform auftreten. Adulte Formen treten zumeist als Mischtumoren auf und entstehen aus einer GCNIS. Mikroskopisch lassen sich in 50 % Schiller-Duval-Körper nachweisen, welche pathognomonisch für DST sind. Nahezu alle DST sezernieren Alpha-Fetoprotein (AFP).

Chorionkarzinom

Das Chorionkarzinom ist ein seltener, aber hochmaligner Tumor. Charakteristisch ist ein plazentaähnlicher Aufbau mit Synzytio- und Zytotrophoblasten, welche in hohen Mengen HCG produzieren. Aufgrund der Ähnlichkeit zu Plazentagewebe besteht eine Anfälligkeit für schwere Blutungen, welche spontan oder im Rahmen von Chemotherapie insbesondere in Lunge oder Gehirn auftreten können [53]. Häufig handelt es sich um Tumoren mit schlechter Prognose aufgrund der frühen hämatogenen Metastasierung und der hohen Tumormarker. Darüber hinaus können Hormonstörungen auftreten, welche durch beträchtlich erhöhte HCG-Spiegel verursacht werden. Die Alpha Untereinheit von HCG kann zur Aktivierung des Thyreoidea-stimulierenden Hormons (TSH) und des luteinisierenden Hormons (LH) zu Hyperthyreose und Androgenüberproduktion führen [54]. AFP kann fakultativ erhöht sein.

Teratom

Es wird zwischen präpubertalen und adulten sowie reifen und unreifen Teratomen unterschieden. Teratome können sich aus Elementen aller drei Keimblätter (Endoderm, Mesoderm, Ektoderm) zusammensetzen, wobei reife Teratome ausdifferenzierte Gewebe wie Haare, Zähne oder Knochen ausbilden können. Hingegen entwickeln unreife Teratome Gewebe, welches den fetalen Entwicklungsstufen der drei Keimblätter entspricht. Adulte Teratome kommen nahezu immer in Mischform vor und können aus embryonalen Karzinomen entstehen. Präpubertale Teratome kommen häufig in Reinform vor. Benigne Teratome können in somatisch maligne Teratome transformieren. Aufgrund der Resistenz gegenüber Chemotherapie und Bestrahlung gehen metastasierende Teratome mit einer schlechteren Prognose einher. Häufig weisen Teratome nicht erhöhte Tumormarker auf, AFP kann jedoch moderat erhöht sein. Bei Wachstum einer Metastase unter Chemotherapie trotz fallender Tumormarker muss an ein Growing Teratoma Syndrome (GTS) gedacht werden, das einzig mittels vollständiger chirurgischer Sanierung geheilt werden kann.

1.5 Metastasierung

Keimzelltumoren metastasieren primär lymphogen ins Retroperitoneum, wobei rechte Hodentumoren typischerweise in die inter-aortocavalen Lymphknoten kaudal der Nierengefäße und nachfolgend in die para-cavalen und para-aortalen Lymphknoten absiedeln. Linke Hodentumoren hingegen metastasieren vorrangig in die para-aortalen und interaortocavalen Lymphknoten. Die weitere Metastasierung erfolgt nach kranial in retrokrurale und supradiaphragmale Lymphknotenstationen [139]. Im Rahmen der späteren hämatogenen Streuung werden parenchymatöse Organe befallen, wozu vornehmlich Lunge und Leber zählen. In fortgeschrittenen Stadien kann es zu Hirn- und Knochenmetastasen kommen. Seminomatöse Tumoren wachsen langsamer und gehen mit einer besseren Prognose einher als Nichtseminome, welche generell früher metastasieren [55].

1.6 Einteilung von Hodentumoren

Die Größe des Primärtumors, der Status der lymphogenen und systemischen Metastasierung sowie die Höhe der Tumormarker werden in der aktuellen TNM-Klassifikation der UICC von 2017 berücksichtigt [56]. Anhand dieser Einteilung werden Hodentumoren unterschieden und anschließend der jeweiligen

Tumorstadiengruppierung zugeordnet (s. Tabelle 2 und 3).

Tabelle 2: UICC Stadiengruppierung

Stadium	T	N	M	S
Stadium 0	pTis	N0	M0	S0, SX
Stadium I	pT1-T4	N0	M0	SX
Stadium IA	pT1	N0	M0	S0
Stadium IB	pT2-pT4	N0	M0	S0
Stadium IS	Jedes pT/TX	N0	M0	S1-3
Stadium II	Jedes pT/TX	N1-N3	M0	SX
Stadium IIA	Jedes pT/TX	N1	M0	S0, S1
Stadium IIB	Jedes pT/TX	N2	M0	S0, S1
Stadium IIC	Jedes pT/TX	N3	M0	S0, S1
Stadium III	Jedes pT/TX	N1-N3	M1, M1a	SX
Stadium IIIA	Jedes pT/TX	N1-N3	M1, M1a	S0, S1
Stadium IIIB	Jedes pT/TX	N1-N3	M0, M1, M1a	S2
Stadium IIIC	Jedes pT/TX	N1-N3	M0, M1, M1a	S3
	Jedes pT/TX	N1-N3	M1b	S1-3

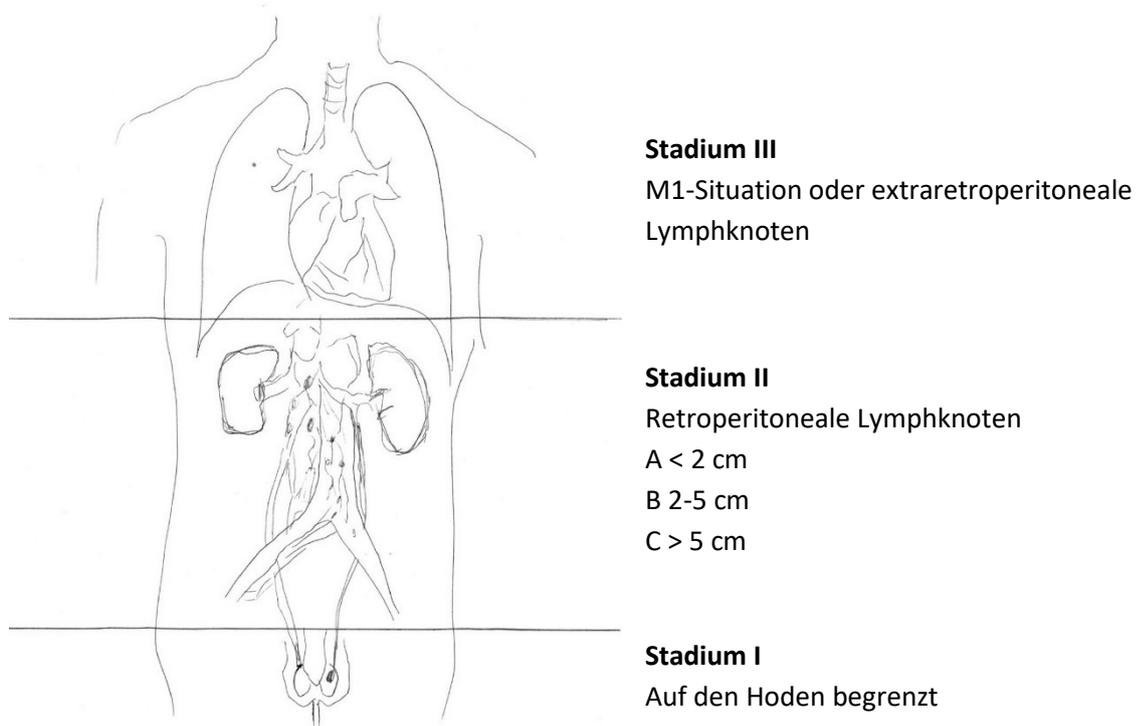
Tabelle 3: TNM-Klassifikation maligner Hodentumoren 2017

pT	Primärtumor		
pTX	Primärtumor kann nicht beurteilt werden		
pT0	Kein Anhalt für Primärtumor (etwa histologische Narbe im Hodengewebe)		
pTis	Keimzellneoplasie in situ (GCNIS)		
pT1	Tumor begrenzt auf Hoden (eingeschlossen Invasion des Rete testis), ohne Blut-/Lymphgefäßinvasion		
pT2	Tumor begrenzt auf Hoden (eingeschlossen Invasion des Rete testis), mit Blut-/Lymphgefäßinvasion oder Tumor mit Invasion des hilären Weichgewebes, des Nebenhodens oder mit Penetration des Mesothels über der äußeren Oberfläche der Tunica albuginea mit Befall der Tunica vaginalis		
pT3	Tumor infiltriert Samenstrang (mit/ohne Blut-/Lymphgefäßinvasion)		
pT4	Tumor infiltriert Skrotum (mit/ohne Blut-/Lymphgefäßinvasion)		
pN	Regionäre Lymphknoten		
pNX	Regionäre Lymphknoten können nicht beurteilt werden		
pN0	Keine regionären Lymphknotenmetastasen		
pN1	Metastasen in Form eines Lymphknotenkonglomerats, 2 cm oder weniger in größter Ausdehnung, oder fünf oder weniger positive Lymphknoten, keiner mehr als 2 cm in größter Ausdehnung		
pN2	Metastasen in Form eines Lymphknotenkonglomerats, mehr als 2 cm, aber nicht mehr als 5 cm in größter Ausdehnung, oder mehr als fünf positive Lymphknoten, keiner mehr als 5 cm in größter Ausdehnung, oder extranodale Tumorausbreitung		
pN3	Metastasen in Form eines Lymphknotenkonglomerats, mehr als 5 cm in größter Ausdehnung		
M	Fernmetastasen		
M0	Keine Fernmetastasen		
M1	Fernmetastasen M1a Nichtregionäre Lymphknoten- oder Lungenmetastasen M1b Andere Fernmetastasen		
pM1	Fernmetastasen mikroskopisch bestätigt		
S	Serumtumormarker		
SX	Werte der Serumtumormarker nicht verfügbar oder entsprechende Untersuchungen nicht vorgenommen		
S0	Serumtumormarker innerhalb der normalen Grenzen		
S1-3	Wenigstens einer der Serumtumormarker erhöht		
	LDH (N = oberer Grenzwert)	HCG [mIU/ml]	AFP [ng/ml]
S1	< 1,5 N und	< 5000 und	< 1000
S2	1,5-10 N oder	5000-50.000 oder	1000-10.000
S3	> 10 N oder	> 50.000 oder	> 10.000

Lugano-Klassifikation

Die Lugano-Einteilung hat ihren Stellenwert in der klinischen Stadiengruppierung. Sie unterscheidet zwischen lokal begrenzten, retroperitoneal lymphogen metastasierten und fortgeschritten metastasierten Stadien (Abb. 1).

Abb. 1: Schematische Darstellung der Lugano- Klassifikation



Prognostische Einteilung der metastasierenden KZT (IGCCCG)

Bei fortgeschrittenen Tumorstadien wird die Klassifikation der international germ cell cancer collaboration group (IGCCCG) genutzt, anhand derer die Anzahl der durchzuführenden Chemotherapiezyklen festgelegt wird (Tabelle 4). Neben der grundsätzlichen Unterscheidung von Seminomen und Nichtseminomen werden die Lokalisation des Primärtumors, das Vorhandensein extrapulmonaler Metastasen und die Höhe der Tumormarker zur Prognoseeinschätzung verwendet. Für die Stadieneinteilung sind die direkt vor Beginn der zytostatischen Therapie bestimmten Tumormarker heranzuziehen. Seminome haben nach dieser Einteilung entweder eine gute oder eine intermediäre Prognose; für Seminome gilt die schlechte Prognosegruppe nicht.

Tabelle 4: Prognostische Einteilung der metastasierenden KZT (IGCCCG 1997)

Gute Prognose	
Nichtseminomatöse KZT (56 % der Fälle)	<p>Alle folgenden Kriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Primärtumor Hoden/ retro-peritoneal • Keine extrapulmonalen viszerale Metastasen • AFP < 1,000 ng/ml • hCG < 5,000 IU/l (1,000 ng/mL) • LDH < 1.5 x N (N = oberer Grenzwert)
Seminome (90 % der Fälle)	<p>Alle folgenden Kriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Jede Primärtumorlokalisierung • Keine extrapulmonalen viszerale Metastasen • Normale AFP-Werte • Alle Beta-hCG-Werte • Alle LDH-Werte
Intermediäre Prognose	
Nichtseminomatöse KZT (28 % der Fälle)	<p>Primärtumor Hoden/ retroperitoneal</p> <ul style="list-style-type: none"> • Keine extrapulmonalen viszerale Metastasen <p>Eines der folgenden Kriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> • AFP 1,000 - 10,000 ng/ml oder • Beta-hCG 5,000 - 50,000 IU/l oder • LDH 1.5 - 10 x N
Seminome (10 % der Fälle)	<p>Alle der folgenden Kriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> • extrapulmonale viszerale Metastasen • Normale AFP-Werte • Alle Beta-hCG-Werte • Alle LDH-Werte
Schlechte Prognose	
Nichtseminomatöse KZT (16 % der Fälle)	<p>Mindestens eines der folgenden Kriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> • primär mediastinal • extrapulmonale viszerale Metastasen • AFP > 10,000 ng/ml or • Beta-hCG > 50,000 IU/l (10,000 ng/ml) or • LDH > 10 x N

1.7 Symptomatik

Leitsymptom ist die schmerzlose Größenzunahme des Hodens. Manche Patienten beschreiben ein Schweregefühl oder Schmerzen im Skrotum. In fortgeschrittenen Stadien kann es im Rahmen von retroperitonealen Lymphknotenmetastasen zu Rücken- sowie Flankenschmerzen, im Falle von mediastinalen Lymphknotenmetastasen zu Dysphagie oder Husten kommen. Dyspnoe sowie Hämoptysen treten im Zuge von Lungenmetastasen auf, neurologische Symptome bei Hirnmetastasen sind selten. In etwa 3 % der Fälle tritt eine Gynäkomastie auf.

1.8 Diagnostik

Die körperliche Untersuchung fokussiert sich auf die Palpation der Hoden und der Lymphknotenstationen. Anschließend wird eine Sonografie beider Hoden mit einem planaren Schallkopf durchgeführt, welche eine hohe Sensitivität (> 90 %) und mäßige Spezifität (44 % bis 99 %) zur Erfassung von KZT bietet [57]. Zur orientierenden Einschätzung des Tumorstadiums erfolgt eine Abdomensonografie, um Lymphknotenkonglomerate oder Harnaufstau zu identifizieren. Diese ersetzt jedoch aufgrund der untersucherabhängigen Ergebnisse keinesfalls die abdominale Computertomografie (CT). Ebenfalls ist die Röntgen-Thorax-Aufnahme alleinig nicht ausreichend, um pulmonale Metastasen zu detektieren. CT von Abdomen und Thorax ist heute der Standard in der Ausbreitungsdiagnostik bei allen gonadalen KZT. Bei Vorliegen von Kontraindikationen für iodhaltiges Kontrastmittel kann ein MRT-Abdomen durchgeführt werden, welches aber aufgrund der bekannten Nachteile wie höhere Kosten und geringere Verfügbarkeit nicht routinemäßig erfolgen sollte [58]. Weiterhin bestimmt man die Tumormarker AFP, HCG und LDH vor der Ablatio testis. Diese werden postoperativ alle fünf bis sieben Tage bis zum Erreichen des Nadirs bestimmt. Anhand des Nadir Wertes wird das jeweilige S-Stadium ermittelt. Ein weiterer vielversprechender Marker ist die MicroRNA iR-371a-3p, welche sensitiver und spezifischer ist als die bisherigen Tumormarker [60], jedoch noch keinen Einzug in die klinische Praxis gehalten hat. Weiterführende Untersuchungen wie cerebrales MRT oder Knochenszintigrafie sollten nur bei sehr hohen Markern oder klinischer Symptomatik erfolgen. Die FDG-PET/CT gehört nicht zur Routinediagnostik und sollte nur bei Seminomen mit abgeschlossener Therapie und markerneгатiven Residualtumoren größer als 3 cm durchgeführt werden [59].

1.9 Therapie

Allgemeines

Alle KZT des Hodens werden mittels inguinaler Hodenfreilegung histologisch gesichert und abladiert. Bei Einzelhodensituation oder beidseitigem Befall kann eine organerhaltende Exzision erwogen werden. Der verbleibende Resthoden sollte dann einer adjuvanten Bestrahlung mit 18 bis 20 Gy zugeführt werden, um eine begleitende GCNIS, welche in > 80 % der Fälle vorkommt [58], zu therapieren.

Eine simultane kontralaterale Hodenbiopsie soll bei Patienten durchgeführt werden, die ein erhöhtes Risiko für eine GCNIS haben [61]. Jedem Patienten mit potenziellem Kinderwunsch sollte präoperativ die Möglichkeit der Kryokonservierung von Spermien angeboten werden. Wenn der Patient nach Aufklärung eine Hodenprothese wünscht, kann diese gleichzeitig über den inguinalen Zugangsweg im Skrotum platziert werden.

Die Prognose der Keimzelltumoren ist sehr gut. Da mittlerweile Heilungsraten um 98 % erreicht werden, liegt der Fokus nicht mehr allein auf einer rezidivfreien Heilung, sondern auch auf der Vermeidung von therapiebedingten Spätfolgen wie Zweitmalignomen oder kardiovaskulären Erkrankungen, welche durch Bestrahlung oder Chemotherapie ausgelöst werden können.

Seminome

Die Therapie der Seminome im Stadium I umfasst die inguinale Ablatio testis. Im Allgemeinen sollen Patienten mit der Überwachungsstrategie nachbeobachtet werden. Darüber hinaus können anhand von Risikofaktoren für Lokalrezidive Niedrig- und Hochrisikogruppen identifiziert werden. Gesicherte Risikofaktoren für Rezidive im Stadium I bei Seminomen sind Tumordurchmesser > 4 cm und Rete testis Infiltration [62]. Bei Vorliegen der Risikofaktoren oder anderen Faktoren wie psychischer Belastung oder schlechter Patienten-Compliance kann eine adjuvante Therapie mit ein bis zwei Zyklen Carboplatin (AUC7) oder alternativ eine Strahlentherapie der Paraaortalregion mit 20 Gy erfolgen [63]. Das Rezidivrisiko kann durch Carboplatin-Gabe von bis zu 20 % [64] auf circa 10 % (1 Zyklus) und 1,5 % (2 Zyklen) gesenkt werden [65], [66]. Die Effektivität von zwei Zyklen Carboplatin versus Bestrahlung hinsichtlich Rezidivrate scheint äquivalent zu sein, jedoch existieren Hinweise auf höhere kardiovaskuläre Spätfolgen nach der Bestrahlung [67].

Im Stadium IIA/B soll entweder eine Chemotherapie mit drei Zyklen PEB oder alternativ eine Strahlentherapie durchgeführt werden. Die Strahlentherapie erfolgt mit 30 Gy im Stadium IIA sowie mit 36 Gy im Stadium IIB. Die Stadien IIC/III werden gemäß der IGCCCG-Prognose-Klassifikation bei guter Prognose mit drei und bei intermediärer Prognose mit vier Zyklen Chemotherapie nach dem PEB-Schema behandelt.

Nichtseminome

Gesicherter Risikofaktor für eine okkulte retroperitoneale Metastasierung im Stadium I bei Nichtseminomen ist die lymphovaskuläre Invasion. Das Risiko beträgt bei Vorhandensein lymphovaskulärer Invasion bis zu 50 % gegenüber 15 % (keine lymphovaskuläre Invasion) [68]. Laut aktueller Empfehlung der S3-Leitlinie soll in der Niedrigrisiko-Gruppe (cSIA) eine aktive Nachbeobachtung favorisiert werden. In der Hochrisiko-Gruppe (cSIB) hingegen sollte ein Zyklus Polychemotherapie nach dem PEB Schema appliziert oder in Abstimmung mit dem Patienten eine Nachbeobachtung durchgeführt werden. Das Rezidivrisiko wird durch einen Zyklus PEB von 50 % auf 3 % gesenkt [69], [70]. Die nervschonende retroperitoneale Lymphadenektomie (RLA) ist eine weitere Option bei Hochrisiko-Patienten im Stadium I, für die bei Kontraindikationen eine Chemotherapie nicht in Frage kommt. Diese sollte insbesondere bei Patienten mit Teratomen und somatischer Transformation des Primärtumors durchgeführt werden [71], [72]. In Tabelle 5 ist ersichtlich, dass sich in der Behandlung von Nichtseminomen in Stadium I in den letzten Dekaden ein Trend hin zur Überwachungsstrategie zu Ungunsten der RLA entwickelt hat [73].

Tabelle 5: Entwicklung der Therapiestrategien nichtseminomatöser KZT im Stadium I [73]

Jahr	Überwachung	RLA	Chemotherapie
1988	35 %	44 %	28 %
2010	61 %	10 %	29 %

Patienten im Stadium IIA-C/III werden gemäß der IGCCCG-Prognose-Klassifikation bei guter mit drei und bei intermediärer und schlechter Prognose mit vier Zyklen Chemotherapie nach dem PEB-Schema

behandelt [74]. Eine Sondersituation betrifft das serumtumormarkernegative Stadium IIA, in dem primär eine engmaschige Kontrolle durch Serumtumormarker und Bildgebung oder alternativ eine diagnostische RLA empfohlen wird [75].

1.10 Residualtumoren

Seminome

Residuale Tumormassen bei Seminomen sollten primär nicht reseziert, jedoch durch Bildgebung und Tumormarker kontrolliert werden. Ein FDG-PET sollte bei Tumormassen > 3 cm durchgeführt werden. Man sollte zwei Monate nach der Chemotherapie warten, um falsch positive Befunde zu reduzieren. Bei Tumoren < 3 cm ist das FDG-PET optional. Bei Vorhandensein von positiven FDG-Befunden empfiehlt die EAU-Leitlinie bei Größenkonstanz eine Wiederholung des FDG-PET nach sechs Wochen, bei Größenprogredienz eine Biopsie. Die weitere Therapie erfolgt in Form von Chemotherapie, Bestrahlung oder RLA, wobei die Indikation zur RLA aufgrund von retroperitonealen Fibrosen zurückhaltender als bei Nichtseminomen gestellt wird.

Nichtseminome

Das FDG-PET ist nicht indiziert zum Restaging von Nichtseminomen. Aufgrund von bis zu 10 % vitalem Tumorgewebe und bis zu 50 % Teratomstrukturen sollen alle retroperitonealen Residualtumoren > 1 cm im Rahmen einer RLA reseziert werden [76]. Die Frage, ob Tumore < 1 cm ebenfalls reseziert werden sollten, wird kontrovers diskutiert, da es zwar in bis zu 10 % zu einem Rezidiv kommen kann, es sich jedoch in > 70 % der Fälle um fibrotisch-nekrotisches Residualgewebe handelt. Bei kompletter Remission nach Chemotherapie (kein CT-morphologisch sichtbarer Tumor) ist eine Residualtumorsektion nicht notwendig. Die RLA sollte zwei bis sechs Wochen nach abgeschlossener Chemotherapie und wenn möglich nervschonend erfolgen. Das Standard-Template der RLA umfasst für rechtsseitige Hodentumoren die paracavalen und interaortocavalen Lymphknoten mit dem Nierenhilus als kranialer und der Iliakalbifurkation als kaudaler Dissektionsgrenze. Bei linksseitigen Hodentumoren werden die aortalen und interaortocavalen Lymphknoten von Nierenhilus bis Iliakalbifurkation entfernt.

1.11 Zielsetzung

Die Zielsetzung dieser Arbeit war die Erhebung der Tumorcharakteristika und Therapieergebnisse bei Hodentumoren in Mecklenburg über einen Zeitraum von 16 Jahren (1/2000 - 12/2015). Es handelt sich um eine retrospektive Datenerhebung aller in diesem Zeitraum an der Klinik und Poliklinik für Urologie der Universitätsklinik Rostock behandelten Hodentumorpatienten mit der Erhebung der Verlaufs- und Überlebensraten.

II. Patienten und Methoden

2.1 Patienten-Selektion

Es wurden insgesamt 265 Patienten erfasst. Dabei handelte es sich überwiegend um Erstdiagnosen, zum Teil aber auch um Patienten, welche bereits andernorts, etwa im Rahmen der Orchiektomie primär behandelt oder diagnostiziert worden waren. Stromale Hodentumoren (zum Beispiel Leydigzelltumor, Sertolizelltumor) und extragonadale Keimzelltumoren wurden bei der Auswertung ausgeschlossen. Patienten, die an einem Rezidiv erkrankt waren, wurden ebenfalls nicht berücksichtigt.

2.2 Erhobene Daten

Zunächst wurde eine Frageliste entworfen, mit der folgende Parameter erhoben wurden:

- Name, Vorname, Geburtsdatum, Alter, Anzahl der Krankenhausaufenthalte
- Risikofaktoren: kontralateraler Hodentumor, Maleszensus testis, Hodentumor bei Verwandten 1. Grades, Hodenatrophie, Infertilität. Hodenhypotrophie wurde definiert als Hodenvolumen < 15 ml. Unter Fertilitätsstörungen wurden pathologische Spermioogramme, unerfüllter Kinderwunsch oder Syndrome, die mit gestörter Fertilität in Verbindung stehen (etwa Klinefelter Syndrom) zusammengefasst.
- Klinische Symptomatik: Schweregefühl, schmerzlose Schwellung, schmerzhafte Schwellung, Begleithydrozele oder Hämatozele
- Diagnostik: Inspektion/Palpation, skrotale Sonografie, Thorax Röntgen, Sonografie Retroperitoneum, CT Abdomen/Becken, CT Thorax
- Histologie: Seminom, Nichtseminom (Bei Nichtseminom: Dottersacktumor, Chorionkarzinom, embryonales Karzinom, Teratom)
- Tumorlokalisation: links, rechts, beidseits
- Tumormarker: AFP, hCG, LDH bei Diagnose, Nadir nach Ablatio testis
- Klassifikation: TNM-Klassifikation nach UICC 2009, Lugano-Klassifikation, UICC-Stadium, Prognoseklassifikation der IGCCCG
- Operative Therapie: inguinale Orchiektomie mit R-Status, primäre und sekundäre RLA mit R-Status und Histologie (vitaler Tumor, Teratom, Nekrose, tumorfreie Lymphknoten)
- Chemotherapie: Erstlinien-Regime, Zweitlinien-Regime, jeweils mit Angabe der Anzahl der Zyklen
- Chirurgische Komplikationen: Wundheilungsstörungen, Infektionen, Thrombosen, Lungenembolie, Transfusionspflichtige Anämie, andere Komplikationen
- Komplikationen unter Chemotherapie: neutropene Krise, Nausea/Emesis, kardiale Komplikationen, pulmonale Komplikationen, andere Komplikationen
- Bestrahlungskomplikationen: Nausea/Emesis, Blutbildveränderungen
- Follow-up 2016: Rezidiv, Folgeerkrankungen, Überleben, Todesursachen

2.3 Datenerhebung und statistische Analyse

Die Daten wurden retrospektiv anhand von Patientenakten aus dem Archiv der urologischen Klinik und der Poliklinik der Universität Rostock erhoben. Die Informationen über Bestrahlung ließen sich aus den beigefügten Epikrisen der Strahlenklinik Rostock erheben.

In den Jahren 2013 und 2016 wurde eine Nachbeobachtung in den urologischen Praxen in Rostock, Bad Doberan und Ribnitz-Damgarten durchgeführt, welche die Nachsorge der Patienten durchführen. Dies geschah entweder durch Akteneinsicht oder Auskunft der behandelnden Ärzte. Dabei wurde der aktuelle Remissionsstatus, Rezidive, mögliche Folgeerkrankungen sowie Todesfälle, Todesursachen und Anzahl der Monate nach Diagnosestellung dokumentiert.

Die in Papierform ausgedruckten Datenbögen wurden zunächst händisch ausgefüllt. Anschließend wurden die ausgefüllten Datenbögen in anonymisierter Form zur statistischen Auswertung in eine Datenbank eingegeben. Aufgrund der Menge an Daten wurden alle Informationen nicht direkt in eine SPSS-Datei, sondern in einen identischen digitalen Fragebogen übertragen. Dies erfolgte über EvaSys (Electric Paper Evaluationssysteme GmbH, Lüneburg), ein browserbasiertes Datenerhebungsprogramm zum Erstellen von Umfragen. Aufgrund der einfachen Handhabung und der hohen Standardisierung eignet sich dieses Programm zur Eingabe von Fragebögen. Übertragungsfehler werden somit minimiert. Zur weiteren statistischen Untersuchung können die Rohdaten dann über eine Software-schnittstelle als SPSS oder Excel-Datei exportiert und weiterbearbeitet werden. Als Software wurde das Programm IBM® SPSS® Statistics genutzt, wobei Seminom- und Nichtseminom-Patienten sowohl insgesamt als auch getrennt voneinander ausgewertet wurden.

Als deskriptive Maßzahlen wurden arithmetisches Mittel, Median, Standardabweichung und Häufigkeitstabellen eingesetzt. Zur Berechnung des durchschnittlichen Erkrankungsalters wurde ein T-Test gewählt. Alle anderen Fragestellungen waren Parameter mit nominalem Messniveau, sodass der Chi-Quadrat-Test nach Pearson und der exakte Test nach Fisher als Signifikanztest verwendet wurden. Als Maß für die Effektstärke wurden Phi-Koeffizient und Cramer-V benutzt; das Signifikanzniveau wurde als $p < 0.05$ definiert. Das Langzeitüberleben wurde mit der Kaplan-Meier-Methode berechnet und alle Grafiken wurden mit IBM® SPSS® Statistics erstellt.

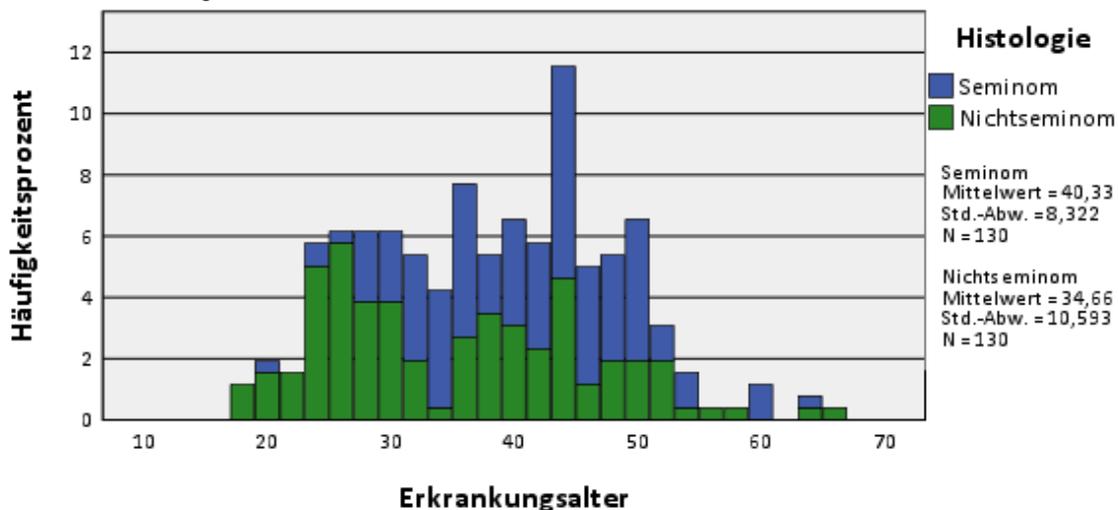
III. Ergebnisse

Es wurden 265 Patientenakten ausgewertet. Davon waren 131 (49.4 %) Patienten an einem Seminom und 134 (50.6 %) an einem Nichtseminom erkrankt. Es wurden nur primäre gonadale Keimzelltumoren ausgewertet und extragonadale Keimzelltumoren wurden nicht berücksichtigt. Alle Ergebnisse wurden sowohl insgesamt als auch vergleichend zwischen Seminomen und Nichtseminomen ausgewertet. Aufgrund der retrospektiven Analyse ergaben sich zum Teil unvollständige Angaben, sodass nicht bei jeder Fragestellung alle Patienten berücksichtigt werden konnten.

3.1 Erkrankungsalter

260 von 265 Datensätze waren hinsichtlich des genauen Erkrankungsbeginns verwertbar. Der Mittelwert aller Patienten beträgt 37,5 Jahre bei einer Standardabweichung von 9,9 Jahren. Es zeigt sich der typische zweizeitige Erkrankungsgipfel von Seminomen und Nichtseminomen. In der Gruppe der Seminome lag das durchschnittliche Erkrankungsalter höher ($M = 40.33$, $SD = 8.322$) als in der Gruppe der Nichtseminome ($M = 34.66$, $SD = 10.593$). Dieser Unterschied war hoch signifikant ($t(258) = 4.798$, $p < .001$). Der jüngste Patient war bei Diagnosestellung 18 Jahre, der älteste Patient 65 Jahre alt.

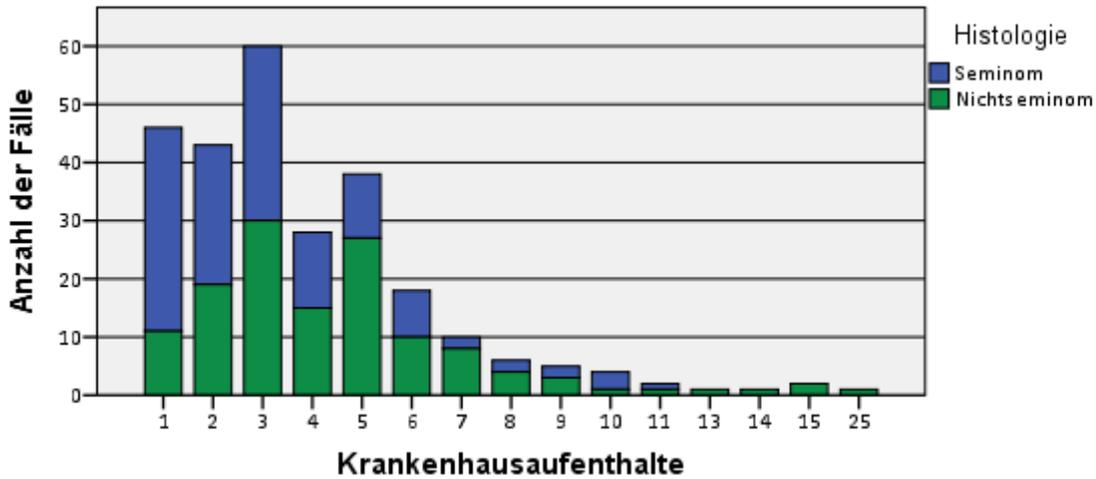
Abb. 2: Altersverteilung bei Nichtseminomen und Seminomen



3.2 Hospitalisierungsrate

Die Seminom-Patienten waren am häufigsten einmal, die Nichtseminom-Patienten dreimal in stationärer Behandlung. Es zeigte sich, dass Seminom-Patienten durchschnittlich drei Krankenhausaufenthalte, Nichtseminom-Patienten jedoch vier bis fünf Aufenthalte benötigten. Diese Mittelwerte ergeben sich aufgrund einzelner Extremwerte mit deutlich erhöhten Aufenthaltszahlen. Der Median aller Krankenhausaufenthalte beträgt 3. Viele Seminom-Patienten im Stadium I erhielten eine ambulante Carboplatin-Gabe, welche nicht als Aufenthalt gezählt wird. Der Zusammenhang wird in Abbildung 3 illustriert.

Abb. 3: Anzahl der Krankenhausaufenthalte bei Seminomen und Nichtseminomen



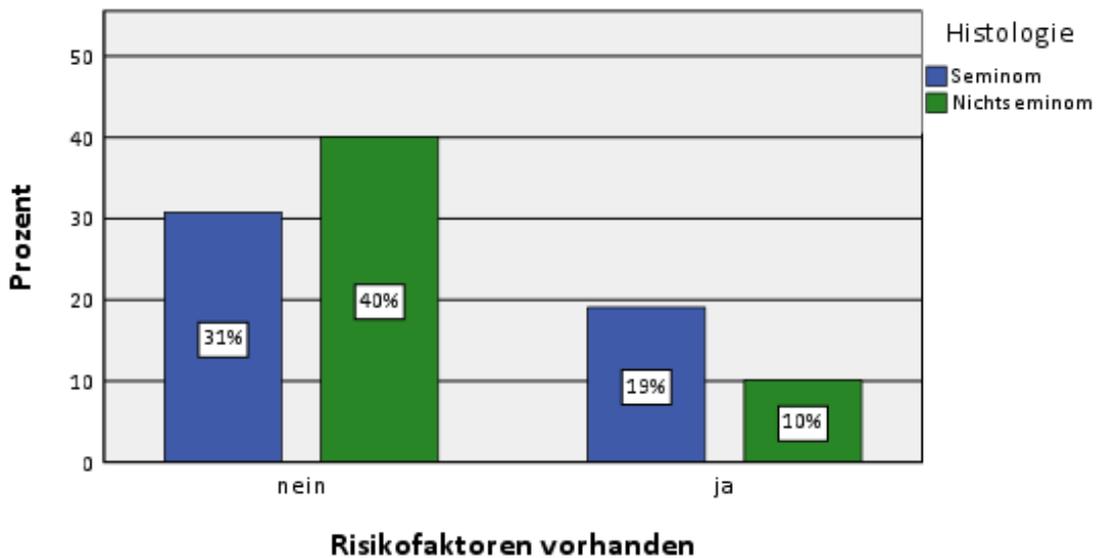
3.3 Epidemiologische Risikofaktoren

Im untersuchten Patientengut wiesen 29.2 % der Fälle Risikofaktoren auf. Ein Chi-Quadrat-Test wurde zwischen Histologie und Vorhandensein von Risikofaktoren erstellt, wobei Seminom-Patienten signifikant häufiger (38.3 %) Risikofaktoren aufwiesen als Nichtseminom-Patienten (20.2 %) ($\chi^2(1) = 10.214$, $p = .002$, $\phi = 0.199$). Tabelle 6 gibt einen Überblick über das Auftreten von Risikofaktoren.

Tabelle 6: Vorhandensein von Risikofaktoren im Überblick

Risikofaktoren vorhanden	Häufigkeit gesamt	Prozent gesamt	Häufigkeit Seminome	Prozent Seminome	Häufigkeit Nicht-seminome	Prozent Nicht-seminome
nein	182	70.8	79	61.7	103	79.8
ja	75	29.2	49	38.3	26	20.2
Gesamtsumme	257	100	128	100	129	100

Abb. 4: Vorhandensein von Risikofaktoren bei Seminomen und Nichtseminomen



Kontralateraler Hodentumor

Ein stattgehabter kontralateraler Hodentumor konnte bei 4.3 % (n = 11) aller Patienten dokumentiert werden, wovon 3.5 % der Seminom- und 0.8 % der Nichtseminom-Patienten zugehörig sind. Seminome traten signifikant häufiger als Nichtseminome nach einem stattgehabten kontralateralen Hodentumor auf ($\chi^2(1) = 4.711$, p = .034).

Maldezensus testis

Der Maldezensus testis war bei 7.4 % (n = 19) der Patienten aufgetreten, wovon 5.4 % Seminom- und 2 % Nichtseminom-Patienten betroffen waren. Auch hier ist das signifikant häufigere Auftreten bei Seminomen der Fall ($\chi^2(1) = 4.680$, p = .034) gewesen.

Familiäre Häufung

Ein Hodentumor bei Verwandten ersten Grades lag bei 1.2 % aller Patienten vor. Aufgrund der geringen Fallzahl (n = 3) lassen sich keine Aussagen hinsichtlich eines Zusammenhangs zwischen Histologie und familiärer Häufung treffen.

Fertilitätsstörungen

Insgesamt 1.6 % der Patienten wiesen bei Diagnosestellung eine Fertilitätsstörung auf. Auch hier war aufgrund der geringen Fallzahl (n = 4) keine statistische Signifikanz zu ermitteln.

Hodenhypotrophie

Es zeigte sich, dass 20.2 % (n = 52) aller Patienten eine Hodenhypotrophie aufwiesen. Dabei waren die Seminome mit einem Anteil von 14.2 % signifikant häufiger als die Nichtseminome mit 6.3 % betroffen ($\chi^2(1) = 9.840$, p = .002). Der Zusammenhang wird im folgenden Balkendiagramm (Abb. 5) und in Tabelle 7 dargestellt.

Abb. 5: Vorhandensein von Hodenhypotrophie abhängig von Histologie

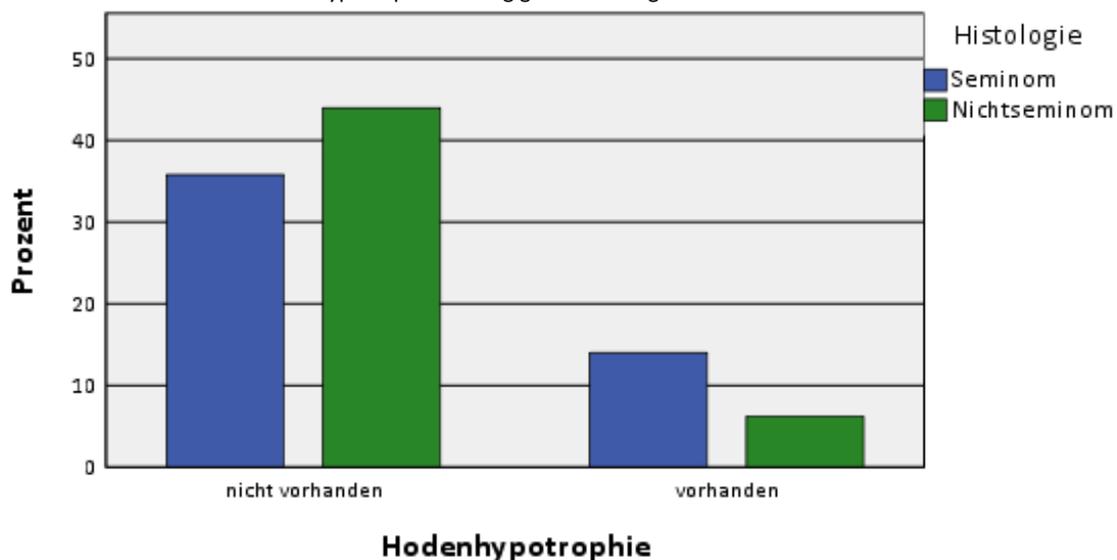


Tabelle 7: Häufigkeiten von Patienten mit vorhandenen Risikofaktoren abhängig von Histologie (n = 257)

Vorhandensein von Risikofaktoren	Histologie	Häufigkeit	Prozent	Häufigkeit gesamt	Prozent gesamt	p
Kontralateraler Hodentumor in der Anamnese	Seminom	9	3.5	11	4.3	0.034
	Nichtseminom	2	0.8			
Maldeszensus testis	Seminom	14	5.4	19	7.3	0.034
	Nichtseminom	5	1.9			
Hodentumor bei Verwandten 1. Grades	Seminom	1	0.4	3	1.2	n.s.
	Nichtseminom	2	0.8			
Hodenhypotrophie	Seminom	36	14	52	20.2	0.002
	Nichtseminom	16	6.2			
Fertilitätsstörung	Seminom	2	0.8	4	1.6	n.s.
	Nichtseminom	2	0.8			

3.4 Klinische Symptomatik

Die klinische Symptomatik wurde anhand von skrotalen Veränderungen festgelegt. Dazu zählen ein Schweregefühl des Hodens, eine schmerzlose oder schmerzhafte Verhärtung oder Schwellung des Hodens sowie das Auftreten einer Begleithydrozele oder Hämatozele.

Nur 2.9 % der Patienten hatten keine skrotale Symptomatik. Davon waren vier Patienten an einem Seminom und drei Patienten an einem Nichtseminom erkrankt. Der Großteil der Patienten (97.1 %) hingegen gab merkbare skrotale Veränderungen an (s. Tabelle 8).

Tabelle 8: Vorhandensein klinischer Symptomatik in der Übersicht und getrennt nach Histologie

Klinische Symptomatik vorhanden	Häufigkeit gesamt	Prozent gesamt	Häufigkeit Seminome	Prozent Seminome	Häufigkeit Nicht-seminome	Prozent Nicht-seminome
Nein	7	2.9	4	3.3	3	2.5
Ja	235	97.1	118	96.7	117	97.5
Gesamtsumme	242	100	122	100	120	100

Schmerzlose Hodenschwellung

Das häufigste Symptom, das die Patienten angaben, war die schmerzlose Hodenschwellung mit 74.3 %. Hier zeigt sich zwischen Seminomen (39.6 %) und Nichtseminomen (37.2 %) kein signifikanter Unterschied ($\chi^2 (1) = 0.463$, $p = .544$).

Schmerzhafte Hodenschwellung

Die schmerzhafte Hodenschwellung trat bei 21.1 % der Patienten auf, wobei ebenfalls kein signifikanter Unterschied hinsichtlich Seminomen (9.1 %) und Nichtseminomen (12 %) besteht ($\chi^2 (1) = 1.368$, $p = .272$).

Schweregefühl, Hydrozele und Hämatozele

Ein skrotales Schweregefühl trat in 5 % (n = 12) der Fälle auf, wobei acht (3.3 %) Patienten an einem Nichtseminom und vier (1.7 %) Patienten an einem Seminom erkrankt waren. Es konnte kein statistisch signifikanter Zusammenhang hinsichtlich eines Schweregefühls und der Histologie gezeigt werden ($\chi^2(1) = 1.473$, $p = .252$).

Eine Begleithydrocele oder Hämatocele trat in 7.9 % (n = 19) der untersuchten Fälle auf, wovon elf Fälle Seminome und acht Fälle Nichtseminome waren. Auch hier konnte kein statistisch signifikanter Zusammenhang ermittelt werden ($\chi^2(1) = 0.462$, $p = .634$). Die einzelnen Häufigkeiten und prozentualen Angaben werden zur Übersicht in Tabelle 9 aufgezeigt.

Tabelle 9: Vorhandensein klinischer Symptomatik abhängig von Histologie

Klinische Symptomatik	Histologie	Häufigkeit	Prozent	Häufigkeit gesamt	Prozent gesamt
Skrotales Schweregefühl	Seminom	4	1.7	12	5
	Nichtseminom	8	3.3		
Schmerzlose Hodenschwellung	Seminom	93	39.7	180	74.3
	Nichtseminom	87	37.2		
Schmerzhafte Hodenschwellung	Seminom	22	9.1	51	21.1
	Nichtseminom	29	12		
Begleithydrocele oder Hämatocele	Seminom	11	4.5	19	7.9
	Nichtseminom	8	3.3		

3.5 Diagnostik

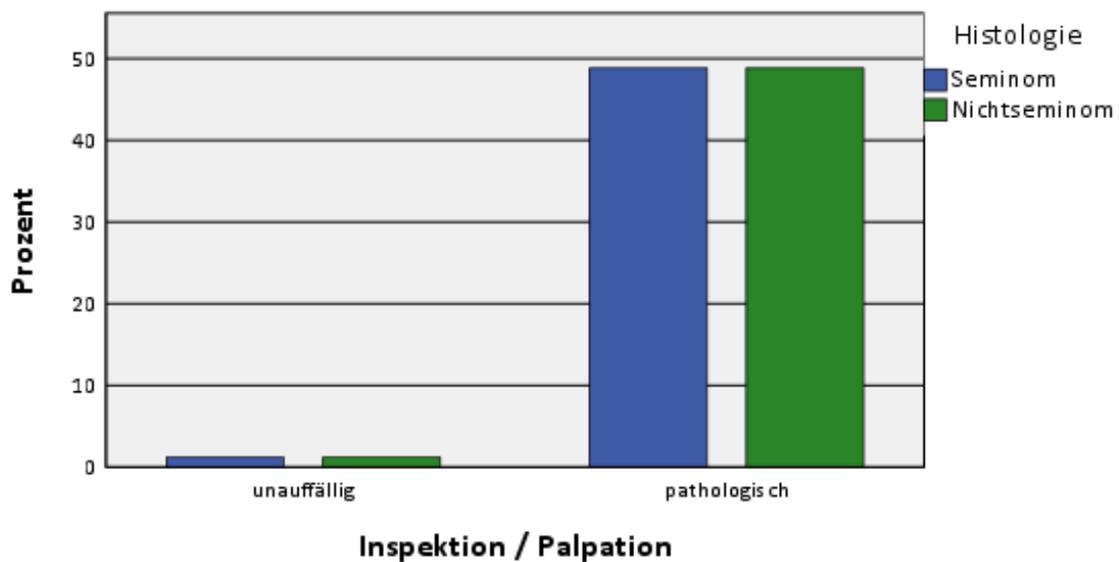
3.5.1 Körperliche Untersuchung und bildgebende Verfahren

Die durchgeführte Diagnostik erfasst die skrotale Inspektion und Palpation, die Sonografie des Skrotums und des Retroperitoneums sowie konventionelle Röntgenaufnahmen des Thorax und computertomografische Aufnahmen von Abdomen und Thorax.

Inspektion/Palpation

Bei der skrotalen Inspektion und Palpation zeigten sich in 97.7 % der Untersuchungen pathologische Befunde. In 2.3 % der Fälle konnte kein pathologischer Befund erhoben werden. Es bestehen keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich Inspektion / Palpation und Histologie ($p = 1,0$, Exakter Test n. Fisher).

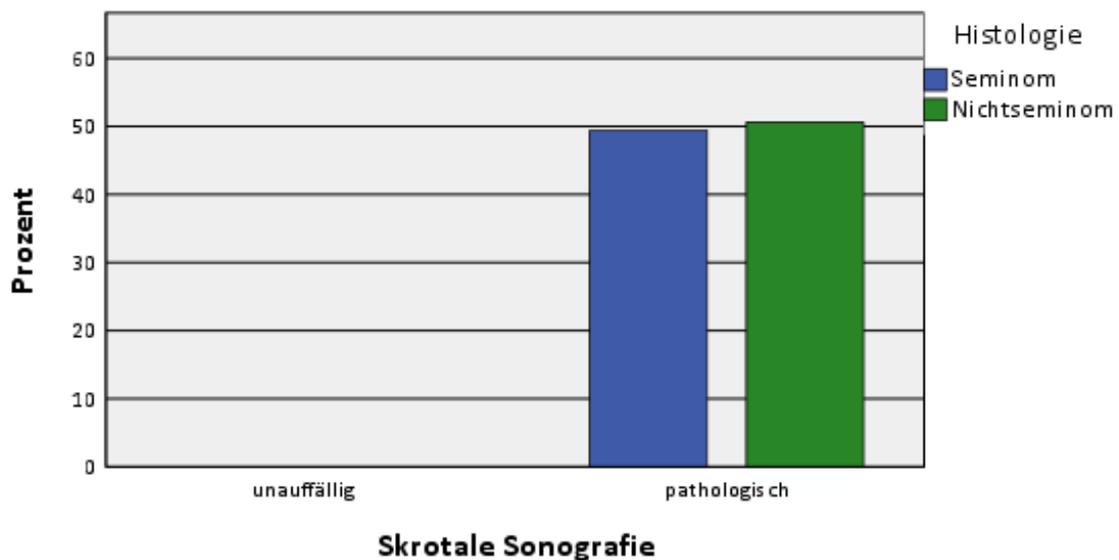
Abb. 6: Befundergebnisse der Inspektion / Palpation abhängig von Histologie



Skrotale Sonografie

Die skrotale Sonografie ergab in 100 % der Fälle (n = 251) pathologische Befunde (Abb. 7).

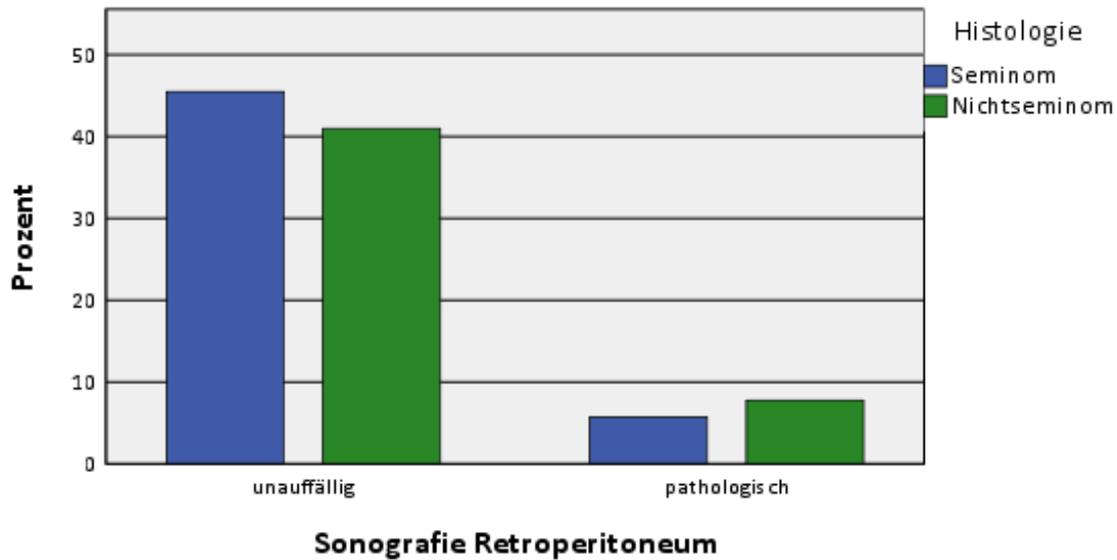
Abb. 7: Befundergebnisse der skrotalen Sonografie abhängig von Histologie



Sonografie Retroperitoneum

Durch Sonografie des Retroperitoneums wurden in 13.5 % der Fälle pathologische Befunde erhoben, wovon 5.7 % auf Seminome und 7.8 % auf die Nichtseminome entfielen (Abb. 8). Es bestand kein signifikanter Zusammenhang zwischen retroperitonealer Sonografiebefunde und Histologie ($\chi^2 (1) = 1.184, p = .350$).

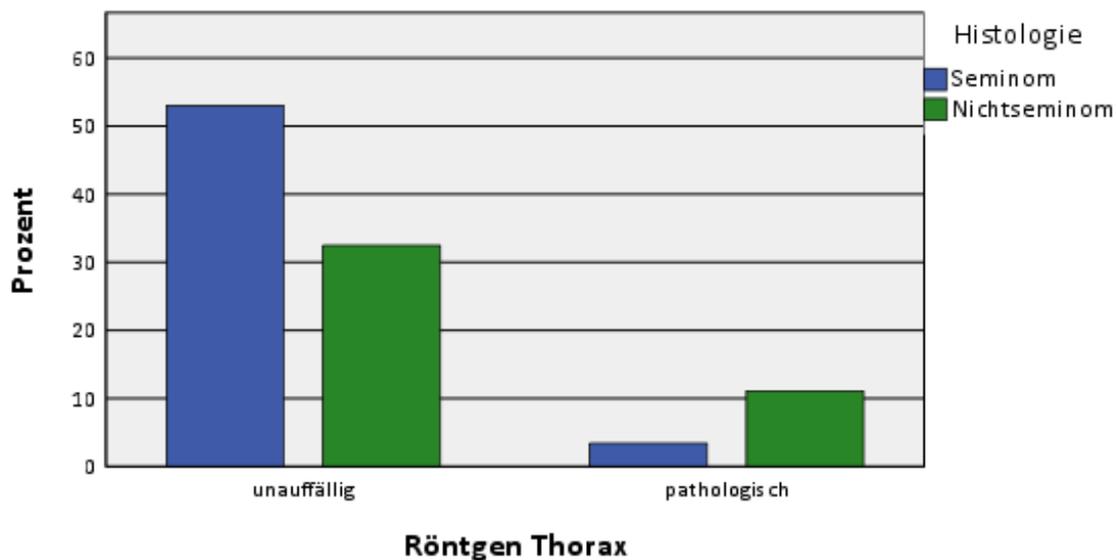
Abb. 8: Ergebnisse der retroperitonealen Sonografie abhängig von Histologie



Röntgen Thorax

117 Patienten erhielten präoperativ eine konventionelle Röntgen-Thorax-Aufnahme in einer Ebene. Dort wurden in 14.5 % der Untersuchungen Pathologika beschrieben, wovon 11.1 % der Nichtseminom-Patienten und nur 3.4 % der Seminom-Patienten zugehörig waren. Hier ergibt sich ein signifikanter Zusammenhang im Chi-Quadrat-Test. ($\chi^2 (1) = 8.745, p = .004$).

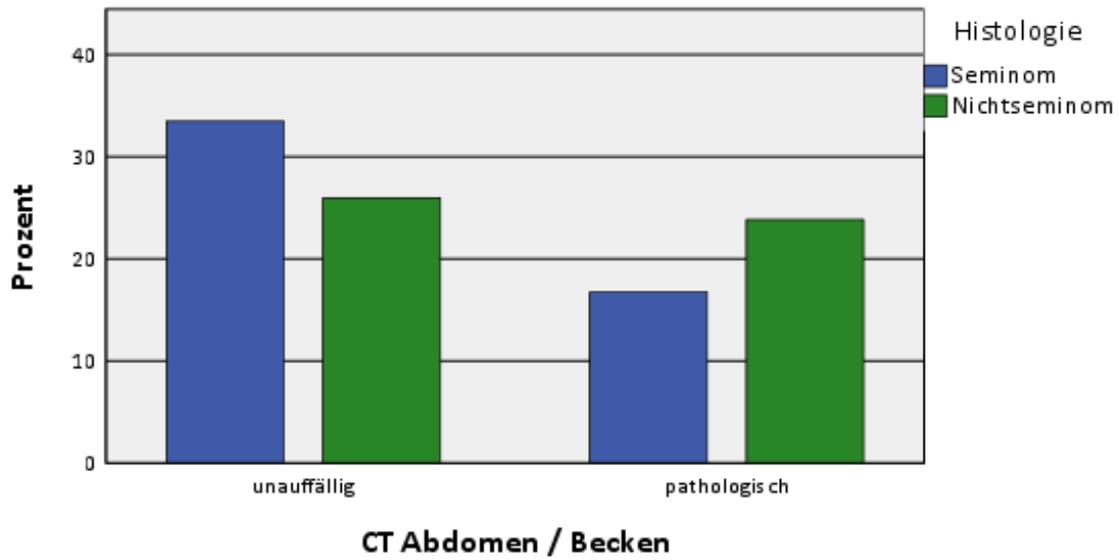
Abb. 9: Ergebnisse der konventionellen Röntgen-Thorax-Aufnahmen abhängig von Histologie



CT Abdomen/Becken

Es zeigten sich in 40.6 % (n = 97) der Fälle pathologische Befunde, wovon 16.7 % Seminom- und 23.9 % Nichtseminom-Patienten waren (Grafik 9). Nichtseminom-Patienten hatten signifikant häufiger pathologische Befunde als Seminom-Patienten ($\chi^2 (1) = 5.257, p = .025$).

Abb. 10: Ergebnisse der Computertomografie von Abdomen / Becken abhängig von Histologie



CT Thorax

Bei 236 gültigen Befunden waren insgesamt 21.2 % pathologisch. Im Vergleich sind Nichtseminome (14.8 %) signifikant häufiger pathologisch befundet als Seminome (6.4 %) ($\chi^2 (1) = 10.151, p = .002$). Tabelle 10 zeigt abschließend eine Übersicht aller Untersuchungsergebnisse unter Berücksichtigung der Histologie.

Abb. 11: Ergebnisse der Computertomografie des Thorax abhängig von Histologie

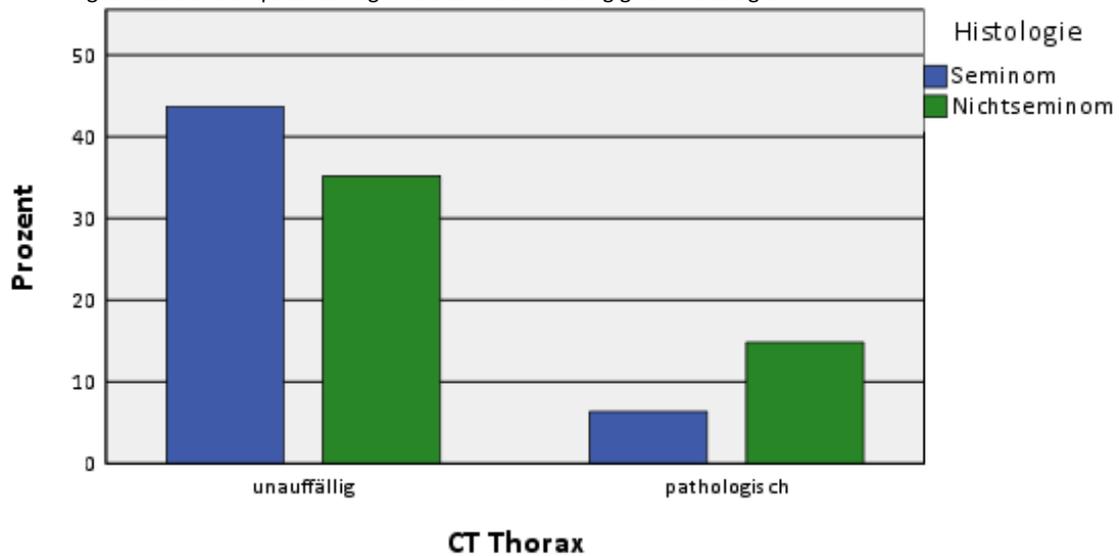


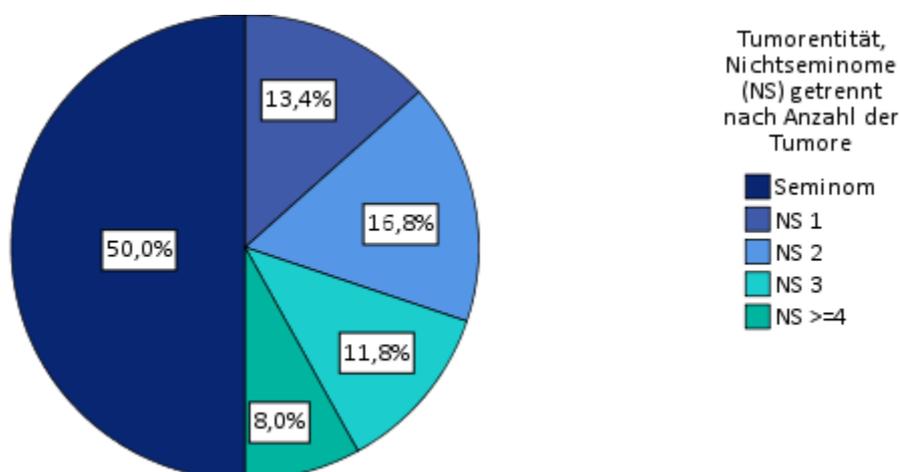
Tabelle 10: Häufigkeit pathologischer Diagnostika im Vergleich zwischen Seminomen und Nichtseminomen

Diagnostikum pathologisch	Histologie	Häufigkeit	Prozent	Häufigkeit gesamt	Prozent gesamt	p
Inspektion / Palpation (n = 256)	Seminom	125	48.8	250	97.7	1.0
	Nichtseminom	125	48.8			
Skrotale Sonografie (n = 251)	Seminom	124	49.4	251	100	1.0
	Nichtseminom	127	51.6			
Thorax Röntgen (n = 117)	Seminom	4	3.4	17	14.5	0.004
	Nichtseminom	13	11.1			
Sonografie Retroperitoneum (n = 244)	Seminom	14	5.7	33	13.5	0.35
	Nichtseminom	19	7.8			
CT Abdomen / Becken (n = 239)	Seminom	40	16.7	97	40.6	0.025
	Nichtseminom	57	23.9			
CT Thorax (n = 236)	Seminom	15	6.4	50	21.2	0.002
	Nichtseminom	35	14.8			

3.5.2 Verteilung der histologischen Subgruppen

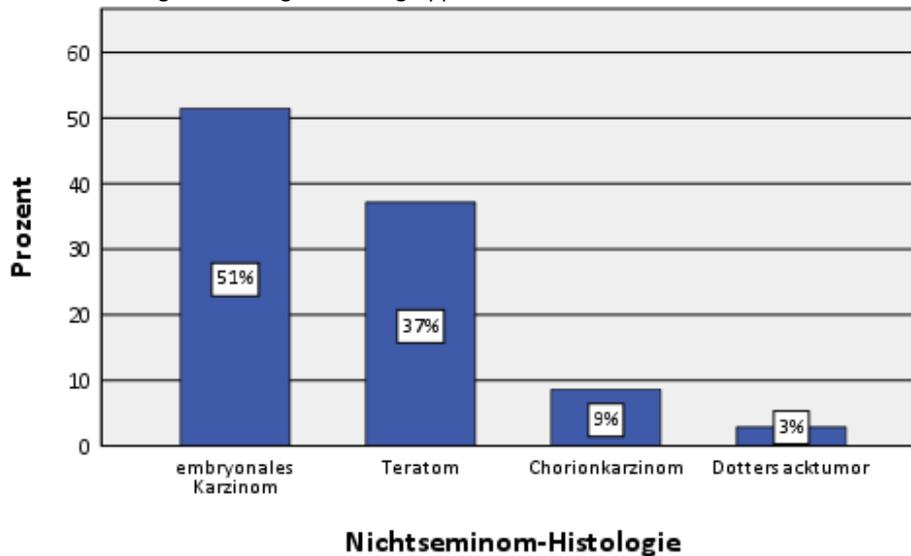
Es waren 131 (49.4 %) Patienten an einem Seminom und 134 (50.6 %) an einem Nichtseminom erkrankt. Bei 131 auswertbaren Nichtseminomen zeigten sich nur bei einem Viertel (26.7 %) der Fälle Tumore mit nur einer Histologie. In knapp drei Viertel (73.3 %) der Fälle waren Mischtumoren vorhanden. Davon lagen in 33.6 % zwei, in 23.7 % drei und in 16 % vier oder mehr histologische Typen vor.

Abb. 12: Verteilung der histologischen Subgruppen, Nichtseminome getrennt nach Anzahl der Tumore



Bei den als Einzeltyp vorliegenden Nichtseminomen (n = 35) zeigten sich embryonale Karzinome und Teratome am häufigsten. Chorionkarzinome und Dottersacktumore kamen selten in Reinform vor (Abb. 13).

Abb. 13: Verteilung der histologischen Subgruppen bei Nichtseminomen mit nur einer Tumorkomponente



Aufgrund der Mischtumore kam es zu Mehrfachantworten bei der Frage nach genauer Histologie des Nichtseminomes. Daraufhin wurden die histologischen Subgruppen ins Verhältnis zur Gesamtsumme aller vorhandenen nichtseminomatösen Histologien (n = 300) gesetzt. Die häufigsten Subtypen bei den Nichtseminomen waren Teratome und embryonale Karzinome mit jeweils circa 26 %. Seminome als Komponente eines Mischtumors waren mit 19 % vertreten. Seltener, jedoch deutlich häufiger als in Einzeltumoren, kamen Dottersacktumore (17 %) und Chorionkarzinome (13 %) vor (Abb. 14).

Abb. 14: Verteilung der histologischen Subgruppen bei allen Nichtseminomen

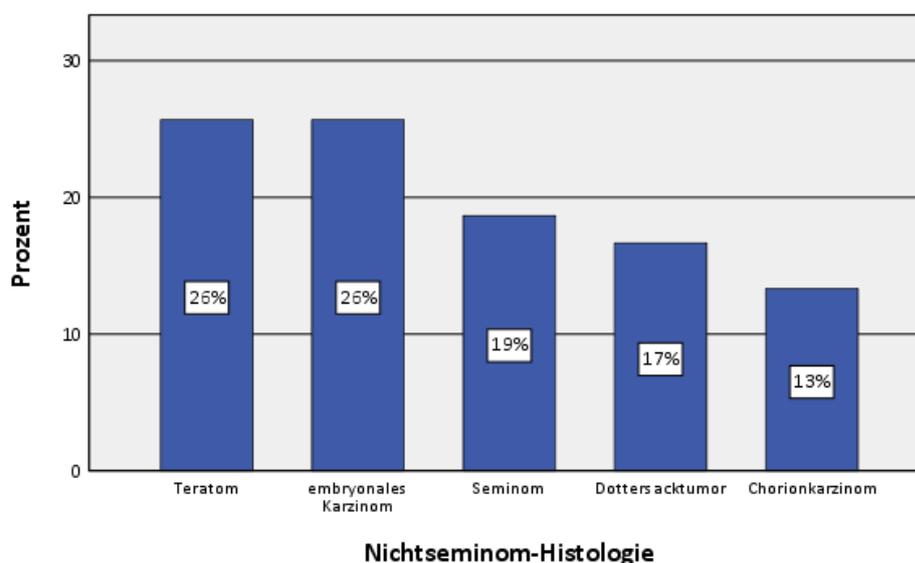
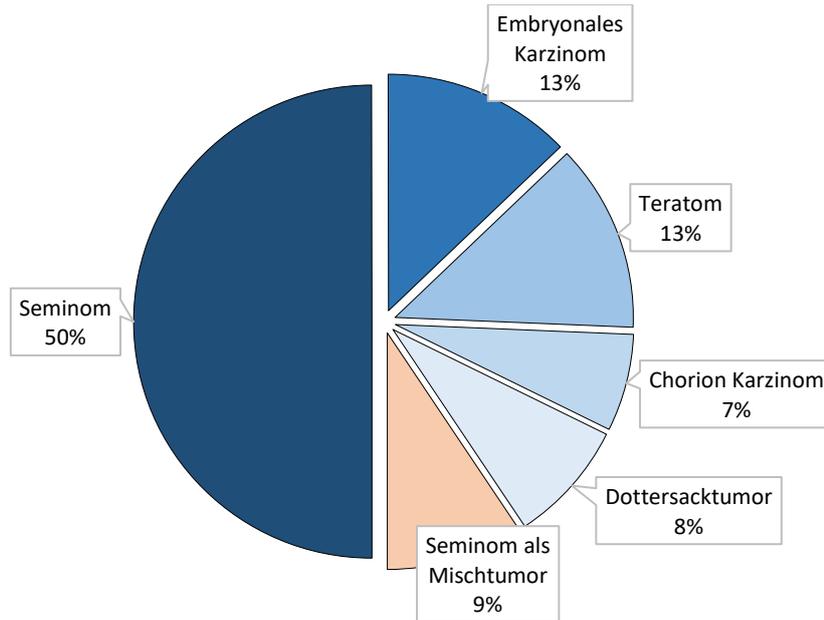


Abbildung 15 gibt abschließend einen Überblick über die Häufigkeit aller histologischen Subgruppen.

Abb. 15: Kreisdiagramm mit Häufigkeitsverteilung der histologischen Subgruppen aller Keimzelltumore



3.5.3 TNM-Klassifikation

Die Verteilung der TNM-Stadien aller Keimzelltumore wird in Tabelle 7 bis 10 sowie in Grafik 12 bis 15 dargestellt. In den Grafiken erfolgt die getrennte Darstellung von Seminomen und Nichtseminomen.

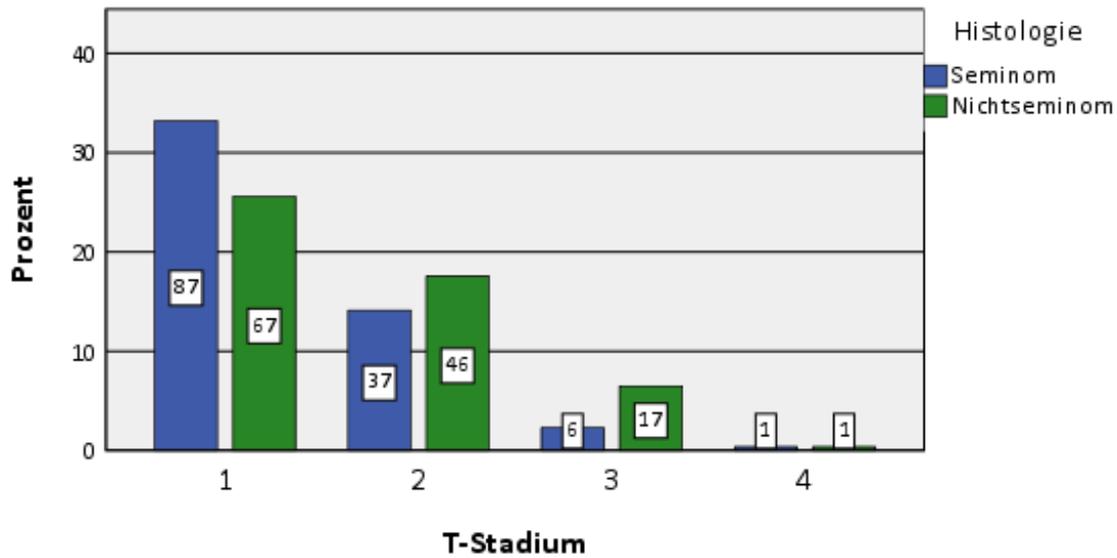
T-Stadium

Mehr als die Hälfte der Patienten (58.6 %) befand sich bei Diagnosestellung im T1-Stadium, ein weiteres Drittel im T2-Stadium (31.8 %), 23 (8,8 %) Patienten im T3- und zwei (0.8 %) Patienten im T4-Stadium. Während Seminome im T1-Stadium insgesamt am häufigsten vorkamen, sind Nichtseminome in Stadium T2 und T3 häufiger als Seminome aufgetreten. Tabelle 11 gibt einen Überblick der T-Stadien in Abhängigkeit von Histologie. Abbildung 16 zeigt die Verteilung der T-Stadien getrennt nach Histologie.

Tabelle 11: T-Stadium aller Keimzelltumore getrennt nach Histologie

T-Stadium	Histologie	Häufigkeit	Prozent	Häufigkeit gesamt	Prozent gesamt
1	Seminom	87	33.2	153	58.6
	Nichtseminom	67	25.6		
2	Seminom	37	14.2	83	31.8
	Nichtseminom	46	17.6		
3	Seminom	6	2.3	23	8.8
	Nichtseminom	17	6.5		
4	Seminom	1	0.4	2	0.8
	Nichtseminom	1	0.4		
Gesamt	Seminom	131	50	262	100
	Nichtseminom	131	50		

Abb. 16: Balkendiagramm mit prozentualer Angabe der einzelnen T-Stadien getrennt nach Histologie



N-Stadium

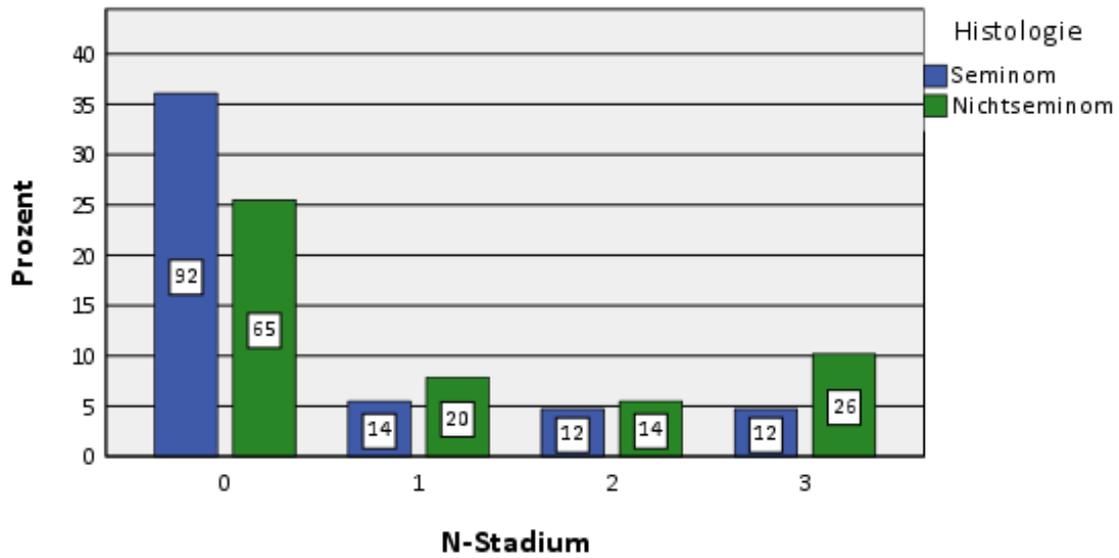
157 Patienten (61.6 %) zeigten keine lymphogenen Filiae, wobei bei 95 Patienten (38.4 %) eine retroperitoneale Lymphknotenmetastasierung diagnostiziert wurde (N1-3).

Bei 38 Patienten (14.9 %) lagen bei Diagnosestellung bereits retroperitoneale Lymphknotenmetastasen > 5 cm vor (N3). Seminome sind am häufigsten im Stadium N0 vorzufinden (36.1 %). Nichtseminome sind von N1-3 häufiger als Seminome vertreten.

Tabelle 12: N-Stadium aller Keimzelltumore getrennt nach Histologie

N-Stadium	Histologie	Häufigkeit	Prozent	Häufigkeit gesamt	Prozent gesamt
0	Seminom	92	36.1	157	61.6
	Nichtseminom	65	25.5		
1	Seminom	14	5.5	34	13.3
	Nichtseminom	20	7.8		
2	Seminom	12	4.7	26	10.2
	Nichtseminom	14	5.5		
3	Seminom	12	4.7	38	14.9
	Nichtseminom	26	10.2		
Gesamt	Seminom	130	51.0	255	100
	Nichtseminom	125	49.0		

Abb. 17: Säulendiagramm mit prozentualer Angabe der einzelnen N-Stadien getrennt nach Histologie



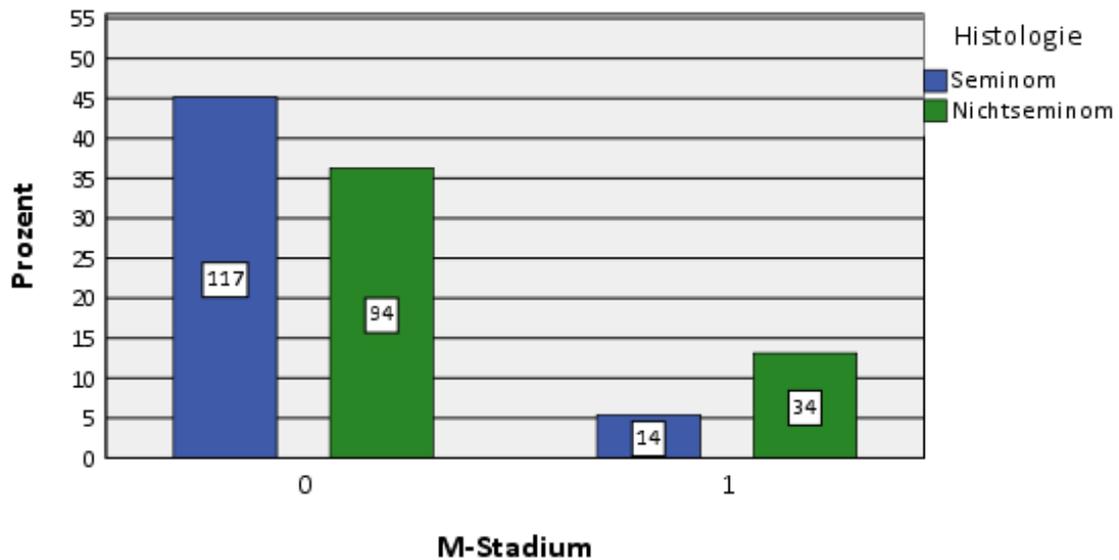
M-Stadium

Bei 18.5 % aller Patienten lag eine systemische Metastasierung vor und keine der erwarteten Zellhäufigkeiten war kleiner als fünf. Nichtseminome befanden sich signifikant häufiger in höheren M-Stadien als Seminome ($\chi^2(1) = 10.807, p < .001, \phi = 0.204$).

Tabelle 13: M-Stadium aller Keimzelltumore

M-Stadium	0	1	gesamt
Häufigkeit	211	48	259
Prozent	81.5	18.5	100

Abb. 18: Säulendiagramm mit Häufigkeiten der einzelnen M-Stadien getrennt nach Histologie



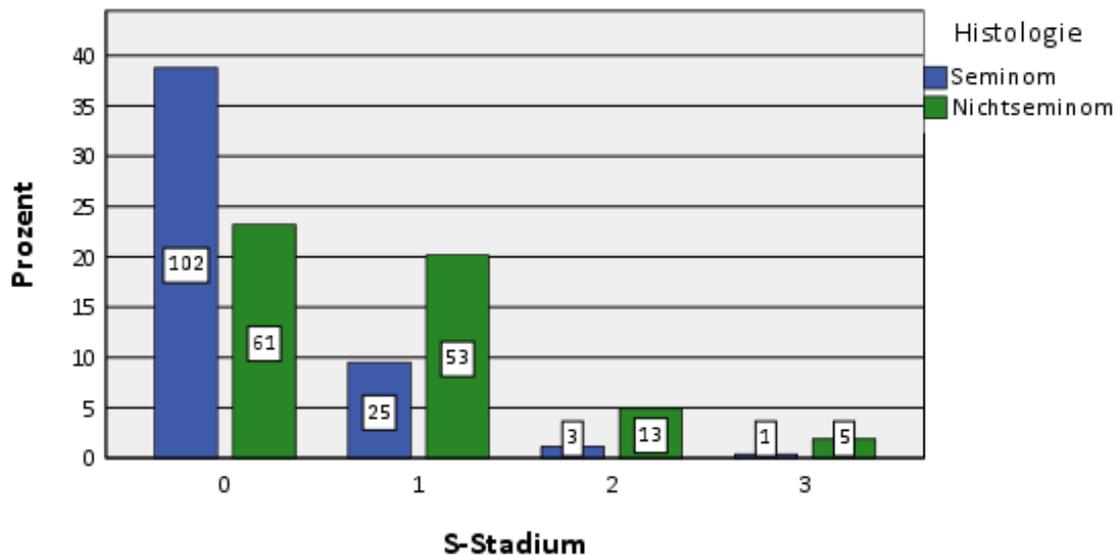
S-Stadium

Mehr als die Hälfte (62 %) der Patienten hatte serumtumormarkernegative Keimzelltumoren (S0). Bei 29.7 % der Patienten lag ein S1-Stadium vor. In 6.1 % der Fälle befanden sich Serumtumormarker im S2-, in 2.3 % im S3-Stadium. Die Verteilung von Seminomen und Nichtseminomen verhält sich analog zu den T-, N- und M-Stadien und steigt mit zunehmendem Stadium zugunsten der Nichtseminome.

Tabelle 14: S-Stadium aller Keimzelltumore

S-Stadium	Histologie	Häufigkeit	Prozent	Häufigkeit gesamt	Prozent gesamt
0	Seminom	102	38.8	163	62.0
	Nichtseminom	61	23.2		
1	Seminom	25	9.5	78	29.7
	Nichtseminom	53	20.2		
2	Seminom	3	1.2	16	6.1
	Nichtseminom	13	4.9		
3	Seminom	1	0.4	6	2.3
	Nichtseminom	5	1.9		
Gesamt	Seminom	131	49.8	263	100
	Nichtseminom	132	51.2		

Abb. 19: Säulendiagramm mit prozentualer Angabe der einzelnen S-Stadien getrennt nach Histologie



3.5.4 Stadieneinteilung

Klinisches Stadium nach Lugano

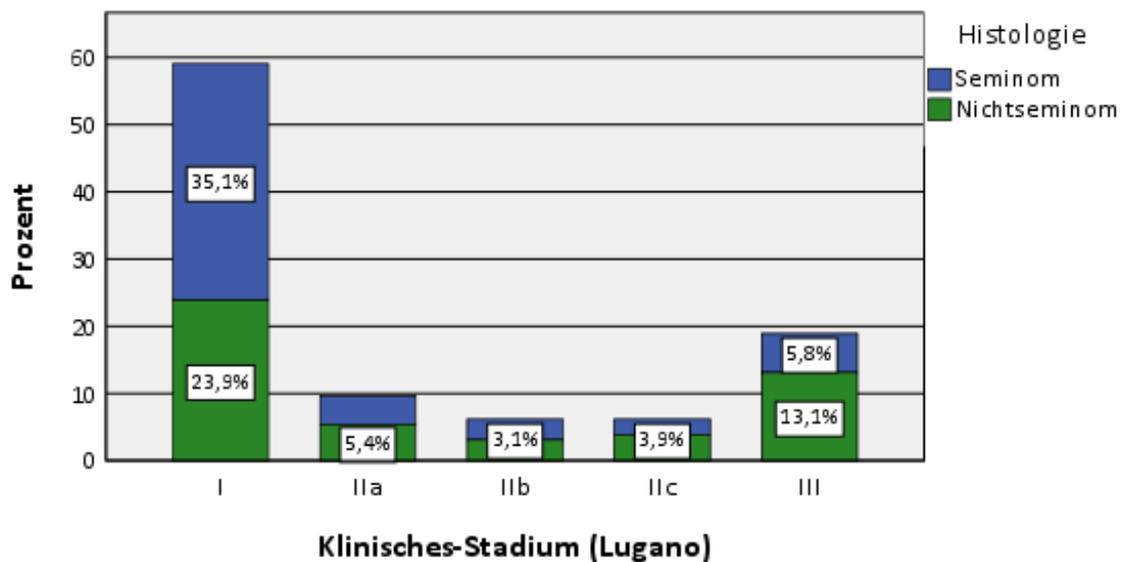
Bei insgesamt 259 gültigen Fragebögen zeigte sich mehr als die Hälfte aller Patienten (59.1 %) im Stadium I, 25 Patienten (9.7 %) im Stadium IIA, jeweils 16 Patienten (6.2 %) im Stadium IIB und IIC sowie 49 Patienten (18.5 %) im Stadium III.

Tabelle 15: Häufigkeit der klinischen Stadien nach Lugano abhängig von Histologie

Klinisches Stadium (Lugano)	Histologie	Häufigkeit	Prozent	Häufigkeit gesamt	Prozent gesamt
I	Seminom	91	35.1	153	59.1
	Nichtseminom	62	23.9		
IIA	Seminom	11	4.3	25	9.7
	Nichtseminom	14	5.4		
IIB	Seminom	8	3.1	16	6.2
	Nichtseminom	8	3.1		
IIC	Seminom	6	2.3	16	6.2
	Nichtseminom	10	3.9		
III	Seminom	15	5.8	49	18.9
	Nichtseminom	34	13.1		
Gesamt	Seminom	131	50.6	259	100
	Nichtseminom	128	49.4		

Ein Chi-Quadrat-Test wurde zwischen Histologie und Lugano-Stadium erstellt. Keine der erwarteten Zelhäufigkeiten war kleiner als fünf. Es zeigt sich ein signifikanter Zusammenhang zwischen Histologie und Lugano-Stadium ($\chi^2(4) = 14.191$, $p < .007$, $V = 0.234$).

Abb. 20: Häufigkeit klinischer Stadien nach Lugano bei Seminomen und Nichtseminomen



UICC-Stadium

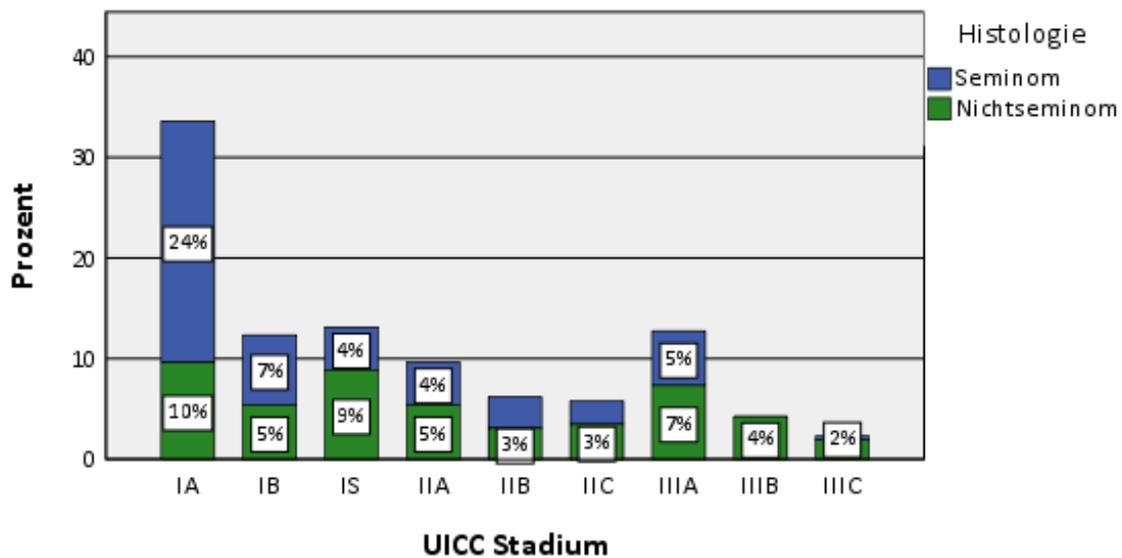
Stadium IA war mit einem Drittel der Patienten am häufigsten vertreten. Am seltensten finden sich die Stadien IIIC (2.3 %), IIIB (4.2 %) und IIC (5.8 %) (siehe Tabelle 16).

Tabelle 16: Häufigkeit der klinischen Stadien nach UICC getrennt nach Histologie

UICC - Stadium	Histologie	Häufigkeit	Prozent	Häufigkeit gesamt	Prozent gesamt
IA	Seminom	62	23.8	87	33.6
	Nichtseminom	25	9.8		
IB	Seminom	18	7.2	32	12.4
	Nichtseminom	14	5.2		
IS	Seminom	11	4.0	34	13.1
	Nichtseminom	23	9.1		
IIA	Seminom	11	4.3	25	9.7
	Nichtseminom	14	5.4		
IIB	Seminom	8	3.2	16	6.2
	Nichtseminom	8	3		
IIC	Seminom	6	2.8	15	5.8
	Nichtseminom	9	3		
IIIA	Seminom	14	5.4	33	12.7
	Nichtseminom	19	7.3		
IIIB	Seminom	0	0	11	4.2
	Nichtseminom	11	4.2		
IIIC	Seminom	1	0.3	6	2.3
	Nichtseminom	5	2		
Gesamt	Seminom	131	50.6	259	100
	Nichtseminom	128	49.4		

Auch hier zeigt sich ein signifikanter Zusammenhang zwischen Histologie und UICC-Stadium ($p < .001$, Exakter Test nach Fisher).

Abb. 21: Häufigkeitsverteilung der UICC-Stadien getrennt nach Histologie



Prognoseklassifikation nach IGCCCG

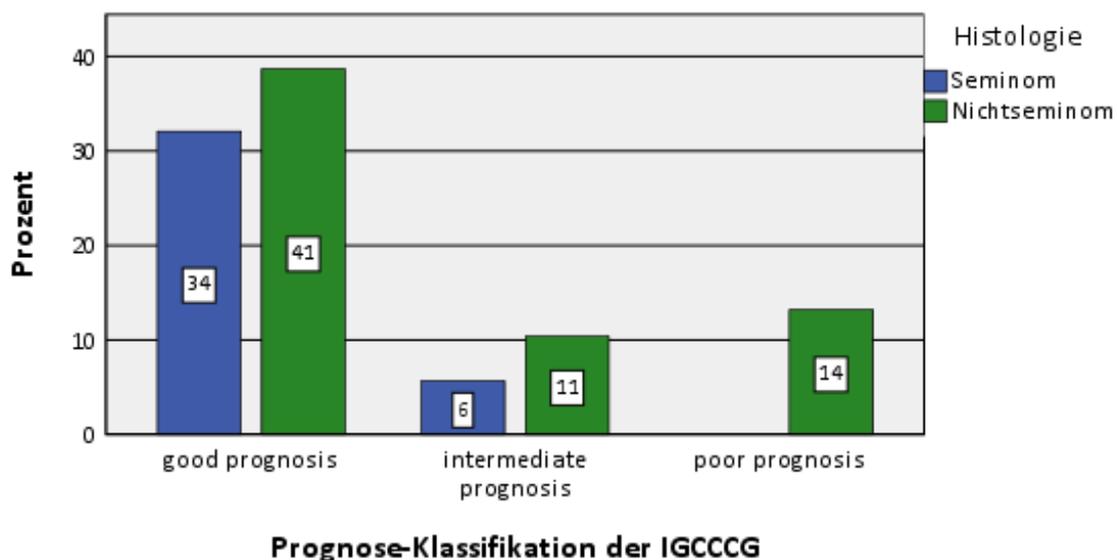
Insgesamt 106 von 265 Patienten (40 %) befanden sich in metastasierten Stadien (\geq IIA), welche weiter in Prognosegruppen der International Germ Cell Cancer Collaborative Group eingeteilt werden. Davon gruppierten sich 70.8 % der Patienten in der guten, 16 % in der intermediären und 13.2 % in der schlechten Prognosegruppe.

Tabelle 17: Häufigkeiten der Prognosegruppen metastasierter Stadien

Prognosegruppe nach IGCCCG	Histologie	Häufigkeit	Prozent	Häufigkeit gesamt	Prozent gesamt
gute Prognose	Seminom	34	32.0	75	70.8
	Nichtseminom	41	38.8		
intermediäre Prognose	Seminom	6	6.0	17	16.0
	Nichtseminom	11	10.0		
schlechte Prognose	Nichtseminom	14	13.2	14	13.2
Gesamt	Seminom	40	38.0	106	100
	Nichtseminom	66	62.0		

Im Vergleich der Histologien zeigt sich, dass Seminome zu 85 % eine gute Prognose und zu 15 % eine intermediäre hatten, während Nichtseminome nur zu 62 % eine gute Prognose, zu 16.7 % eine intermediäre Prognose und zu 21.2 % eine schlechte Prognose aufwiesen.

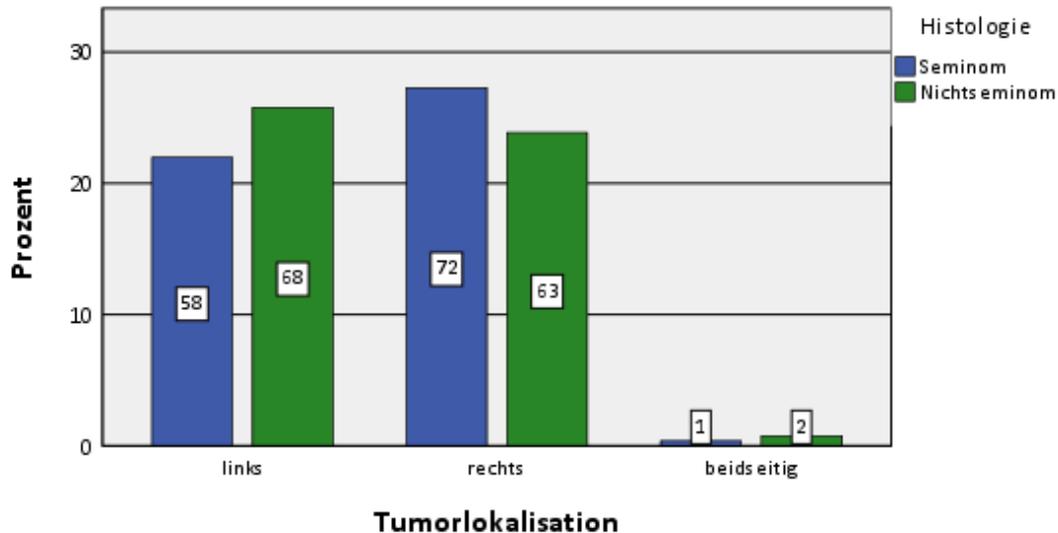
Abb. 22: Verteilung der Prognosegruppen zwischen Seminomen und Nichtseminomen



3.5.5 Tumorlokalisation

Die Tumorlokalisation befand sich zu 47.7 % links, 51.1 % rechts und 1.1 % beidseitig. Seminome fanden sich häufiger im rechten und Nichtseminome häufiger im linken Hoden, wobei dieser Unterschied statistisch nicht signifikant war ($\chi^2(1) = 1.390$, $p = .238$) (Abb. 23).

Abb. 23: Tumorlokalisation getrennt nach Histologie



3.6 Therapie

3.6.1 Chirurgische Therapie

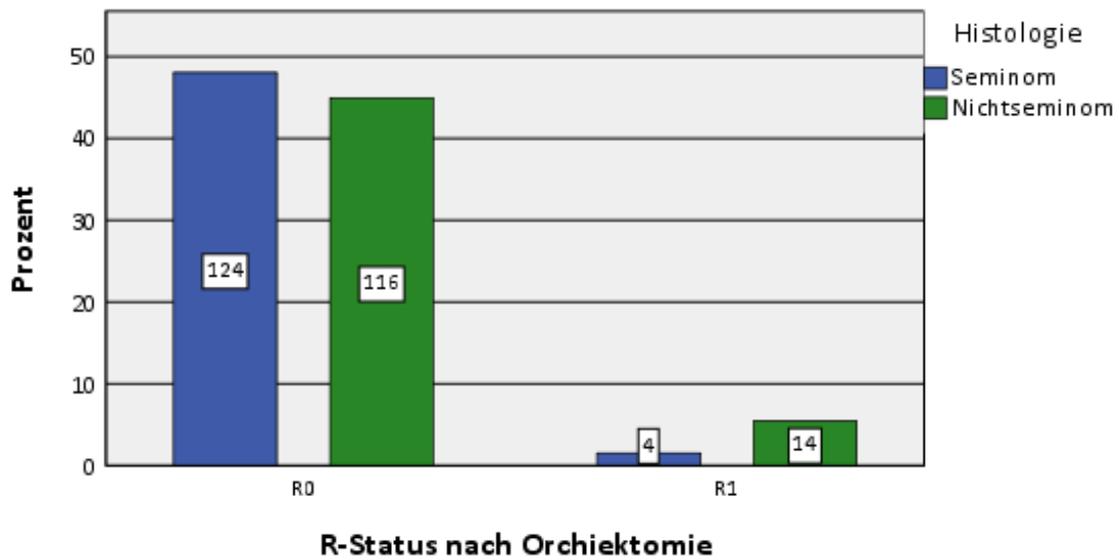
Inguinale Orchiektomie

Die Ablation des befallenden Hodens wurde bei 99.7 % der Patienten durchgeführt. Ein Patient wurde bei fortgeschrittener Metastasierung einer sofortigen Salvage-Chemotherapie zugeführt.

R-Status der Orchiektomiepräparate

Die Resektion des betroffenen Hodens erfolgte bei 240 von 258 gültigen Fällen (93 %) im Gesunden (R0). Bei 18 Patienten (7 %) wurde eine R1-Resektion durchgeführt, wobei 14 Patienten von einem Nichtseminom und vier Patienten von einem Seminom betroffen waren. Demnach wurden 77.8 % der R1-Resektionen bei Nichtseminomen durchgeführt. Nur 22.2 % der Fälle mit Restverbleib von Tumorzellen am Absetzungsrand nach Ablatio testis waren Seminome. Eine R1-Resektion wurde signifikant häufiger bei Nichtseminomen als bei Seminomen durchgeführt ($p = .025$, Exakter Test nach Fisher; Abb. 24).

Abb. 24: R-Status nach Orchiektomie von Seminomen und Nichtseminomen



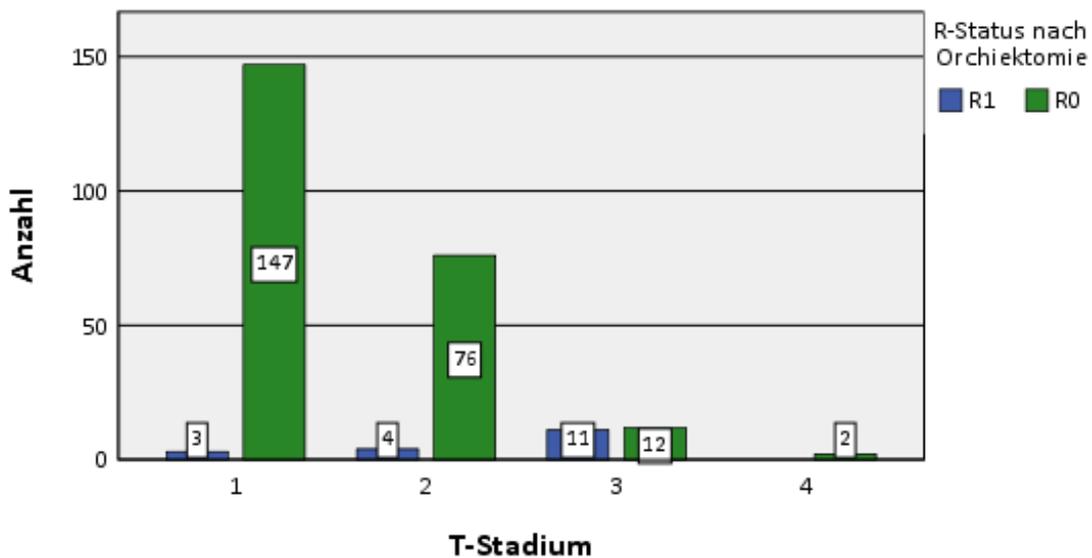
R-Status der Orchiektomie und T-Stadium

Im untersuchten Patientengut stieg die Anzahl an R1-Resektionen direkt proportional mit dem T-Stadium an. Während nur 2 % der T1-Tumoren R1-Befunde waren, zeigten sich 5 % der T2-Tumoren und 47.8 % der T3-Tumoren als R1 reseziert. Dies wird in Tabelle 18 und Abbildung 25 veranschaulicht.

Tabelle 18: Kreuztabelle T-Stadium und R-Status nach Orchiektomie

		R-Status nach Orchiektomie		Gesamt
		R1	R0	
T-Stadium	1	3	147	150
	2	4	76	80
	3	11	12	23
	4	0	2	2
Gesamt		18	237	255

Abb. 25: R-Status nach Orchiektomie sortiert nach T-Stadium



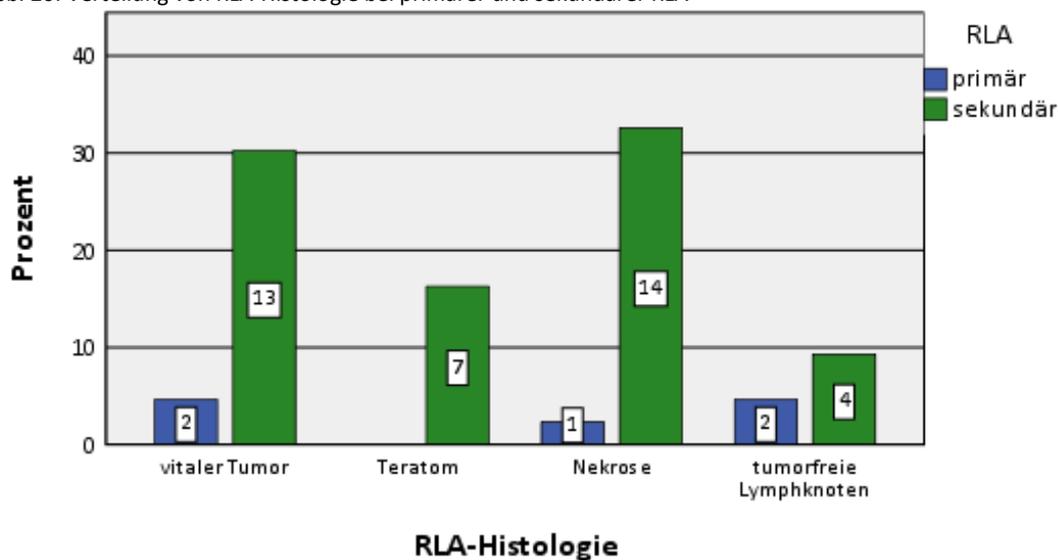
Retroperitoneale Lymphadenektomie

Die retroperitoneale Lymphadenektomie (RLA) wurde bei 43 von 265 Patienten (16.2 %) vorgenommen. Dabei wurde eine primäre RLA in fünf und eine sekundäre RLA in 38 Fällen durchgeführt. Somit erfolgten 88 % aller RLAs nach adjuvanter Chemotherapie. Nur in 12 % der Fälle wurde eine RLA primär nach Ablatio testis durchgeführt und 23 % der RLAs wurden bei Seminom-, 77 % bei Nichtseminom-Patienten vorgenommen. In den histologischen Ergebnissen der durchgeführten RLAs ergab sich die in Tabelle 19 und Abbildung 26 dargestellte Verteilung.

Tabelle 19: Verteilung der Tumorhistologien nach primärer und sekundärer RLA

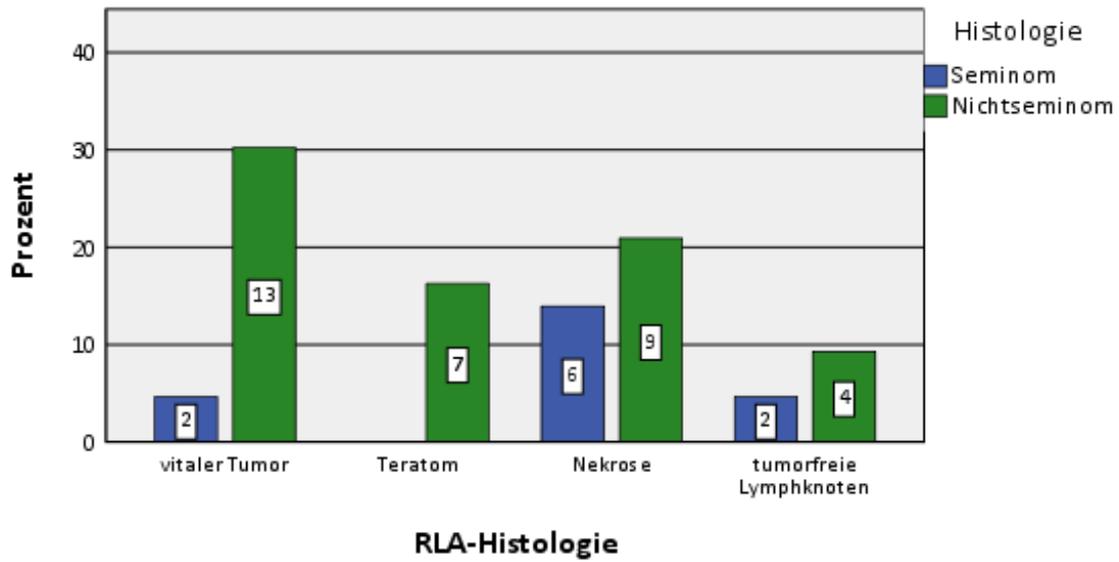
			Primäre RLA	Sekundäre RLA	gesamt
Histologie	vitaler Tumor	Anzahl	2	13	15
		Prozent	40%	34,2%	34,9%
Teratom		Anzahl	0	7	7
		Prozent	0%	18,4%	16,3%
Nekrose		Anzahl	1	14	15
		Prozent	20%	36,8%	34,9%
tumorfremie Lymphknoten		Anzahl	2	4	6
		Prozent	40%	10,5%	14%
Gesamt		Anzahl	5	38	43
		Prozent	100%	100%	100%

Abb. 26: Verteilung von RLA-Histologie bei primärer und sekundärer RLA



Es konnte kein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen der Histologie des Primärtumors und der RLA-Histologie ermittelt werden ($p = 0.13$, Pearson-Chi-Quadrat-Test).

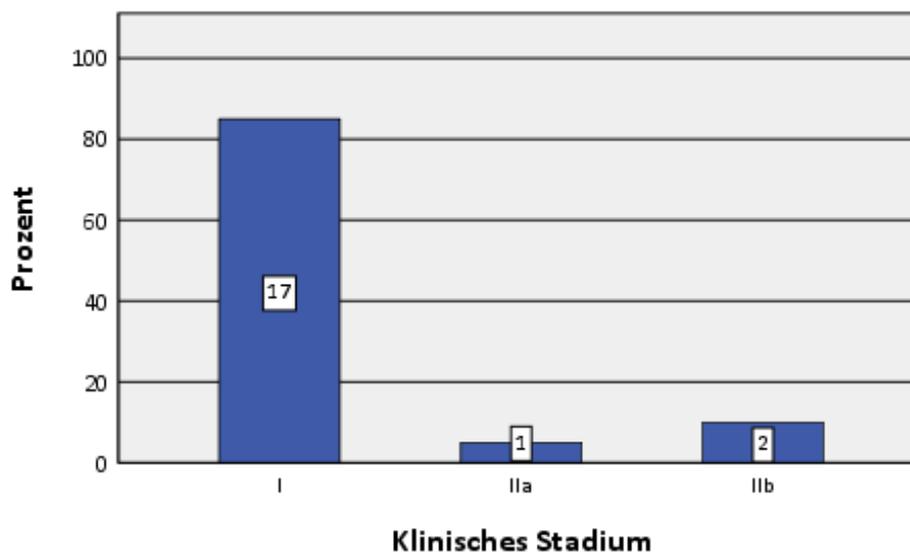
Abb. 27: Verteilung der RLA-Histologie abhängig von Primärhistologie



3.6.2 Strahlentherapie

Es wurde bei 20 von 131 Seminom-Patienten (15.3 %) eine adjuvante Strahlentherapie durchgeführt. Die Patienten befanden sich in 17 Fällen in Stadium I (85 %), ein Patient in Stadium IIA (5 %) und zwei Patienten in Stadium IIB (10 %). Anders gesagt, erhielten 18.7 % der Seminom-Patienten in Stadium I, 9.1 % in Stadium IIA und 25 % in Stadium IIB eine Bestrahlung.

Abb. 28: Stadienverteilung der bestrahlten Patienten



3.6.3 Chemotherapie

215 der 265 untersuchten Patienten (81.1 %) wurden einer zytostatischen Behandlung unterzogen. Davon waren 43 % der Patienten an einem Seminom und 57 % der Patienten an einem Nichtseminom erkrankt.

99.6 % dieser Patienten (n = 214) erhielten eine adjuvante Chemotherapie und ein Patient bekam eine sofortige Chemotherapie ohne Durchführung einer Orchiektomie aufgrund fortgeschrittener Metastasierung.

Erstlinientherapie

Bei 215 verwertbaren Fragebögen wurde in 164 Fällen (76.3 %) eine cisplatinhaltige Erstlinientherapie appliziert. Davon wurden 109 Fälle mit dem Therapieregime PEB (Cisplatin, Etoposid, Bleomycin) und 55 Fälle nach dem PEI-Schema (Cisplatin, Etoposid, Ifosfamid) behandelt. In 51 Fällen wurde Carboplatin appliziert.

Anzahl der Zyklen Erstlinientherapie

In 24 Fällen (11.2 %) wurde ein Zyklus, in 98 Fällen (45.6 %) wurden zwei Zyklen, in 50 Fällen (23.3 %) drei Zyklen und in 43 Fällen (20.0 %) vier Zyklen Chemotherapeutikum verabreicht.

Das PEB-Schema wurde in neun Fällen (8.3 %) einmal, in 47 Fällen (43.1 %) zweimal, in 29 Fällen (26.6 %) dreimal und in 24 Fällen (22.0 %) viermal verabreicht.

Das PEI-Schema wurde in zwei Fällen (3.6 %) einmal, in 13 Fällen (23.6 %) zweimal, in 21 Fällen (38.2 %) dreimal und in 19 Fällen (34.5 %) viermal appliziert.

Carboplatin wurde in 13 Fällen (25.5 %) einmal und in 38 Fällen (74.5 %) zweimal appliziert.

Abbildungen 29 bis 31 veranschaulichen diese Daten sowohl insgesamt als auch in der Einzelauswertung von Seminomen und Nichtseminomen.

Abb. 29: Verteilung der Häufigkeit von Therapiezyklen aller Patienten in der Erstlinientherapie (n = 215)

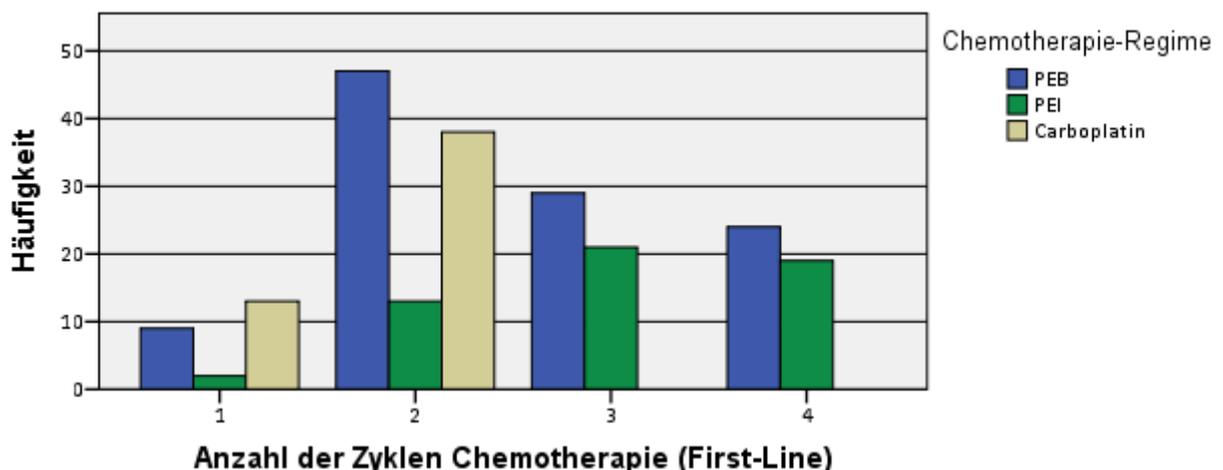


Abb. 30: Verteilung der Therapiezyklen aller Seminom-Patienten in der Erstlinientherapie (n = 93)

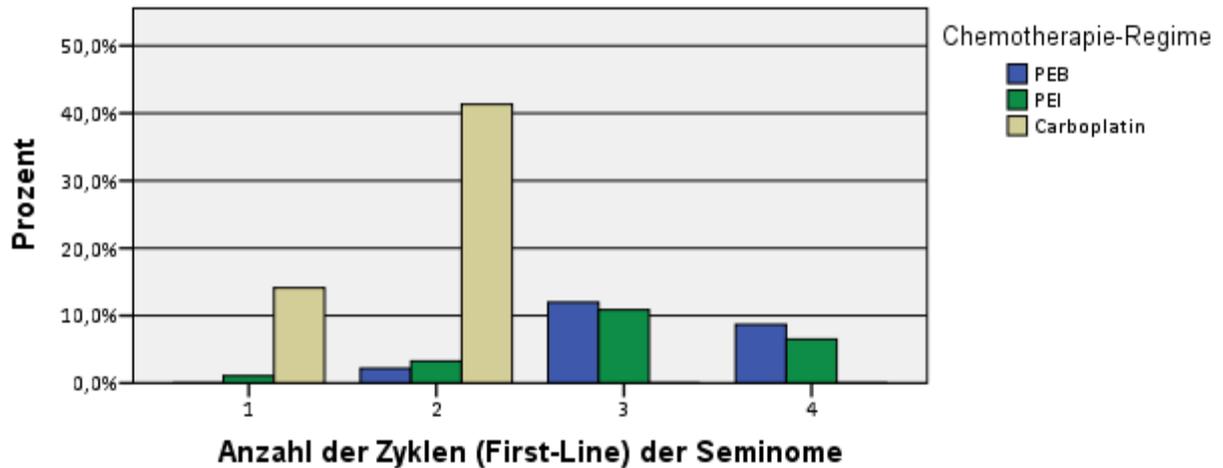
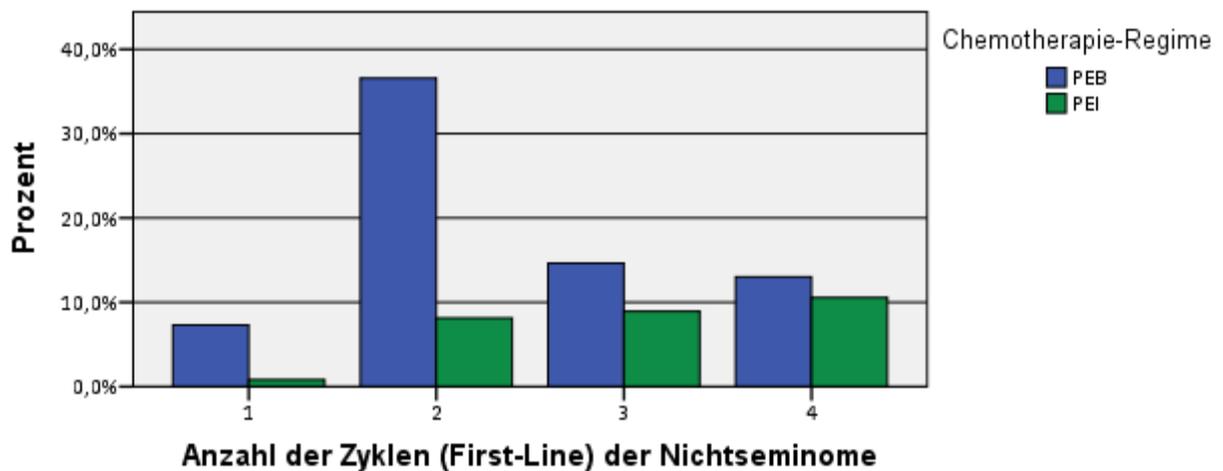


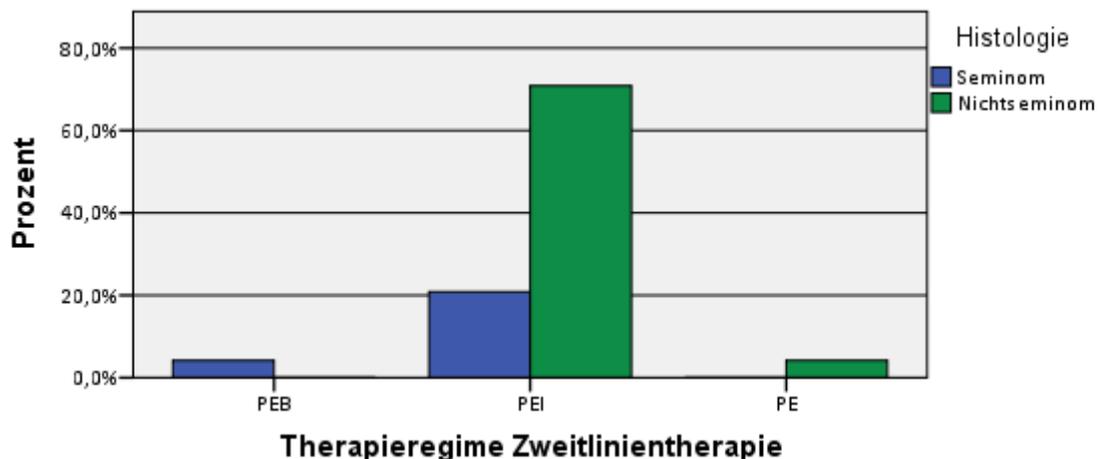
Abb. 31: Verteilung der Therapiezyklen aller Nichtseminom-Patienten in der Erstlinientherapie (n = 123)



Zweitlinientherapie

Bei 24 Patienten wurde eine Second-Line Chemotherapie durchgeführt, was 11.1 % aller Patienten entspricht, die bereits eine zytostatische Therapie erhalten hatten. Das PEI-Schema wurde in 92 % der Fälle, PEB und PE (Cisplatin, Etoposid) in jeweils einem Fall als Therapieregime gewählt. Die Nichtseminome waren mit 75 % häufiger als die Seminome mit 25 % vertreten.

Abb. 32: Prozentuale Häufigkeiten der Therapieregime abhängig von Histologie

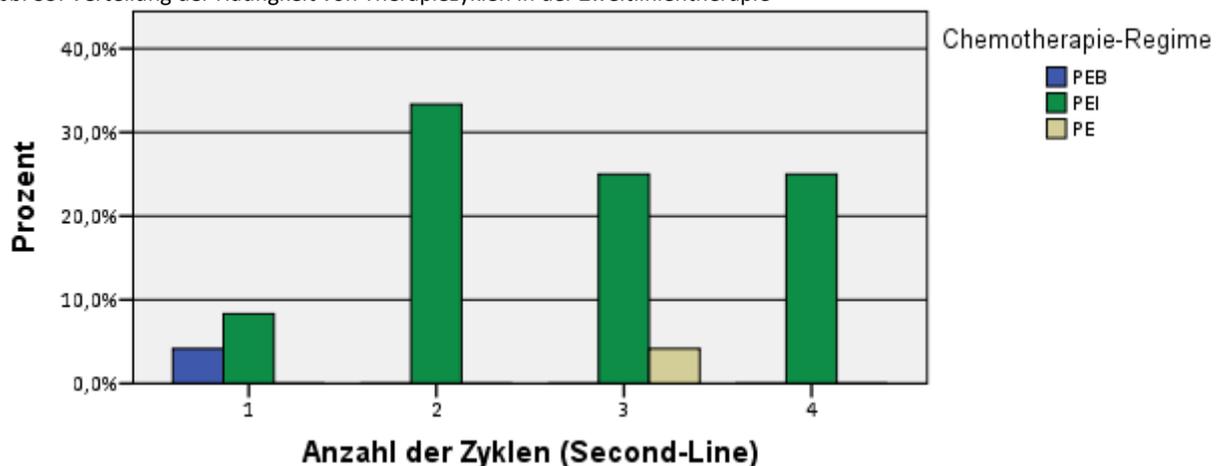


Anzahl der Zyklen Zweitlinientherapie

In drei Fällen (12.5 %) wurde ein Zyklus, in acht Fällen (33.3 %) wurden zwei Zyklen, in sieben Fällen (29.2 %) drei Zyklen und in sechs Fällen (25 %) vier Zyklen appliziert.

PEI wurde in zwei Fällen einmal (8.3 %), in acht Fällen (33.3 %) zweimal, in sechs Fällen (25 %) dreimal und in sechs Fällen (25 %) viermal gegeben. PEB wurde in einem Fall (4.2 %) einmal und PE wurde in einem Fall (4.2 %) dreimal verabreicht.

Abb. 33: Verteilung der Häufigkeit von Therapiezyklen in der Zweitlinientherapie



HD-Chemotherapie

Bei 14 von 216 Patienten (6.5 %) wurde eine Hochdosischemotherapie mit anschließender Stammzelltransplantation durchgeführt. Die Applikation der Hochdosistherapie erfolgte in der Abteilung für Hämatologie und Onkologie.

3.7 Komplikationen

Die möglichen Komplikationen in der Behandlung von Keimzelltumoren des Hodens umfassen operative, chemotherapeutisch- und radiogen-bedingte Komplikationen.

3.7.1 Chirurgische Komplikationen

Operative Komplikationen treten bei der inguinalen Orchiektomie und der retroperitonealen Lymphadenektomie auf. Bei 48 von 265 Fällen (18.1 %) kam es zu chirurgischen Komplikationen, wovon 22 Fälle einem Seminom und 26 Fälle einem Nichtseminom zugehörig waren. Am häufigsten traten Wundheilungsstörungen respektive Wundinfektionen (10.9 %) nach inguinaler Orchiektomie auf. Es wurde ein Chi-Quadrat-Test hinsichtlich des Auftretens von Wundheilungsstörungen und der Histologie erstellt. Dabei konnte kein signifikanter Zusammenhang festgestellt werden ($\chi^2(1) = 0.447$, $p = .504$). In elf Fällen (3.8 %) traten dokumentierte Blutungen oder Nachblutungen auf, die in drei Fällen Transfusionen erforderten (1.1 %). Weiterhin traten drei postoperative behandlungspflichtige Infektionen (einmal Pneumonie, einmal Harnwegsinfektion, einmal Fieber unklarer Genese) auf, wovon die Pneumonie intensivpflichtiger Behandlung bedurfte. Außerdem traten zwei Thrombosen, eine Lungenarterienembolie, eine symptomatische retroperitoneale Lymphozele, viermal paralytischer Ileus, eine Faszien dehiscenz, eine Darmperforation, eine Bauchwandhernie, ein Pneumothorax, ein Lungenödem und eine periphere Sensibilitätsstörung auf. Spätfolgen wurden nicht erfasst.

Aufgrund des Designs des Fragebogens wurden chirurgische Komplikationen allgemein ohne Trennung zur durchgeführten Prozedur erfasst, sodass im Folgenden zwischen Patienten, die nur eine Orchiectomie und Patienten, die Orchiectomie und RLA erhalten haben, unterschieden wird. Tabelle 20 liefert einen Überblick über die Komplikationen bei den beschriebenen Patientengruppen. Für die Komplikationen, die Einzelfällen vorbehalten waren, wurde die Einteilung für operative Komplikationen nach Clavien-Dindo genutzt. Dabei wurde zwischen konservativ zu beherrschenden (Clavien 1-2) und interventionspflichtigen Komplikationen (≥ 3) unterschieden.

Tabelle 20: Komplikationen der operativen Therapie von Keimzelltumoren des Hodens

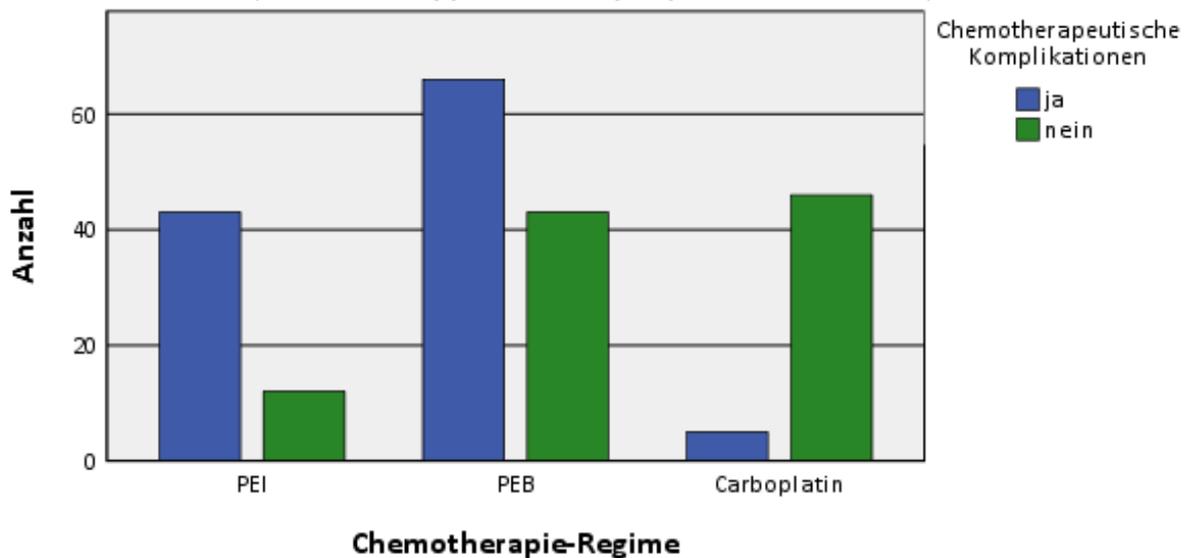
	Anzahl Patienten (n)	Wundheilungsstörung / Wundinfektion	Blutung	Transfusion	Sonstige Kompl. Clavien Grad 1 bis 2	Sonstige Kompl. Clavien Grad ≥ 3
Nur Orchiectomie	222	11.3 % (25)	3.2 % (7)	0 % (0)	2.7 % (6)	0 % (0)
Orchiectomie + RLA	43	9.3 % (4)	9.3 % (4)	7 % (3)	20.9 % (9)	9.3 % (4)

3.7.2 Chemotherapeutische Komplikationen

Bei 115 von 216 (53.2 %) Patienten traten Komplikationen während der Chemotherapie auf. Die Rate an Komplikationen war je nach durchgeführtem Regime unterschiedlich hoch. Während Carboplatin die geringste Menge an Nebenwirkungen zu verzeichnen hatte (9.8 %), gingen PEB (60.6 %) und insbesondere PEI (78.2 %) häufig mit Komplikationen einher (Abb. 34).

Im direkten Vergleich zwischen PEB und PEI war die Rate an Komplikationen in der Erstlinientherapie signifikant höher bei PEI als bei PEB gewesen ($\chi^2(1) = 5.098$, $p = .024$, $V = 0.176$).

Abb. 34: Auftreten von Komplikationen abhängig von Behandlungs-Regime in der Erstlinientherapie

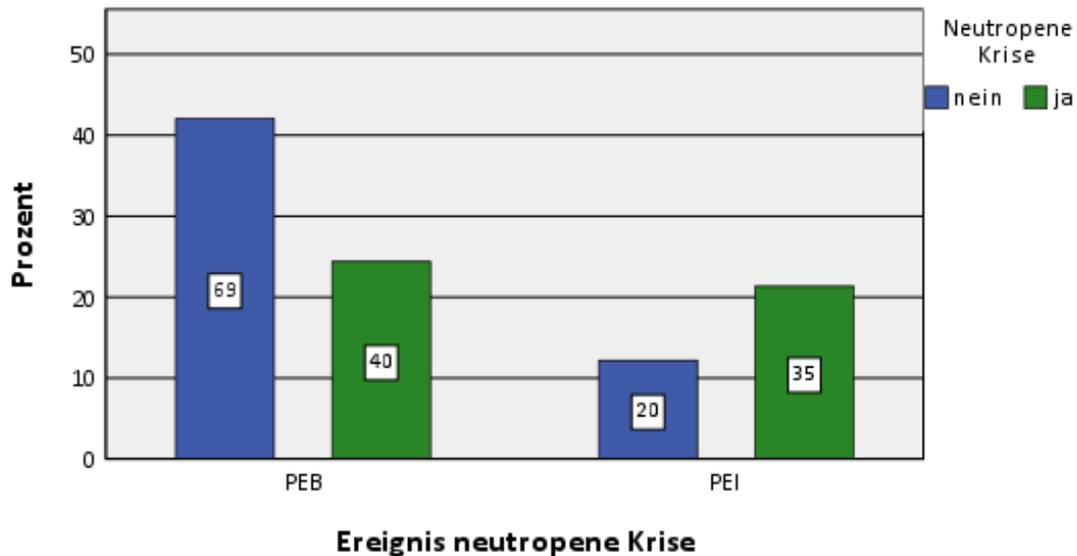


Neutropene Krise

Die mit Abstand häufigste Nebenwirkung war die neutropene Krise. Bei 77 von 216 (35.6 %) Patienten trat eine neutropene Krise im Sinne einer Senkung der neutrophilen Granulozyten $< 1500/\mu\text{l}$ auf.

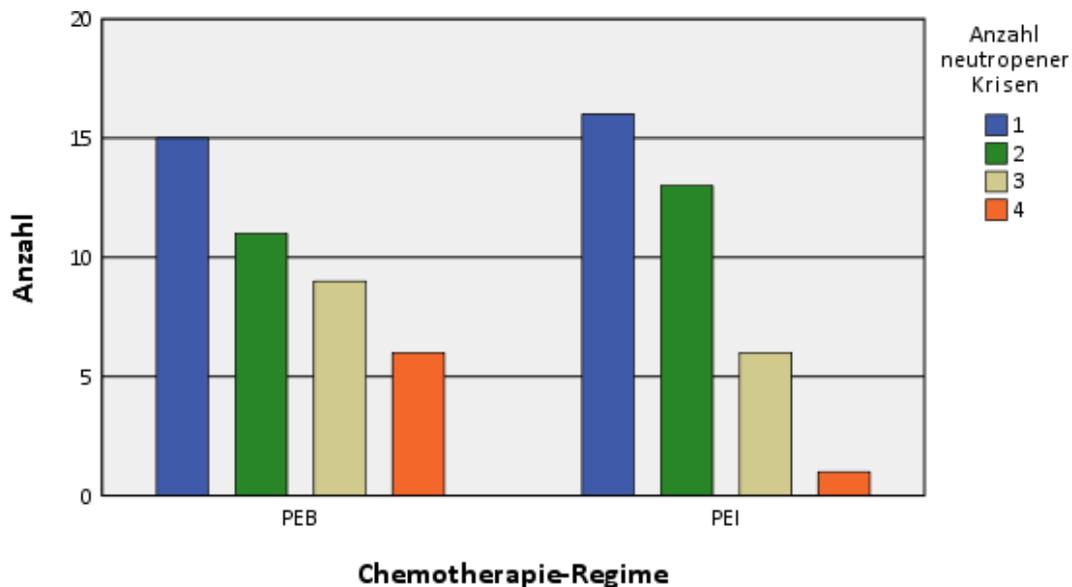
In der Erstlinientherapie entwickelten 41 von 109 Patienten (37.6 %) unter PEB Neutropenien. Hingegen war der Anteil der Neutropenien bei Patienten, die PEI erhielten, deutlich höher (36 von 55 Patienten, 65.5 %; Abb. 35). Dieser Unterschied war hoch signifikant ($\chi^2(1) = 10.689$, $p = .001$, $V = 0.255$).

Abb. 35: Häufigkeit des Auftretens einer neutropenen Krise im Vergleich PEB vs. PEI



In der Erstlinientherapie war das mehrfache Auftreten von neutropenen Episoden unter PEI geringer als unter PEB. Insbesondere drei und vier neutropene Krisen waren bei PEI vergleichsweise seltener anzutreffen als bei PEB (Abb. 36).

Abb. 36: Vergleich der Anzahl an Episoden neutropener Krisen pro Patient im Vergleich PEB vs. PEI

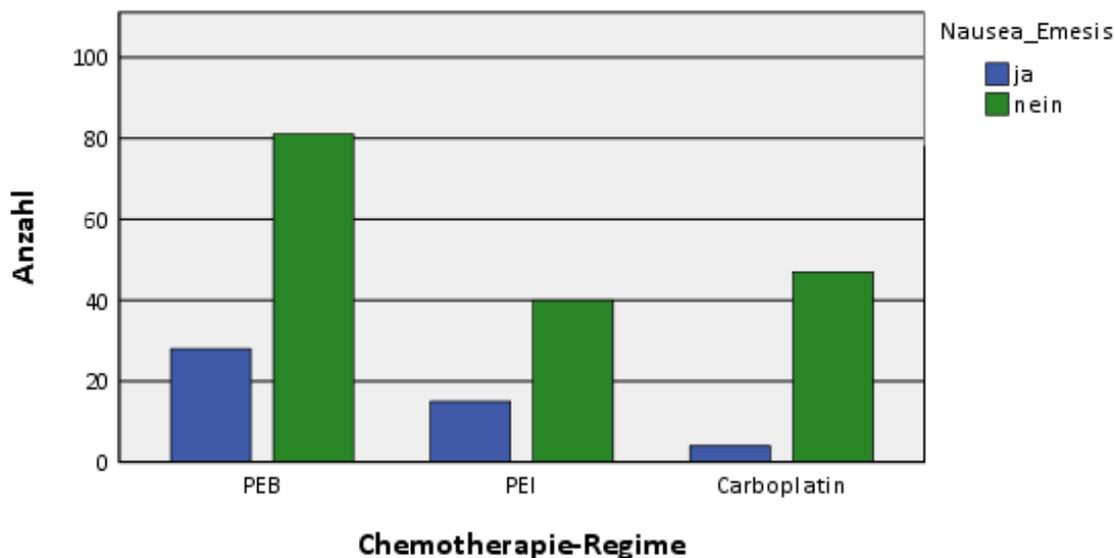


Nausea und Emesis

Bei 47 (21.8 %) Patienten trat eine behandlungspflichtige Nausea und/oder Emesis mindestens einmal auf. Abbildung 37 zeigt das Auftreten von Nausea/Emesis abhängig vom jeweiligen Regime.

27.3 % der PEI, 25.7 % der PEB und 7.8 % der Carboplatin-Patienten hatten eine Nausea/Emesis, die eine zusätzliche antiemetische Medikation notwendig machte.

Abb. 37: Auftreten von Nausea/Emesis bei verschiedenen Therapie-Regimen



Vaskuläre, pulmonale und neurologische Komplikationen

Bei 13 (6 %) Patienten kam es zur Ausbildung von Thrombosen. Sechs (2.3 %) Patienten entwickelten eine Thrombophlebitis und acht (3.7 %) Patienten hatten pulmonale Komplikationen

(drei Lungenembolien, zwei Pneumonien, drei ZVK-assoziierte Pneumothoraces). Bei neun (4.2 %) Patienten kam es zu neurologischen Komplikationen (einmal Fatigue, zwei Psychosen, eine Polyneuropathie, eine Stammganglienblutung nach Sturz, einmal Schwindel, eine ischämische Neuropathie des N. opticus, eine akute Enzephalopathie und eine Tetraplegie bei schwerer Hypokaliämie).

Sonstige Komplikationen

Bei 25 Patienten (11.6 %) traten andere Komplikationen auf. Dies umfasst eine Dünndarmileus, dreimal schwere Mukositis, dreimal Diarrhoe, dreimal Hypokaliämie, eine Transfusionsreaktion, eine Dysphagie, viermal Sepsis, einen Harnwegsinfekt, zwei orthostatische Dysregulation, einmal Konjunktivitis, einmal Herpes zoster,

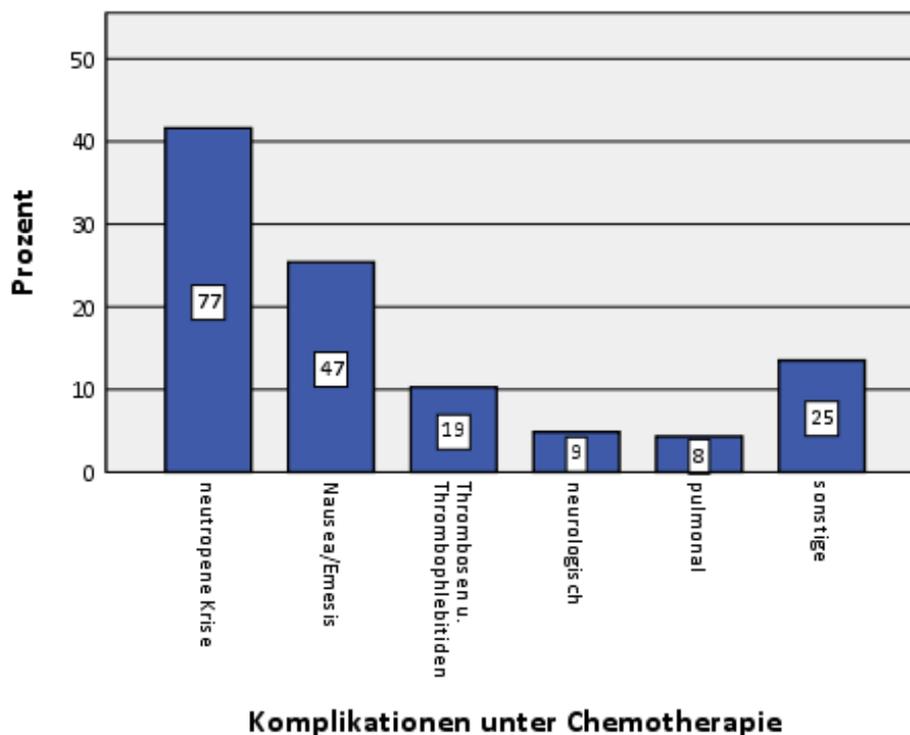
eine Spontanepistaxis bei Thrombopenie, einen Rektalabszess, einmal Refluxösophagitis III°, zweimal Fieber unklarer Genese. Vollständig wird erwähnt, dass Anämien, Thrombopenien, Leukopenien sowie die Übertragung von Blutersatzprodukten beziehungsweise die Gabe von koloniestimulierenden Faktoren im Rahmen dieser Arbeit nicht miterfasst wurden.

Tabelle 21 und Abbildung 38 geben einen abschließenden Überblick über die Komplikationen der zytostatischen Therapie. Dabei ist anzumerken, dass es aufgrund von Mehrfachnennungen zu unterschiedlichen Prozentzahlen in Tabelle und Grafik gekommen ist.

Tabelle 21: Komplikationen der Chemotherapie im Überblick

	Anzahl Patienten	Neutropene Krise	Nausea / Emesis	Vaskuläre Kompl.	Pulmonale Kompl.	Neurologische Kompl.	Sonstige Kompl.
Gesamt	216	35.6 % (77)	21.8 % (47)	8.8 % (19)	3.7 % (8)	4.2 % (9)	11.6 % (25)
PEB	109	36.7 % (40)	25.7 % (28)	14 % (15)	4.6 % (5)	5.5 % (6)	12.8 % (14)
PEI	55	63.6 % (35)	27.3 % (15)	7.3 % (4)	5.7 % (3)	5.5 % (3)	18.5 % (10)
Carboplatin	51	0 % (0)	7.8 % (4)	0 % (0)	0 % (0)	0 % (0)	2 % (1)

Abb. 38: Nebenwirkungen der Chemotherapie, absolute Zahlen in Balken



3.7.3 Komplikationen der Strahlentherapie

Es kam bei elf von 21 (52.4 %) bestrahlten Patienten zu dokumentierten Komplikationen, welche zu 100 % in Form von Nausea und/oder Emesis auftraten. Ein Patient berichtete in der Nachuntersuchung über intermittierende Schmerzen im Bereich der Brustwirbelsäule sowie über höhere Miktionsfrequenz und Müdigkeit. Weitere Spätkomplikationen sind nicht dokumentiert worden.

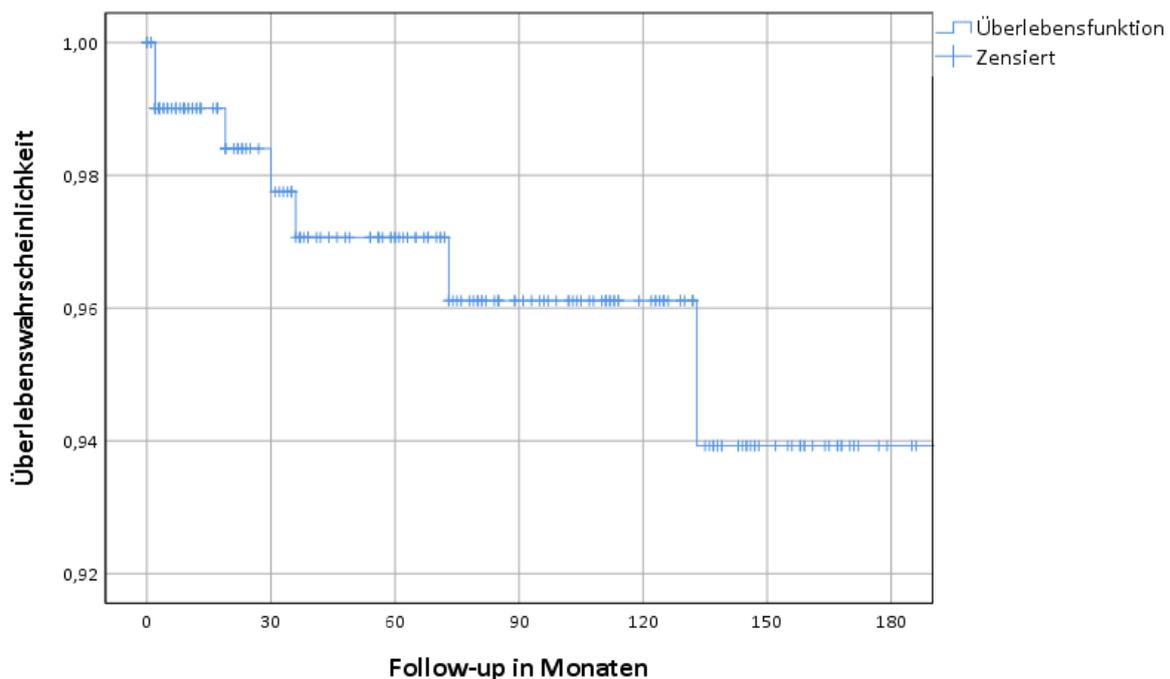
3.8 Überleben und Folgeerkrankungen

In den Jahren 2013 und 2016 wurde eine Nachbeobachtung in den urologischen Praxen in Rostock und Umgebung durchgeführt. Dies geschah entweder durch Akteneinsicht oder Auskunft durch die behandelnden Ärzte. Dabei wurden der aktuelle Remissionsstatus, Rezidive, mögliche Folgeerkrankungen sowie das Überleben dokumentiert. Nicht alle 265 Patienten konnten nachbeobachtet werden, da einige nicht zur Nachsorge erschienen, verzogen waren oder den Urologen gewechselt hatten.

3.8.1 Langzeit-follow-up 2016

Die Nachbeobachtungszeiträume schwanken zwischen null und 190 Monaten, wobei der durchschnittliche Nachbeobachtungszeitraum 77 Monate betrug. In der Nachbeobachtung von 201 Patienten sind insgesamt acht verstorben (4 %). Das Hodenkarzinom war in drei Fällen als Todesursache verantwortlich (nach zwei, 17 und 30 Monaten). Zwei Patienten verstarben an Suizid (nach zwei und nach 184 Monaten), ein Patient an einem Melanom (nach 73 Monaten), ein Patient an einer septischen Pneumonie (nach 24 Monaten) und bei einem Patienten war die Todesursache nicht eruierbar (nach 133 Monaten). Die Zehn-Jahres-Überlebensrate beträgt 96 %; wenn man nur die tatsächlich an einem Hodenkarzinom verstorbenen Patienten berücksichtigt, sogar 98.5 %. Somit beträgt die stadienübergreifende Letalität im untersuchten Patientengut nach zehn Jahren maximal 4 %. Abbildung 39 visualisiert die Überlebensraten in einem Kaplan-Meier-Graphen.

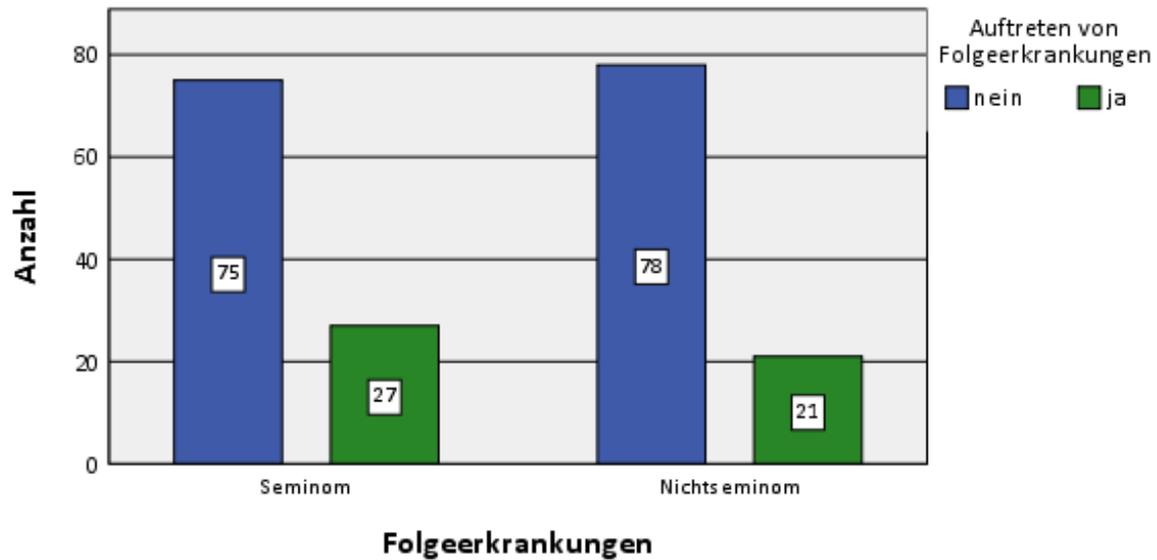
Abb. 39: Kaplan-Meier-Überlebenskurve der Hodentumorpatienten der urologischen Klinik der Universitätsklinik Rostock im Zeitraum von 2000-2015, Skala beachten



3.8.2 Folgeerkrankungen

Bei 48 von 201 nachbeobachteten Patienten (23.9 %) wurden Folgeerkrankungen dokumentiert, wovon 27 Seminom- und 21 Nichtseminom-Patienten waren. Ein Chi-Quadrat-Test wurde zwischen Histologie und dem Auftreten von Folgeerkrankungen erstellt. Dabei konnte kein signifikanter Zusammenhang festgestellt werden ($\chi^2(1) = 0.764$, $p = .382$) (Abb. 40).

Abb. 40: Folgeerkrankungen im Vergleich zwischen Histologie



Rezidiv

Bei 15 Patienten (7.4 %) wurde im Beobachtungszeitraum ein Rezidiv festgestellt. Dies betraf sieben Seminom- und acht Nichtseminom-Patienten.

Zweitmalignom

Bei fünf Patienten (2.5 %) wurde ein Zweitmalignom festgestellt. Im Folgenden waren das: Melanom (Std. I, ein Zyklus Carboplatin), Nierenzellkarzinom (Lugano IIB, dreimal PEB, zweimal PEI), Pankreaskarzinom (Std. IIB mit Bestrahlung), Plasmozytom (Std. I, Surveillance) und Prostatakarzinom (Std. I, zweimal Carboplatin). Der Patient mit Melanom verstarb daran.

Hypogonadismus

18 Patienten (9 %) entwickelten einen behandlungspflichtigen Hypogonadismus. Ein Chi-Quadrat-Test wurde zwischen Histologie und dem Auftreten von Hypogonadismus erstellt. Dabei zeigte sich, dass Seminom-Patienten signifikant häufiger an einem Hypogonadismus litten als Nichtseminom-Patienten ($\chi^2(1) = 3.648, p = .056$).

Erektile Dysfunktion

Sechs Patienten (3 %) entwickelten eine erektile Dysfunktion.

Psychische Störungen

Sieben Patienten (3.5 %) litten unter psychischen Störungen, welche dreimal in Form von Depression, einmal als psychische Dekompensation, einmal als Burn-out, und einmal als kognitive Störung mit Gedächtnisstörung auftraten. Zwei Patienten verübten einen Suizid (nach zwei und nach 184 Monaten).

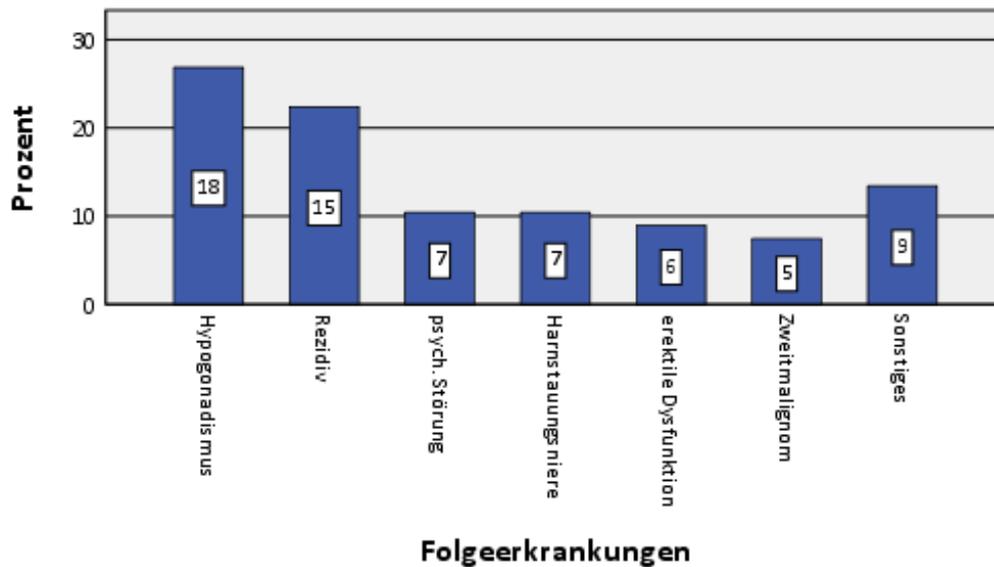
Harnstauungsniere

Sieben Patienten (3.5 %) hatten bei Diagnosestellung konsekutive Harnstauungsniere infolge retroperitonealer Lymphknotenmetastasen, die mittels Doppel-J-Katheter therapiert wurden.

Sonstige Erkrankungen

Zwei Patienten hatten pulmonale Folgeerkrankungen, wobei ein Patient eine Lungenembolie bereits bei Diagnosestellung im Rahmen einer Cava-Thrombose durch fortgeschritten-lymphogene retroperitoneale Metastasierung entwickelte. Der zweite Patient entwickelte eine septische Pneumonie mit Schock und Nierenversagen 24 Monate nach Diagnosestellung und verstarb daran. Dieser Patient hatte als Grunderkrankung eine Trisomie 21. Ein Patient erlitt neun Jahre nach Diagnosestellung einen Myokardinfarkt. Ein weiterer Patient erkrankte an einem benignen Mamma-Tumor mit Gynäkomastie, ein Patient erlitt einen Bridenileus zwei Monate nach RLA und zwei Patienten litten an irreversibler Polyneuropathie. Abbildung 41 gibt einen abschließenden Überblick der häufigsten Folgeerkrankungen.

Abb. 41: Übersicht der häufigsten Folgeerkrankungen



IV. Diskussion

4.1 Allgemeines

In dieser Arbeit wurden im Zeitraum von 2000 bis 2015 insgesamt 265 Patienten beobachtet, welche an einem Keimzelltumor des Hodens erkrankt waren und an der urologischen Klinik des Universitätsklinikums Rostock behandelt wurden. Hodenkrebs ist zwar der häufigste Krebs des jungen Mannes, jedoch mit 1 % aller männlichen Neoplasien und 5 % aller urologischen Tumore [77] vergleichsweise selten. Die Thematik Hodenkrebs ist komplex – nicht umsonst war es die erste urologische Tumorentität, für die ein Zweitmeinungszentrum eingerichtet wurde. Bei rechtzeitiger Diagnose und korrekter Behandlung zeigt die Erkrankung eine ausgezeichnete Prognose. Die vorliegende Arbeit gibt einen Überblick über die Behandlungsergebnisse und die Versorgungsrealität in Mecklenburg-Vorpommern.

4.2 Epidemiologie

Die Rate an Krebs-Neuerkrankungen ist bei Männern in Mecklenburg-Vorpommern im Jahr 2014 mit 492.2/100.000 Einwohnern bundesweit am höchsten gewesen [78]. Auch die Hodenkrebsinzidenz in Mecklenburg-Vorpommern lag 2014 knapp über dem deutschlandweiten Schnitt (Inzidenz: 10.5 vs. 10.2). Es erkrankten in den letzten 20 Jahren durchschnittlich circa 4100 Männer pro Jahr in Deutschland an Hodenkrebs, wobei nur ein geringer Anteil (circa 2 %) auf Mecklenburg-Vorpommern fiel. In Niedersachsen, Schleswig-Holstein, Nordrhein-Westfalen, Sachsen und Hamburg erkrankten anteilig mehr oder genauso viele Patienten in 2014 [78].

Am Rostocker Universitätsklinikum wurden zwischen 2000 und 2015 durchschnittlich 17 Patienten pro Jahr behandelt. Wenn man den Einzugsbereich Rostock und Landkreis Rostock, (Bad Doberan, Bützow, Güstrow, Teterow, Ribnitz-Damgarten) mit 210.000 männlichen Einwohnern schätzt [79] und eine Inzidenz von 10/100.000 annimmt, dann zeigt sich, dass etwa 75 % der Patienten der Region auch am Rostocker Universitätsklinikum behandelt wurden. Der Verbleib der restlichen Patienten lässt sich natürlich nur vermuten, jedoch sind neben Schwerin, Greifswald und Neubrandenburg die nächsten Zentren in Berlin und Hamburg als die wahrscheinlichsten Behandlungsorte anzunehmen.

Die Mortalität ist in Mecklenburg-Vorpommern knapp erhöht gegenüber dem Bundesdurchschnitt (letzter Stand 2015: 0.5 vs. 0.3) [78]. Für das Fünf- beziehungsweise Zehn-Jahres-Überleben existieren keine Daten für Mecklenburg-Vorpommern. Die bundesweite Fünf-Jahres-Überlebensrate beträgt (letzter Stand: 2012) 93.6 % [78]. In der vorliegenden Arbeit zeigte sich in der nachbeobachteten Gruppe die Fünf-Jahres-Überlebensrate mit 97 % vergleichbar gut beziehungsweise besser.

4.3 Alter

Das durchschnittliche Erkrankungsalter betrug 37.5 Jahre, wobei Seminom-Patienten im Schnitt 40.3 Jahre und Nichtseminom-Patienten 34.7 Jahre alt waren. Im Vergleich zu fallstarken Studien zeigt sich, dass die Patienten mit Nichtseminom am Universitätsklinikum Rostock vier bis fünf Jahre älter waren [80], [81], [82]. Beispielsweise zeigten Travis et al. eine Metaanalyse mit 12.400 Nichtseminom-Patienten, deren durchschnittliches Erkrankungsalter 29.8 Jahre betrug [80]. Warum Patienten mit Nichtseminom in Rostock später erkrankten, lässt sich nicht sagen. Möglicherweise hätte sich eine höhere Fallzahl korrigierend auf das Erkrankungsalter ausgewirkt. Das durchschnittliche Erkrankungsalter der Seminom-Patienten trat in vergleichbarer Höhe auf.

4.4 Hospitalisierungsrate

Nichtseminom-Patienten waren häufiger als Seminom-Patienten in stationärer Behandlung. Dies liegt vor allem an der Tatsache, dass Nichtseminom-Patienten häufiger Chemotherapie benötigen, die stationärer Behandlung bedarf. Das übliche Therapieregime bei Seminom-Patienten in Stadium I ist Carboplatin und wird ambulant appliziert. Hingegen bekommen Nichtseminom-Patienten das PEB- oder PEI-Regime, welches stets im stationären Setting verabreicht wird. Die Patienten in Stadium I bekamen außerdem häufiger eine Surveillance, wenn sie Seminom-Patienten waren (19.7 % vs. 12.9 % NS). Außerdem werden Bestrahlungen bei Seminom-Patienten ebenfalls ambulant durchgeführt.

Somit lässt sich festhalten, dass die höhere Hospitalisierungsrate bei Nichtseminom-Patienten vor allem an der Art und Weise der Therapie und der geringeren Rate an Surveillance liegt.

4.5 Epidemiologische Risikofaktoren

Fast jeder dritte Patient (29.2 %) hatte mindestens einen definierten Risikofaktor in der Anamnese. Seminom-Patienten wiesen dabei fast doppelt so häufig Risikofaktoren auf als Nichtseminom-Patienten (38.3 % vs. 20.2 %). Das beinhaltet den kontralateralen Hodentumor und den Maldezensus testis, welche beide signifikant häufiger bei Seminom-Patienten als bei Patienten mit einem Nichtseminom auftraten (jeweils $p = .034$).

Kontralateraler Hodentumor

In unserem Patientengut konnte bei 4.3 % ($n = 11$) aller Patienten ein stattgehabter kontralateraler Hodentumor nachgewiesen werden. Davon waren 82 % der Seminom- und nur 18 % der Nichtseminom-Gruppe zugehörig. Es ist hinlänglich bekannt, dass Patienten mit einem kontralateralen Hodentumor in der Vorgeschichte ein deutlich erhöhtes Erkrankungsrisiko haben. Warum aber deutlich häufiger Seminome betroffen sind, ist nicht eindeutig geklärt. Fosså et al. 2005 konnten in einer Studie mit 29.515 Patienten bereits zweifelsfrei zeigen, dass Nichtseminom-Patienten signifikant seltener einen metachronen, kontralateralen Hodenkrebs entwickeln als Seminom-Patienten. Dieser Unterschied verstärkt sich, umso älter die Nichtseminom-Patienten bei der Erstdiagnose sind [82]. Das kumulative Risiko, an einem metachronen kontralateralen Hodentumor in den nächsten 20 bis 25 Jahren zu erkranken, lag in dieser Studie zwischen 2.4 % und 5.2 %, was durchaus vergleichbar mit unseren Daten ist. Eine mögliche Erklärung, warum Nichtseminome seltener einen metachronen Hodentumor entwickeln als Seminome, ist die Tatsache, dass diese Tumoren häufiger Chemotherapie erhalten als Seminome. Dadurch wird eine potenzielle GCNIS im kontralateralen Hoden mittherapiert und die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten eines metachronen Hodentumors gesenkt [83], [84]. Weiterhin zu vermerken ist, dass junge Patienten (< 30) ein vergleichbar hohes Risiko haben, an einem metachronen kontralateralen Hodentumor im Laufe ihres Lebens zu erkranken [85].

Maldezensus testis

Der Maldezensus testis war bei 7.4 % ($n = 19$) der Patienten aufgetreten, wovon 74 % Seminom- und nur 26 % Nichtseminom-Patienten waren. Maldezensus testis beziehungsweise Kryptorchismus sind nachgewiesene Risikofaktoren zur Entstehung von Hodenkrebs. Wood et al. 2009 stellten ebenfalls fest, dass unkorrigierter Kryptorchismus – wenn es zu einer malignen Transformation kommt – mit einer 74 % Wahrscheinlichkeit einhergeht, ein Seminom und nur zu 26 % ein Nichtseminom zu entwickeln. Ganz anders verhält es sich bei Patienten, die im Kindesalter eine Orchidopexie hatten. Dann entstehen in der Mehrzahl der Fälle (63 %) nichtseminomatöse Tumoren [42]. Diese treten dann jedoch seltener auf als Seminome.

Im Rahmen dieser Arbeit wurde zwar erhoben, ob ein Kryptorchismus in der Anamnese bekannt ist, jedoch nicht, ob dieser auch operativ oder hormonell korrigiert wurde. Der Vergleich unserer Daten mit der Literatur legt zumindest den Schluss nahe, dass ein Großteil unserer Patienten keine operative Therapie des Kryptorchismus erhalten hat. Die genaue Ursache, warum überhaupt Hodenkarzinome in undeszendierten Hoden häufiger entstehen, ist ungeklärt. Ein Erklärungsversuch ist die damit einhergehende gonadale Dysgenese [86]. Warum aber vor allem Seminome in unbehandelten Kryptorchismusfällen auftreten, bleibt unklar.

Familiäre Häufung und Fertilitätsstörungen stellen etablierte Risikofaktoren dar, jedoch traten diese im untersuchten Patientengut zu selten auf, um statistisch signifikante und damit vergleichende Aussagen zu treffen.

Hodenhypotrophie

Es zeigte sich, dass 20.2 % (n = 52) aller Patienten eine Hodenhypotrophie aufwiesen. Dabei waren die Seminome mit einem Anteil von 69.2 % signifikant häufiger gegenüber den Nichtseminomen mit 30.8 % betroffen. Bekannt ist, dass eine Hodenhypotrophie beziehungsweise -atrophie einen weiteren Risikofaktor für die Entstehung von Hodenkrebs darstellt, die Evidenzlage dafür ist jedoch schwächer als bei den zuvor genannten Faktoren [87], [88]. Møller konnte in einer Fall-Kontroll-Studie zeigen, dass Hodenatrophie mit einem 3.2-fach erhöhten Risiko einhergeht, einen Keimzelltumor des Hodens zu entwickeln. 21.8 % der Hodentumorpatienten hatten in der genannten Studie eine Hodenatrophie, hingegen nur 8.5 % in der Kontrollgruppe. Der atrophe Hoden war dabei gleich häufig der ipsilaterale wie der kontralaterale Hoden des mit Krebs befallenen Hodens gewesen. Das Risiko, bei Vorhandensein einer Hodenatrophie einen Hodentumor zu entwickeln, stieg mit dem Alter von 1.7 (< 40 Jahre) auf 4.6 (> 50 Jahre) an [88].

Das durchschnittliche Erkrankungsalter unserer Patienten mit Hodenatrophie betrug 38.5 Jahre, somit ein Jahr mehr als der Gesamtdurchschnitt. Auch wenn der Altersunterschied gering ist, stellt sich die Frage, ob Hodenatrophie auch beispielsweise durch einen altersbedingten Hypogonadismus eher mit Seminomen verknüpft ist. 15.4 % (n = 8) dieser Patientengruppe hatte zusätzlich einen Kryptorchismus in der Anamnese. Diese Assoziation liegt nah, da es sich häufig um atrophe Hoden handelt, auch wenn eine operative Korrektur des undeszendierten Hodens stattgefunden hat.

4.6 Symptomatik

Der Zeitraum zwischen den ersten Symptomen bis zur definitiven Therapie in Form der Ablatio testis beträgt durchschnittlich vier bis fünf Monate [91]. Die frühe Diagnose ist wahrscheinlich eine der wichtigsten Voraussetzungen, um die Prognose der Erkrankung weiter zu verbessern.

Häufigste Symptomatik unserer Patienten war die schmerzlose Hodenschwellung, die 74 % aller Patienten angaben. Eine schmerzhafte Hodenschwellung trat bei 21 % der Patienten auf. Merkbares skrotales Schweregefühl (5 %) und Begleithydrozele (8 %) traten seltener auf. Die klinische Symptomatik trat unabhängig von Histologie bei allen Patienten gleich auf und ließ somit auch keine Rückschlüsse auf die Histologie zu. Nilsson et al. berichteten 1981, dass die Symptomatik zwischen Seminomen und Nichtseminomen verschieden ist. Hier waren Seminome mit schmerzloser Schwellung und Nichtseminome mit schmerzhafter Schwellung und Rückenschmerzen am häufigsten assoziiert. Das Design unseres Fragebogens war auf skrotale Symptome ausgelegt; metastasenbedingte Symptome wurden nicht berücksichtigt. Tabelle 22 gibt einen Literaturüberblick mit vergleichenden Daten. In Rostock hatten tendenziell mehr Patienten eine schmerzlose statt einer schmerzhaften Schwellung.

Tabelle 22: Literaturvergleich zur Symptomatik von Hodentumoren

Studie	Patienten	Schmerzlose Schwellung	Schmerzhafte Schwellung	Skrotales Schweregefühl	Hydrocele
Rostock	265	74 %	21 %	5 %	8 %
Mackay et al. 1966 [100]	731	77.7 %	15.4 %	-	-
Sandeman et al. 1979 [96]	502	54 %	42 %	-	-
Robson et al. 1965 [95]	360	57 %	26 %	-	-
Nilsson et al. 1981 [92]	292	59.9 %	37.3 %	-	6.5 %
Dieckmann et al. 1987 [90]	180	51.2 %	32.8 %	-	-
Ware et al. 1980 [93]	100	59 %	35 %	-	-

4.7 Diagnostik

Die skrotale Inspektion/Palpation (97.7 % Detektionsrate) und Sonografie (100 % Detektionsrate) zeichneten sich durch exzellente Detektionsraten aus und sind sichere, einfache und kostengünstige Methoden zur Erkennung von Hodentumoren. Ähnlich hohe Erkennungsraten durch skrotale Sonografie zeigten Germa-Lluch et al. 2002 (96 %) [94] oder Richie et al. 1982 (100 %) [97].

Die Tumorlokalisation befand sich zu 47.7 % links und 51.1 % rechts. Es konnte kein Zusammenhang zwischen der Tumorhistologie und der betroffenen Seite nachgewiesen werden. In 1.1 % der Fälle manifestierte sich ein synchron bilateraler Hodentumor.

41 % aller Patienten wiesen pathologische Befunde im Sinne von lymphogener oder parenchymatöser Metastasierung in der abdominalen CT auf, wovon 24 % Nichtseminome und 17 % Seminome waren. Bei der thorakalen CT waren es 21 % pathologische Befunde, wovon 15 % auf Nichtseminome und 6 % auf Seminome entfielen. Patienten mit Nichtseminom präsentierten sich bei Diagnose in weiter fortgeschrittenen Stadien als Seminome.

4.8 Histologie

Seminome und Nichtseminome traten in unserer Studie gleich häufig auf (49.4 % vs. 50.6 %). Tabelle 23 gibt einen Literaturüberblick hinsichtlich der Verteilung von Histologien bei Keimzelltumoren. Daraus wird ersichtlich, dass in der Mehrzahl der Studien Seminome tendenziell häufiger auftreten. Die Verteilung ist dennoch als vergleichbar und ohne signifikanten Unterschied anzusehen.

Tabelle 23: Verteilung der Histologie von Keimzelltumoren in der Literatur

Studie	Patientenzahl	Seminome	Nichtseminome
Rostock	265	49.4 %	50.6 %
Travis et al. 2005 (Nordamerika & Skandinavien) [102]	40576	55 %	41 %
Steele et al. 1999 (USA) [99]	15409	54.6 %	45.4 %
Germa-Lluch et al. 2002 (Spanien) [94]	1490	35.8 %	64.2 %
Schultz et al. 1984 (Dänemark) [101]	1058	52.3 %	47.3 %
MacKay et al. 1966 (Kanada) [100]	719	54.3 %	45,7 %

Nichtseminome waren in knapp Dreiviertel der Fälle (73.3 %) Mischtumoren, das heißt sie bestanden aus zwei oder mehr Tumorentitäten. Nur 26.7 % der Fälle waren Einzelentitäten, wovon embryonale Karzinome (51 %) und Teratome (37 %) am häufigsten auftraten. Chorionkarzinome (9 %) und Dottersacktumore (3 %) kamen selten in Reinform vor.

Insgesamt waren Teratome (26 %) und embryonale Karzinome (26 %) am häufigsten in Nichtseminomen vorhanden. Seminome als Anteil eines Mischtumores (19 %), Dottersacktumore (17 %) und Chorionkarzinome (13 %) traten seltener auf. Die bereits zitierte spanische Studie [94] zeigte ähnliche Werte für Mischtumoren (71 %) und Einzeltumoren (27 %). Steele et al. 1999 zeigten in der Verteilung der Nichtseminom-Subgruppen embryonale Karzinome mit 31 % und Teratome mit 46.3 % ebenfalls als häufigste Tumoren an [99].

Im Vergleich mit Südeuropa (Spanien) und Nordamerika (USA) zeigen sich keine nennenswerten regionalen Unterschiede in der Verteilung der Subgruppen von Nichtseminom-Histologien.

4.9 TNM

Mehr als die Hälfte der Patienten (58.6 %) befand sich bei Diagnosestellung im T1-Stadium, ein weiteres Drittel im T2-Stadium (31.8 %), 23 (8,8 %) Patienten im T3- und zwei (0.8 %) Patienten im T4-Stadium. 157 Patienten (61.6 %) zeigten keine lymphogenen Filiae. Hingegen wurde bei 95 Patienten (38.4 %) eine retroperitoneale Lymphknotenmetastasierung diagnostiziert (N1-3). 38 Patienten (14.9 %) hatten bei Diagnosestellung bereits retroperitoneale Lymphknotenmetastasen > 5 cm (N3). Bei 48 Patienten (18.5 %) lag eine parenchymatöse Metastasierung vor. Nichtseminome befanden sich signifikant häufiger in höheren M-Stadien als Seminome ($p < .001$). Mehr als die Hälfte (62 %) der Patienten hatte serumtumormarkernegative Keimzelltumoren (S0). Bei 29.7 % der Patienten lag ein S1-Stadium vor. In 6.1 % der Fälle befanden sich Serumtumormarker im S2-, in 2.3 % im S3-Stadium. Erhöhungen von AFP, β HCG und/oder LDH waren in 22.1 % bei Seminomen und 53.8 % bei Nichtseminomen vorhanden. Am häufigsten kamen Seminome im Stadium T1 N0 M0 S0 (UICC: IA) mit 23 % ($n = 61$) aller Fälle vor. Nichtseminome traten ab Stadium II häufiger als Seminome auf.

Auch hier zeigt sich wie bereits im Abschnitt Diagnostik, dass Nichtseminome bei Diagnose zumeist weiter fortgeschritten sind als Seminome.

4.10 Klinisches Stadium

Mehr als die Hälfte unserer Patienten (59.1 %) befand sich im Stadium I, 25 Patienten (9.7 %) im Stadium IIA, jeweils 16 Patienten (6.2 %) in Stadium IIB und IIC sowie 49 Patienten (18.5 %) im Stadium III. Der Vergleich mit der Literatur (Tabelle 24) zeigt, dass in Rostock auffällig mehr Patienten in Stadium III diagnostiziert wurden. Eine höhere Fallzahl hätte sich in unserer Arbeit möglicherweise korrigierend ausgeübt. Andererseits kann es auch mit der schlechteren ärztlichen Versorgung im ländlichen Mecklenburg-Vorpommern und der damit verbundenen Verzögerung bis zur fachärztlichen Diagnosestellung zusammenhängen. Diese These kann jedoch im Rahmen dieser Arbeit nicht bewiesen werden, da die Zeiträume von Beginn der Symptome bis zur Diagnose nicht erhoben wurden.

Tabelle 24: Häufigkeit der klinischen Tumorstadien in der Literatur

Studie	Patienten	Stadium I	Stadium IIA-C	Stadium III
Rostock	265	59.1 %	22.1 %	18.5 %
Van den Belt-Dusebuot et al. 2006 [103]	2339	51 %	21.1 %	11.7 %
Germa-Lluch et al. 2002 [94]	1490	56.6 %	23.9 %	15.4 %
Haugnes et al. 2010 [104]	990	69 %	21 %	10 %
Osswald et al. 2009 [105]	699	69.1 %	20.2 %	10.7 %
Coleman et al. 1998 [107]	314	76.1 %	19.7 %	4.1 %

4.11 IGCCCG

106 Patienten (40 %) befanden sich in metastasierten Stadien. Davon gruppierten sich 70.8 % der Patienten in der guten, 16 % in der intermediären und 13.2 % in der schlechten Prognosegruppe.

Im Vergleich zwischen Histologie zeigte sich, dass Seminome zu 85 % eine gute und zu 15 % eine intermediäre Prognose hatten, während Nichtseminome nur zu 62 % eine gute, zu 16.7 % eine intermediäre und zu 21.2 % eine schlechte Prognose aufwiesen.

Im Vergleich zur Literatur (Tabelle 25) zeigt sich eine ähnlich häufige Verteilung der Stadien. Nichtseminome traten jedoch in der guten (62 % vs. 56 %) und schlechten (21.2 % vs. 16 %) Prognosegruppe im Vergleich zur Referenz [98] häufiger und in der intermediären Prognosegruppe seltener in Rostock auf (16.7 % vs. 28 %). Van Dijk et al. konnten 2006 in einer Metaanalyse noch höhere Raten an Nichtseminomen in der schlechten Prognosegruppe aufzeigen. Seminome der intermediären Prognosegruppe waren in Rostock etwas häufiger als in der IGCCCG-Verteilung aufgetreten (15 % vs. 10 %).

Tabelle 25: Häufigkeitsverteilung der IGCCCG-Stadien getrennt nach Histologie

Studie	Patienten	Gute Prognose		Intermediäre Prognose		Schlechte Prognose
		S	NS	S	NS	NS
Rostock	106	85 %	62 %	15 %	16.7 %	21.2 %
Mead et al. 1997 [98]	5862	90 %	56 %	10 %	28 %	16 %
Germa-Lluch et al. 2002 [94]	1490	96 %	63 %	4 %	19 %	18 %
Van Dijk et al. 2006 [106]	1775	-	61.2 %	-	13.1 %	25.7 %
Sonneveld et al. 2001 [108]	299	-	48 %	-	35 %	16 %
Carver et al. 2007 [109]	504	-	69.9 %	-	12.9 %	17.2 %

S: Seminom, NS: Nichtseminome

4.12 R-Status nach Orchiektomie

Bei 18 Patienten (7 %) wurde eine R1-Resektion durchgeführt. Davon waren 14 Patienten von einem Nichtseminom und vier Patienten von einem Seminom betroffen. Demnach wurden 77.8 % der R1-Resektionen bei Nichtseminomen durchgeführt. Nur 22.2 % der Fälle mit Restverbleib von Tumorzellen am Absetzungsrand nach Ablatio testis waren Seminome. Eine R1-Resektion wurde signifikant häufiger bei Nichtseminomen als bei Seminomen durchgeführt ($p = .025$).

Des Weiteren stieg die Anzahl an R1-Resektionen mit dem T-Stadium des Tumors an. Im Vergleich mit dem jeweiligen T-Stadium fiel auf, dass 61 % der R1-Resektionen bei T3-Befunden auftraten. Bei Befall des Samenstranges kann es auch im Rahmen einer hohen Absetzung zu einer R1-Resektion kommen. Da Nichtseminome dreimal häufiger in T3-Stadien als Seminome auftraten (6.5 % vs. 2.3 %), überrascht es nicht, dass diese Tumoren häufiger mit R1-Resektionen assoziiert waren. In drei beziehungsweise vier Fällen kam es zu einer R1-Resektion bei T1- respektive T2-Befunden. Die genauen Ursachen, warum es sich in diesen Fällen um R1-Resektionen handelte, konnten im Rahmen der Retrospektive nicht aufgefunden werden. Jedoch kann es sich um einen Zufallsbefund handeln, der im Rahmen einer Hodenfreilegung bei beispielsweise abszedierender Orchitis, Hodentorsion oder eines traumatisierten Hoden demaskiert wird. Außerdem kann es in speziellen Situationen wie etwa bei der Einzelhodensituation zum Versuch eines organerhaltenden Vorgehens kommen, das mit einer Wahrscheinlichkeit für eine R1-Resektion einhergeht. In der Literatur lassen sich keine Studien auffinden, die das Auftreten von R1-Resektionen bei der radikalen Orchiektomie untersucht haben. Man kann also nur feststellen, dass R1-Resektionen bei der Orchiektomie von Hodentumoren (7 %) keine Ausnahmeerscheinung darstellen.

4.13 Retroperitoneale Lymphadenektomie (RLA)

Die RLA wurde in 43 Fällen (16.2 %) durchgeführt. Die primäre RLA wurde durchschnittlich einmal alle drei Jahre durchgeführt und ist somit ein seltener Eingriff geworden ($n = 5$). 88 % der RLA wurden sekundär nach Chemotherapie als Residualtumorresektion durchgeführt. Patienten, die eine RLA erhielten, waren in Dreiviertel der Fälle an einem Nichtseminom erkrankt (77 %). In der Literatur wird

die Verteilung der sekundären RLA-Histologie der Nichtseminome mit 40 % bis 50 % Teratom, 40 % bis 45 % Nekrosen und 10 % bis 20 % vitaler Tumor angegeben [109], [110], [111]. Zur Vergleichbarkeit der Daten wurden die Fälle mit tumorfreien Lymphknoten in unserer Arbeit exkludiert. Im Vergleich zeigt sich in unserer Studie eine deutlich höhere Zahl an Fällen mit vitalem Tumorgewebe (elf von 26 Fällen; 42.3 %, Tabelle 26). Auch wenn es sich nur um ein kleines Patientenkollektiv handelt, ist dieser Unterschied doch bemerkenswert. All diese Patienten hatten zuvor eine Chemotherapie mit PEB oder PEI mit drei bis vier Zyklen erhalten. Es bleibt unklar, weshalb die Rate an vitalem Tumorgewebe in unserem kleinen Patientenkollektiv so hoch war. Jedoch kann man konstatieren, dass diese Patienten in 69.2 % der Fälle von der RLA im Sinne von Nachweis und Entfernung von vitalem Tumorgewebe oder Teratom profitieren konnten. Zehn Seminom-Patienten erhielten eine sekundäre RLA, wovon sechs Nekrosen, zwei tumorfreie Lymphknoten und zwei vitales Tumorgewebe aufwiesen. Die Anzahl an Patienten, die hier von der RLA profitieren konnten, ist im Vergleich zu den Nichtseminom-Patienten geringer ausgefallen. Bei einer R1-Situation oder Nachweis von vitalem Tumorgewebe ist in der Literatur eine Konsolidierung mit zwei weiteren Zyklen Chemotherapie nach dem PEB- oder PEI-Schema zu erwägen [112], [113]. Von unseren insgesamt 13 Patienten mit vitalem Tumorgewebe in der sekundären RLA erhielten zehn eine second-line Chemotherapie mit PEI und drei wurden einer Hochdosis-Chemotherapie mit anschließender Stammzelltransplantation auf der onkologischen Abteilung unseres Hauses zugeführt.

Tabelle 26: Literaturvergleich der nichtseminomatösen sekundären RLA-Histologien

Studie	Patienten	Vitaler Tumor	Teratom	Nekrose/Fibrose
Rostock	26	42.3 %	26.9 %	30.8 %
Carver et al. 2007 [109]	504	10 %	50 %	40 %
Albers et al. 2002 [110]	261	20 %	40 %	40 %
Steyerberg et al. 1999 [111]	716	13 %	42 %	45 %

4.14 Chemotherapie allgemein

Stadienübergreifend erhielten 215 von 265 Patienten (81.1 %) eine zytostatische Behandlung.

Davon waren 43 % der Patienten an einem Seminom und 57 % der Patienten an einem Nichtseminom erkrankt. PEB war das mit Abstand häufigste Therapieregime in der Erstlinientherapie (50.7 %). Das PEI-Regime wurde in 25.6 %, Carboplatin in 23.7 % der Fälle gegeben. Am häufigsten wurden zwei Zyklen PEB (n = 47) bei Patienten mit Nichtseminom im Stadium I appliziert. An zweiter Stelle wurden zwei Zyklen Carboplatin (n = 38) bei Patienten mit Seminom im Stadium I verabreicht.

Jeder zehnte Patient benötigte eine Zweitlinien-Chemotherapie. Das PEI-Schema wurde dort in 92 % der Fälle appliziert. Patienten, die eine Zweitlinien-Chemotherapie erhielten, waren zu 75 % an einem Nichtseminom erkrankt.

Seminome

Nahezu Dreiviertel der Patienten (71 %) erhielten eine Chemotherapie. Dabei war Carboplatin mit 55.4 % das am häufigsten genutzte Zytostatikum. PEB und PEI wurden zu 22.8 % und 21.7 % genutzt.

Nichtseminome

Neun von zehn Patienten (91.8 %) erhielten eine Chemotherapie. PEB war das mit Abstand am häufigsten genutzte Therapieregime (71.5 %). PEI wurde zu 28.5 % genutzt und war vor allem der Zweitlinientherapie vorbehalten.

4.15 Adjuvante Therapie in Stadium I

Laut einer Publikation aus dem Jahr 2015 von Kollmansberger et al. haben Patienten mit einem Keimzelltumor des Hodens im Stadium I ein krebsspezifisches Zehn-Jahres-Überleben von 99.7 % sowie ein Zehn-Jahres-Gesamtüberleben von 95 % bis 99 % [112]. In der kontrovers diskutierten Fragestellung, ob und wie Patienten in diesem Stadium therapiert werden sollen, hat in den letzten 20 Jahren ein Paradigmenwechsel stattgefunden. Während früher eine adjuvante Therapie in Form von Bestrahlung oder Chemotherapie dominierte, rückt heute die Überwachungsstrategie – beim Seminom mehr als beim Nichtseminom – in den Vordergrund. Patienten mit einem tumormarkerpersistenten Stadium IS werden grundlegend anders behandelt und wurden in dieser Betrachtung ausgeschlossen. An unserer Klinik erhielten 98 von 119 Patienten (82.3 %) im Zeitraum von 2000 bis 2015 und im Stadium I eine adjuvante Therapie. Davon bekamen 83 Patienten (69.7 %) eine Chemotherapie und 14 von 80 Seminom-Patienten (17.5 %) eine Strahlentherapie. 22 Patienten (18.5 %) wurden mit der Überwachungsstrategie nachbeobachtet.

Seminom Stadium I

Die aktuelle Empfehlung der deutschen S3-Leitlinie (Stand: Mai 2019) für Keimzelltumoren des Hodens besagt, dass Seminom-Patienten im Stadium I nachbeobachtet werden sollen [114], [117]. Die Wahrscheinlichkeit eines Rezidivs liegt bei der Überwachungsstrategie ohne Risikofaktoren laut Aparicio et al. (2005) bei 6 % [115]. Bei Vorhandensein einer Tumorgroße > 4 cm und/oder einer Rete-testis-Infiltration steigt die Wahrscheinlichkeit für ein Rezidiv auf 12 % bis 32 % an [116], [128]. Ungeachtet aller Risikogruppen liegt das Gesamtrisiko für ein Rezidiv im Stadium I Seminom laut der bisher größten Studie in dieser Fragestellung von Mortensen et al. (2014) bei 18.9 % [118]. Hauptargument für die Befürworter der Überwachungsstrategie ist, dass mindestens 80 % der Patienten eine Übertherapie erhalten und das krebsspezifische Gesamtüberleben vergleichbar hoch ist wie bei Patienten, die eine adjuvante Therapie erhalten haben. Hingegen sinkt das Rezidivrisiko bei Patienten mit einem oder zwei Risikofaktoren durch die Gabe von ein bis zwei Zyklen Carboplatin auf 9.3 % respektive 1.5 % ab [119]. Bei unselektionierten Gruppen im Stadium I Seminome wird das Rezidivrisiko durch die Gabe von einem Zyklus Carboplatin auf 2 % bis 5 % gesenkt [119], [120]. Oliver et al. 2011 konnten zeigen, dass Chemo- und Strahlentherapie gleichwertige Therapieoptionen sind [122]. Wenn Patienten Risikofaktoren aufweisen und insbesondere wenn zusätzlich eine psychische Komponente (Damoklesschwert des Rezidivs) oder schlechte Compliance vorliegt, sollte eine adjuvante Chemotherapie mit ein bis zwei Zyklen Carboplatin (AUC7) oder alternativ eine Bestrahlung der Paraaortalregion mit 20 Gy erwogen werden [121].

62 von 80 unserer Patienten (77.5 %) im Stadium I Seminom erhielten eine Adjuvanz. Davon bekamen 48 (60 %) Patienten Chemotherapie und 14 (17.5 %) Patienten eine Bestrahlung der Paraaortalregion. Bei 18 Patienten (22.5 %) wurde eine Überwachung durchgeführt. Im Vergleich mit der Literatur zeigt sich in unserer Klinik ein höherer Anteil an durchgeführten Chemotherapien zu Ungunsten der Bestrahlung und Überwachung (Tabelle 27). Die jeweilig präferierte Behandlungsstrategie variiert je nach Re-

gion und Klinik erheblich. Dies legt nahe, dass in diesem noch immer kontrovers diskutierten Themenfeld innerhalb der Ärzteschaft erhebliche Meinungsunterschiede bestehen. Auf der einen Seite können berufspolitische Interessen dabei eine Rolle spielen, welche jeweilige Therapie eingesetzt wird. Auf der anderen Seite können individuelle, auf den Patienten zugeschnittene Therapieentscheidungen, welche häufig abseits der Leitlinien liegen (müssen), mögliche Faktoren für eine heterogene Verteilung der Behandlungsstrategien sein.

Tabelle 27: Literaturübersicht der Behandlungsstrategien bei Patienten mit Seminom im Stadium I

Studie	Patienten	Chemotherapie	Bestrahlung	Überwachung
Rostock	80	60 %	17.5 %	22.5 %
Tandstad et al. 2011 [123]	1384	13.6 %	34.7 %	37.6 %
Kollmannsberger et al. 2011 [124]	545	13.4 %	29.2 %	57.4 %
Soper et al. 2014 [127]	502	15.7 %	65.5 %	18.7 %
Kamba et al. 2010 [125]	425	13.4 %	42.8 %	43.8 %
Haugnes et al. 2010 [126]	198	9 %	53 %	38 %

Von den 48 Patienten, die eine adjuvante Chemotherapie erhielten, bekamen elf einen Zyklus und 35 zwei Zyklen Carboplatin sowie ein Patient zweimal PEB und ein Patient einmal PEI appliziert. Der Patient, der PEB erhielt, befand sich im UICC Stadium IB und der Patient, der PEI bekam, wurde als Stadium IA klassifiziert. Die genaue Begründung, warum in den zwei Einzelfällen abweichend vom gängigen Carboplatin-Regime gehandelt wurde, kann in der Retrospektive nicht gegeben werden.

Es steht jedoch fest, dass zwei Zyklen Carboplatin mit 43.8 % die häufigste adjuvante Therapie bei Seminom-Patienten in Stadium I war. Vier Patienten entwickelten ein Rezidiv, wovon zwei initial bestrahlt wurden, ein Patient einen Zyklus Carboplatin erhalten hatte und ein Patient überwacht wurde.

Nichtseminom Stadium I

Als wesentlicher Risikofaktor für eine okkulte Metastasierung wurde die lymphovaskuläre Invasion des Tumors identifiziert. Das Risiko für ein Rezidiv liegt zwischen 15 % bis 50 % [68]. Adjuvante Chemotherapie bei Nichtseminom-Patienten im Stadium I mit zwei Zyklen PEB wurde 1996 im Rahmen einer prospektiven MRC-Studie in Großbritannien eingeführt. Dieser für 20 Jahre geltende Standard wurde 2015 in einer Risiko/Nutzen-Abwägung auf einen Zyklus PEB reduziert [129], nachdem Studien zeigen konnten, dass ein Zyklus PEB ähnlich niedrige Rezidivraten erreichen konnte wie zwei Zyklen PEB und die kardiovaskulären Langzeitfolgen (> 20 Jahre) der Cisplatin-basierten Chemotherapie nicht geklärt sind [130], [131]. In einer prospektiv, nichtrandomisierten Studie mit 490 Patienten von Tanstand et al. (2009) zeigte sich bei Patienten, die einen Zyklus PEB erhielten, eine Fünf-Jahres-Rezidivrate von 3.2 % für Patienten mit und 1.6 % ohne lymphovaskuläre Invasion [132].

35 von 39 Patienten (89.7 %) erhielten eine adjuvante Chemotherapie in diesem Stadium, ein Patient bekam eine RLA (2.6 %) und drei Patienten (7.7 %) wurden überwacht. 31 (79.5 %) Patienten erhielten PEB. Davon bekamen fünf Patienten einen Zyklus, 25 Patienten zwei Zyklen und ein Patient drei Zyklen appliziert. Aufgrund vorhandener Kontraindikationen wurden bei vier (10.3 %) Patienten jeweils zwei Zyklen PEI appliziert. 24 Patienten (61 %) befanden sich in der Niedrigrisikogruppe, hingegen 15 (39 %)

in der Hochrisikogruppe. Zwei Patienten aus der Niedrigrisikogruppe und ein Patient aus der Hochrisikogruppe wurden einer Überwachung zugeführt. Die meisten Patienten (83 %) wurden mit zwei Zyklen PEB behandelt, was dem damaligen Standard entsprach.

Ein Patient aus der Niedrigrisikogruppe, der zwei Zyklen PEB erhalten hatte, entwickelte ein Rezidiv. Tabelle 28 gibt einen Vergleich der einzelnen Therapiemodi in der Literatur wieder. Dabei schwanken die Häufigkeiten der Therapien je nach Region teilweise erheblich. Die RLA ist zunehmend seltener in diesem Stadium und wird vorwiegend bei Risiko-Patienten durchgeführt, die eine Chemotherapie ablehnen oder nicht vertragen. In unserer Klinik wurde meist Chemotherapie durchgeführt, während andere Zentren häufiger auf eine Überwachung oder RLA setzen.

Tabelle 28: Literaturübersicht der Behandlungsstrategien bei Patienten mit Nichtseminom im Stadium I

Studie	Patienten	Chemotherapie	RLA	Überwachung
Rostock	39	89.7 %	2.6 %	7.7 %
Weiner et al. 2016 [135]	4080	13 %	17 %	70 %
Yap et al. 2017 [77]	3961	24 %	26 %	48 %
Germa-LLuch et al. 2002 [94]	434	38.7 %	0.46%	60.4 %
Seseke et al. 2008 [133]	52	75 %	13.5 %	11.5 %
Hartmann et al. 1999 [134]	78	80.8 %	12.8 %	6.4 %

4.16 Chirurgische Komplikationen

Bei 48 von 265 Fällen (18.1 %) wurden operative Komplikationen dokumentiert. Am häufigsten traten Wundheilungsstörungen (10.9 %) und Blutungen/Nachblutungen (3.8 %) auf. Wundheilungsstörungen traten bei der Orchiektomie zwar etwas häufiger bei Seminomen als bei Nichtseminomen auf, jedoch war dieser Unterschied statistisch nicht signifikant.

Orchiektomie

Patienten, die nur eine Orchiektomie bekamen, hatten zu 15.3 % (34 von 222) chirurgische Komplikationen. Wundheilungsstörungen, oberflächliche Dehiscenzen oder Wundinfektionen traten in 11.3 % der Fälle auf. Andere Infektionen (Harnwegsinfekt und Pneumonie) entstanden in zwei Fällen. Blutungen oder Nachblutungen kamen in 3.2 % der Fälle vor. Davon waren alle Fälle in Form von Skrotalhämatomen ohne Transfusionspflicht aufgetreten. Ein Patient entwickelte eine Thrombose. Auch wenn jeder sechste bis siebte Patient eine Komplikation bei diesem Eingriff erlitt, handelte es sich jedoch ausschließlich um Grad I und II Komplikationen nach der Clavien-Dindo-Klassifikation [138].

Orchiektomie und RLA

Diese Patienten hatten doppelt so oft chirurgische Komplikationen (32.6 % oder 14 von 43) als Patienten, die nur eine Orchiektomie erhalten hatten. Die häufigsten Komplikationen waren ebenfalls Wundheilungsstörungen, oberflächliche Dehiscenzen oder Wundinfektionen (10.3 %) sowie Blutungen mit Transfusionspflicht (7 %). Bei einem Patient war im Rahmen einer intraoperativen Blutung die Übertragung von sieben Erythrozytenkonzentraten notwendig gewesen. Vier Patienten (8.3 %) erlitten einen postoperativen, passageren paralytischen Ileus, der in allen Fällen konservativ beherrscht wurde. Des Weiteren hatten zwei Patienten ZVK-assoziierte Komplikationen (einmal Thrombose und einmal

Pneumothorax). Auch hier war die überwiegende Mehrheit der Komplikationen somit Grad I bis II nach der Clavien-Dindo-Klassifikation. In drei Fällen kam es zu Grad III Komplikationen, wovon ein Patient eine symptomatische Lymphozele, ein Patient eine Fasziendehiszenz und ein Patient eine Darmperforation hatte, welche alle offen operativ revidiert wurden. Ein weiterer Patient erlitt im postoperativen Verlauf eine Pneumonie mit Beatmungspflicht und wurde intensiv-medizinisch betreut, was einer Grad IVa Komplikation entspricht. Kein Patient verstarb an den Folgen einer RLA. Die RLA ist ein Eingriff, der je nach intraoperativem Befund, bei notwendiger Erweiterung wie etwa Gefäßersatz, Nephrektomie oder im Rahmen einer Salvage-Therapie, ein komplikationsreicher Eingriff sein kann. Auch sind Patienten nach einer Chemotherapie mit drei bis vier Zyklen PEB vor einer Residualtumorresektion häufig geschwächt und leiden noch unter den Folgen der Knochenmarkdepression der Chemotherapie. Limitierend muss angemerkt werden, dass etwaige Spätfolgen wie beispielsweise eine retrograde Ejakulation nicht erfasst wurden.

4.17 Chemotherapeutische Komplikationen

Mehr als jeder zweite Patient (53.2 %) erlitt Komplikationen unter der Chemotherapie. Die neutropene Krise ist die mit Abstand häufigste Komplikation (35.6 %) gewesen. Sie trat bei Patienten, die in der Erstlinientherapie PEI erhielten, signifikant häufiger auf als bei denen, die PEB erhalten hatten (65.5 % vs. 37.6 %). Beide Regime unterscheiden sich in nur einer Komponente. Somit ist klar, dass der myelotoxische Einfluss von Ifosamid gegenüber Bleomycin eindeutig überwiegt. Hinton et al. (2003) [136] konnten in einer prospektiven und randomisierten Studie ebenfalls zeigen, dass der hämatotoxische Effekt von PEI gegenüber PEB überwiegt, auch wenn das progressionsfreie und das Gesamtüberleben vergleichbar zwischen beiden Regimen waren [136]. In einer Arbeit von De Wit et al. aus dem Jahr 1998 konnte ein noch höherer Unterschied zwischen dem Auftreten einer neutropenen Krise und dem jeweiligen Regime gezeigt werden (PEI: 89 % vs. PEB: 37 %) [137].

Relativierend kann zwar vermerkt werden, dass in unserem Patientenkollektiv die Anzahl an durchschnittlichen neutropenen Episoden pro Patient bei PEI geringer war als bei BEP (Grafik 23, S. 44). So traten drei- oder viermalige Episoden von neutropenen Krisen bei einzelnen Patienten häufiger bei PEB als PEI auf. Trotzdem sollte aufgrund der insgesamt höheren Myelotoxizität des PEI-Schemas die Indikation relevanten Lungenerkrankungen und Zweitlinientherapien vorbehalten sein.

Die zweithäufigste Nebenwirkung war Nausea/Emesis, unter der 21.8 % aller Patienten litten. Auch hier waren Patienten, die PEI (27.3 %) erhielten, gegenüber PEB (25.7 %) und Carboplatin (7.8 %) vergleichsweise am höchsten belastet gewesen. Da jeder fünfte Patient eine behandlungspflichtige Nausea/Emesis hatte, die trotz der antiemetischen Standardmedikation aufgetreten ist, stellt sich die Frage, ob die antiemetische Begleitmedikation intensiviert oder modifiziert werden kann.

An dritter Stelle zeigten sich Thrombosen und Thrombophlebitiden mit 8.3 %. Da die Applikation von PEB und PEI bei jedem Zyklus einen zentralvenösen Zugang notwendig macht und weil Thrombosen eine paraneoplastische Begleiterscheinung sind, treten diese Komplikationen gehäuft auf. Alle Patienten erhalten daher eine Thromboseprophylaxe mit niedermolekularem Heparin. In drei Fällen trat außerdem ein Pneumothorax nach ZVK-Anlage auf. Seltener entschließen sich Patienten nach eingehender Beratung zur Implantation eines Portsystems, welches aus klinischer Erfahrung mit weniger Thrombosen einhergeht. Alle weiteren vaskulären, pulmologischen, neurologischen und sonstigen Komplikationen traten deutlich seltener auf und waren Einzelfällen vorbehalten. Kein Patient verstarb im Rahmen einer Chemotherapie.

4.18 Folgeerkrankungen

Bei 48 der 201 (24 %) nachbeobachteten Patienten wurden Folgeerkrankungen festgestellt, wobei das Auftreten mit Ausnahme des Hypogonadismus unabhängig von Histologie auftrat.

Hypogonadismus,

Hypogonadismus ist eine häufige Folgeerscheinung nach der Behandlung von Keimzelltumoren des Hodens. Dies tritt in der Regel nach Bestrahlung oder Chemotherapie, seltener nach alleiniger Ablation des Hodens auf. Die Folgen eines unbehandelten Hypogonadismus können ein metabolisches Syndrom, Osteoporose, Diabetes mellitus Typ II oder kardiovaskuläre Erkrankungen sein [142]. Eberhard et al. konnten 2008 zeigen, dass bis zu 25 % der Hodentumorpatienten einen Hypogonadismus 60 Monate nach Therapie des Hodentumors hatten. Patienten mit einer Mikrolithiasis wiesen sogar in 48 % (keine Mikrolithiasis: 17 %) der Fälle einen Hypogonadismus auf [141]. Weitere Studien gaben die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten von Hypogonadismus bei Hodentumor-Patienten mit 11 % und 34 % an [144], [145].

Auch Depression und verminderte Lebensqualität ließen sich bei unbehandelten Patienten gehäuft nachweisen [143]. In unserer Patientengruppe entwickelten vergleichsweise wenig Patienten (9 %) einen behandlungspflichtigen Hypogonadismus. Seminom-Patienten waren häufiger betroffen als Nichtseminom-Patienten, was sich aus dem höheren Lebensalter der Seminom-Patienten schließen lässt. Die deutsche S3-Leitlinie empfiehlt in der Nachsorge von Hodenkrebs-Patienten eine Abfragung von Symptomen und die Bestimmung der Testosteronserum- und LH-Spiegel sowie eine Testosteron-Substitutionstherapie.

Psychische Störungen

Die psychischen Beeinträchtigungen, denen die meist jungen Patienten aufgrund der Diagnose Hodenkrebs ausgesetzt sind, sollten nicht unterschätzt werden. Zwar lässt sich bei widersprüchlicher Datenglage keine sichere Assoziation zwischen Hodenkrebs und Depression ausmachen. So konnten Shinn et al. 2007 zeigen, dass Patienten, die an einem Hodentumor erkrankt waren, in 17.5 % der Fälle depressive Symptome aufwiesen [146]. Hingegen ergab jedoch eine andere Studie von Dahl et al. 2005, dass Hodentumor-Patienten sogar seltener Depressionen hatten als die Kontrollgruppe (9.7 %) [147]. 1.5 % (drei) unserer Patienten bekamen in der Nachbeobachtung eine Depression. Zwei weitere Patienten verübten nach zwei und nach 184 Monaten einen Suizid. Der nachbehandelnde Arzt sollte aufmerksam bei depressiven Symptomen sein.

Die Literatur hinsichtlich des Auftretens von kognitiven Störungen nach Applikation einer BEP Chemotherapie ist uneinig. Während manche Studien keinen Zusammenhang sehen, können andere Arbeiten eine zeitweise oder länger dauernde kognitive Störung ausmachen [148-150]. In unserem Patientengut hatte lediglich ein Patient persistierende Gedächtnisstörungen.

Eine Angststörung kann sich in Form von psychischer Dekompensation beim nachbehandelnden Arzt zeigen. Angststörungen traten in einer Arbeit von Dahl et al. aus dem Jahr 2004 mit 1408 Patienten in 19.2 % der Fälle auf [147]. Diese hohe Rate an Angststörungen ließ sich in unserer nachbeobachteten Patientengruppe nicht nachvollziehen – zumindest waren keine Fälle dokumentiert.

Zweitmalignome

Der Einfluss von Chemo- und Strahlentherapie bezüglich dem Auftreten von Zweitmalignomen wird kontrovers diskutiert. In der bisher größten veröffentlichten Studie von Travis et al. aus dem Jahr 2005 wurden 40.756 Hodentumorpatienten hinsichtlich des Auftretens von Zweitmalignomen über einen Zeitraum von 40 Jahren untersucht. Es zeigte sich ein erhöhtes kumulatives Risiko von 36 % respektive 31 % für Seminom- und Nichtseminom-Patienten verglichen zu 23 % für die allgemeine Bevölkerung. Dabei war das Risiko für Patienten, die Strahlen- und Chemotherapie erhalten hatten, am höchsten [102].

Richiardi et al. konnten 2007 in einer Metaanalyse mit insgesamt 29.511 Patienten ein 65 % erhöhtes Risiko für Zweitmalignome im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung zeigen. Während Leukämien dabei eindeutig als Zweittumoren nach Chemotherapie identifiziert werden konnten, kam es nach Strahlentherapie unter anderem zu gastrointestinalen Malignomen, Pankreaskarzinomen, Melanomen und Karzinomen des Harntraktes [151]. In unserem Patientengut erkrankte ein Patient, der in Stadium I einen Zyklus Carboplatin erhalten hatte, an einem Melanom und verstarb 73 Monate nach Diagnose des Hodentumors am Melanom. Das häufige Auftreten von Melanomen auch außerhalb des Bestrahlungsfeldes scheint den gehäuften CT-Kontrolluntersuchungen geschuldet zu sein [152], [153]. Ein Patient in Stadium IIA Seminom, der eine Strahlentherapie erhalten hatte, erkrankte an einem Pankreaskarzinom. Ein weiterer Patient erkrankte an einem Nierenzellkarzinom (Lugano IIB, Nichtseminom, 3xPEB, 2xPEI). Ein Patient in Stadium I, der überwacht wurde, erkrankte an einem Plasmozytom und ein weiterer Patient Stadium I Seminom erkrankte an einem Prostatakarzinom. Insgesamt erkrankten im durchschnittlich beobachteten Zeitraum von 77 Monaten 2.5 % (fünf) der Patienten an einem Zweitmalignom. Der Nachbeobachtungszeitraum in unserer Patientengruppe ist jedoch zu kurz, um das Auftreten von Zweitmalignomen abschließend zu beurteilen.

Rezidiv

Das Rezidiv tritt in der Regel in den ersten zwei Jahren nach Therapie auf und zählt zu den schwerwiegendsten Folgeerkrankungen. Das Auftreten von Spätrezidiven (> zwei Jahre) liegt bei 1.4 % und 3.2 % bei Seminom- und Nichtseminom-Patienten [154]. Bei 15 Patienten (7.4 %) wurde im Beobachtungszeitraum von durchschnittlich 73 Monaten ein Rezidiv festgestellt. Der Zeitpunkt des Rezidivs wurde leider nicht dokumentiert. Betroffen waren sieben Seminom- und acht Nichtseminom-Patienten. In der Rezidivsituation werden Patienten nach der IGCCCG-Einteilung eingestuft und entsprechend dem Prognosestadium mit drei oder vier Zyklen Chemotherapie behandelt. Die Frage nach dem optimalen Regime (konventionell vs. high dose) wird aktuell in einer randomisierten Phase III Studie (Tiger trail) untersucht. 92 % unserer Patienten erhielten eine Chemotherapie nach dem PEI-Schema, 8 % wurden mit PEB behandelt. Die Anzahl der applizierten Zyklen unseres Patientenkollektivs schwankte zwischen eins und vier. Je nach individueller Patientensituation (Allgemeinzustand, Histologie, Vortherapie, Patientenwille) muss in vielen Fällen von der Standardtherapie abgewichen werden. Die optimale Therapiesequenz in der seltenen Rezidivsituation ist aufgrund unzureichender Studienlage nicht abschließend geklärt. Residuelle Tumoren sollten wenn möglich vollständig operativ entfernt werden.

4.19 Überleben

Die durchschnittliche Nachbeobachtungszeit unserer Patienten betrug 6.5 Jahre, wobei die Fünf-Jahres-Gesamtüberlebensrate 97 % und die Zehn-Jahres-Gesamtüberlebensrate 96 % betrug. Von den acht Todesfällen waren sechs Patienten an einem Nichtseminom und zwei Patienten an einem Seminom erkrankt gewesen. Nur drei Patienten sind tatsächlich an dem Hodenkarzinom verstorben. Zwei

Patienten verstarben an Suizid, ein Patient an einem metastasierten Melanom und ein weiterer an einer septischen Pneumonie. Somit betrug die stadienübergreifende krebspezifische Fünf-Jahres-Überlebensrate für die an Hodenkrebs erkrankten Patienten an der Rostocker Uniklinik 98.5 %. Die Fünf-Jahres-Überlebensrate in Deutschland betrug laut Daten des Robert-Koch-Institutes im Jahr 2014 96 % [1]. Es lässt sich also konstatieren, dass die Überlebensraten in Mecklenburg-Vorpommern vergleichbar mit dem bundesdeutschen Schnitt sind. Der in manchen Veröffentlichungen publizierte Vermutung, dass die Überlebensraten für Hodenkrebs-Patienten in den neuen Bundesländern niedriger als in den alten sind, wird hiermit widersprochen.

V. Zusammenfassung

In der vorliegenden Arbeit wurden die Risikofaktoren, Behandlungs- und Langzeitergebnisse von 265 Hodenkrebs-Patienten an der urologischen Klinik des Rostocker Universitätsklinikums über einen Zeitraum von 16 Jahren retrospektiv untersucht. Die wesentlichen Erkenntnisse sind:

1. Seminome und Nichtseminome traten etwa gleich häufig auf. Patienten, die an einem Nichtseminom erkrankten, waren im Vergleich zur Literatur vier bis fünf Jahre älter.
2. Nichtseminom-Patienten waren häufiger in stationärer Behandlung als Seminom-Patienten. Dies lag an der unterschiedlichen Art der Behandlung und der geringeren Surveillance-Rate.
3. Epidemiologische Risikofaktoren wurden bei 30 % der Patienten festgestellt, wobei Seminom-Patienten fast doppelt so häufig Risikofaktoren aufwiesen als Nichtseminom-Patienten. Das Auftreten eines metachronen, kontralateralen Hodentumors und das Vorhandensein eines Maleszensus testis in der Anamnese waren signifikant häufiger bei Seminom-Patienten zu beobachten (jeweils $p = 0.034$). Jeder fünfte Patient wies eine Hodenhypotrophie auf. 70 % dieser Männer waren an einem Seminom erkrankt. Darüber hinaus konnte man eine Verknüpfung von Hodenhypotrophie und Kryptorchismus feststellen. 15 % der Patienten mit Hodenhypotrophie hatten anamnestisch einen Maleszensus testis.
4. Die führende Symptomatik war die schmerzlose Hodenschwellung (74 %) gefolgt von einer schmerzhaften Hodenschwellung (21 %).
5. Skrotale Palpation und Sonografie zeigten nahezu 100 %ige Detektionsraten. Die Tumorlokalisierung war gleich verteilt. Es ließ sich kein Zusammenhang zwischen Tumorhistologie und betroffener Seite nachweisen. In 1.1 % der Fälle manifestierte sich ein synchron bilateraler Hodentumor. Die CT-Diagnostik konnte in 41 % aller Fälle pathologische Befunde nachweisen. Nichtseminome präsentierten sich grundsätzlich in weiter fortgeschrittenen Stadien als Seminome.
6. Die Anzahl der Patienten, die im klinischen Stadium III diagnostiziert wurden (18.5 %), war etwas höher als im Literaturvergleich (10 % bis 15 %). Seminome waren etwas häufiger in der intermediären Prognosegruppe der IGCCCG aufgetreten als im internationalen Vergleich.
7. Nichtseminome waren in 73 % der Fälle Mischtumoren mit zwei oder mehr Tumorentitäten. Teratome und embryonale Karzinome (jeweils 26 %) waren die häufigsten Nichtseminome.
8. Erhöhungen von AFP, β HCG und/oder LDH waren in 22.1 % bei Seminomen und 53.8 % bei Nichtseminomen vorhanden.
9. R-1-Resektionen nach Orchiektomie traten in 7 % der Fälle auf und waren signifikant häufiger bei Nichtseminom-Patienten aufgetreten ($p = 0.025$), was sich aus der höheren Anzahl an T3-Stadien ableiten lässt.
10. Die RLA-Histologien wiesen im Literaturvergleich einen hohen Anteil von vitalem Tumorgewebe auf (42.3 % vs. 10 % bis 20 %) [109-111].
11. Eine Chemotherapie wurde stadienübergreifend in 81 % aller Fälle durchgeführt. Im Stadium I wurden Seminome zu 60 %, Nichtseminome zu 89 % mit adjuvanter Chemotherapie behandelt.
12. Chirurgische Komplikationen waren in 82 % der Fälle Wundheilungsstörungen und Blutungen vorbehalten. In vier Fällen kam es nach RLA zu Grad ≥ 3 Komplikationen (Clavien-Dindo).
13. Die häufigste chemotherapeutische Komplikation war die neutropene Krise (35.6 %). Patienten, die PEI erhielten, waren signifikant häufiger davon betroffen als diese, die PEB erhalten hatten, auch wenn die Anzahl der Episoden an neutropenen Krisen bei PEI-applizierten Patienten geringer war.

14. Das Auftreten eines Hypogonadismus war die häufigste Folgeerkrankung (9 %). Psychische Störungen traten vergleichsweise selten auf, jedoch kam es in zwei Fällen zu einem Suizid. In der Nachbeobachtung kam es in fünf Fällen (2.5 %) zur Entwicklung von Zweitmalignomen, jedoch war der Beobachtungszeitraum von durchschnittlich 6.5 Jahren zu kurz. Ein Patient verstarb an einem metastasierten Melanom. Ein Rezidiv wurde in 7.4 % der Fälle festgestellt, wovon Seminom- und Nichtseminom-Patienten gleichermaßen betroffen waren.

15. Das Fünf- beziehungsweise Zehn-Jahres-Gesamtüberleben betrug 97 % und 96 %. Das krebsspezifische Fünf-Jahres-Überleben betrug 98.5 %.

VI. Anhang

6.1 Literatur

- [1] Robert Koch-Institut, Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e. V. (Hrsg)(2015) Krebs in Deutschland 2011/2012. 10. Ausgabe
- [2] Huyghe, Eric, Tomohiro Matsuda, and Patrick Thonneau. "Increasing incidence of testicular cancer worldwide: a review." *The Journal of urology* 170.1 (2003): 5-11.
- [3] Ferlay, Jaques, et al. "Cancer incidence and mortality patterns in Europe: estimates for 40 countries in 2012." *European journal of cancer* 49.6 (2013): 1374-1403.
- [4] Ferlay, Jacques, et al. "Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012." *International journal of cancer* 136.5 (2015): E359-E386.
- [5] Jemal, Ahmedin, et al. "Global cancer statistics." *CA: a cancer journal for clinicians* 61.2 (2011): 69-90.
- [6] Garner, Michael J., et al. "Epidemiology of testicular cancer: an overview." *International journal of cancer* 116.3 (2005): 331-339.
- [7] La Vecchia, Carlo, et al. "Cancer mortality in Europe, 2000–2004, and an overview of trends since 1975." *Annals of Oncology* 21.6 (2009): 1323-1360.
- [8] Albany C., Adra N., Snively A.C., Cary C., Masterson T.A., Foster R.S., Kesler K., Ulbright T.M., Cheng L., Chovanec M., Taza F., Ku K., Brames M.J., Hanna N.H., and Einhorn L.H. 2018. Multidisciplinary clinic approach improves overall survival outcomes of patients with metastatic germ-cell tumors, *Ann Oncol*, 29(2):341-46.
- [9] Bertz J., Buttman-Schweiger N., and Kraywinkel K. 2017. Epidemiologie bösartiger Hodentumoren in Deutschland, *Der Onkologe*, 2390–96.
- [10] Rajpert-De Meyts, Ewa, et al. "Testicular germ cell tumours." *The Lancet* 387.10029 (2016): 1762-1774.
- [11] Dieckmann KP., Heidenreich A. (2019) Maligne Hodentumoren: Epidemiologie und Ätiologie. In: Rübber H., Hakenberg O., Grimm MO., Burger M. (eds) *Uroonkologie*. Springer Reference Medizin. Springer, Berlin, Heidelberg
- [12] Oosterhuis, J. W., et al. "Ploidy of primary germ cell tumors of the testis. Pathogenetic and clinical relevance." *Laboratory investigation; a journal of technical methods and pathology* 60.1 (1989): 14-21.
- [13] Atkin, N. B., and MarionC Baker. "Specific chromosome change, i (12p), in testicular tumours?" *The Lancet* 320.8311 (1982): 1349.
- [14] Bosl, George J., and Robert J. Motzer. "Testicular germ-cell cancer." *New England Journal of Medicine* 337.4 (1997): 242-255.

- [15] Kuczyk, Markus A., et al. "Alterations of the p53 tumor suppressor gene in carcinoma in situ of the testis." *Cancer: Interdisciplinary International Journal of the American Cancer Society* 78.9 (1996): 1958-1966.
- [16] K.E. Andreassen, W. Kristiansen, R. Karlsson, E.L. Aschim, O. Dahl, S.D. Fosså, H.-O. Adami, F. Wiklund, T.B. Haugen, T. Grotmol, Genetic variation in AKT1, PTEN and the 8q24 locus, and the risk of testicular germ cell tumor, *Human Reproduction*, Volume 28, Issue 7, July 2013, Pages 1995–2002
- [17] Litchfield, Kevin, et al. "Large-scale sequencing of testicular germ cell tumour (TGCT) cases excludes major TGCT predisposition gene." *European urology* 73.6 (2018): 828-831.
- [18] Loveday, Chey et al. "Validation of loci at 2q14.2 and 15q21.3 as risk factors for testicular cancer." *Oncotarget* vol. 9, 16 12630-12638. 7 Dec. 2017, doi:10.18632/oncotarget.23117
- [19] Brody JP (2011) Age-Specific Incidence Data Indicate Four Mutations Are Required for Human Testicular Cancers. *PLoS ONE* 6(10): e25978. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0025978>
- [20] Skakkebaek, N. E., et al. "Carcinoma-in-situ of the testis: possible origin from gonocytes and precursor of all types of germ cell tumours except spermatocytoma." *International journal of andrology* 10.1 (1987): 19-28.
- [21] Gray Jr, L. E., et al. "Effects of environmental antiandrogens on reproductive development in experimental animals." *Apmis* 109.S103 (2001): S302-S319.
- [22] Sonne, Si Brask, et al. "Testicular dysgenesis syndrome and the origin of carcinoma in situ testis." *International journal of andrology* 31.2 (2008): 275-287.
- [23] Moch, Holger, et al. "The 2016 WHO classification of tumours of the urinary system and male genital organs—part A: renal, penile, and testicular tumours." *European urology* 70.1 (2016): 93-105.
- [24] Travis, Lois B., et al. "Testicular cancer survivorship: research strategies and recommendations." *Journal of the national cancer institute* 102.15 (2010): 1114-1130.
- [25] van Leeuwen, Flora E., et al. "Second cancer risk following testicular cancer: a follow-up study of 1,909 patients." *Journal of clinical oncology* 11.3 (1993): 415-424.
- [26] Newbold, Retha R. "Effects of developmental exposure to diethylstilbestrol (DES) in rodents: clues for other environmental estrogens." *Apmis* 109.S103 (2001): S261-S271.
- [27] Strohsnitter, William C., et al. "Cancer risk in men exposed in utero to diethylstilbestrol." *Journal of the National Cancer Institute* 93.7 (2001): 545-551.
- [28] Tollerud, David J., et al. "Familial testicular cancer and urogenital developmental anomalies." *Cancer* 55.8 (1985): 1849-1854.
- [29] Skytthe, Axel, et al. "Cancer Incidence and Mortality in 260,000 Nordic Twins With 30,000 Prospective Cancers." *Twin Research and Human Genetics* 22.2 (2019): 99-107.
- [30] Braun, M. Miles, et al. "Effect of twinship on incidence of cancer of the testis, breast, and other sites (Sweden)." *Cancer Causes & Control* 6.6 (1995): 519-524.

- [31] Swerdlow, A. J., et al. "Risks of breast and testicular cancers in young adult twins in England and Wales: evidence on prenatal and genetic aetiology." *The Lancet* 350.9093 (1997): 1723-1728.
- [32] Swerdlow, A. J., C. D. Higgins, and M. C. Pike. "Risk of testicular cancer in cohort of boys with cryptorchidism." *Bmj* 314.7093 (1997): 1507.
- [33] BENSON Jr, RALPH C., et al. "Malignant potential of the cryptorchid testis." *Mayo Clinic Proceedings*. Vol. 66. No. 4. Elsevier, 1991.
- [34] Møller, Henrik, Anne Prener, and Niels Erik Skakkebxk. "Testicular cancer, cryptorchidism, inguinal hernia, testicular atrophy, and genital malformations: case-control studies in Denmark." *Cancer Causes & Control* 7.2 (1996): 264-274.
- [35] Pottern, Linda M., et al. "Testicular cancer risk among 9 young men: role of cryptorchidism and inguinal hernia." *Journal of the National Cancer Institute* 74.2 (1985): 377-381.
- [36] Strader, Clifton H., et al. "Cryptorchism, orchiopexy, and the risk of testicular cancer." *American journal of epidemiology* 127.5 (1988): 1013-1018.
- [37] Dieckmann, K-P., and U. Pichlmeier. "Clinical epidemiology of testicular germ cell tumors." *World journal of urology* 22.1 (2004): 2-14.
- [38] Moller H, Cortes D, Engholm G, Thorup J (1998) Risk of testicular cancer with cryptorchidism and with testicular biopsy: cohort study. *Br Med J* 317:729–730
- [39] Strader CH, Weiss NS, Daling JR, Karagas MR, McKnight B (1988) Cryptorchism, orchiopexy, and the risk of testicular cancer. *Am J Epidemiol* 127:1013–1018.
- [40] Akre, Olof, Andreas Pettersson, and Lorenzo Richiardi. "Risk of contralateral testicular cancer among men with unilaterally undescended testis: a meta analysis." *International journal of cancer* 124.3 (2009): 687-689.
- [41] Ford, T. F., M. CONSTANCE PARKINSON, and J. P. Pryor. "The undescended testis in adult life." *British journal of urology* 57.2 (1985): 181-184.
- [42] Wood, Hadley M., and Jack S. Elder. "Cryptorchidism and testicular cancer: separating fact from fiction." *The Journal of urology* 181.2 (2009): 452-461.
- [43] Jacobsen, Rune, et al. "Risk of testicular cancer in men with abnormal semen characteristics: cohort study." *Bmj* 321.7264 (2000): 789-792.
- [44] Dieckmann, K-P., and U. Pichlmeier. "Clinical epidemiology of testicular germ cell tumors." *World journal of urology* 22.1 (2004): 2-14.
- [45] Lerro, C. C., K. A. McGlynn, and M. B. Cook. "A systematic review and meta-analysis of the relationship between body size and testicular cancer." *British journal of cancer* 103.9 (2010): 1467.
- [46] Richiardi, Lorenzo, et al. "Body size at birth and adulthood and the risk for germ-cell testicular cancer." *Cancer Epidemiology and Prevention Biomarkers* 12.7 (2003): 669-673.

- [47] Ruf, Christian G., et al. "Changes in epidemiologic features of testicular germ cell cancer: age at diagnosis and relative frequency of seminoma are constantly and significantly increasing." *Urologic Oncology: Seminars and Original Investigations*. Vol. 32. No. 1. Elsevier, 2014.
- [48] Walz, P. H., H-K. Tan, and E. Böhm. "Häufigkeit und Verteilungsmuster des Carcinoma in situ in tumorbefallenen Hoden." *Aktuelle Urologie* 23.02 (1992): 73-77.
- [49] Howitt BE, Berney DM: Tumors of the testis: Morphologic features and molecular alterations. *Surg Pathol Clin* 2015;8:687-716.
- [50] Cheville, John C. "Classification and pathology of testicular germ cell and sex cord–stromal tumors." *Urologic Clinics of North America* 26.3 (1999): 595-609.
- [51] Von Eyben, F. E., et al. "Microinvasive germ cell tumour (MGCT) adjacent to testicular germ cell tumours." *Histopathology* 44.6 (2004): 547-554.
- [52] Ulbright, TM.: Testicular and paratesticular tumors. SE Mills JK Greenson HA Oberman et al. *Sternberg's diagnostic surgical pathology*. vol. 2:2168-2190 2004 Lippincott Williams & Wilkins Philadelphia
- [53] Kandori, Shuya, et al. "A case of metastatic testicular cancer complicated by pulmonary hemorrhage due to choriocarcinoma syndrome." *International journal of clinical oncology* 15.6 (2010): 611-614.
- [54] Ulbright, TM. "Germ cell tumors of the gonads: a selective review emphasizing problems in differential diagnosis, newly appreciated, and controversial issues." *Modern Pathology* 18.2 (2005): S61.
- [55] Bray, Freddie, et al. "Interpreting the international trends in testicular seminoma and nonseminoma incidence." *Nature Reviews Urology* 3.10 (2006): 532.
- [56] Wittekind C. 2017. *TNM Klassifikation Maligner Tumoren*, Wiley-VCH Verlag Weinheim, Deutschland, 8. Auflage.
- [57] EAU. 2018a. *EAU Guidelines on Testicular Cancer*. P. Albers (Chair), W. Albrecht, F. Algaba, C. Bokemeyer, G. Cohn-Cedermark, K. Fizazi, A. Horwich, M.P. Laguna, N. Nicolai and J. Oldenburg. European Association of Urology.
- [58] Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF): S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge der Keimzelltumoren des Hodens, Langversion 0.1 (Konsultationsfassung), 2018 AWMF Registernummer: 043/049OL, <https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/hodentumoren> (abgerufen am: 16.07.2019).
- [59] Zhao J.Y., Ma X.L., Li Y.Y., Zhang B.L., Li M.M., Ma X.L., and Liu L. 2014. Diagnostic accuracy of 18F-FDG-PET in patients with testicular cancer: a meta-analysis, *Asian Pac J Cancer Prev*, 15(8):3525-31.
- [60] Dieckmann K.P., Radtke A., Spiekermann M., Balks T., Matthies C., Becker P., Ruf C., Oing C., Oechsle K., Bokemeyer C., Hammel J., Melchior S., Wosniok W., and Belge G. 2017. Serum levels of microRNA miR-371a-3p: a sensitive and specific new biomarker for germ cell tumours, *Eur Urol*, 71(2):213-20.

- [61] Dieckmann K.P., Hartmann J.T., Classen J., Ludde R., Diederichs M., and Pichlmeier U. 2008. Tallness is associated with risk of testicular cancer: evidence for the nutrition hypothesis, *Br J Cancer*, 99(9):1517-21.
- [62] Zengerling F., Kunath F., Jensen K., Ruf C., Schmidt S., and Spek A. 2017. Prognostic factors for tumor recurrence in patients with clinical stage I seminoma undergoing surveillance - a systematic review, *Urol Oncol*, pii: S1078-1439(17)30331-9.
- [63] Tandstad T., Stahl O., Hakansson U., Wahlqvist R., Klepp O., Cavallin-Stahl E., Cohn-Cedermark G., and SWENOTECA. 2016. The SWENOTECA group: A good example of continuous binational and multi-disciplinary collaboration for patients with testicular cancer in Sweden and Norway, *Scand J Urol*, 50(1):9-13.
- [64] Warde P., Specht L., Horwich A., Oliver T., Panzarella T., Gospodarowicz M., and von der Maase H. 2002. Prognostic factors for relapse in stage I seminoma managed by surveillance: a pooled analysis, *J Clin Oncol*, 20(22):4448-52.
- [65] Aparicio J., Maroto P., del Muro X.G., Guma J., Sanchez-Munoz A., Margeli M., Domenech M., Bastus R., Fernandez A., Lopez-Brea M., Terrassa J., Meana A., del Prado P.M., Sastre J., Satrustegui J.J., Girones R., Robert L., and Germa J.R. 2011. Risk-adapted treatment in clinical stage I testicular seminoma: the third Spanish Germ Cell Cancer Group study, *J Clin Oncol*, 29(35):4677-81.
- [66] Dieckmann K.P., Dralle-Filiz I., Matthies C., Heinzlbecker J., Bedke J., Ellinger J., Anheuser P., Souchon R., and Pichlmeier U. 2016. Testicular seminoma clinical stage 1: treatment outcome on a routine care level, *J Cancer Res Clin Oncol*, 142(7):1599-607.
- [67] Terbuch, A., et al. "Long-term cardiovascular complications in stage I seminoma patients." *Clinical and Translational Oncology* 19.11 (2017): 1400-1408.
- [68] Albers P., Siener R., Kliesch S., Weissbach L., Krege S., Sparwasser C., Schulze H., Heidenreich A., de Riese W., Loy V., Bierhoff E., Wittekind C., Fimmers R., and Hartmann M. 2003. Risk factors for relapse in clinical stage I nonseminomatous testicular germ cell tumors: results of the German Testicular Cancer Study Group Trial, *J Clin Oncol*, 21(8):1505-12.
- [69] Ondrus D., Kajo K., Stastna V., and Ondrusova M. 2015. Controversies in the management of clinical stage I nonseminomatous germ cell testicular cancer, *Klin Onkol*, 28(2):112-5.
- [70] Tandstad T., Stahl O., Hakansson U., Dahl O., Haugnes H. S., Klepp O. H., Langberg C. W., Laurell A., Oldenburg J., Solberg A., Soderstrom K., Cavallin-Stahl E., Stierner U., Wahlqvist R., Wall N., and Cohn-Cedermark G. 2014. One course of adjuvant BEP in clinical stage I nonseminoma mature and expanded results from the SWENOTECA group, *Ann Oncol*, 25(11):2167-72.
- [71] Heidenreich A., Albers P., Hartmann M., Kliesch S., Kohrmann K. U., Krege S., Lossin P., and Weissbach L. 2003. Complications of primary nerve sparing retroperitoneal lymph node dissection for clinical stage I nonseminomatous germ cell tumors of the testis: experience of the German Testicular Cancer Study Group, *J Urol*, 169(5):1710-4.

- [72] Neyer M., Peschel R., Akkad T., Springer-Stohr B., Berger A., Bartsch G., and Steiner H. 2007. Long-term results of laparoscopic retroperitoneal lymph-node dissection for clinical stage I nonseminomatous germ-cell testicular cancer, *J Endourol*, 21(2):180-3.
- [73] Yap S.A., Yuh L.M., Evans C.P., Dall'Era M.A., Wagenaar R.M., Cress R., and Lara P.N., Jr. 2017. Evolving patterns of care in the management of stage I non-seminomatous germ cell tumors: data from the California Cancer Registry, *World J Urol*, 35(2):277-83.
- [74] Stephenson A.J., Bosl G.J., Bajorin D.F., Stasi J., Motzer R.J., and Sheinfeld J. 2005. Retroperitoneal lymph node dissection in patients with low stage testicular cancer with embryonal carcinoma predominance and/or lymphovascular invasion, *J Urol*, 174(2):557-60; discussion 60.
- [75] Stephenson A. J., Bosl G. J., Motzer R. J., Bajorin D. F., Stasi J. P., and Sheinfeld J. 2007. Nonrandomized comparison of primary chemotherapy and retroperitoneal lymph node dissection for clinical stage IIA and IIB nonseminomatous germ cell testicular cancer, *J Clin Oncol*, 25(35):5597-602.
- [76] Hendry W.F., Norman A.R., Dearnaley D.P., Fisher C., Nicholls J., Huddart R.A., and Horwich A. 2002. Metastatic nonseminomatous germ cell tumors of the testis: results of elective and salvage surgery for patients with residual retroperitoneal masses, *Cancer*, 94(6):1668-76.
- [77] La Vecchia, Carlo, et al. "Cancer mortality in Europe, 2000–2004, and an overview of trends since 1975." *Annals of Oncology* 21.6 (2009): 1323-1360.
- [78] Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland, http://atlas.gekid.de/Tabellen/Tabellen_D.php?Method=INCIDENCE_EU
- [79] Statistisches Amt Mecklenburg-Vorpommern, <https://www.laiv-mv.de/Statistik/Zahlen-und-Fakten/Gesellschaft-&Staat/Bev%C3%B6lkerung>
- [80] Travis, Lois B., et al. "Risk of second malignant neoplasms among long-term survivors of testicular cancer." *Journal of the National Cancer Institute* 89.19 (1997): 1429-1439.
- [81] van den Belt-Dusebout, Alexandra W., et al. "Long-term risk of cardiovascular disease in 5-year survivors of testicular cancer." *Journal of clinical oncology* 24.3 (2006): 467-475.
- [82] Fosså, Sophie D., et al. "Risk of contralateral testicular cancer: A population-based study of 29 515 US men." *Journal of the National Cancer Institute* 97.14 (2005): 1056-1066.
- [83] van Leeuwen, Flora E., et al. "Second cancer risk following testicular cancer: a follow-up study of 1,909 patients." *Journal of clinical oncology* 11.3 (1993): 415-424.
- [84] Christensen, T. B., et al. "Effect of chemotherapy on carcinoma in situ of the testis." *Annals of oncology* 9.6 (1998): 657-660.
- [85] Che, Mingxin, et al. "Bilateral testicular germ cell tumors: twenty-year experience at MD Anderson Cancer Center." *Cancer* 95.6 (2002): 1228-1233.

- [86] Giwercman, Aleksander, et al. "Prevalence of carcinoma in situ and other histopathological abnormalities in testes of men with a history of cryptorchidism." *The Journal of urology* 142.4 (1989): 998-1001.
- [87] Haughey, Brenda P., et al. "The epidemiology of testicular cancer in upstate New York." *American journal of epidemiology* 130.1 (1989): 25-36.
- [88] Møller, Henrik, Anne Prener, and Niels Erik Skakkebxk. "Testicular cancer, cryptorchidism, inguinal hernia, testicular atrophy, and genital malformations: case-control studies in Denmark." *Cancer Causes & Control* 7.2 (1996): 264-274.
- [89] Dieckmann, Klaus-Peter, and Uwe Pichlmeier. "Is risk of testicular cancer related to body size?" *European urology* 42.6 (2002): 564-569.
- [90] Dieckmann, K-P., T. Becker, and H. W. Bauer. "Testicular tumors: presentation and role of diagnostic delay." *Urologia internationalis* 42.4 (1987): 241-247.
- [91] Moul, Judd W. "Timely diagnosis of testicular cancer." *Urologic Clinics of North America* 34.2 (2007): 109-117.
- [92] Nilsson, Stig, et al. "Signs and symptoms of adult testicular tumours." *International journal of andrology* 4 (1981): 146-152.
- [93] Ware, Steven M., Salah Al-Askari, and Pablo Morales. "Testicular germ cell tumors: Prognostic factors." *Urology* 15.4 (1980): 348-352.
- [94] Germa-Lluch, J. R., et al. "Clinical pattern and therapeutic results achieved in 1490 patients with germ-cell tumours of the testis: the experience of the Spanish Germ-Cell Cancer Group (GG)." *European urology* 42.6 (2002): 553-563.
- [95] Robson, Charles J., Andrew W. Bruce, and Jean Charbonneau. "Testicular tumors: a collective review from the Canadian Academy of Urological Surgeons." *The Journal of urology* 94.4 (1965): 440-444.
- [96] Sandeman, T. F. "Symptoms and early management of germinal tumours of the testis." *Medical Journal of Australia* 2.6 (1979): 281-284.
- [97] Richie, J. P., J. Birnholz, and M. B. Garnick. "Ultrasonography as a diagnostic adjunct for the evaluation of masses in the scrotum." *Surgery, gynecology & obstetrics* 154.5 (1982): 695-698.
- [98] Mead, G. M., et al. "International germ cell consensus classification: A prognostic factor-erased staging system for metastatic germ cell cancers." *J Clin Oncol* 15.2 (1997): 594-603.
- [99] Steele, Graeme S., et al. "The National Cancer Data Base report on patterns of care for testicular carcinoma, 1985–1996." *Cancer* 86.10 (1999): 2171-2183.
- [100] MacKay, E. N., and A. H. Sellers. "A statistical review of malignant testicular tumours based on the experience of the Ontario Cancer Foundation Clinics, 1938-1961." *Canadian Medical Association Journal* 94.17 (1966): 889.

- [101] Schultz, H. P., et al. "Testicular Carcinoma in Denmark 1976–1980 Stage and Selected Clinical Parameters at Presentation." *Acta Radiologica: Oncology* 23.4 (1984): 249-253.
- [102] Travis, Lois B., et al. "Second cancers among 40 576 testicular cancer patients: focus on long-term survivors." *Journal of the National Cancer Institute* 97.18 (2005): 1354-1365.
- [103] Van den Belt-Dusebout AW, Nuver J, De Wit R, et al. (2006) Long-term risk of cardiovascular disease in 5-year survivors of testicular cancer. *J Clin Oncol.* 24(3):467-75
- [104] Haugnes, Hege S., et al. "Cardiovascular risk factors and morbidity in long-term survivors of testicular cancer: a 20-year follow-up study." *J Clin Oncol* 28.30 (2010): 4649-4657.
- [105] Osswald, Michael, et al. "Treatment of a population based sample of men diagnosed with testicular cancer in the United States." *Urologic Oncology: Seminars and Original Investigations*. Vol. 27. No. 6. Elsevier, 2009.
- [106] van Dijk, Merel R., Ewout W. Steyerberg, and J. Dik F. Habbema. "Survival of non-seminomatous germ cell cancer patients according to the IGCC classification: An update based on meta-analysis." *European journal of cancer* 42.7 (2006): 820-826.
- [107] Coleman, J. M., et al. "The management and clinical course of testicular seminoma: 15 years' experience at a single institution." *Clinical Oncology* 10.4 (1998): 237-241.
- [108] Sonneveld, Dirk JA, et al. "Improved long term survival of patients with metastatic nonseminomatous testicular germ cell carcinoma in relation to prognostic classification systems during the cisplatin era." *Cancer* 91.7 (2001): 1304-1315.
- [109] Carver, Brett S., et al. "Improved clinical outcome in recent years for men with metastatic nonseminomatous germ cell tumors." *Journal of Clinical Oncology* 25.35 (2007): 5603-5608.
- [110] Albers, P., et al. "Prediction of necrosis after chemotherapy of advanced germ cell tumors-results of a prospective multicenter trial of the GTCSG." *JOURNAL OF UROLOGY*. Vol. 167. No. 4. 530 WALNUT ST, PHILADELPHIA, PA 19106-3621 USA: LIPPINCOTT WILLIAMS & WILKINS, 2002.
- [111] Steyerberg, Ewout W., H. Jan Keizer, and J. Dik F. Habbema. "Prediction models for the histology of residual masses after chemotherapy for metastatic testicular cancer." *International journal of cancer* 83.6 (1999): 856-859.
- [112] Krege, Susanne, et al. "European consensus conference on diagnosis and treatment of germ cell cancer: a report of the second meeting of the European Germ Cell Cancer Consensus group (EGCCCG): part I." *European urology* 53.3 (2008): 478-496.
- [113] Fizazi, K., et al. "Assessing prognosis and optimizing treatment in patients with postchemotherapy viable nonseminomatous germ-cell tumors (NSGCT): results of the sCR2 international study." *Annals of oncology* 19.2 (2007): 259-264.
- [114] Haugnes H.S., Solhaug O., Stenberg J., Hjelle L.V., and Bremnes R.M. 2014. Seminoma patients treated at a minor oncological department during 1986-2010: treatment and outcome, *Anticancer Res*, 34(8):4253-60.

- [115] Aparicio, Jorge, et al. "Risk-adapted management for patients with clinical stage I seminoma: the Second Spanish Germ Cell Cancer Cooperative Group study." *Journal of clinical oncology* 23.34 (2005): 8717-8723.
- [116] Albers, P., et al. "EAU guidelines on testicular cancer: 2011 update." *Actas Urológicas Españolas (English Edition)* 36.3 (2012): 127-145.
- [117] Cummins S., Yau T., Huddart R., Dearnaley D., and Horwich A. 2010. Surveillance in stage I seminoma patients: a long-term assessment, *Eur Urol*, 57(4):673-8.
- [118] Mortensen, Mette Saksø, et al. "A nationwide cohort study of stage I seminoma patients followed on a surveillance program." *European urology* 66.6 (2014): 1172-1178.
- [119] Dieckmann, Klaus-Peter, et al. "Testicular seminoma clinical stage 1: treatment outcome on a routine care level." *Journal of cancer research and clinical oncology* 142.7 (2016): 1599-1607.
- [120] Chau, C., et al. "Treatment outcome and patterns of relapse following adjuvant carboplatin for stage I testicular seminomatous germ-cell tumour: results from a 17-year UK experience." *Annals of Oncology* 26.9 (2015): 1865-1870.
- [121] Tandstad, Torgrim, et al. "The SWENOTECA group: a good example of continuous binational and multidisciplinary collaboration for patients with testicular cancer in Sweden and Norway." *Scandinavian journal of urology* 50.1 (2016): 9-13.
- [122] Oliver RT, Mead GM, Rustin GJ, et al. (2011) Randomized Trial of Carboplatin Versus Radiotherapy for Stage I Seminoma: Mature Results on Relapse and Contralateral Testis Cancer Rates in MRCTE19/EORTC 30982 Study (ISRCTN27163214), *J Clin Oncol*. 2011 Mar 10;29(8):957-62.
- [123] Tandstad, Torgrim, et al. "Management of seminomatous testicular cancer: a binational prospective population-based study from the Swedish norwegian testicular cancer study group." *Journal of Clinical Oncology* 29.6 (2011): 719-725.
- [124] Kollmannsberger, C., et al. "Evolution in management of testicular seminoma: population-based outcomes with selective utilization of active therapies." *Annals of oncology* 22.4 (2010): 808-814.
- [125] Kamba, Tomomi, et al. "Outcome of different post-orchietomy management for stage I seminoma: Japanese multi-institutional study including 425 patients." *International journal of urology* 17.12 (2010): 980-987.
- [126] Haugnes, Hege S., et al. "Seminoma patients treated at a minor oncological department during 1986-2010: treatment and outcome." *Anticancer research* 34.8 (2014): 4253-4260.
- [127] Soper, Margaret S., et al. "Observation versus adjuvant radiation or chemotherapy in the management of stage I seminoma: clinical outcomes and prognostic factors for relapse in a large US cohort." *American journal of clinical oncology* 37.4 (2014): 356-359.
- [128] Kollmannsberger C., Tandstad T., Bedard P.L., Cohn-Cedermark G., Chung P.W., Jewett M.A., Powles T., Warde P.R., Daneshmand S., Protheroe A., Tyldesley S., Black P.C., Chi K., So A.I., Moore

M.J., and Nichols C.R. 2015. Patterns of relapse in patients with clinical stage I testicular cancer managed with active surveillance, *J Clin Oncol*, 33(1):51-7.

[129] Albers, Peter, et al. "Guidelines on testicular cancer: 2015 update." *European urology* 68.6 (2015): 1054-1068.

[130] Albers, Peter, et al. "Randomized phase III trial comparing retroperitoneal lymph node dissection with one course of bleomycin and etoposide plus cisplatin chemotherapy in the adjuvant treatment of clinical stage I Nonseminomatous testicular germ cell tumors: AUO trial AH 01/94 by the German Testicular Cancer Study Group." *Journal of Clinical Oncology* 26.18 (2008): 2966-2972.

[131] Huddart, R. A., et al. "Cardiovascular disease as a long-term complication of treatment for testicular cancer." *Journal of Clinical Oncology* 21.8 (2003): 1513-1523.

[132] Tandstad, Torgrim, et al. "Risk-adapted treatment in clinical stage I nonseminomatous germ cell testicular cancer: the SWENOTECA management program." *Journal of Clinical Oncology* 27.13 (2009): 2122-2128.

[133] Seseke, Sandra, et al. "Long-term clinical outcome in patients with stage-i nonseminomatous germ cell cancer: a critical review of own treatment modalities in a retrospective study." *International braz j urol* 34.6 (2008): 715-724.

[134] Hartmann, J. T., et al. "Long-term effects on sexual function and fertility after treatment of testicular cancer." *British journal of cancer* 80.5-6 (1999): 801.

[135] Weiner, Adam B., Shane M. Pearce, and Scott E. Eggener. "Management trends for men with early-stage nonseminomatous germ cell tumors of the testicle: An analysis of the National Cancer Database." *Cancer* 123.2 (2017): 245-252.

[136] Hinton, Stuart, et al. "Cisplatin, etoposide and either bleomycin or ifosfamide in the treatment of disseminated germ cell tumors: final analysis of an intergroup trial." *Cancer: Interdisciplinary International Journal of the American Cancer Society* 97.8 (2003): 1869-1875.

[137] De Wit, René, et al. "Four cycles of BEP vs four cycles of VIP in patients with intermediate-prognosis metastatic testicular non-seminoma: a randomized study of the EORTC Genitourinary Tract Cancer Cooperative Group." *British journal of cancer* 78.6 (1998): 828.

[138] Clavien, Pierre A., et al. "The Clavien-Dindo classification of surgical complications: five-year experience." *Annals of surgery* 250.2 (2009): 187-196.

[139] Donohue, John P., James M. Zachary, and Barney R. Maynard. "Distribution of nodal metastases in nonseminomatous testis cancer." *The Journal of urology* 128.2 (1982): 315-320.

[140] Møller, Henrik, Anne Prener, and Niels Erik Skakkebxk. "Testicular cancer, cryptorchidism, inguinal hernia, testicular atrophy, and genital malformations: case-control studies in Denmark." *Cancer Causes & Control* 7.2 (1996): 264-274.

- [141] Eberhard, Jakob, et al. "Risk factors for post-treatment hypogonadism in testicular cancer patients." *European journal of endocrinology* 158.4 (2008): 561-570.
- [142] Abouassaly, R., et al. "Sequelae of treatment in long-term survivors of testis cancer." *Eur Urol*, 2011. 60: 516.
- [143] Wiechno, Paweł, et al. "The quality of life and hormonal disturbances in testicular cancer survivors in Cisplatin era." *European urology* 52.5 (2007): 1448-1455.
- [144] Huddart, R. A., et al. "Fertility, gonadal and sexual function in survivors of testicular cancer." *British journal of cancer* 93.2 (2005): 200.
- [145] Pühse, G., et al. "Testosterone deficiency in testicular germ-cell cancer patients is not influenced by oncological treatment." *International journal of andrology* 34.5pt2 (2011): e351-e357.
- [146] Shinn, E. Huh, et al. "Health behaviors and depressive symptoms in testicular cancer survivors." *Urology* 69.4 (2007): 748-753.
- [147] Dahl, Alv A., et al. "Study of anxiety disorder and depression in long-term survivors of testicular cancer." *Journal of Clinical Oncology* 23.10 (2005): 2389-2395.
- [148] Schagen, Sanne B., et al. "Cognitive complaints and cognitive impairment following BEP chemotherapy in patients with testicular cancer." *Acta oncologica* 47.1 (2008): 63-70.
- [149] Pedersen, Anders Degn, et al. "Long-term cognitive function following chemotherapy in patients with testicular cancer." *Journal of the International Neuropsychological Society* 15.2 (2009): 296-301.
- [150] Wefel, Jeffrey S., et al. "A prospective study of cognitive function in men with non-seminomatous germ cell tumors." *Psycho-oncology* 23.6 (2014): 626-633.
- [151] Richiardi, Lorenzo, et al. "Second malignancies among survivors of germ-cell testicular cancer: A pooled analysis between 13 cancer registries." *International journal of cancer* 120.3 (2007): 623-631.
- [152] Fosså, S. D., et al. "Second non-germ cell malignancies after radiotherapy of testicular cancer with or without chemotherapy." *British journal of cancer* 61.4 (1990): 639.
- [153] Wanderås, E. Hoff, S. D. Fosså, and Steinar Tretli. "Risk of subsequent non-germ cell cancer after treatment of germ cell cancer in 2006 Norwegian male patients." *European Journal of Cancer* 33.2 (1997): 253-262.
- [154] Oldenburg, J., et al. "Late relapses of germ cell malignancies: incidence, management, and prognosis." *J Clin Oncol*, 2006. 24: 5503.
- [155] Dieckmann, Klaus-Peter, and Uwe Pichlmeier. "The prevalence of familial testicular cancer: an analysis of two patient populations and a review of the literature." *Cancer: Interdisciplinary International Journal of the American Cancer Society* 80.10 (1997): 1954-1960.

[156] Forman, D., et al. "Familial testicular cancer: a report of the UK family register, estimation of risk and an HLA class 1 sib-pair analysis." *British journal of cancer* 65.2 (1992): 255.